

Infektiologie: Wenn ein Bakterium durchfällt ...

Mit *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhoe (CDAD): Eine Vernachlässigung macht sich bemerkbar

Katia Boggian

Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen

Einleitung

Clostridium difficile ist als Erreger der pseudo-membranösen Kolitis seit 1978 bekannt. Die mit *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhoe (CDAD) wird seither mit Metronidazol oder Vancomycin behandelt. Daran hat sich in den vergangenen 28 Jahren nichts geändert, obwohl es in bis zu einem Viertel der Fälle zu einem Rezidiv kommen kann. Die CDAD wurde stets als lästige Krankheit taxiert und vermochte weder in der Pharmaindustrie noch in der Wissenschaft ernsthaftes Interesse zu wecken. Doch vor drei Jahren trat ein drastischer Wandel ein, der die gesamte Fachwelt aufschreckte. Was war passiert?

Ausbrüche von CDAD mit hypervirulentem Stamm

Seit März 2003 kam es zunächst in Kanada und den USA, später auch in Grossbritannien, Holland, Belgien und Frankreich zu Ausbrüchen von CDAD mit einem hypervirulenten Stamm [1].

Die Virulenz von *Clostridium difficile* wird durch die Toxinproduktion bestimmt. Der hypervirulente Stamm unterscheidet sich vom herkömmlichen *Clostridium difficile* durch drei verschiedene Merkmale:

- 1. Der hypervirulente Stamm produziert im Vergleich zum herkömmlichen, enteropathogenen *Clostridium difficile* eine um ein Vielfaches grössere Menge von Toxin A und B, nämlich 16mal mehr Toxin A und 23mal mehr Toxin B [2].
- 2. Der hypervirulente Stamm bildet ein zusätzliches Toxin, das sogenannte binäre Toxin, wobei dessen Virulenzfaktor noch nicht ganz geklärt ist.
- 3. Der hypervirulente Stamm weist eine Resistenz gegenüber Fluorochinolonen auf.

Epidemische Stämme: ein Nebeneffekt der neuen Richtlinien?

Die Nomenklatur dieses hypervirulenten Stammes ist etwas verwirrend. In den USA wird er gemäss der dort verwendeten Identifikationstechnik als «NAP1» (North American Pulsed Field 1) bezeichnet. In Europa spricht man hingegen vom «Ribotyp 027», da hier zur Identifikation das sogenannte PCR-Ribotyping verwendet wird. Es scheint sich aber um identische Stämme zu handeln.

Der epidemische Stamm zeichnet sich klinisch durch eine schnellere Verbreitung, eine höhere Mortalität der Patienten sowie durch eine höhere Rezidivrate aus [3]. Die Ursachen für sein Auftreten sind sicher multifaktoriell, und deren Bestimmung bleibt vorerst spekulativ. Durch die vorliegende Fluorochinolonresistenz drängt sich ein Verdacht jedoch auf: Könnte ein erhöhter Verbrauch von neuen Fluorochinolonen das Auftreten dieses neuen Stammes begünstigen? Der epidemische Stamm kommt vor allem in jenen Ländern vor, die ihre Richtlinien für die ambulant erworbene Pneumonie (community-acquired pneumonia) geändert haben und Fluorochinolone als First-Line-Behandlung propagieren. Diese Tatsache könnte ein Hinweis auf den Zusammenhang mit einem erhöhten Gebrauch von Fluorochinolonen sein [3].

Nicht nur in der Spitalwelt ein Problem

Das Auftreten des epidemischen Stammes hat also die CDAD ins Bewusstsein der Medizin zurückgebracht, was angesichts der epidemiologischen Daten unbedingt notwendig war.

In den letzten Jahren ist es nämlich nicht nur im Spitalbereich zu einer Zunahme der CDAD gekommen, auch die Zahl der ambulant erworbenen CDAD steigt kontinuierlich an.

Eine epidemiologische Studie aus Grossbritannien hat gezeigt, dass die Inzidenz der CDAD in Allgemeinpraxen von 1994 bis 2004 von 1:100 000 auf 22:100 000 angestiegen ist [4]. In dieser epidemiologischen Erhebung hatten nur 37% der Patienten in den vorangegangenen drei Monaten eine antibiotische Behandlung erhalten. Das bedeutet, dass wir bei ambulanten Patienten mit einem entsprechenden klinischen Bild auch ohne vorherige Antibiotikatherapie an *Clostridium difficile* denken müssen. Eine Statistik aus den USA hat die Zunahme der CDAD im Spitalbereich dokumentiert: Während 1996 auf 100 000 Entlassungen erst 31 Fälle von CDAD festgestellt werden konnten, waren es 2003 bereits 61. Aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Alterskategorien wiesen die über 65jährigen mit einer Inzidenz von 228:100 000 das weitaus höchste Risiko auf [5].

Ein Alter von mehr 65 Jahren hat damit neben dem Antibiotikakonsum und einer langen Hospitalisationsdauer als einer der Hauptrisikofaktoren für die CDAD zu gelten. Aufgrund der Tatsache, dass das Durchschnittsalter der Bevölkerung kontinu-

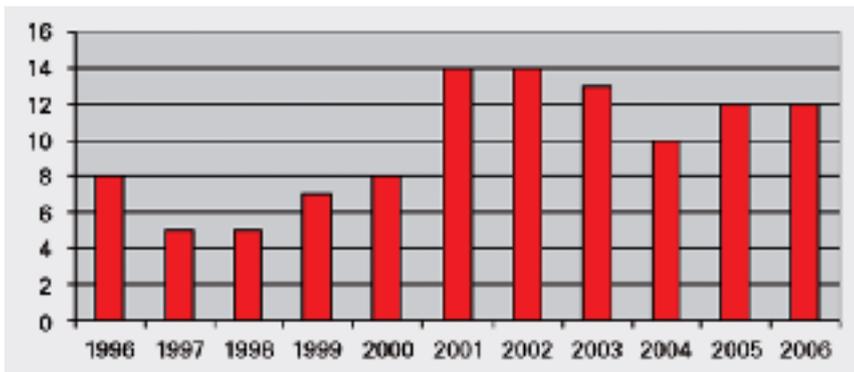


Abbildung 1
Nachweis von *Clostridium-difficile*-Toxinen im Stuhl am Kantonsspital St. Gallen von 1996 bis Oktober 2006. Prozentsatz der positiven Befunde im Verhältnis zum Total aller untersuchten Proben.

ierlich ansteigt, werden wir in Zukunft also auch ohne epidemische Stämme vermehrt damit zu tun haben. Die Zahlen aus dem Institut für klinische Mikrobiologie und Immunologie St. Gallen bestätigen diesen Trend (Abb. 1 .

Schlagzeilen regen die Auseinandersetzung an

Durch das Auftreten des epidemischen Stammes ist das Interesse an *Clostridium difficile* gewachsen, und es wird nach neuen Behandlungsmethoden gesucht. So erschienen dieses Jahr zwei neue Medikamentenstudien zur Behandlung der CDAD. Eines der untersuchten Präparate ist Nitazoxanid, ein Breitspektrumantibiotikum mit antiparasitärer Wirkung, das in den USA gegen *Giardia lamblia* und *Cryptosporidium* zugelassen ist. In der Behandlung der CDAD weist Nitazoxanid im Vergleich zu Metronidazol jedoch keinen eindeutigen Nutzen auf. Der angepriesene Vorteil des Wirkstoffes, nämlich dass er selbst keine CDAD induziert, konnte bisher nur tierexperimentell gezeigt werden [6]. Ein weiteres, sich noch in der Entwicklung befindendes Präparat ist Tolevamer, dessen Wirkung mit derjenigen von Vancomycin verglichen wird. Tolevamer ist ein anionisches, nicht-antibiotisches Polymer, das die Toxine A und B binden soll. Vancomycin führt im Vergleich zu Tolevamer rascher zu einer Verbesserung der Sym-

Literatur

- 1 Kuijper EJ, Coignard B, Tull P; the ESCMID Study Group for *Clostridium difficile* (ESGCD); EU Member States and the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(6):2–18.
- 2 Warny M, Pepin J, Aiqi F, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile*-associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet*. 2005;366:1079–84.
- 3 Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*. 2005;41(9):1254–60.

ptomatik, wohingegen Tolevamer eine tiefere Rezidivrate aufweist [7]. Ob sich mit einer höheren Dosierung von Tolevamer das Ansprechen verbessern und die Rezidivrate immer noch tiefhalten lässt, ist Gegenstand einer in Planung begriffenen Studie. Auch andere Medikamente werden als potentielle Mittel gegen die CDAD gehandelt, so zum Beispiel Ramoplanin, ein Glykolipodepsipeptid-Antibiotikum, das mit Vancomycin vergleichbar ist, Rifalazil, vergleichbar mit Rifampicin und Tinidazol, vergleichbar mit Metronidazol. Die Resultate im Vergleich zu Metronidazol oder auch Vancomycin stehen noch aus.

Bei keinem dieser Medikamente handelt es sich um eine wirklich neue Substanzklasse.

Gedanken für die Zukunft

Auch wenn in der epidemiologischen Erfassung aus Grossbritannien nur 37% der Patienten eine vorangehende antibiotische Therapie hatten, bleiben die Antibiotika dennoch einer der wichtigsten Risikofaktoren. Ausser den Aminoglykosiden können alle Antibiotika zu einer CDAD führen. In früheren Studien wurden die Cephalosporine und Clindamycin an erster Stelle genannt, in neueren Erhebungen stehen hingegen die Fluorchinolone im Vordergrund [2].

Ob der hypervirulente Stamm Ribotyp 027 in Zukunft zu einem Problem werden wird oder ob eventuell sogar noch andere epidemische Stämme auftauchen, ist meines Erachtens letztendlich nebensächlich.

Zwei andere Punkte sind in diesem Zusammenhang zentral: Zum einen, dass wir ein Bewusstsein schaffen für die schleichende Zunahme eines vormals nur als lästig taxierten Krankheitsbildes und zum anderen, dass uns die Natur wieder einmal zeigt, wie gezielt und sparsam wir mit unseren Antibiotikaresourcen umgehen müssen. Wir greifen mit der Verschreibung von Antibiotika in ein labiles Gleichgewicht ein, und es lässt sich nicht voraussehen, inwiefern dieses dadurch aus dem Lot gerät. Bei unsachgemäsem und übertriebenem Gebrauch handeln wir uns immer wieder neue Probleme ein.

Clostridium difficile zeigt uns was passiert, wenn scheinbar banale Mikroorganismen durchs Netz unserer Aufmerksamkeit fallen.

Korrespondenz:
Dr. med. Katia Boggian
Infektiologie/Spitalhygiene
Kantonsspital
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St. Gallen
katia.boggian@kssg.ch

- 4 Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired CDAD. *JAMA*. 2005;294:2989–95.
- 5 McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(3):409–15.
- 6 Musher DM, Logan N, Hamill J, DuPont HL, Lentnek A, Gupta A, et al. Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis*. 2006;43:421–7.
- 7 Louie TJ, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G, et al. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2006;43(4):411–20.