

Traitement des infections à *Clostridioides difficile*

C. Bellini, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

Les *Clostridioides difficile* sont la cause la plus fréquente de diarrhée acquise pendant les soins, avec d'importants impacts sur la morbidité, la mortalité et le fardeau économique, en particulier lors d'infections récurrentes. Après un traitement initial, la récurrence se produit chez 20% des patients, et chaque épisode augmente ultérieurement le risque de récurrence successive de 45%. Les options thérapeutiques plus récentes (fidaxomicine, anticorps monoclonaux et la transplantation du microbiote fécal) ont démontré des avantages significatifs par rapport aux thérapies traditionnelles (métronidazole et vancomycine *per os*), particulièrement en ce qui concerne la réduction du taux de récurrence, et par conséquent du fardeau économique. Les recommandations de la Société Suisse d'Infectiologie (SSI) (<https://ssi.guidelines.ch>) pour le traitement des infections à *C. difficile* ont en conséquence été mises à jour, ainsi que celles de la Société Américaine d'Infectiologie (IDSA) et de la Société Européenne de Microbiologie et Infectiologie (ESCMID).

Définitions

Infection à *C. difficile* (ICD) : Symptomatologie clinique compatible avec ICD associée à la présence de toxines dans les selles; ou colite pseudomembraneuse sur les examens toxoscopique ou histopathologique.

ICD sévère : ICD avec leucocytose marquée (≥ 15.000 cellules/ml) ou créatininémie $> 50\%$ de la valeur de base.

ICD compliqué (fulminant) : ICD avec hypotension ou choc septique, iléus, mégacolon toxique, perforation digestive.

Récidive (récurrence) : Réapparition d'une ICD dans les 8 semaines suivant le début d'un épisode précédent d'ICD, à condition que les symptômes de l'épisode précédent aient disparu au décours du 1^{er} traitement.

Risque de récurrences

Les facteurs pronostiques suivants sont liés à un risque accru de récurrence d'ICD, risque qui augmente encore lors de présence concomitante de plusieurs de ces facteurs:

- Âge ≥ 65 ans (le plus important), ET
 - ≥ 1 épisodes d'ICD dans le passé
 - Prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons
 - Prise concomitante d'antibiotiques (pas pour l'ICD)
 - ICD nosocomial
 - Comorbidités sous-jacentes sévères et/ou insuffisance rénale
- Traitement immunosuppresseur
- ICD sévère à la présentation
- Infection avec souches hyper-virulentes (Ribotypes 027, 078 ou 244)

Traitement de l'ICD

Le choix thérapeutique (tableau 1) doit désormais tenir compte du:

- degré de sévérité clinique
- risque de récurrences
- caractère initial ou récurrent de l'épisode

(Avis infectiologique souhaitable lors de ICD récurrente ou compliquée).

	Traitement		Durée
	Absence de risque de récurrence	Risque de récurrence	
Episode initial			
ICD non-sévère	Métronidazole 500 mg po 3x/jour ou Vancomycine 125 mg po 4x/jour	Vancomycine 125 mg po 4x/jour ou Fidaxomicine 200 mg po 2x/jour	10 j
ICD sévère	Vancomycine 125 mg po 4x/jour ou Fidaxomicine 200 mg po 2x/jour		10 j
ICD compliquée	Vancomycine 500mg 4x/jour po ou par sonde nasogastrique PLUS Métronidazole 500 mg 3x/jour iv (PLUS en cas d'iléus : vancomycine 500 mg 4x/jour par voie rectale)		10 j
Récurrences			
Première récurrence (2^{ème} épisode d'ICD)	Vancomycine 125 mg po 4x/jour ou Fidaxomicine 200 mg po 2x/jour (privilégier son utilisation si les facteurs de risque déclencheurs du premier épisode persistent)		10 j
Seconde récurrence et récurrences ultérieures (3^{ème} et ultérieures épisodes d'ICD)	Fidaxomicine 200 mg po 2x/jour Evaluer une transplantation du microbiote fécale (associée à une thérapie antibiotique orale) Evaluer l'emploi d'anticorps monoclonaux contre la toxine B (Bezlotoxumab, 10 mg/kg de poids corporel) en dose unique en complément d'une thérapie antibiotique		10 j
Bezlotoxumab : emploi à considérer chez les patients à haut risque de récurrence et exposés à l'agent déclencheur durant une période prolongée (> 4 semaines). CAVE: prix! Prix : environ CHF 250.- Vancomycine, environ CHF 2'000 Difclidr			

Tableau 1: Choix de l'antibiotique, dosage et durée du traitement des infections à *C. difficile* [1].

En général, pour tout patient avec un ICD, il faut considérer : 1) l'arrêt de tous autres traitements antibiotiques non nécessaires, 2) le remplacement des fluides et électrolytes, 3) l'évitement des médicaments antipéristaltiques, et 4) la limitation de l'emploi des inhibiteurs de la pompe à protons.

Métronidazole

Cette molécule peu couteuse était recommandée comme traitement de première ligne, sur la base de 2 études randomisées contrôlées (ERC) de petite taille, publiées avant 2000, et d'une troisième ERC publiée en 2007 sur les ICD non sévères, montrant une efficacité similaire avec vancomycine. Des données plus récentes englobant un nombre de patient plus important, ont mis en évidence non seulement une supériorité de la vancomycine en particulier lors d'ICD sévère, mais surtout un taux d'échec thérapeutique plus fréquent avec métronidazole. La SSI continue à promouvoir son utilisation, **mais uniquement** lors d'un premier épisode de ICD **non sévère** chez des patients **sans facteurs de risque de récurrence**.

Vancomycine

Administrée par voie orale, elle atteint des concentrations élevées dans les selles avec une absorption systémique minime. Elle permet une destruction rapide des bactéries végétatives et une diminution brutale des niveaux de toxines dans les modèles animaux. Toutefois, elle n'est pas efficace contre les spores, qui restent un réservoir pour les rechutes.

L'hypothèse théorique que l'utilisation prolongée de vancomycine en régime dégressif ou pulsé aurait permis la restauration d'une flore intestinale normale grâce à la suppression de la charge bactérienne de *C. difficile*, n'a pas été confirmée. Au contraire, des études microbiologiques récentes ont montré que l'exposition prolongée à la vancomycine est associée à une destruction marquée du microbiote intestinal, pouvant prolonger la période sensible au cours de laquelle la colonisation par des pathogènes nosocomiaux serait favorisée (notamment les Entérocoques, les Gram négatifs multirésistants, et les récurrences d'ICD). Par conséquent, les directives SSI ne favorisent plus un traitement de vancomycine durant plus de 10 jours.

Fidaxomicine

C'est un antibiotique oral avec une absorption systémique minime, dont la seule indication est le traitement des ICD : elle permet une destruction rapide des formes végétatives, empêche la formation des spores et la production de toxines. Grâce à son spectre d'action très étroit, elle induit moins de perturbations de la flore intestinale. Dans les essais cliniques, elle a montré des taux de guérison plus élevés et des taux de récurrence plus faibles par rapport à la vancomycine.

Son utilisation est limitée par son prix. Cependant, plusieurs analyses **coût-efficacité** ont montré que, en tenant compte des coûts générés par les récurrences, la fidaxomicine serait moins onéreuse que les traitements traditionnels [3]. La SSI encourage l'emploi de la fidaxomicine pour les patients à haut risque de récurrence et pour ceux avec plus d'un épisode d'ICD.

Autres options thérapeutiques

Les autres options thérapeutiques, outre les traitements par vancomycine ou fidaxomicine, comportent la **transplantation du microbiote fécal (TMF)** et le traitement adjuvant par anticorps monoclonaux contre la toxine B.

L'efficacité du TMF en complément d'une thérapie antibiotique dans le traitement des ICD récurrents a été clairement démontrée. Toutefois, de nombreuses questions restent sans réponses, notamment le choix des examens préliminaires et la sélection du donneur, ainsi que les effets à long terme dues aux altérations de la composition du microbiome.

Le **bezlotoxumab** est un anticorps monoclonal ayant une haute affinité pour la toxine B du *C. difficile*, responsable de l'inflammation et des lésions épithéliales de la muqueuse intestinale. Administré en dose unique en même temps qu'un traitement standard (vancomycine ou fidaxomicine), il a démontré une réduction du taux de récurrence de 38 % sur 12 semaines. Son administration doit être considérée, surtout lors de maladie réfractaire et en l'absence d'un donneur de microbiote fécal. La SSI recommande aussi son utilisation comme complément thérapeutique chez les patients à haut risque.

Littérature

- 1] Guidelines de la Société Suisse d'Infectiologie: Infection à *Clostridioides difficile*. Version 19.01.2021. Disponible sur <https://ssi.guidelines.ch> (Accès le 16.12.2021).
- 2] Durovic A, Tschudin-Sutter S. Cutting edges in *Clostridioides difficile* infections. Swiss Med Wkly. 2021 Oct 6;151:w30033
- 3] Burton HE, Mitchell SA, Watt M. A Systematic Literature Review of Economic Evaluations of Antibiotic Treatments for *Clostridium difficile* Infection. Pharmacoeconomics. 2017 Nov;35(11):1123-1140.

Personne de contact

Dr méd. Cristina Bellini

cristina.bellini@hopitalvs.ch

Behandlung von *Clostridioides-difficile*-Infektionen

C. Bellini, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

Clostridioides difficile sind die häufigste Ursache für im Spital erworbene Durchfälle mit erheblichen Auswirkungen auf Morbidität, Letalität und wirtschaftliche Belastungen, vor allem bei rezidivierenden Infektionen. Nach der Anfangsbehandlung kommt es bei 20 % der Patienten zu Rezidiven, wobei jede Episode das Risiko weiterer Rezidive um 45 % erhöht. Jüngere therapeutische Möglichkeiten (Fidaxomicin, monoklonale Antikörper und Transplantation der fäkalen Mikrobiota) haben signifikante Vorteile gegenüber herkömmlichen Behandlungen (Metronidazol und Vancomycin *per os*) gezeigt, vor allem im Hinblick auf die Senkung der Rezidivrate und damit auch der wirtschaftlichen Belastungen. Die Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SSI) (<https://ssi.guidelines.ch>) zur Behandlung von *C. difficile*-Infektionen wurden daher wie auch die der Infectious Disease Society of America (IDSA) und der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) entsprechend überarbeitet.

Definitionen

C.-difficile-Infektion (CDI): Klinische Symptomatik, die auf CDI hindeutet bei gleichzeitigem Vorliegen von Toxinen im Stuhl; oder pseudomembranöse Kolitis in der Koloskopie oder Histopathologie.

Schwere CDI: CDI mit ausgeprägter Leukozytose (≥ 15.000 Zellen/ml) oder Serumkreatininspiegel > 50 % des Basiswerts.

Komplizierte CDI (fulminant): CDI mit Hypotension oder septischem Schock, Ileus, toxischem Megakolon, Magen-Darm-Perforation.

Rezidive (Rekurrenz): Erneutes Auftreten einer CDI **innerhalb von 8 Wochen** nach Beginn der letzten CDI-Episode, sofern die Symptome der letzten Episode im Laufe der ersten Behandlung abgeklungen waren.

Rezidivrisiko

Folgende Prognosefaktoren gehen mit einem erhöhten Rezidivrisiko für CDI einher, das sich bei gleichzeitigem Auftreten mehrerer Faktoren abermals erhöht:

- Alter > 65 Jahre (wichtigster Faktor), ET
- > 1 CDI-Episode in der Vergangenheit
- Gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpenhemmern
- Gleichzeitige Einnahme von Antibiotika (nicht gegen CDI)
- Nosokomiale CDI
- Schwere zugrundeliegende Komorbiditäten und/oder Niereninsuffizienz
- Immunsuppressive Behandlung
- Schwere CDI bei Vorstellung
- Infektion mit hypervirulenten Stämmen (Ribotypen 027, 078 oder 244)

CDI-Behandlung

Die therapeutische Wahl (Tabelle 1) richtet sich daher nach:

- dem klinischen Schweregrad
- dem Rezidivrisiko
- der Episode (Erstepisode oder rezidivierend)

(Infektiologisches Gutachten bei rezidivierender oder komplizierter CDI wünschenswert).

	Behandlung		Dauer
	Kein Rezidivrisiko	Rezidivrisiko	
Erstepisode			
Nicht schwere CDI	Metronidazol 500 mg po 3x/tägl. oder Vancomycin 125 mg po 4x/tägl.	Vancomycin 125 mg po 4x/tägl. oder Fidaxomicin 200 mg po 2x/tägl.	10 T
Schwere CDI	Vancomycin 125 mg po 4x/tägl. oder Fidaxomicin 200 mg po 2x/tägl.		10 T
Komplizierte CDI	Vancomycin 500mg 4x/tägl. po oder über nasogastrale Sonde PLUS Métronidazol 500 mg 3x/tägl. iv (PLUS bei Ileus : Vancomycine 500 mg 4x/tägl. rektal)		10 T
Rezidiven			
Erste Rezidive (2. CDI-Episode)	Vancomycin 125 mg po 4x/tägl. oder Fidaxomicin 200 mg po 2x/tägl. (Anwendung vorzugsweise, wenn die Risikofaktoren, die die Erstepisode ausgelöst haben, fortbestehen)		10 T
Zweite Rezidive und weitere Rezidive (3. und weitere CDI-Episoden)	Fidaxomicin 200 mg po 2x/tägl. Prüfung einer Transplantation der fäkalen Mikrobiota (mit gleichzeitiger oraler Gabe von Antibiotika) Prüfung der Gabe von monoklonalen Antikörpern gegen Toxin B (Bezlotoxumab, 10 mg/kg Körpergewicht) als Einmaldosis zur Ergänzung der Antibiotikatherapie		10 T
Bezlotoxumab : Die Anwendung ist bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko in Erwägung zu ziehen, die dem Auslöser über einen längeren Zeitraum (> 4 Wochen) ausgesetzt sind. ACHTUNG: Preis! Preis: ca. CHF 250.- Vancomycine, ca. CHF 2'000 Difclir			

Tabelle 1: Wahl des Antibiotikums, Dosierung und Dauer der Behandlung von *C. difficile*-Infektionen

Im Allgemeinen ist bei jedem Patienten mit CDI Folgendes in Erwägung zu ziehen: 1) Einstellung aller anderen, nicht notwendigen Antibiotika-behandlungen, 2) Austausch der Flüssigkeiten und Elektrolyte, 3) Vermeidung von Antiperistaltika und 4) Begrenzung der Gabe von Protonenpumpenhemmern.

Metronidazol

Dieses kostengünstige Molekül wurde aufgrund zweier kleiner, vor 2000 publizierter und einer dritten, 2007 publizierten randomisierten Kontrollstudie zu nicht schweren CDI als Erstlinientherapie mit einer ähnlichen Wirksamkeit wie Vancomycin empfohlen. Jüngere Daten an einer grösseren Anzahl an Patienten haben nicht nur die Überlegenheit von Vancomycin vor allem bei schweren CDI, sondern auch häufigere therapeutische Misserfolge mit Metronidazol aufgezeigt. Die SSI bewirbt seine Anwendung weiterhin, **jedoch nur** bei einer nicht schweren CDI-Erstepisode bei Patienten **ohne Faktoren für ein Rezidivrisiko**.

Vancomycin

Dieses oral verabreichte Medikament erreicht erhöhte Konzentrationen im Stuhl bei minimaler systemischer Absorption. Es führt zu einer raschen Vernichtung der vegetativen Bakterien und einer abrupten Absenkung des Toxinspiegels im Tierversuch. Es ist jedoch unwirksam gegen Sporen, die ein Reservoir für Rückfälle bilden.

Die theoretische Annahme, dass eine längere **Einnahme von Vancomycin in depressiver oder pulsierender Form** durch die Senkung der Bakterienlast von *C. difficile* die Wiederherstellung einer normalen Darmflora bewirken kann, wurde nicht bestätigt. Im Gegenteil: Jüngere mikrobiologische Studien haben gezeigt, dass die längere Einnahme von Vancomycin mit einer ausgeprägten Zerstörung der Mikrobiota im Darm einhergeht, wodurch sich der Zeitraum, in dem die Kolonialisierung durch nosokomiale Erreger (vor allem Enterokokken, multiresistente gramnegative Bakterien und CDI-Rezidive) begünstigt wird, verlängert. Infolgedessen wird in den SSI-Richtlinien heute empfohlen, Vancomycin-Behandlungen nunmehr auf höchstens 10 Tage zu beschränken.

Fidaxomicin

Dies ist ein orales Antibiotikum mit minimaler systemischer Absorption, das allein zur Behandlung von CDI indiziert ist. Es ermöglicht eine rasche Zerstörung der vegetativen Formen, verhindert die Sporenbildung und die Toxinproduktion. Aufgrund seines eng begrenzten Wirkspektrums führt es seltener zu Störungen der Darmflora. In klinischen Versuchen zeigten sich höhere Heilungs- und niedrigere Rezidivraten als unter Vancomycin.

Seine Anwendung wird durch den Preis begrenzt. Dennoch haben mehrere Analysen des **Kosten-Nutzen-Verhältnisses** ergeben, dass Fidaxomicin unter Berücksichtigung der durch die Rezidive entstehenden Kosten günstiger als herkömmliche Behandlungen ausfällt [3]. Die SSI empfiehlt die Anwendung von Fidaxomicin bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko und mit mehr als einer CDI-Episode.

Anderer therapeutische Optionen

Zu den weiteren therapeutischen Optionen neben den Behandlungen mit Vancomycin oder Fidaxomicin zählen die Transplantation **der fäkalen Mikrobiota (TFM)** und die Begleittherapie mit monoklonalen Antikörpern gegen Toxin B.

Die Wirksamkeit der TFM als Ergänzung zu einer Antibiotikatherapie bei der Behandlung von rezidivierenden CDI wurde klar nachgewiesen. Dennoch bleiben zahlreiche Fragen unbeantwortet, vor allem nach der Wahl der Voruntersuchungen und der Spenderauswahl, sowie zu den Spätfolgen aufgrund der veränderten Zusammensetzung der Mikrobiota.

Bezlotoxumab ist ein monoklonaler Antikörper mit hoher Affinität zum Toxin B von *C. difficile*, das Entzündungen und Epithelläsionen der Darmschleimhaut hervorruft. Wird er als Einmalgabe gleichzeitig zu einer Standardbehandlung (Vancomycin oder Fidaxomicin) verabreicht, geht die Rezidivrate innerhalb von 12 Wochen nachweislich um 38 % zurück. Seine Verabreichung ist vor allem bei einer refraktären Erkrankung oder in Ermangelung eines Spenders für fäkale Mikrobiota in Erwägung zu ziehen. Die SSI empfiehlt seine Anwendung auch als therapeutische Ergänzung bei Hochrisikopatienten.

Literatur

- 1) Guidelines de la Société Suisse d'Infectiologie: Infection à *Clostridioides difficile*. Version 19.01.2021. Disponible sur <https://ssi.guidelines.ch> (Accès le 16.12.2021).
- 2) Durovic A, Tschudin-Sutter S. Cutting edges in *Clostridioides difficile* infections. Swiss Med Wkly. 2021 Oct 6;151:w30033
- 3) Burton HE, Mitchell SA, Watt M. A Systematic Literature Review of Economic Evaluations of Antibiotic Treatments for *Clostridium difficile* Infection. Pharmacoeconomics. 2017 Nov;35(11):1123-1140.

Ansprechpartner

Dr. med. Cristina Bellini

cristina.bellini@hopitalvs.ch