

Treatment of First Recurrence of *Clostridium difficile* Infection: Fidaxomicin Versus Vancomycin.

Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL.

Department I of Internal Medicine, Clinical Trials Centre Cologne, ZKS Köln, BMBF 01KN1106, Center for Integrated Oncology CIO Köln Bonn, and Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, University of Cologne, Germany.

Clin Infect Dis. 2012 Aug;55 Suppl 2:S154-61.

Hintergrund

Die Behandlung einer *Clostridium difficile* Infektion (CDI) mit entweder Metronidazol oder Vancomycin ist assoziiert mit einem Wiederauftreten der Infektion in 20-30% der Patienten. Nach einem zweiten Wiederauftreten kommt es bei rund 40-60% der Patienten zu einem erneuten Auftreten. Das ist frustrierend, weil es keine andere anerkannte Behandlungsalternative gibt, welche das Rückfallrisiko schmälern würde.

Beide Standardmedikamente (Metronidazol und Vancomycin) unterdrücken das Wachstum der normalen Mikroflora und schädigen hiermit die natürliche Resistenz der Darmflora. Der nachgewiesene Effekt von Stuhltransplantation in der Behandlung von wiederkehrender CDI zeigt die Wichtigkeit von der Erhaltung der normalen Flora bei der Prävention einer Re-Infektion. Vancomycin und Metronidazol haben eine breite antimikrobielle Aktivität; Vancomycin reduziert die fäkale *Bacteroides* Anzahl um 3-4 logs.

Die aktuellen Guidelines sehen eine Behandlung einer ersten Episode einer leichten unkomplizierten CDI mit Metronidazol per os 500 mg 3x/d für 10-14 Tage vor. Orales Vancomycin 4 x 125 mg /d für 10 – 24 Tage ist das Mittel der Wahl bei schwerer CDI. Die Behandlung eines ersten Wiederauftretens einer CDI wird normalerweise gleich behandelt wie eine erste Episode. Ein Tapering und/oder eine Puls-Therapie mit Vancomycin wird empfohlen bei einem zweiten Wiederauftreten (sprich einer 3. Infektion) oder mehr.

Die Langzeittherapie mit Metronidazol wurde assoziiert mit kumulativer Neurotoxizität und wird nach dem ersten Wiederauftreten nicht mehr empfohlen.

Fidaxomicin ist hoch aktiv gegen gram positive Anaerobier und spart *Bacteroides species* aus, welche einen grossen Anteil der Stuhlflora ausmachen.

Studienziel

Die Studie präsentiert eine Analyse welche die Effektivität von Fidaxomicin versus Vancomycin vergleicht in der Prävention eines Wiederauftretens einer CDI.

- a) Primärer Endpunkt: Klinisches Ansprechen der CDI am Ende der Behandlung
- b) Sekundärer Endpunkt: Wiederauftreten der Infektion während 28 Tagen nach dem klinischen Ansprechen

Methoden

154 Zentren in den USA, Canada, Europa, 1164 Patienten wurden initial eingeschlossen.

Def. einer *Clostridium difficile* Infektion: eine Veränderung der Stuhlgewohnheiten, über 3 ungeformte Stuhlgänge (od. > 200 ml bei Pat. mit Kollektoren) in den 24 h vor Studieneinschluss, sowie der Nachweis von *C. difficile* Toxin A oder B im Stuhlgang innerhalb von 48 h des Einschlusses.

Studienpopulation:

Patienten mit einer Toxin-positiven CDI (sowie einer bereits vorausgegangenen Episode) wurden in 2 Phase 3 randomisierten, doppel-blinden Studien eingeschlossen.

Die Patienten waren über 15 Jahre alt, hatten eine Diagnose einer CDI und hatten nicht mehr als 24 h einer Behandlung mit Vancomycin oder Metronidazol erhalten. Eine andere Therapie der CDI war nicht erlaubt.

Alle Pat. haben einen witten consent unterschrieben.

Studiendesign

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert bei der Einteilung: Fidaxomicin per os oder Vancomycin per os für 10 Tage mit einer ersten Episode einer CDI oder einer einzigen vorausgegangenen Episode einer CDI, behandelt mit 1) Metronidazol , 2) Vancomycin, 3) beides, und 4) zusätzlich Rifaximin.

Der main outcome der Analyse war das Wiederauftreten (Diarrhoe und pos. Stuhl-Toxin) innerhalb von 28 Tagen nach Abschluss der Behandlung. Patienten konnten eingeschlossen werden, wenn der Follow up 28 Tage +/- 2 betrug und sie keine andere Behandlung erhalten hatten.

Stuhlkulturen wurden vor der ersten Dosis untersucht, am Ende der Behandlung und bei Wiederauftreten der Symptome. Sie wurden untersucht auf Toxin A oder B. (lokale Laboratorien).

Kontrolliert wurde die Angaben der Pat. mittels Anamnese, dem Notieren von Nebenwirkungen, klinischer Untersuchung, Laboruntersuchungen, EKGs und weiteren.

Studienmedikamente

1) Fidaxomicin 200 mg 1-0-1 per os für 10 Tage, oder 2) Vancomycin 4 x 125 mg/d per os für 10 Tage

Verabreicht wurden Kapseln mit microcrystalliner Cellulose als Füllstoff, sodass alle gleich aussahen und identisch im Geschmack waren. Sie wurden in Blisters verabreicht. Die Fidaxomicin Medikation enthielt zusätzlich 2 Placebo Kapseln.

Die Zuordnung erfolgte via Computersystem und die Art der Medikation war dem Patienten und dem Untersucher unbekannt.

Statistik

Zum Vergleich der Effektivität von Fidaxomicin versus Vancomycin in der Verhinderung eines zweiten Wiederauftretens innerhalb von 28 +/- 2 Tagen nach der Behandlung eines ersten Wiederauftretens wurde der X2 Test angewendet, um den prozentualen Anteil der Pat. zu berechnen, welche einen Rückfall gemacht haben.

Eine Kaplan Meier Kurve wurde angewendet um die Rückfälle gegen die Zeit und das Alter zu vergleichen.

Resultate

Die modifizierte Studienpopulation (1 vorausgegangenen Infektion mit CD) betrug 178 Patienten, welche randomisiert wurden und mind. 1 Dosis von Fidaxomicin (88 Pat.) und Vancomycin (90 Pat.) erhalten haben. Fig. 1.

79 Pat. mit F., 83 Pat. mit V. wurden in die Protokolle für ein Therapieansprechen aufgenommen, 74 Pat. mit F. und 76 Pat. mit V. wurden am Schluss bei Therapieansprechen monitorisiert für ein Wiederauftreten der Infektion.

8 Pat. mit F. und 14 Pat. mit V. wurden ausgeschlossen (Details siehe Fig. 1).

Schlussendlich waren 128 Pat. (66 mit F. und 62 mit V.) in den Studienprotokollen für das Monitorieren eines Wiederauftretens.

Tabelle 1 zeigt die Base lines Charakteristika dieser Population. Trotz der kleinen Studienpopulation traten hier keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

In der Analyse dieser Pre-Protokoll Gruppe war das initiale Ansprechen auf die Therapie gleich für beide Medikamente (>90%).

Tabelle 2 fasst die Häufigkeit eines Wiederauftretens bei einer vorausgegangenen Episode mit CDI sowie dem jeweiligen Behandlungsschema zusammen.

Patienten mit einer vorausgegangenen Episode von CDI hatten öfter ein Wiederauftreten innerhalb eines Monats nach Abschluss der Therapie. Ein Wiederauftreten innerhalb von 28 Tagen zeigte sich bei 35,5% Patienten behandelt mit Vancomycin und 19,7% von Patienten behandelt mit Fidaxomicin. Die absolute Differenz betrug 15,8 % und war signifikant und die relative Differenz zeigte eine Reduktion des Wiederauftretens von 44 % bei Fidaxomicin versus Vancomycin.

Das Wiederauftreten war bis zu 1.7 und 1.6 -fach erhöht bei Pat. mit einem bereits durchgemachten Rückfall. Bei Patienten **ohne eine vorhergehende Episode einer CDI** betrug die Wiederauftretensrate 11,7% nach F. Behandlung und 22,6% nach V. Behandlung. (Tbl./Fig. fehlt).

Ein zweites Wiederauftreten fand sich in 20,3 % der Pat. mit St.n. Behandlung mit F. und 32,3% von Pat. mit Behandlung mit V. -> 37% Reduktion des Risiko mit F.

Das Risiko eines 2 Rückfalles war bei Pat. ohne vorausgegangene Episode nach Behandlung 12,9%, bei Pat. mit F. Behandlung und 24% bei V. Behandlung.

Figure 2: Kaplan-Meier Analyse bezüglich Therapieschema und Zeit bis zum Wiederauftreten. Pat. mit einer Fidaxomicin Behandlung hatten ein längeres Intervall bis zum Wiederauftreten.

Tabelle 3: Frühes Wiederauftreten (innerhalb von 14 Tagen) wurde bei 27% der Patienten berichtet, welche mit Vancomycin behandelt wurden und bei 8% von Patienten, welche mit Fidaxomicin behandelt wurden. (P =.003) Nach 15-18 Tagen waren beide Raten gleich (beide Medikamente aus dem Darm entfernt).

Faktoren assoziiert mit Wiederauftreten: Die Behandlung mit F. war assoziiert mit einem kleineren Risiko, sowie einer längeren Zeitdauer bis zum Wiederauftreten. Bei den Base line Charakteristika war einzig das Alter ein Risiko (Fig. 3, Alter > 65 Jahre).

- ➔ Bei Patienten mit einem erneuten Auftreten einer CDI, war Fidaxomicin gleichwertig zu Vancomycin im Erreichen einer klinischen Antwort am Ende der Therapie, Fidaxomicin war aber besser in der Verhütung von einem zweiten Wiederauftreten innerhalb von 28 Tage (intakte Darmflora. Gilt für vorausgegangenen CDI oder erste Episode).

Diskussion +/-

Faktoren für das Wiederauftreten einer CDI:

- Persistenz der Cl. difficile Sporen, welche wieder wachsen können nach Abschluss der Therapie, weil die normale Darmflora angegriffen oder eradiziert wurde -> Vancomycin reduziert Bacteroides species mehr.

- Eine fehlende oder inadäquate Immunantwort des Wirtes gegen das *Cl. difficile* Toxin A oder B.

Das Wachstum von verbleibenden Sporen, sowie ein Relapse treten im allg. innerhalb von 7-10 Tagen nach Abschluss der AB Therapie auf. Die Re-Infektionsrate aus Umweltquellen/Kontamination beträgt 42,5 Tage.

Pat. mit einer chron. relapsing CDI haben typischerweise 7-15 Tage beschwerdefreie Intervalle nach AB Therapie, sodass man von einem erneuten Wachstum der Sporen und nicht von einer Re-Infektion ausgeht.

Eine grosse retrospektive Studie in Kanada zeigte dass bei einer Therapie mit Metronidazol und Vancomycin bei einem ersten Wiederauftreten beide gleich waren.

Ein Relapse oder eine Re-Infektion sind schwierig zu unterscheiden.

Weitere Diskussionsfaktoren: Alter als Risikofaktor, die minimale Hemmstoffkonzentration von Fidaxomicin und Vancomycin ist sehr gut

Limitationen/ Bemerkungen

Probleme bei der Forschung:

- Tiefe Patientenzahlen, häufig retrospektive Analysen.

- Für das Tapering des Vancomycin bei zweitem Wiederauftreten oder schweren Verläufen gibt es keine kontrollierten Studien. Gefahr eines Puls-Regimes mit Vancomycin: Überwachung mit Vanco-resistenten Enterokokken

Eine gleichzeitige Verwendung einer probiotischen Therapie wird postuliert, es fehlt aber an Evidenz.

Therapieversuche mit Fidaxomicin nach Vanco-Therapie. Das Ansprechen ist gut, es gibt aber schon F.-resistente Stämme. (8 von 7 Pat. mit einem Wiederauftreten der CDI nach Fidaxomicintherapie hatten einen resistenten Stamm).

Fäkale Transplantation tönt vielversprechend, grosse Studien fehlen.

Passive und aktive Impfung wird erwogen.

Schlussfolgerung: -> es braucht prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien um Guidelines für die Therapie zu etablieren.