

Delemanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis NEJM, 7. Juni 2012, Gler et al.

Hintergrund

Bei weniger als 3% aller Patienten mit Tbc-Diagnose wird eine Resistenzprüfung durchgeführt und nur etwa 10% der geschätzten 500'000 neuen MDR-Tbc Fälle jährlich wird die Behandlung korrekt durchgeführt. Die Heilungsrate ist tiefer und die Mortalität höher als bei einer voll-sensiblen Tuberkulose.

Bei MDR-Tbc (Resistenz auf Isoniazid und Rifampicin) sind Zweitlinien-Medikamente indiziert, die ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil haben und teilweise intravenös gegeben werden müssen. Delemanid (OPC-67683) ist ein Imidazo-Oxazol-Derivat und hemmt die Synthese von Mykol-Säure. Der erste Nachweis einer Wirkung in vivo und in vitro wurde 2006 erbracht (PLOS Medicine). Im NEJM ist nun ein Phase 2 Trial publiziert.

Studienart/-ziel

Randomisierte, placebo-kontrollierte, doppel-blinde, multinationale Studie. Das Studienziel war die Bestimmung des pharmako-kinetischen und Sicherheits-Profiles sowie der Wirkung von Delemanid bei Patienten mit MDR-Tbc:

Methoden

Patienten:

- Einschlusskriterien: 18- bis 64-jährig mit kultur-positiver MDR-Tbc (aus Sputum) und Thorax-Rx, die mit einer Tbc vereinbar sind. Eingeschlossen wurden primär auch Patienten mit Nachweis von säure-festen Stäbchen im Sputum und genotypischer Resistenz für Rifampicin (falls die Baseline-Kultur nicht ein anderes Resultat zeigte).
- Ausschlusskriterien:
- Karnofsky score von < 50% (50%: requires help often / frequent medical care)
- CD4-Zellzahl < 350, cART
- antiarrhythmische Therapie, relevante kardiovaskuläre Erkrankung, Überleitungs-störungen oder QT-Zeitverlängerung
- Therapie mit Moxifloxacin
- Multipler Substanzgebrauch, concomitant illness,
- Niereninsuffizienz, Leberpathologie
- Schwangerschaft, Stillzeit

Design:

- 9 Länder: Philippinen, Peru, Lettland, Estland, China, Japan, Korea, Ägypten, USA
- Zentrale Randomisierung mit Stratifizierung in Patienten mit/ohne Kavernen
- Delemanid wurde von der Firma Otsuka zur Verfügung gestellt (50mg Tabletten), Einnahme in Form einer DOT zusammen mit dem Frühstück und Abendessen
- Beobachtungszeitraum war total 12 Wochen, in diesem Zeitraum tuberkulostatische Therapie (+/- Delemanid) mit 4 oder 5 Medikamenten (1st-line, die nicht R waren. 2nd-line: Aminoglykosid, Chinolon, PAS, Cycloserin, Ethionamid, Prothionamid. 3rd-line: Klacid, Rifabutin, Linezolid, Bedaquilin). Therapiewahl und -anpassung war frei
- Woche 1-7: Behandlung +/- Delemanid (inkl. klinische und laborchemische Untersuchungen und wöchentliche Sputumkulturen)
Delemanid 100mg 2 x tgl. versus 200mg 2 x tgl. versus Placebo (plus background Therapie gemäss WHO-Guidelines) für 2 Monate
- Woche 8-11: nur background Therapie (inkl. Patientenmonitoring, Sputumkontrollen und safety-lab)

Mikrobiologische Untersuchungen:

- Zu Beginn zweimal, danach wöchentlich bis Woche 11
- Falls spontan nicht möglich → induziert
- Kultur in Flüssig- und Festmedien
- Kultur/ID/Res: "National Committee on Clinical Laboratory Standards, Wayne, 2008"
- Bei 18% von MDR-Tbc Patienten mit initialem Behandlungserfolg (Kultur-negativ) zeigte sich im Verlauf wieder eine Konversion (Gammino 2011), deshalb Definition von Kultur-

negativ: > 4 negative Sputumkulturen in Folge (somit mussten die Patienten am Ende der Behandlungsperiode mit Delemanid bereits negativ sein). Aufgrund besserer Sensitivität ausschliesslich Kultur mit Flüssigmedien.

Pharmakokinetische Untersuchungen:

- Plasmakonzentration von Delamanid mittels serieller Blutuntersuchungen über 24 Stunden an den Tagen 1, 24, 28 und 56.

Restl. Untersuchungen

- Monatlich: klin. Untersuchung, Wöchentlich: Vitalparameter, EKG, safety-lab, Audiometrie

Primärer Endpunkt

- Wirksamkeit von Delamanid anhand der Anteils von Patienten mit negativem Sputum in der Flüssigkeitskultur nach 57 Tagen (2 Monaten)

Sekundäre Endpunkte

- Festmedium Kulturkonversionsrate nach 2 Monaten, Zeit bis Kulturkonversion

Resultate

- Rekrutierung von Mai 2008 bis Juni 2010
- **Figur 1:** 481 wurden randomisiert, 402 erfüllten die Kriterien für die modifizierte intention-to-treat-Gruppe
- **Baseline Characteristics, Table 1:** 54% von Asien, 68% Männer, mittleres Alter 35 y, 30% ohne Kavernen, 90% waren bereits > 30 d behandelt (Zeitpunkt Randomisation)
- **Suppl. Appendix:** background Tbc-Therapie
 - 404 1st-line Therapie (Ethambutol und Pyrazinamid)
 - 420 i/v-Therapie (Kanamycin > Amikacin)
 - 468 Chinolon (Levofloxacin > Ofloxacin > Gatifloxacin)
 - 408 Cycloserin 299 Prothionamid 252 PAS 149 Prothionamid
 - 79 3rd-line Therapie
- **Nebenwirkungen, Table 2:** signifikant nur QT-Zeitverlängerung (allerdings keine Synkope oder klinische manifeste Arrhythmie)
- **Suppl. Appendix:** Gründe für Studierückzug bei NW // serious adv. event
 - 100mg Gruppe: 2 psychiatrisch, 1 dermatologisch, 1 Tc-penie // 9
 - 200mg Gruppe: 3 psychiatrisch, 1 dermatologisch, 1 Leukopenie, 1 resp. Versagen // 10
 - Placebo Gruppe: 4 dermatologisch // 8
- **Pharmakokinetik:** AUC 7.9 versus 11.8
- **Figur 2:** Kulturkonversion nach 2 Monaten 64 vs. 57 vs. 37 (Flüssigkultur)
64 vs. 75 vs. 38 (Festmedium)
- **Figur 3:** Zeit bis Kulturkonversion (Kaplan-Meier-Kurve)

Diskussion

- Verschieden Autoren zeigten eine Assoziation zwischen Kulturkonversion nach 2 Monaten und niedrigen Rezidivraten / besserem Behandlungsergebnis (Wallis 2010, Holtz 2006, Gammino 2011)
- Eine 8-wöchige Zugabe von Delemanid zu einer „normalen“ MDR-Tbc-Behandlung erhöht den Anteil an Kulturkonversion signifikant (45% bei 100mg vs. 29% Placebo)
- Safety Analyse zeigt einen höheren Anteil an QT-Zeit-Verlängerung (allerdings ohne fassbare klinische Events)

Limitationen

- Behandlungsdauer 8 Wochen, Patienten-follow-up für 12 Wochen
- Ausschluss von Patienten mit HIV (CD4 < 350 oder cART)
- Bedaquilin als Vergleichs-Substanz mit ähnlicher Konversionsrate in der Wirkungsgruppe (allerdings deutlich tiefer in der Placebogruppe: 9%). Studie mit Delamanid und Bedaquilin
- Grundsätzlich: bessere Tb-Programme (Case-finding, Kultur mit ID und Res, Behandlungsprogramme)