

Extrem resistente Tuberkulose (XDR-Tb) – auch in der Schweiz!

Patrick Muggensturm, Otto Brändli

Pneumologie, Zürcher Höhenklinik Wald, Faltigberg

Summary

Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) now present in Switzerland!

Since January 1st 2006 the routine use of chest X-rays to screen immigrants from countries in which tuberculosis is endemic has been abandoned. We report the case of a 21-year-old HIV-negative Tibetan asylum seeker, who – although he had declared himself ill at the border – was identified as having pulmonary XDR-TB only after two months of residence in a shelter. We discuss the difficulties posed by the treatment of XDR-TB and the modalities for examining contacts of the XDR-TB patient.

Fallbeschreibung

Ein 21-jähriger Asylbewerber aus Tibet wurde vom Hausarzt am 21. September 2006 notfallmässig wegen Verdachts auf Lungentuberkulose zur stationären Behandlung zugewiesen.

Der Patient war bereits am 6. August 2006 in die Schweiz eingereist. Bei der Untersuchung durch die Grenzsanität in Kreuzlingen hatte er zwar angegeben, krank zu sein, die Frage nach dem Vorliegen von Husten, Auswurf, Nachtschweiss und Gewichtsverlust jedoch verneint. Ein Röntgenbild war deshalb nicht angefertigt worden.

Der Tibeter wurde in einem Durchgangszentrum untergebracht. Vier Wochen nach der Einreise klagte er über Husten mit Auswurf ohne Hämoptoe und litt an Fieber, Inappetenz und Gewichtsverlust, Nachtschweiss sowie atemabhängigen rechtsthorakalen Schmerzen.

Unter Zuhilfenahme eines Dolmetschers gab der Mann – wohl aus Angst vor einer Ausweisung – erst nachträglich an, bereits in Tibet wegen Krankheit während mehrerer Monate mit Pillen behandelt worden zu sein und seit längerem an Husten zu leiden. Ob es sich bei der erwähnten Medikation um eine Tuberkulosechemotherapie gehandelt hatte, blieb jedoch unklar.

Bei der ersten Arztkonsultation am 21. September 2006 war der Patient febril. Trotz unauffälligem Lungenauskultationsbefund wurde erstmals ein Thoraxröntgenbild angefertigt. Beim Klinikeintritt wegen bestehenden Verdachts auf Tuberkulose zeigten sich deutlich erhöhte Infektparameter und ebenfalls erhöhte Leberwerte. Radiologisch waren noduläre Transparenzminderungen in beiden Oberlappen, ein rechtsseitiger Pleuraerguss sowie eine fragliche Kaverne auf der linken Seite sichtbar, die computertomo-

graphisch bestätigt werden konnte (Abb. 1 ). Im Sputum sowie in der bronchoalveolären Lavage konnten direktmikroskopisch säurefeste Stäbchen nachgewiesen werden, die sich im Verlauf als *Mycobacterium tuberculosis* identifizieren liessen. In der Ultraschalluntersuchung des Abdomens zeigte sich eine grenzwertige Hepatomegalie, die wir zusammen mit den laborchemischen Befunden als hämatogene Streuung beim HIV-negativen Tuberkulosepatienten interpretierten.

Noch am selben Tag wurde eine Tuberkulosechemotherapie mit Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid eingeleitet. Am 12. Oktober wurden wir vom Nationalen Zentrum für Mykobakterien (NZM) in Zürich telefonisch über die wahrscheinliche Multiresistenz orientiert: Es konnte eine Resistenzmutation für Rifampicin auf dem *rpoB*-Gen nachgewiesen werden, die durch die In-vitro-Resistenzprüfung bestätigt wurde.

Aufgrund der Multiresistenz (Tab. 1 ) sowie nach Rücksprache mit internationalen Experten wurde die Therapie am 16. Oktober auf eine Kombination von Isoniazid, Pyrazinamid und Moxifloxacin (p.o.) sowie Amikacin (i.v.) umgestellt.



Abbildung 1
Noduläre Transparenzminderungen in beiden Oberlappen mit rechtsseitigem Pleuraerguss.

Tabelle 1: Antibiogramm des Nationalen Zentrums für Mykobakterien (NZM) Zürich (Bronchialsekret vom 21. September 2006).

Isoniazid	R	(Bei 0,1 und 1,0 mg/L) Sensibel bei 10 mg/L, keine katG-Gen-Mutation
Rifampicin	R	
Ethambutol	R	
Pyrazinamid	S	
Streptomycin	R	
Amikacin	S	
Capreomycin	S	
Cycloserin	R	
Ethionamid	R	
Linezolid	R	(Bei 0,4 mg/L) Sensibel bei 4 mg/L
PAS	R	
Rifabutin	R	
Moxifloxacin	R	(Bei 0,5 mg/L) Sensibel bei 2,5 mg/L

Tabelle 2. Definitionen von resistenter Tuberkulose, MDR-Tb und XDR-Tb.

Resistente Tuberkulose	Isolat von <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , das gegen eines der First-line-Tuberkulose-Chemotherapeutika (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol) resistent ist
Multiresistente Tuberkulose (MDR-Tb)	Isolat von <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , das mindestens gegen Isoniazid und Rifampicin resistent ist
Extrem resistente Tuberkulose (XDR-Tb)	Isolat von <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , das gegen Isoniazid und Rifampicin und mindestens drei der sechs Reserveantibiotikaklassen (Aminoglykoside, Fluorochinolone, Ethionamide, Cycloserine, Paraaminosalicylate, Polypeptide) resistent ist [8] Isolat von <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , das mindestens gegen Isoniazid, Rifampicin, Fluorochinolone und entweder gegen Aminoglykoside oder Capreomycin oder gegen beide resistent ist [9]

Die klinischen, laborchemischen und radiologischen Infektparameter waren regredient; der Patient nahm erfreulicherweise wieder fünf Kilogramm an Gewicht zu.

Durch die Lungenliga des Kantons Zürich wurde eine DOT (directly observed therapy) im Durchgangszentrum organisiert, wohin der Patient nach drei Monaten, wovon zwei unter resistenzgerechter stationärer Therapie, entlassen wurde. Trotz positivem Direktpräparat bei der Entlassung beurteilten wir den Patienten unter fortgesetzter resistenzgerechter Therapie als nicht mehr ansteckend.

Bei der Umgebungsuntersuchung zeigten die symptomfreien Zimmernachbarn (drei Tibeter, zwei Tamilen) alle einen positiven Mantoux-Test ohne radiologische Veränderungen. Unter der Annahme einer Ansteckung im Ursprungsland wurden alle als latente Tuberkulosekranke für neun Monate mit Isoniazid behandelt. Bei der ebenfalls symptomfreien tibetischen Freundin wurde bei positivem Mantoux-Test und unauffälligem Röntgenbild trotz der Möglichkeit einer Ansteckung durch unseren Indexpatienten auf eine präventive Chemotherapie verzichtet.

Bei sämtlichen Kontaktpersonen unseres Patienten sind glücklicherweise bis heute (11. Mai

2007) keine Tuberkuloseerkrankungen beobachtet worden.

Kommentar

Aufgrund der Resistenzen gegenüber Isoniazid, Rifampicin sowie gegen mindestens drei der sechs Reserveantibiotikaklassen handelt es sich nach neuester Definition um eine extrem resistente Tuberkulose (extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-Tb) [1–3]. Eine solche ist bisher in der Schweiz nicht dokumentiert. Die Häufigkeit von «nur» auf Isoniazid und Rifampicin (multi)resistenter Tuberkulose (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-Tb) betrug in der Schweiz in den Jahren 2001 bis 2004 1,8% [4] (Tab. 2 ↩).

Trotz nachgewiesener Resistenz auf Isoniazid und Moxifloxacin wurde unser Patient wegen der einfachen peroralen Applikationsform mit diesen Substanzen behandelt. Dank der guten Absorption lassen sich im steady state nach der peroralen Einnahme von 300 mg Isoniazid bzw. 400 mg Moxifloxacin maximale Plasmakonzentrationen von 3 bis 9 mg/L für Isoniazid bzw. von 3,1 mg/L für Moxifloxacin erreichen [5].

Obwohl unser Patient bei der Einreise in die Schweiz leider nicht näher untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass er die Tuberkulose bereits in seinem Heimatland Tibet erworben hat und möglicherweise schon dort medikamentös behandelt wurde. Eine direkte Ansteckung mit einem extrem resistenten Keim wäre aussergewöhnlich und besorgniserregend. Man geht immer noch davon aus, dass solche Erreger nicht leicht von Mensch zu Mensch übertragen werden, sondern durch eine inadäquate Therapie sozusagen im einzelnen Tuberkulosekranken «gezüchtet» werden [6, 7]. Dafür spricht auch, dass bisher keine Sekundärfälle im Durchgangszentrum beobachtet wurden.

Der Fall zeigt aber die Schwierigkeiten der Früherfassung von Tuberkulose bei Immigranten. Anamnesefragebogen allein reichen bei Flüchtlingen mit Sprachschwierigkeiten (unser Patient spricht ausschliesslich Tibetisch) und Angst vor Verfolgung oder Ausschaffung nicht aus, um selbst eine fortgeschrittene Lungentuberkulose zu erfassen. Die früher routinemässig durchgeführte Untersuchung mittels Thoraxröntgen bei Immigranten aus Endemiegebieten wurde per 1. Januar 2006 aus Kostengründen leider eingestellt!

Tatsächlich kann sich diese Sparmassnahme des Bundes als Bumerang erweisen, wenn man bedenkt, welche Kosten sich aus der Behandlung und Umgebungsabklärung der verpassten Index- und Sekundärfälle für die Krankenversicherungen und die Kantone ergeben.

Handelt es sich beim Indexfall zudem um eine XDR-Tb, kann für die infizierten Kontaktperso-

nen auch nicht die kostengünstige und gut verträgliche präventive Chemotherapie mit Isoniazid (im Moment leider nur als Isozid® in Deutschland erhältlich) verabreicht werden. Als einzige Möglichkeit bleiben hier eine präventive Kombinationstherapie mit Reservemedikamenten, zum Beispiel im vorliegenden Fall mit Pyrazinamid und Moxifloxacin für mindestens sechs Monate, oder die regelmässige radiologische Untersuchung der infizierten Kontaktpersonen und bei manifester Tuberkulose die Chemotherapie mit Reservemedikamenten. Das zuletzt erwähnte Prozedere wurde auch in unserem Fall bei der asymptomatischen tibetischen Freundin des Patienten gewählt.

Unser Fall demonstriert die aufwendige Behandlung einer XDR-Tb. Nach einem dreimonatigen Aufenthalt in Isolation in der Spezialklinik muss der Patient wohl weiterhin für insgesamt neun

Monate intravenös mit Amikacin therapiert werden. Obwohl seine Heilungschancen vorerst noch intakt sind, könnte es sich zusätzlich als notwendig erweisen, die meistbefallenen Lungenabschnitte chirurgisch zu entfernen. Dies dann, wenn die Kulturen auch nach drei Monaten direkt überwachter Behandlung immer noch Wachstum zeigen.

Der beigezogene Konsiliarius [2] aus New York City meinte: «If your patient represents the future, we are all in big trouble.»

Danksagung

Wir danken dem Nationalen Zentrum für Mykobakterien (NZM), Zürich, und seinem Leiter, Prof. Dr. med. Erik Christian Böttger, für die Unterstützung und Beratung.

Literatur

- 1 Ghandy 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;368:1575–80.
- 2 Schluger NW. Epidemiology and molecular mechanisms of drug-resistant tuberculosis. UpToDate. 2007. Online version 15.1; diagnosis and treatment of drug resistant tuberculosis.
- 3 Lawn SD, Wilkinson R. Extensively drug resistant tuberculosis. *BMJ*. 2006;333:559–60.
- 4 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Tuberkulose in der Schweiz 2001–2004. *BAG Bulletin*. 2006;21(22):428–33.
- 5 Morant J, Hrsg. *Arzneimittel-Kompodium der Schweiz®*. Basel: Documed; 2007.
- 6 Shang Linnenberg H, Pfyffer GE, Brändli O. Multiresistente Tuberkulose in der Zürcher Höhenklinik Wald von 1984 bis 1992. *Praxis*. 1993;40:1096–100.
- 7 Gimmi R, Pfyffer GE, Brändli O. Multiresistente Tuberkulose – in der Schweiz heilbar. *Schweiz Med Forum*. 2003;3(4): 80–90.
- 8 Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs – worldwide, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:301–5.
- 9 WHO. Laboratory XDR-TB definitions. Geneva: Meeting of the Global XDR-TB Task Force; 2006.

Korrespondenz:
Dr. med. Otto Brändli
Pneumologie
Zürcher Höhenklinik Wald
CH-8639 Faltigberg
otto.braendli@zhw.ch