

Management & Krankenhaus

Zeitung für Entscheider im Gesundheitswesen

GIT VERLAG
A Wiley Brand

Infektionen mit *Clostridium difficile*

Infektionen mit *Clostridium difficile* (CDI) nehmen zu und treten immer öfter auch außerhalb von Krankenhäusern auf. Besonders bei immunsupprimierten und älteren Patienten kommt es vielfach zu Rezidiven.

Jürgen Setton, Chemnitz

Auf einem Symposium zum „Management infektiöser Durchfallerkrankungen“ beim diesjährigen DGIM-Kongress in Mannheim attestierte Prof. Ahmed Madisch, Hannover, der Substanz Fidaxomicin (Dificlor) einen signifikanten Wirksamkeitsvorteil gegenüber Vancomycin bezogen auf die anhaltende Heilungsrate.

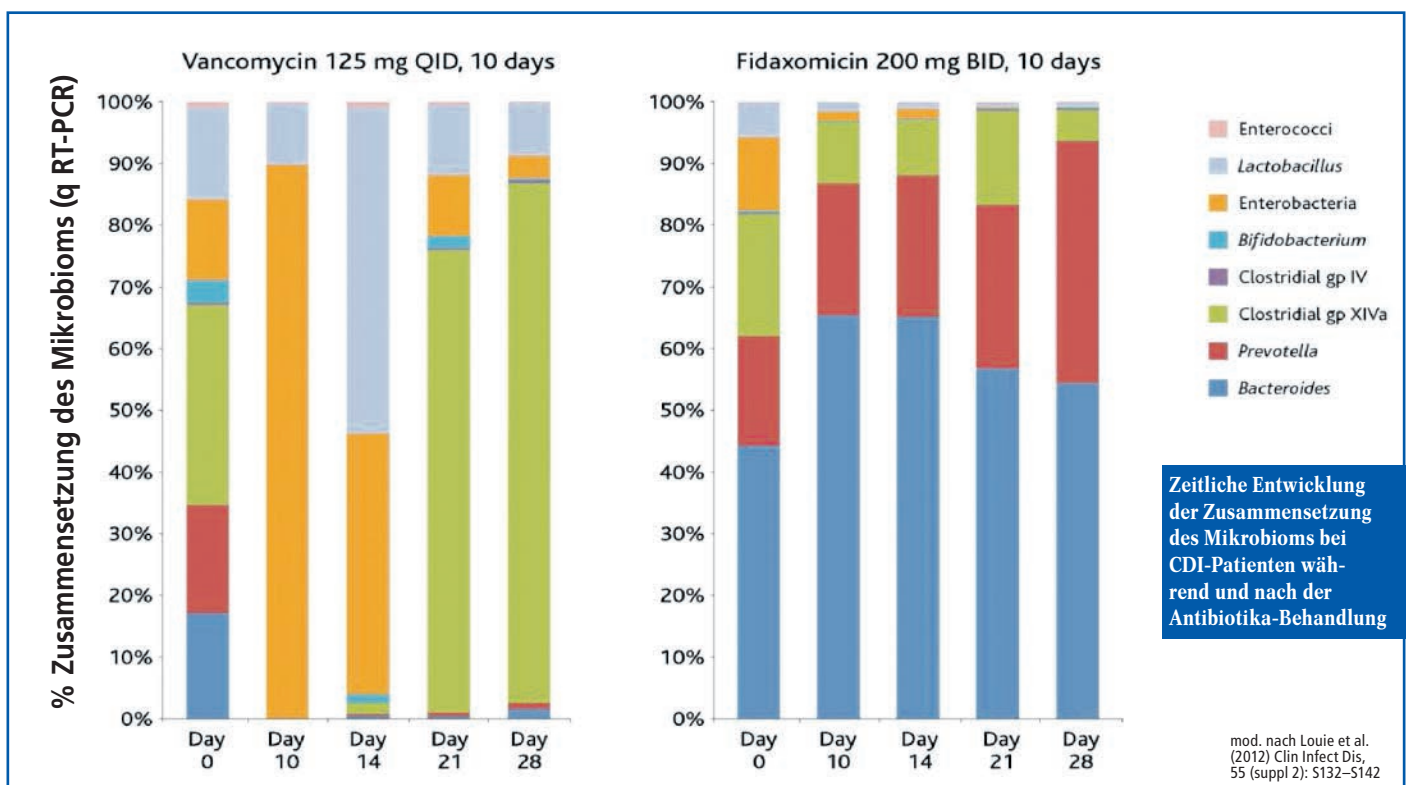
CDI nehmen zu

In Europa und den USA sind CDI inzwischen doppelt so häufig wie Infektionen mit MRSA-Stämmen. Besonders in Hospitälern und Pflegeeinrichtungen werden CDI zu einem wachsenden Problem. In deutschen Krankenhäusern werden schätzungsweise 100.000 CDI-Behandlungen pro Jahr durchge-

führt. Zunehmend werden auch niedergelassene Ärzte mit CDI konfrontiert.

Die Symptome einer CDI unterscheiden sich je nach Schweregrad der Erkrankung. Typisch sind akut wässrige Durchfälle und abdominelle Krämpfe, teilweise tritt Fieber auf, und Entzündungsparameter wie Leukozytose oder CRP-Erhöhung sind nachweisbar.

Je länger ein Patient im Krankenhaus bleibt, umso höher ist sein Risiko, eine CDI zu erleiden. Dabei treten die Infektionen besonders bei älteren oder immunsupprimierten Patienten auf. Der Einsatz von Breitband-Antibiotika oder eine längerfristige Antibiotika-Gabe mit Beeinträchtigung der intestinalen Flora ist ein schwerwiegender Risikofaktor. Auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erleiden häufiger eine CDI. Mit einer CDI ist



Einsatzmöglichkeiten von Fidaxomicin in der Primärtherapie

Ausblick von Prof. Ahmed Madisch auf dem DGIM

- bei älteren, multimorbiden Patienten,
- bei Tumorerkrankungen,
- bei Niereninsuffizienz,
- bei Patienten auf Intensivstationen,
- bei fortgesetzter Antibiose.

Zu erwarten sind schnelles klinisches Ansprechen, frühe Entlassung aus der Klinik oder Aufhebung der Isolierung.

Risikofaktoren für Clostridium difficile-Infektionen

- Breitspektrum-Antibiotika
- Fortgeschrittenes Alter
- Schwere Grunderkrankungen
- Aufenthalt im Krankenhaus / Pflegeheim
- Nasogastrale Sonde
- Protonenpumpenhemmer

eine große Belastung für den individuellen Patienten verbunden, aber es entstehen auch enorme Kosten für das Gesundheitssystem.

Spezifische Bakterizidie mit Schonung der Darmflora

Fidaxomicin ist ein orales, makrozyklisches Antibiotikum, das speziell zur Behandlung von CDI entwickelt wurde. Es inhibiert die bakterielle RNA-Polymerase. Dies führt zur Hemmung der Sporen- und Toxinbildung sowie zur Apoptose von *C. diff.*-Zellen. Durch das sehr spezifische Wirkspektrum von Fidaxomicin bleibt die Darmflora weitgehend erhalten, sodass sie sich bereits unter der Therapie regenerieren kann.

In der EU ist Fidaxomicin seit Dezember 2011 zur Behandlung von Infektionen mit *C. diff.* bei Erwachsenen zugelassen. Das Medikament wird über zehn Tage zweimal täglich in einer Dosis von je 200 mg verabreicht. Die orale Verabreichung des Makrozyklins führt bei nur geringer systemischer Resorption zu hoher Wirkstoffkonzentration im Darm.

Seine Vorteile machen Fidaxomicin besonders geeignet für schwer kranke, multimorbide und ältere Patienten mit *C.-diff.*-Infektionen. Und aktuelle Daten zeigen überdies, dass Fidaxomicin wegen reduzierter Rezidive und verbesserter, anhaltender Heilungsraten im Vergleich zu Vancomycin und Metronidazol auch Kosten im Gesundheitswesen reduziert.

Wirksamkeit in Phase-III-Studien belegt

Fidaxomicin erzielte bereits in den Zulassungsstudien im Vergleich zu oral verabreichtem

Vancomycin signifikant höhere Raten einer anhaltenden Heilung (klinische Heilung ohne Rückfall in den folgenden 30 Tagen nach Therapieende). Wirksamkeit und Sicherheit von Fidaxomicin in der Behandlung von Patienten mit CDI wurden in zwei Phase-III-Zulassungsstudien bestätigt. Bezüglich der klinischen Heilungsrate, dem primären Endpunkt der Studien, war Fidaxomicin gegenüber Vancomycin nicht unterlegen. Die Rezidivraten konnten durch Fidaxomicin signifikant um 46% im relativen Vergleich zu Vancomycin reduziert werden, sodass sich auch die anhaltende Heilungsrate unter Fidaxomicin signifikant verbesserte. Das Sicherheitsprofil beider Substanzen war in den Studien vergleichbar gut.

AMNOG: Beträchtlicher Zusatznutzen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bescheinigte Fidaxomicin aufgrund seiner positiven Studiendaten einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Behandlung von Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen einer Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhoe.

DGVS- und ESCMID-Leitlinien befürworten Fidaxomicin

Die DGVS hat gemeinsam mit DGIM, DGHM, DGI, DGKH, DGP, DTG, RKI und der PEG im Februar dieses Jahres die S2k-Leitlinie „Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple“ herausgegeben, in der es auch um die Therapie von *C.-diff.*-Infektionen geht. Demnach, so Madisch beim DGIM-Kongress,

können leichte Fälle zwar mit Metronidazol 3 x 500 mg oral für 10 bis 14 Tage und schwere Verläufe mit Vancomycin 4 x 125 mg für 10 Tage behandelt werden. Unter beiden Substanzen komme es jedoch in bis zu 25% der Fälle zu einem Rezidiv.

Mit Fidaxomicin (Difclir) stehe das erste Makrozyklin-Antibiotikum zur Verfügung, das selektiv bakterizid gegen *C. diff.* wirkt und somit neben der hohen Wirksamkeit im Gegensatz zu Vancomycin nur einen minimalen Einfluss auf die natürliche Darmflora ausübt.

Auch die ESCMID empfiehlt in ihren Leitlinien zur Behandlung der CDI die Gabe von Fidaxomicin zur Behandlung aller an CDI Erkrankten, die sich für eine orale Antibiotikagabe eignen. Laut ESCMID-Leitlinie kann bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko und zusätzlichen Risikofaktoren für Komplikationen wie Immunsuppression oder Komorbidität Fidaxomicin bereits in der Primärtherapie eingesetzt werden.

Quelle: 121. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM). Symposium und Meet the Expert „Management infektiöser Durchfallerkrankungen“ am 19. April 2015 in Mannheim. Veranstalter: Astellas Pharma.