

# Management & Krankenhaus

Zeitung für Entscheider im Gesundheitswesen

WILEY

## Clostridium difficile: Rückfälle sind vermeidbar!

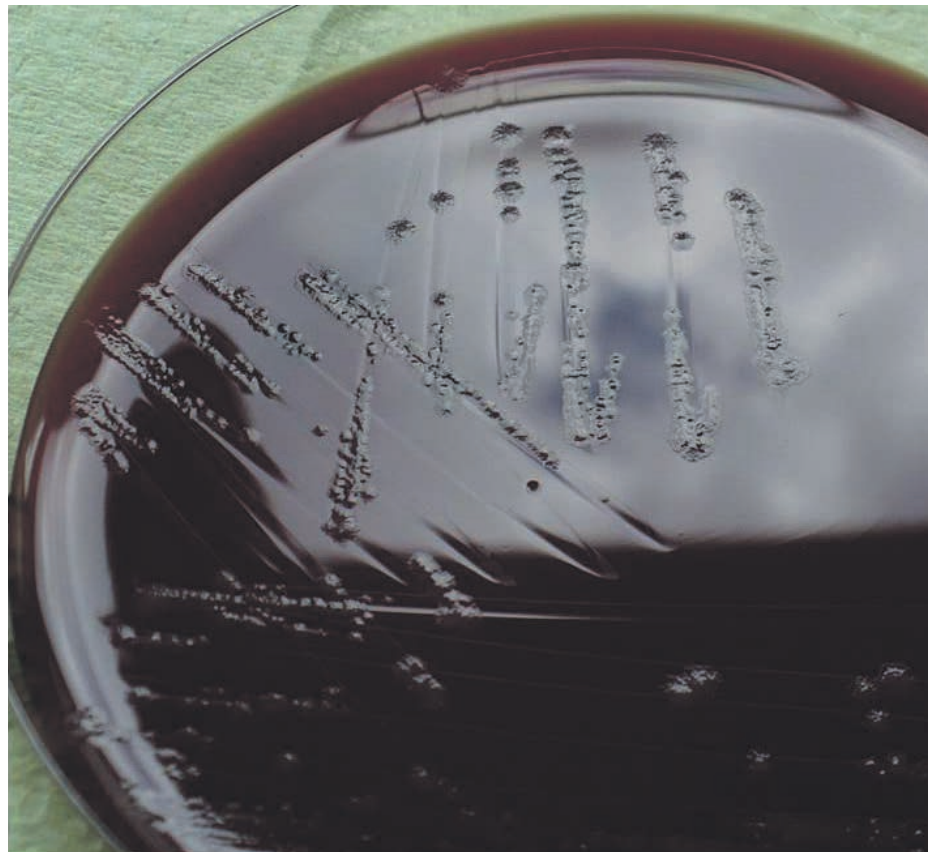
Darminfektionen durch den sporenbildenden Erreger *Clostridium difficile* nehmen in den Industrienationen dramatisch zu.

Prof. Dr. Matthias Trautmann,  
Klinikum Stuttgart

Meist wird die *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI) durch die Gabe von Breitspektrum-Antibiotika begünstigt. Klinisch kommt es zu akut einsetzenden, wässrig-breiigen Durchfällen, die vor allem ältere Patienten durch die einsetzende Exsikkose vital gefährden können. Patienten im höheren Lebensalter (> 65 Jahre) und Personen mit multiplen Vor- und Begleiterkrankungen gehören zu den am häufigsten betroffenen Risikogruppen. Während die CDI früher als typische krankenhauserworbene Infektion galt, tritt sie neuerdings auch vermehrt im ambulanten Bereich auf.

### Ersterkrankung meist durch Antibiotika heilbar

Die erste Episode einer CDI kann durch orale Gabe der Standard-Antibiotika Vancomycin oder Metronidazol in ca. 85% der Fälle zunächst zur Ausheilung gebracht werden. Die häufigen Rückfälle (Rezidive) innerhalb der nächsten Wochen sind jedoch eine große Herausforderung und wesentlich schwerer zu behandeln. Nach einer ersten Episode beträgt das Rückfallrisiko ca. 20%, bei weiteren Rückfällen steigt es auf ca. 30%. Wiederholte Krankenhausaufenthalte wegen einer CDI sind nicht nur für den betroffenen Patienten zermürbend. Sie stellen auch für das Gesundheitssystem als Ganzes eine ökonomische Belastung dar. Die Notwendigkeit, die Patienten



Der Darmerreger *Clostridium difficile* auf einer Kulturplatte

Foto: Prof. Trautmann

im Einzelzimmer zu isolieren, führt die Krankenhäuser zudem oft an Kapazitätsgrenzen.

### Fidaxomicin: Die Rückfallrate wird nahezu halbiert

Das Anfang 2013 in Deutschland eingeführte Antibiotikum Fidaxomicin (Dificlir) ist *in vitro* ca. 10-fach aktiver gegenüber *Clostridium difficile* (*C. difficile*) als Vancomycin und Metronidazol. Resistenzen sind bisher nicht beschrieben worden. Auch hinsichtlich der Schnelligkeit der

antibakteriellen Wirkung ist Fidaxomicin den beiden Standardsubstanzen überlegen. Bei CDI wird die Substanz mit 2 x 200 mg für zehn Tage oral dosiert. Das nationale Konsiliarlabor für *C. difficile* empfahl im Jahr 2014 den Einsatz von Fidaxomicin bei schweren, primären Erkrankungsverläufen einer CDI sowie ab dem ersten Rezidiv als Alternative zu einem nochmaligen Versuch mit Vancomycin. Seit der Empfehlung des nationalen Konsiliarlabors sind jedoch Studien erschienen, die zeigen, dass auch der primäre Einsatz von Fidaxomicin bei der ersten Erkrankungsperiode klinisch und ökonomisch sinnvoll sein kann.

## Studien belegen Überlegenheit der Primärtherapie

In Londoner Krankenhäusern wurden die Verordnungen von Fidaxomicin in den Jahren 2013 und 2014 erfasst. Zwei Kliniken hatten sich dafür entschieden, die Substanz bereits ab der ersten Krankheitsepisode einzusetzen. Fünf andere Häuser waren zurückhaltender und verordneten die Substanz nur in besonderen Fällen oder ab dem ersten Rezidiv. Die Diagnose einer CDI wurde in allen Häusern durch den Toxintest, in zwei Häusern auch durch Polymerasekettenreaktion (PCR) bestätigt. Ein Rezidiv wurde als erneutes Auftreten von Durchfällen durch *C. difficile* innerhalb von drei Monaten nach der ausgeheilten, primären Erkrankung definiert. Die Auswertung zeigte, dass es sich bei den betroffenen Patienten in allen Häusern um ältere bis hochbetagte Personen im Alter zwischen 70 und 85 Jahren handelte. In 30,6% der Fälle traten schwere oder komplizierte CDI-Verläufe auf. Wie zu erwarten, hatten mehr als 80% der betroffenen Patienten vor dem ersten Ereignis Antibiotika erhalten. Die Rezidivrate lag in den beiden Häusern, die Fidaxomicin primär für alle Patienten einsetzten, bei 4,2% (vier von 96 Patienten). In den Kliniken, die die Substanz dagegen nur bei ausgewählten Patienten und/oder bei Rezidiven einsetzten, wurde etwa ein Drittel aller Episoden mit Fidaxomicin behandelt. Die Rezidivrate nach primärer CDI betrug in diesen Häusern 13,2% (59 von 446), war also ca. dreifach höher als bei einem primären Einsatz der Substanz. Wiederholte Rezidive traten in den Kliniken, in denen Fidaxomicin primär eingesetzt wurde, nicht auf. Dagegen kam es in den anderen Häusern bei 59 Patienten, die ein erstes Rezidiv hatten, 13-mal zur erneuten stationären Aufnahme wegen eines zweiten oder dritten Rezidivs (22%). Durch den verspäteten Einsatz der Substanz wird somit offenbar die Chance verpasst, wiederholte Rückfälle komplett zu vermeiden. Eine US-amerikanische Studie wies in die gleiche Richtung: Bei Adjustierung für Risikofaktoren wie Schwere der Erkrankung und begleitende, fortgeführte Antibiotikaverordnung reduzierte der primäre Fidaxomicineinsatz die Rezidivrate im Vergleich zu Vancomycin um 67% ( $p = 0,027$ ). Bei 95 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten dadurch 96 zusätzliche Krankenhausaufenthalte vermieden werden.



Prof. Dr. Matthias Trautmann

## Alternative Optionen zur Rückfallvermeidung

Die Rückfallvermeidung bei CDI steht aktuell im Mittelpunkt der Forschung und Medikamentenentwicklung. Ein Erfolg versprechender Ansatz könnte in der Verbesserung der humoralen Immunantwort gegen das Toxin B von *C. difficile* liegen. Toxin B ist der entscheidende pathogenetische Faktor, der durch Zerstörung von Dickdarmzellen die Darmentzündung und klinische Diarrhoe verursacht. Patienten, die Rückfälle erleiden, bauen eine ungenügende Antikörperantwort gegenüber Toxin B auf. Durch intravenöse Gabe eines monoklonalen, spezifisch gegen das Toxin B gerichteten Antikörpers zu Beginn einer CDI-Episode konnte in zwei Studien mit 2.580 auswertbaren Patienten die Rückfallrate von 27% auf 17% gesenkt werden ( $p < 0,001$ ). Wurden nur Patienten ausgewertet, bei denen innerhalb der letzten sechs Monate keine vorangegangene CDI aufgetreten war, so war ein noch deutlicherer Einfluss auf die Rückfallrate erkennbar. Während sie in der Placebogruppe 20,9% betrug, lag sie nach Gabe des Toxin-B-Antikörpers bei nur 13,5%. Eine Einschränkung der Studie war, dass weniger als 4% der Patienten Fidaxomicin erhielten. Ob sich die Antikörpertherapie angesichts der damit verbundenen, hohen Kosten auch lohnen wird, wenn Patienten bei der ersten CDI primär Fidaxomicin erhalten, werden zukünftige Studien zeigen müssen.

## Fäkaltransplantation: Studie dämpft Erwartungen

Ein weiterer viel diskutierter Ansatz zur Beendigung von Rezidivserien ist die Fäkaltransplantation. Meist wird sie bei Patienten mit einer Vorgeschichte von mehrfachen Rezidiven, die durch verschiedene andere Therapieansätze nicht beherrscht werden konnten, als relativ aufwendige, invasive Therapieoption eingesetzt. Der

Spenderstuhl wird von sorgfältig voruntersuchten, gesunden Personen, oft aus dem verwandtschaftlichen Umfeld der Erkrankten, gewonnen. Die Übertragung des Stuhls kann durch Gabe in den Dünndarm per Sonde, direkt in den Dickdarm im Rahmen einer Koloskopie oder durch Kolo-neinlauf erfolgen.

Eine aktuelle Studie aus dem Gesundheitsnetzwerk in Toronto, Kanada, dämpfte allerdings die Erfolgserwartungen an eine einzelne, per Kolo-neinlauf vorgenommene Fäkaltransplantation. Nachdem 30 Patienten mit rezidivierender CDI in die Studie eingeschlossen waren, stellte sich eine unerwartet niedrige klinische Erfolgsquote heraus. Nur sieben von 16 transplantierten Patienten (43,8%) blieben während der folgenden drei Monate rezidivfrei. Damit war der Effekt geringer als der einer über sechs Wochen ausschleichenden Vancomycintherapie. Letztere führte bei 7/12 (58,3%) der Patienten zur Rezidivfreiheit. Die eigentlich auf eine größere Patientenzahl angelegte Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Die Autoren vermuten, dass Faktoren wie die Auswahl der Spender, die Applikationsart des Stuhls oder die Häufigkeit der Stuhlübertragungen noch besser definiert werden müssen, ehe die in früheren Studien beschriebene Erfolgsrate einer einmaligen Stuhltransplantation von > 80% in der klinischen Realität erreicht wird. Das Auftreten von Ereignissen einer unerwünschten Gewichtszunahme nach Fäkaltransplantation in den USA zeigt zudem, dass die Übertragung eines so komplexen und nicht bis ins Letzte definierten Organs wie des intestinalen Mikrobioms unbekannte Risiken bergen kann.

Bevor immunologische und mikrobiologische Therapieoptionen mit ungeklärter Risiko- und Kostenbilanz ergriffen werden, lohnt es sich, über den frühzeitigen Einsatz von Fidaxomicin nachzudenken. Aus hygienischer Sicht besteht ein zusätzlicher Vorteil der Substanz darin, dass die Kontamination von Krankenzimmern mit *C. difficile*-Sporen signifikant reduziert wird. Damit dürfte das Risiko nachfolgender Patienten sinken, sich an kontaminierten Zimmeroberflächen anzustecken.