



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

in diesem Newsletter haben wir neue Erkenntnisse aus der Mikrobiomforschung zusammengestellt, die richtungsweisend für künftige Therapien sein könnten.

Ein Thema betrifft Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn, bei denen gelockerte Ernährungstherapien eine Remission induzierten. Mit welchen Mechanismen das Mikrobiom involviert ist, wird noch untersucht.

Außerdem gibt es hochspannende Daten im Bereich Onkologie, denen zufolge mikrobielle Komponenten das Ansprechen auf systemische Tumorthérapien regulieren. Die Forschung ist momentan noch in einem frühen Stadium, es zeichnen sich aber jetzt schon klinisch relevante Ansätze ab.

Erstaunliche Interaktionen haben Wissenschaftler auch zwischen Darmbakterien und der körperlichen Leistungsfähigkeit entdeckt, die in der Adipositas-Therapie von Nutzen sein könnten.

Beim fäkalen Mikrobiota-Transfer (FMT) ist ebenfalls viel in Bewegung. Prof. Andreas Stallmach, Jena, erläutert im Interview auf S.3., warum er den FMT in seiner jetzigen Form für eine Zwischenphase hält. Von einer Weiterentwicklung würden vor allem Patienten mit rekurrenten Clostridioides-difficile-Infektionen profitieren; FMT erreicht bei dieser Indikation Heilungsraten von über 90%. Warum Clostridium difficile so problematisch ist und mit welchen Strategien Infektionen verhindert werden könnten, fasst ein weiterer Beitrag zusammen.

Ich wünsche Ihnen eine anregende Lektüre!

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

Mikrobiom und Onkologie: Einerseits proliferativ, andererseits protektiv

Das Mikrobiom ist sowohl an der Karzinogenese als auch am Erfolg systemischer Tumorthérapien beteiligt. Prof. Dr. med. Sebastian Zeißig, Universitätsklinikum Dresden, berichtet über spannende Forschungsdaten.

Mikrobielle Komponenten können die Karzinogenese nicht nur im Kolon, sondern auch in der Leber und im Pankreas vorantreiben. Die Mechanismen sind am besten für das Kolonkarzinom erforscht: Zentral sind erstens eine veränderte Zusammensetzung des Mikrobioms, etwa die Anreicherung von Fusobakterien, sowie zweitens eine intestinale Barriestörung. Unter diesen Bedingungen infiltrieren kommensale Bakterien ins Gewebe und bilden bakterielle Biofilme, in deren Umfeld entzündliche Zytokine freigesetzt und Faktoren aktiviert werden, die proliferative Prozesse im Darm ankurbeln.¹

Analoge Prozesse laufen bei der hepatozellulären Karzinogenese ab. Es ist bekannt, dass Lebererkrankungen mit einer intestinalen Barriestörung einhergehen. In der Folge gelangen mikrobielle Endotoxine wie Lipopolysaccharid (LPS) über das portalvenöse Blut zur Leber, wo sie ebenfalls Inflammation und Proliferation triggern.²

Ferngesteuerte Regulation

Erstaunlich ist: Auch im weiter vom Darm entfernten Pankreas gibt es Assoziationen zwischen Mikrobiota und Karzinogenese. Sowohl bei Gesunden als auch bei Tumorpatienten wurde im Pankreas eine Mikrobiota nachgewiesen, die aus dem Darm stammt.³ Eventuell reguliert sie das Tumorstadium über Ferneffekte.

Offenbar beeinflusst diese Mikrobiota das Ansprechen auf das Chemotherapeutikum Gemcitabin. Normalerweise inhibiert es das Wachstum von Pankreaskarzinomzellen. Die Zugabe von Fibroblasten hob diesen Effekt jedoch auf. Es stellte sich heraus, dass die Zellkulturen mit Mycoplasmen kontaminiert waren, die ein Enzym zur Degradation von Gemcitabin besitzen.

Denselben Effekt hat die Mikrobiota aus Pankreaskarzinomen, wie ein Versuch mit Zellkulturen zeigt: In ihrer Gegenwart verliert Gemcitabin seine Wirkung; die Tumorzellen beginnen wieder zu wachsen.⁴

Welche Bakterien sind protektiv?

Auch weitere Daten zeigen, dass die Mikrobiota das Ansprechen von Tumoren auf systemische Therapien reguliert. Ein Checkpoint-Inhibitor erwies sich bei Tumormäusen mit Sarkomzellen nur in Anwesenheit von Mikrobiota als effektiv; bei keimfreien Mäusen und unter Antibiotikatherapie war er wirkungslos.⁵ Analog bei Tumorpatienten unter einer



Prof. Dr. med.
Sebastian Zeißig

Checkpoint-Inhibitortherapie: Patienten mit Antibiotikabehandlung hatten deutlich schlechtere Überlebensraten als Patienten ohne Antibiotikagabe.⁶ Die Ansprechbarkeit auf eine Checkpoint-Inhibitortherapie ist sogar mit dem Stuhl übertragbar. Tumormäuse, die Stuhl von menschlichen Respondern erhalten hatten,

reagierten besser auf die Therapie als Tiere, die Stuhl von Nonrespondern bekommen hatten. Welche Bakterien für den therapeutischen Effekt verantwortlich sind, ist derzeit allerdings unklar.^{6,7} Um relevante Bakterien zu identifizieren, wurde humaner Stuhl auf Mäuse übertragen und analysiert, welche Mikrobiota die meisten zytotoxischen T-Zellen induziert. Die Anwendung der entsprechenden Spezies im Tumormodell löste einen massiven Effekt aus, spontan und in Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren.⁸

Fazit für die Praxis

Mikrobielle Komponenten regulieren die Effektivität systemischer Tumorthérapien. Es gibt bislang keine robusten Assoziationen zwischen einzelnen Spezies und protektiven Effekten, aber spannende klinisch relevante Ansätze im Tiermodell, die in Humanstudien überprüft werden müssen.

Literatur:

- ¹Peucker K et al. Nat Med. 2016; 22(5): 506-515.
- ²Zhang AL et al. J Hepatol. 2012; 57(4): 803-12.
- ³Pushalkar S et al. Cancer Discov. 2018; 8(4): 403-416.
- ⁴Geller LT et al. Science. 2017; 357(6356): 1156-1160.
- ⁵Vétizou M et al. Science. 2015; 350(6264): 1079-84.
- ⁶Routy B et al. Science. 2018; 359(6371): 91-97.
- ⁷Gopalakrishnan V et al. Science. 2018; 359(6371): 97-103.
- ⁸Tanoue T et al. Nature. 2019; 545(7741): 600-605.



Sport und Mikrobiom: Darmbakterium als Trainingsbooster

Wissenschaftler haben im Mikrobiom von Sportlern ein Bakterium entdeckt, das die Leistungsfähigkeit erhöhen könnte.

Die Mechanismen erklärt Dr. phil. Dejan Reljic, Hector-Center für Ernährung, Bewegung und Sport am Universitätsklinikum Erlangen.¹

Körperliche Fitness hängt nicht nur vom Trainingszustand der Muskeln ab, sondern vermutlich auch von der Zusammensetzung des Mikrobioms und des Metaboloms. Bereits frühere Studien fanden bei Sportlern eine größere bakterielle Diversität als bei Nicht-Sportlern sowie eine höhere Konzentration kurzkettiger Fettsäuren im Stuhl.^{2,3} Diese bakteriellen Metaboliten wirken antiinflammatorisch, steigern aber auch die sportliche Leistung. Zu diesem Ergebnis kommt eine aktuelle Studie, bei der Stuhlproben von 15 Marathonläufern eine Woche vor und nach dem Wettkampf täglich analysiert worden sind.⁴ Dabei fiel auf, dass sich der Bakterienstamm *Veillonella atypica* nach dem Marathon signifikant vermehrt hatte. Der Stamm wurde aus den Stuhlproben isoliert und in den Darm von Mäusen transferiert, die man anschließend in einem Laufradtest bis zur Erschöpfung laufen ließ. Sie liefen 13% länger als Mäuse, die einen anderen Bakterienstamm erhalten hatten. *Veillonella atypica* fermentiert im Gegen-



Dr. phil. Dejan Reljic

satz zu vielen anderen Bakterien keine Kohlenhydrate, sondern Laktat. Dieses entsteht bei intensiven Trainingsbelastungen im Rahmen der anaeroben Glykolyse aus Glykogen bzw. Glukose. Laktat mündet unter anderem in der Leber in die Gluconeogenese, ein Teil gelangt jedoch ins Darmlumen und führt zur Vermehrung von Laktat-verwertenden Bakterien wie *Veillonella atypica*. Beim Abbau von Laktat entsteht im Darm die kurzkettige Fettsäure Propionat, die mit einer erhöhten maximalen Sauerstoffaufnahme VO_{max} assoziiert ist, dem wichtigsten Indikator für kardiorespiratorische Fitness.⁴

Auch kurzes Training ist effektiv

Für diese positiven Effekte auf das Mikrobiom muss man weder Leistungssportler sein noch täglich stundenlang trainieren. In einer Studie des Hector-Center für Ernährung, Bewegung und Sport am Universitätsklinikum Erlangen absolvierten adipöse Teilnehmer zweimal pro Woche ein 35-

minütiges Programm aus Kraft- und Herz-Kreislauftraining. Es beinhaltete auch ein hochintensives Intervalltraining, das bekanntlich mit einer hohen Laktatbildung einhergeht. Vorläufiges Ergebnis: Nach 12 Wochen war die Konzentration kurzkettiger Fettsäuren signifikant gestiegen, zudem hatte sich die VO_{max} und damit die kardiorespiratorische Fitness verbessert.

Fazit für die Praxis

Körperliche Aktivität beeinflusst das Mikrobiom und das Spektrum der bakteriellen Metabolite; insbesondere intensivere Belastungen führen zu einem Anstieg von kurzkettigen Fettsäuren im Stuhl, die die kardiorespiratorische Fitness verbessern.

Literatur:

- ¹ Reljic D. Mikrobiom und Sport. Vortrag, gehalten auf dem Wissenschaftlichen Kongress für Ernährungs- und Sportmedizin an der Universitätsklinik Erlangen, Erlangen, 22.11.2019.
- ² Barton W et al. Gut. 2017; 67(4): 625-633.
- ³ Allen JM et al. Gut Microbes. 2018; 9(2): 115-130.
- ⁴ Scheumann J et al. Nature Med. 2019; 25(7): 1104-1109.

Ernährungstherapien bei Morbus Crohn: Welche Rolle spielt das Mikrobiom?

Welche Ernährungstherapien können bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn eine Remission induzieren?

Über neue Erkenntnisse berichtet Univ.-Prof. Dr. med. Jan Däbritz, Kinder- und Jugendklinik der Universitätsmedizin Rostock.

Die exklusive enterale Ernährungstherapie (EET) ist bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn in der Regel die Therapie der ersten Wahl zur Remissionsinduktion. Dabei nehmen die Patienten sechs bis acht Wochen ausschließlich hochkalorische Trink- oder Sondennahrungen zu sich. Circa 80% der Patienten erreichen damit eine klinische Remission, ein Problem ist aber die ggf. schlechte Adhärenz.

Zwei aktuelle Studien haben nun gezeigt, dass gelockerte Ernährungskonzepte ähnlich erfolgreich sind wie die klassische EET, aber besser akzeptiert werden. Für die eine Studie wurde eine personalisierte Diät (CD-TREAT) mit Lebensmitteln entwickelt, deren Nährstoffzusammensetzung der EET entsprach. Bei gesunden Erwachsenen modifizierte sie Mikrobiom und Metabolom in gleicher Weise wie die EET, im Tiermodell reduzierte sie die Entzündung im Darm. Von fünf Kindern mit Morbus Crohn sprachen vier



Univ.-Prof. Dr. med. Jan Däbritz

auf die Diät an, drei kamen in Remission.¹

Die andere Studie testete eine Morbus-Crohn-Exklusionsdiät (CDED)* in Kombination mit partieller enteraler Ernährung (PEN) bei 40 Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn versus EET bei 38 Patienten. Die Remissionsrate war bei beiden Konzepten nach sechs Wochen vergleichbar, und nach weiteren sechs Wochen schnitt das CDED/PEN-Konzept in puncto Remissionserhaltung besser ab als die EET, die in dieser Zeit zunehmend durch Normalkost abgelöst wurde.²

Dysbiose bleibt nach der EET bestehen

Über welche Mechanismen die EET bzw. andere Ernährungskonzepte eine Remission bewirken, ist noch unvollständig geklärt. Man weiß, dass die EET die mukosale Heilung fördert, die Darmbarriere stärkt und proinflammatorische Zytokine reduziert. Lange dachte man, dass die EET die bei

Crohn-Patienten charakteristische Dysbiose korrigiert. Die Hypothese ist inzwischen aber fraglich: In Studien mit pädiatrischen Crohn-Patienten blieb die bakterielle Diversität auch nach der EET reduziert, es kam lediglich zu einer anderen Verteilung der Stämme.³

Fazit für die Praxis

Gelockerte Ernährungstherapien sind bei pädiatrischen Crohn-Patienten möglicherweise eine Alternative zum Goldstandard EET. In Studien erwiesen sie sich bei besserer Adhärenz als vergleichbar effektiv.

* Die Diät verzichtet auf Lebensmittel mit potenziell ungünstigem Einfluss auf die intestinale Inflammation, u.a. tierisches Fett, Milchprodukte, Weizen, rotes Fleisch, Emulgatoren.

Literatur:

- ¹ Svolos V et al. Gastroenterology. 2019; 156(5): 1354-1367.e6.
- ² Levine A et al. Gastroenterology. 2019; 157(2): 440-450.e8.
- ³ MacLellan A et al. Nutrients. 2017; 9(5): 447.



Fäkaler Mikrobiota-Transfer: „Langfristig kein Behandlungskonzept, aber spannend für das Verständnis der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen“



Prof. Dr. med.
Andreas Stallmach

Aufwendiges Spenderscreening, strenge regulatorische Vorgaben: Die medikolegalen Anforderungen an einen fäkalen Mikrobiota-Transfer (FMT) limitieren seinen Einsatz in der Praxis. Wissenschaftler arbeiten bereits an Strategien, die unabhängig von Stuhlspenden sind. Über die aktuelle Situation und die Perspektiven des FMT sprachen wir mit Prof. Dr. med. Andreas Stallmach, Direktor der Klinik für Innere Medizin IV am Universitätsklinikum Jena.

Unter welchen Bedingungen kann ein FMT in Deutschland durchgeführt werden?

Prof. Stallmach: Grundsätzlich gibt es zwei akzeptierte Möglichkeiten: Ein FMT kann im Rahmen einer Studie oder als individueller Heilversuch erfolgen. Allerdings hat das BfArM aktuell vor dem Hintergrund der COVID-Pandemie den FMT in Deutschland ausgesetzt.

Welche medikolegalen Voraussetzungen müssen grundsätzlich erfüllt sein, damit der Einsatz von FMT in einer Studie nach COVID genehmigt wird?

Prof. Stallmach: Das ist ein mühsamer Weg durch die Instanzen. Essenziell sind folgende Voraussetzungen: 1. eine Genehmigung der Ethikkommission, 2. eine Genehmigung vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), weil man den FMT in Deutschland als Gabe eines Medikaments versteht. Wenn die Stuhlspenden im Rahmen der Studie selbst aufbereitet werden sollen und dieses ist in der Regel der Fall, ist 3. eine Herstellungserlaubnis der Landesbehörden erforderlich.

Welche Vorgaben gelten, wenn ein FMT als individueller Heilversuch durchgeführt werden soll?

Prof. Stallmach: Dann gilt das Arzneimittelgesetz. Es ermächtigt Ärzte, Medikamente für individuelle Heilversuche herzustellen – unter der Auflage, dass das Medikament nur für den jeweiligen Patienten angefertigt wird und der Herstellungsprozess unter der Verantwortung und Aufsicht des behandelnden Arztes stattfindet. Das heißt: Ärzte, die einem Patienten z. B. mit rekurrenter Clostridioides-difficile-Infektion einen FMT anbieten möchten, müssen die Aufbereitung des Spenderstuhls persönlich überwachen und kontrollieren. Wer sich nicht daran hält und die Herstellung der Stuhlspende komplett an Mitarbeiter delegiert, verstößt gegen das Arzneimittelgesetz.

2019 sind in den USA bei einem FMT multiresistente Bakterien übertragen worden, infolge der ein Empfänger starb und ein weiterer schwer erkrankte. Das BfArM hat daraufhin die Anforderungen an das Spenderscreening verschärft. Es verlangt umfangreiche Testungen im Stuhl und im Blut potenzieller Spender und nennt außerdem viele Ausschlusskriterien.¹ Wie ist das Procedere?

Prof. Stallmach: Die aktuellen Empfehlungen des BfArM weisen aus, dass das Screening nicht einmal, sondern zweimal durchgeführt werden muss. Das heißt, nachdem ein potenzieller Spender ein unauffälliges Spenderscreening durchlaufen hat, gewinnt man eine Stuhlspende, arbeitet sie auf und lagert sie in der Tiefkühltruhe. Nach einer Quarantäne von acht Wochen wird die Stuhlspende ein zweites Mal analysiert, um die „diagnostische Lücke“ für unerkannte Infektionen zu schließen. Denn trotz umfangreichem erstem Screening kann eine Infektion vorliegen, bei der Antikörper erst nach vier bis sechs Wochen nachweisbar sind. Nur wenn auch das zweite Screening negativ ist, darf das Präparat einem Patienten verabreicht werden.

Was kostet ein solches Spenderscreening?

Prof. Stallmach: Die Kosten belaufen sich pro Spenderscreening auf ca. 1600 Euro – und wenn der FMT nicht im Rahmen einer Studie erfolgt, werden sie zurzeit nicht refinanziert.

Limitieren die strengen Vorgaben für das Spenderscreening die Anwendung des FMT in der Praxis?

Prof. Stallmach: Meiner Meinung nach kann der FMT in Deutschland vor dem Hintergrund dieser strengen Anforderungen außerhalb von Studien nicht mehr durchgeführt werden. Ich denke aber auch, dass der FMT langfristig kein Behandlungsprinzip ist, weil die Herstellung dieses „Medikamentes“ viel zu aufwendig ist.

Welche Perspektiven sehen Sie für den FMT?

Prof. Stallmach: So, wie wir den FMT heute durchführen, wird er eine Zwischenphase sein. Gerade bei der rekurrenten Clostridioides-difficile-Infektion ist er ein hochwirksames, aber ein bislang schlecht verstandenes Therapieprinzip. Wir müssen besser verstehen, welche Substanzen therapeutisch aktiv sind. Ziel ist es, diese zu identifizieren und rekombinant herzustellen. Dieses bildet die rationale Basis für die Entwicklung innovativer Arzneimittel, die in Studien getestet werden und dann hoffentlich zur Zulassung kommen. Das können bestimmte Bakterienpopulationen sein im Sinne von Probiotika, es können auch Stoffwechselprodukte von Bakterien sein, oder auch Präbiotika – das ist noch offen.

In welche Richtung geht die Forschung?

Prof. Stallmach: Möglicherweise ist es gar nicht notwendig, die komplette fäkale Mikrobiota zu übertragen. Das zeigt eine kleine Studie, in der sechs Patienten mit rekurrenter Clostridioides-difficile-Infektion mit einem Stuhlpräparat behandelt wurden, das infolge einer Hochdruckfiltration keine vitalen Bakterien mehr enthielt.² Es zeigte sich, dass dieses Filtrat klinisch effektiv war und eine Rekurrenz der Infektion verhinderte. In dieser Richtung werden weitere Forschungsprojekte geplant. Es wird aber noch fünf bis zehn Jahre dauern, bis wir eine Alternative zum jetzigen FMT haben.

Vielen Dank für das Gespräch!

Mit Prof. Stallmach sprach Dorothee Hahne

Weitere aktuelle Infos zu FMT

Da der fäkale Mikrobiota-Transfer ein wichtiges und dynamisches Forschungsfeld ist, berichten wir in diesem Newsletter regelmäßig über aktuelle Erkenntnisse und Entwicklungen.

Im Newsletter 1/2020 finden Sie z. B. ein Update zum therapeutischen Potenzial und einen Überblick zu Risiken und Nebenwirkungen.

Alle Newsletter stehen hier kostenlos zum Download bereit:

<https://www.ferring.de/UeberFERRING/mikrobiomforschung/>

Literatur:

¹ BfArM: Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT, Stuhltransplantation): Risiko für die Übertragung von multiresistenten Erregern. 18.06.2019. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2019/RI-FMT.html>, zuletzt aufgerufen 24.04.2020.

² Ott SJ et al. Gastroenterology. 2017; 152(4): 799-811.e7.



Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI): Antibiotic Stewardship und frühzeitige Diagnostik

Prävention und Therapie von CDI zielen auf Schonung und Stärkung des Mikrobioms. Welche Maßnahmen eingesetzt werden, erklärt Prof. Dr. med. Lutz Freiherr von Müller, Institut für Hygiene der Christophorus-Kliniken in Coesfeld. Das Institut bildet mit zwei weiteren Kliniken das Nationale Referenzzentrum für C. difficile.



Prof. Dr. med.
Lutz Freiherr von Müller

In den letzten Jahren ist sowohl die Inzidenz als auch die Zahl schwer verlaufender Clostridioides-difficile-Infektionen weltweit gestiegen. In den USA verursacht C. difficile 12,1 % aller nosokomialen Infektionen, mehr als jeder andere Erreger.¹ Ein Hauptgrund ist der häufige Einsatz von Antibiotika, der die Selektion pathogener und hypervirulenter C. difficile-Stämme begünstigt. Zudem bildet der Keim umweltresistente Sporen, die Austrocknung, Hitze, UV-Licht sowie vielen Desinfektionsmitteln widerstehen. C. difficile ist nicht grundsätzlich pathogen. Problematisch sind nur die toxischen Vertreter, sie sind häufig multiresistent und haben sich auf das Überleben in Krankenhäusern spezialisiert. Sie bilden die Toxine A und B, die Mukozellen schädigen, Diarrhoe und Kolitis verursachen.² Für schwere Krankheitsverläufe sind vor allem hypervirulente Stämme verantwortlich, etwa Ribotyp 027 (RT027). Er produziert eine vielfache Menge der Toxine A und B sowie ein weiteres Toxin, das die Kolonellen zerstört.

Rationaler Einsatz von Antibiotika

Ein intaktes Mikrobiom hält die Vermehrung von C. difficile in Schach. Vor allem eine Antibiotikatherapie dezimiert das normale Mikrobiom jedoch und ermöglicht C. difficile, sich auszubreiten und eine Infektion zu verursachen. Das Risiko variiert je nach Wirkstoff: Häufige Auslöser einer CDI sind z. B. Clindamycin, Ampicillin, Amoxicillin, Cephalosporine und Fluorochinolone. Im Mittelfeld liegen Sulfonamide, Trimethoprim

und Makrolide. Selten CDI-Auslöser sind Aminoglycoside, Rifampicin, Tetrazykline, Metronidazol oder Chloramphenicol.³ Im Sinn eines Antibiotic Stewardship sollten diese Wirkstoffe bei CDI-Risikopatienten bevorzugt eingesetzt werden.

Frühzeitig und schnell diagnostizieren

Die aktuellen Leitlinien der ESCMID* fordern, Fälle von Diarrhoe im Krankenhaus grundsätzlich auf C. difficile zu untersuchen.⁴ Dies erfolgt aber noch zu selten, wie eine Umfrage in Krankenhauslaboratorien ergab. Zur Diagnostik empfehlen die Leitlinien zunächst einen sensitiven Suchtest im Stuhl zum Nachweis von Glutamatdehydrogenase (GDH) oder eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zum Nachweis des Toxin-B-Gens. Bei einem positiven Ergebnis folgt ein weiterer Test zur Bestätigung der Toxinproduktion im Stuhl. Welche Testkombination das Krankheitsbild am besten widerspiegelt, ist dabei zweitrangig. Entscheidend ist eine frühzeitige und schnelle Diagnostik, um rasch hygienische und therapeutische Maßnahmen einleiten zu können.

Zur Therapie von CDI haben sich die Standardantibiotika Vancomycin, Metronidazol und Fidaxomicin bewährt; gegen diese Wirkstoffe treten selten Resistenzen auf. Seit 2018 empfehlen die ESCMID-Leitlinien nicht mehr Metronidazol, sondern Vancomycin oder Fidaxomicin als First-Line-Therapie; sie haben sich in Studien als überlegen erwiesen.⁴

Das Immunsystem bildet nach einer überstandenen CDI neutralisierende Antikörper

gegen CDI-Toxine, die einen gewissen Schutz vor einer Rekurrenz bieten. Dennoch erleiden 20–25 % der Patienten eine Rekurrenz, die oft schwerer verläuft als die Erstinfektion. Vor diesem Hintergrund wurde der monoklonale Antikörper Bezlotoxumab entwickelt, der an C. difficile-Toxin B bindet und dessen Aktivität neutralisiert. In zwei Studien reduzierte Bezlotoxumab die Rekurrenzrate um 10%; das Präparat ist seit 2017 zur Prävention der Rekurrenz einer CDI zugelassen. Bei welchen Patienten die teure Therapie eingesetzt werden sollte, ist aber unklar; es gibt keine Subgruppe, die besonders profitiert.^{5,6}

Jeder Zweite wird ohne Therapie gesund

Zur weiteren Optimierung der Therapiekonzepte bei CDI stehen zwei Bereiche im Fokus der Forschung. Zum einen wird circa jeder zweite Patient auch ohne Therapie wieder gesund und ist anschließend sicher vor einer Rekurrenz geschützt. Gelänge es, diese Patienten im Vorfeld zu identifizieren, könnten Therapien gezielter eingesetzt werden. Zum anderen ist es wichtig, die Wirkmechanismen des fäkalen Mikrobiota-Transfers (FMT) besser zu verstehen und die derzeitige Anwendung weiter zu entwickeln. Ein FMT wird bei CDI-Patienten ab dem zweiten Rezidiv empfohlen; mit Heilungsraten von 80–90 % ist FMT deutlich effektiver als Antibiotika.

Fazit für die Praxis

C. difficile ist der häufigste Erreger für nosokomiale Infektionen und eine Antibiotika-assoziierte Diarrhoe. Effektive Präventionsmaßnahmen sind frühzeitige Diagnostik in Verbindung mit Antibiotic Stewardship und adäquaten Hygienemaßnahmen.

*ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Literatur:

¹ Magill SS et al. *N Engl J Med*. 2014; 370(13): 1198-1208.

² Awad MM et al. *Gut Microbes*. 2014; 5(5): 579-93.

³ Leffler DA, Lamont JT. *N Engl J Med*. 2015; 372(16): 1539-1548.

⁴ Crobach MJ et al. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22 Suppl 4: 63-81.

⁵ Wilcox MH et al. *N Engl J Med*. 2017; 376: 305-31.

⁶ Alonso CD et al. *Infect Drug Resist*. 2019; 12: 1-9.

IMPRESSUM

Herausgeber:

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

Gesetzliche Vertreter:

Dr. Thomas Leiers

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
Ehrenstraße 2, 50672 Köln

Satz, Layout und Produktion:

BrainersHub® GmbH
Elbberg 1, 22767 Hamburg, www.brainershub.com

Druck:

MOD Offsetdruck GmbH, www.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/UCKE

S. 1 Mitte: © privat

S. 2 oben: © Franziska Männel/Uni-Klinikum Erlangen

S. 2 unten: © Universitätsmedizin Rostock

S. 3: © M. Szabó/UKJ

S. 4: © Christophorus-Kliniken
Coesfeld-Dülmen-Nottuln