

Journal Club vom 4. Juli 2011, Stefan Erb

The Diarylquinoline TMC207 for Multidrug-Resistant Tuberculosis

Andreas H. Diacon, David F. Mc Neeley et al., *NEJM*, Vol 260, No. 23, June 4, 2009

Einleitung

MDR-TB zunehmendes Problem: schätzungsweise ca. 500'000 neue Fälle und 110'000 Todesfälle pro Jahr (WHO Rapport 2007)

MDR-TB: resistent auf INH und Rifampicin

XDR-TB: MDR plus Resistenz auf FQ und min. 1 der folgenden injektiblen Medikamente: Capreomycin, Kanamycin oder Amikacin

TMC207=Diarylquinolone (Firma Tibotec)

- Entdeckt durch Johnson&Johnson via Screeningprogramm von 70'000 potentiell wirksamen Medikamenten gegen *Mycobacterium smegmatis* (RGM)
- Inhibition der Mykobakterien ATP Synthetase
- Pharmakokinetik: C_{max} nach 5h, lange HWZ von 173h, metabolisiert via CYP P450 (CYP3A4 Isoenzym) → Interaktionen, z.B. 50% Reduktion TMC207 Konzentration durch Rifampicin; gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht TMC207 2x
- Resistenzen: Mutation Position 63 od 66 im atpE-Gen → verhindert Bindung an ATP-Synthetase
- Geringe bis keine Aktivität gegen gram-pos./neg. Bakterien
- In vitro potente Hemmung von "sensibler" und MDR-TB (Huitric et al, AAC 2008)
- Maus-Modell: Vergleichbare Aktivität wie Rif, INH und PZA und in Kombination schnellere Bakterien-Clearance; Synergismus mit PZA (Science 2005, AAC 2007)
- Proof of concept Studie (AAC 2008): akzeptables NW-Profil, verzögerte bakterizide Aktivität in Kurztherapie über 7 Tage von DP-positiven Lungen-TB-Patienten ohne Vorbehandlung

→ Wirksamkeit und Nw-Profil von TMC207 in Kombination mit 2°-line Therapie bei MDR-TB

Methoden

2-zeitige Phase 2, placebo-kontrollierte, randomisierte Multizenter-Studie bei hosp. Patienten mit MDR-TB in Südafrika (Patientenrecruitment 6/2007 bis 1/2008)

1. Pilotphase: 8 Wochen → Resultate in dieser Studie,
2. gefolgt von weiteren 24 Wochen zur Beurteilung der Wirksamkeit → Resultate noch ausstehend

Einschlusskriterien: Alter 18-65 Jahre, neu diagnostizierte Kultur-positive MDR Lungen-TB (DP+, Kultur pos)

Ausschlusskriterien: Resistenz gegen Aminoglykoside oder FQ, früherer MDR-TB-Therapie, cerebrale oder schwere extrapulmonale TB, HIV mit CD4<300/ul und/oder cART in letzten 90d, schwere Rhythmusstörungen, SS, Stillen, Drogen-/C2-Abusus

Studienmedikation:

- TMC207: 400mg 1x/d für 2 Wochen, dann 200mg 3x/Woche für weitere 6 Wochen (=tot. 8 Wochen) → Ziel Plasma-Konzentration >600ng/ml
- Placebo
- Kombiniert mit 5er-Begleittherapie (Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, PZA, ETB, Cycloserine oder Terizidone (vor Randomisierung festgelegt!))

als DOT verabreicht

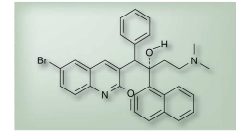
Nach 8 Wochen Weiterführung der 5er-Begleittherapie für weitere 24 Wochen mit Follow-up bis 96 Wo

Mikrobiologische Untersuchungen:

- Bei allen Patienten 3 Sputen bevor Therapiebeginn und dann 1x/Woche für 8 Wochen
- Zusätzlich: gepoolte Sputen von Patienten aus 2 Zentren für serielle quantitative Sputum-Colony-Counting an Tag -1 und alle 2 Wochen
- Kultur in Flüssigbouillon-Medien (MGIT System)
- Resistenzuntersuchung mittels Proportions-Methode vor Beginn und nach 8 Wochen

1° Endpunkt: Zeitpunkt bis zur Sputumkonversion (d.h. Kultur+ → Kultur-)

2° Endpunkt: Abfall TB-CFU im Vergleich zur Baseline, Nebenwirkungsprofil, Pharmakokinetik



Resultate

47 Patienten randomisiert → 44 Patienten in Analyse eingeschlossen (3 Einschlusskriterien nicht erfüllt)

- 23 in TMC207-Arm → 21 für Analyse
- 24 in Placeboarm → 23 P für Analyse

6 Pat. mit vorzeitigem Abbruch, davon 2 mit XDR-TB, 1 mit neg. Sputumkultur zu Beginn Studie

Bei 22 Patienten Subgruppe für CFU-Count (9 TMC207 Gruppe, 13 Placebo-Gruppe)

Baseline-Charakteristika: (vgl S. 2401, Tab 1)

v.a. Männer, Schwarze, HIV-negative, mittleres Alter 33 Jahre, 85% empfindlich auf Capreomycin, Kanamycin, Ethionamid und Ofloxacin

Begeleittherapie meist mit Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, PZA und Cycloserine oder Terizidone

Demographie und Begeleittherapie in beiden Gruppen vergleichbar

Adherence 97%

1°-Endpunkt (S.2403, Figur 2)

Schnellere Sputumkonversion in TMC207-Gruppe (Cox proportional-hazards model)

Nach 8 Wochen Kultur negativ: 48% (10 von 21 Patienten) in TMC207-Gruppe vs. 9% (2 von 23 Patienten) in Placebo Gruppe (HR 11,8; 95% CI 2,3-61,3, p=0,003)

Negativierung Direktpräparat 4, rsp. 8 Wo: 77%, rsp. 84% in TMC207-Gr, 57%, rsp. 68% in Placebo-Gr

2°-Endpunkt (S.2402, Figur 3)

Schnellerer log₁₀-Abfall der CFU in TMC207-Gruppe

Moderater Effekt bezüglich CFU-Abnahme von TMC207 in den ersten 7 Tage (bereits beobachtet in Studie von Rusomjee et al, AAC 2008), danach aber schnell und gut bakterizid mit raschen Abfall CFU

Nebenwirkungsprofil (S. 2402, Tabelle 2)

Monitoring 1x/Woche

Keine vorzeitige Therapieabbruch wegen NW in beiden Gruppen

Nw-profil leicht bis mild, in beiden Gruppen ähnlich: v.a. Nausea, Arthralgien, Hörverminderung, Hämoptyse, Hyperurikämie, Thoraxschmerzen

Nur Nausea signifikant häufiger in TMC207-Gruppe (26 vs 4%, p=0.04)

Keine relevanten EKG-Veränderungen ausser leichte Verlängerung korrigierte QT-Zeit in beiden Gruppen

Pharmakokinetik (S. 2403, Figur 1)

1x/Woche Spiegelbestimmung, zusätzlich Woche 2 und 8: 24h-Profil

Meist Zielspiegel > 600ng/ml erreicht

Kein Unterschied TMC207 Konzentrationen bei Patienten mit und ohne Sputumkonversion

Diskussion

TMC207 in Kombination mit einer 5er-TB-Therapie zeigt

- **akzeptables Nw-Profil**
- **schnellere Sputumkonversion bei MDR-TB**
- **signifikante Zunahme der Patienten mit Kultur-negativen Sputen nach 8 Wochen**

- Kleine Studienpopulation: Aufgrund der bisherigen relativ "schlechten" 2°-line Therapieoptionen in der Therapie der MDR-TB sind die Effekte von "neuen" TB-Substanzen leichter zu erfassen

- Tibotec Sponsor und Designer der Studie, Analyse Daten durch Tibotec

Offene Fragen:

- Outcome-Daten nach Beendigung der Studie?

- Verkürzung Therapiedauer möglich z.B. bei Therapie der "sensiblen" TB? Wie lange und mit welchen Substanzen kombinieren?

- Safety-Daten sind noch limitiert

- Interaktions-Problematik wegen Metabolisierung CYP3A4: Kombination mit Rif möglich? cART?

- Wegen langer HWZ möglicherweise geeignet für "intermittierende" Therapie?

- TMC207 keine Wirkung gegen gram-positive/negative Bakterien im Gegensatz zu FQ: ev. Vorteil geringerer Resistenzentwicklung