



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Clostridioides difficile gehört nach wie vor zu den häufigsten Auslösern nosokomialer Infektionen. Der Erreger verursacht ein breites Spektrum an Krankheiten, von der unkomplizierten Diarrhoe bis zum toxischen Megakolon mit letalem Verlauf. Wie *C. difficile* im Darm agiert, haben neue Untersuchungen aufgedeckt: Jeder Ribotyp manipuliert die Mikrobiota zwar auf spezifische Weise, doch alle verlängern und verstärken die Dysbiose (S. 2).

Bislang können Ärztinnen und Ärzte nur begrenzt vorhersagen, wer Komplikationen oder ein Rezidiv entwickeln wird; entsprechend schwierig ist es, rechtzeitig präventive Maßnahmen zu ergreifen. Mit Machine Learning wird das künftig möglich sein: Die neue Technologie bietet viel Potenzial, um das Risikomanagement bei *Clostridioides-difficile*-Infektionen (CDI) zu optimieren (S. 2). Davon könnten insbesondere schwer Kranke auf Intensivstationen profitieren. Bei ihnen geht eine CDI mit einer erhöhten Mortalität einher. Um die Infektion in den Griff zu bekommen, sind eine frühe Diagnose sowie frühe Warnsignale für Komplikationen entscheidend (S. 4). Welche Antibiotika sollten eingesetzt werden, welche nicht mehr und wie entwickeln sich aktuell die Antibiotikaresistenzen bei *C. difficile*? Ein Update zu diesen wichtigen Fragen gibt der Beitrag auf S. 3. Die erfolgreichste Therapie ab dem zweiten Rezidiv ist der fäkale Mikrobiota-Transfer (FMT). Aufgrund der schwierigen Rechtslage in Deutschland wird er derzeit aber nicht breit eingesetzt. FMT-basierte Arzneimittel könnten die Anwendung künftig erleichtern; in den USA wurden kürzlich zwei Präparate zugelassen (S. 1).

Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre!

Prof. Dr. med. Samuel Huber,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Fäkaler Mikrobiota-Transfer: Viel Potenzial, viele Hürden, gute Perspektiven

Der fäkale Mikrobiota-Transfer ist bei rekurrenten Clostridioides-difficile-Infektionen die beste Therapie. Seine Anwendung ist in Deutschland aber ins Stocken geraten. Die Hintergründe erläutert Arndt Steube (Klinik für Innere Medizin IV, Klinikdirektor Prof. Dr. Andreas Stallmach), Universitätsklinikum Jena.

Der fäkale Mikrobiota-Transfer (FMT) erreicht bei rekurrenten *Clostridioides-difficile*-Infektionen (rCDI) Heilungsraten bis zu 90%; daher empfehlen nationale und internationale Leitlinien ihn ausdrücklich als hochwirksame und sichere Therapie ab dem zweiten Rezidiv.^{1,2} Trotzdem wird der FMT in Deutschland seltener eingesetzt als in anderen europäischen Ländern; die Anwendung ist rückläufig.

Erklärbar ist das durch die derzeitige Rechtslage. In Deutschland gilt der FMT als Arzneimittel und fällt damit unter das Arzneimittelgesetz. Aktuell sind bei uns aber keine FMT-basierten Arzneimittel zugelassen, deshalb dürfen behandelnde Ärztinnen und Ärzte den FMT nur im Rahmen einer klinischen Studie (erfordert eine Herstellerlaubnis) oder als individuellen Heilversuch durchführen. Das heißt, das Stuhltransplantat wird unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung der behandelnden Ärztin oder des Arztes für jede Patientin oder jeden Patienten hergestellt und verabreicht. Sie dürfen diese Schritte weder delegieren noch Transplantate aus einem anderen Labor oder einer Stuhlbank verwenden.³

Safety first: Zweifaches Spenderscreening

Zudem fordert das verantwortliche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) umfangreiche Stuhl- und Blutuntersuchungen für potenzielle Stuhlspende, darüber hinaus werden viele Erkrankungen ausgeschlossen und aktuelle Behandlungen, soziale Faktoren und die Reisehistorie abgefragt. Die Kriterien wurden 2019 massiv verschärft, nachdem sich zwei Patienten in den USA bei einem FMT mit einem multi-resistenten Keim infiziert hatten, an dem einer sogar starb.³ Sind alle Vorgaben erfüllt, wird die Stuhlspende als Suspension oder Kapsel aufbereitet und acht Wochen tiefgefroren gelagert. Die Quarantäne ist notwendig, um mit einem zweiten Screening diagnostische Lücken zu schließen und z. B. potenzielle Inkubationszeiten abzudecken.⁴

USA: Erste FMT-basierte Arzneimittel zugelassen

Als Alternative zum klassischen FMT sind Mikrobiotapräparate eine Option. Die Entwicklung kommt voran; in den USA sind bereits zwei verfügbar: Im November 2022 hat die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA das weltweit erste fäkale Mikrobiotapräparat REBYOTA™ zugelassen. Es ist zur Prävention der rCDI bei Erwachsenen indiziert und wird der Patientin/dem Patienten nach der Antibiotikatherapie einer bestehenden CDI rektal als Einzeldosis appliziert.⁵ Für dieselbe Indikation folgte im April 2023 die Zulassung für ein sporenbasiertes Mikrobiotapräparat in Kapselform zur oralen Einnahme.⁶ Weitere Kandidaten sind in der klinischen Testung.



Arndt Steube

Fazit für die Praxis

Das Potenzial des FMT wird in Deutschland aufgrund der Rechtslage derzeit nicht ausgeschöpft. Forschende arbeiten daran, relevante Komponenten und Wirkmechanismen des FMT zu entschlüsseln. Ziel ist die Entwicklung von Medikamenten, die wirksam und sicher sind. Erste kommerzielle Präparate sind in den USA verfügbar; die Zulassung in Europa steht noch aus.

Literatur:

- Van Nood E et al. *N Engl J Med.* 2013;368(5):407-15.
- Cammarota G et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(9):835-43.
- BfArM. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2019/RI-FMT.html>, Zugriff am 07.06.2023.
- Keller JJ et al. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(2):229-47.
- Ferring Pharmaceuticals. Press Release 2022. <https://www.ferring.com/fering-receives-u-s-fda-approval-for-rebyota-fecal-microbiota-live-jslm-a-novel-first-in-class-microbiota-based-live-biotherapeutic/>, Zugriff am 06.06.2023
- Sims MD et al. *JAMA Net Open.* 2023;6(2):e2255758.



Schachmatt: So manipuliert *Clostridioides difficile* die Mikrobiota

Trifft *C. difficile* auf eine dysbiotische Mikrobiota, übernimmt es die Kontrolle und hält sich hartnäckig. Wie macht der Erreger das? Einblicke in die Strategien gibt Prof. dr. Maja Rupnik, Medical Faculty, University of Maribor, Slowenien, und National Laboratory of Health, Environment and Food, Maribor.

Ist die Mikrobiota nach einer Antibiotikabehandlung geschwächt, kann *C. difficile* Fuß fassen und aus seiner Nische herauswachsen. Wie er dabei die Mikrobiota verändert, war lange unklar. Jetzt zeigen Studien: Der Erreger hält die Dysbiose aufrecht und verstärkt sie. Damit schafft er sich ideale Bedingungen und verlängert sein Zeitfenster im Darm. Einblicke in seine Strategien geben Experimente, bei denen fäkale Mikrobiota in einem für *C. difficile* konditionierten Medium kultiviert wurde.¹ Das führte zu einer reduzierten Diversität mit bakteriellen Signaturen, die im Vergleich zu anderen Darmpathogenen spezifisch für *C. difficile* waren. Zudem waren die Effekte Ribotyp-spezifisch, was erklären könnte, dass bestimmte Stämme erfolgreicher sind als andere. Typisch für alle Stämme war die Unterdrückung von *Bifidobacterium longum*, einem Schlüsselbakterium für die Kolonisationsresistenz. *C. difficile* gedeiht besonders gut in dysbiotischer Mikrobiota - u. a., weil es in diesem Milieu seine Sporenbildung erhöht. Das gewährleistet eine



Prof. dr.
Maja Rupnik

bessere Übertragung, fördert die Bildung von Langzeitreservoirs in Makrophagen und stimuliert eine Entzündungsreaktion, die es für sich nutzt.² Denn entzündungsbedingt sind mehr Aminosäuren verfügbar, die für *C. difficile* essenziell sind und als Wachstumsbooster wirken. Gleichzeitig entzieht es damit Kommensalen die Nahrungsgrundlage und hungert sie aus.³

Prophylaxe: Mit Blaubeeren die Mikrobiota stärken?

Diese Erkenntnisse unterstreichen, wie essenziell eine intakte Kolonisationsresistenz ist, um *C. difficile* während und nach einer Infektion (CDI) in die Schranken zu weisen. Ob es möglich ist, die Mikrobiota bei Antibiotikakontakt gegen *C. difficile* resistenter zu machen und einer CDI vorzubeugen, untersuchte eine aktuelle Studie.⁴ Dabei wurden Clindamycin und Polyphenolextrakte aus Granatapfel und Blaubeeren einzeln und in Kombination verwendet, um fäkale Mikrobiota zu modulieren. Anschließend wurde sie mit *C. difficile* (Ribotyp 027) inokuliert und das Wachstum

sieben Tage analysiert. Tatsächlich beeinflussten die Polyphenole mehrere Bakterien der Mikrobiota. Entgegen den Erwartungen hemmten die Veränderungen das Wachstum von *C. difficile* nicht, verringerten aber die Aktivität der Toxine. Für diesen Effekt war hauptsächlich *Clostridium sporogenes* verantwortlich. Dies könnte ein neuer Ansatz für ein nicht-antibiotisches Mittel zur Linderung von CDI sein.

Fazit für die Praxis

Die Therapie von CDI sollte sich nicht nur auf die Eliminierung von *C. difficile* konzentrieren, sondern auch auf die Stärkung der Mikrobiota. Zur Prophylaxe einer primären CDI gibt es bisher keine effektiven Optionen.

Literatur:

- ¹ Horvat S et al. *Sci Rep.* 2017;7(1):16448.
- ² Horvat S, Rupnik M. *Front Microbiol.* 2018;24(9):1633.
- ³ Fletcher JR et al. *Nat Commun.* 2021;12(1):462.
- ⁴ Mahnic A. et al. *Sci Rep.* 2020;10(1):8358.

Clostridioides-difficile-Infektionen: Individuelle Risikoprognosen mit Machine Learning

Machine Learning könnte das Risikomanagement von *Clostridioides-difficile*-Infektionen (CDI) im Krankenhaus verbessern. Stärken und Grenzen der neuen Technologie erklärt Dr. rer. nat. Lorenz Adlung, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Algorithmen für Machine Learning (ML) werden so trainiert, dass sie in Abhängigkeit von Inputinformationen ein bestimmtes Ergebnis vorhersagen. Bei CDI eignen sich z. B. klinische Metadaten oder metagenomische Sequenzen aus Stuhlproben, um den Erreger nachzuweisen oder die Infektionsschwere vorherzusagen.¹

Immer mehr Studien zeigen das Potential von ML. Es ermöglicht zum einen eine Risikoabschätzung für CDI im Krankenhaus. Beim Screening auf *C. difficile* wurden bei 2.044 stationären Personen via ML ebenso viele Infektionen identifiziert wie mit täglichen rektalen Abstrichen. Allerdings war die Rate der falsch positiven Fälle mit ML hoch. Am besten war die Sensitivität, wenn sowohl ML als auch der Abstrich positiv waren.²



Dr. rer. nat.
Lorenz Adlung

Metabolite als Biomarker für Rezidive?

Zum anderen deckte ML Veränderungen im Mikrobiom und Metabolom auf, die einem Rezidiv vorausgehen.³ Bei 53 Personen mit primärer CDI wurden vor Beginn bis 8 Wochen nach der CDI-Antibiotikatherapie Stuhlproben entnommen, sequenziert und 1.387 Metabolite gescreent. Fünf

dieser Metaboliten, gemessen in der ersten und zweiten Woche nach Antibiotikagabe, ermöglichten bei über 80 % die korrekte Vorhersage eines Rezidivs.

Eine weitere Studie mit 3.646 Personen mit CDI zeigte, dass ML das Risiko für schwere Komplikationen gut einschätzen kann, sprich Einweisung in die Intensivstation, Kolektomie oder Tod aufgrund von CDI. Wichtige Variablen waren Albumin, Bikarbonat, Veränderung des Kreatinins, nicht-CDI-bedingte Aufnahme

auf die Intensivstation und begleitende nicht-CDI-Antibiotika. Die Prognose funktionierte allerdings bei weißen Personen besser als bei nicht-weißen Personen.⁴

Fazit für die Praxis

Machine Learning besitzt großes Potenzial bei der Diagnostik und Risikoprognose von CDI. Um es nachhaltig in der Praxis zu implementieren, braucht es jedoch das gebündelte Fachwissen von Expertinnen und Experten aus Medizin, Technologie und Industrie.

Literatur:

- ¹ Adlung L et al. *Med.* 2021;2(6):642-65.
- ² Ötles E et al. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;1-6.
- ³ Dawkins JJ et al. *Microbiome.* 2022;10(1):87.e
- ⁴ Berinstein JA et al. *Open Forum Infectious Diseases.* 2023;10(2):ofad049.



Clostridioides difficile versus Antibiotika: Der Kampf gegen Resistenzen

Für die Behandlung von Clostridioides-difficile-Infektionen stehen nur wenige Antibiotika zur Verfügung. Ob gegen sie Resistenzen auftreten, wird sehr genau überwacht. Ein Update gibt Prof. dr. Ed Kuijper, Referenzlabor für Clostridioides difficile am Medizinischen Zentrum der Universität Leiden, Niederlande.

Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI) werden oft durch eine vorausgehende Antibiotikatherapie induziert. Fast alle Wirkstoffe drängen die Mikrobiota zurück, stören ihre Kolonisationsresistenz und ermöglichen *C. difficile*, sich zu vermehren.



Prof. dr.
Ed Kuijper

Prävalenz der allgemeinen Antibiotikaresistenz bei *C. difficile*

C. difficile zeigt in der Regel Resistenzen gegen Lincomycin und Clindamycin, Aminoglykoside, Tetrazykline, Makrolide, Cephlosporine, Penicilline und Fluorochinolone, abhängig von der Geographie und dem Sequenztyp.¹

Rifamycin-resistente *C.-difficile*-Stämme zum Beispiel haben sich vor allem in Osteuropa und Italien ausgebreitet; dort liegt ihr Anteil bei mehr als 40 %. Die Resistenz beruht auf Mutationen des rpoB-Gens, die eine Modifikation der DNA-abhängigen RNA-Polymerase bewirken. Dadurch können Rifamycine diese nicht mehr blockieren und den Erreger töten.¹

Ein weiterer Resistenzmechanismus von *C. difficile* ist der horizontale Gentransfer. Dabei tauscht es antibiotikaresistente Gene mit anderen Erregern oder Kommensalen der Mikrobiota aus und wird dadurch sowohl zum Reservoir als auch zum Empfänger für antibiotikaresistente Gene.^{1,2}

Einen Überblick zur Resistenzlage von *C. difficile* gibt eine Metaanalyse von 111 Studien aus den Jahren 1992-2019, aus denen die gewichtete gepoolte Resistenz für einzelne Wirkstoffe berechnet wurde.³ Das Fluorochinolon Ciprofloxacin erreichte den Spitzenwert von 95 %, gefolgt von Clindamycin mit 59 %, Ceftriaxon mit 47 %, Moxifloxazin mit 32 % und Tetrazyklin mit 20 %. Bei den alternativen CDI-Therapien überraschte Rifampin mit einer Resistenzrate von 37 %, bei Tigecyclin lag sie nur bei 1 %. Resistenzen gegen Metronidazol, Vancomycin und Fidaxomicin waren sehr selten. Diese drei Antibiotika werden für die CDI-Therapie eingesetzt. Metronidazol war lange das Mittel der Wahl, doch haben Studien gezeigt, dass es signifikant geringere Heilungsraten als Vancomycin erreicht. Die 2021 aktualisierte ESCMID*-Leitlinie zur CDI-Therapie bei Erwachsenen empfiehlt Metronidazol deshalb nur noch, wenn Fidaxomicin oder Vancomycin nicht verfügbar sind. Fidaxomicin ist nun das bevorzugte Mittel für die primäre CDI-Therapie und das erste Rezidiv.⁴

Resistenzen bei CDI-Antibiotika

So ist die aktuelle Resistenzlage:

Fidaxomicin: Mutationen des rpoB- oder rpoC-Gens können eine Resistenz verursachen, das ist aber selten. Kürzlich wurde über eine erworbene Fidaxomicin-Resistenz mit einer rpoB-Mutation bei einem mit Fidaxomicin behandelten Patienten berichtet.⁵

Vancomycin: Für Vancomycin ist die Datenlage heterogen. Studien mit hohem Evidenzgrad fanden Resistenzraten von ca. 2 %, Studien mit niedrigerem Evidenzgrad von ca. 6 %. Anlass zur Sorge gab eine Studie mit 438 CDI-Patienten/-innen aus Houston, Texas, und 98 aus Nairobi, Kenia. In den Stuhlproben aus Houston waren 26 %, aus Nairobi 67 % der *C.-difficile*-Stämme Vancomycin-unempfindlich.⁶ Weitere Untersuchungen bestätigten Hinweise auf eine breite Vancomycin-Resistenz aber nicht: Weder wurde das für Resistenz verantwortliche Gencluster vanA in Vancomycin-unempfindlichen Isolaten identifiziert, noch fanden Überwachungsstudien in den USA und Europa hochgradig Vancomycin-unempfindliche *C.-difficile*-Isolate.^{7,8} Das verminderte Ansprechen von *C. difficile* auf Vancomycin könnte auf dem Erwerb von Plasmiden im Darm basieren. Darauf deutet eine Studie hin, bei der ein Plasmid aus einem Vancomycin-unempfindlichen auf ein Vancomycin-empfindliches *C.-difficile*-Isolat übertragen wurde. Dadurch sank dessen Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin *in vitro* um das Achtfache. *In vivo* erhöhte der Erwerb des Plasmids im humanisierten Mausmodell die Fitness des Erregers und führte zu schwerer Erkrankung.⁹

Metronidazol: Die Beurteilung der Metronidazol-Resistenz ist schwierig. Eine klinische Studie deutet darauf hin, dass die minimale Hemmkonzentration (MHK) von Metronidazol bei 1 mg/l liegen sollte. Ab diesem Grenzwert stieg das Risiko für ein beginnendes Therapieversagen.¹⁰ Es gibt zwei wichtige Resistenzmechanismen: Einer wird durch das Plasmid pCD-METRO vermittelt. Es wurde bislang zwar in weniger als 0,5 % der untersuchten Stämme gefunden, doch sind weitere Überwachungsstudien erforderlich.¹¹ Kürzlich wurde ein neuer molekularer Mechanismus beschrieben: Dabei wurde eine Mutation im Promotor des nimB-Gens mit einer Häm-abhängigen Metronidazol-Resistenz in Verbindung gebracht, die zusammen mit einer Fluorochinolon-Resistenz vorkommt.¹²

Neue Antibiotika stärken die Mikrobiota

Zurzeit sind neue Antibiotika für die CDI-Therapie in Entwicklung. Das Schmalspektrum-Antibiotikum Ridinilazol greift *C. difficile* selektiv an, schont aber die Mikrobiota. In der Phase-2-Studie zeigten 24 von 36 Patienten/-innen (66,7 %) mit Ridinilazol ein anhaltendes klinisches Ansprechen, versus 14 von 33 (42,4 %) mit Vancomycin. Damit war Ridinilazol Vancomycin nicht unterlegen.¹³ Bislang gibt es keine Hinweise auf Resistenzen: Alle in dieser Studie gesammelten *C.-difficile*-Stämme von Personen mit einem Rezidiv sprachen weiterhin auf Ridinilazol an. Vielversprechend ist auch Ibezapolstat. Das Antibiotikum verhindert die Replikation der bakteriellen DNA durch Hemmung der DNA-Polymerase. Aktuell wird es in einer Phase-2-Studie mit 74 Teilnehmenden gegen Vancomycin untersucht. Es führte bei allen zehn CDI-Patienten/-innen zu anhaltender klinischer Heilung sowie zu einem raschen und anhaltenden Anstieg der Diversität, was auf einen positiven Effekt auf die Mikrobiota hinweist.¹⁴ Im Labor gelang es jedoch bereits, bei *C.-difficile* eine Resistenz gegen Ibezapolstat zu erzeugen.

Fazit für die Praxis

Die wichtigsten Antibiotika zur CDI-Therapie sind wirksam: Eine Fidaxomicin-Resistenz ist selten, und Hinweise auf eine breite Vancomycin-Resistenz haben sich nicht bestätigt.

* ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Literatur:

- O'Grady K et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40(12):2459-78.
- Dureja C et al. Curr Opin Microbiol. 2022;66 (Suppl. 6):63-72.
- Soleh M et al. Antimicrob Resist Infect Control. 2020;9(1):158.
- Van Prehn J et al. Clin Microbiol Infect. 2021;27 (Suppl 2):S1-S21.
- Marchand H et al. J Antimicrob Chemother. 2023;dkad194.
- Darkoh C et al. Clin Infect Dis. 2022;74(1):120-126.
- Thorpe CM et al. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(7):e00391-19.
- Freeman J et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(1):169-77.
- Pu M et al. Gastroenterology 2021;160(3):941-45.
- Gonzales-Luna AJ et al. Open Forum Infect Dis. 2021;8(8):ofab365.
- Smits WK et al. Emerg Infect Dis. 2022;28(11):2308-11.
- Olaitan AO et al. Nat Commun. 2023;14(1):4130.
- Vickers RJ et al. Lancet Infect Dis. 2017;17(7):735-44.
- Garey KW et al. Clin Infect Dis. 2022;75(7):1164-70.



Clostridioides difficile auf der Intensivstation: Frühe Diagnostik, rascher Therapiebeginn

Das Risiko für *Clostridioides-difficile*-Infektionen (CDI) auf Intensivstationen ist nach wie vor hoch. Welche Therapiestrategien eignen sich für diese kritisch kranken Patientinnen und Patienten? Den Stand der Evidenz berichtet Dr. med. Carolin Manthey, Gemeinschaftspraxis für Innere Medizin, Witten.

Diarrhoe ist ein häufiges Problem auf Intensivstationen: Die Prävalenz liegt zwischen 15 und 38 %.¹ Relevante nichtinfektiöse Auslöser sind z. B. eine intestinale Ischämie, Hypoalbuminämie, Medikamente oder enterale Ernährung. Die häufigste Ursache für eine infektiöse Diarrhoe ist *Clostridioides difficile*. Das zeigt



Dr. med.
Carolin Manthey

eine Studie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) mit 36.744 Personen, die von 2010 bis 2015 auf die Intensivstation kamen. Bei 2.189 (6 %) wurden aufgrund von Diarrhoe Stuhltests angeordnet. Die Auswertung der Ergebnisse ergab bei 8,1 % der Tests ein positives Ergebnis für *C. difficile*. Andere Erreger wie *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* und/oder *Yersinia spp.* kamen nicht oder nur vereinzelt vor.²

Sepsis erhöht das Risiko für einen tödlichen Verlauf

C. difficile ist der häufigste Erreger für nosokomiale Infektionen und eine Antibiotika-assoziierte Diarrhoe. Nachdem die Inzidenz jahrelang weltweit gestiegen ist, geht sie in Deutschland inzwischen zurück. Hospitalisierungsdauer, Mortalität und Komplexität der Fälle sind aber nach wie vor eine Herausforderung mit großem Einfluss auf das Gesundheitssystem.³

Insbesondere Patientinnen und Patienten auf Intensivstationen sind gefährdet. Eine Metaanalyse ergab, dass sich weltweit 2 % und in Europa circa 1 % der Intensivpatientinnen und -patienten mit *C. difficile* infizieren. Eine CDI verlängerte nicht nur den Krankenhausaufenthalt, sondern erhöhte auch das Sterberisiko auf 32 %. Zum Vergleich: Bei Personen ohne CDI lag es bei 24 %.⁴

In der UKE-Studie betrug die 28-Tage-Sterblichkeit bei Intensivpatientinnen und -patienten

mit CDI 27,3 %, versus 9 % bei denjenigen ohne CDI. Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf waren u. a. Immunsuppression und nicht CDI-bedingte Sepsis.² Hohes Alter über 80 Jahre, Kachexie und kognitive Beeinträchtigungen sind weitere Risikofaktoren. Sie erhöhen die Mortalität nicht nur bei Intensiv-, sondern bei allen stationären CDI-Patientinnen und -Patienten.⁵

Fidaxomicin schont die Mikrobiota

Da schwer Kranke in der Regel von klinischen Studien ausgeschlossen sind, gibt es kaum spezifische Daten zur Therapie bei CDI auf Intensivstationen. Eine Orientierung bieten Studien mit Älteren und schweren Verläufen. Ein Beispiel ist eine Studie mit 364 stationären CDI-Patientinnen und -Patienten, die im Schnitt 75 Jahre alt waren; circa ein Drittel hatte einen schweren Verlauf. Sie erhielten randomisiert eine verlängerte Therapie mit Fidaxomicin (25 Tage) oder eine 10-tägige Standardtherapie mit Vancomycin. Fidaxomicin war klar überlegen: Die Rezidivrate lag unter 10 %, versus 18 % mit Vancomycin. Entsprechend erreichten 70 % anhaltende klinische Heilung, gegenüber 59 % mit Vancomycin.⁶ Nach der aktuellen ESCMID*-Leitlinie ist Fidaxomicin das Mittel der Wahl bei CDI: Es unterdrückt *C. difficile*, schont aber die Mikrobiota und unterstützt ihre Erholung offenbar schon während der Therapie.

Hinweise auf mögliche Therapien bei kritisch Kranken geben auch Fallberichte bei schweren CDI-Verläufen. In einer Serie bei vier Patienten mit refraktärer schwerer CDI war eine intravenöse Infusion von Tigecyclin als Zusatztherapie zu Vancomycin erfolgreich: Die Symptome besserten sich innerhalb einer

Woche, und in den folgenden drei Monaten trat kein Rezidiv auf.⁷

Bei schwerer *C.-difficile*-Colitis brachte die adjuvante Therapie mit intrakolonischem Vancomycin (ICV) gute Ergebnisse. In einer Serie mit 47 Patientinnen und Patienten erreichten 70 % eine vollständige Heilung ohne Operation.⁸

Weitere Berichte sprechen für den Einsatz des fäkalen Mikrobiota-Transfers (FMT): In einer Studie mit 57 Personen mit schwerer oder schwer komplizierter CDI führte ein FMT bei 91 % nach einem Monat zur klinischen Heilung.⁹

Fazit für die Praxis

Eine frühzeitige CDI-Diagnose ist bei kritisch Kranken auf Intensivstationen von entscheidender Bedeutung. Bei Diarrhoe sollten Stuhlkulturen ausschließlich auf *C. difficile* getestet werden. Tests auf andere Erreger machen nur Sinn, wenn die Diarrhoe weniger als 48 Stunden nach Aufnahme ins Krankenhaus begonnen hat.²

* ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Literatur:

- ¹ Tirlapur N et al. *Sci Rep.* 2016;6(1):24691.
- ² Manthey CF et al. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):10.
- ³ Vehreschild MJGT et al. *Infection.* 2023;1-8.
- ⁴ Karanika S et al. *Open Forum Infectious Diseases.* 2016;3(1):ofv186.
- ⁵ Czepiel J et al. *Antibiotics.* 2021;10(3):299.
- ⁶ Guery B et al. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):296-307.
- ⁷ Herpers BL et al. *Clin Infect Dis.* 2009;48(12):1732-5.
- ⁸ Kim PK et al. *Surg Infect (Larchmt).* 2013;14(6):532-9.
- ⁹ Fischer M et al. *Gut Microbes.* 2017;8(3):289-302.

IMPRESSUM

Herausgeber:

FERRING Arzneimittel GmbH, Fabrikstraße 7, 24103 Kiel
Tel.: 0431 5852-0, Fax: 0431 5852-74
E-Mail: info-service@ferring.de

Gesetzliche Vertreterin: Stéphanie Caron

Handelsregisternummer: HRB 4271, Registergericht Kiel
Umsatzsteueridentifikationsnummer: DE176971921

Wissenschaftliche Leitung des Hamburger

Expertenkreises Mikrobiom:

Prof. Dr. med. Samuel Huber

Zentrum für Innere Medizin

I. Medizinische Klinik und Poliklinik Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20251 Hamburg

Redaktion (V. i. S. d. P.):

Dipl. oec. troph. Dorothee Hahne,
Medizin- und Wissenschaftsjournalistin
Nordingring 14, 50765 Köln

Satz, Layout und Produktion:

BrainersHub® GmbH, brainershub.com

Druck:

MOD Offsetdruck GmbH, mod-medien.com

Werden im Newsletter Angaben zu Dosierung, Anwendung und/oder Applikationsform von Medikamenten getätigt, kann hierfür keine Verantwortung übernommen werden. Jegliche Angaben solcher Art müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall auf ihre Richtigkeit geprüft werden.

Bildnachweise:

S. 1 oben links: © Eva Hecht/UKE
S. 1 Mitte: © S. Stengel, UKJ
S. 2 oben: © NLZOH archive
S. 2 unten: © Jasmin Schreiber
S. 3: © privat
S. 4: © UKE

FERRING
ARZNEIMITTEL