

Vorerst keine Verkürzung der antituberkulösen Therapie auf vier Monate möglich

Wir haben kürzlich über neue Entwicklungen bei antituberkulösen Wirkstoffen berichtet (1). Eines der wichtigen Ziele ist die Verkürzung der Behandlungsdauer bei Tuberkulose (Tbc), um die Therapieadhärenz der Patienten und damit die Wirksamkeit der Therapie zu erhöhen. Im N. Engl. J. Med. sind kürzlich drei Studien zu neueren antituberkulösen Wirkstoffen (Gatifloxacin, Moxifloxacin und Rifapentin) erschienen, in denen untersucht wurde, ob die sechsmonatige Behandlungsdauer der Standardtherapie mit neuen Behandlungsregimen auf vier Monate verkürzt werden kann (2-4).

Alle drei Studien waren statistisch auf Nicht-Unterlegenheit hin ausgelegt. Wir wollen hier exemplarisch eine der drei Phase-III-Studien etwas genauer vorstellen (2) und von den anderen nur die wesentlichen Ergebnisse kurz zusammenfassen (3-4).

In der zweiarmigen OFOTUB-Studie (2) wurde die antituberkulöse Standardtherapie (die ersten zwei Monate Rifampicin plus INH plus Ethambutol plus Pyrazinamid, danach weitere vier Monate Rifampicin plus INH) mit einer viermonatigen experimentellen Therapie mit Gatifloxacin verglichen. 917 Patienten wurden in den Gatifloxacin- und 919 in den Standardtherapie-Arm (Kontroll-Arm) rekrutiert. Die Patienten aus fünf afrikanischen Ländern waren zwischen 18 und 65 Jahren alt und hatten eine Sputum-positive Lungen-Tbc (Erstdiagnose) ohne Resistenzen der Erreger gegen Rifampicin. Die Standardtherapie beinhaltete, wie international üblich, in den ersten zwei Monaten auch Ethambutol (1). In der experimentellen Gruppe wurde Ethambutol durch Gatifloxacin (400 mg/d für die ersten zwei Monate) ersetzt. Der primäre Endpunkt war ein „ungünstiges Ergebnis“ innerhalb von 24 Monaten nach Ende der Therapie. Es war zusammengesetzt aus Wiederauftreten der Tbc (Rezidiv, Reinfektion), Ausscheiden aus der Studie, Tod und Therapieversagen. Wiederauftreten und Therapieversagen waren definiert als zwei aufeinanderfolgende positive Sputumkulturen im Abstand von mindestens einem Tag. Die beiden Studiengruppen wurden hinsichtlich ihrer Ausgangscharakteristika ausbalanciert. Die Nicht-Unterlegenheit wurde mit maximal 6 Prozentpunkten im 95%-Konfidenzintervall (CI) festgelegt.

Nach 24 Monaten wurde der primäre Endpunkt bei insgesamt 17,2% in der Kontroll-Gruppe und bei 21% in der experimentellen Gruppe erreicht. Bei der Auswertung „intention to treat“ ergab sich eine Differenz von 3,5 Prozentpunkten (CI: -0,7-7,7). Es zeigten sich allerdings signifikante Unterschiede in den verschiedenen Ländern. Die Differenz der Prozentpunkte war in Guinea mit -5,4 am niedrigsten und im Senegal mit 12,3 am höchsten. Die sechsmonatige Standardtherapie war mit einer größeren Ausfallrate (5% vs. 2,7%) und mit häufigerem Therapieversagen assoziiert (2,4% vs. 1,7%). Rezidive waren nach der viermonatigen Therapie mit Gatifloxacin deutlich häufiger (14,6% vs. 7,1%). Besondere Nebenwirkungen wurden in dieser Gruppe nicht festgestellt, insbesondere keine

Verlängerungen der QTc-Zeit oder Hyperglykämien.

In der Studie mit Moxifloxacin (3) wurde zwar initial eine schnellere Abnahme der Bakterienlast erreicht, aber auch hier traten nach der kürzeren Behandlungsdauer (vier Monate) mehr Rezidive auf, und die Nicht-Unterlegenheit konnte nicht nachgewiesen werden.

In der dritten Studie (4) wurde hochdosiert Rifapentin (zweimal 900 mg/d) und Moxifloxacin mit der Standardtherapie verglichen. Bei sechsmonatiger Behandlungsdauer fand sich zwar eine gleiche Wirksamkeit wie bei der Standardtherapie, bei Verkürzung der Behandlungsdauer auf vier Monate traten jedoch vermehrt Rezidive auf, so dass die Nicht-Unterlegenheit ebenfalls nicht nachgewiesen werden konnte (4).

Fazit: Drei Studien haben gezeigt, dass mit neuen antituberkulösen Regimen, die Gatifloxacin, Moxifloxacin und Rifapentin enthalten, die Dauer der Therapie im Vergleich zur Standardtherapie nicht verkürzt werden kann.

Literatur

1. AMB 2014, **48**, 57. [Link zur Quelle](#)
2. Merle, C.S., et al. (OFLOTUB = Gatifloxacin for Tuberculosis): N. Engl. J. Med. 2014, **371**, 1588. [Link zur Quelle](#)
3. Gillespie, S.H., et al. (REMoxTB = **R**apid **E**valuation of **M**oxifloxacin in **Tu**Berculosis): N. Engl. J. Med. 2014, **371**, 1577. [Link zur Quelle](#)
4. Jindani, A., et al. (RIFAQUIN): N. Engl. J. Med. 2014, **371**, 1599. [Link zur Quelle](#)