

» Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter

Allgemeines

Die Tuberkulose (Erkrankungen verursacht durch Erreger des *M. tuberculosis*-Komplex: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. microti*) ist heute erfolgreich behandelbar, sofern rechtzeitig entdeckt und richtig therapiert. Zu den Voraussetzungen für eine erfolgreiche Behandlung gehört die ärztliche Führung und Begleitung des Patienten während des gesamten Behandlungszeitraumes. Dies umfasst vor allem die wiederholte Beratung des Patienten, die therapiebegleitende Diagnostik und die Überwachung der Therapieadhärenz. Die Behandlung einer Tuberkulose sollte daher ausschließlich von Ärztinnen oder Ärzten durchgeführt werden, die Erfahrung mit dieser Infektionskrankheit haben [63]. Die Einleitung einer antituberkulösen Therapie muss nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) dem zuständigen Gesundheitsamt umgehend innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden (ebenso wie der Tod an Tuberkulose oder der Behandlungsabbruch durch den Patienten) [46]. Die Gesundheitsämter sorgen für die Sicherstellung der Behandlung in Problemfällen, leiten die Umgebungsuntersuchungen ein und führen die Infektionsstatistiken. Die Chemoprävention der Tuberkulose wird in diesen Richtlinien nicht abgehandelt, sie ist Gegenstand separater Empfehlungen, die zur Zeit erarbeitet werden.

Indikationen zur stationären Behandlung sind in Tab. 1 aufgeführt [33], ansonsten kann die Therapie ambulant erfolgen. Von entscheidender Bedeutung für den Erfolg der antituberkulösen Therapie ist die umfassende Aufklärung des Patienten über die Erkrankung, die Therapieprinzipien und mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Medikamente

Für die Therapie der Tuberkulose stehen so genannte Erst- oder Standard-Medikamente zur Verfügung, zu denen das Isoniazid (INH, international: H), Rifampicin (RMP, international: R), Pyrazinamid (PZA, international Z), Ethambutol (EMB, international: E) und Streptomycin (SM, international: S) gehören [49,41] (Tab. 2, 3). Die Tab. 4–6 enthalten Angaben zur Dosierung bei Erwachsenen und Kindern. Wichtige pharmakokinetische und mikrobiologische Daten der Standardsubstanzen zeigt die Tab. 7.

Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)

T. Schaberg, Rotenburg (federführend)
M. Forßbohm, Wiesbaden, B. Hauer, Berlin,
D. Kirsten, Großhansdorf, R. Kropp, Fulda,
R. Loddenkemper, Berlin, K. Magdorf, Berlin,
H. Rieder, Kirchhildach (Schweiz), D. Sagebiel, Berlin,
R. Urbanczik, Schömberg-Schwarzberg

Tab. 1 Indikationen für die stationäre Aufnahme/Behandlung bei Tuberkulose (modifiziert nach [33])

- 1) Schweregrad der Tuberkulose
 - Ausdehnung und Infektiosität (mikroskopisch positiv)
 - Symptome und Komplikationen
- 2) schwere Grund-/Begleitkrankheiten
- 3) Therapieprobleme
 - Verdacht auf Mehrfachresistenz (Vorbehandlung, Herkunftsland, Ansteckungsquelle)
 - schwer wiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- 4) mangelnde Mitarbeit (Adhärenz)
 - Alkoholkrankheit
 - schlechte soziale Verhältnisse
- 5) ambulant nicht klärbare Diagnose

Isoniazid

INH wirkt stark bakterizid auf proliferierende, intra- und extrazellulär gelegene Tuberkulosebakterien. Das Medikament wird fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, diffundiert schnell in Gewebe und Körperflüssigkeiten und passiert die Blut-Hirn-Schranke. Es tritt in den fetalen Kreislauf und in die Muttermilch über. Eine parenterale Gabe ist möglich. Die hepatische Metabolisierung erfolgt mittels des Enzyms Acetyltransferase (es wird in genetisch determinierte „Langsam-“ und „Schnellacetylierer“ unterschieden, dies ist bei täglicher Gabe ohne klinische Bedeutung), die Elimination ist überwiegend renal (Tab. 7). Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine periphere Neuropathie und in der Gravidität wird die zusätzliche Gabe von Pyridoxin empfohlen. Die Verträglichkeit ist in der Regel gut; unerwünschte Arzneimittelwirkungen s. Tab. 8, Arzneimittelinteraktionen s. Tab. 9. Absolute Kontraindikationen: INH-Allergie, akute Hepatitis, Störungen der Hämostase und Hämatopoese; relative Kontraindikationen: zerebrale Anfallsleiden, Psychosen, periphere Neuropathien.

Rifampicin

RMP wirkt intra- und extrazellulär bakterizid und sterilisierend auf Mykobakterien. Es besteht eine breite Kreuzresistenz gegen Rifabutin (bei Rifabutin-Resistenz besteht auch eine Resistenz gegen RMP; bei RMP-Resistenz kann Rifabutin noch wirksam sein). RMP wird fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und diffundiert schnell in Gewebe und Körperflüssigkeiten mit mäßiger Penetration der Blut-Hirn-

Substanz/ Freiname	In Deutschland verfügbar seit	Abkürzungen national	Abkürzungen international	Handelsnamen
Isoniazid	1952	INH	H	Isozid, Isozid comp. (+ Vit. B ₆), tebesium (+ Vit. B ₆)
Rifampicin	1966	RMP	R	Eremfat, Rifa, Rifampicin-Hefa
Pyrazinamid	1952	PZA	Z	Pyrafat, Pyrazinamid „Lederle“, PZA-Hefa
Ethambutol	1961	EMB	E	EMB-Fatol, EMB-Hefa, Myambutol
Streptomycin	Ende der 40er Jahre	SM	S	Strepto-Fatol, Streptomycin „Grünenthal“

Tab. 2 Übersicht über die antituberkulösen Erstrangmedikamente (nach [93])**Tab. 3** Übersicht über Kombinationspräparate (nach [93])

Substanzen	Handelsname
Isoniazid + Rifampicin	Iso-Eremfat, Rifinah
Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamid	Rifater
Isoniazid + Ethambutol	EMB-INH, Myambutol-INH

Tab. 4 Erstrang- oder Standardmedikamente (Erwachsene): tägliche Gabe der Medikamente

Substanz	Dosis (mg/kg KG)	Dosisbereich (mg/kg KG)	Minimal- und Maximal-Dosis (mg)
Isoniazid	5	4–6	200 – 300
Rifampicin	10	8–12	450–600
Pyrazinamid	25	20–30	1500–2500
Ethambutol	20–25 (15)*	15–25	800 – 2000
Streptomycin	15	12–18	600 – 1000

* In den USA wird eine Dosisreduktion von 25 mg/kg KG auf 15 mg/kg KG nach acht Wochen empfohlen. In Großbritannien und in den Empfehlungen der WHO und der IUATLD ist die Standarddosis 15 mg/kg KG

Schranke sowie Übertritt in den fetalen Kreislauf und in die Muttermilch. Eine parenterale Gabe ist möglich. RMP wird hepatisch metabolisiert und biliär eliminiert (Tab. 7). Die Toxizität ist gering, unerwünschte Arzneimittelwirkungen s. Tab. 8. Es sind vielfältige Wechselwirkungen durch Induktion mikrosomaler Enzyme der Leber, insbesondere des Zytochrom-P-450-Komplexes, zu beachten (Tab. 9). Absolute Kontraindikationen: RMP-Allergie, akute Hepatitis, Gallengangsobstruktion; relative Kontraindikationen: Leberfunktionsstörungen.

Pyrazinamid

PZA wirkt im sauren Milieu intra- und extrazellulär bakterizid und sterilisierend gegen *M. tuberculosis*. *M. bovis* ist immer gegen PZA resistent. PZA wird fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, es diffundiert schnell in Gewebe und Körperflüssigkeiten mit guter Penetration der Blut-Hirn-Schranke. Ob PZA in den fetalen Kreislauf und in die Muttermilch übertritt, ist nicht bekannt. Die Metabolisierung

Tab. 5 Erstrang- oder Standardmedikamente (Erwachsene): Intermittierende Gabe der Medikamente (nur in der Kontinuitätsphase und wenn tägliche Gabe nicht realisierbar)

Substanz	intermittierende Dosis/ (Dosisbereiche) (3×/Woche) (mg/kg KG)	intermittierende Dosis/ (Dosisbereiche) (2×/Woche) (mg/kg KG)	maximale Tagesdosis in mg
Isoniazid	10–15 (8–15)	15 (13–17)	900
Rifampicin	10 (8–12)	10 (8–12)	600(–900*)
Pyrazinamid	35 (30–40)	50 (40–60)	2500/3500
Ethambutol	30 (25–35)	45 (40–50)	2500
Streptomycin	15 (12–18)	15 (12–18)	1000

* Bei einer Tagesdosis, die 600 mg übersteigt, können bei intermittierender Anwendung häufiger ernste unerwünschte Arzneimittelwirkungen („flu-like“-Syndrom) vorkommen

erfolgt vorwiegend hepatisch, die Elimination renal (Tab. 7). Die Verträglichkeit ist relativ gut, unerwünschte Arzneimittelwirkungen s. Tab. 8, Arzneimittelinteraktionen s. Tab. 9. Kontraindikationen: PZA-Allergie, akute Hepatitis, schwere Leberfunktionsstörungen, Niereninsuffizienz, Arthritis urica.

Ethambutol

EMB wirkt gegen *M. tuberculosis* intra- und extrazellulär bakteriostatisch, bei höherer Dosis (intermittierende Gabe) wird ein bakterizider Effekt diskutiert. EMB wird gut (zu ca. 80–85%) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, es findet eine verhältnismäßig gute Diffusion in Gewebe und Körperflüssigkeiten statt. Eine Penetration der Blut-Hirn-Schranke ist nur bei entzündeten Meningen gegeben. EMB tritt in den fetalen Kreislauf über, das Ausmaß des Übertritts in die Muttermilch ist nicht bekannt. Geringe hepatische Metabolisierung und überwiegend renale Elimination (Tab. 7). Die Verträglichkeit ist relativ gut, unerwünschte Arzneimittelwirkungen s. Tab. 8, Arzneimittelinteraktionen s. Tab. 9.

Tab. 6 Erstrang- oder Standardmedikamente (Kinder)

Substanz	Dosis (mg/m ² KOF)	Höchstdosis (mg)	intermittierende Dosis [§] (3×/Woche) (mg/kg KG)
Isoniazid	200	300	15
Rifampicin	350	600	15
Pyrazinamid	30 mg/kg KG	1500	50
Ethambutol*	850	1600	30
Streptomycin	20 mg/kg KG	750	20

§ nur in der Kontinuitätsphase und wenn tägliche Gabe nicht realisierbar
*Kontrolle des Sehvermögens vorausgesetzt

Tab. 7 Pharmakokinetische Daten der Standardmedikamente

	Dosis/70 kg	t _{1/2} (h) ¹	C _{max} (mg/l) ²	Metabolismus	Elimination
INH	300	1–1,5* 2,5–4 [§]	2,9* 4,5 [§]	Leber	renal
RMP	600	3	10	Leber	biliär
PZA	2000	8	40	Leber	renal
EMB	1600	4	3–6	Leber: gering	renal
SM	1000	3	40	?	renal

* Schnell-Acetylierer; § Langsam-Acetylierer
¹t_{1/2}: Serumhalbwertszeit nach oraler Gabe
²C_{max}: maximale Serumkonzentration nach oraler Gabe

Kontraindikationen: EMB-Allergie, vorbestehende schwerwiegende Augenerkrankungen (z.B. Vorschädigung des Nervus opticus, diabetische Retinopathie, Katarakt), Unvermögen, über Sehstörungen zu berichten (z.B. hohes Alter, Kleinkinder), schwere Nierenfunktionsstörungen.

Streptomycin

SM wirkt bakterizid, besonders gegen extrazellulär proliferierende Erreger. Es besteht eine partielle Kreuzresistenz mit anderen Aminoglykosiden. SM muss parenteral verabreicht werden, es diffundiert mäßig gut in Gewebe und Körperflüssigkeiten und penetriert die Blut-Hirn-Schranke nur bei entzündeten Meningen in ausreichendem Maße. Es findet ein Übertritt in den fetalen Kreislauf und in die Muttermilch statt. Überwiegend renale Elimination der unveränderten Substanz. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen s. Tab. 8, Arzneimittelinteraktionen s. Tab. 9. Die früher übliche Angabe einer kumulativen Höchstdosis von (30–)60 g wird von internationalen Gremien nicht mehr vertreten. Unter der Voraussetzung, dass die kumulative Toxizität von Streptomycin berücksichtigt wird und entsprechend engmaschige Kontrollen stattfinden, kann diese Grenze im Bedarfsfall durchaus überschritten werden [47]. Die Gabe weiterer potenziell oto- oder nephrotoxischer Substanzen (z.B. Cephalosporine, Amphotericin B, Colistin, Ciclosporin, Cisplatin, Schleifendiuretika, Methoxyfluran) ist zu vermeiden, die Gefahr einer neuromuskulären Blockade kann durch Gabe von Halothan und curareartigen Muskelrelaxanzien (Anästhesie) verstärkt werden. Kontraindikationen: SM-Allergie, Gravidität, schwere Nierenfunktionsstörungen, Kochlearis- oder Vestibularis-Schädigungen, Myasthenia gravis.

Tab. 8 Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Standardmedikamente

Substanz	häufig	selten	sehr selten
Isoniazid	Transaminasenerhöhung Akne	Hepatitis kutane UAW Polyneuropathie	Krampfanfälle, Vertigo, Optikus-Neuritis, Bewusstseinsstörungen, hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose, Lupus-Reaktion, Arthralgien Gynäkomastie
Rifampicin	Transaminasenerhöhung Cholestase Rotfärbung von Körperflüssigkeiten (Kontaktlinsen)	Hepatitis kutane UAW Übelkeit Thrombopenie Fieber „Flu-like“-Syndrom	Anaphylaxie, hämolytische Anämie, akutes Nierenversagen, Wirkungen auf zentrales u. peripheres Nervensystem (Müdigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Vertigo, Ataxie, Verwirrtheit, Adynamie, Sehstörungen)
Pyrazinamid	Transaminasenerhöhung Übelkeit, Erbrechen Flush-Syndrom Myopathie Arthralgie Hyperurikämie	Hepatitis kutane UAW	Gicht, Photosensibilisierung, sideroblastische Anämie
Ethambutol		retrobulbäre Neuritis Arthralgie Hyperurikämie	kutane UAW Transaminasenerhöhung Polyneuropathie
Streptomycin		Gleichgewichtsstörungen Tinnitus Hörverlust kutane UAW	Nierenfunktionseinschränkung, Agranulozytose, aplastische Anämie; Anaphylaxie, neuromuskuläre Blockade, Atemdepression, Parästhesien, Dermatitis exfoliativa, Kontaktallergie (Pflegepersonal)

Substanz	Spiegel erhöht durch	Spiegel gesenkt durch	erhöht den Serumspiegel von	senkt den Serumspiegel von
Isoniazid	Prednisolon Protionamid		Phenytoin Carbamazepin Cumarinen Diazepam Protionamid	Enfluranen Azolen
Rifampicin	Cotrimoxazol	PAS Ketoconazol		Cumarinen Azolen Sulphonylharnstoffen oralen Kontrazeptiva Glukokortikoiden Diazepam Phenytoin Theophyllin Digoxin Digitoxin Methadon Protease-Inhibitoren Ciclosporin
Ethambutol		Antazida		

Tab. 9 Arzneimittelinteraktionen der Standardsubstanzen

Substanz	Standarddosis (mg)	mg/kg [†]	Maximaldosis (mg)
Protionamid (PTH) ² (ohne INH) (mit INH)	1 × 1000 po ⁴ 1 × 500 po ⁴	15 ³ 7,5 ³	1500 ⁴
Amikacin *	1 × 1000 i. v.	15–20 ³	1000
Kanamycin*	1 × 1000 i. v.	15–20 [§]	1000
Capreomycin #	1 × 1000 i. v./i. m.	20 ³	1000
Terizidon (Cycloserin)	3 × 250 po	12–15 [§]	4 × 250
Ofloxacin ²	2 × 400 po	10 [§]	800
Levofloxacin ²	1 × 500–750 po	nv	750
Ciprofloxacin ² (<50 kg) (≥50 kg)	2 × 500 po 2 × 750 po	20 [§] 20 [§]	1500
Sparfloxacin	1 × 200–300 po	nv	400
Moxifloxacin	1 × 400	nv	nv
Rifabutin	1 × 300 po ¹	5 [§]	450
Paraaminosalicylsäure (PAS)	1 × 12.000 i. v.	200 ³	16.000 i. v.
Thioacetazon	1 × 150 po	2–2,5 [§]	150
Clofazimin	1 × 300 po	nv	300

Tab. 10 Zweit- oder Reservemedikamente (Erwachsene)

[§] Für Kinder liegen keine ausreichenden Daten zur Dosierung vor. Die Dosen müssen approximativ ermittelt werden

* keine Kreuzresistenz zu Streptomycin

keine Kreuzresistenz zu Streptomycin und Amikacin

[†] lediglich orientierende Angabe

¹ in Kombination mit Indinavir 150 mg/Tag

nv: nicht verfügbar

² kann prinzipiell auch i. v. verabreicht werden (weiteres siehe Herstellerhinweise)

³ auch im Kindesalter gleiche Dosierung

⁴ ggf. Dosiserteilung wegen Verträglichkeit

Fixe Medikamentenkombinationen

Die Standardmedikamente INH, RMP und PZA, INH und RMP sowie INH und EMB stehen auch als fixe Medikamentenkombinationen (H+R+Z, H+R, H+E) zur Verfügung (Tab. 3) [93, 101].

In diesen Verabreichungsformen sind in jeder einzelnen Tablette mehrere Medikamente in unterschiedlicher Dosis enthalten. Dabei ist die Bioverfügbarkeit der einzelnen Medikamente in den in Deutschland zur Verfügung stehenden Präparaten gewährleistet [2]. Der Einsatz fixer Kombinationen

Tab. 11 Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Reservestoffen

Substanz	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Amikacin	wie Streptomycin
Capreomycin	wie Streptomycin
Protionamid	gastrointestinale Unverträglichkeit Hepatitis Leukopenie kutane UAW
Terizidon/Cycloserin	Psychosen Depressionen (Suizidgefahr) Neurotoxizität gastrointestinale Unverträglichkeit
Ciprofloxacin	gastrointestinale Unverträglichkeit Unruhe Psychosen Achillessehnenruptur
Ofloxacin	gastrointestinale Unverträglichkeit Unruhe Psychosen Achillessehnenruptur
Levofloxacin	gastrointestinale Unverträglichkeit Unruhe Psychosen Achillessehnenruptur
Sparfloxacin	Phototoxizität Unruhe Achillessehnenruptur QT-Zeit-Verlängerung
Rifabutin	Uveitis Hepatitis Transaminasenerhöhung Leukopenie Thrombopenie Rotfärbung von Körperflüssigkeiten (Kontaktlinsen)
Thioacetazon	Schwindel toxische Epidermolyse (kontraindiziert bei HIV-Infektion)
Clofazimin	Rotfärbung der Haut Übelkeit Schwindel
PAS	Exantheme Fieber Hepatitis Ödeme

kann daher trotz begrenzter Datenlage und nicht einheitlich positiver Resultate hinsichtlich ihrer Effektivität erfolgen [101,111], zumal auch Empfehlungen zu ihrem Einsatz von der WHO (World Health Organization), der IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) und verschiedenen Fachgesellschaften vorliegen [5,49,60]. Vorteile der fixen Kombinationen können in der Verbesserung der Compliance und der Vermeidung einer Monotherapie gesehen werden [79].

Reservemedikamente

Daneben gibt es so genannte Zweit- oder Reservemedikamente, die bei Resistenzen oder Unverträglichkeiten zum Einsatz kommen (Tab. 10 u. 11). Hierzu gehören unter anderem Protionamid, Amikacin, Capreomycin, Kanamycin, Terizidon, Cycloserin, Fluorchinolone (Ofloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin), Rifabutin, Paraaminosalizylsäure und Thioacetazon [9,11,29,48,55,61,62,77]. Von begrenztem Wert können darüber hinaus bei komplexen Resistenzformen noch Clofazimin und Amoxicillin/Clavulansäure sein [82]. In den USA als unspezifisches Antibiotikum zugelassen ist noch die Substanz Linezolid (Zyvox), die zu den Oxazolidinonen gehört. Zur Zeit in der Erprobung sind Rifapentin und Rifalazil, zwei Rifampinderivate. Nicht alle Präparate sind in Deutschland im Handel, sie können jedoch über internationale Apotheken beschafft werden.

Kombinationstherapie

Die Behandlung der Tuberkulose erfolgt ausschließlich mit einer Medikamentenkombination [10,44,89]. Die Begründung hierfür ergibt sich aus zwei Tatsachen. Zum einen kommt *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*-Komplex) innerhalb der tuberkulösen Läsionen in biologisch sehr verschiedenen Populationen vor [72,75]. So befinden sich innerhalb einer Kaverne bei hohen Sauerstoffpartialdrücken und neutralen pH-Werten rasch wachsende *M. tuberculosis*-Komplex Populationen, auf die besonders INH und, wenn auch in etwas geringerem Ausmaß, RMP einen bakteriziden Effekt haben.

Innerhalb der nekrotisch-pneumonischen Läsionen finden sich langsam proliferierende *M. tuberculosis*-Komplex-Populationen bei sauren pH-Werten und niedrigen Sauerstoffpartialdrücken, auf die besonders PZA und RMP bakterizid wirken. In den fibrotischen Herden hingegen werden Bakterienpopulationen gefunden, die einen minimalen („burst of metabolism“) Stoffwechsel aufweisen oder vollkommen ruhen. Auf Erreger ohne nachweisbaren Stoffwechsel wirkt kein antituberkulös wirksames Medikament. Diese Erreger können lediglich während ihrer kurzen metabolisch aktiven Phasen angegriffen werden. In diesen Populationen hat vor allem Rifampicin einen sterilisierenden Effekt.

Streptomycin wirkt deutlich schwächer bakterizid, und Ethambutol hat nahezu ausschließlich bakteriostatische und resistenzvermindernde Eigenschaften [9,72]. Beide Medikamente haben keine relevante Wirkung auf langsam proliferierende Erreger oder „persistenter“ [9].

Ein etwas differentes Konzept zur Abschätzung der antimykobakteriellen Wirkung geht auf Mitchison zurück [75,72]. Hier wird zwischen dem „frühen bakterizidem Effekt“, dem „sterilisierenden Effekt“ und der „Fähigkeit zur Verhinderung der Resistenzentstehung“ unterschieden. Die Substanz mit der höchsten frühen Bakterizidie ist Isoniazid [59], während Rifampicin sowohl den besten Effekt auf Erreger mit niedrigem Metabolismus hat (sterilisierender Effekt) [34] als auch die größte Potenz, Resistenzentstehung zu vermeiden [75]. Theoretisch und experimentell bisher nicht eindeutig geklärt ist hingegen die Fähigkeit von Pyrazinamid,

die Zahl der Rezidive nach einer Kurzzeittherapie zu senken [74].

Der zweite Grund für die Kombinationsbehandlung liegt in dem Bemühen, Resistenzen zu vermeiden oder bei vorhandenen Resistenzen die Entwicklung weiterer Resistenzen zu verhindern. Dies ist stets notwendig, da sich in jeder Population von *M. tuberculosis*-Komplex spontan mutierte resistente Erreger befinden, die bei inadäquater Therapie selektioniert würden [22,67,73,80]. Dabei ist die stochastische Frequenz spontan resistenter Mutanten für die einzelnen Medikamente durchaus unterschiedlich [27]. So kann man eine spontane Resistenz gegen INH in jeweils einem von 10^7 – 10^8 Erregern, gegenüber RMP in einem von 10^9 – 10^{10} Erregern und gegenüber EMB und SM in einem von 10^7 Erregern erwarten [27,116]. Für PZA wird die Mutationsfrequenz auf $1:10^6$ geschätzt [116].

Aus den oben angeführten Gründen ergibt sich innerhalb der Erstrangmedikamente eine Gewichtung der einzelnen Substanzen. Danach sind INH und RMP die wichtigsten bakteriziden und resistenzvermeidenden Medikamente, deren besondere Bedeutung in der raschen Dezimierung der am Beginn der Erkrankung vorhandenen großen Erregermenge liegt [59,103], wohingegen RMP und PZA die wichtigsten sterilisierenden Medikamente sind, die entscheidende Bedeutung für die endgültige Elimination der Bakterien und somit für den langfristigen Therapieerfolg haben [10]. In der Summe ist also davon auszugehen, dass die Kombination der genannten Substanzen zu einer synergistischen und nicht nur additiven Wirkungsverstärkung führt [24].

Therapieprinzipien

Zwischen 1970 und 1995 sind in einer großen Zahl von kontrollierten Studien Therapieprinzipien entwickelt worden, die bei einem maximalen Therapieerfolg am Ende der Behandlung (> 95%) eine minimale Rezidivrate (< 5%) innerhalb von 5 Jahren nach Ende der Behandlung garantieren [13,14,38,44,102,105]. Als Standardtherapie bei Nichtimmunsupprimierten ist die sechsmonatige Therapie anzusehen, bei der in den ersten zwei Monaten (Initialphase) INH, RMP, PZA und EMB oder SM und in den folgenden vier Monaten (Kontinuitätsphase) INH und RMP gegeben werden (Tab. 12). Bei vollständig sensiblen Bakterien ist die Gabe der Medikamente INH, RMP und PZA in den ersten zwei Monaten ausreichend, da der zusätzliche Einsatz einer vierten Substanz (EMB oder SM) in der Initialphase vermutlich nur bei einer Resistenz gegenüber einem der eingesetzten Medikamente eine Rolle spielt [73,76,99]. Die Dosierung der Medikamente erfolgt bei Erwachsenen in der Regel bezogen auf das Körpergewicht, jedoch sind Höchstdosen zu beachten (Tab. 4 u. 5). Die Dosierung bei Kindern (< 15 Jahren) erfolgt überwiegend nach der Körperoberfläche (Tab. 6).

Bis auf wenige Ausnahmen bei den Reservemedikamenten werden alle Medikamente zusammen einmal täglich morgens gegeben, da sie nur so synergistisch oder additiv wirken können. Hinsichtlich der Dosierungsintervalle gibt es für die Standardtherapie (INH, RMP, PZA, EMB) eine Vielzahl von geprüften effektiven Varianten (tägliche Medikamenteneinnahme über den gesamten Therapiezeitraum, tägliche Medikamenteneinnahme über die ersten zwei Monate gefolgt von

einer intermittierenden Einnahme nur zwei- oder dreimal pro Woche in der Kontinuitätsphase oder intermittierende dreimal wöchentliche Medikamentengabe im gesamten Therapiezeitraum von sechs Monaten) [99,100]. Intermittierende Therapieformen sollten nur bei voll sensiblen Bakterien eingesetzt werden. Bei intermittierender Medikamentengabe müssen die Dosierungen der Medikamente mit Ausnahme von RMP und SM erhöht werden, allerdings fehlen Therapiestudien, die belegen, dass nur höhere Einzeldosen eine gleichwertige Effizienz der intermittierenden Therapie gewährleisten. Reservemedikamente eignen sich nicht für die intermittierende Therapie. Der Vorteil der intermittierenden Therapie liegt in der einfacheren Möglichkeit, die Therapie als überwachte Therapie durchzuführen und hiermit einer unzuverlässigen Einnahme vorzubeugen. Ein weiterer Vorteil kann in den niedrigeren Medikamentenkosten gesehen werden. Ein Nachteil der fixen Medikamentenkombinationen kann allerdings darin bestehen, dass bei Einnahme von zu wenig Tabletten die dann resultierenden subinhibitorischen Konzentrationen einer Resistenzentwicklung Vorschub leisten können. Als weitere Nachteile können die insgesamt verminderte Medikamentenmenge und die möglicherweise vermehrte Toxizität durch die erhöhten Einzeldosen ebenso wie die Problematik, dass bei der intermittierenden Therapie der Ausfall einzelner Dosen („Vergessen“ der Einnahme) eine größere Relevanz hat als bei der täglichen Medikamentengabe, angesehen werden. Daher empfiehlt sich bei intermittierender Therapie immer eine überwachte Medikamenteneinnahme.

Empfehlungen für die Tuberkulosetherapie in Deutschland

Standardtherapie

Auf der Basis der für Deutschland bekannten Resistenzsituation (Gesamtzahl der gegen INH, RMP, EMB, SM oder PZA resistenten Stämme 9,9% aller kulturell gesicherten Tuberkulosen) [32] wird, wie auch generell in Europa [71], eine initiale Vierfachtherapie mit INH, RMP, PZA und EMB empfohlen (Tab. 12). Diese sollte bei positiven Kulturen bis zum Ergebnis der Sensibilitätsprüfung beibehalten werden (wenn nötig, auch länger als zwei Monate). Bei gegenüber den Erstrangmedikamenten nachgewiesener Sensibilität ist im weiteren Verlauf der Initialphase eine Dreifachtherapie unter Verzicht auf EMB ausreichend. In der Kontinuitätsphase der Therapie sollte dann mit INH und RMP bis zum Abschluss der sechsmonatigen Gesamttherapiedauer behandelt werden. Eine primäre Reduktion der Initialtherapie auf drei Medikamente (INH, RMP, PZA) kann in gut begründeten Einzelfällen erfolgen. Hierzu gehören in der Regel Kinder sowie Patienten mit mikroskopisch negativen Tuberkulosen ohne Kavernen und ohne Risikofaktoren für eine Resistenz (keine vorherige antituberkulöse Therapie, keine Herkunft aus Ländern mit hoher Resistenzprävalenz), deren Infektion mit hoher Wahrscheinlichkeit in Deutschland erfolgt ist. Die große Gefahr einer initialen Dreifachtherapie mit INH, RMP und PZA liegt vor allem in einer nicht bekannten INH-Resistenz, da in einem solchen Fall wegen der Unwirksamkeit des PZA im nicht-sauren pH-Milieu de facto eine RMP-Monotherapie verabreicht wird, die in großen Erregerpopulationen zu einer Selektion RMP-resistenter Mutationen führen kann [118]. Eine solche Selektion kann durch EMB als viertes Medikament verhindert werden. Der Wert der zusätzlichen Gabe von EMB

Tuberkulose- erkrankung	Initial- Phase Kombination	Dauer Monate	Kontinuitäts- phase Kombination	Dauer Monate	Gesamt- Dauer Monate
pulmonal/ thorakal	H, R, Z, E	2	H, R	4	6
pulmonal/ Minimaltuberkulose*	H, R, Z	2	H, R	4	6
extrathorakal	H, R, Z, (E)	2	H, R	4	6
Meningitis/ zerebrale TB	H, R, Z, E	2	H, R	10	12

* nur wenn die Mikroskopie mehrfach negativ ist, keine Kavernen vorliegen und kein Risikofaktor für eine Resistenz vorliegt (Herkunft aus dem Ausland mit höherer Resistenz-Prävalenz, antituberkulöse Vorbehandlung)

Tab. 12 Therapieempfehlungen für die Bundesrepublik Deutschland für Erwachsene (Details siehe Text, Kinder vgl. entsprechendes Kapitel)

Unverträglichkeit / bekannte Resistenz	Initial- Phase Kombination	Dauer Monate	Kontinuitäts- phase Kombination	Dauer Monate	Gesamt- Dauer Monate
Isoniazid	R, Z, E, S	2	R, E	7–10	9–12 *
Rifampicin	H, Z, E, S	2	H, E	10–16	12–18*
Pyrazinamid	H, R, E, (S)	2	H, R	7	9
Ethambutol	H, R, Z, (S)	2	H, R	4	6
Streptomycin	H, R, Z, (E)	2	H, R	4	6

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

Tab. 13 Therapieregime bei Unverträglichkeit oder bekannter Resistenz gegen eine Standardsubstanz

besteht also vor allem in der Verhinderung der Selektion resistenter Mutanten.

Liegt eine bekannte Resistenz vor oder besteht eine Unverträglichkeit gegen eines der Medikamente, so muss die Gesamttherapiedauer bedeutend verlängert werden, sofern INH, RMP oder PZA betroffen sind (Tab. 13). EMB kann hingegen bei gleicher Effektivität durch das parenteral zu verabreichende SM ersetzt werden.

Empfohlen wird außerdem die tägliche Medikamentengabe über den gesamten Therapiezeitraum, da sie eine maximale Therapiesicherheit garantiert. Eine intermittierende Therapie (Tab. 5) sollte nur in der Kontinuitätsphase eingesetzt werden und nur dann, wenn sich eine tägliche Medikamentengabe nicht realisieren lässt. Ergeben sich auch nur die geringsten Zweifel an der regelmäßigen Einnahme der Medikamente durch den Patienten, wird auch bei der täglichen Gabe eine überwachte Einnahme der Medikamente über den gesamten Therapiezeitraum empfohlen (directly observed treatment = DOT).

Erfolgt keine kulturelle Sicherung der Diagnose, wird in Relation zum klinischen Therapieerfolg in gleicher Weise behandelt wie bei kulturell gesicherten Tuberkulosen. Eine Behandlungsdauer von sechs Monaten ist ausreichend, sofern sich kein begründeter Verdacht auf eine Resistenz ergibt.

Eine exakte Differenzialdiagnose wird jedoch in allen kulturell negativen Fällen dringend empfohlen.

Therapie bei Resistenzen

Definitionen

Die durch Spontanmutationen entstandene Resistenz wird natürliche Resistenz genannt. Bei regelrechter Kombinations-therapie spielt diese Resistenzform für *M. tuberculosis*-Komplex kaum eine Rolle (Ausnahme *M. bovis* und PZA-Resistenz). Sie kommt allerdings bei anderen Mykobakterien zum Teil regelhaft vor. Unter dem Begriff primäre Resistenz versteht man die Infektion mit resistenten Stämmen, die bei einer hohen Prävalenz von ansteckenden Tuberkuloseformen, welche durch resistente Erreger verursacht wurden, eine Rolle spielt und in Deutschland eher selten ist. Die klinisch wichtigste und bei weitem häufigste Form der Resistenz ist die sekundäre, unter einer insuffizienten Therapie erworbene Resistenz, die sich bei erkrankten Patienten durch die Selektion spontan resistenter Erreger auf dem Boden einer inadäquaten Behandlung entwickeln kann. Erworbene Resistenzformen kommen daher definitionsgemäß nur bei Patienten vor, die eine (mindestens vierwöchige) antituberkulöse Behandlung in der Vorgeschichte aufweisen [86,87]. Im Definitionskatalog der Weltgesundheitsorganisation fand sich bis vor kurzem auch noch der Begriff der initialen Resistenz, worunter resistente Stämme bei Patienten verstanden werden, deren antituberkulöse Vorbehandlung nicht sicher festgestellt werden kann [25]. In der Revision der Definitionen [115,122] wird hingegen von der WHO vorgeschlagen, nur noch zwischen einer Resistenz bei nicht vorbehandelten und vorbehandelten Personen zu unterscheiden, wobei die Dauer einer für die Resistenzentstehung relevanten Vortherapie mehr als einen Monat beträgt. Zu beachten ist auch, dass es

Tab. 14 Therapiemöglichkeiten bei Mehrfachresistenzen: Empfehlungen (Monoresistenzen s. Tab. 13) (modifiziert nach [58])

Resistenz gegen	Substanzen	Dauer
H+S	R, Z, E, Amikacin	12 Monate
H+R+/-S	Z, E, PTH, Fluorchinolon, Amikacin, Terizidon	18–24 Monate
H+R+E+/-S	Z, PTH, Fluorchinolon, Amikacin, Terizidon, PAS	Konversion + 24 Monate
H+R+Z+/-S	E, PTH, Fluorchinolon, Amikacin, Terizidon, PAS	Konversion + 24 Monate
H+R+Z+E+/-S	PTH, Fluorchinolon, Amikacin, Terizidon, PAS	Konversion + 24 Monate

Tab. 15 Therapiemöglichkeiten bei Resistenzen: WHO-Empfehlung [25, 49]

- A Bei Verdacht auf multiple Resistenzen (Therapieversagen trotz Standardtherapie [DOT]):
 3 Monate Aminoglycosid, PTH, Z, Fluorchinolon
 18 Monate PTH, Fluorchinolon
- B Therapieoptionen bei bekannten Resistenzen

Resistenz	Initialtherapie (Monate)	Stabilisierungstherapie (Monate)
H+S	3 R, Z, E	6 R,E
H+E+S	2 R, Z, Amikacin, PTH+ 1 R, Z, PTH	6 R, PTH
H+R+/-S	3–6 Z, E, PTH, Amikacin, Fluorchinolon	18 E, PTH, Fluorchinolon
H+R+E+S	3–6 Z, PTH, Amikacin, Fluorchinolon, Terizidon	18 PTH, Fluorchinolon, Terizidon
H+R+Z+E+S	3–6 PTH, Amikacin, Fluorchinolon, Terizidon, PAS	18 PTH, Fluorchinolon, Terizidon

während einer Behandlung zu einer Superinfektion mit resistenten Stämmen kommen kann [115].

Hinsichtlich des Ausmaßes der Medikamentenresistenz von *M. tuberculosis*-Komplex sind drei weitere Definitionen für das Management der Patienten von Bedeutung [25]. Neben der Einfachresistenz (single drug resistance: SDR) gegenüber einem der fünf Standardmedikamente (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol und Streptomycin) unterscheidet man die so genannte Polyresistenz (Resistenz gegen mindestens zwei der Standardpräparate). Eine klinisch besonders bedeutsame Untergruppe der Polyresistenz ist die so genannte Multiresistenz (multi drug resistance: MDR), bei der die Erreger mindestens gegenüber Isoniazid und Rifampicin Resistenz zeigen [91].

Im Folgenden werden nur Empfehlungen für klinisch häufiger vorkommende Situationen gegeben (Tab. 14–16) [25, 49, 58]. Dabei werden bewusst die WHO-Empfehlungen [49] neben die Empfehlungen von Iseman gestellt [58], um die Komplexität der Therapie bei resistenten Erregern darzustellen.

Vermutete Einfachresistenz

Wird gegen ein Erstrangmedikament wegen der wichtigsten Risikofaktoren (antituberkulöse Vorbehandlung und/oder Herkunft aus Ländern mit hoher Prävalenz resistenter *M. tuberculosis*-Komplex-Stämme) Resistenz vermutet, so sollte die Chemotherapie immer mindestens mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol oder Streptomycin begonnen werden. Nach acht Wochen ist spätestens eine Modifizierung entsprechend der Resistenzlage möglich.

Isoniazid-Resistenz

Bei nachgewiesener Isoniazid-Resistenz werden Rifampicin plus Ethambutol über neun bis zwölf Monate verabreicht, wenn initial mindestens acht Wochen zusätzlich PZA eingesetzt wurde.

Rifampicin-Resistenz

Bei RMP-Resistenz (sehr selten als isolierte Resistenz, meist Indikator für eine Multiresistenz) ist sehr wahrscheinlich eine Gesamttherapiedauer von zwölf bis 16 Monaten notwendig, auch wenn in den ersten zwölf Wochen INH, PZA und EMB gegeben wurden. Die Fortsetzung nach zwölf Wochen erfolgt mit INH und EMB.

Pyrazinamid-Resistenz

Liegt eine Pyrazinamid-Resistenz vor (immer bei *M. bovis*, manchmal bei *M. africanum*, jedoch selten als isolierte Resistenz bei *M. tuberculosis*-Komplex) und enthielt die initiale Therapie INH, RMP und EMB oder SM, so sind die Medikamente INH und RMP über mindestens neun Monate und das dritte Medikament über insgesamt drei Monate zu geben.

Streptomycin- oder Ethambutol-Resistenz

Bei Streptomycin- oder Ethambutol-Resistenz wird die Behandlung über insgesamt sechs Monate mit Isoniazid plus Rifampicin fortgesetzt, wenn initial über acht Wochen INH, RMP und PZA gegeben wurden.

Mehrfachresistenz

Komplizierter ist die Situation im Fall einer Mehrfachresistenz. Die häufigste Mehrfachresistenz betrifft INH und SM. Die Therapie wird wie bei INH-Resistenz durchgeführt. Andere Mehrfachresistenzen ohne Einbeziehung von RMP sind eher selten.

Multiresistenz

Bei Polyresistenz oder Multiresistenz (Resistenz gegen mindestens INH und RMP) gehört die Behandlung ausschließlich in die Hand von Ärzten mit entsprechender Erfahrung. Zum Einsatz kommen die selten angewandten und potenziell toxischen Zweitangmedikamente [58, 25]. Darüber hinaus ist eine optimale Überwachung der Therapie notwendig, um weiterer Resistenzentwicklung vorzubeugen. Die Behandlungsdauer verlängert sich beträchtlich und beträgt in der Regel zwei Jahre. Liegen neben der INH- und RMP-Resistenz

noch weitere Resistenzen gegenüber Erstrangmitteln wie PZA, SM oder EMB vor, so müssen neben den medikamentösen Therapieansätzen auch chirurgische Resektionsmaßnahmen in Erwägung gezogen werden, wenn sich hierfür klare Indikationen ergeben (einseitiger resektabler Befund, ergänzende medikamentöse Therapieoptionen) [65,92]. Operationen können vor allem dann eine Rolle spielen, wenn persistierende Höhlensysteme vorliegen. Die Tab. 14 u. 15 vermitteln für einen Teil der vorkommenden Resistenzsituationen Behandlungsoptionen, können jedoch keinesfalls die Erfahrung in der Therapie multiresistenter Tuberkulosen ersetzen, zumal eindeutige internationale Richtlinien wegen des Mangels an randomisierten Studien auf diesem Gebiet nicht existieren.

Therapie verschiedener Tuberkuloseformen

Lungentuberkulose

Standardtherapie der Lungentuberkulose bei Erwachsenen ist die zweimonatige Initialtherapie mit INH, RMP, PZA und EMB, gefolgt von einer viermonatigen Kontinuitätstherapie mit INH und RMP (Tab. 12) [5,33,49,60,71]. Wie in den Abschnitten „Therapieprinzipien“ und „Standardtherapie“ bereits ausgeführt, kann bei nachgewiesener Sensibilität gegenüber den Erstrangmedikamenten die Behandlung im weiteren Verlauf der Initialphase auf eine Dreifachkombination (INH, RMP, PZA) reduziert werden. In begründeten Einzelfällen kann in Abhängigkeit vom klinischen und radiologischen Bild auch bei voller Sensibilität und guter Verträglichkeit eine längere Therapiedauer notwendig werden, dies gilt möglicherweise auch für ausgedehnte Tuberkulosen und den prolongierten Nachweis von *M. tuberculosis* (> 2 Monate). Bei schwersten klinischen Verläufen mit hohem Fieber und respiratorischer Partialinsuffizienz kann eine zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden in den ersten Wochen der Erkrankung hilfreich sein, z. B. 20–40 mg Prednisolon pro Tag [3,60,81].

Bei minimalen Lungentuberkulosen (mikroskopisch negative Tuberkulosen ohne Kavernen) und bei Kindern kann, wenn auch anamnestisch kein Risiko für eine Resistenz besteht (also keine Herkunft aus Ländern mit erhöhter Resistenzprävalenz und keine antituberkulöse Vorbehandlung), die Initialtherapie auf INH, RMP und PZA reduziert werden, da bei diesen Erkrankungen geringere Keimzahlen vorliegen und somit die Wahrscheinlichkeit der spontanen Resistenzmutationen geringer ist als bei Erkrankungen mit hohen Bakterienzahlen.

Pleuritis tuberculosa

Die Behandlung unterscheidet sich prinzipiell nicht von der Behandlung der Lungentuberkulose (Tab. 12), jedoch empfiehlt sich bei ausgedehnten Pleuraergüssen eine suffiziente Drainagetherapie mit anschließender intensiver physikalischer Therapie zur Vermeidung von funktionellen Einschränkungen durch verbleibende Pleuraschwarten [43]. Weder die systemische noch die topische Gabe von Kortikosteroiden bringt ein besseres Behandlungsergebnis [3,123].

Lymphknotentuberkulose

Bei ausschließlich mediastinaler Lymphknotentuberkulose ist die sechsmonatige Standardtherapie ausreichend (Tab. 12)

[12,16,124]. Bei peripheren Lymphknotentuberkulosen gilt zwar die sechsmonatige Standardtherapie ebenfalls als ausreichend, jedoch zeigt der klinische Verlauf häufig ein stark verzögertes Ansprechen mit protrahierten Einschmelzungen und rezidivierenden Lymphknotenschwellungen, woraus im Einzelfall deutlich längere Therapiezeiten (9–18 Monate) und chirurgische Interventionen resultieren können.

Zu beachten ist, dass vor allem im Kindesalter und zum Teil auch bei ausländischen Patienten nichttuberkulöse Mykobakterien (Umweltmykobakterien) als Erreger eine Rolle spielen können, die auf die Standardtherapie in der Regel nicht ansprechen [4]. Hier ist, insbesondere bei Vorliegen solitärer Lymphadenopathien, die chirurgische Totalexstirpation die Therapie der ersten Wahl.

Urogenital- und Abdominal-Tuberkulosen

Auch für Tuberkulosen der Niere, der ableitenden Harnwege, der Genitalorgane, des Darms und des Peritoneums ist die sechsmonatige Standardtherapie ausreichend (Tab. 12), wenn ein klinisch eindeutiger Therapieerfolg nachweisbar ist [37,49]. Bei Tuberkulosen der Niere ist bei der Dosierung einiger Medikamente die verbliebene Nierenfunktion zu beachten (Tab. 17). Während der Initialtherapie einer Tuberkulose der ableitenden Harnwege kann es durch ein Schleimhautödem zur Abflussbehinderung kommen, die urologischerseits mit entsprechenden schienenenden Kathetern versorgt werden muss. Daher sind regelmäßige sonographische Kontrollen der Nieren auf eine beginnende Hydronephrose zu veranlassen. Unter dem Aspekt der Stenosevermeidung bzw. der Verminderung von Adhäsionen bei der Peritonitis können Kortikosteroide als adjuvante Therapie unter Umständen nützlich sein [3,81].

Knochen- und Gelenktuberkulosen

Die im Knochen und im Gelenkknorpel von den Medikamenten INH, RMP und PZA erreichten Konzentrationen sind ausreichend hoch, um auch diese Formen der Tuberkulose mit der sechsmonatigen Standardtherapie zu behandeln (Tab. 12) [69,70,98]. Zusätzliche chirurgische Interventionen sind bei Instabilitäten tragender Knochen und/oder neurologischen Komplikationen, z. B. bei der Tuberkulose der Wirbelkörper oder einem Psoasabszess, notwendig.

Tuberkulosen des Perikards

Bei einer Perikardtuberkulose (Perikarderguss, Perikarditis constrictiva) wird neben der sechsmonatigen Standardtherapie eine Therapie mit Kortikosteroiden (60 mg/Tag bzw. 2 mg/kg Körpergewicht bei Kindern, ausschleichend über sechs Wochen) empfohlen [81,109,110]. Bei hämodynamischer Wirksamkeit eines Perikardergusses müssen entsprechende Punktions- bzw. Drainagemassnahmen veranlasst werden [60].

Tuberkulosen des ZNS

Bei einer Tuberkulose der Meningen oder anderer Anteile des Zentralnervensystems ist das Penetrationsverhalten der Medikamente durch die Blut-Hirn-Schranke zu beachten. Während INH, PZA und Protionamid immer eine ausreichend gute

Penetration zeigen, ist diese bei RMP weniger gut. EMB und SM penetrieren die Blut-Hirn-Schranke nur bei entzündlich veränderten Meningen ausreichend und wirken daher nur zu Beginn der Therapie [60]. Allgemein wird bei diesen Formen der Tuberkulose daher zwar die Standardtherapie, aber mit einer verlängerten Therapiedauer von mindestens zwölf Monaten, empfohlen (2–3 Monate Initialtherapie, 9–10 Monate Kontinuitätstherapie) (Tab. 12) [57]. Eine zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden (Dexamethason) wird in den ersten sechs Wochen der Erkrankung empfohlen [3, 60, 81].

Miliartuberkulose und andere disseminierte Tuberkuloseformen

Auch bei disseminierten Tuberkuloseformen wird die sechsmonatige Standardtherapie als ausreichend angesehen, wenn eine Beteiligung des ZNS und/oder der Meningen durch entsprechende Maßnahmen (Lumbalpunktion, bildgebende Verfahren) sicher ausgeschlossen werden kann. Da dieses jedoch in der Praxis nicht immer gelingt, sollte man sich im Zweifelsfall für eine zwölfmonatige Therapie wie bei den Tuberkulosen des ZNS entscheiden [49, 60].

Bei respiratorischer Partialinsuffizienz kann die Gabe von Kortikosteroiden in den ersten Wochen der Erkrankung zur Behandlung des alveolokapillären Blocks sinnvoll sein [3, 60, 81].

Silikotuberkulose

Liegt als Grunderkrankung eine Silikose vor, erfolgt die Therapie in üblicher Weise. Allerdings ist die Therapiedauer auf 8–12 Monate zu verlängern [56], da von einer erschwerteren Penetration der Medikamente in die fibrotisch veränderten Areale sowie einer eingeschränkten Alveolarmakrophagenfunktion ausgegangen werden muss.

Therapie spezieller Patientengruppen

Besonderheiten der Therapie im Kindesalter

Erwachsene mit offener Lungentuberkulose sind in den meisten Fällen die Infektionsquellen für Kinder. Das Erkrankungsrisiko infizierter Kinder ist besonders im Säuglings- und Kleinkindesalter hoch (ca. 30–40%) [36]. Kinder selbst sind aufgrund der geringen Keimzahl und -dichte bei der Primärtuberkulose selten infektiös (paucibazillär).

Im Regelfall werden Kinder mit Tuberkulose initial mit einer antituberkulösen Dreifach-Kombination behandelt [71]. Hierfür stehen INH, RMP, PZA zur Verfügung (Dosierungen siehe Tab. 6). Bei Verdacht auf das Vorliegen von Resistenzen sollte jedoch mit einer Vierfachtherapie (INH, RMP, PZA, SM) begonnen werden. Bei nachgewiesener Resistenz der Keime muss die Kombinationstherapie unter Einsatz anderer Antituberkulotika modifiziert und verlängert werden (siehe Tab. 13–15 und Abschnitt „Therapie bei Resistenzen“). Die Behandlung solcher Fälle sollte nur in Kooperation mit erfahrenen pädiatrisch-pneumologischen Zentren erfolgen.

Die unkomplizierte Primärtuberkulose (d.h. röntgenologischer Nachweis eines Primärkomplexes bzw. einer Hiluslymphknotenvergrößerung) wird mit der Standard-Dreifachtherapie unter Verwendung von INH, RMP, PZA für zwei

Monate und anschließend zweifach mit INH und RMP für weitere vier Monate behandelt (d.h. Gesamtbehandlungszeit sechs Monate) [5, 49]. Während der Phase der Zweifachtherapie (Kontinuitätsphase) kann die Gabe der Medikamente auch intermittierend zwei- bzw. dreimal pro Woche – möglichst überwacht – erfolgen (siehe Tab. 6) [68].

Die komplizierte progressive Primärtuberkulose (d.h. z.B. Einschmelzungen, spezifische Pneumonien, durch bronchiale Lymphknotenkompression oder -einbruch verursachte Belüftungsstörungen) wird – nach stationärer Diagnostik und Einleitung der Therapie – zunächst unter Verwendung von INH, RMP, PZA für zwei Monate und anschließend zweifach für sieben Monate mit INH und RMP behandelt (d.h. Gesamtbehandlungszeit neun Monate) [23, 26].

Die Miliartuberkulose und die Meningitis tuberculosa werden generell mit einer initialen Vierfachkombination, bestehend aus INH, RMP, PZA und SM, für 2–3 Monate behandelt; anschließend erfolgt, allerdings abhängig von der Resistenz der Erreger und dem klinischen Verlauf, eine Weiterbehandlung mit INH und RMP bis zum Ablauf von zumindest 9–12 Monaten Gesamtbehandlungszeit [5, 96]. Besteht der begründete Verdacht auf eine Isoniazid-Resistenz, so sollte statt Isoniazid Protionamid eingesetzt werden [35]. Die zusätzliche Gabe von Prednisolon (2 mg/kg KG/d) bzw. Dexamethason (0,6 mg/kg KG/d) bei der Meningitis, in absteigender Dosierung, ist dabei für mindestens sechs Wochen zu empfehlen [3, 97].

Die Therapie der peripheren Lymphknoten-, Abdominal- und Knochentuberkulose erfolgt wie bei der komplizierten Primärtuberkulose, bei klinischer Indikation jedoch noch länger und ggf. unter Einbeziehung anderer Fachdisziplinen.

Die konnatale Tuberkulose wird wie eine Miliartuberkulose behandelt. Das gilt auch bei Verdacht, zumindest bis zum Ausschluss der Erkrankung.

Wenngleich Antituberkulotika im Kindesalter besser verträglich sind als im Erwachsenenalter, sollten bei der kombinierten antituberkulösen Chemotherapie Laborkontrollen, z.B. Blutbild, Serumtransaminasen, Harnsäure im Serum (bei PZA-Gabe), Kreatinin und Harnstoff im Serum (bei SM-Gabe), zumindest nach zwei, vier und acht Wochen erfolgen, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen möglichst rechtzeitig zu erkennen. Bei Gabe von SM sollten vierwöchentlich HNO-ärztliche Untersuchungen (Audiometrie), bei Gabe von EMB ebenfalls vierwöchentlich ophthalmologische Untersuchungen (Farbsehprüfung, ggf. spezielle Farbtafeln für Kleinkinder) durchgeführt werden [64].

Folgende zusätzliche Maßnahmen können erforderlich werden: Bei einer Pleuritis tuberculosa exsudativa muss aus diagnostischen und therapeutischen Gründen eine Pleurapunktion erfolgen. Darüber hinaus kann eine Pleura-Saugdrainagen-Behandlung, u.a. zur Vermeidung von Schwartenbildung, notwendig werden (s. auch Erwachsenen-Pleuritis).

Bei der lymphadenogenen Bronchustuberkulose mit Lymphknoteneinbruch und Belüftungsstörung ist eine therapeutische Bronchoskopie zur Bronchusrekanalisation erforderlich. Im Kindesalter sind chirurgische Interventionen bei der

Therapieoptionen		antiretrovirale Therapie
2 Monate H, R, Z, E	4–7 Monate H, R	keine NNRTI, keine PI
2 Monate H, Z, E+ Rifabutin	4–7 Monate H + Rifabutin	keine NNRTI Indinavir oder Nelfinavir möglich
2 Monate H, R, Z, E	4–7 Monate H + Rifabutin	Monat 1–9: keine NNRTI Monat 1–2: keine PI Monat 3–9: Indinavir, Nelfinavir
2 Monate H, Z, E, S	7–9 Monate H, Z, E	alle Substanzen möglich
18–24 Monate H, Z, E		alle Substanzen möglich

NNRTI: nicht nukleosidische Inhibitoren der reversen Transkriptase
PI: Protease-Inhibitoren

Tab. 16 Therapie der Tuberkulose bei HIV-Infektion und antiretroviraler Therapie (Erwachsene)

Tuberkulose nur noch extrem selten erforderlich (z.B. multi-resistente Tuberkulose).

HIV-Infektion

Das Wissen um eine Koinfektion mit HIV ist aufgrund der therapeutischen Konsequenzen von entscheidender Bedeutung. Daher wird eine HIV-Testung auf freiwilliger Basis insbesondere für Personen, die ein erhöhtes HIV-Infektionsrisiko haben, empfohlen.

Die besonderen klinischen Verlaufsformen der Tuberkulose in Abhängigkeit vom Ausmaß des zellulären Immundefektes sind zu beachten, obwohl jede Tuberkulose bei HIV-Infektion eine AIDS-indikative Erkrankung ist [54]. Zu beachten ist bei Patienten mit niedrigen peripheren CD-4-Lymphozytenzahlen die Häufigkeit nichttuberkulöser Mykobakteriosen. Die Therapie einer Tuberkulose von HIV-infizierten Patienten wird durch den Defekt des Immunsystems, durch Interaktionen mit den antiretroviralen Medikamenten, durch vermehrte Unverträglichkeitsreaktionen und in bestimmten Risikogruppen durch das häufigere Auftreten resistenter *M. tuberculosis*-Komplex-Stämme erschwert.

Obwohl für die Therapie einer Tuberkulose bei HIV-infizierten Patienten im Fall einer vollen Sensibilität der Erreger die sechsmonatige Standardtherapie mit INH, RMP, PZA und EMB in einer Reihe von Empfehlungen als ausreichend angesehen wird [19], ergeben sich doch Hinweise, die eine längere Therapiedauer (zwei Monate INH, RMP, PZA, EMB und sieben Monate INH und RMP) effektiver erscheinen lassen [54]. Die Ursache hierfür liegt vermutlich in der immunologischen Inkompetenz der mononukleären Phagozyten, Bakterien mit geringem Metabolismus zu eliminieren [73]. In jedem Fall muss die Konsolidierungstherapie mit INH und RMP vier Monate über die kulturelle Konversion hinaus erfolgen.

Besonders problematisch sind die vielfältigen Interaktionen zwischen RMP und den antiretroviralen Substanzgruppen der Proteaseinhibitoren (PI) und den nichtnukleosidischen Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI) [17,19,54]. Generell müssen bei der Gabe von RMP und PIs und NNRTIs, wenn nicht überhaupt kontraindiziert, veränderte Serumspiegel dieser Medikamente mit den möglichen Folgen erhöhter schwer wiegender Toxizität oder des Abfalls der Serumspiegel der antiretroviralen Medikamente beachtet werden, so dass subinhibitorische Serumkonzentrationen resultieren, die zu

einer beschleunigten Resistenzentwicklung des HI-Virus führen. Somit ergeben sich für die gleichzeitige antituberkulöse und antiretrovirale Therapie drei Optionen (Tab. 16):

1. Einsatz von RMP in der antituberkulösen Standardtherapie und Verzicht auf alle PIs und NNRTIs.
2. Verzicht auf RMP in der antituberkulösen Therapie und Einsatz der gesamten Palette der antiretroviralen Medikamente.
3. Ersatz von RMP durch Rifabutin in der Standardtherapie. In diesem Fall ergibt sich eine größere Einsatzmöglichkeit von Proteaseinhibitoren und möglicherweise NNRTIs. Dabei müssen aber eventuell veränderte Dosierungen sowohl von Rifabutin als auch der antiretroviralen Medikamente unbedingt beachtet werden [50].
4. Einsatz von drei Nukleosid-Analoga (NRT) und Einsatz aller antituberkulösen Standardmedikamente.

Es ist eine schwierige Abwägung, welcher der vier Optionen der Vorzug zu geben ist, da die Situation sehr komplex ist und die Richtlinien sich schnell ändern [31]. Auch sollte eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie mit PIs und/oder NNRTIs nicht unterbrochen werden. Zu beachten sind die erheblich verlängerten Therapiezeiten, wenn RMP nicht zum Einsatz kommen kann (Tab. 13 und 16). Auf jeden Fall sollte bei der Behandlung von Patienten mit antituberkulösen und antiretroviralen Medikamenten ein in beiden Therapien erfahrener Arzt konsultiert werden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden bei HIV-infizierten Patienten unter antituberkulöser Therapie deutlich häufiger beobachtet und erfordern eine engmaschige Therapieüberwachung [104]. Da HIV-infizierte Patienten nicht selten Malabsorptionssyndrome entwickeln, müssen bei mangelhaftem klinischen Ansprechen auf die antituberkulöse Therapie Serumspiegeluntersuchungen für die antituberkulösen Medikamente veranlasst werden.

Wird eine antiretrovirale Therapie gleichzeitig mit einer antituberkulösen Therapie begonnen, so kommt es häufig durch die verbesserte zelluläre Immunität zu paradoxen Verschlechterungen des klinischen Bildes und der radiologischen Befunde, da erst nach Rekonstitution des Immunsystems die zellulären Abwehrmechanismen gegen die tuberkulöse Erkrankung beginnen können [83]. Eine solche paradoxe Reaktion kann – allerdings deutlich seltener – auch bei HIV-negativen Tuberkulosepatienten unter Therapie beobachtet werden, da zu Beginn der Therapie durch die hohe Bakteri-

zidie der Medikamente vermehrt Antigene freigesetzt werden, die zu einer verstärkten zellulären Entzündungsreaktion führen.

In einigen Risikogruppen für eine HIV-Infektion (Obdachlose, i.v.-Drogenabusus) wurde vor allem in den USA eine erhöhte Rate von resistenten und multiresistenten *M. tuberculosis*-Komplex Stämmen beobachtet, so dass auf die Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung erhöhte Aufmerksamkeit zu richten ist [45]. Selten ist es auch aus bisher nicht völlig geklärten Gründen zu einer Resistenzentwicklung gegenüber RMP trotz primär sensibler Erreger und regelrechter Therapie gekommen, so dass wiederholte Sensibilitätsbestimmungen bei kulturellem Nachweis des Erregers sinnvoll sind [73].

Niereninsuffizienz

Die Standardmedikamente INH, RMP und PZA können bei mäßiger und mittelschwerer Niereninsuffizienz in unveränderter Dosis und mit unverändertem Dosierungsintervall gegeben werden [40,84,113,120] (Tab. 17). Bei schwerer Niereninsuffizienz wird von manchen Autoren eine zweitägige Therapiepause pro Woche für INH und PZA empfohlen. Streptomycin und Ethambutol können bei mäßiger Niereninsuffizienz in normaler Dosis zwei- bis dreimal pro Woche gegeben werden, wohingegen SM und EMB bei schwerer Niereninsuffizienz nicht eingesetzt werden sollten. Bei Peritoneal- oder Hämodialyse müssen die entsprechenden Vorschriften der Hersteller hinsichtlich des Dosierungszeitpunktes, der Dosis und des Dosierungsintervalls beachtet werden [6]. Entsprechendes gilt auch für die Zweitrangmedikamente.

Tab. 17 Dosierungen bei Niereninsuffizienz

Substanz	Dosis (mg/kg)	Dosierungsintervall bei Niereninsuffizienz (ml/min) #		
		GFR 80–30	GFR 30–10	GFR<10
Isoniazid	5	täglich	täglich	täglich
Rifampicin	10	täglich	täglich	täglich
Pyrazinamid	30	täglich	3×/Woche §	2×/Woche §
Ethambutol	25	täglich	3×/Woche	2×/Woche *
Streptomycin	15	Spiegel*	Spiegel*	Spiegel*

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate in ml/Minute

§ In den Empfehlungen der WHO wird auch bei diesen Graden der Niereninsuffizienz eine tägliche Gabe befürwortet

* Serum-Spiegelbestimmungen durchführen (Streptomycin: < 4 mg/l vor der nächsten Dosis; Ethambutol: 2–6 mg/l 2 Stunden nach Einnahme)

Leberinsuffizienz

Hepatische Vorerkrankungen wie eine floride Hepatitis, ein Zustand nach Hepatitis (Leberzirrhose, chronisch aktive Hepatitis, positiver Antigennachweis für Hepatitis B oder C) oder bei Alkoholabusus erschweren die Therapie mit den potenziell hepatotoxischen Standardmedikamenten (INH, RMP, PZA) unter Umständen erheblich [88]. Bei diesen Patienten sind wöchentliche Kontrollen der entsprechenden Laborparameter in den ersten Monaten unverzichtbar. Bei Alkoholikarenz oder Transaminasenerhöhungen auf dem Boden einer

Herzinsuffizienz kommt es trotz primär deutlich erhöhter Transaminasenwerte häufig rasch zu einer spontanen Remission, so dass die antituberkulöse Therapie hier unter entsprechenden Kontrollen weitergeführt werden kann und nicht verzögert werden sollte.

Nicht hepatotoxisch sind die Medikamente EMB und SM, die durch ein renal eliminiertes Fluorchinolon wie z.B. das Levofloxacin ergänzt werden können. In jedem Fall muss aber auch bei Leberinsuffizienz versucht werden, zumindest eines der Standardmedikamente INH oder RMP in die Therapie einzuführen, um eine suffiziente Therapie zu gewährleisten. Wird nur eines der beiden hepatotoxischen Medikamente vertragen, so ist abzuwägen, ob die schnellere Bakterizidie des INH oder die sterilisierende Wirkung des RMP im individuellen Fall von Vorteil sind. Unter Umständen muss daher im Beginn der Therapie bei hoher Keimausscheidung INH eingesetzt werden und in der Kontinuitätsphase RMP.

Schwangerschaft und Laktation

Der Eintritt einer Schwangerschaft unter antituberkulöser Therapie mit INH, RMP, PZA und EMB stellt keine Indikation zur Interruptio dar [1,49,106]. Streptomycin und andere Aminoglykoside sind jedoch potenziell toxisch für den Fötus, so dass in Einzelfällen eine Indikation zur Interruptio bestehen kann. Die Behandlung einer Tuberkulose während einer Schwangerschaft sollte, sofern kein Anhalt für eine Medikamentenresistenz besteht, mit INH (+ Pyridoxin), RMP, PZA oder EMB erfolgen. Der Einsatz von PZA wird von einigen internationalen Organisationen (WHO, BTS) und Experten empfohlen [28,49,60], die American Thoracic Society hingegen lehnt die routinemäßige Anwendung in der Schwangerschaft aufgrund mangelnder Daten zur Teratogenität von PZA ab [5,90,106]. Wird auf PZA verzichtet, ist eine verlängerte Therapiedauer zu berücksichtigen (s. Tab. 13). Kontraindiziert sind Streptomycin (und andere Aminoglykoside) sowie Reservemedikamente, wie z.B. das Protionamid und alle Fluorchinolone.

Während einer Therapie mit den Standardmedikamenten kann gestillt werden, da die mit der Milch vom Säugling aufgenommenen Substanzkonzentrationen zu gering sind, um unerwünschte Wirkungen zu erzeugen [49,107]. Streptomycin wird nach der Aufnahme durch die Muttermilch vom Kind nicht resorbiert und kann allenfalls einen Einfluss auf die kindliche Darmflora haben.

Bei gleichzeitiger antituberkulöser Therapie von Mutter und Kind sind die erhöhten Wirkstoffspiegel beim gestillten Kind zu berücksichtigen [1].

Intensivmedizin

Die Behandlungsprinzipien gelten auch unter intensivmedizinischen Bedingungen. Besonderes Augenmerk ist auf die höhere Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu legen. INH, RMP, EMB und SM stehen auch für die parenterale Gabe zur Verfügung [42,52]. Steroide spielen bei der respiratorischen Insuffizienz erfahrungsgemäß eine wichtige Rolle [3,60,81].

Patienten mit der Notwendigkeit für eine parenterale Therapie

Die Standardmedikamente INH, RMP, EMB und Streptomycin können parenteral appliziert werden. INH, RMP und EMB können in der Regel zusammen in 500 ml 5% Glucoselösung in 1–2 Stunden infundiert werden; dabei sind jedoch die aktuellen Informationen der Hersteller zu beachten. SM sollte intramuskulär injiziert werden, allerdings kann die Gabe auch als langsame Infusion erfolgen (>90 Minuten). Die Gabe von INH, RMP, PZA und EMB ist auch über eine Magensonde möglich, wenn die Resorption gesichert erscheint.

Patienten mit verminderter enteraler Resorption

Magen-Darm-Erkrankungen, Malabsorptionssyndrome, zystische Fibrose und der Zustand nach Darmresektionen können zur verminderten Resorption der Substanzen führen. In diesen Fällen ist die Resorption mittels Serumspiegel-Untersuchungen zu prüfen und gegebenenfalls eine parenterale Therapie durchzuführen.

Tuberkulose beim alten Menschen

Die Therapieprinzipien sind die gleichen. Zu achten ist vor allem auf das gehäufte Auftreten von unerwünschten Wirkungen der Pharmaka und mögliche Interaktionen mit Begleitmedikamenten (Tab. 8, 9 u. 11) [30, 94].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Interaktionen von antituberkulösen Medikamenten

Die antituberkulösen Erstrangmedikamente sind in der Regel gut verträglich. Bedingt durch die enorme Zahl der bisher mit Kombinationstherapien behandelten Patienten verfügen wir über sehr gute Daten zur Verträglichkeit der Therapie [88]. Abgesehen von Risikopopulationen ist die Rate von Therapieabbrüchen mit einem oder mehreren Medikamenten insgesamt gering. Die wichtigsten unerwünschten Reaktionen sind in den Tab. 8 u. 11 enthalten. Darüber hinaus muss auf die aktuellen Herstellerinformationen verwiesen werden.

Klinisch am bedeutendsten ist die additive Hepatotoxizität der drei Erstrangmedikamente INH, RMP und PZA, die insbesondere bei Patienten mit hepatischen Vorerkrankungen und alten Patienten eine Rolle spielt [85, 94, 108, 114]. In diesen beiden Patientengruppen ist die Notwendigkeit zum Verzicht auf zumindest eines der drei Medikamente (meist PZA) nicht selten [94]. Von besonderer Gefährlichkeit, jedoch insgesamt sehr selten, sind die im Folgenden aufgeführten unerwünschten Wirkungen.

- Isoniazid: Induktion von Krampfanfällen, Agranulozytose, medikamenteninduzierter Lupus erythematodes.
- Rifampicin: Thrombozytopenie, Anaphylaxie, hämolytische Anämie, akutes Nierenversagen.
- Ethambutol: Retrobulbäre Neuritis des N. opticus
- Streptomycin: Schädigung des N. statoacusticus

Verhalten bei ausgewählten Unverträglichkeitsreaktionen Hepatotoxizität

Die Hepatotoxizität der antituberkulösen Erstrangmittel kann zu einer medikamentös bedingten Hepatitis und/oder intrahepatischen Cholestase führen [85, 94, 108, 114]. Bei einer Erhöhung der Serum-Transaminasen (SGOT [international: ALAT], SGPT [international: ASAT]) oder der Cholestaseparameter (Gamma-GT, alk. Phosphatase) bis zum Fünffachen des oberen Normwertes kann unter engmaschiger Beobachtung und Kontrolle die Therapie fortgesetzt werden. Steigen die Werte darüber hinaus an oder entwickelt sich eine Hyperbilirubinämie, so muss die Therapie mit allen drei hepatotoxischen Medikamenten unterbrochen werden [112]. Liegt zu diesem Zeitpunkt eine zwingende Therapieindikation vor, so kann wie im Abschnitt „Leberinsuffizienz“ verfahren werden. Nach weitgehender oder eindeutiger Normalisierung der Serumparameter sollte die Therapie mit den Standardmedikamenten in der Reihenfolge RMP, INH und PZA (Gabe der Medikamente jeweils für 3–7 Tage bis zur Erweiterung der Therapie um die zweite bzw. dritte Substanz) wieder aufgenommen werden. Dabei kann eine einschleichende Dosierung erfolgen (INH: 50 mg/d 1 – Steigerung der Dosis auf 300 mg/Tag in 3–7 Tagen [Erwachsene]; RMP: 75 mg/d – Steigerung der Dosis auf 450–600 mg/d in 3–7 Tagen [Erwachsene]; PZA: 500 mg/d – Steigerung der Dosis auf 1500–2500 mg/d in 3–7 Tagen [Erwachsene]) [60]. Ergibt sich nach dem Hinzufügen eines Medikamentes erneut eine deutliche Hepatotoxizität, so sollte das entsprechende Medikament endgültig aus der Therapie herausgenommen werden. In diesem Fall sind die verlängerten Gesamttherapiezeiten zu beachten (Tab. 13). Die klinische Erfahrung spricht zwar dafür, dass sich die Hepatotoxizität von INH am ehesten in einem Anstieg der SGOT und SGPT manifestiert, wohingegen RMP eher für eine Erhöhung der Gamma-GT und der AP verantwortlich ist. Dieses ist jedoch durch Studien bisher nicht eindeutig belegt.

Myelosuppressive Nebenwirkungen

Bei klinisch relevanter Neutropenie oder Thrombozytopenie und hämolytischer Anämie muss die Therapie bis zur Restitution des Knochenmarkes unterbrochen werden. Unter engmaschigen Kontrollen erfolgt dann ein Therapieaufbau unter strikter Vermeidung des mit der größten Wahrscheinlichkeit verantwortlichen Medikamentes. RMP ist am häufigsten für Myelotoxizität verantwortlich. Steht RMP als myelotoxisches Medikament fest, darf keine erneute Exposition erfolgen. Bei nicht durch RMP ausgelöster und nur mäßig ausgeprägter Leukozytopenie ist nach Meinung einiger Experten ein Therapieversuch mit systemischen Glukokortikoiden gerechtfertigt.

Kutane Nebenwirkungen

Gering ausgeprägte kutane Reaktionen können unter engmaschiger Beobachtung bei Fortsetzung der Standardtherapie toleriert werden. Bei PZA kommt es häufig am Beginn der Therapie zu einer Flush-Reaktion, die unter einem vorsichtigen Therapieaufbau (Tag 1: 500 mg, Tag 2: 1000 mg, Tag 3: 1500 mg, Tag 4: volle Dosis) in der Regel nicht wiederauftritt. Bei am Therapiebeginn auftretenden kutanen Reaktionen auf RMP und EMB kann in entsprechenden Zentren eine orale Hyposensibilisierung versucht werden [66]. Schwer wiegende kutane Reaktionen zwingen zum Absetzen der Therapie.

Immunologische Unverträglichkeitsreaktionen unter RMP

Die Therapie mit RMP muss beim Auftreten eines „flu-like-syndroms“, einer Thrombopenie, einer Hämolyse oder eines beginnenden Nierenversagens sofort abgesetzt werden und darf nicht wiederaufgenommen werden [7,51,53].

Retrobulbäre Neuritis

Kontrollen von Visus, Gesichtsfeld und Farbsehvermögen sollten, wenn immer möglich, vor Beginn der Therapie durchgeführt werden und sind unter laufender Therapie regelmäßig (je nach Gefährdungsgrad alle 2–8 Wochen) zu wiederholen. Erstes Zeichen der Neuritis ist in der Regel eine Rot-Grün-Farbsehschwäche. Wegen der Gefahr der Erblindung muss bei Sehstörungen EMB sofort abgesetzt und eine entsprechende augenärztliche Untersuchung veranlasst werden [21].

Schädigung des N. statoacusticus

Regelmäßige Prüfungen des Gleichgewichtssinnes und des Hörvermögens sind am Beginn der Therapie mit SM und im Verlauf durchzuführen (je nach Gefährdungsgrad alle 2–8 Wochen). Bei entsprechendem Nachweis einer relevanten Störung ist die SM-Gabe zu beenden.

Arthralgie und Hyperurikämie unter PZA-Therapie

Arthralgien unter PZA haben keinen Bezug zur Serum-Harnsäure und sind in der Regel nicht Ausdruck einer Gicht. Bei symptomatischer Therapie (z.B. mit Acetylsalicylsäure) können Arthralgien unter Fortsetzung der PZA-Gabe toleriert werden. Unter PZA-Therapie tritt nahezu regelhaft eine klinisch nicht relevante Hyperurikämie auf. Eine routinemäßige Gabe von Harnsäure senkenden Medikamenten braucht nicht zu erfolgen, lediglich beim sehr seltenen Auftreten eines Gichtanfalles muss entsprechend gehandelt werden [60].

Übelkeit

Übelkeit unter der antituberkulösen Chemotherapie kommt nicht selten vor und sollte supportiv oder symptomatisch behandelt werden. Allerdings ist darauf zu achten, dass erhebliche Übelkeit und Inappetenz Zeichen einer Hepatotoxizität sein können. Daher sind entsprechende Kontrollen zu veranlassen. Die abendliche Einnahme der Medikamente führt unter Umständen zu einer verminderten Resorption und ist daher mit dem Risiko subinhibitorischer Serumkonzentrationen verbunden [8,15,95]. Sie sollte daher nur in gut begründeten Ausnahmen erfolgen.

Bedeutung des Verzichtes auf einzelne antituberkulöse Medikamente für die Gesamttherapiedauer

Kann aus Toleranzgründen oder wegen einer Resistenz INH nicht über den gesamten Therapiezeitraum gegeben werden, so muss trotz des Einsatzes der übrigen Standardmedikamente (RMP, PZA, EMB) die Gesamttherapiedauer auf neun bis zwölf Monate verlängert werden (Tab. 13). Kommt aus den genannten Gründen RMP nicht über den gesamten Therapiezeitraum zum Einsatz, so verlängert sich auch bei Weitergabe der übrigen Standardmedikamente (INH, PZA, EMB) die Gesamttherapiezeit auf 12–18 Monate [60,71]. Kann PZA

nicht eingesetzt werden, so besteht die Notwendigkeit, die Therapiedauer auf neun Monate (3 Monate INH, RMP, EMB plus 6 Monate INH, RMP) zu verlängern. Können EMB oder SM nicht gegeben werden, ist bei entsprechender Sensibilität der Bakterien eine sechsmonatige Standardtherapie ausreichend.

Interaktionen von antituberkulösen Medikamenten

Antituberkulöse Medikamente weisen eine Vielzahl von klinisch relevanten Interaktionen auf (Tab. 9) [51]. Isoniazid steigert die Serumspiegel von Phenytoin, Carbamazepin, Phenprocoumon, Diazepam sowie Protionamid und senkt den Serumspiegel von Azol-Antimykotika. Rifampicin bewirkt eine starke hepatische Enzyminduktion, in deren Folge die Serumspiegel unter anderem der folgenden Medikamente signifikant verringert werden, so dass eine Dosisanpassung erfolgen muss: Cumarine (Dosisadaptation nach International Normalized Ratio (INR)), Sulfonylharnstoffe (Dosisadaptation nach Blutzuckerwerten), Glucocorticoide (Dosisverdopplung) [39], Theophyllin (Dosisadaptation nach Serumspiegel), Cyclosporin (Dosisadaptation nach Serumspiegel), Digoxin und Digitoxin (Dosisadaptation nach Serumspiegel). Die Wirkung von oralen Kontrazeptiva ist unter gleichzeitiger Einnahme von RMP unsicher, so dass andere kontrazeptive Maßnahmen angewendet werden müssen.

Aufklärung vor Therapieeinleitung und Monitoring von unerwünschten Wirkungen

Eine gründliche Aufklärung der Patienten vor Beginn einer antituberkulösen Therapie über die wichtigsten und häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist Basis jedes Therapiemonitorings. Wegen der Komplexität der Behandlung ist eine schriftliche Information für den Patienten empfehlenswert. Die Patienten müssen genauestens über die Notwendigkeit informiert sein, im Fall einer unerwünschten Wirkung unverzüglich die Ärztin/den Arzt zu konsultieren [49,5,60,33].

Als sehr günstig hat sich die Ausgabe von Therapiepässen erwiesen, in denen Daten zur Therapie, dem Monitoring und zu Therapiebesonderheiten eingetragen werden (z.B. DZK-Chemotherapiekarte, Bezug über das DZK).

Vor Beginn der Standardtherapie sollte ein umfassendes Monitoring erfolgen. Hierzu gehört immer die Erfassung von Standardlaborparametern (Blutbild, Nierenwerte, Leberwerte, HIV-Serologie, bei Verdacht oder Anamnese Hepatitisserologie). Bei EMB-Gabe muss eine augenärztliche Funktionsuntersuchung, bei SM-Gabe eine Audiometrie und bei relevanten Einschränkungen der Hörfähigkeit unter Umständen auch eine Funktionsuntersuchung durch einen HNO-Arzt erfolgen. Diese Untersuchungen sind bei dem Verdacht auf unerwünschte Wirkungen an den betreffenden Organen sofort und bei eingeschränkter Funktion vor Therapiebeginn unter Umständen engmaschig (alle 2–8 Wochen) zu wiederholen. Kontrollen der Laborparameter müssen bei prätherapeutischer Funktionsstörung eines Organes ebenfalls engmaschig (wöchentlich) erfolgen.

Kontrovers sind die Ansichten hinsichtlich der Überwachung der Leberfunktion, wenn die prätherapeutischen Leberfunk-

tionswerte normal sind und keine hepatische Vorerkrankung vorliegt [5, 33, 60]. Viele internationale Empfehlungen raten in diesem Fall nur zu Kontrollen bei symptomatischen Patienten. Dieses Vorgehen ist jedoch kritisch zu hinterfragen, da sich die Risikopopulationen für Leberfunktionsstörungen und tuberkulöse Erkrankungen in beträchtlichem Maße überlappen. Finden sich bei routinemäßigen oder symptomorientierten Kontrollen erhöhte Leberwerte, so können Erhöhungen (außer bei Bilirubin) bis zum Fünffachen der oberen Normwerte unter engmaschiger (wöchentlicher) Beobachtung toleriert werden, wenn die Patienten asymptomatisch bleiben. Ansonsten ist wie in den Abschnitten „Leberinsuffizienz“ und „Hepatotoxizität“ beschrieben zu verfahren.

Therapieüberwachung

Die WHO empfiehlt, die antituberkulöse Therapie ausschließlich als direkt überwachte Therapie durchzuführen, bei der die Einnahme der Medikamente über den gesamten Therapiezeitraum unter Aufsicht erfolgt (DOT: directly observed treatment) [20, 25, 49, 71, 78, 119]. In den USA wird empfohlen, DOT anzuwenden, wenn die Therapieadhärenz über den gesamten Therapiezeitraum in einer Population unter 90% liegt [18]. Dies setzt voraus, dass die Rate der erfolgreichen Therapien bekannt ist (nach den WHO-Definitionen gehören hierzu alle Therapien, bei denen eine mikrobiologische Bestätigung des Therapieerfolges (negative Kultur) am Therapieende vorliegt, sowie alle Patienten, bei denen die komplette Therapie und ein Therapieerfolg ausreichend dokumentiert sind) [121]. Dies gilt zur Zeit für Deutschland nur eingeschränkt. Daher muss auch hier die Empfehlung ausgesprochen werden, bei jedem Zweifel an der Therapieadhärenz der Patienten eine vollständig überwachte Therapie zu veranlassen.

Bei jeder offenen Tuberkulose muss eine Empfindlichkeitsprüfung der vor dem Therapiebeginn isolierten Erreger erfolgen. Mikroskopische Kontrollen der bakteriologischen Befunde unter laufender Therapie sollten bei primär mikroskopisch positiven Tuberkulosen bis zur mikroskopischen Konversion durchgeführt werden, um die Infektiosität beurteilen zu können. In der Regel erscheinen monatliche Untersuchungen ausreichend. Erneute kulturelle Untersuchungen sollten nach 8–12 Wochen erfolgen. Zur Dokumentation des Therapieerfolges sollte eine kulturelle Konversion am Ende der Initialphase und in der Kontinuitätsphase gegen Ende der Therapie nachgewiesen werden [117]. Werden nach fünf Monaten Therapie noch Erreger kulturell nachgewiesen, so muss eine erneute Empfindlichkeitsprüfung erfolgen, da es sich nach den Kriterien der WHO in solchen Fällen um ein Therapieversagen handelt. Unabhängig hiervon muss betont werden, dass erneute mikrobiologische Untersuchungen indiziert sind, wenn der klinische oder radiologische Verlauf der Erkrankung nicht den Erwartungen entspricht.

Die Frequenz der Kontrollen der radiologischen Befunde richtet sich nach der Organmanifestation und der primären Ausdehnung. Bei pulmonalen Tuberkulosen sollte in der Regel nach vier, acht und zwölf Wochen eine Kontrolle erfolgen und im weiteren Verlauf nach dem 4. und 6. Monat. Abweichungen von diesen Empfehlungen können sich in Einzelfällen selbstverständlich ergeben.

Literatur

- 1 Abdulgany-Hamadeh M. Tuberculosis and pregnancy. *Chest* 1992; 101: 1114–1120
- 2 Accella G, Nonis A, Perna G, Patane E, Gildroni-Grassi G, Grassi C. Comparative bioavailability of isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide administered in free combination and in a fixed triple formulation designed for daily use in antituberculosis chemotherapy. II. Two-month, daily administration study. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 886–890
- 3 Alzeer AH, FitzGerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunct therapy. *Tuber Lung Dis* 1993; 74: 6–11
- 4 American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 940–953
- 5 American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359–1374
- 6 Anonymous. Tuberculosis in patients having dialysis. *Br Med J* 1980; 1: 349
- 7 Aquinas M, Allan WG, Horsfall PA, Jenkins PK, Hung-Yan W, et al. Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Br Med J* 1972; i (803): 765–771
- 8 Avachat MK, Rambhau D, Rao VV, Rao BR, Rao JV. Chronopharmacokinetics of Rifampicin. *Indian J Physiol Pharm* 1992; 36: 251–254
- 9 Bartmann K. Antituberculosis drugs. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1988
- 10 Bartmann K, Radenbach KL, Zierski M. Wandlungen in den Auffassungen und der Durchführung der antituberkulösen Chemotherapie. *Prax Klin Pneumol* 1985; 39: 397–420
- 11 Bergstermann H, Rüchardt A. Ciprofloxacin once daily versus twice daily for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Infection* 1997; 25: 227–232
- 12 British Thoracic Society Research Committee. Six month versus nine month chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: preliminary results. *Respir Med* 1992; 86: 15–19
- 13 British Thoracic Society. A controlled trial of 6-month chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First report: results during treatment. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 141–153
- 14 British Thoracic Society. A controlled trial of 6-month chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. *Br J Dis Chest* 1984; 78: 330–336
- 15 Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics – Current Status. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 83–94
- 16 Campbell IA, Ormerod LP, Friend JAR. Six month versus nine month chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: final results. *Respir Med* 1993; 87: 621–623
- 17 Centers for Disease Control and Prevention. Clinical update: impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV-infected tuberculosis patients with rifampin. *Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45: 921–925
- 18 Centers for Disease Control and Prevention. Initial therapy for tuberculosis in the area of multi-drug-resistance. *Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42: 1–8
- 19 Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47 (RR-20): 1–58
- 20 China Tuberculosis Control Collaboration. Results of directly observed short-course chemotherapy in 112 842 Chinese

- patients with smear-positive tuberculosis. *Lancet* 1996; 347: 358–362
- 21 Citron KM, Thomas GO. Ocular toxicity from ethambutol. *Thorax* 1986; 41: 737–739
- 22 Cole ST, Telenti A. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J Suppl* 1995; 20: 701s–713s
- 23 Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. *Ann Intern Med* 1990; 112: 397–406
- 24 Crofton J. Drug treatment of tuberculosis. Standard chemotherapy. *Br Med J* 1960; 2: 370–373
- 25 Crofton J, Chaulet P, Maher D, et al. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Publication no WHO/GTB/96.210. World Health Organization, Geneva, 1997
- 26 Dandapat MC, Mishra BM, Dash SP, Kar PK. Peripheral lymph node tuberculosis: a review of 80 cases. *Br J Surg* 1990; 77: 911–912
- 27 David HL. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Appl Microbiol* 1970; 20: 810–814
- 28 Davidson PT. Managing tuberculosis during pregnancy. *Lancet* 1995; 346: 199–200
- 29 Davies PDO. The clinical efficacy of rifabutin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6: 121–127
- 30 Davies PDO. Tuberculosis in the elderly. *J Antimicrobiol Chemother* 1994; 34 Suppl: A93–A100
- 31 CDC. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampicin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleosid reverse transcriptase inhibitors (notice to readers). *MMWR* 2000; 49: 185–188
- 32 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. 26. Informationsbericht Berlin. Frankfurt/Main: pmi Verlag AG, 2000
- 33 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: Richtlinien zur Chemotherapie der Tuberkulose. *Pneumologie* 1995; 49: 217–225
- 34 Dickinson JM, Mitchison DA. Experimental models to explain the high sterilizing activity of rifampin in the chemotherapy of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 367–371
- 35 Donald PR, Seifart HI. Cerebrospinal fluid concentrations of ethionamide in children with tuberculous meningitis. *J Pediatr* 1989; 115: 483–486
- 36 Donald PR, Isaacs D. Tuberculosis in children In: *Clinical Tuberculosis*. Davies PDO ed. London: Chapman & Hall Medical, 1998: 205–222
- 37 Dutt AK, Moers D, Stead WW. Short course chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1986; 107: 7–12
- 38 East and Central African and British Medical Research Council. Clinical controlled trial of four short-course regimens of chemotherapy (three six-month, and one eight month) for pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1983; 64: 153–166
- 39 Edwards OM, Courtney-Evans RJ, Galley JM, et al. Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy. *Lancet* 1974; 2 (7880): 548–551
- 40 Ellard GG. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron* 1993; 64: 169–181
- 41 Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trébuq A. Management of tuberculosis. A guide for low income countries - 5th ed. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000
- 42 Feldman C. Tuberculosis in the intensive care unit. *Eur Respir Mon* 1997; 4: 195–214
- 43 Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 942–947
- 44 Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (suppl 2): S231–279
- 45 Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993; 328: 521–526
- 46 Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz IfSG) vom 20. Juli 2000 Bundesgesetzblatt (2000) Teil I, Nr. 33.
- 47 Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. *Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2001 Antimicrobial Therapy*, Hyde Park: S84
- 48 Gillespie SH, Kennedy N. Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 265–271
- 49 Global Tuberculosis Programme. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*. 2nd ed. Publication no. WHO/TB/97.220. Geneva: World Health Organization, 1997: 1–66
- 50 Gonzalez-Montaner LJ, Natal S, Yongchaiyud P, Olliaro P. The Rifabutin Study Group: Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus Rifampicin. *Tubercle and Lung Disease* 1994; 75: 341–347
- 51 Grange GM, Winstanley PA, Davies PDO. Clinically significant drug interactions with antituberculosis drugs. *Drug Safety* 1994; 11: 242–251
- 52 Grosser H, Loddenkemper R. Verläufe schwerster Lungentuberkulosen unter intensivmedizinischer Therapie. *Öff Gesundheitswes* 1985; 47: 551–554
- 53 Grosset J, Leventis S. Adverse effects for rifampin. *Rev Infect Dis* 1983; 5 (Suppl 3): 440
- 54 Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367–373
- 55 Heifets LB. Antimycobacterial drugs. *Semin Respir Infect* 1994; 9: 84–103
- 56 Hong Kong Chest Service Tuberculosis Research Centre, Madras, British Medical Research Council. A controlled clinical comparison of 6 and 8 months of antituberculosis chemotherapy in the treatment of patients with silicotuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 262–267
- 57 Humphries M. The management of tuberculous meningitis. *Thorax* 1992; 47: 577–581
- 58 Iseman M D. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 784–791
- 59 Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 939–941
- 60 Joint Committee of the British Thoracic Society. *Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998*. *Thorax* 1998; 53: 536–548
- 61 Kennedy N, Berger L, Curram J, Fox R, Gutmann J, Kisyombe G M, Ngowi F I, Ramsay A R, Saruni A O, Sam N et al. Randomized controlled trial of a drug regimen that includes ciprofloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 827–833
- 62 Kennedy N, Fox R, Kisyombe GM, Saruni AOS, Uiso LO, Ramsey ARC, Ngowi FI, Gillespie SH. Early bactericidal and sterilizing activities of ciprofloxacin in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1547–1551
- 63 Konietzko N, Loddenkemper R (Hrsg). *Tuberkulose*. Stuttgart: Thieme Verlag, 1999
- 64 Magdorf K, von der Hardt H. Tuberkulose In *Pädiatrische Pneumologie*, Hrsg Rieger C, von der Hardt H, Sennhauser FH, Wahn U, Zach M. Springer Verlag, 1999: 839–875

- 65 Mahmoudi A, Iseman MD. Surgical intervention in the treatment of drug resistant tuberculosis: update and extended follow up. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A 816
- 66 Matz J, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ. Oral desensitization to rifampin and ethambutol in mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 815–817
- 67 McClatchy JH. Antimycobacterial drugs: mechanism of action, drug resistance, susceptibility testing and assays of activity in bacteriologic fluids In: Lorian VE, ed. *Antibiotics in laboratory medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1986: 161–227
- 68 McMaster P, Isaacs D. Critical review of evidence for short course therapy for tuberculous adenitis in children. *Pediatr Infect Dis* 2000; 19: 401–404
- 69 Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. Controlled trial of short-course regimens of chemotherapy in ambulatory treatment of spinal tuberculosis. *J Bone Joint Surg* 1993; 75: 240–248
- 70 Medical Research Council. Five-year assessment of controlled trials of short-course chemotherapy regimens of 6, 9, or 18 months' duration for spinal tuberculosis in patients ambulatory from the start or undergoing radical surgery. Fourteenth report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. *Intern Orthopaedics* 1999; 23: 73–81
- 71 Migliori G B, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PDO, Zellweger JP, Grzemska M, Mihaescu T, Clancy L, Casali L, and the Working Group of ERS, WHO, and IUATLD. Tuberculosis management in Europe. *Eur Respir J* 1999; 14: 978–992
- 72 Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest* 1980; 76: 771–781
- 73 Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 10–15
- 74 Mitchison DA. Pyrazinamide in the chemoprophylaxis of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1467
- 75 Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs during short-course chemotherapy. *Tubercle* 1985; 66: 219–225
- 76 Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 423–430
- 77 Mohanty KC, Dhamgaye TM. Controlled trial of ciprofloxacin in short-term chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Chest* 1993; 104: 1194–1198
- 78 Moore RD, Chaulk CP, Griffiths R, et al. Cost-effectiveness of directly observed versus self-administered therapy for tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1013–1019
- 79 Moulding T, Dutt AK, Reichman LB. Fixed-dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance. *Ann Intern Med* 1995; 122: 951–954
- 80 Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 496–514
- 81 Muthuswamy P, Hu TC, Carasso B, Antonio M, Dandamudi N. Prednisone as adjunctive therapy in the management of pulmonary tuberculosis. *Chest* 1995; 107: 1621–1630
- 82 Nadler JP, Berger J, Nord JA, Cofsky R, Saxena M. Amoxicillin/clavulanic acid for treating drug-resistant M. tuberculosis. *Chest* 1991; 99: 1025–1026
- 83 Narita M, Askin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 157–161
- 84 Ormerod LP. Chemotherapy of tuberculosis. *Eur Respir Mon* 1997; 4: 273–297
- 85 Ormerod LP, Skinner C, Wales JM. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax* 1996; 51: 111–113
- 86 Pablos-Méndez A, Laszlo A, Bustreo F, et al. Anti-tuberculosis drug resistance in the world Publication WHO/GTP/97.229. Geneva: WHO Global Tuberculosis Programme, 1997
- 87 Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, Cohn DL. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994–1997. *N Engl J Med* 1998; 338: 1641–1649
- 88 Pantel AM, McKeon J. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculosis drugs. *Drug Safety* 1995; 12: 1–25
- 89 Radenbach D, Nowak D, Magnussen H. Die Chemotherapie der Lungentuberkulose – Prinzipien, Therapiestudien, Konsequenzen für die Praxis. *Prax Klin Pneumol* 1988; 42: 778–786
- 90 Raju B, Schluger NW. Tuberculosis and pregnancy. *Sem Respir Crit Care Med* 1998; 19: 298–305
- 91 Rieder HL, Chonde TM, Myking H, Urbanczik R, Laszlo A, Kim SJ, et al. The public health service national tuberculosis reference laboratory and the national laboratory network. Minimal requirements, role and operation in a low-income country. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1998
- 92 Rizzi A, Rocco G, Robustellini M, Rossi G, Delala Pona C, Marssera F. Results of surgical management of tuberculosis: experience in 206 patients undergoing operation. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 896–900
- 93 Rote Liste 2001. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte) Rote Liste Service GmbH Frankfurt/Main (Hrsg). Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2001
- 94 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
- 95 Schaberg T, Stahlmann R, Lode H. Therapie der Tuberkulose. Steinen: Zett-Verlag, 2000: 62–133
- 96 Scheinmann P, Refabert L, Delacourt C, Le Bourgeois M, Paupe J, de Blic J. Paediatric tuberculosis. *Eur Respir Mon* 1997; 4: 144–174
- 97 Schoerman JF, Van Zyl LE, Laubscher J, Donald PR. Effects of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomography findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics* 1997; 99: 226–231
- 98 Serke M, Hauer B, Lodenkemper R. Chemotherapie bei Knochen- und Gelenktuberkulose. *Orthopäde* 1999; 28: 375–380
- 99 Singapore Tuberculosis Service and British Medical Research Council. Clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 374–388
- 100 Singapore Tuberculosis Service and British Medical Research Council. Five-year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1147–1150
- 101 Singapore Tuberculosis Service and British Medical Research Council. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 707–712
- 102 Singapore Tuberculosis Service and British Medical Research Council. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 30 months. *Tubercle* 1981; 62: 95–102
- 103 Sirgel FA, Botha FJJ, Parkin DP, Van De Wal BW, Donald PR, Clark PK, Mitchinson DA. The early bactericidal activity of rifabutin in patients with pulmonary tuberculosis measured by sputum

- viable counts: a new method of drug assessment. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 867–875
- ¹⁰⁴ Small PM, Schechter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 289–294
- ¹⁰⁵ Snider Jr DE, Graczyk J, Bek E, Rogowski J. Supervised six-month treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampin, and pyrazinamide with and without streptomycin. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 1091–1094
- ¹⁰⁶ Snider Jr DE, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 65–79
- ¹⁰⁷ Snider Jr DE, Powell KE. Should women taking antituberculous drugs breast-feed? *Arch Intern Med* 1984; 144: 589–590
- ¹⁰⁸ Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. *Chest* 1991; 99: 465–471
- ¹⁰⁹ Strang JIG, Gibson DG, Mitchison DA, Girling DJ, Kakaza HHS, Allen BW, et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericarditis effusion in Transkei. *Lancet* 1988; 342: 759–764
- ¹¹⁰ Strang JIG, Gibson DG, Nunn AJ, Girling DJ, Kakaza HHS, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet* 1987; 2: 1418–1422
- ¹¹¹ Teo SK. Assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide in the initial phase of chemotherapy in three 6-month regimens for smear positive pulmonary tuberculosis: a five-year follow-up report. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 126–132
- ¹¹² Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK, McIntyre N. Anti-tuberculous medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995; 8: 1384–1388
- ¹¹³ Urbanczik R. Tuberkulosetherapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Dialyse und nach Nierentransplantation. *Prax Klin Pneumol* 1983; 37: 436–441
- ¹¹⁴ Van den Brande P, Van Steenberghe W, Vervoort G, Demedts M. Ageing and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1705–1708
- ¹¹⁵ Van Rie A, Warren R, Richardson M, Gie RP, Enarson DA, Beyers N, Van Helen PD. Classification of drug-resistant tuberculosis in an epidemic area. *Lancet* 2000; 356: 22–25
- ¹¹⁶ Vareldzis B, Grosset J, de Kantor J, Crofton J, Laszlo A, Felten M, Raviglione MC. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 1–4
- ¹¹⁷ Veen J, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB, Graf P, Grzemka M, Zalesky R. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. *Eur Respir J* 1998; 12: 505–510
- ¹¹⁸ Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifampicin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Lancet* 1999; 353: 1843–1847
- ¹¹⁹ Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB, Gomez E, Foresman BH. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1179–1184
- ¹²⁰ Winstanley PA. Clinical pharmacology of antituberculosis drugs. In: *Clinical Tuberculosis*. Davies PDO ed. London: Chapman & Hall Medical, 1998: 225–242
- ¹²¹ World Health Organization. Tuberculosis programme: framework for effective tuberculosis control. Publication WHO/TB/94.179. Geneva: World Health Organization, 1994
- ¹²² World Health Organization/International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Rep No. 2 Prevalence and trends WHO/CDS/TB/2000.278,
- ¹²³ Wyser C, Walzl G, Smedema JP, Swart F, van Schalkwyk EM, van de Wal BW. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. *Chest* 1996; 110: 333–338
- ¹²⁴ Yuen APW, Wong SHW, Tam CM, Chan SL, Wei WI, Lau SK. Six month versus nine month chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: final results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116: 189–192

Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung
der Tuberkulose
Generalsekretär Prof. Dr. Robert Loddenkemper

Lungenklinik Heckeshorn
Zum Heckeshorn 33
14109 Berlin

E-mail: loddheck@zedat.fu-berlin.de