

Inhalation von Antibiotika bei zystischer Fibrose und Bronchiektasien – Was gibt es Neues?

R. Siekmeier¹⁾, G. Scheuch²⁾, T. Hofmann²⁾

¹⁾ Drug Regulatory Affairs, Fachgruppe Pharmazie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn; ²⁾ Activaero GmbH, Gemünden, Deutschland

Abstract

Grundlagen: Zystische Fibrose (CF) und Bronchiektasien führen über rezidivierende Exazerbationen (insb. *P. aeruginosa*) zu einer progredienten Lungenschädigung, die insbesondere bei Patienten mit CF eine häufige Ursache des terminalen Organversagens darstellt. In der Vergangenheit wurde durch eine verbesserte Therapie die Prognose der CF zwar wesentlich verbessert, doch weisen die betroffenen Patienten auch weiterhin eine deutlich verminderte Lebenserwartung auf. Neben der systemischen Gabe von Antibiotika vor allem bei Exazerbationen hat sich auch deren lokale Verabreichung durch Inhalation etabliert. Eine Antibiotikainhalation ermöglicht hohe Atemwegkonzentrationen ohne die bei systemischer Therapie zu erwartenden toxischen Reaktionen. Voraussetzung einer erfolgreichen Therapie ist die adäquate Verabreichung durch Inhalationssysteme, die eine gute Atemwegsdeposition erlauben, und eine Eignung der Substanz zur inhalativen Verabreichung. Ziel der Arbeit war die Analyse von Studien zur Antibiotikainhalation.

Methodik: Basierend auf PUBMED wurden bisherige Studien zur Antibiotikainhalation fokussierend auf neuere Verfahren und CF-Patienten ausgewertet.

Ergebnisse: Erste kontrollierte Studien erfolgten vor etwa 20 Jahren in den USA und wurden meist mit zur oralen oder intravenösen Gabe zugelassenen Antibiotika durchgeführt. Am häufigsten fanden sich Studien mit Tobramycinlösungen verschiedener Hersteller, die mit verschiedenen Verneblern verabreicht wurden. Daher variieren einzusetzende Substanzdosen und -volumina sowie Anzahl täglicher Inhalationen erheblich. Eine Neuentwicklung stellt die bereits auf dem Markt befindliche Tobramycin-Pulverinhalation dar. Veröffentlichungen zu Colistin umfassen meist die Flüssigkeitsverneblung. Ein Pulverinhalationsverfahren für Colistin wurde jüngst zugelassen. Ebenfalls bereits zugelassen und mit verschiedenen Verneblern untersucht ist die Inhalation von Aztreonam als Flüssigkeit. In den Entwicklungsphasen 2 und 3 befinden sich Levofloxacin (Flüssigkeit), Fosfomycin/Tobramycin (Flüssigkeit), Amikacin (Liposomen in Flüssigkeit) und Ciprofloxacin (Liposomen in Flüssigkeit, Pulveraerosol). Darüber hinaus wurden noch weitere Substanzen wie z. B. Galliumnitrat, Pseudomonasantikörper, Vancomycin, Lactoferrin und antimikrobielle Peptide untersucht, die sich meist in früheren Entwicklungsstadien befinden.

Schlussfolgerungen: Verwendet werden zunehmend Fixkombinationen aus Pharmakon und Verneblersystem. Einzelne Methoden basieren auf der Verabreichung von Pulveraerosolen mit entsprechenden Devices. Neuere Methoden weisen gegenüber älteren kürzere Inhalationszeiten und oft geringere Dosierungen auf, was bei guter Verträglichkeit und Wirksamkeit die Anwendbarkeit durch Verbesserung der Compliance und Verminderung der Kosten verbessert. Neue Substanzen und Verabreichungsmethoden könnten daher zur weiteren Prognoseverbesserung bei Patienten mit CF und Bronchiektasien beitragen.

Einleitung

An Mukoviszidose (zystischer Fibrose, CF) leiden je ca. 30000 Patienten in den USA und Europa, entsprechend ca. 1:2000 – 1:4000 der Lebendgeburten. Ursache ist eine Funktionsstörung des Cystic Fibrosis Transmembrane Regulators (CFTR), eines Chloridkanals, der zur Störung des epithelialen Ionen- und Flüssigkeitstransportes besonders im Respirationstrakt führt. Folge sind chronische Infektionen (insb. *P. aeruginosa*), die zur progredienten Organdestruktion führen (siehe Abb. 1). Intensive pulmonale Symptombehandlung führte zur Überlebenszeitverbesserung, doch sind nur 2 % der Patienten älter als 45 Jahre.

Bronchiektasen treten nicht nur bei CF, sondern u. a. postinfektiös (z. B. Pertussis, Tuberkulose, Influenza), kongenital (z. B. Kartagener-Syndrom, Agammaglobulinaemie) und bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD, bei 30-50 %) auf. Die Prävalenz beträgt bis 52/100000 in den USA. Symptome sind Husten, Sekretverhalt und bronchiale Destruktion (siehe Abb. 2).

Fragestellung: Neben der intravenösen Verabreichung gewinnt die inhalative Antibiotikagabe an Bedeutung. Ihr Vorteil ist das Erreichen hoher Atemwegkonzentrationen ohne systemische Toxizität. Voraussetzungen sind adäquate Verabreichung durch Inhalationssysteme mit guter Atemwegsdeposition, Eignung der Substanz zur inhalativen Verabreichung und möglichst wenige und kurze Inhalationen). Ziel dieser Arbeit war die Analyse von Studien zur Antibiotikainhalation bei Patienten mit CF oder Bronchiektasien.



Abb. 1: Lunge bei CF.



Abb. 2: Lunge mit Bronchiektasien.

Material und Methoden

Nach einer Recherche im PUBMED wurden bisher veröffentlichte Studien zur Antibiotikainhalation bei Patienten mit CF oder Bronchiektasien fokussierend auf neuere Verfahren ausgewertet.

Ergebnisse

Tobramycin: Die Inhalation nach Vernebelung mit verschiedenen Devices erfolgte in ersten kontrollierten Studien vor ca. 20 Jahren in den USA. TOBI (Novartis; Tobramycin 300 mg/5ml; via Pari LC Plus Jet Vernebler) ist in den USA und der EU zugelassen (Tab. 1) und weist von allen inhalierbaren Antibiotika die höchste Evidenz auf. Studien konnten zeigen, daß unter Inhalationstherapie die FEV₁ zu- bzw. die Pseudomonasdichte im Sputum, die Notwendigkeit intravenöser Antibiotikagabe und die Häufigkeit von Hospitalisationen abnahm, ohne daß systemische Nebenwirkungen der Aminoglykoside auftraten. Als weitere Formulierungen stehen in Europa Bramitob (auch Actitob bzw. Tobrineb, 300 mg/4 ml via Jet Vernebler) zur Verfügung.

Tobramycin Pulverinhalation (TIP): Die Darreichung (Novartis; Kapseln via Podhaler) ist in den USA und der EU zugelassen (Tab. 1, Abb. 3). Die Wirkung entspricht der Inhalation der Lösung, doch sind die Inhalationszeit wesentlich kürzer und die Akzeptanz der Patienten höher. Als lokale Nebenwirkung der Pulverinhalation treten Husten, Dysphonie und Dysgeusie auf.

Aztreonam (Cayston): Die Inhalation von Aztreonamlysinalösung (75 mg/5ml; via Pari Altera) ist in den USA und der EU zugelassen (Tab. 1, Abb. 3). Studien zeigten unter Inhalationstherapie im Vergleich zu Placebo eine Zunahme von FEV₁, Lebensqualität und Zeitraum bis zur Notwendigkeit einer intravenösen Antibiotikatherapie. Im Vergleich zur Inhalation von Tobramycinlösung zeigte die von Aztreonam einen etwas besseren Anstieg von FEV₁ und Lebensqualität.

Colistin und Colistin Prodrugs: Colistininlösungen sind in den USA nicht von der FDA zur Inhalation zugelassen. In Europa sind zahlreiche Formulierungen verfügbar wie z. B. Colomycin (Forest Pharmaceuticals; 1-2 M Units; via Respironics Sidestream), Promixin (Philips Respironics; 1-2 M Units; via iNeb), Colifin (Pari Pharma; 2 M Units; eFlow Vernebler), die in kleinen Studien untersucht wurden.

Colistimethat: Die Prodrug wurde jüngst von der EMA zur Inhalation zugelassen (Colobreathe; Forest; 125 mg Hartkapsel; via Turbospin Inhalator) (Tab. 1). In einer Vergleichsstudie mit Inhalation von Tobramycinlösung zeigte Colistimethatpulver eine gute Verträglichkeit bei vergleichbarer Wirkung auf die FEV₁, eine geringere Auftretenshäufigkeit von Resistenzen, ein späteres Auftreten von Exazerbationen sowie eine höhere Akzeptanz bei den Patienten.

Levofloxacin: Die Inhalation einer Lösung des Fluorchinolons (Aeroquin; Rempex Pharmaceuticals; 240 mg; via Pari eFlow) befindet sich in Phase 3 der Prüfung (Tab. 1, Abb. 3). Phase 2 zeigte im Vergleich zu Placebo einen guten dosisabhängigen Effekt auf die FEV₁, eine längere Zeit bis zur Notwendigkeit einer intravenösen Antibiotikagabe und eine gute Patientenadhärenz.

Fosfomycin/Tobramycin (FTI): Die Kombination der Antibiotika im Verhältnis 4:1 als Inhalationslösung (Gilead Sciences; 80/20 mg; via Pari eFlow) (Tab. 1, Abb. 3) steht am Ende von Phase 2. Phasen 1 und 2 zeigten eine gute Verträglichkeit von 80/20 mg bzw. 160/40 mg FTI. In Phase 2 wurde eine Verbesserung von FEV₁ und respiratorischen Symptomen sowie eine Abnahme der Anzahl von *P. aeruginosa* im Sputum ohne Änderung der Suszeptibilität beobachtet.

Amikacin: Liposomales Amikacin (SLIT-Amikacin bzw. Arikace; Inmed Corporation, ehemals Transave; 280 mg bzw. 560 mg; via Pari eFlow) (Tab. 1, Abb. 3) wurde zur langsamen Freisetzung mit guter Biofilmdurchdringung entwickelt. Phase 2 zeigte eine Verbesserung des FEV₁ und eine Abnahme der Anzahl von *P. aeruginosa* im Sputum. Darüber hinaus läuft die Entwicklung einer wässrigen Amikacinlösung zur Inhalation (BAY41-6551; Bayer Healthcare).

Ciprofloxacin: Liposomales Ciprofloxacin (ARD-3100, CFI (Ciprofloxacin for Inhalation), Aradigm Corp.; verschiedene Liposomen in wässriger Lösung; 50 mg/ml Ciprofloxacin; via Pari Jet Vernebler und andere Vernebler) (Tab. 1, Abb. 3) wurde in Phase 2 getestet, die eine Zunahme der FEV₁ und eine Abnahme der Anzahl von *P. aeruginosa* zeigte. Darüber hinaus erfolgt die Entwicklung einer Pulverpräparation von Ciprofloxacin (Ciprofloxacin Pulmosphere Inhalation Powder, CPIP, BAY Q3939; 50 mg bzw. 75 mg entspr. 32.5 mg und 48.8 mg Ciprofloxacin) in Verbindung mit der Pulmosphere dry powder formulation technology und T-326 Inhalator (Novartis Pharmaceuticals Corp.). Derzeit befindet sich hierfür eine Phase 2 Studie in Vorbereitung.

Weitere Entwicklungen: Gentamicinsulfat Pulverinhalat (NanoGENT; 25 mg; via Respicirc ACU-30 Dry Powder Inhaler) wurde zu anderen Zwecken (Exposition gegenüber *Yersinia pestis* und *Francisella tularensis*) entwickelt, könnte aber auch bei CF Verwendung finden. Weitere Entwicklungen sind Galliumverbindungen (Panaecin; via Aeroneb), Hypothiocyanit-Lactoferrin mit Orphan Drug Status (Meveol; Alaxia) sowie das antimikrobielle Peptid Iseganan (Intrabiotics).

Abbildung 3: Devices zur Inhalation von Antibiotika.



Pari LC Vernebler und Kompressor



Pari eFlow Vernebler



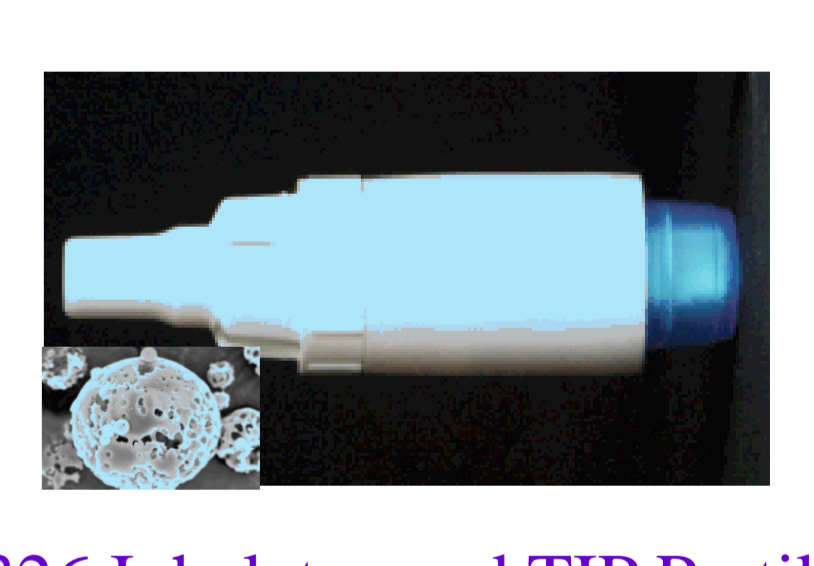
Pari Altera Vernebler



Activaero Akita Vernebler



Akita Apixneb mit Vernebler



T326 Inhalator und TIP Partikel

Tabelle 1: Übersicht über zugelassene und in Entwicklung befindliche inhalativ zu verabreichende Antibiotika für CF-Patienten.

	Nominaldosis	Formulierung, Inhalationsdevice	Inhalationszeit	Dosierung	Zulassungsstatus
Tobi®, Novartis	300 mg (5 ml)	Flüssigkeit (5 ml), Pari LC Jet Vernebler	15 – 18 min	BID, 28 Tage on/off	EMA und FDA zugelassen
Cayston®, Gilead	75 mg	rekonstituiert in 1 ml, Pari Altera	2 min	TID, 28 Tage on/off	EMA und FDA zugelassen
TIP (Tobramycin Inhalationspulver, Novartis)	112 mg	4 Kapseln (a´ 28mg), Pulmosphere® Podhaler	4 – 6 min	BID, 28 Tage on/off	EMA zugelassen, FDA in Prüfung
Colistin Pulver, Forest	125 mg	Kapselzahl unbekannt, Turbospin Inhaler	unbekannt	BID, 28 Tage on/off	EMA in Prüfung, FDA unbekannt
Levofloxacin, Rempex Pharmaceuticals	240 mg	2.4 ml Vial, Pari eFlow	3 – 5 min	BID, 28 Tage on/off	Phase 3 begonnen
FTI (Fosfomycin/Tobramycin), Gilead Sciences	80 mg Fosfo/ 20 mg Tobra	2 ml Vial, Pari eFlow	2 – 3 min	BID, 28 Tage on/off	Phase 2 abgeschlossen
Liposomales Amikacin, Inmed	560 mg	Flüssigkeit, Vial-Volumen unbekannt, Pari eFlow	< 20 min geschätzt bei 50-60 mg/ml	BID, ???	Phase 2 abgeschlossen
Ciprofloxacin Pulver, Bayer Healthcare	50 mg, 75 mg	Kapselzahl unbekannt, Pulmosphere®	unbekannt	BID, 28 Tage on/off	Phase 2
Liposomales Ciprofloxacin, Aradigm	150 mg, 300 mg	Flüssigkeit (50 mg/ml in 3 und 6 ml Vial, Pari LC Jet Vernebler)	8 min, 16 min für Jet Vernebler	unbekannt, ???	Phase 2

Schlußfolgerungen

Die Antibiotikainhalation wird zunehmend untersucht, meist bei CF-Patienten. Neben Tobramycin und Colistin stehen auch weitere Substanzen (z. B. Aztreonam, Amikacin, Gentamicin, Levofloxacin) in verschiedenen Darreichungsformen zur Verfügung. Verwendet werden meist Fixkombinationen aus Pharmakon und Verneblersystem. Einzelne Methoden basieren alternativ auf Verabreichung von Pulveraerosolen mit entsprechenden Devices. Neuere Methoden weisen gegenüber älteren kürzere Inhalationszeiten und oft geringere Dosierungen auf, was bei guter Verträglichkeit und Wirksamkeit mit einer verbesserten Anwendbarkeit einhergeht. Neuere Methoden der Antibiotikainhalation könnten daher zu einer Prognoseverbesserung besonders bei CF-Patienten beitragen.