

Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen

Neue Antibiotika gegen resistente Keime

Während bei unkomplizierten Harnwegsinfekten die gebräuchlichen Therapien noch funktionieren, bereiten die komplizierten, im Spital erworbenen Harnwegsinfektionen zunehmend Sorgen. Neu entwickelte Antibiotika verschaffen im Kampf gegen die resistenten Keime eine kleine Atempause.

Die weltweite Überwachungsstudie zum Auftreten von Harnwegsinfektionen GPIU (global prevalence of infections in urology), die seit 2003 jährlich erhoben wird, liefert die Grundlage zur Resistenzüberwachung bei im Spital erworbenen Harnwegsinfektionen (HAUTI, healthcare associated urinary tract infections) (1). Die Resistenzrate bezüglich gramnegativer Uropathogene steigt demzufolge weltweit: Bei Fluorochinolonen beträgt sie 10 bis 80 Prozent, bei Cephalosporinen 5 bis 70 Prozent, bei Carbapenemen ist sie noch am tiefsten mit 0 bis 35 Prozent (2). Besorgniserregend ist ausserdem die Tatsache, dass die Schwere der Infektionen im Steigen begriffen ist, der Urosepsisanteil liegt gemäss GPIU bereits bei einem Viertel (1).

Für unkomplizierte Blaseninfekte sind die «alten» Antibiotika wie Fosfomycin, Nitrofurantoin, Pivmecillinam und Nitroxolin von den EAU-Guidelines als First-line-Therapie 2018 noch immer empfohlen und ausreichend (3, 4), erklärte Prof. Kurt Naber, Urologie, Klinikum St. Elisabeth, Straubing (D), am Jahreskongress der European Association of Urology (EAU). Für komplizierte, im Spital erworbene Infekte braucht es dagegen neue Antibiotika. In der Entwicklung werden dazu folgende Strategien verfolgt: Kombinationen von Betalaktamasehemmern mit Cephalosporinen und Carbapenemen, Vertreter davon sind zum Teil bereits registriert. Siderophore, das heisst eisenbindende Antibiotika, sind in Entwicklung, ebenso wie neue Aminoglykoside, neue Fluorochinolone und neue Tetrazykline (Tabelle).

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Neue Antibiotika bestehen meist aus Kombinationen von alten Cephalosporinen plus neuen Betalaktamasehemmern oder umgekehrt, wie auch aus alten Carbapenemen plus Betalaktamasehemmern.
- ▶ Bei Cephalosporinen, Aminoglykosiden und Fluorochinolonen gibt es ebenso Neuentwicklungen.
- ▶ Die Dringlichkeit des Resistenzproblems ist damit nur aufgeschoben, nicht aufgehoben.
- ▶ Ein vernünftiger Umgang mit Antibiotika ist weiterhin gefordert.

Ceftolozan/Tazobactam

Die Kombination neues Cephalosporin (Ceftolozan) plus «alter» Betalaktamasehemmer (Tazobactam) ist bereits registriert. In einer Phase-3-Studie erhielten 1083 hospitalisierte Patienten mit kompliziertem Harnwegsinfekt oder akuter Pyelonephritis während 7 Tagen entweder Ceftozolan/Tazobactam 1,5 g i.v. alle 8 Stunden oder Levofloxacin 750 mg i.v. Die Nichtunterlegenheit von Ceftozolan/Tazobactam gegenüber Levofloxacin punkto mikrobieller und klinischer Heilung wurde nicht nur erreicht (77 vs. 68%; 95%-KI: 2,3–14,6), sondern sogar übertroffen. Die Nebenwirkungen waren in beiden Vergleichsgruppen ähnlich und hauptsächlich von nicht schwerer Natur (5).

Die Responderaten unter der Kombination waren im Vergleich zu einer Hochdosis-Levofloxacin-Therapie somit besser bei Patienten mit kompliziertem Harnwegsinfekt oder akuter Pyelonephritis, stellte Naber fest. Das Präparat ist unter dem Namen Zerbaxa® erhältlich.

Ceftazidim/Avibactam

Ein «altes» Cephalosporin wird hier mit einem neuen Betalaktamasehemmer kombiniert. Avibactam ist ein Nicht-Betalaktam-Betalaktamasehemmer. In den RECAPTURE-1- und -2-Phase-3-Studien war diese Kombination versus Doripenem bei 1033 Patienten mit komplizierten Harnwegsinfekten oder akuter Pyelonephritis ebenfalls nicht unterlegen betreffend klinischer und mikrobiologischer Heilung (71 vs. 64%). Beide Behandlungen zeigten eine ähnliche Wirksamkeit gegenüber ceftazidimempfindlichen Stämmen. Die Kombination hatte ähnliche Nebenwirkungen wie unter Ceftazidim allein (6). Sie ist hochwirksam in der empirischen Behandlung eines komplizierten Harnwegsinfektes oder einer akuten Pyelonephritis. Die Kombination ist in der EU registriert, in der Schweiz jedoch nicht erhältlich.

Meropenem/Vaborbactam

Vaborbactam ist ein Betalaktamasehemmer, der in Kombination mit dem Carbapenem-Antibiotikum Meropenem bei komplizierten Harnwegsinfektionen eingesetzt wird. In der Phase-3-Studie TANGO-1 wurde Meropenem/Vaborbactam mit Piperacillin/Tazobactam bei 550 Patienten verglichen. Nach durchschnittlich 8 Tagen waren 98 Prozent aus der Meropenem/Vaborbactam-Gruppe klinisch geheilt (vs. 95%),

Tabelle:

Neue Antibiotika bei komplizierten Harnwegsinfektionen

Substanzklasse	Präparat/Phase
Cephalosporine + Betalaktamasehemmer	
neues Cephalosporin (Ceftolozan) + «alter» Betalaktamasehemmer (Tazobactam)	Zerbaxa®
altes Cephalosporin (Ceftazidim) + «neuer» Betalaktamasehemmer (Avibactam)	Zavicefta® (in der Schweiz nicht erhältlich)
alte Carbapeneme + Betalaktamasehemmer	
Imipenem + Relebactam	Phase 3, noch nicht abgeschlossen
Meropenem + Vaborbactam	Vabomere® (in der Schweiz nicht erhältlich)
Siderophore Cephalosporine: Cefiderocol	Phase 2
Aminoglykoside: z.B. Plazomicin	Phase 3
Fluorochinolone: z.B. Finafloxin, Delafloxin	Phase 2
Tetrazykline: z.B. Eravazyklin, Omadazyklin	Phase 3

die mikrobiologische Eradikation war bei 98 vs. 92 Prozent erreicht (7). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, infusionsbedingte Reaktionen und Diarrhö. Schwere allergische Reaktionen und Krampfanfälle können unter Meropenem/Vaborbactam auftreten (8). Die TANGO-2-Studie, in der Meropenem/Vaborbactam gegen die bestmöglich verfügbare Therapie bei carbapenemresistenten Enterobacteriaceae getestet worden war, wurde wegen Überlegenheit der neuen Kombination vorzeitig abgebrochen. Die neue Kombination ist in den USA registriert, in der Schweiz aber noch nicht erhältlich.

Imipenem/Relebactam

Während Imipenem ein alter Bekannter ist, der mit Cilastatin zwecks Blockade des Imipenem-Metabolismus in der Niere verabreicht wird, ist Relebactam ein Nicht-Betalaktam-Betalaktamasehemmer, ähnlich dem Avibactam. Die Phase-3-Studie RESTORE-IMI-1, die Imipenem/Cilastatin/Relebactam mit Relebactam/Colistin bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfekten oder akuter Pyelonephritis vergleicht, ist derzeit am Laufen. Die Behandlung soll 5 bis 21 Tage dauern. Auf die Resultate darf man gespannt sein, so Naber.

Weitere Antibiotika in der Pipeline

Auf der Ebene von Phase-2- und -3-Studien befinden sich weitere neue Antibiotika in Entwicklung. Cefiderocol ist ein sogenannt siderophores, das heisst eisenbindendes Cephalosporin, das gegen resistente *Pseudomonas-aeruginosa*-

Stämme wirkt. Unter Cefiderocol erreichten 73 Prozent der Patienten mit komplizierten Harnwegsinfekten oder akuter Pyelonephritis die klinische und mikrobiologische Heilung, während dies unter Imipenem/Cilastatin nur bei 54,6 Prozent der Fall war. Die Verträglichkeit war besser als unter Imipenem/Cilastatin (Nebenwirkungen bei 40 vs. 50% der Patienten) (9). Die Rekrutierungsphase für die Phase 3 ist angelaufen. Plazomicin, ein neues Aminoglykosid, wirkt wie alle anderen Aminoglykoside durch Inhibition der Proteinsynthese. Plazomicin ist strukturverwandt mit Amikacin, Gentamycin und Tobramycin, wurde aber abgewandelt, um Resistenzen gegen aminoglykosidmodifizierende Bakterien auszuschalten. Plazomicin hat eine gute In-vitro-Aktivität gegen carbapenemresistente Isolate von *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* sowie *Enterobacter species*. Plazomicin inhibiert Enterobacteriaceae stärker als andere Aminoglykoside (10, 11). In einer Phase-3-Studie bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfekten oder akuter Pyelonephritis wurde Plazomicin i.v. mit Meropenem i.v. verglichen. Die Therapie war auf 4 bis 7 Tage angesetzt, danach folgte eine optionale orale Behandlung, gesamthaft zwischen 7 und 10 Tagen. Mikrobiologische und klinische Heilung erreichten unter Plazomicin 79 Prozent (vs. 69%) der Patienten. Die Inzidenz von Nebenwirkungen, auch schweren, die zum Therapieabbruch führten, war niedrig und zwischen den Studienarmen vergleichbar (12).

Finafloxacin, ein neuartiges Fluorochinolon, wirkt gut gegen grampositive wie auch gramnegative anaerobe Keime und kann sowohl intravenös als auch oral verabreicht werden. In saurem Urin ist es besonders wirksam (13). In der Phase-2-Studie wurden 5 oder 10 Tage Therapie mit Finafloxacin versus 10 Tage Ciprofloxacin verglichen. Der Behandlungserfolg, das heisst die mikrobiologische und klinische Heilung, trat nach 5 Tagen Finafloxacin bei 70 Prozent, nach 10 Tagen bei 68 Prozent und unter Ciprofloxacin bei 57 Prozent der Patienten ein. Die Nebenwirkungen waren in allen drei Studienarmen äquivalent und die Mehrheit der Nebenwirkungen mild bis moderat (13).

Trotz voller Pipeline muss man sich jedoch vor Augen halten, dass diese neuen Antibiotika den alten insgesamt ähnlich sind. Das Prinzip ist gleich, die Gefahr der Resistenzbildung auch. «Deshalb muss auch mit den neuen «Waffen» der Antibiotikaeinsatz vernünftiger werden, und die Antibiotika sollten wirklich nur noch dort eingesetzt werden, wo es wirklich nötig ist», plädierte Naber abschliessend. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Novel antibiotics in the treatment of urinary tract infections», 33. Jahresskongress der European Association of Urology (EAU), 16. bis 20. März 2018 in Kopenhagen.

Referenzen in der Onlineversion des Beitrags unter www.arsmedici.ch

Referenzen:

1. Zafer Tandogdu et al.: Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. *World J Urol* 2014; 32: 791–801.
2. Zowawi HM et al.: The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. *Nat Rev Urol* 2015; 12: 570–584.
3. Bonkat G et al.: EAU guidelines on urological infections. European Association of Urology 2017, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
4. Kranz J et al.: The 2017 update of the German clinical guideline on epidemiology, diagnostics, therapy, prevention and management of uncomplicated urinary tract infections in adult patients. Part II: Therapy and prevention. *Urol Int* 2018 (submitted).
5. Wagenlehner FM et al.: Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015; 385: 1949–1956.
6. Wagenlehner FM et al.: Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 754–762.
7. Walsh TJ et al.: Meropenem-vaborbactam vs. piperacillin-tazobactam in TANGO I (a Phase 3 randomized, double-blind trial): outcomes by baseline MIC in adults with complicated urinary tract infections or acute pyelonephritis. Poster, IDSA 2017. *Open Forum Infectious Diseases* 2017; 4(suppl.1).
8. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves new antibacterial drug. Press Release August 29, 2017. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm573955.htm
9. Shionogi Press Release Jan. 12, 2017. Positive Top-Line Results For Cefiderocol Pivotal cUTI Clinical Trial. www.shionogi.com/newsroom/article.html#122507
10. Galani I et al.: Activity of plazomicin (ACHN-490) against MDR clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Enterobacter* spp. from Athens, Greece. *J Chemother* 2012; 24: 191–194.
11. Zhanel GG et al.: Comparison of the next-generation aminoglycoside plazomicin to gentamicin, tobramycin and amikacin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10: 459–473.
12. Cloutier DJ et al.: Plazomicin Versus Meropenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection and Acute Pyelonephritis: Results of the EPIC Study. Poster 1855. 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Vienna, Austria, April 22–25, 2017.
13. Wagenlehner F et al.: Efficacy and Safety of Finafloxacin versus Ciprofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections: An Explorative Randomized Phase II Clinical Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2017 submitted.