

## Vier neue Medikamente – Seiten 34-37

- **Semaglutid oral:** Mit dem oralen Semaglutid (Rybelsus®) ist erstmals ein GLP-1-Rezeptoragonist zur oralen Anwendung verfügbar. Wie die subkutan verabreichbare Form senkt dieses Medikament das HbA1c und das Körpergewicht signifikant, verursacht aber ausgeprägte Magen-Darm-Beschwerden.
- **Esketamin:** In Form eines Nasensprays (Spravato®) ist das S-Enantiomer von Ketamin zur Behandlung einer «therapieresistenten» Depression zugelassen. Hinsichtlich der psychischen Auswirkungen teilt diese Form die Eigenschaften von Ketamin. Das Nebenwirkungspotential ist so bedeutsam, dass dieses Medikament zurzeit nicht empfohlen werden kann.
- **Opicapon:** Opicapon (Ongentys®) ist ein Hemmer der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und kann motorische Störungen bei der Behandlung von Parkinsonkranken mit Levodopa («wearing-off»-Effekte) reduzieren. Die Substanz hat nach aktuellem Wissen die günstigere Nutzen/Risiko-Bilanz als andere COMT-Hemmer.
- **Ceftazidim/Avibactam:** In der Kombination mit Avibactam (Zavicefta®) kann Ceftazidim bei schwierig behandelbaren gram-negativen Infektionen, die gegen Ceftazidim allein resistent sind, wirksam sein. Da jedoch bereits auch gegen die Kombination Resistenzen bekannt sind, sollte dieses neue Spital-Antibiotikum zurückhaltend eingesetzt werden.

## Arzneimittel-Probleme – Seite 38

### Auch kleine Kortikosteroid-Dosen haben kardiale Risiken

Bei längerer Verabreichung führen gemäss einer neuen Kohortenstudie selbst kleinste Steroiddosen (weniger als 5 mg Prednisolon-Äquivalent täglich) zu Herz-Kreislauf-Komplikationen. Viele Leute in der Kohorte hatten allerdings weitere Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Übergewicht).

### Finasterid für Suizide bei jungen Männern verantwortlich?

Junge Männer, die wegen einer Alopezie Finasterid einnehmen, scheinen gehäuft depressiv und Suizid-gefährdet zu sein. Unklar bleibt, ob Medienberichte zum sogen. Post-Finasterid-Syndrom einen «reporting bias» ausgelöst haben.

### Nicht nur Bisphosphonate verursachen Kieferknochennekrosen

Bisphosphonate und Denosumab sind als Ursache von Kieferknochennekrosen bekannt. In einzelnen Fällen können aber auch nicht-antiresorptive Medikamente für diese Komplikationen verantwortlich sein, besonders in der Krebstherapie.

## COVID-19 – Seite 39

### Ein Mini-Glossar

Viele Begriffe im Zusammenhang mit COVID-19 sind heute fast allen Leuten vertraut. Dennoch bleiben manchmal Fragen zur genaueren Definition. Wir haben deshalb ein kleines Glossar zusammengestellt, in dem z.B. die folgenden Fragen beantwortet werden:

Was bedeutet der Ct-Wert und wie zuverlässig lässt er sich interpretieren?

Von welchen Faktoren wird der R<sub>0</sub>-Wert beeinflusst?

Inwiefern unterscheiden sich mRNA-Impfstoffe von den bisher verwendeten Impfstoffen?

## Literatur

Die Literaturhinweise zu den Synopsis-Texten dieser Nummer finden sich online an folgender Adresse:

<https://www.pkweb.ch/pk1126>

# Ceftazidim/Avibactam

## Etzel Gysling

Die Kombination von Ceftazidim (Fortam®), einem Drittgenerations-Cephalosporin, mit dem Betalaktamasehemmer Avibactam wird unter dem Namen Zavicefta® zur Behandlung komplizierter gram-negativer Infektionen angeboten.

### Pharmakologie

Da Avibactam viele Betalaktamasen zu hemmen vermag, ist die Kombination gegen sonst Ceftazidim-resistente Keime wirksam, in vitro insbesondere gegen Enterobacteriaceae und Pseudomonas aeruginosa, jedoch nicht gegen Metallo-Betalaktamase-produzierende Keime oder gegen Acinetobacter-Spezies.<sup>1</sup>

### Pharmakokinetik

Nach wiederholter intravenöser Infusion beträgt die Plasmahalbwertszeit sowohl von Ceftazidim als auch von Avibactam knapp 3 Stunden. Auch wenn Ceftazidim/Avibactam alle 8 Stunden verabreicht wird, findet sich nach 11 Tagen keine nennenswerte Akkumulation der beiden Substanzen. Beide Wirkstoffe werden praktisch unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Entsprechend soll die Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance unter 50 ml/min) reduziert werden.

### Klinik

Die Kombination ist bei Infektionen mit gram-negativen Erregern, die sonst allenfalls mit Carbapenem-Antibiotika wie z.B. Meropenem (Meronem® u.a.) behandelt würden, untersucht worden. Dabei wurde Ceftazidim/Avibactam in einer Dosis von 2,0/0,5 mg («2,5 mg») alle 8 Stunden als zweistündige intravenöse Infusion eingesetzt.<sup>1</sup>

In zwei Doppelblindstudien wurde Ceftazidim/Avibactam bei hospitalisierten Personen mit einer komplizierten Harnwegsinfektion während mindestens fünf Tagen mit Doripenem (in der Schweiz nicht erhältlich) verglichen. 72% der Behandelten hatten eine akute Pyelonephritis; bei 74% konnte E. coli nachgewiesen werden. Die beiden Therapien ergaben hinsichtlich mikrobiologischem und klinischem Erfolg vergleichbare Resultate.<sup>2</sup>

Bei komplizierten intraabdominalen Infekten wurden drei Doppelblindstudien durchgeführt. In diesen erfolgte der Vergleich zwischen Ceftazidim/Avibactam plus Metronidazol (500 mg alle 8 Stunden i.v.) und Meropenem (1000 mg alle 8 Stunden i.v.), für mindestens 5 Tage. Bei der Mehrheit der Behandelten lag eine Perforation der Appendix oder des Magens oder Duodenums vor. Auch in diesen Studien war die neue Kombination ähnlich wirksam wie das Vergleichs-Antibiotikum (Meropenem).<sup>3</sup>

In einer (offenen) randomisierten Studie wurde Ceftazidim/Avibactam spezifisch bei Infektionen durch Keime, die gegen Ceftazidim allein resistent waren, mit der

«besten verfügbaren» Therapie (d.h. in der Regel mit einem Carbapenem) verglichen. Die Kombination war klinisch ähnlich wirksam wie die Vergleichstherapie und ergab mikrobiologisch das bessere Resultat.<sup>4</sup>

Bei im Spital erworbenen Pneumonien wurde Ceftazidim/Avibactam doppelblind gegen Meropenem geprüft; behandelt wurde während 7 bis 14 Tagen. In diesen Fällen handelte es sich insbesondere um Klebsiella- und Pseudomonas-bedingte Erkrankungen. Mit beiden verglichenen Therapien wurde bei annähernd 80% der «klinisch beurteilbaren» Population eine Heilung erreicht.<sup>5,6</sup>

Von den üblicherweise empfindlichen Keimen kann besonders Klebsiella pneumoniae gegen Ceftazidim/Avibactam resistent sein; dazu liegen Berichte aus verschiedenen Ländern vor.<sup>7,8</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Ceftazidim/Avibactam kann dieselben Nebenwirkungen wie Ceftazidim allein verursachen. Häufig kommt es zu Durchfall oder Brechreiz/Erbrechen. Auch ein Anstieg der Leberenzyme, der Eosinophilen- oder der Thrombozytenzahl sowie Exantheme und Soor sind möglich. Bis zu 20% der mit Ceftazidim/Avibactam Behandelten entwickeln einen positiven Coombs-Test; mindestens ein Fall einer hämolytischen Anämie wurde beobachtet. Wie unter anderen Antibiotika kann es zu einer Clostridium-difficile-assoziierten Kolitis kommen.

**Interaktionen:** Avibactam ist Substrat von Transportproteinen wie z.B. OAT3; gleichzeitige Verabreichung mit Probenecid (Santuril®), einem starken OAT3-Hemmer, sollte deshalb vermieden werden. Andere relevante Interaktionen sind bisher nicht bekannt.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Es wird empfohlen, Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®) für 5 bis 14 Tage in einer Dosis von 2,0/0,5 mg alle 8 Stunden als zweistündige intravenöse Infusion zu verabreichen. Bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance <50 ml/min) muss die Dosis reduziert oder auch das Verabreichungsintervall verlängert werden. Mangels entsprechender Daten sollten Kinder und Jugendliche bis 18, Schwangere und Stillende nicht mit Ceftazidim/Avibactam behandelt werden. Ein Tag Behandlung mit diesem Antibiotikum kostet 409 Franken.

### Kommentar

Dieses neue Spital-Antibiotikum, das als Alternative zu einem Carbapenem in Frage kommt, sollte mit grosser Zurückhaltung eingesetzt werden, da bereits Resistenzen bekannt sind. In speziellen Fällen kann die Verabreichung eines zusätzlichen Antibiotikums (z.B. eines Carbapenems oder Aztreonam [Azactam® u.a.]) indiziert sein.<sup>9</sup>

### Ceftazidim/Avibactam

1. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2018 Apr;78(6):675-692. doi: 10.1007/s40265-018-0902-x. PMID: 29671219. [\[Link\]](#)
2. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, Yates K, Gasink LB. 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 Sep 15;63(6):754-762. doi: 10.1093/cid/ciw378. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27313268; PMCID: PMC4996135. [\[Link\]](#)
3. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, Llorens L, Newell P, Pacht J. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clin Infect Dis*. 2016 Jun 1;62(11):1380-1389. doi: 10.1093/cid/ciw133. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26962078; PMCID: PMC4872289. [\[Link\]](#)
4. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, Gasink LB. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jun;16(6):661-673. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30004-4. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27107460. [\[Link\]](#)
5. Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, Song J, Taylor D, Laud PJ, Stone GG, Chow JW. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):285-295. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30747-8. Epub 2017 Dec 16. PMID: 29254862. [\[Link\]](#)
6. Torres A, Rank D, Melnick D, Reveda L, Chen X, Riccobene T, Critchley IA, Lakkis HD, Taylor D, Talley AK. Randomized Trial of Ceftazidime-Avibactam vs Meropenem for Treatment of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia (REPROVE): Analyses per US FDA-Specified End Points. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Apr 25;6(4):ofz149. doi: 10.1093/ofid/ofz149. PMID: 31041348; PMCID: PMC6483139. [\[Link\]](#)
7. Poirel L, Vuillemin X, Juhas M, Masseron A, Bechtel-Grosch U, Tiziani S, Mancini S, Nordmann P. KPC-50 Confers Resistance to Ceftazidime-Avibactam Associated with Reduced Carbapenemase Activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Jul 22;64(8):e00321-20. doi: 10.1128/AAC.00321-20. PMID: 32457107; PMCID: PMC7526841. [\[Link\]](#)
8. Räisänen K, Koivula I, Ilmavirta H, Puranen S, Kallonen T, Lyytikäinen O, Jalava J. Emergence of ceftazidime-avibactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* during treatment, Finland, December 2018. *Euro Surveill*. 2019 May;24(19):1900256. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.19.1900256. PMID: 31088601; PMCID: PMC6518965. [\[Link\]](#)
9. Fiore M, Alfieri A, Di Franco S, Pace MC, Simeon V, Ingoglia G, Cortegiani A. Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy Compared to Ceftazidime-Avibactam Monotherapy for the Treatment of Severe Infections Due to Carbapenem-Resistant Pathogens: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Jul 7;9(7):388. doi: 10.3390/antibiotics9070388. PMID: 32645986; PMCID: PMC7400227. [\[Link\]](#)