

Kurze Übersicht über neue Medikamente zur Therapie der multiresistenten Tuberkulose*

New Drugs for the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis (MDR-TB)

Autoren

T. Schaberg¹, R. Otto-Knapp², T. Bauer²

Institute

¹ Zentrum für Pneumologie, Agaplesion Diakonieklinikum Rotenburg

² Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK e.V.) und Klinik für Pneumologie der Lungenklinik Heckeshorn im Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin

eingereicht 15.2.2015
akzeptiert nach Revision
14.3.2015

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391920>
Pneumologie 2015; 69: 282–286
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Tom Schaberg
Zentrum für Pneumologie
Agaplesion Diakonieklinikum
Rotenburg
Elise-Averdiek-Str. 17
27356 Rotenburg
schaberg@diako-online.de

Zusammenfassung

Dieser Artikel gibt einen kurzen Überblick über den Entwicklungsstand neuer Medikamente zur Therapie der multiresistenten Tuberkulose. Berichtet wird neben den zugelassenen Medikamenten Delamanid und Bedaquilin über Pretomanid, SQ109 und Sutezolid.

Einleitung

Im Jahre 1966 wurde mit Rifampicin das letzte Erstrang-Medikament zur Therapie der Tuberkulose vorgestellt. Zwischen 1970 und 1980 wurde dann im Wesentlichen unter der Federführung des British Medical Research Council die moderne antituberkulöse Therapie in sehr großen umfassenden Studien entwickelt. Nachdem Ende der 80er Jahre in den USA erstmals in größerem Umfang Stämme isoliert wurden, die eine Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin aufwiesen (multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)), wurden in die Therapie von MDR-TB-Patienten die Fluorchinolone Ofloxacin und Ciprofloxacin eingeführt, ohne dass hierzu umfangreiche Studien durchgeführt wurden. Allerdings konnte gezeigt werden, dass der Einsatz dieser Antibiotika die Prognose von MDR-TB-Patienten deutlich verbesserte. Nach dem Zusammenbruch der Sowjetunion und der osteuropäischen Ordnungen zeigte sich eine epidemische Zunahme der MDR-TB vor allem in Teilrepubliken der ehemaligen Sowjetunion als auch in den baltischen Staaten. Auch in Indien und der Volksrepublik China hat die MDR-TB in den vergangenen 20 Jahren epidemische Ausmaße erreicht, sodass die WHO heute von

Abstract

This article summarizes the state of development of new drugs for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. We focused on delamanid, bedaquiline, pretomanid, SQ 109 and sutezolid.

zirka 450 000 Neuerkrankungen an MDR-TB pro Jahr ausgeht.

Nach jahrzehntelangem Stillstand ist mit dem epidemischen Auftreten der MDR-TB-Stämme Bewegung in die Entwicklung von antituberkulösen wirksamen Medikamenten gekommen. Diese Entwicklung wurde von Teilen der pharmazeutischen Industrie, von karitativen Institutionen und von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) getragen.

Medikamente in einer frühen Entwicklungsphase

Pretomanid (PA-824)

Pretomanid ist ein bicyclisches Nitroimidazol, das bei Mykobakterien vermutlich einen ähnlichen Wirkungsmechanismus aufweist wie Isoniazid (Inhibition der Mycolsäure). Bisher liegen außer *in vitro*-Daten und Daten aus tierexperimentellen Studien nur die Ergebnisse einer Phase-II-Studie zur frühen bakteriziden Aktivität (early bactericidal activity: EBA) vor [2, 3]. Danach zeigen Einzeldosen von 100–200 mg eine relevante EBA [2]. Vor allem in Kombination mit Pyrazinamide und Moxifloxacin konnten hohe EBA-Werte erzielt werden [3]. Wesentliche Toxizitäten sind bisher nicht bekannt. Eine Reihe von klinischen Studien werden zurzeit durchgeführt (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=PA-824&Search=Search>).

* Dieser Artikel lehnt sich eng an eine Übersicht über Delamanid und Bedaquilin an, die im Jahre 2014 im 37. Informationsbericht des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose erschienen ist [1].

SQ109

Bei der Substanz handelt es sich um asymmetrisches Diamin. Es liegen Daten zur Verträglichkeit und EBA nach 14-tägiger Therapie allein und in Kombination mit Rifampicin vor [4]. Zumindest eine Phase-II-Studie, die den Stellenwert der Substanz untersucht, wird zurzeit durchgeführt (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=SQ109&Search=Search>).

Sutezolid

Bei der Substanz handelt es sich um ein Linezolid-Analogon, von dem eine geringere Toxizität als von Linezolid erhofft wird. Bislang liegen nur sehr begrenzte Daten zur EBA vor [5]. Ein Überblick über das aktuelle Studien-Programm kann unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=sutezolid&Search=Search> eingesehen werden.

Zugelassene neue Medikamente

Im Jahr 2014 sind in den USA und in Europa zwei neue Medikamente zugelassen und auf den Markt gebracht worden. Es handelt sich hierbei um das Diarylquinolin Bedaquilin und das Nitro-Dihydroimidazooxazol Delamanid.

Bedaquilin (TMC207 – R207910)

Präklinische Entwicklung

Im Jahre 2005 wurde erstmals über das Diarylquinolin Bedaquilin (R207910) berichtet. Die Substanz hatte sich von 20 untersuchten Diarylquinolonen als diejenige erwiesen, die *in vitro* die höchste Aktivität gegenüber diversen Mykobakterien aufwies. Bedaquilin ist ein Racemat, dessen aktive Substanz das Isomer R207910 (A1) ist. Bedaquilin wirkt über eine spezifische ATP-Synthase-Inhibition, die eine ATP-Verarmung im Zellinneren hervorruft, die wiederum eine Dysregulation des intrazellulären pH-Werts bedingt und zum Zelltod der Mykobakterien führt. Die Wirkung ist somit auf Mykobakterien begrenzt.

In vitro-Daten zur Empfindlichkeit von *M. tuberculosis*-Stämmen gegenüber Bedaquilin

Bedaquilin wirkt auf die folgenden *M. tuberculosis*-Stämme und andere Mykobakterien-Spezies (● **Tab. 1**).

In weiteren klinischen Isolaten von sensiblen *M. tuberculosis*-Stämmen (n=41) lag die MIC₉₉ wie bei den MDR-TB-Stämmen ebenfalls bei 0,06 µg/ml (n=44) [7]. Da Bedaquilin die Bakterienzahl in der log-Phase des Wachstums stark vermindert, wird angenommen, dass die Substanz bakterizid wirkt [6]. Bedaquilin-resistente *M. tuberculosis*-Mutanten weisen eine Mutation im Gen *atpE* auf, einer Untereinheit der ATP-Synthase [6].

Pharmakokinetische Daten im Menschen

Bei Dosen von 100 und 400 mg werden hohe Serum-Spitzenpiegel und hohe AUC-Werte gemessen (● **Tab. 2**).

Klinische Studien bei MDR-Tuberkulose

Bereits 2009 wurden Ergebnisse einer randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-II-Studie publiziert, in der 23 Patienten über zwei Wochen 400 mg Bedaquilin/Tag, gefolgt von 3 × 200 mg/Tag über sechs Wochen, erhalten haben und deren Daten mit 24 Placebo-Patienten verglichen worden sind [9]. Die Studienteilnehmer waren zu 74% Männer mit einem medianen Alter von 33 Jahren; 85% wiesen Kavernen auf. Die behandelten *M. tuberculosis*-Stämme wiesen eine komplexe Resistenz auf

Tab. 1 MIC₉₉-Werte von Bedaquilin für Mykobakterien (mod. nach [6]).

| Mykobakterien-Spezies | Range MIC ₉₉ (µg/ml) | Median MIC ₉₉ (µg/ml) |
|--|---------------------------------|----------------------------------|
| <i>M. tuberculosis</i> Klinisches Isolat | 0,03 – 0,120 | 0,060 |
| <i>M. tuberculosis</i> Isoniazid resistent | 0,003 – 0,060 | 0,010 |
| <i>M. tuberculosis</i> Rifampicin resistent | – | 0,030 |
| <i>M. tuberculosis</i> Isoniazid und Rifampicin resistent (MDR-TB) | 0,030 – 0,030 | 0,030 |
| <i>M. tuberculosis</i> Fluorchinolon resistent | 0,060 – 0,120 | 0,090 |
| <i>M. avium</i> /m. intracellulare (MAC) | 0,007 – 0,010 | 0,010 |
| <i>M. fortuitum</i> | 0,007 – 0,010 | 0,010 |
| <i>M. abscessus</i> | – | 0,250 |

Tab. 2 Pharmakokinetik von Bedaquilin im Menschen (adaptiert nach [8]).

| | Bedaquilin 100 mg/Tag (Tag 7) | Bedaquilin 400 mg/Tag (Tag 7) |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| C _{max} (ng/ml) | 1208 ± 394 | 5502 ± 2965 |
| t _{max} (h) | 4,0 | 4,0 |
| AUC _{0–24} (h*ng/ml) | 16 050 ± 5076 | 64 750 ± 20700 |
| C _{predose} (ng/ml) | 391 ± 176 | 1530 ± 438 |

(MDR-TB plus 65% Pyrazinamid-Resistenz, 59% Ethambutol-Resistenz, je 8% Kanamycin- und Ofloxacin-Resistenz). Das „Background-Regime“ setzte sich wie folgt zusammen: Alle Patienten erhielten Kanamycin oder Amikacin, Ethionamid und Pyrazinamid, 98% Ofloxacin, 62% Ethambutol, 60% Terizidol oder Cycloserin.

Nach der 8-wöchigen Gabe von Bedaquilin fand sich eine kulturelle Sputumkonversion bei 48% (10/21) der Patienten gegenüber 9% (2/23) in der Placebo-Gruppe. Als häufige UAW wurden Übelkeit (26% versus 4%) und Diarrhoe (13% versus 4%) beobachtet. Zwar fand sich unter Bedaquilin eine verlängerte QT-Zeit, allerdings war der Unterschied zu Placebo nicht signifikant.

2012 wurde über die Ergebnisse nach 2 Jahren berichtet [10]. In der Bedaquilin-Gruppe hatten 12/21 Patienten und in der Placebo-Gruppe 11/23 die Therapie regelrecht beendet. Zu diesem Zeitpunkt waren 10/12 Patienten in der Bedaquilin-Gruppe Kultur-negativ und 11/11 in der Placebo-Gruppe.

2014 erfolgte die Publikation einer größeren, zulassungsrelevanten Studie, bei der 79 Patienten mit Bedaquilin (1 × 400 mg/d über zwei Wochen, gefolgt von 200 mg dreimal pro Woche für 22 Wochen), plus „Background-Regime“ und 81 Patienten mit Placebo plus „Background-Regime“ behandelt worden sind [11]. Die eingeschlossenen Patienten waren im Median 34 Jahre alt, 68% waren männlich, und 83% wiesen Kavernen auf. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion (zwei negative Kulturen im Abstand von mindestens 25 Tagen ohne erneute positive Kultur im Verlauf der Studie). Sekundäre Endpunkte waren die Raten der Sputumkonversion nach 24 und 120 Wochen. Neben einem „Background-Regime“ erhielten die Patienten im Verum-Arm Bedaquilin für 6 Monate (400 mg einmal täglich für 2 Wochen, gefolgt von 200 mg dreimal pro Woche für weitere 22 Wochen). Die Gesamtbehandlungsdauer betrug 18–24 Monate. Die Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion betrug im Bedaquilin-Arm 83 Tage und im Placebo-Arm 125 Tage. Nach 24 Wochen lag die Konversionsrate im Bedaquilin-Arm bei 79% (58% im Placebo-Arm) und nach 120 Wochen bei 62% (Placebo-Arm 44%). Basierend auf den WHO-Definitionen („Günstiges Ergebnis“ = Geheilte Patienten, d.h. negative Kultu-

ren nach Behandlungsende und Patienten mit regulär beendeter Therapie, jedoch ohne negative Kultur am Behandlungsende. „Ungünstiges Ergebnis“: Tod, Therapieversagen, Ausgeschieden im Beobachtungsintervall), fand sich nach 120 Wochen ein „günstiges Ergebnis“ bei 58% der Patienten, die Bedaquilin erhalten hatten, und bei 32% der Patienten im Placeboarm.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In der deutschen Fachinformation von Bedaquilin wird darauf hingewiesen, dass in den klinischen Studien 10/79 Patienten verstorben sind, die Bedaquilin erhalten hatten, wohingegen in der Placebo-Gruppe nur 2/8 Patienten verstarben. Nur einer der zehn Todesfälle ereignete sich während der 24-wöchigen Behandlungsphase. 9 Patienten verstarben länger nach der Therapie mit Bedaquilin (mittlere Dauer 344 Tagen nach der letzten Bedaquilin-Einnahme). Die Ursache für die erhöhte Sterblichkeit im Bedaquilin-Arm konnte bisher nicht vollständig erklärt werden.

Eine weitere wichtige UAW ist die Induktion einer QT-Zeit-Verlängerung. Daher sind engmaschige EKG-Kontrollen empfohlen. Beim Auftreten von Rhythmusstörungen oder einer QT-Zeit >500 ms soll die Substanz abgesetzt werden. Todesfälle oder klinisch relevante Herz-Rhythmusstörungen sind in Zusammenhang mit der QT-Zeit-Verlängerung allerdings nicht beobachtet worden.

Das übrige Spektrum der unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist in **Tab. 3** dargestellt:

Tab. 3 UAWs von Bedaquilin im Vergleich zu Placebo (mod. nach [12]).

| UAW | % Bedaquilin-Gruppe (n=79) | % Placebo-Gruppe (n=81) |
|-----------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Übelkeit | 38 | 32,1 |
| Arthralgien | 32,9 | 22,2 |
| Kopfschmerzen | 27,8 | 12,3 |
| Transaminasen-Anstieg | 8,9 | 1,2 |
| Serum-Amylase-Anstieg | 2,5 | 1,2 |
| Hämoptysen | 17,7 | 11,1 |
| Brustschmerzen | 11,4 | 7,4 |
| Anorexie | 8,9 | 3,7 |
| Rash | 7,6 | 3,7 |

Zulassungsstatus

In den USA und Europa ist Bedaquilin für die Therapie der MDR-TB zugelassen (Handelsname: Sirturo, 100 mg Tabletten). Die Dosierung beträgt 400 mg/Tag in den Wochen 1–2 und 3 × 200 mg/Tag in den Wochen 3–24. Die Substanz darf nur angewendet werden, wenn anderweitig kein suffizientes Therapieregime zusammengestellt werden kann. Bei bekannten Resistenzverhältnissen muss Bedaquilin mit mindestens 3 empfindlichen Medikamenten, bei unbekannter Resistenzsituation mit mindestens 4 wahrscheinlich wirksamen Medikamenten kombiniert werden.

Delamanid

Präklinische Entwicklung

Seit Längerem ist bekannt, dass Nitro-Dihydroimidazooxazol-Derivate die Mycolsäure-Biosynthese von Mykobakterien inhibieren können. Viele synthetisierte Derivate zeigen allerdings eine hohe Mutagenität, sodass ein Einsatz beim Menschen bisher nicht in Betracht kam. Mit der Substanz Delamanid (OPC-67683) wurde jedoch ein Derivat gefunden, das trotz guter anti-mykobakterieller Wirkung nicht mutagen ist [13].

In vitro-Daten zur Empfindlichkeit von *M. tuberculosis*-Stämmen gegenüber Delamanid

Für empfindliche und resistente Laborstämme von *M. tuberculosis* finden sich die folgenden MIC₉₀-Werte (**Tab. 4**):

Tab. 4 MIC₉₀ von Delamanid, Isoniazid (H) und Rifampicin (R) (mod. nach [14]).

| Stamm | MIC ₉₀ (µg/ml) | | |
|-------------------|---------------------------|----------------|---------------|
| | Delamanid | Rifampicin (R) | Isoniazid (H) |
| H37Rv sensibel | 0,012 | 0,78 | 0,1 |
| H37Rv H-resistent | 0,012 | 0,39 | > 100 |
| H37Rv R-resistent | 0,006 | > 100 | 0,1 |

Die Untersuchung von klinischen Isolaten zeigte ebenfalls eine hohe Empfindlichkeit der Erreger, unabhängig von der Resistenz gegenüber den Standardmedikamenten (**Tab. 5**).

Tab. 5 MIC₉₀-Werte bei klinischen Isolaten von empfindlichen und resistenten *M. tuberculosis*-Stämmen (mod. nach [14]).

| Stamm | Anzahl | MIC ₉₀ (µg/ml) Delamanid |
|------------------------|--------|-------------------------------------|
| Isoniazid-sensibel | 31 | 0,0124 |
| Isoniazid-resistent | 36 | 0,0127 |
| Rifampicin-sensibel | 31 | 0,0124 |
| Rifampicin-resistent | 36 | 0,0122 |
| Ethambutol-sensibel | 56 | 0,0213 |
| Ethambutol-resistent | 11 | 0,0134 |
| Streptomycin-sensibel | 49 | 0,0120 |
| Streptomycin-resistent | 18 | 0,0134 |

Klinische Entwicklung

Die Resorption ist nach der Einnahme einer Mahlzeit deutlich besser als nach der Gabe auf nüchternen Magen (AUC zweifach höher). Daher beziehen sich alle weiteren Untersuchungen auf die Gabe der Substanz nach einer Mahlzeit. Mit 200 mg Delamanid wird nach 4 Stunden (t_{max}) eine Serum-Spitzenkonzentration von 600 ng/ml erreicht (C_{max}). Die AUC_{0–24h} liegt bei 11,8 h × ng/ml. Nach 7-tägiger Gabe erreichen die Serumkonzentrationen einen steady-state, der zweifach höhere Serumkonzentrationen zeigt als nach einmaliger Gabe. Delamanid und seine Metabolite werden nur in geringem Ausmaß renal eliminiert, sodass von einer überwiegend metabolischen Elimination ausgegangen werden kann. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt 30 Stunden (t_{1/2,z}). Es liegen auch pharmakokinetische Daten am Tag 14 vor (**Tab. 6**).

Tab. 6 Pharmakokinetische Daten von Delamanid (mod. nach [15, 16]).

| | Delamanid 100 mg/Tag (Tag 14) | Delamanid 300 mg/Tag (Tag 14) |
|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| C _{max} (ng/ml) | 175 | 352 |
| t _{max} (h) | 3,97 | 4,96 |
| AUC _{0–24} (h × ng/ml) | 2500 | 5489 |
| C _{24h} (ng/ml) | 75,9 | 162 |

Klinische Studien bei MDR-Tuberkulose

Im Jahre 2012 wurden erste Daten über den Einsatz von Delamanid in der Therapie von Patienten mit MDR-TB berichtet. Es handelte sich um eine 3-armige, randomisierte, placebokontrollierte Studie mit insgesamt 481 Patienten [17]. Die Rekrutierung erfolgte in Südost-Asien, Nordost-Asien, Nord- und Südamerika und Osteuropa sowie Ägypten. Der kulturelle Nachweis einer MDR-TB gelang bei 402 Patienten (modifizierte intention-to-treat-Population). 68,4% der Probanden waren männlich, das Durchschnittsalter betrug 35 Jahre. 68,9% der Patienten hatten eine kavernöse TB. 90,8% waren vorbehandelt (≥ 30 Tage), dabei hatten 53% Erstrang-Medikamente und 37,8% zusätzlich Zweit-rang-Medikamente erhalten. 125 Patienten wurden in den Placebo-Arm randomisiert, 141 Patienten erhielten 2×100 mg Delamanid/Tag und 136 Patienten 2×200 mg Delamanid/Tag jeweils für zwei Monate. Basis der Behandlung war bei allen Patienten ein WHO-konformes und wo möglich auch Resistenz-adaptiertes MDR-TB-Therapieregime („Background-Regime“).

Primäres Zielkriterium der Studie war die kulturelle Sputum-Konversion am Tag 57. Als Definition einer kulturellen Sputum-Konversion galt eine negative Kultur am Tag 57 plus 4 weitere negative Sputum-Kulturen in den kommenden 4 Wochen unter der alleinigen Fortführung der „Background-Therapie“ (5 negative Kulturen Tag 57 bis Tag 84). Die Ergebnisse für die Sputum-Kultur-Konversion nach 8 Wochen zeigt **Tab. 7**.

Die beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen unterschieden sich in den drei Armen nur in einer unter beiden Delamaniddosen signifikant häufiger vorkommenden Verlängerung der QT-Zeit, ohne dass hierbei klinisch oder elektrokardiografisch Rhythmusstörungen beobachtet werden konnten.

Im Jahre 2013 erfolgte zu dieser Studienpopulation eine weitere Publikation mit Ergebnissen über einen Zeitraum von 24 Monaten [18]. Das hierbei gewählte Studiendesign entsprach bedauerlicherweise nicht den Regeln einer randomisierten, verblindeten Studie, da nach Abschluss der 8-wöchigen Behandlungsphase den Patienten der Vorstudie angeboten wurde, zusätzlich zur Background-Therapie entweder 2×100 mg oder 2×200 mg Delamanid für weitere 6 Monate unverblindet einzunehmen (offene Beobachtungsstudie). Zu diesem Zeitpunkt war bei 54 der 421 Patienten eine XDR-TB festgestellt worden. Die folgende **Tab. 8** zeigt die Ergebnisse für diejenigen Patienten, die Delamanid 6–8 Monaten (2×100 mg oder 2×200 mg/Tag) eingenommen hatten (Langzeit-Behandlung), und denjenigen, die entweder Delamanid (2×100 mg oder 2×200 mg/Tag) für maximal 2 Monate (Kurzzeit-Behandlung) oder nur Placebo eingenommen hatten. Relevante Unterschiede im „Background-Regime“ gab es zwischen den beiden Gruppen nicht (6–8 Monate Intensivphase plus 12–18 Monate Kontinuitätsphase).

WHO-Kriterien sehen für die Behandlungsergebnisse bei der MDR/XDR-TB die Unterteilung in zwei Kategorien vor: Als „günstig“ wird das Ergebnis angesehen, wenn der Patient als geheilt beurteilt werden kann (negative Kulturen nach Behandlungsende) oder wenn er seine Therapie regulär beendet hat, jedoch keine negative Kultur am Behandlungsende vorliegt. Als „ungünstig“ werden die Ergebnisse klassifiziert, wenn der Patient verstorben ist, ein Therapieversagen dokumentiert wurde oder der Patient nicht weiter verfolgt werden konnte (Tod, Therapieversagen, ausgeschieden). Unter Anwendung dieser Kriterien zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Gruppe mit ≥ 6 Monaten zusätzlicher Delamanid-Therapie und der Gruppe mit ≤ 2 Monaten Delamanid (**Tab. 9**).

Tab. 7 Kulturelle Sputum-Konversion an Tag 57 (mod. nach [16]).

| | Placebo | Delamanid 2×100 mg/Tag | Delamanid 2×200 mg/Tag |
|--------------------------|---------|------------------------------------|------------------------------------|
| Patienten | 125 | 141 | 136 |
| Patienten mit Konversion | 37 | 64 | 57 |
| Konversionsrate in % | 29,6 | 45,4 | 41,9 |
| p-Wert zu Placebo | | 0,008 | 0,04 |

Tab. 8 Behandlungsergebnisse nach 24 Monaten Therapie der MDR/XDR-TB (mod. nach [17]).

| Outcome | Delamanid ≥ 6 Monate | Delamanid ≤ 2 Monate | p-Wert |
|--|------------------------------|------------------------------|--------|
| geheilt | 110 (57,3%) | 126 (48,5%) | n.s. |
| Behandlung regulär beendet | 33 (17,2%) | 15 (6,6%) | <0,001 |
| gestorben | 2 (1,0%) | 19 (8,3%) | <0,001 |
| Therapieversager | 32 (16,7%) | 26 (11,4%) | n.s. |
| ausgeschieden in der Beobachtungsphase | 15 (7,8%) | 58 (25,3%) | <0,001 |

Tab. 9 Gesamtbehandlungsergebnis der Delamanid-Studien (mod. nach [17]).

| Outcome | Delamanid ≥ 6 Monate | Delamanid ≤ 2 Monate | p-Wert |
|--------------|------------------------------|------------------------------|--------|
| favourable | 74,5% | 55% | <0,001 |
| unfavourable | 25,5% | 45% | <0,001 |

Zulassungsstatus

In Europa ist Delamanid seit dem Herbst 2014 zugelassen. Das Medikament liegt als 50 mg Filmtablette vor, die Standarddosis beträgt 2×100 mg/Tag für 6 Monate. Die Substanz darf nur angewendet werden, wenn anderweitig kein suffizientes Therapieregime zusammengestellt werden kann. Bei bekannten Resistenzverhältnissen muss Delamanid mit mindestens 3 empfindlichen Medikamenten, bei unbekannter Resistenzsituation mit mindestens 4 wahrscheinlich wirksamen Medikamenten kombiniert werden.

Die Zulassung enthält allerdings die Auflage, die im September 2011 begonnene placebokontrollierte, doppelt-blinde Phase-III-Studie mit 390 Patienten mit MDR-Tuberkulose fortzuführen (WHO-Background-Regime plus für 8 Wochen 2×100 mg und für weitere 4 Monate 1×200 mg Delamanid oder Placebo). Primärer Endpunkt ist die Rate der kulturellen Sputumkonversionen nach 2 und 6 Monaten, sekundäre Endpunkte sind die anhaltende kulturelle Sputumkonversion nach 18 und 30 Monaten.

Zukünftige Entwicklungen

In der Zukunft wird es vor allem von Interesse sein, welchen Stellenwert die neuen Medikamente innerhalb der existierenden Behandlungsregime einnehmen und in welcher Weise Studien konzipiert werden können, die verschiedene neue Medikamente auch gemeinsam untersuchen können. Hierzu sei auf die lesenswerte Übersicht von I. D. Olaru verwiesen [19].

Interessenkonflikt



T. Schaberg hat Oztuka gegen Honorar 2013 beraten.

R. Otto-Knapp und T. Bauer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. 37. Informationsbericht. 2014: 108–125
- 2 *Diacon AH, Dawson R, du Bois J* et al. Phase II dose-ranging trial of the early bactericidal activity of PA-824. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 3027–3031
- 3 *Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F* et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. *Lancet* 2012; 380: 986–993
- 4 *Heinrich N, Dawson R, du Bois J* et al. Early phase evaluation of SQ109 alone and in combination with rifampicin in pulmonary TB patients. *J Antimicrob Chemother* 2015. DOI 10.1093/jac/dku553
- 5 *Wallis RS, Dawson R, Friedrich SO* et al. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS one* 2014; 9: e94462
- 6 *Andries K, Verhasselt P, Guillemont J* et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2005; 307: 223–227
- 7 *Huitric E, Verhasselt P, Andries K* et al. In vitro antimycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 4202–4204
- 8 *Rustomjee R, Diacon AH, Allen J* et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2831–2835
- 9 *Diacon AH, Pym A, Grobusch M* et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2397–2405
- 10 *Diacon AH, Donald PR, Pym A* et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 3271–3276
- 11 *Diacon AH, Pym A, Grobusch MP* et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med* 2014; 371: 723–732
- 12 Centers for Disease Control and Prevention. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports/Centers for Disease Control*. 2013; 62: 1–12
- 13 *Sasaki H, Haraguchi Y, Itotani M* et al. Synthesis and antituberculosis activity of a novel series of optically active 6-nitro-2,3-dihydroimidazo[2, 1-b]oxazoles. *Journal of medicinal chemistry* 2006; 49: 7854–7860
- 14 *Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T* et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS medicine* 2006; 3: e466
- 15 *Mair SJ LK*. A phase 1 trial to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of single and multiple oral doses of spray-dried OPC-67683 in healthy male and female subjects. Otsuka Study No. 242-05-101, Charles River Study No. 018044. Charles River Report No. 26515 2006
- 16 *Diacon AH, Dawson R, Hanekom M* et al. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 949–954
- 17 *Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E* et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 2151–2160
- 18 *Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L* et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2013; 41: 1393–1400
- 19 *Olaru ID, von Groote-Bidlingmaier F, Heyckendorf J* et al. Novel drugs against tuberculosis: a clinician's perspective. *Eur Respir J* 2015; 45: 1119–1131