

Rifampicin/Pyrazinamid: Achtung Leberwerte!

a -- Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM et al. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 2002 (15. Oktober); 137: 640-7

[\[LINK\]](#)

Kommentar: Manuel Battegay

Studienziele

Isoniazid (Rimifon®) über 6 bis 9 Monate galt lange als Therapie der Wahl bei einer latenten Tuberkulose. Die Wirksamkeit einer 2monatigen Behandlung mit einer Kombination von Rifampicin und Pyrazinamid (in der Schweiz ist bisher noch kein Präparat zugelassen) wurde bei HIVInfizierten belegt. Mit dieser quasi-randomisierten Studie wurden Sicherheit und Toleranz einer 2monatigen Therapie mit Rifampicin/Pyrazinamid bei Erwachsenen ohne HIVInfektion mit einer 6monatigen Isoniazid-Behandlung verglichen.

Methoden

Aufgenommen in die Studie wurden 589 Erwachsene mit latenter Tuberkulose, welche die US-Kriterien für eine Behandlung erfüllten (z.B. positiver Tuberkulin-Hauttest bei vorher negativem Test oder zusätzlichem Risikofaktor). Je nach der Woche, in der sie zur Untersuchung gekommen waren, erhielten sie die Kombination Rifampicin (600 mg/Tag) und Pyrazinamid (20 mg/kg Körpergewicht/Tag) während 2 Monaten oder Isoniazid (300 mg/Tag) während 6 Monaten. Klinische Kontrollen und Tablettenabgaben erfolgten monatlich, die Leberwerte wurden nach 1 Monat, in der Isoniazid-Gruppe zusätzlich nach 3 Monaten bestimmt. Als

primäre Endpunkte wurden definiert: hepatotoxische Reaktionen, andere Nebenwirkungen, die Anzahl korrekt zu Ende geführter Therapien.

Ergebnisse

54 von 207 mit Rifampicin/Pyrazinamid und 32 von 204 mit Isoniazid Behandelte wiesen erhöhte Leberwerte auf. Wegen schwerer Hepatotoxizität (mehr als 5fach erhöhte Transaminasenwerte) mussten 16 Behandlungen mit Rifampicin/Pyrazinamid abgebrochen werden gegenüber 2 mit Isoniazid ($p < 0,001$). Bei über 35jährigen war die Chance einer schweren hepatotoxischen Reaktion unter Rifampicin/Pyrazinamid um das 12fache erhöht. Die Leberenzym erhöhungen waren nach Absetzen der Therapie in allen Fällen vollständig reversibel. Die Gabe von Rifampicin/Pyrazinamid führte ausserdem häufiger zu Hautausschlägen (19 gegenüber 5). Sonst unterschieden sich die Nebenwirkungsprofile nicht signifikant. Unter Rifampicin/Pyrazinamid führten 61% und unter Isoniazid 57% die Therapie korrekt zu Ende (Unterschied nicht signifikant).

Schlussfolgerungen

Die Therapie der latenten Tuberkulose mit Rifampicin/Pyrazinamid war signifikant häufiger mit einer starken Leberenzym erhöhung und mit Hautreaktionen assoziiert als eine Therapie mit Isoniazid. In den sonstigen Nebenwirkungen und in der Zahl korrekt zu Ende geführter Therapien unterschieden sich die beiden Gruppen nicht.

In dieser prospektiven Multizenterstudie wird gezeigt, dass eine kombinierte Therapie mit Rifampicin und Pyrazinamid zur Behandlung einer latenten Tuberkulose hinsichtlich Hepatotoxizität gut überwacht sein muss. Vor allem Kranke über 35 Jahre müssen engmaschig überwacht werden. Selbst eine schwere Medikamenteninduzierte Hepatotoxizität verläuft meist asymptomatisch. Auf Grund der «number needed to test» kann es durchaus sein, dass selbst spezialisierte Ärztinnen und Ärzte nur selten Kranke betreuen, welche eine Grad-3- Hepatotoxizität aufweisen. Bei ungenügender Kontrolle könnte es, wie kürzlich auf Grund von «Case Reports» berichtet, zu fatalen Verläufen kommen.

Manuel Battegay