

Internist 2016 · 57:1182–1190
DOI 10.1007/s00108-016-0149-0
Online publiziert: 31. Oktober 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Redaktion
H. Haller, Hannover



A. Stallmach

Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie), Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, Deutschland

Clostridium-difficile-Infektion

Was ist gesichert in der Therapie?

Clostridium difficile (*C. difficile*) ist ein obligat anaerob wachsendes, grampositives Stäbchenbakterium, das bei bis zu 80 % der Kleinkinder und 1–3 % der gesunden Bevölkerung zur normalen Darmflora gehört [14]. *C. difficile* bildet aerotolerante Sporen, die eine Resistenz gegen physikalische Einflüsse wie Wärme und Austrocknung sowie gegen eine Reihe chemischer Substanzen einschließlich vieler Desinfektionsmittel besitzen. Menschen dienen dem Bakterium als natürliches Reservoir. Es wird leicht fäkal-oral übertragen, durch Ingestion der Sporen, die überall und insbesondere im Krankenhausbereich vorkommen. Aus diesem Grund kommt es relativ schnell zu einem Anstieg der Kolonisationsrate auf etwa 20–40 %, wobei aber der überwiegende Teil der Patienten asymptomatisch bleibt [2]. Folgerichtig ist die Infektion mit *C. difficile* als Hauptursache für nosokomiale gastrointestinale Infektionen in industrialisierten Ländern zu verstehen.

» Auch im ambulanten Bereich werden *C.-difficile*-Infektionen immer häufiger beobachtet

C. difficile wurde Ende der 1970er-Jahre als Erreger von Durchfallerkrankungen im Zusammenhang mit Antibiotikabehandlungen identifiziert [3]. Ein hypervirulenter Stamm, NAP1/BI/027, der sich durch die Produktion eines binären Toxins, ein erhöhtes Sporulationsvermögen sowie durch eine vielfach höhere Toxin-A- und Toxin-B-Freisetzung auszeichnet, breitet sich seit dem Jahr 2000 über Nordamerika und Europa aus. Er wird unter anderem für die zunehmende Inzidenz,

schwere therapierefraktäre Krankheitsverläufe und häufige Rezidive einer *C.-difficile*-Infektion (CDI) verantwortlich gemacht.

Bei hospitalisierten Patienten stieg die Inzidenz der CDI in Deutschland von 2002 bis 2006 von 1,7–3,8 auf 14,8 Fälle pro 100.000 stationäre Patienten [30]. Die zunehmende Häufigkeit betrifft aber längst nicht mehr nur hospitalisierte Patienten. Insgesamt werden mehr als 80 % der jährlich in der deutschen Humanmedizin verwendeten Antibiotika im ambulanten Sektor eingesetzt; logischerweise werden auch im ambulanten Bereich CDI immer häufiger beobachtet. Zusammengefasst kann konstatiert werden, dass ein Drittel aller CDI im ambulanten Bereich auftreten, die übrigen zwei Drittel verteilen sich gleichermaßen auf Infektionen bei Patienten im Krankenhaus, in Pflegeheimen und in anderen Einrichtungen des Gesundheitssystems, z. B. Rehabilitationskliniken [25]. Meist sind ältere Menschen betroffen; so ist die Inzidenz bei den über 65-Jährigen 10-mal höher als bei jüngeren Menschen [33]. Die US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) bewerten *C. difficile* als eine der drei wichtigsten Bedrohungen im Gesundheitssystem und gehen von 430.000 Infektionen mit 29.000 Todesfällen pro Jahr aus [25]. Die CDI-assoziierte erhöhte Morbidität führt zu einer verlängerten stationären Behandlungsdauer und einem erheblichen Mehraufwand im Hygienemanagement. Notwendig sind beispielsweise eine Einzelzimmerunterbringung oder Reinigungsmaßnahmen bei Kontamination von Flächen und Personal mit Sporen. Hieraus resultiert eine deutliche Steigerung der Behandlungskosten im Kran-

kenhaus, pro Behandlungsfall fallen etwa 7200 € an [28].

Pathogenese

Toxinproduktion und Permeabilitätssteigerung

Nach fäkal-oraler Aufnahme der Sporen reifen diese im Intestinum zu vegetativen Formen. Diese infiltrieren die Muzinschicht auf den Enterozyten und adhären an der Oberfläche. Mit der Adhärenz nehmen die Bakterien die Toxinproduktion auf. Das Enterotoxin A (TcdA) und das Zytotoxin B (TcdB) sind die zentralen Virulenzfaktoren von *C. difficile* [24]; diese werden während der logarithmischen Wachstums- und Plateauphase freigesetzt. Die Toxine inaktivieren GTPasen aus den Rho- und Ras-Familien und führen über Störungen des Aktinzytoskeletts zu gestörter Zellteilung und Apoptose [21]. Dieser Prozess zerstört die epitheliale Barriere mit konsekutiver Permeabilitätsstörung und Translokation kommensaler und ggf. auch pathogener Bakterien in die Lamina propria. Durch Freisetzung proinflammatorischer Zytokine kommt es zur Einwanderung weiterer inflammatorischer Zellen. Von zentraler Bedeutung für die Pathogenese der CDI sind Neutrophile. Sie werden beispielsweise in den pseudomembranösen Läsionen nachgewiesen (Abb. 1).

Dysbiose

Der wichtigste Faktor in der Pathogenese der CDI ist die Störung des intestinalen Mikrobioms, die sogenannte Dysbiose. Unter physiologischen Bedingungen vermittelt die physiologische Mikrobiota

Hier steht eine Anzeige.



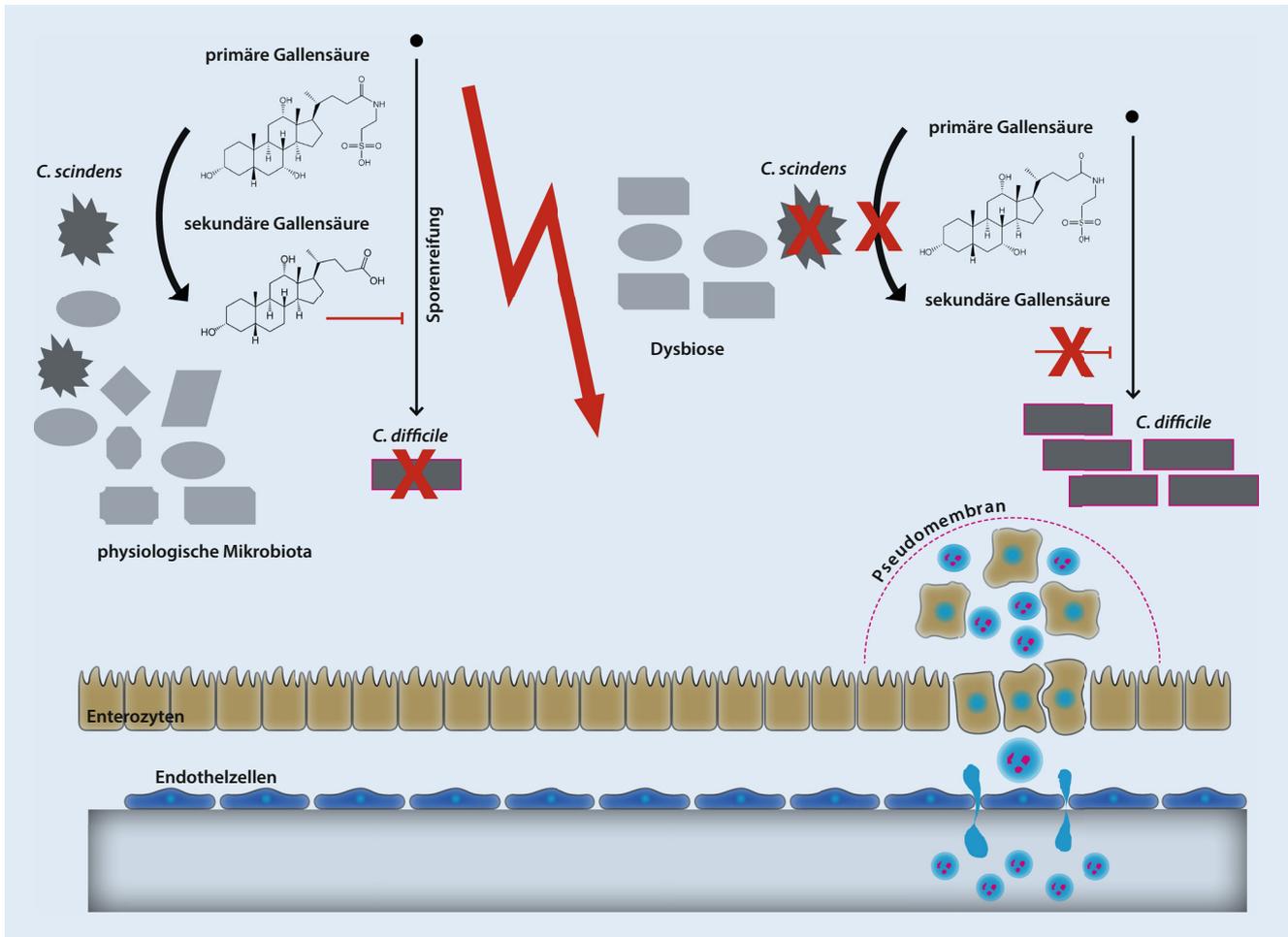


Abb. 1 ▲ Pathogenese der *Clostridium-difficile*-Infektion. Unter physiologischen Bedingungen wird durch Metaboliten der Mikrobiota, insbesondere durch sekundäre Gallensäuren, die Reifung von Sporen zu vitalen *C.-difficile*-Bakterien inhibiert. Eine antibiotikainduzierte Dysbiose beeinflusst diese Interaktionen negativ; es kommt zur „Überwucherung“ mit toxischen *C. difficile*. Aus der Toxinproduktion resultiert eine Permeabilitätssteigerung im Sinne einer inflammatorischen Diarrhö. Es kommt zur Translokation von Pathogenen mit daraus folgender Diapedese von Granulozyten aus den Kapillaren in die Mukosa. Nekrotische Enterozyten und Granulozyten bilden die sogenannten „Pseudomembranen“

eine kompetitive Kolonisationsresistenz gegen toxische *C.-difficile*-Stämme. Seit langer Zeit ist bekannt, dass aus der Kolonisation durch nichttoxische *C. difficile*-Stämme eine Protektion gegen die Infektion mit toxischen *C.-difficile*-Erregern resultiert [32]. Stärker als über rein physikalische Phänomene wie „Kolonisationsplatz“ oder „Adhärenznischen“ nimmt die physiologische Flora über ihren Metabolismus durch Stoffwechselprodukte Einfluss auf die Suszeptibilität für toxische *C.-difficile*-Stämme. Primäre Gallensäuren wie Taurocholat sind bei der Reifung von Sporen in vegetative Formen von großer Bedeutung, während sekundäre Gallensäuren wie die Chenodesoxycholsäure inhibitorisch wirken [40].

Durch eine Antibiotikatherapie kommt es zu Veränderungen des physiologischen Mikrobioms mit daraus folgenden reduzierten Konzentrationen inhibitorischer sekundärer Gallensäuren. Gegenteilig kann die Konzentrationserhöhung sekundärer Gallensäuren durch die Gabe eines „Bakteriencocktails“ mit *Clostridium scindens* im Tierexperiment protektiv gegen CDI wirken [5].

Veränderungen im darmassoziierten Immunsystem

Neben der Dysbiose besitzt das darmassoziierte Immunsystem in der Pathogenese der CDI eine wichtige Bedeutung. Das Immunsystem agiert im Sinne ei-

nes „zweischneidigen Schwerts“ mit einer protektiven oder aber auch destruktiv-inflammatorischen Dominanz.

Innerhalb von 24 bis 48 h nach Ingestion von *C.-difficile*-Sporen und bereits 1 h nach Exposition der Mukosa mit Toxinen kommt es zu einer starken Infiltration mit neutrophilen Granulozyten [17]. Die zentrale protektive Bedeutung der Neutrophilen zeigen tierexperimentelle und klinische Befunde. So führt die experimentelle Applikation eines Antikörpers gegen Gr-1, der die Reifung von Leukozyten im Knochenmark hemmt, zu einer erhöhten Mortalität *C.-difficile*-infizierter Mäuse [19]. Neutropenische Patienten (bei hämatologischer Grunderkrankung oder nach allogener Stamm-

zelltransplantation) weisen eine erhöhte Inzidenz bzw. Rezidivrate für CDI auf [18, 29]. Insgesamt sind somit Neutrophile wichtig für die Begrenzung der Erkrankung; es gibt aber auch Befunde, dass Neutrophile zur Aggravierung des inflammatorischen Schadens beitragen. So reduziert die Ablation von Leukozyten durch einen Antikörper gegen das Leukozytenadhäsionsmolekül CD18 die Toxin-A-induzierte Inflammation im Kolon. Andererseits ist eine systemische Leukozytose ein negativer Prädiktor für den Verlauf (s. unten) und geht mit einer erhöhten 30-Tages-Mortalität einher [39].

Neben Neutrophilen können auch andere lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems über ihre Interferon- γ -Produktion die CDI-bedingte Mortalität begrenzen. Die Bedeutung von Zytokinen im Gleichgewicht zwischen Nutzen und Schaden zeigt sich auch darin, dass ein bei einzelnen Patienten vorliegender genetischer Polymorphismus, der zu einer verstärkten Interleukin-8-Expression führt, mit einer erhöhten Rezidivrate der CDI verknüpft ist [13]. Das weist auf den hohen Stellenwert der überschießenden Inflammation in Bezug auf schwere bzw. rezidivierende Verläufe hin.

In der Zusammenfassung besitzen inflammatorische Zellen eine zentrale Rolle in der Regulation der immunologischen Antwort gegen *C. difficile*. In das Kolon einwandernde Neutrophile vermitteln initial über Phagozytose und Sekretion bakterizider Mediatoren eine Protektion. Verschiebt sich das Verhältnis zugunsten einer überschießenden destruktiven Inflammation gegen *C. difficile* und andere mikrobielle Pathogene resultieren ausgeprägte Gewebeschäden und persistierende Verläufe.

Falldefinitionen

Das Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin hat im Mai 2016 neue Falldefinitionen zur Verfügung gestellt [35], die das Management der CDI verändern und die deshalb hier im Detail dargestellt werden. So wird eine ambulant erworbene CDI durch folgende Kriterien definiert:

Internist 2016 · 57:1182–1190 DOI 10.1007/s00108-016-0149-0
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

A. Stallmach

Clostridium-difficile-Infektion. Was ist gesichert in der Therapie?

Zusammenfassung

Clostridium difficile (*C. difficile*) ist in seiner Sporenform umweltresistent, wird fäkal-oral übertragen und ist bei 1–3 % der gesunden Bevölkerung nachzuweisen. Die durch *C. difficile* verursachten Krankheitsbilder reichen von der unkomplizierten Diarrhö bis hin zum toxischen Megakolon. Die Inzidenz, die Rezidivhäufigkeit, aber auch die Mortalität der *C. difficile*-Infektionen (CDI) haben in den letzten Dekaden deutlich zugenommen. Der wichtigste Risikofaktor ist eine antibiotische Therapie bei älteren Patienten und Patienten mit schweren Komorbiditäten. Mit dem Nachweis der *C. difficile*-spezifischen Glutamat-Dehydrogenase (GDH), die sowohl von toxischen als auch von nichttoxischen Stämmen produziert wird, ist ein Screening-Test etabliert. Bestätigt wird die CDI durch Nachweis der Toxine in einer frischen, breiig-flüssigen Stuhlprobe mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion oder eines enzymgekoppelten Immunadsorptionstests. Mit Nachweis der CDI sollte eine laufende antibiotische Therapie beendet werden. Für die Therapie

milder Verläufe wird Metronidazol empfohlen, bei schwerer Krankheitsausprägung Vancomycin. Im Falle eines Rezidivs (10–25 % der Patienten) sollte die Behandlung mit Vancomycin oder Fidaxomicin erfolgen. Eine Therapieoption bei mehreren Rezidiven ist der fäkale Mikrobiomtransfer (FMT). Die Heilungsrate nach FMT liegt bei etwa 80 %. Problematisch bleibt die Behandlung der schweren, komplizierten CDI mit einem drohenden toxischen Megakolon. Der Evidenzgrad für eine medikamentöse Therapie in dieser Situation ist niedrig; die Wertigkeit von Metronidazol i. v. als additive Therapie ist umstritten. Tigecyclin i. v. ist eine alternative Option. Bei Patienten mit einem toxischen Megakolon oder einem akuten Abdomen muss eine operative Versorgung diskutiert werden.

Schlüsselwörter

Infektiöse Gastroenteritis · Nosokomiale Infektion · Diarrhö · Toxisches Megakolon · Glutamat-Dehydrogenase

Clostridium difficile infection. What is currently available for treatment?

Abstract

Clostridium difficile (*C. difficile*) is an anaerobic, Gram-positive, spore-forming, toxin-secreting bacillus. It is transmitted via a fecal-oral route and can be found in 1–3 % of the healthy population. Symptoms caused by *C. difficile* range from uncomplicated diarrhea to a toxic megacolon. The incidence, frequency of recurrence, and mortality rate of *C. difficile* infections (CDIs) have increased significantly over the past few decades. The most important risk factor is antibiotic treatment in elderly patients and patients with severe comorbidities. There is a screening test available to detect *C. difficile*-specific glutamate dehydrogenase (GDH), which is produced by both toxigenic and non-toxicogenic strains. To confirm CDIs, it is necessary to test for toxins in a fresh, liquid stool sample via polymerase chain reaction or an enzyme-coupled immune adsorption test. If CDIs are diagnosed, then ongoing antibiotic treatment should be ended. Metronidazole is

used to treat mild cases, and vancomycin is recommended for severe cases. Vancomycin or fidaxomicin should be used to treat recurrences (10–25 % of patients). In cases with several recurrences, a treatment option is fecal microbiome transfer (FMT). The cure rate following FMT is approximately 80 %. The treatment of severe and complicated CDI with a threatening toxic megacolon remains problematic. The degree of evidence of medicated treatment in this situation is low; the significance of metronidazole i. v. as an additional therapeutic measure is controversial. Tigecycline i. v. is an alternative option. Surgical treatment must be considered in patients with a toxic megacolon or an acute abdomen.

Keywords

Gastroenteritis, infectious · Hospital-acquired infection · Diarrhea · Toxic megacolon · Glutamate dehydrogenase

Tab. 1 Vor- und Nachteile verschiedener diagnostischer Verfahren zum Nachweis einer *Clostridium-difficile*-Infektion

Nachweisverfahren	Vorteile	Nachteile
Glutamat-Dehydrogenase	Schnell, sensitiv, als „bedside test“ verfügbar	Nicht spezifisch für toxische <i>C. difficile</i> -Stämme
„Enzym-linked immunosorbent assay“	In der Regel gute Sensitivität, hohe Spezifität	Große Empfindlichkeit der Probe bezüglich Transportbedingungen
Polymerase-Kettenreaktion	Hohe Spezifität	(Zu hohe Sensitivität) Mit Nachweis klinisch nicht relevanter Infektionen?
Kultur	Goldstandard	Zeitaufwendig, kostenintensiv

- Symptombeginn vor oder am Tag der stationären Aufnahme oder am darauf folgenden Tag
- Kein Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung innerhalb der 12 Wochen vor Symptombeginn

Wichtig ist die Unterscheidung der leichten von der schweren CDI. Auch hierzu sind neue Kriterien vorgelegt worden, die besser als die alten Kriterien die Probleme des Alltags abbilden. Ein klinisch schwerer Verlauf der CDI liegt vor, wenn

- der Erkrankte zur Behandlung einer ambulant erworbenen CDI in eine medizinische Einrichtung aufgenommen wird,
- der Erkrankte zur Behandlung der CDI oder ihrer Komplikationen auf eine Intensivstation verlegt wird,
- ein chirurgischer Eingriff, z. B. eine Kolektomie, aufgrund eines Megakolons, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis erfolgt oder
- der Erkrankte innerhalb von 30 Tagen nach der Feststellung der CDI verstirbt und die Infektion als direkte Todesursache oder als zum Tode beitragende Erkrankung gewertet wird.

Bezüglich der Definitionen eines Rückfalls nimmt das RKI wie folgt Stellung: Grundsätzlich ist zwischen einem Therapieversagen bei der ersten CDI und einer erneuten Infektion z. B. mit einem anderen Stamm zu differenzieren. Die Sporenbildung von *C. difficile* trägt dabei wesentlich zum Therapieversagen bzw. zum frühzeitigen Rückfall bei. Das RKI klassifiziert wie folgt:

- Zwei CDI-Episoden bei einem Patienten werden als *verschiedene*

Ereignisse angesehen, wenn zwischen dem Sistieren der Symptome und dem erneuten Auftreten mehr als 2 Monate verstrichen sind.

- Eine Episode, die innerhalb von 2 Monaten gegenüber einer früheren Episode auftritt (Rückkehr der Symptome weniger als 2 Monate nach Besserung des klinischen Bildes), wird als ein *Rückfall der anfänglichen Erkrankung* angesehen.
- Von einer zweiten Episode sollte gesprochen werden, wenn zwischen Ende und Neuauftreten der Symptome mindestens 1 Woche gelegen hat.
- Einschränkend muss betont werden, dass ein Rückfall entweder durch ein Rezidiv mit dem gleichen Stamm oder durch eine Reinfektion mit einem anderen Stamm verursacht werden kann. In der Praxis ist es nicht möglich, zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu unterscheiden, sodass der Begriff „Rückfall“ für die Bezeichnung beider Ereignisse benutzt werden soll.

Wenn auch die Differenzierung an mancher Stelle etwas arbiträr erscheint, ist eine konsequente Verwendung dieser Nomenklatur hilfreich, um bessere epidemiologische Daten zur CDI in Deutschland zu erhalten.

Diagnostik

Bei Verdacht auf eine CDI sollte frühzeitig der Nachweis von *C. difficile* geführt werden, um rasch eine spezifische Therapie einleiten zu können. In der Regel reicht *eine* breiig-flüssige Stuhlprobe aus; eine Diagnostik an geformtem

Stuhl ist nicht indiziert. In besonderen Situationen, z. B. bei Ileus, können Rektalabstriche eingesetzt werden. Ein allgemein akzeptierter diagnostischer Algorithmus existiert nicht. Grundsätzlich ist zwischen einem ein- oder mehrstufigen Vorgehen zu unterscheiden. Als erster Test bietet sich der Glutamat-Dehydrogenase(GDH)-Nachweis im Stuhl an. Die GDH ist das „common antigen“ von *C. difficile* und kann sowohl bei toxischen als auch bei nichttoxischen Stämmen nachgewiesen werden. Der GDH-Nachweis ist aufgrund seiner Sensitivität bei niedriger Spezifität in mehrstufigen Diagnosealgorithmen ein kostengünstiger und „schneller“ Suchtest [6].

» Ein allgemein akzeptierter diagnostischer Algorithmus existiert nicht

Da die GDH in toxischen wie auch nichttoxischen Stämmen vorliegt, ist eine Bestätigung notwendig. Hierzu dient der Toxinnachweis per „enzym-linked immunosorbent assay“ als antikörperbasiertes Nachweisverfahren, der Nachweis toxiocodierender Gensequenzen per Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder der Zytotoxizitätsnachweis in der Zellkultur. Auch diese sogenannten Bestätigungstests haben Vor- und Nachteile (Tab. 1). Problematisch erscheint die Überdiagnostik aufgrund eines alleinigen GDH-Nachweises bzw. aufgrund der PCR-basierten Diagnostik. So sind schwerere Verläufe bei einer CDI bekannt, die aufgrund antikörperbasierter Toxinnachweise [37] bzw. basierend auf Kulturbefunden diagnostiziert wurden [34].

Ein zweistufiges Vorgehen wird von der Europäischen Gesellschaft für Klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten (ESCMID) favorisiert [8]. Alternativ hierzu kann in einer einstufigen Diagnostik direkt ein molekularbiologischer Nachweis toxinbildender Stämme geführt werden; dieses Vorgehen wird in der amerikanischen Leitlinie zur CDI-Diagnostik favorisiert [41]. Wichtig ist, dass die Ergebnisse der Diagnostik schnell verfügbar sind. Lagerungszeiten oder lange Transportwege, z. B. zu

Infobox 1 Prädiktoren einer schweren *Clostridium-difficile*-Infektion

- Leukozytose (>15.000/ μ l)
- Hypalbuminämie (<30 g/l)
- Kreatininanstieg >50 %
- Laktaterhöhung \geq 5 mmol/l
- Alter >65 Jahre
- Signifikante Komorbidität (z. B. Niereninsuffizienz, Immunsuppression)

auswärtigen Zentrallaboratorien, sind unbedingt zu vermeiden.

Therapie

In der Therapie der CDI ist eine frühzeitige Stratifizierung des Schweregrads notwendig. Grundsätzlich sollte zwischen einer

- milden,
- schweren und
- schweren, komplizierten

CDI differenziert werden. In Abhängigkeit von den Definitionskriterien für eine „schwere CDI“ variiert die Häufigkeit bei hospitalisierten Patienten zwischen 12 und 60 % [22]. Hingewiesen sei an dieser Stelle nochmals auf die Falldefinition durch das RKI (s. oben), in der jede CDI, die zur Hospitalisierung führt, als eine schwere CDI verstanden wird. Insgesamt gibt es für die schwere CDI kein international akzeptiertes einfaches Klassifikationsschema. Deshalb können in der Ex-ante-Situation beim Erstkontakt mit dem Patienten sogenannte Prädiktoren für einen schweren Verlauf (■ **Infobox 1**) mit zur Therapieentscheidung beitragen und ggf. bei einer scheinbar zunächst „milden CDI“ zu einer Therapieeskalation im Sinne einer schweren CDI führen.

Milde Infektion

Bei Patienten mit einem sehr leichten Krankheitsbild, ohne Risikofaktoren und unter engmaschiger klinischer Beobachtung kann der Spontanverlauf abgewartet und auf eine spezifische Therapie verzichtet werden. Soweit aus klinischer Sicht vertretbar sollte – wie bei allen Formen der CDI – das auslösende Antibiotikum

abgesetzt werden. So führt bei 15–23 % der Patienten mit symptomatischer CDI bereits die Beendigung der Antibiotikatherapie zum Sistieren des Durchfalls innerhalb von 2 bis 3 Tagen.

In anderen Fällen ist eine medikamentöse Therapie indiziert. Metronidazol und Vancomycin sind seit Jahrzehnten die Standardantibiotika für die Therapie der CDI. Für den Einsatz von Metronidazol sprechen die im Vergleich zu Vancomycin geringeren Kosten. Bezüglich der Ansprechraten zeigte sich in einer Metaanalyse kein Unterschied zwischen den beiden Substanzen [20]. Bei Kontraindikationen gegen Metronidazol sollte primär Vancomycin eingesetzt werden. Die empfohlene, aus Studien abgeleitete Dosis beträgt 4-mal 125 mg p. o. täglich. Mit dieser Dosierung sind Stuhlkonzentrationen weit über der minimalen Hemmkonzentration für nahezu alle *C.-difficile*-Stämme zu erreichen.

Schwere Infektion

Bei einer schweren CDI ist Vancomycin Metronidazol überlegen [20]. Aus diesem Grund wird in allen aktuellen Leitlinien Vancomycin für die Therapie schwerer Verläufe empfohlen [8, 15, 41]. Eine Alternative zu Vancomycin ist Fidaxomicin, der erste Vertreter der Makrozykline, einer neuen Antibiotikastoffgruppe. Fidaxomicin besitzt ein enges Wirkspektrum, vornehmlich gegen *C. difficile*, mit deutlich geringerer Aktivität gegen andere grampositive Bakterien, z. B. gegen vancomycinresistente Enterokokken. Fidaxomicin wurde aufgrund zweier Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudien zugelassen, in denen 200 mg Fidaxomicin alle 12 h p. o. mit Vancomycin 125 mg alle 6 h p. o. für je 10 Tage verglichen wurde. Die aus beiden Studien zusammengefassten Ergebnisse von 1105 Patienten zeigten primäre Heilungsraten von 92 % für Fidaxomicin und 90 % für Vancomycin, wobei sich Fidaxomicin als nicht unterlegen erwies [7, 27].

Schwere, komplizierte Infektion

Die schwere, komplizierte CDI ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, das eine interdisziplinäre, intensivmedizi-

nisch-chirurgische Betreuung erfordert. Große therapeutische Schwierigkeiten ergeben sich bei Patienten mit gestörter gastrointestinaler Motilität (Megakolon, Ileus). Auch bei diesen ist primär die Therapie mit Vancomycin durchzuführen; es sollte versucht werden, die orale Vancomycinbehandlung über eine nasogastrale Sonde in Kombination mit einer retrograden Applikation über Koloskopie oder Retentionseinläufe durchzuführen.

Ob der in verschiedenen Leitlinien empfohlene Therapieansatz mit einer additiven i. v.-Gabe von Metronidazol tatsächlich hilfreich ist, muss kritisch hinterfragt werden. Metronidazol wird nach i. v.-Gabe in das Kolon sezerniert; auch zeigt eine retrospektive Studie für die Kombinationsbehandlung mit topischer Vancomycingabe und Metronidazol i. v. eine niedrigere Mortalität als bei alleiniger Vancomycingabe. Alle anderen Zielparameter dieser Studie, unter anderem die Zeit bis zum klinischen Erfolg und die Krankenhausliegezeit nach CDI-Diagnose, belegten jedoch keinen Vorteil für Metronidazol i. v. und unterschieden sich nicht [36]. Tierexperimentelle Studien [10] und eine Metaanalyse [26] stützen die Empfehlung nicht. Ob in dieser Situation ein „misdo“ („damit kann ich nichts falsch machen“) ausreicht, bleibt zweifelhaft. Kasuistiken und Fallserien weisen auf die Effektivität einer additiven Gabe von Tigecyclin in dieser Situation hin [4, 9, 23]. Insgesamt ist die schwere, komplizierte CDI ein Krankheitsbild, für dessen effektive Behandlung dringend eine kontrollierte Evidenz zu schaffen ist.

Wichtig in der Behandlung einer schweren, komplizierten CDI ist das rechtzeitige Erkennen eines Therapieversagens. Auch hier gibt es keine allgemeingültige Definition: In verschiedenen Publikationen wird ein Therapieversagen als Symptompersistenz für 5–10 Tage unter einer kontinuierlichen Therapie definiert [1]. Ein Ansprechen wird als eine Verbesserung der Symptome zum Tag 5 mit weniger als 3 Stuhlentleerungen pro Tag verstanden [11].

Rezidivierende Infektion

Das Rezidivrisiko einer CDI ist hoch und liegt nach der Erstinfektion bei 20 %, nach

dem zweiten Rezidiv sogar bei 40–65 %. Die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfiehlt in ihrer Leitlinie zur infektiösen Gastroenteritis, dass das erste Rezidiv einer CDI zunächst wie die Erstinfektion behandelt werden sollte. Eine bessere Möglichkeit zur Therapie der rezidivierenden CDI ergibt sich mit dem Einsatz von Fidaxomicin. In großen randomisierten Vergleichsstudien war die Rezidivrate nach Fidaxomicintherapie signifikant niedriger als nach Behandlung mit Vancomycin. Dabei zeigte Fidaxomicin eine Überlegenheit gegenüber Vancomycin bei Rückfällen innerhalb der ersten 2 Wochen nach Therapieende (Fidaxomicin 7,4 % vs. Vancomycin 19,3 %; $p < 0,001$; s. oben).

Insbesondere bei Patienten mit mehreren Rezidiven (>2 Rezidive) kann ein fäkaler Mikrobiomtransfer (FMT) als Therapie durchgeführt werden. Es gibt zahlreiche Fallserien, Kohortenstudien sowie eine prospektive, kontrollierte Interventionsstudie ([42], Übersicht in [16]), die die erfolgreiche Behandlung bei Patienten mit CDI-Rezidiven beschreiben. In der Zusammenfassung weist das deutsche MikroTrans-Register eine Heilungsrate nach 30 und 90 Tagen von 86,1 bzw. 80,7 % aus [16]. Dabei erlitten 12 % der Patienten ein behandlungsassoziiertes unerwünschtes Ereignis. Die endoskopische Applikation in das Kolon ist der Applikation über Sonden oder Kapseln in den oberen Gastrointestinaltrakt überlegen [12]. Insgesamt sind das allgemeine Risiko eines FMT, insbesondere im Hinblick auf Infektionen, sowie die langfristigen klinischen Folgen zurzeit noch nicht absehbar. Auch ist die Pflicht zur Kostenübernahme durch Krankenkassen nicht eindeutig geklärt, sodass es sich hier noch nicht um ein „gesichertes“ Therapieverfahren handelt.

Laufende Studien und Ausblick

C.-difficile-Infektionen stellen das Gesundheitssystem vor besondere Herausforderungen. Neben den hygienischen Schwierigkeiten in der Betreuung sind insbesondere die Rezidivneigung und die hohe Therapieversagensrate mit einer daraus bedingten Mortalität bei

älteren komorbiden Patienten Probleme, die es zu adressieren gilt. Ob diese Probleme mit der Einführung von neuen Antibiotika wie Cadazolid, Ridinilazol und Surotomycin [38], Toxinbindern oder Toxinantikörpern gelöst werden kann, müssen Studien klären. Prophylaktische Ansätze, die das Mikrobiom modifizieren (Probiotika im Sinne von Bakterien oder Hefen), oder Vakzinierungen erscheinen pathophysiologisch sinnvoller [31]; auch hier ist aber der Beleg eines therapeutischen Mehrwerts zu führen.

Fazit für die Praxis

- ***C.-difficile*-Infektionen nehmen im ambulanten und stationären Bereich zu: Ältere Menschen und komorbide Patienten mit und ohne Antibiose in den letzten 3 Monaten sind besonders gefährdet und können an der Erkrankung versterben – die Mortalität liegt bei mindestens 6 %.**
- **Der Nachweis der Glutamat-Dehydrogenase (GDH) ist ein Suchtest, der mit spezifischen Testverfahren bestätigt werden muss. Lange Transportwege der Stuhlproben sind unbedingt zu vermeiden.**
- **Milde Verläufe werden mit Metronidazol, schwere Fälle oder Rezidive (10–25 % der Patienten) mit Vancomycin oder Fidaxomicin behandelt. Bei mehreren Rezidiven kann ein fäkaler Mikrobiomtransfer (FMT) erfolgen. Die Heilungsrate nach FMT liegt bei etwa 80 %.**
- **Die Behandlung der schweren, komplizierten CDI ist schwierig. Der Evidenzgrad für die additive Gabe von Metronidazol i. v. ist niedrig. Tigecyclin i. v. ist wohl eine bessere Alternative.**
- **Bei Patienten mit einem toxischen Megakolon oder einem akuten Abdomen muss eine operative Versorgung diskutiert werden.**

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Stallmach

Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie), Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena

Am Klinikum 1, 07747 Jena, Deutschland
andreas.stallmach@med.uni-jena.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Stallmach erhielt von folgenden Firmen Beratungshonorare bzw. Vortragshonorare: Astellas, MSD, Summit Therapeutic.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S et al (2014) Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. PLOS ONE 9:e98400
2. Bartlett JG (2006) Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. Ann Intern Med 145:758–764
3. Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RL et al (1977) Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of *Clostridium* in hamsters. J Infect Dis 136:701–705
4. Britt NS, Steed ME, Potter EM et al (2014) Tigecycline for the treatment of severe and severe complicated *Clostridium difficile* infection. Infect Dis Ther 3:321–331
5. Buffie CG, Bucci V, Stein RR et al (2015) Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. Nature 517:205–208
6. Cheng JW, Xiao M, Kudinha T et al (2015) The role of Glutamate Dehydrogenase (GDH) testing assay in the diagnosis of *Clostridium difficile* infections: a high sensitive screening test and an essential step in the proposed laboratory diagnosis workflow for developing countries like China. PLOS ONE 10:e0144604
7. Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al (2012) Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 12:281–289
8. Debast SB, Bauer MP, Sanders IM et al (2013) Antimicrobial activity of LFF571 and three treatment agents against *Clostridium difficile* isolates collected for a pan-European survey in 2008: clinical and therapeutic implications. J Antimicrob Chemother 68:1305–1311
9. di Bella S, Nisii C, Petrosillo N (2015) Is tigecycline a suitable option for *Clostridium difficile* infection? Evidence from the literature. Int J Antimicrob Agents 46:8–12
10. Erikstrup LT, Aarup M, Hagemann-Madsen R et al (2015) Treatment of *Clostridium difficile* infection in mice with vancomycin alone is as effective as treatment with vancomycin and metronidazole in combination. BMJ Open Gastroenterol 2:e000038

11. Fernandez A, Anand G, FriedenberG F (2004) Factors associated with failure of metronidazole in Clostridium difficile-associated disease. J Clin Gastroenterol 38:414–418
12. Furuya-Kanamori L, Doi SA, Paterson DL et al (2016) Upper versus lower gastrointestinal delivery for transplantation of fecal microbiota in recurrent or refractory Clostridium difficile infection: a collaborative analysis of individual patient data from 14 studies. J Clin Gastroenterol. doi:10.1097/mcg.0000000000000511
13. Garey KW, Jiang ZD, Ghantaji S et al (2010) A common polymorphism in the interleukin-8 gene promoter is associated with an increased risk for recurrent Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 51:1406–1410
14. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H et al (2014) Clostridium difficile infection: epidemiology, pathogenesis, risk factors, and therapeutic options. Scientifica (Cairo) 2014:916826
15. Hagel S, Epple HJ, Feurle GE et al (2015) S2k-guideline gastrointestinal infectious diseases and Whipple's disease. Z Gastroenterol 53:418–459
16. Hagel S, Fischer A, Ehlermann P et al (2016) Fecal microbiota transplant in patients with recurrent Clostridium difficile infection – a retrospective multicenter observational study from the MicroTrans registry. Dtsch Arztebl Int 113:583–539
17. Hasegawa M, Yamazaki T, Kamada N et al (2011) Nucleotide-binding oligomerization domain 1 mediates recognition of Clostridium difficile and induces neutrophil recruitment and protection against the pathogen. J Immunol 186:4872–4880
18. Huang AM, Marini BL, Frame D et al (2014) Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. Transpl Infect Dis 16:744–750
19. Jarchum I, Liu M, Shi C et al (2012) Critical role for MyD88-mediated neutrophil recruitment during Clostridium difficile colitis. Infect Immun 80:2989–2996
20. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN et al (2014) Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. Clin Infect Dis 59:345–354
21. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT (1994) Clostridium difficile colitis. N Engl J Med 330:257–262
22. Khanafer N, Barbut F, Eckert C et al (2016) Factors predictive of severe Clostridium difficile infection depend on the definition used. Anaerobe 37:43–48
23. Knafl D, Winhofer Y, Lotsch F et al (2016) Tigecycline as last resort in severe refractory Clostridium difficile infection: a case report. J Hosp Infect 92:296–298
24. Lamont T (2015) Clostridium difficile in adults: Epidemiology, microbiology, and pathophysiology, vol 2015. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/clostridium-difficile-in-adults-epidemiology-microbiology-and-pathophysiology>. Zugegriffen: 13.10.2016
25. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM et al (2015) Burden of Clostridium difficile infection in the United States. N Engl J Med 372:825–834
26. Li R, Lu L, Lin Y et al (2015) Efficacy and safety of metronidazole monotherapy versus vancomycin monotherapy or combination therapy in patients with Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. PLOS ONE 10:e0137252
27. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al (2011) Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 364:422–431
28. Lübbert C, John E, von Müller L (2014) Clostridium-difficile-Infektion: Leitliniengerechte Diagnostik- und Behandlungsoptionen. Dtsch Arztebl Int 111:723–731
29. Luo R, Greenberg A, Stone CD (2015) Outcomes of Clostridium difficile infection in hospitalized leukemia patients: a nationwide analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 36:794–801
30. Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW et al (2014) Development of gastrointestinal infectious diseases between 2000 and 2012. Z Gastroenterol 52:549–557
31. McFarland LV (2016) Therapies on the horizon for Clostridium difficile infections. Expert Opin Investig Drugs 25:541–555
32. Merrigan MM, Sambol SP, Johnson S et al (2003) Prevention of fatal Clostridium difficile-associated disease during continuous administration of clindamycin in hamsters. J Infect Dis 188:1922–1927
33. Olsen MA, Young-Xu Y, Stwalley D et al (2016) The burden of clostridium difficile infection: estimates of the incidence of CDI from U.S. Administrative databases. BMC Infect Dis 16:177
34. Polage CR, Gyorke CE, Kennedy MA et al (2015) Overdiagnosis of Clostridium difficile infection in the molecular test era. JAMA Intern Med 175:1792–1801
35. Robert Koch-Institut (2016) Clostridium difficile. RKI-Ratgeber für Ärzte https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html. Zugegriffen: 13.10.2016
36. Rokas KE, Johnson JW, Beardsley JR et al (2015) The addition of intravenous metronidazole to oral vancomycin is associated with improved mortality in critically ill patients with Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 61:934–941
37. Shimizu H, Mori M, Yoshimoto N (2015) Clostridium difficile infection is more severe when toxin is detected in the stool than when detected only by a toxigenic culture. Intern Med 54:2155–2159
38. Slayton ET, Hay AS, Babcock CK et al (2016) New antibiotics in clinical trials for Clostridium difficile. Expert Rev Anti Infect Ther 14:789–800. doi:10.1080/14787210.2016.1211931
39. Solomon K, Martin AJ, O'Donoghue C et al (2013) Mortality in patients with Clostridium difficile infection correlates with host pro-inflammatory and humoral immune responses. J Med Microbiol 62:1453–1460
40. Sorg JA, Sonenshein AL (2010) Inhibiting the initiation of Clostridium difficile spore germination using analogs of chenodeoxycholic acid, a bile acid. J Bacteriol 192:4983–4990
41. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG et al (2013) Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol 108:478–498 (quiz 499)
42. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M et al (2013) Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 368:407–415

2,5 Millionen nosokomiale Infektionen jährlich in Europa

In Europa sterben nach einer neuen Studie hochgerechnet mehr als 90.000 Patienten pro Jahr an Krankenhausinfektionen.

Die Forscher um Alessandro Cassini vom Europäischen Zentrum für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) gehen von mehr als 2,5 Millionen Infektionen aus, die sich Patienten erst in einer Klinik zuzogen. Für ihre Studie haben sie vor allem auf Daten dieses Zentrums zurückgegriffen. In die Auswertung flossen sechs häufige nosokomiale Infektionen ein, darunter Lungenentzündungen, Sepsis sowie Harnwegs- und Wundinfektionen. Die Krankenhausinfektionen sind nach Angaben der Autoren zugleich Ursache für 2,5 Millionen beeinträchtigte oder verlorene Lebensjahre jährlich in Europa. Bei der völlig neuen Art der Berechnung sei auch berücksichtigt worden, dass solche Patienten immer Grunderkrankungen haben, betonte Mitautor Tim Eckmanns vom Robert Koch-Institut, das maßgeblich an der Studie beteiligt war. Die ermittelte Krankheitslast sei also nur auf die Krankenhausinfektionen zurückzuführen und nicht auf die ohnehin bei den Patienten vorhandenen Krankheiten. Basis für die Auswertung waren die Daten von rund 274.000 Patienten in rund 1.150 Akutkrankenhäusern, die in 30 europäischen Ländern 2011/12 erhoben worden waren. Nicht berücksichtigt wurden andere Einrichtungen wie zum Beispiel Reha-Zentren. Bei den Hochrechnungen wurden Krankenhausinfektionen, die durch multiresistente Erreger ausgelöst wurden, bewusst nicht separat ausgewiesen.

Quelle: Deutsches Ärzteblatt

**basierend auf: Plos Medicine (2016)
DOI:10.1371/journal.pmed.1002150**



Galenus-von-Pergamon-Preis und Charity-Award 2016

Die Preisträger stehen fest

Am 20. Oktober haben auf der Springer Medizin Gala in Berlin der Bundesminister für Gesundheit, Hermann Gröhe, der Vorsitzende der Galenus-Jury, Prof. Dr. Erland Erdmann, zusammen mit der Vizepräsidentin Prof. Dr. Marion Kiechle die von Springer Medizin gestifteten Preise verliehen. Über 240 geladene Gäste kamen im Axica am Brandenburger Tor zusammen, um hautnah mitzuerleben, welche herausragenden Leistungen in der Arzneimittelforschung und in ehrenamtlichem Engagement ausgezeichnet werden.

Sieger Pharmakologische Grundlagenforschung

In dieser Kategorie nahm Dr. Michael Potente vom Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim den Forscherpreis entgegen. Potente und seine Arbeitsgruppe beschäftigten sich intensiv mit der Regulation des Blutgefäßwachstums. Gemeinsam belegten sie, dass der Verlust des Transkriptionsfaktors FOXO1 zu einem unkontrollierten Wachstum des Endothels und einer Vergrößerung von Blutgefäßen führt. Hingegen bedeutet ein Funktionsgewinn die Ausdünnung des Endothels und ein verringertes Verzweigungsvermögen von Blutgefäßen.

Sieger Primary Care

Der Galenus-Preis ging an Empagliflozin (Jardiance[®]) von Boehringer Ingelheim, das Typ-II-Diabetikern verordnet wird. Das Präparat verbessert die Blutzuckerkontrolle dieser Patienten. Zudem konnte für den Wirkstoff eine erhebliche Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei entsprechender Erkrankung belegt werden.

Sieger Specialist Care

In dieser Kategorie vergibt die Jury den Galenus-Preis an zwei Präparate, die Innovationen in der Immunonkologie darstellen. Gewinner sind Pembrolizumab (Keytruda[®]) von MSD Sharp & Dohme und Nivolumab (Opdivo[®]) von Bristol-Myers Squibb. Beide Antikörper

gehören zur neuen Wirkstoffklasse der PD1 (Programmed Death 1)-Hemmer. Es handelt sich dabei um Immun-Checkpointinhibitoren, die das körpereigene Immunsystem selbst in die Lage versetzen, Tumoren wirksam zu bekämpfen. Pembrolizumab hat die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom vorangebracht, Nivolumab darüber hinaus von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Sieger Orphan Drugs

In der Kategorie Orphan Drugs werden Arzneimittelinnovationen für Patienten mit seltenen Krankheiten ausgezeichnet - in diesem Jahr Alexion Pharmaceuticals für Sebelipase alfa (Kanuma[®]). Dabei handelt es sich um eine erste Enzyersatztherapie für Patienten mit LAL-Defizienz. Dies ist eine genetisch bedingte, seltene Stoffwechselerkrankung: Cholesterinester und Triglyzeride sammeln sich vermehrt in verschiedenen Geweben an, verursachen multiple Organschäden und können zum vorzeitigen Tod führen. Mit dem Wirkstoff kann eine schädigende Anhäufung verhindert werden.

Springer Medizin CharityAward

Bereits zum achten Mal in Folge würdigt Springer Medizin ehrenamtliches Engagement für

Patienten, ihre Angehörigen oder für andere bedürftige Gruppen. Der Verlag nutzt hier bewusst seine Marktführerschaft in der Gesundheitskommunikation in Deutschland, um diesen Einrichtungen ein mediales Forum zu bieten. Von insgesamt 46 Bewerbungen und einer Shortlist von zehn Nominierten haben diese drei Einrichtungen den CharityAward 2016 erhalten:

- Auf Platz 1 kam Agisra in Köln. Die Informations- und Beratungsstelle informiert Migrantinnen und Flüchtlingsfrauen über ihre Rechte, stärkt sie emotional und unterstützt sie bei der Entwicklung von persönlichen Lebensperspektiven.
- Platz 2 fiel auf die Berliner Einrichtung AMSOC, die Patenschaften an Kinder von psychisch erkrankten Eltern vermittelt.
- Den 3. Platz erreichte das Gast-Haus in Dortmund. Seit dem Jahr 2005 kümmert sich diese Initiative um die medizinische Beratung und Versorgung von Wohnungslosen.

Alle drei Gewinner erhalten ein Preisgeld, sowie ein Medienpaket, das mit Kommunikationsexperten auf ihre persönlichen Bedürfnisse zugeschnitten wird. (eb)

Quelle: www.aerztezeitung.de

Bildnachweis: © David Vogt