

# Exazerbationen antibiotisch verhindern

Bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) bedeutet jede Exazerbation ein zusätzliches Risiko für eine Notaufnahme, stationäre Behandlung und erhöhte Mortalität. Bei entzündlichen Atemwegserkrankungen können Patienten von einer präventiven Makrolidgabe profitieren. Ob dies bei COPD-Patienten zutrifft, haben R. K. Albert et al. untersucht.

N Engl J Med 2011; 365: 689–698

In der randomisierten, placebokontrollierten Studie untersuchten US-amerikanische Wissenschaftler die präventive Antibiotika-Therapie bei COPD-Patienten, bei denen ein besonderes Exazerbationsrisiko vorlag. Im vergangenen Jahr benötigten diese entweder kontinuierlich Sauerstoff oder erhielten mindestens einmal systemisch Glukokortikoide. Zudem mussten sie in diesem Zeitraum mindestens einmal wegen einer Exazerbation eine Notaufnahme aufgesucht haben oder stationär behandelt worden sein, nicht aber in den 4 Wochen vor Studienbeginn. Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Nebenwirkung auf die Azithromycin-Therapie, z.B. mit bereits bestehender Schwerhörigkeit, einer Ruhetachykardie oder dem Risiko für eine QT-Zeitverlängerung, wurden ausgeschlossen. Unter diesen Voraussetzungen konnten die Forscher 1142 Patienten in die Untersuchung aufnehmen, die randomisiert zusätzlich zu ihrer bestehenden Therapie ein Jahr lang entweder 250 mg Azithromycin pro Tag (n=570) oder Placebo (n=572) einnahmen.

## Antibiotikatherapie reduziert Risiko

Die Antibiotikagabe verlängerte die Zeit bis zur ersten Exazerbation deutlich. Im Median erlitten die Patienten der Verumgruppe nach 266 Tagen, die der Placebogruppe nach 174 Tagen eine Exazerbation ( $p < 0,001$ ). Damit lag die Exazerbationsfrequenz bei der Gabe von Azithromycin bei 1,48 pro Patientenjahr, bei der Einnahme von Placebo bei 1,83 pro Patientenjahr. Die Antibiotikatherapie reduzierte das Ri-

siko für eine akute Exazerbation um 27% (Hazard Ratio 0,73; 95%-Konfidenzintervall 0,63–0,84;  $p < 0,001$ ).

## Mehr Lebensqualität

Auf den St. George's Respiratory Questionnaire gaben die Patienten eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bei Azithromycin gegenüber der Placeboeinnahme an. Auf einer Skala von 0–100 (niedrige Werte entsprechen einer besseren Funktion) nahm der Wert im Median um 2,8 Punkte in der Verum- und 0,6 Punkte in der Placebogruppe ab. Eine als klinisch relevant eingeschätzte Verbesserung von mindestens 4 Punkten gaben 43% der Verum- und 36% der Placebogruppe an ( $p = 0,03$ ). Die Kehrseite der Medaille: In der Azithromycingruppe waren Verschlechterungen des Gehörs etwas häufiger als in der Placebogruppe (25 vs. 20%,  $p = 0,04$ ), und nasopharyngeal wiesen die Untersucher häufiger eine makrolidresistente bakterielle Besiedlung nach als in der Placebogruppe.

## Fazit

Selektierte Patienten mit einer COPD können von einer täglichen Einmalgabe von 250 mg Azithromycin über ein Jahr hinsichtlich Exazerbationshäufigkeit und Lebensqualität profitieren, so die Autoren. Risiken sind allerdings eine Hörminderung bei einigen Patienten und die Zunahme der Besiedlung mit makrolidresistenten Stämmen, deren langfristige Auswirkung auf Basis dieser Studie nicht abzuschätzen ist.

Friederike Klein, München

## Pharmakologie

# Helfen Scheinbehandlungen bei Asthma?

Bei vielen Erkrankungen haben „Scheinmedikamente“ oftmals erstaunlich guten Erfolg. M. E. Wechsler et al. haben nun die subjektive und objektive Wirkung einer Behandlung mit Placebo, einer Nichtbehandlung und einer Behandlung mit dem Bronchodilatator Salbutamol bei Asthma bronchiale verglichen.

N Engl J Med 2011; 365: 119–126

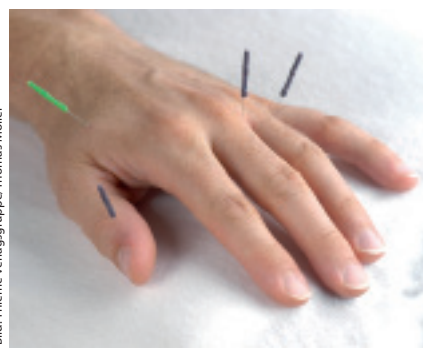


Bild: Thieme Verlagsgesellschaft/Thomas Möller

Laut Studie empfanden Patienten mit Asthma Scheinbehandlungen wie Scheinakupunktur als ähnlich effektiv wie eine Behandlung mit Salbutamol, obwohl objektiv ein größerer Effekt durch das Medikament erzielt wurde.

Die Studie zeigte, dass sich die Spirometrie aufgrund der einfachen Durchführbarkeit, geringer Kosten und rascher Wiederholbarkeit zum Nachweis eines Therapieeffekts bei Patienten mit Asthma eignet. Der inhalative Bronchodilatator Salbutamol, nicht aber Placebo oder die Nichtbehandlung, führte zu einer erheblich gesteigerten forcierten Vitalkapazität ( $FEV_1$ ). Die subjektive Wahrnehmung der Patienten war dagegen anders: Nur die Nichtbehandlung zeigte keinen Erfolg, die übrigen Interventionen halfen alle, und zwar in ähnlichem Ausmaß.

In der doppelblinden Crossover-Studie erhielten die Patienten in zufälliger Reihenfolge 12 Anwendungen: Salbutamol oder Placebo inhalativ, eine Scheinakupunktur oder keine Anwendung. Eine respiratorische Besserung bestand ab einer Zunahme der  $FEV_1$  über 12%. Die Patienten beurteilten ihr Befinden jeweils auf einer 10-Punkte-Skala von der Empfindung „keine Besserung“ bis „vollständige Besserung“.

## Bronchodilatation objektiv besser

Mit Salbutamol nahm die  $FEV_1$  bei allen Patienten um mehr als 12% und durchschnittlich um 21,9% zu. Die Werte für Placebo, Scheinakupunktur und Nicht-Intervention betragen 7,5, 7,3 und 7,1%. Sie blieben damit unter dem Schwellenwert für eine objektive Atemwegserweiterung. Der Unterschied zwischen dem Medikament und den Alternativen war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) und ausgeprägt.

Im Gegensatz dazu standen die subjektiven Bewertungen der Patienten. Für die Nichtbehandlung gaben 21% und für Salbutamol 50% der Patienten eine Beschwerdebesserung an. Auch 45 bzw. 46% der Patienten mit Placebo und der Scheinakupunktur-Behandlung empfanden eine bedeutsame Linderung. Die Unterschiede zur Medikamentenwirkung waren nicht statistisch signifikant. Die meisten Patienten glaubten, eine aktive Therapie erhalten zu haben.

## Fazit

Wenngleich objektiv ein dreimal so großer Effekt durch Salbutamol erzielt wurde, empfanden Asthma-Patienten die Scheinbehandlungen als ähnlich effektiv, so die Autoren. Diese Diskrepanz könne durch verschiedene Mechanismen beeinflusst sein. So hätten die Fragebögen beispielsweise keine Punkte zu einer möglichen Verschlechterung enthalten. Die Autoren raten zur Vorsicht bei Patientenangaben, die möglicherweise in deutlichem Gegensatz zur tatsächlichen Lungenfunktion stehen könnten.

## Kommentar zur Studie

Was ist wichtiger: die Wahrnehmung des Patienten oder die des Arztes? D. E. Moerman sieht die Lage entspannt. Die Untersuchung bestätige wieder einmal, dass es auf die „Bedeutung“ der Anwendung ebenso ankomme wie auf die objektiven pharmakologischen Effekte. Wenn der Patient sich besser fühle, gelte allein die alte Regel: „do no harm“.

N Engl J Med 2011; 365: 171–172

Dr. Susanne Krome, Melle

## Leserbrief

Stellungnahme zum Beitrag „Posttussives Erbrechen bei asthmatischen Kindern“ in der Pneumologie 2011; 65: 721

Der Inhalt des Artikels und das Fazit können nicht unwidersprochen bleiben!

Der Magen besitzt zwar einen dicht schließenden Ringmuskel am Ausgang (Pylorus) aber nur einen schwachen muskulären Verschluss nach oben. Beim Neugeborenen hat der Magen ein Fassungsvermögen von 20–30 ml und prädestiniert damit zum Erbrechen bei „Überfüllung“. Mit zunehmendem Alter nimmt das Fassungsvermögen zu und die relative Kardiainsuffizienz stabilisiert sich.

Beim Hustenvorgang wird der intraabdominelle Druck stark erhöht und der Mageninhalt wird zum Ort des geringsten Widerstandes nämlich oralwärts gepresst. Es kommt zum Erbrechen wenn der Mageneingang diesem Druck nicht standhalten kann. Das mit einem Hustenvorgang verbundene Erbrechen kann folglich bei jedem Menschen vorkommen, ist nur wegen der anatomischen Besonderheiten im Kindesalter und hier besonders bei den jüngeren Kindern häufiger zu finden.

Das Erbrechen beim Hustenvorgang als Kriterium für die Asthmadagnose bei Kindern zu empfehlen, ist schlicht und einfach Unsinn und sollte unterbleiben.

Dr. Thomas Hausen  
Grafenstr. 52  
45239 Essen  
E-Mail: th.hausen@t-online.de

# Wiedererlernen der physiologischen Atmung

Etwa ein Drittel aller Patienten, bei denen ein Asthma diagnostiziert wird, haben tatsächlich eine andere Erkrankung, die den Atembeschwerden zu Grunde liegt. Ungefähr 10 % leiden an einer „dysfunktionaler Atmung“. Ein umfassendes Atemtraining ist geeignet, die Symptome zu lindern und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. C. Hagman et al. haben den Langzeiteffekt eines Trainings zum Wiedererlernen des physiologischen Atmens nun untersucht.

Respir Med 2011; 105: 1153–1159

An der schwedischen Studie nahmen 25 Patienten mit dysfunktionaler Atmung und fehlender Asthmadignose sowie als Kontrollgruppe ebenfalls 25 Patienten mit gut kontrolliertem Asthma bronchiale ohne Symptome einer dysfunktionalen Atmung teil. Die Diagnose „dysfunktionale Atmung“ setzte sich zusammen aus dominanter Thorakalatemung in Ruhe und mindestens 5 von 10 Symptomen der Kriterienliste zur dysfunktionalen Atmung: schwieriges Einatmen, tiefes Einatmen unmöglich, erhöhte Atemfrequenz ( $>16/\text{min}$ ), häufiges Seufzen und Gähnen, häufiges Räuspern, schmerzende Muskeln und Gelenke im oberen Brustkorb, trockener Husten, Engegefühl in der Brust, Globus pharyngeus, vergangene oder aktuelle Stresseffekte. Zusätzlich wurde das physische und psychische Befinden der Teilnehmer erfragt, u.a. mit dem SF-36-Fragebogen sowie dem Fragebogen zum Kohärenzgefühl und Hyperventilationssyndrom. Auch die Zahl der Notfallaufnahmen ging in Studie mit ein. Die Daten wurden zu Studienbeginn und nach 5 Jahren erhoben.

## Effektive Physiotherapie

Das Training zur Wiedererlangung des physiologischen Atmens unter Anleitung eines Physiotherapeuten bestand aus 1–4 individuellen Sitzungen mit einem zeitlichen Abstand von 1–3 Monaten. Sie beinhalteten Aufklärung und Ratschläge zum Atmen sowie Übungen zur physiologischen Zwerchfellatmung in verschiedenen Positionen. Die Atemübungen sollten

dann selbstständig in verschiedenen Alltagssituationen ausgeführt werden. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten kein Atemtraining.

In der Studiengruppe konnten Daten von 22 und in der Kontrollgruppe von 23 Patienten ausgewertet werden. Für Studienpatienten verbesserte sich die Lebensqualität von 43 auf 47 (nach der Summenskala zur körperlichen Gesundheit: SF-36;  $p=0,03$ ). Deutlicher fielen bei ihnen die Symptomreduktionen entsprechend der Kriterienliste aus: 6,9 zu Studienbeginn, 2,7 nach 5 Jahren ( $p<0,001$ ). Die Patienten waren durch ihre Atmungsstörung im Alltag und bei sportlichen Übungen weniger beeinträchtigt ( $p<0,001$ ), sie fehlten weniger häufig bei der Arbeit ( $p=0,02$ ) und die Atmung wurde weniger stark durch Stress beeinflusst ( $p=0,03$ ). Die Zahl der notfallbedingten Krankenhausaufnahmen sank von 18 auf 2 ( $p=0,02$ ). Bei den Asthmapatienten hatten sich nach 5 Jahren Gesundheit und körperliche Schmerzen verschlechtert.

## Fazit

Werden Patienten mit dysfunktionaler Atmung beraten und für das Wiedererlernen der physiologischen Atmung angeleitet, profitieren sie davon auch 5 Jahre nach dem Training. Sowohl mit validierten als auch speziell für diese Studie konzipierten Instrumenten konnten deutliche Verbesserungen festgestellt werden, so die Autoren.

Matthias Manych, Berlin

## Sarkoidose

## Bestimmung der minimal klinisch bedeutsamen Differenz

Der Fragebogen Fatigue Assessment Scale (FAS) wird auch zur Selbsteinschätzung bei Sarkoidose-Patienten eingesetzt. Um jedoch direkte klinische Interpretationen zu ermöglichen, muss die Minimal Clinically Important Difference (MCID) bestimmt werden. W. de Kleijn et al. haben erstmals die MCID des FAS für Sarkoidose-Patienten ermittelt, um Resultate von Interventionen besser beurteilen zu können.

Respir Med 2011; 105: 1388–1395

Für die prospektive Follow-up-Untersuchung erhielten Sarkoidose-Patienten eines niederländischen Zentrums FAS-Fragebögen zu Studienbeginn und nach 12 Monaten. Zur Ermittlung des MCID wendeten die Wissenschaftler die Anchor-based- und Distribution-based-Methode an. Die Anchor-based-Methode vergleicht interne mit externen, klinisch relevanten Methoden, hier die Bewertung der physischen Lebensqualität über die Zeit anhand des WHO-Quality of Life-BREF. Die Distribution-based-Methode berücksichtigt Charakteristika der speziellen Population, wie Stichprobenvarianz und Genauigkeit eines Fragebogens; sie diente der Bewertung des MCID für den FAS.

Zum Follow-up nach einem Jahr befanden sich 321 ambulante Patienten in der Studie. Die Korrelation zwischen Veränderungen des FAS und des „Anchors“ physische Lebensqualität betrug  $r=0,47$  ( $p<0,001$ ). Für Patienten, denen es schlechter ging, ergab die Anchor-based-Methode einen mittleren Punktwert von  $-3,8$  und von  $+3,0$  für Patienten, deren Zustand sich verbessert hat. Der mit der Re-

ceiver Operating Characteristic (ROC) berechnete Schwellenwert für die Bestimmung des Anchor-based-MCID betrug 3,5. Entsprechend der Distribution-based-Methode ergab sich ein Punktwert für Veränderungen im FAS für kleine Effekte von 4,2 und ein Standardfehler der Messung (SEM) von 3,6. Die Ergebnisse beider Methoden wurden für den FAS auf 4 Punkte gerundet. Veränderungen von 4 Punkten repräsentieren einen klinisch bedeutsamen Unterschied, d.h. die Fatigue der Patienten hat sich verbessert oder verschlechtert.

### Fazit

Mithilfe der Anchor-based- und Distribution-based-Methode wurde in dieser Studie errechnet, dass der MCID des FAS-Fragebogens Veränderungen von 4 Punkten bedeutet. Nach Ansicht der Autoren eignet sich dieser MCID bei Sarkoidose-Patienten für das Follow-up der Fatigue in klinischen Studien und das Management einzelner Patienten.

Matthias Manych, Berlin

## Tuberkulose

## Warum sind multi-resistente Bakterien so erfolgreich?

Über antibiotikaresistente Bakterien ist bereits bekannt, dass sie oft weniger virulent als empfindliche, auf Antibiotika reagierende Erreger sind, weil die Mutationen, die zu den Resistenzen führen, einen negativen Effekt auf den normalen bakteriellen Stoffwechsel haben. Damit sinkt die Überlebensdauer der Bakterien. Dennoch haben multiresistente Tuberkulosebakterien in den letzten Jahren stark zugenommen. Die Arbeitsgruppen um Sébastien Gagneux, Tropen- und Public Health Institut in Basel, und Stefan Niemann, Forschungszentrum Borstel und Mitglied im Exzellenzcluster Entzündungsforschung, haben jetzt eine mögliche Erklärung für die erfolgreiche Verbreitung dieser multiresistenten Bakterien gefunden. „Bislang wurde angenommen, dass die weltweite Zunahme der multiresistenten Tuberkulose vor allem auf Probleme in den Gesundheitssystemen zurückzuführen ist. Unsere Resultate deuten nun darauf hin, dass auch biologische Faktoren der Erreger eine Rolle spielen“, erläutert Gagneux. Die Ergebnisse der Untersuchung wurden Ende 2011 in der Fachzeitschrift „Nature Genetics“ veröffentlicht.

Die Forscher haben kompensatorische Mutationen in der RNA-Polymerase entdeckt, die zur einer Verbesserung der Fitness multiresistenter Mycobacterium-tuberculosis-Erreger beitragen, ohne aber zu einem Verlust der Resistenz zu führen. Spezifischer Anteil der Arbeiten aus Borstel war die Untersuchung der Bedeutung dieser Mutation bei einer großen Anzahl klinischer Isolate. Genomanalysen von multiresistenten Stämmen ergaben, dass Kompensationsmutationen in den Ländern am häufigsten auftreten, in denen das Problem der multiresistenten Tuberkulose am bedeutendsten ist. „Dies deutet darauf hin, dass diese Kompensationsmutationen bei der Übertragung multiresistenter Mycobacterium-tuberculosis-Erreger generell eine wichtige Rolle spielen“, so Niemann.

Mitteilung des Exzellenzclusters  
Entzündungsforschung, Kiel

# Neuer immunologischer Therapieansatz wirkungslos

Die Blockierung gewebeabhängiger Gerinnungsfaktoren kann den klinischen Verlauf einer schweren, ambulant erworbenen Pneumonie nicht beeinflussen. Der selektive Inhibitor des extrinsischen Weges der Blutgerinnung Tifacogin hat keinen Einfluss auf die hohen Mortalitätsraten, so das Resultat der internationalen Multicenterstudie von R. G. Wunderink et al.

Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 1561–1568



Bild: Thieme Verlagsgesellschaft/Thomas Stephan.jpg

Streptococcus pneumoniae (hier abgebildet) gilt als der weltweit häufigste Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie.

Die schwere, ambulant erworbene Pneumonie mündet oft in einer Sepsis. Über eine Aktivierung der Gerinnung kommt es zur disseminierten Mikroembolisierung. Diese führt schließlich zum Multiorganversagen. Als Trigger dieser fatalen Gerinnungsdysfunktion werden Gewebefaktoren diskutiert. Erste retrospektive Studien ergaben Hinweise darauf, dass die Mortalitätsprognose durch eine prophylaktische Blockierung dieser Gewebefaktoren verbessert werden kann. Dieser Befund bedurfte einer prospektiven Überprüfung.

Im Rahmen der internationalen Multicenterstudie prüfte das Autorenteam um R. G. Wunderink von der Feinberg School of Medicine in Chicago deshalb den Nutzen von Tifacogin, einem rekombinanten Gewebefaktorhemmer. Die Studie wurde in einem prospektiven, placebokontrollierten Studiendesign bei 2138 Patienten mit akuter ambulant erworbener Pneumonie

durchgeführt. Die Patienten der Tifacogin-Gruppe erhielten bei Aufnahme 0,025 mg/kg/h über 96 Stunden. Ein initial geplanter Versuch mit einer höheren Dosis wurde abgebrochen. Hier hatte sich frühzeitig die Unwirksamkeit gezeigt. Studienendpunkt war die 28-Tage-Mortalität. Aspekte des klinischen Verlaufs (z.B. Beatmungstage) bildeten die sekundären Endpunkte.

## Kein Prognosevorteil bei Tifacogin

Die Patienten unter Tifacogin hatten keinen Prognosevorteil. Ihre Kurzzeitmortalität lag, identisch zur Placebogruppe, bei 18%. Auch auf den klinischen Verlauf hatte die Tifacogin-Prophylaxe keinen Einfluss. Auffallend war, dass trotzdem die erwarteten positiven Effekte auf die Gerinnungsparameter reproduzierbar waren. Die Spiegel der Prothrombinfragmente und die der Antithrombinkomplexe waren unter Tifacogin adäquat vermindert.

## Fazit

Der prophylaktische Einsatz von Tifacogin bei schwerer, ambulant erworbener Pneumonie erscheint nicht sinnvoll. Die Nutzung dieses neuen pharmakologischen Ansatzes führt zu keiner Verbesserung der klinischen Prognose. Der Grund hierfür bleibt unklar, denn unter der Medikation kam es durchaus zu den erwarteten, hypothetisch als günstig eingestuft, Veränderungen im Gerinnungssystem, so die Autoren.

Dr. Horst Gross, Berlin

## Hot Topic

## Prävention der Tuberkulose: 3-monatige Therapie mit Rifapentin und Isoniazid bei latenter tuberkulöser Infektion

**Hintergrund:** Die Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion ist eine wesentliche Maßnahme zur Bekämpfung der Tuberkulose (TB). Die aktuelle Standardtherapie mit Isoniazid (INH) über 9 Monate ist prinzipiell wirksam, ihre Effektivität aber durch die geringe Compliance eingeschränkt [1]. Eine Verkürzung der Therapiedauer kann die Akzeptanz verbessern und zu höheren Behandlungsraten führen. Rifapentin ist ein Rifamycin-Derivat mit einer stärkeren bakteriziden Wirkung gegen *Mycobacterium tuberculosis* und einer längeren Halbwertszeit als Rifampicin, das seit 2010 als Orphan Drug zur TB-Therapie zugelassen ist.

**Methodik:** In der vorliegenden prospektiven, offenen, randomisierten Studie wurde eine direkt überwachte 3-monatige Kombinationstherapie von 1-mal wöchentlich Rifapentin 900 mg plus INH 900 mg mit der 9-monatigen INH-Standardtherapie (300 mg täglich) verglichen. In den USA, Kanada, Brasilien und Spanien wurden zwischen 2001 und 2008 insgesamt 7731 Patienten aufgenommen, die einen positiven Tuberkulinhauttest (THT) und Risikofaktoren für die Entwicklung einer Tuberkulose hatten. Ab 2005

wurden auch Kinder ab 2 Jahren in die Studie aufgenommen.

**Ergebnisse:** In der INH-Monotherapie-Gruppe wurden 3745 Personen behandelt, in der Rifapentin/INH-Gruppe 3986 Personen. Die Hauptindikationen zur Präventionstherapie waren ein enger Kontakt zu einem TB-Patienten innerhalb der letzten 2 Jahre und ein positiver THT (71%) oder eine nachgewiesene Tuberkulinkonversion (25%). Einen vollständigen Therapieabschluss erreichten 3376 (82%) Patienten unter der Kombinationstherapie und 2792 (69%) Patienten unter INH-Monotherapie. Von diesen Patienten entwickelten 5 unter der Kombinationstherapie (0,1%) und 6 unter der INH-Monotherapie (0,2%) eine TB.

Von den 384 Personen, die keine oder kaum eine Therapie eingenommen hatten, entwickelten 4 (1,64%) eine TB. In der INH-Monotherapie-Gruppe brachen 3,7% die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab, in der Kombinationsgruppe 4,9%. Die Hepatotoxizität war unter der Kombinationstherapie geringer als unter INH-Monotherapie (0,4 vs. 2,7%). Eine mögliche Hypersensitivität trat bei der Kombinati-

onstherapie häufiger auf als bei INH-Monotherapie (2,9 vs. 0,4%).

**Schlussfolgerung:** Die Autoren konnten in der Nichtunterlegenheitsstudie an 7731 Personen mit latenter tuberkulöser Infektion zeigen, dass eine 3-monatige Therapie mit 1-mal wöchentlicher Gabe von Rifapentin 900 mg und INH 900 mg mindestens ebenso gut wirksam ist wie die 9-monatige tägliche Gabe von INH 300 mg. Unter abgeschlossener Kombinationstherapie kam es bei 0,1% der Patienten zu einer TB, unter abgeschlossener INH-Monotherapie bei 0,2%. Die Verträglichkeit der Kombinationstherapie war ebenso gut wie die der 9-monatigen INH-Monotherapie, die Hepatotoxizität war sogar geringer. Die Kombinationstherapie hatte eine bessere Akzeptanz als die INH-Monotherapie (vollständige Therapie in 82 vs. 69%).

Sterling TR, Villario ME, Borisov AS et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 2155–2166

## Kommentar

Die Studie von T. R. Sterling et al. zeigt, dass die 3-monatige Kombinationstherapie von Rifapentin und INH, die nur 1-mal wöchentlich gegeben werden muss, effektiver ist als die bisherige 9-monatige INH-Standardtherapie, vor allem durch die bessere Akzeptanz der kürzeren Therapie. Bei dieser Studie handelte es sich im Wesentlichen um eine Verträglichkeitsstudie, an der auch Kinder ab 2 Jahren teilnahmen. Die Rate der TB-Entwicklung bei den Nichtbehandelten in dieser Studie ist mit 1,64% relativ gering; dies spricht dafür, dass die Einschlusskriterien sehr weit gefasst waren. Bei diesen Kriterien (Kontakt zu TB-Kranken innerhalb der letzten 2 Jahre und positiver THT) müssen 61 Personen behandelt werden, um eine TB zu verhindern. Aus der Literatur vor 2005 sind Progressionsraten von 5–10% ohne Therapie bekannt [2, 3]. Seitdem durch die

Interferon-gamma-release-Assays (IGRA; z.B. QuantiFERON<sup>®</sup>-TB und T-SPOT.TB) eine bessere Bestimmung der tatsächlich Infizierten möglich ist, wurden in neueren Studien Erkrankungsraten von 10–20% bei IGRA-positiven jungen Erwachsenen und 25–29% bei IGRA-positiven Kindern nach engen Kontakten zu Tuberkulosekranken gefunden [4, 5]. Geht man von diesen Zahlen aus, so müssen nur 4–10 Patienten (Kinder und junge Erwachsene bis 35 Jahre) behandelt werden, um eine TB-Erkrankung zu verhindern. Kann bei diesem Personenkreis durch eine kürzere und besser verträgliche Therapie eine höhere Akzeptanz der präventiven Chemotherapie erreicht werden, wird der Nutzen der präventiven Kombinationstherapie deutlich höher sein als aus den Daten der Sterling-Studie ersichtlich ist. In dieser Gruppe würde sich eine bessere Ak-

zeptanz der Prävention rasch auf die Zahl der Neuerkrankungen auswirken.

Weitere Daten zur Verträglichkeit von Rifapentin und zur Medikamenteninteraktion mit anderen über Cytochrom P-450 interagierenden Substanzen, vor allem bei HIV-Infizierten, sind erforderlich, bevor diese Therapie zur Standardtherapie ernannt werden kann. Sie stellt jedoch bereits jetzt einen erheblichen Fortschritt im therapeutischen Angebot für Menschen mit latenter tuberkulöser Infektion dar. Kritisch anzumerken ist allerdings, dass die Verfügbarkeit von Rifapentin auf dem Markt zurzeit unklar ist.

Dr. Hilde Geerdes-Fenge, Rostock

Literatur beim Autor