

Schwerpunkt: Infektiöse Darmerkrankungen

Gastroenterologie 2014 · 9:350–359
 DOI 10.1007/s11377-014-0881-8
 Online publiziert: 16. Mai 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Redaktion

A. Stallmach, Jena
 G. Rogler, Zürich

L. Biedermann · G. Rogler

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital, Zürich

Clostridium-difficile-Kolitis

Die *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI) ist eine zunehmende Ursache von gastrointestinaler Morbidität bei hospitalisierten Patienten. Das Auftreten einer CDI bei hospitalisierten Patienten ist nicht nur mit einer verlängerten Hospitalisationsdauer und erhöhten Mortalität assoziiert, sondern auch mit enormen gesundheitsökonomischen Kosten. Etwas im Schatten dieser Entwicklung bei hospitalisierten, tendenziell älteren und morbideren Patienten hat sich in den letzten Jahren aber vor allem auch eine Zunahme von CDI-Fällen bei jüngeren Patienten ohne wesentliche Komorbiditäten gezeigt, deren Ursache nicht völlig geklärt ist. Unter den zahlreichen Entwicklungen bezüglich der CDI-Therapie hat die fäkale Mikrobiotatransplantation (FMT), oft als Stuhltransplantation bezeichnet, in den letzten Jahren eine öffentliche Aufmerksamkeit erreicht. Sie ist mit einem hohen Behandlungserfolg verbunden.

Hintergrund

Die CDI stellt bereits jetzt ein Problem von enormer Bedeutung dar. Sie ist die häufigste Ursache einer krankenhausesozierten Diarrhö [1]. Die finanziellen Auswirkungen auf das Gesundheitssystem sind mit geschätzten 4,8 Mrd. Dollar zusätzlich anfallenden Kosten pro Jahr alleine in den USA substanzial [2]. Der wesentliche und oft wohl zu wenig beachtete Einfluss der CDI zeigt sich am eindrucklichsten im härtesten aller klinischen Endpunkte: Infektionen mit *Clostridium-difficile* (*C. difficile*) sind für 4-mal so viele Tote als alle Todesfälle in Verbindung mit MRSA bzw. 6-mal mehr als alle Todesfälle in Verbindung mit allen anderen Enteropathogenen kombiniert verantwortlich

(Public-Health-Daten aus den USA und Großbritannien). In den nächsten Jahren ist aufgrund der Verlängerung der Lebenserwartung, der damit verbundenen Multimorbidität und einem zunehmenden Antibiotikaeinsatz mit einer weiteren Akzentuierung der Tragweite dieser Erkrankung zu rechnen.

Das Auftreten einer pseudomembranösen Kolitis wurde erstmalig 1974 bei Patienten beschrieben, die zuvor Clindamycin erhalten hatten. Rund 4 Jahre später wurde der kausale Zusammenhang hinsichtlich einer Infektion mit Toxin bildendem *C. difficile* erkannt [3]. In den letzten Jahren hat sich eine frappante Zunahme der diagnostizierten *C.-difficile*-Fälle gezeigt, wobei längst nicht mehr ausschließlich nur hospitalisierte, ältere bzw. polymorbide Patienten betroffen sind. So hat sich in epidemiologischen Untersuchungen gezeigt, dass bereits jetzt ein signifikanter Anteil aller gesicherten CDI-Fälle (41%; [4]) ambulant erworben wurde. Angesichts der Tatsache, dass diese Fälle tendenziell milder verlaufen als bei hospitalisierten Patienten, ist jedoch von einer zusätzlichen, hohen Dunkelziffer auszugehen. Deckungsgleich mit unserer eigenen klinischen Erfahrung fand sich in den letzten Jahren vor allem auch bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) eine Zunahme von CDI [5], die wiederum mit einem erhöhten Risiko eines komplizierten Verlaufs inklusive Kolektomie und Mortalität verbunden ist.

Nach wie vor aber ist die CDI vor allem bei hospitalisierten Patienten ein Problem von wachsender Bedeutung. Eine Ausscheidung von *C. difficile* (Bakterien oder Sporen) kommt nicht selten bei hospitalisierten Patienten vor – häufig asymptomatisch. Als wesentliche Faktoren hierfür sind die örtliche Nähe von Patienten unter Antibiotikatherapie sowie die relative Re-

sistenz der Sporen sowie die leichte Übertragbarkeit über kontaminierte Hände des Gesundheitspersonals [6] zu nennen. So verwundert es nicht, dass die Rate einer asymptomatischen *C.-difficile*-Kolonisation proportional zur Aufenthaltsdauer im Krankenhaus ist [7].

Ein wesentliches Charakteristikum der CDI ist die relativ häufige Rezidivrate. Ein Rezidiv wird eine erneute Episode einer CDI innerhalb einer Periode von 8 Wochen nach der vorangehenden CDI und Symptomenregredienz im Anschluss an die Behandlung definiert [8, 9]. Auf den ersten Blick erscheint die Rezidivrate, die bei 10–30% liegt, relativ gering. Jedoch erhöht sie sich bereits auf rund 40% nach dem ersten und dann deutlich über 50% nach dem zweiten Rezidiv [10].

Immer wieder wurde das Auftreten von spezifischen *C.-difficile*-Stämmen mit höherer Virulenz (u. a. BI/NAPI/027) diskutiert. Auch wenn diese Stämme und die molekulargenetische Charakterisierung der Clostridien bisher in Europa im Gegensatz zu den USA eher eine untergeordnete Rolle spielen, ist die Tatsache, dass genetische Alterationen mit bestimmten Resistenzen und höherer Toxinproduktion einhergehen und ganze Epidemien auslösen können, besorgniserregend und mahnt zur genauen infektiologisch-mikrobiologischen und epidemiologischen Beobachtung. In Zeiten einer höheren weltweiten Mobilität stellen die mikrobiologischen Charakteristika des Keims mit Sporenbildung eine immense krankenhaushygienische Herausforderung dar.

Diagnose

Aufgrund der relativ hohen Rate von asymptomatischen Trägern bei hospitalisierten Patienten sollte eine Diagnostik auf CDI nur bei Patienten mit Diar-

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Diagnostik der *Clostridium-difficile*-Infektion – Übersicht über die einzelnen Testverfahren

Test	Verfügbarkeit	Sens./Spez.	Erläuterung	Kommentar
Zellkultur und CCNA	Limitiert	Hoch/hoch	<i>C.-difficile</i> -Kultur auf selektiven Medien; dann Evaluation zytopathischer Effekte nach Beimpfung der kultivierten Kolonien auf eine Zellkultur	Gilt als der historische Goldstandard. Testdauer mit rund 3 Tagen relativ lang. Arbeits- und materialintensiver (Zellkulturlabor) und damit teurer Test
Toxin A, B: EIA	Sehr gut	Tief/hoch	Direkter Toxinnachweis von Toxin A und/oder B mittels eines enzymbasierender Assays	Deutlich günstiger als CCNA, rasche Verfügbarkeit, Hauptproblem ist die ungenügende Sensitivität (bei verschiedenen erhältlichen Assays im Bereich von 40–80%)
Toxigene Kultur (Toxin-A-Nachweis mit EIA)	Limitiert	Hoch/hoch	Kultivierung von <i>C. difficile</i> auf verschiedenen Nährmedien. Aus dieser Kultur mit Anreicherungskeim wird dann das Toxin nachgewiesen im Gegensatz zum direkten Toxinnachweis aus dem Stuhl	Dieses Verfahren ist nicht standardisiert, somit laborabhängig unterschiedliche Accuracy. Zudem relativ lange Dauer (bis zu 5 Tagen). Wesentlicher Vorteil ist die deutlich höhere Sensitivität (20–25% Zunahme) gegenüber direktem Toxinnachweis via EIA
GDH	Sehr gut	Hoch/tief	Ebenfalls Nachweis basierend auf EIA. GDH wird bei sehr vielen Darmbakterien exprimiert, erfasst wird eine <i>C.-difficile</i> -spezifische Form der GDH	Sehr hohe Sensitivität (96–98% gegenüber Goldstandard CCNA), damit auch hoher negativer prädiktiver Wert. Allerdings tiefe Spezifität, da <i>C.-difficile</i> -spezifische GDH auch bei nichttoxinbildenden Stämmen exprimiert wird. Daher wird im Falle eines positiven Resultats Kombination mit CCNA oder Toxinnachweis empfohlen
Molekularer Nachweis mittels PCR	Relativ gut	Hoch/hoch	Amplifiziert wird ein Toxin A und/oder B exprimierendes Gen	Sensitivität sehr hoch (ähnlich gut wie bisheriger Goldstandard, allerdings variabel: 77–100%), rasche Verfügbarkeit Resultat binnen ca. 2 h. Relativ hoher Preis

CCNA cell cytotoxicity neutralisation assay, CDI Clostridium-difficile-Infektion, EIA Enzymimmunoassay, GDH Glutamatdehydrogenase-Test, PCR polymerase chain reaction.

Tab. 2 Prognostische (Schweregrad-)Kriterien der *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI)

Kriterium	Empfehlungsgrad	Evidenz
Schweregrad der CDI		
Alter (≥65 Jahre)	A	IIr
Leukozytose (>15×10 ⁹ /l)	A	IIrht
Serumalbumin <30 g/L	A	IIr
Anstieg des Serumkreatinins (≥133 µmol oder 1,5× Ausgangswert)	A	IIht
Komorbidität (schwere Allgemeinerkrankung oder Immunsuppression)	B	IIht
Rezidivrisiko		
Alter (≥65 Jahre)	A	IIrh
Anhaltender Gebrauch von (nicht gegen CDI gerichteten) Antibiotika nach Diagnose/Therapie der CDI	A	IIrh
Komorbidität (schwere Allgemeinerkrankung oder Immunsuppression) und/oder Niereninsuffizienz	A	IIh
Vorgeschichte einer CDI	A	IIt
Gebrauch von Protonenpumpenhemmern	B	IIrh
Initialer Schweregrad der CDI	B	IIth

Empfehlungsgrade: A: starke Unterstützung der Empfehlung zum Gebrauch des Kriterium, B: moderate Unterstützung (C: geringfügige Unterstützung, D: Empfehlung zum Nichtgebrauch). **Qualität der Evidenz:** Level I: mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie mit angemessenem Studiendesign, Level II: mindestens eine klinische Studie ohne Randomisierung mit angemessenem Design, Kohorten- oder Case-Control-Studien (wenn möglich multizentrisch), dramatische Resultate von unkontrollierten Experimenten, Level III: Expertenmeinung, klinische Erfahrung, deskriptive Fallstudien, Berichte von Expertenkommissionen. **r:** Metaanalyse oder systematischer Review von randomisierten, kontrollierten Studien, **t:** transferierte Evidenz (z. B. von verschiedenen Patientenkohorten), **h:** Vergleichsgruppenanalysen mit historischen Kontrollen (**u:** unkontrollierte Studien, **a:** Abstracts).

rhö eingeleitet werden [11, 12] – bzw. bei entsprechendem klinischen Verdacht auf eine schwere CDI mit Subileus (s. unten). Prinzipiell basiert die Diagnose einer CDI auf folgenden Kriterien:

- Kombination aus klinischer Symptomatologie mit mikrobiellem Nachweis von *C.-difficile*-Toxin bzw. Toxin bildendem *C. difficile* und Ausschluss von Differenzialdiagnosen oder

- endoskopische bzw. histopathologischen Diagnose im Sinne einer pseudomembranösen Kolitis.

In diesem Zusammenhang ist wichtig, dass die Diarrhö keineswegs die ausschließliche klinische Präsentation darstellt. Bei sehr schweren Verläufen kann die CDI zunächst klinisch als (Sub)ileus bzw. toxisches Megakolon imponieren, so dass die Diagnose initial verkannt wird [8, 13].

Im klinischen Alltag gibt es verschiedene Möglichkeiten, den pathogenen Keim selbst bzw. das von ihm produzierte Toxin nachzuweisen. Bisher konnte sich keines der Verfahren als klarer diagnostischer Goldstandard durchsetzen, was in der unterschiedlichen Sensitivität und Spezifität (und somit der „accuracy“), Verfügbarkeit, Reproduzierbarkeit und teilweise in den Kosten begründet ist. Klar hat sich aber in den letzten Jahren ein Trend zur häufigeren Anwendung der molekularbiologischen Verfahren mit Nukleinsäureamplifikation („polymerase chain reaction“, PCR) gezeigt, da diese viele Vorteile vereinen und kontinuierlich billiger geworden sind. Die PCR macht den kulturbasierten „cell cytotoxicity neutralisation assays“ (CCNA) zunehmend den Platz als diagnostischer Goldstandard und Referenz in der Evaluation neuer Testverfahren.

Hier steht eine Anzeige.



ren streitig [14]. Eine Übersicht über die verschiedenen Testverfahren findet sich in **Tab. 1**.

Zunehmend hat sich ein 2- bzw. sogar 3-stufiges Testverfahren durchgesetzt, bei dem Bestätigungstests einem positiven Resultat nachgeschaltet werden, was auch bereits in der größten bisher zu diesem Thema durchgeführten Studie bestätigt werden konnte – bisher nur als Abstract publiziert: Davies KA et al., 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), London 2012.

Für Unsicherheiten sorgt gelegentlich ein positiver Nachweis für *C. difficile*, sei dies molekulargenetisch oder auch durch die Glutamatdehydrogenase, ohne Toxinachweis. In diesem Fall kann zwischen einer echten CDI bzw. einer asymptomatischen Kolonisation nicht sicher unterschieden werden. Die berichtete Häufigkeit von asymptomatischen *C.-difficile*-Trägern variiert mit 4–20% recht stark in der Literatur, was sicherlich mit den Unterschieden in den untersuchten Populationen und den unterschiedlichen Nachweisverfahren zusammenhängt. Eine aktuelle Untersuchung an gesunden älteren Menschen, die nicht in Pflegeeinrichtungen leben, zeigte mit 4% einen relativ niedrigen Wert [15].

Eine kürzlich publizierte Multizenterstudie untersuchte, ob es prognostische Unterschiede zwischen Patienten mit Nachweis von toxinogenem *C. difficile*, aber ohne direktem Toxinachweis (sog. „cytotoxigenic culture positive, cytotoxin negative“) versus Patienten mit positivem Toxinachweis gibt. In der Tat zeigte sich für die Mortalität ein signifikanter Unterschied mit annähernd doppelt so hohen Raten in der Gruppe mit Toxinachweis (16,6%) im Vergleich zur Gruppe mit toxinogenem *C. difficile* (9,7%) oder einer Gruppe mit negativem Resultat für beide genannte Tests (8,6%; [16]). Aus dieser wichtigen Studie lassen sich zwei Schlussfolgerungen ziehen:

- Erstens ist der direkte Toxinachweis relevanter als der Nachweis, dass der Keim potenziell dazu in der Lage ist, Toxin zu produzieren.
- Zweitens scheint die letztgenannte Eigenschaft per se nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert zu

Gastroenterologie 2014 · 9:350–359 DOI 10.1007/s11377-014-0881-8
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

L. Biedermann · G. Rogler **Clostridium-difficile-Kolitis**

Zusammenfassung

Die (rezidivierende) *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI) stellt bereits jetzt ein substanzielles Problem dar, sind mit ihr doch nicht nur eine beachtenswerte Morbidität und Mortalität assoziiert, sondern auch gesundheitsökonomische und logistische Herausforderungen. Aus mehreren Gründen ist zudem in den nächsten Jahren mit einer Zunahme der Inzidenz zu rechnen: zum einen durch das steigende Alter und damit verbunden die Morbidität und Polypharmazie der Patienten, zum anderen wegen der beunruhigenden Tatsache, dass in den letzten Jahren vermehrt Fälle von CDI bei gesunden und jüngeren Patienten wie auch bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zu verzeichnen sind.

Die klinische Schweregradeinteilung der Erkrankung ist keineswegs nur von akade-

mischem Interesse. Sie hat neben prognostischen Implikationen nämlich einen direkten Einfluss auf die Indikationsstellung der Erstlinientherapie. Auch wenn bei den oft schwierig zu therapierenden Fällen mit oft mehrmaligen Rezidiven in den letzten Jahren neuere antibiotische Substanzen getestet bzw. zugelassen wurden, hat in den letzten wenigen Jahren vor allem die fäkale Mikrobiotatransplantation mit sehr guten dauerhaften Heilungsraten um 90% für Aufsehen gesorgt, sowohl in der medizinischen Fachliteratur als auch in der Laienpresse.

Schlüsselwörter

Clostridium-difficile-Infektion · Rezidiv · Klinische Schweregradeinteilung · Antibiotika · Fäkale Mikrobiotatransplantation

Clostridium difficile colitis

Abstract

Recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI) represents a major healthcare problem. The disease is not only associated with substantial morbidity and mortality but also has an enormous socioeconomic impact and presents in-hospital logistical challenges. In the near future a further increase in the incidence of CDI can be anticipated due to various reasons including increasing age, polymorbidity and polypharmacy of patients and also due to the disconcerting fact that in recent years there has been an increase in community-acquired cases in younger healthy adults and patients with inflammatory bowel disease. Grading of severity is not only of academic interest but is also crucial to estimate the prog-

nosis and more importantly has a direct impact on the choice of the first line antibiotic treatment. Although there have been substantial advances regarding new therapeutic substances for recurrent CDI in recent years, fecal microbiota transplantation which is associated with remarkably high success rates of around 90% has dominated the agenda in both the medical literature as well as the lay press.

Keywords

Clostridium difficile infection · Recurrent disease · Clinical parameters of disease severity · Antibiotics · Fecal microbiota transplantation

sein, was somit die Relevanz eines alleinigen Nachweises von zytotoxinogenem *C. difficile* infrage stellt.

Insbesondere Patienten mit einem oder mehreren Rezidiven im Anschluss an eine Therapie nach einer Stuhldiagnostik zur Verifikation des Heilerfolgs. Dies sollte aufgrund der Pathophysiologie der Erkrankung und der Rate asymptomatischer Träger unbedingt unterlassen werden [11], da das Ergebnis im Einzelfall nur eine unnötige Verunsicherung auslöst.

Therapie

Für einen adäquaten Vergleich der Effizienz verschiedener Therapieverfahren sollte eine eindeutige Definition des CDI-Patientenkollektivs sowie der Kriterien des Therapieansprechens vorliegen. Von Letzterem spricht man, wenn bei Abwesenheit einer schweren Erkrankung eine Reduktion der Stuhlfrequenz und/oder Zunahme der Stuhlkonsistenz zu beobachten ist. Allerdings kann gerade unter Metronidazol das Therapieansprechen etwas verzögert sein und mehrere (3–5) Ta-

Tab. 3 Therapieoptionen

Therapie	Kosten	Vorteile	Nachteile	Kommentar
Keine; Stopp sämtlicher Antibiotika	Keine	Einfachste Option überhaupt	Begrenzte Effektivität	Nur bei leichteren Fällen eine Option, vor allem bei CDI, die klar auf eine antibiotische Therapie zurückzuführen ist. Bisher v. a. empirische Empfehlung, vor kurzem erste kontrollierte Studie, die diese Empfehlung mit Evidenz untermauert [25]
Metronidazol	Sehr niedrig	Langjährige Erfahrung mit guter dokumentierter Wirksamkeit; exzellente globale Verfügbarkeit. Keine erhöhte Zahl einer sekundären Rekurrenz im Vergleich zu Vancomycin, wenn bei erstem Rezidiv angewendet	Häufig gastrointestinale Nebenwirkungen; periphere Neuropathien und sogar Optikusneuropathie demgegenüber eher selten und v. a. mit längerer Behandlungsdauer assoziiert	Noch immer die Therapie der Wahl bei leichter und mittelschwerer CDI – dort <i>keine</i> statistischen Unterschiede zwischen Vancomycin (79%) und Metronidazol (71%) in Metaanalyse von 3 Studien: symptomatische Heilung der CDI [26]. (demgegenüber leichter Vorteil für Vancomycin in kürzlich veröffentlichter gepoolter Analyse). Reduziertes Auftreten von VRE). Zur i.v.-Therapie bisher einziges parenteral dokumentiertes Antibiotikum (falls p.o.-Therapie nicht möglich, Mittel der Wahl; ggf. Zusatz zu peroralem Vancomycin bei schwerem Verlauf)
Vancomycin	Relativ hoch	Überlegenheit gegenüber Metronidazol bei schwerer CDI	Hoher Preis der peroralen Form	Angesichts der nun gut dokumentierten signifikanten Überlegenheit bei schwerem Verlauf der CDI klar die Therapie der Wahl [22, 23]. Bei mehr als einem Rezidiv klare Überlegenheit gegenüber Metronidazol. Potenziell auch rektal applizierbar (Evidenz aber bisher ungenügend)
Fidaxomycin	Sehr Hoch	Äquivalente Effektivität gegenüber Vancomycin (bei mild bis moderater CDI). Signifikant weniger Rezidive im Vergleich zu Vancomycin	Hohe Kosten (deutlich höher als Vancomycin. Keine Daten bei lebensbedrohlichem schweren Verlauf der CDI)	Scheint weniger Störungen in der bakteriellen Zusammensetzung der gesamten intestinalen Mikrobiota zu verursachen; zudem wirksam gegen VRE (daher möglicherweise weniger Risiko einer Kolonisation und Transmission von VRE)
Rifaximin	Relativ hoch	Alternative Option ohne relevante systemische Absorption	Bisher nur Beobachtungsstudien bzw. sehr kleine randomisierte Studie (10 Patienten)	Evidenzgrad bisher ungenügend. Prinzipiell aber interessant und vielversprechend (scheinbar gute Effektivität; gut verträglich und ohne relevante Absorption). Evtl. gute Option für rCDI im Sinne serieller Anwendung nach Vancomycin
Probiotika	Gering	Effektiv zur Prophylaxe einer antibiotika-assoziierten Diarrhö	Invasive iatrogene Infektionen zwar selten, aber beschrieben	Keine relevanten Nebenwirkungen. Neuer systematischer Review suggeriert gute Effektivität in der Prophylaxe einer CDI (Reduktion um rund 2/3 in Risikopopulation mit 5% Inzidenz einer CDI)
Monoklonale Antikörper	Hoch (bisher nicht verfügbar)	Effektiv zur Prophylaxe Rezidiv bei Kotherapie mit Antibiotika	Kosten, fehlende Verfügbarkeit	Angesichts der exzellenten und zunehmenden Datenlage der FMT fraglich, ob sie jemals Eingang in klinische Routine finden
Humane intravenöse Immunglobuline (IVIg)	Hoch	Möglicherweise besonders bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie geeignet	Kosten, schlechte Evidenz	Nur kleine Fallserien, insuffiziente Evidenz für Therapieempfehlung
FMT	Moderat bis hoch	Überlegene Effektivität bei rCDI gegenüber sämtlichen anderen Therapieoptionen. Bisher keinerlei relevante Nebenwirkungen (insbesondere Infektionen) beschrieben	Hoher materieller, administrativer und personeller Aufwand; Bisher unzureichend geklärte forensische Situation	Nach zahlreichen Fallserien und ersten Metaanalysen mit Effektivitätsraten um 90% bei einem oder mehreren Rezidiven erste randomisierte kontrollierte Studie, die durch Ethikkommission bei klarer Überlegenheit gegenüber Vancomycin abgebrochen wurde [24]. Noch viele offene Fragen, wie etwa Zulassung, Gesetzeslage, Modus der Applikation (Einlauf vs. Koloskopie vs. Duodenalsonde), Notwendigkeit antibiotischer Vortherapie, ideale Aufbereitung und Menge des Transplantats. Restrisiko der Transmission eines bekannten oder unbekanntem infektiösen Agens bzw. Suszeptibilität einer (nicht)gastrointestinalen Erkrankung möglich?
Chirurgie	Hoch	Bei fulminantem Verlauf v. a. mit toxischem Megakolon etablierte Option	Hohe Mortalität und Invasivität	Gemäß neuerem systematischem Review geringere Mortalität bei lebensbedrohlichem Verlauf gegenüber Weiterführen der konservativen Therapieoptionen. Diversionileostoma mit Kolonlavage hat sich zuletzt als interessante kolonerhaltende Alternative zur totalen Kolektomie gezeigt (aktuell wird randomisierte Multizenterstudie durchgeführt)

FMT Fäkale Mikrobiotransplantation; CDI *Clostridium-difficile*-Infektion; rCDI rezidivierende *Clostridium-difficile*-Infektion; VRE vancomycinresistente Enterokokken.

Tab. 4 Therapie gemäß klinischem Kontext

Kontext	Therapieoption(en)
Initiale Episode (mild bis moderat)	– Antibiotika-Stopp und Beobachtung des klinischen Verlaufs über 48 h – Metronidazol (500 mg 3× tgl. peroral für 10 Tage) – Reserveoptionen: Vancomycin oral (125 mg 4× tgl. für 10 Tage) oder Fidaxomycin (200 mg 2× tgl. für 10 Tage)
Schwere CDI	– Vancomycin (125 mg p.o., 4× tgl. für 10 Tage); evtl. Zugabe Metronidazol i.v. – Fidaxomycin (200 mg p.o., 2× tgl. für 10 Tage); keine Evidenz bei lebensbedrohlicher Erkrankung – Chirurgie (Kolektomie mit Ileostoma; ggf. Diversion ileostomie und Kolon-lavage) – FMT? (bisher keine ausreichende Evidenz in dieser Situation)
Erstes Rezidiv (bzw. hohes Risiko eines Rezidivs antizipiert)	– Metronidazol (500 mg p.o. 3× tgl. für 10 Tage) – Vancomycin (125 mg p.o. 4× tgl. für 10 Tage) – Fidaxomycin 200 mg p.o., 2× tgl. für 10 Tage) – FMT bereits beim 1. Rezidiv?
Höherzähliges Rezidiv	– FMT – Vancomycin (125 mg 4× tgl. für 10 Tage), gefolgt von Pulstherapie (125–500 mg pro Tag alle 2–3 Tage) oder Tapering (graduelle Dosisreduktion bis 125 mg 1× täglich) – Fidaxomycin (200 mg 2× tgl. für 10 Tage)

CDI Clostridium-difficile-Infektion, FMT fäkale Mikrobiotransplantation.

ge beanspruchen, so dass eine komplette Normalisierung des Stuhlgangs teilweise erst nach mehreren Wochen auftritt [17].

Von einer Rekurrenz spricht man, wenn innerhalb von 8 Wochen nach einer vorangehenden Episode mit zwischenzeitlichem Verschwinden der Symptomatik eine erneute Episode auftritt, welche die diagnostischen Kriterien der CDI erfüllt [11]. Eine sichere Unterscheidung eines Rückfalls („relapse“) von einer Reinfektion ist im klinischen Alltag weder möglich noch sinnvoll [18, 19]. Inwiefern spezifische Stämme des Keims, wie etwa z. B. der bekannte Ribotyp 027, eine prognostische bzw. therapeutische Konsequenz haben, ist umstritten. Eine klinische Relevanz ist höchst fraglich, da bei Diagnosestellung nur in den seltensten Fällen der Stamm bekannt ist. Die Kenntnis des Stamms kann jedoch im Falle einer Epidemie eine Bedeutung für die Therapie haben.

Im Gegensatz dazu sind für die Abschätzung der Rezidivwahrscheinlichkeit Patientencharakteristika durchaus von klinischer Bedeutung, da dies die Wahl der Substanz und der Begleittherapien wie auch die Therapiedauer beeinflussen kann. Eine korrekte Vorhersage einer rezidivierenden CDI (rCDI) anhand der folgenden einfachen klinischen Kriterien gelingt bei gut 3 Vierteln der Patienten [18]:

- Alter >65 Jahre,

- schwere Allgemeinerkrankung (basierend auf dem Horn-Index),
- zusätzliche Antibiotikatherapie nach Behandlung der CDI.

Interessanterweise ergab sich keine Verbesserung der Prognose, sondern sogar eine schlechtere Aussagekraft, wenn die genannten klinischen mit biochemischen Kriterien (z. B. Serumkonzentrationen von Antitoxin-A-IgG) kombiniert wurden.

Von noch höherer klinischer Relevanz ist es, sich vor dem Beginn der Therapie den Schweregrad der Infektion zu vergegenwärtigen. Dies ist aus zwei Gründen wichtig: Der Voraussage von Komplikationen und der Wahl der initialen antibiotischen Therapie.

Ein einfacher klinischer Score mit 3 Parametern (Alter ≥ 65 ; Kreatinin $\geq 176 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl); Leukozytenzahl $\geq 20.000/\mu\text{l}$; 1 Punkt für jedes erfüllte Kriterium) zeigt eine hohe Treffsicherheit („accuracy“) zur Vorhersage eines schlechten Outcomes, definiert als Aufnahme auf die Intensivstation, Kolektomie oder Tod durch CDI (11, 17, 32 und 61% beim Vorhandensein von 0, 1, 2 oder 3 Kriterien; Accuracy von 72,5% bei einem Score von 0/1 vs. 2/3; [20, 21]). Eine Übersicht über prognostische Marker zur Abschätzung des Schweregrades bzw. des Risikos zur Entwicklung einer schweren CDI und zur Abschätzung des Rezidiv-

risikos gibt **Tab. 2**, adaptiert an die europäischen Therapierichtlinien [8].

Antibiotische Therapie

Der Schweregrad der CDI ist ein entscheidendes Kriterium bei der Wahl der initialen antibiotischen Therapie. Bei einer milden bis moderaten CDI zeigte sich Vancomycin dem Metronidazol nicht signifikant überlegen. Dies steht im Gegensatz zur schweren Form, bei der das Ansprechen unter Vancomycin signifikant besser ist als unter Metronidazol (97% vs. 76%, $p=0,02$). Die NNT („number needed to treat“), um ein fehlendes Ansprechen zu verhindern, von knapp 5 ist in Anbetracht der hohen Morbidität und Mortalität als relevant einzustufen, so dass bei schweren Verläufen Vancomycin als primäre Therapie klar zu bevorzugen ist [22, 23]. In der genannten Studie wurde eine schwere CDI mit einem Score von >1 Punkt definiert (1 Punkt für Alter <60 Jahre, Temperatur $>38,3^\circ\text{C}$, Albumin $<2,5 \text{ mg/dl}$, Leukozyten $>15.000 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$; 2 Punkte für pseudomembranöse Kolitis in der Koloskopie, Aufenthalt auf der Intensivstation).

» Der Schweregrad der CDI ist ein entscheidendes Kriterium bei der Wahl der initialen antibiotischen Therapie

Bezüglich des Krankheitsphänotyps wird in den europäischen Therapierichtlinien der ESCMID folgender Klassifikationsvorschlag unterbreitet [8]:

- Initiale CDI (keine schwere Erkrankung)
- Schwere CDI
- Erstes Rezidiv oder (Risiko einer) rezidivierenden CDI
- Multiple Rezidive einer CDI
- CDI bei einem Patienten ohne Möglichkeit der oralen Therapieverabreichung

In **Tab. 3** sollen in Kürze die wesentlichen Charakteristika sowie Vor- und Nachteile der einzelnen Therapieoptionen aufgeführt werden. Die Empfehlung des therapeutischen Vorgehens im Bezug auf den klinischen Kontext ist in **Tab. 4**

Hier steht eine Anzeige.



adaptiert auf die europäischen Therapie-richtlinien zusammengefasst [8].

Fäkale Mikrobiotatransplantation

In den letzten Jahren hat die fäkale Mikrobiotatransplantation (FMT) eine enorme Beachtung sowohl in der wissenschaftlichen Literatur aber auch der Laienpresse erfahren. Die Datenlage, die die Anwendung der FMT unterstützt, ist hierbei eindeutig positiv. In Anbetracht der aktuellen Diskussion wird häufig vergessen, dass es sich beim therapeutischen Prinzip der FMT keineswegs um ein neues Prinzip handelt. Im Gegenteil wurde die FMT bereits als Applikation von wässriger Stuhlösung bei Lebensmittelvergiftung im 4. Jahrhundert in China beschrieben und erfreute sich auch bei Veterinärmedizinern unter dem Begriff „Transfaunation“ bereits im Mittelalter in Europa einer gewissen Beliebtheit. Dies relativiert die in der Literatur oft als Erstbeschreibung taxierte kleine Fallserie des Chirurgen Eiseman, der 1958 die Wirksamkeit der FMT bei Patienten mit schwerer pseudomembranöser Enterokolitis beschrieb (diese Patienten waren nicht an einer CDI erkrankt, sondern an einer Infektion mit *Micrococcus pyogenes*, einem den Staphylokokken zugerechneten Keim).

» Bei rezidivierender CDI ist die fäkale Mikrobiotatransplantation „strongly recommended“

Auch wenn bereits seit einigen Jahren in Fallserien und kleineren Metaanalysen die Wirksamkeit bei der rezidivierenden CDI in der Größenordnung um 90% beschrieben wurde, hat die FMT mit der Publikation der ersten randomisierten kontrollierten Studie [24] definitiv den Charakter eines belächelten Kuriosums verloren. 13 von 16 Patienten mit rCDI waren nach einer ersten und 2 von den 3 primären Nonrespondern nach einer zweiten Prozedur symptomfrei, was sich mit einer Erfolgsrate von 81,3 bzw. 93,8% mit den bisher publizierten Erfolgsraten deckt. Der Überlegenheit gegenüber der mit Vancomycin behandelten Vergleichsgruppe war so eindeutig, dass die Ethikkommission das Weiterführen der Stu-

die nach einer Interimsanalyse von rund einem Drittel der ursprünglich geplanten 120 Patienten als unethisch einstufte und die Studie vorzeitig beendete [24].

Die FMT wird explizit nun auch von den Richtlinien der europäischen Gesellschaft bei rCDI empfohlen („strongly recommended“; [8]).

Rekurrenzprophylaxe

Zur Prophylaxe einer klinikinternen Ausbreitung der Infektion sind umgehend nach Diagnosestellung spezifische Hygienemaßnahmen unabdingbar. Dass diesbezüglich noch großes Optimierungspotenzial besteht, hat eine Studie an einem französischen Universitätskrankenhaus eindrücklich gezeigt: Fast ein Viertel der Krankenhausangestellten, die Patienten mit CDI betreuten, wurde positiv auf das Vorliegen von *C.-difficile*-Sporen getestet [6].

Diese Zahl ist umso erschreckender, als das Problem bereits seit längerer Zeit erkannt ist. Zum Beispiel wurde bereits 1989 in einem Artikel im *New England Journal of Medicine* gezeigt, dass die Infektion häufig durch kontaminierte Hände des Gesundheitspersonals übertragen wird und effektive Präventionsmaßnahmen vonnöten sind [7].

Wichtig ist dabei, dass *C.-difficile*-Sporen nicht durch die üblichen alkoholischen Desinfektionsmittel abgetötet werden. Gegen eine Verbreitung von *C.-difficile*-Sporen hilft am besten das Waschen mit Wasser und Seife.

Fazit für die Praxis

- Aufgrund der epidemiologischen Entwicklung ist mit einer weiteren deutlichen Zunahme der rCDI-Fälle zu rechnen, so dass ein Schwerpunkt auf die Rezidivprävention gelegt werden sollte.
- Therapeutisch bedeutsam sind Optionen, die eine Erhaltung bzw. Steigerung der Biodiversität der intestinalen Mikrobiota ermöglichen. In erster Linie, jedoch nicht ausschließlich, ist hier die fäkale Mikrobiotatransplantation (FMT) zu nennen.
- Zur Prophylaxe einer klinikinternen Ausbreitung der Infektion sind um-

gehend nach Diagnosestellung spezifische Hygienemaßnahmen wie das Händewaschen mit Wasser und Seife unabdingbar.

- In der zukünftigen Entwicklung und Forschung stellt ein validierter, einfacher, sensitiver und spezifischer Test weiterhin eine Notwendigkeit dar, um insbesondere die Zahl der falsch-negativen und falsch-positiven Testresultate zu minimieren. Es ist sicherzustellen, dass diejenigen Patienten, die eine Therapie benötigen, entsprechend rasch behandelt werden können.

Korrespondenzadresse

Dr. L. Biedermann

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Rämistr. 100, 8091 Zürich, Schweiz
luc.biedermann@usz.ch

Einhaltung der ethischen Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Biedermann und G. Rogler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Lipp MJ, Nero DC, Callahan MA (2012) Impact of hospital-acquired *Clostridium difficile*. *J Gastroenterol Hepatol* 27: 1733–1737
2. Dubberke ER, Olsen MA (2012) Burden of *Clostridium difficile* on the healthcare system. *Clin Infect Dis* 55(Suppl 2): S88–S92
3. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M et al (1978) Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 298: 531–534
4. 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
5. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K et al (2011) Temporal trends in disease outcomes related to *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 17: 976–983
6. Landelle CPP, Verachten MB, Legrand PMD et al (2014) Contamination of healthcare workers' hands with *Clostridium difficile* spores after caring for patients with *C. difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35: 10–15 (<http://www.jstor.org/stable/10.1086/674396>)
7. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY et al (1989) Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 320: 204–210

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: 1–26 (<http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12418>)
9. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S et al (2010) Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 31: 431–455
10. Kelly CP, LaMont JT (2008) *Clostridium difficile* – more difficult than ever. *N Engl J Med* 359: 1932–1940
11. 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 (<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.4>)
12. DuPont HL (2013) Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11: 1216–1223 (<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356513004138?showall=true>)
13. McDonald LC, Coignard B, Dubberke E et al (2007) Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28: 140–145
14. Carroll KC (2011) Tests for the diagnosis of *Clostridium difficile* infection: the next generation. *Anaerobe* 17: 170–174
15. Miyajima F, Roberts P, Swale A et al (2011) Characterisation and carriage ratio of *Clostridium difficile* strains isolated from a community-dwelling elderly population in the United Kingdom. *PLoS One* 6: e22804
16. Planche TD, Davies KA, Coen PG et al (2013) Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C difficile* infection. *Lancet Infect Dis* 13: 936–945
17. Wilcox MH, Howe R (1995) Diarrhoea caused by *Clostridium difficile*: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 36: 673–679
18. Hu MY, Katchar K, Kyne L et al (2009) Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 136: 1206–1214
19. Kelly CP (2012) Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin Microbiol Infect* 18(Suppl 6): 21–27
20. Bauer MP, Hensgens MPM, Miller MA et al (2012) Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. *Clin Infect Dis* 55(Suppl 2): S149–S153
21. Na X, Martin AJ, Leffler DA et al (2011) Derivation and validation of a clinical prediction tool for severe *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 140: S326–S327
22. Al-Nassir WN, Sethi AK, Nerandzic MM et al (2008) Comparison of clinical and microbiological response to treatment of *Clostridium difficile*-associated disease with metronidazole and vancomycin. *Clin Infect Dis* 47: 56–62
23. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KMLST et al (2007) A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 45: 302–307
24. Nood E van, Vrieze A, Nieuwdorp M et al (2013) Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 368: 407–415 (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>)
25. Mullane KM, Miller MA, Weiss K et al (2011) Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis* 53: 440–447
26. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H et al (2011) Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD004610

Gastrointestinale Tumoren

Gastrointestinale Tumoren gehören zu den häufigsten Malignomen. So ist seit mehreren Jahrzehnten unter anderem ein deutlicher Anstieg der Inzidenz des Barrett-Karzinoms des Ösophagus zu beobachten. Die Erforschung der molekularen Pathogenese dieser Neoplasien sowie die Suche nach Präventionsstrategien und Methoden der Frühdiagnose stellen eine große Herausforderung dar. Dazu trägt auch das komplexe Therapiespektrum bei. Die Fachzeitschrift *Der Internist* greift die aktuelle Relevanz dieser zunehmenden Komplexität auf und stellt in Ausgabe 1/2014 ein Schwerpunktheft zu diesem Thema vor.



Lesen Sie im Schwerpunktheft mehr zu folgenden Themen:

- Multimodale Therapie des Ösophaguskarzinoms
- Therapie des Magenkarzinoms
- Therapie des hepatozellulären Karzinoms
- Multimodale Therapie des Pankreaskarzinoms
- Chemotherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von 37,- EUR zzgl. Versandkosten bei Springer Customer Service Center Kundenservice Zeitschriften Haberstr. 7 69126 Heidelberg Tel.: +49 6221-345-4303 Fax: +49 6221-345-4229 E-Mail: leserservice@springer.com

Suchen Sie noch mehr zum Thema? Mit e.Med, dem Online-Paket von Springer Medizin, können Sie schnell und komfortabel in über 600 medizinischen Fachzeitschriften recherchieren. Weitere Infos unter springermedizin.de/eMed.