

Und anderswo ...?

Antoine de Torrenté

Rezidivierende Clostridium-difficile-Infektionen: neue Waffe?

Fragestellung

In den entwickelten Ländern sind Clostridium-difficile-Infektionen die häufigste Ursache für Diarrhoe bei hospitalisierten Patienten. Trotz Antibiotikatherapie erleiden 35% der Erkrankten ein Rezidiv, die rekurrenten Infektionen sind schwerer zu behandeln, haben eine schlechtere Prognose und führen in 50–60% der Fälle zu weiteren Rezidiven. Passive oder aktive Immunisierungen gegen die Toxine A und B von C. difficile schützen im Tierversuch vor Infektionen. Auch beim Menschen ist der Antikörpertiter gegen diese Toxine mit dem Schutz vor C.-difficile-Infektionen korreliert. Actoxumab (Ax.) und Bezlotoxumab (Bx.) sind humanisierte Antikörper, welche die Toxine A bzw. B neutralisieren. Welche Wirkung haben Ax. und Bx. gegen rezidivierende C.-difficile-Infektionen?

Methode

Es wurden zwei randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien (MODIFY I und II) in 30 Ländern durchgeführt. Die Patienten mit einer Erst- oder rezidivierenden Infektion wurden 10–14 Tage lang mit Antibiotika (Me-

tronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin) behandelt, im Verhältnis von 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Einzeldosis Bx. (n=781), einmalig eine Kombination aus Bx. + Ax. (773), eine Einzeldosis Ax. (n=232, in MODIFY II wurde die Einzeldosis Ax. aufgrund fehlender Wirksamkeit nicht evaluiert) oder Plazebo (n=773). Die Gabe einer Einzeldosis ist durch die lange Halbwertszeit der Antikörper von ca. 19 Tagen bedingt. Bis Tag 80–90 hielten die Patienten täglich die Zahl ihrer ungeformten Stühle fest. Primärer Endpunkt war ein Infektionsrezidiv nach Studieneinschluss.

Resultate

In beiden Studien war die Infektionsrezidivrate unter Bx. allein signifikant geringer als unter Plazebo: 17 vs. 28% (MODIFY I) und 16 vs. 26% (MODIFY II), $p < 0,001$ für beide Studien. Diese Zahlen sind in etwa mit denen der Kombinationsbehandlung vergleichbar. Die zusätzliche Gabe von Ax. verbesserte die Resultate nicht. Die Wirkung von Bx. hält in jedem Fall 12 Wochen an. Die NNT, um ein Infektionsrezidiv zu verhindern, beträgt 10 und bei Patienten >65 Jahren sogar 6.

Probleme

Die Forscher wurden nicht über die Antibiotikabehandlungen informiert. Der Zeitraum

zwischen Infektion und Antikörperinjektion war nicht standardisiert, wodurch es schwierig ist, die Antikörperwirkung in Bezug auf die Infektionsdauer zu beurteilen. Auch die Schwere der Infektion ist schwer einzuschätzen, da 90% der Patienten zum Zeitpunkt der Antikörperinjektion antibiotisch behandelt wurden.

Kommentar

Die Studie liefert eine teilweise, jedoch wichtige Antwort auf ein kompliziertes Problem. C.-difficile-Infektionen kosten die Spitäler viel Energie: Isolierung der Patienten, Stress für das Personal, zusätzliche Ausgaben... Die Behandlung wurde gut vertragen, die sofortigen und späteren Nebenwirkungen (4 Wochen nach der Injektion) waren in beiden Gruppen identisch und traten hauptsächlich in Form von Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen auf. Eine Studie, welche die Wirksamkeit von Bx. mit der einer Fäkaltransplantation vergleicht, wäre von Interesse, wird jedoch eventuell nicht stattfinden, da die Antikörperinjektion sehr viel einfacher und attraktiver erscheint. Bleibt nur noch der Preis...

Wilcox MH, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:305–17. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602615>

Vogelgrippe: neue Gefahr?

Ca. 40 Länder haben neue Vogelgrippe-Epidemien bei Wildvögeln und Hausgeflügel mitgeteilt. Das verantwortliche Virus H5N8 ist quasi nicht auf den Menschen übertragbar. In China wurde jedoch ein neuer Stamm entdeckt: das Virus H7N9. Seit September 2016 wurde von 120 Fällen bei Menschen mit $\frac{1}{3}$ Todesfällen berichtet. Das CDC (Center for Disease Control) hat Chinareisende gewarnt, Märkte und Geflügelfarmen zu meiden und Hühnerfleisch gut durchzuerhitzen. Es wird wohl nie aufhören!

Chan M. *World Health Organization.*

Posted 01/23/2017. <http://www.who.int/dg/speeches/2017/140-executive-board/en/>

Chronische idiopathische Obstipation: neue Behandlung

Die FDA hat Plecanatid zur Behandlung bei chronischer idiopathischer Obstipation zugelassen. Der Wirkstoff ist ein Guanylatcyclo-lase-C-Agonist, der die intestinale Flüssigkeitssekretion erhöht. Das Medikament ist sehr

stark, da es zu Diarrhoe führen kann. Bei Kindern ist es aufgrund des Dehydrierungsrisikos kontraindiziert. Unter Einhaltung der Vorsichtsmassnahmen bei der Anwendung (nicht bei Darmverschluss anzuwenden) scheint dies ein echter Fortschritt zu sein.

FDA *Food and Drug Administration, News and Events.* Posted 01/19/2017.

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm537725.htm>

Krebs: besorgniserregende regionale Zahlen

Ogleich die krebsbedingte Mortalitätsrate in den letzten 30 Jahren in den USA gesunken ist, sind bestimmte lokale Unterschiede geradezu unglaublich. (1.) Ein kleines «County» in Colorado hat die geringste Sterberate des gesamten Landes: 74/100 000, wobei die Gesamtrate 192/100 000 beträgt. (2.) Ein County in Florida hat mit 503/100 000 die höchste, d.h. eine um das 7-Fache erhöhte Sterberate. (3.) Im Süden und in den Appalachen gibt es Brustkrebs-

hochburgen. (4.) Die leberkrebsbedingte Mortalität ist um 88% gestiegen.

Natürlich wäre es faszinierend, die Gründe für diese Unterschiede zu kennen. Ferner bestätigt dies die Wichtigkeit von Tumorregistern, aus denen man eventuell einige Antworten ableiten könnte.

Mokdad AH, et al. *JAMA.* 2017;317(4):388–406.

Gebärmutterhalskrebs: höhere Mortalität als gedacht

Die Gebärmutterhalskrebs-bedingte standardisierte Mortalitätsrate beträgt 10/100 000 bei afroamerikanischen und 4,7/100 000 bei kaukasischen Patientinnen. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Impfung gegen Papillomaviren bei jungen Frauen sowie des Screenings, auch bei Frauen oberhalb des Impfaltes.

Beavis AL, et al. *Cancer.* 2017;123(6):1044–50. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.30507/abstract;jsessionid=32AE2FA4204C839A9C49B428BE422D51_f03103