

Multiresistente Tuberkulose

Neues Antituberkulotikum Delamanid bei MDR-Tbc

Delamanid ist ein Derivat der neuen Wirkstoffklasse der Nitro-Dihydro-Imidazooxazole, das die Synthese der Mykolsäure, einem Bestandteil der Bakterienwand, hemmt. In einer Phase-II-Studie prüften M.T. Gler et al. 2 Dosierungen des Wirkstoffs und verglichen die Effektivität und Sicherheit mit Placebo.

N Engl J Med 2012; 366: 2151–2160

Weltweit erkranken über 400 000 Menschen an multiresistenter Tuberkulose (Multidrug-resistant Tbc, MDR-Tbc), was etwa 5% der globalen Tbc-Fälle entspricht. Die randomisierte, doppelblinde Studie wurde an 17 Zentren in 9 Ländern durchgeführt. Es wurden Patienten zwischen 18 und 64 Jahren mit positiven MDR-Tbc-Sputumkulturen und Röntgenbefunden aufgenommen. Alle Teilnehmer erhielten über 8 Wochen eine Standardtherapie gemäß den WHO-Leitlinien und zusätzlich 2-mal täglich entweder Delamanid mit 100 mg bzw. 200 mg oder Placebo über ebenfalls 2 Monate.

Für die mikrobiologische Beurteilung wurden Sputumproben über die 8-wöchige Behandlungsphase sowie weitere 4 Wochen untersucht. Primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten mit Sputumkonversion in Flüssigmedium (Mycobacteria Growth Indicator Tube, MGIT) nach 2 Monaten. Dazu mussten mindestens 5

aufeinanderfolgende der wöchentlichen Sputumkulturtests negativ für Mycobacterium tuberculosis ausgefallen sein.

Mehr als 90% der Studienteilnehmer erhielten bereits vor der Randomisierung eine Tbc-Behandlung und 85% nahmen die Studienmedikation vollständig ein. Von 481 Patienten bildeten 402 die modifizierte Intention-to-Treat-Gruppe (positive MDR-Tbc-Sputumkultur zu Studienbeginn). Ihre Daten gingen in die Wirksamkeitsanalyse ein. Nach 2 Monaten kam es bei 45,4% der Patienten unter 100 mg, bei 41,9% unter 200 mg Delamanid und bei 29,6% der Placebopatienten zur Sputumkonversion ($p = 0,008$ und $p = 0,04$).

Die Sicherheitsanalyse umfasste Daten von 481 Patienten. Die Lebertoxizität wurde durch Delamanid gegenüber Placebo nicht erhöht. Nebenwirkungen traten in den Verumgruppen etwas öfter als unter Placebo auf und waren unter der 100-mg-Dosis weniger häufig als unter der höheren Delamanid-Dosis. Insgesamt kam es am häufigsten zu Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen und Schlafstörungen. Klinische Symptome verlängerter QT-Zeiten traten nicht auf. Unter 200 mg Delamanid kam es bei 13,1%, unter 100 mg bei 9,9% und unter Placebo bei 3,8% der Patienten zu QT-Intervallverlängerungen.

Fazit

Gegenüber Placebo führte Delamanid zu einem deutlichen Anstieg der Sputumkonversionen. Damit könnte dieses neue Antituberkulotikum nach Ansicht der Autoren die Behandlungsoptionen bei MDR-Tuberkulose verbessern.

Matthias Many, Berlin

Forschung

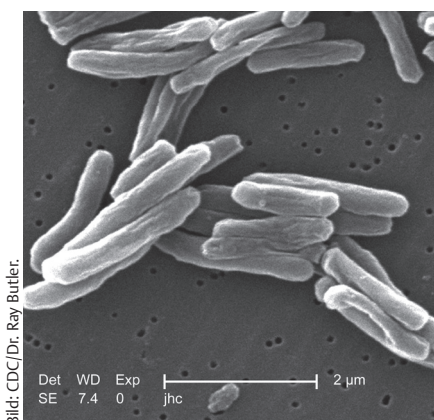
Die Überlebenstricks der Tbc-Bakterien

Tuberkulose-Bakterien können über viele Jahre im Körper überleben, weil sie von den Fresszellen des Immunsystems zwar eingeschlossen, aber nicht immer abgetötet werden können. Bisher ist nur ansatzweise erforscht, warum das so ist. Eine wichtige Rolle spielt dabei ein spezifisches Protein, das von den Bakterien freigesetzt wird, um deren Überleben in Makrophagen zu sichern. Ein Forscherteam der Goethe-Universität Frankfurt hat die Struktur und Dynamik dieses Proteins jetzt aufgeklärt und herausgefunden, warum es bisher nicht durch spezifische Wirkstoffe ausgeschaltet werden konnte. Die Ergebnisse der Studie wurden im Journal of Biological Chemistry publiziert.

Bei dem untersuchten Protein handelt es sich um die Protein-Tyrosin-Phosphatase A, kurz MtpA, mit einer Bindungstasche für Reaktionspartner. In MtpA gibt es 3 flexible Molekülregionen, die zusammen eine Art Tasche bilden. Sobald ein Bindungspartner an diese Regionen andockt, ändern sie ihre Orientierung und gehen von einer offenen in eine geschlossene Konformation über – ähnlich wie bei einem Rucksack, den man zuschnürt und schließt. Um das Protein durch einen Wirkstoff gezielt ausschalten zu können, müsste man diesen so entwerfen, dass er optimal in die Bindungstasche passt und mit ihr eine starke Bindung eingeht. Damit wäre eine Manipulation der Makrophagen durch MtpA nicht mehr möglich und das Tuberkulosebakterium würde verdaut werden, wie die meisten anderen Bakterien auch.

„Das Problem ist, dass man bisher nur Strukturdaten von MtpA im gebundenen Zustand kannte. Das war für ein computergestütztes Wirkstoffdesign irreführend, denn die Bindungstasche erscheint dann viel enger“, erklärt Tanja Stehle, Frankfurt. „Tatsächlich hat der Rucksack eine größere Öffnung, als bisher angenommen, wir haben also mehr Platz fürs Wirkstoffdesign“, fasst die Chemikerin die wichtigste Erkenntnis zusammen. Die neuen Strukturdaten sollten es nun Wirkstoff-Designern ermöglichen, Moleküle zu entwerfen, die MtpA gezielt blockieren können.

Nach einer Mitteilung der Goethe-Universität Frankfurt a. M.



Myobacterium tuberculosis unter dem Elektronenmikroskop.