

Komplizierter Harnwegsinfekt: Plazomicin versus Meropenem

Wagenlehner FME et al. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. *N Engl J Med* 2019; 380: 729 – 740

Enterobacteriaceae sind die häufigsten Erreger komplizierter Harnwegsinfekte. Angesichts der Zunahme multiresistenter gramnegativer Uropathogene wird intensiv nach neuen Antibiotika geforscht. Plazomicin, ein Aminoglykosid, das auch bei Carbapenem- und Aminoglykosid-resistenten Keimen seine bakterizide Wirkung behält, stellt diesbezüglich eine vielversprechende Therapieoption dar. Zu diesem Schluss kommt ein internationale Phase III-Studie.

An der im Jahr 2016 durchgeführten randomisierten EPIC-Studie beteiligten sich 68 Zentren in Nordamerika und Europa, darunter auch die Universität Gießen. Ziel der Untersuchung war es, die Nichtunterlegenheit von Plazomicin gegenüber Meropenem an einem Kollektiv von 609 erwachsenen Patienten mit einem antibiotisch behandlungsbedürftigen komplizierten Harnwegsinfekt (inklusive der akuten Pyelonephritis) zu belegen. Gemäß Randomisierung wurden je etwa die Hälfte der Patienten intravenös mit Plazomicin bzw. mit Meropenem behandelt. Frühestens nach 4 Tagen war in beiden Gruppen eine Umstellung auf ein orales Präparat (z. B. Levofloxacin) zulässig. Die Gesamt-Behandlungsdauer betrug 7 bis 10 Tage. Primärer Studienendpunkt war die kombinierte klinische und mikrobiologische Heilung am Tag 5 sowie am „Test-of-Cure“-Termin (15 bis 19 Tage nach Beginn der Antibiotikatherapie). Ferner objektivierte die Wissenschaftler unter anderem therapiebedingte Nebenwirkungen im Studienkollektiv.

Ergebnisse

Das Kollektiv zur Beurteilung der Sicherheit sowie die modifizierte Intention-to-Treat-Population umfassten 604 und die mikrobiologische modifizierte Intention-to-Treat-Population 388 Studienteilnehmer. Das Durchschnittsalter der Patien-

ten betrug 59,4 Jahre. 72,2% wiesen renale Funktionseinschränkungen auf. In 58,2% der Fälle lag ein komplizierter Harnwegsinfekt und in 41,8% eine akute Pyelonephritis vor. 13,1% der Patienten hatten einen Katheter. In beiden Gruppen wurde die intravenöse Therapie über 5,5 Tage verabreicht. Die gesamte Antibiotikatherapie dauerte in der Plazomicin-Gruppe 9,2 und in der Meropenem-Gruppe 8,9 Tage. In beiden Kollektiven erfolgte in der Mehrzahl der Fälle eine Umstellung auf ein orales Antibiotikum. Bezüglich des primären Effektivitätspunkts erwies sich Plazomicin gegenüber Meropenem als nicht unterlegen: Am Tag 5 beobachteten die Forscher bei 88,0% der mit Plazomicin und bei 91,4% der mit Meropenem behandelten Patienten eine kombinierte klinische Heilung und mikrobiologische Eradikation. Am „Test-of-Cure“-Tag war eine kombinierte Heilung bei 81,7 bzw. 70,1% der Patienten beider Studienarme eingetreten. Zu diesem Zeitpunkt war nach Plazomicin-Therapie im Vergleich zu Meropenem bei prozentual mehr Patienten eine mikrobiologische Keimeradikation gelungen. Dies galt sowohl für gegen andere Aminoglykoside unempfindliche Enterobacteriaceae (78,8 vs. 68,6%) als auch für Extended-Spectrum-Betalaktamasen-produzierende Enterobacteriaceae (82,4 vs. 75,0%). 24 bis 32 Tage nach Einleitung der Antibiotikatherapie zeigten weniger der mit Plazomicin behandelten Patienten ein klinisches (1,6 vs. 7,1%) bzw. ein mikrobiologisches Rezidiv (3,7 vs. 8,1%). Im Hinblick auf die Therapiesicherheit zeigte sich: Unter Plazomicin traten häufiger renale Funktionsstörungen auf als unter Meropenem (3,6 vs. 1,3%). Einen Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,5 mg/dl beobachteten die Studieninitiatoren bei 7,0 bzw. 4,0% der Patienten beider Gruppen.

FAZIT

Bezüglich der klinischen Infektheilung sowie der mikrobiologischen Keimeradikation bei Patienten mit einem komplizierten Harnwegsinfekt (inklusive der akuten Pyelonephritis), so das Fazit der Wissenschaftler, ist Plazomicin der Behandlung mit Meropenem nicht unterlegen. Dies gilt auch für multiresistente Bakterienstämme. Auch hinsichtlich des langfristigen Rezidivrisikos scheinen die Betroffenen von dem neuen Wirkstoff zu profitieren.

Dr. med. Judith Lorenz, Künzell

Kommentar

Harnwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Infektionen des Menschen. Etwa jede zweite Frau leidet einmal in ihrem Leben an einem Infekt der Harnwege. Häufigste Erreger stellen uropathogene *Escherichia coli* dar. Leider wird der Erfolg der antibiotischen Therapie durch die weltweite und zunehmende Resistenzentwicklung vor allem von *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* getrübt [1]. Besonders besorgniserregend sind dabei *E. coli* oder *K. pneumoniae* Isolate die gegenüber Piperacillin, Cephalosporinen der 3./4. Generation und Ciprofloxacin oder zusätzlich noch gegen Carbapeneme resistent sind, sogenannte 3 oder 4-fach multiresistente gramnegative Keime (3-, 4MRGN). Um hier weitere Behandlungsalternativen aufzuzeigen, untersuchte eine große Therapiestudie mit 609 Patienten die Wirksamkeit eines neuen Aminoglykosids, das Plazomicin, gegenüber komplizierten Harnwegsinfektionen und analysierte, ob dieses Antibiotikum dem Carbapenem Meropenem, welches im Vergleichsarm der Studie verwendet wurde, unterlegen ist oder nicht [2]. Der überraschende zentrale Befund ist, dass das neue Aminoglykosid Plazomicin Meropenem bei der klinischen Heilung der Patienten nicht nur nicht unterlegen war, sondern der Anteil der Patienten mit mikrobiologischer Eradikation höher war als bei Meropenem. Angesichts der breiten und zuverlässigen

Wirkung von Meropenem gegenüber Enterobacterales und dem Fehlen von Meropenem-resistenten Patientenisolaten zu Beginn der Studie ist dies ein erstaunliches Resultat. Aminoglykoside werden im Allgemeinen als Kombinationspartner insbesondere für β -Lactamantibiotika bei systemischer Therapie verwendet, daher stellt die Monotherapie mit diesem Aminoglykosid ein Novum dar. Die Substanz wurde dahingehend entwickelt, dass sie unempfindlich gegenüber Aminoglykosid-modifizierenden Enzymen ist. In der Tat zeigen die mikrobiologischen Eradikationsdaten keine Unterlegenheit von Plazomicin im Vergleich zu Meropenem bei Enterobacterales mit einer Unempfindlichkeit gegen die bekannten Aminoglykoside Amikacin, Gentamicin oder Tobramycin. Von großer Bedeutung ist, dass die Therapie mit Plazomicin bei Infektionen mit multiresistenten *E. coli* und *K. pneumoniae* Isolaten mit 3-MRGN-Phänotyp sehr erfolgreich war. Dies bestätigt Befunde, dass *E. coli* Stämme, die extended-Spectrum bzw. AmpC- β -Laktamasen produzierten und die von den Harnwegen isoliert wurden, nur eine geringe Resistenz gegenüber Plazomicin aufwiesen [3]. Die Resistenzrate dieser Stämme gegenüber den bekannten Aminoglykosiden Gentamicin, Tobramycin, Amikacin war deutlich höher. Eine übliche Nebenwirkung von Aminoglykosiden stellt die Nephrotoxizität dar. Eine Erhöhung des Kreatininspiegels war bei Plazomicintherapie in 7% der Fälle zu beobachten. Risikofaktoren für dieses Ereignis war eine Therapiedauer mit Plazomicin von mehr als fünf Tagen und eine zugrundeliegende moderate renale Beeinträchtigung. Zusammenfassend zeigt die Studie von Wagenlehner et al. eine neue interessante Therapiemöglichkeit bei komplizierten Harnwegsinfektionen mit multiresistenten *E. coli* und *K. pneumoniae* Isolaten.

Autorinnen/Autoren



Prof. Dr. med. Thomas Miethke, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg

Literatur

- [1] Mazzariol, A, Bazaj A, Cornaglia G. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. *J Chemother* 2017; 29: 2–9.
- [2] Wagenlehner, FME, Cloutier DJ, Komirenko AS et al. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. *N Engl J Med*. 380: 729–740.
- [3] Lopez-Díaz, MD, Culebras E, Rodríguez-Avil I et al. Plazomicin Activity against 346 Extended-Spectrum-beta-Lactamase/AmpC-Producing *Escherichia coli* Urinary Isolates in Relation to Aminoglycoside-Modifying Enzymes. *Antimicrob. Agents Chemother* 2017; 61: pii: e02454-16