

Tuberkulose bei HIV: Effektivität von Behand- lungsschemata

Gopalan N et al. Daily vs Intermittent Anti-tuberculosis Therapy for Pulmonary Tuberculosis in Patients With HIV. JAMA Intern Med 2018; 178: 485 – 493

Die Tuberkulose ist weltweit die häufigste Ursache für die Morbidität und Mortalität von Patienten mit einer HIV-Infektion. Die indischen Behandlungsempfehlungen sehen eine intermittierende Medikamenteneinnahme und die WHO zumindest initial eine tägliche Applikation vor. Das indische Gremium verglich die Tuberkulose-Eliminationsraten und Rifampicinresistenzen von 3 Anwendungsprotokollen.

331 Patienten ≥ 18 Jahre nahmen an der Studie teil. Das Durchschnittsalter betrug 39 Jahre und 76% waren Männer. Die HIV-Viruslasten lagen bei 4,9 \log_{10} Kopien/ml und die CD4-Lymphozyten bei 138/ μ l. In allen Fällen bestand eine Lungentuberkulose. 111, 110 und 110 Patienten erhielten 2 Monate die Standardmedikation aus Ethambutol, Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid (EHRZ), gefolgt von 4 Monaten Isoniazid und Rifampicin (HR). Unterschiede betrafen die tägliche, nur initial tägliche und intermittierende Applikation:

- EHRZ/HR täglich
- EHRZ täglich/HR 3-mal wöchentlich
- EHRZ/HR 3-mal wöchentlich

Die Tuberkulose-Clearance nach der intensiven Phase mit täglicher Einnahme übertraf die mit intermittierender Anwendung im Sputumausstrich (65 vs. 58%) und in der Kultur (97 vs. 87%). Nach Abschluss der medikamentösen Behandlung waren die Sputumkulturen in der täglichen, teilweise täglichen und in-

termittierenden Gruppe bei 91, 80 und 77% der Patienten negativ. Die Resultate der Per-Protokoll-Analyse unterstrichen die Unterschiede mit 95, 86 und 85%. CD4-Lymphozyten $< 150/\mu$ l nach 2 Monaten waren mit einem ungünstigen Endergebnis assoziiert. Therapiefehler waren als bakteriologisches (mit und ohne Rifampicinresistenz) und klinisches Versagen, Tod, Toxizität mit Medikamentenmodulation und Abbruch definiert. In der täglich behandelten Gruppe kamen keine Therapiefehler vor. Nach der teilweise intermittierenden Einnahme verliefen 3 Fälle ungünstig, Rifampicinresistenzen traten nicht auf. Bei einer durchgehend 3-mal wöchentlichen Applikation hatten 6 Patienten bakteriologische Fehler, davon 4 mit Rifampicinresistenz. 2 weitere Patienten hatten klinische Symptome (1 persistierende bronchopleurale Fistel und 1 pontiner Abszess). In den Gruppen mit täglicher, teilweise täglicher und intermittierender Einnahme starben 4, 9 und 5 Patienten. Überlebende wiesen signifikant höhere CD4-Lymphozytenzahlen auf. Die Rate toxischer Reaktionen unterschied sich nicht signifikant (27, 21 und 17%; $p=0,08$). Therapieassoziierte Todesfälle kamen nicht vor. Ikterus und Leberfunktionseinschränkungen waren die führenden Nebenwirkungen. Nur bei 2 Patienten erfolgte eine dauerhafte Therapiemodifikation. 2 Patienten entwickelten eine Gelbsucht im Rahmen eines Immunkonstitutionssyndroms, das insgesamt 82-mal eintrat. Patienten in der intermittierenden Gruppe waren öfter davon betroffen (28 vs. 22 vs. 35%). Tuberkuloserezidive kamen während der Nachbeobachtung von 1 Jahr bei 6 Patienten nach täglicher, 4 Patienten nach teilweise täglicher und 6 nach intermittierender Applikation vor. Daraus resultierten nicht signifikant verschiedene Häufigkeiten von 7,21/100, 5,33/100 und 9,01/100 Personenjahre.

FAZIT

Das tägliche Einnahmeprotokoll wies die beste Tuberkulose-Elimination auf und schützte vor Rifampicinresistenzen. Dies führte nach der zweiten Interimsanalyse zum Studienabbruch. Die etwas häufigeren hepatischen Nebenwirkungen bei der kontinuierlichen Medikamentenanwendung erfordern laut den Autoren ein intensiveres Monitoring der Leberfunktion. Die CD4-Lymphozyten nach der EHRZ-Phase waren für das Endergebnis nützlicher als die Basiswerte.

Dr. med. Susanne Krome, Melle