

Eine Studie zur verkürzten Therapie bei Rifampicin-resistenter Tuberkulose

Als MDR (multidrug resistant)-Tbc wird eine Tuberkulose bezeichnet, bei der die verursachenden Mykobakterien gegen ≥ 2 Erstlinien-Wirkstoffe resistent sind, z.B. Isoniazid und Rifampicin (1). Aber auch wenn nur eine Rifampicin-Resistenz besteht, wird sie wie eine MDR-Tbc behandelt. Die Zahl solcher Patienten nimmt zu, und die Inzidenz liegt weltweit zurzeit bei ca. 500.000 pro Jahr. Die Aussicht auf Heilung ist gering: 48% im Jahr 2012 (2) und 54% im Jahr 2017 (1). Trotz dieses aktuellen Problems fehlt es an Phase-III-Studien. Die Empfehlungen der WHO zur Behandlung der MDR-Tbc (2011 veröffentlicht) basieren daher auf sehr niedriger Evidenz und bestehen in einer 8-monatigen intensiven Therapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie über weitere 12 Monate (3). Die MDR-Tbc ist mit hoher Letalität und Morbidität verbunden, und auch die Behandlung hat häufig schwere Nebenwirkungen (NW). In einer Beobachtungsstudie in Bangladesch konnten bei 206 MDR-Tbc-Patienten gute Ergebnisse bei 9-11-monatiger Behandlung gezeigt werden mit Heilungsraten von über 80% (4). Da eine verkürzte Behandlungsdauer Einfluss auf die Adhärenz und die Behandlungskosten hat – besonders in armen Ländern – wurde hierzu eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie publiziert (5).

Methodik: Diese Phase-III-Nicht-Unterlegenheitsstudie wurde überwiegend in Bangladesch durchgeführt. Es konnten Patienten (18 Jahre oder älter) mit Rifampicin-resistenter, aber auf Fluorochinolone und Aminoglykoside sensibler pulmonaler Tbc eingeschlossen werden, die noch keine Zweitlinien-Therapie gegen Tbc erhalten hatten. Patienten mit Rifampicin-resistenter Tbc werden in der Praxis gleich behandelt wie solche mit MDR-Tbc (vgl. 5). Die Randomisierung erfolgte 2:1 in eine Gruppe mit kurzer Behandlungsdauer (9-11 Monate) eines Regimes mit Hochdosis Moxifloxacin (vgl. 6) sowie in eine Gruppe mit langer Behandlungsdauer (20 Monate), so wie es von der WHO derzeit vorgeschlagen wird. Das Regime mit langer Behandlungsdauer (1) ist im Wesentlichen dasselbe wie bei kurzer Behandlungsdauer – mit geringfügigen Abweichungen entsprechend den jeweiligen nationalen Richtlinien – doch wird Moxifloxacin dabei niedriger dosiert. Die Kurzzeitbehandlung beinhaltete folgende Wirkstoffe: Moxifloxacin, Clofazim, Ethambutol und Pyrazinamid für 40 Wochen; in den ersten 16 Wochen wurden noch Kanamycin, Isoniazid und Prothionamid hinzugefügt. Diese sehr intensive erste Behandlungsphase konnte auf 20 oder 24 Wochen ausgedehnt werden bis ein Mykobakterien-negatives Sputum in der Ziehl-Neelsen-Färbung erreicht war. Moxifloxacin wurde nach Körpergewicht dosiert: 400 mg/d bei Patienten < 33 kg, 600 mg/d bei 33-50 kg und 800 mg/d bei > 50 kg.

Bangladesch wurde für diese Studie gewählt, da dort viele Patienten noch keine Zweitlinien-Tbc-Therapie erhalten haben und die Ko-Infektion mit dem HIV seltener ist als in anderen Regionen der

Welt mit hoher MDR-Tbc-Inzidenz. Es wurden aber auch Patienten in Äthiopien, der Mongolei, Südafrika und Vietnam rekrutiert. Die Teilnehmer wurden in den ersten 4 Wochen wöchentlich gesehen, später alle 4 Wochen bis zu Woche 132. Ab Woche 4 wurden bei jedem Besuch Sputum für die Färbung und die bakterielle Kultur gewonnen und die Isolate auf Resistenzen untersucht.

Der primäre Endpunkt der Studie war eine *Mycobacterium-tuberculosis*-negative Kultur in Woche 132 oder auch früher, wenn sie bis zu Woche 132 negativ geblieben war. Die Nichtunterlegenheit wurde folgendermaßen festgelegt: nicht $> 10\%$ in beide Richtungen beim Vergleich des 95%-Konfidenzintervalls (CI). Die Studie wurde im Wesentlichen von der US-amerikanischen Entwicklungshilfe (U.S. Agency for International Development) finanziert.

Ergebnisse: Von 424 randomisierten Patienten konnten 383 in die Studie eingeschlossen werden. Es hatten 77,2% der Teilnehmer Kavernen und 32,6% zusätzlich eine HIV-Infektion. Ein therapeutisches Ansprechen konnte bei 79,8% der Patienten in der Langzeit- und bei 78,8% in der Kurzzeitgruppe erreicht werden. Der Unterschied nach Berücksichtigung des HIV-Status war 1% (CI: -7,5 bis 9,5; $p = 0,02$ für Nichtunterlegenheit). Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder höher) traten bei 45,4% der Patienten in der Langzeit- und bei 48,2% in der Kurzzeitgruppe auf. Da die Verlängerung der QT-Zeit zu den wichtigsten NW einer Moxifloxacin enthaltenden tuberkulostatischen Therapie gehört, wurden die Patienten engmaschig mittels EKG kontrolliert. Eine verlängerte QT-Zeit fand sich bei 6,4% bzw. bei 11% ($p = 0,14$). Wichtige andere NW der Therapie sind Schädigungen der Leber, des Knochenmarks sowie speziell die Oto- und Nephro-Toxizität der Aminoglykoside (vgl. 6). Insgesamt starben 6,4% der Patienten in der Langzeit- und 8,4% in der Kurzzeitgruppe (statistisch nicht signifikant). Die Todesursachen waren zum größten Teil auf die Tbc selbst und nur zu einem geringen Teil auf NW zurückzuführen. Darüber hinaus gab es auch tödliche Unfälle und gewaltsame tödliche Auseinandersetzungen. Resistenzen gegenüber Chinolonen oder Aminoglykosiden entwickelten sich bei 2,3% bzw. bei 3,3%.

Fazit: Bei Patienten mit Rifampicin-resistenter, aber Fluorochinolon- und Aminoglykosid-sensibler pulmonaler Tbc ist eine kürzere Behandlungszeit (9-11 Monate) als sie derzeit von der WHO empfohlen wird (20 Monate), gleich gut wirksam. Hinsichtlich der teilweise erheblichen Nebenwirkungen unterscheiden sich die kürzere und die längere Behandlungsdauer nicht.

Literatur

1. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017. [Link zur Quelle](#)
2. Global tuberculosis report 2012. Geneva: World Health Organization, 2012. [Link zur Quelle](#)
3. STOP TB Department. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Geneva: World Health Organization, 2011. [Link zur Quelle](#)
4. Van Deun, A., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010, **182**, 684. [Link zur Quelle](#)
5. Nunn, A.J., et al. (STREAM = **S**tandard **T**reatment **R**egimen of **A**nti-tuberculosis drugs for patients with **MDR-TB**): N. Engl. J. Med. 2019, **380**, 1201.
6. AMB 2012, **46**, 85a. [Link zur Quelle](#) AMB 2014, **48**, 57. [Link zur Quelle](#) AMB 2014, **48**, 87a. [Link zur Quelle](#) AMB 2015, **49**, 45. [Link zur Quelle](#) AMB 2017, **51**, 23b. [Link zur Quelle](#)