

3 Tuberkulose

3.1	Antituberkulotika	117
3.2	Kombinationstherapie.	124
3.3	Therapieregime	125
3.4	Chemotherapie der extrapulmonalen Tuberkulose.	129
3.5	Antituberkulöse Therapie in der Schwangerschaft.	129
3.6	Chemotherapie bei eingeschränkter Nierenfunktion.	130
3.7	Chemotherapie bei eingeschränkter Leberfunktion	130
3.8	Chemotherapie bei Resistenz gegen Antituberkulotika	130
3.9	Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung	132

Erkrankungen, die durch den Mycobacterium-tuberculosis-Komplex (*M. tuberculosis*, *M. bovis* einschließlich *M. bovis* BCG und *M. africanum*) verursacht werden, sind unter dem Krankheitsbegriff Tuberkulose zusammengefasst. Der weitaus häufigste Erreger ist *M. tuberculosis*. Nach der Infektion wird die Tuberkulin-Hautreaktion in der Regel positiv. Bei gleichzeitiger Infektion mit HIV kann sie fehlen oder erlöschen. Obgleich nur maximal 10% der mit dem *M. tuberculosis*-Komplex Infizierten Tuberkulin-positiven Reagenten jemals an Tuberkulose erkranken, wird der *M. tuberculosis*-Komplex als obligat pathogen definiert.

3

- ▶ Jede Erkrankung an aktiver Tuberkulose ist meldepflichtig und eine absolute Indikation zur Chemotherapie.
- ▶ Nicht meldepflichtig ist die latente tuberkulöse Infektion (siehe unten).

3.1 Antituberkulotika

Zusammenfassende Bewertung

Ziel des Einsatzes von Antituberkulotika ist die Vernichtung der Tuberkulosebakterien in möglichst kurzer Zeit bei gleichzeitiger Verhinderung einer Resistenzentwicklung. Dazu steht eine Reihe von Substanzen zur Verfügung. Da die wichtigsten davon in korrekter Dosierung bakterizid wirken, wird heute anstelle der früher üblichen Bezeichnung „Tuberkulostatika“ der Terminus „Antituberkulotika“ gebraucht.

Substanzen mit starker Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit werden unter dem Begriff „Standardmittel“ zusammengefasst. Das sind *Isoniazid* (Abkürzung national INR, international H), *Rifampicin* (Abkürzung national RMP, international R), *Pyrazinamid* (Abkürzung national PZA, international Z), *Streptomycin* (Abkürzung national SM, international S) und *Ethambutol* (Abkürzung national EMB, international E). Alle anderen Antituberkulotika gelten als Reservemittel. Sie unterscheiden sich von den Standardmitteln entweder durch schlechtere Verträglichkeit oder durch geringere Wirksamkeit oder beides. Ihre Anwendung gehört ausschließlich in die Hände des Spezialisten. Auch die neueren Makrolide (z. B. *Clarithromycin*) und Fluorchinolone (z. B. *Levofloxacin* oder *Moxifloxacin*) besitzen eine antituberkulotische Wirkung. Sie sind aber für diese Indikation zurzeit noch nicht zugelassen, ihr Einsatz muss daher dem Spezialisten vorbehalten bleiben.

3

► Isoniazid (INH bzw. H)

Wirkung: Wegen seiner guten Verträglichkeit ist *INH* das führende Antituberkulotikum. Es wirkt bakterizid auf proliferierende Keime. Sein Wirkmechanismus besteht vorwiegend in der Synthesehemmung der mykobakteriellen DNS.

Indikation: Alle Formen pulmonaler und extrapulmonaler Tuberkulose. *INH* ist das Basismedikament in der Tuberkulose-therapie. Bei Patienten aus Ländern mit hoher Tuberkuloseprävalenz muss immer an eine primäre oder erworbene *INH*-Resistenz gedacht werden. Falls eine Resistenzbestimmung nicht möglich ist, soll bei diesen Patienten daher nie eine Kombinationstherapie nur mit *INH* und *RMP* (s. Kap. 3.2) durchgeführt werden, da man dann unter Umständen Gefahr läuft, de facto eine *RMP*-Monotherapie durchzuführen. Hier muss immer eine Mehrfachtherapie mit wenigstens drei Mitteln erfolgen.

Kontraindikationen: Akute Lebererkrankungen, Polyneuropathie. Vorsicht bei Psychosen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Häufig Akne bei Jugendlichen. Selten Aminotransferasenanstieg, Hepatitis, periphere Neuropathie (vorbeugend: Vitamin-B-Komplex), Allergie. Sehr selten Schwindel, Krämpfe, psychische UAW, hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose, lupoide Reaktionen, Arthralgien, Optikusneuritis, Gynäkomastie.

Wechselwirkungen: *INH*-Plasmaspiegel können erhöht werden durch Aminosalicylsäure, orale Kontrazeptiva, *Propranolol*, *Procainamid*, *Chlorpromazin*. Reduzierte Wirkung von *INH* durch Glukokortikoide und *Chloroquin*.

Bei gleichzeitiger Gabe Wirkungsabschwächung folgender Substanzen: *Insulin*, Sulfonylharnstoffe, Vitamin B₆, *Ciclosporin*, *Itraconazol*.

Bei gleichzeitiger Gabe Wirkungsverstärkung folgender Substanzen: *Kumarine*, *Dihydralazin*, *Metformin*, *Pethidin*, *Carbamazepin*, *Phenytoin*, *Haloperidol* und Vitamin D. Bei gleichzeitiger *Levodopa*-Therapie hemmt *INH* die zentrale wie periphere Dopadecarboxylase, dadurch verstärkte Wirkung. Bei gleichzeitiger Gabe von *Theophyllin*, regelmäßige Blutspiegelkontrollen von *Theophyllin*, da die Konzentration stark schwanken kann.

Besonderheiten

Regelmäßige Kontrolle der Leberenzyme, in den ersten Behandlungswochen wöchentlich, danach monatlich, außerdem neurologische Kontrollen. Die Häufigkeit einer *INH*-bedingten Hepatitis wird mit 0,2–5% angegeben; deutliche Abhängigkeit von Alter (> 35 Jahre) und ethnischer Herkunft (insbesondere dunkelhäutige Frauen).

3

Pharmakokinetik

BV: *INH* wird zu 90% gastrointestinal resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach oraler Gabe nach ungefähr einer halben bis einer Stunde erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme vermindert die Resorptionsrate. Nach drei bis sechs Stunden sind im Liquor Konzentrationen von 90–100% des Plasmaspiegels erreicht.

Elim.: Metabolismus durch hepatische Acetylierung zu tuberkulostatisch unwirksamen Acetyl-*INH*. Acetyliererstatus ist genetisch determiniert. Langsamacetylierer haben höhere Plasmaspiegel. Schnellacetylierer scheinen bei einmal wöchentlicher Gabe ein geringeres tuberkulostatiches Ansprechen als langsame Acetylierer zu haben. 70% werden renal eliminiert.

HWZ: 1–4 Std.

Dosierung

Kinder und Erwachsene: 5 mg/kg/Tag, maximal 300 mg/Tag.

► Rifampicin (RMP bzw. R)

Wirkung: *RMP* ist die zweite führende Substanz. Es wirkt bakterizid auch auf persistierende Tuberkulosebakterien, besonders wenn sie in ihrem

Metabolismus kurzfristig aktiv werden. Seine antimykobakterielle Wirkung beruht auf einer Blockade der DNS-abhängigen RNS-Polymerase.

Indikation: Alle Formen pulmonaler und extrapulmonaler Tuberkulose. *RMP* soll möglichst während der gesamten Therapiedauer mit *INH* kombiniert werden.

Kontraindikationen: Akute Lebererkrankungen, Stillzeit.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: In den ersten Therapiewochen meist vorübergehender Anstieg der Leberenzyme. Die Kombination von *RMP* mit *INH* kann hepatotoxischer sein als beide Komponenten für sich allein. Selten Hepatitis, Allergie, thrombozytopenische Purpura, grippearartige Symptomatik („flu syndrome“) bei intermittierender oder unregelmäßiger Einnahme. Sehr selten (nur bei intermittierender oder unregelmäßiger Einnahme) akutes Nierenversagen, hämolytische Anämie, Schock.

Wechselwirkungen: Bei gleichzeitiger Gabe mögliche Wirkungsverminderung von oralen Kontrazeptiva, Östrogenen, Gestagenen, Digitalisglykosiden, Benzodiazepinen, *Haloperidol*, *Ciclosporin*, *Tacrolimus*, Glukokortikoiden, Sulfonylharnstoffen, Kalziumantagonisten, Betablockern, *Enalapril*, Kumarinen, *Cimetidin*, *Azathioprin*, Barbituraten, *Saquinavir*, *Indinavir*, *Zidovudin*, *Delavirdin*, *Doxycyclin*, Imidazol-Antimykotika, *Methadon*, *Morphin*, *Phenytoin*, *Chinidin*, *Theophyllin*, *Zolpidem*, Vitamin D. Plasmaspiegel von *Rifampicin* kann erniedrigt werden durch gleichzeitige Gabe von *Aminosalicylsäure*. Erhöhte *Rifampicin*-Spiegel bei gleichzeitiger Gabe von *Co-trimoxazol*.

3

Besonderheiten

Regelmäßige Kontrolle der Leberenzyme, in den ersten Behandlungswochen wöchentlich, danach monatlich. Aufklärung der Patienten über die Rotfärbung von Körperflüssigkeiten (Kontaktlinsen) sowie der Patientin über die mögliche Unwirksamkeit von Kontrazeptiva unter *RMP*-Therapie.

Pharmakokinetik

BV: 90–95%. Maximale Plasmaspiegel werden nach oraler Gabe nach ungefähr ein bis vier Stunden erreicht. Nahrungsaufnahme beeinflusst kaum die Resorptionsrate. Liquorgängig nur bei meningealer Entzündung, dann werden bis zu 20% der Plasmaspiegel erreicht.

Elim.: Hepatische Verstoffwechslung zu tuberkulostatisch wirksamem Desacetyl-rifampicin. 80% biliäre Ausscheidung, der Rest wird renal ausgeschieden.

HWZ: 3–5 Std., bei Leberinsuffizienz bis 8 Std. Starker Enzyminduktor.

Dosierung

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren: 10 mg/kg/Tag. Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt bei Erwachsenen 600 mg und sollte 450 mg nicht unterschreiten und 600 (–750 mg) nicht übersteigen.

Kinder von 6–12 Jahren: 10–20 mg/kg/Tag. Bei längerfristiger Therapie sollen 450 mg/Tag nicht überschritten werden.

► Pyrazinamid (PZA bzw. Z)

Wirkung: *PZA* wirkt rasch bakteriostatisch, langsam einsetzend bakterizid auf *M. tuberculosis*. Die meisten Stämme von *M. bovis* und *M. africanum* sind jedoch gegen *PZA* resistent, ebenso fast alle anderen Mykobakterien. *PZA* ist hochaktiv gegen extra- und intrazellulär (insbesondere in Makrophagen) gelegene Keime in saurem Milieu.

Indikation: *PZA* ist der dritte klassische Kombinationspartner für *INH* und *RMP* in der Initialbehandlung. Die initiale Kombinationstherapie mit *INH*, *RMP* und *PZA* ist obligatorische Voraussetzung für die Durchführung einer Standardkurzzeittherapie (s. Kap. 3.3.1).

3

Kontraindikationen: Lebererkrankungen, Gicht. Bei Niereninsuffizienz nur intermittierende Therapie in konventioneller Dosierung. Bei Infektionen mit *M. bovis* oder anderen Mykobakterien außer *M. tuberculosis* soll *PZA* nicht gegeben werden, da es hier in den meisten Fällen unwirksam ist.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Fast immer asymptomatische Hyperurikämie; Anorexie, Flush, Brechreiz. Selten Aminotransferasenanstieg, Hepatitis (dosisabhängig, bei Dosen über 35 mg/kg häufiger!), Erbrechen, Arthralgie (im Regelfall nicht durch die Hyperurikämie bedingt), Allergie. Sehr selten sideroblastische Anämie, Photosensibilisierung. Selten zentralnervöse exzitatorische Symptome.

Wechselwirkungen: Bei gleichzeitiger Gabe Wirkungsverminderung von *Allopurinol*, *Benzbromaron*, *Probenicid*, *Acetylsalicylsäure*. Die Harnsäure kann in aller Regel nur durch *Benzbromaron*, nicht durch *Allopurinol* gesenkt werden.

Pharmakokinetik

BV: *PZA* wird schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, maximale Plasmaspiegel werden nach oraler Gabe nach ungefähr zwei Stunden erreicht. Penetriert in alle Gewebe. Liquorgängig, fünf bis acht Stunden nach Applikation werden 90–100% der Plasmaspiegel erreicht.

Elim.: Hepatische Verstoffwechslung zu etwa 50% geringer tuberkulostatisch wirkenden Metaboliten (Hauptmetabolit: Pyrazincarbonsäure). Renale Ausscheidung.

HWZ: 6–10 Std.

Dosierung

Erwachsene und Kinder über 10 Jahre: 25–35 mg/kg/Tag. Personen unter 50 kg maximal 1,5 g/Tag, bei 50–75 kg maximal 2,0 g/Tag, Personen über 75 kg maximal 2,5 g/Tag.

► Streptomycin (SM bzw. S)

Wirkung: Auf proliferierende Keime wirkt *SM* in vitro bakterizid, in vivo ist es im alkalischen bis neutralen Milieu besonders gegen extrazellulär proliferierende Keime aktiv.

3

Indikation: *SM* wird besonders in der Initialbehandlung als vierter Kombinationspartner von *INH*, *RMP* und *PZA* eingesetzt und muss parenteral verabreicht werden.

Kontraindikationen: Schädigung des N. statoacusticus, Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Stillzeit.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Häufig Hautallergien. Durch Schädigung des VIII. Hirnnervs (insbesondere des N. vestibularis, weniger des N. cochlearis) manchmal Schwindelgefühl, Tinnitus, Drehschwindel, Ataxie, Hörverlust. Sehr selten Nephropathie, aplastische Anämie, Agranulozytose.

Wechselwirkungen: Neuromuskuläre Blockade verstärkt bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxantien (z. B. *Suxamethonium Tubocurarin*), Inhalationsnarkotika (z. B. *Halothan*, *Methoxyfluran*), *Chinidin*, *Procainamid*. Verstärkte Wirkung von Kumarinen möglich. Erhöhtes nephrotoxisches Risiko bei gleichzeitiger Gabe von *Ciclosporin*, Polymyxine, *Amphotericin B*, *Methoxyfluran*, Cephalosporine und Zytostatika. Erhöhtes oto- und nephrotoxisches Risiko bei gleichzeitiger Einnahme von Schleifendiuretika oder anderen Aminoglykosiden.

Besonderheiten

Regelmäßige Kontrolle von Gehör und Gleichgewicht, erstmals bereits vor Beginn einer Therapie, während der Therapie in vierwöchigen Abständen. Regelmäßige monatliche Kontrolle der Nierenfunktion.

Pharmakokinetik

BV: Bei oraler Gabe kaum Resorption. Maximale Serumspiegel nach i.m.-Injektion nach einer Stunde. Liquörgängigkeit nur bei meningeealer Entzündung.

Elim.: Renale Ausscheidung. Bei Niereninsuffizienz Dosis- und Dosierungsintervallanpassung.

HWZ: 2–3 Std.

Dosierung

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahre: 15 mg/kg/Tag i.m. oder i.v. (als langsame Dauerinfusion). Standarddosis 1000 mg/Tag. Bei Erwachsenen über 60 Jahren sollte eine Dosis von 750 mg/Tag nicht überschritten werden. Kinder bis 12 Jahre: 20–30 mg/kg/Tag, maximal 1000 mg/Tag.

► Ethambutol (EMB bzw. E)

Wirkung: *EMB* blockiert die Synthese der mykobakteriellen RNS bzw. den Aufbau der mykobakteriellen Zellwand.

Indikation: Kombinationspartner zu *INH* und *RMP*, insbesondere bei Verdacht auf *INH*-Resistenz oder bei Unverträglichkeit von anderen Antituberkulotika. Vierter Kombinationspartner in der Initialphase der Standard-Kurzzeitchemotherapie; bevorzugter Kombinationspartner von *INH* in der Stabilisierungsphase, wenn *RMP* nicht gegeben werden kann.

Kontraindikationen: Störungen des N. opticus sowie hochgradige Niereninsuffizienz.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Durch Schädigung des N. opticus Einschränkungen von Sehvermögen, Gesichtsfeld und Farbsehen möglich. Bei rechtzeitigem Absetzen sind diese Störungen meist – aber nicht immer – reversibel. Bei kleinen Kindern und Patienten, die das Auftreten von Sehstörungen nicht mitteilen können, soll *EMB* deshalb nicht eingesetzt werden. Selten Retrobulbärneuritis (dosisabhängig), Arthralgien. Sehr selten Hautallergien, Aminotransferasenanstieg, periphere Neuropathie.

Wechselwirkungen: Wirkungsabschwächung von *Ethambutol* bei Gabe von Aluminiumantazida. Erhöhtes Risiko für Sehschäden bei gleichzeitiger Therapie mit *Disulfiram*.

Besonderheiten

Regelmäßige ophthalmologische Kontrollen vor und während der Behandlung in monatlichen Abständen. Blutbild- und Harnsäurekontrolle.

EMB sollte bei Kindern unter 10 Jahren nicht angewendet werden, da die notwendigen Visuskontrollen unzuverlässig sind.

Pharmakokinetik

BV: Nach oraler Gabe wird *Ethambutol* zu 80% resorbiert, maximale Serumspiegel nach zwei bis vier Stunden. Liquorgängigkeit nur bei meningeealer Entzündung.

Elim.: 50% der Initialdosis werden renal ausgeschieden. Bei Niereninsuffizienz Dosis- und Dosierungsintervallanpassung. Bei Kreatininwerten über 1,3 mg% ist eine Clearance-Untersuchung geboten. Bei einer Clearance von 20 ml/Min. grundsätzlich Serumspiegelbestimmung.

HWZ: 3 Std.

Dosierung

Erwachsene: 25 mg/kg/Tag p.o., nach zweimonatiger Anwendung 20 mg/kg/Tag., maximal 2,0 g/Tag. Bei parenteraler Applikation: 20 mg/kg/Tag i.v. (als langsame Dauerinfusion).

3

3.2 Kombinationstherapie

Aus zwei Gründen ist immer eine Kombinationstherapie durchzuführen:

1. Die verschiedenen Substanzen haben unterschiedliche Wirkungsmechanismen. Nur durch eine danach ausgerichtete Therapie ist eine optimale Keimvernichtung zu erreichen.
2. Bei einer biologisch möglichen Selektion resistenter Keime gegen eine Substanz werden diese Keime dann von den anderen Kombinationspartnern erfasst. Nur die Kombinationstherapie ermöglicht daher eine optimale, rasche Vernichtung der Keime bei gleichzeitiger Verhinderung einer Resistenzentwicklung. Therapieversager sind immer die Folge einer nicht konsequenten oder nicht korrekt durchgeführten Kombinationstherapie. Um eine korrekte Einnahme der Medikamente zu erreichen, empfiehlt die WHO die überwachte Einnahme der Tabletten (DOT = directly observed therapy). Dies ist auch in Deutschland zu erwägen, wenn berechtigte Zweifel bestehen, ob der Patient die Therapie aus freien Stücken konsequent durchführt. Die größte Gefahr für die Allgemeinheit besteht in der Entwicklung und Weiterverbreitung resistenter Stämme von *M. tuberculosis*. Alle Substanzen müssen in einer einmaligen vollen Tagesdosis gleichzeitig eingenommen werden. Die Einnahme nach einer Mahlzeit (Frühstück) verbessert die Verträglichkeit.

Fixe Kombinationen

Isoniazid + Rifampicin (INH + RMP).

Isoniazid + Ethambutol (INH + EMB).

Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamid (INH+ RMP + PZA).

► Kombinationspräparate können die Zuverlässigkeit der Einnahme und damit die therapeutische Sicherheit der Antituberkulotika verbessern und die Entwicklung von Resistenzen zuverlässiger verhindern.

3.3 Therapieregime

3.3.1 Standard-Kurzzeit-Chemotherapie

Die Standard-Chemotherapie ist das Sechsmontatsregime. Sie bringt bei korrekter Durchführung die besten Ergebnisse und besteht in der Initialphase bei der offenen Tuberkulose in der täglichen Gabe von vier Antituberkulotika. Die Kombination von *INH + RMP + PZA* ist als Grundlage obligat. Da zu Beginn der Behandlung die aktuelle Resistenzsituation des Patienten in den meisten Fällen nicht bekannt ist, soll die Initialbehandlung mit einer Vierfachkombination begonnen werden. Man hat damit eine gewisse Gewähr, trotz einer eventuell vorhandenen, aber nicht bekannten Resistenz gegen ein oder mehrere Medikamente eine effektive Therapie durchzuführen. Sie wird von der WHO in Ländern mit einer primären Isoniazidresistenz von über 5% empfohlen. Da die Tuberkuloseinzidenz bei Patienten aus Hochprävalenzländern mit teilweise resistenten Keimen im Jahr 2000 in der Bundesrepublik 4,2fach höher lag als bei der einheimischen Bevölkerung, muss man bei Neuerkrankungen eine Ansteckung durch solche Patienten – und damit evtl. auch mit teilweise resistenten Keimen – in Betracht ziehen. Als vierter Kombinationspartner wird *Ethambutol* oder ggf. *Streptomycin* gegeben. Für den Regelfall bietet sich bei ambulanter Behandlung die Kombination *INH + RMP + PZA + EMB* an. Die Kombination *INH + RMP + PZA + SM* in der Initialphase ist das effektivste Therapieregime, hat aber den Nachteil, dass *SM* i.m. gegeben werden muss. Die Gabe von *SM* kann intermittierend jeden zweiten Tag oder zweimal wöchentlich erfolgen. Die Initialphase ist im Regelfall auf zwei Monate begrenzt, bei sehr ausgedehnten Prozessen oder mangelhafter Rückbildung kann sie auf drei Monate verlängert werden. Innerhalb der Initialphase kommt es bei über 90% der Patienten zum Verschwinden der Bakterien im Auswurf.

Nach der Initialphase wird die Therapie durch eine Kombinationsbehandlung mit *INH* + *RMP* für weitere vier Monate als Stabilisierungsphase fortgesetzt. Eine Verabreichung von *PZA* über die Initialphase hinaus bringt keinen zusätzlichen Gewinn. Falls eine Behandlung mit *INH* + *RMP* nicht möglich ist, kann sie in der Stabilisierungsphase durch eine sechsmonatige Gabe von *INH* + *EMB* ersetzt werden. Nach insgesamt sechsmonatiger Dauer wird die Therapie beendet. Die bakteriologische Rückfallrate liegt bei 0–3%. Die WHO empfiehlt als optimale Behandlung die Standard-Kurzzeit-Chemotherapie unter beaufsichtigter Tabletteneinnahme (directly observed therapy short-course; DOTS). Falls ein Rezidiv auftritt – so meist im ersten Jahr nach Behandlungsende – wird mit derselben Standard-Chemotherapie behandelt wie zuvor (s. Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1: Therapie-Regime

Standard-Kurzzeit-Regime (6-Monatsregime)	
Initialphase 2(–3) Monate	Stabilisierungsphase 4 Monate
<i>INH</i> + <i>RMP</i> + <i>PZA</i> (+ <i>SM</i> oder <i>EMB</i>) tgl.	<i>INH</i> + <i>RMP</i> tgl.
<i>INH</i> + <i>RMP</i> + <i>PZA</i> (+ <i>SM</i> oder <i>EMB</i>) tgl.	<i>INH</i> + <i>RMP</i> 2–3-mal/Woche
9(–12)-Monatsregime	
Initialphase 2(–3) Monate	Stabilisierungsphase 7(–10) Monate
<i>INH</i> + <i>RMP</i> + <i>EMB</i> tgl.	<i>INH</i> + <i>RMP</i> tgl.
<i>INH</i> + <i>RMP</i> + <i>SM</i> tgl.	<i>INH</i> + <i>RMP</i> tgl.
<i>INH</i> + <i>RMP</i> + <i>EMB</i> oder <i>SM</i> tgl.	<i>INH</i> + <i>RMP</i> 2–3-mal/Woche

3.3.2 Neun- bis Zwölfmonatsregime

Es wird angewandt, wenn die Standard-Kurzzeit-Chemotherapie, d.h. die initiale Kombination von mindestens *INH* + *RMP* + *PZA*, nicht durchführbar ist. Die Effizienz liegt jedoch etwas unter derjenigen der Standard-Chemotherapie. In der Initialphase sollen nach Möglichkeit *INH* + *RMP* kombiniert werden, evtl. kann *SM* oder das Reservemittel *Prothionamid* (*PTH*) eingesetzt werden. In der Stabilisierungsphase gibt man über sieben bis zehn Monate *INH* + *RMP* oder *EMB* (Gesamtbehandlungsdauer 12 Monate) (s. auch Tabelle 3.1).

3.3.3 Intermittierende Behandlung

Diese Therapieform kann mit *SM*, *INH*, *RMP* und *EMB* durchgeführt werden. Sie wird besonders in Entwicklungsländern aus logistischen Gründen eingesetzt und ist auch bei Patienten sinnvoll, die ihre Chemotherapie nicht korrekt durchführen und deshalb ambulant einer überwachten Therapie zugeführt werden sollen. Die Substanzen werden dabei zwei- bis dreimal wöchentlich unter Aufsicht verabreicht (Gesamtbehandlungsdauer je nach Befundrückbildung 8–12 Monate) (s. auch Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2: Dosierungsschema für die intermittierende Therapie
(2–3-mal/Woche) soweit abweichend von Tabelle 3.1

Antituberkulotikum	Kinder (mg/kg)	Erwachsene (mg/kg)	Tagesdosis (mg/kg)
<i>Isoniazid</i>	15	15	900 mg
<i>Rifampicin</i>	15	10	600 mg (900 mg) ¹
<i>Ethambutol</i>	²	50	2,5 g

¹ Bei einer Tagesdosis > 600 mg können bei intermittierender Anwendung ernste UAW (flu syndrome) auftreten.

² Nicht indiziert.

3.3.4 Chemoprophylaxe und Chemoprävention

Unter **Chemoprophylaxe** versteht man die vorbeugende Verabreichung von Antituberkulotika an Kontaktpersonen, die selbst nicht mit Tuberkulose infiziert sind und daher keine Tuberkulinreaktion aufweisen. In Europa besteht für die Durchführung einer Chemoprophylaxe in der Regel keine Indikation. Eine Ausnahme können HIV-positive Patienten sein, bei denen die Gefahr einer Primärinfektion mit nachfolgender Generalisation besteht.

Als **Chemoprävention** bezeichnet man die Gabe von Antituberkulotika bei Personen, die eine positive Tuberkulinreaktion aufweisen, aber nicht an Tuberkulose erkrankt sind. Da es sich hierbei nicht um die Behandlung einer Erkrankung handelt, sondern um eine vorbeugende Maßnahme, ist der hierfür öfter gebrauchte Terminus „Präventive Chemotherapie“ sachlich irreführend und sollte daher vermieden werden, stattdessen wird dies als latente tuberkulöse Infektion bezeichnet. Das lebenslange Risiko eines Patienten mit einer *M. tuberculosis*-Infektion an einer behandlungs-

bedürftigen Tuberkulose zu erkranken, ist 5–10%. Faktoren, die das Immunsystem beeinträchtigen, können dieses Risiko vergrößern. Um eine behandlungsbedürftige Tuberkulose zu verhindern, besteht die Möglichkeit einer präventiven medikamentösen Therapie. Das bevorzugte Regime in Deutschland ist die Gabe von *Isoniazid* über neun Monate. Alternativ können unter gewissen Voraussetzungen auch andere Medikamente eingesetzt werden, deren Toxizität und Wirksamkeit noch nicht abschließend beurteilt sind.

Die Diagnostik der derzeitigen Tuberkuloseinfektion beruht zurzeit auf dem Tuberkulinhauttest nach Mendel-Mantoux. Die Indikation zur Testung besteht allerdings aufgrund der Sensitivität und Spezifität des Testes sowie der geringen Prävalenz der Erkrankung in der hiesigen Bevölkerung nur bei Patienten mit erhöhtem Risiko an einer latenten tuberkulösen Infektion erkrankt zu sein. Die Indikation zur Therapie ist abhängig vom Risikoprofil des Patienten. Eine sorgfältige Abwägung des Nutzens sowie der Patientencompliance sollte erfolgen und setzt ein entsprechendes Therapiemonitoring voraus. Bei Personen über 50 Jahren, bei denen im Rahmen einer gezielten Tuberkulintestung ein Indurationsdurchmesser von 5 mm festgestellt wurde und eine behandlungsbedürftige Erkrankung an Tuberkulose ausgeschlossen werden konnte, ist die Indikation zur präventiven Therapie in der Regel in folgenden Situationen gegeben:

3

- Wohngemeinschaften oder ähnlich enger Kontakt während des infektiösen Zeitraumes des Indexfalls zu einer Person (Indexfall) mit behandlungsbedürftiger Lungentuberkulose, in deren Sputum oder Bronchialsekret säurefeste Stäbchen im mikroskopischem Direktpräparat nachgewiesen wurden.
- Radiologischer Nachweis narbiger Veränderungen im Lungenparenchym, die wahrscheinlich Residuen einer postprimären inaktiven Tuberkulose sind (außer verkalkten Hiluslymphknoten, verkalkten solitären Rundherden und Pleurakuppenschwielen) und die niemals antituberkulös behandelt wurden.
- Patienten nach Organtransplantation unter einer Immunsuppression.
- Patienten mit immunsuppressiver Therapie mit 15 mg Prednisolonäquivalent seit 1 Monat.
- HIV-positive Personen.
- Personen mit geplanter oder laufender Therapie mit Anti-TNF-alpha Antikörpern.

Bei Patienten, die älter als 50 Jahren sind, muss aufgrund des mit dem Lebensalter ansteigenden Risikos einer INH-Hepatitis oder anderen Nebenwirkungen vor der Durchführung einer präventiven Therapie zusätzlich eine individuelle Risikogewichtung erfolgen.

Bei Personen unter 50 Jahren, auf die die oben genannten Risikofaktoren nicht zutreffen und bei denen eine Tuberkulinhauttestkonversion erfolgt (Zunahme des Indurationsdurchmessers um 10 mm), ist die Indikation zu einer präventiven Therapie nur ausnahmsweise gegeben.

Bei Personen unter 50 Jahren mit einem gezielten positiven Tuberkulinhauttest > 10 mm kann eine Indikation zur präventiven Therapie bei folgenden Risikogruppen erwogen werden:

- Patienten mit einer schwerwiegenden Grunderkrankung wie Silikose, Diabetes mellitus, malignen Lymphomen, Leukämien oder Kopf-Hals-Karzinome.
- Bei Zustand nach Gastrektomie oder gastroilealem Bypass.
- i.v.-Drogenabhängigkeit.
- Berufliches Risiko.
- Enger Kontakt zu einem ausschließlich kulturell positiven Indexfall.

Bei Patienten ohne jeglichen Risikofaktor, die einen positiven Tuberkulinhauttest > 15 mm Durchmesser aufweisen, ist die Indikation zu präventiven Therapien nur in seltenen Einzelfällen gegeben.

Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit von gereinigtem Tuberkulin bis zum Frühjahr 2006 (Elispot) sind zurzeit verschiedene In-vitro-Tests zur Diagnostik der Tuberkulose auf dem Markt. Diese bieten eine Alternative zu dem Intrakutan-Test, sind jedoch wesentlich teurer und in ihrer Validität noch nicht abschließend beurteilt.

3.4 Chemotherapie der extrapulmonalen Tuberkulose

Die Chemotherapie der extrapulmonalen Tuberkulose erfolgt nach denselben Richtlinien wie die der Lungentuberkulose in Zusammenarbeit mit einem entsprechenden Organspezialisten. Ihre Dauer beträgt in der Regel sechs Monate (Ausnahme tuberkulöse Meningitis: zwölf Monate).

3.5 Antituberkulöse Therapie in der Schwangerschaft

Streptomycin ist während Schwangerschaft und Stillperiode wegen der nicht sicher auszuschließenden Möglichkeit einer irreversiblen Schädigung des N. statoacusticus beim Kind kontraindiziert. Eine erhöhte Neugeborenenfehlbildungsrate bei mit Antituberkulotika behandelten Frauen wurde bislang nicht beobachtet. Eine antituberkulöse Chemotherapie ist

keine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch. Das Risiko einer nicht ausreichenden oder fehlenden Behandlung bei an Tuberkulose erkrankten Schwangeren ist in jedem Fall wesentlich größer als das einer Keimschädigung durch Antituberkulotika (s. auch Kap. 60.2.9). Der Einsatz von *PZA* wird von einigen internationalen Organisationen und Experten empfohlen, die American Thoracic Society (ATS) hingegen lehnt die routinemäßige Anwendung in der Schwangerschaft aufgrund mangelnder Daten ab. Wird auf *PZA* verzichtet, ist eine verlängerte Therapiedauer zu berücksichtigen.

3.6 Chemotherapie bei eingeschränkter Nierenfunktion

INH und *RMP* werden in der üblichen Dosierung täglich verabreicht. *PZA*, *EMB* und *SM* werden intermittierend in konventioneller Dosierung gegeben. Bei dialysepflichtigen Patienten sollten die Antituberkulotika sechs Stunden vor Beginn der Dialyse verabreicht werden.

3

3.7 Chemotherapie bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei akuten Lebererkrankungen sind *INH*, *RMP* und *PZA* kontraindiziert. Bei chronischen Lebererkrankungen ist der Einsatz problematisch, am ehesten sollte versucht werden, *RMP* mit in die Therapie einzubeziehen. Darüber hinaus ist in dieser Situation die Verwendung des Reservemittels *Terizidon* zu erwägen.

3.8 Chemotherapie bei Resistenz gegen Antituberkulotika

In Deutschland fanden sich nach den Ergebnissen des Arbeitskreises Mykobakterien (2000) Resistenzen gegen *INH* in 7,5%, gegen *RMP* in 2,8%, gegen *SM* in 7,0%, gegen *EMB* in 2,2% und gegen *PZA* in 1,0% der untersuchten Wildstämme. Eine gleichzeitig vorhandene Resistenz gegen die beiden wichtigsten Mittel *INH* und *RMP* wird als Multiresistenz bezeichnet. Sie wurde in Deutschland bei 2,3% der Offentuberkulösen gefunden. Bei Patienten aus Hochprävalenzländern in Asien und Afrika

südlich der Sahara und den Staaten der russischen Föderation liegen sie zum Teil erheblich über diesen Werten. Am häufigsten ist dies bei Immigranten aus den Nachfolgestaaten der Sowjetunion der Fall. Hier fanden sich Resistenzen gegen *INH* bei 27,8%, *RMP* bei 9,0%, *SM* 31,1%, *EMB* 11,0% und *PZA* 5,3%. Nach Möglichkeit muss die Therapie dem Ergebnis der Resistenz- bzw. Empfindlichkeitstestung entsprechend erfolgen. Sie soll nur von Tuberkulose-Spezialisten festgelegt und überwacht werden. Bei Resistenz gegen *INH* und/oder *SM* wird eine Kombination von vier bis fünf Standardmitteln empfohlen, die auch *INH* und/oder *SM* enthalten kann, da bei Kombinationstherapie auch eine gewisse Wirksamkeit von Substanzen möglich ist, gegen die bei isolierter In-vitro-Testung eine Resistenz vorliegt. Das größte therapeutische Problem bieten Patienten mit Multiresistenz. Hier sind immer zunächst exakte Resistenzbestimmungen auch gegen Antituberkulotikakombinationen erforderlich. Die Therapie, die sich an diesen Kombinationen orientieren muss, besteht grundsätzlich in einer Vier- bis Fünffachkombination. Erfolg bei Multiresistenz versprechen Fluorchinolone (z. B. *Levofloxacin*) sowie *Clarithromycin* (diese Wirkstoffe sind jedoch noch nicht für die genannte Indikation zugelassen) in Kombination mit Reservemitteln wie *Amikacin*, *Terizidon*, *4-Aminosalicylsäure (PAS)* oder *Protionamid*.

Tabelle 3.3: Therapieregime bei Unverträglichkeit oder bekannter Resistenz gegen eine Standardsubstanz

Unverträglichkeit/ bekannte Resistenz	Initialphase (Kombination)	Dauer (Mon.)	Kontinuitätsphase (Kombination)	Dauer (Mon.)	Gesamtdauer (Mon.)
<i>Isoniazid</i>	<i>RMP, PZA, EMB, SM</i>	2	<i>RMP, EMB</i>	7–10	9–12 ¹
<i>Rifampicin</i>	<i>INH, PZA, EMB, SM</i>	2	<i>INH, EMB</i>	10–16	12–18 ¹
<i>Pyrazinamid</i>	<i>INH, RMP, EMB, (SM)</i>	2	<i>INH, RMP</i>	7	9
<i>Ethambutol</i>	<i>INH, RMP, PZA, (SM)</i>	2	<i>INH, RMP</i>	4	6
<i>Streptomycin</i>	<i>INH, RMP, PZA, (EMB)</i>	2	<i>INH, RMP</i>	4	6

¹ ggf. längere Therapiedauer, falls Resistenz bei Therapiebeginn nicht bekannt war

Tabelle 3.4: Therapiemöglichkeiten bei Mehrfachresistenzen

Resistenzen gegen	Wirkstoffe	Therapiedauer
<i>INH+SM</i>	<i>RMP, PZA, EMB, Amikacin</i>	12 Monate
<i>INH+RMP+/-SM</i>	<i>PZA, EMB, PTH, Fluorchinolon, Amikacin, Terizidon</i>	18–24 Monate
<i>INH+RMP+EMB+/-SM</i>	<i>PZA, PTH, Fluorchinolon, Amikacin, Terizidon, PAS</i>	Konversion + 24 Monate
<i>INH+RMP+PZA+/-SM</i>	<i>EMB, PTH, Fluorchinolon, Amikacin, Terizidon, PAS</i>	Konversion + 24 Monate
<i>INH+RMP+PZA+EMB/-SM</i>	<i>PTH, Fluorchinolon, Amikacin, Terizidon, PAS</i>	Konversion + 24 Monate

3 3.9 Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung

Tabelle 3.5: DDD-Kosten im Jahr 2004 (Quelle: GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO))

Wirkstoff	DDD-Kosten (Euro)
Antituberkulotika	
<i>Isoniazid (Kombinationen)</i>	0,32
<i>Rifampicin</i>	2,89
<i>Pyrazinamid</i>	1,26
<i>Ethambutol</i>	1,24

