

Internist 2017 · 58:675–681
DOI 10.1007/s00108-017-0268-2
Online publiziert: 6. Juni 2017
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

Redaktion

D. Heinz, Braunschweig
M.P. Manns, Hannover



CrossMark

P. Solbach^{1,2,3} · P. Dersch^{2,4} · O. Bachmann^{1,2}

¹ Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

² Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), TTU Gastrointestinale Infektionen, Standort Hannover-Braunschweig, Hannover/Braunschweig, Deutschland

³ Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

⁴ Abteilung für Molekulare Infektionsbiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig, Deutschland

Individuelle Therapiestrategien bei *Clostridium-difficile*-Infektionen

Epidemiologie der *Clostridium-difficile*-Infektion

Der Erreger *Clostridium difficile* wurde bereits 1935 erstmalig aus dem Stuhl eines Kindes isoliert, aber erst in den 1970er-Jahren mit pseudomembranöser Kolitis und antibiotikaassoziierten Durchfallerkrankungen in Zusammenhang gebracht. In den Jahren 2000–2004 kam es in Deutschland zu einem deutlichen Anstieg der *C.-difficile*-Infektionen (CDI) von 7 auf 39 Fälle pro 100.000 stationäre Patienten, von 2004 bis 2006 noch einmal zu einer Verdoppelung. Aktuelle Zahlen zur Inzidenz der CDI in Deutschland liegen nicht vor, man geht heute aber von 20–82 Fällen pro 100.000 Einwohner aus [24, 33]. Neben der drastischen Zunahme der Inzidenz stieg auch die Mortalität deutlich an. Abhängig von der Schwere der Symptomatik, den Begleiterkrankungen sowie dem Alter liegt die Sterblichkeit zwischen 3 und 14 % [3, 11].

In den USA werden bereits 12,1 % der „healthcare-associated infections“ (HAI) durch *C. difficile* verursacht, sodass die amerikanischen Centers for Disease Control (CDC) die CDI mit 453.000 Infektionen und 29.000 Todesfällen pro Jahr als „akute Bedrohung“ („urgent threat“) eingeordnet haben [6].

Eigenschaften von *Clostridium difficile*

C. difficile ist ein obligat anaerobes, grampositives, sporenbildendes Stäbchenbakterium. Durch die Fähigkeit zur Sporenbildung ist es sehr resistent gegen Umwelteinflüsse und kommt universell vor. So hat man den Erreger schon in verschiedenen Tieren und auch in Umweltproben gefunden. Die Sporen werden über die fäkal-orale Route aufgenommen, meist durch Kontakt mit kontaminierten Oberflächen; auf unbelebten Flächen sind die Sporen bis zu 5 Monate nachweisbar [2, 16].

Neben der Sporulation besitzt *C. difficile* auch die Fähigkeit, Toxine zu bilden. Toxinbildende Isolate bilden das Enterotoxin A (TcdA, codiert von *tcdA*; 308 kDa), das Zytotoxin B (TcdB, codiert von *tcdB*; 270 kDa) und/oder ein binäres Toxin (codiert durch *cdtA* und *cdtB*). Die meisten klinisch problematischen Stämme bilden TcdA und TcdB. Beide Toxine können nach Aufnahme durch die Wirtszellen gezielt Rho-GTPasen glykosylieren und so inaktivieren. Dadurch wird das Zytoskelett zerstört und die betroffenen Darmepithelzellen sterben ab. In der Folge bricht die Darmbarriere zusammen und es resultiert eine Kolitis. Eine besondere Herausforderung ist vor allem das Auftreten von hypervirulenten Varianten, beispielsweise des Ribotyps 027, die

eine größere Menge an Toxinen produzieren [18]. In den 1990er-Jahren wurden solche Stämme eher selten aus Patienten mit einer CDI isoliert, mittlerweile sind sie aber über ganz Deutschland verbreitet.

Situation in der Klinik

Im Umfeld infizierter Patienten kommt es bekanntermaßen zu einer erhöhten Sporenkontamination. Daher spielen in der Klinik Isolationsmaßnahmen sowie eine ausreichende Hygiene eine entscheidende Rolle bei der Infektionseindämmung [14]. Die asymptomatische Kolonisierung beträgt 0–3 % bei nichthospitalisierten gesunden Erwachsenen und 20–40 % bei hospitalisierten Patienten [15]. Bei Krankenhausaufnahme sind bereits 7,5–15,5 % der Patienten von einem toxinbildenden (TCD) und 6 % von einem nichttoxinbildenden *C.-difficile*-Stamm (NTCD) besiedelt [38]. Trotz einer hohen Kolonisationsprävalenz von bis zu 80 % erkranken Kinder seltener an einer CDI, unter anderem bedingt durch das Fehlen eines *C.-difficile*-Toxin-bindenden Rezeptors auf der Kolonozytenoberfläche.

Eine CDI wird generell durch eine intestinale Dysbiose hervorgerufen, die wiederum durch unterschiedlichste Faktoren, wie etwa Antibiotika oder Immunsuppressiva, ausgelöst sein kann [31].

Infobox 1 Falldefinition einer *Clostridium-difficile*-Infektion (Alter des Patienten >2 Jahre; [29])

Eines oder mehrere der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:

- Durchfall oder toxisches Megakolon, Nachweis von *C.-difficile*-Toxin A und/oder B oder kultureller Nachweis von toxinproduzierenden *C. difficile* im Stuhl
- Endoskopischer Nachweis einer pseudomembranösen Kolitis
- Histopathologischer Nachweis (mit oder ohne Durchfall) in einer Endoskopie, Kolektomie oder Autopsie

Infobox 2 Definition des schweren Verlaufs einer *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI; [29])

Eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:

- Behandlung einer ambulant erworbenen CDI in einem Krankenhaus
- Behandlung der CDI oder ihrer Komplikationen auf einer Intensivstation
- Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs, z. B. einer Kolektomie, aufgrund eines Megakolons, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis
- Tod innerhalb von 30 Tagen in direktem Zusammenhang mit einer CDI

Durch Veränderungen des Mikrobioms (s. Beitrag „Die intestinale Mikrobiota als Ansatz für individuelle Therapien“ von Witte et al. in dieser Ausgabe) kommt es unter anderem zum Anstieg primärer Gallensäuren im Darm, die die Auskeimung von *C.-difficile*-Sporen fördern und dadurch zu einem Verlust der Kolonisationsresistenz und zu einer gesteigerten Toxinempfindlichkeit führen.

» Isolations- und Hygienemaßnahmen spielen eine entscheidende Rolle bei der Infektionseindämmung

Das Vorhandensein spezifischer körpereigener Antikörper gegen die Toxine spielt eine entscheidende Rolle in Bezug auf die Schwere der Erkrankung. Es wird davon ausgegangen, dass asymptomatische Träger eines toxinbildenden *C.-difficile*-Isolats durch eine humorale Immunantwort gegenüber den Toxinen TcdA und TcdB geschützt werden. Vor diesem Hintergrund gibt es Daten, dass asymptomatische Träger toxinbildender *C.-difficile*-Isolate ein niedrigeres Risiko als nichtkolonisierte Patienten haben, im Krankenhaus an einer CDI zu erkranken [19].

Erkranken Patienten im Krankenhaus an einer CDI, ist nicht nur die Verweildauer länger, auch ein erheblicher Mehraufwand für das Hygienemanagement entsteht, wodurch Mehrkosten von etwa

7200 € pro Behandlungsfall resultieren [24].

Antibiotikaresistenzen von *C. difficile*

Wie von Müller et al. zeigen konnten, waren von 338 klinischen *C.-difficile*-Isolaten fast alle Isolate sensibel auf Metronidazol und Vancomycin [27]. Für den Ribotyp 027 fand sich eine signifikant häufigere Resistenz gegenüber Rifampicin. Außerdem waren etwa 43 % der Isolate resistent gegenüber Moxifloxacin (Ribotypen 001, 017, 027 und 078) und Clarithromycin (Ribotypen 001, 027, 078). Die Kombination beider Resistenzen war besonders charakteristisch für die multiresistenten epidemischen Stämme der Ribotypen 001, 027 und 078. Insbesondere bei den epidemischen Stämmen vom Ribotyp 001, 027, 078 und 106 ließen sich Multiresistenzen nachweisen. Neue Daten einer großen Observationsstudie in England zeigen, dass durch einen restriktiven Umgang mit Fluorchinolonen eine Abnahme der CDI mit fluorochinolonresistenten Isolaten erreicht werden kann [9].

Klinische Risikofaktoren für eine *C.-difficile*-Infektion

Eine sporenkontaminierte Umgebung lässt sich insbesondere in Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen finden. Neben der nosokomialen Akquisition zeigte sich in den letzten Jahren auch eine deutliche Zunahme der ambulant erworbenen CDI [17]. Außerhalb

von Gesundheitseinrichtungen stellen beispielsweise Hunde und Katzen eine zusätzliche *C.-difficile*-Infektionsquelle dar, sodass die ambulant erworbene CDI mit der Aufnahme über die Nahrung (kontaminiertes Fleisch) und mit dem Kontakt zu Haus- und Nutztieren assoziiert zu sein scheint [10].

» Eine antibiotische Therapie ist einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer CDI

Eine antibiotische Therapie ist einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer CDI. Sogar Metronidazol, das Erstlinienantibiotikum zu ihrer Behandlung, begünstigt paradoxerweise eine CDI [4]. Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, worauf bereits 2012 die Food and Drug Administration (FDA) in einem *Drug Safety Communication Letter* hingewiesen hat [21, 25]. Risikofaktoren für die Entwicklung einer schweren CDI sind zusätzlich [21, 31]

- ein Alter >65 Jahre,
- eine Leukozytose mit >15.000 Leukozyten/µl,
- schwere Komorbiditäten (u. a. eine eingeschränkte Nierenfunktion),
- eine Hypalbuminämie sowie
- eine Infektion mit einem hypervirulenten *C.-difficile*-Stamm.

Falldefinition

Eine CDI liegt vor, wenn bestimmte Kriterien erfüllt sind (■ Infobox 1). Zusätzlich hat das Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin im Mai 2016 eine neue Falldefinition zur Verfügung gestellt, die das Management der CDI verändert [29]. Die ambulant erworbene *C.-difficile*-Erkrankung wird dabei definiert durch die Erfüllung der beiden folgenden Kriterien:

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

Zusätzlich sind neue Kriterien zur Unterscheidung zwischen leichter und schwerer CDI vorgelegt worden (■ **Infobox 2**).

Der CDI-Rückfall wird seitens des RKI wie folgt definiert:

- Eine Episode, die innerhalb von 2 Monaten nach 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 einem *Rückfall* spricht man dabei sowohl, wenn es sich um ein *Rezidiv mit dem gleichen Stamm* handelt, als auch, wenn eine *Reinfektion mit einem anderen Stamm* vorliegt. (Praktisch wird zwischen diesen beiden Möglichkeiten nicht unterschieden, sodass der Begriff „Rückfall“ für die Bezeichnung beider Ereignisse verwendet wird.)
- Von einer *zweiten Episode* sollte gesprochen werden, wenn *zwischen Ende und Neuauftreten* der Symptome ≥ 1 Woche gelegen hat.
- Zwei CDI-Episoden beim gleichen Patienten werden als *verschiedene Ereignisse* angesehen, wenn nach Sistieren der Symptome ≥ 2 Monate bis zum erneuten Auftreten verstrichen sind.

Individualisierte Therapie der *Clostridium-difficile*-Infektion

Patienten mit der typischen Manifestation einer CDI und einem positiven diagnostischen Assay sollten eine Therapie erhalten [12]. Eine Behandlung asymptomatischer Patienten mit einem positiven Toxintest ist in der Regel nicht indiziert. Je nach Ausprägung, Schweregrad und weiteren klinischen Charakteristika der CDI kommen verschiedene Therapien zum Einsatz (■ **Abb. 1**).

Milde Infektion

Bei Patienten mit geringer klinischer Symptomatik und ohne Risikofaktoren kann unter engmaschiger klinischer Beobachtung der Spontanverlauf ohne medikamentöse Therapie abgewartet werden [32]. Bei 15–23 % der Patienten mit einer symptomatischen CDI führt

Internist 2017 · 58:675–681 DOI 10.1007/s00108-017-0268-2
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

P. Solbach · P. Dersch · O. Bachmann

Individuelle Therapiestrategien bei *Clostridium-difficile*-Infektionen

Zusammenfassung

Bei Krankenhausaufnahme sind bereits bis zu 15,5 % der Patienten mit einem toxinbildenden *Clostridium-difficile*-Stamm besiedelt. Die Rate der asymptomatischen Kolonisierung beträgt 0–3 % bei gesunden Erwachsenen und 20–40 % bei hospitalisierten Patienten. Inzidenz und Mortalität der *C.-difficile*-Infektion (CDI) sind in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Die Sterblichkeit beträgt 3–14 %. Eine CDI wird generell durch eine intestinale Dysbiose hervorgerufen, die unter anderem durch Antibiotika oder Immunsuppressiva ausgelöst werden kann. Bei Auftreten einer CDI sollte eine laufende antibiotische Therapie beendet werden. Die antibiotische Therapie orientiert sich an der klinischen Situation: Bei milden Verläufen ist Metronidazol Mittel der Wahl. Orales Vancomycin eignet sich für die Erstlinientherapie einer milden CDI in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Intoleranz oder Allergie gegenüber Metronidazol. Bei schweren Verläufen ist Vancomycin überlegen. Ein Rezidiv sollte mit Vancomycin

und Fidaxomicin therapiert werden. Bei multiplen Rezidiven ist Vancomycin oder Fidaxomicin eine Therapieoption, limitierte Daten existieren auch zu Vancomycinausschleisschemata. Eine Alternative ist der fäkale Mikrobiotatransfer mit Heilungsraten über 80 %. Mit Bezlotoxumab wurde kürzlich der erste monoklonale Antikörper zugelassen, der das *C.-difficile*-Toxin B neutralisiert und in Kombination mit einem Antibiotikum im Vergleich zu Placebo das Risiko einer erneuten *C.-difficile*-Infektion senken kann. Eine verbesserte Definition von klinischen und mikrobiotaassoziierten Risikofaktoren sowie die zunehmende Implementierung molekularer Diagnostik könnten eine optimierte Identifikation von Risikopatienten sowie eine weiterführende Individualisierung der Prophylaxe und Therapie ermöglichen.

Schlüsselwörter

Infektiöse Gastroenteritis · Nosokomiale Diarrhö · Metronidazol · Vancomycin · Fäkaler Mikrobiotatransfer

Individualized treatment strategies for *Clostridium difficile* infections

Abstract

Upon hospitalization, up to 15.5% of patients are already colonized with a toxigenic *Clostridium difficile* strain (TCD). The rate of asymptomatic colonization is 0–3% in healthy adults and up to 20–40% in hospitalized patients. The incidence and mortality of *C. difficile* infection (CDI) has significantly increased during recent years. Mortality lies between 3 and 14%. CDI is generally caused by intestinal dysbiosis, which can be triggered by various factors, including antibiotics or immune suppressants. If CDI occurs, ongoing antibiotic therapy should be discontinued. The choice of treatment is guided by the clinical situation: Mild courses of CDI should be treated with metronidazole. Oral vancomycin is suitable as a first-line therapy of mild CDI occurring during pregnancy and lactation, as well as in cases of intolerance or allergy to metronidazole. Severe courses should be treated with vancomycin. Recurrence should be treated with vancomycin or fidaxomicin.

Multiple recurrences should be treated with vancomycin or fidaxomicin; if necessary, a vancomycin taper regimen may also be used. An alternative is fecal microbiota transplant (FMT), with healing rates of more than 80%. Bezlotoxumab is the first available monoclonal antibody which neutralizes the *C. difficile* toxin B, and in combination with an antibiotic significantly reduces the rate of a new *C. difficile* infection compared to placebo. A better definition of clinical and microbiota-associated risk factors and the ongoing implementation of molecular diagnostics are likely to lead to optimized identification of patients at risk, and an increasing individualization of prophylactic and therapeutic approaches.

Keywords

Gastroenteritis · Infectious · Diarrhea, hospital-acquired · Metronidazole · Vancomycin · Fecal microbiota transplantation

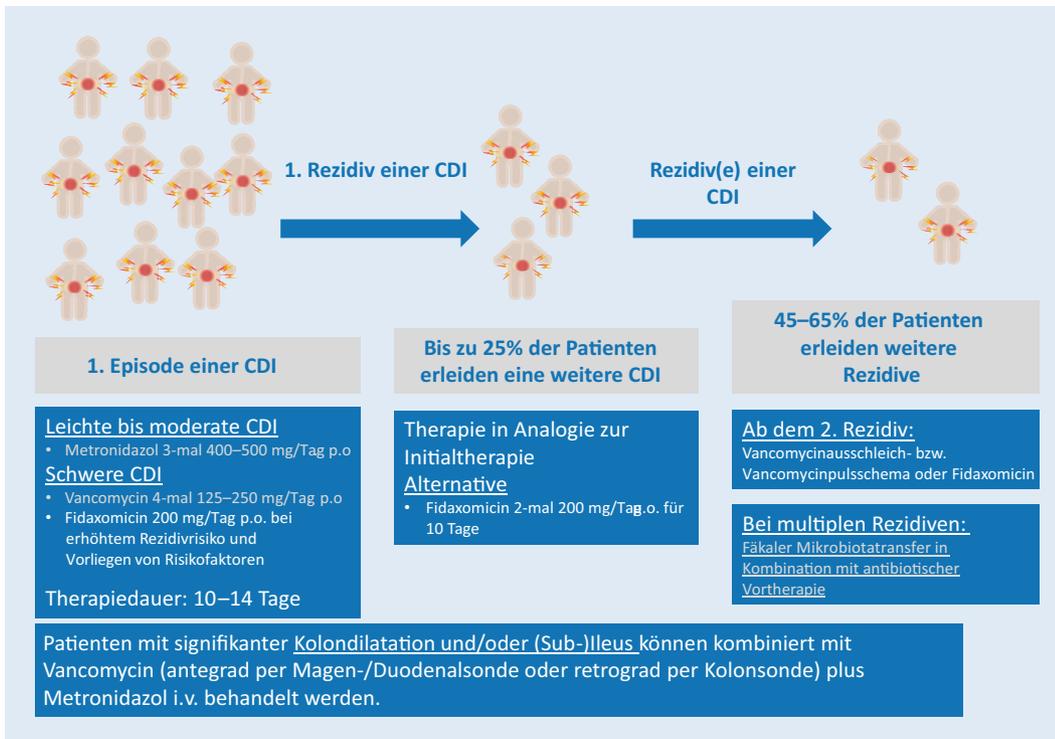


Abb. 1 ◀ Therapieschemata bei *Clostridium-difficile*-Infektion. Die Grafik spiegelt die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) wider [12]. Grau markiert sind A-I-Empfehlungen der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID; [8]). CDI *Clostridium-difficile*-Infektion

bereits das Absetzen einer antibiotischen Therapie (falls vertretbar) zum Sistieren des Durchfalls innerhalb von 2 bis 3 Tagen.

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie an Patienten mit einer milden oder mäßig schweren CDI zeigten sich Vancomycin und Metronidazol gleichwertig. Berücksichtigt werden muss, dass Metronidazol kostengünstiger als Vancomycin ist. Auch sollte bedacht werden, dass es durch Vancomycintherapien prinzipiell zur Selektion vancomycinresistenter Enterokokken (VRE) kommen kann, obwohl es Daten gibt, die zeigen, dass das Risiko einer Darmkolonisation durch VRE für beide Antibiotika äquivalent ist [1]. Die orale Anwendung von Vancomycin eignet sich für die Erstlinientherapie einer milden CDI insbesondere in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Intoleranz oder Allergie gegenüber Metronidazol.

Bis zu 6 Wochen nach Abschluss der Therapie weisen bis zu 50 % der Patienten einen positiven Stuhl-Assay auf, weswegen bei erfolgreich behandelten Patienten keine Tests zur Kontrolle des *C. difficile*-Status erfolgen sollten [29].

Schwere Infektion

Vancomycin ist in der Therapie der schweren CDI Metronidazol überlegen und wird aus diesem Grund in allen aktuellen Leitlinien empfohlen [8, 12, 34]. Fidaxomicin ist ein makrozyklisches Antibiotikum, das gegenüber *C. difficile* im Gegensatz zu Metronidazol und Vancomycin bakterizid wirkt [36]. Es hat ein engeres antimikrobielles Spektrum als die beiden genannten Antibiotika und führt zu einer geringeren Kolondysbiose [35]. Patienten, die mit Fidaxomicin behandelt wurden, hatten eine geringere Rezidivrate (15,4 % vs. 25,3 %; [22]).

Inwieweit dieser Vorteil die hohen Therapiekosten rechtfertigt, wurde in den Fachgesellschaften intensiv diskutiert und führte in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zu der Empfehlung, dass der Einsatz von Fidaxomicin in der Primärtherapie bei erhöhtem Rezidivrisiko und zusätzlichem Vorliegen von Risikofaktoren für Komplikationen (Immunsuppression, Komorbidität) erwogen werden kann (B-I-Empfehlung der European Society of Clinical Microbio-

logy and Infectious Diseases [ESCMID]; [7, 8, 12]).

Schwere, komplizierte Infektion

Laut RKI-Empfehlung sollten Patienten mit lebensbedrohlichen Krankheitsbildern eine kombinierte Therapie mit Vancomycin (oral oder über enterale Sonden) und Metronidazol (i. v.) erhalten [29]; lebensbedrohliche Krankheitsbilder sind die pseudomembranöse Kolitis und das toxische Megakolon. Eine Operation sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich der klinische Zustand des Patienten nicht verbessert und das Serumlaktat über 2,2 mmol/l liegt [20].

Bei Patienten, die nicht auf orales Vancomycin ansprechen, ist eine Therapie mit Fidaxomicin (200 mg oral 2-mal täglich) zu erwägen, klinische Daten fehlen aber. Patienten mit einer deutlich verzögerten Darmpassage, die beispielsweise einen Ileus entwickelt haben, könnten von zusätzlich verabreichtem Metronidazol i. v. (500 mg alle 8 h) profitieren [30]. Bisher ist jedoch unklar, ob die intravenöse Therapie allein genauso wirksam ist wie die orale Therapie; daher sollte – wann immer möglich – eine orale Therapie verabreicht werden. Intravenö-

Tab. 1 Vancomycinausschleichtschemata zur Therapie der rezidivierenden *Clostridium-difficile*-Infektion. (Adaptiert nach [12])

Therapie/Dosierung	Dauer
Vancomycin: 4-mal 125 mg/Tag	10–14 Tage (Standardtherapie)
Vancomycin: 2-mal 125 mg/Tag	7 Tage
Vancomycin: 1-mal 125 mg/Tag	7 Tage
Vancomycin: 1-mal 125 mg jeden 2.–3. Tag	2–8 Wochen

Tab. 2 Derzeit in Studien untersuchte innovative Therapiemöglichkeiten bei *Clostridium-difficile*-Infektion. (Adaptiert nach [26])

Präparat	Verabreichungsform	Hersteller	Studienphase	Klasse
<i>Antibiotika</i>				
Cadazolid	Oral	Acetelion	II, III	Antibiotikum
CRS3123	Oral	Crestone	I	Antibiotikum
LFF571	Oral	Novartis Pharmaceuticals	II	Antibiotikum
NVB302	Oral	Novacta Biosystems	I	Antibiotikum
Ramoplanin	Oral	Nanotherapeutics	II, III	Antibiotikum
Ridinilazol	Oral	Summit Therapeutics	I, II	Antibiotikum
Rifaximin	Oral	Salix Pharmaceuticals	II, III	Antibiotikum
Surotomycin	Oral	Cubist Pharmaceuticals	II, III	Antibiotikum
<i>Inaktivatoren</i>				
DAV132	Oral	Da Volterra	I	Inaktivator
SYN-004	Oral	Synthetic Biologics	I, II	Inaktivator
<i>Probiotikum</i>				
<i>Saccharomyces boulardii</i> I-745	Oral	Biocodex	II, III	Probiotikum
fäkaler Mikrobiotatransfer	Endoskopisch, oral	Verschiedene	III	Symbiotikum
<i>Passive Immunisierung</i>				
Bezlotoxumab	i. v.	MSD	III	Antikörper
<i>Aktive Immunisierung</i>				
Cdiffense™	i. m.	Sanofi-Pasteur	II, III	Impfung
IC84	i. m.	Valneva Austria	I	Impfung
PF-06425090	i. m.	Pfizer	I	Impfung
<i>Toxinbinder</i>				
Tolevamer	Oral	Genzyme	II	Toxinbinder

ses Vancomycin hat keine Wirkung auf eine *C.-difficile*-Kolitis, da es nicht in den Dickdarm ausgeschieden wird.

Eine kleine Zahl von Patienten erhielt nach Versagen der Standardtherapie Tigecyclin. Aufgrund der niedrigen Fallzahl kann eine Empfehlung hierfür jedoch nicht gegeben werden.

Rezidivierende Infektion

Innerhalb von 2 Wochen nach einer erfolgreichen CDI-Therapie erkranken 20–30 % der Patienten erneut an einer CDI, nach dem zweiten Rezidiv sogar bis zu 65 %. In ihrer Leitlinie zur infektiösen Gastroenteritis empfiehlt die DGVS, das erste Rezidiv einer CDI (rCDI) zunächst wie die Erstinfektion zu behandeln [12]. Allerdings zeigen

Daten, dass das primäre Therapieansprechen einer rCDI auf Fidaxomicin mit dem auf Vancomycin vergleichbar ist, ein erneutes Rezidiv innerhalb von 28 Tagen unter Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin jedoch deutlich seltener auftritt. Bei multiplen Rezidiven sollte eine Therapie mit Vancomycin oder Fidaxomicin erfolgen, nach Leitlinie der Infectious Diseases Society of America (IDSA) aus dem Jahr 2010 könnte auch ein Vancomycinausschleichtschemata verwendet werden (Tab. 1). Systematische klinische Studien zur Ausschleich- bzw. Pulstherapie mit Vancomycin existieren nicht. Aufgrund des insgesamt geringeren Rezidivrisikos wird Fidaxomicin als alternative Therapieoption empfohlen, auch wenn bislang keine prospektiven Studien zur Behandlung multipler Rezidive vorliegen.

Eine Alternative zur antibiotischen Therapie der rCDI ist der fäkale Mikrobiotatransfer („fecal microbiota transfer“ [FMT]; „Stuhltransplantation“). In zwei randomisierten, kontrollierten Studien zur chronischen rCDI lag die Effektivität des FMT deutlich höher als die einer Therapie mit Vancomycin (94 % und 90 % vs. 31 % und 26 %; [5, 28]). Laut Daten aus dem deutschen MikroTrans-Register für FMT lag die Heilungsrate an Tag 30 bei 84,2 % und an Tag 90 bei 78,3 % [13]. Bei 12 % der Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf, hierbei handelte es sich meist um Übelkeit, Fieber und abdominale Schmerzen. Im Median wurde ein Ansprechen auf die FMT innerhalb eines Tages gesehen. Unterschiede im Ansprechen zeigten sich bei der Auswahl des Applikationswegs. Die Applikation in den unteren Gastrointestinaltrakt ist der enteralen Applikation über eine Sonde oder mit Kapseln überlegen [13].

» Zu möglichen Infektionen durch einen fäkalen Mikrobiotatransfer gibt es keine Langzeitdaten

Unklar ist noch, inwieweit Unterschiede in der Art der Stuhlaufbereitung, der Begleitmedikation und der Donorauswahl

Tab. 3 Daten aus klinischen Phase-II- oder Phase-III-Studien. (Adaptiert nach [26]).

Behandlung	Heilung Behandlungsarm (%)	Heilung Kontrollarm (%)	Rezidiv Behandlungsarm (%)	Rezidiv Kontrollarm (%)
Cadazolid	75	68 (V)	12,5*	50 (V)
Ramoplanin	85	86 (V)	22	21 (V)
Rifaximin	n. b.	n. b.	15	31 (P)
Surotomycin	n. b.	n. b.	17*	36 (V)
<i>Saccharomyces boulardii</i>	n. b.	n. b.	17*	50 (V)
FMT	81*	31 (V)	19*	73 (V)
FMT	90*	26 (V)	n. b.	n. b.
Bezlotoxumab	n. b.	n. b.	16*	26 (P)
Tolevamer	44*	73 (M); 81 (V)	5*	23 (M); 22 (V)

FMT Fäkaler Mikrobiotransfer; M Metronidazol; n. b. nicht beschrieben; P Placebo; V Vancomycin
*p < 0,05 im Vergleich zum Kontrollarm

das klinische Ansprechen beeinflussen. Das American College of Gastroenterology (ACG) sowie die ESCMID erklären die FMT zur Therapie der Wahl nach 2 adäquat antibiotisch therapierten Rezidiven einer CDI [8, 34]. Da es unverändert keine Langzeitdaten zu möglichen Infektionen durch die transferierte Mikrobiota (trotz intensiven Donorscreenings) oder zu langfristigen Folgen wie Gewichtszunahme oder Autoimmunerkrankungen gibt, ist in der DGVS-Leitlinie hierzu eine „Kann“-Empfehlung formuliert. Ungeklärt sind bisher auch mögliche Haftungsfragen sowie die Kostenübernahme durch die Krankenkassen.

Perspektive: zunehmende Individualisierung von Prophylaxe und Therapie

Da die Behandlungsoptionen bei CDI bisher überschaubar sind und die CDI-Inzidenz sowie die Mortalität weiter steigen, muss das Therapiespektrum erweitert werden (■ Tab. 2). Aktuelle Konzepte konzentrieren sich hauptsächlich auf die Behandlung einer bereits aufgetretenen Infektion. Die Primärprophylaxe, insbesondere bei Risikopatienten, rückt aber zunehmend in den Fokus der Entwicklung. Ob durch therapeutische bzw. prophylaktische Ansätze mit neuartigen (Schmalspektrum-)Antibiotika, Toxinbindern, Toxinantikörpern, Impfungen oder Probiotika eine Reduktion der Inzidenz bzw. Mortalität erzielt werden

kann, wird derzeit in Studien untersucht [26].

Das neuartige Antibiotikum Cadazolid (Actelion) hat eine hemmende Wirkung auf die Proteinsynthese von *C. difficile* und führt zur Unterdrückung der Bildung von Toxinen und Sporen. In einer Phase-II-Studie trat der Therapieerfolg in ähnlicher Häufigkeit wie bei Vancomycin ein, aber die numerisch geringere Rezidivrate war bei limitierten Gruppengrößen nicht signifikant unterschiedlich [23]. Ein Antibiotikum mit ähnlichen darmselektiven Eigenschaften wie Fidaxomicin ist Ridinilazol (Summit Therapeutics). In einer klinischen Phase-I-Studie erwies sich Ridinilazol als hochselektiv für *C. difficile* und zeigte eine geringe antibiotische Wirkung auf die natürliche Darmflora.

Aufgrund der antibiotikaassoziierten Problemfelder erscheinen nichtantibiotische Strategien (wie z.B. FMT) wünschenswert. Kürzlich wurde mit Bezlotoxumab (MSD) der erste monoklonale Antikörper zugelassen, der das *C. difficile*-Toxin B neutralisiert. Da der Antikörper selbst nicht antibakteriell wirkt, darf er jedoch nur zusammen mit Antibiotika eingesetzt werden. Zwei große Phase-III-Studien haben gezeigt, dass die 1-malige Gabe von Bezlotoxumab in Kombination mit einem Antibiotikum im Vergleich zu Placebo das Risiko senkt, an einer erneuten CDI zu erkranken (16 % vs. 26 %; ■ Tab. 3; [37]). Als häufigste Nebenwirkungen traten Übelkeit, Fieber und Kopfschmerzen auf.

Die Firma Sanofi-Pasteur verfolgt aktuell eine Immunisierungsstrategie, bei der in einer Phase-III-Studie die Wirksamkeit einer Impfung gegen *C. difficile* (Cdiffense™) vor einer ersten CDI bei Risikopatienten untersucht wird (ClinicalTrials.gov: NCT01887912).

Ein weiterer interessanter Ansatz ist die Ribaxamase SYN-004 (Synthetic Biologics), eine oral verabreichte β -Laktamase, die gleichzeitig mit intravenösen β -Laktam-Antibiotika wie Cephalosporinen verabreicht wird. SYN-004 soll bereits prophylaktisch Antibiotika neutralisieren, die als Folge der hepatobiliären Ausscheidung in den Darm gelangen und hier die Suszeptibilität für eine CDI erhöhen. Positive Ergebnisse konnten in zwei Phase-IIa-Studien erzielt werden. Einen ähnlichen Ansatz verfolgt die Firma Da Volterra mit DAV132. DAV132 ist ein nichtspezifisches Adsorptionsmittel (Aktivkohle), das Antibiotika im Ileozäkalkbereich sowie im Dickdarm binden soll. Ein Wirkstoffabgabesystem (spezifische Beschichtung) soll eine gezielte Abgabe in den Dickdarm ermöglichen. Eine Dosisfindungsstudie läuft aktuell (ClinicalTrials.gov: NCT02917200).

Die Rolle von Probiotika in der Prophylaxe der CDI ist nicht abschließend geklärt; die Fortschritte in der Mikrobiomforschung lassen jedoch auf Anhaltspunkte dafür hoffen, wie eine gezielte Modifikation der individuellen kommensalen Mikrobiota erfolgen könnte.

Fazit für die Praxis

- Inzidenz und Mortalität der CDI sind in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Ältere Menschen und komorbide Patienten mit und ohne Antibiose sind besonders gefährdet und können an der Erkrankung versterben.
- Die Therapie wird unter Berücksichtigung von Faktoren wie Krankheits schwere, Rezidiv, Komplikationen, Risikofaktoren und Begleiterkrankungen individualisiert durchgeführt.
- Bei milden Verläufen sind Metronidazol und Vancomycin gleichwertig, schwere Fälle oder Rezidive sollten

mit Vancomycin oder Fidaxomicin behandelt werden.

- Bei mehreren Rezidiven kann ein FMT erfolgen. Die Heilungsrate nach FMT liegt über 80 %. Die Effektivität des FMT ist deutlich höher als die einer alleinigen Therapie mit Vancomycin.
- Der TcdB-Antikörper Bezlotoxumab in Kombination mit einer C.-difficile-wirksamen Antibiotikatherapie ist eine neue Option für die rCDI-Prävention.
- Neuartige Behandlungsansätze mit (Schmalspektrum-)Antibiotika, probiotischen Präparaten, immunologischen Therapien und Vakzinen werden aktuell getestet.

Korrespondenzadresse



Dr. P. Solbach

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1,
30625 Hannover,
Deutschland
solbach.philipp@mh-hannover.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Solbach und P. Dersch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Oliver Bachmann weist auf folgende Beziehungen hin: Beratertätigkeit bei Astellas, Beratertätigkeit und Vortragshonorare bei MSD, Beratertätigkeit bei Pfizer.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Al-Nassir WN, Sethi AK, Li Y et al (2008) Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of Clostridium difficile-associated disease. *Antimicrob Agents Chemother* 52:2403–2406
2. Barbut F, Petit JC (2001) Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 7:405–410
3. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH et al (2011) Clostridium difficile infection in Europe: A hospital-based survey. *Lancet* 377:63–73
4. Bingley PJ, Harding GM (1987) Clostridium difficile colitis following treatment with metronidazole and vancomycin. *Postgrad Med J* 63:993–994
5. Cammarota G, Masucci L, Ianri G et al (2015) Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *Aliment Pharmacol Ther* 41:835–843
6. Centers for Disease Control and Prevention (2015) Antibiotic/Antimicrobial Resistance. http://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html
7. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ et al (2012) Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: Fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis* 55(Suppl 2):154–161
8. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ et al (2014) European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect* 20(Suppl 2):1–26
9. Dingle KE, Didelot X, Quan TP et al (2017) Effects of control interventions on Clostridium difficile infection in England: An observational study. *Lancet Infect Dis* 17(4):411–421
10. Gould LH, Limbago B (2010) Clostridium difficile in food and domestic animals: A new foodborne pathogen? *Clin Infect Dis* 51:577–582
11. Grunewald T, Kist M, Mutters R et al (2010) Clostridium difficile infection. *Dtsch Med Wochenschr* 135:699–703
12. Hagel S, Epple HJ, Feurle GE et al (2015) S2k-guideline gastrointestinal infectious diseases and Whipple's disease. *Z Gastroenterol* 53:418–459
13. Hagel S, Fischer A, Ehlermann P et al (2016) Fecal Microbiota transplant in patients with recurrent Clostridium difficile infection. *Dtsch Arztebl Int* 113:583–589
14. Hanna H, Raad I, Gonzalez V et al (2000) Control of nosocomial Clostridium difficile transmission in bone marrow transplant patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21:226–228
15. Hell M, Sickau K, Chmelizek G et al (2012) Absence of Clostridium difficile in asymptomatic hospital staff. *Am J Infect Control* 40:1023–1024
16. Hota B (2004) Contamination, disinfection, and cross-colonization: Are hospital surfaces reservoirs for nosocomial infection? *Clin Infect Dis* 39:1182–1189
17. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL et al (2012) The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 107:89–95
18. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P et al (2006) Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 12(Suppl 6):2–18
19. Kyne L, Warrn M, Qamar A et al (2000) Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 342:390–397
20. Lamontagne F, Labbe AC, Haec O et al (2007) Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant Clostridium difficile colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg* 245:267–272
21. Loo VG, Bourgault A-M, Poirier L et al (2011) Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. *New Engl J Med* 365:1693–1703
22. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al (2011) Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 364:422–431
23. Louie T, Nord CE, Talbot GH et al (2015) Multicenter, double-blind, randomized, phase 2 study evaluating the novel antibiotic Cadazolid in patients with Clostridium difficile infection. *Antimicrob Agents Chemother* 59:6266–6273
24. Lubbert C, John E, von Muller L (2014) Clostridium difficile infection: Guideline-based diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 111:723–731
25. McDonald EG, Milligan J, Frenette C et al (2015) Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent Clostridium difficile infection. *JAMA Intern Med* 175:784–791
26. McFarland LV (2016) Therapies on the horizon for Clostridium difficile infections. *Expert Opin Investig Drugs* 25:541–555
27. von Muller L, Halfmann A, Herrmann M (2012) Current data and trends on the development of antibiotic resistance of Clostridium difficile. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55:1410–1417
28. 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
29. Robert Koch Institut (2016) Clostridium difficile. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html
30. 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
31. Solbach P, Bachmann O (2016) Clostridium difficile und andere gastrointestinale Infektionen. In: Stallmach A, Vohreschild M (Hrsg) *Mikrobiom Wissenstand und Perspektiven*, S 167–189 (Kapitel 12)
32. Stallmach A (2016) Clostridium difficile infection: What is currently available for treatment? *Internist (Berl)* 57:1182–1190
33. Stausberg J (2015) Epidemiologie der Clostridium-difficile-Infektion. *Dtsch Arztebl Int* 112(19):345
34. 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)
35. Tannock GW, Munro K, Taylor C et al (2010) A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of Clostridium difficile-infected patients than does vancomycin. *Microbiology* 156:3354–3359
36. Venugopal AA, Johnson S (2012) Fidaxomicin: A novel macrocyclic antibiotic approved for treatment of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 54:568–574
37. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR et al (2017) Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med* 376:305–317
38. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Pliakos EE et al (2015) Colonization with toxinogenic C. difficile upon hospital admission, and risk of infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 110:381–390 (quiz 391)