

## **Therapie der Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhö: Kombination von Metronidazol plus Rifampicin oder Monotherapie mit Metronidazol?**

Die Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) ist eine meist nosokomiale Infektion mit milden Verlaufsformen bis hin zur lebensbedrohlichen pseudomembranösen Kolitis. Infektionen mit *C. difficile* sind weltweit ein zunehmendes Problem, das erhebliche Kosten verursacht. Dem Gesundheitswesen in Europa entstehen pro Jahr durch diese Infektion (geschätzt) 3 Milliarden EUR Mehrkosten (1, 2). Die Letalität liegt im Durchschnitt bei 1-2%, bei schweren Verläufen steigt sie auf 6-30% (3, 4). Aktuelle Beobachtungsstudien aus Nordamerika deuten auf eine Häufung schwerer Verläufe unter Therapie mit Metronidazol hin (5, 6), das andererseits das Mittel der Wahl zur Therapie ist (s.u).

Die erste und wichtigste Maßnahme nach Diagnosestellung einer CDAD ist das Absetzen des auslösenden Antibiotikums, soweit es die klinische Situation des Patienten zulässt. Motilitätshemmer, wie Loperamid (z.B. Imodium<sup>®</sup>), sind kontraindiziert. Leider kann bei vielen schwerkranken Patienten, die eine CDAD entwickeln, auf eine antibiotische Therapie nicht verzichtet werden. In diesen Fällen ist eine gezielte Therapie erforderlich. Trotz der Häufigkeit und der erheblichen ökonomischen Bedeutung der Erkrankung gibt es hierzu relativ wenige Therapiestudien. Die Cochrane-Datenbank fand nur neun randomisierte, verwertbare Therapiestudien zur CDAD (8). Darunter sind zwei prospektive, randomisierte Studien, in denen die beiden wichtigsten Substanzen zur Behandlung der CDAD – Metronidazol und Vancomycin – direkt miteinander verglichen wurden (9, 10). Die Ansprechraten lagen in diesen Studien zwischen 88% und 94% für beide Antibiotika. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Substanzen. Um die Verbreitung Vancomycin-resistenter Enterokokken nicht zu begünstigen und auch aus Kostengründen, ist seit etwa 1995 Metronidazol als Standardtherapie der CDAD etabliert (11). Vancomycin (viermal 125 mg/d oral) dient als Reservemittel bei Metronidazol-Intoleranz oder -Unwirksamkeit, bei Gravidität, Stillen oder bei Kindern. Die Therapie sollte in der Regel zehn Tage lang durchgeführt werden. Studiendaten bezüglich der optimalen Therapiedauer wurden allerdings bislang nicht vorgelegt. Die Therapie führt meistens rasch zur Entfieberung und nach 4-5 Tagen zum Sistieren der Diarrhö. Die Dauer der Therapie sollte von den Symptomen und nicht vom Nachweis der Clostridien oder deren Toxin im Stuhl abhängig gemacht werden. Beobachtungsstudien aus Nordamerika deuten auf eine Häufung schwerer Verläufe unter Metronidazol hin (5, 6). Da diese Daten retrospektiv erhoben wurden, die Gabe von Metronidazol oder Vancomycin somit nicht randomisiert erfolgte, und es zudem im Beobachtungszeitraum zu einer CDAD-Epidemie durch einen neuen, virulenteren Stamm gekommen war, ist die Aussagekraft dieser Studien nicht ausreichend, um derzeit die Empfehlungen zu ändern.

Insgesamt nehmen aber in den letzten Jahren Therapieversager zu (6, 12). Dies macht die Entwicklung neuer Therapiestrategien für die CDAD dringend notwendig.

Da Rifampicin in vitro eine exzellente Wirksamkeit auf *C. difficile* hat (13) und auch klinische Beobachtungen einen guten Effekt andeuteten (14), war es sinnvoll, eine klinische Studie durchzuführen (7). Von Februar 2004 bis März 2005 wurden in vier Akutkrankenhäusern in Kanada 279 Patienten mit CDAD auf die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Von diesen Patienten konnten schließlich 20 in den Metronidazol-Arm (Gruppe 1, Standard-Therapie) und 19 in den Metronidazol-plus-Rifampicin-Arm (Gruppe 2) randomisiert werden. Die Patienten bekamen oral entweder dreimal 500 mg/d Metronidazol oder dreimal 500 mg/d Metronidazol plus dreimal 300 mg/d Rifampicin 10 Tage lang. Die mediane Dauer bis zur Besserung der Symptome war 6,5 Tage in Gruppe 1 und 9 Tage in Gruppe 2 (statistisch nicht signifikant). Zu einem klinischen Rezidiv kam es in Gruppe 1 bei 5 von 13 und in Gruppe 2 bei 5 von 12 Patienten (statistisch nicht signifikant). Die nicht-tödlichen UAW (am häufigsten Übelkeit, Erbrechen und Hautausschlag) waren in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Während der 10-tägigen Therapie starb kein Patient in Gruppe 1 und zwei in Gruppe 2. Während der insgesamt 40-tägigen Beobachtungszeit starben ein Patient in Gruppe 1 und sechs in Gruppe 2. Von diesen insgesamt sieben Todesfällen war nur einer direkt auf die CDAD zurückzuführen. Dieser Patient war in Gruppe 2.

Fazit: Die Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö scheint in ihrer Häufigkeit und den Schweregraden zuzunehmen. Eine der wichtigsten therapeutischen Maßnahmen ist das Absetzen einer laufenden antibiotischen Therapie. Viele Patienten sind aber so schwer krank, dass ein Absetzen nicht möglich ist. Diese bedürfen einer gezielten Therapie mit Metronidazol. Da in den letzten Jahren Therapieversager zunehmen, werden neue Therapiestrategien immer wichtiger. Die Kombinationstherapie Metronidazol plus Rifampicin scheint allerdings der Monotherapie mit Metronidazol nicht überlegen zu sein.

## Literatur

1. Kyne, L., et al.: Clin. Infect. Dis. 2002, **34**, 346 . [Link zur Quelle](#)
2. Kuijper, J., et al.: Emergence of Clostridium difficile-associated disease in Canada, the United States of America and Europe. 2006a. [www.ecdc.eu.int/documents/pdf/Cl\\_dif\\_v2.pdf](http://www.ecdc.eu.int/documents/pdf/Cl_dif_v2.pdf) [Link zur Quelle](#)
3. Bartlett, J.G.: N. Engl. J. Med. 2002, **346**, 334. [Link zur Quelle](#)
4. Schröder, O., et al.: Z. Gastroenterol. 2006, **44**, 193. [Link zur Quelle](#)
5. Fernandez, A., et al.: J. Clin. Gastroenterol. 2004, **38**, 414 . [Link zur Quelle](#)
6. Pepin, J., et al.: CMAJ 2004, **171**, 466 . [Link zur Quelle](#)
7. Lagrotteria, D., et al.: Clin. Infect. Dis. 2006, **43**, 547 . [Link zur Quelle](#)
8. Bricker, E., et al.: Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Cochrane Database Syst Rev(1) 2005, CD004610.
9. Teasley, D.G., et al.: Lancet 1983, **2**, 1043 . [Link zur Quelle](#)
10. Wenisch, C., et al.: Clin. Infect. Dis. 1996, **22**, 813 . [Link zur Quelle](#) Erratum 1996, **23**, 423.
11. Fekety, R.: Am. J. Gastroenterol. 1997, **92**, 739 . [Link zur Quelle](#)
12. Musher, D.M., et al.: Clin. Infect. Dis. 2005, **40**, 1586 . [Link zur Quelle](#)

13. Barbut, F., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1999, **43**, 2607 . [Link zur Quelle](#)
14. Buggy, B.P., et al.: J. Clin. Gastroenterol. 1987, **9**, 155 . [Link zur Quelle](#)