

# DER ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängiges  
Informationsblatt



Gegründet von  
H. Herxheimer, M. Schwab,  
H.-W. Spier  
Herausgeber  
Dietrich von Herrath,  
Wolf-Dieter Ludwig

Schriftleitung  
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,  
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,  
Jochen Schuler  
Mitarbeiterinnen  
Josefa Lehmknecht, Gisela Schott

Jahrgang 48  
Nr. 8  
Berlin  
August 2014

www.der-arzneimittelbrief.de



## Tuberkulose – eine vernachlässigte Infektionskrankheit. Gibt es neue Therapien? [CME]

**Zusammenfassung:** 1,3 Mio. Menschen sterben jährlich an Tuberkulose (Tbc), obwohl es Therapien gibt (1). Die antituberkulöse Therapie umzusetzen, wird erschwert durch mangelnde Aufklärung, ungenügende Arzneimitteladhärenz bei langer Therapiedauer und durch zahlreiche Wechsel- und Nebenwirkungen der Wirkstoffe. Hinzu kommen Probleme mit resistenten Mykobakterien. In vielen Ländern sind Tbc-Patienten auch häufig mit dem HIV infiziert. Beide Infektionen beeinflussen sich gegenseitig ungünstig in ihrem klinischen Verlauf. Probleme bereiten auch Wechselwirkungen zwischen den antiretroviralen und antituberkulösen Wirkstoffen. 2011 haben wir darüber berichtet, dass bei Doppelinfektion mit HIV und Tbc eine frühe antiretrovirale Therapie die Morbidität und Letalität senkt (2). Mehr als 50 Jahre lang gab es keine neuen Entwicklungen in der Pharmakotherapie der Tbc. Inzwischen gibt es einige neue Wirkstoffe. Wir haben über die antituberkulöse Wirksamkeit von Moxifloxacin (3) berichtet, eine erste klinische Studie mit Delamanid (4) und Bedaquilin (5, 6) bei multiresistenter pulmonaler Tbc vorgestellt sowie eine weitere Studie referiert mit dem neuen Wirkstoff PA-824 (Nitroimidazon-Oxazin; 6). Derzeit laufen präklinische Studien mit weiteren neuen Wirkstoffen bzw. Kombinationen neuer mit alten Tuberkulostatika mit dem Ziel, die Therapiedauer zu verkürzen. Es werden auch dringend Arzneimittel benötigt, die gegen ruhende und persistierende Populationen von *Mycobacterium tuberculosis* wirksam sind.

**Einleitung:** 1993 hat die WHO die Tbc zu einem globalen Gesundheitsnotfall erklärt (7). Die Inzidenz von Neuerkrankungen wurde 2012 auf 8,6 Mio. geschätzt, darunter 2,9 Mio. Frauen und 530.000 Kinder. Unter den 1,3 Mio. Patienten, die an Tbc gestorben sind, waren 320.000 mit zusätzlicher HIV-Infektion. Insgesamt 170.000 Todesfälle waren auf multiresistente Mykobakterien zurückzuführen (1). Dieser Anteil ist hoch, wenn man davon ausgeht, dass weltweit die Zahl der Patienten mit multiresistenten Mykobakterien auf 450.000 geschätzt wird (8). Eine weitere alarmierende Zahl ist, dass von 94.000 Menschen mit multiresistenter Tbc, die für eine Behandlung in Frage kamen, nur 77.000 wirklich behandelt wurden, da für die anderen die antituberkulöse Zweitlinientherapie nicht verfügbar war (8). In einer kürzlich im Lancet publizierten Studie aus Südafrika wurde berichtet, dass von 107 Tbc-Patienten mit extensiv-multiresistenten (XDR) Mykobakterien (in dieser Studie Resistenzen gegen mindestens acht Substanzen) nach 24-monatiger Therapie nur 17 einen guten Verlauf hatten, 49 - also knapp die Hälfte - waren gestorben, sieben hatten die Therapie abgebrochen und 25 hatten auf die Therapie gar nicht angesprochen (9).

## Inhalt

Tuberkulose – eine vernachlässigte Infektionskrankheit. Gibt es neue Therapien? . . . . .	57
Neue Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie: Hemmung der Signalübertragung über den B-Zell-Rezeptor . . . . .	59
Hepatitis C: Ledipasvir plus Sofosbuvir in einer Tablette täglich - eine Phase-III-Studie . . . . .	61
Neues zu Dauer und Intensität der dualen Plättchenhemmung nach Implantation koronarer Stents . . . . .	61
„Pharmaceutical Crime“ – Arzneimittelfälschungen nehmen zu. . . . .	62
Komplikationen bei nahezu jeder zehnten Implantation eines Herzschrittmachers . . . . .	63
Leserbrief: Unterschiedliche Definitionen von paroxysmale und persistierendem Vorhofflimmern . . . . .	64

Dosisangaben ohne Gewähr.

**Zur Geschichte der Tbc-Therapie:** Im August 2013 war der 70. Jahrestag der Entdeckung des ersten Wirkstoffs gegen *Mycobacterium tuberculosis* - Streptomycin (10, 11). Selman A. Waksman bekam für diese Entdeckung 1952 den Nobelpreis für Medizin. Die britische Gesundheitsbehörde (UK Medical Research Council Tuberculosis Unit) veranlasste die ersten kontrollierten randomisierten Studien zur Behandlung der Tbc (12). Dabei stellte sich schnell heraus, dass sich Resistenzen entwickeln, wenn nur eine wirksame Substanz zur Behandlung der Tbc eingesetzt wird (13). In den ersten sechs Monaten war Streptomycin deutlich wirksam (27% der Patienten ohne Streptomycin starben vs. 7% mit Streptomycin), aber nach fünf Jahren war die Letalität in beiden Gruppen nicht mehr unterschiedlich (58% vs. 76%), und bei fast allen Patienten waren die Erreger Streptomycinresistent (12). Fast zeitgleich entdeckte der Schwede Jörgen Lehmann die antituberkulöse Wirksamkeit von Paraaminosalicylsäure (PAS), und in den 50er und 60er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden INH, Pyrazinamid, Cycloserin, Kanamycin und Ethambutol entwickelt. Ein weiterer Durchbruch gelang mit der Entdeckung der antituberkulösen Wirkung von Rifampicin, denn dadurch konnte die Kombinationstherapie von 18 Monaten auf neun Monate verkürzt werden.

## Probleme bei antituberkulöser Therapie und wichtige Ziele neuer Behandlungsregime:

1. Ein großes Problem ist die lange Behandlungsdauer von mindestens sechs Monaten. Dabei müssen in der Regel vier Wirkstoffe (Rifampicin, Ethambutol, INH und Pyrazinamid) kombiniert zwei Monate lang eingenommen werden und zwei davon (Rifampicin und INH) danach für weitere vier Monate. Dies bedarf einer eingehenden Aufklärung der Patienten, um eine optimale Arzneimitteladhärenz zu erreichen. Dass diese komplizierte langdauernde Therapie häufig nicht korrekt