

AMB 2010, 44, 12a

Zusätzliche Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei *Clostridium-difficile*-assoziierter Diarrhö?

Die *Clostridium-difficile*-assozierte Diarrhö (CDAD) ist meistens eine Komplikation einer Antibiotika-Behandlung und ein zunehmendes klinisches Problem, besonders bei schwer kranken und alten Patienten (neuere Übersichten bei 1, 2; s.a. 3). Obwohl die CDAD auf eine antibiotische Behandlung mit Metronidazol oder Vancomycin initial gut anspricht, kommt es bei ca. 20% der Patienten zu einem Rezidiv (1-3). Deshalb wird nach einer besseren Therapie gesucht. Große Hoffnungen wurden in ein hochmolekulares Polymer (GT 160-245 = Tolevamer) gesetzt, das die *C.-difficile*-Toxine A und B nicht-kovalent chemisch bindet. Im Tiermodell und in einer Pilotstudie hatte es günstige Ergebnisse erzielt (4). Zwei große prospektive, multizentrische Phase-III-Studien (die bisher größten zur Therapie der CDAD, die bisher aber nur als Abstract publiziert sind), in denen Tolevamer mit Vancomycin und Metronidazol verglichen wurde, ergaben jedoch eine schlechtere klinische Ansprechrate, so dass die Weiterentwicklung eingestellt wurde (5). In beiden Studien waren aber nach Tolevamer Rezidive seltener, so dass es möglicherweise in Kombination mit Metronidazol oder Vancomycin Vorteile für bestimmte Patienten gehabt hätte (5). Nun geht die Suche weiter, die Therapie der CDAD zu verbessern. Eine dieser Strategien basiert auf der Beobachtung, dass Rezidive häufiger bei solchen Patienten auftreten, die im Rahmen der Infektion geringere Mengen neutralisierender Antikörper gegen Zytotoxin A und B bilden (6, 7). Daher wurde in einer kürzlich im N. Engl. J. Med. publizierten Studie die zusätzliche kombinierte Gabe von humanisierten monoklonalen Antikörpern (MAK) gegen *C. difficile*-Toxin A (CDA1) und gegen -Toxin B (CDB1) randomisiert, prospektiv und doppelblind getestet (8). Die Studie wurde vom Hersteller der Antikörper finanziert.

In diese Studie wurden Patienten aufgenommen, die eine behandlungsbedürftige CDAD mit Diarrhö und Nachweis von Zytotoxin im Stuhl hatten. Es war erlaubt, dass die Patienten schon mit Vancomycin oder Metronidazol anbehandelt waren. Zum Zeitpunkt der Gabe der MAK musste aber das Leitsymptom Diarrhö noch vorhanden sein. Es erfolgte eine 1:1-Randomisierung, bei der am Ende 99 Patienten Plazebo (200 ml 0,9%ige NaCl-Lösung) und 101 die beiden MAK (je 10 mg/kg in 200 ml 0,9%iger NaCl-Lösung) jeweils zusätzlich zur Standardtherapie (Vancomycin oder

Metronidazol) i.v. bekamen. Die beiden Gruppen unterschieden sich in ihren Ausgangswerten nicht wesentlich. Als Endpunkt der Studie war das Rezidiv mit erneuten Symptomen und erneutem Nachweis von *C. difficile* definiert. Die Patienten wurden innerhalb der ersten 14 Tage täglich, bis Tag 54 wöchentlich und dann bis Tag 84 monatlich hinsichtlich dieses Endpunkts untersucht. Die labortechnische Rezidivrate war 7% in der Verum- und 25% in der Plazebo-Gruppe ($p > 0,001$). Zu klinischen Rezidiven (Diarrhö) kam es bei 28% in der Verum- und bei 50% in der Plazebo-Gruppe ($p = 0,002$). Als sekundärer Endpunkt wurden auch Schwere und Dauer der Diarrhö sowie die Dauer des Krankenhausaufenthalts erfasst. In diesen wichtigen Punkten zeigte sich aber kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch die UAW waren in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. 15 Patienten starben im Verlauf der Studie, sieben in der Verum- und acht in der Plazebo-Gruppe.

Der Preis solcher MAK gegen Toxine von *C. difficile* werden vermutlich wesentlich höher sein als die der chemischen Toxinbinder und man fragt sich, warum nicht diese in Kombination mit der Standardtherapie getestet wurden, denn immerhin hatten schon zwei Phase-III-Studien hinsichtlich CDAD-Rezidiven Vorteile gezeigt. Wahrscheinlich ist aber mit einer neuen chemischen Substanz weniger zu verdienen als mit einem neuen Biologikum.

Fazit: Diese vom Hersteller finanzierte Studie zur primären Therapie der CDAD hat gezeigt, dass gemeinsam infundierte MAK gegen Toxin A und B (zusätzlich zur Standardtherapie) zwar Rezidive vermindern, den klinischen Verlauf der Infektion insgesamt aber nicht wesentlich verbessern. Statt MAK mit der Standardtherapie zu kombinieren, wäre es wahrscheinlich sinnvoller gewesen, eine Kombination mit Toxinbindern (z.B. Tolevamer) zu prüfen, zumal schon zwei publizierte Phase-III-Studien dies nahe legen und Toxinbinder wahrscheinlich auch kostengünstiger sind als hohe Dosen humanisierter MAK.

Literatur

1. Bartlett, J.G.: Ann. Intern. Med. 2006, **145**, 758.
2. Cloud, J., und Kelly, C.P.: Curr. Opin. Gastroenterol. 2007, **23**, 4.
3. AMB 2006, **41**, 68a.
4. AMB 2007, **41**, 63a.
5. Weiss, K.: Int. J. Antimicrob. Agents 2009, **33**, 4.
6. Kyne, L., et al.: Lancet 2001, **357**, 158.
7. Leav, B.A., et al.: Vaccine 2010, **28**, 965.

8. Lowy, I., et al.: N. Engl. J. Med. 2010, **362**, 197.