

Neue Entwicklungen in der Infektionsmedizin  
29. März 2014

CLOSTRIDIUM DIFFICILE  
**THERAPEUTISCHE OPTIONEN**

**Martin Götz**

Leitung Interdisziplinäre Endoskopie und Schwerpunkt CED  
Innere Medizin 1 (Dir. Prof. N. Malek)  
Universitätsklinikum Tübingen

# Therapie

- Allgemeinmaßnahmen
- keine Antidiarrhoika
- möglichst auslösendes AB absetzen<sup>1</sup>
- antimicrobial stewardship, falls weiter AB-Therapie erforderlich?<sup>2</sup>
- abgestuft je nach Erkrankungsschwere
- komplizierte Erkrankung: Chirurgie  
diskutieren: ggf. doppelläufige Ileostomie

<sup>1</sup>Kyne L, Age Ageing 1999

<sup>2</sup>Harpe SE, Pharmacother 2012

# Therapie

- leicht – moderat: Metronidazol 500 p.o. 3xtgl. (10d)
- schwer: Vancomycin 125 mg p.o. 4x tgl. (10d)
- Rifaximin – Fidaxomycin
- Tigecyclin – Nitazoxanid – Bacitracin – Teicoplanin

**Table 1. Limitations of Available Agents Prior to May 2010 for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection**

Agent/Dose	Cost <sup>a</sup> /Total Treatment Course	Relative Efficacy	Recurrence Risk	Resistance in Clinical Isolates	Adverse Events	Other Comments
Vancomycin: FDA approved for CDI						
Dose: 125 mg po qid × 10 d or "taper/pulse" for recurrence: 125 mg po qid × 10–14 d, then 125 mg po bid per d × 1 wk, then 125 mg po once daily × 1 wk, then 125 mg po every 2 or 3 d for 2–8 wk	\$\$\$\$/\$\$\$\$	+++	++	Not reported	Not absorbed so systemic symptoms unlikely, nausea	Potential for resistance induction in other clinically important pathogens
Metronidazole: not approved for CDI						
Dose: 500 mg po tid × 10 d or 250 mg po qid × 10 d	\$\$	++	++	Increased MICs noted in some studies	Neuropathy, nausea, abnormal taste in mouth	Increasing reports of treatment failures & slow response, less effective in severe CDI
Nitazoxanide: not approved for CDI						
Dose: 500 mg po bid × 10 d	\$\$	++	++	Not reported	Abdominal pain, diarrhea, nausea	Limited clinical trial data, similar recurrence rate compared with metronidazole
Rifaximin: not approved for CDI						
Dose: 400 mg po tid × 10 d or chaser regimen <sup>b</sup> 400 mg po bid × 14 d	\$\$\$/\$\$\$	++	+?	Potential for development of high-level resistance	Not absorbed, headache, abdominal pain, nausea, flatulence	Used primarily as post-vancomycin treatment in patients with multiple recurrences
Tigecycline: not approved for CDI						
Dose: 50 mg IV every 12 h × 10 d	\$\$\$\$	++?	?	Not reported	Nausea, vomiting, diarrhea	Limited case reports of treatment success and failures
Bacitracin: not approved for CDI						
Dose: 25 000 units po qid × 10 d	\$\$	+	+++	Increasing resistance noted	Minimal absorbed, poor taste	Limited efficacy secondary to resistance
Fusidic acid: not approved for CDI						
Dose: 250 mg po tid × 10 d	N/A in US	++	++	Reported to develop in vivo resistance	Nausea, vomiting, epigastric pain, anorexia	Concern about use as a single agent
Telicoplanin: not approved for CDI						
Dose: 400 mg po bid × 10 d	N/A in US	+++	++	Not reported	Not absorbed so systemic symptoms unlikely	Similar results to vancomycin

Abbreviations: +, lowest; ++, intermediate; +++, highest; ?, unknown; \$, \$0–\$100; \$\$, \$101–\$500; \$\$\$, \$501–\$1000; \$\$\$\$ , >\$1000; bid, twice daily; CDI, *Clostridium difficile* infection; FDA, US Food and Drug Administration; IV, intravenous; MIC, minimum inhibitory concentration; N/A, not available; po, oral; qid, 4 times a day; tid, 3 times a day; US, United States.

<sup>a</sup> All prices are estimated in US dollars as quoted from [www.drugstore.com](http://www.drugstore.com) (accessed 16 September 2011) or approximated hospital pharmacy pricing (tigecycline, bacitracin).

<sup>b</sup> Chaser regimen is given after a standard course of oral vancomycin (the price is reflective of the rifaximin cost only).

# Metronidazol vs. Vancomycin

- im Dünndarm resorbiert
- über Galle und entzündetes Colon nach luminal sezerniert
- niedrigere Stuhlspiegel
- keine Entwicklung von VRE
- nicht resorbiert
- hohe Stuhlspiegel
- keine PNP
- besser bei schwerer CDI
- als Lokalthherapie anwendbar

Metronidazol und Vancomycin: Empfindlichkeit bei allen C. diff.-Stämmen in D.<sup>1</sup>

# Rifaximin

- unkontrollierte Studien: Rifaximin effektiv bei Rezidiven
- 400 mg p.o. 2xtgl. (10-14d)

[Rifaximin in the treatment of irritable bowel syndrome: is there a high risk for development of antimicrobial resistance?](#)

Farrell DJ.

J Clin Gastroenterol. 2013 Mar;47(3):205-11. doi: 10.1097/MCG.0b013e31827559a3.

[Rifaximin Therapy and \*Clostridium\* difficile Infection: A Note of Caution.](#)

Zullo A, Ridola L, Hassan C.

J Clin Gastroenterol. 2013 Mar 15. [Epub ahead of print] No abstract available.

# Fidaxomicin

- 200 mg p.o. 2xtgl. (10d)
- Nicht-Unterlegenheit zu Vancomycin<sup>1,2</sup>
- geringere Rezidivrate bei Nicht-Ribotyp 027
- NNT (um ein Rezidiv zu verhindern): 5-6 Pat.
- Aber:
  - nur bis d25 ausgewertet (meiste Studien: d90)
  - Ursache für Stamm-Selektivität?
  - Entwicklung von Resistenzen?

<sup>1</sup>Cornely OA, Lancet Infect Dis 2012

<sup>2</sup>Louie TJ, NEJM 2011

# Kosten

- USA: 3,2 Mill \$/Jahr<sup>1</sup>
- D: 2006: zusätzlich 7.147 €/Pat. mit CDI<sup>2</sup>
- indirekte Kosten
- direkte Kosten: Tagestherapiekosten
  - Metronidazol ca. 2,50 EUR
  - Vancomycin ca. 75 EUR
  - Fidaxomicin ca. 130 EUR

<sup>1</sup> O'Brien JA, Infect Control Hosp Epidemiol 2007

<sup>2</sup> Vonberg RP, J Hosp Infect 2008



Rezidiv



# Rezidivraten

- Rezidivwahrscheinlichkeit: 10-20% innerhalb 8 Wochen
- nach 1. Rezidiv: 40-65%<sup>1</sup>
- selber oder anderer Stamm<sup>2</sup>
- geringere Diversität der Darmflora als Ursache?

## Treatment of $\geq 3$ CDI recurrences

### *Recommendation*

20. If there is a third recurrence after a pulsed vancomycin regimen, fecal microbiota transplant (FMT) should be considered. (Conditional recommendation, moderate-quality evidence)

<sup>1</sup>McFarland LV, AJG 2002

<sup>2</sup>Tang-Feldmann Y, J Clin Microbiol 2003

<sup>3</sup>Guidelines Am J Gastro 2013

# Probiotika

- Cochrane-Review<sup>1</sup>: keine ausreichende Evidenz für Probiotika zur zusätzlichen Behandlung und zur Prophylaxe
- Review<sup>2</sup>: *S. boulardii*
  - Prävention: effektiv
  - Therapie: ineffektiv

<sup>1</sup>Pillai A, Cochrane Syst Database Rev 2008

<sup>2</sup>McFarland LV, World J Gastroenterol 2010

# Mikrobiominstillation

- 1:1:1-Randomisierung
  - Vancomycin
  - Vancomycin und Darmspülung
  - Vancomycin (4d) und FMT
- Applikation über naso-jejunale Sonde
- Ansprechraten: 81% (13 von 16 Patienten) nach Transplantation vs. 31% (4/13) und 23% (3/13) in den Vancomycingruppen
- 2/3 Pat. mit Nichtansprechen reagierten auf eine 2. Infusion
- Abbruch nach Interimsanalyse

# Mikrobiominstillation

- Erstbeschreibung 1958<sup>1</sup>
- Metaanalyse<sup>2</sup>: 11 Studien, 273 Pat. mit Rezidiv oder Therapieversagen
  - 245 von 273 Patienten (89%) beschwerdefrei
  - Bei Therapieversagen nach erster Stuhltransplantation: 2. Tx -> 4 von 6 Patienten beschwerdefrei

<sup>1</sup>Eiseman B, Surgery 1958

<sup>2</sup>Kassam Z, Am J Gastroenterol 2013

# Mikrobiominstillation

- Applikation via OGI-Trakt vs. UGI-Trakt:
  - OGI-Trakt: Beschwerdefreiheit bei 42/51 Patienten (82%)
  - UGI-Trakt: Beschwerdefreiheit bei 203/222 Patienten (91%),  $p=0,046$
- verwandter vs. nicht verwandter Spender: kein sign. Unterschied
- Sicherheit
  - UGI-Trakt: keine schweren Nebenwirkungen
  - OGI-Trakt: 1 GI-Blutung, 1 Peritonitis-Episode, 1 mögliche Enteritis

# Zusammenfassung

- Infektionen nehmen zu
- Metronidazol und Vancomycin  
Standardtherapie
- hohe Rate an Rezidiven
- neue Antibiotika und Mikrobiominstillation als  
neue Therapieoptionen