

## » Tuberkulose in Deutschland ab 2001

S. Ewig

Medizinische Universitäts-Poliklinik, Bonn

Die Tuberkulose stellt im globalen Maßstab immer noch ein großes Problem dar. Etwa jeder dritte Bewohner der Erde ist mit *Mycobacterium tuberculosis* infiziert. Zur Zeit wird mit ca. 8–10 Millionen Neuerkrankungen an Tuberkulose und ca. 3,5 Millionen an Tuberkulose Verstorbenen pro Jahr gerechnet. Grund zur Besorgnis ist die weiter steigende Gesamtinzidenz der Tuberkulose. Besonders beunruhigend ist die Lage in Afrika (Sub-Sahara), Südostasien und in einigen osteuropäischen Staaten und in Ländern der ehemaligen Sowjetunion.

Die Situation in Deutschland ist demgegenüber weiterhin noch als günstig einzustufen. Im Jahre 1999 wurden erstmals weniger als 10 000 neue Erkrankungsfälle gemeldet ( $n = 9974$ , entsprechend einer Inzidenz von 12,1 auf 100 000 Einwohner pro Jahr). Auf der anderen Seite ist allerdings eine kontinuierliche Zunahme der Resistenz gegenüber Erstrangsalts auch Reservemedikamenten zu verzeichnen. Die INH-Resistenz beträgt aktuell ca. 6%, die RMP-Resistenz 2% und die INH/RMP-Resistenz 2%. Die Rate jeglicher Resistenz liegt bei 9,4%. Die Zunahme resistenter Stämme ist insbesondere auf die erhebliche Zunahme der Resistenzraten bei Patienten aus osteuropäischen Ländern zurückzuführen [1].

Somit stellt sich das Problem der Tuberkulose in Deutschland so dar, dass

1. aufgrund abnehmender Inzidenz die Erfahrung der behandelnden Ärzte mit dieser Erkrankung stetig abnimmt,
2. zunehmend mit Fällen gerechnet werden muss, die aufgrund einer Resistenz einer Therapie außerhalb des Standard-Schemas bedürfen.

Abnehmende klinische Erfahrung und zunehmende Ansprüche an ein Spezialwissen in der Behandlung der Tuberkulose können sich somit zu einem Risikofaktor für eine inadäquate Therapie ergänzen. Inadäquate Therapien wiederum stellen zusammen mit zunehmenden Migrationsströmen aus Ländern mit hoher Tuberkulose- bzw. MDR-Tuberkulose-Prävalenz die Grundlage für die weitere Ausbreitung resistenter Stämme in Deutschland dar. Diese aber könnte die bisherigen Erfolge auf dem Wege der Elimination der Tuberkulose in Deutschland ernsthaft gefährden.

Die neuen Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose, die in diesem Heft der Pneumologie publiziert werden, tragen dieser Situation in vorbildlicher Weise Rechnung [2]. Es handelt sich um einen Text, der ein zusammenhängendes Bild der Therapieprinzipien und der Durchführung der Therapie der pulmonalen und extrapulmonalen Tuberkulose ergibt und dem Maßgaben zum Vorgehen bei allen wichtigen unerwünschten Wirkungen und Komplikationen zu entnehmen sind. Diese Richtlinien ergeben somit sowohl eine Handlungsbegründung wie auch eine Handlungsanleitung auf dem Boden der vorhandenen Evidenz aus der Literatur sowie der klinischen Erfahrung ausgewiesener Experten.

Diese neuen Richtlinien lösen die DZK-Richtlinien aus dem Jahre 1995 ab [3]. Der wichtigste Unterschied zwischen beiden besteht in der Etablierung der Vierfachtherapie als Regelfall, der gegenüber die Dreifachtherapie (unter Einschluss von PZA) die Ausnahme darstellt. Dies war in den alten Richtlinien tendenziell umgekehrt. Diese Wendung entspricht den Empfehlungen der ERS Task Force, der WHO und der IUATLD [4]. Standardschema ist demnach jetzt das initiale Vierfachschemata (INH, RMP, PZA, EMB oder SM) über zwei Monate, gefolgt von einer Zweifachtherapie über weitere vier Monate (INH, RMP). Eine initiale Dreifachtherapie (INH, RMP, PZA) kommt als Ausnahme bei Kindern und bei pauzibazillären Tuberkulosen ohne Risikofaktoren für eine Resistenz in Betracht. Die Vierfachtherapie als Regelfall begründet sich durch die Zunahme der Resistenzraten speziell gegenüber INH. Eine Dreifachtherapie würde bei bestehender INH-Resistenz aufgrund der Unwirksamkeit des PZA im nicht-sauren Milieu de facto eine RMP-Monotherapie zur Folge haben. Diese Monotherapie aber birgt das große Risiko der Entwicklung einer RMP-Resistenz unter Therapie.

Die Therapie der extrapulmonalen Tuberkulosen wird wesentlich detaillierter als in den Richtlinien von 1995 abgehandelt. Darüber hinaus hat das Aufkommen der antiviralen Therapie der HIV-Infektion (HAART) eine umfassende Neuformulierung der Therapie der Tuberkulose bei HIV-Infektion erforderlich gemacht. Aufgrund der zunehmenden Bedeutung sind auch die Prinzipien der Therapie der resistenten bzw. MDR-Tuberkulose ausführlich abgehandelt. In den jetzigen DZK-Richtlinien finden sich allerdings keine Angaben zur Therapie der bereits vorbehandelten Tuberkulose, während die ERS Task Force keine Angaben zur Therapie der MDR-Tuberkulose macht. Die Chemoprävention der Tuberkulose wird in den DZK-Richtlinien ebenfalls nicht thematisiert, da

diese Gegenstand von Empfehlungen ist, die zur Zeit separat erarbeitet werden.

Die Bewertung der fixen Medikamentenkombination fällt in den DZK-Empfehlungen eher zurückhaltend aus als eine mögliche, wahrscheinlich gleichwertige Darreichungsform, während die WHO und IUATLD den Einsatz solcher fixer Kombinationen nachdrücklich befürwortet. Zumindest unter Zugrundelegung der in Deutschland erhältlichen fixen Kombinationen sind die Einspareffekte an der Zahl der einzunehmenden Medikamente als gering einzustufen, während die nachteiligen Effekte einer nicht vollständigen Einnahme aller Medikamente sich in beiden Fällen angleichen dürften.

Die Empfehlungen hinsichtlich des Vorgehens bei nachweisbarer Hepatotoxizität (ohne Symptome einer akuten Hepatitis bzw. Leberfunktionseinschränkungen) bleiben recht uneinheitlich. Während die alten DZK-Richtlinien bereits bei einem Anstieg der Transaminasen um das Dreifache eine Überprüfung der Therapie vorsahen, gehen die jetzigen Richtlinien davon aus, dass die Therapie auch bei Transaminasen-Erhöhungen bis zum Fünffachen des Normwertes fortgesetzt werden kann. Die Empfehlungen zur Wiedereinführung der antituberkulotischen Substanzen folgt denjenigen der British Thoracic Society (BTS) [5]. Andere Autoren haben demgegenüber empfohlen, bei einem Anstieg der Transaminasen über dem Dreifachen der Norm zunächst INH abzusetzen; im Falle einer anschließenden Normalisierung der Werte kann es dann wieder eingesetzt werden, andernfalls sollen auch die anderen potenziell hepatotoxischen Antituberkulotika abgesetzt werden [6]. Diese Empfehlung kann durch eine Induktion einiger P-450-Enzyme durch RMP begründet werden, die in der Initialphase zu einem vermehrten Anfall toxischer Metabolite des INH führen, während sich dieser Effekt nach Autoinduktion des RMP-Metabolismus wieder aufhebt [7]. Dieses Vorgehen hat sich in Bonn zu Zeiten einer Dreifachtherapie ohne PZA bewährt. Ob dieses auch in Kombinations-therapien unter Einschluss von PZA Anwendung finden kann, ist ungeklärt [8]. Aus unserer Sicht sind zu diesem praktisch wichtigen Thema weitere Untersuchungen angezeigt.

Insgesamt erscheint die Therapie der Tuberkulose heute vielfach komplex. Die Folgen einer inadäquaten Therapie sind sowohl für den erkrankten Patienten als auch potenziell für die Gemeinschaft sehr ernst. Aus diesem Grund gehört die Therapie der Tuberkulose in die Hände der oder des mit dieser Erkrankung Erfahrenen. Dies wird unverändert in der Regel die Pneumologin oder der Pneumologe sein.

## Literatur

- <sup>1</sup> Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK). 26. Informationsbericht. Mainz: pmi, 2000
- <sup>2</sup> Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK). Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. Pneumologie 2001; 55: 494–511
- <sup>3</sup> Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK). Richtlinien zur Chemotherapie der Tuberkulose. Pneumologie 1995; 49: 217–225
- <sup>4</sup> ERS Task force. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PDO, Zellweger JP, Grzemska M, Mihaescu T, Clancy L, Casali L.

Tuberculosis management in Europe. Eur Respir J 1999; 14: 978–992

- <sup>5</sup> BTS – Joint tuberculosis committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998; 53: 536–548
- <sup>6</sup> Thompson NP, Caplin E, Hamilton MI, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK, McIntyre N. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. Eur Respir J 1995; 8: 1384–1388
- <sup>7</sup> Musch E, Eichelbaum M, Wang JK, von Sassen W, Castro-Parra M, Dengler HJ. Die Häufigkeit hepatotoxischer Nebenwirkungen der tuberkulostatischen Kombinationstherapie (INH, RMP, EMB) in Abhängigkeit vom Acetyliererphänotyp. Klein Wschr 1982; 60: 513–519
- <sup>8</sup> Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. Eur Respir J 1996; 9: 2026–2030

Priv.-Doz. Dr. med. S. Ewig

Medizinische Universitäts-Poliklinik Bonn  
Wilhelmstraße 35  
53111 Bonn

E-mail: Santiago.ewig@ukb.uni-bonn.de