

Was gibt es Neues in den neuen Leitlinien zur Clostridium difficile-Infektion?

Winfried V. Kern

Übersicht

Einleitung
Antibiotika-assoziierte Diarrhö
Labordiagnostik
Epidemiologie
Prävention
CDAD-Therapie
Rezidive

Einleitung

Clostridium difficile, ein gram-positives sporenbildendes anaerobes Stäbchen, wurde 1935 in der Darmflora gesunder Neugeborener beschrieben [1]. C. difficile gilt als der heutzutage wichtigste Erreger der nosokomialen Diarrhö. Die Erstbeschreibung der durch Toxine von C. difficile ausgelösten pseudomembranösen Kolitis erfolgte 1978 durch Bartlett [2]. Insbesondere die Verordnung von Cephalosporinen und anderen Breitspektrum-Betalactamen, neueren Fluorochinolonen und Clindamycin, aber auch von anderen antimikrobiell wirksamen Substanzen kann zur durch C. difficile ausgelösten Diarrhö (CDAD) und Colitis führen; es gibt zahlreiche weitere Risikofaktoren, zu denen auch hohes Alter gehört [3–11].

Zahl und Schwere der Infektionen durch C. difficile sind weltweit sowohl bei Krankenhaus- als auch bei ambulanten Patienten im Ansteigen begriffen.

Zahl und Schwere der Infektionen durch C. difficile scheinen weltweit im Ansteigen begriffen zu sein. Der Anstieg der Fallzahlen wird nicht nur bei Krankenhauspatienten beobachtet. Ambulante Patienten berichten in nur etwa 40–60% eine Antibiotikabehandlung in den letzten 3 Monaten. Dieses offenbar zunehmende Problem und das Auftreten hochvirulenter Stämme der Ribotypen 001, 027 und 078 zunächst in Kanada, Großbritannien und den Niederlanden mit

sehr schweren Verläufen hat in den letzten Jahren zu einer intensiveren Beschäftigung mit dem Erreger und der Krankheit geführt. Auch in Deutschland sind deutlich steigende Fallzahlen dokumentiert [12–16]. Sowohl die Europäische Gesellschaft für Mikrobiologie und Infektiologie (ESCMID) als auch die nordamerikanischen Gesellschaften für Infektiologie bzw. nosokomiale Infektionsepidemiologie (IDSA/SHEA) haben kürzlich neue Leitlinien erstellt [17, 18]. Die dortigen Empfehlungen werden hier nochmals zusammengefasst und diskutiert – viel Neues ist allerdings nicht zu berichten.

Antibiotika-assoziierte Diarrhö

Definition

Diarrhö ist definiert als mindestens 3-mal täglich ungeformte Stühle über mindestens 2 Tage. Antibiotikabehandlung führt in einer ganzen Reihe von Fällen zu einer solchen Diarrhö (antibiotika-assoziierte Diarrhö).

Ursächlich für die antibiotika-assoziierte Diarrhö ist oft eine Störung der intestinalen Mikroflora mit einer osmotischen Diarrhö in der Folge. Diese kann mehrere Wochen nach Antibiotikabehandlungsende anhalten. Differenzialdiagnostisch kommen auch folgende Ursachen infrage:

- Sondennahrung
- bestimmte Medikamente (z. B. Metformin u. a.)
- verschiedene genuine Darmerkrankungen und deren Verschlechterung

Wird oder ist der Patient mit *C. difficile* besiedelt, kann es im Rahmen der antibiotikabedingten Mikrofloraverschiebungen zur Vermehrung dieses Anaerobiers kommen. Über dessen Toxinproduktion kann dies dann zur sekretorischen Diarrhö und Darmwandentzündung führen – die *C.-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD).

Viele CDAD-Fälle verlaufen zumindest initial mild. Klinisch fehlen dann die typischen Zeichen einer Kolitis, wie z. B.:

- Bauchschmerzen und Tenesmen
- abdomineller Druckschmerz
- Subileus-Symptomatik
- Fieber
- Leukozytose
- starke biochemische Entzündungsreaktionen

Labordiagnostik

Die Untersuchung von Proben mit nicht durchfälligem (geformtem) Stuhl wird nicht empfohlen und sollte wegen der zu vielen falsch-positiven Befunde im Toxin-ELISA bei geringer Prätestwahrscheinlichkeit (Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient an einer gewissen Krankheit leidet, bevor Zusatzinformationen aus einem diagnostischen Test vorliegen) unterbleiben. Auch ist der Toxin-ELISA nicht geeignet als Verlaufsparemeter nach Therapiebeginn und sollte mit dieser Indikation nicht eingesetzt werden.

Diagnostik der Wahl ist der Toxin A/B-ELISA plus im negativen Fall die Stuhlkultur mit Toxin-Nachweis im Kulturüberstand.

Tipp für die Praxis

Beim Toxin A/B-ELISA sollten nur frische, durchfällige (ungeformte) Stuhlproben untersucht werden. Wiederholte Einsendungen mit Untersuchung nur mittels Toxin A/B-ELISA sind abzulehnen. Sie vermehren die Rate falsch-positiver Ergebnisse.

In der IDSA/SHEA-Leitlinie wird auch die Vorprüfung der Stuhlprobe mittels eines sogenannten GLDH-Antigentests empfohlen, bei dem die für *C. difficile* charakteristische Glutamindehydrogenase nachgewiesen wird. Der GLDH-Test ist ein Membran-Enzym-Immuno-

noassay, der innerhalb von 10–30 Minuten durchgeführt werden kann, jedoch nicht zwischen toxischen und nicht toxischen Stämmen unterscheidet. Ein negativer GLDH-Antigentest schließt eine mit *C. difficile* assoziierte Erkrankung allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Inzwischen sind kombinierte GLDH-/Toxin-Tests [19] und auch (hochsensitive) kommerzielle PCR-Tests auf der Basis einer Real-Time-PCR auf dem Markt verfügbar und als geeignete Diagnostikverfahren akzeptiert. Die amerikanischen Leitlinien decken sich weitgehend mit deutschen Empfehlungen [20, 21].

Epidemiologie

In der gesunden Allgemeinbevölkerung findet man etwa 3% *C.-difficile*-Träger. Die Keimzahl der asymptomatischen Träger ist deutlich geringer als diejenige der symptomatisch Infizierten (ca. 3–4 versus 5–6 Log₁₀ KBE/g Stuhl).

Säuglinge sind in der Regel asymptomatisch kolonisiert, auch in höheren Keimzahlen.

C. difficile ist ein Sporenbildner. Die Sporen sind sehr umweltresistent und nicht mit den üblichen Desinfektionsmitteln abzutöten. Die Übertragung von Mensch zu Mensch, direkt oder via kontaminierte Flächen und Hände, steigt je nach räumlicher Enge, intestinaler Keimzahl, Diarrhögrad/Kontinenz, Pflegeintensität und hygienischen Bedingungen stark an – im Krankenhaus wie in Pflegeeinrichtungen. Es ist leicht vorstellbar, dass abhängig von diesen Bedingungen die Trägerrate unter Krankenhauspatienten durchaus auf etwa 20% ansteigen kann. Möglicherweise spielt auch eine gewisse aerogene Kontamination im Umfeld von symptomatischen Patienten eine Rolle [22]. Screening im Sinne von Umgebungsuntersuchungen (Nachbarpatienten, potenziell kontaminierte Flächen) wird nach wie vor nicht empfohlen außerhalb von speziellen Ausbruchssituationen – die Nachweisraten wären erwartungsgemäß hoch. CDAD-Patienten sind 1–4 Wochen nach Therapie zu etwa 50% sowohl im Stuhl als auch auf der Haut nachweislich wieder mit *C. difficile* kolonisiert [23].

Die Kolonisierung des Darmes und der Haut durch *C. difficile* kann innerhalb von 1–4 Wochen nach CDAD-Therapie wieder bis auf 50% ansteigen.

Die CDAD-Häufigkeit schwankt saisonal mit der Häufigkeit der Influenza und grippeähnlichen Erkrankungen in der kalten Jahreszeit – wohl als Folge der damit

einhergehenden vermehrten Verschreibung von Antibiotika bei Atemwegsinfektionen. Die Häufigkeit in deutschen Akutkliniken beträgt derzeit etwa 6–7 Fälle pro 10 000 Patiententage [24]. Sie ist hier in den letzten Jahren sehr stark angestiegen. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung rechnet man mit einer Inzidenz in der Größenordnung von mindestens 5–10 Fällen pro 100 000 Einwohner und Jahr; höhere Inzidenzen (> 25 pro 100 000 Einwohner und Jahr) wurden aus bestimmten nordamerikanischen Regionen berichtet (beispielsweise North Carolina [25]) und sind auch bei uns sehr wahrscheinlich.

Die neuen IDSA/SHEA-Leitlinien empfehlen eine Erfassung zumindest der nosokomialen CDAD und Berechnung als Fallzahl pro 10 000 Patiententage, nach Möglichkeit ergänzt durch die Erfassung der ambulant erworbenen Fälle, separat für solche mit oder ohne Assoziation mit medizinischer Behandlung (in den letzten 3 Monaten)/Heimunterbringung. Die Surveillance-Definition „nosokomial“ orientiert sich an der 48-h-Regel (Krankenhausaufnahme bis Symptombeginn), wobei die mittlere Inkubationszeit auf 2–3 Tage geschätzt wird, und insofern eine 72-h-Regelung ebenfalls vertretbar wäre.

Die neuen IDSA/SHEA-Leitlinien empfehlen die Erfassung der nosokomialen CDAD und Berechnung als Fallzahl pro 10 000 Patiententage.

Ähnlich wie bei MRSA spielt neben krankenhaushygienischen Bedingungen der Antibiotikagebrauch im Krankenhaus wie auch ambulant eine sehr wichtige Rolle für die Epidemiologie. Besondere Bedeutung haben dabei – wie bei MRSA – die folgenden Antibiotikagruppen:

- Fluorchinolone
- Cephalosporine
- Clindamycin
- Makrolide
- weitere Betalactame, die einen starken Einfluss auf die intestinale Mikroflora haben (Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam, Carbapeneme).

Die Bedeutung von Clindamycin ist dabei lange bekannt, die Bedeutung von Fluorchinolonen dagegen erst seit Kurzem: Sie steht möglicherweise im Zusammenhang mit der Vermarktung neuerer Fluorchinolone mit starker Wirksamkeit auf Anaerobier einerseits, andererseits mit dem Auftreten neuer C.-difficile-Klone mit (hochgradiger) Fluorchinolon-Resistenz [26]. Auch andere Substanzen begünstigen eine CDAD, wenn sie

die intestinale Mikroflora stören. Das im ambulanten Bereich noch viel verwendete Doxycyclin ist im Vergleich dazu mit geringen CDAD-Raten assoziiert.

Der Antibiotikagebrauch im Krankenhaus wie auch ambulant – vor allem der übermäßige Gebrauch von Cephalosporinen und Fluorchinolonen – spielt in der CDAD-Epidemiologie eine wichtige Rolle.

Wie bei MRSA führt die CDAD zu einem Ressourcenmehrerbrauch. Der Krankenhausaufenthalt verlängert sich, es entsteht zusätzlicher Therapiebedarf. Schätzungen gehen von Mehrkosten in Höhe von etwa 7000 Euro pro Fall aus [27].

In Deutschland sind seit Ende des Jahres 2007 schwer verlaufende C.-difficile-Infektionen und das Auftreten von Ribotyp-027-Isolaten gemäß §6 Abs. 1 Nr. 5a IfSG durch den behandelnden Arzt zu melden. Labordiagnostisch bzw. endoskopisch/histologisch gesicherte C.-difficile-Infektionen müssen dazu entweder Ribotyp-027-Nachweis haben oder mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Notwendigkeit einer Wiederaufnahme aufgrund einer rekurrenten Infektion
- Verlegung auf eine Intensivstation (zur Behandlung der CDAD)
- chirurgischer Eingriff (Kolektomie) aufgrund eines Megakolons, einer Darmperforation oder einer therapierefraktären Kolitis
- Tod < 30 Tage nach Diagnosestellung und CDAD als Ursache oder als zum Tode beitragende Erkrankung

Die derart definierten „schweren“ Fälle wurden in den Jahren 2008 und 2009 vergleichsweise häufig aus dem Saarland gemeldet [28] – dem Bundesland mit einer der landesweit höchsten Dichten bei der Antibiotikaanwendung. Repräsentative Untersuchungen und größere Serien mit molekularer Typisierung sind aus Deutschland leider nicht verfügbar. Die englische „Health Protection Agency“ berichtet nicht nur epidemiologische Daten (z. B. Rückgang der gemeldeten Erkrankungszahlen von 4–8 Fällen pro 10 000 Pflgetage Ende 2007 auf zuletzt 2,3–3,3 Fälle pro 10 000 Pflgetage [www.hpa.org.uk/web]). Es werden auch sehr detaillierte molekularepidemiologische Daten berichtet (Tab. 1). Die letzten epidemiologischen Daten aus Deutschland stammen aus dem Jahr 2008 nach Teilnahme von 59 Krankenhäusern (Modul CDAD-KISS des nationalen Referenzzentrums für die Surveillance von nosokomialen Infektionen [www.nrz-hygiene.de]) (Tab. 2).

Tabelle 1

Die 10 häufigsten C.-difficile-Ribotypen in England und ihre Veränderung zwischen 2007 und 2009.

Ribotyp	2007/2008 (n, %)	2008/2009 (n, %)	Änderung (in %)
027	1152 (55%)	1468 (36%)	- 19
106	270 (13%)	517 (13%)	
001	181 (9%)	297 (7%)	- 1
002	57 (3%)	231 (6%)	+ 3
014/020	57 (3%)	218 (5%)	+ 3
015	59 (2%)	215 (5%)	+ 3
078	37 (2%)	144 (4%)	+ 2
005	29 (1%)	118 (3%)	+ 2
023	21 (1%)	109 (3%)	+ 2
026	5 (<1%)	87 (2%)	+ 2

Quelle: Health Protection Agency. www.hpa.org.uk/web. Accessed 20. 5. 2010.

Tabelle 2

CDAD-Inzidenzdichten in deutschen Akutkliniken nach dem KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System für 2008; die Inzidenzdichten sind in nachgewiesene CDAD-Fälle pro 10000 Patiententage angegeben (Mediane).

CDAD-Inzidenzdichte	Gesamt (Interquartilbereich)
Inzidenzdichte insgesamt (alle Nachweise)	0,62 (0,39 – 1,08)
Inzidenzdichte nosokomial erworben (Nachweis > 48 h nach Aufnahme)	0,44 (0,16 – 0,74)
Prävalenz bei Aufnahme (%)	0,28 (0,12 – 0,72)

Quelle: www.nrz-hygiene.de/dwld/RefDaten/CDAD_Referenzdaten_2008.pdf.

Prävention

Maßnahmenbündel mit konsequenter Surveillance sind notwendig [29 – 31]. Eine rationale Antibiotikaverordnungspolitik vor allem im Krankenhaus, aber auch poststationär ist eine der wichtigsten Präventionsmaßnahmen und scheint hier sehr viel stärker wirksam zu sein als bei MRSA. Dabei ist vor allem auf eine limitierte Therapiedauer zu achten. Cephalosporinreduktion und Reduktion des Fluorchinoloverbrauchs (bis zum Verbot) scheinen die vergleichsweise wirksamsten Maßnahmen zu sein. Die Evidenz für die Wirksamkeit von Probiotika zur Prävention ist ungenügend.

Cephalosporinreduktion und Reduktion des Fluorchinoloverbrauchs (bis zum Verbot) scheinen die vergleichsweise wirksamsten Maßnahmen zu sein. Der Ersatz von Breitspektrumcephalosporinen (z. B. Ceftriaxon, Cefotaxim) durch Breitspektrum-penicilline wie Piperacillin/Tazobactam kann die Inzidenz sehr deutlich senken.

Es gibt Berichte, dass die – soweit möglich – konsequente Verordnung von Schmalspektrum- versus Breitspektrum-Betalactamen und die Verkürzung der perioperativen Antibiotikaphylaxe (oft werden hier Cephalosporine eingesetzt) auf die empfohlene Einmalgabe wesentliche begrenzende Effekte auf die klinikweite CDAD-Inzidenz haben. Der Ersatz von Breitspektrum-Cephalosporinen (z. B. Ceftriaxon, Cefotaxim) durch Breitspektrum-Penicilline wie Piperacillin/Tazobactam kann die Inzidenz um bis zu 50% senken. Leider haben wir keine Zahlen dazu, ab welcher Anwendungsdichte von Cephalosporinen oder Fluorchinolonen das Risiko von CDAD exzessiv gesteigert wird.

Krankenhaushygienische Maßnahmen sind notwendig, alleine scheinen sie jedoch oft nicht wirkungsvoll genug zur Minimierung der Transmission von C. difficile. Empfohlen sind nach wie vor:

- strikte Händehygiene (Handschuhe, Händedesinfektion, gründliches Händewaschen)
- Einzelzimmerpflege wann immer möglich
- Desinfektion patientennaher Flächen:
 - Empfehlung in den USA: Verwendung von Natrium-Hypochlorit-Lösung (Chlorbleichlauge)
 - Empfehlung des RKI: Sauerstoff-Abspalter (z. B. basierend auf 1% Peressigsäure)

- Tragen von (unsterilen) Handschuhen und lang-ärmeligen Schutzkitteln mit Bündchen bei direktem Patientenkontakt (ärztliche Untersuchung, Pflegetätigkeit) und Ausziehen unmittelbar danach
- patientenbezogener Einsatz von Pflegeartikeln, Medizinprodukten und diagnostischen Geräten (wie Stethoskop, EKG-Elektroden u. a.) bzw. Wischdesinfektion nach Gebrauch

Die alkoholische Händedesinfektion ist nach wie vor empfohlen, anschließendes Händewaschen ist im Sinne einer Keimzahlreduktion von *C. difficile*-Sporen sinnvoll und sollte nach Dringlichkeit und Möglichkeit in den Arbeitsablauf integriert werden, ohne die anderen krankenhaushygienischen Komponenten in der Pflege und ärztlichen Behandlung zu gefährden.

Probiotika sind nach wie vor als primäre Prophylaxe umstritten [32–35].

Tipp für die Praxis

Nach den europäischen Empfehlungen kann die Einzelzimmerpflege 2 Tage nach Beendigung der Symptomatik aufgehoben werden – ein Kompromiss zwischen Bettenbedarf und der erwarteten mittleren Dauer der Erregerausscheidung.

CDAD-Therapie

Asymptomatisch mit *C. difficile* kolonisierte Personen brauchen keine spezifische antimikrobielle Therapie. In leichten Erkrankungsfällen genügt das Absetzen der (mit-)verursachenden Antibiotika. Ist dies nicht möglich oder handelt es sich um mittelschwere bis schwere Fälle sind Antibiotika indiziert [8, 17, 18, 20, 21, 35].

Bei sehr schweren und mit konservativen Mitteln nicht beherrschbaren Krankheitsverläufen ist die chirurgische Therapie (Kolektomie, subtotale Kolektomie) als „Ultima Ratio“ leider immer noch von Bedeutung [21, 36].

Metronidazol. Als Mittel der Wahl gilt in leichten Fällen, in denen ein Absetzen der (mit-)verursachenden Antibiotika nicht möglich bzw. nicht ausreichend wirksam ist, und in mittelschweren Fällen Metronidazol oral. Als Dosis (bei normalgewichtigen Erwachsenen) hat sich 3 × 400 mg pro Tag bewährt. Die Empfehlungen reichen von 4 × 250 mg bis 3 × 500 mg. Keine Daten gibt es zu höheren Tagesdosen (3 × 750 mg), wie

sie beim Amöbenleberabszess empfohlen werden. Als Therapiedauer genügen in der Regel 10 Tage. In Abhängigkeit des Schweregrades der CDAD lässt sich damit ein Erfolg in 70–90% der Fälle erzielen. Die Erregerelimination aus dem Darm erfolgt im Vergleich zu Vancomycin verzögert. Der Beschwerderückgang dauert einige Tage.

Metronidazol oral ist Mittel der Wahl in leichten Fällen, in denen ein Absetzen der (mit-)verursachenden Antibiotika nicht möglich bzw. nicht ausreichend wirksam ist, sowie in mittelschweren Fällen.

Der Therapieerfolg wird anhand des klinischen Verlaufs beurteilt. Therapieversagen und Rezidive sind nur in Ausnahmefällen mit In-vitro-Resistenz gegenüber Metronidazol assoziiert.

Vancomycin. Bei Patienten mit schweren Erkrankungen, bei Versagen von Metronidazol oder Unverträglichkeit wird Vancomycin oral über 10–14 Tage als Therapie empfohlen [17, 18, 20, 21, 37].

Vancomycin oral als Therapie wird empfohlen bei Patienten mit schweren Erkrankungen, bei Versagen von Metronidazol oder Unverträglichkeit.

Eine Dosierung von 4 × 125 mg pro Tag gilt als ausreichend. Viele Experten verwenden jedoch 3 × 250 mg oder auch 3 × 500 mg pro Tag. Eine noch höhere Dosis von 4 × 500 mg wird in der neuen IDSA/SHEA-Leitlinie bei schwerer CDAD empfohlen.

Tipp für die Praxis

Vancomycin muss oral (bzw. per Sonde oder lokal per Darmrohr oder Darmspülsystem, z. B. 500 mg in jeweils 100–250 ml Kochsalzlösung 3- bis 4-malig pro Tag) verabreicht werden. Es produziert bei intravenöser Verabreichung keine ausreichenden Spiegel in der Kolonmukosa.

Bei Therapieversagen nach den obigen Optionen oder Unverträglichkeiten gibt es noch einige wenige weitere Therapieoptionen:

- Nitazoxanid (oral)
- Rifaximin (oral)
- Tigecyclin (intravenös)
- Fusidinsäure (oral)
- Bacitracin (oral)

Auch andere orale Glykopeptide (statt Vancomycin) und Rifampicin (etwas weniger als Rifaximin) können wirksam sein. Zu all diesen Substanzen gibt es allerdings nur begrenzte Erfahrung und/oder lediglich Ergebnisse aus kleineren Studien bei Patienten mit überwiegend nicht schwerem Verlauf [38–41].

Rezidive

Rezidive sind nicht selten [41]. Interessanterweise scheint Fluorchinolonvorbehandlung auch für Rezidive ein Risikofaktor zu sein [42].

Bei einem ersten Rezidiv kann je nach Schwere durchaus erneut mit der primären Therapie begonnen werden. Bei mehrfachen Rezidiven kann ein Therapieversuch helfen mit initial 4 × 500 mg Vancomycin oral und anschließend langsam (über 6–8 Wochen im 2-Wochenrhythmus) reduzierten Vancomycin-Dosen – am besten in Kombination mit probiotischen Präparaten (z. B. *Sacharomyces boulardii*).

Weitere Therapieoptionen bei Rezidiven sind intravenöses Immunglobulin (IVIG) oder – moderner und spezifischer – monoklonale Antikörper gegen das Toxin A und das nicht resorbierbare Makrocyclin Fidaxomicin [43–46]. Umstritten ist der Toxinbinder Tolevamer [47–49] und die eigentlich nicht neue, sogenannte „allogene Stuhl-Transplantation“ oder „fäkale Bakteriotherapie“, zu der mittlerweile eine kleine Anzahl an

Fallserien aus dem Ausland mit guten Behandlungsergebnissen auch bei Patienten mit mehrfachen Rezidiven existiert [50–53].

Über den Autor

Winfried V. Kern



Prof. Dr. med. Jahrgang 1955. 1976–1983 Studium der Medizin in Bordeaux, Erlangen-Nürnberg und Heidelberg, danach Assistenzarzt in Heidelberg und Ulm (Tropenmedizin, Innere Medizin, klinische Mikrobiologie) sowie Infectious Disease Fellow in Providence (Rhode Island) und San

Francisco (California). 1994–2001 Oberarzt in der Abteilung Infektiologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Ulm. Seit 2002 Professor für Innere Medizin an der Albert-Ludwigs-Universität und Leitender Arzt der Sektion Klinische Infektiologie des Universitätsklinikums Freiburg. Seit 2007 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie.

Korrespondenzadresse

Professor Dr. Winfried V. Kern
Medizinische Universitätsklinik,
Zentrum Infektiologie und Reisemedizin
Hugstetterstr. 55
79106 Freiburg
E-mail: kern@if-freiburg.de

Kernaussagen

- Zahl und Schwere der Infektionen durch *C. difficile* sind weltweit sowohl bei Krankenhaus- als auch bei ambulanten Patienten im Ansteigen begriffen. Es gibt zahlreiche Ribotypen, deren Häufigkeit sich ändert.
- Diagnostik der Wahl ist der Nachweis von Toxin A/B mittels ELISA plus – im negativen Fall – die Stuhlkultur mit Toxin-Nachweis im Kulturüberstand. Es sollten nur durchfällige Stühle untersucht werden. Wiederholungsuntersuchungen und Umgebungsuntersuchungen sollten unterbleiben.
- Die Kolonisierung des Darmes und der Haut durch *C. difficile* kann innerhalb von 1–4 Wochen nach CDAD-Therapie wieder bis auf 50% ansteigen.
- Die Erfassung der nosokomialen CDAD und Berechnung als Fallzahl pro 10 000 Patiententage werden empfohlen.
- Der Antibiotikagebrauch im Krankenhaus wie auch ambulant – vor allem der übermäßige Gebrauch von Cephalosporinen und Fluorchinolonen – spielt in der CDAD-Epidemiologie eine wichtige Rolle. Eine rationale Antibiotikaverordnungspolitik vor allem im Krankenhaus, aber auch im poststationären Setting ist eine der wichtigsten Präventionsmaßnahmen und scheint sehr viel stärker wirksam zu sein als bei MRSA. Cephalosporinreduktion und Reduktion des Fluorchinolonverbrauchs (bis zum Verbot) scheinen die vergleichsweise wirksamsten Maßnahmen zu sein.
- Nicht die alkoholische Händedesinfektion, sondern das Händewaschen mit Wasser und Seife ist im Sinne einer Keimzahlreduktion von *C. difficile* und *C. difficile*-Sporen wirksam und notwendig.
- Als Therapie der Wahl im Erkrankungsfall gilt in leichten Fällen, in denen ein Absetzen der (mit)verursachenden Antibiotika nicht möglich bzw. nicht ausreichend wirksam ist, und in mittelschweren Fällen Metronidazol oral. Therapieversagen und Rezidive sind in der Regel nicht durch In-vitro-Resistenz gegenüber Metronidazol assoziiert. Bei Patienten mit schweren Erkrankungen, bei Versagen von Metronidazol oder Unverträglichkeit wird nach wie vor Vancomycin oral als Therapie empfohlen.

Literatur

- 1 Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* 1935; 49: 390–402
- 2 Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978; 298: 531–534
- 3 Chang VT, Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 717–722
- 4 Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 653–659
- 5 Pépin J, Saheb N, Coulombe MA 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: 1254–1260
- 6 Raveh D, Rabinowitz B, Breuer GS et al. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive nosocomial diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 231–237
- 7 Dial S, Kezouh A, Dascal A et al. Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of *Clostridium difficile* infection. *Can Med Assoc J* 2008; 178: 767–772
- 8 Bauer MP, van Dissel JT, Kuijper EJ. *Clostridium difficile*: controversies and approaches to management. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 517–524
- 9 Blondeau JM. What have we learned about antimicrobial use and the risks for *Clostridium difficile*-associated diarrhea? *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 238–242
- 10 Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2009; 58: 403–410
- 11 Miller M, Gravel D, Mulvey M et al. Healthcare-associated *Clostridium difficile* infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 194–201
- 12 Reichardt C, Chaberny IF, Kola A et al. Dramatischer Anstieg von *Clostridium-difficile*-assoziiierter Diarrhö in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 223–228
- 13 Robert-Koch-Institut. *Clostridium difficile*: Zum Stand der Meldungen schwer verlaufender Infektionen in Deutschland. *Epidemiol Bull* 2008: 117–119
- 14 Robert-Koch-Institut. *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö: Zunehmende Inzidenz in Deutschland. *Epidemiol Bull* 2008: 119
- 15 Burckhardt F, Friedrich A, Beier D, Eckmanns T. *Clostridium difficile* surveillance trends, Saxony, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 691–692
- 16 Borgmann S, Kist M, Jakobiak T et al. Increased number of *Clostridium difficile* infections and prevalence of *Clostridium difficile* PCR ribotype 001 in southern Germany. *Euro Surveill* 2008; 13: 19057
- 17 Cohen SH, Gerding DN, Johnson S et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 431–455
- 18 Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1067–1079
- 19 Sharp SE, Ruden LO, Pohl JC et al. Evaluation of the C.DIFF Quik Chek Complete assay, a new GDH & A/B toxin combination lateral flow assay for use in the rapid, simple diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *J Clin Microbiol* 2010; Apr 7 [Epub ahead of print]:
- 20 Schneider T, Eckmanns T, Ignatius R et al. *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö: Ein zunehmendes klinisches Problem durch neue hochvirulente Erreger. *Dtsch Ärztebl* 2007; 104: A1588–A1594
- 21 Grünewald T, Kist M, Mutters R et al. *Clostridium difficile*. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 699–703
- 22 Best EL, Fawley WN, Parnell P, Wilcox MH. The potential for airborne dispersal of *Clostridium difficile* from symptomatic patients. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1450–1457
- 23 Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM et al. Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 21–27
- 24 Gastmeier P, Weitzel-Kage D, Behnke M, Eckmanns T. Surveillance of *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhöe with the German nosocomial infection surveillance system KISS (CDAD-KISS). *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: S19–S23
- 25 Kutty PK, Woods CW, Sena AC et al. Risk factors for and estimated incidence of community-associated *Clostridium difficile* infection, North Carolina, USA. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 197–204
- 26 Taori SK, Hall V, Poxton IR. Changes in antibiotic susceptibility and ribotypes in *Clostridium difficile* isolates from southern Scotland, 1979–2004. *J Med Microbiol* 2010; 59: 338–344
- 27 Ghantaji SS, Sail K, Lairson DR et al. Economic healthcare costs of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Hosp Infect* 2010; 74: 309–318
- 28 Robert-Koch-Institut. *Clostridium-difficile*-Infektionen: Übermittlungen gemäß IfSG von 01/2008 bis 12/2009. *Epidemiol Bull* 2010: 87–89
- 29 Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 2–20
- 30 Abbett SK, Yokoe DS, Lipsitz SR et al. Proposed checklist of hospital interventions to decrease the incidence of healthcare-associated *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 1062–1069
- 31 Price J, Cheek E, Lippett S et al. Impact of an intervention to control *Clostridium difficile* infection on hospital and community onset disease; an interrupted time series analysis. *Clin Microbiol Infect* 2009; Oct 14 [Epub ahead of print]:
- 32 Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD004611:
- 33 Miller M. The fascination of probiotics for *Clostridium difficile* infection: Lack of evidence for prophylactic or therapeutic efficacy. *Anaerobe* 2009; 15: 281–284
- 34 Tung JM, Dolovich LR, Lee CH. Prevention of *Clostridium difficile* infection with *Saccharomyces boulardii*: a systematic review. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 817–821

- 35 Janka J, O'Grady NP. Clostridium difficile infection: current perspectives. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 149–153
- 36 Gash K, Brown E, Pullyblank A. Emergency subtotal colectomy for fulminant Clostridium difficile colitis – is a surgical solution considered for all patients? *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92: 56–60
- 37 Wilson V, Cheek L, Satta G et al. Predictors of death after Clostridium difficile infection: a report on 128 strain-typed cases from a teaching hospital in the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2010; May 7 [Epub ahead of print]:
- 38 Musher DM, Logan N, Bressler AM et al. Nitazoxanide versus vancomycin in Clostridium difficile infection: a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e41–e46
- 39 Johnson S, Schriever C, Patel U et al. Rifaximin Redux: Treatment of recurrent Clostridium difficile infections with rifaximin immediately post-vancomycin treatment. *Anaerobe* 2009; 15: 290–291
- 40 Hershers BL, Vlamincx B, Burkhardt O et al. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1732–1735
- 41 Johnson S. Recurrent Clostridium difficile infection: A review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2009; 58: 403–410
- 42 Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson JE et al. Clinical predictors and risk factors for relapsing Clostridium difficile infection. *Am J Med Sci* 2010; 339: 350–355
- 43 Juang P, Skledar SJ, Zgheib NJ et al. Clinical outcomes of intravenous immune globulin in severe Clostridium difficile-associated diarrhea. *Am J Infect Control* 2007; 38: 131–137
- 44 Lowy I, Molrine DC, Leav BA et al. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. *N Engl J Med* 2010; 362: 197–205
- 45 Louie T, Miller M, Donskey C et al. Clinical outcomes, safety, and pharmacokinetics of OPT-80 in a phase 2 trial with patients with Clostridium difficile infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 223–228
- 46 Miller M. Fidaxomicin (OPT-80) for the treatment of Clostridium difficile infection. *Expert Opin Pharmacother* 2010; May 6 [Epub ahead of print]:
- 47 Louie TJ, Peppe J, Watt CK et al. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe Clostridium difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 411–420
- 48 Weiss K. Toxin-binding treatment for Clostridium difficile: a review including reports of studies with tolevamer. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 4–7
- 49 Baines SD, Freeman J, Wilcox MH. Tolevamer is not efficacious in the neutralization of cytotoxin in a human gut model of Clostridium difficile infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2202–2204
- 50 Bakken JS. Faecal bacteriotherapy for recurrent Clostridium difficile infection. *Anaerobe* 2009; 15: 285–289
- 51 van Nood E, Speelman P, Kuijper EJ, Keller JJ. Struggling with recurrent Clostridium difficile infections: is donor faeces the solution? *Euro Surveill* 2009; 14: 19316
- 52 Macconnachie AA, Fox R, Kennedy DR, Seaton RA. Faecal transplant for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea: a UK case series. *QJM* 2009; 102: 781–784
- 53 Hellems R, Naegels S, Holvoet J. Fecal transplantation for recurrent Clostridium difficile colitis, an underused treatment modality. *Acta Gastroenterol Belg* 2009; 72: 269–270

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1

Welche Antwort ist richtig?
Clostridium difficile ist ein ...

- A anaerober gram-negativer Sporenbildner.
- B aerober gram-negativer Sporenbildner.
- C aerober gram-positiver Sporenbildner.
- D anaerober gram-positiver Sporenbildner.
- E aerobes verzweigtes gram-positives Stäbchen.

2

Welche Antwort zu Clostridium difficile ist richtig?

- A Es ist ein gram-positives Stäbchen, das – ähnlich wie Salmonella – primär eine Zoonose darstellt und über kontaminierte Nahrungsmittel übertragen wird.
- B Es ist normalerweise nur mäßig empfindlich oder resistent auf Fluorchinolone.
- C C. difficile bildet Sporen aus, die sich nur mit hochkonzentrierten alkoholischen Händedesinfektionsmitteln abtöten lassen.
- D Es verändert die Darmflora nachhaltig, sodass eine osmotische Diarrhö nicht zu vermeiden ist.
- E C. difficile bildet antibiotikaresistente Sporen aus, die sich mit Toxin-A/B-ELISA nachweisen lassen.

3

Wie hoch ist die Häufigkeit der CDAD in deutschen Akutkrankenhäusern mindestens?

- A 1 Fall pro 1000 Patientenaufnahmen
- B 10 Fälle pro 1000 Patientenaufnahmen
- C 6–7 Fälle pro 10 000 Pflage tage
- D 60–70 Fälle pro 10 000 Pflage tage
- E 50% aller Diarrhö-Episoden

4

Wodurch ist die CDAD klinisch charakterisiert?

- A wässrige Diarrhö im Sinne einer Enteritis
- B schwerste Kolitis mit Tenesmen und blutigen Stühlen
- C Gastritis mit häufigem Erbrechen
- D Diarrhö, die mild bis schwer und lebensbedrohlich verlaufen kann
- E starke Bauchschmerzen

5

Welche Antwort trifft zu?
Die CDAD ...

- A ist in schweren Fällen am besten mit Metronidazol, ggf. in Kombination mit Vancomycin i.v. behandelbar.
- B ist in Deutschland aufgrund der intensiven Anwendung von Vancomycin im Krankenhaus eher rückläufig.
- C wird mit 3 Stuhluntersuchungen mittels Toxin-A/B-ELISA hochsensitiv und spezifisch erfasst.
- D ist unangenehm, aber nicht tödlich.
- E ist für schwere Fälle in Deutschland meldepflichtig.

CME-Fragen

Was gibt es Neues in den neuen Leitlinien zur Clostridium difficile-Infektion?

6

Was ist bezüglich der Häufigkeit der CDAD zu beachten?

- A Sie tritt poststationär so gut wie nie auf; Präventionsbemühungen sind in erster Linie im Krankenhaus anzustrengen.
- B Es gibt keine asymptomatischen Träger.
- C Alters- und Pflegeheime können intensiv betroffen sein.
- D Sie tritt besonders häufig nach Doxycyclin-Behandlung auf.
- E In der Regel überschreitet die Inzidenz etwa 5 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr nicht.

7

Welche Antwort ist richtig? CDAD-Prävention...

- A ist bei konsequenter Krankenhaushygiene hocheffektiv.
- B gelingt relativ gut bei konsequenter Behandlung aller Erkrankten mit Metronidazol und Probiotika.
- C ist oft abhängig von zusätzlichen Änderungen in den vorherrschenden Antibiotika-Strategien eines Krankenhauses, einer Krankenhausabteilung oder eines Alters- und Pflegeheimes.
- D ist bei einer Zielvorgabe von < 5 Fällen pro 10 000 Patiententage unrealistisch.
- E ist mit täglichen Joghurtgaben sehr erfolgreich.

8

Welche Antwort bezüglich der Therapie der CDAD trifft zu?

- A Sie ist in leichten Fällen durch Absetzen des verursachenden Antibiotikums möglich.
- B Sie erfolgt mit 4 × 500 mg Vancomycin p. o. als Mittel der Wahl.
- C Sie muss im Sinne einer Erfolgskontrolle durch wiederholte Stuhluntersuchungen kontrolliert werden.
- D Sie sollte bei Ileus-Symptomatik mit parenteralem Vancomycin durchgeführt werden.
- E Sie sollte bei einem Rezidiv mit anderen Substanzen als Metronidazol oder Vancomycin durchgeführt werden.

9

Was sind Risikofaktoren für die CDAD?

- A Vorbehandlung mit Doxycyclin oder Tigecyclin
- B Behandlung mit β -Blockern
- C hohes Alter
- D Säuglingsalter
- E Pflege auf einer Isolierstation

10

Was sind *keine* Reserve-medikamente bei CDAD?

- A Synercid
- B monoklonale Antikörper gegen C.-difficile-Toxine
- C Rifaximin
- D Nitazoxanid
- E Fidaxomicin