

New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults with HIV Infection

Neil A. Martinson et al, *The new england journal of medicine*, July 7, 2011 vol. 365 no. 1

Hintergrund:

Tuberkulose gehört zu den häufigsten opportunistischen Infektionen bei Erwachsenen mit HIV. Eine antibiotische Prophylaxe einer latenten TBC reduziert das Risiko einer Tuberkulose bei u.a. HIV positiven Patienten.

Studienziel:

Evaluation von drei neuen Therapieregimes zur Behandlung der latenten TBC.

Primärer Endpunkt: Tuberkulose freies Überleben.

Methodik:

- open label, randomisierte Singlezenter- Studie in Soweto, Südafrika
 - **Einschlusskriterien:** HIV pos. (Therapie naiv), positiver Mantoux-Test (≥ 5 mm), Alter ≥ 18 Jahre
 - **Ausschlusskriterien:** Schwangerschaft, Stillzeit, aktive TBC (Rx Thorax, im Zweifelsfall Sputumuntersuchung), TBC vorbehandelt, CD4 < 200 .
- 4 Gruppen** (Fig. 1, Tab. 1): **Gruppe 1:** 329 erhielten wöchentlich Rifapentine 900 mg + Isoniazid 900 mg für 12 Wochen, **Gruppe 2:** 329 erhielten 2 x wöchentlich Rifampicin 600 mg + Isoniazid 900 mg für 12 Wochen, **Gruppe 3:** 164 erhielten täglich Isoniazid 300 mg für 6 Jahre, **Gruppe 4 (Kontrollgruppe):** 328 erhielten täglich Isoniazid 300 mg für 6 Monate, (bei allen Patienten Pyridoxinprophylaxe)
- **Kontrolle:** Klinisch in den ersten 6 Monaten wöchentlich in Gruppe 1,2, in Gruppe 3,4 alle 2 Wochen, anschliessend monatlich. Laborkontrollen: Transaminasen Monat 1,2, und 6, in Isoniazidgruppe weiter alle 6 Monate, CD4 alle 6 Monate

Resultate:

- Kein signifikanter Unterschied der Inzidenzrate für Tuberkulose und/oder Todesfall der Gruppen 1-3 vs. Gruppe 4 (Tab. 2)
- Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen (Grad 3,4) in Vergleich Kontrollgruppe nicht signifikant höher, mehr Lebertoxizität bei kontinuierlichen Isoniazidgabe
- Auftreten von Resistenz: 2 Fälle Isoniazidresistenz, 3 Fälle Rifampicinresistenz, 2 Fälle MDR (Tab. 4)

Diskussion:

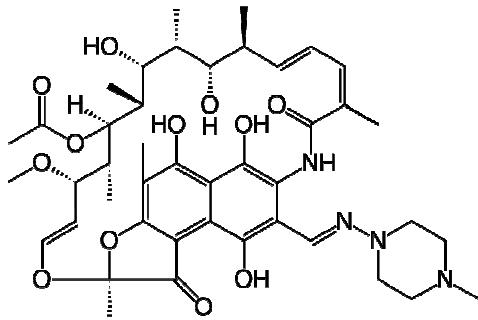
Die untersuchten Kurzzeittherapien stellen eine Alternative zur gewohnten 6-9 monatigen Isoniazidtherapie dar, zumal die Adherence bei der kürzeren Therapie besser war.

Studienschwächen:

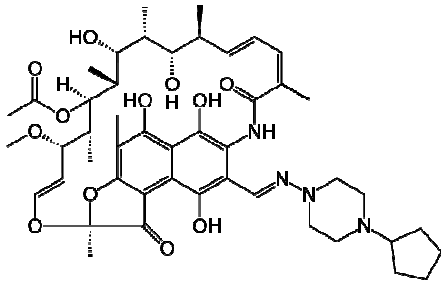
- keine Vergleichsgruppe ohne Therapie

Antibiotika

Rifampicin



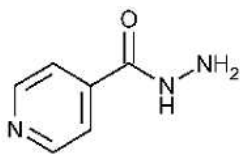
Rifapentine



1965 erstmalig aus dem Antibiotikum Rifampicin synthetisiert. in den USA seit 1998 und in Europa erst kürzlich als Orphan Drug zugelassen.

Vorteile: längere Wirkdauer. Einmal wöchentliche Einnahme, geringere P 450 Induktion

Isoniazid



Bereits 1912 von Meyer und Malley an der Universität Prag synthetisiert. Nach dem Zweiten Weltkrieg wurde die antibiotische Wirkung erkannt. In den Laboratorien von Hoffmann-La Roche in Nutley, New Jersey entwickelten H. Herbert Fox und Mitarbeiter Isoniazid und die Variante Iproniazid zur Marktreife.