

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 absetzen¹
- antimicrobial stewardship, falls weiter AB-Therapie erforderlich?²
- abgestuft je nach Erkrankungsschwere
- komplizierte Erkrankung: Chirurgie
diskutieren: ggf. doppelläufige Ileostomie

¹Kyne L, Age Ageing 1999

²Harpe 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 ^a /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 ^b 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.

^a All prices are estimated in US dollars as quoted from www.drugstore.com (accessed 16 September 2011) or approximated hospital pharmacy pricing (tigecycline, bacitracin).

^b 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.¹

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^{1,2}
- 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?

¹Cornely OA, Lancet Infect Dis 2012

²Louie TJ, NEJM 2011

Kosten

- USA: 3,2 Mill \$/Jahr¹
- D: 2006: zusätzlich 7.147 €/Pat. mit CDI²
- indirekte Kosten
- direkte Kosten: Tagestherapiekosten
 - Metronidazol ca. 2,50 EUR
 - Vancomycin ca. 75 EUR
 - Fidaxomicin ca. 130 EUR

¹ O'Brien JA, Infect Control Hosp Epidemiol 2007

² Vonberg RP, J Hosp Infect 2008

Rezidiv



Rezidivraten

- Rezidivwahrscheinlichkeit: 10-20% innerhalb 8 Wochen
- nach 1. Rezidiv: 40-65%¹
- selber oder anderer Stamm²
- geringere Diversität der Darmflora als Ursache?

Treatment of ≥ 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)

¹McFarland LV, AJG 2002

²Tang-Feldmann Y, J Clin Microbiol 2003

³Guidelines Am J Gastro 2013

Probiotika

- Cochrane-Review¹: keine ausreichende Evidenz für Probiotika zur zusätzlichen Behandlung und zur Prophylaxe
- Review²: *S. boulardii*
 - Prävention: effektiv
 - Therapie: ineffektiv

¹Pillai A, Cochrane Syst Database Rev 2008

²McFarland 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 1958¹
- Metaanalyse²: 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

¹Eiseman B, Surgery 1958

²Kassam 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