

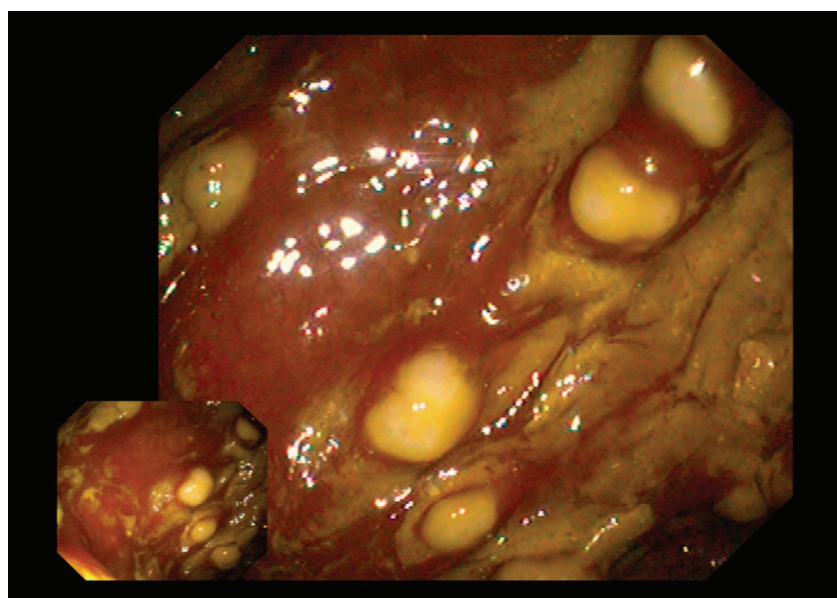
Infektionen mit Clostridium difficile – neue Therapiemöglichkeiten

Anne Fischer¹, Stefan Hagel^{1,2}, Andreas Stallmach¹

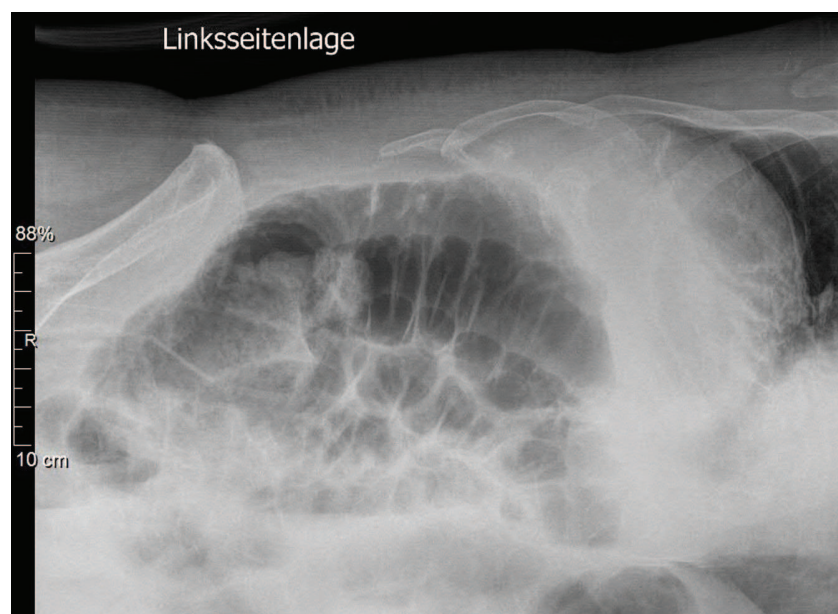
¹Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie),
Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena

²Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena,
Friedrich-Schiller-Universität Jena

Infektionen mit Clostridium difficile sind die Hauptursachen für nosokomiale gastrointestinale Infektionen in industrialisierten Ländern. Die Inzidenz der Clostridium-difficile-Infektionen (CDI) stieg in Deutschland von 2002 bis 2006 von 1,7–3,8 auf 14,8 Fälle pro 100 000 stationärer Patienten [1]. Doch die zunehmende Häufigkeit betrifft längst nicht nur hospitalisierte Patienten. Da in Deutschland insgesamt mehr als 80 % der jährlichen in der Humanmedizin verwandten Antibiotika im ambulanten Sektor eingesetzt werden [2], werden auch hier immer häufiger Clostridium-difficile-Infektionen beobachtet [3]. Wenn auch die Infektion relativ blande verlaufen kann, sind lebensgefährliche Komplikationen mit Ausbildung eines toxischen Megakolons möglich. So hat sich die Zahl der Patienten, die in Deutschland an einer gastrointestinalen Infektion versterben – und hier ist die Infektion mit Clostridium difficile die Hauptursache – von 2000 bis 2011 mehr als verzehnfacht [4]. Aus Patientensicht ist diese mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität verbunden [5]. Unabhängig davon ist die Clostridium-difficile-Infektion mit einem verlängerten stationären Aufenthalt und deutlichen Kosten im Gesundheitssystem assoziiert. Die Behandlungskosten betragen in Europa bis zu 3 Milliarden Euro pro Jahr, so dass die Infektion mit Clostridium difficile unzweifelhaft ein gesundheitspolitisches Problem darstellt [6].



Pseudomembranöse Kolitis (Quelle: Klinik für Innere Medizin IV, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Universitätsklinikum Jena)



Toxisches Megakolon (Quelle: Klinik für Innere Medizin IV, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Universitätsklinikum Jena)

Risikofaktoren für eine CDI-Infektion

Alter ≥ 65 Jahre
Chemotherapie
Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
Gastrointestinale Operationen
Hospitalisierung, stattgehabte Hospitalisierung in letzten drei Monaten, insbesondere in Mehrbettzimmern
Hypalbuminämie (<30 g/l)
Immundefizienz/HIV
Malnutrition
Mukoviszidose
neoplastische Erkrankungen
Protonenpumpeninhibitor-Einnahme
stattgehabte Clostridium-difficile-Infektion
Unterbringung in Gemeinschaftseinrichtungen des Gesundheitssystems
Immundefizienz/HIV

Tab. 1: Risikofaktoren für eine Clostridium-difficile-Infektion

Erreger

Clostridium difficile ist ein grampositives, obligat anaerobes, endosporenbildendes Stäbchenbakterium, welches bei 1–3 % der gesunden Bevölkerung zur normalen Darmflora gehört [3]. Bei hospitalisierten Patienten beträgt der Anteil 16–35 %. Hierbei ist die Dauer des Krankenhausaufenthalts mit der Kolonisationswahrscheinlichkeit assoziiert [7]. Menschen dienen dem Bakterium als natürliches Reservoir. Es wird leicht fäkal-oral, durch Ingestion der Sporen, welche überall, insbesondere im Hospitalbereich vorkommen, übertragen. In seiner Sporenform außerhalb des Darms zeigt es sich resistent gegen Hitze, Antibiotika und einer Reihe von Desinfektionsmitteln [8]. Als wichtigste Maßnahmen zur Ausbreitungsprävention seien an dieser Stelle das Tragen von Einmalhandschuhen, die anschließende alkoholische Händedesinfektion und das zusätzliche Händewaschen genannt [5].

Im anaeroben Milieu vermehrt sich das Bakterium und produziert zwei

potente Exotoxine. Das Enterotoxin A und das Zytotoxin B induzieren durch eine epitheliale Apoptose und inflammatorische Reaktionen Schleimhautschäden mit einem konsekutiven intestinalen Flüssigkeitsverlust [8]. Ein hypervirulenter Stamm, NAP1/BI/027, der sich durch die Produktion eines binären Toxins, erhöhtes Sporulationsvermögen sowie durch eine vielfach höhere Toxin A- und B-Freisetzung auszeichnet, breitet sich seit dem Jahr 2000 über Nordamerika und Europa aus. Dieser wird unter anderem für die zunehmende Inzidenz, schwere therapierefraktäre Krankheitsverläufe und häufige Rezidive einer *Clostridium-difficile*-Infektion verantwortlich gemacht [9].

Ein Wiederauftreten der Beschwerden nach initial erfolgreicher Therapie wird typischerweise innerhalb von vier Wochen bei 10–25 % der Patienten beobachtet. Klinisch ist hierbei ein Rezidiv, also eine erneute Infektion mit dem gleichen *Clostridium difficile* Stamm von einer Reinfektion durch einen differenten Stamm nicht zu unterscheiden. Meist lässt sich ein Rezidiv nachweisen [10].

Diagnostik

Der Nachweis von *Clostridium difficile* bzw. seiner Toxine erfolgt aus einer möglichst frischen, breiig-flüssigen Stuhlprobe, welche zügig transportiert und bis zur Testung bei einer Temperatur zwischen 2–8°C gelagert werden sollte [3]. Bei Raumtemperatur zerfallen die Toxine und sind nach zwei Stunden nicht mehr nachweisbar [10]. In der aktuellen Leitlinie zu gastrointestinalen Infektionen wird eine Stufen-diagnostik empfohlen. Als kostengünstiger und schneller Suchtest wird der Glutamat-Dehydrogenase (GDH)-Nachweis eingesetzt. Da die GDH jedoch sowohl bei toxischen wie auch nicht toxischen Stämmen auftritt, ist eine zeitnahe Bestäti-

gung (Toxin-Nachweis per Immunoassay oder Nachweis toxinkodierender Gensequenzen (PCR) und/oder Zytotoxizitätsnachweis in der Zellkultur) notwendig. Andernfalls führt der alleinige GDH-Nachweis in der Praxis zur zu häufigen Diagnosestellung einer *Clostridium-difficile*-Infektion und damit zu einer Übertherapie.

Alternativ kann ein einstufiger, direkter, molekularbiologischer Nachweis toxinbildender Stämme mittels Real-time PCR geführt werden.

Die Kultivierung wird nicht mehr routinemäßig durchgeführt, ist jedoch bei schweren meldepflichtigen Infektionen empfohlen. Sie ermöglicht die Resistenztestung und molekulare Typisierung [5].

Hinzuweisen ist auf die Tatsache, dass mikrobiologische Untersuchungen aus geformten Stuhl oder zur Verlaufskontrolle einer Infektion nicht indiziert sind, da sich in bis zu 50 % der Fälle *Clostridium difficile* als auch die Toxine A und B noch Wochen nach erfolgreicher Behandlung im Stuhl nachweisen lassen [11]. Der Therapieerfolg wird also ausschließlich klinisch beurteilt.

Gegebenenfalls kann bei kritisch kranken Patienten der endoskopische Nachweis charakteristischer Pseudomembranen zu einer frühzeitigen Diagnosestellung beitragen; diese jedoch nicht ausschließen [5]. Zu beachten ist, dass Pseudomembranen bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung selten auftreten und bei Vorliegen einer fulminanten Kolitis das Risiko der Perforation im Rahmen einer Endoskopie besteht [10].

Risikogruppen und klinisches Bild

Um die *Clostridium-difficile*-Infektion frühzeitig diagnostizieren und behandeln zu können, ist es entscheidend, die Risiko-Gruppen zu kennen. Als wichtigster Risikofak-

tor gilt eine aktuelle oder stattgehabte antibiotische Therapie innerhalb der letzten drei Monate [5]. Antibiotika stören die intestinale Mikrobiota und schaffen so gewissermaßen eine Nische für die Vermehrung und Toxinproduktion von Clostridium difficile. Insbesondere der Einsatz von Clindamycin, Fluorchinolonen, Cephalosporinen, Carbapenemen und Breitspektrum-Penicillinen ist mit Clostridium-difficile-Infektionen assoziiert. Selbst die Gabe von Metronidazol oder Vancomycin – Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Clostridium-difficile-Infektion – begünstigen dessen Auftreten [8, 12].

Als weitere Risikofaktoren gelten die in ► Tabelle 1 dargestellten Faktoren [5, 8].

Insgesamt werden etwa 20 % der Antibiotika-assoziierten Diarrhoen durch Clostridium difficile verursacht [13]. Dabei kann sich die Clostridium-difficile-Infektion frühzeitig, bereits wenige Stunden nach Gabe eines Antibiotikums, aber auch erst Monate danach mit wässrigen Durchfällen, krampfartigen Unterbauchschmerzen, erhöhter Temperatur und Leukozytose manifestieren [3, 14]. Koloskopisch können in 10–20 % der Fälle circa 10–20 mm große, weiß-gelbliche, abstreifbare Plaques imponieren, welche durch Fibrin-Exsudation entstehen und pathognomonisch für das Vorliegen einer pseudomembranösen Kolitis sind [10, 14]. In 3 % der Fälle zeigt die Erkrankung einen fulminanten Verlauf mit Auftreten eines toxischen Megakolons, eines Ileus oder einer Darmperforation. Tägliche klinische Untersuchungen sowie die Bestimmung des Bauchumfanges sind obligat [15].

Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) haben ein erhöhtes Risiko, an einer Clostridium-difficile-Infektion zu

Dosierung	Dauer
Vancomycin, 4x125 mg/d	10–14 Tage
Vancomycin, 2x125 mg/d	7 Tage
Vancomycin, 1x125 mg/d	7 Tage
Vancomycin, 1x125 mg jeden 2./3. Tag	2–8 Wochen

Tab. 2: Therapieregime zur Vancomycin-Gabe ab dem 2. Rezidiv einer CDI

erkranken. Durch die ähnliche klinische Beschwerdesymptomatik kann es schwierig sein, eine Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoe von einem akuten Schub der CED abzugrenzen. Ebenso kann eine akute Verschlechterung einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung durch eine Infektion mit Clostridium difficile getriggert werden. Umso wichtiger ist es, insbesondere vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie, eine Infektion auszuschließen [10, 14].

Therapie der Clostridium difficile Infektion

Die Therapie einer Clostridium-difficile-Infektion orientiert sich am klinischen Bild bzw. dem Vorliegen möglicher Risikofaktoren. Supportive Maßnahmen wie Volumensubstitution und Ausgleich von Elektrolytstörungen sind obligat. Die Gabe von Motilitätshemmern ist relativ kontraindiziert, da schwere klinische Verläufe mit der Ausbildung eines toxischen Megakolons durch die Toxin-Retention beschrieben sind. Wenn möglich, sollte eine laufende antibiotische Therapie beendet werden. Nach Absetzen kann bei leichtem Krankheitsbild unter engmaschiger Beobachtung zunächst der Spontanverlauf abgewartet werden. Bei schwereren Verläufen und typischer Symptomatik sollte eine empirische antibiotische Therapie bereits vor Erhalt einer positiven Diagnostik begonnen werden.

Für die Behandlung milder und moderater Verläufe wird eine Therapie mit Metronidazol 3x500 mg per os

über zehn bis vierzehn Tage empfohlen. Fehlendes Therapieansprechen nach drei bis fünf Tagen, Kontraindikationen gegen Metronidazol, das Vorliegen von mehr als zwei der unten genannten Prädiktoren für einen schweren Verlauf oder eine schwere Krankheitsausprägung sind Indikationen für die Gabe von Vancomycin.

Folgende Prädiktoren gilt es zu berücksichtigen:

- Fieber > 38,5 °C
- Leukozytose > 15000 x 10⁹/l
- Linksverschiebung > 20 % stabkernige Granulozyten
- Hypalbuminämie < 30 g/l
- Kreatininanstieg > 50% des Ausgangswertes
- Laktaterhöhung ≥ 5 mmol/l
- Alter > 65 Jahre
- Komorbidität

In der Vancomycin-Therapie reichen Dosen von 4x125 mg per os aus. Für den Nutzen höherer Dosierungen (z.B. 4x250 mg per os) gibt es keine Evidenz.

Einer enteralen Therapie ist, wenn möglich, immer der Vorzug zu geben. Liegt jedoch eine Motilitätsstörung vor, so kann Metronidazol aufgrund einer aktiven Sekretion ins Darmlumen intravenös (3x500 mg) verabreicht werden [5]. Die Wirksamkeit ist jedoch geringer [16], so dass wir eine zusätzliche orale Gabe empfehlen würden.

Bei einem fulminanten Verlauf mit Kolondilatation oder Ileus kann dies mit einer enteralen Vancomycin-Gabe, antegrad per Duodenalsonde oder retrograd über Retentionseinläufe kombiniert werden. In

dieser Situation sind ein engmaschiges Monitoring von Klinik und Paraklinik sowie eine interdisziplinäre Betreuung mit frühzeitiger Beachtung chirurgischer Interventionsmöglichkeiten lebensrettend. Patienten mit Verschlechterung unter konservativen Therapiemaßnahmen, toxischem Megakolon, Perforation, akutem Abdomen oder therapierefraktärem Ileus müssen einer operativen Versorgung zugeführt werden. Neben einer subtotalen Kolektomie mit Anlage eines Ileostomas kann alternativ eine Kolon-erhaltende Anlage eines doppelläufigen Ileostomas mit Kolonlavage und anschließender intraluminaler Vancomycin-Therapie erfolgen [5].

Behandlung der rezidivierenden CDI

Auch nach initial erfolgreicher Therapie kommt es wie oben bereits erwähnt in circa 20 % der Fälle zu einem Rezidiv der Clostridium-difficile-Infektion [10]. Insbesondere eine fortgesetzte oder erneute Antibiotikatherapie, Alter über 65 Jahre, kontinuierliche Protonenpumpeninhibitor-Einnahme und Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz oder Immunsuppression sind als Risikofaktoren zu berücksichtigen [5,11,14].

Auch vorangegangene Episoden einer Clostridium-difficile-Infektion gelten als Risikofaktor. Nach dem zweiten Rezidiv wird in 40–60 % der Fälle ein Wiederauftreten beobachtet [17]. Eine gestörte Immunantwort mit verminderter Antikörperbildung gegen Clostridium-difficile-Toxine sowie eine fortbestehende Dysbiose mit Persistenz der Sporen im Darm spielen ebenfalls eine Rolle [11]. Der prophylaktische Einsatz von Probiotika wird kontrovers diskutiert und kann bisher nicht empfohlen werden [5].

Das erste Rezidiv sollte analog zur Erstinfektion behandelt werden.

Alternativ kann eine Therapie mit dem makrozyklischen Antibiotikum Fidaxomicin 2x200 mg per os über zehn Tage erfolgen [5].

In der Behandlung leichter und moderater Clostridium-difficile-Infektionen ist es Vancomycin gleichwertig [18]. Fidaxomicin wirkt jedoch im Gegensatz zu den Standardmedikamenten (Metronidazol und Vancomycin) bakterizid durch Hemmung der RNA-Polymerase, verhindert die Expression der Enterotoxine und unterdrückt die Sporenbildung [11,19]. Ein weiterer Vorteil ist sein postantibiotischer Effekt von bis zu zehn Stunden. Aufgrund seines schmalen Wirkspektrums bleibt die intestinale Mikrobiota weitgehend erhalten und eine Rekolonisation beziehungsweise Reinfektion durch Clostridium difficile wird vermindert [19]. So zeigt sich ein signifikant geringeres Rezidivrisiko gegenüber Vancomycin [20].

Antibiotika wie Tigecyclin, Rifaximin und Nitazoxanid weisen in kleinen Fallserien Ansprechraten von 74–89 % auf [13].

Ab dem zweiten Rezidiv wird Fidaxomicin oder ein Vancomycin-Ausschleich- bzw. Puls-Schema nach dem oben genannten Regime empfohlen (► Tab. 2). Die abschließend intermittierende Gabe basiert auf der Überlegung, dass verbliebene Sporen an den therapiefreien Tagen aussporen, um dann als vegetative Form abgetötet zu werden.

Eine weitere Therapieoption bei multiplen Rezidiven stellt der fäkale Mikrobiomtransfer dar [5]. Hierbei wird eine Stuhlsuspension eines gesunden Spenders in den Gastrointestinaltrakt des Erkrankten eingebracht. Obwohl seit dem 4. Jahrhundert in der chinesischen Medizin praktiziert, erfolgte erst 1958 die Erstbeschreibung einer erfolgreichen „Stuhltransplantation“ [21]. Viele Jahre in Vergessenheit geraten, ist diese Form der Therapie

inzwischen eine effiziente und schnell wirksame Alternative zur konventionellen Antibiotika-Gabe bei Patienten mit rezidivierenden Clostridium-difficile-Infektionen [13].

Die Heilungsrate liegt bei circa 87 % [22]. Eine randomisierte, kontrollierte Studie zeigte bei therapierefraktären Infektionen mit Clostridium difficile einen signifikanten Vorteil des fäkalen Mikrobiomtransfers gegenüber einer zweiwöchigen Standardtherapie mit Vancomycin. Eine einmalige Transplantation führte bei 81 % der Patienten zu einer Remission, eine weitere zu einem Therapieansprechen von 94 %. Mit der Gabe von Vancomycin konnte lediglich in 31 % der Fälle eine Remission erzielt werden [23]. Ziel eines Stuhltransfers ist die schnelle Wiederherstellung einer balancierten und konsekutiv protektiven Darmflora. Anschließend lassen sich als vorherrschende Art wieder Bacteroides-Spezies sowie eine hohe Diversität des enterischen Mikrobioms nachweisen [24].

Zunächst erfolgt die Auswahl eines geeigneten Spenders. Anamnese, klinische sowie Serum- und Stuhluntersuchungen sind zwingend erforderlich [25]. Personen, die in den letzten drei Monaten eine Antibiotikatherapie erhalten haben oder an einer gastrointestinalen Erkrankung, insbesondere einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung oder Reizdarmsyndrom leiden, kommen als Spender nicht in Frage. Oftmals wird ein Familienangehöriger oder Freund des Patienten einem anonymen Spender vorgezogen. Als Ausdruck dessen findet sich eine gering höhere Ansprechrate von 93 % versus 84 % bei nichtfamiliären Spendern.

Die ► Tabelle 3 gibt einen Überblick der empfohlenen Screening-Untersuchungen.

Die antibiotische Therapie sollte zwei Tage vor dem fäkalen Mikrobiomtransfer beendet werden. Ebenso ist eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten einzuholen.

Der möglichst frische Spenderstuhl wird in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst. Anschließend wird die Lösung durch Rühren homogenisiert sowie zur Entfernung fester Bestandteile zwei- bis dreimal filtriert. Bis zur Applikation wird die Suspension bei Raumtemperatur aufbewahrt [13].

Die Gabe erfolgt über eine nasogastrale/nasoduodenale Sonde, einen Einlauf oder endoskopisch [24]. In 75 % der Fälle wird die Suspension über eine Koloskopie, vorzugsweise ins terminale Ileum sowie ins Colon ascendens eingebracht [13]. Neben der besseren Akzeptanz war in Metaanalysen eine tendenziell höhere Heilungsrate bei Applikation über den unteren Gastrointestinaltrakt zu verzeichnen [26].

Ein weiterer Vorteil liegt in der Möglichkeit die Darmschleimhaut hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung zu beurteilen. Ferner ist eine Reduktion der abnormen Mikrobiota durch die vorhergehende Darmreinigung zu diskutieren [24]. Im Mittel kann innerhalb von drei Tagen eine deutliche Besserung der Symptomatik beobachtet werden [13]. Selten kommt es postinterventionell zu transienten gastrointestinalen Beschwerden wie Bauchschmerzen, Borborygmi oder Diarrhoe [27]. Die Gefahren eines fäkalen Mikrobiomtransfers entsprechen den üblichen Risiken der jeweiligen Applikationsart [13]. Sicherheitsbedenken gelten der Übertragung von Infektionen und der bislang unbekanntem möglichen Wechselwirkungen des transferierten Mikrobioms mit dem Wirt [5].

Blut	Differentialblutbild, Elektrolyte, Nieren- und Leberfunktionsparameter Hepatitisserologie (Anti-HAV, anti-HBc, HBs-Ag, Anti-HCV) HIV-Serologie CMV- und EBV-Serologie Syphilis-Serologie
Stuhl (je 3 Stühle an unterschiedlichen Tagen)	Clostridium-difficile-Toxin A und B Stuhlkulturen auf Campylobacter spp., Shigellen, Salmonellen, Yersinien und darm-pathogene E. coli Adeno-, Rota-, Noroviren Stuhlmikroskopie auf Parasiten, Wurmeier, Cryptosporidium, Microsporidium

Tab. 3: Empfohlene Screening-Untersuchungen

Weitere Limitationen stellen die lange Vorbereitungsphase durch die Screening-Untersuchungen des Spenders, die Frage der Kostenübernahme durch die Krankenkassen sowie die fehlende Standardisierung des Verfahrens dar [5,13]. Die etwa einwöchige Spenderidentifizierung könnte durch die Nutzung eines Pools anonymer, geeigneter Spender umgangen werden [13].

Zur Sicherung und Auswertung der Patienten- und Spenderdaten ist ein nationales, Internet-basiertes, zentrales Register eingerichtet worden (http://www.kim4.uniklinikum-jena.de/Gastroenterologie_+Hepatology_+Infektiologie-p-400.html). Hiermit soll eine langfristige Datenerfassung zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des fäkalen Mikrobiomtransfers sichergestellt werden [5, 25].

Neue Entwicklungen

Weitere alternative oder supplementäre Therapiemöglichkeiten sind in der Entwicklung. Aktuell befindet sich der erste Impfstoff in einer Phase-3-Studie. Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit werden bis Herbst dieses Jahres an 15000 Probanden in mehr als 200 Studienzentren in 17 Ländern weltweit untersucht. Die Immunisierung mit inaktivierten Toxin A und B könnte in Zukunft als Primärprophylaxe bei Hochrisiko-Patienten

oder auch als Rezidivprophylaxe genutzt werden [28].

Alternativ könnte in Zukunft eine passive Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern gerichtet gegen die Toxine erfolgen. In einer kontrollierten Studie wurde die Rezidivrate durch die einmalige Gabe – additiv zur Antibiotikatherapie – um 70 % gesenkt. Ein Nutzen in der Behandlung der aktiven Clostridium-difficile-Infektion ließ sich nicht nachweisen. Jedoch ist die primärprophylaktische Gabe bei Hochrisiko-Patienten zu diskutieren [29].

Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die Neutralisierung der Toxine A und B durch Toxinbinder. Tolevamer, ein nicht-resorbierbares, hochmolekulares, anionisches Polymer zeigte in einer klinischen Studie im Vergleich zu Metronidazol und Vancomycin eine signifikant geringere Heilungsrate. Hingegen wurde unter Tolevamer eine geringere Rezidivrate beobachtet, so dass der Einsatz als follow-up Medikament nach Antibiotikatherapie zu untersuchen ist [30].

Insgesamt ergibt sich aus der hohen Rate rekurrenter Clostridium-difficile-Infektionen die klinische Herausforderung neue und hocheffektive Therapiekonzepte insbesondere für Risikopatienten zu evaluieren und in Ihrer Wertigkeit untereinander abzuschätzen.

Infokasten Therapieschema:

- Nach Möglichkeit aktuelle antibiotische Therapie beenden
- supportiv: Volumen- und Elektrolytsubstitution
- tägliche klinische Untersuchung inklusive Bauchumfangbestimmung
- Therapiedauer: 10–14 Tage, möglichst enterale Gabe
- milder/moderater Verlauf: Metronidazol 3x500 mg per os
- schwerer Verlauf: Vancomycin 4x125 mg per os
- fulminanter Verlauf: zusätzliche enterale Vancomycin-Gabe (1–2 g/Tag) erwägen
- frühzeitige Beachtung chirurgischer Interventionsmöglichkeiten

1. Rezidiv:

- Behandlung analog zur Erstinfektion oder
- 10 Tage Fidaxomicin 2x200 mg per os

2. Rezidiv:

- 10 Tage Fidaxomicin 2x200 mg per os oder
- Vancomycin-Ausschleib- bzw. Puls-Schema

Multiple Rezidive:

- weitere Therapieoption: fäkaler Mikrobiomtransfer

Zusammenfassung

Inzidenz, Mortalität und Rezidivrate von Clostridium-difficile-Infektionen haben in den letzten zwanzig Jahren deutlich zugenommen. Clostridium difficile – in seiner Sporenform extrem umweltresistent – wird leicht fäkal-oral übertragen und kolonisiert 1–3 % der gesunden Bevölkerung. Die verursachten Krankheitsbilder reichen von unkomplizierter Diarrhoe über eine pseudomembranöse Kolitis bis hin zum toxischem Megakolon. Der wichtigste Risikofaktor für eine

Clostridium-difficile-Infektion ist eine antibiotische Therapie innerhalb der letzten drei Monate. Der Infektionsnachweis erfolgt aus einer frischen, breiig-flüssigen Stuhlprobe durch Detektion der Toxine mittels PCR oder enzymgekoppelten Immunadsorptionstest. Der Therapieerfolg wird ausschließlich klinisch beurteilt.

Bei positivem Toxin-Nachweis sollte nach Möglichkeit eine laufende antibiotische Therapie beendet werden. Für die Therapie milder und moderater Verläufe wird Metronidazol, in Fällen schwerer Krankheitsausprägung Vancomycin empfohlen. Ein engmaschiges Monitoring und supportive Maßnahmen sind obligat.

Patienten mit Verschlechterung unter konservativer Therapie, toxischem Megakolon oder akutem Abdomen müssen einer operativen Versorgung zugeführt werden.

Im Falle eines Rezidivs (10–25 % der Patienten) sollte die Behandlung analog zur Erstinfektion oder mit Fidaxomicin erfolgen. Bei erneutem Auftreten wird Fidaxomicin oder ein Vancomycin-Ausschleib- bzw. Puls-Schema empfohlen.

Eine Therapieoption bei multiplen Rezidiven ist der fäkale Mikrobiomtransfer. Ziel ist die schnelle Wiederherstellung einer balancierten Darmflora durch die Übertragung des fäkalen Mikrobioms eines gesunden Spenders in den Gastrointestinaltrakt des Erkrankten. Die Applikation kann über eine nasogastrale/nasoduodenale Sonde, einen Einlauf oder endoskopisch erfolgen. Die Heilungsrate liegt bei circa 87 %. Zur Sicherung und Auswertung der Patienten- und Spenderdaten ist ein nationales, Internet-basiertes, zentrales Register eingerichtet worden.

Literatur:

1. Burckhardt F, Friedrich A, Beier D, Eck-

- manns T. Clostridium difficile Surveillance Trends, Saxony, Germany. Emerg Infect Dis. April 2008;14(4):691–2.
2. germap2012.pdf [Internet]. Verfügbar unter: http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/germap2012.pdf?__blob=publicationFile&v=4
3. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Mehdizadeh Aghdam E, Nazeri S. Clostridium difficile Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. Scientifica. 1. Juni 2014;2014:e916826.
4. Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, et al. Entwicklung infektiöser Durchfallserkrankungen zwischen den Jahren 2000 und 2012. Gastroenterol 2014;526549–57.
5. Stefan Hagel. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple [Internet]. AWMF online. 2015. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-024.html>

Die Literaturstellen finden Sie auf: www.cmextra.info

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Andreas Stallmach
Klinik für Innere Medizin IV
(Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie)
Universitätsklinikum Jena
Friedrich Schiller Universität Jena
Erlanger Allee 101
Tel.: +49 (0)3641/9324221
Fax: +49 (0)3641/9324222
E-Mail: andreas.stallmach@med.uni-jena.de

Prof. Dr. med. Andreas Stallmach

