

Was gibt es Neues zu Clostridium difficile?

Behandlung nach Schweregrad – Fäkaltransplantation bei Rezidiven als neue Option

Ein Darminfektion mit Clostridium difficile kann zu schwerer Kolitis führen. Der Erreger wird meist im Krankenhaus erworben, die Anzahl ambulanter Erkrankungen nimmt jedoch zu. Als Hauptrisikofaktor für die Clostridium-difficile-Infektion gilt die Einnahme von Antibiotika. Zur Behandlung werden meist Vancomycin und Metronidazol angewendet. Bei Rezidiven hat sich die Transplantation von Fäkalmikroben als sichere und wirksame Strategie erwiesen.

New England Journal of Medicine

Der grampositive Bazillus Clostridium difficile besiedelt den Dickdarm und produziert die beiden Exotoxine TcdA und TcdB, die bei empfindlichen Personen eine Kolitis verursachen. Das Bakterium wird durch hitze-, säure- und antibiotikaresistente Sporen auf fäkal-oralem Weg von Mensch zu Mensch übertragen. In Gesundheitseinrichtungen sind Sporen von Clostridium difficile ubiquitär vorhanden. In geringerer Anzahl kommen sie aber auch in der Alltagsumgebung und in Nahrungsmitteln vor. Somit ist eine nosokomiale oder eine ambulante Übertragung möglich.

Nicht bei allen Infizierten entwickeln sich Symptome einer Kolitis. So sind die meisten Kleinkinder von Clostridium difficile kolonisiert, aber beschwerdefrei. Dies ist vermutlich auf das Fehlen toxinbindender Rezeptoren im kindlichen Darm zurückzuführen. Zudem entwickeln Kleinkinder mit asymptomatischer Infektion meist Antikörper gegen die Toxine.

MERKSÄTZE

- ❖ Die Einnahme von Antibiotika führt zur Schädigung des Darmmikrobioms und begünstigt so die Infektion mit Clostridium difficile.
- ❖ Zur Prävention der Infektion ist eine rationale Antibiotikaauswahl von Nutzen.
- ❖ Vancomycin und Metronidazol sind die Eckpfeiler zur Behandlung der akuten Clostridium-difficile-Infektion.
- ❖ Bei Rezidiven stellt die Fäkaltransplantation eine wirksame Option dar.

TcdA und TcdB führen zum Absterben von Kolonozyten, zum Verlust der intestinalen Barrierefunktion und zur Kolitis. Die Ausprägung der Erkrankung wird durch die Virulenz des infizierenden Stamms und durch die Immunantwort des Wirtsorganismus bestimmt. Etwa seit dem Jahr 2000 wird in Krankenhäusern ein dramatischer Anstieg schwerer Infektionen mit dem Clostridium-difficile-Isolat BI/NAP1/027 beobachtet. Dieser Stamm ist durch eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen, durch Bildung zahlreicher Sporen und eine hohe Toxinproduktion charakterisiert. Bei einer Infektion mit BI/NAP1/027 ist die Mortalitätsrate dreimal so hoch wie bei weniger virulenten Stämmen, wie etwa den Ribotypen 001 oder 014.

Risikofaktoren

Die Kolonisierung mit Clostridium difficile wird durch Barrierefunktionen des fäkalen Mikrobioms verhindert. Eine Schwächung dieser Widerstandskraft durch Antibiotika gilt als Hauptrisikofaktor für eine Infektion (*Abbildung*). Am häufigsten sind Ampicillin, Amoxicillin und Clindamycin sowie Cephalosporine und Fluorchinolone mit Clostridium difficile assoziiert. Es kann aber bei fast allen Antibiotika zur Clostridium-difficile-bedingten Kolitis kommen (*Tabelle 1*). Manche Antibiotika – darunter auch Metronidazol – können eine Infektion begünstigen und gleichzeitig eine wirksame Behandlungsoption darstellen.

In Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen ist das Infektionsrisiko durch die ubiquitäre Sporenkontamination und die häufige Anwendung von Antibiotika erhöht. Zu weiteren Risikofaktoren gehören fortgeschrittenes Alter, entzündliche Darmkrankheiten, Organtransplantationen, antineoplastische Chemotherapien, chronische Nierenerkrankungen, Immunschwäche und der Kontakt zu infizierten Personen. Der Einfluss einer medikamentösen Säureblockade wird kontrovers diskutiert.

Die meisten Clostridium-difficile-Infektionen werden im Krankenhaus erworben. Ambulant erworbene Infektionen haben jedoch in den letzten zehn Jahren zugenommen. Ihr Anteil beträgt mittlerweile etwa ein Drittel. Im Vergleich zur nosokomialen Infektion betrifft die ambulant erworbene meist jüngere Personen ohne eindeutig nachweisbare Exposition gegenüber Antibiotika oder anderen bekannten Risikofaktoren. Da ambulante Patienten meist gesünder sind als hospitalisierte, ist die infektionsbedingte Mortalität und Morbidität niedriger. Dennoch ist bei bis zu 40 Prozent der Betroffenen eine Hospitalisierung erforderlich. Die Rezidivraten sind bei nosokomialer und ambulanter Infektion vergleichbar.

Tabelle 1:

Antibiotika(-klassen) und die Verbindung mit Clostridium difficile

Antibiotikum oder -klasse	Verbindung mit Clostridium difficile
❖ Clindamycin (Dalacin® und Generika®)	❖ sehr häufig
❖ Ampicillin (in der Schweiz ausser Handel)	❖ sehr häufig
❖ Amoxicillin (Clamoxy®l und Generika)	❖ sehr häufig
❖ Cephalosporine	❖ sehr häufig
❖ Fluorchinolone	❖ sehr häufig
❖ andere Penizilline	❖ manchmal
❖ Sulfonamide	❖ manchmal
❖ Trimethoprim (als Einzelsubstanz nicht im AK der Schweiz)	❖ manchmal
❖ Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Bactrim® und Generika)	❖ manchmal
❖ Makrolide	❖ manchmal
❖ Aminoglykoside	❖ selten
❖ Bacitracin (Salbe: Bacimycin®, Cicatrex®, Nebacetin®)	❖ selten
❖ Metronidazol (z.B. Arilin®, Dumozol®)	❖ selten
❖ Teicoplanin (Targocid® und Generika)	❖ selten
❖ Rifampicin (Rimactan®)	❖ selten
❖ Chloramphenicol (in der Schweiz ausser Handel)	❖ selten
❖ Tetracykline	❖ selten
❖ Carbapeneme	❖ selten
❖ Tigecyclin (Tygacil®)	❖ selten

nach Leffler und Lamont 2015

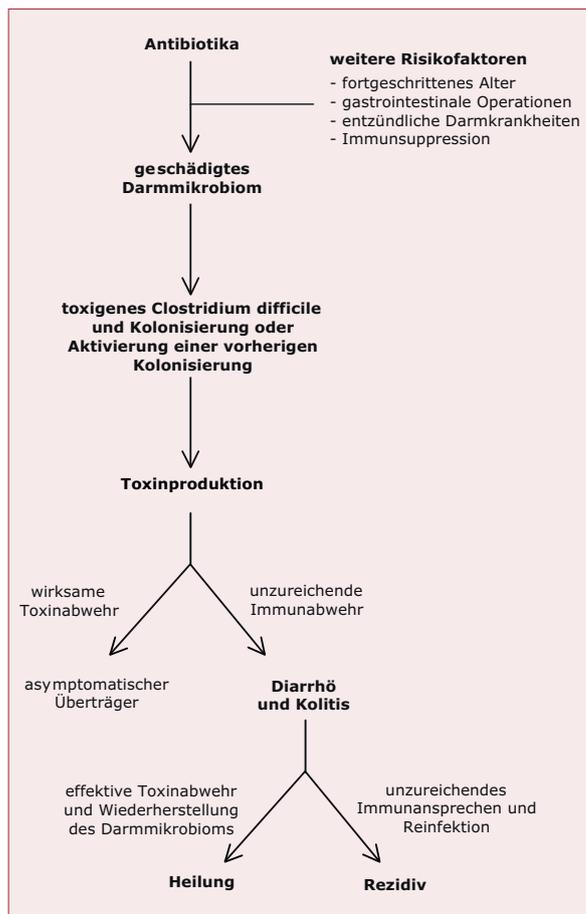


Abbildung: Pathogenese der Infektion mit Clostridium difficile (nach Leffler und Lamont 2015)

Prävention

Da bis anhin keine Impfung zur Verfügung steht, konzentriert sich die Prävention auf Strategien einer rationalen Antibiotikaanwendung (antibiotic stewardship) und auf die Verhinderung der Ausbreitung des Erregers in Gesundheitseinrichtungen. Eine Einschränkung des Antibiotikagebrauchs hat sich zur Verminderung der Infektionsrate bei Krankenhauspatienten bereits als wirksam erwiesen. In einem schottischen Hospital mit 450 Betten konnte die Infektionsrate mit der Unterbindung einer routinemässigen Anwendung von Ceftriaxon (Rocefin® und Generika) und Ciprofloxacin (z.B. Bactiflox®, Cip eco®) um 77 Prozent gesenkt werden.

In Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen lassen sich Sporen von Clostridium difficile auf allen Gegenständen und auch auf den Händen des Personals nachweisen. Mit alkoholbasierten Handreinigern kann die Anzahl der Sporen nicht reduziert werden, beim Händewaschen mit Wasser und Seife ist dies dagegen möglich.

Für Patienten mit bekannter oder vermuteter Infektion wird eine Unterbringung in Einzelzimmern empfohlen. Nach der Entlassung des Patienten ist eine Desinfektion des Raums erforderlich.

Die Einnahme von Probiotika ist möglicherweise ebenfalls eine einfache und sichere Präventionsstrategie. Bis anhin sind die Studienergebnisse dazu jedoch widersprüchlich.

Behandlung bei akuter Infektion

Seit den Siebzigerjahren sind Metronidazol und orales Vancomycin (Vancocin® und Generika) die Eckpfeiler zur Behandlung bei akuter Clostridium-difficile-Infektion. Obwohl beide Antibiotika bereits millionenfach angewendet wurden, haben sich bis anhin keine klinisch bedeutsamen Resistenzen entwickelt. Zur Behandlung schwerer Infektionen ist Vancomycin besser geeignet, bei leichten bis mittleren Verlaufsformen gelten beide Substanzen als gleichwertig. Allerdings hat die Zahl der Behandlungsfehlschläge mit Metronidazol bei BI/NAP1/027-Infektionen innerhalb des letzten Jahrzehnts beträchtlich zugenommen.

Im Jahr 2011 wurde das makrozyklische Antibiotikum Fidaxomicin (Difclir®) von der FDA zur Behandlung der akuten Clostridium-difficile-Infektion zugelassen. In Phase-III-Studien war die Heilungsrate unter Fidaxomicin mit der von Vancomycin vergleichbar. Sie betrug unter beiden Antibiotika etwa 90 Prozent. Das Rezidivrisiko lag unter Fidaxomicin bei 15 Prozent und unter Vancomycin bei 25 Prozent. Bei Infektionen mit BI/NAP1/027 wurde unter Fidaxomicin jedoch kein vermindertes Rezidivrisiko beobachtet.

Antibiotika bei Rezidiven

Das Rezidivrisiko variiert von 20 Prozent nach einer ersten Episode bis zu 60 Prozent nach mehreren vorherigen Infektionen.

Tabelle 2:

Behandlung von Patienten mit Clostridium difficile

Schweregrad	Klinische Manifestation	Behandlung
asymptomatischer Überträger	keine Symptome	keine Behandlung
leicht	leichte Diarrhö (3 bis 5 ungeformte Stühle pro Tag), kein Fieber, leichte Missempfindungen oder Druckschmerzempfindlichkeit, unauffällige Laborwerte	Absetzen der Antibiotika, Hydratation, Überwachung des Zustands, entweder Metronidazol (500 mg 3-mal täglich) oder engmaschige ambulante Überwachung ohne Applikation von Antibiotika
mittelgradig	mittelschwere unblutige Diarrhö, mittelgradige Missempfindungen oder Druckschmerzempfindlichkeit, Übelkeit und gelegentliches Erbrechen, Dehydrierung, weisse Blutzellen > 15 000/mm ³ , erhöhte Harnstoff- und Kreatininwerte	Hospitalisierung erwägen, Absetzen der Antibiotika, Hydratation, Überwachung des Zustands, entweder Metronidazol (500 mg 3-mal täglich) oder «First-Line»-Therapie mit Vancomycin (125 mg 4-mal täglich über 14 Tage)
schwer	schwere oder blutige Diarrhö, pseudomembranöse Kolitis, starke Bauchschmerzen, Erbrechen, Ileus, Temperatur > 38,9 °C, weisse Blutzellen > 20 000/mm ³ , Albuminwerte > 2,5 mg/dl, akute Nierenschädigung	Hospitalisierung, orales oder nasogastrales Vancomycin (500 mg viermal täglich) mit oder ohne intravenöses Metronidazol (500 mg dreimal täglich) – oder – bei hoher Rezidivgefahr – orales Fidaxomicin (200 mg 2-mal täglich über 10 Tage) anstelle von Vancomycin
kompliziert	toxisches Megakolon, Peritonitis, Atembeschwerden, hämodynamische Instabilität	Antibiotika wie bei schwerer Infektion, chirurgische Beratung zu subtotaler Kolektomie oder einem Ileostoma und Kolonlavage mit Vancomycin; Stuhltransplantation oder weitere Antibiotika erwägen
1. Rezidiv		orales Vancomycin (125 mg viermal täglich über 14 Tage) oder orales Fidaxomicin (200 mg 2-mal täglich über 10 Tage)
2. Rezidiv oder weitere Rezidive		Vancomycin-Ausschleich- und -Pulsschema, Fäkaltransplantation oder Fidaxomicin (200 mg 2-mal täglich über 10 Tage)

Beim ersten Rezidiv ist ein erneuter Behandlungszyklus mit Metronidazol oder Vancomycin über 10 Tage bis 14 Tage bei etwa 50 Prozent der Patienten erfolgreich. Ein zweites Rezidiv und weitere Rezidive können schwierig zu behandeln sein – vor allem aufgrund der Persistenz der Sporen im Darm und der unzureichenden Immunantwort des Patienten und weniger wegen einer Antibiotikaresistenz. Ein zweites Rezidiv kann mit Fidaxomicin oder mit Vancomycin-Ausschleich- und Pulsschemata behandelt werden (Tabelle 2). Aus neuen Daten geht hervor, dass Fidaxomicin nach einem ersten Rezidiv zur Verhinderung weiterer Episoden wirksamer sein könnte als Vancomycin.

Bei schwerer Kolitis und unzureichender Wirksamkeit von Vancomycin und Fidaxomicin stehen nur wenige Optionen zur Verfügung. Die Notfallkolektomie ist mit einer Mortalität von etwa 80 Prozent verbunden. In diesen Fällen kann die Anlage eines doppelläufigen Ileostomas und eine Kolonlavage mit Vancomycin eine Alternative sein.

Zu weiteren Antibiotika mit Wirksamkeit gegen Clostridium difficile gehören Rifaximin (Xifaxan®), Nitazoxanid (nicht im AK der Schweiz), Ramoplanin (nicht im AK der Schweiz), Teicoplanin und Tigecyclin. Diese Substanzen werden jedoch

aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils und wegen Resistenzentwicklungen (vor allem bei Rifaximin) nur bei unzureichender Wirksamkeit oder bei Unverträglichkeit der Standardsubstanzen empfohlen. Des Weiteren können diese Antibiotika bei fulminanter Erkrankung zur Salvagetherapie von Nutzen sein, wenn eine Operation nicht möglich ist.

Transplantation fäkaler Mikroben

Das Mikrobiom im Darm gilt als Schlüsselfaktor bei der Pathogenese der Clostridium-difficile-Infektion. Meist kommt es bereits nach kurzer Exposition gegenüber Antibiotika zu einer raschen Abnahme der fäkalen Mikrobendiversität. Das Absetzen aller Antibiotika ist daher der wirksamste Weg, Clostridium difficile aus dem Darm zu eliminieren, und ermöglicht zudem eine Wiederherstellung des Mikrobioms. Diese Erholungsphase dauert mitunter jedoch 12 Wochen oder länger. In dieser Zeit kann der Patient ein Rezidiv erleiden.

Bereits 1958 wurde erstmals eine Transplantation fäkaler Mikroben durchgeführt. Dieses Verfahren wurde jetzt als sichere und effektive Option zur Behandlung der Clostridium-

difficile-Infektion wiederentdeckt. Welche Komponenten des fäkalen Mikrobioms für die Barrierefunktion gegenüber *Clostridium difficile* verantwortlich sind, ist bis anhin nicht bekannt. Man nimmt jedoch an, dass die Phyla-Bacterioides und -Firmicutes zu den entscheidenden Bestandteilen des Transplantationsmaterials gehören. Die orale oder rektale Fäkaltransplantation eines gesunden Spenders und das gleichzeitige Absetzen aller Antibiotika beim Empfänger waren bis anhin bei mehr als 90 Prozent der Patienten mit rezidivierender *Clostridium-difficile*-Infektion erfolgreich. Dabei ist zwar auch eine Übertragung nicht identifizierbarer Pathogene möglich, bei sorgfältigem Screening der Spender wurden jedoch noch keine ernsthaften infektiösen Komplikationen beobachtet. Derzeit wird an der Entwicklung geeigneter Spezieszusammensetzungen und an oral applizierbaren Kapseln gearbeitet.

Immunisierung

Eine asymptomatische Infektion mit *Clostridium difficile* stimuliert bei Kindern eine dauerhafte Immunantwort, die vermutlich gegen eine symptomatische Infektion im späteren Leben schützt. Eine passive Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern gegen die Toxine A und B senkte nach einer akuten Infektion mit *Clostridium difficile* die Rezidivrate. In zwei internationalen placebokontrollierten Studien werden derzeit die Wirksamkeit und die Sicherheit einer Impfung zur Prävention nosokomialer Infektionen mit *Clostridium difficile* untersucht. ❖

Petra Stölting

Leffler DA, Lamont JT: *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1539–1548.

Interessenkonflikte: keine deklariert