

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN II  
PROF. DR. LARS MAIER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DIE SICHERHEIT VON ZWEITLINIEN-ANTIBIOTIKA BEI DER THERAPIE DER  
TUBERKULOSE IN BEZUG AUF PSYCHIATRISCHE NEBENWIRKUNGEN IM  
VERGLEICH ZUR STANDARDTHERAPIE DER WHO

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin  
der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Joachim Mütterlein

2018



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR INNERE MEDIZIN II  
PROF. DR. LARS MAIER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DIE SICHERHEIT VON ZWEITLINIEN-ANTIBIOTIKA BEI DER THERAPIE DER  
TUBERKULOSE IN BEZUG AUF PSYCHIATRISCHE NEBENWIRKUNGEN IM  
VERGLEICH ZUR STANDARDTHERAPIE DER WHO

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin  
der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Joachim Mütterlein

2018

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Pfeifer
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Wulf Schneider
Tag der mündlichen Prüfung:	15.02.2018

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	1
<b>1.1 Epidemiologie der Tuberkulose</b> .....	1
<b>1.2 Geschichte der Tuberkulose</b> .....	2
<b>1.3 Der Mycobacterium tuberculosis – Komplex und sein Pathomechanismus</b> .....	4
<b>1.4 Die Tuberkulose als Erkrankung</b> .....	7
<b>1.5 Die Diagnose der Tuberkulose</b> .....	10
<b>1.6 Die Therapie der Tuberkulose</b> .....	12
<b>1.7 Wirkmechanismus und Nebenwirkungen von Antituberkulotika</b> .....	14
<b>1.8 Zweit-/Drittlinienantibiotika, Krankenhaus und die seelische Gesundheit</b> .....	16
<b>1.9 Die Klassifikation psychischer Störungen nach dem DSM–IV–TR</b> .....	17
<b>2. Fragestellung</b> .....	19
<b>3. Patienten und Methoden</b> .....	19
<b>3.1 Patienten</b> .....	19
3.1.1 Einweisung und Unterbringung .....	19
3.1.2 Medikation und Therapie.....	20
3.1.3 Akten.....	20
<b>3.2 Erfassung der Daten</b> .....	21
3.2.1 Auswertung und Parameter .....	21
3.2.2 Patientengruppen.....	22
<b>3.3 Statistische Auswertung</b> .....	24
<b>4. Ergebnisse</b> .....	25
<b>4.1 Patienten</b> .....	25
4.1.1 Patientendemografie und -verteilung .....	25
4.1.2 Vorerkrankungen .....	26
<b>4.2 Medikamentenmengen</b> .....	28
<b>4.3 Major Adverse Drug Reactions</b> .....	29
4.3.1 Verteilung von mADRs.....	29
4.3.2 Gutachten und psychiatrische Diagnosen.....	30
4.3.3 mADRs in den Vergleichsgruppen .....	31
4.3.4 Psychiatrische Diagnosen in den Vergleichsgruppen .....	33
4.3.5 Beteiligung der untersuchten Zweit-/Drittlinienmedikamente an psychiatrischen Diagnosen.....	35
<b>4.4 Therapieregimes der vier psychiatrischen Diagnosen</b> .....	40
<b>4.5 Gesundheitszustand nach Absetzen der Therapie</b> .....	42
<b>4.6 Therapieende</b> .....	44
<b>5. Diskussion</b> .....	46

<b>5.1 Ergebnisdiskussion</b> .....	46
<b>5.1.1</b> Psychiatrische Vorerkrankungen .....	46
<b>5.1.2</b> mADRs in den Vergleichsgruppen .....	47
<b>5.1.3</b> Psychiatrische Diagnosen der Vergleichsgruppen und Einzelsubstanzen .....	47
<b>5.1.4</b> Die psychiatrischen Diagnosen unter anderen Gesichtspunkten .....	50
<b>5.1.5</b> Gesundheitszustand nach Absetzen der Therapie .....	51
<b>5.2 Möglichkeiten und Limitation der Arbeit</b> .....	52
<b>5.3 Ausblick</b> .....	54
<b>5.4 Zusammenfassung</b> .....	55
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	57
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	57
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	58

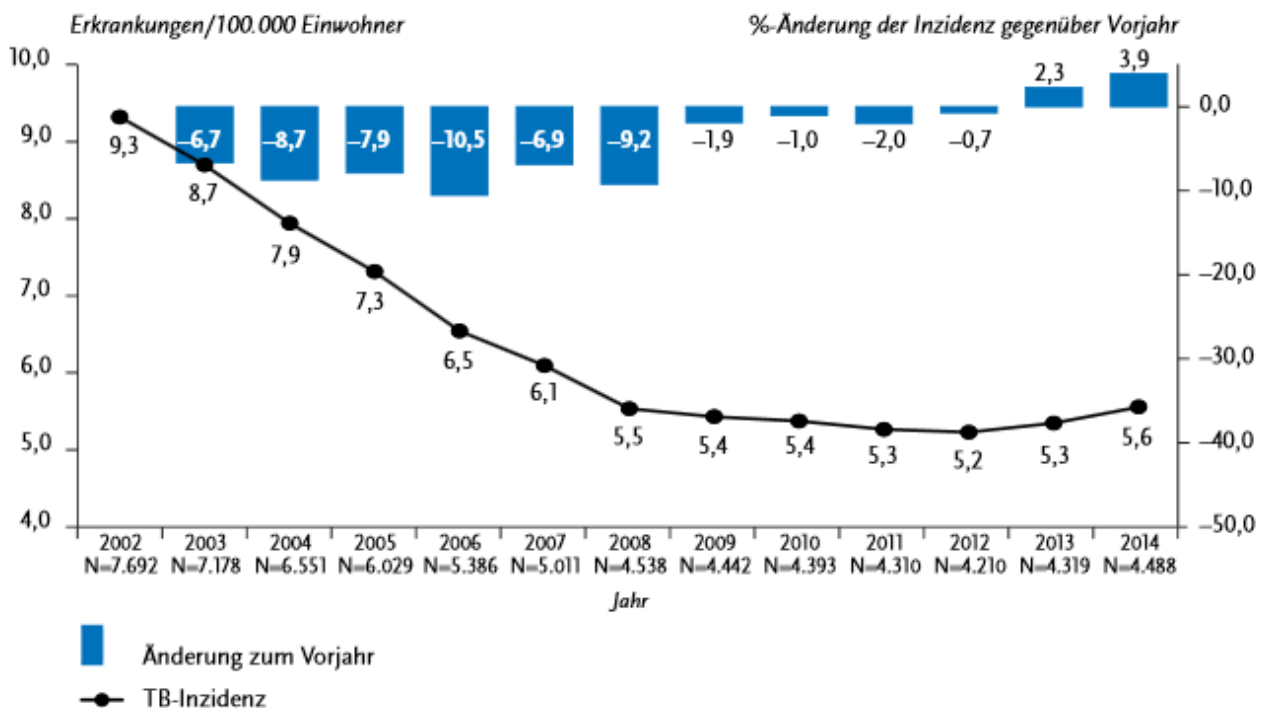
## Abkürzungsverzeichnis

<b>ADR</b>	Adverse Drug Reaction
<b>BCG – Impfung</b>	Bacille bilié Calmette-Guérin-Impfung
<b>CS</b>	Cycloserin
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>EMB</b>	Ethambutol
<b>IL – 1</b>	Interleukin – 1
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon - $\gamma$
<b>IGRA</b>	Interferon-Gamma Release Assays
<b>INH</b>	Isoniazid
<b>M.</b>	Mycobacterium
<b>mADR</b>	major Adverse Drug Reaction
<b>MDR – TB</b>	Multidrug – resistant tuberculosis
<b>M. tb.</b>	Mycobacterium tuberculosis
<b>MXF</b>	Moxifloxacin
<b>MOTT</b>	Mycobateria other than tubercle bacilli
<b>NMDA</b>	N-Methyl-D-Aspartat
<b>NET</b>	Neutrophil Extracellular Traps
<b>PAS</b>	p-Aminosalicylsäure
<b>PTH</b>	Prothionamid
<b>PZA</b>	Pyrazinamid
<b>RKI</b>	Robert Koch Institut
<b>RMP</b>	Rifampicin
<b>SM</b>	Streptomycin
<b>STIKO</b>	Ständige Impfkommision
<b>TB</b>	Tuberkulose
<b>THT</b>	Tuberkulin - Hauttest
<b>TNF</b>	Tumornekrosefaktor
<b>TRD</b>	Terizidon
<b>WHO</b>	World Health Organisation
<b>XDR – TB</b>	Extensively drug-resistant tuberculosis
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung

### 1.1 Epidemiologie der Tuberkulose

Im Jahr 2014 zählte das Robert Koch Institut 4488 gemeldete Tuberkulose - Erkrankungen in Deutschland. Die Inzidenz liegt dabei im Bundesdurchschnitt bei 5,6 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner. Dies bedeutet, dass die Gesamtinzidenz der Tuberkulose im Vergleich zum Vorjahr zwar um 3,9 % zugenommen (2013: 5,3 / 100 000), sie jedoch im Vergleich seit 2002 (7723 Fälle, Inzidenz 9,4 / 100 000 Einwohner) abgenommen und nun seit etwa 2008 ein Plateau erreicht hat [1]. (Abbildung 1)



**Abbildung 1:** Zeitlicher Verlauf der Tuberkulosen-Inzidenz von 2002 - 2014

übernommen aus: Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2014, S. 33, Robert Koch Institut

Die Altersverteilung ist zweigipflig und erreicht einen ersten Höhepunkt im Alter zwischen 20 - 24 Jahren und einen weiteren bei Menschen, die älter als 79 Jahre alt sind. Männer sind hierbei 1,8 - mal häufiger betroffen als Frauen (Gesamtinzidenz 7,2 bzw. 4,0 / 100 000). Die unterschiedliche Verteilung zwischen den Geschlechtern wird vor allem nach dem 15. Lebensjahr deutlich. Vor dem 15. Lebensjahr ist die Inzidenz der Tuberkulose vergleichsweise niedrig und die Verteilung auf die Geschlechter ausgeglichen. Das durchschnittliche Auftreten der TB bei Jungen und Mädchen lag 2014 bei etwa 1,5



Erkrankungen auf 100 000 Einwohner.

Während die Inzidenz der Tuberkulose in Deutschland in den letzten Jahren abgenommen hat, hat die Inzidenz der multiridrug–resistant tuberculosis (MDR-TB) seit 2010 stark zugenommen. Ihr Anstieg lag nach Angaben der WHO bei 100 % [2].

Zur Inzidenz der Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) gibt es nur Schätzungen. 2011 berichteten weltweit 77 Länder über das Auftreten von mindestens einem Fall der XDR- TB. Ihr Anteil an der MDR-TB wird je nach Quelle auf 5 – 9 % geschätzt.

Laut WHO erkrankten 2013 neun Millionen Menschen an Tuberkulose. Schätzungsweise 480 000 Menschen davon entwickelten eine MDR-TB und ca. 1,5 Millionen davon starben an den Folgen. Damit ist die TB nach HIV / AIDS die zweithäufigste Todesursache von infektiösen Erkrankungen weltweit [2].

## **1.2 Geschichte der Tuberkulose**

Bereits Hippokrates (460 – 377 v. Chr.) beschrieb drei verschiedene Arten der „Phthisis“ (griechisch: Schwund). Zwei dieser Arten betrafen vorwiegend die Lunge.

Der Begriff „Tubercula“ geht zurück auf Celsus (etwa 30 vor – 50 nach Christus), der jede Form von Knötchenbildung im Körper so betitelte. Kleinste, gleichmäßig verteilte Tubercula bezeichnete er als „tubercula miliaria“. Als Erstbeschreiber von Tuberkeln in der Lunge gilt Franciscus de la Boe (genannt „Sylvius“, 1614 – 1672), ein Professor der Medizin in Leiden. Den Begriff „Tuberkulose“ prägte 1839 der Bamberger Lungenarzt Johann Lukas Schönlein (1793 – 1864), der neben der Tuberkulose auch den Keuchhusten und den Typhus abdominalis als Krankheitsbilder beschrieb.

Am 24. März 1882 stellte Robert Koch in Berlin seine Entdeckung des „Tuberkelbazillus“ vor. Er konnte mit seiner Forschung nachweisen, dass ein spezifisches Bakterium für die TB, die auch als „Lungenschwindsucht“ bezeichnet wird, verantwortlich ist. Für diese Entdeckung bekam er 1905 den Nobelpreis für Medizin.

Acht Jahre nach der Entdeckung des Tuberkelbakteriums präsentierte Koch das Tuberkulin als erstes Arzneimittel gegen die Erkrankung. Dabei handelte es sich um das Antigen der des M. tb. Es erwies sich im Verlauf für die Behandlung der Tuberkulose als unwirksam, jedoch bleibt der diagnostische Wert bis weit in das 20. Jahrhundert bestehen. 1908 entwickelten Mendel und Mantoux auf der Grundlage des Tuberkulins einen in den Unterarm zu injizierenden intrakutanen Test, der erstmals einen Nachweis für die Infektion mit M. tb.

darstellte.

Die zwei französischen Forscher, Albert Calmette und Camille Guérin, entwickelten bei ihrer Forschung mit einem avirulenten *M. bovis* – Stamm einen Impfstoff namens „Bacillus Calmette Guerin“, der 1921 erstmals am Menschen eingesetzt wurde. Man erwartete die Hemmung der Replikation der bakteriellen DNA. Jedoch gingen bei der Forschung mit dem Impfstoff große Anteile der DNA des Bakterienstamms verloren, so dass nur im Tierversuch die Unterdrückung der Replikation erfolgreich nachgewiesen werden konnte. Bei der Anwendung am Menschen zeigte sich kein sicherer Schutz vor einer Primärinfektion. Die Impfung senkte bei Säuglingen und Kleinkindern lediglich die Wahrscheinlichkeit an einer Miliartuberkulose, offener Tuberkulose oder Meningitis tuberculosa zu erkranken. Der Impfstoff wurde bei Neugeborenen innerhalb der ersten 10 Lebenstage oral appliziert. Ihr klinischer Nutzen war aufgrund der eingeschränkten Wirksamkeit und den auftretenden Nebenwirkungen umstritten. Früh wurde die orale Impfung durch eine intrakutane Form ersetzt, die oberhalb des Trochanter majors injiziert wurde. Als häufigste Nebenwirkung trat mit einer Inzidenz von 0,3 / 100 Impfungen eine BCG – Lymphadenitis auf [3]. Hierbei handelt es sich um die Schwellung ipsilateraler Lymphknoten mit Schwellung und Rötung der darüber liegenden Haut, die frühestens zwei Wochen nach der Injektion auftritt. Diese können sich entweder spontan zurückbilden oder zu einem progredienten Anschwellen der Lymphknoten mit anschließender Eiterbildung und Vernarbung führen. Ab 1975 wurde in einzelnen deutschen Bundesländern schrittweise die Empfehlung zur Impfung aufgehoben und auf wenige Bevölkerungsgruppen reduziert. Im März 1998 hob die STIKO die Empfehlung zur BCG – Impfung in Deutschland vollständig auf. Gründe hierfür waren der Rückgang der Infektionen, eine unsichere Belegbarkeit der Impfwirkung und die häufig auftretenden Nebenwirkungen. Die STIKO folgte damit dem Vorschlag der WHO, die eine Impfung gegen eine Krankheit mit einem Erkrankungsrisiko von weniger als 0,1 % innerhalb einer Population nicht mehr empfiehlt [2].

### **1.3 Der Mycobacterium tuberculosis – Komplex und sein Pathomechanismus**

Die Tuberkulose beim Menschen wird vornehmlich durch das Mycobacterium tuberculosis ausgelöst. Es gehört zur Familie der Mycobacteriaceae und ist wie alle anderen Mykobakterien ein unbewegliches, nicht-sporenbildendes, schwach gram – positives und säurefestes Bakterium. Im Unterschied zu anderen Bakterienarten geben Mykobakterien nach Anfärbung die Farbe unter Salzsäure – Alkohol – Einfluss nicht mehr ab. Dieses spezielle Anfärbeverfahren wird Ziehl – Nelsen – Färbung genannt. Die Bakterien vermehren sich obligat intrazellulär und imponieren besonders durch ihr extrem langsames Wachstum. Ein Teilungsprozess dauert zwischen 15 und 20 Stunden, der bakteriologische Nachweis in der Kultur kann deshalb bis zu 12 Wochen in Anspruch nehmen. Zur Kultivierung ist ein Löwenstein – Jensen – Agar, ein speziell für den M. tuberculosis hergestelltes Festnährstoffmedium auf Eibasis, notwendig [4].

Die Wachstumsgeschwindigkeit der Mykobakterien und ihre Fähigkeit der Farbstoffbildung lassen sich an Hand der Einteilung nach Runyon klassifizieren. So ergeben sich drei Gruppen von langsam wachsenden Bakterien, die je nach Gruppe nur unter Lichtexposition (I), bereits im Dunkeln (II) oder gar keinen Farbstoff (III) bilden. Schnell wachsende Mykobakterien zeigen kein Pigmentierungsverhalten und bilden eine eigene Gruppe (IV) [5]. Zum Mycobacterium tuberculosis – Komplex gehören neben dem M. tuberculosis auch das M. bovis, das M. africanum, sowie das M. microti. Während der Mensch der einzige Wirt für das M. tb. und M. africanum ist, ruft M. bovis primär die Rindertuberkulose und M. microti die Tuberkulose der Wühlmaus hervor. Erst die Manifestation der Tuberkulose in diesen Tieren macht den Erreger gefährlich für den Menschen. M. africanum ist ein vorwiegend in Afrika vorkommender Stamm, bei dem es sich vermutlich nur um eine Variante des M. tb. handelt [5].

Mykobakterien sind keine Toxinbildner und haben in ihrer äußeren Zellwand besonders hohe Anteile von Glykolipiden, Peptiden und Wachsen. Letztere sind vor allem verantwortlich für die schlechte Anfärbbarkeit, das langsame Wachstum, eine reduzierte Angreifbarkeit durch Antibiotika und eine verzögerte Reaktion des Körpers auf eine Infektion. Zudem ermöglicht diese Schutzschicht eine sehr gute Resistenz gegenüber Umwelteinflüssen wie Austrocknung, Temperatur, Säuren und kationischen Desinfektionsmitteln [6]. Durch das obligat intrazelluläre Wachstum spielt bei der Abwehr der Tuberkulose die zelluläre Abwehr eine entscheidende Rolle. Mykobakterien werden durch phagozytische Zellen aufgenommen und nutzen diese als Wirt. Makrophagen, die

bereits Bakterien verdaut haben, schütten Zytokine wie Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor aus. Bei den im Umkreis liegenden Epithelzellen führt dies zur Präsentation von Selectinen auf ihrer Oberfläche. Diese bewirken über eine chemische Kaskade das Anlocken und die Aktivierung von Monozyten und neutrophilen Granulozyten. So gelangen Abwehrzellen sehr schnell und in hoher Zahl zum Ort der Infektion. Neutrophile Granulozyten besitzen außerdem die Fähigkeit der extrazellulären Fallenbildung. Bei der Ausbildung der sogenannten NETs kommt es anstatt der Apoptose der Zellen bei einer Aktivierung durch Interleukine und Lipopolysaccharide zur Anschwellung des Zellkerns mit Auflösung der Chromatinstruktur und Freisetzung von DNA und Histonen. Diese bildet außerhalb der Zelle eine extrazelluläre faserreiche Matrix, die Bakterien und Pilze bindet und mit Hilfe von ebenfalls freigesetzten und gebundenen Peptiden und Proteinen wie Defensin, Elastase und Myeloperoxidase abtöten kann [7].

Mykobakterien sind nach ihrer Phagozytose fähig, in Gewebsmakrophagen zu überleben. Nach vollständiger Aufnahme einer Zellorganelle durch Makrophagen entsteht ein Phagosom. Durch den Zusammenschluss des Phagosoms mit einem Lysosom entsteht ein Phagolysosom, worin die Partikel durch lysosomale Enzyme abgetötet und verdaut werden. Dieser Vorgang ist aber nur nach dem erfolgreichen Zusammenschluss von Phagosom und Lysosom zum Phagolysosom möglich, da sich nur ein Teil der anti-mikrobiell wirksamen Substanzen im Phagosom und ein weiterer Teil im Lysosom befinden. Nur die Zusammenführung der zwei Zellorganellen kann eine zuverlässige anti-mikrobielle Abwehr gewährleisten.

Im Gegensatz zu anderen Bakterien besitzen *M. tb.* und *M. bovis* eine vorwiegend aus Trehalosedimykolat aufgebaute Mykolsäureschicht. Diese schützt die Bakterien vor antimikrobiellen Stoffen innerhalb des Phagosoms und bindet an ihrer Außenseite eine weitere Schicht aus zwei verzweigten und langkettigen Glykolipiden, die zu einer strangförmigen Zusammenlagerung der Bakterien führen. Dieser sogenannte Cord – Faktor wirkt je nach seiner räumlichen Anordnung zytotoxisch oder begünstigt die Immunevasion. Das Entziehen der Erkennung durch Immunzellen erschwert die Phagozytose der Bakterien. Im Falle der Phagozytose beeinträchtigt der Cord - Faktor die Ansäuerung im Phagosom und verhindert so die Verschmelzung mit dem Lysosom. Eine effektive Abtötung und Verdauung der Bakterien kann dann nicht mehr gewährleistet werden. Nach Innen ist die Mykolsäureschicht über ihre Säuregruppe an Arabinogalaktan, ein Polysaccharid aus Galaktose und Arabinose, befestigt. Es liegt der Außenseite der Zellwand direkt an. Durch die ungehinderte Vermehrung des *M. tb.* in Phagosomen kommt es zum Untergang dieser und zur Freisetzung lebender Bakterien in den Kreislauf. Über den Blutkreislauf und

das Lymphsystem verteilen sich die Bakterien im gesamten Körper und werden wiederum durch nicht aktivierte Makrophagen aufgenommen.

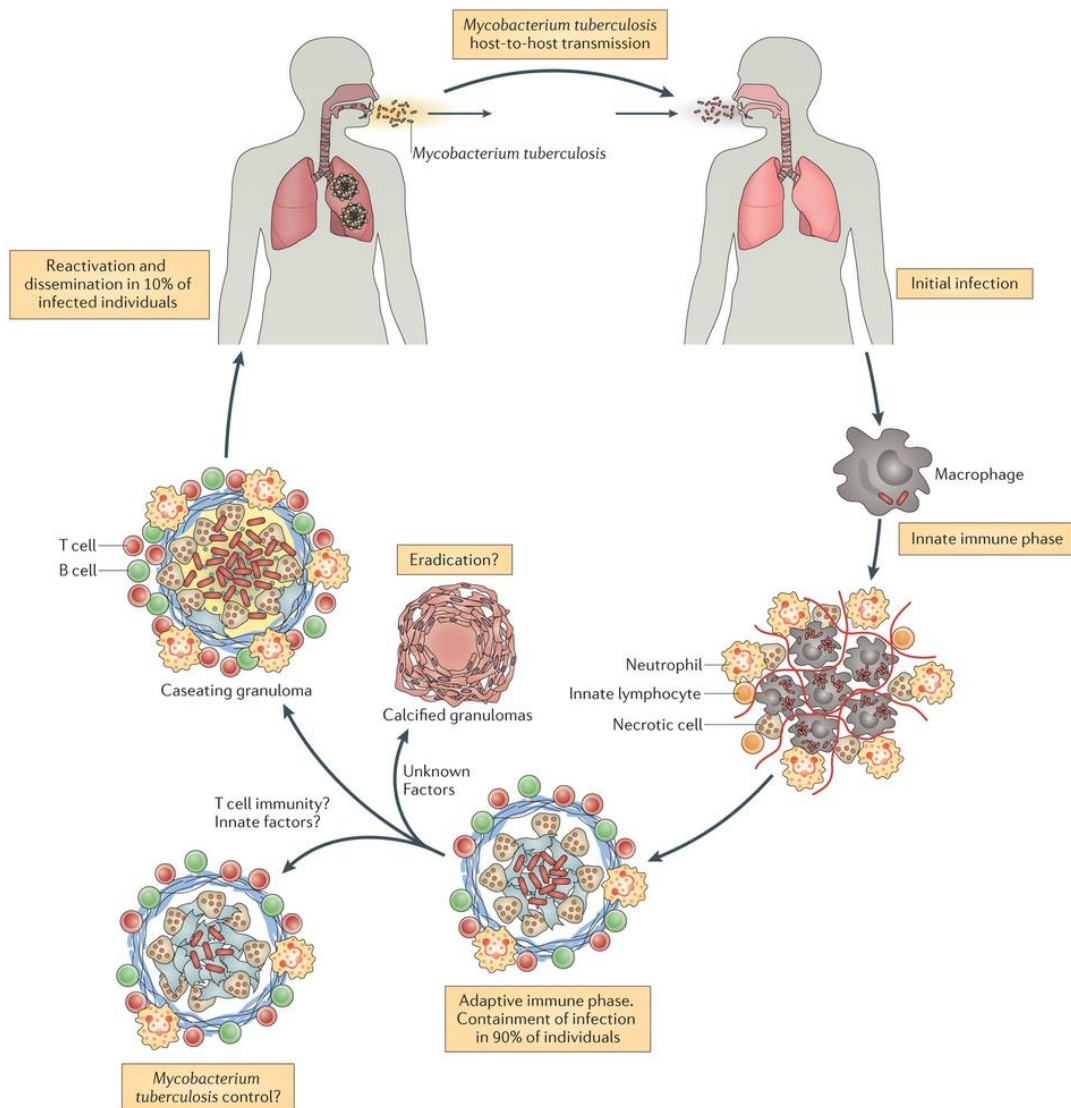
Zum erweiterten Kreis der Mykobakterien gehört eine Gruppe von Bakterien, die keine klassische Tuberkulose oder Lepra auslösen. Sie werden unter dem Begriff „MOTT“ zusammengefasst. Zu ihnen gehören etwa 80 verschiedene Arten des *Mycobacterium*, die bei einer Infektion der Tuberkulose sehr ähneln, aber im Vergleich einen eher atypischen Verlauf vorweisen. Hauptmanifestationsort der MOTT – Gruppe ist die Lunge, aber auch Lymphknoten-, Hautinfektionen und generalisierte Infektionen können vorkommen. Im Unterschied zum *M. tb.* – Komplex weisen sie eine kürzere Reproduktionszeit (Runyon IV) und eine vermehrte Resistenz gegenüber Isoniazid neben einer mäßigen Empfindlichkeit gegenüber anderen Antituberkulotika auf.

Die Gruppe der MOTT – Bakterien hat vor allem als Auslöser opportunistischer Infektionen bei immungeschwächten Menschen eine hohe Bedeutung. Bei HIV / AIDS – Patienten gilt ihr Auftreten als Indikatorkrankheit. Hier sind besonders häufig *M. avium* und *M. intracellulare* zu finden.

Als eigene Form des Mykobakteriums gilt das *M. leprae*. Wie bei allen der Familie der Mykobakterien zugehörigen Keimen handelt es sich um einen obligat intrazellulären Erreger. Er kann im Gegensatz zu allen anderen Arten der Mykobakterien nicht auf künstlichen Nährböden oder in Zellkulturen angezüchtet werden, sondern muss mittels PCR oder entsprechend dem Tuberkulintest mittels Leprominreaktion nachgewiesen werden. Nach Exposition mit dem Keim kann es mit einer Latenz von mehreren Monaten bis Jahren zum Ausbruch der Lepra kommen.

## 1.4 Die Tuberkulose als Erkrankung

Je nach Bakterienstamm haben Mykobakterien bevorzugte Wirte, Übertragungswege und Manifestationsorte. Mykobakterien können aerogen, über Urin und Stuhl oder über Haut und Schleimhäute übertragen werden. Das Reservoir für Infektionen mit *M. tb.* stellen vor allem die Lungen von Patienten mit offenen Formen der Tuberkulose dar. Andere Eintrittspforten wie Tonsillen, Genitale oder die Haut sind bei immunkompetenten Menschen äußerst selten. Bei der vorwiegend aerogenen Infektion mit dem Erreger kommt es in den gut belüfteten Ober- und Mittellappen der Lunge zu einem Wachstum der Bakterien in Alveolarmakrophagen. (Abbildung 2) Durch Verfetten und Abschilfern dieser Makrophagen bildet sich zunächst eine gelatinöse exsudative Reaktion. Verschmolzene Aggregate von befallenen Makrophagen werden Langerhans-Riesenzellen genannt. Sie werden von Zellverbänden aus Epitheloidzellen, Lymphozyten, Plasmazellen, Fibroblasten und Makrophagen umgeben und bilden die für die Tuberkulose charakteristischen Tuberkel. Diese auch als Granulome bezeichneten Einheiten bilden nach T-Zell-Aktivierung im Zentrum eine verkäsende Nekrose, die im Verlauf randständig verkalkt und als erbsgroßer Schatten röntgenologisch nachweisbar ist. Über die Streuung in regionale Lymphknoten entsteht der tuberkulöse Ghon - Primärkomplex. Mit der Primärtuberkulose endet in der Mehrzahl der Fälle die Erkrankung, die in 90 % aller Fälle subklinisch verläuft. Bei einer insuffizienten Abwehrlage kann es bereits beim Primäraffekt der Tuberkulose zu einer Frühgeneralisierung kommen.



Nature Reviews | Microbiology

**Abbildung 2:** Pathogenese der Tuberkulose

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd Nature Reviews Microbiology 12/2014, S. 289–299

Bei der primär progressiven Lungentuberkulose kommt es nicht zur Abkapselung des Primärherdes, sondern zum Übergang in eine pneumonische Form mit Hiluslymphknotenbefall, der bei entsprechender Größe der Lymphknoten zu Segment- oder Lappenatelektasen führen kann [8].

Erst durch eine Reaktivierung entsteht häufig das Vollbild einer Tuberkulose. Postprimär- oder Sekundär-Tuberkulosen sind mit Ausnahme der exogenen Reinfektion fast ausschließlich endogener Natur und treten vor allem bei immunsupprimierten, alten, besonders jungen oder chronisch kranken Patienten auf. Sie entstehen durch Streuung von Erregern, die in eingeschmolzenen oder vernarbten Tuberkeln persistierten. Durch Anschluss der Nekroseherde an das Gefäß- und Lymphsystem kommt es zu einer hämatogenen oder lymphatischen Streuung der Bakterien.

Zunächst zeigen sich Allgemeinsymptome wie Nachtschweiß, Fieber, Lymphknotenschwellungen und Gewichtsabnahme. Erst im Verlauf treten atemabhängige Schmerzen, Husten und Hämoptysen auf. Der systemische Befall des Körpers wird als Miliartuberkulose bezeichnet. Der Hauptmanifestationsort ist die Lunge. Besonders häufig sind zusätzlich der Urogenitaltrakt oder die Pleura betroffen, aber auch in Leber, Nieren, Meningen, Darm oder Haut können Granulome entstehen. Durch den Einbruch von Bakterienherden in das Bronchialsystem entsteht die infektiöse Form der Lungentuberkulose. Sie wird als offen bezeichnet. Durch Speichel oder Hustenstöße werden Bakterien an die Umwelt abgegeben. Während bei der Infektion mit *M. tb.* bei Erwachsenen vorwiegend zuerst die Lungen betroffen sind, tritt die TB bei Kindern unter 5 Jahren häufig in Knochen oder Meningen auf. Die Manifestation einer Tuberkulose in einzelnen Organen bei Kindern kann anhand der Zeittafel nach Wallgren in einen zeitlichen Zusammenhang gebracht werden.

Bei an AIDS erkrankten Patienten gilt die disseminierte oder extrapulmonale TB als AIDS – definierende Erkrankung [9].

Eine besonders fulminante Form der Tuberkulose ist die Landouzy - Sepsis. Sie entsteht durch Verteilung des Erregers in die Peripherie durch Lungenveneneinbruch oder Anschluss an den Ductus thoracicus bei besonders immungeschwächten Patienten. Sie ist gekennzeichnet durch hohes Fieber, Milzschwellung und das Fehlen röntgenologischer Korrelate in der Lunge. Ihre Sterblichkeit ist sehr hoch.

Die TB durch *M. bovis* befällt fast ausschließlich Rinder und kann über den Kot und Urin der Tiere, wie auch über Milchprodukte auf den Menschen übertragen werden. Ein Befall mit *M. bovis* manifestiert sich primär vorwiegend als Darmtuberkulose. Bei Metzgern, Tierärzten oder Landwirten gilt eine Infektion als Berufskrankheit. Die Symptome bei Ansteckung mit *M. bovis* sind identisch mit denen der *M. tb.* – Infektionen [10].



## 1.5 Die Diagnose der Tuberkulose

Die Diagnose der Tuberkulose erfolgt überwiegend klinisch. Der Erregernachweis in Sputum, Bronchialsekret, Bronchoalveolärer Lavage oder entsprechenden extrapulmonalen Proben wie Urin, Stuhl oder Biopsien ist beweisend für den Befall mit Mykobakterien. Die Gewinnung von Sputum soll an drei hintereinander folgenden Tagen erfolgen. Gleichzeitig wird besonders bei Kindern und sehr schwachen Patienten wegen des Fehlens eines adäquaten Hustenreizes die Gewinnung von Magensaftaspirat empfohlen. Nach der Färbung nach Ziehl – Neelsen wird das Sekret unter dem Mikroskop anhand der Keimzahl beurteilt. Die Nachweisgrenze liegt bei  $10^4$  Keimen pro ml Sputum und die Anzahl der gefundenen Keime korreliert mit der Infektiosität der Erkrankung. Hierbei kann zwischen tuberkuloseauslösenden Bakterien und ubiquitär auftretenden apathogenen Mykobakterien nicht unterschieden werden. Ein positiver Befund im Sputum, sowie der begründete Verdacht auf eine Tuberkulose sind innerhalb von 24 Stunden namentlich meldepflichtig [8]. Für die Diagnose Tuberkulose ist der Keimnachweis mittels Kultur nicht zwingend erforderlich. Zur Diagnosesicherung und zur Einleitung einer resistenzgerechten Therapie muss die Anzucht in der Kultur aber angestrebt werden. Erste Ergebnisse in der Kultur können bei Festmedien nach zwei bis vier Wochen und bei Flüssigmedien nach ein bis zwei Wochen erwartet werden. Das Standardfestmedium für den kulturellen Nachweis ist der Löwenstein – Jensen – Agar. Als Flüssigmedien werden modifizierte Kirchner – Medien genutzt. Der Beobachtungszeitraum der Medien beträgt in der Regel zwischen sechs Wochen für Flüssigmedien und acht Wochen für Festmedien [4]. Die Diagnose der MDR – und XDR – TB erfolgt anhand der Resistenz – Bestimmung in der Kultur.

Radiologische und laborchemische Nachweisverfahren sind zur Sicherung der Diagnose hilfreich aber nicht entscheidend. Für den Nachweis auf Kontakt mit Mykobakterien stehen zwei verschiedene Testvarianten zur Verfügung. Der Tuberkulin–Hauttest ist ein am Unterarm intrakutan injizierter Hauttest. Er basiert auf einer verzögerten T–Zell–vermittelten Reaktion, die eine durch Bakterienantigene hervorgerufene Aktivierung von CD4 – T – Zellen auslöst. Diese setzen nach Stimulation Zytokine wie IL -2, TNF und INF- $\gamma$ , frei und führen zu einer Aktivierung von Makrophagen. Nach 48 bis 72 Stunden kann bei einer Infektion mit M. tb. eine Hautreaktion in Form einer umschriebenen Schwellung und Rötung beobachtet werden. Ein Test ist positiv, wenn neben einer Rötung eine Induration von mehr als fünf Millimetern nachweisbar ist [8]. Bei einer hohen Sensitivität ist die Spezifität des Tests eingeschränkt, da er nach erfolgter BCG–Impfung und Infektionen mit nicht – tuberkulösen Mykobakterien falsch – positive Testergebnisse liefert.

Der Interferon-Gamma Release Assay basiert auf der Zuführung von *M. tb.* – spezifischen Antigen zu entnommenem Vollblut. Bei vorhandener T – Zell – Sensibilisierung kann mittels ELISA oder ELISPOT freigesetztes INF- $\gamma$  gemessen werden. Auf Grund der höheren Sensitivität und Spezifität wird der IGRA als Goldstandard empfohlen [11].

Bei der bildgebenden Diagnostik ist die Röntgentechnik das Mittel der Wahl. Zum Standard der Primärdiagnostik der Lungen - Tuberkulose gehört die Röntgenthorax – Aufnahmen in zwei Ebenen. Auf der Übersichtsaufnahme sind vergrößerte Lymphknoten und unscharf begrenzte Tuberkulome mit hoher Dichte zu sehen. Sie definieren den Primärkomplex. Der größte Anteil der entdeckten Primärinfektionen lässt sich in den posteroapikalen Lungensegmenten lokalisieren. Häufig ist zusätzlich ein subpleurales Infiltrat zu sehen. Sind hilusnahe Lymphknoten vergrößert, kann es durch die Kompression der Bronchen zu Atelektasen kommen. Insgesamt bietet die Tuberkulose im Röntgenbild ein sehr heterogenes Bild. Die Röntgenaufnahme dient auch der Verlaufskontrolle. Typische Aktivitätszeichen einer postprimären Tuberkulose sind Kavernen, zentrilobuläre Noduli, Tree-in-Bud-Verdichtungen, größere Noduli (5–8mm) und Konsolidierungen [12]. Kavernen stellen sich als luftgefüllte Hohlräume mit verdichteten Wandstrukturen unterschiedlicher Dicke dar. Bei der Miliartuberkulose kommt es durch die generalisierte Verteilung in der Lunge zu ein bis zwei Millimeter großen Herdansammlungen, deren Anzahl von apikal nach basal abnimmt. Im Röntgenbild entsteht oftmals eine streifige Vernarbung, die nur schwer von interstitiellen Lungenerkrankungen oder Sarkoidose abgrenzbar ist [13]. Um die Krankheitsaktivität und entstandene Komplikationen besser beurteilen zu können ist die Computertomographie das Mittel der Wahl. Die gleichzeitige Erfassung von pulmonalen, ossären und Weichteilläsionen kann bereits früh Hinweise auf tuberkulöse Prozesse erbringen [14]. Für die Darstellung von extrapulmonalen Herden ist die CT der Röntgenaufnahme vorzuziehen. Auch zur radiologischen Verlaufs- oder zur Nachkontrolle einer extrapulmonalen TB ist die Sonographie, die CT oder die MRT empfohlen

## 1.6 Die Therapie der Tuberkulose

Die TB ist eine meldepflichtige Erkrankung. Zum Beginn einer tuberkulostatischen Therapie reicht bereits der begründete Verdacht einer Erkrankung.

Vor Einleitung einer Therapie müssen Standardlaborparameter wie Blutbild, Nieren- und Leberfunktionswerte bestimmt werden. Die Routinekontrollen in der Therapie erfolgen nach zwei, vier und acht Wochen. Bei unauffälligem Befund muss alle vier Wochen kontrolliert werden. Vor dem Einsatz von Ethambutol muss eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Der Einsatz von Aminoglykosiden erfordert die Untersuchung mittels Audiometrie. Diese Untersuchungen sollten regelmäßig im Abstand von vier Wochen und beim Absetzen der Medikamente wiederholt werden. Die Durchführung einer HIV Serologie wird empfohlen [15]. Die Einteilung antituberkulöser Medikamente erfolgt nach einem WHO Schema. (Tabelle 1)

**Tabelle 1:** Gruppeneinteilung der Antituberkulotika nach der WHO

Gruppe	Beschreibung	Substanz
1	Orale Erstrangantituberkulotika	Isoniazid (INH) Rifampicin (RMP) Ethambutol (EMB) Pyrazinamid (PZA) Rifabutin (RFB)
2	Injizierbare Antituberkulotika	Kanamycin (KM) Amikacin (AMK) Capreomycin (CM) Streptomycin (SM)
3	Fluorchinolone	Levofloxacin (FLX) Moxifloxacin (MFX) Ofloxacin (OFX)
4	Orale Zweitrangantituberkulotika	Ethionamid (ETO) Protionamid (PTH) Cycloserin (CS) P-Aminosalicylsäure (PAS)
5	Antituberkulotika mit unklarer Wirksamkeit bzw. Rolle für MDR-TB (von der WHO nicht zur routinemäßigen Anwendung empfohlen)	Clofazimin (CFZ) Linezolid (LZD) Amoxicillin/Clavulansäure (AMX/CLV) Thioacetazon (THZ) Clarithromycin (CLR) Imipenem (IPM)

Die Initialtherapie der TB erfolgt mit einer Kombination aus vier Wirkstoffen. Sie besteht aus Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol. Als Alternative für EMB oder PZA steht Streptomycin zur Verfügung. Diese Kombinationstherapie wird in der Initialphase für zwei Monate verabreicht und dann mit INH und RMP für vier Monate in der Kontinuitätsphase weitergeführt [16]. (Tabelle 2)

**Tabelle 2:** Medikamente und Dosierung der empfohlenen Standardtherapie

Medikament	Dosierung	minimale/maximale Tagesdosis	Dauer
Isoniazid (INH)	5 mg/kg KG	200-300 mg	6 Monate
Rifampicin (RMP)	10 mg/kg KG	450-600 mg	6 Monate
Pyrazinamid (PZA)	25 mg/kg KG	1500-2500 mg	2 Monate
Ethambutol (EMB)	15 mg/kg KG	800-1600 mg	2 Monate

Die Verknüpfung dieser Wirkstoffe soll einer Resistenzentwicklung entgegenwirken und gleichzeitig die Wirksamkeit auf mehrere Mykobakterienstämme erweitern. Ziel der Initialphasentherapie ist es möglichst rasch eine Reduzierung der Erreger zu erreichen. Die Kontinuitätsphase dient während der Ausheilung der Erkrankung der Elimination von verbliebenen vitalen Erregern um einer Reaktivierung vorzubeugen. Da die Medikamente der Initialtherapie gemäß der Leitlinie der WHO immer zu Beginn gegeben werden, werden sie gleichzeitig als Erstrangmedikamente bezeichnet.

Bei der MDR-TB liegt eine natürliche oder erworbene Resistenz der Bakterien mindestens gegen INH und RMP vor. Die XDR-TB entspricht definitionsgemäß einer MDR-TB plus Resistenz gegen ein Fluorchinolon und ein Aminoglykosid. Wegen der Resistenz gegen die Medikamente des ersten Ranges müssen hier Wirkstoffe eingesetzt werden, die in ihrer Wirksamkeit, Verträglichkeit oder der eindeutigen Studienlage nicht denen des ersten Ranges entsprechen. Sie werden als Zweitrangmedikamente bezeichnet.

Grundsätzlich kann die Therapie der Tuberkulose ambulant durchgeführt werden. Zu den Gründen für eine stationäre Behandlung zählt neben schweren Verlaufsformen und hohen Komorbiditäten auch das Vorhandensein einer multiresistenten beziehungsweise extensiv – resistenten Tuberkulose und die Non – Compliance des Patienten. Bei der Behandlung mit arzneimittelresistenten Tuberkuloseformen wird die stationäre Überwachung der Therapie besonders empfohlen. Sie wird als „directly observed therapy“ (DOT) bezeichnet [15].

## 1.7 Wirkmechanismus und Nebenwirkungen von Antituberkulotika

Antituberkulotika sind Antibiotika, die speziell für den Einsatz gegen die Tuberkulose benutzt werden. Die Schwierigkeit der medikamentösen Therapie besteht darin, dass das Medikament vor der Wachshülle der Bakterien zuerst die Plasmamembran der Phagosomen durchdringen muss.

Isoniazid und Pyrazinamid wirken bakterizid. Sie sind fähig in Tuberkelbakterien einzudringen. Im Inneren der Bakterien wird Isoniazid über Enzymaktivität in Isonicotinsäure und Pyrazinamid in Pyrazincarbonsäure umgewandelt. Beide Produkte können das Bakterium nicht mehr verlassen. Der genaue Effekt der Anreicherung dieser beiden Produkte ist unbekannt. Wahrscheinlich ist die Hemmung eines Enzyms, das bei der Mykolsäuresynthese ungesättigte Fettsäuren in gesättigte umwandelt. INH und PZA wirken abhängig von Dosis und Wirkdauer hepatotoxisch. Sie reichern sich in allen Körperflüssigkeiten an und sind liquorgängig. Dies spielt eine besondere Rolle bei der Behandlung der tuberkulösen Meningitis. Bekannte Nebenwirkungen von INH sind außerdem Schwindel, Kopfschmerzen, Benommenheit, Parästhesien, Hyperreflexie und selten Enzephalopathien [17].

Rifampicin und Rifabutin beeinträchtigen die RNA – Synthese durch Hemmung der DNA – abhängigen RNA – Polymerase. Sie wirken über die Unterdrückung der RNA – und Proteinsynthese bakterizid auf proliferierende Keime und haben so ein breites Einsatzspektrum. Besonders bei intermittierender Therapie kann Rifampicin zu immunpathologischen Reaktionen wie Fieber und Schockzuständen führen. Während RMP eine gesunde Leber nur mäßig belastet, wirkt es bei vorgeschädigten Organen besonders toxisch. Eine Rotfärbung von Körperflüssigkeiten ist häufig, aber harmlos [18]. Dafür spielt die Induktion von Hämproteinen mit enzymatischer Aktivität (CYP1A2 und CYP3A4) in der Leber eine entscheidende Rolle im Abbau anderer Medikamenten. Die Aktivierung dieser Proteine führt zum schnelleren Abbau und so zu einem messbar niedrigeren Plasmalevel einiger Medikamente. Für die Fragestellung der Arbeit bedeutend ist die Wirkung auf bestimmte Antipsychotika, Benzodiazepine und Antibiotika [19, 20].

Ethambutol hemmt die Arabinoglykansynthese an der Außenseite der bakteriellen Zellwand. Eine Verankerung der Mykolsäureschicht kann dann nicht mehr gewährleistet werden. EMB ist ausschließlich als Kombinationsmedikament zu verwenden. Die Nebenwirkungen sind selten. Periphere Neuritiden, Leber – und Nierenschädigungen, Gichtanfälle und allergische Reaktionen sind beschrieben. Wegen Verschlechterung der Sehschärfe, Einschränkungen im Gesichtsfeld und Verlust des Grünsehens mit der Gefahr der Entwicklung einer Retro-

bulbärneuritis sind ophthalmologische Untersuchungen vor Beginn der Therapie und im Abstand von vier Wochen erforderlich [17].

Streptomycin, Amikacin, Capreomycin und Kanamycin gehören zu der Gruppe der Aminoglykoside. Sie binden direkt an die ribosomale RNA in der 30S–Untereinheit, ein für Bakterien charakteristischer Ribosomenanteil. Durch den Einbau von falschen Aminosäuren bei der Translation entstehen für die Zelle toxische Proteine. Die Wirkung ist bakterizid. Bei der Anwendung von Aminoglykosiden kommt es bei bis zu 20 Prozent der Patienten zu reversiblen Nierenschäden. Eine Überwachung der entsprechenden Laborparameter ist während der Therapie unerlässlich. Bei der Akkumulation in Haarzellen des Innenohres kann es zu irreversiblen Hörverlusten kommen. Eine regelmäßige Untersuchung mittels Audiogramm vor und während der Therapie ist deshalb von Nöten. Durch ihre Ototoxizität sind Aminoglykoside bei schwangeren Patientinnen kontraindiziert. Während die bisher genannten Antituberkulotika oral verabreicht werden können, müssen Aminoglykoside wegen ihrer schlechten oralen Verfügbarkeit intramuskulär oder intravenös verabreicht werden [21].

Fluorchinolone, wie Levo-, Moxi- und Ofloxacin, sind Topoisomerase – Hemmstoffe. Sie führen zu seiner insuffizienten Anordnung der DNA – Fäden innerhalb des Bakteriums durch Verhinderung von gezielten Strangbrüchen und deren Neuordnung. Sie wirken damit bakterizid. Die Einteilung der verschiedenen Wirkstoffe erfolgt nach Gruppen, die sich überwiegend an der Reihenfolge ihrer Entwicklung und der Zunahme des Wirkspektrums orientiert. Als Nebenwirkungen werden vor allem gastrointestinale Beschwerden beschrieben. Auch ZNS Nebenwirkungen wie Unruhe, Verwirrtheit, Halluzinationen, Krämpfe und Depression können die Folge sein. Alle Fluorchinolone besitzen phototoxisches Potential und können zu Verlängerungen der QT-Zeit im Ekokardiogramm führen. Wegen der toxischen Wirkung auf die Entwicklung von Gelenks- und Epiphysenknorpeln im Tierversuch ist ihr Einsatz bei Kindern kontraindiziert [22].

Prothionamid und Ethionamid sind Derivate der Isonicotinsäure und damit strukturverwandt mit Isoniazid. Der Wirkmechanismus ist dabei unbekannt, die Wirkung ist bakteriostatisch und ihr Einsatz ist wegen der raschen Resistenzentwicklung von untergeordneter Bedeutung [17]. Eine Verstärkung der Wirkung von Isoniazid wird angenommen [23].

Cycloserin und sein Analogon Terizidon hemmen den Einbau von D-Alanin in Mukopeptide der Bakterienzellwand. So wird die Zellwandsynthese unterdrückt und das Bakterium geht zugrunde. Der Wirkstoff wirkt gleichzeitig auch als partieller NMDA-Agonist. N-methyl-D-aspartat wirkt auf glutaminerge Rezeptoren im zentralen Nervensystem stimulierend. NMDA - Rezeptoren gehören unter Glutamat-Rezeptoren zu den langsam aktivierbaren Rezeptoren. Sie werden erst bei bereits depolarisierter Zellmembran aktiv. Unter dem Einfluss von

Glutamat kommt es in depolarisierten Zellen nach Aktivierung von NMDA - Rezeptoren zum massiven Einstrom von Kalzium. Der Einstrom löst neuroplastische Veränderungen aus. Dieser Mechanismus spielt bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten eine wesentliche Rolle. Bei dauerhaft zu hohen Konzentrationen weist Kalzium eine neurotoxische Komponente auf mit der Folge von Krämpfen, Tremor und psychotischen Reaktionen [24].

P – Aminosalicylsäure ist das stärkste tuberkulostatische Medikament. Es ist strukturverwandt mit Sulfonamiden und hemmt die Synthese von Dihydrofolsäure. So verhindert es die Herstellung von Purinen und Thymidin, die als Bausteine für die RNA und DNA benötigt werden. PAS kann oral eingenommen werden und braucht sehr hohe Dosen um eine suffiziente Wirkung zu gewährleisten. Atypische Tuberkelbakterien sind zumeist resistent gegen PAS. Zu den unerwünschten Wirkungen von PAS gehören vorwiegend gastrointestinale Nebenwirkungen wie Oberbauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit und Sodbrennen. Allergische Reaktionen in Form von Fieber, Gelenkschmerzen, Hautausschlägen oder neurologischer Symptome treten häufig zwischen der dritten und achten Woche der Therapie auf. Sie erfordern eine sofortige Absetzung des Medikaments [25].

## **1.8 Zweit-/Drittlinienantibiotika, Krankenhaus und die seelische Gesundheit**

Bei der Therapie der Tuberkulose und dabei besonders bei der Behandlung der M/XDR-TB ist der Anteil psychischer Störungen an dokumentierten Nebenwirkungen oftmals hoch [26, 27]. Nicht selten wird die Ursache dieser Störungen auf einzelne verwendete Antibiotika zurückgeführt. Einzelfallberichte hierzu sind zahlreich. Dabei werden besonders häufig Isoniazid und die Reserveantibiotika der zweiten und dritten Linie erwähnt. Darunter vor allem Cycloserin, Terizidon und Fluorchinolone. Über das Wissen um psychogene Wirkung von Antibiotika ist der Stand der Wissenschaft nicht bei allen Substanzklassen gleich. Für die häufig eingesetzten Fluorchinolone ist ein Wirkmechanismus identifiziert worden, der Störungen unterschiedlicher Art im zentralen Nervensystem (ZNS) hervorrufen kann. Die Blockade von  $\gamma$ -Aminobuttersäure- (GABA-) Rezeptoren und die Erregung von N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptoren scheinen hierfür ursächlich zu sein [28]. Für Cycloserin und Terizidon hingegen ist nur eine Wirkung auf NMDA – Rezeptoren beschrieben [24]. Selten eingesetzte Medikamente wie Prothionamid hingegen werden zwar mit dem Auftreten psychischer Störungen in Verbindung gebracht [29], eine Ursache kann aber nicht ermittelt werden, da selbst der Wirkmechanismus der Substanz nicht eindeutig geklärt ist [23].

Der Aufenthalt in einem Krankenhaus bedeutet für Patienten eine hohe Belastung. Nicht nur körperlich, sondern vor allem psychisch. Die räumliche Trennung von der Familie, dem häuslichen Umfeld und das Vorhandensein einer körperlichen, oft chronischen, Erkrankung stellen für viele einen hohen Stressfaktor dar. Von einem Krankenhausaufenthalt betroffen sind vorwiegend alte Menschen. Banale Stürze können dabei bereits schwerwiegende Folgen haben. Auch subjektiv fühlen sich alte Menschen eher von Krankheiten beeinträchtigt als jüngere Generationen [30]. Die Anzahl der Tage, die ein Mensch in Deutschland durchschnittlich pro Aufenthalt im Krankenhaus verbringt nimmt ab dem 60. Lebensjahr stetig zu. Patienten im Alter von 35 Jahren bleiben im Durchschnitt nur etwa einen Tag hospitalisiert. Die Dauer bei 65-jährigen Patienten liegt bereits bei drei Tagen und bei über 80-Jährigen sogar bei acht Tagen [30]. Während sich die körperlichen Beschwerden der Patienten im Laufe des Aufenthaltes in der Regel bessern, ist auch die seelische Gesundheit abhängig von der Zeit, die ein Patient im Krankenhaus verbringt. Der Zusammenhang zwischen Länge des Krankenhausaufenthaltes und dem Auftreten psychischer Störungen ist bereits lange bekannt [31]. Mit zunehmender Hospitalisierungsdauer steigt die Prävalenz psychischer Störungen. Auch die Art der Erkrankungen ist für die geistige und seelische Verfassung von Bedeutung. Je schwerer die Erkrankung, desto höher ist das Risiko der Entwicklung einer psychischen Störung [32]. Vor allem chronische Leiden wie Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Diabetes, Malignome aber auch die Tuberkulose spielen dabei eine besondere Rolle [33–36].

## **1.9 Die Klassifikation psychischer Störungen nach dem DSM-IV-TR**

Der Begriff „psychische Störung“ ist keine feststehende Diagnose. Er bezeichnet vielmehr das Auftreten eines Symptomenkomplexes unter Vermeidung des Begriffes „Krankheit“ bzw. „Erkrankung“. Allgemein gesehen beschreibt der Begriff „psychische Störung“ die Einschränkung von Denken, Fühlen, Wahrnehmung oder anderer psychosozialer Fähigkeiten und ihre Auswirkung auf das Verhalten einer Einzelperson sowie auf deren Beziehung zu sich selbst und zu anderen [37]. In der Psychiatrie und klinischen Psychologie versteht man darunter die Aufteilung von verschiedenen Symptomen in über 500 verschiedene Diagnosegruppen. Diese Gruppenzuordnung erfolgt mittels zwei verschiedener Klassifikationsmodelle. ICD-10 oder das multiaxiale System des DSM. Im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) sind fünf Achsen festgelegt, die eine diagnostische Einschätzung auf mehreren Ebenen möglich macht [38] (Tabelle 3). In diesem Klassifikationsmodell erfolgt die Diagnose einer Störung anhand bestimmter Symptomkomplexe und Verlaufskriterien.



Achse I erfasst alle klinisch relevanten Auffälligkeiten einschließlich spezifischer Entwicklungsstörungen. Störungen der Achse II betreffen Probleme und Störungen der Achse I mit einer langfristigen oder lebenslangen Ausprägung. Achse III erfasst körperliche Zustände und Probleme, die eine Relevanz für die Behandlung haben könnten. Sie müssen dabei nicht ursächlich für die aufgetretene psychische Störung sein. Achse IV notiert psychosoziale und umweltbedingte Probleme. Hierzu zählen z.B. familiäre oder zwischenmenschliche Belastungen, ein schlechtes soziales Umfeld, schlechte Gesundheitsversorgung und Schwierigkeiten in Beruf oder Ausbildung. Die als „globale Erfassung des Funktionsniveaus“ bezeichnete Achse V soll auf einer Skala von 1 – 100 die psychischen, sozialen und beruflichen Funktionsbereiche bewerten. Störungen der Achse I und Achse III spielen für die Fragestellung dieser Arbeit eine entscheidende Rolle.

**Tabelle 3:** Multiaxiales System des DSM-IV

Achse I	Aktuelle klinische Störungen
Achse II	Persönlichkeitsstörungen und geistige Behinderung
Achse III	Medizinische Krankheitsfaktoren
Achse IV	psycho-soziale und umweltbedingte Probleme
Achse V	Globale Erfassung des Funktionsniveaus

## **2. Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob die Anwendung bestimmter Antituberkulotika des zweiten oder dritten Ranges im Vergleich zur Standardtherapie sicher in Bezug auf ihre Nebenwirkungen ist. Ein besonderes Augenmerk wird hierbei auf das gehäufte Auftreten psychischer Störungen beim Einsatz von vier ausgewählten Wirkstoffen der Zweit- bzw. Drittlinie gelegt. Es soll dabei die Frage geklärt werden, ob der Einsatz von Cycloserin, Terizidon, Prothionamid und Moxifloxacin im Unterschied zu einer Vergleichspopulation tatsächlich häufiger zum Auftreten schwerer psychischer Störungen führt. Dazu wird der Krankheitsverlauf von 449 Patienten in der Klinik für Lungen- und Bronchialheilkunde am Bezirkskrankenhaus Parsberg retrospektiv analysiert.

## **3. Patienten und Methoden**

### **3.1 Patienten**

#### **3.1.1 Einweisung und Unterbringung**

2014 wurden an der Klinik für Lungen- und Bronchialkunde des Bezirkskrankenhauses Parsberg alle Patienten, die sich zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2014 in stationärer Behandlung befunden haben, erfasst. Das Spezialkrankenhaus behandelt ausschließlich Patienten mit verschiedenen Formen von Tuberkulose, überwiegend Lungentuberkulose. Einschlusskriterium zur Aufnahme in die Auswertung war die Einweisung der Patienten in das Krankenhaus. Die Einweisung erfolgte bundesweit. Den Patienten ist gemein, dass sie eine Therapie verweigert oder sich ihr entzogen haben. Nach Diagnose beziehungsweise Verdacht und Meldung des Gesundheitsamtes an das Ordnungsamt, kann dieses den Patienten bis zu zwei Mal abmahnen. Reagiert ein Patient wiederholt nicht auf die Aufforderung des Ordnungsamtes, entscheidet anschließend ein Richter über den Verbleib des Patienten. Hierfür ist es ihm möglich das Grundrecht der Freiheit der Person gemäß Artikel 2 Abs. 2 Satz 2 im Grundgesetz einzuschränken [39]. Das Recht auf Versammlungsfreiheit zum Schutze der Öffentlichkeit kann ihnen so verwehrt werden. Alle Patienten mit der Diagnose einer aktiven Tuberkulose waren somit nach § 30 Abs. 2 Infektionsschutzgesetz (IfSG) untergebracht [40]. Die Aufnahme der Patienten in das Krankenhaus erfolgte in der Regel mittels Überführung durch die Polizei oder den Rettungsdienst.

Die Unterbringung findet in Einbettzimmern statt. Ein Freigang wird den Patienten wegen

der hohen Fluchtgefahr in der Regel nicht gewährt. Zur Bewegung steht der Hof des Krankenhauses zur Verfügung. Die Sicherheit des Personals und der Patienten wird durch einen Sicherheitsdienst gewährleistet, der 24 Stunden am Tag im Haus präsent ist.

### **3.1.2 Medikation und Therapie**

Anschließend werden ein Patientenstammblatt sowie ein Medikamentendokumentationsbogen angelegt. Das Stammbblatt enthält neben den Patientendaten die Diagnose mit bekannten Vorerkrankungen, die dem Verlegungsbrief entnommen werden. Die Einnahme der Medikamente erfolgt ausschließlich unter Aufsicht durch das Pflegepersonal. So wird sichergestellt, dass der Patient alle Medikamente wie in seinem Therapieregime vorgegeben einnimmt. Auf dem Medikamentendokumentationsblatt werden anschließend alle verabreichten Medikamente in Anzahl und Dosis sowie die Kontrolle der täglichen Einnahme aufgeführt. Verweigert ein Patient die Einnahme, so wird dies mit einem roten Strich im Bogen gekennzeichnet. Das Absetzen oder Wiederansetzen von Medikamenten durch ärztliche Anordnung wird durch eine Klammer und einen schriftlichen Vermerk erkennbar.

Während des Aufenthaltes erfolgen regelmäßig alle von der WHO empfohlenen Untersuchungen (s. 1.6 Die Therapie der Tuberkulose). Die Ergebnisse sind in schriftlicher Form in der Akte hinterlegt.

Die Patienten bleiben so lange in stationärer Behandlung bis Kulturen oder Ergebnisse der Bronchoskopie zweimal in einem zeitlichen Abstand von vier Wochen negativ ausfallen. Ein zweifach negatives Untersuchungsergebnis beendet das Recht auf Unterbringung des Patienten. Es erfolgt eine Entlassung oder Verlegung in weiterbehandelnde Krankenhäuser.

### **3.1.3 Akten**

Die entstandene Patientenakte enthält bei Archivierung zwei Anteile. Der allgemeine Anteil enthält neben dem Patientenstammbblatt alle vorhandenen Briefe, erstellte Konsile und den Entlassungs- bzw. Verlegungsbrief, sowie die vollständige Korrespondenz mit Gerichten oder Betreuungsbevollmächtigten. Der zweite Teil enthält die Medikamentendokumentationsblätter und die Ergebnisse aller durchgeführten Untersuchungen.

## **3.2 Erfassung der Daten**

### **3.2.1 Auswertung und Parameter**

Aus den Patientenakten wurden für diese Arbeit Anamnesedaten, die Therapie sowie der Verlauf der Behandlung bis zur Entlassung retrospektiv ausgewertet.

Folgende anamnestiche Parameter wurden aus den vorliegenden Akten erfasst: Patientenkenzahl, Geschlecht, Geburtsjahr, Dauer des Aufenthaltes in Tagen, Diagnose, hepato-renale Vorerkrankungen (Hepatitis B, Hepatitis C, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz) und HIV, psychiatrische Vorerkrankungen (Drogenabhängigkeit, Alkoholismus, Suizidalität, Depression, Angststörungen, Psychosen, Korsakow – Syndrom, Demenz, Schizophrenie, Phobie) und sofern bekannt die psychiatrische Vormedikation (Sedativum, Antipsychotikum, Antidepressivum, Substitutionstherapie, Benzodiazepine, Kombinationstherapie). Außerdem wurden die durchgeführte Erstlinientherapie der Tuberkulose, Erstlinienmedikamente in Gramm (EMB, INH, PZA, RMP, SM), durchgeführte Zweit- oder Drittlinientherapie, Gesamtmenge der Zweit- oder Drittlinienmedikamente in Gramm (CS, TRD, PTH, MFX), Grund einer Therapieunterbrechung (gastro - intestinal, psychiatrisch, Hepathopathie, Pruritus, Hautreaktion, Arthralgie, Ophthalmopathie, Epilepsie, Psoriasis, Myalgie, Gerinnungsstörung, Nephropathie) sowie Tod und Flucht von Patienten. Erstellung und Datum des psychiatrischen Gutachtens, Art der Störung (Psychose, Angststörung, Depression, Suizidalität), Absetzen von Erstlinientherapie, Absetzen von Zweit- bzw. Drittlinienlinientherapie, regelhafte Beendigung der Therapie, Empfehlung zur weiteren psychiatrischen Medikation und ob die Symptome nach Absetzen der Medikation blieben oder sich der Patient davon erholte notiert. Entnommen wurden die Informationen dem Patientenstammblatt, dem Verlegungs- bzw. Entlassungsbrief, vorhandenen Konsilen, dem Medikamentendokumentationsblatt, Laborblättern und der Pflegekurve.

Als unterbrechungsrelevante Nebenwirkungen wurden alle von der WHO als „schwere Nebenwirkungen“ bezeichneten Vorkommnisse und solche, die bei Persistenz oder Aggravation von „leicht“ zu „schwer“ aufgewertet werden, gewertet [41]. Als schwere Nebenwirkungen werden solche Ereignisse definiert, die in ihrer Konsequenz für den Patienten lebensgefährlich oder zu einer nicht tragbaren Belastung werden können. Ein Auftreten von major side-effects/Adverse Drug Reactions (mADR) führte zum sofortigen vorläufigen oder endgültigen Absetzen der entsprechenden Medikation. Leichte Nebenwirkungen, die nicht zu einem zweizeitigen oder vollständigem Absetzen der Medikamente führten, wurden in dieser Erhebung nicht erfasst.

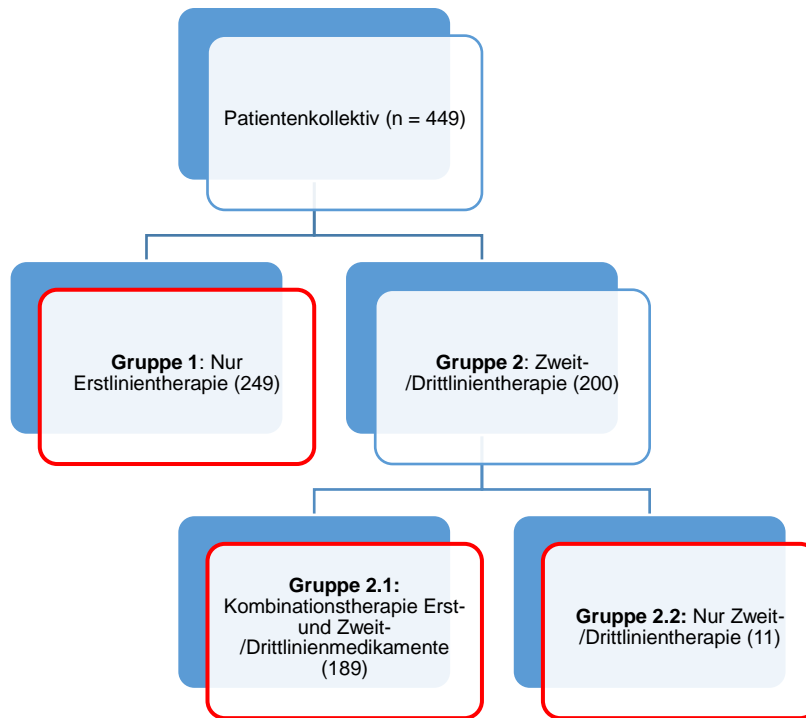
Beim Vorliegen behandlungsrelevanter psychiatrischer Vorerkrankungen und Auftreten psychiatrischer Symptome während der Therapie und des Aufenthaltes des Patienten stand dem Krankenhaus ein Gutachter zur Verfügung. Der Psychiater stellte die Diagnose und legt das weitere Procedere der Behandlung fest. Alle gefertigten Gutachten waren den Akten beigelegt und wurden von dem gleichen Psychiater verfasst.

### **3.2.2 Patientengruppen**

In einer Tabelle wurden Daten der Patienten erfasst, die sich ab 2005 bis Ende 2014 stationär in Behandlung befunden haben.

Gesichtet wurden 451 Patientenakten, wobei im beobachteten Zeitraum vier Patienten zweimal zur Behandlung in das Krankenhaus eingewiesen wurden. Diese Akten wurden jeweils einzeln erfasst. Zwei Patienten verstarben innerhalb der ersten Behandlungswoche an den Folgen ihrer schweren internistischen Grunderkrankung. Ihre Akten wurden ausgeschlossen, sodass Daten von 449 Patienten erfasst werden konnten.

Um die Daten vergleichen zu können, wurden die Patienten bei der Analyse der Fragestellung in zwei große Gruppen eingeteilt (Abbildung 1). Die erste Gruppe beinhaltet Patienten, die ausschließlich die Standardmedikation der ersten Linie nach WHO Richtlinien erhalten haben [41]. Diese Gruppe umfasst 249 Patienten. Die zweite Gruppe umfasst all jene Patienten, die mindestens ein weiteres Medikament der zweiten oder dritten Linie eingenommen haben. Sie beinhaltet 200 Patienten. Diese Gruppe wurde im Verlauf zur besseren Vergleichbarkeit noch einmal unterteilt. 189 Patienten erhielten eine Kombination aus Erst- und Zweit- bzw. Drittlinientherapie. 11 weitere Patienten erhielten ausschließlich Medikamente der zweiten oder dritten Linie. Verglichen wurden Häufigkeiten von mADRs innerhalb der Gruppe mit ausschließlicher Erstlinientherapie mit schweren Nebenwirkungen der Gruppe mit Patienten, die eine Kombinationsbehandlung aus Erst-, Zweit- und Drittlinienmedikamenten erhielten, sowie den Patienten die nur Zweit- bzw. Drittlinienmedikamente einnahmen.



**Abbildung 3:** Patientengruppen

Vergleichsgruppen der Arbeit. Gruppe 1 mit Patienten mit ausschließlicher Erstlinientherapie, Gruppe 2.1 mit Patienten mit Kombinationstherapie aus Erst-, Zweit- und Drittlinienmedikamenten und Gruppe 2.2 mit Patienten mit ausschließlicher Zweit-/Drittlinientherapie

Beim Erstellen von Tabellen wurden unter dem Begriff „Nur Erstlinientherapie“ alle Patienten erfasst die ausschließlich mit Erstlinienmedikamenten (EMB, INH, PZA, RMP, SM) behandelt wurden (Gruppe 1).

Die tabellarische Nennung von „Zweit-/Drittlinientherapie“ bezeichnet all jene Patienten, die mindestens ein Medikament der zweiten und/oder dritten Linie (CS, TRD, PTH, MFX) oder ausschließlich diese Medikamente bekommen haben (Gruppe 2). Wurden in die Auswertung Patienten eingeschlossen, die ausschließlich mit Zweitlinienmedikamenten behandelt wurden, so wurde dies in Tabellen als „Nur Zweitlinientherapie“ gekennzeichnet (Gruppe 2.2).

### **3.3 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS Version 21.0 für Windows. Bei der Erfassung von qualitativen und quantitativen Daten wurden deskriptive Verfahren wie Median, Mittelwert und Standardabweichung, Minimum und Maximum verwendet.

Zur Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich von Häufigkeiten wurden der Pearson Chi<sup>2</sup>-Test oder der Fisher – Exakt – Test für Fallzahlen unter Fünf benutzt. Zur Ermittlung von Mittelwerten und Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum wurden der t- Test und der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Das statistische Signifikanzniveau betrug 0,05.

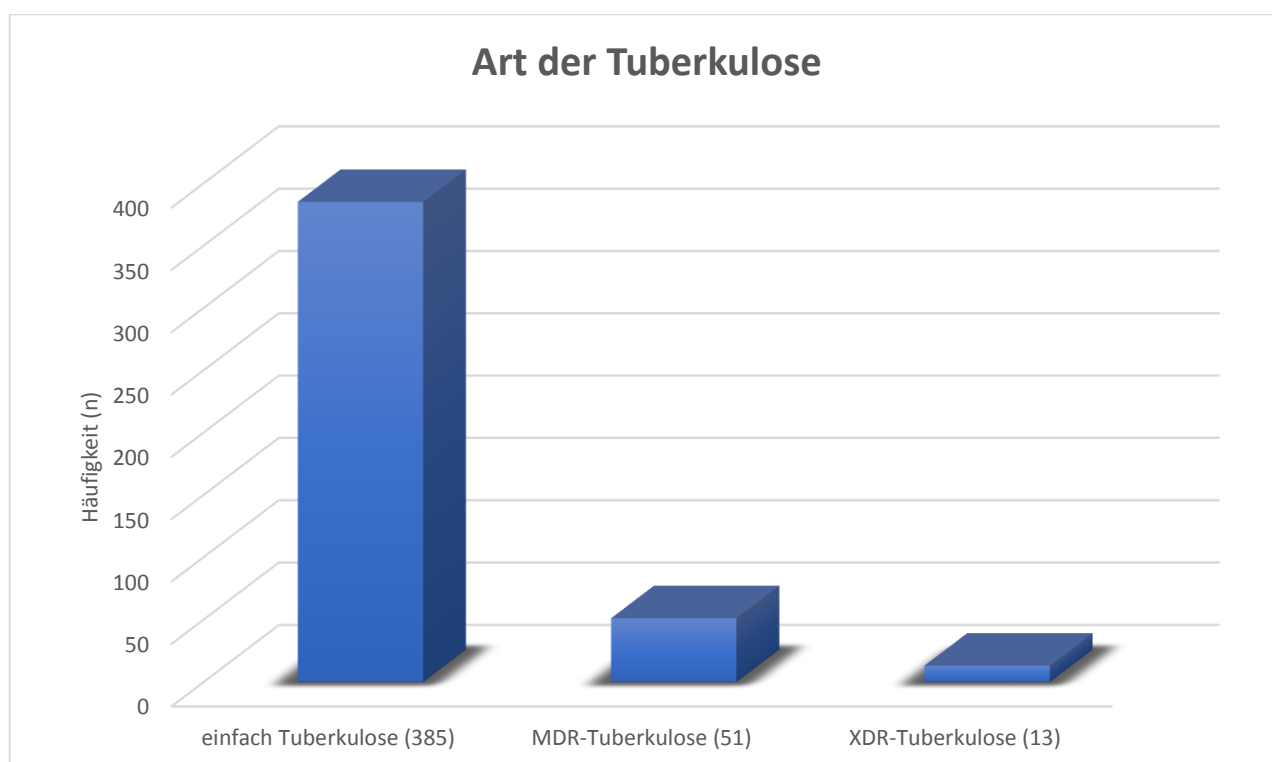
## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patienten

#### 4.1.1 Patientendemografie und -verteilung

Im Zeitraum zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2014 wurden im Bezirksklinikum I in Parsberg 451 Patienten mit einer aktiven Tuberkulose aufgenommen und behandelt. Von diesen Patienten wurden 449 Patientenakten zur Auswertung erfasst. 436/449 (97,10 %) davon waren männlich, 13/449 (2,90%) weiblich. Der Altersdurchschnitt lag bei 49,51 Jahren (Median: 50 Jahre/Minimum: 20 Jahre/Maximum: 95 Jahre) bei den männlichen und bei 42,00 Jahren (41 Jahre/25 Jahre/61 Jahre) bei den weiblichen Patienten. Die durchschnittliche Behandlungsdauer lag bei 152 Tagen (141 Tage/4 Tage/551 Tage). Patienten der Gruppe 1 sind dabei durchschnittlich 145 Tage (133 Tage/4 Tage/469 Tage) und die der Gruppe 2 161 Tage (153 Tage/31 Tage/551 Tage) stationär behandelt worden.

85,74% (385/449) der Patienten wiesen eine einfache Tuberkulose auf, 11,36% (51) eine multiresistente Tuberkulose (MDR-TB) und 2,90% (13) eine extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB). (Abbildung 4)



**Abbildung 4:** Art der Tuberkulose

Verteilung der Tuberkuloseformen innerhalb des Patientenkollektivs (n=449)



438/449 (97,55%) Patienten wurden mindestens mit einem Antituberkulotikum der ersten Linie behandelt, davon 249/449 (56,85%) ausschließlich (Gruppe 1, s. 3.2.2 Patientengruppen). Insgesamt 200/449 Patienten (44,54 %) wurden mit mindestens einem der erfassten Zweit- und/oder Drittlinienmedikamente behandelt (Gruppe 2), davon 189/200 (94,50%) in Kombination mit Erstlinienmedikamenten (Gruppe 2.1). Lediglich 11/449 Patienten (2,44 %) mussten auf Grund von bestehenden Resistenzen oder Unverträglichkeiten ausschließlich mit Ersatzmedikamenten der Zweit- und/oder Drittlinie behandelt werden (Gruppe 2.2).

#### **4.1.2 Vorerkrankungen**

119/449 (26,50%) Patienten litten bereits vor Beginn der Therapie an einer chronischen Virushepatitis B oder C (114/449, 25,40%), an einer Infektion mit dem HI-Virus (16/449, 3,6%) oder an einer Leberzirrhose bzw. Niereninsuffizienz (30/449, 6,7%).

Bei insgesamt 30/119 (25,21%) dieser Patienten musste die medikamentöse Therapie zeitweise oder dauerhaft abgesetzt werden, davon bei 6/30 Patienten (20,00%) aus psychiatrischer Ursache. Daraus ergibt sich ein p – Wert von 0,449 für die Unterbrechung der Therapie aller aufgetretenen Ursachen und von 0,862 für die Unterbrechung aus psychiatrischen Gründen im Vergleich zu den Patienten ohne Vorerkrankungen. Ein Zusammenhang zwischen mADRs und oben genannten Vorerkrankungen kann nicht hergestellt werden.

Bereits vor Therapiebeginn bestand bei 325/449 Patienten (72,38 %) eine psychiatrische Grunderkrankung. In Tabelle 4 wurden alle psychiatrischen Diagnosen aufgelistet, die den Entlassungs- oder Verlegungsbriefen aus den einweisenden Einrichtungen entnommen werden konnten. Eine besondere Rolle spielten Suchterkrankungen. 323/325 Patienten (99,38%) wiesen eine bestehende Alkoholkrankheit und/oder Drogenabhängigkeit auf.

**Tabelle 4:** Psychiatrische Vorerkrankungen

Psychiatrische Vorerkrankungen	Anzahl	Prozent
<b>Gesamt</b>	325	72,4
Alkoholabusus	241	53,7
Drogen	82	18,3
Depression	29	6,5
Korsakoff-Syndrom	27	6,0
Schizophrenie	26	5,8
Psychose	22	4,9
Demenz	13	2,9
Suizidalität	10	2,2
Angststörung	3	0,7
Phobie	2	0,4

24,92% (81/325) der psychiatrisch vorbelasteten Patienten wurden bereits vor Beginn der Therapie im BKH I in Parsberg medikamentös behandelt. 11/81 (13,58%) mit einem Sedativum oder Benzodiazepin. 22/81 Patienten (27,16%) wurden mit einem Antipsychotikum und weitere zehn Patienten (12,35%) mit einem Antidepressivum vorbehandelt. Bei Aufnahme befanden sich 22/81 Patienten (27,16%) in einem laufenden Substitutionsprogramm mit Methadon oder verwandten Substanzen. 16/81 Patienten (19,75%) wurden mit einer Kombination aus mehreren der bereits genannten Medikamente behandelt.

## 4.2 Medikamentenmengen

Bei allen aufgenommenen Patienten wurden die verabreichten Gesamtmedikamentenmengen in Zahl und Dosis ab dem Tag der Aufnahme dokumentiert. Während des Aufenthaltes wurden nur die Mengen an Medikamenten in Gramm erfasst, die während der stationären Therapie verabreicht wurden. Medikamentengesamtmengen unter 0,5 Gramm wurden dabei auf 0 abgerundet. Die durchschnittlichen Medikamentendosen sind in den Tabellen 5 und 6 dargestellt.

**Tabelle 5:** Durchschnittliche Medikamentendosen der Erstlinie in Gramm

Erstlinienmedikament	Patientenzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Ethambutol (EMB)	419	215,35 ± 108,71	207,00	1	1045
Isoniazid (INH)	348	46,12 ± 23,33	47,00	1	144
Pyrazinamid (PZA)	284	136,39 ± 71,97	129,00	1	592
Rifampicin (RMP)	374	76,09 ± 36,45	76,00	1	233
Streptomycin (SM)	170	38,99 ± 33,67	35,50	1	310

**Tabelle 6:** Durchschnittliche Medikamentendosen der Zweit-/Drittlinie in Gramm

Zweit-/Drittlinienmedikament	Patientenzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Cycloserin (CS)	26	47,19 ± 54,67	34,50	0	191
Terizidon (TRD)	36	72,19 ± 51,73	76,00	0	233
Prothionamid (PTH)	77	48,83 ± 41,00	40,00	1	193
Moxifloxacin (MFX)	157	49,78 ± 74,13	38,00	2	842

Es lässt sich feststellen, dass Moxifloxacin von 78,00% (157/200) in der Gruppe mit Patienten mit Zweit- oder Drittlinienmedikamenten ein sehr häufig eingesetztes Antituberkulotikum war. PTH stellte mit 38,50% (77/200) immer noch einen nennenswerten Anteil in der antituberkulotischen Therapie dar. Cycloserin (26/200; 13,00%) und Terizidon (36/200; 18,00%) spielten im Therapieregime eine eher untergeordnete Rolle.

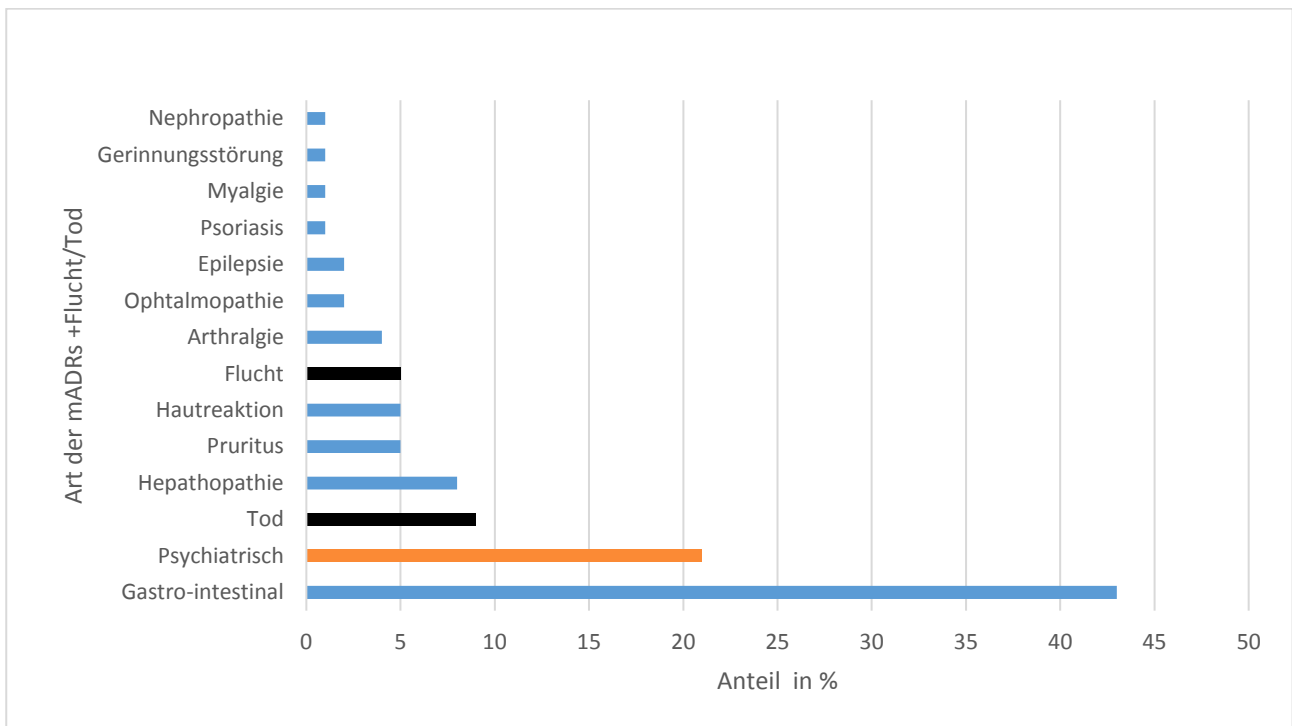
## **4.3 Major Adverse Drug Reactions**

### **4.3.1 Verteilung von mADRs**

Während des stationären Aufenthaltes musste die medikamentöse Therapie bei 104 der 449 Patienten (23,16%) wegen schwerer Nebenwirkungen oder besonderer Vorkommnisse unterbrochen werden, bei 6/104 (5,77%) von ihnen zweimal. Das Auftreten dieser Komplikationen wurde nach Ursachen unterteilt. Als Unterbrechung wurden all jene Vorkommnisse gewertet, deren Auftreten Ursache für ein zweites oder endgültiges Absetzen der Medikamente durch ärztliche Anordnung war. Die unterschiedlichen Ursachen und Häufigkeiten der Unterbrechung wurden in der folgenden Abbildung 5 dargestellt.

43/104 (41,35%) Patienten klagten als am häufigsten auftretende mADRs über anhaltende gastro - intestinale Beschwerden. Hierzu zählten Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen und Durchfall. Bei 21/104 (20,19%) Patienten erfolgte die Unterbrechung auf Grund einer progredienten oder neu aufgetretenen psychiatrischen Symptomatik. Ein starker Anstieg der Leberenzyme konnte bei 8/104 Patienten (7,69%) beobachtet werden. Weitere 18/104 (17,31%) Patienten klagten über Beschwerden unterschiedlicher Genese.

Bei 14/104 (13,46%) Patienten konnte die Therapie nicht beendet werden. 9/104 (8,65%) davon starben während des Klinikaufenthaltes und 5/104 (4,80%) Patienten flüchteten. Unter diesen den Patienten waren 4/14 (28,57%), die vor ihrem Tod oder der Flucht eine mADR entwickelt hatten. Bei 10/14 (71,43%) Patienten war dies nicht der Fall. Ihre medikamentöse Therapie wurde als nicht unterbrochen gewertet, so dass 94/104 (90,38%) Ereignisse nach ihrem Auftreten zum Absetzen der medikamentösen Therapie führten.



**Abbildung 5:** Dokumentierte mADRs mit Tod bzw. Flucht von Patienten

Art und Häufigkeit von mADRs im Gesamtkollektiv (104/449); häufigste Nebenwirkungen gastro-intestinal, zweihäufigste Ereignisse psychiatrischer Ursache (wg. besonderer Fragestellung der Arbeit orange eingefärbt), Tod und Flucht von Patienten als besondere Ereignisse ohne Absetzen der Therapie aufgeführt (schwarz), andere mADRs in absteigender Häufigkeit aufgelistet.

### 4.3.2 Gutachten und psychiatrische Diagnosen

Die Verweigerung der Medikamenteneinnahme durch Patienten wurde vom Personal häufig dokumentiert. Diese Ereignisse wurden nicht gesondert erfasst. Ausnahmen bildeten jene Patienten, die auf Grund einer progredienten psychiatrischen Symptomatik eine Einnahme verweigerten. Diese Patienten wurden von einem Psychiater konsiliarisch untersucht und bewertet.

Bei insgesamt 52/449 Patienten (11,58%) wurde während des stationären Aufenthaltes ein solches Gutachten erstellt. In 59,61% (31/52) der Fälle wurden Gutachten zur Reevaluierung einer vorhandenen Vorerkrankung oder Neueinstellung bzw. Absetzen einer Substitutionstherapie angefertigt.

Die verbleibenden 21/52 (40,38%) Gutachten wurden bei den Patienten angefertigt, die während des stationären Aufenthaltes ein Neuauftreten oder eine Zunahme von psychiatrischen Symptomen aufwiesen. Das Neuauftreten von psychischen Auffälligkeiten und die Anzahl von Therapieunterbrechungen, wurden nach der Diagnose des Psychiaters in Tabelle 7 erfasst. Hierbei waren auch mehrere Diagnosen in einem Gutachten möglich. Sie wurden dann jeweils einzeln aufgeführt. Der Zustand der Patienten, deren Therapie nach

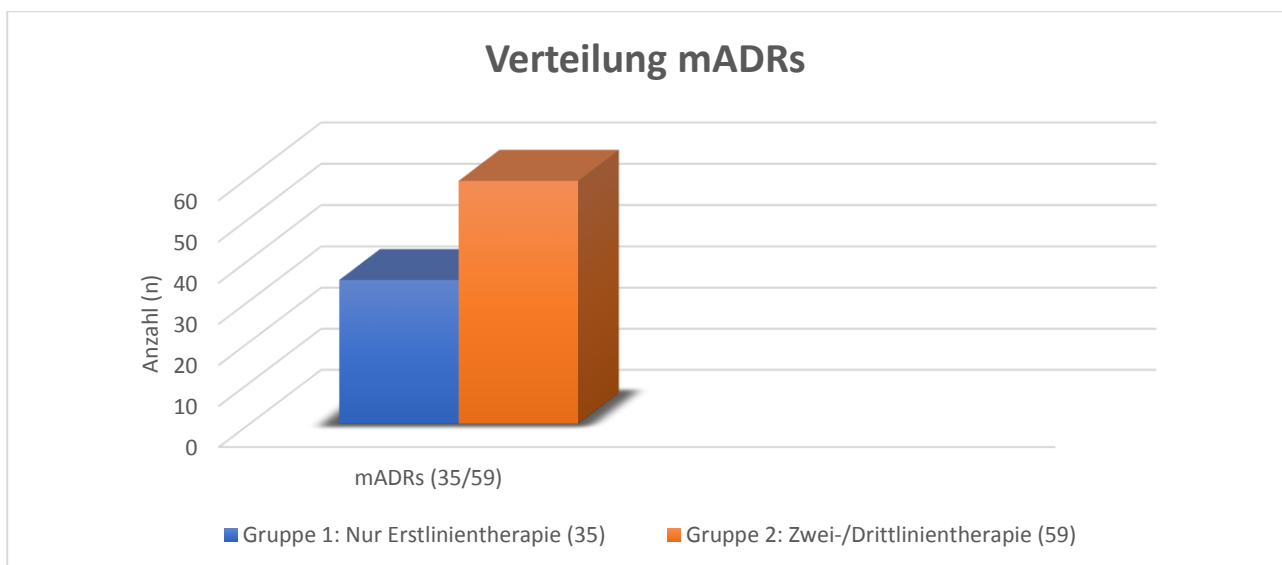
Begutachtung durch den Psychiater nicht abgesetzt werden musste, wurde dennoch beobachtet und dokumentiert.

**Tabelle 7:** Gesamtanzahl psychiatrischer Symptome und Absetzen der Medikamente

	Anzahl gesamt	Anteil (%) am Gesamtkollektiv	Absetzen der Medikamente	Absetzen (%)
Psychose	12	2,67	10	83,33
Angststörung	6	1,34	2	33,33
Aggressivität	28	6,23	12	42,85
Depression	22	4,90	10	45,45

### 4.3.3 mADRs in den Vergleichsgruppen

Vergleicht man die Häufigkeit der mADRs innerhalb der zwei großen Patientengruppen (Gruppe 1 und 2, s. 3.2.2 Patientengruppen), so ist festzustellen, dass die Häufigkeit des Auftretens schwerer Nebenwirkungen innerhalb der Gruppe von Patienten mit Zweit- oder Drittlinienmedikamenten höher war als die der Vergleichsgruppe (35/249 bzw. 14,05% und 59/200 bzw. 29,50%). Hinsichtlich der Häufung von mADRs bei der Therapie mit Zweit- oder Drittlinienmedikamenten im Vergleich zur Erstlinientherapie besteht Signifikanz ( $p = < 0,001$ ). Die Verteilung von mADRs innerhalb der zwei großen Vergleichsgruppen wurde in der Abbildung 6 dargestellt.



**Abbildung 6:** Verteilung mADRs

Verteilung der mADRs innerhalb der Vergleichsgruppen 1 und 2, 35 mADRs bei der Therapie mit Erstlinienmedikamenten und 59 bei der Therapie mit Zweit-/Drittlinienmedikamenten

Unterteilt man die Anzahl der dokumentierten schweren Nebenwirkungen in psychiatrische

Diagnosen und verbleibende Ursachen (s. Abbildung 5), so zeigt sich, dass die Therapie in der Gruppe 1 bei 7/35 (20,00%) Patienten auf Grund von psychischen Veränderungen und bei 28/35 (80,00%) auf Grund anderer Ursachen unterbrochen werden musste. (Tabelle 8) Für die Gesamtheit aller Patienten, die eines oder mehrere der vier Zweit- und Drittlinienmedikamente bekommen haben (200/449, 44,54%) ergibt sich, dass bei 59/200 (29,50%) Patienten mADRs dokumentiert wurden. 14/59 (23,73%) entfielen auf neu aufgetretene psychische Auffälligkeiten, 45/59 (76,27%) auf andere schwere Nebenwirkungen. Hinsichtlich der Häufung von mADRs innerhalb der Gruppe 2 im Vergleich zur Gruppe 1 besteht Signifikanz ( $p = <0,001$ ).

**Tabelle 8:** Therapieunterbrechungen nach Ursachen in Gruppe 1 und 2

	Grund der Therapieunterbrechung				p-Wert
	Kein Abbruch	Psychiatrisch	Andere	Gesamt	
<b>Zweit-/Drittlinientherapie</b>					
Nein (Gruppe 1)	214	7	28	249	
Ja (Gruppe 2)	<b>141</b>	<b>14</b>	<b>45</b>	<b>200</b>	
Gesamt	355	21	73	449	<b>&lt; 0,001</b>

Tabelle 9 zeigt das Vorkommen von mADRs innerhalb der beiden Untergruppen 2.1 und 2.2. Von den 438/449 behandelten Patienten, die mindestens ein Medikament der Erstlinie erhalten hatten, wurden 189/438 (43,15%) zusätzlich mit mindestens einem der vier aufgeführten Zweit- bzw. Drittlinienmedikamente (CS, TRD, PTH, MFX) behandelt (Gruppe 2.1). Bei 27,74% (52/189) der Patienten musste die Therapie unterbrochen werden. 13/52 (25,00%) der Unterbrechungen dieser Gruppe entstanden auf Grund psychischer Veränderungen, 39/52 (75,00%) wegen einer der in Abbildung 3 aufgeführten Ursachen. Für das Auftreten von unterbrechungsrelevanten Nebenwirkungen unter Kombinationstherapie mit Erst-, Zweit- und/oder Drittlinienmedikamenten im Vergleich zur Patientengruppe 1 ergibt sich ein p-Wert von 0,002.

Bei den 11/449 (2,45%) Patienten, deren Behandlung ohne Medikamenten der Erstlinie durchgeführt wurde (Gruppe 2.2), wurde die Therapie bei 1/11 (9,10%) wegen psychischen Auffälligkeiten und bei 6/11 (54,55%) Patienten wegen anderen Ursachen unterbrochen. Insgesamt lässt sich demnach eine Anzahl von schweren Nebenwirkung bei 7/11 (63,64%) Patienten feststellen. Im Vergleich zu der Gruppe von Patienten mit ausschließlicher Erstlinientherapie und Kombinationstherapien von Erst-, Zweit- und Drittlinienmedikamenten besteht hinsichtlich des Vorkommens schwerer Nebenwirkungen in dieser Gruppe Signifikanz

( $p = 0,001$ ).

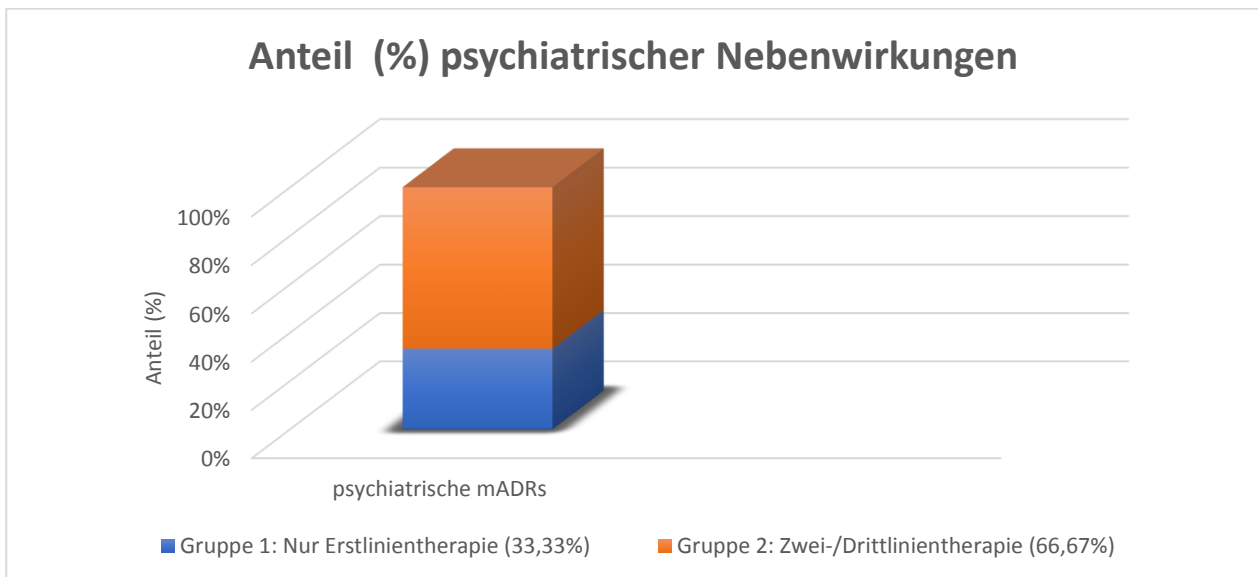
**Tabelle 9:** Therapieunterbrechungen bei Zweit-/Drittlinientherapie

	Grund der Therapieunterbrechung				p-Wert
	Kein Abbruch	Psychiatrisch	Andere	Gesamt	
<b>Nur Erstlinientherapie</b>					
Ja (Gruppe 1)	214	7	28	249	
Nein (Gruppe 2.1)	<b>137</b>	<b>13</b>	<b>39</b>	189	
Gesamt	351	20	67	438	<b>0,002</b>
<b>Nur Zweit-/Drittlinientherapie</b>					
Ja (Gruppe 2.2)	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	11	
Nein	351	20	67	438	
Gesamt	355	21	73	449	<b>0,001</b>

#### 4.3.4 Psychiatrische Diagnosen in den Vergleichsgruppen

Betrachtet man die Verteilung von psychiatrischen Diagnosen auf die zwei großen Vergleichsgruppen, so lässt sich eine Häufung innerhalb der Gruppe von Patienten beobachten, die mit Zweit- oder Drittlinienmedikamenten therapiert wurden (Abbildung 7). 7/21 (33,33%) der Patienten mit Erstlinienmedikamenten (Gruppe 1) wiesen psychische Auffälligkeiten auf, die zur Therapieunterbrechung führten. In der Gruppe der Patienten mit Kombinationstherapie oder alleiniger Behandlung mit Zweit- oder Drittlinienmedikamenten (Gruppe 2) wurde 14/21 (66,67%) mal die Therapie wegen neu gestellter psychiatrischer Diagnosen ausgesetzt. Hinsichtlich der Häufung dieser schwerer Nebenwirkungen in der Gruppe der Patienten mit Kombinationsregimen aus Zweit- und/oder Drittlinienmedikamenten oder ausschließlicher Zweit-/Dritttherapie (Zweit-/Drittlinienmedikamente) besteht Signifikanz ( $p = 0,037$ ).





**Abbildung 7:** Prozentuale Verteilung aller psychiatrischer Auffälligkeiten

Prozentuale Verteilung aller psychiatrischer Auffälligkeiten auf die zwei großen Vergleichsgruppen, 33,33% in der Gruppe 1 mit Erstlinientherapie und 66,67% in der Gruppe 2 mit Zwei-/Drittlinientherapie

Tabelle 10 zeigt die Verteilung der psychiatrischen Diagnosen auf alle untersuchten Gruppen.

Demnach wiesen 2,81% (7/249) der Patienten mit ausschließlicher Erstlinientherapie (Gruppe 1) und 6,88% (14/200) bzw. 7,00% (13/189) aller Patienten mit einer Kombinationsbehandlung aus Erstlinie und Zweit-/Drittlinienmedikamenten (Gruppe 2 bzw. 2.1) schwere psychiatrische Vorkommnisse auf. Für den Vergleich dieser drei Gruppen gilt, dass in Bezug auf die Anzahl der psychiatrischen Ereignisse in Gruppe 2 und 2.1 gegenüber der Gruppe 1 Signifikanz besteht ( $p = 0,037$  bzw.  $0,043$ ). Bei der ausschließlichen Therapie mit Zweitlinienmedikamenten gab es in 9,10% (1/11) der Fälle eine Unterbrechung wegen psychischer Auffälligkeiten. Hier konnte gegenüber der Vergleichsgruppe (Gruppe 1 + 2.1) keine Häufung von psychiatrischen Diagnosen beobachtet werden ( $p = 0,483$ ).

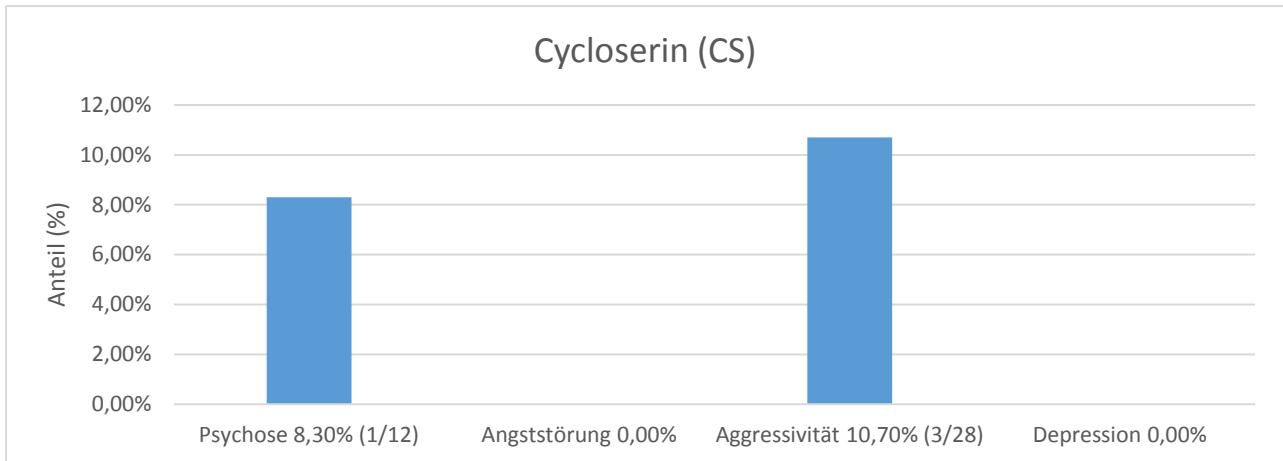
**Tabelle 10:** Therapieunterbrechungen psychiatrischer Ursache in den Vergleichsgruppen

	Unterbrechung psychiatrisch		Gesamt	p-Wert
	ja	nein		
<b>Zweit-/Drittlinientherapie</b>				
ja (Gruppe 2)	14	186	200	
nein (Gruppe 1)	7	242	249	
Gesamt	21	428	449	<b>0,037</b>
<b>Nur Erstlinientherapie</b>				
ja (Gruppe 1)	7	242	249	
nein (Gruppe 2.1)	13	176	189	
Gesamt	20	418	438	<b>0,043</b>
<b>Nur Zweit-/Drittlinientherapie</b>				
ja (Gruppe 2.2)	1	10	11	
nein (Gruppe 1 + 2.1)	20	418	438	
Gesamt	21	428	449	<b>0,483</b>

#### 4.3.5 Beteiligung der untersuchten Zweit-/Drittlinienmedikamente an psychiatrischen Diagnosen

Im folgenden Abschnitt wird untersucht, wie häufig die vier gesondert untersuchten Einzelsubstanzen der Zweit- und Drittlinie bei der Diagnose von psychiatrischen Erkrankungen Bestandteil des Therapieregimes waren.

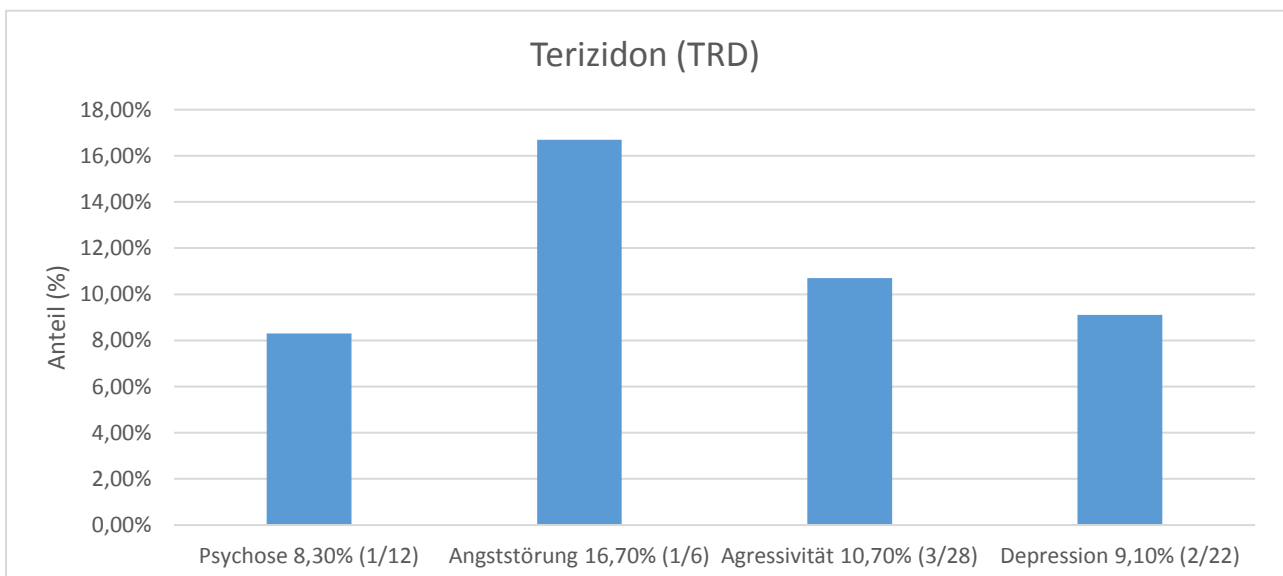
Unter der Beteiligung von Cycloserin (CS) kam es zu einer vergleichsweise niedrigen Rate an schweren psychischen Störungen (Abbildung 8). Ein Zusammenhang von schweren psychischen Störungen zur Therapie mit Cycloserin konnte in dieser Untersuchung nicht hergestellt werden. Nur 8,30% (1/12,  $p = 0,702$ ) der aufgetretenen Psychosen und 10,70% (3/28,  $p = 0,249$ ) von außerordentlicher Aggressivität entstanden unter Beteiligung von CS am Therapieregime. An keiner der Diagnosen von Angststörungen ( $p = 0,541$ ) oder Depressionen ( $p = 0,232$ ) war CS als Substanz beteiligt.



**Abbildung 8:** Psychiatrische Diagnosen unter Beteiligung von CS

Beteiligung von CS am Therapieregime bei Auftreten der vier erfassten Diagnosen, 1/12 (8,30%) Psychosen und 3/28 (10,70%) traten mit Beteiligung von CS an der Therapie auf

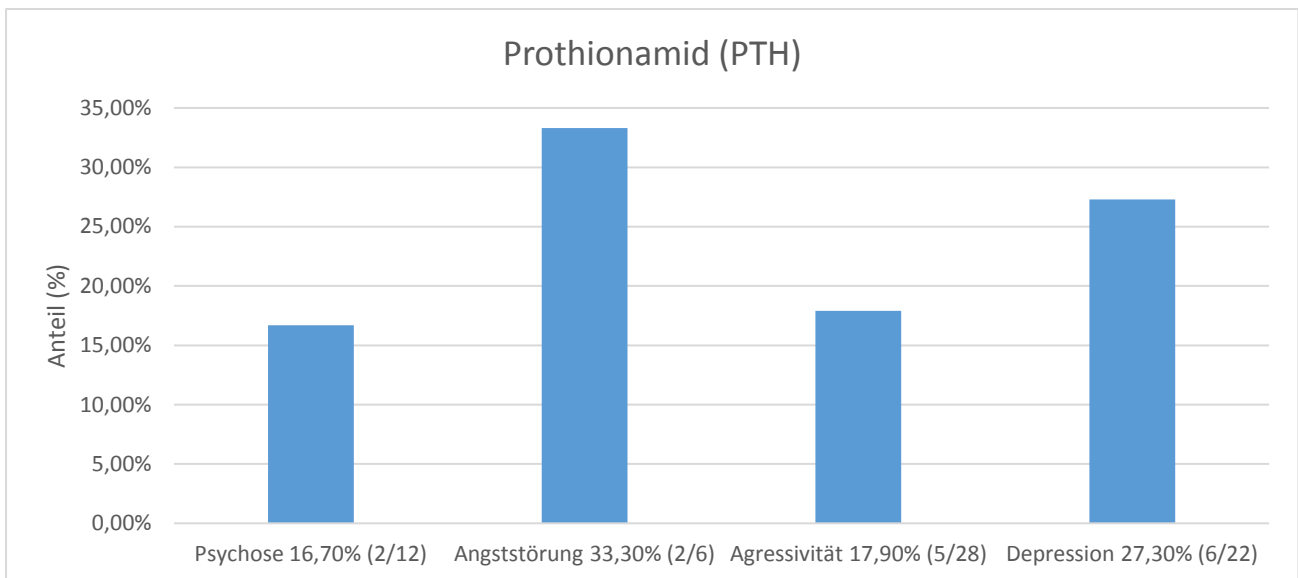
Für Terizidon ergaben sich hinsichtlich der Signifikanz ähnliche Ergebnisse (Abbildung 9). Keine der einzelnen Diagnosen konnte in dieser Untersuchung in einen direkten Zusammenhang mit dem Medikament gestellt werden. 1/12 Psychosen (8,30%,  $p = 0,967$ ), 1/6 Angststörungen (16,70%,  $p = 0,432$ ), 3/28 Aggressionsverhalten (10,70%,  $p = 0,587$ ) und 2/22 Depressionen (9,1%,  $p = 0,849$ ) traten mit Beteiligung von TRD am Therapieregime auf.



**Abbildung 9:** Psychiatrische Diagnosen unter Beteiligung von TRD

Beteiligung von TRD am Therapieregime bei Auftreten der vier erfassten Diagnosen, 1/12 (8,30%) Psychosen, 1/6 (16,70%) Angststörungen, 3/28 (10,70%) Aggressionsverhalten und 2/22 (9,10%) der Depressionen traten unter Beteiligung von TRD an der Therapie auf

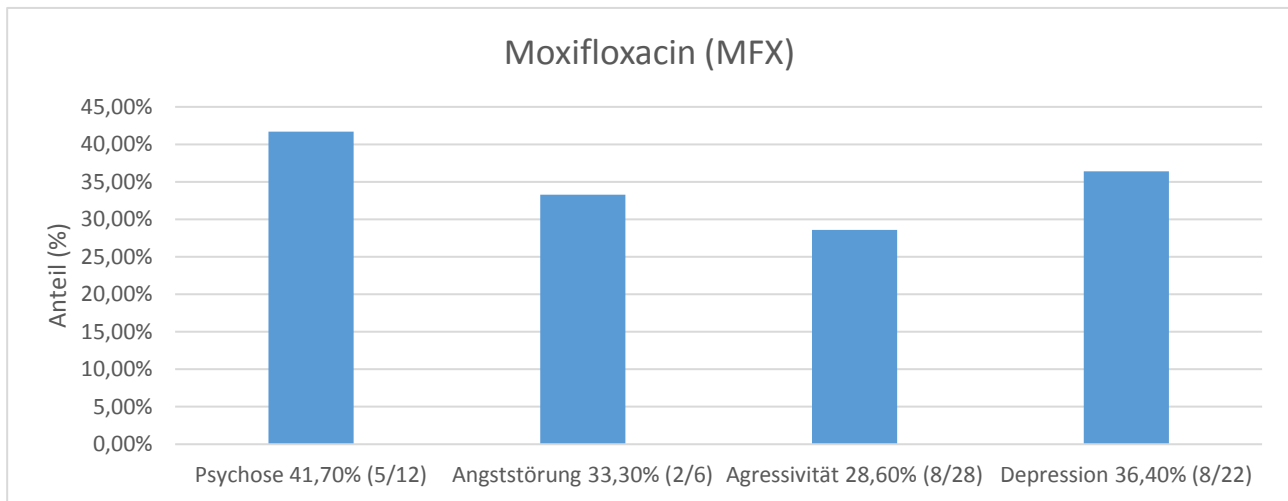
Prothionamid war bei 2/12 Psychosen (16,70%,  $p = 0,964$ ), 2/6 Angststörungen (33,33%,  $p = 0,290$ ), 5/28 Aggressionsverhalten (17,90%,  $p = 0,918$ ) und 6/22 der aufgetretenen Depressionen (27,30%,  $p = 0,196$ ) Teil des Therapieregimes. (Abbildung 10)



**Abbildung 10:** Psychiatrische Diagnosen unter Beteiligung von PTH

*Beteiligung von PTH am Therapieregime bei Auftreten der vier erfassten Diagnosen, 2/12 (16,70%) Psychosen, 2/6 (33,33%) Angststörungen, 5/28 (17,90%) Aggressionsverhalten und 6/22 (27,30%) der Depressionen traten unter Beteiligung von PTH an der Therapie auf*

Moxifloxacin war am häufigsten an Therapieregimes beteiligt, unter welchen schwere psychiatrische Auffälligkeiten auftraten (Abbildung 11). 5/12 der Psychosen (41,7%,  $p = 0,622$ ), 2/6 der Angststörungen (33,33%,  $p = 0,933$ ), 8/28 Aggressionsverhalten (28,6%,  $p = 0,464$ ) und 8/22 der aufgetretenen Depressionen (36,4%,  $p = 0,888$ ) enthielten MFX im Behandlungsplan.



**Abbildung 11:** Psychiatrische Diagnosen unter Beteiligung von MFX

Beteiligung von MFX am Therapieregime bei Auftreten der vier erfassten Diagnosen, 5/12 (41,70%) Psychosen, 2/6 (33,33%) Angststörungen, 8/28 (28,60%) Aggressionsverhalten und 8/22 (36,40%) der Depressionen traten unter Beteiligung von PTH an der Therapie auf

Tabelle 11 zeigt, wie häufig die vier Zweit- und Drittlinienmedikamente an Therapieregimes beteiligt waren, unter denen schwere Nebenwirkungen auftraten und das Absetzen eines der Medikamente aus dem Medikamentenplan notwendig wurde.

Eine Therapie unter Beteiligung von Cycloserin oder Terizidon führte in 42,31% (11/26,  $p = 0,014$ ) beziehungsweise 47,22% (17/36,  $p = < 0,001$ ) der Fälle zu einer Unterbrechung. War Prothionamid Teil des Therapieregimes, so führte dies in 36,36% (28/77,  $p = 0,002$ ) der Fälle zur Unterbrechung der Therapie. 28,03% (44/157,  $p = 0,049$ ) der Therapiereihen, die Moxifloxacin enthielten, führten vorübergehend oder endgültig zum Absetzen eines der Medikamente. Für das Vorhandensein im Therapieschema konnte festgestellt werden, dass in Bezug auf das Auftreten von schweren Nebenwirkungen für jeden dieser Wirkstoffe Signifikanz bestand.

Hinsichtlich ihrer Beteiligung an psychiatrischen Diagnosen ergab sich, dass die Therapie mit Beteiligung von Cycloserin in 7,69% (2/26,  $p = 0,347$ ) der erfassten Fälle abgesetzt wurde. Die Behandlung mit Terizidon führte bei 5,88% (2/36,  $p = 0,795$ ) der Patienten zu einem Absetzen eines ihrer Medikamente. Auf Grund psychischer Auffälligkeiten wurde bei 7,79% (6/77,  $p = 0,155$ ) der Patienten mit Prothionamid die Therapie mit dem Medikament unterbrochen. PTH war an keinem der 11/449 (Gruppe 2.2) Therapieregimes beteiligt, die kein Erstlinienmedikament enthielten. Abzüglich dieser 11/449 Patienten ergibt sich ein  $p$ -Wert von 0,094.

Die Behandlung unter Beteiligung von Moxifloxacin führte in der vorliegenden Erhebung bei 7,01% (11/157,  $p = 0,087$ ) der Patienten zu Unterbrechungen auf Grund einer psychiatrischen

Genese. Demnach kann bei keinem dieser vier Medikamente Signifikanz bezüglich des Auftretens schwerer psychiatrischer Auffälligkeiten festgestellt werden. Bei PTH und MFX konnte eine Tendenz beobachtet werden (s. auch Tabelle 12).

**Tabelle 11:** Absetzen der Therapie unter Beteiligung der Einzelsubstanzen

	Absetzen innerhalb des Behandlungsplans		Gesamt	p-Wert	Unterbrechung psychiatrisch		Gesamt	p-Wert
	Ja	Nein			Ja	nein		
<b>Cycloserin (CS)</b>								
Ja	11	15	26		2	24	26	
Nein	91	332	423	<b>0,014</b>	19	404	423	<b>0,347</b>
<b>Terizidon (TRD)</b>								
Ja	17	19	36		2	34	36	
Nein	85	328	413	<b>&lt; 0,001</b>	19	394	413	<b>0,795</b>
<b>Protionamid (PTH)</b>								
Ja	28	49	77		6	71	77	
Nein	74	298	372	<b>0,002</b>	15	357	372	<b>0,155/0,094</b>
<b>Moxifloxacin (MFX)</b>								
Ja	44	113	157		11	146	157	
Nein	58	234	292	<b>0,049</b>	10	282	292	<b>0,087</b>

In Tabelle 12 wurde aufgelistet, wie oft die vier untersuchten Zweit- und Drittlinienmedikamente beim Auftreten von mADRs tatsächlich abgesetzt wurden. Cycloserin musste bei 3/104 (2,88%) der Patienten aus dem Therapieplan gestrichen werden. Psychiatrische Diagnosen wurden in keinem Fall CS zugeschrieben (0/21). Terizidon wurde in 7/104 (6,73%) der Fälle abgesetzt, davon bei keinem Patienten (0/21) mit psychischen Auffälligkeiten. Prothionamid wurde in 10/104 (9,62%) als ursächlich für schwere Nebenwirkungen angesehen. 2/21 (9,52%) der psychiatrischen Diagnosen führten zum Absetzen von PTH. 14/104 (13,46%) mADRs wurden auf die Wirkung von Moxifloxacin zurückgeführt. Zudem wurde dieses Medikament bei 4/21 (19,04%) Patienten bei neuauftretenden psychischen Auffälligkeiten pausiert oder aus dem Therapieplan genommen.

**Tabelle 12:** Absetzen der Einzelsubstanzen nach Ursache

Substanz	Allgemeine mADRs		Psychiatrische Diagnosen	
	Substanz abgesetzt		Substanz abgesetzt	
	Ja	Nein	ja	Nein
Cycloserin (CS)	3	101	0	21
Terizidon (TRD)	7	97	0	21
Prothionamid (PTH)	10	94	2	19
Moxifloxacin (MFX)	14	90	4	17

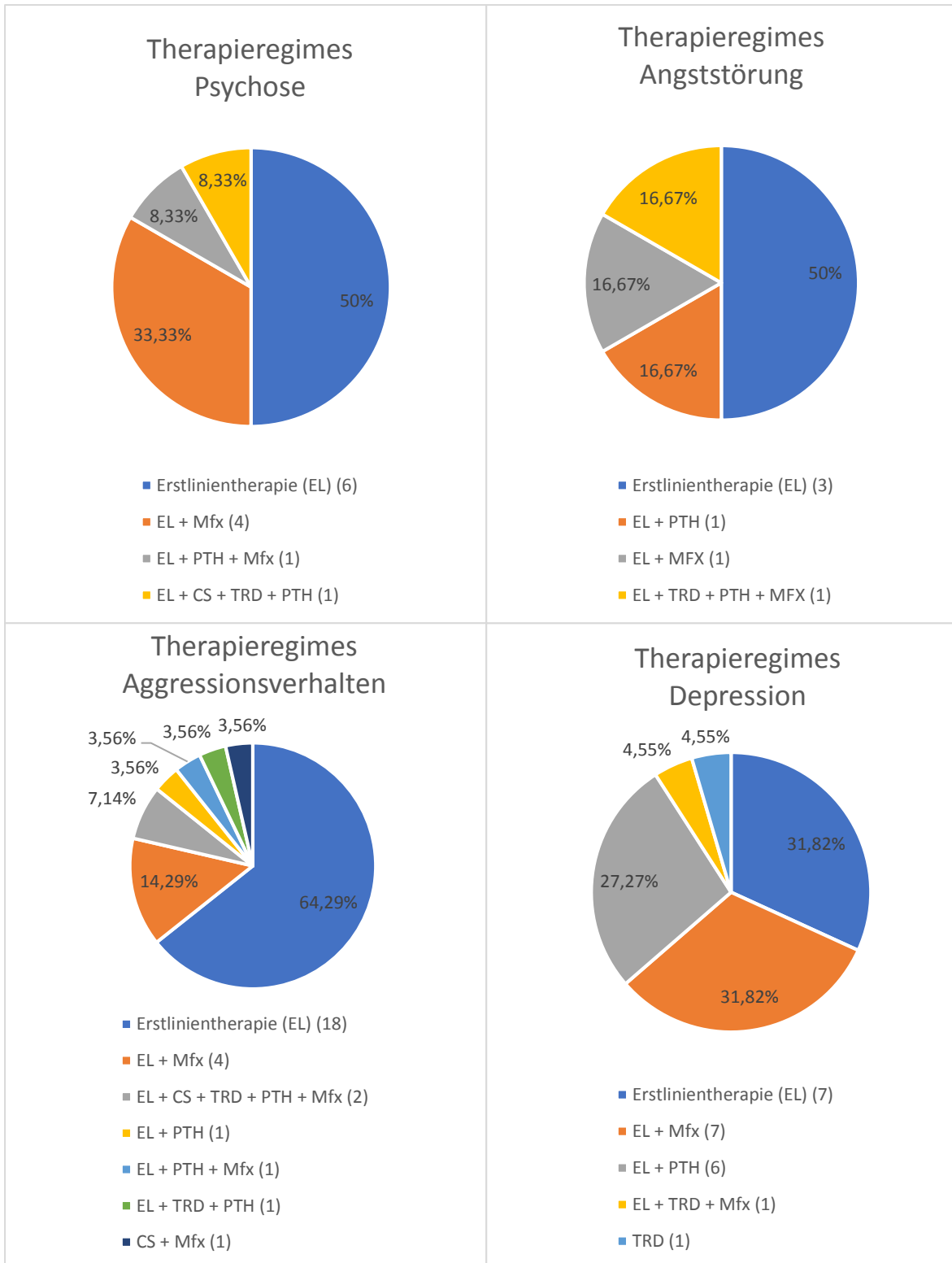
#### 4.4 Therapieregimes der vier psychiatrischen Diagnosen

Abbildung 12 zeigt die unterschiedlichen Medikamentenkombinationen, unter welchen psychiatrische Diagnosen auftraten. Es zeigte sich, dass bei der Therapie mit Erstlinienmedikamenten besonders häufig aggressives Verhalten auftrat 18/28 (64,29%). 50% (6/12) aller auftretenden Psychosen, 50% (3/6) der Angststörungen und 31,82% (7/22) der Depressionen wurden unter ausschließlicher Erstlinientherapie diagnostiziert, aber nicht automatisch therapiert.

Die Kombination von Erstlinienmedikamenten und Moxifloxacin war bei jeder der einzelnen Diagnosen aufzufinden. So traten 33,33% (4/12) aller Psychosen, 31,82% (7/22) der Depressionen 16,67% (1/6) der Angststörungen und 3,56% (1/28) der aggressiven Anpassungsstörungen unter dieser Kombinationstherapie auf.

Eine Zusammenstellung von Erstlinienmedikamenten und Prothionamid zur Therapie konnte bei 6/22 (27,27%) aller diagnostizierten Depressionen festgestellt werden.

Die übrigen Diagnosen wurden unter der Zusammenstellung verschiedener Medikamentenkombinationen gestellt.



**Abbildung 12:** Therapieregimes der Einzeldiagnosen

Kombinationen von Medikamenten, unter denen Psychosen, Angstzustände, Aggressionsverhalten und Depressionen auftraten; Unter der Therapie mit Erstlinienmedikamenten (EL) wurde 6/12 mal die Diagnose Psychose gestellt, 3/6 mal Angstzustände, 18/28 mal Aggressionsverhalten und 7/22 mal Depression. Die Kombination EL + Moxifloxacin (MFX) findet sich häufig bei Psychosen 4/12 und Depressionen 7/22). EL + Prothionamid (PTH) ist bei 6/22 Patienten mit der Diagnose Depression zu finden



#### 4.5 Gesundheitszustand nach Absetzen der Therapie

Von den 249/449 Patienten, die nur mit Medikamenten der Erstlinie behandelt wurden, wurden in 35/249 (14,05 %) Fällen die Medikamente aus allen in Abbildung 3 genannten Ursachen abgesetzt. Bei 32/35 (91,43%) der Patienten besserte sich daraufhin der Gesundheitszustand. In 3/35 (8,57%) Fällen trat danach keine Änderung des Zustandes auf. (Tabelle 13).

Unter den 189 Patienten, die insgesamt mit einer Kombination von Erst- und Zweitlinientherapie eingestellt waren, waren 52/189 (27,51%), deren Therapie im Verlauf abgesetzt werden musste. Hierbei konnte bei 41/189 (78,85%) ein Rückgang der Problematik erreicht werden. Bei 11 (21,15%) der Patienten verbesserte sich der Zustand nach Absetzen der Medikamente nicht bis zu ihrer Entlassung.

Zu der Gruppe von Patienten, die ausschließlich mit Zweitlinienmedikamenten behandelt wurden, gehörten nur 11 Patienten. Bei 7/11 (63,64%) von Ihnen wurde die Therapie abgesetzt. Der Gesundheitszustand von 6/7 Patienten (85,71%) verbesserte sich anschließend wieder. Bei 1/7 (14,29%) der erfassten Patienten änderte sich der Zustand auch nach Absetzen der Medikamente nicht

**Tabelle 13:** Zustand nach Absetzen der Therapie aller Ursachen

	Restitutio ad Integrum			Gesamt
	Ja	Nein	Entfällt	
<b>Nur Erstlinientherapie abgesetzt</b>				
<b>Ja</b>	<b>32</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>35</b>
Nein	3	11	200	214
Gesamt (Gruppe 1)	35	14	200	249
<b>Kombination Erst-/Zweit-/Drittlinie abgesetzt</b>				
<b>Ja</b>	<b>41</b>	<b>11</b>	<b>0</b>	<b>52</b>
Nein	2	3	132	137
Gesamt (Gruppe 2.1)	43	14	132	189
<b>Nur Zweit-/Drittlinientherapie abgesetzt</b>				
<b>Ja</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>7</b>
Nein	0	0	4	4
Gesamt (Gruppe 2.2)	6	1	4	11

Zu den 249 Patienten der Gruppe 1, die ausschließlich Medikamente der ersten Wahl bekommen hatten, gehörten 7/249 (2,81%), deren Therapie nach dem Auftreten psychiatrischer Auffälligkeiten abgesetzt wurde (Tabelle 14). Bei 6/7 (85,71%) Patienten besserte sich der Gesundheitszustand anschließend. 1/7 Patient (14,29%) blieb auch nach dem Absetzen der Medikamente psychiatrisch auffällig.

Die Patienten der Gruppe 2.1, die eine Kombination aus Erst- und Zweit- bzw. Drittlinienmedikamenten bekommen hatten, waren 13/189 (6,88%) Patienten, deren medikamentöse Therapie auf Grund psychiatrischer Ursachen abgesetzt oder pausiert werden mussten. Bei 6/13 (46,15%) Patienten sistierten oder verschwanden die Symptome. 7/13 (53,85%) Patienten wiesen auch nach Absetzen der Medikamente noch Symptome auf. Unter allen 11 Patienten der Gruppe 2.2, die nur mit Zweitlinienmedikamenten behandelt worden waren, gab es 1/11 (9,10%), dessen Therapie auf Grund einer psychiatrischen Genese unterbrochen werden musste. Sein Zustand verbesserte sich nach Absetzen der Medikamente nicht.

**Tabelle 14:** Zustand nach Absetzen der Therapie aus psychiatrischen Gründen

Nur Erstlinientherapie	Restitutio ad Integrum			Gesamt
	Ja	Nein	entfällt	
<b>Unterbrechung psychiatrisch</b>				
<b>Ja</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>7</b>
Nein	29	13	200	242
<b>Gesamt (Gruppe 1)</b>	<b>35</b>	<b>14</b>	<b>200</b>	<b>249</b>
<b>Kombination Erst-/Zweit-/Drittlinien- therapie</b>				
<b>Unterbrechung psychiatrisch</b>				
<b>Ja</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>13</b>
Nein	37	7	132	176
<b>Gesamt (Gruppe 2.1)</b>	<b>43</b>	<b>14</b>	<b>132</b>	<b>189</b>
<b>Nur Zweit-Drittlinientherapie</b>				
<b>Unterbrechung psychiatrisch</b>				
<b>Ja</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Nein	6	0	4	10
<b>Gesamt (Gruppe 2.2)</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>11</b>

In Bezug auf die vier Einzelsubstanzen der Zweit- und Drittlinie zeigte sich, dass sich nach Absetzen von Cycloserin der Gesundheitszustand von 2/3 (66,67%) der Patienten besserte (Tabelle 15). Bei 1/3 (33,33%) Patienten änderte sich der Zustand nicht. Von allen 7/7 Patienten, die unter Terizidon mADRs entwickelten haben, besserte sich die körperliche Verfassung nach dem Streichen des Medikaments aus dem Therapieregime wieder. Prothionamid führte nach Absetzen bei allen der 8/10 (80,00%) allgemeinen mADRs zur

Besserung der Gesundheit. Die 2/10 (20,00%) Patienten, deren Auftreten psychiatrischer Veränderungen ursächlich auf PTH zurückgeführt worden war, wiesen nach Pausieren des Medikaments immer noch Symptome auf.

Nach Streichung von Moxifloxacin aus dem Therapieregime besserte sich der Gesundheitszustand von 8/14 (57,14%) der Patienten wieder. 2/14 (14,29%) mADRs verschwanden nach dem Absetzen nicht. Bei 2/4 (50,00%) der Patienten besserte sich nach Absetzen von Moxifloxacin der seelische Zustand, bei 2/4 (50,00%) weiteren Patienten nicht.

**Tabelle 15:** Verlauf nach Absetzen der Einzelsubstanzen

Wirkstoff abgesetzt	Allgemeine mADRs		Psychiatrische Diagnose	
	Restitutio ad integrum		Restitutio ad integrum	
	Ja	nein	ja	nein
Cycloserin (CS)	2	1	0	0
Terizidon (TRD)	7	0	0	0
Prothionamid (PTH)	8	0	0	2
Moxifloxacin (MFX)	8	2	2	2

#### 4.6 Therapieende

Von allen 449 begonnenen Therapien konnten 433/449 (96,4%) regelhaft beendet werden. 16/449 (3,56%) Patienten beendeten die Behandlung nicht. 9/16 Patienten (56,25%) starben während des stationären Aufenthaltes und 5/16 Patienten (31,25%) flüchteten. 2/16 (12,50%) wurden noch während der Behandlung auf Wunsch der Angehörigen zum Sterben nach Hause verlegt. 345/449 (79,68%) Patienten konnten ohne behandlungsrelevante Komplikationen entlassen werden.

Insgesamt blieben 88/449 (19,60%) Patienten auf eine, den Aufenthalt im Krankenhaus überdauernde, medikamentöse Therapie zur Behandlung einer psychiatrischen Erkrankung angewiesen. 4/81 (4,94%) der bereits prämedizierten Patienten (s. 4.1.2 Vorerkrankungen) starben während des Aufenthaltes, 2/81 (2,47%) Patienten flohen. Diese sechs Patienten wurden als nicht mehr therapiepflichtig gewertet. Zusätzlich konnte bei 2/81 (2,47%) Patienten während des stationären Aufenthaltes ein erfolgreiches Ausschleichen der Methadon-Substitution dokumentiert werden. Somit waren 73 (90,12%) der 81 Patienten, die bereits mit einer entsprechenden Vormedikation eingeliefert wurden, nach ihrem Aufenthalt immer noch auf die Weiterführung ihrer Therapie angewiesen. Bei den verbleibenden 15/88 (17,10%) Patienten bestand nach dem Ende der Tuberkulosetherapie

die Empfehlung zur Weiterführung einer medikamentösen Therapie ihrer psychiatrischen Erkrankungen. Ihre Therapie wurde während des stationären Aufenthaltes neu angesetzt. Im Vergleich zu den Zahlen bei Aufnahme und unter Berücksichtigung der acht Patienten, die aus dem Kollektiv ausgeschlossen wurden, bedeutete dies einen Zuwachs um 20,55%.

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte die These bestätigt werden, dass die Therapie der Tuberkulose mit Beteiligung bestimmter Reserveantibiotika, im Gegensatz zum Standardtherapieregime der WHO, überdurchschnittlich häufig zum Auftreten von psychischen Erkrankungen oder psychiatrischen Zwischenfällen während der Behandlung führt. Damit konnten grundlegende Ergebnisse bereits veröffentlichter Studien bestätigt, ein Zusammenhang zu Einzelsubstanzen jedoch nicht hergestellt werden.

### 5.1 Ergebnisdiskussion

#### 5.1.1 Psychiatrische Vorerkrankungen

Bereits ein großer Anteil der Patienten (72,38%) wies eine psychiatrische Vorerkrankung auf. Dabei fiel der Hauptanteil auf Alkohol- und Drogenmissbrauch (53,7% bzw. 18,3%). Dies erscheint auf den ersten Blick besonders hoch, wenn man die Zahlen von *Jacobi et al.* betrachtet. Hier wird eine 12-Monats-Prävalenz für die Gesamtbevölkerung in Deutschland für psychische Störungen durch Substanzgebrauch von 13,9% für Frauen und 19,4% für Männer angegeben. Nimmt man die Zahlen aber exklusive Nikotinabusus, reduziert sich die Prävalenz auf 3,5% bzw. 7,9% [42]. Am ehesten lässt sich der hohe Anteil an Suchterkrankungen durch das klinische Setting erklären. Als geschlossene Einrichtung fungiert das Spezialkrankenhaus in Parsberg als eine Art Gefängnis, da sich alle Patienten gegen ihren Willen bis zur Ausheilung ihrer Tuberkulose dort aufhalten müssen. Schätzungen zum Anteil von Gefängnisinsassen mit Alkohol- bzw. Drogenabusus oder -abhängigkeit liegen zwischen 22%-86% [43–45]. Wenn man diese Schätzungen auch auf das Sonderkrankenhaus überträgt, kann der hohe Anteil an suchterkrankten Patienten damit erklärt werden.

Die 12-Monats-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung für Depressionen wird je nach Geschlecht und Form der Depression zwischen 3,4% und 10,6% angegeben [42]. Der Wert der in dieser Arbeit untersuchten Patientengruppe liegt mit 6,5% also im angegebenen Mittel. Angststörungen sind mit 0,7% am Gesamtkollektiv deutlich seltener dokumentiert als für die Allgemeinbevölkerung angegeben (vgl. 15,3% [42]). Es wird angenommen, dass eine hohe Dunkelziffer bei Angststörungen besteht, da Betroffene zu Vermeidungsverhalten neigen und nur selten professionelle Hilfe aufsuchen [46].

### 5.1.2 mADRs in den Vergleichsgruppen

In der vorliegenden Arbeit konnte innerhalb des Gesamtkollektivs ein Gesamtanteil an mADRs von 23,16% ermittelt werden. Betrachtet man die Vergleichsgruppen separat, so ergibt sich wegen schwerer Nebenwirkungen bei der Therapie mit Erstlinienmedikamenten (Gruppe 1) eine Unterbrechungshäufigkeit von 14,05%. Der Anteil bei den Patienten mit einer Kombination von Erst- und Zweit- bzw. Drittlinientherapie (Gruppe 2) lag im Durchschnitt bei 27,51% und bei 29,50% für alle Patienten mit Zweit- und/oder Drittlinientherapie. 63,64% der Gruppe von Patienten, die nur mit Antituberkulotika der zweiten und/oder dritten Linie (Gruppe 2.2) behandelt wurden, entwickelten schwere Nebenwirkungen. Somit kann festgestellt werden, dass die Anzahl von schweren Nebenwirkungen mit dem Einsatz von Zweit- bzw. Drittlinienmedikamenten im Vergleich zum Standardregime ansteigt. Das Ergebnis einer Untersuchung von *Carroll et al* kann damit bestätigt werden [26].

### 5.1.3 Psychiatrische Diagnosen der Vergleichsgruppen und Einzelsubstanzen

Die Angaben zu schweren psychiatrischen Nebenwirkungen differieren stark. Je nach Erhebung und Fragestellung existieren Werte zwischen 0% und 13,20% [26, 47–49]. Als möglichen Grund für das hohe Aufkommen von psychiatrischen Nebenwirkungen sehen *Wu et al* die Beteiligung von Cycloserin und den hohen Anteil von Fluorchinolonen, der je nach vorliegender Studie bis zu 100% betrug [27].

Einzelfallberichte zu akuten Psychosen unter Cycloserin sind häufig [50–53]. Anhand der vorliegenden Zahlen lässt sich schlussfolgern, dass es unter der Therapie mit Beteiligung von Cycloserin generell häufiger zu schweren Nebenwirkungen kam, als unter Therapie mit den Vergleichsmedikamenten (42,31%,  $p = 0,014$ ). Eine Häufung von schweren psychiatrischen Auffälligkeiten gegenüber dem verbleibenden Patientenkollektiv ist dabei nicht zu beobachten ( $p = 0,347$ ). Cycloserin war in keinem Therapieregime enthalten, unter welchem Depressionen oder Angststörungen auftraten. Die ermittelte Gesamthäufigkeit von 7,69% (2/26) entspricht, gemessen an der geringen Fallzahl, annähernd den Ergebnissen einer aktuellen Metaanalyse von *Hwang et al* (5,7%) [54]. Mit der Wirkung als partieller NMDA-Rezeptor-Agonist ist bei CS sogar eine positive Wirkung auf zentralnervöse Störungen wie Depression und Schizophrenie beobachtbar [55–58]. Gleichzeitig gilt es als wahrscheinlich, dass D-Cycloserin bei zusätzlicher Einnahme zu einer Expositionstherapie bei spezifischen Phobien den Effekt der Therapie verstärkt [59, 60]. Unter Berücksichtigung

bekannter Fallberichte und der erhobenen Daten ist es möglich, dass unter der Therapie von Cycloserin schwere psychotische Nebenwirkungen auftreten. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen dieser Arbeit. Jedoch handelt es sich hierbei um Einzelfälle, deren Ursache in dieser Untersuchung auf Grund der geringen Fallzahlen nicht ermittelt werden kann. Bisher unbekannte Einflussfaktoren oder medikamentöse Wechselwirkungen können ursächlich für die Vorkommnisse sein.

Für Terizidon gibt es kaum aktuelle Zahlen. Mit einem Anteil von 47,22% ( $p = < 0,001$ ) ist eine überdurchschnittliche Häufung an mADRs jedweder Genese gegenüber den Patienten ohne TZ als gesichert anzunehmen. Die Häufigkeit von psychiatrischen Diagnosen unter Beteiligung von Terizidon in der vorliegenden Arbeit liegt bei 5,88% ( $p = 0,795$ ). Die These von *Hwang et al*, dass Terizidon gegenüber Cycloserin keine wesentlichen Vorteile im Auftreten schwerer Nebenwirkungen bietet, kann damit gefestigt werden [54]. Entsprechend der Fragestellung der Arbeit kann bestätigt werden, dass sowohl Cycloserin als auch Terizidon häufiger zu mADRs jeglicher Art führen als die Therapie mit Erstlinienmedikamenten. Eine ausgesprochene Häufung schwerer psychiatrischer Ereignisse gegenüber anderen Medikamenten kann aber nicht festgestellt werden.

Über das psychogene Potential von Prothionamid gibt es bisher kaum Erkenntnisse. Eine mögliche Beteiligung an psychischen Störungen in Form von Psychosen oder Depressionen wurde bereits beschrieben [61]. In der Therapie der Tuberkulose spielt Prothionamid wegen der raschen Entwicklung von Resistenzen nur eine untergeordnete Rolle [17]. Bei der Auswertung der ermittelten Daten ergab sich, dass Prothionamid bei mehr als jeder dritten Behandlung abgesetzt werden musste (36,36%). Dies bedeutet im Vergleich zu der Gruppe der Patienten mit Erstlinienmedikamenten (14,05%), dass das Ergebnis unter der Therapie mit Prothionamid in Bezug auf die Fragestellung signifikant ist ( $p = 0,002$ ). Für das Vorkommen von psychiatrischen Diagnosen ergibt sich ein Signifikanzwert von 0,155 (7,79%). Dies lässt keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten psychiatrischer Nebenwirkungen und dem Einsatz von Prothionamid annehmen. In der Gruppe der 11 Patienten, die nur mit Zweit- oder Drittlinienmedikamenten behandelt wurden (Gruppe 2.2), war kein einziger Patient, der mit Prothionamid behandelt wurde. Berücksichtigt man diese Patienten in der Auswertung nicht, ergibt sich ein Signifikanzwert von 0,094. Dies spricht für eine Tendenz. Der exakte Wert müsste in einer größeren Studienpopulation ermittelt werden. Mit einem Signifikanzwert von  $p = 0,196$  für das Auftreten von Depressionen unter PTH-Einfluss kann kein offensichtlicher Zusammenhang hergestellt werden. Die Kombination von Erstlinienmedikamenten und PTH wurde in 6/22 Fällen (27,27%) beim

Auftreten von Depressionen verabreicht. Mit Berücksichtigung der geringen Fallzahl und des Wissens um bekannte Nebenwirkungen von PTH könnte ein Zusammenhang möglich sein. Diese These müsste in einer gesonderten Untersuchung überprüft werden. Gleichzeitig verstärkt PTH die Wirkung von Isoniazid und Rifampicin [23]. Aussagekräftigere Schlüsse bei der Therapie mit Prothionamid können also nur beim Vergleich psychischer Störungen unter PTH-Beteiligung von Patientengruppen mit und ohne gleichzeitiger Therapie mit INH oder RMP gezogen werden. Letzteres entspricht per definitionem einer Studienpopulation mit mindestens der Diagnose einer MDR-TB (Resistenz mindestens gegen INH und RMP). Für diese Patientengruppe gilt aber laut einer Veröffentlichung von *Prasad et al* grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für Depressionen und Angststörungen [62], sodass damit eine aussagekräftige Bewertung wohl nur unter Vorbehalt möglich wäre.

Fluorchinolone, und darunter besonders Moxifloxacin, spielen in der Therapie der Tuberkulose eine hervorzuhebende Rolle. Ihr Anteil an Behandlungen mit Zweit- oder Drittlinienmedikamenten beträgt je nach Untersuchung bis zu 100% [27]. Neurotoxizität und das Auftreten von schweren psychischen Störungen haben auch in dieser Medikamentengruppe Bedeutung [63–66]. [72–75] In der durchgeführten Analyse dieser Arbeit ergibt sich, dass Fluorchinolone in Form von Moxifloxacin mit 78,50% Anteil an Ersatztherapieregimen auch die am häufigsten verwendete Medikamentengruppe darstellen. Mit 28,03% Unterbrechungsrate weisen sie im Vergleich zu den anderen Medikamenten die beste Verträglichkeit auf. Auch für Moxifloxacin konnte herausgefunden werden, dass die Untersuchung in Hinblick auf generelle schwere Nebenwirkungen signifikant ist ( $p = 0,049$ ). Bezogen auf psychiatrische Diagnosen besteht nach dieser Auswertung keine Signifikanz ( $p = 0,087$ ). Erstaunlich ist dabei aber, dass Moxifloxacin am häufigsten in den analysierten Therapieregimes mit schweren psychischen Störungen enthalten war. Besonders häufig wurde dabei die Kombination aus Erstlinienmedikamenten und Moxifloxacin als alleiniges Zweit-/Drittlinienmedikament eingesetzt. Deutlicher als bei Prothionamid ist hier eine Tendenz zur Häufung von psychiatrischen Zwischenfällen erkennbar. Es müsste weiterhin überprüft werden, ob die Kombination von Erstlinienmedikamenten und Moxifloxacin im Vergleich zur Standardempfehlung der WHO unter gleichen Therapiebedingungen häufiger psychische Störungen verzeichnet. Entsprechend den anderen Wirkstoffen ist hier eine größere und speziellere Studienpopulation von Nöten.



#### 5.1.4 Die psychiatrischen Diagnosen unter anderen Gesichtspunkten

*Wu et al* errechneten in ihrer Metanalyse und der höchsten zum Vergleich herangezogenen Patientenzahl einen Anteil von psychiatrischen Nebenwirkungen in Form von Angststörungen, Depressionen und Psychosen von 13,20% (9,9 – 17,3%) bei der Behandlung von MDR-TB mit Zweit- und Drittlinienmedikamenten. Als mögliche Ursache für Angstreaktionen und Depression in der Therapie der Tuberkulose wird der Verlust von Vertrauen in die Behandlung auf Grund der langen Behandlungsdauer diskutiert [27]. Dies ist ein wichtiger Ansatz, der in keiner der übrigen Studien berücksichtigt wird. Hinzu kommt, dass diese zwei Diagnosen bei M/XDR-Tuberkulosen häufiger vorkommen, als bei der normalen Tuberkulose [62]. Eine Häufung von Angststörungen und Depression als Komorbidität bei stationär behandelten Patienten konnte bei auch bei anderen klinischen Diagnosen beobachtet werden [67–69].

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten der vorliegenden Studie lag bei 152 Tagen (4 - 551 Tage). Dies entspricht im Mittel einer Behandlungsdauer von etwa fünf Monaten, die der Patient im geschlossenen Vollzug verbringt, wobei Patienten mit Zweit-/Drittlinienmedikamenten (Gruppe 2) durchschnittlich 16 Tage länger stationär behandelt wurden als die der Gruppe 1 (161 bzw. 145 Tage). Berücksichtigt man in diesem Zusammenhang die Erkenntnisse von *Fulop et al*, die den Zusammenhang zwischen dem Auftreten psychischer Störungen und der Länge von Krankenhausaufenthalten nachgewiesen haben [31], so wird deutlich, dass diese zusätzlichen zwei Wochen einen großen Einfluss auf die psychische Gesundheit der Patienten in Gruppe 2 haben müssen. Bei Häftlingen mit einer Höchstfreiheitsstrafe von bis zu drei Jahren liegt die Lebenszeitprävalenz für die Entwicklung einer Achse-I-Störung bei 83,3% (s. 1.9 Die Klassifikation psychischer Störungen nach dem DSM-IV-TR) [70]. Für hospitalisierte Patienten liegt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von psychischen Störungen je nach Diagnose und Störung zwischen 30% und 60% [71] und für die Allgemeinbevölkerung liegt dieser Wert je nach Art der Störung zwischen 0,7% für Essstörungen und 25,8% für Substanzmissbrauch wie Rauchen oder Alkoholkonsum [72]. So kann, unter Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Arbeit und epidemiologischer Fakten zum Aufkommen psychischer Störungen in verschiedenen Bevölkerungsgruppen, der kausale Zusammenhang zwischen Zweit- bzw. Drittlinienmedikamenten und einer Häufung von psychiatrischen Diagnosen unter deren Beteiligung an der Tuberkulose-therapie nicht zweifelsfrei hergestellt werden. Vielmehr stellt sich möglicherweise für weitere Analysen die

Frage, ob die Dauer der Therapie und die Art der Therapiedurchführung nicht im Wesentlichen verantwortlich für das Auftreten psychischer Störungen bei der Therapie mit Antituberkulotika der zweiten und dritten Linie sind.

### **5.1.5 Gesundheitszustand nach Absetzen der Therapie**

Hinsichtlich des Gesundheitszustandes der Patienten konnte festgestellt werden, dass die Entscheidungen der Ärzte zum Absetzen eines Medikaments bei der Erstlinientherapie (Gruppe 1) vorwiegend richtig getroffen waren. 32 der 35 Patienten (91,43%) erreichten nach Absetzen mindestens eines ihrer Medikamente wieder den Gesundheitszustand wie vor Beginn der Therapie. Ähnlich verhält es sich bei der Gruppe mit Patienten, die ausschließlich Zweit- bzw. Drittlinienmedikamente in ihrem Therapieplan stehen hatten (Gruppe 2.2). In 85,14% (6/7) der Fälle besserte sich der Zustand der Patienten nach Verzicht auf eines oder mehrere der Medikamente wieder. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Nebenwirkungen dieser Medikamente zum einen sehr gut erforscht und vor allem oftmals eindeutig zuzuordnen sind (z.B. Ophthalmopathien bei EMB, s. 1.7 Wirkmechanismus und Nebenwirkungen von Antituberkulotika). Überdies beschränkt sich die Auswahl suspekter Substanzen im Standardregime der WHO auf vier bzw. fünf und bei der Therapie ohne Erstlinienmedikamenten (Gruppe 2.2) auf eine mäßige Auswahl alternativer Wirkstoffe. Das erleichtert die Zuordnung und Suche nach Ursachen außerordentlich.

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Kombinationsbehandlung aus Erst-, Zweit- und Drittlinienmedikamenten (Gruppe 2.1) wurde die Behandlung mit einem oder mehreren Medikamenten in 52/189 Fällen ausgesetzt. In 78,85% (41/52) der Fälle konnte damit eine Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten erreicht werden. Dies ist immer noch ein hoher Anteil, zeigt aber, dass die Schwierigkeiten beim Zuordnen von Nebenwirkungen zu Einzelsubstanzen mit steigender Anzahl von Medikamenten zunehmen. Eindeutiger verhält es sich mit dem Auftreten psychischer Störungen. Bei sechs der sieben Patienten (85,14%) der Gruppe 1, deren Erstlinienmedikamente mit dem Vorkommen psychischer Auffälligkeiten teilweise abgesetzt wurden, konnte anschließend eine Besserung des seelischen Befindens verzeichnet werden. Die Begründung ist in dem Wissen um die psychogene Wirkung von Isoniazid zu suchen. Das Auftreten besonders von Psychosen unter der Gabe von Isoniazid wird häufig beschrieben [73–75].

Betrachtet man nun die Gruppe der Patienten, die mit einer Kombinationsbehandlung aus

Erst-, Zweit- und Drittlinienmedikamenten behandelt wurden (Gruppe 2.1), so zeigt sich, dass nur 6/13 (46,14%) Patienten nach Absetzen eines der Medikamente des Therapieplans eine Verbesserung des psychischen Zustandes vorwies. Auch der einzige Patient der Gruppe unter ausschließlicher Zweit- und/oder Drittrangtherapie (Gruppe 2.2) wies nach Pausieren eines seiner Medikamente keine Besserung der Symptome auf.

Der Blick auf die vier Einzelsubstanzen zeigt, dass Cycloserin und Terizidon nicht ein einziges Mal als ursächlich für das Auftreten psychischer Störungen angesehen wurden. Für Prothionamid galt dies zwei und für Moxifloxacin vier Mal. Bei keinem der zwei Patienten, deren Therapie ohne PTH weitergeführt wurde und bei 2/4 Patienten ohne die weitere Therapie mit Moxifloxacin konnte dadurch eine Besserung des seelischen Befindens erreicht werden. Dies bedeutet, dass die Wirkung eines der Medikamente fälschlicherweise als Ursache der psychischen Störungen angenommen wurde. Es ist also möglich, dass eine andere Substanz, die Kombination von Substanzen oder gar keine der Substanzen, sondern eine bisher nicht berücksichtigte Ursache, Grund für das Auftreten der Störung war. Die letzten beiden Punkte würden auch die fehlende Signifikanz bezüglich psychischer Störungen bei den vier Einzelsubstanzen der Zweit- und Drittlinie erklären. Es ist z.B. möglich, dass das psychogene Potential von Isoniazid bislang unterschätzt wurde. Auch die Fähigkeit von Rifampicin zur Induktion von CYP1A2 und CYP3A4 in der Leber führte in einigen Untersuchungen zum Nachweis niedrigerer Plasmaspiegel anderer Antibiotika und vor allem bestimmter Antipsychotika [19, 20]. Demnach ist es also auch denkbar, dass die medikamentöse Wirkung der bereits prämedizierten psychiatrischen Patienten eingeschränkt war und so zur Exazerbation ihrer psychischen Störungen führte. Beide Fragestellungen müssten mit einer gesonderten Analyse untersucht werden.

## **5.2 Möglichkeiten und Limitation der Arbeit**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Es wurden bereits vorhandene Daten und Befunde ausgewertet, ohne dass darauf Einfluss genommen werden konnte.

Die Dokumentation der Behandlung bietet einen Vorteil gegenüber anderen Studien. Über jeden Patienten wurde eine Akte nach einem einheitlichen Schema angelegt. Das macht die Nachvollziehbarkeit von z.B. Therapieregimes und verabreichten Medikamentendosen leicht. Andere Untersuchungen wie von *Wu et al* und *Marra et al* machen hierbei keine

Angaben über das klinische Setting unter denen die Therapie stattfand [27, 76]

In Bezug auf die Bewertung psychiatrischer Fragestellungen bietet diese Analyse einen besonderen Vorteil. Jeder Patient der sich psychisch auffällig verhielt, vom Personal als selbiges beschrieben wurde oder selbst angab unter seelischen Schwierigkeiten zu leiden wurde im gesamten Beobachtungszeitraum vom selben Psychiater konsiliarisch untersucht und beurteilt. Dies kann keine der zum Vergleich herangezogenen Studien einheitlich gewährleisten. [26, 27, 49, 54] Die Vergleichbarkeit der vorliegenden Zahlen mit bereits veröffentlichten Studien ist wegen des unterschiedlichen Settings und der unterschiedlichen Arten der Diagnosefindung bei psychiatrischen Fragestellungen eingeschränkt.

Trotz der verhältnismäßig großen Anzahl an ausgewerteten Akten, ergeben sich in Hinblick auf die Bewertung der Häufigkeit von mADRs innerhalb der Gruppen einige Schwierigkeiten. Während die Gruppen von Patienten mit Erstlinientherapie (Gruppe 1, 249/449) und der Kombination mit Zweit- und/oder Drittlinienmedikamenten (Gruppe 2.1, 189/449) in ihrer Anzahl vergleichbar sind, lassen aus der sehr geringen Fallzahl von Patienten der Gruppe mit ausschließlich verabreichten Zweit- und/oder Drittlinienmedikamenten (Gruppe 2.2, 11/449) nur unter Vorbehalt Rückschlüsse auf die tatsächliche Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen der Medikamente ziehen. Der Grund hierfür ist, dass eine Resistenz des *M. tuberculosis* gegen alle verfügbaren Erstlinienmedikamente in Deutschland ausgesprochen selten ist. Somit können fast alle Patienten mit mindestens einem Medikament der WHO-Erstlinie behandelt werden. Die statistische Signifikanz der gewonnenen Ergebnisse kann nur mittels Beobachtung einer größeren Patientengruppe mit ausschließlicher Zweit-/Drittlinientherapie verbessert werden. Dieses Problem gilt allerdings auch für alle zum Vergleich herangezogenen Studien. Die Häufung von Ereignissen unter Beteiligung einzelner Medikamente lässt wegen der Vielfalt der Medikamente, der Therapieregimes und möglicher Begleitmedikationen zumindest keine zweifelsfreie Beurteilung zu. Zudem muss angenommen werden, dass WHO Empfehlungen zur initialen Therapie und Dosis wie laut *Xue He et al* in China nicht überall eingehalten werden oder das nationale Standardtherapieregime, wie in Korea laut *Park et al*, davon abweicht [77, 78]. Schwierigkeiten der Arbeit ergeben sich außerdem, weil unter den Zweit- und Drittlinienmedikamenten nur jene Substanzen herausgesucht wurden, die bekanntermaßen oder möglicherweise schwere psychiatrische Nebenwirkungen hervorrufen. Andere häufig verwendete Medikamente innerhalb der Therapieregime wurden nicht berücksichtigt. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass diese Medikamente oder Wechselwirkungen mit ihnen zu schweren Nebenwirkungen führen.

### 5.3 Ausblick

Das Auftreten schwerer Nebenwirkungen unter der Therapie mit Medikamenten, die nach Empfehlung der WHO erst bei Versagen oder mangelnder Wirksamkeit der Standardmedikamente eingesetzt werden sollen, ist unbestritten. Die Bewertung neuartiger psychischer Störungen bei der Therapie der Tuberkulose von hospitalisierten Patienten erscheint hingegen schwierig. Es lässt sich grundsätzlich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von psychischen Störungen und der Therapie mit Medikamenten jenseits der ersten Wahl herstellen. Keine der Einzelsubstanzen dieser Analyse erzielte dabei aber ein signifikantes Ergebnis. Einige bereits veröffentlichte Studien ermittelten trotz zum Teil großer Fallzahlen gar keine oder einen verschwindend geringen Anteil an mADRs psychiatrischer Genese [48, 79]. Generell ist bei Patienten mit der Diagnose Tuberkulose das Vorkommen von psychischen Erkrankungen erhöht [80, 81]. Besonders die Depression spielt als Komorbidität der Tuberkulose, dabei vor allem bei den multiresistenten Formen, eine besondere Rolle [36, 62]. Es erscheint also unlogisch, die Häufung psychischer Störungen während der Therapie allein auf den Einsatz von Medikamenten zurückzuführen. Viel eher sind die Ursachen oftmals mehrschichtig und nur indirekt auf medikamentöse Wirkungen zurückzuführen.

Der Vergleich mit dem Rest der Bevölkerung zeigt, dass lange Aufenthalte unter geschlossenen Bedingungen mit einer hohen Komorbidität von psychischen Störungen vergesellschaftet sind [31, 70, 71]. Bei den haftähnlichen Bedingungen des Spezialkrankenhauses könnte angenommen werden, dass die Prävalenz für psychische Störungen während des langen stationären Aufenthaltes zwischen der von Krankenhauspatienten und Häftlingen anzusiedeln ist. Dazu kommt, dass sich Patienten mit Medikamenten der zweiten oder dritten Linie mehr als zwei Wochen länger unter stationären Bedingungen aufhielten als die Vergleichsgruppe. Der Rückschluss auf einzelne Zweit- oder Drittlinienmedikamente zur Begründung neuartiger psychischer Störungen während der Therapie ist unter den analysierten Therapiebedingungen und den bekannten Fakten so nur schwer möglich.

Es bleibt also fraglich, ob der Einsatz von Antituberkulotika außerhalb der Standardempfehlung der WHO tatsächlich auf Grund von Medikamentenwirkungen zu einem erhöhten Aufkommen von schweren psychischen Störungen führt. Vielmehr muss untersucht werden, ob psychische Störungen unter streng ambulanten Therapiebedingungen bei Patienten mit Tuberkulose - Erstdiagnose und ohne psychiatrische Vorgeschichte genauso häufig auftreten wie unter stationären Bedingungen.

## 5.4 Zusammenfassung

Einleitung: Zwar ist in Deutschland die Zahl der Tuberkuloseerkrankungen seit einigen Jahren konstant, jedoch nimmt die Anzahl der multiresistenten Erkrankungen, also eine Resistenz mindestens gegen die beiden am häufigsten eingesetzten Antituberkulotika Isoniazid und Rifampicin, durch die Öffnung Europas nach Osten und die zunehmende Zahl von Flüchtlingen stetig zu. Das Auftreten multiresistenter Formen der Tuberkulose macht den Einsatz alternativer Antibiotika unumgänglich. Diese sogenannten Zweit- und Drittlinien-Antituberkulotika zeichnen sich durch eine schlechtere Studienlage und weniger gute Verträglichkeit aus. Einige von ihnen stehen im Verdacht schwere psychische Störung auslösen zu können.

Methode: In der vorliegenden Arbeit wurde die Therapie von 449 stationären Patienten eines Spezialkrankenhauses für Tuberkulosebehandlungen hinsichtlich der Sicherheit in der Anwendung der Medikamente retrospektiv ausgewertet. Dabei wurde das Auftreten schwerer Nebenwirkungen (mADRs) und speziell das Vorkommen psychischer Störungen, die zu einer Unterbrechung der Therapie führten, innerhalb von zwei großen Patientengruppen erfasst und verglichen. Die erste Gruppe enthielt 249 Patienten (Gruppe 1), deren Therapieplan ausschließlich Erstlinienmedikamente nach Empfehlung der WHO enthielt. Eine zweite Gruppe mit 200 Patienten (Gruppe 2) hatte mindestens eines der gesondert untersuchten Zweit-/Drittlinienmedikamente (Cycloserin, Terizidon, Prothionamid, Moxifloxacin) erhalten. Diese Gruppe wurde im Verlauf nochmal in eine Gruppe mit Kombinationstherapie aus Erst- und Zweit-/Drittlinienmedikamenten mit 189 Patienten (Gruppe 2.1) und eine Gruppe mit ausschließlicher Zweit-/Drittlinientherapie und 11 Patienten (Gruppe 2.2) unterteilt.

Ergebnisse: mADRs ohne Berücksichtigung der Ursachen wurden bei 14,05% der Gruppe 1 und 29,50% ( $p = < 0,001$ ) der Gruppe 2 bzw. 27,51% ( $p = 0,002$ ) in Gruppe 2.1 und 63,64% ( $p = 0,001$ ) in Gruppe 2.2 festgestellt. Psychiatrische Diagnosen konnten in 2,81% der Fälle bei Gruppe 1, 7,00% ( $p = 0,037$ ) in Gruppe 2 bzw. 6,88% ( $p = 0,043$ ) in Gruppe 2.1 und 9,10% ( $p = 0,483$ ) in Gruppe 2.2 erfasst werden. Hinsichtlich der Häufung von schweren Nebenwirkungen und dem Auftreten psychischer Störungen in Gruppe 2 gegenüber Gruppe 1 besteht Signifikanz. Die Auswertung der vier Einzelsubstanzen ergibt Signifikanz in Bezug auf das Auftreten genereller mADRs ( $p = < 0,001 - 0,049$ ) im Vergleich zur Referenzgruppe 1, aber keine Signifikanz in Bezug auf die Häufung psychischer Störungen ( $p = 0,087 - 0,795$ ). Nach Absetzen einzelner oder mehrerer Medikamente verbesserte sich der Gesundheitszustand von 91,43% der Patienten von Gruppe 1 und 78,85% der Gruppe 2.

Bei psychischen Störungen besserte sich der Zustand in Gruppe 1 bei 85,71% der Patienten und in Gruppe 2 bei 46,15%

Diskussion: Das gehäufte Auftreten schwerer Nebenwirkungen jeglicher Art unter der Beteiligung von Zweit- und/oder Drittlinienmedikamenten an der Therapie der Tuberkulose ist unbestritten. Das psychogene Potential dieser Ersatzmedikamente bleibt allerdings fraglich. Zu viele Einflussfaktoren, darunter vor allem die Therapiebedingungen, die Therapiedauer und die große Variabilität der Therapieregimes machen eine konkrete Aussage und den Rückschluss auf einzelne Medikamente äußerst schwierig. Auch bereits vorhandene Untersuchungen liefern hierfür keine einheitlichen Ergebnisse. Für das Auftreten schwerer psychischer Störungen während der Therapie scheint eine Kombination aus Medikamenten und deren Nebenwirkungen, Art und Dauer der Therapie, sowie die Schwere der Erkrankung eher wahrscheinlich zu sein, als die Wirkung eines einzelnen Medikaments. Antworten darauf könnte die Analyse ganz bestimmter Medikamentenkombinationen unter definierten Therapiebedingungen liefern.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gruppeneinteilung der Antituberkulotika nach WHO.....	12
Tabelle 2: Medikamente und Dosierung der empfohlenen Standardtherapie.....	13
Tabelle 3: Multiaxiales System des DSM – IV.....	18
Tabelle 4: Psychiatrische Vorerkrankungen.....	27
Tabelle 5: Durchschnittliche Medikamentendosen der Erstlinie in Gramm.....	28
Tabelle 6: Durchschnittliche Medikamentendosen der Zweit-/Drittlinie in Gramm.....	28
Tabelle 7: Gesamtanzahl psychiatrischer Symptome und Absetzen der Medikamente.....	31
Tabelle 8: Therapieunterbrechungen nach Ursachen in Gruppe 1 und 2.....	32
Tabelle 9: Therapieunterbrechungen bei Zweit-/Drittlinientherapie.....	33
Tabelle 10: Therapieunterbrechungen psychiatrischer Ursache in den Vergleichsgruppen.....	35
Tabelle 11: Absetzen der Therapie unter Beteiligung der Einzelsubstanzen.....	39
Tabelle 12: Absetzen der Einzelsubstanzen nach Ursache.....	39
Tabelle 13: Zustand nach Absetzen der Therapie aller Ursachen.....	42
Tabelle 14: Zustand nach Absetzen der Therapie aus psychiatrischen Gründen.....	43
Tabelle 15: Verlauf nach Absetzen der Einzelsubstanzen.....	44

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der Tuberkulosen-Inzidenz von 2002 – 2014.....	1
Abbildung 2: Pathogenese der Tuberkulose.....	8
Abbildung 3: Patientengruppen.....	23
Abbildung 4: Art der Tuberkulose.....	25
Abbildung 5: Dokumentierte mADRs mit Tod bzw. Flucht von Patienten.....	30
Abbildung 6. Verteilung mADRs.....	31
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung aller psychiatrischer Diagnosen.....	34
Abbildung 8: Psychiatrische Diagnosen unter Beteiligung von CS.....	36
Abbildung 9: Psychiatrische Diagnosen unter Beteiligung von TRD.....	36
Abbildung 10: Psychiatrische Diagnosen unter Beteiligung von PTH.....	37
Abbildung 11: Psychiatrische Diagnosen unter Beteiligung von MFX.....	38
Abbildung 12: Therapieregimes der Einzeldiagnosen.....	41



## Literaturverzeichnis:

1. Robert Koch Institut (2014) RKI-Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2014.  
[http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2014.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2014.pdf?__blob=publicationFile)
2. WHO (2014) Tuberculosis: Fact sheet N°104.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
3. Goraya JS (2002) Bacille Calmette-Guerin lymphadenitis. *Postgraduate Medical Journal* 78(920): 327–329. doi: 10.1136/pmj.78.920.327
4. Neumeister, Geiss, Braun, Kimmig (ed) (2009) *Mikrobiologische Diagnostik: Bakteriologie - Mykologie - Virologie - Parasitologie*. Springer E-book Collection. Georg Thieme Verlag KG
5. Hof H, Dörries R, Geginat G (2014) *Medizinische Mikrobiologie: [Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, Immunologie, klinische Infektiologie, Hygiene ; + campus.thieme.de]*, 5., vollst. überarb. Aufl. Duale Reihe. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart
6. Siegenthaler W, Amann-Vesti BR (eds) (2006) *Klinische Pathophysiologie: 239 Tabellen*, 9., völlig neu bearb. Aufl. Thieme, Stuttgart
7. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C et al. (2004) Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 303(5663): 1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385
8. Matthys, Seeger (2013) *Klinische Pneumologie*, Dritte, überarbeitete und aktualisierte Auflage. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
9. Hahn H, Falke D, Klein P (eds) (2013) *Medizinische Mikrobiologie*. Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, s.l.
10. Krauss H (2004) *Zoonosen: Von Tier zu Mensch übertragbare Infektionskrankheiten ; mit 102 Tabellen*, 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Dt. Ärzte-Verl., Köln
11. Starzacher A., Dr. Ralf Otto-Knapp, Dr. Lena Bös, Prof. Torsten Bauer (2014) *Tuberkulose: Diagnostik und Therapie*. [http://www.pneumologie.de/dzk/files/journalMED-Tuberkulose\\_%20Diagnostik-und-Therapie.pdf?cntmark](http://www.pneumologie.de/dzk/files/journalMED-Tuberkulose_%20Diagnostik-und-Therapie.pdf?cntmark)
12. Eisenhuber E, Prosch H, Mostbeck G (2013) Radiologische Diagnostik der pulmonalen Tuberkulose und der nicht typischen Mykobakteriosen. *Radiologie up2date* 13(04): 345–363. doi: 10.1055/s-0033-1358941
13. Köhler D, Schönhofer B, Voshaar T (2015) *Pneumologie: Ein Leitfaden für rationales Handeln in Klinik und Praxis*, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, s.l.
14. Bohndorf K, Stäbler A, Freyschmidt J (eds) (2005) *Muskuloskelettales System 2: [Entzündliche Erkrankungen, Knochen- und Gelenktumoren]*. Springer E-book Collection, / Hrsg.: Jürgen Freyschmidt ; 6 = 5,2. Springer, Berlin
15. Schaberg T, Bauer T, Castell S et al. (2012) Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) (Recommendations for therapy, chemoprevention and chemoprophylaxis of tuberculosis in adults and children. German Central Committee against Tuberculosis (DZK), German Respiratory Society (DGP)). *Pneumologie* 66(3): 133–171. doi: 10.1055/s-0031-1291619
16. Block B (2007) *Innere Medizin - Leitlinien 2007/2008: Zusammenstellung evidenzbasierter Leitlinien und Empfehlungen ; 108 Tabellen*. Thieme, Stuttgart
17. Lüllmann H, Mohr K, Hein L (2010) *Pharmakologie und Toxikologie: [Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen ; ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker]*, 17., akt. Aufl. Thieme, Stuttgart
18. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H et al. (2011) *Pharmakologie und Toxikologie: 201 Tabellen/ Karl Heinz Graefe; Werner Lutz; Heinz Bönisch*. Unter Mitarb. von Johannes-Martin Hahn. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart
19. Gee S, Dixon T, Docherty M et al. (2015) Optimising plasma levels of clozapine during metabolic interactions: a review and case report with adjunct rifampicin treatment. *BMC Psychiatry* 15: 195. doi: 10.1186/s12888-015-0536-4
20. Shimomura H, Andachi S, Aono T et al. (2015) Serum concentrations of clarithromycin and rifampicin in pulmonary Mycobacterium avium complex disease: long-term changes due to

- drug interactions and their association with clinical outcomes. *J Pharm Health Care Sci* 1: 32. doi: 10.1186/s40780-015-0029-0
21. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S (2012) *Pharmakologie & Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
  22. Lemmer B, Brune K (2010) *Pharmakotherapie: Klinische Pharmakologie*, 14., überarb. und aktualisierte Auflage. Springer-Lehrbuch. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
  23. Estler CJ, Schmidt H (2007) *Pharmakologie und Toxikologie: für Studium und Praxis ; mit 281 Tabellen*. Schattauer
  24. Pape H, Klinker R, Brenner B et al. (eds) (2014) *Physiologie*, 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, s.l.
  25. Meyers F, E. Jawetz AG (2013) *Lehrbuch der Pharmakologie: Für Studenten der Medizin aller Studienabschnitte und für Ärzte*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
  26. Carroll MW, Lee M, Cai Y et al. (2012) Frequency of adverse reactions to first- and second-line anti-tuberculosis chemotherapy in a Korean cohort. *Int J Tuberc Lung Dis* 16(7): 961–966. doi: 10.5588/ijtld.11.0574
  27. Wu S, Zhang Y, Sun F et al. (2013) Adverse Events Associated With the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ther*. doi: 10.1097/01.mjt.0000433951.09030.5a
  28. Mandell LA, Ball P, Tillotson G (2001) Antimicrobial safety and tolerability: differences and dilemmas. *Clin Infect Dis* 32 Suppl 1: S72-9. doi: 10.1086/319379
  29. Masjedi MR, Tabarsi P, Marjani M et al. (2013) Management of MDR-TB: Review of Iran's Experience. *Tanaffos* 12(1): 6–15
  30. Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (2014) *Gender Datenreport: Kommentierter Datenreport zur Gleichstellung von Frauen und Männern in der Bundesrepublik Deutschland*. 8. Gesundheitsstatus und Gesundheitsrisiken von Frauen und Männern. <http://www.bmfsfj.de/doku/Publikationen/genderreport/root.html>
  31. Fulop G, Strain JJ, Vita J et al. (1987) Impact of psychiatric comorbidity on length of hospital stay for medical/surgical patients: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 144(7): 878–882. doi: 10.1176/ajp.144.7.878
  32. Härter M, Baumeister H, Bengel J (eds) (2007) *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg
  33. Rothenhäusler H (2006) Psychische erkrankungen im allgemeinkrankenhaus (Mental disorders in general hospital patients). *Psychiatr Danub* 18(3-4): 183–192
  34. Freedland KE, Carney RM, Rich MW et al. (2016) Depression and Multiple Rehospitalizations in Patients With Heart Failure. *Clin Cardiol*. doi: 10.1002/clc.22520
  35. Mehnert A, Brähler E, Faller H et al. (2014) Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol* 32(31): 3540–3546. doi: 10.1200/JCO.2014.56.0086
  36. Sweetland A, Oquendo M, Wickramaratne P et al. (2014) Depression: a silent driver of the global tuberculosis epidemic. *World Psychiatry* 13(3): 325–326. doi: 10.1002/wps.20134
  37. Waller H (2007) *Sozialmedizin: Grundlagen und Praxis*, 6., überarb. und erw. Aufl. Kohlhammer, Stuttgart
  38. American Psychiatric Association (2007) *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen*. Technische Universität Dortmund
  39. Bundesministerium der Justiz und des Verbraucherschutzes (2000) *Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland: Artikel 2. Satz 2*. [https://www.gesetze-im-internet.de/gg/art\\_2.html](https://www.gesetze-im-internet.de/gg/art_2.html)
  40. Bundesministerium der Justiz und des Verbraucherschutzes (2013) *Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen. §30 Quarantäne (2)*. Outlook Verlag, [S.l.]
  41. World Health Organization (2010) *Treatment of tuberculosis: Guidelines*. Fourth Edition. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf?ua=1&ua=1)
  42. Jacobi F, Höfler M, Strehle J et al. (2014) *Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH) (Mental disorders in the general population : Study on the health of*

- adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)). *Nervenarzt* 85(1): 77–87. doi: 10.1007/s00115-013-3961-y
43. Dachew BA, Fekadu A, Kisi T et al. (2015) Psychological distress and associated factors among prisoners in North West Ethiopia: cross-sectional study. *Int J Ment Health Syst* 9: 39. doi: 10.1186/s13033-015-0033-7
  44. Lukasiewicz M, Falissard B, Michel L et al. (2007) Prevalence and factors associated with alcohol and drug-related disorders in prison: a French national study. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2: 1. doi: 10.1186/1747-597X-2-1
  45. Tina Schröder (2005) *Psychische Erkrankungen bei männlichen Gefangenen im geschlossenen Vollzug*, Lübeck
  46. Butollo W, Maragkos M (2005) Angststörungen: Grundlagen und ein integrativer Ansatz. *PiD - Psychotherapie im Dialog* 6(04): 353–361. doi: 10.1055/s-2005-915279
  47. Castro ATE, Mendes M, Freitas S et al. (2015) Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. *Rev Port Pneumol* (2006) 21(3): 144–150. doi: 10.1016/j.rppnen.2014.08.004
  48. Farazi A, Sofian M, Jabbariasl M et al. (2014) Adverse reactions to antituberculosis drugs in Iranian tuberculosis patients. *Tuberc Res Treat* 2014: 412893. doi: 10.1155/2014/412893
  49. Avong YK, Isaakidis P, Hinderaker SG et al. (2015) Doing no harm? Adverse events in a nation-wide cohort of patients with multidrug-resistant tuberculosis in Nigeria. *PLoS ONE* 10(3): e0120161. doi: 10.1371/journal.pone.0120161
  50. Sawant NS, Kate NS, Bhatankar SS et al. (2015) Neuroleptic malignant syndrome in cycloserine-induced psychosis. *Indian J Pharmacol* 47(3): 328–329. doi: 10.4103/0253-7613.157134
  51. Sharma B, Handa R, Nagpal K et al. (2014) Cycloserine-induced psychosis in a young female with drug-resistant tuberculosis. *Gen Hosp Psychiatry* 36(4): 451.e3-4. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2014.03.009
  52. Otu AA, Offor JB, Ekpor IA et al. (2014) New-Onset Psychosis in a Multi-Drug Resistant Tuberculosis Patient on Cycloserine in Calabar, Nigeria: A Case Report. *Trop. J. Pharm Res* 13(2): 303. doi: 10.4314/tjpr.v13i2.21
  53. Holla S, Amberkar MB, Bhandarypanambur R et al. (2015) Cycloserine Induced Late Onset Psychosis and Ethambutol Induced Peripheral Neuropathy Associated with MDR-TB Treatment in an Indian Patient- A Rare Case Report. *J Clin Diagn Res* 9(2): FD01-3. doi: 10.7860/JCDR/2015/12417.5588
  54. Hwang TJ, Wares DF, Jafarov A et al. (2013) Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 17(10): 1257–1266. doi: 10.5588/ijtld.12.0863
  55. Wilhelm S, Buhlmann U, Tolin DF et al. (2008) Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 165(3): 335-41; quiz 409. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07050776
  56. Goff DC, Tsai G, Manoach DS et al. (1995) Dose-finding trial of D-cycloserine added to neuroleptics for negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152(8): 1213–1215. doi: 10.1176/ajp.152.8.1213
  57. Heresco-Levy U, Gelfin G, Bloch B et al. (2013) A randomized add-on trial of high-dose D-cycloserine for treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 16(3): 501–506. doi: 10.1017/S1461145712000910
  58. Cain CK, McCue M, Bello I et al. (2014) d-Cycloserine augmentation of cognitive remediation in schizophrenia. *Schizophr Res* 153(1-3): 177–183. doi: 10.1016/j.schres.2014.01.016
  59. Rodrigues H, Figueira I, Lopes A et al. (2014) Does D-cycloserine enhance exposure therapy for anxiety disorders in humans? A meta-analysis. *PLoS ONE* 9(7): e93519. doi: 10.1371/journal.pone.0093519
  60. Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L et al. (2004) Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* 61(11): 1136–1144. doi: 10.1001/archpsyc.61.11.1136
  61. Asif M (2013) A REVIEW ON POTENT ANTITUBERCULAR AGENT ISONIAZID AND ITS ANALOGUES. *Int J Pharmaceut Chem* 2(4). doi: 10.7439/ijpc.v2i4.755
  62. Prasad R, Gupta N, Singh A et al. (2015) Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis (M/XDR-TB): Management in special situations. *Int J Med Sci Public Health*: 1.

doi: 10.5455/ijmsph.2015.01082015364

63. Kiangkitiwan B, Doppalapudi A, Fonder M et al. (2008) Levofloxacin-induced delirium with psychotic features. *Gen Hosp Psychiatry* 30(4): 381–383. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2007.11.003
64. Mattappalil A, Mergenhagen KA (2014) Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther* 36(11): 1489–1511.e4. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.09.020
65. Ranjan A, Praharaj SK (2014) Ciprofloxacin-induced psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 26(1): E36–7. doi: 10.1176/appi.neuropsych.13020033
66. Chauhan U, Shanbag P, Kashid P (2013) Ofloxacin-induced hallucinations. *Indian J Pharmacol* 45(2): 189–190. doi: 10.4103/0253-7613.108316.
67. Gascón MRP, Ribeiro CM, Bueno, Livia Maria de Araújo et al. (2012) Prevalence of depression and anxiety disorders in hospitalized patients at the dermatology clinical ward of a university hospital. *An Bras Dermatol* 87(3): 403–407
68. Bangemann K, Schulz W, Wohlleben J et al. (2014) Depression und Angststörung bei Psoriasispatienten: Schutz- und Risikofaktoren (Depression and anxiety disorders among psoriasis patients: protective and exacerbating factors). *Hautarzt* 65(12): 1056–1061. doi: 10.1007/s00105-014-3513-9
69. Osler M, Mårtensson S, Wium-Andersen IK et al. (2016) Depression After First Hospital Admission for Acute Coronary Syndrome: A Study of Time of Onset and Impact on Survival. *Am J Epidemiol* 183(3): 218–226. doi: 10.1093/aje/kwv227
70. Dudeck M, Kopp D, Kuwert P et al. (2009) Die Prävalenz psychischer Erkrankungen bei Gefängnisinsassen mit Kurzzeitstrafe (Prevalence of psychiatric disorders in prisoners with a short imprisonment: results from a prison in north Germany). *Psychiatr Prax* 36(5): 219–224. doi: 10.1055/s-0028-1090217
71. Arolt V, Driessen M, Dilling H Psychische Störungen bei Patienten im Allgemeinkrankenhaus. In: *Deutsches Ärzteblatt*, 20/1997, pp 1354–1358
72. Meyer C, Rumpf H, Hapke U et al. (2000) Lebenszeitprävalenz psychischer Störungen in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung. *Nervenarzt* 71(7): 535–542. doi: 10.1007/s001150050623
73. Baytunca MB, Erermis S, Bildik T et al. (2015) Isoniazid-Induced Psychosis with Obsessive-Compulsive Symptoms (Schizo-Obsessive Disorder) in a Female Child. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25(10): 819–820. doi: 10.1089/cap.2014.0065
74. Arya S, Sukhija G, Singh H (2015) Acute Psychosis after Recent Isoniazid Initiation. *J Clin Diagn Res* 9(6): VD01-VD02. doi: 10.7860/JCDR/2015/12450.6130
75. Herrag M, Sajjai H, Alaoui Yazidi A (2011) L'accès psychotique aigu secondaire à la prise d'isoniazide (Acute psychotic access following the administration of isoniazid). *Rev Pneumol Clin* 67(2): 118–120. doi: 10.1016/j.pneumo.2010.03.002
76. Marra F, Marra CA, Bruchet N et al. (2007) Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 11(8): 868–875
77. Park SK, Lee WC, Lee DH et al. (2004) Self-administered, standardized regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 8(3): 361–368
78. Xue He G, van den Hof S, van der Werf, Marieke J et al. (2011) Inappropriate tuberculosis treatment regimens in Chinese tuberculosis hospitals. *Clin Infect Dis* 52(7): e153-6. doi: 10.1093/cid/cir075
79. Yee D, Valiquette C, Pelletier M et al. (2003) Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 167(11): 1472–1477. doi: 10.1164/rccm.200206-626OC
80. Doherty AM, Kelly J, McDonald C et al. (2013) A review of the interplay between tuberculosis and mental health. *Gen Hosp Psychiatry* 35(4): 398–406. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2013.03.018
81. Husain MO, Dearman SP, Chaudhry IB et al. (2008) The relationship between anxiety, depression and illness perception in tuberculosis patients in Pakistan. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 4: 4. doi: 10.1186/1745-0179-4-4

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Michael Pfeifer. Vielen Dank, dass Sie mich bei der Entwicklung des Themas unterstützt und mich bei dieser Promotion betreut haben. Nach den ersten wissenschaftlichen Tiefschlägen bin ich Ihnen sehr dankbar, dass Sie sich meiner angenommen haben.

Danke auch Herrn Prof. Dr. Wulf Schneider für die außerordentlich freundliche wissenschaftliche Betreuung als Zeitgutachter.

Ein unbezahlbares Dankeschön geht an Herrn PD Dr. Benjamin Mayer vom Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie der Universität Ulm. Ohne seine selbst- und zahllose Unterstützung wäre die Ausarbeitung der Daten mit dem Statistikprogramm SPSS bereits an der Theorie gescheitert.

Meinen Eltern, Dr. Christine Full und Dr. Ralf Mütterlein, bin ich zu besonderem Dank verpflichtet. Danke Mama, dass Du immer an mich geglaubt hast. Danke Papa für die Unterstützung bei dieser Arbeit in jeglicher Form. Ohne Euch, Eure Beharrlichkeit und Hilfe wäre das Studium gar nicht erst möglich gewesen.

Tief verbunden bin ich zwei meiner besten Freunde Dr. Hubert Stangl und Michael Eglmeier für die ehrliche Unterstützung in Form von Korrektur, Hilfestellung, Kritik und Feierabendgestaltung.

Danke auch an meine Schwester, Eva Riedel, mit ihrem Ehemann Arno und den zwei wundervollen Kindern, Magdalena und Moritz. Ihr wart der emotionale Halt der letzten Jahre. Es erfüllt mich mit großem Stolz, Taufpate von Moritz zu sein. Ihm möchte ich diese Arbeit widmen.

## **Joachim Mütterlein**

---

*curriculum vitae*

**\*28.03.1984 in Bad Kissingen**

**Staatsangehörigkeit: Deutsch**

**Eltern: Dr. med. Christine Full, Dr. med. Ralf Mütterlein**

**Email: Joachim.muetterlein@gmail.com**

### **Beruf:**

---

Seit 04/2016	Assistenzarzt in der Orthopädie/Unfallchirurgie am Klinikum Passau, Lehrkrankenhaus der Universität Regensburg
11/2007 – 10/2016	Tätigkeit als Physiotherapeut in Regensburg, Hemau und Seubersdorf in der Oberpfalz
11/2004 – 10/2007	Schüler der BFS für Physiotherapie Bad Gögging Abschluss zum staatlich anerkannten Physiotherapeuten mit Staatsexamen am 02.11.2007
07/2004 – 11/2004	Mitarbeiter bei Siemens VDO, Regensburg

### **Universität:**

---

10/2009 – 11/2015	Student an der Fakultät für Medizin der Universität Ulm. Abschluss mit Staatsexamen am 11.11.2015 Erhalt der Approbation am 18.11.2015
-------------------	--

### **Schule:**

---

1994-2004:	Schüler des Gymnasiums Parsberg mit Abschluss der allgemeinen Hochschulreife am 25.06.2004
1990:	Eintritt in die Grundschule Parsberg