

## Medikamentöse Therapie bei Tuberkulose - Drug Monitoring relevanter Tuberkulostatika mit Massenspektrometrie-Panel

### Medizinischer Hintergrund

Die Tuberkulose (TB) gehört laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den zehn häufigsten Todesursachen, wobei weltweit circa 10 Millionen Menschen jährlich neu erkranken. Schätzungsweise ein Viertel der Weltbevölkerung dürfte latent mit *Mycobacterium tuberculosis* infiziert sein. In Deutschland ist TB mit etwa 7 Erkrankten pro 100.000 Einwohner eine vergleichsweise seltene Erkrankung, die aber infolge globaler Migration auch bei uns wieder stärker an Bedeutung gewinnt.

### Medikamentöse Therapie der Tuberkulose

Fast immer ist Tuberkulose gut behandelbar. Die initiale Standardtherapie der Lungentuberkulose erfolgt entsprechend den Leitlinien der WHO und anderer Empfehlungen als Kombination aus Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Ethambutol (EMB) und Pyrazinamid (PZA) zunächst als Vierfachtherapie über 2 Monate bei täglicher Einnahme. In der sich anschließenden Kontinuitätsphase werden über weitere 4 Monate INH und RMP gegeben. Anstelle von Rifampicin kann bei deutlich günstigerem Interaktionspotential alternativ auch Rifabutin zum Einsatz kommen. Rifabutin sollte vor allem bei gleichzeitiger antiretroviraler Therapie mit Protease-Inhibitoren eingesetzt werden. Extrapulmonale und disseminierte Formen der TB bedürfen initial teilweise einer längeren Behandlungsdauer: Bei Befall der Lymphknoten 6 Monate, bei Befall der Gelenke oder Knochen 9 Monate und bei Beteiligung des ZNS 12 Monate. Insbesondere bei disseminierten Formen sollte die Dauer der Therapie an die individuellen Krankheitsverläufe der Patientinnen/Patienten angepasst werden.

### Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Tuberkulostatika

Entsprechend aktueller Studienlage besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Wirksamkeit der Medikamente, so dass ein Monitoring der Arzneistoffspiegel für Tuberkulostatika empfohlen wird. Probleme wie fehlende Compliance, unzureichende Arzneistoffresorption oder Interaktionen infolge von Enzyminduktion (vor allem für Rifampicin beschrieben) können dadurch frühzeitig erkannt und korrigiert werden.

Während sich die Angaben therapeutischer Bereiche bei anderen Medikamenten üblicherweise auf Talspiegel vor der nächsten Einnahme beziehen, zielen die Angaben bei **Tuberkulostatika** auf die notwendigerweise zu erreichenden, maximalen Blutkonzentrationen ab. Infolge rascher Resorption und Verteilung müssen die **Blutproben für das TDM somit 2 Stunden nach Einnahme** entnommen werden. Die in unserem Befund mitgeteilten Bereiche beziehen sich ausnahmslos auf die gewünschten therapeutischen Spitzenspiegel. Als Folge der interindividuellen Schwankung der Resorption ist es ggf. sinnvoll, eine zweite Blutprobe z.B. nach 3 oder 4 Stunden zu entnehmen, um eine verzögerte Resorption zu erkennen. Für Rückfragen zum Thema stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

### Acetylierer-Phänotyp: Acetyloniazid / Isoniazid-Ratio

Isoniazid wird vorrangig durch enzymatische Acetylierung zum unwirksamen Acetyloniazid metabolisiert. Die Rate der Acetylierung und damit die Serumkonzentration sowie Halbwertszeit des Isoniazids sind durch die Aktivität der N-Acetyltransferase-2 (NAT2) bestimmt, welche genetisch determiniert ist. Patienten mit genetischen Varianten der NAT2 können in Schnell- und Langsamacetylierer eingeteilt werden. Während es bei Schnellacetylierern zu rasch absinkenden Blutkonzentrationen mit der Gefahr von Resistenzen kommen kann, bedingt die verminderte Elimination bei Langsamacetylierern kritisch erhöhte Spiegel mit entsprechend unerwünschten bis toxischen Wirkungen.

Die in unserer Analytik enthaltene Quantifizierung des Acetyloniazids sowie die Berechnung der Acetyloniazid / Isoniazid-Ratio dienen der orientierenden Einschätzung des Acetylierer-Phänotyps und einer ggf. angezeigten Anpassung der Dosierung. Im Falle eines verlangsamten Acetylierer-Phänotyps könnte eine Differenzierung zwischen dem entsprechenden genetischen Hintergrund und einer Inhibierung von NAT2 mittels Genotypisierung erfolgen. (Diese Genanalyse ist keine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen.)

### Neueinführung der LC-MS/MS-Analytik

Die Analytik ermöglicht die quantitative Bestimmung von Isoniazid, inkl. Acetyloniazid sowie berechneter Ratio, dazu Ethambutol, Pyrazinamid, Protionamid, Rifabutin und Rifampicin aus sehr geringer Probenmenge mittels Massenspektrometrie.

Alternativ zur Einzelbestimmung kann die Anforderung des gesamten Tuberkulostatika-Panels ohne Spezifizierung der Analyten erfolgen. Die Kostenstellung erfolgt je Arzneistoff.

### Material: Serum 0,5 ml, unbedingt tiefgefroren!

**Methode:** LC-MS/MS, Analytik 1-2x wöchentlich

**Abrechnung:** GOÄ-Ziffer 4210 (52,46 €) je Arzneistoff  
EBM-Ziffer 32314 (43,00 €) je Arzneistoff

### Ansprechpartner:

Dr. rer. nat. Falko Wünsche (Arzneistoffanalytik) Tel. 0231-9572 6657

### Literatur:

- 1 WHO: Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th edition, 2010.
- 2 Suárez et al., Diagnostik und Therapie der Tuberkulose. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 729-35.
- 3 Tuberkulose im Erwachsenenalter, S2k Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), Juni 2017.
- 4 Alsultan & Peloquin. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. Drugs. 2014 Jun;74(8):839-54.
- 5 Fukino et al. J Toxicol Sci. 2008; Vol. 33 (2):187-195.