

Gemeinsame Stellungnahme zur neuen Empfehlung der WHO zur Behandlung der multiresistenten und Rifampicin-resistenten Tuberkulose*

Joint Statement on the New WHO Recommendations for Treatment of Multidrug- and Rifampicin-Resistant Tuberculosis

Autoren

F. P. Maurer^{1, **}, T. Bauer^{2, 3, **}, R. Diel^{2, 4, **}, B. Häcker^{2, 3, **}, C. Lange^{1, 5, **}, S. Niemann^{1, 5, **}, R. Otto-Knapp^{2, **}, N. Schönfeld^{2, 3, **}

Institute

- 1 Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum, Borstel
- 2 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK e. V.), Berlin
- 3 Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin
- 4 LungenClinic Großhansdorf, Großhansdorf
- 5 Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Partner Site Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, Borstel

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0880-9987> |
Pneumologie 2019; 73: 270–273
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Florian Maurer, Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum, Parkallee 1 – 40, 23845 Borstel
fmaurer@fz-borstel.de

Die am 20.03.2019 veröffentlichten Änderungen der Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Behandlung von Infektionen durch multiresistente oder Rifampicin-resistente Tuberkuloseerreger (MDR- bzw. RR-TB) stellen eine deutliche Zäsur gegenüber dem bislang verfolgten Therapiekonzept dar [1]. Ziel dieser Stellungnahme ist es, die geänderten WHO-Empfehlungen vor dem Erscheinen des nächsten Updates der deutschen S2k-Leitlinie „Tuberkulose im Erwachsenenalter“ zeitnah zu kommentieren und für den deutschen Kontext einzuordnen [2].

Die zur Verfügung stehenden Substanzen zur Behandlung der MDR-/RR-TB wurden in den neuen WHO-Empfehlungen in 3 Kategorien gruppiert und, beruhend auf einer Metaanalyse von ca. 13 000 Patientendaten, hinsichtlich ihrer relativen Wichtigkeit für das Behandlungsergebnis und unter Berücksichtigung der jeweiligen Nebenwirkungsprofile neu bewertet (► **Tab. 1**) [3]. Bedaquilin und Linezolid gelten nun neben den Fluorchinolonen Levofloxacin und Moxifloxacin als priorisierte Substanzen (Gruppe A). Insgesamt sollten während der ersten 6 Monate der Therapie einer MDR-/RR-TB mindestens 4, danach mindestens 3 sicher wirksame Substanzen zum Einsatz kommen. Das Amino-

glykosid Amikacin (alternativ Streptomycin, beide Gruppe C) sollte nur noch als mögliche Alternative in Betracht gezogen werden, wenn eine der Substanzen aus Gruppe A und B entfallen muss und eine entsprechende Sensibilität vorliegt. Die injizierbaren Substanzen Kanamycin und Capreomycin sollen nicht länger verabreicht werden, da diese vermehrt mit Therapieversagen und Rückfällen assoziiert waren [3].

Im Zentrum der neuen WHO-Empfehlungen stehen 2 Kernaussagen:

- Für die meisten Patienten mit MDR-/RR-TB wird während des gesamten Behandlungszeitraums ein vollständig orales Antibiotikaregime favorisiert. Die optimale Therapiedauer ist nicht bekannt. Die WHO empfiehlt für alle Patienten, die nicht für das standardisierte 9- bis 12-monatige „Kurzzeitregime“ infrage kommen, eine Therapiedauer von mindestens 18 bis 20 Monaten.
 - **Kommentar für Deutschland:** Das „Kurzzeitregime“ wird in der aktuellen S2k-Leitlinie „Tuberkulose im Erwachsenenalter“ für Deutschland nicht empfohlen [2].
- Vor Behandlungsbeginn einer MDR-/RR-TB sollte wann immer möglich eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und Aminoglykosiden ausgeschlossen werden. Kanamycin und Capreomycin werden für die MDR-TB-Therapie nicht länger empfohlen. Die Empfehlung für Amikacin ist eingeschränkt.
 - **Kommentar für Deutschland:** Amikacin wird auch weiterhin für die Behandlung von erwachsenen Patienten

* Dieser Beitrag wurde erstveröffentlicht in: Maurer FP, Bauer T, Diel R et al. Gemeinsame Stellungnahme zur neuen Empfehlung der WHO zur Behandlung der multiresistenten und Rifampicin-resistenten Tuberkulose. *Epid Bull* 2019; 11/12:101 – 103. doi:10.25646/5941

** Die Autoren trugen gleichermaßen zur Stellungnahme bei.

► **Tab. 1** Neues WHO-Klassifikationsschema für Substanzen zur Behandlung der MDR-/RR-TB¹. Quelle [1]

Group & steps	Medicine	
Group A: Include all three medicines	levofloxacin <i>OR</i> moxifloxacin	Lfx Mfx
	bedaquiline ^{2,3}	Bdq
	linezolid ⁴	Lzd
Group B: Add one or both medicines	clofazimine	Cfz
	cycloserine <i>OR</i> terizidone	Cs Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Group A and B cannot be used	ethambutol	E
	delamanid ^{3,5}	Dlm
	pyrazinamide ⁶	Z
	imipenem-cilastatin <i>OR</i> meropenem ⁷	lpm-Cln Mpm
	amikacin (<i>OR</i> streptomycin) ⁸	Am (S)
	ethionamide <i>OR</i> prothionamide ⁹	Eto Pto
	<i>p</i> -aminosalicylic acid ⁹	PAS

¹ This table is intended to guide the design of individualized, longer MDR-TB regimens (the composition of the recommended shorter MDR-TB regimen is largely standardized: see Section 4). Medicines in Group C are ranked by decreasing order of usual preference for use subject to other considerations. The 2018 IPD-MA for longer regimens included no patients on thioacetazone and too few patients on gatifloxacin and high-dose isoniazid for a meaningful analysis. No recommendation on perchlozone, interferon gamma or sutezolid was possible owing to the absence of final patient treatment outcome data from appropriate studies (see online Annex 9).

² Evidence on the safety and effectiveness of bedaquiline use beyond 6 months and below the age of 6 years was insufficient for review. Use of bedaquiline beyond these limits should follow best practices in "off-label" use (48).

³ Evidence on the concurrent use of bedaquiline and delamanid was insufficient for review.

⁴ Use of linezolid for at least 6 months was shown to increase effectiveness, although toxicity may limit use. The analysis suggested that using linezolid for the whole duration of treatment would optimize its effect (about 70% of patients on linezolid with data received it for more than 6 months and 30% for 18 months or the whole duration). No patient predictors for early cessation of linezolid could be inferred from the IPD subanalysis.

⁵ Evidence on the safety and effectiveness of delamanid beyond 6 months and below the age of 3 years was insufficient for review. Use of delamanid beyond these limits should follow best practices in "off-label" use (48).

⁶ Pyrazinamide is counted as an effective agent only when DST results confirm susceptibility.

⁷ Every dose of imipenem-cilastatin and meropenem is administered with clavulanic acid, which is available only in formulations combined with amoxicillin. Amoxicillin-clavulanic acid is not counted as an additional effective TB agent and should not be used without imipenem-cilastatin or meropenem.

⁸ Amikacin and streptomycin are to be considered only if DST results confirm susceptibility and high-quality audiometry monitoring for hearing loss can be ensured. Streptomycin is to be considered only if amikacin cannot be used (unavailable or documented resistance) and if DST results confirm susceptibility (resistance to streptomycin is not detectable with second-line molecular LPAs and phenotypic DST is required). Kanamycin and capreomycin are no longer recommended for use in MDR-TB regimens.

⁹ These agents showed effectiveness only in regimens without bedaquiline, linezolid, clofazimine or delamanid, and are thus proposed only when other options to compose a regimen are not possible.

mit einer MDR-/RR-TB empfohlen: wenn ein Therapie-regime aus Medikamenten der Gruppen A und B nicht zusammengestellt werden kann, die Ergebnisse der Anti-biotikaresistenz-Testung eine Wirksamkeit des Medika-ments nahelegen und sichergestellt werden kann, dass ein engmaschiges Monitoring erfolgt, um die Entwick-lung von Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen.

Während des gesamten Behandlungszeitraums ist eine engma-schige Überwachung der Patienten erforderlich. Patienten mit fehlendem Therapieansprechen oder mit Medikamenten-Into-leranzen sollten eine andere Therapie erhalten. Dabei ist anzu-merken, dass die klassische Regel „*Never add a single drug to a failing regimen*“ auch weiterhin gilt.

Gegenüber den bisherigen WHO-Behandlungsempfehlun-gen für MDR-/RR-TB ergeben sich somit einige Neuerungen. Mit Bedaquilin kommt nun erstmalig ein Medikament mit einer in einer randomisierten, kontrollierten Phase-IIb-Studie nach-gewiesenen Wirksamkeit als Standardtherapeutikum zum Ein-satz [4]. Ein vollständig orales Therapieregime stellt, nicht zu-letzt durch den Wegfall einer Portimplantation und monatelan-ger intravenöser Antibiotikagaben, prinzipiell eine wesentlich geringere Belastung für die Patienten dar. Durch die Vermei-dung der Aminoglykoside reduziert sich zudem das Risiko für die mit dieser Substanzklasse assoziierte Oto- und Nephrotoxi-zität. Dies gilt insbesondere für Gesundheitssysteme, in denen eine engmaschige Kontrolle z. B. durch Audiometrie nicht reali-sierbar ist.

Dennoch bleiben auch im Rahmen der neuen WHO-Therapieempfehlungen diverse Herausforderungen in der Therapie der MDR-/RR-TB bestehen:

- **Nebenwirkungen:** Das mit der höchsten Priorität versehene Linezolid (Gruppe A) führt in einer Dosis von 600 mg täglich sehr häufig in der Langzeittherapie zu relevanter Knochenmarksdepression und Polyneuropathie. Wenn das Medikament zu spät abgesetzt wird, ist die Polyneuropathie oft nicht vollständig reversibel.

- **Kommentar für Deutschland:** Die optimale Dosis, bei der in der Therapie mit Linezolid eine ausreichende Wirksamkeit mit wenigen Nebenwirkungen erzielt wird, ist nicht bekannt. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen behandeln manche Zentren mit 300 mg täglich, während andere Zentren die Tagesdosis von 600 mg bei engmaschiger Kontrolle der Nebenwirkungen wählen [5, 6].

- **Resistenz-Surveillance:** Für einige der in ► **Tab. 1** genannten Substanzen existiert keine standardisierte Methodik zur phänotypischen Resistenzprüfung. Die Ursachen hierfür sind einerseits technisch begründet, wie z. B. durch die Substanzinstabilität der Carbapeneme (Gruppe C). Andererseits fehlen Grenzwerte für die Kategorisierung in „sensibel“ oder „resistent“ komplett oder sind wissenschaftlich nicht ausreichend belegt. Dies betrifft insbesondere die wichtigen Gruppe B-Substanzen Cycloserin/Terizidon sowie para-Aminosalicylsäure (PAS, Gruppe C) [7].

Schließlich werden nach ersten Berichten aus dem Jahr 2015 inzwischen auch in Deutschland Tuberkuloseerreger mit erworbenen Resistenzen gegenüber neuen Substanzen wie Bedaquilin (Gruppe A) und Delamanid (Gruppe C) isoliert [8]. Eine verschärfende Problematik ist die Kreuzresistenz von Clofazimin (Gruppe B) und Bedaquilin z. B. durch Mutationen im Regulatorgen *Rv0678*, die wir in verschiedenen MDR-Stämmen beobachten konnten [9].

- **Kommentar für Deutschland:** Wir empfehlen eine umfassende phänotypische Resistenztestung aller MDR-Stämme des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplexes (Goldstandard). Um möglichst rasch Informationen über das Resistenzprofil eines Stammes zu erhalten, sollte zusätzlich eine unverzügliche genotypische Testung auf resistenzvermittelnde Mutationen erfolgen. Dies ist mittels zielgerichteter Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren oder über eine vollständige Sequenzierung des Erregergenoms realisierbar. Das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Mykobakterien führt die Genomsequenzierung von MDR-TB-Isolaten kostenfrei durch. Alle MDR-TB-Stämme sollten daher am NRZ zweituntersucht werden. Dadurch können auch epidemiologische Zusammenhänge schneller aufgeklärt werden.

Zusammenfassung

Die S2k-Leitlinie zur Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenenalter behält auch weiterhin Gültigkeit [2]. Vor dem Hintergrund der neuen WHO-Empfehlungen ergeben sich jedoch im Hinblick auf die Behandlung der MDR-/RR-TB folgende Ergänzungen:

1. Einleitung einer 5-fach-Therapie bestehend aus Bedaquilin, Linezolid, Levo- oder Moxifloxacin, Clofazimin und Terizidon nach molekularbiologischem Nachweis einer Rifampicin-Resistenz und fehlendem Nachweis von Fluorchinolon-Resistenzen (*gyrA* Gen Position 90, 91 und 94 Wildtyp).
2. Im Fall eines molekularbiologischen Nachweises einer Fluorchinolon-Resistenz: Implantation eines intravenösen Portsystems und initiale Therapie mit Bedaquilin, Linezolid, Clofazimin, Terizidon, Amikacin oder Meropenem/Amoxicillin-Clavulansäure.
3. Ggf. Anpassung der Therapie nach Verfügbarkeit der umfassenden genotypischen und später phänotypischen Resistenztestung mit dem Ziel, mindestens 5 wirksame Substanzen initial zu verabreichen. Die Wahl zusätzlicher Medikamente erfolgt in Abhängigkeit der Ergebnisse der Resistenztestung: Pyrazinamid, Protionamid, Delamanid, PAS, Ethambutol, Carbapenem, Amikacin.

Trotz scheinbarer Vereinfachung der von der WHO vorgeschlagenen Therapiekombinationen bleiben klinisch-infektiologische bzw. -pneumologische und labordiagnostische Expertise auch künftig unerlässlich für die erfolgreiche Behandlung der MDR-/RR-TB. Betroffene Patienten sollten daher ausschließlich in erfahrenen Zentren diagnostisch abgeklärt, behandelt und überwacht werden. Während der ambulanten Phase der Therapie sollte eine engmaschige Rücksprache mit einem solchen Zentrum erfolgen.

Funding

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) under Germany's Excellence Strategy – EXC 22167-390884018, German Center for Infection Research, Leibniz Science Campus EvolUNG.

Interessenkonflikt

R. Diel erhielt eine Forschungsförderung (unrestricted grant) und Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Bayer Vital.

B. Häcker erhielt finanzielle Unterstützung für Datenauswertung zu Delamanid durch Otsuka.

C. Lange erhielt Honorare der Firmen Chiesi, Gilead, Janssen, Lucane, Novartis, Oxoid, Berlin Chemie und Thermofisher für Vorträge, die von den genannten Firmen finanziell unterstützt oder organisiert wurden. Die Firmen hatten keinen Einfluss auf die Inhalte der Präsentationen.

R. Otto-Knapp hat Honorare der Firmen Novartis, Gilead, Boehringer Ingelheim, Berlin Chemie, Insmad, Astra Zeneca für Vorträge erhalten, die von den genannten Firmen finanziell unterstützt oder organisiert wurden. Die Firmen hatten keinen Einfluss auf die Inhalte der Präsentationen.

F. P. Mauer, T. Bauer, S. Niemann und N. Schönfeld geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- [2] Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F et al. S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. *Pneumologie* [Internet] 2017; 71: 325–397. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0043-105954>
- [3] Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment – 2017, Ahmad N, Ahuja SD et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* [Internet] 2018; 392: 821–834. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30215381>
- [4] Diacon AH, Pym A, Grobusch MP et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med* [Internet] 2014; 371: 723–732. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25140958>
- [5] Zhang X, Falagas ME, Vardakas KZ et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Thorac Dis* [Internet] 2015; 7: 603–615. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25973226>
- [6] Weiss T, Schönfeld N, Otto-Knapp R et al. Low minimal inhibitory concentrations of linezolid against multidrug-resistant tuberculosis strains. *Eur Respir J* [Internet] 2015; 45: 285–287. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25552739>
- [7] World Health Organisation. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. Geneva, Switzerland: 2018
- [8] Bloemberg GV, Keller PM, Stucki D et al. Acquired Resistance to Bedaquiline and Delamanid in Therapy for Tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet] 2015; 373: 1986–1988. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26559594>
- [9] Polsfuss S, Hofmann-Thiel S, Merker M et al. Emergence of low level delamanid and bedaquiline resistance during extremely drug resistant tuberculosis treatment. *Clin Infect Dis* [Internet] 2019; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciz074/5305974>