

AMB 2009, 43, 69b

Diarylchinolin TMC207 zur Behandlung von Tuberkulosen mit multiresistenten Erregern

Tuberkulose (Tbc) durch multiresistente Mykobakterien ist ein zunehmendes Problem (1). In den letzten Jahren werden jährlich 500 000 Erkrankungen gemeldet, bei denen die Erreger gegen die wichtigsten Schlüsselmedikamente Isoniazid und Rifampicin resistent sind (2). Daher werden dringend neue, gut wirksame Substanzen gebraucht. Diarylchinolin TMC207 ist eine Substanz mit neuem Wirkmechanismus, die spezifisch die mykobakterielle ATP-Synthase hemmt. *In-vitro*-Tests haben gezeigt, dass die Substanz auch gegen multiresistente Mykobakterien wirksam ist (3, 4).

Kürzlich wurden erste Resultate einer Phase-II-Studie aus Südafrika zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von TMC207 bei Patienten mit primärer Tbc und multiresistenten Erregern publiziert (5). Die Studie war randomisiert und doppelblind. 47 Patienten mit neu diagnostizierter pulmonaler Tbc und Nachweis multiresistenter Mykobakterien (Resistenz gegen Rifampicin und Isoniazid) wurden in zwei Arme randomisiert. 41 Patienten (20 im TMC207- und 20 im Kontroll-Arm) beendeten die Studie. Die meisten Ausfälle waren auf Ausschlusskriterien zurückzuführen. Im Kontroll-Arm wurde die Standardtherapie für multiresistente Mykobakterien (Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid und entweder Cycloserin oder Terizidon) plus Plazebo, im anderen die Standardtherapie plus TMC207 (zwei Wochen lang 400 mg/d, dann für weitere sechs Wochen dreimal 200 mg pro Woche) gegeben. Um Einflüsse durch andere Resistenzen zu minimieren, wurden Patienten mit Isolaten, die gegen Fluorochinolone oder Aminoglykoside resistent waren, ausgeschlossen. Als primärer Endpunkt galt die Konversion der Sputumkultur (Flüssigkultur) von positiv zu negativ. Die Studiendauer der hier vorgelegten ersten Auswertung betrug acht Wochen.

Die Konversion des Sputums von positiv zu negativ wurde im gesamten Beobachtungszeitraum bei zehn von 21 (48%) Patienten unter Standardtherapie plus TMC207 und nur bei zwei von 23 (9%) im Kontroll-Arm (Standardtherapie) erreicht ($p = 0,003$). Ein Ziehl-Neelsen negatives Sputum fand sich in beiden Gruppen nach vier Wochen bei mehr als 50% der Patienten und nach acht Wochen bei 84% in der

TMC207-Gruppe und bei 68% in der Standardtherapie-Gruppe. In beiden Gruppen gab es keinen Abbruch der Therapie wegen UAW. Nur Übelkeit war häufiger in der TMC207- als in der Standardtherapie-Gruppe.

Fazit: Diarylchinolin TMC207 ist ein neuer antituberkulös wirksamer, noch nicht zugelassener Wirkstoff mit neuem Wirkmechanismus (spezifische Hemmung der ATP-Synthase der Mykobakterien). TMC207 ist auch gegen multiresistente Tbc-Mykobakterien wirksam. Größere Studien - auch bei anderen Organmanifestationen der Tbc - mit längerer Nachbeobachtung sind nötig, um Wirksamkeit und Verträglichkeit besser beurteilen zu können.

Literatur

1. Shah, N.S., et al.: Emerg. Infect. Dis. 2007, **13**, 380.
2. Young, D.B., et al.: J. Clin. Invest. 2008, **118**, 1255.
3. Andries, K., et al.: Science. 2005, **307**, 223.
4. Huitric, E., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 2007, **51**, 4202.
5. Diacon, A.H., et al.: N. Engl. J. Med. 2009, **360**, 2397.