

Aus dem Forschungszentrum Borstel

- Abteilung Klinische Medizin -

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Zabel

Universität zu Lübeck

Multiresistente und extensiv-resistente Tuberkulose in Deutschland

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Barbara Eker

aus Lübeck

Lübeck 2009

1. Berichterstatter/Berichterstatterin: PD Dr. med. Christoph Lange

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: PD. Dr.med. Jens Gieffers

Tag der mündlichen Prüfung: 18.Juni 2009

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 18.Juni 2009

Aus dem Forschungszentrum Borstel

- Abteilung Klinische Medizin -

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Zabel

Universität zu Lübeck

Multiresistente und extensiv-resistente Tuberkulose in Deutschland

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Barbara Eker

aus Lübeck

Lübeck 2009

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Einleitung.....1
1.1	Pathogenese der Tuberkulose.....1
1.2	Epidemiologie der Tuberkulose weltweit.....1
1.3	Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland.....2
1.4	Epidemiologie der MDR-Tuberkulose weltweit.....3
1.5	Epidemiologie der MDR-Tuberkulose in Deutschland.....4
1.6	Epidemiologie der XDR-Tuberkulose weltweit.....4
1.7	Epidemiologie der XDR-Tuberkulose in Deutschland.....5
1.8	Die Problematik der Antibiotikaresistenz.....6
1.9	Manifestation der Tuberkulose.....8
1.9.1	Diagnose der Tuberkulose.....9
1.10	Therapie der Tuberkulose.....11
1.10.1	Therapie der Tuberkulose bei Antibiotikaresistenzen.....12
1.11	Fragestellung und Zielsetzung.....13
1.12	Das TBNET.....14
2	Material und Methoden.....16
2.1	Studiendesign.....16
2.2	Patientenkollektiv und allgemeine Untersuchungskriterien.....16
2.3	Untersuchungskriterien und ihre qualitative Beurteilung.....19
2.3.1	Resistenztestung.....19
2.3.2	Definition des Behandlungserfolges.....20
2.4	Anwendung statistischer Untersuchungsmethoden.....20
3	Ergebnisse.....21
3.1	Allgemeine Ergebnisse.....21
3.2	Vorbehandlung.....23

3.3	Resistenzprofil der Stämme von <i>M. tuberculosis</i>	24
3.4	Vergleichende Ergebnisse von XDR-Tuberkulose- und MDR-Tuberkulose-Patienten.....	26
3.5	Patienten mit MDR-Stämmen von <i>M. tuberculosis</i> mit zusätzlicher Resistenz gegenüber Pyrazinamid und Ethambutol.....	31
3.6	Linezolid in der Therapie der MDR- und XDR-Tuberkulose.....	32
4	Diskussion.....	37
4.1	Die Problematik der Antibiotikaresistenz weltweit.....	37
4.1.1	Allgemeine Betrachtungen.....	37
4.1.2	Ursachen der Antibiotikaresistenz weltweit.....	38
4.2	Ursachen der Antibiotikaresistenz in Deutschland.....	39
4.2.1	Risikofaktor Migrationshintergrund.....	39
4.2.2	Risikofaktor einer unzureichenden Vorbehandlung.....	39
4.3	XDR-Tuberkulose und Behandlungserfolg.....	40
4.4	Therapie der MDR- und XDR-Tuberkulose mit Linezolid.....	45
4.5	Optimierte Therapiekonzepte.....	47
4.5.1	Faktoren für den Behandlungserfolg in Deutschland.....	48
4.5.2	Behandlungsoptimierung in speziellen Zentren.....	49
4.6	Einschränkungen.....	50
4.7	Offene Fragen.....	50
4.8	Fazit.....	52
5	Zusammenfassung.....	55
6	Literaturverzeichnis.....	57
7	Anhang.....	69
8	Danksagung.....	70

9	Lebenslauf.....	72
10	Publikationsverzeichnis.....	74

Verzeichnis der Abkürzungen

Am	Amikacin
ART	Anti-retrovirale-Therapie
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CI	Konfidenzintervall
Cm	Capreomycin
Cs	Cycloserin
CT	Computertomographie
DIN	Deutsches Institut für Normung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOTS	Directly observed therapy short-course
E	Ethambutol
ELISA	Enzyme-linked immuno-sorbent assay
Eto	Ethionamid
FQ	Fluorochinolone
H	Isoniazid

HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
Km	Kanamycin
LTBI	Latente Infektion mit <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Lzd	Linezolid
MDR	Multidrug-resistent
MODS	Microscopic Observation Drug Susceptibility
MRSA	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NUS	Neue Unabhängige Staaten
NAT	Nukleinsäureamplifikations-Technik
NTM	Nicht-tuberkulöse Mykobakterien
PAS	Para-Aminosalicylsäure
PCR	Polymerasekettenreaktion
RKI	Robert-Koch-Institut
R	Rifampizin

Rb	Rifabutin
RNA	Ribonukleinsäure
S	Streptomycin
SD	Standardabweichung
TB	Tuberkulose
TBNET	Tuberculosis Network European Trialsgroup
THT	Tuberkulin-Hauttest
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	World-Health-Organization
XDR	Extensively drug-resistant
Z	Pyrazinamid

1 Einleitung

1.1 Pathogenese der Tuberkulose

Mycobacterium tuberculosis (MTB) ist ein unbewegliches, nicht sporenbildendes, aerobes, stäbchenförmiges Bakterium [1, 2]. Im Jahre 1882 wurde *M. tuberculosis* von Robert Koch als Erreger der Tuberkulose (TB) identifiziert [2]. Für diese Entdeckung wurde ihm 1905 der Nobelpreis für Medizin oder Physiologie verliehen. Der *M. tuberculosis*-Komplex umfasst außerdem: *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canetti*, *M. microti* und *M. pinnipedii* [3, 4]. Neben humanen Infektionen können auch Paarhufer (*M. bovis*), Nagetiere (*M. microti*) und Robben (*M. pinnipedii*) an einer Tuberkulose erkranken [5]. Bakterien, die an ca. 1-5 μm großen Wassertropfen adhärieren, gelangen aus dem Exhalat von Patienten mit einer offenen Lungen-Tuberkulose in die Umgebungsluft und können so eingeatmet werden. In den Alveolen werden die Tuberkulosebakterien von humanen Alveolarmakrophagen aufgenommen. Bei den meisten so Infizierten ist das Immunsystem in der Lage, diese Bakterien abzutöten oder sie permanent in einen dynamischen Ringwall aus mononukleären Zellen, sogenannten Granulomen, abzugrenzen. Ein bislang ungenau definierter Teil infizierter Personen allerdings erkrankt innerhalb weniger Wochen, Monate, Jahre oder sogar erst Jahrzehnte nach der Primärinfektion an einer aktiven Tuberkulose [6, 7].

1.2 Epidemiologie der Tuberkulose weltweit

Die Tuberkulose ist eine der bedeutendsten humanen Infektionskrankheiten weltweit [8]. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (engl. World-Health-Organization-WHO) ist etwa ein Drittel der Weltbevölkerung latent mit *M. tuberculosis* infiziert (engl. latent tuberculosis infection-LTBI) [9]. Schätzungsweise 5 bis 10 Prozent dieser Infizierten erkranken im Laufe ihres Lebens an einer Tuberkulose [10]. Dabei ist das Risiko, an einer manifesten Tuberkulose zu erkranken, in den beiden ersten Jahren nach der Primärinfektion am höchsten [10, 11]. Im Jahr 2006 wurden 9,2 Millionen Tuberkulose-Neuerkrankungen registriert,

davon traten 84 Prozent (7,4 Millionen) in Asien und den afrikanischen Ländern südlich der Sahara auf [12]. Im gleichen Jahr sind ca. 1,7 Millionen Menschen an den Folgen einer Tuberkulose verstorben [12]. Die Inzidenz der Tuberkulose ist in den meisten industrialisierten Staaten rückläufig. In Regionen der Erde mit einer hohen Prävalenz der Humanen Immundefizienzvirus (HIV)-Infektion ist die Inzidenz der Tuberkulose allerdings stark angestiegen. Die HIV-vermittelte Immundefizienz fördert schon in frühen Stadien der HIV-Infektion die Entwicklung einer aktiven Tuberkulose bei bestehender LTBI [13-15].

1.3 Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland

Die Anzahl der Tuberkulose-Neuerkrankungen ist in Deutschland in den letzten Jahren rückläufig [16]. Im Jahre 2007 wurden 5.027 Tuberkulose-Neuerkrankungen registriert, das entspricht einer Inzidenz von 6,1 pro 100.000 Einwohnern [17]. Gegenüber dem Vorjahr hat die Inzidenz um 7,6 Prozent abgenommen [17]. Männer erkrankten etwa 1,6-mal häufiger als Frauen. In der Altersverteilung zeigt sich ein Gipfel bei den 25- bis 29-jährigen. Ein zweiter Gipfel ist bei den über 69-jährigen zu verzeichnen. Fünfundvierzig Prozent der Personen, die aktuell in Deutschland an einer Tuberkulose erkranken, sind im Ausland geboren [18]. Sie stammen überwiegend aus osteuropäischen Ländern. Die Inzidenz bei den ausländischen Staatsbürgern beträgt 24,2 pro 100.000 Einwohner und ist damit 5,3 mal so hoch wie in der deutschen Bevölkerung [19]. Die WHO konzipierte für die Überwachung der Tuberkulose eine sogenannte Directly observed therapy short course (DOTS)-Strategie, die aus fünf Elementen besteht: Staatliche Kontrolle, standardisierte bakteriologische Diagnostik, überwachte Behandlung und kontinuierliche Medikamenteneinnahme. Diese Maßnahme hat zu einem weltweiten Fortschritt in der Bekämpfung der Tuberkulose geführt [20]. Die DOTS-Strategie ist alleine nicht ausreichend, um das Ziel eine annähernd tuberkulosefreie Welt bis 2015 zu erreichen [21].

1.4 Epidemiologie der MDR-Tuberkulose weltweit

Die Bemühungen um eine Kontrolle der Tuberkulose werden in vielen Ländern durch das Auftreten Antibiotika-resistenter Stämme von *M. tuberculosis* erschwert. Die multiresistente (engl. multidrug-resistant, MDR)-Tuberkulose ist als Resistenz gegenüber den beiden potentesten zwei Erstlinienmedikamenten, die für die Behandlung der Tuberkulose zur Verfügung stehen, Isoniazid (H) und Rifampizin (R) definiert [22]. Über das Auftreten von MDR-Tuberkulose wird in über 90 Ländern berichtet [23]. Dabei variieren Angaben zur Inzidenz der MDR-Tuberkulose zwischen 0 und 14 Prozent [24, 25]. Die Rate der Stämme von *M. tuberculosis* mit einer Multiresistenz ist in den Ländern der Neuen Unabhängigen Staaten (NUS), Israel und einigen Regionen Chinas höher als 6 Prozent [26-28] (s. Abb. 1).

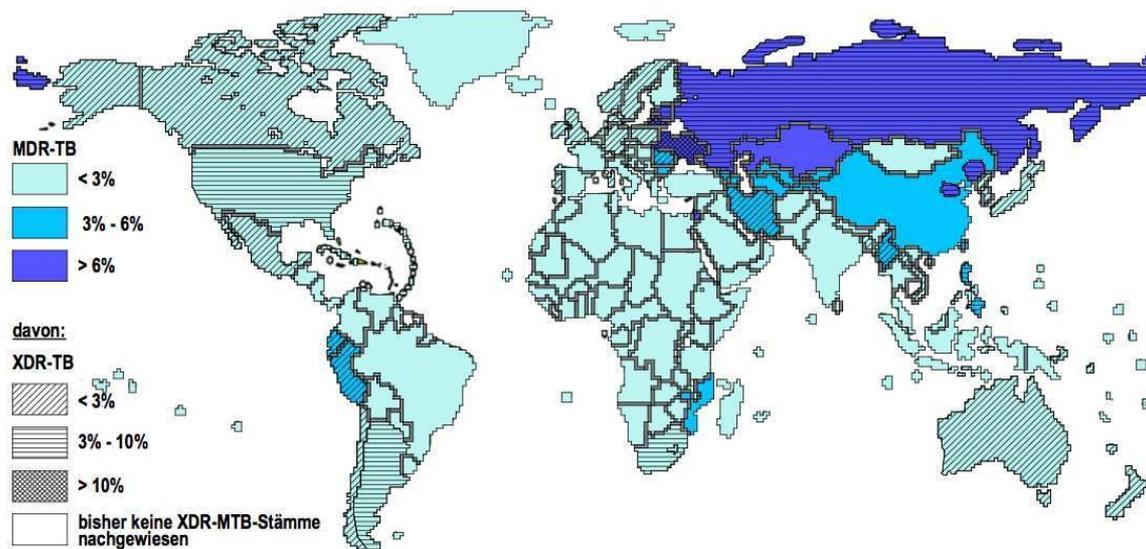


Abb. 1: Weltweites Auftreten der Tuberkulose mit multiresistenten (MDR; farbig)- und extensiv-resistenten (XDR; schraffiert)- Stämmen von *M. tuberculosis* (Modifiziert nach WHO 2008 und [24-29]).

Aktuell sind weltweit etwa 425.000 Menschen an einer MDR-Tuberkulose erkrankt, von denen ca. 180.000 Personen bereits zuvor eine Antibiotika-Therapie gegen *M. tuberculosis* erhalten hatten [25]. Die Ursachen für die Entwicklung von MDR-*M. tuberculosis*-Stämmen sind vielschichtig. Begünstigt werden Antibiotikaresistenzen durch unzureichende Infrastruktur, fehlende kontinuierliche Verfügbarkeit potenter

Medikamente sowie durch Vorbehandlungen. In einigen Regionen der Welt, hauptsächlich im südlichen Afrika, ist die HIV-Koinfektion der bedeutendste Faktor für die Ausbreitung Antibiotika-resistenter Stämme von *M. tuberculosis* [30-32]. In anderen Regionen, beispielsweise in den Ländern der NUS, ist eine Vorbehandlung der bedeutenste Faktor für die Entwicklung Antibiotika-resistenter Stämme von *M. tuberculosis*. Migranten aus diesen Ländern tragen ein höheres Risiko an einer MDR-Tuberkulose zu erkranken [16, 19, 33, 34].

1.5 Epidemiologie der MDR-Tuberkulose in Deutschland

Nachdem die Anzahl der MDR-Fälle einer Tuberkulose über mehrere Jahre kontinuierlich angestiegen war, ist im Jahr 2006 erstmals eine Abnahme Antibiotika-resistenter Stämme von *M. tuberculosis* zu beobachten [16]. Im Jahr 2006 hatten von 3.501 Patienten in Deutschland, von denen Resistenzdaten verfügbar waren, 78 (2,2 Prozent) Patienten eine Infektion mit MDR-Stämmen von *M. tuberculosis* [16]. Bezüglich der Resistenzentwicklung besteht ein Zusammenhang mit dem Geburtsland und dem Status der Vorbehandlung. Bei nicht vorbehandelten, in Deutschland geborenen Patienten mit einer Tuberkulose, lag der Anteil von MDR-*M. tuberculosis*-Stämmen in allen Geburtskohorten bei 0,6 Prozent. Dagegen lag der Anteil bei im Ausland Geborenen 5-mal so hoch, bei 4,2 Prozent. Bei Patienten, die aus den NUS stammten, lag der Anteil der MDR-*M. tuberculosis*-Stämme im Vergleich sogar mit 16,8 Prozent etwa 28 mal so hoch wie bei Patienten, die in Deutschland geboren waren [16].

1.6 Epidemiologie der XDR-Tuberkulose weltweit

Im März 2006 wurde das erste Mal über das Auftreten von Fällen mit extensiv antibiotika-resistenten (engl. extensively-drug resistant, XDR)-Tuberkulose-Stämmen von *M. tuberculosis* durch das Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und die WHO berichtet [29, 35]. Die Definition der XDR-Tuberkulose wurde im Oktober 2006 von der WHO festgelegt, um damit MDR-*M. tuberculosis*-Stämme zu definieren, die neben der Resistenz gegenüber Isoniazid

und Rifampizin außerdem gegen ein Fluorochinolon und zumindest einem der injizierbaren Zweitlinienmedikamente aus der Gruppe der Aminoglykoside (Amikacin, Capreomycin und Kanamycin) resistent sind [36, 37]. Im Jahr 2006 wurde die Weltöffentlichkeit durch einen Bericht über einen Ausbruch von XDR-Tuberkulose in einem Krankenhaus in KwaZulu-Natal, einer südafrikanischen Provinz mit einer hohen HIV-Prävalenz, alarmiert. Dort verstarben 52 von 53 HIV-seropositiven Patienten, die mit einem XDR-*M. tuberculosis*-Stamm infiziert waren. Die mediane Überlebenszeit der Erkrankten betrug nur 16 Tage nach Diagnosestellung [31]. XDR-Tuberkulose wird bislang in über 49 Ländern weltweit beobachtet und ist signifikant mit einem schlechteren Behandlungserfolg als bei der MDR-Tuberkulose verbunden [35, 38, 39]. In den USA lag der Anteil der XDR-Tuberkulose-Fälle, bezogen auf alle MDR-Fälle, bei 4 Prozent. In Litauen, einem Land mit einer der höchsten Inzidenzen von MDR-Tuberkulose weltweit, liegt der Anteil der XDR-Tuberkulose-Fälle bei 19 Prozent [29] (s. Abb.1). In Italien und Deutschland wurden in den Jahren 2003 bis 2006 in einer Studie ca. 3.000 Patienten mit einer Tuberkulose näher untersucht. Unter den Erkrankten fanden sich 0,4 Prozent mit einem XDR-*M. tuberculosis*-Stamm [40].

1.7 Epidemiologie der XDR-Tuberkulose in Deutschland

Im Gegensatz zu diesen Ländern ist die Anzahl von XDR-Tuberkulose-Fällen in Deutschland mit ca. 0,2 Prozent der Gesamtfälle relativ gering [41]. So finden sich Fälle mit XDR-*M. tuberculosis*-Stämmen überwiegend bei Personengruppen, die einen Migrationshintergrund haben und in ihren Heimatländern, vorwiegend den Ländern der NUS, bereits gegen eine Tuberkulose behandelt wurden [42]. Welche Rolle eine Koinfektion mit dem HI-Virus für die Entwicklung einer Tuberkulose mit XDR-*M. tuberculosis*-Stämmen spielt, wurde bislang nicht untersucht.

In Deutschland wird der Anteil der Koinfektionen im Rahmen der allgemeinen Meldepflicht nicht erfasst. Genauere Kenntnisse über Risikofaktoren für eine XDR-Tuberkulose in Deutschland liegen bislang nicht vor.

1.8 Die Problematik der Antibiotikaresistenz

Medikamentenresistenzen sind schon kurze Zeit nach der Einführung des Streptomycins (S) im Jahre 1944 beobachtet worden [43]. Nach der Zulassung von Para-Aminosalicylsäure (PAS) 1948 [44] folgten 1952 mit Isoniazid (H), 1955 Pyrazinamid (Z), 1961 Ethambutol (E) und 1966 Rifampicin (R), die noch heute hauptsächlich verwendeten Erstlinienmedikamente. Seit 42 Jahren sind keine weiteren Erstlinienmedikamente für die Therapie der Tuberkulose mehr zugelassen worden. Medikamente mit antimykobakterieller Wirksamkeit, wie Moxifloxacin und Linezolid, wurden nicht zur Therapie der Tuberkulose entwickelt [41]. Weltweit wird eine starke Zunahme der Resistenzen gegenüber den Erstlinienmedikamenten für die Tuberkulose-Behandlung beobachtet [45, 46]. Die WHO unterscheidet zwischen einer Resistenz bei einer Neuinfektion eines Patienten, der niemals oder kürzer als 1 Monat mit Antibiotika gegen Tuberkulosebakterien behandelt worden ist, und einer Resistenz bei Patienten mit einer Therapie über mindestens 1 Monat. Die erfolgreiche Behandlung der Tuberkulose setzt ein frühzeitiges Erkennen einer Medikamentenresistenz voraus. Daher sollte vor Einleitung einer Therapie eine bakteriologische Diagnosesicherung angestrebt werden. Dies ist mit Hilfe einer Tuberkulose-Kultur mit anschließender Resistenztestung möglich. Anhand der Ergebnisse einer Empfindlichkeitstestung am isolierten *M. tuberculosis*-Stamm kann eine für den Erreger angepasste Therapie durchgeführt werden. Bei Wildstämmen treten in einer Population von Tuberkulosebakterien natürlicherweise Resistenzen gegenüber Isoniazid mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 auf 10^6 und gegenüber Rifampizin mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 auf 10^8 Bakterien auf. Die rechnerische Wahrscheinlichkeit einer Resistenz gegenüber beiden Medikamenten beträgt daher 1 auf 10^{14} Bakterien. Fehler in der medikamentösen Behandlung von Patienten mit sensiblen, aber auch resistenten *M. tuberculosis*-Stämmen können neue Resistenzen induzieren bzw. das Ausmaß der Resistenz steigern [47]. Um die genetische Varianz der resistenten Stämme zu überprüfen, werden molekular-genetische Untersuchungen durchgeführt. In der epidemiologischen Forschung hat sich in den vergangenen Jahren als gebräuchlichste und verlässlichste Methode für die Typisierung von *M. tuberculosis* das Fingerprinting mittels der IS6110 DNA-fingerprint-Technik bewährt [48].

Das IS6110-Element ist ein repetitives DNA-Element, das in einer oder mehreren Kopien an variablen Stellen des Genoms eingebaut sein kann und somit die charakteristische Identifizierung mykobakterieller Klone ermöglicht sowie deren Verwandtschaftsbeziehungen aufdecken kann. Einer dieser Genotypen ist der Beijing-Genotyp, der 1995 zuerst in China und einigen Nachbarländern identifiziert werden konnte [49]. Mittlerweile wird sein Auftreten weltweit beobachtet, insbesondere aber in den Ländern der NUS und Teilen Asiens [49, 50]. Es konnte wiederholt gezeigt werden, dass der Beijing-Genotyp häufig mit dem Auftreten von Antibiotika-resistenten *M. tuberculosis* Stämmen assoziiert ist [51, 52]. In Deutschland konnte bei 38,8 Prozent der Antibiotika-resistenten MDR-Stämme der Beijing-Genotyp isoliert werden [53]. Der Behandlungserfolg der Patienten ist stark vom Ausmaß der Medikamentenresistenz abhängig und umso ungünstiger, je ausgeprägter diese ist [40, 42] (s. Tab. 1).

Tabelle 1: Definitionen der Resistenztypen bei der Tuberkulose.

H = Isoniazid; R = Rifampizin; S = Streptomycin.

Resistenztyp	Definition	Kommentar
Monoresistenz	Resistenz gegen ausschließlich eines der fünf (Erstlinien-) Medikamente, meist H	Behandlung unproblematisch; verlängerte Behandlungsdauer
Polyresistenz	Resistenz gegenüber mindestens zwei Erstlinienmedikamenten, meist H und S betreffend	Behandlung meist noch unproblematisch; in Abhängigkeit von der Anzahl der nicht wirksamen Medikamente, verlängerte Behandlungsdauer
MDR „multidrug-resistance“	Resistenz gegenüber zumindest H und R	Behandlungserfolg eingeschränkt je nach Ausmaß des Lungenbefalls. Behandlungserfolge mit kombinierter medikamentöser und gegebenenfalls operativer Therapie in >70 Prozent möglich
XDR „extensively drug-resistance“	Resistenz gegenüber H und R, einem Fluorchinolon und mindestens einem injizierbaren Medikament (Amikacin, Capreomycin, Kanamycin)	Behandlungserfolg hochgradig eingeschränkt; Behandlungserfolg < 70 Prozent der Fälle

1.9 Manifestation der Tuberkulose

In der überwiegenden Zahl der Fälle bleibt die Tuberkulose auf die Lunge beschränkt. Es folgt an zweiter Stelle die Lymphknoten-Tuberkulose. Weitere Formen der extrapulmonalen Tuberkulose betreffen die Pleura und das Urogenitalsystem. Eher selten findet sich eine Beteiligung von Skelett, Gastrointestinaltrakt und zentralem Nervensystem [16]. Bei einer manifesten aktiven Lungen-Tuberkulose sind die häufigsten klinischen Symptome eher unspezifisch und bestehen aus Husten, Fieber, Schüttelfrost, Inappetenz, Nachtschweiß

und Gewichtsverlust [54]. Charakteristische Symptome können bei einer Tuberkulose-Erkrankung auch gänzlich fehlen. Die Symptome entwickeln sich in der Regel langsam über Wochen bis Monate.

1.9.1 Diagnose der Tuberkulose

Die Diagnose der akuten Tuberkulose beruht auf klinischen, radiologischen und mikrobiologischen Untersuchungsmethoden. Goldstandard ist unverändert der kulturelle Nachweis von Tuberkulose-Bakterien in Flüssigmedien (ca. 2-4 Wochen) oder Festmedien (ca. 3-5 Wochen). Auch der Erfolg der Therapie kann verlässlich nur durch die kulturelle Überprüfung gesichert werden [55, 56].

Das konventionelle Röntgen-Thorax-Bild in zwei Ebenen sollte umgehend bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer pulmonalen Tuberkulose angefertigt werden.

Radiologische Veränderungen sind deutlich mit dem Immunstatus des Patienten assoziiert [57]. Sie sind oft nicht spezifisch und können sehr variieren, andere pneumonische Krankheitsbilder imitieren oder auch gänzlich fehlen. Kein konventionelles Röntgen-Thorax-Bild oder Computertomographie (CT)-Bild ist pathognomonisch für die Tuberkulose. Als typische Befunde finden sich im konventionellen Röntgen-Thorax unscharf abgegrenzte Lungeninfiltrationen mit kavernösen Einschmelzungen, vor allem in den Oberlappen, bilaterale Infiltrate und Kalzifikationen durch alte abgeheilte Läsionen. Die CT ist sensitiver als das Röntgenbild [58] und wird eingesetzt, wenn Röntgen-Thorax und Klinik eine Diskrepanz aufweisen. Zur Diagnostik der Tuberkulose wird Untersuchungsmaterial mittels mikroskopischer Diagnostik und Kulturanlage (Fest- und Flüssignährböden) untersucht [59]. Die mikroskopische Untersuchung nach Ziehl-Neelsen oder Kinyoun gefärbten Sputumproben hat eine Sensitivität von ca. 50 Prozent. Eine Abgrenzung zu nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM) ist mikroskopisch nicht möglich. Bei fehlendem mikroskopischem Nachweis von säurefesten Stäbchen wird eine Probe erst nach 6 bis 8 Wochen als kulturell negativ gewertet. Mit Hilfe der

Nukleinsäureamplifikations-Technik (NAT) (z.B. Polymerasekettenreaktion-PCR) gelingt innerhalb von 1 bis 2 Tagen der Direktnachweis *M. tuberculosis* spezifischer Nukleinsäuren. Eine Resistenztestung ist bei kulturellem Nachweis von *M. tuberculosis* immer erforderlich. In Deutschland erfolgt von jedem Erstisolat eines *M. tuberculosis*-Stammes eine Resistenzbestimmung. Wenn nach zweimonatiger Therapie noch immer *M. tuberculosis* in Proben nachweisbar ist, sollte eine Wiederholung der Prüfung durchgeführt werden. Hierzu wird als Referenzmethode zur Empfindlichkeitsprüfung die konventionelle Proportionsmethode auf Löwenstein-Jensen-Medium (DIN 58943-8) angewandt [60]. Allerdings sind erste Ergebnisse bei dieser Methode erst nach 3 bis 4 Wochen Bebrütungszeit zu erwarten. Für eine rasche Identifizierung stehen heute ausreichend evaluierte Flüssigkultursysteme zur Verfügung, mit denen schnellere Ergebnisse innerhalb von 7 bis 10 Tagen erzielt werden können [61, 62]. Die genetische Basis ist bei vielen Antibiotika bereits bekannt (s.Tab. 2). Bei diesen Medikamenten kann man mit molekulartechnischen Methoden ein deutlich schnelleres Ergebnis, in der Regel nach 1 bis 2 Tagen, erhalten. Kommerziell erhältlich sind ausreichend evaluierte Schnelltestsysteme lediglich für die Analyse der Resistenz gegenüber Rifampizin bzw. Isoniazid und Rifampizin (INNO-LiPa Rif.TB [Innogenetics]; Geno-Type® MTBDR plus [HAIN-Life-science] [63, 64]. Die Tuberkulose-Stämme müssen jedoch mit einer konventionellen Sensibilitätstestung nachuntersucht werden, da mit diesen Methoden nicht alle Resistenzen erfasst werden können. Ein weiteres neues Verfahren, um die Untersuchungszeiten der Resistenzbestimmung zu verkürzen, ist die „microscopic-observation-drug-susceptibility“ (MODS)-Technik [65]. Mit diesem Verfahren können Antibiotikaresistenzen in Flüssigkultur frühzeitig detektiert werden [66]. Aufgrund der vergleichsweise geringen Kosten bietet sich diese Technik zur Anwendung in Regionen mit hoher Tuberkulose-Inzidenz, aber niedrigen Ressourcen im Gesundheitswesen an.

Tabelle 2: Gentechnische Basis der Resistenz von *Mycobacterium tuberculosis* gegenüber einzelnen Antituberkulotika. H = Isoniazid; R = Rifampizin; S = Streptomycin.

Medikament	Gen	Genfunktion	Häufigkeit der Resistenz (%)
H	<i>katG</i>	Katalase-Peroxidase	Ca. 40-60
	<i>inhA</i>	Enoyl-Acyl-Carrier-Protein-(acp-)	Ca. 25
	<i>aphC</i>	Reduktase	Ca. 10
	<i>kasA</i>	Alkyl-Hydroxid-Reduktase	Unbekannt
R	<i>rpoB</i>	b-Ketyl-Acyl-Carrier-Protein-Synthetase	Ca. 95
Z	<i>pncA</i>	β -Untereinheit der RNA-Polymerase	Ca. 95
S	<i>rpsL</i>	Pyrazinamidase	Ca. 60
	<i>rrs</i>	Ribosomales S12-Protein	Ca. 20
E	<i>embCAB</i>	16S-rRNA	Ca. 60
Amikacin/ Kanamycin	<i>rrs</i>	Arabinosyl-Transferase	Ca. 60
Capreomycin		16S-rRNA	Ca. 20
	<i>rrs</i>		Ca. 90
Fluorochinolone	<i>tlyA</i>	16S-rRNA	Unbekannt
	<i>gyrA</i> ,	rRNA-Methyltransferase	Ca. 80-90
	<i>gyrB</i>	DNA-Gyrase	

1.10 Therapie der Tuberkulose

Die unkomplizierte Tuberkulose lässt sich seit der Einführung einer intensivierten antibiotischen Kombinationstherapie erfolgreich behandeln. In Deutschland liegt der Therapieerfolg heute bei annähernd 80 Prozent [16]. Um eine Resistenzentwicklung zu vermeiden, sollte eine aktive Tuberkulose anfänglich mit einer Kombinationstherapie aus vier Substanzen behandelt werden [67]. Die Klassifikation der Medikamente, die für die Behandlung der Tuberkulose zur Verfügung stehen und deren Effizienz, ist in Tab. 2 dargestellt. In der Initialphase sollte zunächst über einen Zeitraum von 2 Monaten eine Kombinationstherapie unter Einschluss aller Erstlinienmedikamente (Isoniazid, Rifampizin, Pyrazinamid, Ethambutol) erfolgen [68]. Im Anschluss an die Initialphase schließt sich eine vier-

monatige Kontinuitätsphase, bestehend aus einer täglichen 2-fach-Therapie mit Isoniazid und Rifampizin, an. Liegen nach einer zweimonatigen Initialphase keine positiven kulturellen Befunde mehr vor und zeigt sich auch klinisch und radiologisch ein rückläufiger Befund, reicht eine Therapiedauer von 6 Monaten aus. Um ein Therapieversagen, Rückfälle und auch Fälle mit therapieinduzierter Medikamentenresistenz zu reduzieren, empfiehlt die WHO die Therapie der Tuberkulose direkt zu überwachen (DOT) [69, 70].

1.10.1 Therapie der Tuberkulose bei Antibiotikaresistenzen

Für eine erfolgreiche Therapie der MDR-Tuberkulose sollten möglichst 4 bis 6 Medikamente mit nachgewiesener Wirksamkeit verabreicht werden [67]. Unter der Therapie mit Zweitlinienmedikamenten ist vergleichsweise häufiger mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu rechnen. Die Behandlungszeit sollte mindestens 18 Monate über den Zeitpunkt der kulturellen Negativierung hinaus, bei ausgeprägter pulmonaler Schädigung sogar bis zu 24 Monate, betragen [35]. Bisher liegen keine kontrollierten Studien zur Therapie mit Reservemedikamenten vor. Für viele Medikamente, die in der Therapie der MDR- und XDR-Tuberkulose verwendet werden, gibt es keine Zulassung für diese Indikation.

Tabelle 3: Klassifikation der Medikamente in der Tuberkulose-Therapie und ihre Wirksamkeit (Modifiziert nach [71]).

Gruppe 1: oral verfügbare Erstlinienmedikamente Ethambutol, Isoniazid, Pyrazinamid, Rifampizin
Gruppe 2: Injizierbare Medikamente Amikacin, Capreomycin, Kanamycin, Streptomycin
Gruppe 3: Fluorochinolone Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Ofloxacin
Gruppe 4: Zweitlinienmedikamente Cycloserin, Ethionamid, Para-Aminosalicylsäure
Gruppe 5: Drittlinienmedikamente Amoxicillin/Clavulansäure, Clarithromycin, Linezolid, Rifabutin

1.11 Fragestellung und Zielsetzung

Jährlich werden in Deutschland durch das Robert-Koch-Institut (RKI), das Bundesinstitut für Infektionskrankheiten und nicht übertragbare Krankheiten, epidemiologische Daten über das Auftreten und den Verlauf der Tuberkulose erhoben [72]. Es gibt bislang in Deutschland keine Angaben zur MDR-Tuberkulose. Daten über MDR-Tuberkulose-Fälle werden lediglich für *in vitro* Erstlinienmedikamenten-Resistenzen gegenüber Isoniazid und Rifampizin, Ethambutol, Pyrazinamid und das injizierbare Antibiotikum Streptomycin erhoben. Daten zur Resistenz der weiteren Zweit- und Drittlinienmedikamente, die für die Behandlung der Tuberkulose zur Verfügung stehen, gibt es bislang nicht. Die Herkunftsländer der Patienten mit MDR-Stämmen von *M. tuberculosis* sind nicht

bekannt. Es ist nicht bekannt, ob die Patienten eine Vorbehandlung wegen einer früheren Tuberkulose hatten, und es gibt keine Angaben zu den in der Behandlung verwendeten Medikamenten. Daten über den Behandlungserfolg dieser Personengruppen sind ebenfalls nicht verfügbar. Bislang liegen noch keine Daten über die Resistenzprofile der *M. tuberculosis*-Stämme von Patienten mit einer MDR- oder XDR-Tuberkulose in Deutschland vor. Erst für das Jahr 2009 wird das RKI auch diese Punkte in seine epidemiologische Datenerhebung aufnehmen.

Folgende Aspekte standen aus diesem Grund im Mittelpunkt meiner Untersuchungen:

1. Die Epidemiologie der MDR- und XDR-Tuberkulose in Deutschland:
 - Wie viele Patienten gibt es in Deutschland, die an einer MDR- oder XDR-Tuberkulose erkrankt sind.
 - Aus welchen Ländern stammen die Patienten.
 - Hatten die Patienten eine Vorbehandlung und wenn, gibt es Angaben über die zuvor verabreichten Medikamente.
 - Gibt es in Deutschland Risikofaktoren für die Entwicklung einer MDR- und XDR-Tuberkulose.
2. Wie war das Resistenzspektrum der Stämme von *M. tuberculosis* gegenüber allen Antibiotika, die derzeit für die Behandlung der Tuberkulose zur Verfügung stehen.
3. Welche Therapieoptionen gibt es in Deutschland für die Therapie der MDR- und XDR-Tuberkulose. Dabei waren von besonderem Interesse die eingesetzten Medikamente, die Behandlungsdauer und der Behandlungserfolg.

1.12 Das TBNET

Das TBNET (engl. Tuberculosis Network European Trialsgroup) wurde 2006 von einer Gruppe von Pulmologen, Epidemiologen und Infektiologen gegründet (www.tb-net.org). In diesem Netzwerk haben sich hauptsächlich in Europa tätige

Klinikärzte, Mikrobakteriologen, Mykobakteriologen und Epidemiologen, deren Forschungsschwerpunkte auf dem Gebiet der Tuberkulose und anderer mykobakterieller Erkrankungen liegen, zusammengeschlossen. Ziel des TBNET ist es, die klinische Forschung auf dem Gebiet der Tuberkulose zu unterstützen und gemeinsam neue effiziente Strategien zur Bekämpfung der Tuberkulose zu erarbeiten. Im Rahmen dieses Studienverbundes hat es in den letzten 2 Jahren mehrere Studien zur Entwicklung und Behandlung der MDR-Tuberkulose und XDR-Tuberkulose in Europa gegeben [40, 42, 73-75].

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese Studie wurde retrospektiv an Krankenhäusern innerhalb des TBNET in Deutschland durchgeführt. Die im TBNET zusammengeschlossenen Kliniken sind überwiegend auf die Behandlung von Tuberkulose-Erkrankungen spezialisiert. Im Frühjahr 2007 wurden Ärzte an den entsprechenden Kliniken angeschrieben und gefragt, ob im Zeitraum 2004 bis 2006 Patienten mit einer Antibiotika-resistenten *M. tuberculosis*-Infektion in diesen Kliniken behandelt wurden.

Für die Datenerhebung wurde ein standardisierter elektronischer Fragebogen konzipiert, in den die klinischen Ergebnisse aus den Original-Krankenakten von beteiligten Ärzten an kooperierenden Kliniken eingetragen wurden.

2.2 Patientenkollektiv und allgemeine Untersuchungskriterien

Die Daten wurden für stationär behandelte Patienten mit einer *M. tuberculosis*-Infektion im Zeitraum vom 01. Januar 2004 bis 31. Dezember 2006 an 27 Kliniken erhoben (s. Abb. 2).



Abb. 2: Geographische Verteilung der 27 Kliniken, an denen die Datenerhebung erfolgte.

Dieser anonymisierte Fragebogen war in mehrere Kategorien unterteilt:

- Demographie (Alter, Geschlecht, Geburtsland einschließlich der Provinz, Aufenthaltsstatus),
- HIV-Status (HIV-Test angeboten, durchgeführt, Testergebnis, CD4-Diagnose, Beginn einer evtl. Behandlung mit einer Anti-retroviralen-Therapie (ART) und Benennung welches ART-Regime angewandt wurde). Das Ergebnis des HIV-Testes wurde als positiv bewertet, wenn im Enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA) und im Western-blot HIV-Antikörper nachgewiesen wurden oder HIV-Nukleinsäure in der PCR amplifiziert werden konnte,
- Vorgeschichte (Dauer der Vorbehandlung - mindestens > 1 Monat -, Zeitpunkt der Vorbehandlung, eingesetzte Medikamente in der Vorbehandlung, chirurgische Intervention, Überwachung der Therapie unter DOTS),
- Erkrankungsanamnese (Ersterkrankung, Reaktivierung),
- Organmanifestation (pulmonale Tuberkulose, extrapulmonale Tuberkulose),
- Diagnostik (radiologische Veränderungen der Lunge, mikrobiologischer Status, Ergebnisse der Sputum- und Kulturuntersuchungen, Konversion der Sputum-Mikroskopie und Sputum-Kultur),
- Resistenzlage (getestete Medikamente: Amikacin, Capreomycin, Cycloserin, Ethambutol, Ethionamid, Fluorochinolone, Isoniazid, Kanamycin, Linezolid, Para-Aminosalicylsäure, Pyrazinamid, Rifabutin, Rifampizin, Streptomycin),
- Datum der Diagnosestellung einer MDR-Tuberkulose und Therapiebeginn,
- Dokumentation des letzten Patientenkontaktes,
- Therapie (Klinik, Dauer des Klinikaufenthaltes, zur Therapie eingesetzte Medikamente, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Behandlungsdauer),
- Klassifikation in MDR-Tuberkulose oder XDR-Tuberkulose,
- Behandlungserfolg, (Heilung, vollständige Behandlung, Behandlungsabbruch, Behandlungsunterbrechung, Versagen der Therapie, Tod),
- Prozentualer Anteil der MDR- und XDR-Tuberkulose-Fälle an der Gesamtzahl der Tuberkulose-Erkrankungen pro Krankenhaus.

2.3 Untersuchungskriterien und ihre qualitative Beurteilung

2.3.1 Resistenztestung

Die Sensibilitätstestung der Erst- und Zweitlinienmedikamente erfolgte nach den von der WHO vorgeschriebenen Richtlinien in darauf spezialisierten, qualitätsgesicherten Laboratorien, in den supranationalen Tuberkulose Referenzzentren in Borstel (Nationales Referenzzentrum) und in Gauting [76]. Die Resistenztestung der Erstlinienmedikamente wurde mit dem nicht-radiometrischen BACTEC™ MGIT 960™ (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD, USA) durchgeführt. Für die Resistenztestung der Zweitlinienmedikamente wurde die Methode nach Löwenstein-Jensen angewandt [60, 77] (s. Abb. 3). Auf festen Nährböden sind die charakteristischen Kolonien nach 3 bis 4 Wochen zu erkennen.

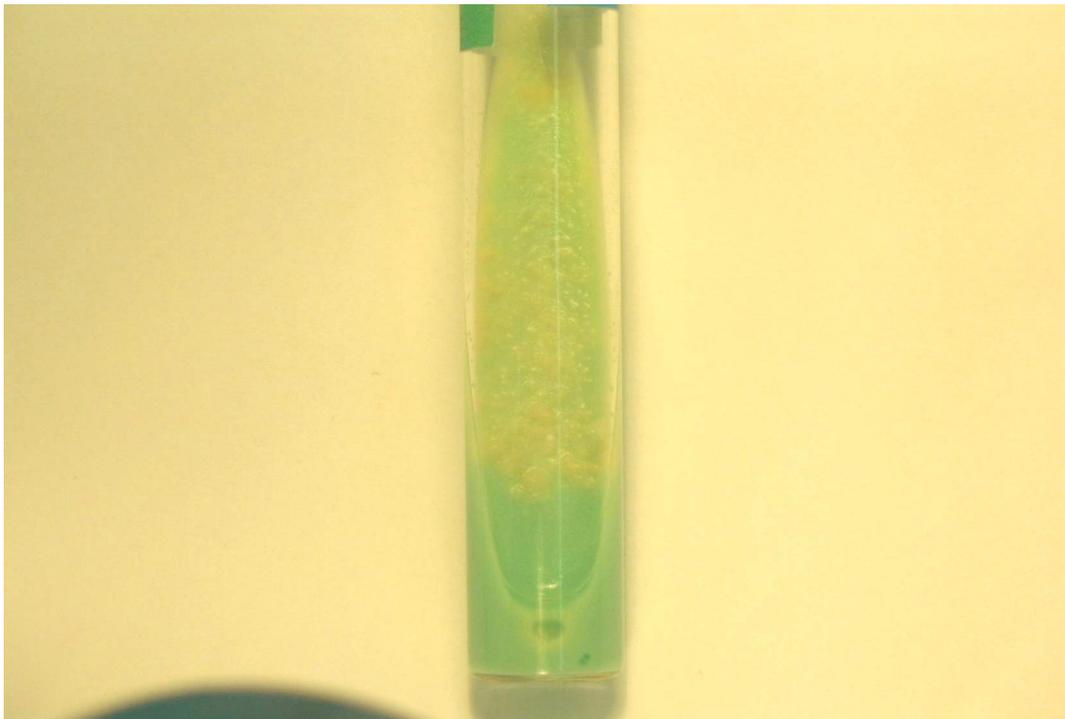


Abb. 3: *M. tuberculosis* auf Löwenstein-Jensen Medium (Quelle: PD Dr. Elvira Richter, Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Borstel).

2.3.2 Definition des Behandlungserfolges

Der Behandlungserfolg wurde nach den Kriterien von Laserson definiert [78]. Als „geheilt“ galt ein Patient mit einer MDR-Tuberkulose, wenn eine anhaltende Kulturkonversion von 5 negativen *M. tuberculosis*-Kulturen über 12 Monaten des Behandlungszeitraumes bei einer kontinuierlichen medikamentösen Behandlung ohne dokumentiertes Therapieversagen erreicht wurde. Hatte ein Patient mit einer MDR-Tuberkulose weniger als 5 negative Kulturen in den letzten 12 Monaten des Behandlungszeitraumes, wurde die Therapie als „beendet“, der Patient aber nicht als „geheilt“ angesehen. Als „Therapieverzögerung“ galt, wenn ein Patient mit einer MDR-Tuberkulose die Behandlung für 2 Monate oder mehr unterbrochen hatte, ohne nähere Angaben zu Gründen der Unterbrechung. Als „transferred out“ wurde ein Patient mit einer MDR-Tuberkulose gewertet, der in eine andere Behandlungseinheit überwiesen wurde und dessen Behandlungsergebnis unbekannt war.

2.4 Anwendung statistischer Untersuchungsmethoden

Die Behandlungsergebnisse der erfolgreich behandelten Patienten wurden mit denen verglichen, die die Therapie unterbrochen hatten, deren Behandlungserfolg unbekannt war und Patienten, die sich noch in Behandlung befanden. Die Daten des Behandlungserfolges wurden mit dem χ^2 -Unabhängigkeitstest (Vierfeldertest) analysiert beziehungsweise mit dem Fishers's Exakt Test bei geringerem Stichprobenumfang. Der Behandlungserfolg wurde anhand des log rank Tests mit der Kaplan-Meier-Kurve bestimmt. Die logistische Regressionsanalyse wurde für die Multivarianzanalyse benutzt. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als signifikanter Unterschied gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

An 27 Kliniken, die sich im Rahmen des TBNET-Deutschlands zusammengeschlossen haben, fanden sich im Zeitraum vom 1. Januar 2004 bis zum 31. Dezember 2006 4.557 kulturell gesicherte Fälle einer Infektion mit *M. tuberculosis*. Das entspricht 37 Prozent aller Tuberkulose-Fälle in Deutschland in diesem Zeitraum. Einhundertvierundachtzig (4 Prozent) dieser Fälle hatten eine *in vitro* Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampizin und erfüllten damit die Definition einer MDR-Tuberkulose. Diese 184 Fälle repräsentieren 65 Prozent aller MDR-Tuberkulose-Fälle, die im Zeitraum von 2004 bis 2006 für Deutschland gemeldet wurden [16, 72, 79].

Zusätzlich fanden sich unter den 184 Patienten 7 Erkrankte (3,8 Prozent), die neben einer Isoniazid- und Rifampizin-Resistenz eine Resistenz gegenüber jeglichen Fluorochinolonen und mindestens einem der drei injizierbaren Medikamente Amikacin, Capreomycin und Kanamycin aufwiesen und damit die Definition der XDR-Tuberkulose erfüllten.

Die Altersverteilung reichte von 1 bis 84 Jahren, wobei das mittlere Alter der weiblichen Personen bei 28 Jahren und der männlichen Personen bei 39 Jahren lag. Männliche Personen erkrankten deutlich häufiger als weibliche Personen. In unserem Kollektiv waren 139 männliche Personen (76 Prozent) und 54 weibliche Personen (24 Prozent) erkrankt.

Bei 142/177 (80 Prozent) MDR-Patienten und 4/7 (57 Prozent) XDR-Patienten wurde ein HIV-Test durchgeführt. Die Testergebnisse zeigten, dass 7 Patienten mit einer MDR-Tuberkulose (4,9 Prozent) HIV-1-positiv waren.

Alle Patienten mit einer XDR-Tuberkulose hatten einen negativen HIV-1 Serostatus.

Abbildung 4 zeigt die Herkunftsländer der 184 Patienten aus dem Untersuchungskollektiv.

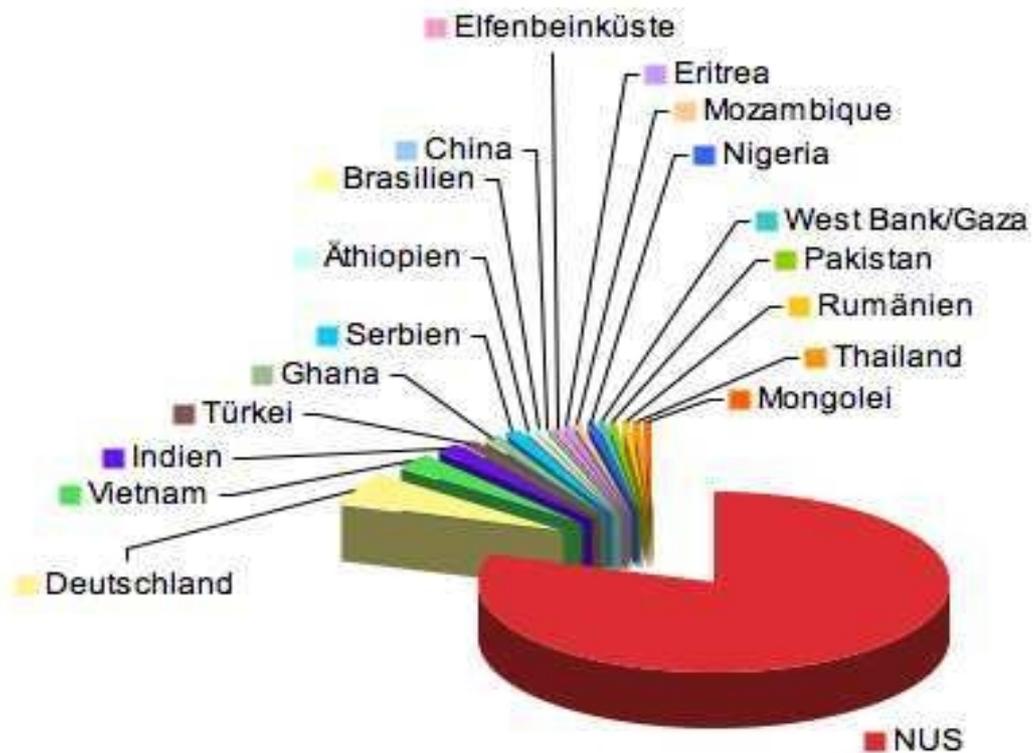


Abb. 4: Herkunftsländer der Patienten mit einer MDR-/XDR-Tuberkulose in Deutschland im Zeitraum von 2004 bis 2006. NUS bezeichnet die Neuen Unabhängigen Staaten.

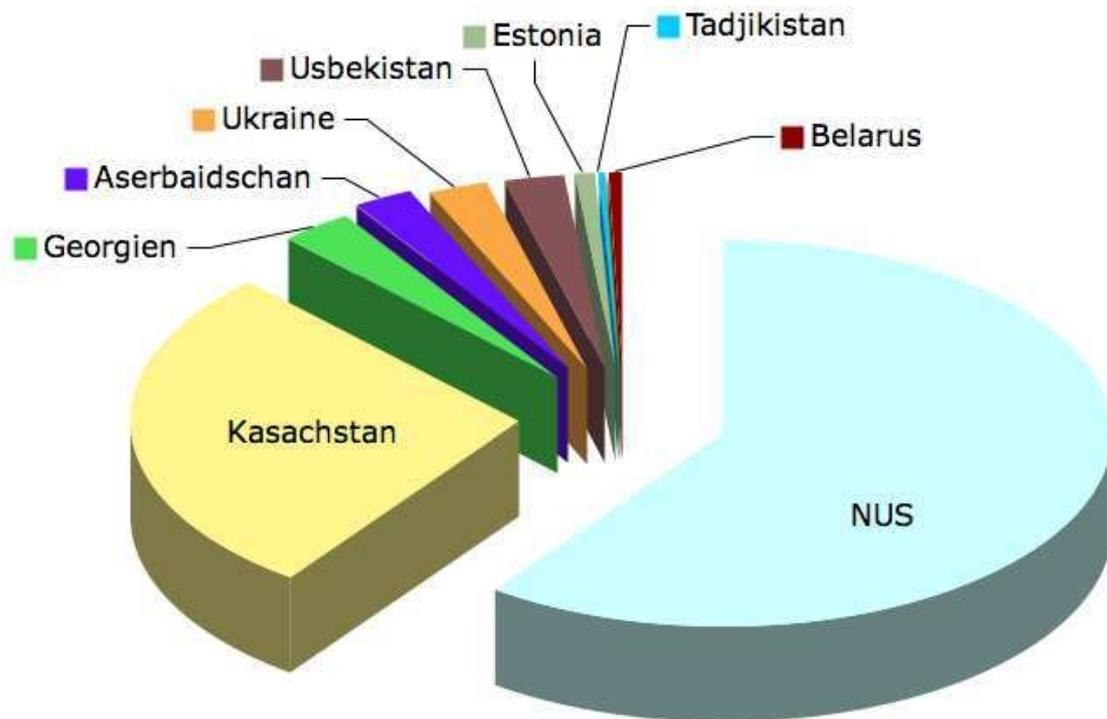


Abb. 5: Anteil der Patienten mit einer MDR-/XDR-Tuberkulose aus Staaten der NUS. NUS bezeichnet die Neuen Unabhängigen Staaten.

Die Mehrheit der Patienten, 148/184 (80,4 Prozent) waren Migranten aus den NUS (s. Abb. 5).

3.2 Vorbehandlung

Die Mehrzahl der Patienten mit einer MDR-Tuberkulose hatte in der Vorgeschichte eine länger als einen Monat dauernde Behandlung mit Medikamenten gegen eine Tuberkulose erhalten. Während sich unter den 177 MDR-Tuberkulose-Patienten 94 Personen (53 Prozent) mit einer Vorbehandlung fanden, lag der Anteil bei den XDR-Tuberkulose-Patienten bei 86 Prozent (6/7 Patienten) ($p = 0,13$). Abbildung 6 kann man entnehmen, dass 89 Prozent (89/100 Patienten) von diesen vorbehandelten Patienten Migranten aus den NUS waren. Sechs Prozent (6/100 Patienten) der MDR-Tuberkulose-Patienten waren Migranten aus anderen Staaten.

Für Patienten, die aus Deutschland stammten, spielte die Vorbehandlung einer in der Vergangenheit behandelten Tuberkulose für die Entwicklung einer MDR-Tuberkulose eine untergeordnete Rolle. Nur 5 Prozent (5/100 Patienten) der vorbehandelten Patienten stammten aus Deutschland.

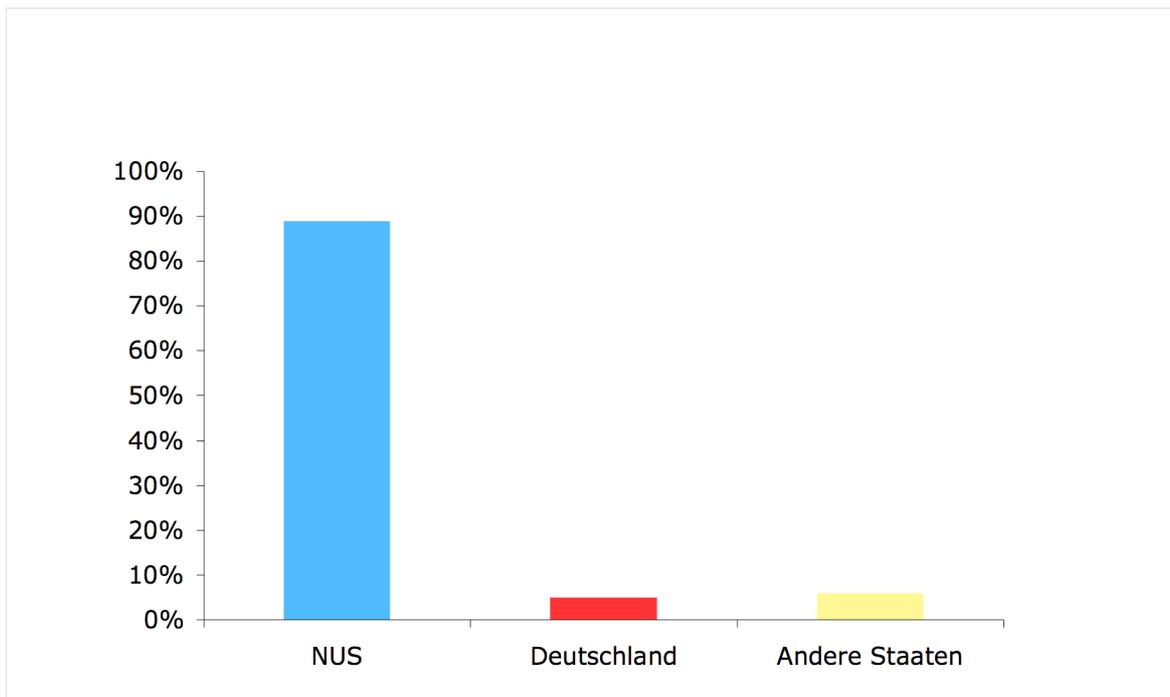


Abb. 6: Herkunftsländer der Patienten mit einer MDR-/XDR-Tuberkulose in Deutschland mit einer Vorbehandlung gegen Tuberkulose. NUS bezeichnet die Neuen Unabhängigen Staaten.

Nur 1 Patient der 7 XDR-Tuberkulose-Patienten hatte eine direkt überwachte Vorbehandlung nach DOTS erhalten.

3.3 Resistenzprofil der Stämme von *M. tuberculosis*

Definitionsgemäß wiesen alle 184 Patienten Stämme von *M. tuberculosis* mit einer Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampizin auf (s. Abb. 7). Einhundertvierundsiebzig (94,6 Prozent) der 184 Patienten mit einer MDR- oder XDR-Tuberkulose in dem Kollektiv hatten Stämme von *M. tuberculosis* mit einer Resistenz gegenüber Streptomycin. Einhundertneunzehn (64,6 Prozent) der 184 Stämme

waren resistent gegenüber Ethambutol. Einhundertunddrei von 184 (56 Prozent) waren resistent gegenüber Rifabutin (Rb), einem dem Rifampizin eng verwandten Wirkstoff. Neunundsiebzig von 184 (42,9 Prozent) waren gegenüber Pyrazinamid und 36/184 (9,6 Prozent) gegenüber Ethionamid (Eto) resistent. Nur 20/184 (10,9 Prozent) der MDR- und XDR-*M. tuberculosis*-Stämme hatten eine Resistenz gegenüber einem Fluoroquinolon (FQ). 9/184 (4,6 Prozent) der MDR- und XDR-*M. tuberculosis*-Stämme waren gegenüber Cycloserin (Cs) resistent, 23/184 (12,5 Prozent) waren gegenüber Amikacin (Am) resistent, 15/184 (8,1 Prozent) waren gegenüber Para-Aminosalicylsäure (PAS) resistent, 119/184 (10,3 Prozent) waren gegenüber Capreomycin (Cm) resistent und 3/184 (1,6 Prozent) waren gegenüber Kanamycin (Km) resistent. Nur 1/184 MDR-*M. tuberculosis*-Stämmen (0,5 Prozent) wies eine Resistenz gegenüber Linezolid (Lzd) auf.

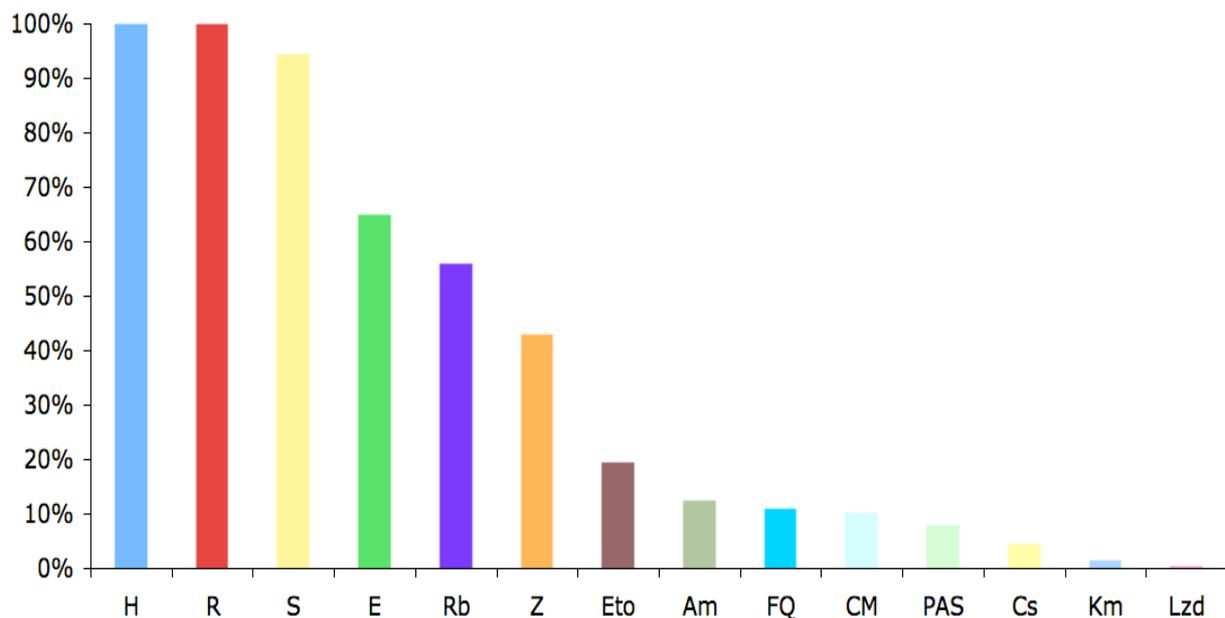


Abb. 7: Anteil der *in vitro* Antibiotikaresistenzen von *M. tuberculosis*-Stämmen der 184 Patienten mit einer MDR-/XDR-Tuberkulose in Deutschland im Zeitraum 2004 bis 2006.

Abkürzungen:

H = Isoniazid, R = Rifampizin, S = Streptomycin, E = Ethambutol, Rb = Rifabutin, Z = Pyrazinamid, Eto = Ethionamid, Am = Amikacin, FQ = Fluoroquinolon, Cm = Capreomycin, PAS = Para-Aminosalicylsäure, Cs = Cycloserin, Km = Kanamycin, Lzd = Linezolid.

3.4 Vergleichende Ergebnisse von XDR-Tuberkulose- und MDR-Tuberkulose-Patienten

Bei Patienten mit einer XDR-Tuberkulose bestand eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer Resistenz der *M. tuberculosis*-Stämme, die gegenüber allen Erstlinienmedikamenten (Isoniazid, Rifampizin, Pyrazinamid, Ethambutol) resistent waren, als bei Patienten mit einer MDR-Tuberkulose (6/7; 85,7 Prozent vs. 64/177; 36 Prozent; $p = 0,013^*$). Patienten mit einer XDR-Tuberkulose hatten im Durchschnitt längere Krankenhausaufenthalte, als Patienten mit einer MDR-Tuberkulose (202 ± 130 vs. $123,3 \pm 81,0$; $p = 0,015^*$) (s. Tab. 4). Die Rate der Patienten mit einer Vorbehandlung war bei Individuen mit einer XDR-Tuberkulose nicht signifikant erhöht, aber mit 86 Prozent (6/7 Patienten) vs. 56 Prozent (94/177 Patienten) doch deutlich häufiger, als bei Patienten mit einer MDR-Tuberkulose (s. Tab. 4). Eine Koinfektion mit dem HI-Virus stellte keinen Risikofaktor für die Entwicklung einer XDR-Tuberkulose dar (s. Tab. 4). Von den 7 Patienten, die an einer XDR-Tuberkulose erkrankt waren, verstarb einer (14,3 Prozent) innerhalb des Untersuchungszeitraumes. Von den Patienten mit einer MDR-Tuberkulose verstarben 14 (7,9 Prozent) (s. Tab. 4).

Tabelle 4: Vergleich von Patienten mit einer MDR-Tuberkulose und einer XDR-Tuberkulose in Deutschland (SD = Standardabweichung; * signifikantes Ergebnis $p < 0,05$).

	MDR-TB n=177	XDR-TB n=7	<i>p</i>
Resistenz gegenüber allen Erstlinienmedikamenten (Isoniazid, Rifampizin, Pyrazinamid, Ethambutol)	64 (36%)	6 (86%)	0,013*
Tage im Krankenhaus (\pm SD)	$123,3 \pm 81,0$	202 ± 130	0,015*
Vorbehandlung > 1 Monat	94 (53%)	6 (85,7%)	0,13
HIV-Infektion	7/142 (4,9%)	0	-
Exitus letalis	14 (7,9%)	1 (14,3%)	0,45

Wie Tabelle 5 zeigt, waren 5/7 (71,4 Prozent) Patienten mit einer XDR-Tuberkulose vs. 132 /177 (74,6 Prozent) Patienten mit einer MDR-Tuberkulose seltener in der Lage, eine Konversion in der Sputum-Mikroskopie und der Sputum-Kultur zu erlangen.

Tabelle 5: Anzahl der Patienten mit MDR-Tuberkulose und einer XDR-Tuberkulose mit einer Konversion in der Sputum-Mikroskopie und der Sputum-Kultur (CI = Konfidenzintervall).

	MDR-TB n = 177	XDR-TB n = 7	<i>p</i>	95% CI
Konversion in der Sputum-Mikroskopie	98 (55,4)	5 (71,4)	0,4	-0,5 bis 0,18
Konversion in der Sputum-Kultur	132 (74,6%)	5 (71,4%)	0,85	-0,31 bis 0,37

In Tabelle 6 ist die Dauer der Sputum- und Kulturkonversion nach Beginn der Behandlung für Patienten mit einer MDR-Tuberkulose gegen Patienten mit einer XDR-Tuberkulose aufgetragen. Patienten mit einer XDR-Tuberkulose brauchten im Mittel sowohl für die Konversion der Sputum-Mikroskopie als auch für die Konversion der Sputum-Kultur länger (Sputum-Mikroskopie 88 Tage, Sputum-Kultur 117 Tage vs. Sputum-Mikroskopie 53,5 Tage, Sputum-Kultur 61,5 Tage) als Patienten, die eine MDR-Tuberkulose hatten.

Tabelle 6: Vergleich der Konversion in der Sputum-Mikroskopie und der Sputum-Kultur (in Tagen) nach Behandlungsbeginn bei Patienten mit einer MDR-Tuberkulose und Patienten mit einer XDR-Tuberkulose.

	MDR-TB	XDR-TB	<i>p</i>
n	177	7	
Konversion der Sputum-Mikroskopie in Tagen	53,5 (69,4 ± 76,1)	88 (129,8 ± 129,2)	0,09
Konversion der Sputum-Kultur in Tagen	61,5 (81,3 ± 74,6)	117 (141 ± 99,7)	0,08

Zusätzlich zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose war eine chirurgische Intervention bei 6/105 der erfolgreich behandelten Patienten mit einer MDR-Tuberkulose und bei 1/7 der erfolgreich behandelten Patienten mit einer XDR-Tuberkulose durchgeführt worden.

Der Behandlungserfolg aller in der Kohorte eingeschlossenen Patienten lag bei 59,2 Prozent. Bei Patienten mit einer MDR-Tuberkulose wurde ein Behandlungserfolg von 59,3 Prozent (105/177 Patienten) erreicht. Patienten mit einer XDR-Tuberkulose hatten einen Behandlungserfolg von 57,1 Prozent (4/7 Patienten). Würde man die 26 Patienten, deren Behandlungsergebnis nicht weiter verfolgt werden konnte, aus dem Kollektiv entfernen, so läge der Behandlungserfolg bei den Patienten mit einer MDR-Tuberkulose bei 69,5 Prozent (105/151 Patienten) und bei den Patienten mit einer XDR-Tuberkulose bei 57,1 Prozent (4/7 Patienten).

Würde man außerdem die 33 Patienten, die sich bei Abschluss des Untersuchungszeitraumes noch in Behandlung befanden, ebenfalls aus dem Kollektiv entfernen, so läge der Behandlungserfolg bei den Patienten mit einer MDR-Tuberkulose bei 87,2 Prozent (105/120 Patienten) und bei denen mit einer XDR-Tuberkulose bei 80 Prozent (4/5 Patienten) (s. Tab. 7).

Tabelle 7: Ergebnisse des Behandlungserfolges bei Patienten mit einer MDR-Tuberkulose und Patienten mit einer XDR-Tuberkulose.

	MDR-TB n = 177	XDR-TB n = 7	<i>p</i>
Fälle mit einem definierten Ergebnis (d.h. geheilt, Behandlung abgeschlossen, verstorben, kein Behandlungserfolg)	105/120 (87,5%)	4/5 (80%)	0,50
Fälle mit einem definierten Ergebnis plus noch in Behandlung (d.h. geheilt, Behandlung abgeschlossen, verstorben, kein Behandlungserfolg)	105/151 (69,5%)	4/7 (57,1%)	0,68
alle Fälle	105/177 (59,3%)	4/7 (57,1%)	0,91

Sechs von 7 *M. tuberculosis*-Stämmen von Patienten (85,7 Prozent) mit einer XDR-Tuberkulose hatten Resistenzen gegenüber allen Erstlinienmedikamenten. Drei (50 Prozent) dieser 6 Patienten hatten eine erfolgreiche Behandlung, 2/6 (33,3 Prozent) befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung noch in Behandlung und 1/6 (16,7 Prozent) dieser Patienten verstarb.

Sechs dieser 7 Patienten mit einer XDR-Tuberkulose benötigten einen deutlich längeren stationären Aufenthalt als Patienten, die an einer MDR-Tuberkulose erkrankt waren ($p < 0,063$) (s. Tab. 8).

Tabelle 8: Vergleich der Dauer des stationären Aufenthaltes in Abhängigkeit der Resistenz gegenüber allen Erstlinienmedikamenten bei Patienten mit einer MDR-Tuberkulose und Patienten mit einer XDR-Tuberkulose.

	MDR-TB	XDR-TB	<i>p</i>
Behandlung im Krankenhaus (in Tagen)	132,5 ± 92,8	210,7 ± 140,1	0,063

Im Anhang finden sich in Tabelle 9 in einem Überblick die klinischen Parameter der 7 Patienten mit einer XDR-Tuberkulose.

3.5 Patienten mit MDR-Stämmen von *M. tuberculosis* mit zusätzlicher Resistenz gegenüber Pyrazinamid und Ethambutol

Bei 64 von 177 (36,2 Prozent) Patienten mit einer MDR-Tuberkulose bestand eine Resistenz der *M. tuberculosis*-Stämme gegenüber Pyrazinamid und Ethambutol. Diese Patienten benötigten einen längeren Zeitraum, um eine Konversion in der Sputum-Mikroskopie und der Sputum-Kultur zu erreichen (49/64, 76,6 Prozent vs. 93/113, 82,3 Prozent; $p = 0,36$), als Patienten mit einer MDR-Tuberkulose, die dieses Resistenzprofil nicht aufwiesen. Außerdem wurden sie häufiger mit dem Oxazolidinon-Antibiotikum Linezolid behandelt, als Patienten mit einer MDR-Tuberkulose ohne eine Resistenz gegenüber Pyrazinamid und Ethambutol (38/64, 59,4 Prozent vs. 31/113, 27,4 Prozent; $p = 0,00003^*$) (s. Tab. 10). Der Behandlungserfolg unter diesen 64 Patienten lag bei 46,9 Prozent. Zum Ende der Datenerhebung befanden sich noch 19/64 (29,7 Prozent) Patienten in der Behandlung. Von den 64 Patienten konnte bei 10 (15,6 Prozent) Patienten der Behandlungserfolg retrospektiv nicht nachvollzogen werden. Vier (6,3 Prozent) der 64 MDR-Tuberkulose-Patienten mit einer Resistenz gegenüber Pyrazinamid und Ethambutol verstarben.

Tabelle 10: Abhängigkeit der Resistenz gegenüber Pyrazinamid und Ethambutol von der Dauer der Konversion in der Sputum-Mikroskopie und Sputum-Kultur bei Patienten mit einer MDR-Tuberkulose und einer Therapie mit Linezolid (* signifikantes Ergebnis $p < 0,05$).

	MDR-Tuberkulose mit Resistenz gegenüber Pyrazinamid und Ethambutol	MDR-Tuberkulose ohne Resistenz gegenüber Pyrazinamid und Ethambutol	<i>p</i>
n	64	113	
Konversion Sputum-Mikroskopie und Sputum-Kultur	49/64 (76,6%)	93/113 (82,3%)	0,36
Behandlung mit Linezolid	38/64 (59,4%)	31/113 (27,4%)	0,00003

3.6 Linezolid in der Therapie der MDR- und XDR-Tuberkulose

Unter den 184 Studienpatienten fanden sich 74 (40,2 Prozent) Patienten, die mit dem Oxazolidinon-Antibiotikum Linezolid behandelt wurden. Von diesen 74 Patienten waren 58 (78,4 Prozent) in den Staaten der NUS geboren und 44 (59,5 Prozent) Patienten hatten aufgrund einer früheren Tuberkulose-Erkrankung eine Vorbehandlung. Zwei (2,7 Prozent) Patienten aus dieser Kohorte waren HIV-seropositiv.

Patienten, die mit Linezolid behandelt wurden, hatten häufiger *M. tuberculosis*-Stämme mit einer Resistenz gegenüber Pyrazinamid (49/74, 66,2 Prozent vs. 30/110, 27,3 Prozent; $p < 0,001^*$), Capreomycin (16/74, 21,6 Prozent vs. 3/110, 2,7 Prozent; $p < 0,001^*$), Amikacin (15/74, 20,8 Prozent vs. 8/110, 7,3 Prozent; $p = 0,009$), Fluorochinolonen (14/74, 18,9 Prozent vs. 6/110, 5,5 Prozent; $p = 0,004$) und Cycloserin (6/74, 8,1 Prozent vs. 3/110, 2,7 Prozent; $p = 0,16$), als Patienten, die nicht mit Linezolid behandelt wurden (s. Tab. 11).

Tabelle 11: Vergleich des Behandlungserfolges bei Patienten mit einer Therapie und ohne eine Therapie mit Linezolid in Abhängigkeit einer Resistenz gegenüber Pyrazinamid, Capreomycin, Amikacin und Fluorochinolonen (* signifikantes Ergebnis $p < 0,05$).

	Behandlung mit Linezolid n = 74	Behandlung ohne Linezolid n = 110	<i>p</i>
Behandlungserfolg (jegliche Resistenz)	33 (44,6%)	76 (69,1%)	0,0007*
Resistenz gegenüber Pyrazinamid	49 (66,2%)	30 (27,3%)	< 0,001*
Resistenz gegenüber Capreomycin	16 (21,6%)	3 (2,7%)	< 0,001*
Resistenz gegenüber Amikacin	15 (20,8%)	8 (7,3%)	0,009
Resistenz gegenüber Fluorochinolonen	14 (18,9%)	6 (5,5%)	0,004

Fünfundvierzig Prozent der Patienten, die mit Linezolid behandelt wurden, hatten einen Behandlungserfolg. Bei 33/74 Patienten konnten in 5 kontinuierlichen Sputumuntersuchungen in 12 Monaten keine Mykobakterien nachgewiesen werden. Bei Patienten, die nicht mit Linezolid behandelt wurden lag der Anteil der erfolgreich behandelten Patienten bei 69,1 Prozent (76/110 Patienten hatten eine dauerhafte Konversion in der Sputum-Kultur; $p = 0,0007^*$) (s. Tab. 11). Verglichen mit der Gruppe der Individuen, die eine MDR-Tuberkulose hatten, war der Anteil von Patienten mit einer Linezolid-Behandlung in der Gruppe der Patienten mit einer XDR-Tuberkulose deutlich höher (5/7, 71,4 Prozent vs. 69/177, 38,9 Prozent; $p = 0,12$).

Allerdings benötigten Patienten, die mit Linezolid behandelt wurden, eine längere Zeit, um eine Konversion in der Sputum-Mikroskopie und der Sputum-Kultur zu erlangen, als Patienten ohne ein Behandlungsregime mit Linezolid (s. Tab.12 u. Abb. 8).

Tabelle 12: Ergebnisse der Konversion in der Sputum-Mikroskopie und in der Sputum-Kultur bei Patienten mit einer MDR-Tuberkulose und einer XDR-Tuberkulose in Abhängigkeit einer Behandlung mit Linezolid.

	MDR-TB mit Linezolid in der Therapie	XDR-TB mit Linezolid in der Therapie	MDR-TB ohne Linezolid in der Therapie	XDR-TB ohne Linezolid in der Therapie	<i>p</i>
Konversion der Sputum- Mikroskopie (in Tagen)	57	134	36,5	44	log rank 0,0213
Konversion der Sputum- Kultur (in Tagen)	68	160	59	105	log rank 0,0023

Trotzdem war die Dauer des stationären Aufenthaltes für Patienten, die eine Therapie mit Linezolid erhielten und Patienten, die eine Therapie ohne Linezolid erhielten, vergleichbar lang (\pm SD: $135,4 \pm 84,1$ mit einer Linezolidtherapie vs. $120,5 \pm 84,2$ Tage ohne eine Linezolidtherapie; $p = 0,241$).

Fünfundfünfzig (74 Prozent) Patienten wurden mit einer täglichen Dosis von zweimal 600 Milligramm Linezolid behandelt. Bei 19/74 (25,7 Prozent) der Patienten wurde mit einer Dosis von einmal täglich 600 Milligramm behandelt. Die Dosis-Reduktion hatte keinen Einfluss auf die Wirksamkeit, führte aber zu einer Senkung der schweren Nebenwirkungen. Bei 16/19 (84%) kam es durch die einmalige Gabe von 600 mg Linezolid zu keinen Nebenwirkungen, 2/19 (10,5%) hatten Nebenwirkungen wie Erbrechen, und nur einer von 19 (5,2%) Patienten hatte schwere Nebenwirkungen in Form einer Polyneuropathie.

Unter der Behandlung mit Linezolid traten bei 25/74 (33,8 Prozent) Patienten Nebenwirkungen auf, wobei bei Patienten mit einer MDR-Tuberkulose das Risiko der Nebenwirkungen bei 35 Prozent und bei den XDR-Tuberkulose-Fällen das Risiko bei 20 Prozent lag. Die Nebenwirkungen traten in der Regel 2 Monate nach Therapiebeginn auf (Median 61,5 Tage).

Aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Linezolid kam es in 76 Prozent der Fälle (19/25 Patienten) zu einem Therapieabbruch, und in 58 Prozent der Fälle (11/19 Patienten) wurde kein weiterer Therapieversuch mit Linezolid begonnen.

Die häufigste Nebenwirkung war eine Anämie in 56 Prozent der Fälle (14/25 Patienten) sowie Erythrozytopenien und Thrombozytopenien bis hin zur Agranulozytose. Neben der Anämie war eine Polyneuropathie mit 20 Prozent (5/25 Patienten) die zweithäufigste Nebenwirkung.

Bei 16 Prozent der Fälle traten Übelkeit (4/25 Patienten) und bei 8 Prozent der Fälle traten Diarrhoen (2/25 Patienten) auf. Die Nebenwirkungen waren reversibel. Durch eine Therapie mit Linezolid waren keine Todesfälle zu verzeichnen.

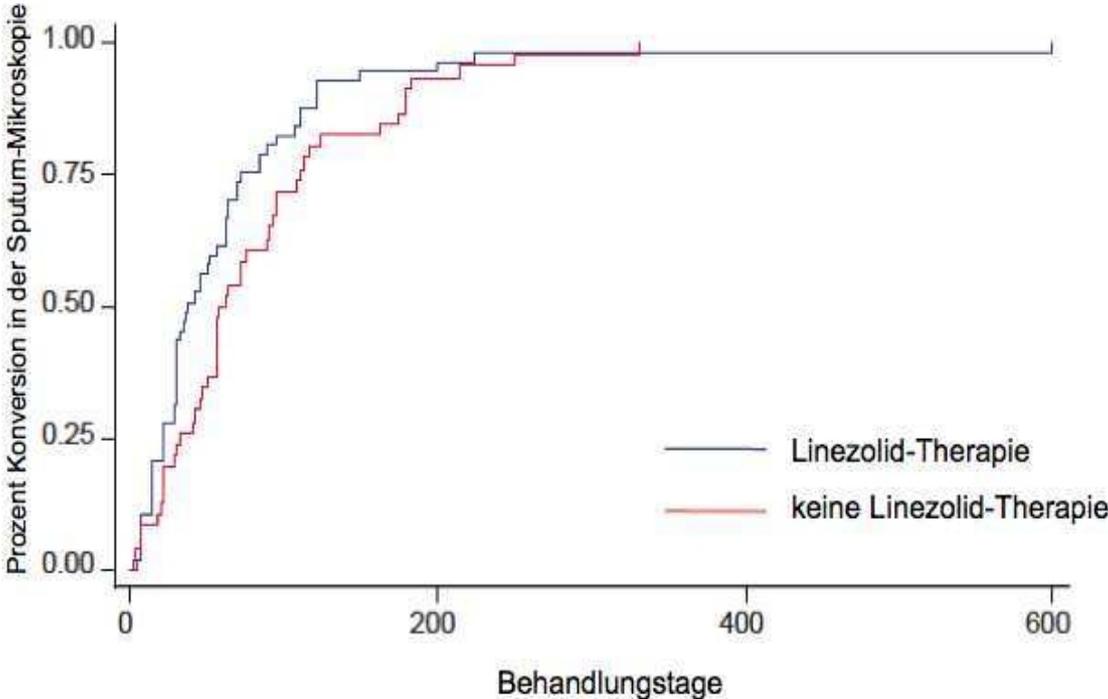


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve: Dauer der Sputum-Mikroskopie im Vergleich bei Patienten mit und ohne Linezolid-Behandlung.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals in Deutschland klinische Parameter, die in Zusammenhang mit der Entwicklung und Therapie einer MDR-Tuberkulose und einer XDR-Tuberkulose stehen, systematisch evaluiert. Diese retrospektive Studie umfasst Daten von Patienten, die in den Jahren von 2004 bis 2006 aufgrund einer kulturell gesicherten Infektion durch MDR- oder XDR-Stämme von *M. tuberculosis* stationär behandelt wurden. Die klinischen Daten der Patienten wurden aus den Originalakten in einen standardisierten elektronischen Fragebogen aufgetragen und statistisch ausgewertet.

Unter 4.557 Individuen mit kulturell gesicherter Tuberkulose befanden sich 184 Patienten, die an einer MDR-Tuberkulose erkrankt waren. Damit lag der Anteil der Fälle mit einer MDR-Tuberkulose in der Kohorte bei 4 Prozent. Von den Patienten mit einer MDR-Tuberkulose erfüllten 7 Patienten (3,8 Prozent) die Definition einer XDR-Tuberkulose [35].

4.1 Die Problematik der Antibiotikaresistenz weltweit

4.1.1 Allgemeine Betrachtungen

Die weltweite Zunahme von Antibiotika-resistenten Stämmen von *M. tuberculosis* und das rasche Auftreten von XDR- *M. tuberculosis*-Stämmen erschweren die Bemühungen um eine Kontrolle der Tuberkulose [80]. Stämme von MDR- *M. tuberculosis* sind in fast 90 Ländern der Erde beschrieben worden [23, 24]. Etwa 62 Prozent aller Patienten mit einer MDR-Tuberkulose leben in China, Indien und in der Russischen Föderation [25]. Für das Jahr 2004 beläuft sich die globale Schätzung auf über 425.000 Fälle. Das entspricht etwa 4,3 Prozent aller neu diagnostizierten oder zuvor behandelten Patienten mit einer Tuberkulose [25]. Anders als bei der HIV-Infektion, wo eine rasche Virusvermehrung stattfindet, vermehren sich die Stämme von *M. tuberculosis* nur sehr langsam. Daher wird das Ausmaß der MDR- und XDR-Tuberkulose erst jetzt wahrgenommen.

Durch Pressemitteilungen finden insbesondere Fälle mit einer XDR-Tuberkulose Beachtung [31]. In Litauen, einem Land mit der höchsten Inzidenz von MDR-Tuberkulose weltweit, liegt der Anteil der XDR-Tuberkulose-Fälle, bezogen auf alle MDR-Tuberkulose-Fälle, bei 19 Prozent [29]. In Deutschland hingegen ist die Anzahl von XDR-Tuberkulose-Fällen mit ca 0,2 Prozent der Gesamtfälle relativ gering [41].

4.1.2 Ursachen der Antibiotikaresistenz weltweit

In Osteuropa kommt die Verbreitung von MDR-Stämmen von *M. tuberculosis* etwa 10 mal häufiger vor als in Afrika [81]. In diesen Ländern stellt die in der Vergangenheit behandelte Tuberkulose und die unzureichende Überwachung der Therapie den bedeutendsten Risikofaktor für die Entwicklung einer Tuberkulose mit Antibiotika-resistenten Stämmen von *M. tuberculosis* dar. In vielen Ländern dieser Region zählen Haftanstalten zu den Bereichen mit besonders hohen Tuberkuloseinzidenzen und hohen Resistenzraten [82]. Aufgrund der engen Kontakte in den Gefängnissen kommt es hier häufig zu einer Übertragung von *M. tuberculosis* [83, 84].

In afrikanischen Ländern südlich der Sahara ist die Koinfektion mit dem HI-Virus der bedeutendste Faktor für die Ausbreitung resistenter Stämme von *M. tuberculosis* [30, 85]. Im Jahr 2006 alarmierte ein Bericht die Weltöffentlichkeit. In einem Landkrankenhaus in KwaZulu-Natal, einer südafrikanischen Provinz mit hoher HIV-Prävalenz war es zu einem Ausbruch von XDR-Tuberkulose unter HIV-seropositiven Patienten gekommen. 52 von 53 HIV-seropositiven Patienten, die mit einem XDR-*M. tuberculosis*-Stamm infiziert waren, starben innerhalb von nur 16 Tagen nach Diagnosestellung [31]. Im Gegensatz zu den osteuropäischen Ländern waren diese Patienten nicht vorbehandelt. Die Ansteckung mit Antibiotika-resistenten Stämmen von *M. tuberculosis* erfolgte direkt von Individuum zu Individuum. Es ist daher zu erwarten, dass ähnlich wie in Südafrika, auch in anderen Regionen der Erde Fälle von MDR- und XDR-Tuberkulose zu erwarten sind, die über direkte Ansteckung verbreitet werden.

Nachdem im Mai 2007 bekannt wurde, dass ein US-amerikanischer Staatsbürger mit einer XDR-Tuberkulose auf dem Flug von Atlanta nach Paris eventuell andere Passagiere angesteckt haben könnte, ist der Begriff der XDR-Tuberkulose auch in Europa in der Öffentlichkeit präsent [86].

4.2 Ursachen der Antibiotikaresistenz in Deutschland

4.2.1 Risikofaktor Migrationshintergrund

Zu den wesentlichen Risikofaktoren für das Vorliegen einer MDR- oder XDR-Tuberkulose zählte in einem Land mit niedriger Tuberkulose-Inzidenz ein Migrationshintergrund. In der untersuchten Kohorte stammten nur 5 Prozent der Patienten mit einer MDR- oder XDR-Tuberkulose aus Deutschland. Annähernd 90 Prozent der Patienten waren Migranten aus den Staaten der NUS (s. Abb. 5). In diesen Staaten ist die Zunahme von Infektionen mit MDR- und XDR-Stämmen von *M. tuberculosis* eine Folge des Missmanagements in der Isolierung und Behandlung von Tuberkulosekranken und einer unzureichenden Infrastruktur in der Gesundheitsversorgung [31]. Patienten dieser Studie waren in erster Linie Spätaussiedler aus Kasachstan, die nach Ankunft in Deutschland vorerst in Gemeinschaftsunterkünften lebten. Aufgrund von Screeninguntersuchungen bei der Einreise konnte bei diesen Patientengruppen die Diagnose einer MDR- oder XDR-Tuberkulose gestellt werden. Einige dieser Patienten waren in ihren Heimatländern vor der Ausreise in Haftanstalten gewesen. Häufig hatten diese Individuen bereits Kontakt zu Personen mit einer medikamentenresistenten Tuberkulose gehabt. Zusätzlich war das Risiko für eine Infektion mit *M. tuberculosis* durch den engen Kontakt in den Unterkünften für diese Personengruppen deutlich erhöht.

4.2.2 Risikofaktor einer unzureichenden Vorbehandlung

Antibiotikaresistenzen treten vermehrt bei Patienten auf, die zuvor bereits einmal wegen einer Tuberkulose behandelt worden sind [42]. Dreiundfünfzig Prozent der Patienten in dem untersuchten Kollektiv wurden in der Vergangenheit aufgrund

einer Tuberkulose behandelt (s. Abb. 6). Die Wahrscheinlichkeit eine MDR-Tuberkulose oder eine XDR-Tuberkulose zu entwickeln war in dem Untersuchungskollektiv 4- bis 10-fach höher, wenn die Patienten in der Vergangenheit eine Behandlung der Tuberkulose erhalten hatten [35, 87, 88]. Patienten mit einer Vorbehandlung sind schwieriger zu therapieren. Diese Patienten sind häufig länger Sputum-positiv und somit auch länger ansteckungsfähig und begünstigen die Ausbreitung der Erkrankung [87]. Die Tuberkulosekontrolle hat sich in der Vergangenheit auf die Behandlung der neu aufgetretenen Fälle fokussiert. Das Problem der Vorbehandlung ist erst seit Auftreten von MDR- und XDR-Tuberkulose-Fällen in den Vordergrund der Tuberkulosekontrolle getreten. Diese Ergebnisse verdeutlichen, wie wichtig es ist, über Kenntnisse einer Vorbehandlung und Herkunft der Patienten zu verfügen, um eine effiziente Therapie einleiten zu können.

4.3 XDR-Tuberkulose und Behandlungserfolg

Stämme von *M. tuberculosis* mit extensiver Antibiotikaresistenz breiten sich aktuell vor allem im südlichen Afrika aus [31, 32, 89]. Jedoch sind die Informationen über mögliche Ursachen, in Europa an einer XDR-Tuberkulose zu erkranken, noch immer nicht ausreichend vorhanden [40]. Aus der jüngsten Vergangenheit liegen weltweit 13 retrospektive Studien vor, die sich mit der Epidemiologie und der Behandlung der XDR-Tuberkulose befassen. Von 13 Studien haben nur 6 Studien (46 Prozent) eine repräsentative Sammlung von MDR-Tuberkulose-Fällen (s. Tab. 13). Nur eine dieser Studie umfasst repräsentative Daten zur Prävalenz von HIV-Infektion und XDR-Tuberkulose [31]. In einigen dieser Studien wird bei Patienten mit einer MDR-Tuberkulose und bei Patienten mit einer XDR-Tuberkulose über etwa gleich gute Raten im Behandlungserfolg berichtet [90]. Der Behandlungserfolg ist in großem Maße davon abhängig, wie viele effektive Medikamente eingesetzt werden konnten. Als wirksame Medikamente zur Behandlung der XDR-Tuberkulose gelten jene, die bei der Therapie der MDR-Tuberkulose einen Behandlungserfolg im Sinne einer sicheren Kulturnegativierung erzielen [29, 36, 40, 91].

In der Regel sind bei einer MDR- oder XDR-Tuberkulose deutlich mehr Medikamente notwendig, um nach den Kriterien von Laserson einen Behandlungserfolg zu erzielen, als bei einer unkomplizierten Tuberkulose [78]. Die Mehrzahl der Patienten mit einer MDR-Tuberkulose in diesem Kollektiv wurde über einen Zeitraum von 24 Monaten mit einer Kombination aus 4 oder 5 effektiven Medikamenten, die für die Behandlung einer MDR-Tuberkulose derzeit zur Verfügung stehen, behandelt. In einer Studie aus Korea wird über eine gute Rate im Behandlungserfolg mit einer niedrigeren Zahl an Medikamenten bei der Behandlung der XDR-Tuberkulose berichtet [92]. Über den Einsatz von Fluorochinolonen wird in vielen Studien berichtet unter der Annahme, dass Stämme von *M. tuberculosis* zwar resistent gegenüber Ciprofloxacin sind, aber eine Sensibilität gegenüber Levofloxacin oder Moxifloxacin besteht. Diese Annahme konnte allerdings bislang nicht validiert werden [93].

Studien aus Korea und Indien berichten trotz definitionsgemäß bestehender Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampizin über den hochdosierten Einsatz von Isoniazid in der Therapie der XDR-Tuberkulose, da keine anderen potenten Medikamente zur Verfügung stehen [94, 95]. Die meisten Studien hatten in ihrem Behandlungsregime sogenannte Drittlinienmedikamente wie Amoxicillin-Clavulansäure, Clarithromycin, Clofazimin, Imipenem und das Oxazolidinon Linezolid. Über die Effektivität dieser Medikamente liegen zum jetzigen Zeitpunkt allerdings noch nicht genügend Studien vor [96]. Der Einsatz von Linezolid in dieser Studie wird unter Punkt 4.4 beschrieben.

Patienten mit einer XDR-Tuberkulose und einer MDR-Tuberkulose, bei denen eine Resistenz gegen alle Erstlinienmedikamente vorlag, die für die Tuberkulose-Behandlung zur Verfügung stehen, hatten ein schlechteres Behandlungsergebnis als Individuen mit einer anderen MDR-Tuberkulose. Dieses Ergebnis bestätigt frühere Untersuchungen anderer Studien in Europa, in denen ebenfalls der Behandlungserfolg schlechter war, wenn eine Resistenz gegen alle Erstlinienmedikamente vorlag [97].

Die Rate der Individuen mit einer XDR-Tuberkulose, die bereits mindestens einmal eine Therapie gegen die Tuberkulose in der Vergangenheit erhalten hatten, war mit 86 Prozent doch deutlich häufiger als bei Patienten mit einer MDR-Tuberkulose (56 Prozent). Allerdings war der Unterschied nicht signifikant. (s. Tab. 4).

In dieser Kohorte hatten Patienten mit einer XDR-Tuberkulose ein wesentlich höheres Risiko, an dieser Erkrankung zu versterben, als diejenigen, die an einer MDR-Tuberkulose erkrankt waren [94, 97] (s. Tab. 4). Im Gegensatz zum südlichen Afrika bedeutet die Erkrankung an einer Tuberkulose durch einen XDR-Stamm von *M. tuberculosis* in Deutschland, Nord- und Südamerika und in Asien kein Todesurteil. In der vorliegenden Arbeit aus West-Europa und in den anderen Regionen der Welt, mit Ausnahme des südlichen Afrika, stellt die Koinfektion mit dem HI-Virus keinen Risikofaktor für die Entwicklung einer XDR-Tuberkulose dar. In der vorliegenden Studie waren 4 der 7 XDR-Tuberkulose-Patienten (57,1 Prozent) erfolgreich behandelt worden. Mit einem individuell angepassten Therapieregime, eingeschlossen einer chirurgischen Therapie in speziellen Fällen, kann ein Behandlungserfolg bei der XDR-Tuberkulose zwischen 30 bis 60 Prozent erzielt werden [90, 92, 94, 98-100]. Die höheren Raten im Behandlungserfolg, z.B. von 49 Prozent und 60 Prozent in zwei Studien aus Peru, beruhen möglicherweise darauf, dass dort Zweitlinienmedikamente zum ersten Mal zum Einsatz kamen und sich somit noch keine Resistenzen gebildet hatten [90, 99]. Im Gegensatz zu Peru ist in anderen Ländern der Einsatz von Zweitlinienmedikamenten bei der Behandlung der XDR-Tuberkulose weit verbreitet. Die vorliegende Studie, wie auch insbesondere die beiden Studien aus Peru, konnten zeigen, dass eine kontinuierliche Behandlung, verbunden mit konsequenten und definierten Strategien in darauf spezialisierten Zentren dazu beitragen, die Prognose für Patienten mit einer XDR-Tuberkulose deutlich zu verbessern. In ressourcenarmen Regionen der Welt kann eine insuffiziente Behandlung im Krankenhaus, wie unzureichende Isolation im Sinne einer nosokomialen Infektion, die Ausbreitung der XDR-Tuberkulose unter den Patienten aber auch unter im Gesundheitswesen tätigen Personen fördern. In Deutschland werden daher alle Patienten idealerweise auf speziell dafür ausgelegten Stationen in Zimmern, die mit Unterdruckanlagen ausgestattet sind, untergebracht. Solche Räume sind z.B. an der Medizinischen Klinik des Forschungszentrums Borstel vorhanden. Trotz all dieser Bemühungen zeigen die Studien, dass Patienten mit einer XDR-Tuberkulose insgesamt einen schlechteren Behandlungserfolg haben als Patienten mit einer MDR-Tuberkulose.

Sie haben häufiger ein Therapieversagen als Patienten mit einer MDR-Tuberkulose, benötigen eine längere Zeit um eine Konversion in der Sputum-Mikroskopie oder der Sputum-Kultur zu erzielen, und es sind lange Krankenhausaufenthalte notwendig. Die Tatsache, dass die Sterblichkeit unter Patienten mit einer XDR-Tuberkulose unweigerlich noch immer erhöht ist, zeigt, dass es offensichtlich einige Patienten mit einer XDR-Tuberkulose gibt, die nicht geheilt werden können [31]. Der Behandlungserfolg dieser XDR-Tuberkulose Patienten lässt sich in etwa mit den Patientengruppen vergleichen, die in den Jahren vor 1950, vor Einführung der Antibiotika-Therapie, an einer Tuberkulose mit mikroskopischem Nachweis von *M. tuberculosis* im Sputum erkrankten. Von diesen Patienten waren ebenfalls nur 40 bis 60 Prozent nach 2 Jahren noch am Leben [101, 102]. Diese Tatsache verdeutlicht noch einmal mehr die hohe Priorität, effektive Medikamente, insbesondere zur Behandlung der XDR-Tuberkulose, zu entwickeln.

Tabelle 13: Vergleich aktueller Studien zur MDR- und XDR-Tuberkulose.

Studie	Gesamtgröße der MDR-TB/XDR-TB Kohorte (Land)	MDR-TB/ XDR-TB (n/n)	Behandlungserfolg MDR- vs. XDR-TB
Gandhi Lancet 2006	221 (Südafrika)	168/53	unbekannt
Migliori, EID 2007	137 (Deutschland, Italien)	126/11	45 (35,7%) vs. 0
Migliori, ERJ 2007	425 (Estland, Italien, Deutschland, Russland)	361/64	165 (45,7%) vs. 22 (34,4%)
Kim, CID 2007	211 (Korea)	168/43	109 (64,9%) vs. 23 (53,5%)
Mitnick, NEJM 2008	651 (Peru)	603/48	400 (66,3%) vs. 29 (60,4%)
Chan, NEJM 2008	174 (USA)	164/10	MDR-TB 23,4%
Keshavjee, Lancet 2008	608 (Russland)	579/29	386 (66,7%) vs. 14 (48,3%)
Eker, EID 2008	184 (Deutschland)	177/7	105 (59,3%) vs. 4 (57,1%)
Kwon, CID 2008	155 (Korea)	128/27	84 (66%) vs. 18 (67%)
Lai, CID 2008	160 (Taiwan)	150/10	unbekannt
Banerjee, CID 2008	424 (USA)	406/18	345 (66%) vs. 7 (41,2%)
Bonilla, PlosOne 2008	5,335 (Peru)	1,870/119	372 (75%) vs. 18 (49%)

4.4 Therapie der MDR- und XDR-Tuberkulose mit Linezolid

Von den 184 Patienten mit einer MDR-Tuberkulose hatten 40 Prozent eine Therapie mit Linezolid erhalten [103]. Linezolid ist ein Oxazolidinon-Antibiotikum. Es wirkt durch Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese an der 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Die orale Bioverfügbarkeit von Linezolid beträgt 100 Prozent und weist eine hohe Konzentration in den Alveolarmakrophagen auf [104-106]. Linezolid zeichnet sich durch ein geringes Interaktionspotential sowie der Unabhängigkeit der Metabolisierung vom Cytochrom-P450-System und weitgehend von der Nierenfunktion aus. Es ist nur für den Einsatz der Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*- (MRSA), Vancomycin-resistenten Enterokokken- (VRE) und Penicillin-resistenten Pneumokokken-Infektion zugelassen [107-110]. In experimentellen Studien an Mäusen, die mit *M. tuberculosis* infiziert waren, zeigte Linezolid eine ähnliche Aktivität wie Isoniazid [111]. *In vitro* und pharmakologische Daten lassen bislang vermuten, dass ein Einsatz des Oxazolidinon-Antibiotikums auch zur Behandlung der MDR-Tuberkulose sinnvoll erscheint [112-118]. Bisher gibt es aber nur wenig klinische Erfahrung im Einsatz von Linezolid bei der Behandlung von Infektionen mit *M. tuberculosis*. Die Daten beschränken sich in der Hauptsache auf Fallbeschreibungen bei Infektionen mit NTM [119-123]. Außerhalb von kontrollierten Studien [103, 113, 124, 125] liegen bislang nur beschränkt repräsentative Untersuchungen an kleinen Populationen von Fällen mit 24 Patienten, die an einer MDR-Tuberkulose erkrankten und eine Therapie mit Linezolid hatten, vor [103, 113, 124-126]. Bei diesen 24 Individuen kam es in 63 Prozent (15 Patienten) zu einer Konversion in der Sputum-Mikroskopie und der Sputum-Kultur oder zu einer Besserung der Symptome. In über 75 Prozent der Fälle wurden allerdings erhebliche Nebenwirkungen des Linezolid beobachtet. In der hier vorgestellten Studie konnte erstmals weltweit an einer großen Kohorte von 74 Patienten mit einer MDR-Tuberkulose oder XDR-Tuberkulose, die eine Therapie mit Linezolid erhalten hatten, die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses Medikamentes im Einsatz in der klinischen Routine gezeigt werden. Die *M. tuberculosis*-Stämme von Patienten, bei denen eine Therapie mit Linezolid durch-

geführt wurde, wiesen eine wesentlich höhere Rate an Medikamentenresistenzen auf, als die *M. tuberculosis*-Stämme von Patienten in der Gruppe der Individuen, die keine Therapie mit Linezolid hatten (s. Tab. 11). Ebenso war eine verlängerte Dauer in der Konversion der Sputum-Mikroskopie und der Sputum-Kultur in dieser Gruppe der Patienten zu beobachten. Trotzdem konnte mit einem konsequent durchgeführten Therapieregime mit Linezolid eine dauerhafte Konversion in der Sputum-Kultur von nahezu 80 Prozent erreicht werden. Obwohl Patienten mit einer Linezolid-Therapie ein höheres Resistenzprofil von *M. tuberculosis*-Stämmen hatten als andere Patienten, war die Sterblichkeit in dieser Gruppe nicht erhöht. Eine Resistenz gegenüber Linezolid bei Patienten, die nie eine Vorbehandlung aufgrund einer früheren Tuberkulose hatten, wurde bisher nur gelegentlich beobachtet [127]. Nur 1/184 (0,5 Prozent) der Patienten mit einer MDR-Tuberkulose hatte einen *M. tuberculosis*-Stamm, der eine Resistenz gegenüber Linezolid aufwies.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich der häufige Einsatz von Linezolid in der Therapie der MDR-Tuberkulose in Deutschland trotz vielfältiger und schwerwiegender Nebenwirkungen möglicherweise positiv auf die Prognose der Patienten auswirkt, wenn es keine alternativen Therapieoptionen mehr gibt. Allerdings sollte Linezolid, aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen, vorerst nur für die Behandlung von Fällen einer komplizierten MDR- und XDR-Tuberkulose, bei denen es keine Behandlungsalternativen gibt, vorbehalten bleiben. Linezolid sollte nicht zur Behandlung eingesetzt werden, wenn sicherere Zweit- und Drittlinienmedikamente zur Verfügung stehen. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Dringlichkeit, neue wirksame Medikamente für die Behandlung der MDR- und XDR-Tuberkulose zu entwickeln. Die Standarddosierung von Linezolid beträgt zweimal täglich 600 Milligramm. Sechszwanzig Prozent der Patienten wurden mit einer reduzierten Dosis von täglich einmal 600 Milligramm behandelt. Eine Dosis-Reduktion führte bei gleicher Wirksamkeit zu einer Senkung der schweren Nebenwirkungen.

Auffallend waren die hohen Nebenwirkungsraten, die Patienten unter der Einnahme von Linezolid erlitten. Eine dem Linezolid zugeschriebene Toxizität fand sich bei mehr als einem Drittel der Patienten und führte in 76 Prozent zu einer Therapieunterbrechung. In fünf weiteren Studien mit mehr als einer Fallbeschreibung wird ebenfalls von einer Therapieunterbrechung aufgrund der Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Linezolid zwischen 43 Prozent [96] der Fälle bis hin zu 80 Prozent der Fälle oder mehr berichtet [103, 124, 128, 129]. Die häufigste Nebenwirkung war mit 56 Prozent eine Anämie. Obwohl diese Nebenwirkung reversibel war, führte sie zu einer Therapieunterbrechung und bei einigen Patienten wurde die Gabe von Erythrozytenkonzentraten notwendig. Die zweithäufigste Nebenwirkung, die zu einer Therapieunterbrechung führte, war eine Polyneuropathie. Auch sie war reversibel. Es dauerte aber mehrere Monate bis die Patienten wieder laufen konnten. Es ist daher gerechtfertigt, vor einem zu sorglosen Einsatz dieses Medikamentes zu warnen, insbesondere bei einer prolongierten Therapiedauer von über 8 Wochen.

4.5 Optimierte Therapiekonzepte

Der Behandlungserfolg bei Patienten mit einer MDR- und XDR-Tuberkulose ist in starkem Maße abhängig von der Zahl der resistenten Medikamente gegenüber Stämmen von *M. tuberculosis* und einer Vorbehandlung. In einigen Regionen der Erde, wie den afrikanischen Ländern südlich der Sahara, beeinflusst die Koinfektion mit dem HI-Virus zusätzlich den Behandlungserfolg [31]. In der untersuchten deutschen Kohorte beeinflusste eine Koinfektion mit dem HI-Virus nicht den Behandlungserfolg. Eine zusätzliche Resistenz weiterer Erstlinienmedikamente ist für den Behandlungserfolg ungünstig [42]. In einer anderen Studie aus Deutschland, Estland, Italien und Russland wurde gezeigt, dass sich mit zunehmender Medikamentenresistenz die Prognose für die betroffenen Individuen kontinuierlich verschlechtert [42]. So hatten nur 39 Prozent der XDR-Tuberkulose-Patienten einen Behandlungserfolg, während bei den MDR-Tuberkulose-Patienten der Behandlungserfolg bei 54 Prozent lag.

4.5.1 Faktoren für den Behandlungserfolg in Deutschland

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass für eine erfolgreiche Behandlung der MDR- und XDR-Tuberkulose mehrere Voraussetzungen erfüllt sein sollten. So ist eine Sensibilitätstestung aller für die Behandlung der Tuberkulose zur Verfügung stehenden Medikamente in darauf spezialisierten Laboratorien notwendig. Hierfür stehen weltweit nur einige wenige Laboratorien, die nach den WHO-Kriterien eine Sensibilitätstestung durchführen können, zur Verfügung [24]. In Deutschland kann für alle Medikamente in der Tuberkulose-therapie eine Sensibilitätstestung durchgeführt werden, wobei die Ergebnisse bei der Sensibilitätstestung für manche Medikamente (Cycloserin) nur fragliche Relevanz für die tatsächliche Wirksamkeit im Menschen haben. In ressourcenarmen Hochinzidenzregionen der Erde besteht meist keine Möglichkeit, eine Sensibilitätstestung durchzuführen, da die Testungen mit einem hohen personellen und kostenintensiven Aufwand verbunden sind. Eine weitere Voraussetzung für einen Behandlungserfolg ist der Beginn der Behandlung in Krankenhäusern, die sich auf die Behandlung von Tuberkulose-Erkrankungen spezialisiert haben. Unter der Behandlung sollte eine Überprüfung der Kulturen alle 4 Wochen erfolgen und eine Sensibilitätstestung nach einem viertel Jahr wiederholt werden, wenn die Kulturen noch immer positiv sind. Außerdem ist eine regelmäßige Bestimmung der Serum-Medikamentenspiegel anzustreben. So kann frühzeitig ein Therapieversagen entdeckt werden und rascher eine Anpassung der Behandlung erfolgen. Bei einem Therapieversagen sollte nie nur ein Medikament aus dem bestehenden Behandlungskonzept entfernt werden [130]. Hingegen sollten 3 neue Medikamente, die *in vitro* eine Aktivität gegenüber Antibiotika-resistenten Stämmen von *M. tuberculosis* aufweisen, zum bestehenden Behandlungsregime hinzugefügt werden [130]. Ein einheitliches Behandlungskonzept in der Therapie der Antibiotika-resistenten *M. tuberculosis*-Infektion gibt es aktuell noch nicht. In der Behandlung der MDR- und XDR-Tuberkulose sollte jede Therapie individuell angepasst werden.

Es ist notwendig eine kontinuierliche Medikamenteneinnahme unter DOTS mit allen derzeit zur Verfügung stehenden Medikamenten zu gewährleisten. Nicht sinnvoll ist es, Medikamente für einen späteren Zeitpunkt in der Therapie aufzusparen [130].

4.5.2 Behandlungsoptimierung in speziellen Zentren

In Deutschland besteht die Möglichkeit diese Patientengruppen in darauf spezialisierten Zentren lange stationär zu behandeln. Daher konnte eine relativ hohe Rate im Behandlungserfolg erreicht werden. Die Gesamtrate des Behandlungserfolgs lag bei ca. 59 Prozent (Gesamtgruppe) bis zu 87 Prozent (exklusive der Patienten, die noch in Behandlung sind und solcher, deren Behandlungserfolg unklar ist). Diese Krankenhäuser konnten eine intensive Langzeitbehandlung (202 ± 130 Tage bei XDR-Tuberkulose-Patienten und $123,3 \pm 81,0$ Tagen bei Patienten mit einer MDR-Tuberkulose) gewährleisten und besaßen die Möglichkeit, alle Erst-, Zweit- und Drittlinienmedikamente einzusetzen. Diese Ergebnisse stimmen in Bezug auf die Raten beim Behandlungserfolg mit den Ergebnissen aus vorangegangenen anderen Studien von 54 Prozent in Europa [42], 60 Prozent in Peru [90, 99] und 62 Prozent [131] in Usbekistan überein. Weniger als 6 Prozent der Patienten in diesem Kollektiv wurden zusätzlich zu einer medikamentösen Behandlung operiert. Vergleichbare Untersuchungen aus anderen Kollektiven berichten über deutlich höhere Raten. In Studien aus Korea wurden 48 und 56 Prozent aller XDR-Tuberkulose-Patienten operiert. [92, 94]. In einem MDR-Tuberkulose-Programm in Peru wurde bei 14 Prozent der XDR-Tuberkulose-Fälle eine chirurgische Intervention durchgeführt, die zu einer Verbesserung im Behandlungserfolg führte [90]. Die Ergebnisse dieser Studie werden durch die große und repräsentative Datensammlung und den Behandlungserfolg gestützt. Untermauert werden diese Ergebnisse durch die hohe Qualität der Labordaten bezüglich der Resistenztestungen. Alle Medikamente, die definitionsgemäß eine Antibiotika-resistente Tuberkulose bedingen, wurden auf ihre Resistenz in den supranationalen Tuberkulose Referenzzentren in Borstel (Nationales Referenzzentrum) und in Gauting getestet.

4.6 Einschränkungen

Die vorliegende Studie weist einige Einschränkungen auf:

- Im gesamten Beobachtungszeitraum konnte bei 14 Prozent der Patienten die Therapie durch die behandelnden Krankenhausärzte nicht weiter verfolgt werden. Ihr Behandlungserfolg ist unklar.
- Für einen Großteil der Patienten waren komplette demographische Daten und Angaben zu vorangegangenen Behandlungen wegen einer früheren Infektion mit *M. tuberculosis* nicht verfügbar.
- Verschiedene Faktoren schwächten die Untersuchungsergebnisse, z. B. die hohe Varianz der Vorbehandlung in den Heimatländern der Patienten und die Existenz verschiedenster Komorbiditäten. Bei 35 Prozent der Patienten, die im beobachteten Untersuchungszeitraum an einer Infektion mit *M. tuberculosis* erkrankten, waren die demographischen Daten unvollständig, da diese Patienten nicht in den zum TBNET zusammengeschlossenen Kliniken behandelt wurden.

4.7 Offene Fragen

1. In dieser Studie konnte noch nicht hinreichend geklärt werden, welche Medikamentenkombinationen eine optimale Behandlung für ein bestimmtes Resistenzmuster darstellt: Die Beantwortung dieser Frage ist kompliziert, da sich verblindete Studien aus ethischen Gründen verbieten und die unterschiedlichen Muster von Antibiotikaresistenzen komplex sind. Große Kohorten von Patienten mit einer MDR- und XDR-Tuberkulose müssten zu diesem Zweck systematisch observiert werden.
2. Um die Einsatzfähigkeit von Linezolid zu evaluieren und das Medikament in der Therapie zur Behandlung der MDR-Tuberkulose und der XDR-Tuberkulose einsetzen zu können, sind weitere Untersuchungen unbedingt notwendig. Hierzu gehören:
 - Festlegung der optimalen Behandlungsdauer
 - Höhe der optimalen Dosierung

-
- Identifikation von Personen mit einem Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen. Man weiß, dass es eine genetische Disposition zwischen dem Auftreten unerwünschten Medikamentenwirkungen und dem Allel des Humanen Leukozyten-Antigens (HLA)-B* 5801 bei Allopurinol und dem Allel HLA-B* 5701 bei Abacavir gibt [132-134]. Es wäre sinnvoll, in einer weiteren Studie zu klären, ob es auch bei Linezolid eine Prädisposition zu bestimmten HLA-Antigenen gibt, die erklären könnte, warum es Unterschiede im Auftreten von Nebenwirkungen gibt.
 - 3. Da der Einsatz von Drittlinienmedikamenten mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen verbunden ist, sollte die genaue Wirkungsweise von Drittlinienmedikamenten weiter analysiert werden.
 - 4. Festlegung einer optimalen Therapiedauer. Derzeit gültige Empfehlungen geben im Mittel eine Behandlungsdauer von 2 Jahren an. Es gibt aktuell keine Möglichkeit die Dauer der Therapie individuell festzulegen, da es an Biomarkern fehlt. Daher wäre in weiteren Studien die Aufdeckung von Biomarkern und deren Validierung von großem Nutzen.
 - 5. Für infizierte aber nicht erkrankte Patienten, die als Kontaktpersonen von MDR- und XDR-Tuberkulose-Patienten gelten, kann bislang keine Empfehlung zur präventiven Chemotherapie gegeben werden.
 - 6. Es gibt keine Empfehlung für die Dauer der Therapie bei Kontaktpersonen, falls diese therapiert werden.
 - 7. Die Behandlung der MDR- oder XDR-Tuberkulose verursacht enorme Kosten im Gesundheitswesen. Derzeit gibt es keine Kostendeckung der langen Liegezeiten und des hohen apparativen Aufwandes durch das Entgeltsystem. Daher wäre es sinnvoll, eine Kostenanalyse zu erstellen.

4.8 Fazit

- Anhand einer großen Fallzahl von Patienten, die an einer MDR-Tuberkulose oder XDR-Tuberkulose erkrankt waren, konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass in Deutschland das Risiko, an einer Tuberkulose mit Antibiotika-resistenten Stämmen von *M. tuberculosis* zu erkranken, kein Todesurteil darstellt.
- In der multizentrischen Kohorte wurden zwei Drittel aller MDR-Fälle, die im Zeitraum von 2004 bis 2006 für Deutschland gemeldet wurden, erfasst.
- In dieser Größenordnung wurden erstmalig neben anamnestischen Angaben zur Vorbehandlung und Herkunft vollständige Resistogramme der Antibiotika und Behandlungsangaben erfasst und ausgewertet. Weltweit ist diese Studie die erste, die den Zusammenhang zwischen dem kompletten Muster der Antibiotikaresistenz von *M. tuberculosis* bei der Tuberkulose und dem Behandlungserfolg ausgewertet hat.
- Einhundertsiebendundziebzig Patienten (4 Prozent) hatten eine MDR-Tuberkulose. Von diesen 4 Prozent hatten wiederum 7 Patienten (4 Prozent) eine XDR-Tuberkulose.
- In Deutschland ist Migration im Zusammenhang mit dem Auftreten einer MDR-oder XDR-Tuberkulose fast ausschließlich beschränkt auf Migranten aus Ländern der NUS. Nur 14 Prozent der Patienten mit einer MDR-oder XDR-Tuberkulose waren Migranten aus anderen Staaten. Nur 5 Prozent dieser Patienten stammten aus Deutschland.
- Einen weiteren entscheidenden Risikofaktor für das Auftreten multiresistenter Stämme von *M. tuberculosis* stellt in Deutschland eine Vorbehandlung dar. Neunundachtzig Prozent der vorbehandelten Patienten stammten aus Ländern der NUS. Dreiundfünfzig Prozent der MDR-Tuberkulose-Patienten und 86 Prozent der XDR-Tuberkulose-Patienten hatten in der Vorgeschichte eine länger als einen Monat dauernde Behandlung mit Medikamenten gegen eine Tuberkulose erhalten.

-
- Bei 74 Studienpatienten (40 Prozent) wurde eine Behandlung mit Linezolid als sogenanntes “off label-treatment“ durchgeführt. Häufig wurde es bei Fällen mit einer weit fortgeschrittenen MDR-Tuberkulose eingesetzt, obwohl bei der Einnahme von Linezolid hohe Nebenwirkungsrate zu verzeichnen waren und umfangreiche Kenntnisse seitens der Sicherheit, Effektivität und Verträglichkeit im klinischen Alltag für diese Indikationsstellung noch fehlen. In 76 Prozent der Fälle führten schwere Nebenwirkungen wie Anämie und Polyneuropathie zu einem Therapieabbruch. Bei Patienten mit einer Linezolidbehandlung waren die Stämme von *M. tuberculosis* gegen eine höhere Anzahl von Antibiotika resistent als bei Patienten ohne eine Linezolidbehandlung. Es gab trotz der höheren Anzahl resistenter Stämme von *M. tuberculosis* keinen Unterschied im Behandlungserfolg. Vorsichtig formuliert könnte das für eine gewisse Wirksamkeit sprechen. Aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen sollte eine Behandlung mit Linezolid aber nur den Fällen vorbehalten bleiben, für die es keine anderen Therapiemöglichkeiten gibt.
 - Neben den unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Linezolid sind die Kosten, die diese Therapie verursacht, nicht unerheblich. Die Ausgaben für eine Standarddosis von 1200 Milligramm Linezolid betragen 187.- Euro pro Tag. Für Länder mit einer hohen Inzidenz der MDR-Tuberkulose und niedrigem Budget für die medizinische Versorgung stellt der hohe Kostenaufwand einen limitierenden Faktor für den Einsatz von Linezolid dar.
 - Der Therapieerfolg ist im internationalen Vergleich in Deutschland gut. Um diese Ergebnisse zu erzielen, war ein erheblicher Aufwand notwendig. Die Patienten mit einer MDR-Tuberkulose, insbesondere aber mit einer XDR-Tuberkulose, hatten eine lange, intensive Krankenhausbehandlung mit einer direkten Überwachung der eingeleiteten Therapieregime. Es wurde die qualitätskontrollierte Resistenztestung aller Zweitlinien- und Drittlinienmedikamente in den supranationalen Referenzzentren in Borstel (Nationales Referenzzentrum) und in Gauting durchgeführt. Außerdem besteht in Deutschland die Möglichkeit alle Medikamente, die aktuell für

den Einsatz in der Behandlung der Tuberkulose zur Verfügung zu stehen, einzusetzen, trotz der hohen Kosten, die damit verbunden sind.

- Für eine adäquate Behandlung der MDR- und XDR-Tuberkulose haben dabei die Entwicklung neuer Medikamente sowie weitere neue Techniken auf dem Gebiet der Tuberkulosedagnostik höchste Priorität. Nur wenn ein frühzeitiges Erkennen einer MDR- und XDR-Tuberkulose in allen Ländern der Welt möglich ist, werden sich die Ergebnisse positiv für die Patienten und das öffentliche Gesundheitswesen auswirken.
- Als Konsequenz aus den hier vorgestellten Untersuchungsergebnissen und den neuen Daten anderer Arbeitsgruppen sind gut geplante prospektive Studien notwendig um zu überlegen, ob und mit welcher Dosis ein routinemäßiger Einsatz von Linezolid bei der MDR- und XDR-Tuberkulose sinnvoll erscheint.

5 Zusammenfassung

Über das Auftreten von MDR- und XDR-Stämmen von *M. tuberculosis* wird in den letzten Jahren zunehmend aus allen Regionen der Welt berichtet. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, Risikofaktoren, die mit der Entwicklung einer MDR-Tuberkulose oder einer XDR-Tuberkulose in Deutschland assoziiert sind, zu ermitteln. In dieser Größenordnung weltweit einmalig konnte der Zusammenhang zwischen einer Antibiotika-resistenten Tuberkulose und dem Behandlungserfolg aufgezeigt werden.

Insgesamt wurden Daten von Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2004 und dem 31. Dezember 2006 an einer kulturell gesicherten Infektion mit *M. tuberculosis* stationär behandelt wurden, evaluiert. Mit Hilfe eines Fragebogens wurden aus den Originalakten der Patienten aus 27 Krankenhäusern, die sich im Rahmen des TBNET zusammengeschlossen haben, die demographischen Daten ermittelt. Die MDR-Tuberkulose ist gemäß der WHO definiert als Resistenz gegenüber den beiden potentesten Erstlinienmedikamenten für die Behandlung der Tuberkulose, Isoniazid und Rifampizin. XDR-Tuberkulose ist definiert als Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampizin sowie einer Resistenz gegenüber jeglichen Fluorochinolonen und zumindest einem der drei injizierbaren Aminoglykosid-Antibiotika Amikacin, Capreomycin und Kanamycin. Als erfolgreich behandelt galt ein Patient, gemäß den Definitionen der WHO, wenn er in den letzten 12 Monaten seiner Behandlung konstant 5 negative Sputum-Kulturen aufwies. Die Resistenztestungen wurden in den supranationalen Referenzzentren für Tuberkulose in Borstel (Nationales Referenzzentrum) und in Gauting durchgeführt. Von 4557 Kultur-positiven Fällen einer Infektion mit *M. tuberculosis*, die zwischen 2004 und 2006 diagnostiziert wurden, fanden sich 184 Patienten (4 Prozent) mit Stämmen von *M. tuberculosis* mit mindestens einer Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampizin. Sieben (4 Prozent) der 184 Patienten erfüllten die Definition einer XDR-Tuberkulose. Achtzig Prozent (148/184) der Patienten waren Migranten aus Ländern der NUS. Nur 5 Prozent der Patienten stammten aus Deutschland. Während Patienten mit einer MDR-Tuberkulose im Durchschnitt 123 Tage \pm 80 Tage im Krankenhaus verbrachten, war die Liegezeit bei Patienten mit einer XDR-Tuberkulose von 202 Tagen \pm 130 Tagen signifikant länger ($p = 0,015^*$).

Patienten mit einer XDR-Tuberkulose hatten eine signifikant höhere Anzahl von Resistenzen der *M. tuberculosis*-Stämme gegenüber allen Erstlinienmedikamenten (86 Prozent bei XDR-Tuberkulose Patienten vs. 36 Prozent bei MDR-Tuberkulose-Patienten; $p = 0,013^*$). Der Behandlungserfolg reichte von 59,2 Prozent (59,3 Prozent bei MDR-Tuberkulose und 57,1 Prozent bei XDR-Tuberkulose) bei der ganzen Kohorte bis zu 87,2 Prozent (darunter 87,5 Prozent für MDR-Tuberkulose und 80 Prozent für XDR-Tuberkulose) für die Gruppe, die ein endgültiges Behandlungsergebnis erzielte.

Vierzig Prozent (74/184) der Patienten erhielten eine Therapie mit Linezolid, einem Oxazolidinon-Antibiotikum, welches aktuell für die Indikationsstellung einer MDR-Tuberkulose-Behandlung keine Zulassung hat. In 25/74 (33,8 Prozent) der Fälle einer Therapie mit Linezolid wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet. Zahlreiche, zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen, die dem Linezolid zugeschrieben werden konnten, führten bei 19/25 (76 Prozent) der Patienten zu einer Therapieunterbrechung. Die häufigsten Nebenwirkungen waren eine Anämie sowie eine Polyneuropathie. Die unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen waren reversibel. Diese Studie zeigt, dass das Auftreten der MDR-Tuberkulose in Deutschland im Wesentlichen durch zwei Faktoren begünstigt wird. Zum einen besteht ein Zusammenhang mit einer Migration aus den Ländern der NUS und zum anderen einer Vorbehandlung aufgrund einer früheren Tuberkulose-Erkrankung. Eine Koinfektion mit dem HI-Virus stellt in Deutschland keinen Risikofaktor für die Entwicklung einer MDR- oder XDR-Tuberkulose dar. Es konnte deutlich gemacht werden, dass in Deutschland an einer XDR-Tuberkulose erkrankt zu sein nicht gleichbedeutend einem Todesurteil ist. Patienten mit einer XDR-Tuberkulose benötigen für einen Therapieerfolg ein wesentlich intensiveres und damit auch teureres Therapieregime als Patienten, die an einer MDR-Tuberkulose erkrankt sind. Eine extensive Resistenztestung aller Antibiotika, die für die Tuberkulose-Behandlung eingesetzt werden, sowie die Ressourcen für den Einsatz von Zweit- und Drittlinienmedikamenten unter optimalen stationären Bedingungen erlauben es, in Deutschland diesen relativ hohen Behandlungserfolg zu erzielen.

6 Literaturverzeichnis

1. Edwards D, Kirkpatrick CH. The immunology of mycobacterial diseases. The American review of respiratory disease. 1986 Nov; 134 (5):1062-71.
2. Koch R. Die Aetiologie der Tuberkulose. Berliner Klin Wschr. 1882; 19: 221-30.
3. van Soolingen D, van der Zanden AG, de Haas PE, Noordhoek GT, Kiers A, Foudraine NA, et al. Diagnosis of *Mycobacterium microti* infections among humans by using novel genetic markers. Journal of clinical microbiology. 1998 Jul; 36(7):1840-5.
4. van Soolingen D, Hoogenboezem T, de Haas PE, Hermans PW, Koedam MA, Teppema KS, et al. A novel pathogenic taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa. International journal of systematic bacteriology. 1997 Oct; 47 (4):1236-45.
5. Oh P, Granich R, Scott J, Sun B, Joseph M, Stringfield C, et al. Human exposure following *Mycobacterium tuberculosis* infection of multiple animal species in a Metropolitan Zoo. Emerging infectious diseases. 2002 Nov; 8(11): 1290-3.
6. Hörster R KB, Jafari C, Greinert U, Ernst M, Lange C. Diagnose der Tuberkulose in der klinischen Praxis. Klinikarzt. 2008; 37(4): 175-81.
7. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000 Apr;161(4 Pt 1):1376-95.
8. WHO. Revised Global burden of Disease: Incidence, prevalence, mortality, YLL, YLD and DALYs by sex, cause and region estimates for 2002 as reported in the World Health Report 2004. Geneva; 2007(updated 2007;cited); Available from: <http://www.who.int/healthinfo/bodgdb2002revised/en/index.html>. 2007.
9. WHO Report 2007; Global Tuberculosis Control, Surveillance, Planning, Financing. 2007.
10. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. Jama. 1999 Aug 18; 282 (7):677-86.

-
11. Raviglione MC, Snider DE, Jr., Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *Jama*. 1995 Jan 18; 273(3):220-6.
 12. WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. In report WHO, editor. Geneva 2007. 2007.
 13. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *The Journal of infectious diseases*. 2005 Jan 15;191(2):150-8.
 14. Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ, De Cock KM. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet*. 2006 Mar 18; 367(9514):926-37.
 15. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2000 Jan 1; 23(1):75-80.
 16. Robert-Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2006. 2006.
 17. Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2007. 2008: 173.2008. 2007.
 18. Moore DA, Roper MH. Diagnosis of smear-negative tuberculosis in people with HIV/AIDS. *Lancet*. 2007 Sep 22; 370(9592):1033-4.
 19. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr.11. 2007.
 20. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet*. 2006 Mar 18; 367(9514):952-5.
 21. WHO. WHO; The Stop TB Strategy, Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. 2006.
 22. World Health Organization(2003) Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Document no. WHO/TB/2003.320-WHO/CDS/CSR/RMD/2003.3.WHO G, p71.
 23. WHO. Anti- tuberculosis drug resistance in the world: Report 3. Document no. (WHO/HTM/TB/2004.343). Geneva: The Organization; 2004. 2004.

-
24. Aziz MA, Wright A, Laszlo A, De Muyenck A, Portaels F, Van Deun A, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet*. 2006 Dec 16;368(9553):2142-54.
25. Zignol M, Hosseini MS, Wright A, Weezenbeek CL, Nunn P, Watt CJ, et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *The Journal of infectious diseases*. 2006 Aug 15;194(4):479-85.
26. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *The New England journal of medicine*. 2001 Apr 26;344(17):1294-303.
27. WHO launches new stop TB strategy to fight the global tuberculosis epidemic. *Indian J Med Sci*. 2006 Mar; 60(3):125-6.
28. "World Health Organization (WHO). Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Geneva SWHT. 2008.
29. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs-worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006 Mar 24; 55(11):301-5.
30. Friedland G, Churchyard GJ, Nardell E. Tuberculosis and HIV coinfection: current state of knowledge and research priorities. *The Journal of infectious diseases*. 2007 Aug 15; 196 Suppl 1: S1-3.
31. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*. 2006 Nov 4;368(9547):1575-80.
32. Murphy RA. The emerging crisis of drug-resistant tuberculosis in South Africa: lessons from New York City. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 1;46(11):1729-32.
33. Rieder HL, Zellweger JP, Raviglione MC, Keizer ST, Migliori GB. Tuberculosis control in Europe and international migration. *Eur Respir J*. 1994 Aug; 7(8):1545-53.
34. Forssbohm M, Loddenkemper R, Rieder HL. Isoniazid resistance among tuberculosis patients by birth cohort in Germany. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003 Oct; 7(10):973-9.

-
35. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant Tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361. Geneva, World Health Organization, 2006.
 36. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Wkly Epidemiol Rec.* 2006 Nov 10; 81(45):430-2.
 37. The tuberculosis X factor. *The Lancet infectious diseases.* 2006 Nov; 6 (11): 679.
 38. Shah NS, Wright A, Bai GH, Barrera L, Boulahbal F, Martin-Casabona N, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerging infectious diseases.* 2007 Mar;13(3):380-7.
 39. Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, Zarovska E, Skripconoka V, Thorpe LE, et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2005 Jan 22-28; 365(9456): 318-26.
 40. Migliori GB, Ortmann J, Girardi E, Besozzi G, Lange C, Cirillo DM, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis, Italy and Germany. *Emerging infectious diseases.* 2007 May; 13(5):780-2.
 41. Lange C, Grobusch MP, Wagner D. [Extensively drug-resistant tuberculosis]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946).* 2008 Feb;133 (8):374-6.
 42. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungousova OS, et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J.* 2007 Oct;30(4):623-6.
 43. Kingston W. Streptomycin, Schatz v. Waksman, and the balance of credit for discovery. *Journal of the history of medicine and allied sciences.* 2004 Jul; 59 (3):441-62.
 44. Lehman J. Para-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis. *The Lancet infectious diseases.* 1946; 15.
 45. Dye C. Tuberculosis 2000-2010: control, but not elimination. *Int JTubercLung Dis.* 2000; 4:S 146-S 52.
 46. Dye CMAE. Will tuberculosis become resistant to all antibiotics? *ProcRSocLondBBiolSci.* 2000; 267:1-9.
 47. Greinert U, Hillemann D, Lange C, Richter E. [Antibiotic drug-resistant tuberculosis]. *Med Klin (Munich).* 2007 Dec 15; 102(12):957-66.
 48. van Soolingen D, de Haas PE, Hermans PW, Groenen PM, van Embden JD. Comparison of various repetitive DNA elements as genetic markers for strain

differentiation and epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis*. Journal of clinical microbiology. 1993 Aug;31(8):1987-95.

49. van Soolingen D, Qian L, de Haas PE, Douglas JT, Traore H, Portaels F, et al. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of east Asia. Journal of clinical microbiology. 1995 Dec; 33(12):3234-8.

50. Tounghousova OS, Sandven P, Mariandyshev AO, Nizovtseva NI, Bjune G, Caugant DA. Spread of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype in the Archangel Oblast, Russia. Journal of clinical microbiology. 2002 Jun; 40(6):1930-7.

51. Bifani PJ, Mathema B, Kurepina NE, Kreiswirth BN. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. Trends in microbiology. 2002 Jan; 10(1):45-52.

52. Moss AR, Alland D, Telzak E, Hewlett D, Jr., Sharp V, Chiliade P, et al. A city-wide outbreak of a multiple-drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* in New York. Int J Tuberc Lung Dis. 1997 Apr; 1(2):115-21.

53. Kubica T, Rüsç-Gerdes S, Niemann S. The Beijing genotype is emerging among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from Germany. Int J Tuberc Lung Dis. 2004 Sep;8(9):1107-13.

54. Robert-Koch-Institut 2007, Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2006. 2007: 171.

55. Küchler R PG, Rüsç-Gerdes S, et al. Tuberkulose, Mykobakteriose. In: Mauch H, Lüttichen R, Gatermann S, Hrsg. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Stuttgart: Fischer, 1998:1-60.

56. Deutsches Institut für Normung e. V. Medizinische Mikrobiologie-Tuberkulosedagnostik DIN 58943-3. Phänotypische Differenzierung von Tuberkulosebakterien. Berlin: Beuth 1996.

57. Geng E, Kreiswirth B, Burzynski J, Schluger NW. Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis: a molecular epidemiology study. Jama. 2005 Jun 8; 293(22):2740-5.

58. Lee KS, Im JG. CT in adults with tuberculosis of the chest: characteristic findings and role in management. AJR. 1995 Jun; 164(6):1361-7.

59. Kalsdorf B, Strassburg A, Greinert U, Lotz J, Lange C. [Clinical features and diagnosis of tuberculosis]. Pneumologie (Stuttgart, Germany). 2008 May; 62(5):284-94.

-
60. Deutsches Institut für Normung e.V. Medizinische Mikrobiologie-Tuberkulosedagnostik DIN 58943-9. Phänotypische Differenzierung von Tuberkulosebakterien. Berlin: Beuth 1996.
61. Bemer P, Palicova F, Rüscher-Gerdes S, Drugeon HB, Pfyffer GE. Multicenter evaluation of fully automated BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube 960 system for susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. Journal of clinical microbiology. 2002 Jan; 40(1):150-4.
62. Pfyffer GE, Palicova F, Rüscher-Gerdes S. Testing of susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide with the nonradiometric BACTEC MGIT 960 system. Journal of clinical microbiology. 2002 May; 40 (5):1670-4.
63. Hillemann D, Rüscher-Gerdes S, Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. Journal of clinical microbiology. 2007 Aug; 45(8): 2635-40.
64. Rossau R, Traore H, De Beenhouwer H, Mijs W, Jannes G, De Rijk P, et al. Evaluation of the INNO-LiPA Rif. TB assay, a reverse hybridization assay for the simultaneous detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and its resistance to rifampin. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1997 Oct; 41(10): 2093-8.
65. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, Caviedes L, Coronel J, Vivar A, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. The New England journal of medicine. 2006 Oct 12; 355(15):1539-50.
66. Arias M, Mello FC, Pavon A, Marsico AG, Alvarado-Galvez C, Rosales S, et al. Clinical evaluation of the microscopic-observation drug-susceptibility assay for detection of tuberculosis. Clin Infect Dis. 2007 Mar 1; 44(5):674-80.
67. Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep. 2003 Jun 20;52(RR-11):1-77.
68. Schaberg T, Forssbohm M, Hauer B, Kirsten D, Kropp R, Loddenkemper R, et al. [Guidelines for drug treatment of tuberculosis in adults and childhood]. Pneumologie (Stuttgart, Germany). 2001 Nov; 55 (11):494-511.
69. Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. The New England journal of medicine. 2001 Jul 19; 345(3):189-200.
70. Chan ED, Iseman MD. Current medical treatment for tuberculosis. BMJ (Clinical research ed). 2002 Nov 30;325(7375):1282-6.
71. Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, Joseph JK, Viru FA, Shin SS, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Lancet. 2004 Feb 7;363(9407):474-81.

-
72. Robert-Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland 2005. 2005.
73. Bothamley GH, Ditiu L, Migliori GB, Lange C. Active case-finding of tuberculosis in Europe. A TBNET (Tuberculosis Network European Trials Group) survey. *Eur Respir J.* 2008 Jun 11.
74. Migliori GB, Lange C, Girardi E, Centis R, Besozzi G, Kliemann K, Codecasa LR, Spanevello A, Cirillo DM; SMIRA/TBNET Study Group. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis? *Eur Respir J.* 2008; 31(4):904-5.
75. Losi M, Bossink A, Codecasa L, Jafari C, Ernst M, Thijsen S, et al. Use of a T-cell interferon-gamma release assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Eur Respir J.* 2007 Dec; 30(6):1173-9.
76. Laszlo A, Rahman M, Espinal M, Raviglione M. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratory Network: five rounds of proficiency testing, 1994-1998. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002 Sep; 6(9):748-56.
77. Löwenstein E. Die Züchtung von Tuberkulosebazillen aus dem strömenden Blute. *Zbl.Bakt.Parsitkol.Infektkr.Hyg.Abtl. Orig.* 120,127. 1931.
78. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 Jun; 9(6):640-5.
79. Robert-Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2004. 2004.
80. Jassal M, Bishai WR. Extensively drug-resistant tuberculosis. *The Lancet infectious diseases.* 2009 Jan; 9(1):19-30.
81. Dye C, Espinal MA, Watt CJ, Mbiaga C, Williams BG. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *The Journal of infectious diseases.* 2002 Apr 15; 185(8):1197-202.
82. Aerts A, Hauer B, Wanlin M, Veen J. Tuberculosis and tuberculosis control in European prisons. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 Nov; 10(11):1215-23.
83. Hauer B, Brodhun B, Altmann D, Bronnecke M, Loddenkemper R, Haas W. [Epidemiology of tuberculosis in the world and in Germany]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany).* 2008 Oct; 62(10):583-94.

-
84. WHO. Tuberculosis control in prisons. A manual for programm managers. WHO Genf 2000.
WHO/CDS/TB/2000.281. 2000.
85. Maartens G, Wilkinson RJ. Tuberculosis. *Lancet*. 2007 Dec 15;370(9604):2030-43.
86. CDC:<http://www.cdc.gov/od/oc/media/transcripts/t070529.htm>. Public Health investigation seeks people who may have been exposed to extensively drug resistant tuberculosis (XDR TB) infected person. CDC. 2007.
87. Zignol M, Wright A, Jaramillo E, Nunn P, Raviglione MC. Patients with previously treated tuberculosis no longer neglected. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 1; 44(1):61-4.
88. Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim SJ, Tlali RE, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001 Oct; 5(10):887-93.
89. John MA, Menezes CN, Chita G, Sanne I, Grobusch MP. High tuberculosis and HIV coinfection rate, Johannesburg. *Emerging infectious diseases*. 2007 May; 13(5):795-6.
90. Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, Rich ML, Atwood SS, Furin JJ, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *The New England journal of medicine*. 2008 Aug 7; 359 (6):563-74.
91. Migliori GB LC, Centis R, et al. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in MDR and XDR-TB cases. *Eur Respir J*. 2008; 31; in press.
92. Kwon YS, Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, et al. Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15; 47(4):496-502.
93. Tonkel T MS, Strelis A, Yanova G, Chukova N, Yedilbayev A. Treatment outcomes of the use of moxifloxacin in management of patients with XDR-TB in Tomsk Oblast of the Russian Federation. Session 149 Abstract n 1351; 2008 European Respiratory Annual Congress Berlin: October 4-8 2008. 2008.
94. Kim HR, Hwang SS, Kim HJ, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, et al. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007 Nov 15; 45(10):1290-5.
95. Katiyar SK, Bihari S, Prakash S, Mamtani M, Kulkarni H. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 Feb; 12(2):139-45.

-
96. Condos R, Hadgiangelis N, Leibert E, Jacquette G, Harkin T, Rom WN. Case series report of a linezolid-containing regimen for extensively drug-resistant tuberculosis. *Chest*. 2008 Jul; 134(1):187-92.
97. Migliori GB, Lange C, Girardi E, Centis R, Besozzi G, Kliiman K, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis is worse than multidrug-resistant tuberculosis: different methodology and settings, same results. *Clin Infect Dis*. 2008 Mar 15; 46(6):958-9.
98. Keshavjee S, Gelmanova IY, Farmer PE, Mishustin SP, Strelis AK, Andreev YG, et al. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2008 Oct 18; 372(9647):1403-9.
99. Bonilla CA, Crossa A, Jave HO, Mitnick CD, Jamanca RB, Herrera C, et al. Management of extensively drug-resistant tuberculosis in Peru: cure is possible. *PLoS ONE*. 2008; 3(8):e2957.
100. Banerjee R AJ, Westenhouse J, Oh P, Elms W, Desmond E, Nitta A, Royce S, Flood J. Extensively drug-resistant tuberculosis in California, 1993-2006. *Clin Infect Dis* 2008 2008; 47:450-7.
101. Buhl K, Nyboe J. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 9. Changes in the mortality of Danish tuberculosis patients since 1925. *Bulletin of the World Health Organization*. 1967; 37(6):907-25.
102. Thompson BC. Survival rates in pulmonary tuberculosis. *Br Med J*. 1943;2:721.
103. Fortun J, Martin-Davila P, Navas E, Perez-Elias MJ, Cobo J, Tato M, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005 Jul; 56(1):180-5.
104. Pascual A, Ballesta S, Garcia I, Perea EJ. Uptake and intracellular activity of linezolid in human phagocytes and nonphagocytic cells. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2002 Dec; 46(12):4013-5.
105. Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, Allison JW, Kilburn JO, Glickman SE, et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1996 Apr; 40(4):839-45.
106. Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, Andrews J, Wise R. Intrapulmonary penetration of linezolid. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003 Jun; 51(6):1431-4.
107. Abb J. In vitro activity of linezolid, quinupristin-dalfopristin, vancomycin, teicoplanin, moxifloxacin and mupirocin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparative evaluation by the E test and a broth microdilution method. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2002 Aug; 43(4):319-21.

-
108. Ballow CH, Jones RN, Biedenbach DJ. A multicenter evaluation of linezolid antimicrobial activity in North America. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2002 May; 43(1):75-83.
109. Till M, Wixson RL, Pertel PE. Linezolid treatment for osteomyelitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis*. 2002 May 15; 34(10):1412-4.
110. Yanagihara K, Kaneko Y, Sawai T, Miyazaki Y, Tsukamoto K, Hirakata Y, et al. Efficacy of linezolid against methicillin-resistant or vancomycin-insensitive *Staphylococcus aureus* in a model of hematogenous pulmonary infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2002 Oct; 46(10):3288-91.
111. Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA, Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999 May; 43(5):1189-91.
112. Mollicotti P, Ortu S, Bua A, Cannas S, Sechi LA, Zanetti S. In vitro efficacy of Linezolid on clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* and other mycobacteria. *New Microbiol*. 2006 Oct; 29(4):275-80.
113. Tato M, de la Pedrosa EG, Canton R, Gomez-Garcia I, Fortun J, Martin-Davila P, et al. In vitro activity of linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* complex, including multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* isolates. *International journal of antimicrobial agents*. 2006 Jul; 28(1):75-8.
114. Erturan Z, Uzun M. In vitro activity of linezolid against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *International journal of antimicrobial agents*. 2005 Jul; 26(1):78-80.
115. Alcala L, Ruiz-Serrano MJ, Perez-Fernandez Turegano C, Garcia De Viedma D, Diaz-Infantes M, Marin-Arriaza M, et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003 Jan; 47(1):416-7.
116. Rodriguez JC, Ruiz M, Lopez M, Royo G. In vitro activity of moxifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis*. *International journal of antimicrobial agents*. 2002 Dec; 20(6):464-7.
117. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet*. 2001 Dec 8; 358(9297):1975-82.
118. Dietze R HD, McGee B, et al. Early and Extended Early Bactericidal Activity of Linezolid in Pulmonary Tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008 September 2008.

-
119. Nannini EC, Keating M, Binstock P, Samonis G, Kontoyiannis DP. Successful treatment of refractory disseminated *Mycobacterium avium* complex infection with the addition of linezolid and mefloquine. *The Journal of infection*. 2002 Apr; 44(3):201-3.
120. Brown-Elliott BA, Wallace RJ, Jr., Blinkhorn R, Crist CJ, Mann LB. Successful treatment of disseminated *Mycobacterium chelonae* infection with linezolid. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct 15; 33(8):1433-4.
121. Morales P, Ros JA, Blanes M, Perez-Enguix D, Saiz V, Santos M. Successful recovery after disseminated infection due to mycobacterium abscessus in a lung transplant patient: subcutaneous nodule as first manifestation, a case report. *Transplantation proceedings*. 2007 Sep; 39(7):2413-5.
122. Hoetzenecker W, Ulmer A, Klingel K, Kempf VA, Schanz S, Metzler G, et al. Dissemination of a localized cutaneous infection with *Mycobacterium chelonae* under immunosuppressive treatment. *Archives of dermatology*. 2007 Jul;143(7):951-2.
123. Kyle SD, Porter WM. *Mycobacterium chelonae* infection successfully treated with oral clarithromycin and linezolid. *The British journal of dermatology*. 2004 Nov; 151(5):1101.
124. von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)--a report of ten cases. *The Journal of infection*. 2006 Feb; 52(2):92-6.
125. Yew WW, Chau CH, Wen KH. Linezolid in the treatment of 'difficult' multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 Mar; 12(3):345-6.
126. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with [corrected] mycobacterial infections [corrected] a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Jun; 11(6):606-11.
127. Richter E, Rüsç-Gerdes S, Hillemann D. First linezolid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007 Apr; 51(4):1534-6.
128. Vardakas KZ, Ntziora F, Falagas ME. Linezolid: effectiveness and safety for approved and off-label indications. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Oct;8(14): 2381-400.
129. Park IN, Hong SB, Oh YM, Kim MN, Lim CM, Lee SD, et al. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006 Sep; 58(3):701-4.
130. Greinert U, Jafari C, Zabel P, Lange, C. Therapie der Tuberkulose. *Der Pneumologe* 2007; 3:175-86.

-
131. Cox HS, Kalon S, Allamuratova S, Sizaire V, Tigay ZN, Rüsç-Gerdes S, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes in Karakalpakstan, Uzbekistan: Treatment Complexity and XDR-TB among Treatment Failures. PLoS ONE. 2007; 2 (11):e1126.
132. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet. 2002 Mar 30; 359 (9312):1121-2.
133. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. The New England journal of medicine. 2008 Feb 7; 358(6): 568-79.
134. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005 Mar 15; 102(11): 4134-9.

7 Anhang

Tabelle 9: Überblick über klinische Parameter der 7 Patienten mit einer XDR-Tuberkulose in Deutschland in den Jahren 2004 bis 2006.

Herkunftsland	Alter	Geschlecht	Radiolog Befund bei XDR-TB	Vorbehandlung (>30 Tage)	Medikamente der Vorbehandlung	Medikamenten Resistenz bei XDR-TB	Medikamente	Stationärer Aufenthalt (Tage)	Sputum-Konversion (Tage)	Kultur-Konversion (Tage)	Behandlungserfolg	Therapie (Mon.)
Aserbaidshan	52	M	Einseitige Kavemen	Ja	unbekannt	Am, Cm, Cs, E, FQ, H, PAS, R, Rb, S, Z	Eto, Lzd u. Chirurgie	224	7	35	verstorben	24
China	33	F	General. Lymphadenopathie	Nein	Keine Vorbehandlung	Am, Cm, E, FQ, H, R, S, Z	Cs, Eto, Rb	59	44	93	Behandlung beendet	26
Usbekistan	33	M	Einseitige Kavemen	Ja	E, H, R, S, Z	Am, Cm, E, Eto, FQ, H, R, Rb, S, Z	Cm, Cs, Lzd	120	nicht gewonnen	nicht gewonnen	chronisch	17
Usbekistan	29	M	Bilaterale Kavemen	Ja	E, H, R, Rb, S, Z	Am, Cm, E, FQ, H, R, Rb, S, Z	Cs, Eto, Lzd, Rb	240	180	160	Behandlung beendet	12
Russ. Föderation	60	M	Einseitige Kavemen	Ja	E, H, R, Z	Am, E, FQ, H, R, Rb, S	Cm, Eto, FQ, PAS, Z	150	unbekannt	117	Behandlung beendet	24
Ukraine	50	M	Bilaterale Kavemen	Ja	unbekannt	Cm, E, Eto, FQ, H, R, Rb, S, Z	Am, Cs, Lzd, PAS	159	88	nicht gewonnen	chronisch	15
Ukraine	42	M	Bilaterale Kavemen	Ja	unbekannt	Am, Cm, E, Eto, FQ, H, R, Rb, Z	Cs, Lzd, PAS, S	462	330	300	Behandlung beendet	15

Abkürzungen:

Am = Amikacin, Cm = Capreomycin, Cs = Cycloserin, E = Ethambutol, Eto = Ethionamid, FQ = Fluorochinolon, H = Isoniazid, Km = Kanamycin, Lzd = Linezolid, PAS = Para-Aminosalicylsäure, Rb = Rifabutin, R = Rifampizin, S = Streptomycin, Z = Pyrazinamid.

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Christoph Lange, Leiter der Laborgruppe Klinische Infektiologie am Forschungszentrum Borstel und Oberarzt der Medizinischen Klinik des Forschungszentrums Borstel für die Überlassung des sehr interessanten Themas. Ich bedanke mich sowohl für die hervorragende Betreuung und die kontinuierliche, überaus geduldige und uneingeschränkte Unterstützung meiner Arbeit, als auch für das Vertrauen, die wertvollen Ratschläge, Ermutigungen und anregenden Diskussionen. Er stand mir mit Fachkenntnis und praktischem Rat immer zur Seite. Ich danke ihm vor allem für die Möglichkeit bezüglich der Veröffentlichung dieser Arbeit und der Vorstellung meiner Ergebnisse auf Kongressen. Im Rahmen dieser Arbeit hat auch mein berufliches Leben neue Akzente erhalten, auch dafür möchte ich mich ganz besonders bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Peter Zabel, Direktor des Forschungszentrums Borstel, Direktor der Medizinischen Klinik des Forschungszentrums Borstel und Direktor der Medizinischen Klinik III des Universitätskrankenhauses Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, danke ich für die stete Unterstützung sehr herzlich.

Bei Frau Dr. Sabine Rüscher-Gerdes, Frau Dr. Doris Hillemann und Frau PD Dr. Elvira Richter vom Nationalen Referenzzentrum für Mykobakteriologie in Borstel, bedanke ich mich für die entgegenkommende Zusammenarbeit.

Frau Rosella Centis und Herrn Prof. Dr. med. Giovanni B. Migliori vom WHO-Referenzzentrum Tradate, Italien, sowie Herrn Prof. Giovanni Sotgiu, Universität Sassari, Italien, danke ich für die uneingeschränkte Unterstützung und Hilfestellung bei statistischen Fragestellungen.

Den Kolleginnen und Kollegen der 27 Kliniken, die sich im TBNET zusammengeschlossen haben, danke ich ganz außerordentlich für die Bereitstellung der Patientendaten. Durch ihre engagierte Mitarbeit haben sie wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Schließlich gilt mein herzlicher Dank meiner Familie. Im Besonderen danke ich Sinan Mika, meinem Sohn, der während der Entstehung dieser Arbeit sehr erwachsen geworden ist. Ohne dessen Rücksichtnahme und unerschütterlichen Glauben an das Gelingen dieser Arbeit wäre ich nicht so rasch vorangekommen.

Für die sorgfältige Durchsicht des Manuskriptes möchte ich mich bei meiner Freundin Frau Vera Hagen und bei Frau Sylvia Kempf ganz herzlich bedanken.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten



Barbara Elisabeth Eker, geb. Gossel;
geboren am 14. Oktober 1963 in Lübeck, Deutschland,
verheiratet mit Dipl. Ing. Architekt Halit Eker.
Ein Sohn, Sinan Mika, geb. 26. Januar 1998.

Schulbildung

1969-1973	Grundschule in Lübeck
1973-1979	Realschule in Lübeck
1979	Realschulabschluss

Berufsausbildung

1979-1980	Freiwilliges soziales Jahr in einer Kindertagesstätte in Lübeck
1981-1982	Ausbildung zur Arzthelferin in einer chirurgischen Praxis in Lübeck Arzthelferin in einer chirurgischen Praxis
Ab 1986	Berufsbegleitender Besuch des Abendgymnasiums in Lübeck
12/1989	Abitur am Abendgymnasium Lübeck

Studium

05/1990-05/1992	Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen
1992	Physikum in Göttingen
1993	1. Staatsexamen
1995	2. Staatsexamen
10/92-10/96	3. Staatsexamen
Praktisches Jahr	Innere Medizin, Universität zu Lübeck Chirurgie, Universität zu Lübeck Radiologie, Universität zu Lübeck

Ärztliche Tätigkeit

01/97-05/97	Ärztin im Praktikum in der Radiologie der Universität zu Lübeck
06/97-12/97	Ärztin im Praktikum in der Chirurgie der Universität zu Lübeck
12/97-01/02	Elternzeit
02/02-04/03	Ärztin im Praktikum in der Chirurgie der Universität zu Lübeck
01.05.2003	Approbation
06.04-01.08	Ärztin beim Gesundheitsamt Lübeck, Erstaufnahmeeinrichtung für Asylbewerber Schleswig-Holstein
seit 02/08	Weiterbildungsassistentin, Medizinische Klinik Forschungszentrum Borstel, Prof. Dr. med. P. Zabel

10 Publikationsverzeichnis

A: Originalarbeiten

Emerging Infectious Diseases
Vol. 14, No.11,1700-1706,
Nov. 2008

Multidrug- and Extensively Drug-Resistant
Tuberculosis, Germany
Eker B, Ortmann J, Migliori GB, Sotgiu G,
Muetterlein R, Centis R, Hoffmann H, Kirsten D,
Schaberg T, Rüsç-Gerdes S and Lange C,
for the German TBNET Group

B: Ergebnisse dieser Doktorarbeit habe ich auf folgenden Kongressen als Vortrag vorgestellt:

DPG

„MDR- and XDR-TB in Germany“
49. Deutscher Kongress der Deutschen
Gesellschaft für Pneumologie und
Beatmungsmedizin e.V., 9.-12. April 2008,
Lübeck

ERS

„MDR- and XDR-TB in Germany“
European Respiratory Society, Annual
Congress, 4.-8. Oktober 2008, Berlin;

DPG

„MDR- and XDR-TB in Germany“
50. Deutscher Kongress der Deutschen
Gesellschaft für Pneumologie und
Beatmungsmedizin e.V., 18.-21. März 2009,
Mannheim

C: Posterpräsentation:

2. Lübecker Doktorandentag
04. Juni 2008

„MDR- und XDR-Tuberkulose in Deutschland“

