

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V10210783

# Nye og genopdagede medikamenter til behandling af tuberkulose

Christian Kraef<sup>1</sup>, Troels Lillebæk<sup>2,3</sup>, Åse Bengård Andersen<sup>1</sup> & Ole Kirk<sup>1</sup>

1) Afdeling for Infektionssygdomme, Hjertecentret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Tuberkulose & Mykobakterier, Statens Serum Institut, 3) Afdeling for Global Sundhed, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2022;184:V10210783

### HOVEDBUDSKABER

- Udviklingen af nye behandlinger for tuberkulose (tb) har været langsom.
- Der findes nu kortere og mindre bivirkningstunge behandlinger for tb og nontuberkuløse mykobakterier.
- De nye regimer forventes i tiltagende grad at etablere sig som standardbehandlinger for tb.

Hvert år udvikler ca. 10 mio. mennesker i verden tuberkulose (tb), 87% af tilfældene forekommer i Afrika og Asien, og 1,4 mio. dør. Dette har i ørtevis gjort tb til den hyppigste infektionsbetingede dødsårsag i verden [1, 2], dog på det seneste overgået af COVID-19. I Europa rapporteres der om ca. 50.000 tb-tilfælde årligt, heraf ca. 35% blandt migranter. I Danmark fik 290 mennesker konstateret tb i 2019, mere end halvdelen af dem var indvandrere [3]. Denne artikel giver et overblik over nylige vigtige gennembrud i behandlingen af tb og infektion med andre mykobakterier og giver et bud på udviklingen de kommende år.

### KORTERE BEHANDLINGSMULIGHEDER FOR LATENT TUBERKULOSE

Ca. en fjerdedel af verdens befolkning antages at være smittet med *Mycobacterium tuberculosis*, hvoraf 5-10% efterfølgende udvikler aktiv tb. For omkring halvdelen sker det inden for de første 2-5 år efter smitte, for resten sker det senere i livet [4]. Smitte uden klinisk tegn på sygdom betegnes ofte »latent tb« og baseres på påvisning af et *M. tuberculosis*-specifikt immunrespons (f.eks. via tuberkulinhudtest eller interferongamma-frigørelse) [4]. For at opfylde WHO's globale »End TB Strategy«-målsætning på 90% reduktion af tb-incidentensraten og 95% af tb-mortalitetsraten i 2035 er tidlig opsporing og behandling af mennesker med latent tb en nødvendighed [5]. Et stort problem ved de eksisterende immunologiske test er, at resultaterne ikke giver mulighed for, at man kan skelne, hvem blandt de inficerede der har høj risiko for efterfølgende at udvikle aktiv tb [6]. Udfordringen med den traditionelle 6-9-måneders isoniazidbehandling er den lange behandlingstid og mange bivirkninger, især hepatotoksicitet, som fører til, at kun 30-64% gennemfører behandlingen [7].

På det seneste er der publiceret flere rapporter om behandlingsregimer med varighed helt ned til en måned, med færre bivirkninger og med flere, der gennemfører behandlingen »completion rates«. Nøglen til denne reduktion i behandlingstiden er anvendelsen af rifapentin, et rifamycin med en halveringstid på 14 timer, hvilket er fem gange længere end rifampicins [8]. Et studium fra 2011 viste, at overvåget behandling med rifapentin og isoniazid en gang ugentligt i tre måneder var noninferior til patientadministreret isoniazid dagligt i ni måneder.

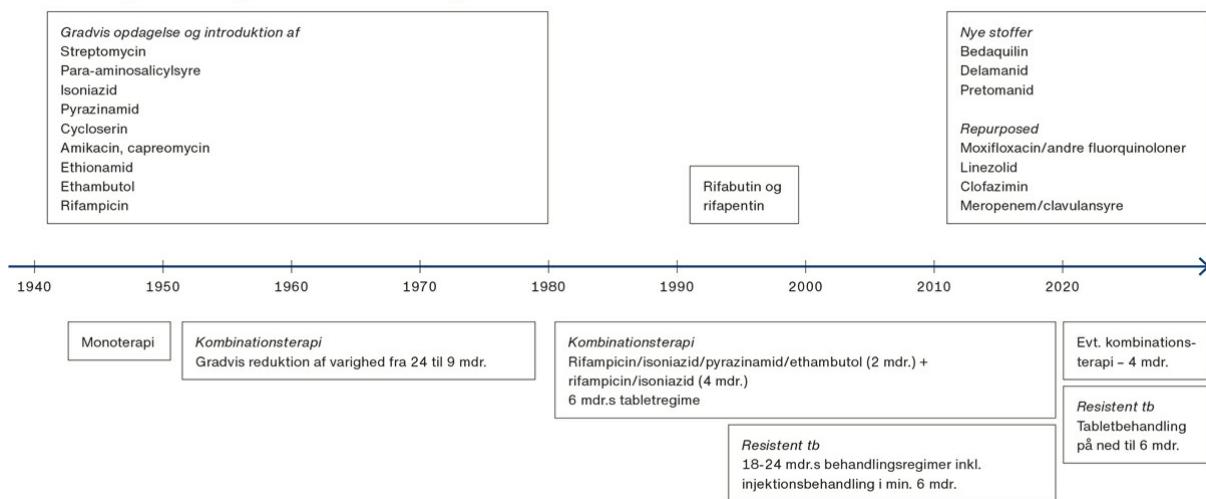
Flere patienter fuldførte behandlingen med en gang ugentlig rifapentin og isoniazid sammenlignet med daglig isoniazid (82,1% vs. 69,0%), hvorimod alvorlige bivirkninger var lige hyppige i begge grupper [7]. I 2018 viste et andet studium, at fire måneders daglig rifampicinbehandling var noninferior til ni måneders daglig isoniazid, men flere fuldførte ved fire måneders behandling (78,8% vs. 63,2%), og der var færre alvorlige bivirkninger, især mindre hepatotoksicitet [9]. I 2019 rapporteredes det, at behandling med daglig rifapentin og isoniazid i kun en måned var noninferior til ni måneders behandling med daglig isoniazid, og at flere gennemførte den korte behandling (97% vs. 90%), mens der var samme forekomst af alvorlige bivirkninger [10].

Som følge af disse studier anbefaler WHO nu følgende behandlinger: daglig rifapentin og isoniazid i en måned, ugentlig rifapentin og isoniazid i tre måneder, rifampicin (med eller uden isoniazid) dagligt i 3-4 fire måneder – alle på lige fod med de traditionelle 6-9 måneders isoniazidbehandling [11]. I Danmark anvendes fortsat hyppigst seks måneders behandling med isoniazid, men særligt pædiaterne har taget de nye regimer i anvendelse. Blandt voksne kan især personer med usikker tilknytning til sundhedsvæsnet (f.eks. hjemmeløse) profitere af de nye regimer.

## KORTERE BEHANDLINGSMULIGHEDER FOR AKTIV TUBERKULOSE

Siden 1980'erne har man for antibiotikafølsom tb benyttet en standardbehandling bestående af en tomånedersinduktionsfase med rifampicin, isoniazid, ethambutol og pyrazinamid, efterfulgt af fire måneders kontinuationsfase med rifampicin og isoniazid (Figur 1). I bestræbelserne på at forbedre adhærence og reducere toksicitet har der i mange år været et ønske om at forkorte behandlingsvarigheden. Nogle af de »nye« lægemidler, som man håbede på, var især fluorquinoloner (moxi- eller levofloxacin), og man forsøgte sig med højere doseringer af rifampicin. Det var derfor en skuffelse, at det stort anlagte »multicenterRemoxstudie«, som inkluderede begge disse komponenter, ikke viste sig effektivt – særligt pga. højere relapsrater [12]. I 2021 offentliggjordes overraskende resultater fra et klinisk studie, hvor rifamycinpræparatet var rifapentin i de to interventionsgrupper – og moxifloxacin var inkluderet i stedet for ethambutol i initiationsfasen og som tillæg i kontinuationsfasen i en af interventionsarmene. Behandlingsregimentet med otte ugers initiationsfase med rifapentin, isoniazid, pyrazinamid og moxifloxacin efterfulgt af ni ugers kontinuationsfase med rifapentin, isoniazid og moxifloxacin var noninferior til den traditionelle seksmåneders behandling, mens alvorlige bivirkninger var lige hyppige [13].

**FIGUR 1** Tidslinje over udviklingen af tuberkulosebehandling siden 1940.



Dette studium har ført til en opdateret WHO-anbefaling, som nu ligestiller denne firemåneders behandling med

den traditionelle seksmåneders behandling. WHO forventer bedre adhærence og mindre belastning af patienter og sundhedsvæsnet med den nye behandling [14]. Mulige ulemper af behandlingen, som indeholder rifapentin og moxifloxacin, er hyppigere udvikling af resistens over for disse stoffer, højere priser og mindre udbredt tilgængelighed af stofferne, især i lav- og mellemindkomstlande [13]. I Danmark er standardbehandling med seks måneders varighed (foreløbig) fortsat den mest udbredte, men vi forudser, at det nye regime vil vinde indpas, i første omgang nok især til særlige patientgrupper, som ellers ville have svært ved at fuldføre seks måneders behandling.

## KORTERE BEHANDLINGSMULIGHEDER OG ALGORITMER

Multidrug-resistant (MDR)-tb, defineret ved isoniazid- og rifampicinresistens, og extensively drug resistant (XDR)-tb, dvs. MDR-tb plus resistens over for mindst et fluorquinolon samt mindst enten et bedaquilin eller linezolid (eller begge), har høj mortalitet på hhv. 16% og 28% [15, 16]. WHO antager, at der hvert år opstår omkring 600.000 nye tilfælde af MDR-tb, hvoraf kun ca. 25% diagnosticeres [17]. I Danmark bliver der rapporteret om 2-5 tilfælde om året [3], mens Hviderusland, Rusland og Ukraine globalt er blandt landene med den højeste MDR-tb-prævalens. Ydermere fører MDR-tb i kombination med hiv til en mortalitet helt op til 50% [18]. På verdensplan bliver kun omkring halvdelen af patienterne med tb resistenstestet, og kun omkring en tredjedel med MDR-tb bliver behandlet [17]. Dette skyldes dels manglende adgang til diagnostik og resistensbestemmelse og dels den langvarige (historisk 20-24 måneder), bivirkningstunge, ofte intravenøse og dyre behandling [17].

Betydeligt kortere og mere skånsomme og effektive behandlingsregimer af ned til seks måneders varighed er nu tilgængelige med mindre behov for intravenøs behandling. De nye behandlingsmuligheder er baseret på nye stoffer (bedaquilin, delamanid, pretomanid), på ny anvendelse af kendte antibiotika, som har vist sig at have antimykobakteriel effekt (såkaldte repurposed lægemidler, herunder moxifloxacin, linezolid og meropenem/clavulansyre) og på større anvendelse af gamle kendte stoffer (clofazimin, cycloserin) [19]. Bedaquilin, pretomanid og delamanid er tre nye (orale) lægemidler, som er blevet en del af vores arsenal til behandling af tb inden for de seneste ti år, og de har hurtigt fundet deres faste plads i MDR-tb-behandlingen pga. deres høje effektivitet [15]. Som en milepæl viste Nix-studiet i Sydafrika, at en kombination af daglig bedaquilin, pretomanid og højdosis linezolid (alle oralt givet) i seks måneder til behandling af MDR- og XDR-tb førte til behandlingssucces for hele 90% af patienterne vurderet op til seks måneder efter behandlingsafslutning [20]. En stor ulempe ved den høje dosis linezolid (1.200 mg/dag) var toksicitet (især perifer neuropati, 81%) og myelosuppression med anæmi (37%) [20]. I et opfølgende studium (»ZeNix-trial«), hvor man undersøgte den samme kombination af bedaquilin og pretomanid, men med kortere varighed og lavere doser linezolid, viste en tilsvarende behandlingseffekt (1.200 mg i to måneder 89%; 600 mg i seks måneder 91%; 600 mg i to måneder 84%). Her fandtes perifer neuropati hos 13-24% af deltagerne og myelosuppression/anæmi hos 7-17% [21]. I Danmark bruges de nye stoffer aktuelt mest i forbindelse med individualiseret behandling af patienter med bivirkninger ved standardbehandling af følsom tb eller som en del af individualiseret MDR- eller XDR-tb-behandling.

## NONTUBERKULØSE MYKOBAKTERIER

De nye medikamenter har også åbnet for en mere individualiseret behandling af nontuberkuløse mykobakterier (infektion med andre mykobakterier end de tb-fremkaldende), bl.a. med nye ikkeinfusionsbaserede regimer [22]. Der findes flere end 190 mykobakteriespecies og -subspecies, som kan forårsage pulmonal og ekstrapulmonal sygdom [23]. Mest relevant i klinisk praksis i Danmark er pulmonale infektioner, herunder

infektioner med *M. avium* complex, *M. kansasii*, *M. xenopi* og *M. abscessus* hos patienter med cystisk fibrose og svær kronisk obstruktiv lungesygdom eller anden alvorlig lungesygdom, mens (ubehandlede) personer, der er hiv-positive, har/havde en højere incidens af dissemineret *M. avium* complex-sygdom [23, 24]. I de nye amerikanske og europæiske retningslinjer kan clofazimin, linezolid og moxifloxacin anvendes som alternativer til standardbehandling mod *M. avium* complex og *M. kansasii*, mens moxifloxacin indgår som førstevalgsmulighed i standardbehandling for *M. xenopi* [23]. Behandlingen for *M. abscessus* består aktuelt af en initialfase med mindst 1-3 intravenøse bivirkningstunge antibiotika (amikacin, imipenen, tigecyclin) [23], men nye stoffer som bedaquulin, pretomanid og delamanid såvel som clofazimin og rifabutin viser in vitro-aktivitet mod *M. abscessus*, og de kan formentlig fremover åbne for fuldt tabletbaserede behandlinger med færre bivirkninger mod denne svære sygdom [25]. Der er aktuelt kliniske forsøg i gang, der vil belyse muligheden for mere udbredt brug af bl.a. bedaquulin til patienter med *M. avium* complex-infektioner [26].

## INDBLIK I FREMTIDEN

I fremtiden kan vi forvente, at tb-behandlingen bliver kortere og mere individualiseret i stedet for den nuværende standardiserede »one size fits all«-tilgang [27]. Fremtidig resistensbestemmelse vil i stigende grad være baseret på avancerede teknologier som helgenomsekventering (WGS), hvor alle kendte resistensmutationer kan påvises i mykobakteriernes DNA, typisk i løbet af få dage, i stedet for fænotypiske (dyrkningsbaserede) metoder, som tager mange uger. Polymerasekædereaktion vil dog fortsat være det hurtigste til screening for resistensmutationer over for de vigtigste standardstoffer. En anden potentielt lovende udvikling er etableringen af personaliserede behandlingslængder baseret på patientbiomarkører (host-RNA) [28]. Vha. disse biomarkører kan man allerede i dag i nogle tilfælde forudsige den nødvendige behandlingstid for patienter med følsom tb og MDR-tb og derved teoretisk forkorte deres behandling [28]. Dog kræves der prospektive kliniske studier, inden disse resultater kan overføres til klinisk praksis. Andre interessante fremtidsperspektiver er immunmodulation af patienten og individualiseret dosering af behandlingen ved terapeutisk drug-monitoring i kombination med WGS-data til at beslutte, hvilken dosis/mængde antibiotika der skal anvendes til at behandle den individuelle patient [29].

## KONKLUSION

Tb, herunder især MDR/XDR-tb, er uændret en stor udfordring for global sundhed, men i de seneste år er der sket en række vigtige gennembrud i behandlingen. Kortere behandlingsregimer for latent tb, baseret på konventionelle lægemidler, tilbyder bedre adhærence og færre bivirkninger, mens nye og såkaldt repurposed antibiotika har åbnet døren for mere effektive, kortere og mindre bivirkningstunge behandlinger af følsom tb og MDR/XDR-tb samt nontuberkuløse mykobakterier. I fremtiden forventes kortere, overvejende orale, behandlinger, som i tiltagende grad kan tilbydes som individualiseret præcisionsmedicin, i første omgang i højindkomstlande. Udviklingen vil bidrage til WHO's »End TB Strategy« og formentlig blive en grundsten i bekæmpelsen af tb-epidemien.

**Korrespondance** Christian Kraef. E-mail: christiankraef@gmail.com

**Antaget** 9. december 2021

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 7. marts 2022

**Interessekonflikter** ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V10210783

## SUMMARY

### New and rediscovered treatments for tuberculosis

Christian Kraef, Troels Lillebæk, Åse Bengård Andersen & Ole Kirk

Ugeskr Læger 2022;184:V10210783

Tuberculosis (TB) is still a major challenge for global health, but in recent years there have been several important developments in treatment options. Shorter treatment regimens for latent TB, based on conventional drugs, offer better adherence and fewer side effects, while new and repurposed antibiotics have opened the door to more effective, shorter and less side effect-heavy treatments for drug susceptible TB and multidrug-resistant/extensively drug resistant TB as well as atypical mycobacterioses. This review investigates how these shorter and predominantly oral treatments, in the future, are expected to be used in combination with individualized precision medicine.

## REFERENCER

1. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. Lancet. 2019;393(10181):1642-56.
2. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F et al. Global tuberculosis report 2020 – reflections on the global TB burden, treatment and prevention efforts. Int J Infect Dis. 2021;113 suppl 1(suppl 1):7-12.
3. Statens Serum Institut. Overvågningstal SSI. Tuberkulose, 2021. <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsleksikon/t/tuberkulose> (21. okt 2021).
4. Chee CBE, Reves R, Zhang Y et al. Latent tuberculosis infection: opportunities and challenges. Respirology. 2018;23(10):893-900.
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503> (21. okt 2021).
6. Mpande CAM, Musvosvi M, Rozot V et al. Antigen-specific T-cell activation distinguishes between recent and remote tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(12):1556-65.
7. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med. 2011;365(23):2155-66.
8. Munsiff SS, Kambili C, Ahuja SD. Rifapentine for the treatment of pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis. 2006;43(11):1468-75.
9. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. N Engl J Med. 2018;379(5):440-53.
10. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. N Engl J Med. 2019;380(11):1001-11.
11. WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management, 2018.
12. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. N Engl J Med. 2014;371(17):1577-87.
13. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. N Engl J Med. 2021;384(18):1705-18.
14. World Health Organization. Treatment of drug-susceptible tuberculosis: rapid communication, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028678> (21. okt 2021).
15. Lange C, Chesov D, Heyckendorf J, Leung CC et al. Drug-resistant tuberculosis: an update on disease burden, diagnosis and treatment. Respirology. 2018;23(7):656-73.
16. World Health Organization. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis> (21. okt 2021).

17. Migliori GB, Tiberi S, Zumla A, Petersen E et al. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. *Int J Infect Dis.* 2020;92S:15-25.
18. Efsen AMW, Schultze A, Miller RF, Panteleev A et al. Management of mdr-tb in HIV co-infected patients in Eastern Europe: results from the tb:HIV study. *J Infect.* 2018;76(1):44-54.
19. Pontali E, Ravagliione MC, Migliori GB et al. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *Eur Respir Rev.* 2019;28(152):190035.
20. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382(10):893-902.
21. TB Alliance. New trial results show effectiveness of BPaL regimen for highly drug-resistant tb can be maintained with reduced dosing of linezolid, 2021. <https://www.tballiance.org.za/news/zenix-press-release-english>. (1. sep 2021).
22. Wu M-L, Aziz DB, Dartois V, Dick T et al. NTM drug discovery: status, gaps and the way forward. *Drug Discov Today.* 2018;23(8):1502-19.
23. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2000535.
24. Marochi-Telles JP, Muniz R, Sztajnbok JA. Disseminated mycobacterium avium on HIV/AIDS: historical and current literature review. *AIDS Rev.* 2020;22(1):9-15.
25. Meir M, Barkan D. Alternative and experimental therapies of mycobacterium abscessus infections. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6793.
26. A study of bedaquiline administered as a part of a treatment regimen with clarithromycin and ethambutol in adult patients with treatment-refractory mycobacterium avium complex-lung disease (MAC-LD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04630145> (21. okt 2021).
27. Kontsevaya I, Lange C, Comella-Del-Barrio P et al. Perspectives for systems biology in the management of tuberculosis. *Eur Respir Rev.* 2021;30(160):200377.
28. Heyckendorf J, Marwitz S, Reimann M et al. Prediction of anti-tuberculosis treatment duration based on a 22-gene transcriptomic model. *Eur Respir J.* 2021;58(3):2003492.
29. Lange C, Aarnoutse R, Chesov D et al. Perspective for precision medicine for tuberculosis. *Front Immunol.* 2020;11:566608.