

Behandlung der Clostridioides difficile Colitis

J.-C. Wasmuth

Klinik

- Profuser, wäßriger, faulig riechender Durchfall
- Abrupter Beginn
- Bauchschmerzen
- Fieber
- Übelkeit, Erbrechen
- Hypoalbuminämie
- Extracolische Manifestationen (selten): Appendizits, Dünndarmenteritis, Weichteilinfektion, Bakteriämie, reaktive Arthritis

DD

- Antibiotika-assoziiertes Durchfall (meist nicht *C. diff* – aber Colitis fast immer *C. diff*)
- Infektiös: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella*
- (Postinfektiöses) Reizdarmsyndrom
- Entzündliche Darmerkrankungen
- Zöliakie
- Mikroskopische Colitis

Grundsätzliche Prinzipien

Antibiotische Therapie beenden

IDSA-Guideline 2018. Clin Infect Dis 2018 66(7):e1–e48.
<https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>

Antibiotika – Risiko für CDI

Häufig assoziiert	Gelegentlich assoziiert	Selten assoziiert
Fluorchinolone	Makrolide	Aminoglykoside
Clindamycin	Trimethoprim-Sulfamethoxazol	Tetrazykline
Cephalosporine (Breitspektrum, 2.+3. Generation)		Metronidazol
Amoxicillin		Vancomycin

Grundsätzliche Prinzipien

- Antibiotische Therapie beenden
- Infektionskontrolle, d.h. Kontaktisolation, Händewaschen vor und nach Patientenkontakt (Seife und Wasser; nicht aber Alkohol)
- Allgemeine Diarrhöe-Behandlung:
 - Flüssigkeitsverlust ausgleichen
 - Elektrolyte ausgleichen
 - Essen normal möglich
 - Meiden von Loperamid?

Behandlungsindikation

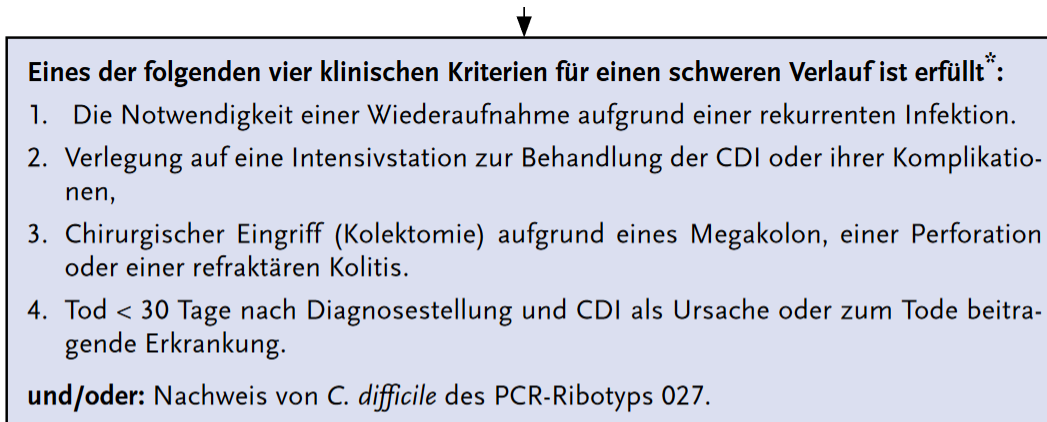
- Akut einsetzender Durchfall (≥ 3 dünne Stühle in 24 Stunden) ohne andere Erklärung UND Labornachweis
- Empirische Behandlung bei hohem klinischen Verdacht (insbesondere Symptome einer schweren oder fulminanten CDI) auch bei noch ausstehendem Labornachweis
- Keine Indikation bei Labornachweis, aber fehlender Klinik (d.h. Durchfall oder andere Clostridium Manifestationen)

Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, et al. Comparative effectiveness of Clostridium difficile treatments: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011; 155:839.
Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3:CD004610.

Schweregrad

- Keine klare Definition für schwere oder fulminante CD-Infektion; bislang keine Scores für Schweregrad
- Mögliche Kriterien:
 - Nicht-schwere CDI – Leukozyten ≤ 15 G/l und Kreatinin $< 1,5$ mg/dl
 - Schwere CDI – Leukozyten > 15 G/l und/oder Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl
 - Fulminante Colitis (oder schwere / komplizierte Colitis) – Hypotension oder Schock, Ileus, Megacolon

Schweregrad - RKI



Namentliche Meldung an das Gesundheitsamt
(§ 6 Abs. 1 Nr. 5a IfSG)

Die Kriterien zur Definition einer schweren *C.-difficile*-Infektion wurden, im Rahmen der am 1.5.2016 in Kraft getretenen Meldepflichtanpassungsverordnung, geändert, s. Veröffentlichung im *Epid. Bull.* 16/2016.

Abb. 1: Hinweise zur Meldung von schwer verlaufenden *Clostridium-difficile*-Infektionen (CDI) gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 5a Infektionsschutzgesetz (IfSG)

* Dies ist nicht als Definition zu verstehen, es handelt sich hierbei um Beispiele.



2016: 2337 Fälle

Behandlung

- Nicht-Schwer
 - Erste Episode
 - Erstes Rezidiv
 - Zweites Rezidiv
 - Drittes Rezidiv
- Schwere Colitis
- Fulminante Colitis

Behandlung

Nicht-Schwer – Erste Episode

Episode	Mögliche Kriterien	Empfohlene Therapie	Stärke der Empfehlung
Initial, nicht schwer	Leukozytose ≤ 15 G/l und Kreatinin $< 1,5$ mg/dl	Vancomycin 125 mg p.o. 4x täglich für 10 Tage	Stark
		Fidaxomicin 200 mg 2x täglich für 10 Tage	Stark
		Falls VAN oder FDX nicht verfügbar: Metronidazol 500 mg 3x täglich p.o. für 10 Tage	Schwach

Behandlung

- Metronidazol inferior gegenüber Vancomycin (73 vs. 81 %; $p = 0.02$).
- Risiko der Darmkolonisierung mit VRE mit Vancomycin und Metronidazol vergleichbar!
- Therapieversagen unter Metronidazol im Laufe der Zeit etwas angestiegen (bis zu 50%).
- Fidaxomicin etwas effektiver als Vancomycin (71 vs. 61 %; relative risk 1.17, 95% CI 1.04-1.31) [16].
- Rezidivrate in non-NAP1 Stämmen mit Fidaxomicin etwas niedriger als mit Vancomycin (15 vs. 25%); bei NAP1/BI/027-Stämmen aber kein Unterschied.

Siehe z.B. Figure 4,
Johnson S et al. Clin Infect Dis 2014; 59: 345-354

Behandlung

Erfolgskontrolle mit Stuhluntersuchung ist NICHT hilfreich – bis zu 50% der Patienten bleiben bis zu 6 Wochen nach erfolgreicher Therapie positiv

Wenn AB-Tx nicht abgesetzt werden kann?

Verlängerung der CDI Therapie etwa 1 Woche über AB-Tx hinaus

Behandlung

Nicht-Schwer – Erstes Rezidiv

Rezidiv	Vorthherapie	Empfohlene Therapie	Stärke der Empfehlung
Erstes	Vancomycin	Verlängertes Vancomycin Schema: 125 mg oral viermal täglich für 10 bis 14 Tage, dann 125 mg oral zweimal täglich für 7 Tage, dann 125 mg oral einmal täglich für 7 Tage, dann 125 mg oral alle 2 oder 3 Tage für 2 bis 8 Wochen	Schwach
		Fidaxomicin 200 mg p.o. 2x täglich für 10 Tage	Schwach
	Fidaxomicin Metronidazol	Vancomycin 125 mg p.o. 4x täglich für 10 Tage	Schwach

Behandlung

Nicht-Schwer – Weitere Rezidive

Rezidiv	Empfohlene Therapie	Stärke der Empfehlung
Zweites	Verlängertes Vancomycin Schema: 125 mg oral viermal täglich für 10 bis 14 Tage, dann 125 mg oral zweimal täglich für 7 Tage, dann 125 mg oral einmal täglich für 7 Tage, dann 125 mg oral alle 2 oder 3 Tage für 2 bis 8 Wochen	Schwach
	Vancomycin 125 mg p.o. 4x täglich für 10 Tage, gefolgt von Rifaximin 400 mg p.o. 3x täglich für 20 Tage	Schwach
	Fidaxomicin 200 mg 2x täglich für 10 Tage	Schwach
Drittes	Fäkaler Mikrobiom-Transfer	Stark

IDSA-Guideline 2018. Clin Infect Dis 66(7):e1–e48. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>;
Zum Hintergrund FMT bei C. diff.-Infektionen:
Van Nood et al., N Engl J Med, 2013

Hintergrund FMT bei *C. diff.* Infektionen

Epidemiologie der *C. diff.* Infektion

- häufigste Ursache nosokomialer Durchfallerkrankungen
- zunehmende Häufigkeit

C. diff. Infektion und das intestinale Mikrobiom

- zunehmende Beachtung des intestinalen Mikrobioms
- Alter und Antibiotikaverbrauch => Verlust der Kolonisierungs-Resistenz der kommensalen Darmflora
- „Zerrüttung“ des intestinalen Mikrobioms

Remineszenz der FMT

- Prinzip bereits im 4. Jahrhundert (China) angewendet
- 1958 Erstbeschreibung als Therapie für pseudomembranöse Colitis
- zunehmende Beachtung der FMT als Therapieoption

Status der FMT in Deutschland

RETROSPEKTIVE REGISTERDATEN (MikroTrans-Register):

Verbreitung

- erstaunlich großflächige Verbreitung
- ⇒ whs. wegen hohem Therapieerfolg und Einfachheit der Durchführung

Bisherige Daten

- Nach 30 Tagen 84,2%, nach 90 Tagen 78,3%
- Keine schwerwiegenden Ereignisse

Rechtliche Hürden

- regulatorischer Status ungeklärt
- keine Einstufung PEI / BfArM
- nur im Rahmen eines individuellen Heilversuches durchführbar
- keine kostendeckende Abbildung im Abrechnungssystem

Probleme der wissenschaftlichen Untersuchbarkeit

- Ethikvoten nicht erreichbar
- keine prospektiven Daten zu erheben
- ⇒ weiterhin fehlende Evidenz

Hagel S et al. German Clinical Microbiome Study Group [GCMMSG] (2016) Fecal microbiota transplant in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection—a retrospective multicenter observational study from the MicroTrans registry. *Dtsch Arztebl Int* 113:583–589. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0583>

Wann sollte an FMT gedacht werden?

Eigenes Vorgehen in der Klinik

- mindestens 3. Rezidiv
- therapierefraktär gegenüber Standardtherapie (inklusive Fidaxomicin)

⇒ EXTERNE EMPFEHLUNGEN:

Derzeit noch keine Leitlinie der DGVS

- wird derzeit geplant

Europäische Leitlinie

- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases:
- “For multiple recurrent CDI unresponsive to repeated antibiotic treatment, faecal transplantation in combination with oral antibiotic treatment is **strongly recommended (A-1)**”

(Debast SB et al: Clin Microbiol Infect. 2014 Mar)

Amerikanische Leitlinie

- IDSA
- “Fecal microbiota transplantation is recommended for patients with multiple recurrences of CDI who have failed appropriate antibiotic treatments (strong recommendation, moderate quality of evidence)”

(IDSA-Guideline 2018. Clin Infect Dis 66(7):e1–e48)

Wer kommt als Stuhlsponder in Frage

„Optimale“ Spender

- jung (volljährig!) + keine Infektionserkrankungen + keine metabolische / immunologische / psychiatrische Problematik
- ⇒ unklare Auswirkungen auf das intestinale Mikrobiom / DD Induktion von Störwirkungen / Langzeitfolgen?

Verwandt- vs. Fremd-Spender

Verwandtenspender	Fremdspender
Pro	Pro
Hürde geringer	Screening seltener
Bessere Wirkung?	Bessere Planbarkeit
Sicherer?	Anonymität
	Günstiger
Kontra	Kontra
Screening immer neu	Verfügbarkeit
Teurer	Effekte?
Überraschende Befunde	Infrastruktur

Spenderscreening

Siehe: Kleger et al., Dtsch Arztebl Int, 2013

Applikationsoptionen für die FMT

Applikationsart

- minimal-invasiv vs. Endoskopisch
- Kapsel
- abhängig von Patientenzustand und lokalen Begebenheiten

Oberer vs. unterer Gastrointestinal-Trakt

	OBERER GIT	UNTERER GIT
minimal-invasiv	naso-gastrale Sonde (naso-jejunale Sonde)	rektaler Einlauf / Klysma
endoskopisch	naso-duodenale/jejunale Sonde	koloskopische Applikation

Empfängervorbereitung

Oberer vs. unterer Gastrointestinal-Trakt

- bis 48h prä-FMT Therapie mit einem *C diff.* wirksamen Antibiotika-Regime

OBERER GIT

- zusätzlich: Protonenpumpeninhibitor am Abend und Morgen vor FMT

UNTERER GIT

- Vorbereitung des Patienten mittels Darmspülung wie vor einer Coloskopie

Kann eine FMT in jedem Stadium / jeder Krankheitsschwere einer CDI durchgeführt werden?

- nur einzelne Fallberichte => scheinbar sichere Durchführung möglich
- fehlende Evidenz über Sicherheit und Effektivität!

Spendermaterialprozessierung & Applikation

Spendermaterialprozessierung

- Gewinnung frischer Spenderstuhl
- 50-100 g (oberer GIT) oder bis zu 200g (unterer GIT)
- Aufschwemmung in sterilem NaCl (25 – 500 ml) und in Lösung bringen
- Filtrierung (Gaze, Filter etc.) für Entfernung fester Partikel
- Abfüllen in 50ml Spritzen für Applikation
- Lagerung lichtgeschützt bei RT bis Applikation

Applikation der FMT

- Innerhalb von 6h post (!) Stuhlgewinnung

OBERER GIT

- vorsichtige Applikation von max. 150 ml Spenderstuhlsuspension
- Nachspülung mittels 25 – 50 ml NaCl
- Nahrung kann wieder unmittelbar zugeführt werden

UNTERER GIT

- Coloskopische Applikation (250 – 500 ml) beginnend im terminalen Ileum und während des Rückzuges
- Umgehende Applikation von Loperamid (plus 6h post FMT)
- REKTALES KLYSMA: 50ml; mind. 20 min Retention; mehrfache Wiederholung

Alternativen in der FMT-Durchführung

Gefrorener Stuhl

- Spenderstuhl wird bei -80° C eingefroren
 - nach Auftauen => Prozessierung + Applikation
- ⇒ laut Literatur ähnlich effektiv wie frischer Stuhl
- ⇒ hilfreich in der Organisation von Fremdspendern
- ⇒ Infrastruktur notwendig (=> GMP?)

Kapseln

- Spenderstuhl (meist Fremdspender)
 - Prozessierung und Aufkonzentrierung
 - Verfüllung in säureresistente Kapseln
 - Lagerung bei -80° C
 - Auftauen und Applikation
- ⇒ einfache Applikation, hohe Zahl!
- ⇒ Infrastruktur notwendig (=> GMP?)

Behandlung Schwer / Fulminant

Episode	Mögliche Kriterien	Empfohlene Therapie	Stärke der Empfehlung
Initial, schwer	Leukozytose ≥ 15 G/l und Kreatinin $> 1,5$ mg/dl	Vancomycin 125 mg p.o. 4x täglich für 10 Tage	Stark
		Fidaxomicin 200 mg 2x täglich für 10 Tage	Stark
Initial, fulminant	Hypotonie oder Schock, Ileus, Megacolon	Vancomycin 500 mg p.o. 4x täglich für 10 Tage (evtl. durch Sonde) Bei Ileus evtl. rektale Applikation (500 mg in 100 ml NaCl 4x/d)	
		Zusätzlich Metronidazol intravenös erwägen	
		Colektomie	

Chirurgische Mitbeurteilung

- Hypotension
- Fieber $\geq 38,5$ C°
- Ileus / massiv geblähtes Abdomen
- Peritonitis / Abwehrspannung
- Vigilanzminderung
- Leukozyten ≥ 20 G/l
- Laktat $> 2,2$ mmol/L
- Intensivaufnahme
- Organversagen (Beatmung, Nierenversagen)
- Versagen der medikamentösen Therapie nach drei bis fünf Tagen
- Klare Indikationen: Perforation, Nekrose, abdominales Kompartiment

Chirurgische Mitbeurteilung

Klare Indikationen:

- Perforation
- Nekrose
- Abdominales Kompartiment
- Beatmung / Organversagen

Chirurgische Mitbeurteilung

Klare Indikationen:

- Perforation
- Nekrose
- Abdominales Kompartiment
- Beatmung / Organversagen

(Nicht sinnvolle) Therapiealternativen

- Probiotika
- Andere Antibiotika: Tigecyclin, Nitazoxanid, Teicoplanin, Rifampin, Rifaximin, Bacitracin
- Immunglobuline
- Tolevamer: C. difficile Toxin–bindendes Harz

Prävention – individuelle Ebene

- Antibiotika vermeiden
- Säuresuppression meiden/reduzieren
- Prophylaxe mit Vancomycin / Fidaxomicin (z.B. in SCT)?
- Impfung?
- Nicht: Probiotika

Rezidivprävention – individuelle Ebene

- Sekundär-Prophylaxe mit Vancomycin / Fidaxomicin?
- Gabe von nicht toxischen C. diff Stämmen
- Bezlotoxumab (Zinplava)

Bezlotoxumab

Bezlotoxumab (Zinplava)

- Monoklonaler Antikörper gegen Toxin B
- Zugelassen für Pat. mit hohem Rezidivrisiko (d.h. >65 Jahre)
- Rezidivrate 17 (AB+AK) vs. 28% (nur AB)
- 3670€

Wilcox MH, et al. N Engl J Med 2017; 376:305-17

(Figure 2. Kaplan–Meier Plot of Time to Recurrent *C. difficile* Infection.)

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602615>

Rezidivprävention – „ABS-Ebene“

- Antibiotische Therapie ist ein Risikofaktor für Kolonisation, Infektion (7- bis 10-fach bis zu einem Monat nach Behandlung; 3-fach bis zu 2 Monate nach Behandlung) und Rezidive von *C. diff*
- ABS-Programme effektiv in Reduktion
- Restriktion von Clindamycin: Reduktion von 11,5 auf 3,3 CDI Fälle/Monat
- Bis zu 50% der verschriebenen Antibiotika sind unnötig (CDC)

Beispiel einer ABS Intervention in England:
Dingle K, et al. Lancet Infect Dis 2017;17:411-421

Zusammenfassung

- Breites klinisches Spektrum mit sehr unspezifischer Klinik und weiter Differenzialdiagnose
- Gesicherte Behandlungsoptionen mit Vancomycin, Fidaxomicin und fäkalem Mikrobiomtransfer (für Rezidivtherapie) überschaubar
- ABS-Strategien und Vermeiden von antibiotischer Therapie hocheffektiv

Vielen Dank!