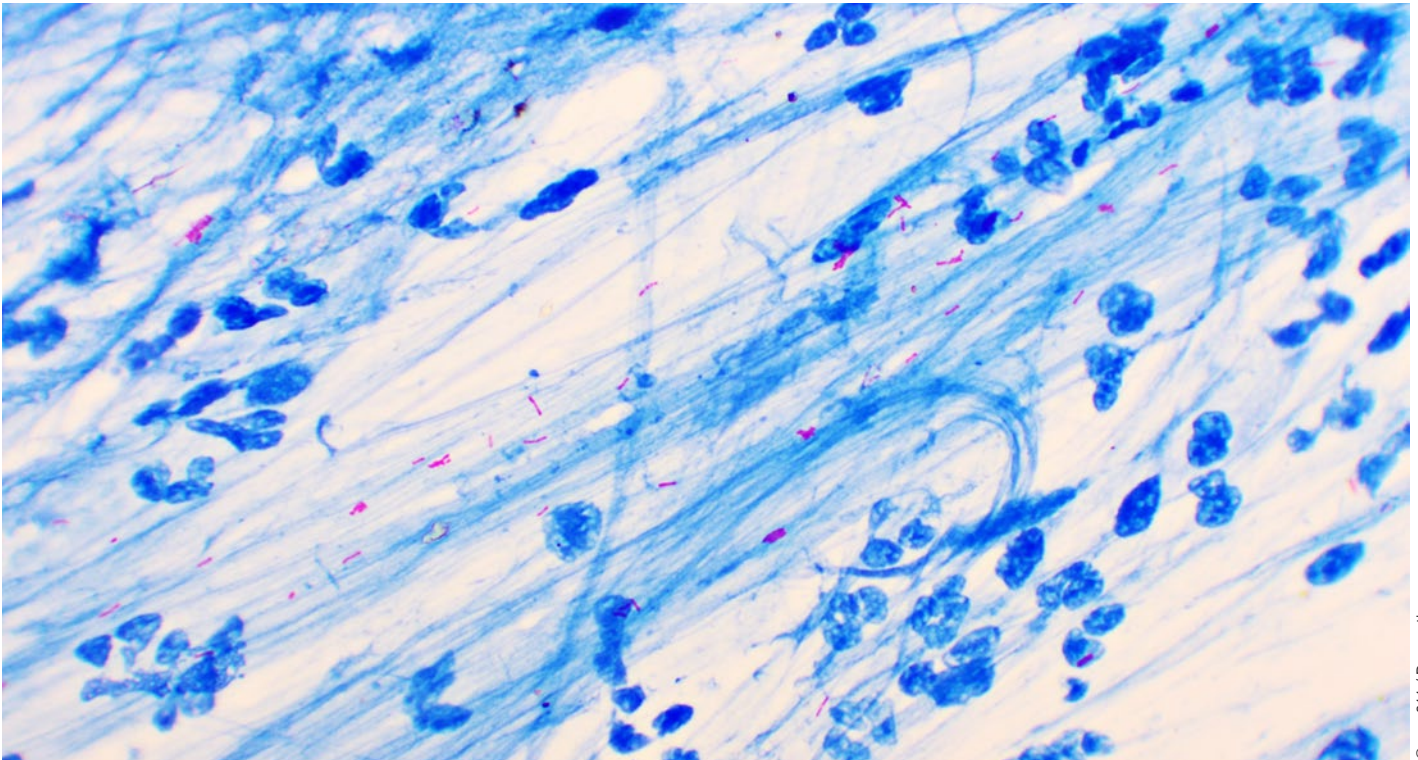




Mikroskopischer Nachweis von säurefesten Stäbchen (*Mycobacterium tuberculosis*) im Sputum.

Was ist zu beachten?

Transaminasenerhöhung während Tuberkulosetherapie

Ivonne Chong^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Stefan Zähringer^b; Dr. med. Bianca Roth^c; Dr. med. Philipp Kaiser^c

^a Innere Medizin, Luzerner Kantonsspital, Luzern; ^b Mythenpraxis, Schwyz; ^c Infektiologie und Spitalhygiene, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Fallbeschreibung

Eine 44-jährige, ansonsten gesunde Patientin litt über mehrere Monate an anfänglich trockenem, später produktivem Husten, der bei unauffälliger Laboruntersuchung und geringer Allgemeinsymptomatik (kein Fieber, stabiles Gewicht bei Body Mass Index 20 kg/m², jedoch Nachtschweiss) zu Beginn als virale Bronchitis interpretiert wurde. Anamnestisch bestanden mässiger Alkohol- und Nikotinkonsum.

Radiologisch fand sich eine Kaverne von 3,3 × 4,0 cm im apikalen Abschnitt des rechten Oberlappens sowie ausgedehnte Tree-in-Bud-Läsionen oberlappenbetont in allen Lungenabschnitten. Mikrobiologisch konnte im Sputum *Mycobacterium tuberculosis* nachgewiesen werden. Ferner fand sich eine HBs-serokonvertierte Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion.

Eine Standardtherapie der Tuberkulose (Tb) mit Rifampicin (R), Isoniazid (I), Pyrazinamid (P) und Ethambutol (E) wurde begonnen.

Frage 1

Welche Nachkontrollen sind bei dieser Patientin am sinnvollsten?

- Anamnese/Untersuchung, Labor, Röntgen und Sputa alle vier Wochen
- Anamnese/Untersuchung, Sputa erst wöchentlich, dann alle zwei Wochen, Computertomographie (CT) vor Abschluss der Initialphase
- Anamnese/Untersuchung, Labor alle zwei Wochen, Sputum und eventuell CT vor Abschluss der Initialphase
- Labor und Röntgen alle zwei Wochen, CT nach vier und acht Wochen
- Anamnese/Untersuchung, Labor monatlich, CT vor Abschluss der Initialphase

Der klinische Verlauf sowie die Leberwerte sollten während der Initialphase (mit R, I, P, E) alle zwei Wochen kontrolliert werden und monatlich in der Fortsetzungsphase (R, I). Bei Anstieg der Leberwerte oder gastrointestinalen Symptomen können engmaschigere Kontrollen nötig werden. Eine Sputumkontrolle sollte bei kavernierendem Lungenbefall mit hoher Erregerlast bei Abschluss der Initialphase sowie am Ende der Behandlung erfolgen und dient einer allfälligen Therapieverlängerung auf insgesamt neun Monate. Konventionelle Thoraxröntgenbilder oder niedrig dosierte CT-Aufnahmen können für die indirekte Beurteilung des Ansprechens auf die Tuberkulosebehandlung hilfreich sein [1].

Unsere Patientin zeigte nach vier Wochen Therapie eine Alanin-Aminotransferase (ALAT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) über dem Quantifikationsbereich (>1000 U/l). Die Leber-

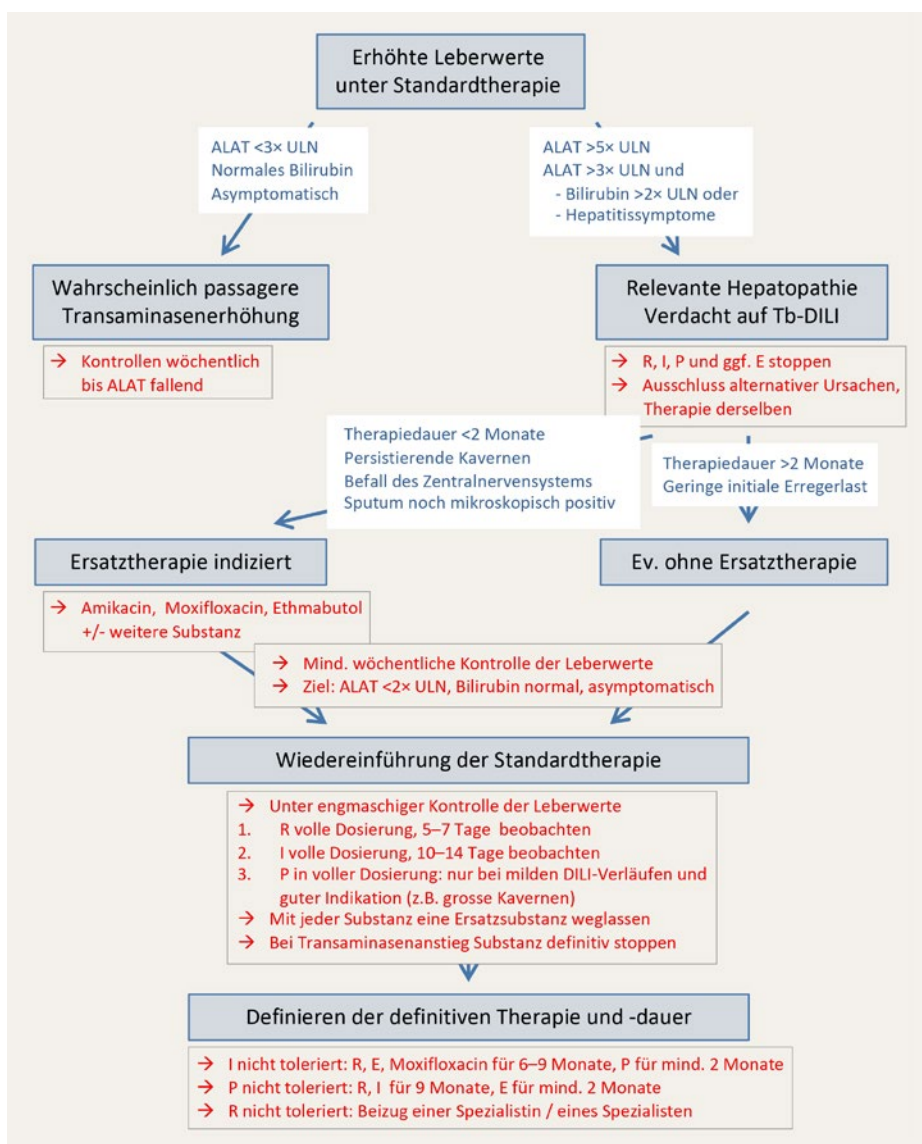


Abbildung 1: Schematisches Vorgehen bei Leberwerterhöhung unter Tuberkulose-(Tb-)Therapie. ALAT: Alanin-Aminotransferase; ULN: upper limit of normal; Tb-DILI: Tb-drug induced liver injury; ggf.: gegebenenfalls; mind.: mindestens; ev.: eventuell; R: Rifampicin; I: Isoniazid; P: Pyrazinamid; E: Ethambutol.

funktionsparameter, die alkalische Phosphatase (AP) und γ -Glutamyltransferase (γ GT) waren normwertig, das C-reaktive Protein (CRP) lag bei 30 mg/l. Die Patientin klagte über leichte Übelkeit ohne Erbrechen oder Bauchschmerzen. Sonographisch fand sich eine leichte Hepatomegalie. Die Sputa zeigten zu diesem Zeitpunkt weiterhin reichlich säurefeste Stäbchen.

Frage 2

Welche Diagnose scheint Ihnen am wahrscheinlichsten?

- Paradoxe Upgrade-Reaktion bei Tb-Leberbefall
- Akute virale Hepatitis, zum Beispiel Hepatitis A
- Transiente Transaminasenerhöhung im Rahmen einer «hepatischen Adaptation»
- Alkoholische Steatohepatitis
- «Tb-drug-induced liver injury» (Tb-DILI)

Unter einer Tb-Therapie können Lymphknoten, aber auch Tuberkulome in der Leber durch Einwanderung von Entzündungszellen eine vorübergehende Grössenzunahme erfahren (Upgrade-Reaktion). Dies zeigt sich meist in einer Leberwerterhöhung mit cholestatischem Profil. Akute virale Hepatitiden können sich durchaus wie beschrieben präsentieren und wurden bei unserer Patientin in der Folge ausgeschlossen; sie sind bei uns verhältnismässig selten. Von hepatischer Adaptation unter Tb-Medikamenten spricht man bei einem passageren, asymptomatischen Ansteigen der Transaminasen bis $<3\times$ ULN («upper limit of normal») [2]; engmaschige Kontrollen sind hier empfohlen (Abb. 1). Eine alkoholische Hepatitis ist meist stärker symptomatisch und zeigt ein γ GT-lastiges Profil.

Tb-DILI ist eine pathogenetisch heterogene, medikamentös induzierte Erhöhung der Leberparameter, die asymptomatisch oder

symptomatisch (mit Anorexie, Nausea, Erbrechen, Fieber, Oberbauchschmerzen) verlaufen kann. Die Latenzzeit zwischen Therapiebeginn und Einsetzen der Hepatopathie liegt im Mittel bei rund 3–4 Wochen (5–90 Tagen) [2]. Weibliches Geschlecht, Alter >35 Jahre, Alkoholkonsum, aber auch Kachexie und vorbestehende hepatische oder infektiöse (HIV, virale Hepatitis) Komorbiditäten können das Risiko einer Tb-DILI erhöhen, das im Mittel unter 5% liegen dürfte [2]. Die Sterblichkeit von Patientinnen und Patienten mit Tb-DILI wird mit bis zu 30% beziffert [3].

Unsere Patientin mit Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Alkoholkonsum) hatte isolierte, stark erhöhte Transaminasen nach vier Wochen Tb-Therapie und war oligosymptomatisch, was das Vorliegen einer Tb-DILI plausibel erscheinen liess. Nicht immer findet sich eine so eindeutige Konstellation.

Frage 3

Welche Konstellation erfüllt die Definition einer DILI formal nicht?

- ALAT 135 U/l (10–40), AP 90 U/l (34–104), Bilirubin 30 μ M (<21), schmerzhaft palpable Hepatomegalie
- ALAT 260 U/l (10–50), AP 135 U/l (40–129), Bilirubin 10 μ M (<21), Wohlbefinden
- ALAT 125 U/l (10–50), AP 250 U/l (40–129), Ikterus, Oberbauchschmerzen, Fieber
- ALAT 80 U/l (10–50), AP 500 U/l (40–129), Bilirubin 32 μ M (<21), flüchtige Hautrötung, Juckreiz
- ALAT 140 U/l (10–40), AP 100 U/l (40–104), Bilirubin 50 μ M (<21), Wohlbefinden

Die hepatozelluläre Form einer DILI ist definiert als Erhöhung der ALAT auf $>5\times$ der oberen Grenze der Norm (ULN) bei der asymptomatischen Person oder auf $>3\times$ ULN mit entsprechenden Symptomen oder einer Bilirubinerhöhung von $>2\times$ ULN. Von dieser hepatozellulären Form wird eine cholestatische Form abgegrenzt, die sich durch eine AP von $>2\times$ ULN respektive einem Verhältnis von (ALAT/ULN)/(AP/ULN) von <2 auszeichnet [4]. Diese Grenzwerte werden in der Praxis zur Abgrenzung einer relevanten Tb-DILI von der oben erwähnten meist passageren und häufigeren hepatischen Adaptation unter Tb-Therapie verwendet. Von den vier First-Line-Tb-Medikamenten sind drei, R, I und P in ansteigendem Ausmass, potentiell hepatotoxisch, wobei I und P meist ein hepatozelluläres (Antworten a, b, e), R aber zuweilen ein cholestatisches Profil sowie ein flüchtiges Exanthem provozieren kann (d) (Tab. 1) [1, 2]. Antwort c erfüllt die DILI-Definition formal nicht und deutet eher auf eine Cholangitis hin.

Zurück zu unserer Patientin mit Tb-DILI vier Wochen nach Behandlungsbeginn einer

Was ist Ihre Diagnose?

Tabelle 1: Wichtige Eigenschaften der Erstlinien- und einiger Zweitlinien-Tb-Medikamente

Medikament	Charakteristika als Tb-Medikament	Charakteristika Hepatotoxizität ^a	Sonstiges
Rifampicin*	- Bakterizid auch gegen nicht teilende Bakterien - Hemmt Proteinsynthese	- Selten schwerwiegend hepatotoxisch - Meist cholestatisch in den ersten 6 Wochen - Selten hepatozellulär im Rahmen einer systemischen Hypersensitivität	- Rötlicher Urin - Nausea - Hautausschlag
Isoniazid*	- Hochgradig bakterizid gegen sich teilende Bakterien - Hemmt Synthese Zellwand	- Häufiger hepatotoxisch als Rifampicin - DILI bei Monotherapie ca. 1% der Patientinnen und Patienten - Meist hepatozellulär nach 4–12 Wochen - Bildung von freien Radikalen, selten Hypersensitivität	- Polyneuropathie - Hautausschlag - Schläfrigkeit
Pyrazinamid*	- Bakterizid auch bei tiefem pH (in abszedierenden Tuberkulomen) - Mechanismus unklar	- Bei Tb-DILI am häufigsten für auslösende Substanz gehalten - Bei Überdosierung regelmässig hepatozellulärer Schaden - Bildung von freien Radikalen - Sehr selten (cholestatische) granulomatöse Hepatitis	- Hyperurikämie - Gichtanfälle - Hautausschlag
Ethambutol*	- Bakteriostatisch - Hemmt Synthese Zellwand	- Sehr selten hepatotoxisch - Hypersensitivität - Cholestatisch	Optikusneuritis (abhängig von Dosis und Dauer der Gabe)
Aminoglycoside[§]	- Bakterizid gegen teilende Bakterien - Weniger potent als Isoniazid - Hemmen Proteinsynthese - Gabe als Infusion erforderlich	Extrem selten hepatotoxisch	- Oto- und Vestibulopathie - Nephropathie
Moxifloxacin	- Bakterizid - Hauptpfeiler in der Behandlung der Rifampicin-resistenten Tb - Hemmt DNA-Gyrase	- Selten hepatotoxisch - Meist Hypersensitivität - Hepatozellulär oder cholestatisch	- Tendinopathie <i>Clostridioides difficile</i>-Infektion
Linezolid	- Bakterizid - Eigentlich Reservesubstanz für resistente Tb - Einfach verfügbar in der Schweiz - Hemmt Proteinsynthese	- Bei kurzzeitiger Gabe kaum hepatotoxisch - Bei Langzeitgabe DILI in Kombination mit Laktatazidose - Mitochondriale Toxizität	- Polyneuropathie - Zytopenien - Laktatazidose

* Erstlinienmedikamente

§ In der Schweiz hauptsächlich Amikacin

& Zusätzliche Referenz: [liverox.nih.gov, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/) (abgerufen am 9. Mai 2021)

Tb: Tuberkulose; DILI: drug-induced liver injury.

kavernierenden Lungentuberkulose: Sie leidet an leichter Übelkeit, sonographisch mässiger Hepatomegalie und laborchemisch ALAT >5× ULN, mit normwertiger AP und Bilirubin.

Frage 4

Welche Massnahme erscheint Ihnen wenig geeignet im weiteren Management?

- Ersatz von R, I, P durch Amikacin, Moxifloxacin unter Fortführung von Ethambutol
- Sonographie der Leber und Gallenwege
- Pausieren der Tb-Therapie bis zur Normalisierung der Leberwerte
- Genaue Anamnese, Erfragen von zusätzlich eingenommenen Medikamenten und Noxen
- Kontrolle der Leberenzyme und -funktionsparameter 1–2×/Woche

Antworten b, d und e zielen auf die Diagnostik zur Sicherung der Ausschlussdiagnose DILI ab und stellen ein Minimalprogramm dar [2]. Da die Vortestwahrscheinlichkeit einer Tb-DILI meist sehr hoch ist, können seltenere Ursachen meist erst gesucht werden, wenn 7–10 Tage nach Absetzen der hepatotoxischen Tb-Medi-

kamente R, I und P kein Abklingen der Hepatopathie absehbar wird [2]. Eine DILI tritt meist früh in der Tb-Behandlung ein, wenn bei multibazillären Formen (wie der kavernierenden Lungentuberkulose in unserem Beispiel) noch eine hohe Erregerlast besteht und ein Unterbrechen der Therapie zu einer Rekrudescenz oder zur späteren Resistenzentwicklung führen kann. Im späteren Verlauf könnte Antwort c vertretbar sein, häufig ist aber das Einsetzen einer alternativen Therapie mit geringerer Hepatotoxizität vorzuziehen. Diese sollte mindestens drei Substanzen umfassen (Tab. 1). Typischerweise handelt es sich dabei um die Kombination eines Aminoglykosids wie Amikacin mit Moxifloxacin unter Weiterführung von Ethambutol [2].

Unter dem Eindruck der weiterhin grossen Kaverne mit Expektoration reichlich säurefester Stäbchen und in Unkenntnis der initialen Resistenzprüfung verwendeten wir beim vorliegenden Fall zusätzlich Linezolid als vierte Substanz. Die nachträglich eintreffenden Kulturresultate ergaben allerdings ein weiterhin voll sensibles Isolat. Innerhalb von drei Wo-

chen zeigte sich unter dieser leberschonenden Kombination eine vollständige Normalisierung der Transaminasen.

Frage 5

Wie würden Sie die Behandlung dieser Patientin fortführen?

- Wechsel zurück auf R, I, P, E in voller Dosierung
- Schrittweises Auswechseln von Amikacin und Linezolid durch I und P; R definitiv stoppen
- Weiterführen der aktuell gut tolerierten Therapie über sechs Monate
- Schrittweises Auswechseln der Zweitlinienmedikamente durch R, dann I und schliesslich P
- Weiterführen der aktuellen Therapie, Stoppen der Amikacin-Infusionen nach zwei Monaten

Die Therapie mit den Erstlinienmedikamenten R, I und P ist bezüglich Wirksamkeit weiterhin unübertroffen und hinsichtlich Langzeittoxizität letztlich günstiger als die meisten Zweitlinienmedikamente (Tab. 1) [1, 2]. Deshalb sollte eine Wiedereinführung zumindest von R und I angestrebt werden. Interessanterweise werden

R, I und auch P nach relevantem DILI-Ereignis sekundär nicht selten toleriert. Obwohl ein DILI-Rezidiv bei gleichzeitiger Reintroduktion gegenüber sequenzieller Wiedereinführung nicht gehäuft aufzutreten scheint [5], bietet letztere den Vorteil, dass ein allfälliges Rezidiv eher einer bestimmten Substanz zugeordnet werden kann. Häufig ist P die ausschlaggebende Noxe, weshalb diese Substanz mit Vorteil zuletzt wieder eingeführt wird. Bei Patientinnen und Patienten, die einen bedrohlichen DILI-Verlauf hinter sich haben oder bei denen eine mitverursachende chronische Lebererkrankung diagnostiziert worden ist, sollte von einer Wiedereinführung von P und eventuell auch I abgesehen werden [2]. Die Gesamtdauer der Tb-Therapie sollte nach erfolgreichem Management einer DILI-Episode so gewählt werden, dass letztlich die erforderlichen sechs Monate R und I sowie mindestens zwei Monate P erreicht werden [1]. Muss eine Komponente definitiv gestoppt werden, ist eine suffiziente Ersatztherapie zu wählen [2] (Abb. 1). Insbesondere bei Intoleranz von R sollte eine Ärztin oder ein Arzt mit Erfahrung im Gebiet zugezogen werden.

In unserem Fall wurde Linezolid durch R, fünf Tage später Amikacin durch I ersetzt, was die Patientin klinisch und laborchemisch gut tolerierte. Weitere zwei Wochen später ersetzen wir Moxifloxacin durch P. Eine Woche später lag die ALAT wieder bei 390 U/l, worauf P definitiv gestoppt werden musste. In der neunten Therapiewoche waren die Sputa erstmals mikroskopisch negativ und blieben hernach auch ohne Wachstum. Die weitere Therapie erfolgte mit R, I (über insgesamt neun Monate) und E (über insgesamt drei Monate). Definitiv gestoppt wurde die Behandlung nach einer abschliessenden CT-Untersuchung, die weitreichende Regredienz der Veränderungen inklusive Kaverne zeigte.

Diskussion

In der Schweiz erkranken jedes Jahr rund 550 Menschen an Tb, eine Zahl, die angesichts der Migration in Zukunft eher ansteigen wird. Die Behandlung dieser Patientinnen und Patienten fällt Allgemeinpraktizierenden sowie Fachärztinnen und -ärzten der Pneumologie und Infektiologie anheim und erfordert insbesondere in den ersten zwei Monaten regelmässige Kontrollen bezüglich einer medikamentösen Hepatopathie. Zu Beginn der Tb-Standardtherapie kann bei bis zu 20% der Erkrankten ein passagerer Anstieg der Transaminasen von weniger als 3× ULN eintreten. In weniger als 5% der Fälle entwickelt sich eine schwerere Hepatotoxizität, die die DILI-Kriterien erfüllt und die Organfunktion gefährden kann. Bei einem Transaminasenanstieg auf >5× ULN, einem Ikterus oder anderen Hepatitisssymptomen sollten die drei

hepatotoxischen Medikamente R, I und P – nach Möglichkeit in Rücksprache mit einer in Tb-Behandlung erfahrenen Arztperson – pausiert werden. Häufig fällt diese Komplikation in eine kritische Phase der Tb-Behandlung, sodass eine leberfreundlichere Ersatztherapie, oftmals bestehend aus einem Aminoglykosid, Moxifloxacin unter Weiterführung von Ethambutol eingesetzt werden muss. Eine sequenzielle Reexposition gegenüber R, I und allenfalls P sollte nach Abklingen der Hepatopathie angestrebt werden und wird häufig auch toleriert.

Ein Vorschlag zum Management einer Tb-DILI-Episode sowie wichtige Informationen zu den Tb-Erstlinien- und ausgewählten Zweitlinienmedikamenten sind in Abbildung 1 und Tabelle 1 zusammengefasst.

Antworten

Frage 1: c. Frage 2: e. Frage 3: c. Frage 4: c. Frage 5: d.

Korrespondenz

Ivonne Chong
Innere Medizin
Spitalstrasse
CH-6004 Luzern
chi[at]arzthaus.ch

Informed Consent

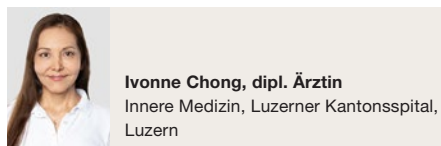
Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Schoch OD, Barben J, Berger C, Böttger EC, Egger AM, Fenner L, et al. Tuberkulose in der Schweiz – Leitfaden für Fachpersonen des Gesundheitswesens. Lungenliga Schweiz, Bundesamt für Gesundheit, Hrsg. Bern; 2021.
- 2 Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al.; ATS (American Thoracic Society) Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):935–52.
- 3 Devarbhavi H, Singh R, Patil M, Sheth K, Adarsh CK, Balaraju G. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(1):161–7.
- 4 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–61.
- 5 Sharma SK, Singla R, Sarda P, Mohan A, Makharia G, Jayaswal A, et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis*. 2010;50(6):833–9.



Ivonne Chong, dipl. Ärztin
Innere Medizin, Luzerner Kantonsspital,
Luzern