

Bakterielle Infektionen

Neuer Ansatzpunkt für die Therapie?

Zunehmende Antibiotikaresistenzen gehören zu den größten globalen Herausforderungen der Gesundheitsforschung. Alternativen zu Antibiotika werden daher dringend gesucht. Einen möglichen Therapieansatz haben Wissenschaftler der University of St. Andrews, Schottland, des John Innes Centre in Norwich/England, und des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig, nun identifiziert. In einer neuen, in der Zeitschrift *eLife* veröffentlichten Studie zeigen sie, dass sich Bakterien mit Hilfe harpunenartiger Oberflächenproteine an den Wirt kletten, um diesen zu infizieren.



Bild: © Dörries R. Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie, Stuttgart; Thema: 2014

Standardmäßig erfolgt die Therapie der nekrotisierenden Fasziitis durch chirurgische Interventionen und Antibiotika-Gabe.

Das Bakterium *Streptococcus pyogenes* verursacht eine ganze Reihe von Infektionen, wie Scharlach oder nekrotisierende Fasziitis. Wie die Wissenschaftler herausgefunden haben, erfolgt die Anheftung des Bakteriums an den Wirt mit Hilfe eines Thioesters. Dieser bildet eine Verknüpfung mit Fibrinogen, welches sich vermehrt in entzündetem Gewebe und heilenden Wunden findet. Der Studie zufolge nutzen auch andere pathogene Bakterien, wie z.B. *Streptococcus pneumoniae* und *Clostridium difficile*, einen ähnlichen Mechanismus. Die Ergebnisse liefern somit einen vielversprechenden Ansatz für die zukünftige Therapie diverser bakterieller Infektionen.

„Wenn es uns gelingt, dieses Anheften zu verhindern, könnten wir das Problem der schwindenden wirksamen Antibiotika praktisch umgehen“, sagt Prof. Manfred Rohde, der an der Studie beteiligte HZI-Wissenschaftler.

Nach einer Mitteilung des HZI, Braunschweig

Malignes Melanom

Checkpointblockaden im Direktvergleich

Der Immuncheckpoint-Inhibitor Ipilimumab wurde wegen der Vorteile im Überleben gegenüber bisherigen Therapieoptionen rasch zur Standardtherapie des fortgeschrittenen Melanoms. Mit dem Prinzip der Hemmung eines alternativen Checkpoints, PD-1 (Programmed Cell Death 1), ist eine neue Generation der Immuncheckpoint-Inhibitoren verfügbar. Caroline Robert et al. haben Wirksamkeit und Sicherheit von Ipilimumab und dem neuen PD-1 Inhibitoren Pembrolizumab verglichen.

N Engl J Med 2015; 372: 2521–2532

Die Phase-III-Studie KEYNOTE-006 wurde randomisiert und kontrolliert mit 834 Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom und maximal einer systemischen Vortherapie durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte in einem 1:1:1-Verhältnis zu den Therapieoptionen Pembrolizumab (10 mg/kg Körpergewicht) alle 2 Wochen, alle 3 Wochen oder 4 Dosen Ipilimumab (3 mg/kg) alle 3 Wochen. Die primären Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Überlebenszeitgewinn bei geringeren Nebenwirkungen

Die Abschätzung ergab ein 6-Monats-PFS von 47,3% bei Pembrolizumab-Therapie alle 2 Wochen und 46,4% alle 3 Wochen gegenüber 26,5% bei Therapie mit Ipilimumab. Damit war die Wahrscheinlichkeit eines Progresses bei Pembrolizumab-Therapie gegenüber der Ipilimumab-Therapie signifikant erniedrigt (Hazard Ratio [HR] 0,58; $p < 0,001$ für beide Regime gegenüber Ipilimumab; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,46–0,72 bzw. 0,47–0,72). Die 12-Monats-OS-Raten betragen bei Pembrolizumab-Therapie alle 2 Wochen 74,1%, bei Pembrolizumab-Gabe alle 3 Wochen 68,4% und bei Ipilimumab-Therapie 58,2%. Das Risiko für Tod war damit bei 2-wöchentlicher Pembrolizumab-Therapie gegenüber Ipilimumab um 37% verringert (HR 0,63; 95%-KI 0,47–0,83; $p = 0,0005$), bei 3-wöchentlicher Pembrolizumab um 31% (HR 0,69; 95%-KI 0,52–0,90; $p = 0,0036$).

Der Vorteil der PD-1-Blockade zeigte sich früh: Die Ansprechraten waren signifikant höher als bei Ipilimumab (33,7% bei Pembrolizumab 2-wöchentlich, 32,9% bei Pembrolizumab 3-wöchentlich und 11,9% bei Ipilimumabgabe, jeweils $p < 0,001$). Das Ansprechen hielt in den 3 Gruppen bei 89,4%, 96,7% und 87,9% über eine mediane Beobachtungszeit von 7,9 Monaten an. Zwischen den beiden Pembrolizumab-Armen ergaben sich keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede. In beiden Regimen führte Pembrolizumab seltener zu Nebenwirkungen des Grads 3–5 als Ipilimumab (13,3 und 10,1% in den beiden Pembrolizumab-Gruppen, 19,9% bei Ipilimumab-Therapie). Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen unter Pembrolizumab waren Fatigue (20,9% in der 2-Wochen-Gruppe, 19,1% in der 3-Wochen-Gruppe), Diarrhö (16,9 und 14,4%), Hautausschläge (14,7 und 13,4%) sowie Pruritus (14,4 und 14,1%). Der Schweregrad war dabei meist gering. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Ipilimumab-Therapie waren Pruritus (25,4%), Diarrhö (22,7%), Fatigue (15,2%) und Hautausschläge (14,5%), in der Mehrzahl der Fälle nur vom Grad 1–2.

Fazit

Die Checkpointblockade mit dem Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab verlängert das PFS und das OS von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom gegenüber Ipilimumab noch einmal signifikant und geht dabei mit weniger Nebenwirkungen einher.

Friederike Klein, München