Multiresistente Tuberkulose – in der Schweiz heilbar

R. Gimmi[a], G. E. Pfyffer[b], O. Brändli[a]

Einleitung

Bereits wenige Jahre nach der ersten Anwendung von Streptomycin bei Lungentuberkulose wurde 1948 die Resistenzentwicklung gegen Antibiotika in der ersten randomisierten Studie überhaupt erstmals beschrieben [1]. Heute ist nicht nur die Resistenz gegen einzelne Tuberkulosemedikamente, sondern auch die Multiresistenz gegen die Kombination der Hauptmedikamente Isoniazid und Rifampicin (multiresistente Tuberkulose [MDR-TB]) weltweit ein grosses Problem [2]. Nach Daten der WHO beträgt die Häufigkeit der Resistenz bei bisher unbehandelten Tuberkulosekranken 1% (in der Schweiz 0,2%), bei bereits früher behandelten jedoch 9,1% (in der Schweiz 18%) [3, 4].
Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) berichtet für die Jahre 1999 und 2000 über 11 bzw. 2 Patienten, sämtliche im Ausland geboren, mit einer MDR-TB [5].
Während man bisher Tuberkulosepatienten mit standardisierter Chemotherapie ambulant und mit relativ geringen Kosten heilen konnte, stellt die MDR-TB eine neue grosse Herausforderung für alle Beteiligten dar, wie die folgenden Fallbeispiele der Zürcher Höhenklinik Wald (ZHW) zeigen.

Das Patientenkollektiv an der Zürcher Höhenklinik Wald – Ergebnisse

Zwischen 1986 und 2001 wurden in der Zürcher Höhenklinik Wald insgesamt 556 Patienten mit einer Tuberkulose behandelt, davon 21 Patienten mit einer MDR-TB. Darunter waren 9 Frauen und 12 Männer mit einem Durchschnittsalter von 31 Jahren (22–49 Jahre) bei Behandlungsbeginn. Drei Patienten waren Schweizer, zwei Patienten stammten aus EU-Staaten, drei aus dem übrigen Europa, sechs aus Tibet, sechs aus dem restlichen Asien und einer aus Südamerika. Alle Patienten waren HIV-negativ, zwei Alkoholiker, und die übrigen ohne Risikofaktoren für Tuberkulose. Im Mittel waren die Tuberkulose-Erreger der Patienten auf fünf getestete Medikamente resistent (Tab.1). Durchschnittlich waren die Patienten mit der MDR-TB während 98 Tagen (median 55, Zeitspanne 24–324 Tage) hospitalisiert. Die mittlere totale Behandlungsdauer betrug 21 Monate (7–89 Monate). Patienten mit zusätzlicher chirurgischer Resektionsbehandlung wurden im Durchschnitt signifikant länger behandelt (29 vs. 14 Monate). Es wurden durchschnittlich zwischen 5 und 6 Tuberkulosemedikamente eingesetzt. Bei 29% der Patienten wurde auch ambulant eine direkt überwachte Medikamenteneinnahme (DOT) durchgeführt.
Für die Kostenberechnung wurden nur die Hospitalisations- und Medikamentenkosten berücksichtigt, nicht aber jene für die ambulante ärztliche Behandlung und den Arbeitsausfall. Sie betrugen im Durchschnitt 90 400 Fr. (median 52 600 Fr., Bereich 22 000–391 000 Fr.). Zum Vergleich mit nicht multiresistenten Tuberkulosepatienten (Hospitalisationsdauer 14,6 Tage, im Durchschnitt 8839 Fr.) wurden Kosten für einen Hospitalisationstag in der Zürcher Höhenklinik Wald (469 Franken im Jahr 2001) und für die Thoraxchirurgie des Universitätsspitals Zürich (2516 Franken im Jahr 2001) sowie Publikumspreise für die Medikamente verwendet.
Ein Patient verstarb wahrscheinlich ohne Zusammenhang mit seiner Grundkrankheit oder Therapie, ohne dass eine Autopsie durchgeführt wurde. Ein Patient steht momentan erst sechs Monate unter Therapie. Von den übrigen 19 Patienten mit bereits abgeschlossener Behandlung konnten alle geheilt werden.
Bei 9 der 21 Patienten war bei Behandlungsbeginn die Multiresistenz entweder noch nicht vorhanden oder nicht bekannt. Ihre initial gewählte Tuberkulosechemotherapie ist in Tabelle 2 aufgeführt. Je nach Resistenzmuster wurden, aufgrund der erweiterten Resistenzprüfung, bis zu 8 Medikamente gleichzeitig verabreicht. Wegen der grossen therapeutischen Breite und der relativ niedrigen In-vitro-Testkonzentration wurde das kostengünstige Isoniazid bei der Mehrzahl der Patienten, trotz Resistenz, weiterverabreicht. Bei 3 von 17 Patienten kam es unter Aminoglykosid-Therapie zu bleibendem Hörverlust und Tinnitus, bei 1 von 5 Patienten wurde unter Cycloserin neu rezidivierende Absenzen beobachtet und bei 1 von 2 Patienten musste p-Aminosalicylsäure wegen Flush-Symptomatik und Erbrechen abgesetzt werden.

[a] Zürcher Höhenklinik Wald, Faltigberg
[b] Nationales Zentrum für Mykobakterien, Institut für medizinische Mikrobiologie, Universität Zürich

Korrespondenz:
Dr. Otto Brändli
Zürcher Höhenklinik Wald
CH-8639 Faltigberg-Wald

otto.braendli@zhw.ch

Abhängig von der radiologischen Ausdehnung, vom Vorhandensein von Kavernen im Thoraxbild und von der Dauer des positiven Sputum-Nachweises wurde bei 10 der 21 Patienten eine Lungenparenchymresektion durch erfahrene Thoraxchirurgen durchgeführt. Dabei kam es einmal zu einer bronchopleuralen Fistel, welche schliesslich eine Thorakoplastik notwendig machte sowie zu zwei Reoperationen wegen Blutung.

Fallvorstellungen

Fall 1

Bei Krankheitsausbruch 22jährige Tibetanerin, welche sich während den letzten drei Jahren in Indien aufhielt, mit einer primären Isoniazid-Resistenz, dann drei Jahre später Neuinfektion mit Isoniazid-, Rifampicin-, Rifabutin-, Streptomycin- und PTH-Resistenz. Weitere sechs Jahre später erneute Reinfektion ohne Resistenzen.

1984 bei der Einreise in die Schweiz fand sich ein normales Schirmbild. 1987 wurde die Diagnose einer kavernösen Lungentuberkulose gestellt. Initial wurde mit Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol behandelt, nach Bekanntwerden der Isoniazid-Resistenz zusätzlich mit Pyrazinamid. Insgesamt behandelten wir 2 Monate mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol, anschliessend vier Monate mit Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol. Knapp zweieinhalb Jahre nach Therapieabschluss bzw. drei Monate nach einer Indienreise wurde die Patientin 1990 mit V.a. ein Rezidiv bei uns hospitalisiert. Wir fanden eine kavernöse Lungentuberkulose sowie zusätzlich eine Larynx- und Bronchialtuberkulose mit Resistenzen auf Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Streptomycin und PTH. Unter einer 12monatigen Therapie mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol und Fluorchinolonen kam es zu einer vollständigen Heilung. 1996 durchgeführte Sputum-Untersuchungen zeigten dann, dass es sich um eine Reinfektion gehandelt hatte. Eine zweite Reinfektion 1995 ohne Resistenzen wurde nach Schema behandelt und heilte vollständig ab. Fünf Jahre später war die Patientin gesund.

Fall 2

Bei Diagnosestellung 22jährige Tibetanerin mit sekundären Resistenzen auf Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Pyrazinamid, Ethambutol, Streptomycin und PTH.

Die 22jährige Studentin wurde vorgängig in Indien wahrscheinlich mit Isoniazid, Rifampicin und Streptomycin behandelt. Bei Einreise in die Schweiz als Touristin litt sie unter Thoraxschmerzen und produktivem Husten. Radiologisch fanden sich in beiden Oberlappen Kavernen. Vier Wochen nach Therapiebeginn mit Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol und nach Eintreffen der ersten Resistenzen erfolgte eine zweite Hospitalisation zur Behandlung mit Isoniazid, Rifabutin, PTH, Fluorchinolonen und Amikacin i.m.

Weitere vier Monate später wurde bei immer noch positiven Kulturen eine partielle Oberlappenresektion links durchgeführt. Danach kam es zu einer Kulturnegativierung innert vier Wochen. Die Amikacin-Therapie wurde gestoppt und die restliche Viererkombination für insgesamt ein Jahr weitergeführt. Drei Jahre nach Therapieabschluss war die Patientin klinisch beschwerdefrei.

Fall 3

Bei Diagnosestellung ein sich in der Schweiz aufhaltender 37jähriger Tibetaner mit sekundären Resistenzen auf Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Streptomycin, Cycloserin und 6–10% resistenten Kolonien auf Ethambutol, PTH und Amikacin.

Der seit Jahren in Indien lebende tibetanische Mönch wurde erstmals 1986, während zwölf Monaten mit Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol behandelt. Wegen Nichtansprechens erfolgte ein Wechsel auf Rifampicin, Pyrazinamid, Streptomycin, PTH und Amikacin. Die letzten neun Monate vor Einreise in die Schweiz wurde er mit Isoniazid, Ethambutol und Pyrazinamid behandelt.

Der Patient wurde bei uns während sechs Wochen stationär mit einer Fünferkombination bestehend aus Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Fluorochinolonen und Amikacin i.m. behandelt. Radiologisch zeigte sich eine fortgeschrittene, beidseitige kavernöse Lungentuberkulose. Nach Eintreffen der Resistenzen wurde das Rifampicin gestoppt. Ambulant wurde Amikacin i.m. für insgesamt zwei Monate, Fluorochinolone für zehn Monate sowie Isoniazid und Pyrazinamid für 14 Monate weitergegeben. Zehn Monate nach Therapiebeginn kehrte der Patient mit positiven Sputum-Kulturen nach Indien zurück. 1992 besuchte ihn dort sein Hausarzt und fand ihn in gutem Allgemeinzustand. Klinisch konnte er als geheilt betrachtet werden.

Fall 4

Bei Krankheitsausbruch 32jährige Tibetanerin, welche sich 15 Jahre in Indien aufhielt, mit sekundären Resistenzen auf Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol, Streptomycin und PTH.

Die seit 1984 in der Schweiz lebende Tibetanerin wurde nach der Geburt ihres ersten Kindes 1986 wegen Hustens, subfebrilen Temperaturen und radiologisch zwei neuen Kavernen im linken Oberlappen während sechs Monaten mit Isoniazid und Rifampicin behandelt. Eine Sputum-Untersuchung wurde nicht durchgeführt. Nach der Geburt des zweiten Kindes 1988 traten erneut Husten, subfebrile Temperaturen und eine Gewichtsabnahme auf. Sie wurde erneut mit Isoniazid und Rifampicin behandelt. Nach acht Wochen wurden jetzt auch Mykobakterien im Sputum nachgewiesen.

Die Patientin wurde bei uns hospitalisiert und bei Verdacht auf Isoniazid-/Rifampicin-Resistenz begannen wir eine Viererkombination mit Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol und Streptomycin. Nach Bekanntwerden der Resistenzlage wurde Streptomycin durch Fluorochinolone ersetzt. Sieben Monate nach Therapiebeginn und vier Monate nach Kulturnegativierung wurde eine Resektion des posterioren Unterlappensegmentes und des apikalen Oberlappensegmentes links durchgeführt. Wegen einer Blutung erfolgte am ersten postoperativen Tag eine Reoperation. Die Therapie wurde mit Isoniazid,

Pyrazinamid und Fluorochinolonen für insgesamt 15 Monate weitergeführt.
Zwei Jahre nach Therapie-Abschluss war die Patientin klinisch und radiologisch geheilt.

Fall 5

Bei Krankheitsausbruch 25jähriger, in Indien aufgewachsener Tibetaner mit Initialresistenzen gegen Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Streptomycin.
Der tibetanische Hilfsarbeiter erkrankte 1991, sieben Jahre nach Einreise in die Schweiz an einer kavernösen Lungentuberkulose. Die initiale Therapie erfolgte mit Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid. Nach Eintreffen der ersten Resistenzprüfung erfolgte die Therapieumstellung auf Isoniazid, Ethambutol, Fluorochinolone und Streptomycin. Nach Bekanntwerden der Resistenzen auf Streptomycin und Amikacin (2,0 mg/l), wurde Streptomycin durch Amikacin ersetzt und zusätzlich Rifabutin gegeben. Der Patient erhielt Amikacin i.m. für insgesamt zwei und Rifabutin für insgesamt 3 Monate. Eine Bronchialtuberkulose wurde während sieben Wochen mit Prednison behandelt. Sieben Monate nach Therapiebeginn wurde bei ausgedehnten kavernösen Veränderungen eine Oberlappenresektion vorgenommen. Neun Monate nach Therapiebeginn bzw. sechs Monate nach Kulturnegativierung konnte die Behandlung beendet werden.
Dreieinhalb Jahre nach Therapieende war der Patient klinisch geheilt.

Fall 6

Bei Diagnose 29jährige Mazedonierin mit Sekundärresistenzen gegen Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Streptomycin.
Die Patientin wurde bereits 1986 während einer 10monatigen Hospitalisation in Mazedonien mit einer Fünferkombination behandelt. Die Compliance war allerdings zweifelhaft. Bei der Einreise in die Schweiz 1987 und radiologischem Verdacht auf eine kavernöse Lungentuberkulose wurde im Spital Liestal eine Therapie mit Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid und Streptomycin eingeleitet. Anschliessend erfolgte die Verlegung ins Kantonsspital Winterthur, wo nach Vorliegen der Resistenzprüfung ein Wechsel auf Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid, PTH und Fluorochinolone vorgenommen wurde.
Als Komplikationen traten eine Nierenamyloidose und okkulter Blutverlust auf. Nachdem sechs Monate nach Therapiebeginn die Kulturen immer noch positiv waren, wurden eine Pneumonektomie und eine partielle Pleurektomie rechts durchgeführt. Postoperativ wurde die Patientin zu uns verlegt.
Neue Kulturen zeigten eine Pyrazinamid-Resistenz und nur noch teilweise eine Rifampicin-Resistenz. Wir behandelten deshalb mit Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Fluorochinolonen und PTH weiter. Sechs Wochen nach Operation fanden sich negative Kulturen. Nach insgesamt 15 Monaten wurde die Therapie gestoppt. Zwölf Jahre später war die Patientin immer noch gesund.

Fall 7

30jähriger Mazedonier mit Sekundärresistenzen auf Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid.
Beim Schwager der Patientin von Fall 6 wurde 1990 während acht Monaten eine Lungentuberkulose in Skopje mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol behandelt. Der Patient reiste daraufhin zur weiteren Behandlung in die Schweiz ein. Es wurde eine Therapie mit Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid begonnen. Nach Erhalt der Resistenzprüfung wurde der Patient bei uns hospitalisiert und mit Isoniazid, Ethambutol, Rifabutin, Fluorochinolonen und Streptomycin behandelt.
Nach 18 Wochen fanden sich erstmals negative Kulturen. Die Therapie wurde nach einer Dauer von insgesamt 14 Monaten sistiert.

Fall 8

Bei Diagnosestellung 49jähriger Schweizer mit primärer Isoniazid- und sekundärer Rifampicin-Resistenz.
Der seit Jahren alkoholabhängige Gelegenheitsarbeiter erkrankte im November 1987 an produktivem Husten. Fünf Monate später hatte er bereits 20 kg an Gewicht verloren. Bei Verdacht auf eine kavernöse Lungentuberkulose wurde eine Therapie mit Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid begonnen und der Patient nach einer Woche zu uns verlegt. Vier Wochen später zeigte sich eine primäre Isoniazid-Resistenz. Deshalb wurde zusätzlich Streptomycin gegeben. Weitere acht Wochen später fand sich neu eine Rifampicin-Resistenz. Es erfolgte ein Wechsel auf Ethambutol. Die erweiterte Prüfung zeigte ebenfalls Resistenzen auf Fluorochinolone 1,0 mg/l und Rifabutin. Viereinhalb Monate nach Therapiebeginn war das Sputum sowohl kulturell als neu auch wieder direktmikroskopisch positiv. Nach insgesamt neun Monaten Therapie wurde aufgrund der immer noch positiven Kulturen und des nach wie vor positiven Direktnachweises, der schlechten Resistenzlage, der zweifelhaften Compliance und bei Verdacht auf ein Aspergillom eine Oberlappenresektion vorgeschlagen.
Noch vor der Operation wurde der Patient zu Hause tot aufgefunden. Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt.

Fall 9

Bei Krankheitsausbruch 34jähriger Schweizer mit primärer Isoniazid- und sekundärer Rifampicin-Resistenz.
Der alkoholabhängige Schweizer Marktfahrer wurde erstmals im Juni 1984 wegen einer kavernösen Lungentuberkulose bei uns hospitalisiert und mit Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid anbehandelt.
Bei anfangs gutem Ansprechen wurde die Therapie trotz Bekanntwerden der Isoniazid-Resistenz unverändert weitergeführt. Nach acht Wochen wurde Pyrazinamid weggelassen und der Patient entlassen. Einen Monat später kam es zu einer erneuten Zuweisung wegen immer noch positivem Direktnachweis im Sputum. Es erfolgte eine Therapieumstellung auf Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Streptomycin. Wegen schlechtem Ansprechen wurde Ethambutol durch Pyrazinamid ersetzt. Nach

drei Monaten Hospitalisation wurde der Patient mit Isoniazid, Rifampicin und Streptomycin entlassen.
Wegen des schlechten kulturellen Wachstums der anbehandelten Mykobakterien dauerte es weiter vier Monate, bis die zusätzliche sekundäre Rifampicin-Resistenz bekannt wurde. Der Patient wurde ein drittes Mal hospitalisiert und mit Isoniazid, Ethambutol, PTH, Cycloserin und Streptomycin sowie zwei Wochen später zusätzlich mit Pyrazinamid behandelt. Nach insgesamt zehn Monaten Therapie waren die Sputum-Kulturen erstmals negativ und der Patient wurde in eine ambulante, kontrollierte, intermittierende Therapie mit Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol und PTH entlassen, welche er sofort selbstständig abbrach.
Der Patient meldete sich wieder 8 Monate später. Es konnten erneut Mykobakterien nachgewiesen werden. Die Therapie erfolgte erneut stationär mit Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol, PTH und Streptomycin. Nach zwei Monaten wurde Pyrazinamid durch Rifabutin ersetzt. Nach drei Monaten waren die Kulturen negativ. Es erfolgte eine Therapieumstellung auf Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol, Fluorochinolone und Streptomycin. Einen Monat vor dem Ende der geplanten neunmonatigen Therapie entzog sich der Patient erneut jeder ärztlichen Kontrolle.
Drei Jahre später waren die Sputum-Kulturen negativ.

Fall 10

Bei Krankheitsausbruch 41jähriger Libanese mit primärer Isoniazid- und Rifampicin-Resistenz und sekundären Resistenzen auf Pyrazinamid, Ethambutol, Streptomycin, Rifabutin, Fluorochinolonen, p-Aminosalicylsäure, Cycloserin, Clarithromycin und AZM.
Der libanesische Asylant wurde im Juni 1990 eine Woche nach Einreise in die Schweiz wegen Verdacht auf eine offene, kavernöse Lungentuberkulose an einem auswärtigen Spital mit Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid anbehandelt. Bei seinem Onkel war zwei Jahre zuvor eine Lungentuberkulose während drei Monaten mit Isoniazid und Rifampicin behandelt worden. Nach zwei Monaten wurde von uns auf Isoniazid und Rifampicin umgestellt, bei zunächst unauffälliger Resistenzprüfung. Anfänglich zeigte sich eine deutliche Regredienz der beidseitigen Infiltrate und Kavernen. Erst vier Monate nach Therapiebeginn wurde vom Labor eine primäre Resistenz auf Isoniazid und Rifampicin bekannt gegeben. Es erfolgte eine zweite Hospitalisation mit einer auf Isoniazid, Ethambutol und Fluorochinolonen bzw. auf Fluorochinolone und Streptomycin umgestellten Therapie, wobei Streptomycin nach drei Wochen wegen Hörverlustes abgesetzt werden musste. Zehn Monate nach Therapiebeginn waren die Kulturen erstmals negativ. Drei Monate später jedoch waren sowohl Kulturen als auch Direktpräparate wieder positiv. Es erfolgte eine Rehospitalisation und eine Therapieumstellung auf Isoniazid, Ethambutol, Rifabutin, Fluorochinolone und Streptomycin. Während der Hospitalisation wurden weitere Resistenzen auf Pyrazinamid, Streptomycin und Amikacin 2,0 mg/l gemeldet.
19 Monate nach Therapiebeginn wurde aufgrund der persistierend positiven Sputum-Kulturen eine obere Bilobektomie und eine Resektion des apikalen rechten Unterlappensegmentes durchgeführt. Postoperativ wurde der Patient mit Isoniazid, Ethambutol, Rifabutin und Fluorochinolonen weiter behandelt. Zwei Monate später waren im Direktpräparat immer noch massenhaft Mykobakterien nachweisbar. Bronchoskopisch zeigte sich eine bronchopleurale Fistel im Bereich des rechten Oberlappenstumpfes. Trotz zweimaliger Bronchusnaht mit Muskelplombe und Thorakoplastik sowie Weiterführen der Viererkombination waren knapp zweieinhalb Jahre nach Therapiebeginn sowohl Kultur als auch Direktpräparat immer noch positiv. Es erfolgte wieder eine Hospitalisation. Dabei wurde auf eine Sechserkombination mit Isoniazid, Ethambutol, Fluorochinolonen bzw. auf Fluorochinolone, Rifabutin, PTH und Amikacin bzw. auf Streptomycin erweitert. Bronchoskopisch und radiologisch fand sich weiterhin eine Bronchusstumpfinsuffuzienz. Drei Jahre nach Therapiebeginn waren nur noch die Kulturen positiv. Von einer vierten Operation wurde abgesehen. Fünf Monate später musste aufgrund von neuen Resistenzen gegen Ethambutol und Rifabutin die Therapie auf Fluorochinolonen, PTH, Clofazimin und Amikacin umgestellt werden.
Im Mai 1995 war erstmals seit knapp zwei Jahren ein Direktpräparat wieder positiv, obwohl der Patient ständig unter einer Viererkombination mit Fluorochinolonen bzw. Clarithromycin, PTH, Clofazimin und Amikacin stand. Die Kulturen waren immer positiv gewesen. Aufgrund der Ototoxizität musste Amikacin abgesetzt werden, PTH, Clarithromycin und Clofazimin wurden unter dauernder ärztlicher Überwachung weitergegeben. Im September 1995 war erstmals ein Sputum kulturell negativ. Ein Jahr später wurde auf Isoniazid 3 × 750 mg pro Woche umgestellt, da aufgrund der radiologischen und klinischen Befunde von einer geringen Infektiosität, das heisst von einer beginnenden Heilung ausgegangen werden konnte.
Nach insgesamt fast acht Jahren Chemotherapie wurde schliesslich auch das Isoniazid gestoppt. Bei stetiger Gewichtszunahme, fehlender Sputum-Produktion und seit fünf Jahren unverändertem Röntgenbild konnte von einer klinischen Heilung ausgegangen werden.
Drei Jahre später war der Patient asymptomatisch, konnte jedoch wegen seiner Schmerzen im Bereich der Rippenresektionsstellen körperlich nicht arbeiten.

Fall 11

Bei Diagnosestellung 26jähriger Türke mit sekundären Resistenzen gegen Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, PTH, Rifabutin und CPX.
Beim kurdischen Asylbewerber wurde bei Einreise in die Schweiz im Mai 1993 eine kavernöse Lungentuberkulose festgestellt und eine initiale Therapie mit Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid im Kantonsspital Münsterlingen begonnen. Anamnestisch war der Patient wahrscheinlich sechs Jahre zuvor während eines zweijährigen Gefängnis-Aufenthaltes in der Türkei erkrankt. Nach zwei Monaten wurde auf Isoniazid und Rifampicin gewechselt, wobei die Compliance des Patienten fraglich erschien. Weitere zwei Monate später wurde uns der Patient wegen persistierendem Infiltrat im rechten

Oberlappen und resistenten Kulturen auf Isoniazid, Rifampicin, PTH, Rifabutin und Fluorochinolone 1,0 mg/l zugewiesen.
Wir leiteten eine Viererkombination mit Isoniazid, Ethambutol, Fluorochinolon und Streptomycin ein. Nach insgesamt fünf Monaten Therapie waren sowohl Kultur als auch Direktpräparat immer noch positiv. Deshalb wurde eine Oberlappenresektion rechts durchgeführt. Postoperativ wurde die Viererkombination noch vier Monate weitergegeben. Sowohl Sputum- als auch Bronchialsekretkulturen waren nach insgesamt neun Therapiemonaten negativ.
Drei Jahre nach Therapieabschluss war der Patient klinisch beschwerdefrei.

Fall 12

Bei Diagnosestellung 33jährige Vietnamesin mit sekundären Resistenzen auf Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol, Streptomycin, PTH, Rifabutin, Fluorochinolon, AZM, CAP, Clofazimin und Clarithromycin.
Bei der vietnamesischen Flüchtlingsfrau wurde bereits 1986 in Vietnam eine Lungentuberkulose festgestellt und mit unbekannten Medikamenten behandelt. Nach ihrer Flucht nach Malaysia 1989 wurde eine Therapie mit Isoniazid, Rifampicin, THA und einem weiteren Medikament begonnen und nach Bekanntwerden von Resistenzen auf Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Streptomycin und PTH auf eine Fünferkombination mit Isoniazid, Pyrazinamid, Fluorochinolone, THA und CAP gewechselt. Unter dieser Therapie kam es zu einem Kaliumverlustsyndrom der Niere. 1992 wurden die Fluorochinolone und THA durch Rifabutin und Cycloserin ersetzt. Kurz darauf konnte die Patientin in schlechtem Allgemeinzustand im Juni 1992 in die Schweiz einreisen.
Es erfolgte die Hospitalisation in einem auswärtigen Spital, wobei die Therapie unter deutlicher Verbesserung des Allgemeinzustandes auf eine Dreierkombination mit Isoniazid, Rifabutin und Cycloserin reduziert wurde. Sechs Monate später wurde die Therapie wieder um PTH und Pyrazinamid erweitert. Es erfolgte schliesslich die Hospitalisation bei uns. Aufgrund der schlechten Resistenzlage und der Persistenz des mikroskopischen und kulturellen Nachweises wurde zwölf Monate nach Therapiebeginn in der Schweiz eine Oberlappenresektion rechts durchgeführt. Zwischenzeitlich wurden weitere Resistenzen auf Pyrazinamid, Rifabutin, Fluorochinolon und Clarithromycin festgestellt. Postoperativ wurde die Therapie mit Isoniazid, Cycloserin, Clofazimin für insgesamt zehn Monate postoperativ bzw. neun Monate über die letzte positive Kultur hinweg weitergeführt. Amikacin wurde für zwei Monate postoperativ verabreicht.
Fünf Monate nach Therapieabschluss fand sich einmalig eine positive Sputum-Kultur. Wir begannen eine Dreierkombination mit Isoniazid, Clofazimin und Amikacin nur für insgesamt drei Monate, da sowohl alle weiteren Sputum- als auch die Bronchialsekret-Kulturen negativ waren.
Nachdem innerhalb der nächsten zehn Monate erneut in drei Kulturen Mykobakterien nachgewiesen werden konnten, wurde wieder eine Chemotherapie mit Fluorochinolonen, Clofazimin, p-Aminosalicylsäure und Amikacin installiert. Nach 15 Monaten Therapie entwickelten sich neue Resistenzen auf Fluorochinolone und Clofazimin, deshalb Wechsel auf Isoniazid, Cycloserin, p-Aminosalicylsäure und Amikacin. Radiologisch und aufgrund einer seitengetrennten Bronchoskopie konnte der aktive Restherd im linken Oberlappen vermutet werden. Zwei Jahre nach erneutem Therapiebeginn wurde eine Oberlappenteilresektion links durchgeführt. Die Chemotherapie wurde unverändert und kontrolliert weitergeführt und nach zwei Monaten bei ausschliesslich negativen Kulturen beendet. Leider waren fünf Monate postoperativ sämtliche Sputum-Kulturen wieder positiv und es musste erneut eine Therapie mit Isoniazid, p-Aminosalicylsäure, Cycloserin und Amikacin für insgesamt 24 Monate eingeleitet werden. Sämtliche weiteren Kulturen waren negativ. Der Port-a-Cath wurde nach Therapieabschluss belassen und wurde erst 1 Jahr später wegen einer Sepsis entfernt.
Eineinhalb Jahre nach Therapieabschluss war die Patientin beschwerdefrei.

Fall 13

Bei Krankheitsausbruch 27jährige Schweizerin mit Primärresistenzen auf Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Streptomycin.
Die seit drei Jahren in Tokio lebende ehemalige schweizerische Arztgehilfin wurde im Frühjahr 1994 in Japan wegen einer Pneumonie mit Clarithromycin behandelt. Da sie sich nur langsam erholte, reiste sie für weitere Abklärungen zurück in die Schweiz, wo die Diagnose einer offenen Lungen- und Bronchialtuberkulose gestellt wurde. Es wurde eine stationäre Therapie mit Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid sowie Steroiden eingeleitet. Nach Erhalt der Resistenzprüfung wurde die Patientin zur weiteren Therapie zu uns verlegt.
Unter der neuen Viererkombination mit Ethambutol, Rifabutin, Fluorochinolon und Streptomycin kam es erneut zu Fieber, Husten und beidseitigen interstitiellen Verschattungen. Bei Verdacht auf Pseudo-Herxheimer-Reaktion behandelten wir die Patientin mit hochdosierten Steroiden, worauf es langsam zu einer Besserung kam. Nach Erhalt der erweiterten Resistenzprüfung wechselten wir auf eine Viererkombination mit Ethambutol, Fluorochinolon, Clofazimin und Amikacin i.v. Leider kam es unter der Amikacin-Therapie nach dreieinhalb Monaten zu einem Hörsturz. Das Amikacin wurde sofort abgesetzt. Es wurde entschieden, die verbleibenden Herde thorakoskopisch zu entfernen, um ein Rezidiv in dieser Situation möglichst zu vermeiden.
Nach insgesamt 18 Monaten resistenzgerechter Therapie bzw. elf Monate postoperativ wurde die Behandlung beendet. Sieben Jahre später war die Patientin bis auf einen Tinnitus beschwerdefrei.

Fall 14

Bei Krankheitsausbruch 25jähriger Portugiese mit primären Resistenzen auf Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Fluorochinolon 1,0 mg/l und 2% Fluorochinolon-resistente Kolonien.
Der portugiesische Gastarbeiter wurde im März 1995 wegen einer eitrigen Bronchitis beim Hausarzt vorstellig und mit Cefuroxim (Zinat®) behandelt. Wegen 15 kg Gewichtsverlust innert zwei Jahren

und auffälligen radiologischen Veränderungen in beiden Lungenspitzen, bei negativem Direktnachweis, wurde eine Bronchoskopie veranlasst. Bis zum Eintreffen der positiven Kulturen erhielt der Patient eine Isoniazid-Monotherapie, danach erfolgte der Wechsel auf Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid. Nach Bekanntwerden der Multiresistenz wurde der Patient zur weiteren Therapie zu uns verlegt.
Wir begannen eine Fünferkombination mit Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol, Fluorochinolonen und Streptomycin. Fluorochinolone wurde bis zum Eintreffen der erweiterten Resistenzprüfung gegeben, Streptomycin für insgesamt zwei Monate.
Ein Jahr nach Kulturnegativierung bzw. nach einer Therapiedauer von insgesamt 16 Monaten wurde die Behandlung beendet. Drei Jahre nach Therapieabschluss war der Patient pulmonal beschwerdefrei und hatte ein normales Thorax-Röntgenbild.

Fall 15

Bei Diagnosestellung in der Schweiz 24jähriger Tibetaner mit sekundären Resistenzen auf Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol, Streptomycin, Rifabutin, p-Aminosalicylsäure, Fluorochinolone, Amikacin, Clarithromycin und AZM.
Der in Indien geborene und aufgewachsene tibetanische Mönch erkrankte mit 11 Jahren an einer Lymphknoten- und mit ca. 15 Jahren an einer Lungentuberkulose. Mit 17 Jahren reiste er nach Frankreich ein und wurde dort mehrmals, jedoch mit verschiedenen compliancebedingten Unterbrüchen, behandelt. Drei Monate nach Einreise in die Schweiz wurde er uns wegen zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes und radiologisch weit fortgeschrittener Lungentuberkulose zugewiesen.
Bei bekannter Multiresistenz begannen wir eine Viererkombination mit Isoniazid, PTH, Clofazimin und Amikacin, später zusätzlich noch Cycloserin. Darunter kam es zu einer klinischen und auch radiologischen Verbesserung der Situation. Nach vier Wochen wurden die Sputum-Kulturen negativ. Kurz darauf verliess der Patient unser Spital. Nach insgesamt sechs Monaten Therapie lehnte der Patient eine weitere Medikamenten-Einnahme ab und reiste drei Monate später nach Indien zurück.

Fall 16

Bei Diagnosestellung 23jährige Afghanin mit Initialresistenzen auf Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol und Streptomycin.
Bei der afghanischen Flüchtlingsfrau wurde anlässlich der grenzsanitarischen Untersuchung die Diagnose einer kavernösen Lungentuberkulose gestellt. Die Patientin wurde uns zur Einleitung einer Therapie zugewiesen. Initial behandelten wir mit einer Fünferkombination bestehend aus Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol und Streptomycin. Nach Bekanntwerden der Resistenz auf sämtliche First-line-Tuberkulostatika stellten wir im Rahmen einer zweiten Hospitalisation auf Isoniazid, Fluorochinolone bzw. Fluorochinolone, PTH und Amikacin i.m. um. Drei Monate später waren die Sputum-Kulturen immer noch positiv. Nach vier Monaten musste Amikacin wegen eines Tinnitus und eines teilweisen Hörverlustes im Hochtonbereich abgesetzt und nach Erhalt der erweiterten Resistenzprüfung durch Rifabutin, Cycloserin und Clofazimin ersetzt werden. Nach insgesamt sieben Monaten resistenzgerechter Therapie waren sämtliche Kulturen negativ, so dass nur noch eine Dreierkombination mit Isoniazid, PTH und Fluorochinolonen weitergegeben wurde. Einen Monat später wurde die Patientin schwanger und die Therapie wurde ausgesetzt. Aus Angst vor einer teratogenen Schädigung des Fötus entschied sich die Patientin für eine Interruptio. Die Chemotherapie wurde anschliessend mit PTH und Fluorochinolonen fortgesetzt.
Zehn Monate nach Kulturnegativierung wurde die Therapie gestoppt.
Drei Jahre nach Therapieabschluss war die Patientin beschwerdefrei und zeigte ein normales Röntgenbild. Sie lebt heute in Kanada.

Fall 17

Bei Diagnosestellung 38jähriger Philippine mit Sekundärresistenzen auf Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Rifabutin.
Der philippinische Gastarbeiter wurde während eines Heimaturlaubes wegen Fieber und Gewichtsverlust antibiotisch behandelt. Nach 2–3 Wochen wurde die Verdachtsdiagnose einer Lungentuberkulose gestellt und während vier Wochen mit Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid behandelt. Nach Rückkehr in die Schweiz wurde die Diagnose bestätigt und die Therapie mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol wieder aufgenommen. Nach gesicherter Multiresistenz erfolgte die Einweisung zu uns zur weiteren Therapie. Wir begannen mit einer Viererkombination bestehend aus Ethambutol, Cycloserin, Fluorochinolon und Streptomycin. Cycloserin wurde bei unklarer Resistenzlage nach vier Wochen durch PTH ersetzt. Nach fünf Monaten resistenzgerechter Therapie konnten im Bronchialsekret keine Mykobakterien mehr nachgewiesen werden. Das Streptomycin wurde gestoppt und die orale Therapie für insgesamt zwölf Monate weitergeführt.
Zweieinhalb Jahre nach Therapieabschluss war der Patient beschwerdefrei. Die Sputum-Kulturen waren negativ und im Röntgenbild fanden sich keine Hinweise für ein Rezidiv.

Fall 18

Bei Diagnosestellung 31jährige Ekuadorianerin mit primären Resistenzen auf Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Rifabutin sowie Sekundärresistenz auf Ethambutol.
Bei der mit einem Schweizer verheirateten Patientin wurde neun Monate nach Einreise in die Schweiz aufgrund von Husten mit Auswurf, Schmerzen im Bereich der rechten Lungenspitze und einem ausgedehnten Oberlappeninfiltrat rechts die Diagnose einer offenen Lungentuberkulose gestellt. Die Ansteckung erfolgte wahrscheinlich über einen Bruder, welcher ebenfalls an einer Lungentuberkulose erkrankt war. Initial wurde eine Viererkombination mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol verabreicht. Nach Bekanntwerden der Multiresistenz wurde uns die Patientin zur weiteren Therapie zugewiesen. Wir leiteten eine Therapie mit Isoniazid, Ethambutol, PTH, Fluorochinolonen und

Amikacin ein. Da sich im Verlauf neu eine Resistenz gegen Ethambutol herausstellte, wurde dieses gestoppt. Zusätzlich wurde bei unklarer Resistenzlage Amikacin durch Streptomycin ersetzt. Fünf Wochen nach Therapiebeginn wurde, aufgrund einer radiologisch und bronchoskopisch nachgewiesenen Minderbelüftung und somit Minderperfusion des befallenen Lungengewebes, eine Oberlappenresektion durchgeführt. Postoperativ wurde dieselbe Therapie mittels direkt überwachter Medikamenteneinnahme (DOT) weitergeführt. Sechs Monate nach der letzten positiven Sputum-Kultur bzw. insgesamt nach neun Monaten wurde die Therapie gestoppt.
Drei Jahre nach Therapieabschluss war die Patientin beschwerdefrei und hatte eine normales Thorax-Röntgenbild.

Fall 19

Bei Diagnose 40jähriger Italiener mit Sekundärresistenzen auf Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol 2,5 mg/l und Streptomycin.
Der Gastarbeiter wurde während eines Ferienaufenthaltes in Italien bei direkt-mikroskopisch nachgewiesener Lungentuberkulose hospitalisiert und mit Isoniazid, Pyrazinamid, Rifabutin und Streptomycin anbehandelt. Eine Kultur wurde nicht angelegt. Fünf Monate später, nach Rückkehr in die Schweiz, wurde auf Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid gewechselt. Nach insgesamt sechs Monaten wurde die Therapie beendet. Weitere fünf Monate später traten erneut produktiver Husten, Nachtschweiss und ein Gewichtsverlust auf. Im Sputum konnten wiederholt Mykobakterien nachgewiesen werden, worauf uns der Patient zur Einleitung einer Therapie zugewiesen wurde. Wir begannen mit einer Viererkombination mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol und wechselten nach Eintreffen der Resistenzprüfung auf eine Fünferkombination mit Isoniazid, Fluorochinolon, Cycloserin, PTH und Streptomycin bzw. nach Eintreffen der erweiterten Prüfung auf eine Kombination mit Ethambutol, Fluorochinolonen, Cycloserin, Clofazimin und Amikacin statt Streptomycin. Nach fünf Monaten resistenzgerechter Therapie kam es zur Kulturnegativierung. Es wurde eine ambulante DOT durchgeführt. Drei Monate später wurde Amikacin abgesetzt und die Viererkombination bis zum Therapieende weiter verabreicht. Nach insgesamt 19 Monaten wurde die Chemotherapie beendet.
Zehn Monate später ging es dem Patienten sehr gut. Das Thorax-Röntgenbild war unverändert.

Fall 20

Bei Diagnosestellung 29jährige Chinesin mit sekundären Resistenzen auf Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol, PTH, Streptomycin und Amikacin.
Die chinesische Studentin war 1999 in ihrer Heimat wegen einer Lungentuberkulose mit Isoniazid, Rifampicin und einem weiteren Medikament behandelt worden. Zudem war eine thorakoskopische Lungenteilresektion durchgeführt worden. Gemäss eigenen Angaben hatte sie die Medikamente nur unregelmässig eingenommen.
Sechs Monate nach Einreise in die Schweiz meldete sie sich mit produktivem Husten in der Poliklinik des Universitätsspitals Zürich. Es wurde eine offene, multiresistente Lungentuberkulose diagnostiziert und die Patientin wurde uns zur Einleitung einer Therapie zugewiesen.
Wir begannen eine Viererkombination mit Isoniazid, Fluorochinolonen, PTH und Streptomycin, später ergänzt durch Rifabutin. Nach einem Monat wurde die Patientin in eine ambulante DOT entlassen. Fünf Wochen später wurden weitere Resistenzen auf PTH, Streptomycin und Amikacin bekannt, so dass Streptomycin abgesetzt werden konnte. Nach drei Monaten erfolgte eine erneute Hospitalisation zur Therapieanpassung und Evaluation einer eventuellen Lungenteilresektion. Wir wechselten auf Rifabutin, Fluorochinolone und p-Aminosalicylsäure, welches jedoch wegen Unverträglichkeit durch Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentin®) ersetzt werden musste. Während zwei Wochen erhielt die Patientin zusätzlich γ-Interferon. Vier Monate nach Therapiebeginn wurde eine thorakoskopische Resektion des befallenen Unterlappens rechts durchgeführt. Noch am Operationstag musste die Patientin wegen einer Blutung reoperiert werden. Postoperativ wurde die Dreierkombination unverändert ambulant weitergeführt. Nach insgesamt acht Monaten Therapie kam es zur Kulturnegativierung.

Fall 21

Bei Diagnosestellung in der Schweiz 38jähriger Georgier mit sekundären Resistenzen auf Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Rifabutin, Streptomycin und Amikacin.
Der georgische Elektroingenieur hatte die letzten sieben Jahre aus politischen Gründen in einem Gefängnis in seiner Heimat verbracht. Bereits früher war eine Lungentuberkulose mit einer Fünferkombination behandelt worden. Danach wurden keine medizinischen Kontrollen mehr gemacht. Der Patient ist opiatabhängig, jedoch HIV-negativ.
Nach Erhalt der erweiterten Resistenzprüfung wurde eine Viererkombination mit Pyrazinamid, PTH, Fluorochinolonen und Linezolid eingeleitet.

Diskussion/Schlussfolgerungen

Die Therapie der MDR-TB ist bisher nicht standardisiert und je nach Resistenzmuster unterschiedlich und mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden. Sie benötigt bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium und bei über längeren Zeitraum infektiösen Patienten oft zusätzlich chirurgische Eingriffe (Tab. 1 und 2). Dies hat zur Folge, dass sie zehnmal teurer ist als die standardisierte Therapie für voll empfindliche Erreger (90 400 Fr. versus 8839 Fr.). Trotzdem war es uns möglich, sämtliche Patienten bis auf eine Ausnahme zu heilen – ein Lichtblick angesichts der weltweiten Zunahme der MDR-TB.
Das Auftreten einer MDR-TB kann durch frühzeitige Diagnose, durch initiale Verwendung einer Vierfach-Medikamentenkombination (Iso-

Tabelle 1.

Pat.-Nr.	Alter	Sex	Geburts-land	Resistenz º	Therapie	Chirurgie	Therapie-dauer (Monate)	Hospitalisation (Tage)	Kosten (SFr.)	Verlauf*
1	22	w	IND	1° keine; 2° H, R, S, PTH, RBT	H, R, E, Z, FQ	nein	12	37	27376	geheilt
2	22	w	IND	1° keine; 2° H, R, Z, E, S, PTH, RBT	H, RBT, PTH, FQ, AN	ja	12	52	74079	geheilt
3	37	m	IND	1° keine; 2° H, R, E, S, RBT, PTH, AN, CS	H, Z, FQ, AN	nein	14	46	31057	geheilt
4	31	w	IND	1° keine; 2° H, R, E, S, PTH, RBT	H, Z, E, FQ	ja	15	58	64075	geheilt
5	25	m	CHN	1° keine; 2° H, R, Z, S, AN	H, E, S, FQ, RBT, AN	ja	9	94	86688	geheilt
6	29	w	YUG	1° keine; 2° H, R, Z, S	H, E, FQ, PTH	ja	15	307	166871	geheilt
7	30	m	YUG	1° keine; 2° H, R, Z	H, E, S, FQ, RBT	nein	16	25	26735	geheilt
8	49	m	CH	1° H; 2° R, FQ, RBT	H, R, Z, E, S	nein	8	63	33177	gestorben
9	34	m	CH	1° H; 2° R	H, Z, ES, PTH, CS	nein	22	324	167310	geheilt
10	41	m	LIB	1° H, R; 2° Z, E, S, FQ, AN, RBT, PAS, CS, CLA	H, E, S, FQ, RBT, PTH, CLO, AN	ja	89	226	391372	geheilt
11	26	m	TUR	1° keine; 2° H, R, Z, FQ, RBT	H, E, S, FQ	ja	9	70	51700	geheilt
12	33	w	VIT	1° keine; 2° H, R, Z, E, S, FQ, PTH, RBT, CLO, CLA	H, RBT,CLA, AN, CLO, CS, FQ, PAS	ja	87	184	276982	geheilt
13	27	w	CH	1° H, R, Z; 2° keine	E, S, FQ, RBT, CLA, CLO	ja	18	44	53450	geheilt
14	25	m	POR	1° H, R, FQ, RBT; 2° keine	H, Z, ES, FQ	nein	14	29	22346	geheilt
15	24	m	IND	1° keine; 2° H, R, Z, E, S, RBT, PAS, FQ, AN, CLA	H, AN, PTH, CLO, CS	nein	8	41	32909	geheilt
16	23	w	AFG	1° keine; 2° H, R, Z, E, S, CLA	H, FQ, PTH, AN, CS, CLO, RBT	nein	13	47	35730	geheilt
17	38	m	PHI	1° keine; 2° H, R, Z, RBT	E, S, FQ, PTH	nein	12	24	22273	geheilt
18	31	w	ECU	1° H, R, Z, RBT; 2° E	H, E, FQ, AN, PTH	ja	7	46	47649	geheilt
19	40	m	ITA	1° keine; 2° H, R, Z, E, S, PTH, RBT, PAS	H, E, S, FQ, CS, PTH, AN, CLO	nein	19	175	119718	geheilt
20	28	w	CHN	1° keine; 2° H, R, Z, E, S, PTH, AN	S, FQ, PTH, RBT, PAS, IFN, AUG	ja	18	61	76501	geheilt

Fortsetzung Tabelle 1.

Pat.-Nr.	Alter	Sex	Geburts-land	Resistenz º	Therapie	Chirurgie	Therapie-dauer (Monate)	Hospitalisation (Tage)	Kosten (SFr.)	Verlauf*
21	38	m	GEO	1° keine; 2° H, R, E, S, RBT, AN,	Z, FQ, PTH, LIN	nein	unter Therapie			unter Therapie

1° = Primärresistenz; 2° = Initialresistenz; H = Isoniazid; R = Rifampicin; Z = Pyrazinamid; E = Ethambutol; S = Streptomycin; AN = Amikacin; FQ = Fluorchinolone; CS = Cycloserin; PAS = p-Aminosalicylsäure; PTH = Prothionamid; RTB = Rifabutin; LIN = Linezolid; CLO = Clofazimin; CLA = Clarithromycin; IFN = γ-Interferon.

* Als geheilt gelten Patienten, bei denen eine Kulturnegativierung (mindestens 2 aufeinanderfolgende negative Kulturen im Abstand von mindestens 2 Wochen) dokumentiert wurde oder bei denen mindestens 2 Jahre nach Therapieabschluss weder klinisch noch radiologisch ein Hinweis für ein Rezidiv gefunden werden konnte.

º Sämtliche Resistenzprüfungen wurden im Nationalen Zentrum für Mykobakterien am Institut für medizinische Mikrobiologie der Universität Zürich durchgeführt.

Tabelle 2. Wahl der Medikamente bei 21 Patienten mit einer MDR-TB, unterschiedlich je nach bekannter Resistenz bei Behandlungsbeginn bzw. nach Erhalt der ersten Resistenzprüfung für die Standardmedikamente (HRZES).

Bekannte Resistenz bei Behandlungsbeginn	Patienten	H	R	E	Z	S/AN	FQ	PTH	CS	PAS	CLO
keine	9	9	7	3	7	3	2	1	1	0	0
Bekannte Resistenz nach erster Resistenzprüfung											
HR	3	3	1	2	1	2	1	1	1	0	0
HRZ	4	2	0	4	0	4	4	1	0	0	1
HRS	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0
HRZE	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0
HRES	3	2	0	0	3	1	3	1	0	0	0
HRZS	2	2	0	2	0	1	2	1	0	0	0
HRZES	7	6	0	0	0	6	6	6	4	2	5

Tabelle 3. Therapieempfehlungen bei MDR-TB (modifizert nach WHO [18]**).**

Resistenz	Initialtherapie (Monate)	Stabilisierungstherapie (Monate)
Verdacht auf Multiresistenz	Initialbehandlung (2): H, R, Z, E Zweitbehandlung (3): Z, PTH, AN, FQ	(18): PTH, FQ
H + R ± S	(3–6): Z, E, PTH, AN, FQ	(18): E, PTH, FQ
H + R + E + S	(3–6): Z, PTH, AN, FQ, CS oder PAS	(18): PTH, FQ, CS oder PAS
H + R + Z + E + S	(3–6): PTH, AN, FQ, CS, PAS	(18): PTH, FQ, CS

niazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol [HRZE]) zur Vermeidung einer Selektion resistenter Keime und durch konsequente Überwachung der Medikamenteneinnahme (directly observed therapy [DOT]) verhindert werden [6, 7]. Nachdenklich stimmt das Auftreten von Mehrfachresistenz bei drei Patienten, welche initial nur mit Rifater®, einem Kombinationspräparat mit drei Tuberkulosemedikamenten (Isoniazid, Pyrizinamid, Rifampicin) mit relativ niedrigem Rifampicin-Anteil, behandelt worden waren [8].

An die Möglichkeit einer MDR-TB muss bei Patienten, welche bereits früher wegen einer Tuberkulose behandelt worden oder im Ausland geboren sind, gedacht werden. Die Durchführung einer Resistenzprüfung ist bei Tuberkulose in der Schweiz obligat. Bei fortgeschrittener Tuberkulose mit Verdacht auf Multiresistenz kann mittels einer molekularbiologischen Methode (Nachweis einer Punktmutation auf dem rpoB-Gen) die Resistenz gegen Rifampicin innert weniger Stunden ab Kultur oder aus mikroskopisch positivem Sputum festgestellt werden [9, 10].

Die Wahl der Antituberkulotika muss individuell und unter Berücksichtigung der bereits früher dem Patienten verabreichten Medikamente erfolgen (Tab. 3). Bis zum Eintreffen der Ergebnisse der Resistenzprüfung empfiehlt die WHO die Verabreichung der standardisierten Vierer-Kombination (HRZE). Bei Verfügbarkeit der Resistenzergebnisse für die Hauptmedikamente müssen je nach Situation mindestens zwei Medikamente zusätzlich verabreicht werden, auf welche der Patient noch empfindlich ist. Eines davon sollte parenteral verabreicht werden, in der Regel Amikacin, auch über längere Zeit, meist mittels Port-a-Cath. Als wichtigste Second-line-Medikamente haben sich die Chinolone, insbesondere jene der 2. Generation erwiesen [11]. Cycloserin und p-Aminosalicylsäure sind mit häufigen Nebenwirkungen verbunden (Tab. 3). Neue Hoffnungen auf Wirksamkeit gegen *Mycobacterium tuberculosis* bestehen für die Stoffklasse der Oxazolidinone, z.B. Linezolid [12]. Es sind aber dringend weitere neue Medikamente zu entwickeln und damit verbunden, neue Therapieschemata zu definieren.

Der Stellenwert der Chirurgie ist umstritten. Auch ohne chirurgische Massnahmen werden z.B. aus Peru über gute Therapieergebnisse berichtet [13]. Es gibt bisher keine randomisierten Studien. Ein Einsatz der Chirurgie muss bei kavernöser Tuberkulose mit länger dauernder Ausscheidung von resistenten Keimen und nur noch geringen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden [14]. Dies ist wohl auch der Grund, warum die in unserem Kollektiv operierten Patienten gesamthaft länger hospitalisiert und behandelt werden mussten.

Die Behandlungskosten betragen das zehnfache der Kosten einer standardisierten Tuberkulose-Chemotherapie. Dieser Faktor ist sehr gut vergleichbar mit Daten in der Literatur aus England, den USA, Holland und Peru [13, 15–17]. Die hohen Kosten sind neben der nur begrenzten Verfügbarkeit der Medikamente zweiter Wahl (insbesondere Streptomycin, Cycloserin, p-Aminosalicylsäure) das Haupthindernis für eine breite Anwendung auch in «Entwicklungsländern». Es ist deshalb zwingend, dass organisatorische Massnahmen und neue therapeutische Möglichkeiten (konsequente direkt überwachte Kombinationstherapie, Impfung!) zur Verhinderung der Weiterverbreitung von multiresistenten Keimen weltweit Priorität bekommen. Zudem sollten in der Schweiz die wenigen Patienten mit MDR-TB nur in spezialisierten Zentren und aufgrund von erweiterten Resistenzprüfungen eines spezialisierten Labors behandelt werden.

Quintessenz

- An MDR-TB denken, wenn Tuberkulose-Patienten bereits früher behandelt wurden und im Ausland geboren sind.
- Bei erstmaligen Isolaten immer eine Resistenzprüfung verlangen. Bei klinischem Verdacht auf Multiresistenz empfiehlt sich die Durchführung des molekularbiologischen Direktnachweises einer Rifampicin-Resistenz.
- Initialbehandlung in jedem Fall mit Vierer-Kombination (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol).
- Gezielte Befragung des Patienten nach früherer Einnahme von Tuberkulose-Medikamenten.
- Bei klinischem Verdacht auf Multiresistenz und / oder nachgewiesener Rifampicin-Resistenz zusätzliche Behandlung mit Amikacin parenteral und einem Chinolon per os bis zum Vorliegen der erweiterten Resistenzprüfung.
- Immer Zusammenarbeit mit spezialisierten Zentren und Labors.

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Dr. med. Lars Schläpfer, Nesslau, für die sorfältige und kritische Durchsicht des Artikels aus der Sicht des Allgemeinpraktikers.

Literatur

1 Crofton J, Mitchison DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. Br Med J 1948;2: 1009–15.
2 Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SL, Remiero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organisation – International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance. N Engl J Med 2001;344: 1294–303.
3 World Health Organisation. Antituberculosis drug resistance in the world. Report No. 2. Prevalence and trends. The WHO/IUATLD global project on antituberculosis drug resistance surveillance. WHO/CDS/TB 2000;278:39–92.
4 Helbling P, Altpeter E, Raeber PA, Pfyffer GE, Zellweger JP. Surveillance of antituberculosis drug resistance in Switzerland 1995–1997: the central link. Eur Respir J 2000;16:200–2.
5 Tuberkulose in der Schweiz:1999–2000. Bulletin BAG 2002;9:168–74.
6 Richtlinien für die Behandlung der Tuberkulose. Bulletin BAG 1996; 16:9–13.
7 Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PDO, Zellweger JP, Grzemska M, et al. Task Force of ERS, WHO and the Europe Region of IUATLD. Tuberculosis management in Europe. Eur Respir J 1999; 14:978–92.
8 Teo SK. Assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide (Rifater®) in the initial phase of chemotherapy in three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis: a five-year follow-up report. Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:126–32.
9 Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Matter L, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis. Lancet 1993;341:647–50.
10 Rossau R, Traore H, De Beenhouwer H, Mjis W, Jannes G, De Rjik 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. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2093–8.
11 Yew WW, Chan CK, Chau CH, Tam CM, Leung CC, Wong PC, et al. Outcome of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. Chest 2000;117:744–51.
12 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. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:839–45.
13 Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcón E, Rapiti E, Ramos G, et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment fot chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. Lancet 2002;359:1980–9.
14 Iseman MD, Madsen L, Goble M, Pomerantz M. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug resistant Mycobacterium tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1990;141:623–5.
15 White VLC, Moore-Gillon J. Resource implications of patients with multidrug resistant tuberculosis. Thorax 2000;55:962–3.
16 Geerligs WA, van Altena R, de Lange WCM, van Soolingen D, van der Werf TS. Multidrug.resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands. Int J Tuberc Lung Dis 2000;4:758–64.
17 Mahmoudi A, Isemann MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. JAMA 1993;270:65–8.
18 Crofton J, Chaulet P, Maher D, et al. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis WHO/TB/96.210 (rev1). World Health Organization. Geneva; 1997.