

Prävention der Rekurrenz einer Clostridioides-difficile-Infektion (CDI) bei Erwachsenen sowie Jugendlichen ab 12 Jahren

CDI im klinischen Alltag: Zwischen Antibiotikatherapie, Rezidivprophylaxe und Mikrobiom-Strategien

Eine Clostridioides-difficile-Infektion (CDI) ist in der Regel Folge einer Antibiotikatherapie. Sie kann bis zu drei Monate nach Ende einer Antibiotikagabe auftreten und manifestiert sich als Durchfallerkrankung, die auch lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen kann, insbesondere bei älteren Menschen und Personen mit relevanten Begleiterkrankungen. 2021 wurden mehr als 15.000 Erstinfektion und mehr als 40.000 Rezidive registriert. Nur bei sehr milden Verläufen kann eine spontane Ausheilung abgewartet werden. Die regelhaft notwendige Behandlung zielt immer auch auf die Vorbeugung eines Rezidivs. Eine zugelassene, ausschließlich auf das Rezidiv abzielende Behandlung ist in Deutschland nicht verfügbar (1, 2).

Eine CDI wird mit Fidaxomycin oder Vancomycin behandelt (Metronidazol hat allenfalls im ambulanten Bereich bei sehr milden Verläufen noch Bedeutung). Resistenzen gegen die genannten Substanzen gibt es nicht, sehr wohl aber eine relevante Rezidivrate. Diese beträgt nach der ersten Therapie 15–20 % und nach wiederholten Rezidiven bis über 60 %.

Rosien, U.

Literatur

- 1 Vehreschild MJGT, Schreiber S, Müller L von, Eppe H-J, Weinke T, Manthey C et al. Trends in the epidemiology of Clostridioides difficile infection in Germany. Infection 2023; 51(6):1695–702. doi: 10.1007/s15010-023-02044-5.
- 2 Manthey CF, Eppe H-J, Keller K-M, Lübbert C, Posovszky C, Ramharter M et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Z Gastroenterol 2024; 62(7):1090–149. doi: 10.1055/a-2240-1428.

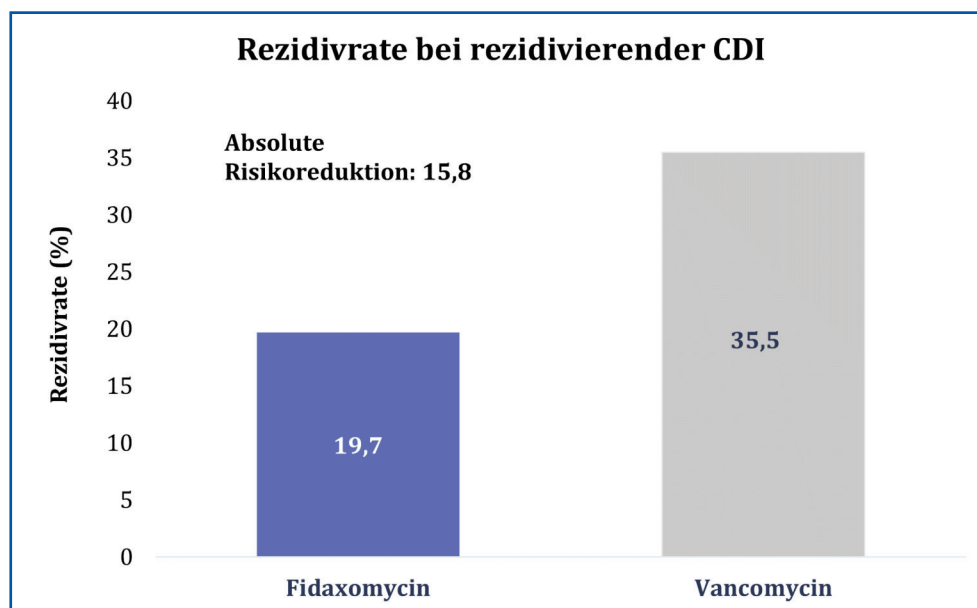


Abbildung 1: Rezidivrate: Fidaxomycin vs. Vancomycin (2)

In den aktuellen deutschen Leitlinien wird Fidaxomycin gegenüber Vancomycin der Vorzug gegeben, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Rezidiv. Hintergrund ist, dass verschiedene Studien eine Tendenz zu besseren Therapieergebnissen auch im Hinblick auf Rezidive gezeigt haben.

Die Aussagekraft vieler Studien ist jedoch eingeschränkt durch zu geringe Fallzahlen und/oder methodische Fehler im Studiendesign, was auch im Begleittext der Leitlinienempfehlung adressiert wird. So wurde in den meisten Untersuchungen nicht zwischen schweren und nicht schweren Krankheitsverläufen differenziert, sondern Patientengruppen

mit unterschiedlicher Schwere wurden gemeinsam analysiert. Dies erschwert eine gezielte Bewertung der Wirksamkeit einzelner Therapien in spezifischen Subgruppen.

Ein Großteil der verfügbaren Daten stammt nicht aus großen randomisierten Studien, sondern beruht überwiegend auf Fallserien und kleineren retrospektiven Beobachtungsstudien. Dies schränkt die Aussagekraft und Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse erheblich ein. Im deutschen Behandlungsalltag werden beide Substanzen bei der ersten CDI eingesetzt (1, 2).

Die Evidenzlage zur Definition von Risikofaktoren eines Rezidivs ist nicht als hoch einzuschätzen. Genannt werden ein Alter über 65 Jahre, ein früheres Rezidiv, eine nosokomiale oder nach vorangegangener Hospitalisation erworbene Infektion und die Einnahme von PPI während oder im Anschluss an eine CDI (1, 2).

Tabelle 1: : Risikofaktoren eines Rezidivs; modifiziert (2)

Risikofaktoren	Evidenz
Alter: > 65 Jahre	moderat
Frühes Rezidiv	moderat
Nosokomiale Infektion nach vorangegangener Hospitalisierung erworbene Infektion	gering
Einnahme PPI	gering

Im ersten Rezidiv sollte eine Behandlung mit Fidaxomycin erfolgen. Im deutschen Behandlungsalltag wird in dieser Situation oft alternativ ein Vancomycin-Ausschleichschema eingesetzt (über bis zu acht Wochen anstatt der üblichen zehn Tage). Für die Applikation im Rahmen eines Ausschleichschemas gibt es sowohl für Vancomycin als auch für Fidaxomycin positive Daten (2).

Die Therapie im Rezidiv kann zur Prophylaxe eines erneuten Rezidivs bei Personen mit erhöhtem Rezidivrisiko oder erhöhtem Risiko einer Gefährdung durch ein Rezidiv mit der Gabe des Toxin-A-Antikörpers Bezlotoxumab kombiniert werden (3). In der Zulassungsstudie wurde hierdurch die Rezidivquote verglichen mit Placebo von 26 % auf 15 % reduziert (bei deutlichen Schwächen im Studiendesign, zum Beispiel dem fast vollständigen Fehlen von Fidaxomycin im Placebo-Arm). Dieser Antikörper ist allerdings seit 2024 nicht mehr im deutschen Handel erhältlich und muss zu hohen Kosten über eine internationale Apotheke bezogen werden. Er spielt im deutschen Behandlungsalltag daher keine relevante Rolle und findet nur in Einzelsituationen in der Regel im stationären Setting Anwendung.

3 Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. N Engl J Med 2017; 376(4):305–17. doi: 10.1056/NEJMoa1602615.

4 Peri R, Aguilar RC, Tüffers K, Erhardt A, Link A, Ehlermann P et al. The impact of technical and clinical factors on fecal microbiota transfer outcomes for the treatment of recurrent Clostridioides difficile infections in Germany. United European Gastroenterol J 2019; 7(5): 716–22. doi: 10.1177/2050640619839918.

Tabelle 2: : Therapieempfehlungen bei Clostridioides-difficile-Infektion (CDI) (2)

Kategorie	Evidenz
Allgemein	Rezidiv-Vorbeugung erfolgt durch eine effiziente Behandlung
Milde Verläufe	Bei Patienten ohne Risikofaktoren: keine Therapie bei geringer Symptomatik oder Behandlung mit Metronidazol (oral)
Schwere Verläufe	Jeder klinisch schwerere Verlauf: oral Fidaxomycin oder Vancomycin mit einer Präferenz für Fidaxomycin , insbesondere bei Risikofaktoren für ein Rezidiv
Erstes Rezidiv	Fidaxomycin präferiert gegenüber Vancomycin, ggf. als Ausschleichschema
Zwei oder mehr Rezidive	Primäre Behandlung wie im ersten Rezidiv, jedoch Rezidivprophylaxe mit FMT erwägen (individueller Heilversuch; Kontaktaufnahme mit Studienzentrum)

Nach zwei Erkrankungsrezidiven ist die wissenschaftliche Evidenz für die vorbeugende Wirkung eines erneuten Rezidivs durch den fäkalen Mikrobiomtransfer (FMT) mit einer Wirksamkeit von bis über 90 % (mit deutlicher Varianz in Abhängigkeit von der Applikationsform) sehr gut belegt (4). Sie ist damit die bis heute wirksamste therapeutische Maßnahme gegen ein Rezidiv einer rekurrenten CDI. Es handelt sich um keine Behandlung eines akuten Infektes. Dieser muss mit den genannten Antibiotika behandelt werden. Ein FMT ist in Deutschland ein individueller Heilversuch. Er erfordert eine eingehende Erregerdiagnostik des Spenderstuhles zur Vermeidung einer Übertragung einer infektiösen Darm-erkrankung. Die Abwägung zur Indikationsstellung eines FMT muss die Bedeutung des Mikrobioms für den gesamten menschlichen Stoffwechsel, chronische Erkrankungen und die Induktion oder Vorbeugung von Tumoren berücksichtigen. Vor diesem Hintergrund ist ein FMT in Deutschland derzeit in der Regel nur an wenigen Studienzentren verfügbar.

Diese grundsätzlichen Bedenken zur langfristigen Sicherheit von FMT regten die Entwicklung von ausgewählt zusammengestellten, lebenden Spezies zu standardisierten und reproduzierbaren biotherapeutischen Produkten an (Live Biotherapeutic Products, LBP), die aber bislang in Deutschland keine Zulassung haben (5). Neben den auf „Superspender“ zurückgehenden Produkten sind Präparate aus ausschließlicher Bakterienkultur in der Entwicklung.

5 Gonzales-Luna AJ, Carlson TJ, Garey KW. Review Article: Safety of Live Biotherapeutic Products Used for the Prevention of Clostridioides difficile Infection Recurrence. Clin Infect Dis 2023; 77(Suppl 6): S487-S496. doi: 10.1093/cid/ciad642.

Zusammenfassung der empfohlenen Behandlungsstrategien bei CDI und Rezidiven

- Ein gezielt ein Rezidiv vorbeugendes Therapeutikum ist in Deutschland nicht zugelassen. Die Rezidiv-Vorbeugung erfolgt durch eine effiziente Behandlung.
- Milde Verläufe bei Patienten ohne Risikofaktoren: keine Therapie bei geringer Symptomatik oder Behandlung mit Metronidazol (oral).
- Jeder klinisch schwerere Verlauf: oral Fidaxomycin oder Vancomycin mit einer Präferenz für Fidaxomycin, insbesondere bei Risikofaktoren für ein Rezidiv.
- Im ersten Rezidiv: Fidaxomycin präferiert gegenüber Vancomycin, ggf. als Ausschleichschema, ggf. kombiniert mit Bezlotoxumab zur Senkung des Rezidivrisikos (nur über eine internationale Apotheke verfügbar).
- Bei zwei und mehr Rezidiven: primäre Behandlung wie im ersten Rezidiv, jedoch Rezidivprophylaxe mit FMT erwägen (individueller Heilversuch; Kontaktaufnahme mit Studienzentrum).

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Ulrich Rosien