

Aktuelle Therapie der Tuberkulose



Hartmut M. Lode und Ralf Stahlmann, Berlin

Die Tuberkulose ist weltweit mit fast 9 Millionen Erkrankten und 1,3 Millionen jährlichen Todesfällen unverändert eine gewaltige Herausforderung für die jeweiligen Gesundheitssysteme. Insbesondere HIV-Koinfektionen und die Zunahme von Tuberkulose-Erkrankungen durch multi- bzw. extensiv resistente Erreger (MDR/XDR) stellen beträchtliche therapeutische Probleme dar. Basis der Behandlung ist der Erreger-Nachweis mit Resistenzbestimmung. Die intensive Anfangsbehandlung über zwei Monate bei sensiblen Erregern erfolgt mit einer Vierfach-Kombination mit Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB), danach schließt sich eine Zweifach-Kombination über vier Monate zumeist mit Isoniazid und Rifampicin an. Der Versuch, mittels Fluorchinolonen die Behandlungszeit auf insgesamt vier Monate zu verkürzen, ist gescheitert. MDR/XDR-Infektionen sollten in erfahrenen Zentren behandelt werden, da hier Arzneimittel der WHO-Gruppen 2 bis 5 anhand der Resistenzergebnisse über lange Zeiträume (18 bis 24 Monate) kombiniert verabreicht werden müssen. Der Stellenwert der beiden neuen Antituberkulotika Bedaquilin und Delamanid in der Therapie der MDR-/XDR-Tuberkulose kann zurzeit noch nicht abschließend beurteilt werden.

Arzneimitteltherapie 2015;33:47-53.

Im Jahr 1993 erklärte die WHO die weltweiten Tuberkulose-(Tb)-Erkrankungen zu einer globalen öffentlichen Notfallsituation. Der 18. WHO-Tuberkulose-Bericht von 2012 bezifferte die Anzahl von gesicherten Tuberkulose-Infektionen weltweit mit 8,6 Millionen, davon waren 2,9 Millionen Frauen und 530 000 Kinder betroffen. Insgesamt 1,3 Millionen Patienten verstarben an der Tuberkulose, davon hatten 320 000 zusätzlich eine HIV-Infektion. 170 000 Todesfälle wurden durch eine Infektion mit multiresistenten Tb-Bakterien verursacht. Weltweit wird von 450 000 Tb-Erkrankungen mit multiresistenten Erregern ausgegangen [20]. Multiresistente Erreger (MDR) werden definiert als Organismen mit einer Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin. Extensiv therapieresistente Erreger (XDR) umfassen MDR-Stämme mit zusätzlicher Resistenz gegenüber sämtlichen Fluorchinolonen und zusätzlich mindestens einer Substanz aus der Aminoglykosid-Gruppe (Capreomycin, Kanamycin und Amikacin) [8].

In Deutschland wurden dem Robert Koch Institut (RKI) 2013 insgesamt 4318 Tb-Erkrankungen übermittelt (5,3 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner), von denen etwa 3 % MDR-Fälle waren. Insgesamt ist der Rückgang der Tb-Inzidenz in Deutschland als erfreulich zu bezeichnen. Allerdings wird sie durch die Seltenheit nicht mehr ausreichend in differenzialdiagnostische Erwägungen integriert und dadurch nicht selten übersehen beziehungsweise zu spät diagnostiziert.

Vor 70 Jahren (1944) wurde das erste bakterizide Antibiotikum gegen *Mycobacterium tuberculosis* beschrieben, das Streptomycin [13]. In den 20 Jahren danach wurde eine Reihe weiterer hochwirksamer antituberkulotischer Sub-

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Vollständiger Begriff
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (erworbenes Immundefizienzsyndrom)
CYP	Cytochrom
EMB	Ethambutol
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
INH	Isoniazid
MDR-Tb	Tuberkulose durch multiresistente Erreger
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PTH	Protionamid
PZA	Pyrazinamid
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Rifampicin, Rifampin
SM	Streptomycin
Tb	Tuberkulose
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
XDR-Tb	Tuberkulose durch extensiv resistente Erreger

stanzen entdeckt und entwickelt, und es zeigte sich, dass nur eine Kombinationstherapie zum Behandlungserfolg führt. Wegen der zunehmenden Resistenzprobleme gegen

Prof. Dr. med. Hartmut M. Lode, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin und Research Center Charlottenburg for Outpatient Studies (RCCOS), Reichsstraße 2, 14052 Berlin, E-Mail: haloheck@zedat.fu-berlin.de

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, E-Mail: ralf.stahlmann@charite.de

die herkömmlichen Substanzen in den letzten 20 Jahren und der bisher nicht möglichen Entwicklung einer wirksamen Vakzine gegen *M. tuberculosis* war es von besonderer Bedeutung, dass in den letzten Jahren neue Substanzen (Bedaquilin, Delamanid, ausführlich dargestellt unter „Neue Substanzen“) eingeführt wurden.

Die Diagnose einer Tuberkulose und die gezielte medikamentöse Behandlung beruhen auf zuverlässigen bakteriologischen Methoden und Resistenzergebnissen. Neben den üblichen mikroskopischen Verfahren und Untersuchungen in Kulturmedien werden heute Flüssigkulturen und Nukleinsäure-basierte Verfahren eingesetzt, die innerhalb kurzer Zeit die Diagnose einer Tuberkulose sichern können. Moderne Verfahren, wie der Diagnose-Test *Gene Xpert MTB/RIF*, bieten eine vollautomatisierte Echtzeit-PCR für *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex-spezifische DNA. Zusätzlich wird eine Untereinheit der bakteriellen RNA-Polymerase (*rpoB*) detektiert, die bei über 95 % der Rifampicin-Resistenzen beobachtet wird. Die Handhabung des Gene-Xpert-Tests ist einfach, und nach etwa zwei Stunden liegt ein Ergebnis vor [7]. Dieses diagnostische Verfahren dient vor allem der möglichst schnellen Identifikation einer MDR-Tuberkulose.

Medikamentöse Therapie

Allgemeine Behandlungsgrundsätze

Das Prinzip der antituberkulotischen Chemotherapie ist für die Lungentuberkulose und für alle anderen Organtuberkulosen gleich. Bei offener Lungentuberkulose ist bei korrekt durchgeführter Therapie spätestens im zweiten Behandlungsmonat ein negativer bakteriologischer Befund des Sputums zu erwarten. Nicht mehr ansteckungsfähige Patienten können, wenn keine gravierenden Krankheits-symptome bestehen, ihrer gewohnten beruflichen Tätigkeit unter ambulanter Chemotherapie nachgehen [16]. Ruhe- und Klimatherapien haben ihre Bedeutung verloren. Ziel der antituberkulotischen Chemotherapie ist die Vernichtung der Tuberkulose-Erreger in möglichst kurzer Zeit bei gleichzeitiger Verhinderung einer Resistenzentwicklung. Eine Resistenz gegenüber Arzneistoffen in *M. tuberculosis* entsteht spontan durch chromosomale Mutation. Die Häufigkeit dieser Mutationen schwankt zwischen 1 in 10^6 und 1 in 10^9 Zellteilungen und ist abhängig von dem jeweiligen Antituberkulotikum und seiner Wirkungsweise. Die antituberkulotische Therapie muss daher immer in Kombinationsform erfolgen, um Resistenzen zu verhindern. Die zur Verfügung stehenden Mittel besitzen unterschiedliche Wirkungsmechanismen. Man unterscheidet bakteriostatisch wirksame Substanzen, die eine reversible Hemmung der Bakterienvermehrung auslösen, und bakterizid wirkende Substanzen, die die Bakterien irreversibel schädigen. In Abhängigkeit von Konzentration und Einwirkungsdauer gibt es zwischen Bakteriostase und Bakterizidie fließende Übergänge. Schließlich existieren noch sterilisierend wirkende Substanzen, die auch gegen Erreger mit eingeschränktem Stoffwechsel wirksam sind [16]. Da die Bakterienpopulationen bei Tuberkulose aus verschiedenen Fraktionen bestehen, die sich gegenüber Chemotherapeutika unterschiedlich verhalten, muss nicht nur um einer Resistenzentwicklung vorzubeugen, sondern auch

aus diesem Grund immer eine Kombination aus mehreren Antituberkulotika verabreicht werden. Als Standard-Regime bei normaler Sensibilität des Erregers gilt heute eine Initialbehandlung von zwei Monaten Dauer (mittels einer Vierfach-Kombination) mit anschließender Stabilisierungsbehandlung von vier Monaten Dauer (mit einer Zweifach-Kombination), also eine insgesamt sechsmonatige antituberkulotische Therapie. Die Anfangstherapie muss auf der Basis der Resistenzergebnisse unbedingt angepasst werden. Eine initiale Resistenz von *M. tuberculosis* gegen Isoniazid liegt bei der deutschen Bevölkerung zurzeit um 8 %; gegenüber Rifampicin um 3 %. Bei Patienten aus Ländern mit hoher Tuberkuloseprävalenz (Südosteuropa, Nachfolgestaaten der Sowjetunion, Asien, Afrika) liegen die Resistenzraten zum Teil erheblich höher, weshalb bei diesen Patienten möglichst schnelle diagnostische Verfahren zur Resistenzbestimmung eingesetzt werden sollten. Eine initiale Multiresistenz (MDR) gegen die wichtigsten Antituberkulotika Isoniazid und Rifampicin findet sich in der deutschen Bevölkerung bisher bei 2 % [16].

Therapiepraxis

Isoniazid und Rifampicin sind in Kombination mit Pyrazinamid die wichtigsten Antituberkulotika. Streptomycin und Ethambutol sowie Protionamid können unter bestimmten Indikationen die Therapie sinnvoll ergänzen. Diese Substanzen werden wegen ihrer hohen antimykobakteriellen Aktivität auch als „Basismedikamente“ zusammengefasst. Mit Ausnahme von Ethambutol haben sie bakterizide Potenzen. Diese Substanzen sind mit Handelsnamen in **Tabelle 1**, ihre Dosierung in **Tabelle 2** und die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in **Tabelle 3** dargestellt. Für die Anfangstherapie bei normaler Empfindlichkeit des nachgewiesenen Erregers wird in der Regel über zwei Monate die Kombination aus Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol verabreicht. Weitere Antituberkulotika sind in der primären Chemotherapie von untergeordneter Bedeutung. Sie kommen für Problemfälle mit multiresistenten Mykobakterien, bei Wiederholungsbehandlung, Unverträglichkeit auf einzelne Mittel und bei gravierenden Begleiterkrankungen in Betracht. Hierzu zählen Terizidon, Paraaminosalicylsäure und Amikacin. Fluorchinolone (Levofloxacin, Moxifloxacin, Trovafloxacin), Linezolid und Makrolide (Clarithromycin, Azithromycin) verfügen über eine gute antituberkulotische Wirkung, sind aber zur Tuberkulose-Therapie nicht zugelassen [16]. Hinsichtlich des neuen therapeutischen Ansatzes, durch Fluorchinolone (Moxifloxacin, Gatifloxacin) die Therapie der Tuberkulose auf vier Monate zu verkürzen, wurden drei prospektive randomisierte Studien durchgeführt. Diese

Tab. 1. Die in der Praxis wichtigsten Antituberkulotika

INN	Abkürzung	Handelsname
Isoniazid	(INH)	Isozid [®] , Tebesium [®]
Rifampicin, Rifampin	(RMP)	Eremfat [®]
Streptomycin	(SM)	Strepto-Fatol [®]
Ethambutol	(EMB)	Myambutol [®] , EMB-Fatol [®]
Pyrazinamid	(PZA)	Pyrafat [®] , Pyrazinamid Jenapharm [®]
Protionamid	(PTH)	Peteha [®]

Tab. 2. Dosierung von Antituberkulotika

Antituberkulotikum	Kinder und Erwachsene [mg/kg KG]	Erwachsene, Tagesdosis
Isoniazid	5	300 mg
Rifampicin	10	< 50 kg
		> 50 kg
Pyrazinamid	25-35	< 50 kg
		> 50 kg
		> 75 kg
Streptomycin	15-20	< 50 kg
		> 50 kg
Ethambutol ¹	25 für 2 Monate, später 15-20	0,8-2,0 g
Protionamid	5-15	0,5-1 g
Spezifische Dosierung der Antituberkulotika, deren Dosierung bei intermittierender Gabe von der täglichen abweicht (2- bis 3-mal pro Woche)		
Isoniazid	15	900 mg
Rifampicin	15 ²	600-900 mg

¹ Nicht für Kinder unter 10 Jahre² Erwachsene 10 mg/kg KG

Therapie zeigte sich jedoch nicht erfolgreicher als die Standardtherapie über sechs Monate [4, 6, 10].

Neue Substanzen

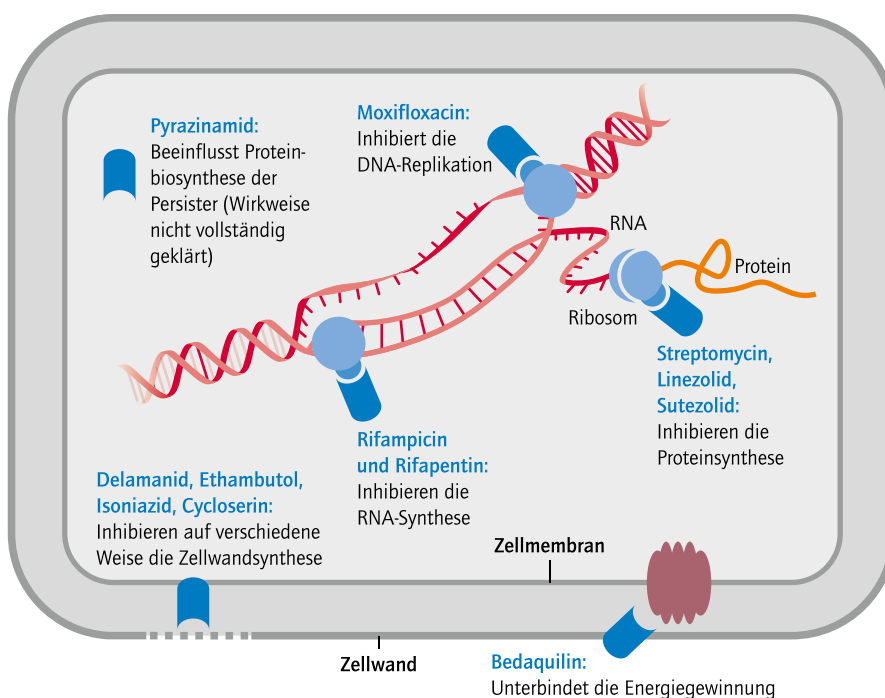
Ende des Jahres 2012 hat die US-Zulassungsbehörde FDA erstmals seit langem eine neue antituberkulotisch wirksame Substanz, das *Bedaquilin* (*Sirturo*®), für die Kombinationstherapie der Tuberkulose durch multiresistente Erreger zugelassen. Dieses ist seit mehr als 40 Jahren eine antimykobakterielle Substanz mit neuartigem Wirkungsmechanismus [17]. Bedaquilin hemmt spezifisch die bakterielle Adenosintriphosphat-Synthase (**Abb. 1**). Da dieses Enzym

für die Energiegewinnung der Tuberkulose-Erreger essenziell ist, resultieren bakterizide Effekte sowohl bei proliferierenden als auch bei nicht proliferierenden Erregern. Das Enzym setzt sich aus mehreren Untereinheiten zusammen; Bedaquilin blockiert die zentral gelegene C-Untereinheit. Empfindliche Stämme von *M. tuberculosis* werden bereits durch Konzentrationen von 0,002 bis 0,12 mg/l gehemmt. Der MHK_{90} -Wert wurde mit 0,06 mg/l ermittelt.

Nach oraler Gabe wird Bedaquilin gut resorbiert, die Bioverfügbarkeit ist nach Einnahme mit Nahrung im Vergleich zur Nüchterneinnahme etwa verdoppelt. Spitzenkonzentrationen werden im Plasma nach etwa vier Stunden erreicht. Diese liegen nach einer täglichen 400-mg-Dosierung im Maximum bei $5,5 \pm 3,0$ mg/l. Für die Substanz wurde ein Verteilungsvolumen von 164 Liter errechnet und die Plasmaproteinbindung liegt bei 99,9% [18]. Die Freisetzung aus den Geweben erfolgt nur langsam; die terminale Halbwertszeit wird mit etwa fünf bis sieben Monaten angegeben [3, 19]. Die Dosierung von Bedaquilin beträgt in den ersten beiden Wochen der Therapie 400 mg täglich, danach 200 mg dreimal pro Woche. In der bisher größten randomisierten multizentrischen Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bedaquilin wurden insgesamt 160 Patienten mit MDR-Tuberkulose behandelt [3]. Die Patienten stammten aus Brasilien, Peru, Indien, Russland und anderen Ländern, in denen diese Form der MDR-Tuberkulose relativ häufig vorkommt. Alle Patienten erhielten die Standardtherapie, die in solchen Fällen zumeist aus einer Fünffach-Kombination aus Pyrazinamid, Ethionamid, Ofloxacin, Kanamycin und Cycloserin besteht. Letztlich konnten aus dieser Studie die Daten von 66 Patienten (modifizierte Intention-to-treat-Gruppe) ausgewertet werden, die zusätzlich zu der zuvor genannten Kombinationstherapie Bedaquilin oder Placebo erhalten hatten. Bei der Auswertung nach 24 Wochen ergab sich eine raschere Konversion der Sputum-Kultur bei den Patienten, die Bedaquilin eingenommen hatten (79% vs.

58%; $p=0,008$). Die mediane Zeit bis zur Konversion war ebenfalls deutlich verkürzt (83 Tage vs. 125 Tage) Bei einer späteren Kontrolle nach 120 Wochen waren in der Bedaquilin-Gruppe signifikant mehr Patienten nach WHO-Kriterien geheilt als in der Placebo-Gruppe (58% vs. 32%; $p=0,003$). Insgesamt 10 von 79 Patienten (13%) verstarben in der Bedaquilin-Gruppe im Vergleich zu 2 von 81 Patienten in der Placebo-Gruppe (2%). Die Todesfälle traten überwiegend nach Abschluss der Behandlung auf. Das beobachtete Ungleichgewicht der Todesfälle zwischen den Behandlungsgruppen ist möglicherweise nicht durch den neuen Wirkstoff verursacht worden, sondern zufällig aufgetreten, denn die Rate von 2% Todesfällen in der Placebo-Gruppe ist ungewöhnlich niedrig.

Weitere unerwünschte Wirkungen waren Übelkeit/Erbrechen, Arthral-

Abb. 1. *Mycobacterium tuberculosis*: Wirkungsmechanismus der Antituberkulotika [17]

Tab. 3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der wichtigsten Antituberkulotika

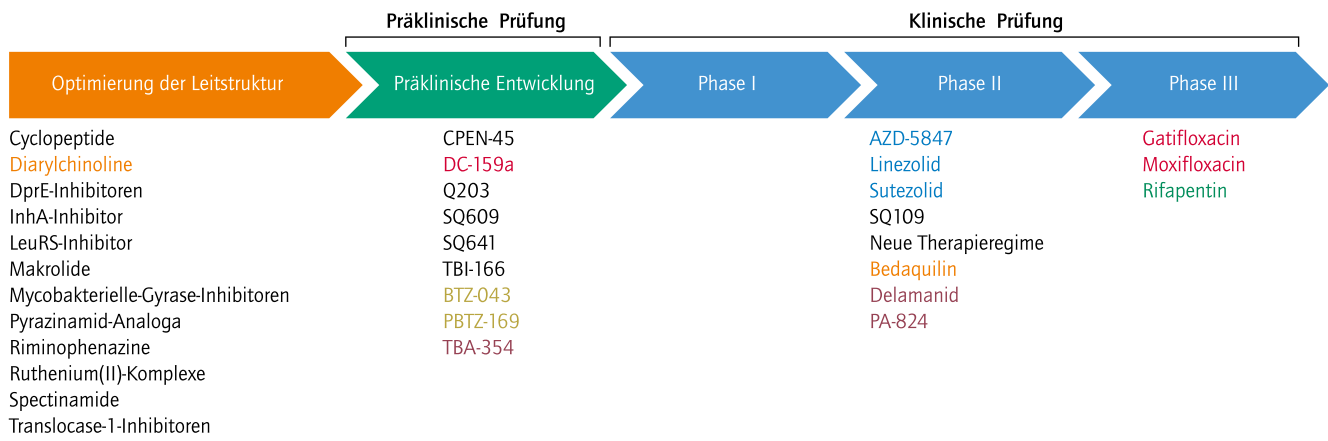
Präparat	Häufig	Selten	Sehr selten
Isoniazid	Akne (bei Jugendlichen)	Transaminasenanstieg Hepatitis Periphere Neuropathie (spricht auf Pyridoxin-Behandlung an) Allergische Hautreaktionen	Schwindelgefühl Krämpfe Optikusneuritis Psychische Veränderungen Hämolytische Anämie Aplastische Anämie Agranulozytose Lupoide Reaktionen Arthralgien Gynäkomastie
Rifampicin		Transaminasenanstieg Hepatitis Allergische Hautreaktionen Thrombozytopenische Purpura Influenza-ähnliche Symptome (nur bei intermittierender oder unregelmäßiger Einnahme)	(Nur bei intermittierender oder unregelmäßiger Einnahme: akutes Nierenversagen, hämolytische Anämie, Schock)
Pyrazinamid	Hyperurikämie Anorexie Breachreiz Flush	Transaminasenanstieg Hepatitis (dosisabhängig) Erbrechen Arthralgie Allergische Hautreaktionen	Sideroblastische Anämie Photosensibilisierung
Streptomycin	Allergische Hautreaktionen Schwindelgefühl Tinnitus	Drehschwindel Ataxie Hörverlust	Nephropathie Aplastische Anämie Agranulozytose
Ethambutol		Retrobulbärneuritis (dosisabhängig) Arthralgien	Allergische Hautreaktionen Transaminasenanstieg Periphere Neuropathie
Protionamid	Gastrointestinale Störungen	Transaminasenanstieg Hepatitis	

gie, Kopfschmerzen und Anstiege der Leberfunktionswerte; hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass Bedaquilin immer zusätzlich mit mindestens drei bis fünf weiteren Substanzen eingenommen wurde. Zu beachten ist, dass Bedaquilin das QTc-Intervall verlängert, weshalb vor Behandlungsbeginn und einmal monatlich unter einer Bedaquilin-Therapie unbedingt ein Elektrokardiogramm erstellt werden sollte. Da Bedaquilin über die Cytochrom-P450(CYP)-abhängige Monoxygenase CYP3A4 metabolisiert wird, sollte das Arzneimittel nicht mit Induktoren (z. B. Rifampicin) oder Inhibitoren dieses Enzyms (z. B. Azol-Antimykotika) kombiniert werden.

Mit *Delamanid (Deltyba®)* ist seit einigen Monaten neben Bedaquilin ein weiteres Arzneimittel im Handel, das für Patienten mit MDR-Tb geprüft und zugelassen ist. Das Nitroimidazolderivat hemmt die Mehrzahl der M.-tuberculosis-Stämme bereits in Konzentrationen von 0,01 mg/l. Diese niedrigen MHK₉₀-Werte wurden bei Isolaten ermittelt, die sowohl empfindlich wie auch resistent gegenüber den üblichen Antituberkulotika waren [9]. Biochemische Untersuchungen ergaben, dass Delamanid die Synthese der Mykolsäuren hemmt. Dabei handelt es sich um einen charakteristischen Bestandteil der mykobakteriellen Zellwand. Die Substanz sollte möglichst mit einer Standardmahlzeit eingenommen werden, womit die Bioverfügbarkeit um das Doppelte bis Dreifache erhöht wird. Delamanid wird mit

einer Halbwertszeit von etwa 30 bis 38 Stunden eliminiert; es wird nicht mit dem Urin ausgeschieden. Über den Metabolismus von Delamanid ist derzeit noch wenig bekannt, allerdings kommt es zu einer Kumulation der identifizierten Metaboliten über sechs bis zehn Wochen bis zum Erreichen einer Steady-State-Konzentration. Delamanid wird bei erwachsenen Patienten als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose eingesetzt. Die für Erwachsene empfohlene Dosis beträgt 100 mg zweimal täglich über 24 Wochen.

Bereits 2012 wurden die ersten Ergebnisse einer klinischen Studie veröffentlicht, in der drei Gruppen von Patienten mit MDR-Tuberkulose verglichen wurden: Patienten, die zusätzlich zu der empfohlenen Kombinationstherapie Delamanid in einer Dosierung von 100 mg bzw. 200 mg täglich erhielten oder die stattdessen ein Placebo-Präparat bekamen. Insgesamt wurden 481 Patienten in dieser Studie erfasst. Nach zwei Monaten lag die Sputum-Konversionsrate in den Verum-Gruppen mit 45 % und 42 % signifikant höher als in der Placebo-Gruppe mit 30 % (p=0,008 und p=0,04). Eine bessere Wirksamkeit des Präparats durch die höhere Dosierung von 200 mg war nicht ersichtlich [5]. Die Mehrzahl der in dieser Studie untersuchten Patienten wurde in einem offenen Design für weitere sechs Monate behandelt und anschließend weiter beobachtet. In einer Gruppe von 192 Patienten, die Delamanid für mindestens sechs Monate erhalten hatten, konnte zwei Jahre nach Beginn der Thera-



Strukturklassen: Fluorchinolon, Rifamycin, Oxazolidinon, Nitroimidazol, Diarylchinolon, Benzothiazinon

Abb. 2. Weltweite Entwicklung von neuen Antituberkulotika [21]

pie bei 75% ein positives Therapieergebnis festgestellt werden. Bei 229 Patienten, die das Arzneimittel für höchstens zwei Monate erhalten hatten, lag der Therapieerfolg dagegen bei 55%. Eine signifikant reduzierte Sterberate von 8% auf 1% ($p=0,001$) wurde bei den langfristig mit Delamanid behandelten Patienten nachgewiesen [15].

Die bisherige Datenlage deutet auf eine gute Verträglichkeit von Delamanid hin. In der zuvor erwähnten 2-Monats-Studie traten häufiger unerwünschte Ereignisse in der Gruppe mit der höheren Dosierung als in der Gruppe mit niedriger Dosierung auf. Parästhesien wurden beispielsweise bei 12,5% (200 mg), 10,6% (100 mg) und 7,5% (Placebo) der Patienten beobachtet. Obwohl in der Studie kein Todesfall durch Tachyarrhythmien aufgetreten war, ist der dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Diese EKG-Veränderung wurde bei 13,1% (200 mg täglich) bzw. 9,9% (100 mg täglich) bzw. 3,8% (Placebo) gemessen. Die Studien an gesunden Probanden zeigten darüber hinaus, dass durch die gleichzeitige Gabe von Delamanid (200 mg täglich) mit dem potenten CYP3A4-Induktor Rifampicin die Exposition gegenüber Delamanid um bis zu 45% reduziert wird.

Insgesamt kann bei zurzeit begrenzter Datenlage Delamanid als eine wichtige neue antituberkulotische Substanz in Kombination mit anderen geeigneten Antituberkulotika zur Behandlung der MDR-Tuberkulose beurteilt werden. Die gleichzeitige Gabe von Delamanid mit anderen Arzneimitteln, die zur Verlängerung eines QT-Intervalls führen, oder mit Substanzen mit hoher Potenz für eine CYP3A4-Induktion sollte vermieden werden.

Zahlreiche weitere neue Substanzen sind in präklinischer und klinischer Entwicklung und werden das Spektrum der antituberkulotischen Therapie in absehbarer Zeit erheblich erweitern (Abb. 2).

MDR-/XDR-Tuberkulose

Weltweit berichtete die WHO im Jahr 2012 über 450 000 Patienten mit MDR-/XDR-Tb. Nur 28% dieser Patienten sind offiziell bekannt und die Mehrzahl dieser Patienten stammt aus Osteuropa und Zentralasien [20]. 36 700 Patienten mit MDR-/XDR-Tb entfielen auf die europäische WHO-Region. Als führender Risikofaktor muss die vorangegangene anti-

tuberkulotische Behandlung eingestuft werden, da beispielsweise 77% der Patienten mit einer MDR-/XDR-Tb in Weißrussland mit einer neuen Tb-Manifestation schon eine vorangegangene Therapie erhalten hatten [14]. Weitere Risikofaktoren, wie Tb-Kontakte, HIV-Infektionen und Migration, spielen als Risikofaktoren nur eine untergeordnete Rolle [8]. Die Behandlung einer MDR-/XDR-Tb ist schwierig und die erreichbaren Erfolgsraten schwanken zwischen 36% und 79% [11]. In einem europäischen Konsensus-Papier wurden die wesentlichen Aspekte des Managements von Patienten mit MDR-/XDR-Tb kürzlich dargestellt [8]. Die folgenden Empfehlungen basieren auf den Ergebnissen dieser Konsensus-Konferenz.

Zur Behandlung der MDR-Tuberkulose sollten mindestens vier wirksame Substanzen eingesetzt werden. Soweit die Resistenzergebnisse es erlauben, sollten die Arzneimittel der WHO-Gruppe 2 (Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin) und der WHO-Gruppe 3 (Fluorchinolone) die Basismedikamente darstellen, wobei Ethionamid/Protionamid und Cycloserin bei hohen Bakterienzahlen zusätzlich eingesetzt werden. Bei Resistenz gegenüber Fluorchinolonen müssen Arzneimittel der Gruppe 5, insbesondere Linezolid sowie hochdosiertes Isoniazid und Clofazimin, als zusätzliche Pharmaka eingesetzt werden. Kürzlich wurde auch über günstige Ergebnisse mit einer Kombination von Meroopenem plus Clavulansäure zusätzlich zu einer Linezolid-enthaltenden Kombination mit signifikanten Konversionsraten in Sputumproben nach drei Monaten von 87,5% versus 56,3% ohne die Meroopenem-Kombination berichtet [2]. Grundsätzlich sollten MDR-/XDR-Tb-Patienten in besonders erfahrenen Zentren behandelt werden, in denen die WHO-Empfehlung mit einer standardisierten MDR-Therapie, bestehend aus Pyrazinamid plus vier der zuvor genannten Substanzen, bestens bekannt ist. Die Position der beiden neuen Antituberkulotika Bedaquilin und Delamanid in der Therapie von MDR- und XDR-Tb kann zurzeit noch nicht eindeutig definiert werden und muss weiteren Studien vorbehalten werden. In Einzelfällen kann bei Patienten mit XDR-Tb und bei Fluorchinolon-resistenter MDR-Tb und lokalisiertem pulmonalem Befall auch die chirurgische Resektion diskutiert werden.

Hinsichtlich der Dauer der antituberkulotischen Behandlung gibt es keine klaren Evidenzdaten. Die WHO empfiehlt

auf der Basis einer Metaanalyse von mehr als 9000 Patienten eine initiale intensive Anfangsphase über 7 bis 8,5 Monate und eine Gesamtbehandlungszeit von 20 Monaten. Es laufen allerdings Studien, die zumindest bei begrenztem Krankheitsbild auch kürzere Behandlungszeiten anstreben. Wegen der nicht unbeträchtlichen Häufigkeit von gastro-intestinalen, dermatologischen, renalen, hämatologischen, psycho-neurologischen und hepatischen Unverträglichkeitsreaktionen der erwähnten Antituberkulotika (Tab. 3) sollten Patienten mit derartigen Tuberkulose-Infektionen in erfahrenen Zentren behandelt werden.

HIV-Infektionen und Tuberkulose

Prinzipiell erhalten HIV-infizierte Patienten die gleiche antituberkulotische Therapie wie Patienten ohne HIV-Infektion. Umstritten war über längere Zeit der optimale Zeitpunkt, insbesondere bei Patienten mit AIDS und niedrigen CD4-Zellzahlen. In einem Review der wichtigsten randomisierten klinischen Studien wurde empfohlen, die antiretrovirale Therapie innerhalb von zwei Wochen nach Beginn der Tb-Behandlung zu beginnen, soweit der Patient weniger als 50 CD4-Zellen/mm³ aufweist. Bei Patienten mit höheren CD4-Zellzahlen sollte mit dem Beginn der antiretroviralen Therapie bis zum Ende der Induktionsphase (8 bis 12 Wochen nach Beginn der Anti-Tb-Behandlung) gewartet werden [1, 12].

Kontrolle des Behandlungserfolgs

Bakteriologische Kontrollen (Sputum, gegebenenfalls Urin oder Menstrualblut) erfolgen im Allgemeinen im Abstand von vier Wochen. Bei korrekter Therapie ist meist bereits nach vier Wochen keine Sputum-Untersuchung mehr möglich, da mit Ausnahme von sehr ausgedehnten kavernen Prozessen dann bereits kein Auswurf mehr vorhanden ist. Gegebenenfalls muss eine Anpassung der Therapie an eine veränderte Erregerempfindlichkeit erfolgen; dieses gilt insbesondere für MDR-/XDR-Patienten. Neben klinischen Verlaufskontrollen sind röntgenologische Kontrollen zunächst nach vier, später nach weiteren sechs bis acht Wochen angezeigt. Nach drei negativen Direktpräparaten (mikroskopisch) kann die Entlassung aus der stationären in die weitere ambulante antituberkulotische Behandlung erfolgen, auch bei radiologisch noch nachweisbaren Resthöhlen. Bei konsequenter Therapie und kooperativen Patienten ist zumeist ein Dauerergebnis mit einer Rezidivrate unter 3% zu erreichen. Bei unkompliziertem Verlauf ist eine zweijährige Überwachung ausreichend. Bei Risikofaktoren wie umfangreicher Ausdehnung des Restbefunds und Nebenerkrankungen wie Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz sollte die Nachbeobachtung über mehrere Jahre erfolgen.

Interessenkonflikterklärung

Im Zusammenhang mit diesem Beitrag existieren für beide Autoren keine Interessenkonflikte.

Current antituberculosis therapy

Authors of the 18th WHO Global Tuberculosis Report estimated that the number of incident cases of tuberculosis worldwide in 2012 was 8.6 million;

tuberculosis caused 1.3 million deaths, including 320,000 deaths in people with HIV. After 50 years of no antituberculosis drug development a range of novel drugs are in clinical development and two new substances, bedaquiline and delamanid, are recently approved in many countries. The basis of antituberculosis therapy is a microbiologically confirmed infection with resistance determination. Therapy starts with an intensive phase containing four standard drugs (INH, RMP, PZA, EMB) for two months followed by two drugs (mostly INH, RMP) for additional four months in sensitive Tb cases. Studies aiming to reduce the overall Tb therapy by means of fluoroquinolones to totally 4 months failed. MDR/XDR-Tb infections should be treated in experienced centers since these patients need a broad combination treatment consisting of WHO-group 2 to 5 drugs based on the resistance results; duration of therapy should be at least 18 to 24 months. The position of bedaquiline and delamanid in the current therapy of MDR/XDR-Tb cannot be finally assessed due to limited clinical data.

Key words: Tuberculosis, pharmacotherapy, MDR, XDR, HIV, bedaquiline, delamanid

Prof. Dr. med. Hartmut M. Lode ist

Leiter des Research Center Charlottenburg für Outpatient Studies (RCCOS) und Gastprofessor am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Er ist Autor von mehr als 500 wissenschaftlichen Publikationen und Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Gesellschaften auf dem Gebiet der Inneren Medizin, Pneumologie, Infektiologie und Mikrobiologie.



Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann ist Arzt

für Pharmakologie und Toxikologie und Professor für Toxikologie am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Zu den Schwerpunkten seiner wissenschaftlichen Arbeiten zählen reproduktionstoxikologische und immuntoxikologische Fragestellungen. Im Fokus stehen dabei die toxischen, unerwünschten Wirkungen von Antiinfektiva. Er leitet den weiterbildenden Masterstudiengang Toxikologie der Charité und ist Mitherausgeber der Zeitschrift für Chemotherapie.



Literatur

1. Curran A, Falco V, Pahissa A, Ribera E. Management of tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS Rev* 2012;14:231–46.
2. De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgin G, et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-Tb. *Eur Respir J* 2013;41:1386–92.
3. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med* 2014;371:723–32.
4. Gillespie SH, Crook AM, Mc Hugh TD, Mendel CM, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;371:1577–87.
5. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, et al. Delamanid for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;366:2151–60.
6. Jindani A, Hatrison TS, Nuun AJ, Phillips PJ, et al. High-dose rifampentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;371:1599–608.
7. Knapp RO, Bös L, Bauer T, Schaberg T. State of the Art: Tuberkulose. *Kompodium Pneumologie* 2014;8:18–20.
8. Lange C, Abukabar J, Alffenaar JWC, Bothamley G, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TNET consensus statement. *Eur Respir J* 2014;44:23–63.

9. 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 Med* 2006;3:2131–44.
10. Merle CS, Fielding K, Sow OB, Grinafon M, et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;371:1588–98.
11. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:153–61.
12. Salub TG, Buchwald UK. Aktuelle Aspekte zur Epidemiologie, Diagnose und Therapie der Tuberkulose bei HIV-infizierten Patienten. *Pneumologie* 2014;68:666–75.
13. Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Proc Soc Exp Biol Med* 1944;55:66–9.
14. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk. *Eur Respir J* 2012;39:1425–31.
15. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2013;41:1393–400.
16. Stahlmann R, Lode H. Antituberkulotische Therapie. In: Wolff HP, Wehrauch TR (Hrsg.). *Internistische Therapie* 2014/2015 (20. Aufl.). Urban & Fischer, München, S. 269–28117.
17. Stahlmann R. Bedaquilin – ein neues Antituberkulotikum. *Zeitschrift für Chemotherapie* 2014;35:55–7 (www.zct-berlin.de)
18. U.S. Food and Drug Administration. Full Prescribing Information Sirturo, Janssen Therapeutics.
19. Van Heeswijk RP, Dannemann B, Hoetelmans RM. Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2310–1818.
20. WHO. Global tuberculosis report 2013. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
21. Zumla AJ, Gillespie SH, Hoelscher M, Philips PPJ, et al. New antituberculosis drugs, regimens and adjunct therapies: needs, advances and future prospects. *Lancet Infect Dis* 2014;14:327–40.

— Bücherforum —

Taschenbuch Schmerz

Ein diagnostischer und therapeutischer Leitfaden

Von Michael Zenz, Andreas Schwarzer und Anne Willweber-Strumpf. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart* 2013. 4., völlig neu bearbeitete Auflage. XIV, 274 Seiten, 32 farbige Abbildungen, 82 farbige Tabellen. Flexibel 26,- Euro. ISBN 978-3-8047-2925-4. E-Book: PDF 26,- Euro. ISBN 978-3-8047-3169-1.

In Deutschland leiden sechs bis acht Millionen Menschen an chronischen Schmerzen. Neue Analysen zeigen, dass sogar etwa 23 Millionen Deutsche (28%) über chronische Schmerzen berichten, 95% davon über chronische Schmerzen, die nicht durch Tumorerkrankungen bedingt sind [1]. Unabhängig welchen epidemiologischen Daten man Glauben schenken will, zeigen sie doch eindrucksvoll, wie wichtig ein schmerzmedizinisches Basiswissen für jeden praktizierenden Arzt geworden ist. Nicht zuletzt auch die Aufnahme der „Schmerzmedizin“ in die ärztliche Approbationsordnung als Pflichtfach der studentischen Lehre unterstreicht die Bedeutung der Schmerzmedizin.

Das „Taschenbuch Schmerz“ gibt einen schnellen und fundierten Überblick über die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der Schmerzmedizin, ohne sich dabei in Einzelheiten zu verlieren. Ein großes Kapitel des Buchs widmet sich den speziellen Schmerzerkrankungen wie Kopfschmerzen,

Schmerzen am Bewegungsapparat, Fibromyalgie-Syndrom und Tumorschmerz. Leider ist die Gliederung der einzelnen Kapitel vom Layout wenig übersichtlich, sodass man gerne einen Textmarker zur Hand nimmt, um einzelne Überschriftsebenen deutlicher hervorzuheben. Auch wird nicht klar, warum Anamnese und Diagnostik der einzelnen Erkrankungen im Kapitel Symptome eingeordnet sind. Positiv hervorzuheben sind demgegenüber die gut strukturierten und prägnanten Ausführungen zur Therapie der einzelnen Schmerzkrankheiten. Die Autoren unterscheiden zwischen der Therapie der ersten Wahl und alternativen Möglichkeiten. Daneben erläutern sie, was zu tun ist, wenn die Therapie der ersten Wahl unzureichend wirkt. Zu sämtlichen Arzneimitteln werden die Dosierungen angegeben, was im klinischen Alltag sehr hilfreich ist. Auch werden die typischen Gefahren, Fehler und Komplikationen aufgezeigt, an die bei der Behandlung von Schmerzen unbedingt gedacht werden sollte. Dies alles findet sich übersichtlich in Tabellenform zum schnellen Nachschlagen.

Ein weiteres großes Kapitel des Buchs widmet sich den einzelnen Arzneimitteln in der Schmerztherapie wie den Opioiden, den Nicht-Opioid-Analgetika, den Migräneprophylaktika, den Bisphosphonaten und den topisch anzuwendenden Arzneimitteln. Auch hier profitiert das Buch von der Tabellenform, in der die Dosierungen sowie Neben- und Wechselwirkungen der



Arzneimittel sehr übersichtlich aufgeführt werden.

Für eine Folgeauflage wäre zu überlegen, ob nicht auch die Erläuterung des Wirkungsmechanismus der Arzneistoffe sinnvoll wäre.

Aberundet wird das Buch durch kürzere Kapitel zur Anamnese und Diagnostik, zur nichtmedikamentösen Schmerztherapie sowie zu invasiven schmerztherapeutischen Verfahren. Ein insgesamt preisgünstiges Buch, das im klinischen Alltag wertvolle und schnelle Hilfe bietet und zudem in jeder Kitteltasche Platz findet.

Literatur

1. Häuser W, et al. Chronische Schmerzen, Schmerzkrankheit und Zufriedenheit der Betroffenen mit der Schmerzbehandlung in Deutschland. Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe. *Schmerz* 2014;28:483–92.

*Dr. med. Marianne Schoppmeyer,
Nordhorn*