DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 51, S. 23b; Ausgabe 03 / 2017

Die Suche nach neuen Strategien in der Tuberkulose-Therapie. Studien in Hochendemiegebieten Afrikas

Tuberkulose (Tbc) ist die Infektionskrankheit, die derzeit weltweit die meisten Todesfälle verursacht. Resistenzen gegen die etablierten Tuberkulostatika nehmen in allen Ländern zu. Die lange Behandlungsdauer (in der Regel sechs Monate) und die zahlreichen, täglich korrekt einzunehmenden Tabletten erschweren zudem die Therapieadhärenz. Mangelnde Adhärenz trägt auch zur Resistenzentwicklung der Mykobakterien bei. Viele neue antituberkulöse Wirkstoffe haben die in sie gesetzten Erwartungen, auch im Hinblick die Verkürzung der Behandlungszeit, nicht erfüllt (1). Nun wird nach wirksameren Behandlungsregimen – durch Änderungen der Dosierungen und neue Kombinationen – gesucht, wie in einer aktuellen Studie aus Südafrika (2).

Diese offene, kontrollierte, mehrarmige und mehrstufige Studie wurde an sieben Zentren in Südafrika und Tansania durchgeführt (2). Zwischen dem 7. Mai 2013 und dem 25. März 2014 wurden 365 Patienten mit neu diagnostizierter Lungen-Tbc, verursacht durch Rifampicin-sensible Mykobakterien, in fünf Gruppen im Verhältnis 1:1:1:1:2 randomisiert und oral folgendermaßen behandelt (jeweils einmal pro Tag):

- Gruppe 1: 35 mg/kg Rifampicin plus 5 mg/kg Isoniazid plus 25 mg/kg Pyrazinamid plus 15-20 mg/kg Ethambutol (n = 63);
- Gruppe 2: 20 mg/kg Rifampicin plus 5 mg/kg Isoniazid plus 25 mg/kg Pyrazinamid plus 400 mg Moxifloxacin (n = 59);
- Gruppe 3: 20 mg/kg Rifampicin plus 5 mg/kg Isoniazid plus 25 mg/kg Pyrazinamid plus 300 mg SQ 109 (ein neuer antituberkulöser Wirkstoff; vgl. 3; n = 57);
- Gruppe 4: 10 mg/kg Rifampicin plus 5 mg/kg Isoniazid plus 25 mg/kg Pyrazinamid plus 300 mg SQ 109 (n = 63);
- Gruppe 5: Standard-Therapie: 10 mg/kg Rifampicin plus 5 mg/kg Isoniazid plus 25 mg/kg Pyrazinamid plus 15-20 mg/kg Ethambutol (n = 123).

Die Patienten der Gruppen 1-4 erhielten die experimentelle Therapie für 12 Wochen, danach für 14 Wochen Rifampicin plus Isoniazid in Standarddosierung. Gruppe 5 erhielt die Standardtherapie für 8 Wochen, danach für 18 Wochen ebenfalls Rifampicin und Isoniazid in Standard-Dosierung. Eine Verblindung war nicht möglich, da höhere Dosierungen von Rifampicin den Urin orange färben. Die Patienten wurden einmal pro Woche bis Woche 12 gesehen, danach in Woche 14, 17, 22 und 26. Mikroskopische Sputumpräparate sowie Festmedium- und Flüssigkulturen wurden zwei Tage vor Therapie und zu jeder Visite angelegt. Weitere Visiten fanden 3 und 6 Monate nach Therapie statt.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Negativwerden der Flüssigkultur in zwei aufeinanderfolgenden Kulturen während der ersten 12 Wochen Therapie. Die Analysen bis zum Ereignis (Negativwerden der Kultur) erfolgten mittels Cox-Proportional-Hazard-Regression-Model. Die Studie wurde nicht von der Pharmaindustrie unterstützt.

Ergebnisse: Einige Patienten gingen im Verlauf verloren oder mussten wegen anderer Ereignisse wie z.B. HIV-Infektion aus der Studie genommen werden. Bei insgesamt 10 Patienten musste eine Anpassung bei erhöhten Leberwerten erfolgen. In Gruppe 1 (35 mg/kg Rifampicin) wurde ein stabiles Negativwerden der Flüssigkultur schneller erreicht als in Gruppe 5 (Standardtherapie = Kontrolle): nach 48 Tagen negativ versus nach 62 Tagen negativ im Median (angepasste Hazard Ratio: 1,78; 95%-Konfidenzintervall: 1,22-2,58; p = 0,003). Zwischen den anderen experimentellen Armen (Gruppen 2-4) und der Standardtherapie ergab sich kein Unterschied. Den Endpunkt erreichten in: Gruppe 1: 80%; Gruppe 2: 79%; Gruppe 3: 59%; Gruppe 4: 65% und Gruppe 5 (Standardtherapie): 70%.

Bei der Analyse der Festmedium-Kulturen ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Nach 26 Wochen Therapie waren bei 94-97% der Patienten die Festmedium-Kulturen negativ. Bei 11 Patienten versagte die Therapie oder die Infektion rekurrierte. Von diesen war einer in Gruppe 1, keiner in Gruppe 2 (Moxifloxacin) und keiner in Gruppe 5 (Standardtherapie). Die anderen traten in den Gruppen 3 und 4 auf. Zwei Patienten starben, einer in Gruppe 1 und ein weiterer in Gruppe 5. Der Patient aus Gruppe 1 starb 23 Wochen nach Beendigung der experimentellen Therapie mit akuten Thoraxschmerzen, die nicht im Zusammenhang mit der Therapie gesehen wurden. Der Patient aus Gruppe 5 starb während der Nachbeobachtung an den Folgen der Pneumokoniose, die er sich als Bergwerksarbeiter zugezogen hatte. Über Nebenwirkungen Grad 3-5 berichteten 45 der 365 Patienten (12%). Sie waren ähnlich häufig in allen Gruppen. Dass die Moxifloxacin-Gruppe (vgl. 4) nicht besser abgeschnitten hat, könnte daran liegen, dass die Wirkspiegel von Moxifloxacin durch Rifampicin um ca. 30% gesenkt werden (5). In dieser Kombination müsste Moxifloxacin wahrscheinlich höher dosiert werden.

Fazit: Bei Behandlung der Lungen-Tbc mit Rifampicin-sensiblen Mykobakterien verkürzt eine höhere Dosierung von Rifampicin die Zeit bis zum Negativwerden der Kultur und scheint sicher zu sein. Diese Ergebnisse und andere Behandlungsregime müssen in größeren Studien überprüft werden, auch im Hinblick auf das Ziel, die Behandlungsdauer zu verkürzen.

Literatur

1. AMB 2014, **48**, 57. Link zur Quelle
2. Boeree, M.J., et al. (PanACEA = **Pan A**frican **C**onsortium for the **E**valuation ofantituberculosis **A** ntibiotics): Lancet Infect. Dis. 2017, **17**, 39. Link zur Quelle
3. Hoagland, D.T., et al.:Adv. Drug Deliv. Rev. 2016, **102**, 55. Link zur Quelle
4. AMB 2015, **49**,45 Link zur Quelle . AMB 2014, **48**, 87a Link zur Quelle . AMB 2012,**46**, 85a Link zur Quelle . AMB 2009, **43**, 61. Link zur Quelle
5. Nijland, H.M., et al.:Clin. Infect. Dis. 2007, **45**,1001. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.