

Studienreport

November 2021

Inhalatives Levofloxacin in der Behandlung von Cystischer Fibrose – eine Real-World-Studie^[1]

Chronische bakterielle Atemwegsinfektionen spielen eine Schlüsselrolle im Verlauf der Cystischen Fibrose (CF). Durch Anwendung inhalativer Antibiotika kann eine hohe Wirkstoffkonzentration im Zielorgan erreicht werden^[2]. Neben Tobramycin, Colistin und Aztreonam ist mit Quinsair® (Chiesi GmbH)^[3] eine weitere Wirkstoffgruppe – ein Inhalationspräparat des Fluorochinolon-Antibiotikums Levofloxacin – in der EU und in Kanada zur Therapie von persistierenden *Pseudomonas aeruginosa* induzierten Lungeninfektionen bei erwachsenen Patient*innen ab 18 Jahren zugelassen. In einer randomisierten placebokontrollierten Studie konnte eine verbesserte Lungenfunktion (forciertes expiratorisches Volumen nach einer Sekunde, FEV₁) nach Gabe von inhalativem Levofloxacin nachgewiesen werden^[4] und eine vergleichbare Verbesserung der Lungenfunktion wurde in der Nichtunterlegenheitsstudie im Vergleich mit inhalativem Tobramycin festgestellt^[5]. Die Gruppe um Carsten Schwarz hat erstmalig die Wirkung von inhalativem Levofloxacin in einer Real-World-Studie untersucht. Anders als in vorherigen Untersuchungen der klinischen Studien^[4,5], schlossen Schwarz et al. instabile und stark vortherapierte Patient*innen in die Studie ein. Im Gegensatz zu den Idealbedingungen und dem kurzen Untersuchungszeitraum klinischer Studien, reflektiert diese Beobachtungsstudie einen personalisierten Therapieansatz unter Berücksichtigung eines breiten Spektrums an Patient*innen und Behandlungszeiträumen.

Methoden

86 CF-Patient*innen, die vorab auf die inhalativen Antibiotika Colistinmethat (n=38), Aztreonamlysin (n=29) oder Tobramycin (n=20) eingestellt waren (jeweils als Vernebler), wechselten zu inhalativem Levofloxacin (Vernebler). Alle Patient*innen inhalierten für mindestens 4 Wochen zweimal täglich 240 mg Levofloxacin. Der Krankheitsverlauf wurde nach 4 Wochen und nach 12 Monaten dokumentiert (siehe Abbildung 1). Der Studienzeitraum betrug 36 Monate (Juli 2015 bis Juli 2018). Die Nebenwirkungen von Levofloxacin wurden ebenfalls aufgezeichnet.

Primärer Studienendpunkt:

- Relative Änderung der FEV₁ (% vorausgesagt) pro Jahr

Sekundäre Studienendpunkte:

- Bronchopulmonale Exazerbationsrate (nach Bilton-Kriterien)
- Body-Mass-Index (BMI)
- Mikrobiologie des Sputums

Ergebnisse

Im Verlauf der Studie konnte eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion beobachtet werden:

Relative Änderung der FEV₁ (% vorausgesagt) pro Jahr zur Baseline (siehe Tabelle 1):

- Signifikanter Anstieg von 48,44 ± 18,61 auf 50,71 ± 18,63 (p=0,0027) nach 4 Wochen Behandlung mit inhalativem Levofloxacin
- Signifikant erhöht auch noch nach 12 Monaten Behandlung mit inhalativem Levofloxacin (p=0,0443)

Bronchopulmonale Exazerbationsrate (siehe Tabelle 2):

- Sank signifikant von 3,23 ± 1,39 auf 2,71 ± 1,58 (p=0,0024) 12 Monate nach, im Vergleich zu 12 Monate vor Behandlung mit inhalativem Levofloxacin

BMI und Mikrobiom:

- *Pseudomonas aeruginosa*: Detektion in Sputum von 66, 61, 63 Patient*innen an Tag 0, 28, 365 (nicht signifikant)
- *Staphylococcus aureus*: Detektion in Sputum von 37, 26, 26 Patient*innen an Tag 0, 28, 365 (nicht signifikant)

Häufigste Nebenwirkungen:

- Dysgeusie (49 der 86 Patient*innen)
- Tendinitis und Schmerzen in der Achillessehne (5 der 86 Patient*innen)

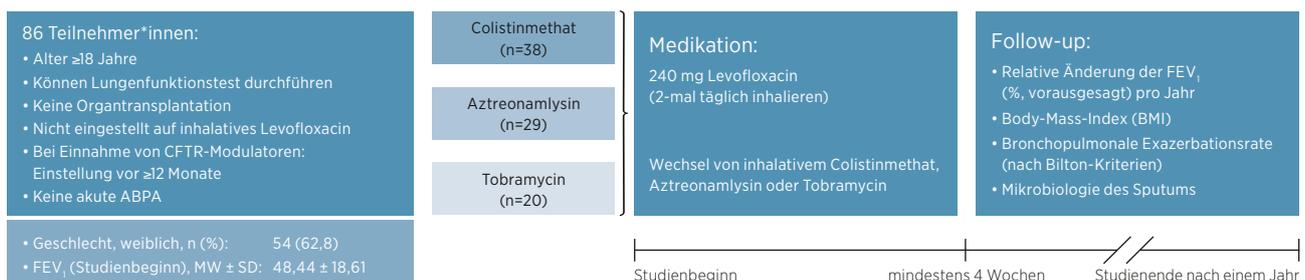


Abbildung 1: Design der Real-World-Studie nach Schwarz et al. (2021). ABPA = allergische bronchopulmonale Aspergillose, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

Diskussion und Fazit ^[1]

Levofloxacin wurde zur Therapie bakterieller Lungeninfektionen bei CF-Patient*innen untersucht. In der ersten Real-World-Analyse konnten Carsten Schwarz et al. bereits 4 Wochen nach Gabe von Levofloxacin eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion, sowie eine signifikante Reduktion der bronchopulmonalen Exazerbationsrate beobachten.

Die verbesserte Lungenfunktion war stabil über den gesamten Studienzeitraum, obwohl alle Teilnehmer*innen bereits im Vorfeld der Studie mit inhalativen Antibiotika behandelt wurden. Subgruppenanalysen konnten zeigen, dass nach dem Wechsel von Colistin oder Tobramycin zu Levofloxacin sich die Lungenfunktion signifikant verbessert hat. Auch nach dem Wechsel von Aztreonam zu Levofloxacin war der FEV₁-Wert erhöht (diese Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant, Tabelle 1). Nach dem

Wechsel von Tobramycin zu Levofloxacin zeigte sich eine signifikante Reduktion der bronchopulmonalen Exazerbationsrate. Nach dem Wechsel von Colistin oder Aztreonam zu Levofloxacin reduzierte sich die bronchopulmonale Exazerbationsrate (nicht signifikant, Tabelle 2). Nach der Gabe von Levofloxacin zeigten mikrobielle Analysen eine stabile Reduktion von *Staphylococcus aureus* im Sputum von Patient*innen, die Daten waren jedoch nicht signifikant. Eine gute Verträglichkeit des Medikaments entsprechend der klinischen Studien konnte gezeigt werden. Bronchialobstruktionen oder Engegefühle (häufige Nebenwirkungen von inhalativen Antibiotika) wurden nicht beobachtet. Die Ergebnisse dieser Real-World-Studie konnten das Potenzial von inhalativem Levofloxacin zur Therapie von CF-Patient*innen mit chronischen Infektionen der Lunge durch *Pseudomonas aeruginosa* im Behandlungsalltag aufzeigen.

	FEV ₁ , d0 Mittelwert ± SD	FEV ₁ , d28 Mittelwert ± SD	FEV ₁ , d365 Mittelwert ± SD	FEV ₁ , d0 vs d365 p-Wert	FEV ₁ , d0 vs d28 p-Wert
Alle (n=86)	48,44 ± 18,61	50,71 ± 18,63	50,79 ± 19,59	0,003	0,044
Wechsel von Col zu Levo (n=37)	43,54 ± 15,53	46,51 ± 15,79	46,27 ± 15,69	0,021	0,022
Wechsel von Tob zu Levo (n=20)	53,85 ± 18,00	56,60 ± 19,70	56,35 ± 20,54	0,027	0,219
Wechsel von Azli zu Levo (n=29)	50,97 ± 21,50	52,00 ± 20,48	52,72 ± 22,57	0,838	0,416

Tabelle 1: FEV₁ an Tag 0 (d0), Tag 28 (d28) und 12 Monate (d365) nach Inhalation von Levofloxacin. Levo = Levofloxacin, Col = Colistinmethat, Tob = Tobramycin, Azli = Aztreonamlysin, SD = Standardabweichung, d = Tag (erstellt nach Schwarz C et al. (2021)^[1]).

	Exazerbationen pro Jahr, Jahr 1 (12 Monate vor Start Levo) Mittelwert ± SD	Exazerbationen pro Jahr, Jahr 2 (12 Monate nach Start Levo) Mittelwert ± SD	Exazerbationen pro Jahr p-Wert
Alle (n=86)	3,23 ± 1,39	2,71 ± 1,58	0,0024
Wechsel von Col zu Levo (n=37)	3,00 ± 1,35	2,73 ± 1,58	0,2747
Wechsel von Tob zu Levo (n=20)	3,40 ± 1,35	2,10 ± 1,52	0,0001
Wechsel von Azli zu Levo (n=29)	3,41 ± 1,45	3,10 ± 1,54	0,2578

Tabelle 2: Bronchopulmonale Exazerbationsrate - 12 Monate und + 12 nach Start der Behandlung mit inhalativem Levofloxacin. Levo = Levofloxacin, Col = Colistinmethat, Tob = Tobramycin, Azli = Aztreonamlysin, SD = Standardabweichung (erstellt nach Schwarz C et al. (2021)^[1]).

- Schwarz C et al. J Cyst Fibros. 2021; doi:10.1016/j.jcf.2021.03.002.
- Assael BM et al. J Cyst Fibros. 2013;12:130-140.
- Fachinformation Quinsair®: Stand August 2021.
- Flume PA et al. J Cyst Fibros. 2016;15:495-502.
- Stuart Elborn J et al. J Cyst Fibros. 2015;14:507-514.

Quinsair® 240 mg Lösung für einen Vernebler.

Wirkstoff: Levofloxacin (als Levofloxacin 0,5 H₂O)

Zus.: 1 ml Lösung für einen Vernebler enthält Levofloxacin 0,5 H₂O entsprechend 100 mg Levofloxacin. Jede Ampulle enthält 240 mg Levofloxacin. *Sonst. Bestandteile:* Magnesiumchlorid 6 H₂O, Wasser für Injektionszwecke.

Anw.: Zur Behandlung von chronischen Infektionen der Lunge durch *Pseudomonas aeruginosa* bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose).

Gegenanz.: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Chinolone od. einen der sonst. Bestandteile, Sehnerkrankungen im Zusammenhang mit der Anwendung von einem Fluorchinolone in der Vorgeschichte, Epilepsie, Schwangerschaft, Stillzeit.

Nebenw.: Husten, gestörter Geschmackssinn, Müdigkeit, Schwächegefühl u. verringerte Belastbarkeit, Appetitlosigkeit, Kurzatmigkeit, Sputumveränderung, Bluthusten, verringerter FEV₁-Wert; Pilzinfektion i. Scheidenbereich, Schlafprobleme, Kopfschmerzen, Benommenheit, Tinnitus, Stimmveränderung, Übelkeit u. Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Hautausschlag, Gelenk-/Muskelschmerzen, Fieber, erhöhte/s Leberenzyme/Bilirubin, verminderte Werte i. Nierenfunktionstest, verminderte Lungenfunktion, Veränd. d. Blutzuckerwerte, auffällige Atemgeräusche; Pilzinfektion im Mund, Abnahme d. Erythrozyten o. Thrombozyten, Veränd. d. Leukozyten, Angstgefühl, Ruhelosigkeit od. Unruhe m. gesteig. Bewegungsdrang u./od. Depression, Störung d. Geruchssinns, Schläfrigkeit, Veränd. d. Sehkraft, Hörverlust, erhöhter Herzschlag, Atemschwierigkeiten, Würgegefühl, Verdauungsstörungen, Blähungen, Hautausschlag m. Quaddelbildung u. Juckreiz, Schmerzen i. d. Brustwand, Nierenversagen, veränd. Herzrhythmus, Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheits- u./od. Schwächegefühl in d. Gliedmaßen; schwere allerg. Reaktionen m. Symptomen (u.a. Anschwellen v. Lippen, Gesicht, Rachen od. Zunge); Gelenkschmerzen, -steifheit/-schwellungen, Gelbsucht, Dunkelfärbung d. Urins, Juckreiz, Druckschmerz i. Bauch. Nebenw. nach systemischer Verabreichung von Levofloxacin: Verwirrtheitsgefühl od. Nervosität, Zittern, Schwindelgefühl, Vertigo, übermäß. Schwitzen; Halluzinationen/Verfolgungswahn, Erregtheit, ungewöhnl. Träume od. Alpträume, Krampfanfälle, Kribbeln/Taubheitsgefühl, Herzpochen, niedr. Blutdruck, Muskelschwäche, Syndrom, das mit einer beeinträchtigten Wasserausscheidung und einem niedrigen Natriumspiegel assoziiert ist (SIADH), großflächiger Hautausschlag, hohe Körpertemperatur, erhöhte Leberenzymwerte, Blutanomalien, vergr. Lymphknoten od. Beteiligung and. Körperorgane, scharf abgegrenzte, röt. Flecken m./o. Blasenbildung; verring. Blutkörperchen, diabetisches Koma, schwere psychische Störungen (sehr selten: selbstgefährdendes Verhalten), Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Neuropathie, unwillkürliche Muskelbewegungen, -zuckungen od. krämpfe, Ohnmacht, heftige pochende Kopfschmerzen m. Verlust d. Sehvermögens (auch vorübergehend), schneller od. unregelmäß. Herzschlag, Lungenentzündung, schwere Hautreaktionen wie schmerzhaft. Blasenbildung od. Läsionen, u. U. auch i. Mundhöhle, Nase, u. Scheide, erhöhte Hautempfindlichkeit gegenüb. Sonne od. UV-Strahlung, Entzündung d. Blutgefäße, Mund o. Lippen, rascher Muskelzerfall, Sehnenentzündung od.-risse, Schmerzen (Rücken, Brustkorb, Arme u. Beine). Sehr selten langanhalt. od. dauerh. Nebenw. wie Sehnenentzündung od.-risse; Gelenk- u. Gliederschmerzen, Gehschwierigkeiten, ungewöhnl. sensible Empfindungen, Depression, Ermüdung, Schlafstörung, Beeinträchtigung d. Erinnerungs-, Hör-, Seh-, Geschmacks- u. Riechvermögens wurden m. Chinolon- u. Fluorchinolone-Antibiotika in Verbindung gebracht, auch unabh. v. exist. Risikofaktoren. Fälle d. Erweiterung. u. Schwächung der Aortenwand o. Einrisse d. Aortenwand (Aneurysmen und Dissektionen), d. reißen können u. tödlich sein können, sowie Fälle undichter Herzklappen wurden bei Patienten, d. Fluorchinolone einnahmen, berichtet.

Verschreibungspflichtig. | Chiesi GmbH, Hamburg. | Stand: Oktober 2020