

SEMINARARBEIT

Rahmenthema des Wissenschaftspropädeutischen Seminars:

Biologische Gefahren und Risiken

Leitfach: *Biologie*

Thema der Arbeit:

Multiresistente Tuberkulose

Verfasser/in:

Emanuel Lorenz

Kursleiter/in:

OStRin Almut Berger

Abgabetermin:

(2. Unterrichtstag im November)

9. November 2010

Bewertung	Note	Notenstufe in Worten	Punkte		Punkte
schriftliche Arbeit				x 3	
Abschlusspräsentation				x 1	
Summe:					
Gesamtleistung nach § 61 (7) GSO = Summe:2 (gerundet)					

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung.....	3
2. Tuberkulose allgemein.....	3
2.1 Überblick.....	3
2.2 Infektionsarten.....	4
2.3 Krankheitsverläufe.....	5
2.3.1 Immunantwort (am Beispiel der Lunge).....	5
2.3.2 Symptome.....	6
2.3.2.1 Primärtuberkulose (Lungentuberkulose).....	6
2.3.2.2 Postprimäre Tuberkulose (Lungentuberkulose).....	6
2.3.2.3 extrapulmonale Tuberkulose.....	6
3. Tuberkulose in der Geschichte der Menschheit.....	7
3.1 Erste Fälle.....	7
3.2 Erste Ansätze in der Diagnostik und Bekämpfung.....	8
4. Gefahren und Risiken der multiresistenten Tuberkulose.....	9
4.1 Allgemeines zu MDR-TBC.....	9
4.2 Gründe für die Entstehung der multiresistenten Tuberkulose.....	10
4.3 Aktuelle epidemiologische Situation und deren Ursachen.....	10
4.3.1 Weltweit.....	11
4.3.2 WHO-Europaregion.....	12
4.4 Diagnostische Verfahren.....	13
4.5 Prävention.....	13
4.5.1 Impfung.....	13
4.5.2 prophylaktische Chemotherapie.....	14
4.6 Therapiemöglichkeiten und Probleme.....	14
4.7 Multiresistente Tuberkulose und HIV-Koinfektion.....	15
4.8 Neue Strategien bei der Bekämpfung und Eindämmung.....	17
5. Zusammenfassung.....	17
5.1. Schlussfolgerung.....	17
6. Literaturverzeichnis.....	18
7. Anhang.....	21
8. Erklärung.....	23

1. EINLEITUNG

AIDS, Malaria, Grippe und Cholera - das sind die Krankheiten die uns beschäftigen. So gut wie jeden Tag können wir aus den Medien und vielleicht sogar aus unserem Bekanntenkreis erfahren was diese schrecklichen Krankheiten anrichten. Sie töten im Jahr über 2,9 Millionen Menschen¹ - Erwachsene, sowie Kinder.

Doch es gibt eine Krankheit die ganz alleine diese traurige Bilanz in den Schatten stellt - die Tuberkulose. Sie fordert im Jahr über 3,1 Millionen Menschenleben (I.Qu.2, S.1) und dennoch ist sie so gut wie unbekannt. Liegt das vielleicht daran das die Tuberkulose in den 70er Jahren als ausgerottet galt? Nach der aktuellen epidemiologischen Sicht kann man das heute jedoch nicht mehr bestätigen. Die Tuberkulose ist auf dem Vormarsch und das nicht nur in den Entwicklungsländern. Durch die Entwicklung einer Multiresistenz und in manchen Fällen sogar einer Extensiven-Multiresistenz, bei denen wenige bis hin zu gar keine Medikamente mehr helfen, ist sie auch in den Industrieländern wieder häufiger anzutreffen und entwickelt sich zu einem ernstzunehmenden Problem, das wenn nicht bald eine Lösung dafür gefunden wird, zu einer weltweiten Epidemie ausarten könnte.

2.TUBERKULOSE ALLGEMEIN

Bevor ich die multiresistente Tuberkulose behandle, werde ich in den folgenden zwei Kapiteln einen kurzen Überblick über die Tuberkulose und ihre Geschichte geben.

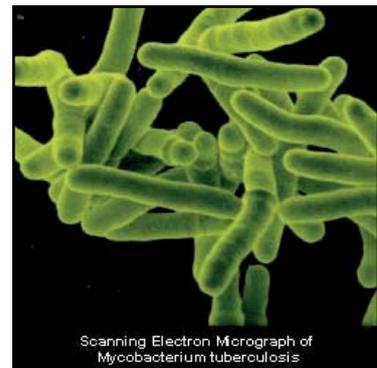
2.1 Überblick

Die Tuberkulose (lat.: „tuberculum“ = kleine Geschwulst) im allgemeinen, ist auch unter dem Namen „Schwindsucht“, „Morbus Koch“ und „die Motten“² bekannt und eine der tödlichsten bakteriellen Infektionskrankheiten. Der häufigste Erreger, der Tuberkulose, ist das Mycobacterium tuberculosis, bei dem es sich um ein unbewegliches, primär aerobes aber auch sekundär anaerobes, grampositives, säurefestes Stäbchen-Bakterium handelt. Es teilt sich nur alle 16 bis

¹ Hochrechnung aus den Todesfällen der einzelnen Krankheiten

² Schwindsucht, da die TBC-Kranken langsam „dahinschwinden“; Morbus Koch, Name nach seinen Entdecker; die Motten, da das Bakterium das Gewebe Motten ähnlich zersetzt

20 Stunden, was im Vergleich zu anderen Bakterien sehr langsam ist und kann schwache Desinfektionsmitteln aushalten. Das Bakterium ist zudem in der Lage Jahre lang in einem Körper zu überleben³ (Persistenz) und sich spontan oder durch andere Auslöser zu reaktivieren (I.Qu.1, S.3 und I.Qu.2, S.1). Demnach bricht nur bei zehn Prozent der Infizierten die Krankheit aus. Insbesondere bei Menschen mit geschwächtem Immunsystem, wie Kleinkindern, HIV-Infizierte oder Patienten die gerade eine Chemotherapie erhalten. (Barry III., 2009, S.2). Dadurch fällt die Tuberkulose unter die chronischen Erkrankungen. Neben dem *Mycobacterium tuberculosis* kann die Krankheit, wenn auch seltener, von den Bakterien *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* oder *Mycobacterium microti* ausgelöst werden (I.Qu.1, S.3 und I.Qu.2, S.1). In den meisten Fällen befallen sie die Lunge, da erstens der aerogene Infektionsweg der häufigste ist und zweitens das *Mycobacterium* eine Affinität zu aeroben Milieu aufweist. Dennoch können alle anderen Organe ebenfalls von ihr betroffen sein. Tuberkulose ist eine meldepflichtige Krankheit (I.Qu.3, S.1 ff).



Das *Mycobacterium tuberculosis*
(I.Qu. 6)

2.2 Infektionsarten

Die primäre Übertragungsart der Tuberkulose ist die Übertragung über die Luft, durch das Einatmen infektiöser Tröpfchen (sog. Aerosole) (aerogene Infektion). Diese Aerosole entstehen beim Husten einer Person, die in den Atemwegen eine offene Tuberkulose aufweist. Sie können jedoch nicht nur durch die Lungenbläschen, sondern auch durch offene Wunden oder die Schleimhäute in den Körper eindringen. Weitaus seltener sind eine Aufnahme der Bakterien über infizierte Nahrungsmittel (gastrale Infektion), eine Infektion über „sekretkontaminierte diagnostische und therapeutische Instrumente“ (I.Qu.2, S.5) (perenterale Infektion), eine Infektion durch die Transplantation von infiziertem Gewebe, eine sexuelle Infektion, eine Schmierinfektion (nur möglich bei nicht intakter Haut), eine intrauterine Infektion (bei Infektionen der Plazenta) und sub partu⁴ aufgrund einer Urogenitaltuberkulose bei der Mutter. Die häu-

³ bzw. in einer sog. latenten Phase zu verweilen

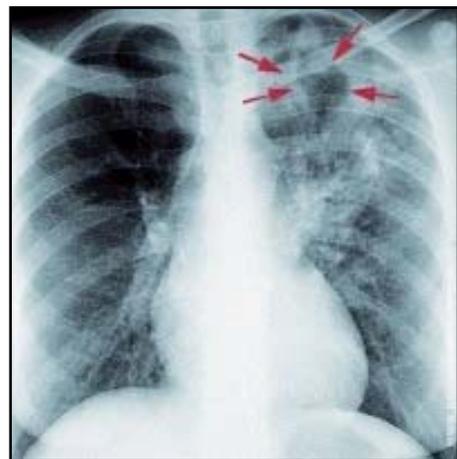
⁴ während der Geburt

figste Infektionsart ist, wie oben bereits erläutert, die aerogene Infektion. Damals stellte außerdem noch die Leichentuberkel ein Problem dar, an der sich Anatomen, Pathologen, Schlachter, etc. bei der Arbeit mit Leichen, oftmals durch kleine Wunden in der Haut ansteckten. In Entwicklungsländern ist heutzutage neben der, durch Platz- und Hygienemängel begünstigte aerogene Infektionsweg, der gastrale Infektionsweg, da oftmals die Rinder mit Tuberkulose befallen, sind der Hauptauslöser für eine Erkrankung mit Tuberkulose (I.Qu.2, S.5).

2.3 Krankheitsverläufe

2.3.1 Immunantwort (am Beispiel der Lunge)

Nach der so genannten Primärinfektion der Lunge mit dem Bakterium werden Alveolarmakrophagen⁵ in den Lungenbläschen aktiv (I.Qu.2, S.6). Diese beginnen unverzüglich mit der Phagozytose, können den Erreger jedoch nicht abtöten. Das liegt daran, dass das Bakterium die Entwicklung des Phagosomen⁶ und die Fusion mit den Lysosomen⁷ unterdrückt (Abb.3) (Engelbrecht, 2000, S.259). Aus diesen Grund bildet das Immunsystem aus Makrophagen, Epitheloidzellen, Langhans-Riesenzellen und Lymphozyten einen Schutzwall um den Entzündungsherd, was dazu führt, dass das betroffene Gewebe abgetötet wird (Verkäsende Nekrose). Diese knötchenförmige Isolierung (Tuberkel oder auch Kaverne) der Entzündung wird als tuberkulöses Granulom bezeichnet (Abb.4). Das Bakterium stellt darauf seinen Stoffwechsel um und kann somit die im Granulom vorkommenden Fette und den nur begrenzt vorkommenden Sauerstoff nützen. Dadurch bleibt es bis zu einer Reaktivierung (Postprimärinfektion) im „Stadium der Dormanz“, was bedeutet, dass es sich weniger häufig teilt. Damit wird auch klar



Dieses Bild zeigt die Lunge eines Patienten mit offener TBC. Bei der markierten mandarinengroßen Stelle handelt es sich um ein Tuberkel. (I.Qu. 7)

⁵ spezialisierte Fresszellen

⁶ umschließt das Bakterium in der Makrophage und zerstört es durch Säureeinwirkung

⁷ schüttet Enzyme zum Zersetzen des Bakteriums aus

das die Herstellung eines Impfstoffes sich als äusserst schwierig gestaltet, da trotz einer früheren Infektion, bei der der Körper eine spezifische Immunantwort bilden hätte sollen, eine Reinfektion möglich ist (I.Qu.2, S.6).

2.3.2 Symptome

Der Krankheitsverlauf der Tuberkulose wird in mehrere Stadien eingeteilt, die unterschiedliche Symptome aufweisen. Des Weiteren wird die Tuberkulose noch in Lungentuberkulose und Organtuberkulose unterteilt (I.Qu.2, S.6 ff):

2.3.2.1 Primärtuberkulose (Lungentuberkulose)

(auch: „geschlossene Tuberkulose“ oder „Frühform“) Nach der Infizierung bildet, wie oben bereits erwähnt, das Immunsystem knötchenartige Entzündungen. Dieser Vorgang läuft meist ohne Beschwerden ab. Dennoch können auch Symptome auftreten, wie „Müdigkeit und Schwäche“, „Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme“, „Geschwollene Lymphknoten“, „leichtes Fieber, besonders in den Nachmittagsstunden“, „Nachtschweiß“ und „ständiges Hüsteln ohne viel Auswurf“ (I.Qu.4, S.1).

2.3.2.2 Postprimäre Tuberkulose

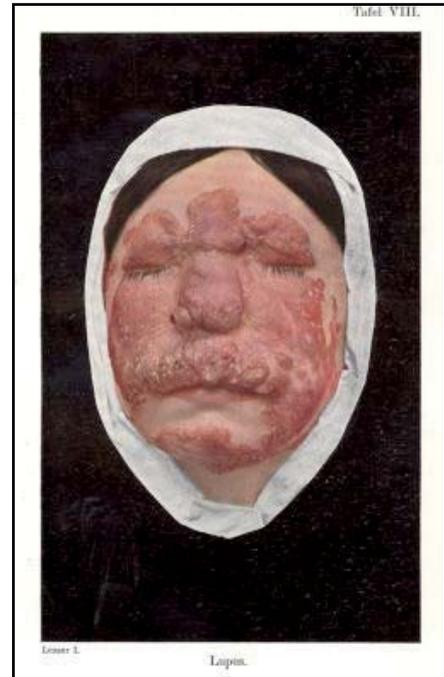
(auch: „sekundäre Tuberkulose“ (I.Qu.2, S.7), „Reaktivierungstuberkulose“, „offene Tuberkulose“, „Spätform“) Wenn nun, wie es bei fünf bis zehn Prozent der Infizierten vorkommt, die Krankheit erneut ausbricht spricht man von postprimärer Tuberkulose. Ihre Symptome sind unter anderem ein Husten der länger als drei Wochen anhält, Abhusten von gelblich-grünem Schleim bis hin zu Blut sowie Schmerzen in der Brust und Atemnot beim Husten.

Dies liegt daran, dass das Mycobakterium das Gewebe der Lunge angreift, was dann wiederum dazu führt, dass das zerstörte Gewebe ausgehustet wird (I.Qu.4, S.1 ff). Durch die nun offenen Wunden im Lungengewebe können die Bakterien in die Blutbahn (hämatogene Streuung) eindringen und weitere Organe befallen. Wenn beide Lungen und mehrere Organe dadurch betroffen sind, handelt es sich dabei um eine Miliartuberkulose (I.Qu.2, S.7 ff).

2.3.2.3 extrapulmonale Tuberkulose

(auch: Organtuberkulose“) Diese Form der Tuberkulose liegt vor sobald ein Organ, ausgenommen der Lunge, von dem Mycobakterium befallen ist. Sie kann

entweder, wie bereits erwähnt, durch eine hämatogene Streuung nach einer Primärinfektion der Lunge, oder durch das Eindringen in den Körper durch andere Körperöffnungen entstehen. Beispiele für alternative Infektionswege wären die Darmtuberkulose, die durch den Verzehr von tuberkulöser Milch und/oder Fleischprodukten entsteht, oder die Hauttuberkulose, die durch tuberkulöses Gewebe, das in Kontakt mit offenen Wunden kommt ausgelöst wird. Die extrapulmonale Tuberkulose die durch eine hämatogene Streuung ausgelöst wird, betrifft zum Beispiel, die „Knochen, Wirbelsäule und Gelenke[n]“, oder die „Nieren, Nebennieren, [die] Harnwege und [den] Genitaltrakt“. Diese unterschiedlichen Arten gehen mit organspezifischen Symptomen einher. So auch zum Beispiel bei tuberkulöser Meningitis (Hirnhautentzündung), die am anfänglich jedoch untypische Symptome wie Wesensveränderung oder Irritabilität aufzeigt und erst später zu meningitis-typischen Symptomen, wie „Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Halluzinationen, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfällen, sowie Fieber“ (I.Qu.2, S.7 ff) führt (I.Qu.2, S.7 ff). Siehe auch Anhang Abb.1.



Fotographie einer Moulage (Abdruck von erkrankten Körperteilen) von einer mit Hauttuberkulose befallenen Person. (I. Qu. 8)

3. TUBERKULOSE IN DER GESCHICHTE DER MENSCHHEIT

In den folgenden Kapiteln gebe ich einen kleinen Überblick, über die Konfrontation des Menschen mit der Tuberkulose in damaliger Zeit, um die aktuelle Bedrohung durch die multiresistente Tuberkulose besser verstehen zu können.

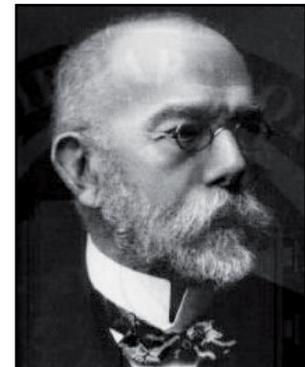
3.1 Erste Fälle

Bei der Tuberkulose handelt es sich um eine Krankheit, die ursprünglich nur Wildtiere befallen hat. Doch mit der Jungsteinzeit (ca. 5000 v. Chr.) fing der Mensch an Haustiere zu halten und in Gruppen auf engem Raum zusammenzuleben. Dadurch und aber auch aufgrund der Tatsache, dass der Mensch, indem er durch seine Pflege der kranken und schwachen Tiere die natürliche Auslese unterdrückte, konnte sich der Tuberkuloseerreger leichter und vor al-

lem schneller entwickeln und so letztendlich auf den Menschen überspringen (Ruffié, 2000, S.97 ff). So wurden in ägyptischen Mumien (ca. 2400 v. Chr.) mit Hilfe von molekulargenetischen Methoden ebenfalls Tuberkulose-Erreger gefunden (Kaufmann, 2008, S.133 ff).

3.2 Erste Ansätze der Diagnostik und Bekämpfung

Konkret beschrieben wurde die Krankheit von Hippokrates (460-370 v. Chr.) (S. H. E. Kaufmann, 2008, S.133 ff). Er beschrieb ihre Symptome und ihre Formen sehr genau, konnte jedoch keinen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Formen der Tuberkulose finden (J. Ruffie, 2000, S.98). Im Mittelalter glaubte man noch, bei der Tuberkulose handele es sich um eine Erbkrankheit. So wurde, insbesondere die von aussen sichtbare Skrofulose (Lymphknotentuberkulose), durch Handauflegen des Königs geheilt. Das zumindest berichten die Chronisten der damaligen Zeit. Erst Geralmo Fracastoro (1478 - 1553), seines Zeichens Arzt und Humanist, fand 1546 heraus das es sich bei der Tuberkulose nicht um eine Erbkrankheit handelt, sondern um eine ansteckende Krankheit. Er machte Mikropartikel als Überträger der Tuberkulose verantwortlich, erkannte, dass man sich direkt (am Erkrankten) oder auch indirekt (über seine Kleidung, etc.) an ihr Anstecken kann und fand zudem heraus das manche Menschen empfänglicher für diese Erkrankung sind als andere (Ruffié, 2000, S.98 ff und Kaufmann, 2008, S.135). Im 19. Jahrhundert glaubte man das Seeklima könnte die Krankheit heilen, was jedoch keinen Erfolg hatte. Erst 1883 wurde der Erreger der Tuberkulose von Robert Koch, einem deutschen Bakteriologen, entdeckt. Er bewies zudem, dass die verschiedenen Formen der Tuberkulose miteinander zusammenhängen, fand jedoch keine Therapiemöglichkeiten. Erst Anfang des 20. Jahrhunderts gelang es Carlo Forlanini eine einigermaßen wirksame Therapie gegen die Tuberkulose zu finden⁸. Jedoch wurde die Tuberkulose erst zu einer heilbaren Krankheit mit der Einführung der Impfung und der Antibiotika⁹ (J. Ruffie, 2000, S.98-102). Aus diesem Grund ist die Tu-



Robert Koch
(I.Qu. 9)

⁸ Durch einen künstlichen Pneumothorax wird ein Lungenflügel ruhig gestellt werden.

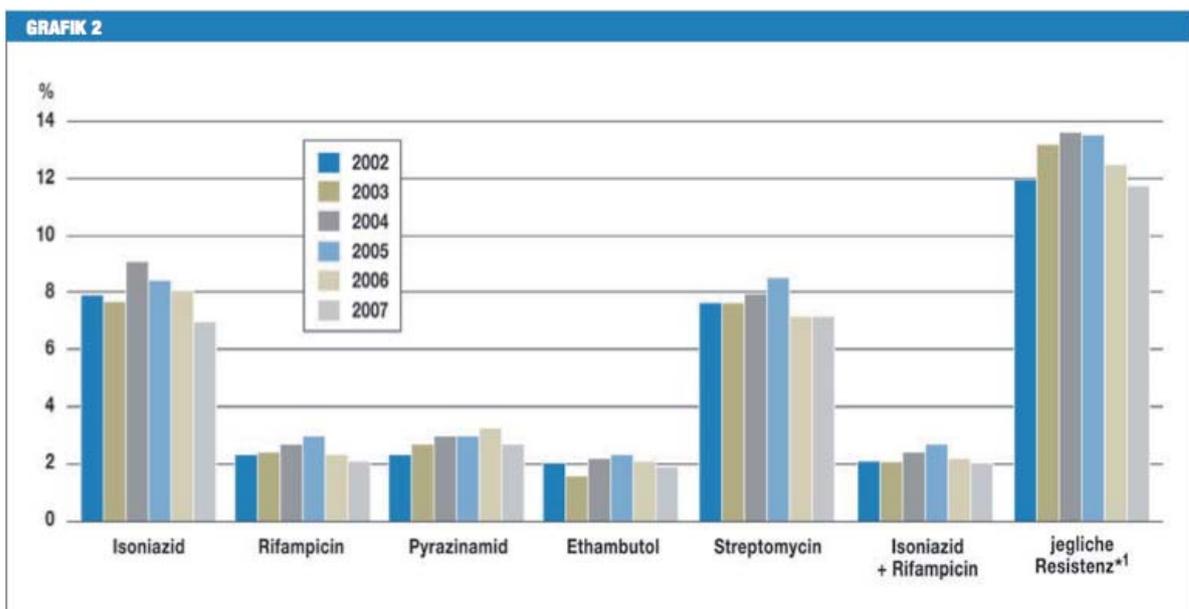
⁹ Das erstes Antibiotikum gegen Tuberkulose war Streptomycin. Es wurde 1945 von Waksman entwickelt.

berkulose aus unseren Breitengraden nahezu gänzlich verschwunden und geriet mit der Zeit in Vergessenheit.

4. GEFAHREN UND RISIKEN DER MULTIRESISTENTEN TUBERKULOSE

4.1 Allgemeines zu MDR-TBC

Bei der multiresistenten Tuberkulose¹⁰ handelt es sich um eine Form der Tuberkulose die mindestens Resistenzen gegenüber den „beiden derzeit potentesten Antituberkulotika Isoniazid und Rifampicin“ (Loddenkemper, 2010, S.10) aufweist. Man kann sich mit einem bereits multiresistenten Tuberkulosestamm infizieren (Primary drug resistance) oder das Mycobakterium entwickelt infolge einer fehlerhaften Therapie eine Resistenz (Acquired drug resistance) (Gangadharam, 1993, S.294). Diese Resistenzen wurden 1945 mit der Einführung von Streptomycin bemerkt. Das Medikament brachte anfänglich beachtliche Erfolge in der Bekämpfung der Tuberkulose, jedoch kam es mit der Zeit zu immer mehr Rückfällen, in denen das Medikament keine Wirkung mehr zeigte. Nach der Einführung weiterer Antituberkulotika wurde 1952 „die Notwendigkeit der antituberkulotischen Kombinationstherapie erkannt“ (Loddenkemper, 2010, S.11). Erst 1992 wurde die Relevanz der MDR-TB bemerkt, da in New York City bereits 12 % der Tuberkulose-Patienten an MDR-TB litten.



Loddenkemper, 2010, S.14

Entwicklung der Resistenzen gegenüber den fünf antituberkulotischen Erstrangmedikamenten in Deutschland im Zeitraum von 2002 bis 2007; Resistenzraten in Prozent (nach [3]); ab dem Jahr 2001 wurden die Resistenztestergebnisse nach Infektionsschutzgesetz erfasst; zugrunde liegende Anzahl der Bakterienstämme: im Jahr 2002: 4 691, im Jahr 2003: 4 464, im Jahr 2004: 4 067, im Jahr 2005: 3 886, im Jahr 2006: 3 618, im Jahr 2007: 3 242; *¹ jegliche Resistenzen gegenüber einem der Erstrangmedikamente Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol, Streptomycin

¹⁰ Abkürzung: MDR-TB (Multi-drug-resistant-tuberculosis)

In 2006 wurde erstmals die XDR-TB (extensively drug-resistant tuberculosis) beschrieben, sie zeigt nebst der Resistenz zu Isoniazid und/oder Rifampicin eine Resistenz "gegenüber mindestens einem der Fluorchinolone und einem der drei injizierbaren Zweitrangmedikamenten Amikacin, Kanamycin, Capreomycin" (Loddenkemper, 2010, S.10). Inzwischen tritt auch immer häufiger die so genannte XXDR-TB (extremely drug resistant tuberculosis) auf, welche gegen alle Erst- und Zweitrangmedikamente resistent ist.

4.2 Gründe für die Entstehung der multiresistenten Tuberkulose

Das die Tuberkulose eine Resistenz gegen die Antituberkulotika entwickelt, liegt auf der Hand. Um zu überleben, muss das Bakterium sich an seine Umgebung anpassen (Selektion). Diesen Prozess der Resistenzbildung lässt sich bei nahezu allen Bakterien beobachten, jedoch läuft dieser bei dem *Mycobacterium tuberculosis* in einem Schritt und nicht wie gewöhnlich in mehreren Schritten ab. Welchem Mechanismus sich das Bakterium zur Resistenzbildung bedient, eruierte 1954 W. R. Barclay indem er radioaktiv markiertes Isoniazid zu Isoniazid-resistenten Bakterienstämmen gab. Die Isoniazid-resistenten Bakterienstämme nahmen wesentlich weniger radioaktives Material auf, als ein Bakterienstamm ohne jegliche Resistenz. Daraus schloss man, dass das Bakterium die Aufnahme der Antituberkulotika stören beziehungsweise verhindern kann (Gangadharan, 1993, S.294).

Dieser Prozess wird durch „fehlerhafte Therapien, unzureichende Therapieadhärenz, qualitativ minderwertige Medikamente, unterbrochene Medikamentenversorgung und nicht vorhandene bzw. schlecht durchgeführte Tuberkuloseprogramme“ (Kunitz, 2007, S.468) sowie durch Gefängnisaufenthalte, einer HIV-Infektion, einer „antituberkulotischen Vorbehandlung“ (Loddenkemper, 2010, S.12), einer „Herkunft aus MDR-Tuberkulose-Hochprävalenzregionen oder Kontakt zu MDR-Tuberkulosepatienten“ (Loddenkemper, 2010, S.12) begünstigt.

4.3 Aktuelle epidemiologische Situation und deren Ursachen

Noch bis Mitte der 1980er-Jahre schien es als würden die Tuberkulosezahlen sinken und eine Eradikation¹¹ der Tuberkulose in den nächsten Jahren als realistisch. Jedoch konnte die Tuberkulose infolge der HIV-Epidemie, unzureichen-

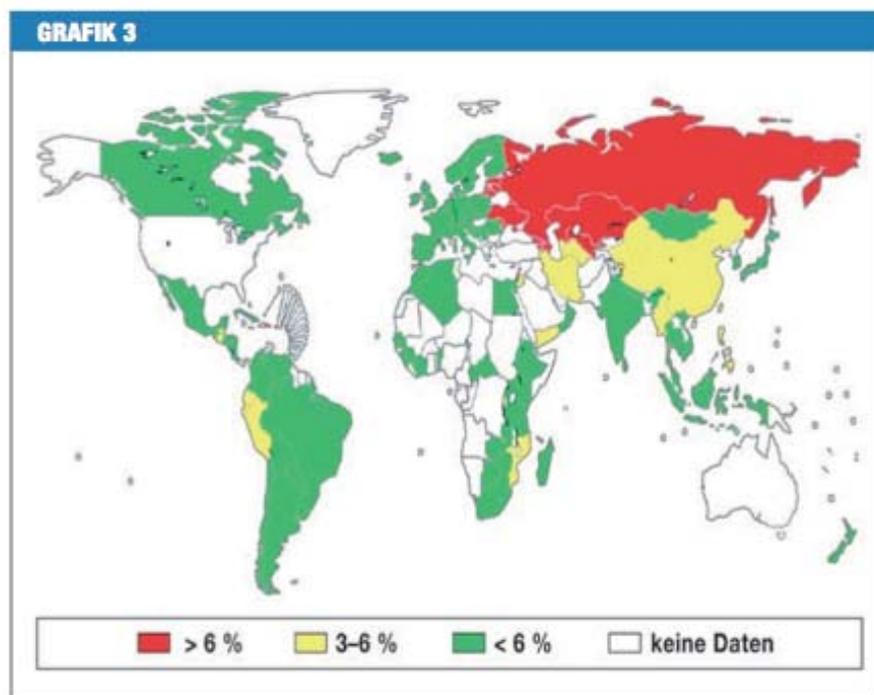
¹¹ Ausrottung eines Krankheitserregers

der medikamentöser Versorgung aufgrund von Armut und anderer logistischer Probleme neu an Land gewinnen und sich somit zur weltweit tödlichsten Infektionskrankheit entwickeln. (Hauer, 2008, S.583) Schätzungsweise leidet mittlerweile ein Drittel (2 Milliarden) der Weltbevölkerung an Tuberkulose. (Vier, 2007, S.606)

4.3.1 Weltweit

Die aktuellsten Statistiken zur weltweiten epidemiologischen Situation der WHO¹² berichten das 2007 9,27 Millionen Menschen an Tuberkulose neu erkrankt sind und das 1,78 Millionen Menschen infolge eine Infektion mit Tuberkulose gestorben sind (Loddenkemper, 2010, S.11). Besonders Indien, Südostasien, Südafrika, diverse lateinamerikanische Länder, aber auch osteuropäische Staaten, wie zum Beispiel die ehemalige Sowjetunion zeigen eine hohe TBC-Infektionsrate auf (Hauer, 2008, S.584). Man glaubt das 95 % der TB-Erkrankten aus Entwicklungsländern kommen. (Video1)

Die WHO mutmaßt das bereits 5 Prozent der 9 Millionen neu an Tuberkulose-Erkrankten an MDR-TBC leiden (Stand 2008) (Loddenkemper, 2010, S.585). In



Loddenkemper, 2010, S.15

Geschätzter Anteil multiresistenter (MDR-)Tuberkulose bei neuen, nichtvorbehandelten Tuberkulosepatienten weltweit, 1994 bis 2007 nach Regionen (gesamt 2,9%); mit freundlicher Genehmigung der WHO (modifiziert nach [1])

¹² World Health Organisation

8 Ländern so zum Beispiel, leiden 0 % an MDR-TBC wobei in Aserbaidschan 22,3 % der Menschen an MDR-TBC leiden (Lichert, 2009, S.611). Tabelle 1 (S.16) führt hierzu die Anzahl der an MDR-TBC erkrankten in den High-burder Ländern¹³ auf.

Des Weiteren nimmt man an das China und Indien mit 50 Prozent und die russische Föderation, welche beiläufig die höchste TBC-Rate zu verzeichnen hat, mit 7 Prozent an der weltweiten MDR-TB-Last beteiligt sind. (Grafik 3) Genauere Angaben sind zu der weltweiten epidemiologischen Situation kaum zu machen, da vielerorts aufgrund der Armut und der unzureichenden Logistik keine Test machbar sind. Damit ist man auch bei den Ursachen für die epidemiologische Entwicklung. Aufgrund des hohen Preises die eine Therapie und Diagnostik hat und den logistischen Aufwand die diese benötigen, ist überwiegend in finanzschwachen Ländern eine höhere MDR-TB-Rate anzutreffen. (Hauer, 2008, S.584)

4.3.2 WHO-Europaregion

Die WHO-Europaregion umfasst 53 Länder, in welcher 2006 500 000 Neuerkrankungen verzeichnet wurden (Loddenkemper, 2010, S.11). So sterben pro Stunde 7 Personen und es gibt 50 neu Infizierte (Castell, 2010, S.424). Jedoch sind im Osten wesentlich höhere Neuerkrankungsraten (Kasachstan 282 TB-Fälle pro 100 000) zu beobachten als im Westen (Schweden 5,5 TB-Fälle pro 100 000). Deutschland gehört somit zu den so genannten Niedriginzidenzländern, da es nur 6,1 TB-Fälle pro 100 000 Einwohner aufweist. Die Anzahl der Fälle mit resistenten Tuberkulosestämmen stieg zwischen 2001 und 2005 leicht an, was unter anderem an der Einwanderungswelle aus der ehemaligen Sowjetunion lag, war aber zwischen 2006 und 2007 wieder rückläufig (Loddenkemper, 2010, S.11). 14 der 20 Staaten mit der höchsten XDR-TB -Rate liegen in Europa (Nickolaus, 2008, S.321), wobei Estland einen mit 24 Prozent höchsten XDR-Anteil besitzt. Jedoch variiert diese Angabe stark (Loddenkemper, 2010, S.11).

¹³ Länder mit besonders hoher TBC-Rate

4.4 Diagnostische Verfahren

Sobald ein Verdacht auf MDR-TBC besteht, zum Beispiel bei Auftreten von tuberkulose-spezifischen Symptomen nach Aufenthalt in einer MDR-TBC-Hochprävalenzregion, wird eine bakteriologische Sensibilitätstestung durchgeführt. „Goldstandard ist die Resistenztestung mit kulturellen Verfahren, deren Zeitbedarf (acht bis zwölf Wochen)¹⁴ sich mithilfe von Flüssigkulturen und radiometrischer Verfahren auf zwei bis drei Wochen verkürzen ließ“ (Loddenkemper, 2010, S.14). Zusätzlich lassen sich mit „molekularbiologischen Methoden¹⁵“ „resistenzvermittelnde Genmutationen“ (Loddenkemper, 2010, S.14) schneller nachweisen. Ein weiteres diagnostisches Verfahren ist die MODS (Microscopic Observation of Drug-Susceptibility)¹⁶ Für die Testung der Bakterien auf Zweit-rangmedikamente sind spezialisierte Laboratorien vonnöten. Aus diesem Grund wäre es eine enorme Erleichterung für die Diagnostik, wenn ein Tuberkulose-Schnelltest inklusive einer Resistenztestung direkt am Präparat durchgeführt werden könnte (Loddenkemper, 2010, S. 14).

4.5 Prävention

4.5.1 Impfung

Derzeit gibt es keine effizienten Impfungen gegen Tuberkulose. Bis 1998 gab es zwar noch „eine aktive Schutzimpfung (Lebendimpfung) mit einem abgeschwächten Mycobakterien-Impfstamm (BCG¹⁷)“ (I.Qu. 2, S.13), jedoch wird die Impfung heute nicht mehr empfohlen, da die schwache Wirksamkeit des Impfstoffes die auftretenden Komplikationen nicht aufwiegt, ein Tuberkulintest¹⁸ nicht mehr durchgeführt werden kann und die Impfung mittlerweile 80 Jahre alt ist. Nur bei der bei Kindern häufig vorkommenden tuberkulösen Meningitis oder Miliartuberkulose erzielt die Impfung große Erfolge (I.Qu.2, S.13). Forscher des Max-Planck-Instituts für Infektionsbiologie in Berlin arbeiten derzeit an einem

¹⁴ Zeit aufwendig, aufgrund der langsamen Teilungsrates des Bakteriums

¹⁵ z.B. mit Hilfe von „Gensonden, die mittels einer Polymerase-Kettenreaktion einen Nachweis bereist innerhalb von 48 Stunden ermöglichen“ (Loddenkemper, 1997, S.107)

¹⁶ Mikroskopische Beobachtung des Wachstums des Bakteriums unter Einfluss eines Antituberkulotika.

¹⁷ Bacille Calmette-Guérin

¹⁸ Tuberkulin wird unter die Haut gespritzt. Bei einer Verhärtung der Einspritzstelle, ist von einer Immunreaktion auszugehen womit ein positives Ergebnis vorliegt.

neuen Impfstoff. Dieser Impfstoff basiert auf einem vollkommen neuen Konzept, denn es wird nicht mehr wie bisher das Immunsystem geschult, sondern teilweise zerstört. Die Makrophagen erkennen die Bakterien und können diese auch phagozytieren, jedoch nicht auflösen. Der neue Impfstoff bringt die Makrophagen nun dazu sich selbst zu zersetzen, womit das Bakterium mit aufgelöst wird. Die bisherigen Tierversuche bestätigen die Wirksamkeit des neuen Impfstoffes - auch bei Stämmen der multiresistenten Tuberkulose. (I.Qu.5, S.1 ff)

2.5.2 prophylaktische Chemotherapie

Bei einer prophylaktischen Chemotherapie handelt es sich um eine Präventionsmaßnahme bei der, sobald eine Möglichkeit auf eine Infektion mit Tuberkulose (z.B. Kontakt mit Tuberkulosepatienten) bestand, eine Chemotherapie mit Antituberkulotika eingeleitet wird. Diese wird zwei Monate lang durchgeführt und anschließend ein Tuberkulin-Test angefertigt. Wenn dieser negativ ausfällt ist die Behandlung beendet. Bei einem positiven Testergebnis muss eine Untersuchung der Lunge angefordert werden. Besteht der Verdacht auf eine Infektion mit multiresistenter Tuberkulose, muss die Behandlung dementsprechend daran angepasst werden. (I.Qu. 2, S.14)

4.6 Therapiemöglichkeiten und Probleme

Eine Tuberkuloseerkrankung wird, wie bereits erwähnt, mit Hilfe von Antituberkulotika - besser gesagt, mit Hilfe einer Antituberkulotikakombination bekämpft um einer Resistenzbildung vorzubeugen. Bei einer nichtresistenten Tuberkulose werden vier von den sogenannten Erstrangmedikamente (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol und Streptomycin) eingesetzt. Nach einer zweimonatigen Therapie wird eine viermonatige Stabilisierungsphase (mit Isoniazid und Rifampicin) angehängt. Bei der Diagnose eines resistenten Tuberkulosestammes soll die Therapie mit vier noch potenziell wirksamen Medikamenten fortgesetzt werden. Hierzu muss häufig auf die so genannten Zweitrangmedikamente zurückgegriffen werden. Jedoch sind diese mit hohen Kosten verbunden und wie im Fall von Linezolid meist toxisch¹⁹.

¹⁹ Linezolid kann schwere Blutbildveränderungen und peripherer Polyneuropathie auslösen

Aufgrund der starken Nebenwirkungen, der erheblich längeren Therapiedauer (zwei Jahre) sowie der ernüchternden Heilungschancen²⁰ ist auch die Therapieabbruchrate entsprechend höher (ca. 30 %), was wiederum die Bildung von Resistenzen ermöglicht. Eine überwachte Medikamenteneinnahme und im extremen Fällen eine Zwangsisolierung sind somit meist notwendig.

Es wird ausserdem empfohlen, abgesehen von einer Chemotherapie, therapieunterstützende Maßnahmen wie die „Verbesserung der Ernährungs- und sozialen Situation“ (Loddenkemper, 2010, S.16) zu verfolgen. Bei einer unzureichenden Medikamentenversorgung, einer „ausbleibenden kulturellen Konversion, persistierender Kavernen, weitgehend lokalisier-

TABELLE 2
Neue Gruppeneinteilung der Antituberkulotika nach WHO (2)

Gruppe	Beschreibung	Substanz/Medikament	Int. Abkürzung
1	orale Erstrang-Antituberkulotika	Isoniazid Rifampicin Ethambutol Pyrazinamid Rifabutin	H R E Z Rfb
2	injizierbare Antituberkulotika	Kanamycin Amikacin Capreomycin Streptomycin	Km Amk Cm S
3	Fluorchinolone	Levofloxacin Moxifloxacin Ofloxacin	Lfx Mfx Ofx
4	orale Zweitrang-Antituberkulotika	Ethionamid Prothionamid Cycloserin Terizidon P-Aminosalicylsäure	Eto Pto Cs Trd PAS
5	Antituberkulotika mit unklarer Wirksamkeit bzw. unklarer Rolle für die MDR-TB-Behandlung (von der WHO nicht zur routinemäßigen Verwendung empfohlen)	Clofazimin Linezolid Amoxicillin/Clavulansäure Thioctazon Clarithromycin Imipenem	Cfz Lzd Amx/Clv Thz Clr Ipm

Loddenkemper, 2010, S.16)

Auflistung aller Antituberkulotika, abgestuft nach ihrer Relevanz bei der Therapie von TBC.

tem Befall und fehlender funktionellen Kontraindikationen“ (Loddenkemper, 2010, S.16) ist ein operativer Eingriff in Erwägung zu ziehen.

Hinsichtlich all dieser, um einiges komplexeren Verfahren, ist die Therapie einer MDR-TBC um einiges kostspieliger²¹. Bei einer XDR-TBC, die nochmals mit höheren Therapiekosten verbunden ist, belaufen sich allein die medizinischen Kosten in Deutschland auf 170 000€.

4.7 Multiresistente Tuberkulose und HIV-Konifektion

Da eine HIV-Infektion das Immunsystem drastisch schwächt, ist dieses nicht mehr in der Lage sich den Tuberkulosebakterien zur Wehr zu setzen. So kann

²⁰ Aktuelle Heilungschancen liegen laut Robert-Koch-Institut bei 52%

²¹ Unter Berücksichtigung aller Kosten, betragen die Ausgaben für einen MDR- Tuberkulosepatienten in den USA über eine Millionen US-Dollar

eine latente Tuberkulose nicht mehr vom Immunsystem im Schach gehalten werden wodurch diese sich reaktivieren kann und zu einer postprimären Tuberkulose wird. 2007 waren 1,37 der 9,27 Millionen neu an Tuberkulose Erkrankten an HIV-koinfiziert (14,8 %), wobei 456 000 Menschen an Tuberkulose in Verbindung mit einer HIV-Koinfektion starben.“ (Loddenkemper, 2010, S.12) Infolgedessen zählt die Tuberkulose bei HIV-Infizierten zu der Haupttodesursache. Eine HIV-Koinfektion erleichtert außerdem durch „Malabsorption, Medikamentenunverträglichkeit, Medikamenteninteraktionen oder Noncompliance bei i.v.-Drogenabhängigen“ (Loddenkemper, 2010, S.12) eine Resistenzentwicklung. So zum Beispiel starb 2006 infolge eines XDR-TB-Ausbruchs nahezu eine gesamte Dorfgemeinschaft aus. Dies lag unter anderem daran, dass nahezu das ganze Dorf an HIV litt, sowie sich diese Katastrophe in Südafrika abspielte, wo diagnostische-therapeutische Maßnahmen nur schlecht zu verwirklichen sind. Auch in osteuropäischen Gefängnissen in denen eine hohe HIV- und MDR-TB-Infektionsrate zu beobachten ist, ist die Gefahr für eine dual Infektion überaus hoch. In Deutschland wird die Tuberkulose/HIV-Koinfektionsrate von unter 5 Prozent vermutet.

TABELLE 1
22 „high-burden“-Länder ^{*1}

Land	TB-Inzidenz (alle Formen) pro 100 000 Population	Mortalität pro 100 000 Population	HIV-Prävalenz bei TB-Kranken in %	MDR in % bei Neuerkrankungen
Südafrika	948	230	73	1,8
Simbabwe	782	265	69	1,9
Kambodscha	495	89	7,8	<0,05
Mosambik	431	127	47	3,5
DR Kongo	392	82	5,9	2,3
Kenia	353	65	48	1,9
Äthiopien	378	92	19	1,6
Uganda	330	93	39	0,5
UR Tansania	297	78	47	1,1
Nigeria	311	93	27	1,8
Philippinen	290	41	0,3	4,0
Indonesien	228	39	3,0	2,0
Bangladesch	223	45	0	3,5
Pakistan	181	29	2,1	3,2
Vietnam	171	24	8,1	2,7
Myanmar	171	13	11	4,0
Indien	168	28	5,3	2,8
Afghanistan	168	30	< 0,05	3,3
Thailand	142	21	17	1,7
Russ. Föderation	110	18	16	13
China	98	15	1,9	5,0
Brasilien	48	4	14	0,9

Loddenkemper, 2010, S.13

^{*1} Schätzungen der WHO zu TB-Inzidenzen und -Mortalität pro 100 000 Bevölkerung (alle Formen) und HIV-Prävalenz bei TB-Fällen sowie MDR-Rate bei Neuerkrankungen für das Jahr 2007 (4).
H, Isoniazid; R, Rifampicin; E, Ethambutol; S, Streptomycin; MDR, „multidrug resistance“, d. h. Resistenz mindestens gegenüber Isoniazid und Rifampicin

HIV-Koinfektion in „high-burden“-Ländern (letzte Spalte)

4.8 Neue Strategien bei der Bekämpfung und Eindämmung

2006 gab die WHO bekannt bis „2015 im Vergleich zu 1990 die Tuberkulose-Neuerkrankungsrate und die Zahl der Todesfälle um 50 Prozent zu senken“ (Loddenkemper, 2010, S.16) Für dieses Ziel sind 56 Milliarden Dollar notwendig. 2050 soll die Tuberkulose größtenteils ausgerottet sein, das bedeutet nur weniger als eine Tuberkulose Erkrankung auf eine Millionen Einwohner. Um all das zu erreichen sind neben immensen Geldmengen, ein enormes logistisches System (z.B. genügend ausgebildetes Personal) notwendig. Zusätzlich hat die WHO ein „Green Light Committe“ ins Leben gerufen, das armen Ländern bei der Bekämpfung der Tuberkulose unter die Arme greift.

Unerlässlich ist ausserdem die Forschung voranzutreiben, um neue Antituberkulotika, neue Impfstoffe und neu Diagnostika zu entwickeln. Insbesondere die Entwicklung neuer Impfstoffe ist von großer Relevanz, da diese effektiv eine Erkrankung und somit auch einer Resistenzbildung gegenwirken können.

(Loddenkemper, 2010, S.17).

5. ZUSAMMENFASSUNG

5.1 Schlussfolgerung

Trotz der Bemühungen der WHO, der Global Stop TB Partnership und vielen weiteren Hilfsorganisationen ist noch keine globale Lösung, des wahrscheinlich in naher Zukunft auftretenden TBC-Problems in Sicht. Dies liegt primär, wie bereits erwähnt an den vielen logistischen und finanziellen Problemen die überwunden werden müssten. Doch wieso, konnten diese Probleme bei einer Krankheit wie der Schweinegrippe, so schnell gelöst werden? Es bestand ein großes politisches Interesse, weltweite Aufklärungsaktionen wurden gestartet und die Pharmaunternehmen brachten innerhalb von kurzer Zeit Impfstoffe auf den Markt.

Dieser Trend wurde, meines Erachtens infolge des starken Medieninteresses ausgelöst, dass die Bevölkerung aufmerksam machte. Durch den öffentlichen Druck und die Unterstützung der Massen konnte alles nötige veranlasst werden um gegen die Epidemie vorzugehen.

Auch für die Eindämmung einer nahenden Tuberkulose-Epidemie ist eine Sensibilisierung der Gesellschaft unabdingbar und notwendig.

6. LITERATURVERZEICHNIS

a) Bücher / Zeitschriften

- Castell, S., Hauer, B., Manissero, D., Ulrichs, T., Zaleskis, R., Loddenkemper, R., Berlin Declaration on Tuberculosis: High Level Follow-Up of High Priority Countries for TB Control in the WHO-EURO Region `Double Trouble or Double Success? Bringing Together Diseases and Programs` - ein Symposiumsbericht, in: Pneumologie 2010, 2010, Nr.64, S.422-429
- Kunitz, F., Brodhun, B., Hauer, B., Haas, W., Loddenkemper, R., Die aktuelle Tuberkulosesituation in Deutschland und die Auswirkungen der globalen Situation, in: Pneumologie 2007, 2007, Nr. 61, S. 467-477
- Ruffié, J., Sournia, J.-C., Die Seuchen in der Geschichte der Menschheit, o.O., Klett-Cotta, 2000
- Gangadharam, P. R. J., Drug Resistance in Tuberculosis, in: Tuberculosis: A Comprehensive, International Approach, Marcel Dekker Inc., 1993, Volume 66, S.293-328
- Hauer, B., Brodhun, Altmann, D., Brönnecke, M., Loddenkemper, R., Hass, W., Epidemiologie der Tuberkulose in der Welt und in Deutschland, in: Pneumologie 2008, 2008, Nr. 62, S. 583-594
- Nickolaus, B., Mykobakterien weltweit auf dem Vormarsch, in: Deutsches Ärzteblatt, 2008, Jg. 105, Heft 7
- Barry III., C. E., Cheung, Maija S., Neue Strategien gegen Tuberkulose, in: Spektrum der Wissenschaft, 2009, Dezember 2009, S. 52-59
- Loddenkemper, R., Barbara H., Resistente Tuberkulose - Große Herausforderung durch eine Weltepidemie, in: Deutsches Ärzteblatt, 2010, Heft 1-2, S.10-18
- Loddenkemper, R., Tuberkulose - ein immer noch drängendes Problem, in: Spektrum der Wissenschaft, 1997, Dossier: Seuchen, S.106-107
- Lichert, F., Tuberkulose-Multiresistenzen: Wo sind sie am häufigsten?, in: Dtsch Med Wochenschr 2009, 2009, Nr. 134, S.??
- Kaufmann, S. H. E., Wächst die Seuchengefahr? - Globale Epidemien und Armut: Strategien zur Seucheneindämmung in einer vernetzten Welt, o.O., Fischer, 2008

- Engelbrecht, F., Greiffenberg, L., Pfeuffer, T., Daniels, J.D. J., Zelluläre und molekulare Einblicke - Wie fakultativ intrazelluläre Bakterien Krankheiten auslösen, in: Biologie in unserer Zeit, 2000, Nr.5, S. 254-265
- Vier, H., Schaberg, T., Gillissen, A., XDR (extensive resistance)-Tuberkulose, in: Pneumologie 2007, 2007, Nr. 61, S.606-609

b) Internet

- **I.Qu. 1:** Antje Habekuß; Tuberkulose :: Informationen für Betroffene und Interessierte

<http://www.tuberkulose.org>

Stand: 2.4.2010

Abrufdatum: 3.4.2010

- **I.Qu. 2 :** Tuberkulose - Wikipedia

<http://de.wikipedia.org/wiki/Tuberkulose>

Stand: 25.3.2010

Abrufdatum: 2.3.2010

- **I.Qu. 3:** MedizInfo®; Haut und Haar - Medizin und Gesundheit

<http://www.medizinfo.de/hautundhaar/bakterien/tuberkulose.htm>

Stand: k.A.

Abrufdatum: 11.4.2010

- **I.Qu. 4:** aponet.de; Welche Symptome hat eine Tuberkulose?

http://www.aponet.de/arzneimittel/gegen/tuberkulose/AM_gegen_Tuberkulose_Symptome.html

Stand: 6.5.2003

Abrufdatum: 19.10.2010

- **I.Qu. 5:** Neuer Impfstoff für alte Seuche - ZDF.de

<http://abenteuerwissen.zdf.de/ZDFde/inhalt/11/0,1872,8060043,00.html>

Stand: 31.3.2010

Abrufdatum: 2.11.2010

c) Bilder (aus Internet)

- **I.Qu. 6:** MedicineWorld.org - Your gateway to the world of medicine

<http://medicineworld.org/news/news-archives/infectious-disease-news/March-9-2008.html>

Stand: 27.11.2007

Abrufdatum: 1.11.2010

- **I.Qu. 7:** GESUNDHEIT HEUTE - Offene und geschlossene Tuberkulose

<http://www.gesundheit-heute.de/gh/ebene3.html?id=1530>

Stand: 30.9.2008

Abrufdatum: 1.11.2010

- **I.Qu. 8:** Hermann von Helmholtz-Zentrum für Kulturtechnik - Buchillustration

<http://www.sammlungen.hu-berlin.de/dokumente/7899/>

Stand: k.A.

Abrufdatum: 1.11.2010

- **I.Qu. 9:** Robert Koch (1843-1910) * Universitätssammlungen

<http://publicus.culture.hu-berlin.de/sammlungen/person/166>

Stand: k.A.

Abrufdatum: 1.11.2010

- **I.Qu. 10:** Offene und geschlossene Tuberkulose (TBC, Tb, Schwindsucht)

<http://www.gesundheit-heute.de/gh/ebene3.html?id=1530>

Stand: 30.9.2008

Abrufdatum: 2.11.2010

- **I.Qu. 11:** Tuberkulose - Seuchengeschichte

<http://www.gesundheitsamt.de/alle/seuche/infekt/bakt/tbc/sg.htm>

Stand: 1995

Abrufdatum: 2.11.2010

- **I.Qu. 12:** Skripte zu meinen Lehrveranstaltungen - Seminar „Tuberkulose; Pathogenese“

<http://www.olivernolte.de/P/Skripte.html>

Stand: 27.4.2004

Abrufdatum: 2.11.2010

c) Videos

- **Video1:** Das ABC des Dr. Robert Koch: Tuberkulose (3sat wissen aktuell: Zellpiraten) Folge 5/8

<http://www.youtube.com/watch?v=Sx5gbi7of0M>

Stand: 19.5.2010

Abrufdatum: 2.11.2010

7. ANHANG

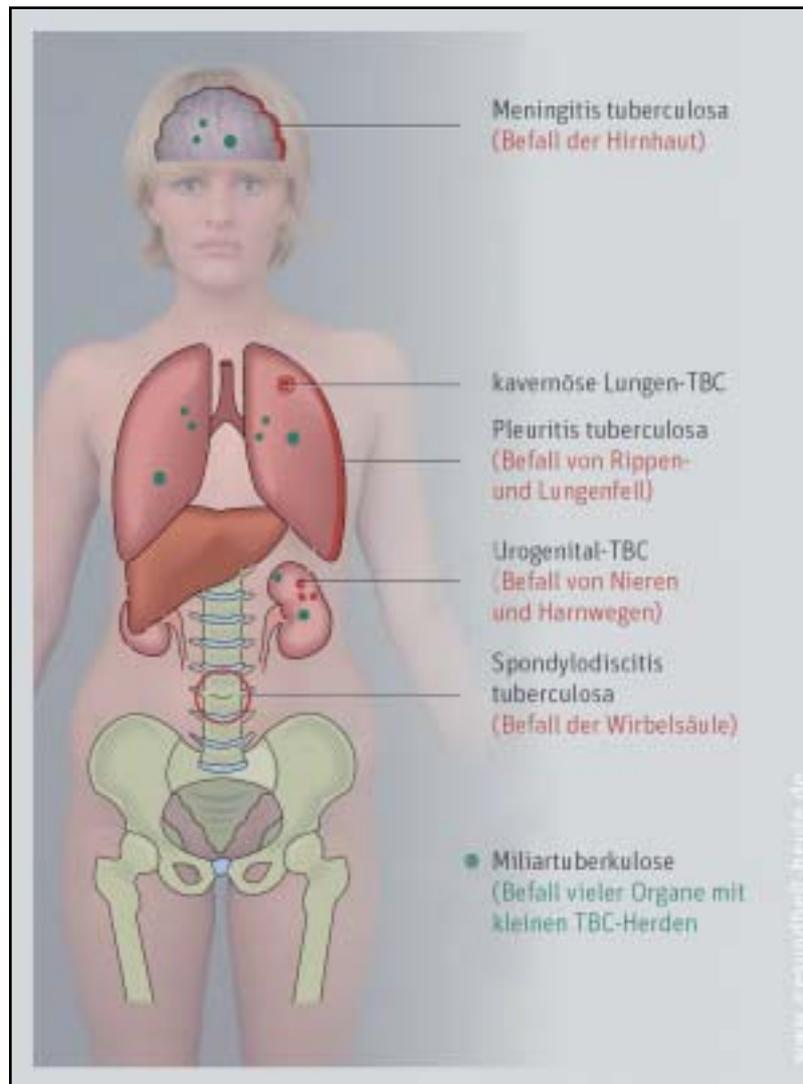


Abb.1: Beispiele für eine extrapulmonale Tuberkulose (I.Qu.10)

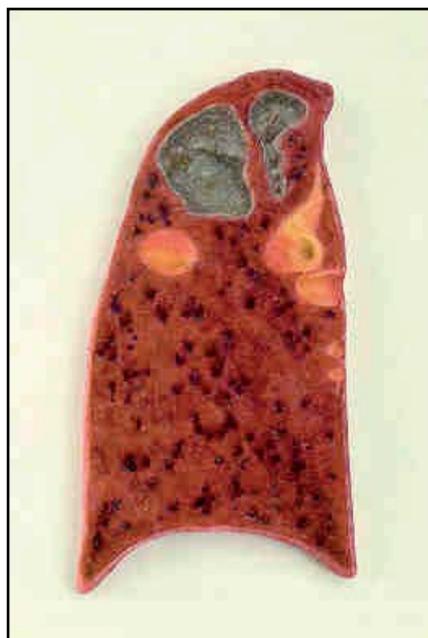
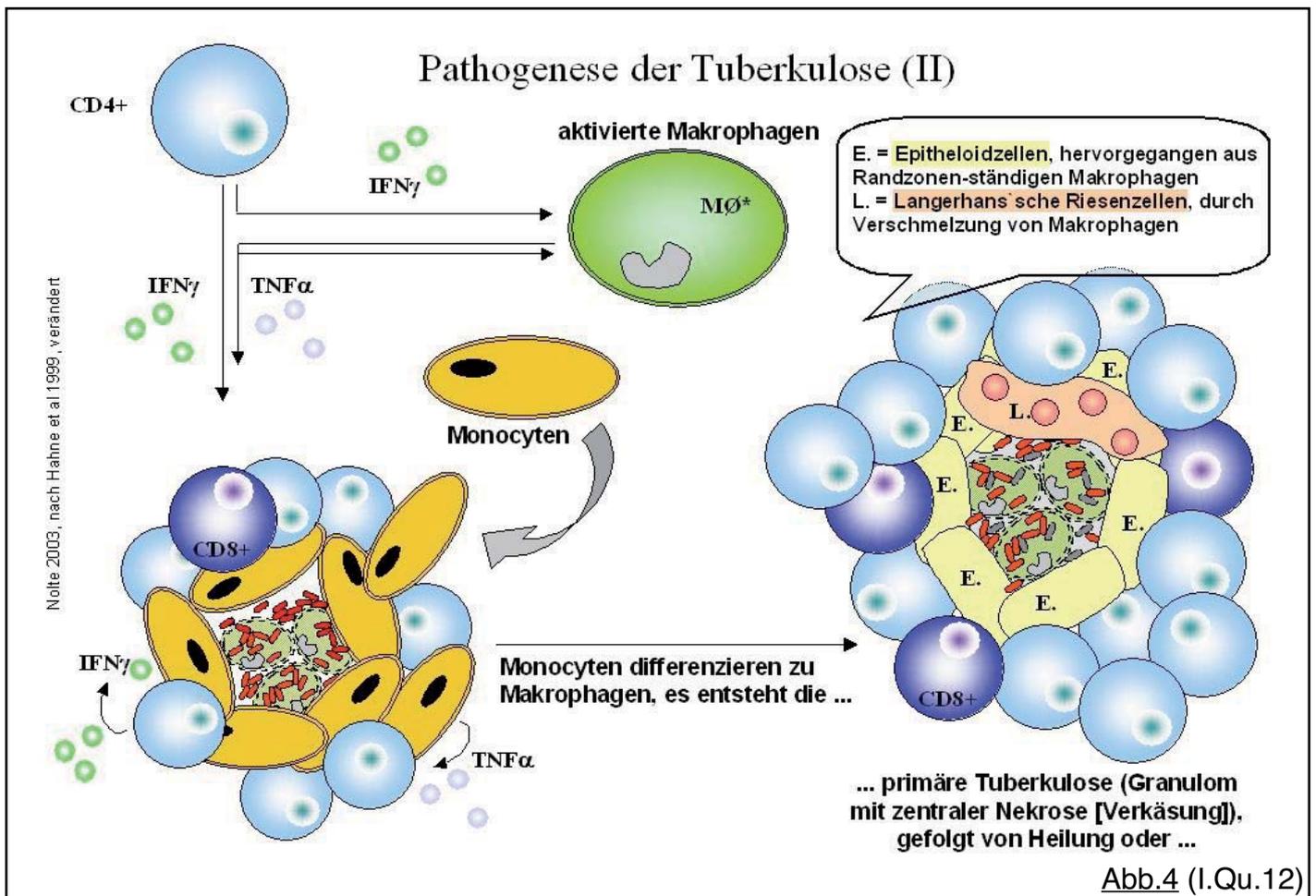
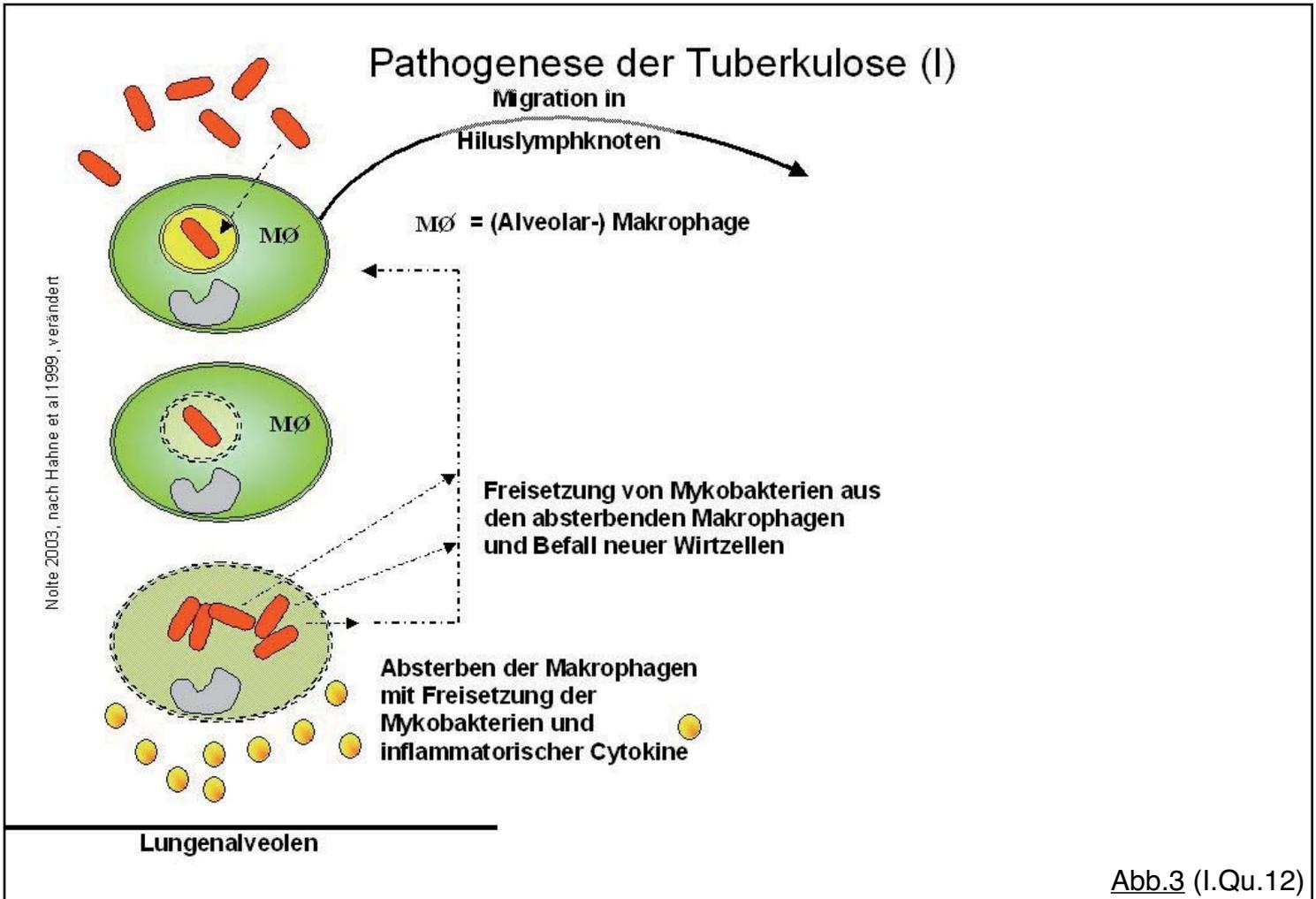


Abb.3: Eine Moulage der Lunge. Sichtbar ist das von den Tuberkulosebakterien zerstörte Gewebe (Ve-käsende Nekrose) (I.Qu. 11)



Ich erkläre hiermit, dass ich die Seminararbeit ohne fremde Hilfe angefertigt und nur die im Literaturverzeichnis angeführten Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

....., den

Ort

Datum

.....
Unterschrift des Verfassers