DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 57, S. 64DB01; Ausgabe 08 / 2023

Mikrobiom-Präparationen zur Reduktion von Rezidiven von Clostridioides difficile assoziierter Diarrhö

Intestinale Infektionen mit *Clostridioides difficile* (CDI) zählen zu den häufigen nosokomialen Infektionen in Ländern mit hohem Einkommen (vgl. [1]). Für die USA schätzt man eine Inzidenz von 450.000 Infektionen im Jahr [2]. Die Letalität wird mit ca. 5% angeben; berücksichtigt man bei diesen älteren hospitalisierten Patienten mit CDI die Todesfälle aus allen Ursachen, kommt man sogar auf 15% bis 20% [3], [4]. Als pathogenetisch wichtige Faktoren werden zum einen die Zerstörung der kommensalen residenten Darmbakterien (Mikrobiom) angesehen, zum anderen die Induktion von Toxinen in den Bakterien durch die Behandlung der Patienten mit Antibiotika (vgl. [1]). Auch wenn die meisten Patienten mit ersten Episoden einer CDI auf die Therapie ansprechen, entwickeln bis zu 25% ein Rezidiv [1]. Bei Patienten mit Rezidiven oder bei Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv wurde die Stuhltransplantation mit Erfolg eingesetzt (vgl. [5]). Aber neben der aufwändigen Prozedur ist auch die Standardisierung dieses therapeutischen Verfahrens ein Hindernis für den routinemäßigen Einsatz. Inzwischen werden mehrere Präparate aus lebenden und toten Darmbakterien für den Einsatz bei CDI sowie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen getestet. Ein erstes Präparat zur rektalen Verabreichung wurde im November 2022 von der FDA zugelassen [6]. Ein orales Mikrobiom-Präparat aus lebensfähigen, aus Stuhl gewonnenen, gereinigten Firmicutes-Sporen, ER-109 (Vowst™), folgte im April 2023 [7], [8]. Zur Therapie mit einer weiteren oralen Zubereitung (VE303) wurde jetzt eine klinische Studie vorgelegt [9].

Methodik: In diese doppelblinde, plazebokontrollierte Phase-II-Studie, die von Februar 2019 bis September 2021 in den USA und Kanada durchgeführt wurde, wurden 79 Patienten eingeschlossen, die mindestens 18 Jahre alt waren. Sie mussten eine im Labor bestätigte CDI mit einem oder mehreren Rezidiven in den letzten 6 Monaten haben oder eine erste CDI, aber zu einer Risikogruppe gehören. Als eine solche Risikogruppe wurde definiert: Alter > 75 Jahre oder > 65 Jahre mit einem zusätzlichen Risiko, wie zum Beispiel eine CDI, die länger als 6 Monate zurückliegt.

Intervention: Das Präparat VE303 besteht aus 8 gut charakterisierten *Clostridioides*-Stämmen, die zu den Kommensalen gerechnet werden und die keine Toxine produzieren [9]. Die Patienten wurden in 3 Gruppen randomisiert: Hochdosis VE303 ($8{,}0 \times 10^9$ kolonieformende Einheiten = CFU), Niedrigdosis VE303 ($1{,}6 \times 10^9$ CFU) oder Plazebo-Kapseln oral einmal täglich für 14 Tage. Die Therapie mit VE303 wurde nach Abschluss der antibiotischen Behandlung der CDI eingeleitet, die in > 70% aus Vancomycin oral bestand.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit CDI-Rezidiv nach einem von 3 vorher festgelegten Kriterien 8 Wochen nach Therapiebeginn. Die 3 Endpunktkriterien waren:

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

1. Diarrhö vereinbar mit CDI und Toxinnachweis im Stuhl;
2. Diarrhö vereinbar mit CDI und Toxinnachweis im Stuhl, PCR oder Kultur positiv für *difficile*;
3. Diarrhö vereinbar mit CDI plus Bestätigung durch Labornachweis oder Ansprechen auf die gegen CDI gerichtete antibiotische Behandlung.

Ergebnisse: Die Ausgangscharakteristika waren in den 3 Gruppen etwa gleich. In der Hochdosis-Gruppe wurden 29, in der Niedrigdosis-Gruppe 27 und in die Plazebo-Gruppe 22 Patienten eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 63,5 Jahre (24-96 Jahre), 70,5% waren Frauen, und 96,2% waren Weiße. CDI-Rezidive traten innerhalb der 8 Wochen nach der 3. Definition bei 13,8% (4/29) in der Hochdosis-Gruppe, bei 37% (10/27) in der Niedrigdosis-Gruppe und bei 45,5% (10/22) in der Plazebo-Gruppe auf (p = 0,006 für Hochdosis- versus Plazebo-Gruppe). Bei Analyse nach den anderen zwei Endpunkten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Einschränkungen: Die Durchführung der Studie war durch die COVID-19-Pandemie erschwert. Das positive Ergebnis fand sich nur bei einem der drei Endpunkt-Kriterien. In diesem war der Labornachweis des Rezidivs für CDI nicht zwingend, wie es im klinischen Alltag auch häufig geschieht. Es könnten andere Diarrhö-Ursachen, wie beispielsweise eine nosokomiale Norovirus-Infektion, als CDI-Rezidiv eingeschätzt worden sein. Zudem war der überwiegende Teil der Studienteilnehmer weiß, so dass die Ergebnisse möglicherweise nicht auf andere Ethnien übertagbar sind. Eine große Phase-III-Studie wird derzeit begonnen.

Fazit

Bei Erwachsenen mit Rezidiv einer *Clostridioides difficile* assoziierten Diarrhö (CDI) in den letzten 6 Monaten oder Hochrisikopatienten für ein CDI-Rezidiv ist die Nachbehandlung mit einem speziellen, hochdosierten, standardisierten oralen Mikrobiom-Präparat mit einer niedrigeren Rezidivrate assoziiert im Vergleich zu Plazebo. Eine größere Phase-III-Studie ist notwendig, um dieses Ergebnis zu sichern.

Literatur

1. AMB 2017, 51, 65. (Link zur Quelle)
2. Guh, A.Y., et al.: N. Engl. J. Med. 2020, 382, 1320. (Link zur Quelle)
3. Lofgren, E.T., et al.: Epidemiology 2014, 25, 570. (Link zur Quelle)
4. Feuerstadt, P., et al.: Am. J. Gastroenterol. 2014, 109, 1265. (Link zur Quelle)
5. AMB 2013, 47, 14. AMB 2016, 50, 23. AMB 2017, 51, 13. (Link zur Quelle)
6. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-fecal-microbiota-product (Link zur Quelle)
7. Feuerstadt, P., et al. (ECOSPOR III = SER-109 Versus Placebo in the Treatment of Adults With Recurrent Clostridium Difficile Infection): N. Engl. J. Med. 2022, 386, 220. (Link zur Quelle)
8. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-orally-administered-fecal-microbiota-product-prevention-recurrence-clostridioides (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

9. Louie, T. et al. (CONSORTIUM = Phase 2 Study of VE303 for Prevention of Recurrent Clostridium Difficile Infection): JAMA 2023, 329, 1356. (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.