

- Patienten sollen eine eigene Toilette benutzen.
- Bei direktem Kontakt mit dem Patienten oder der patientennahen Umgebung sollen Schutzkittel und Handschuhe getragen werden.
- Geräte wie Stethoskop, RR-Manschette etc. sollen patientenbezogen eingesetzt werden.
- Patienten sollten bis 48 Stunden nach Sistieren der klinischen Symptomatik kontaktisoliert werden.
- Behandlung der CDI und ihrer Komplikationen auf einer Intensivstation
- Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs, z. B. einer Kolektomie, aufgrund eines Megakolons, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis
- Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnosestellung mit CDI als direkte Todesursache oder zum Tode beitragende Erkrankung

Hinweise zur Meldepflicht

Es besteht eine namentliche Meldepflicht durch den Arzt nach § 6 Abs. 1 IfSG in folgenden Fällen:

- Stationäre Behandlung einer ambulant erworbenen CDI

Ferner besteht eine nicht namentliche Meldepflicht durch den Arzt bei gehäuftem Auftreten nosokomialer Infektionen nach § 6 Abs. 3 IfSG, d. h. bei mehr als 2 betroffenen Patienten im örtlichen und zeitlichen Zusammenhang.

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

Probenmaterial	Stuhlprobe				
Probentransport	Kurierdienst				
Methode	ELISA, PCR				
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
Clostridioides-difficile-GDH-Antigen & Toxin-A/B	32701	€ 23,80	4525	€ 14,57	€ 16,76
Clostridioides-difficile-Toxin-A/B-DNA	32702	€ 19,90	4870+4783+4785	€ 99,09	€ 113,95

Autor:
Fachbereich Infektiologie, Dr. Tim Hagedorn

Literatur:

1. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS): S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen. AWMF-Registernummer: 02-024, 2023.
2. Bundesministerium der Justiz: Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG), § 6 Meldepflichtige Krankheiten.
https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_6.html, Stand: 12.01.2024.

Stand: Mai/2024

Ihr Ansprechpartner:
Dr. med. Ana-Gabriela Sitaru
Fachbereich Mikrobiologie
E-Mail: g.sitaru@mvz-clotten.de
Telefon: +49 761 31905-303

Clostridioides-difficile-Infektion

Erreger

Clostridioides difficile ist ein sporenbildendes anaerobes Bakterium, das in der Lage ist, Toxine (A und B) zu produzieren. Etwa 2–5 % aller gesunden Erwachsenen sind asymptomatisch im Gastrointestinaltrakt mit *C. difficile* besiedelt. Kleinkinder, ältere Menschen und Krankenhauspatienten sind deutlich häufiger kolonisiert (20 % bis zu 70 %). Kommt es zu Störungen in der Zusammensetzung der Darmflora, beispielsweise durch Antibiotika- und/oder Zytostatikatherapie, kann dies eine Vermehrung von *C. difficile* und eine erhöhte Toxinproduktion zur Folge haben. Aufgrund seiner Fähigkeit Sporen zu bilden ist *C. difficile* sehr resistent gegenüber Umwelteinflüssen – unter anderem gegen Desinfektionsmittel.

Epidemiologie

C. difficile ist einer der häufigsten Durchfallerreger sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich, neben endogenen kommt es dabei auch zu exogenen Infektionen. In Gesundheitseinrichtungen sind vielfach nosokomiale Übertragungen und Ausbrüche beschrieben, welche u. a. durch die Fähigkeit von *C. difficile* bedingt sind, umweltresistente Sporen zu bilden. Die Verbreitung geschieht fäkal-oral durch Schmierinfektion über kontaminierte Hände, Gegenstände, wie z. B. Rektalthermometer, Blutdruckmanschetten und Flächen.

Infektionen und insbesondere auch schwere Infektionen mit *C. difficile* nehmen, wie auch deren Letalität, weltweit zu. Als verantwortlich dafür wird die zunehmende Verbreitung hypervirulenter Stämme gesehen, wie der Ribotyp 027 (NAP 1/2, Toxintyp III) mit er-

höhter Toxinproduktion und Fluorchinolonresistenz, welcher sich seit 2007 auch in Deutschland verbreitet. Aufgrund von Mutationen produziert der Stamm eine bis zu 23-fache Toxinmenge der bisher bekannten Toxine A und B sowie ein weiteres, das sogenannte binäre Toxin. Die Folge ist eine höhere Komplikationsrate bis hin zum Tod der Patienten. Neben dem Stamm Ribotyp 027 können jedoch auch andere *C.-difficile*-Stämme klinisch schwerwiegende Infektionen verursachen.

Klinik

C.-difficile-Infektionen (CDI) sind toxinvermittelte Erkrankungen. Ausschließlich toxigene Stämme, d. h. Stämme, die Gene für Toxine haben, sind in der Lage, eine Erkrankung auszulösen. Das klinische Bild reicht von asymptomatischen Verläufen über leichte wässrige Durchfälle bis hin zu faulig riechenden, schweren Diarrhöen, von blutiger Kolitis, pseudomembranöser Enterokolitis bis zum toxischen Megakolon und zur Kolonperforation. Die schweren Verlaufsformen sind mit einer hohen Mortalität von bis zu 20 % assoziiert.

Die Entstehung einer CDI wird durch eine Antibiotikatherapie begünstigt, wobei eine unterschiedliche Gewichtung des Risikos je nach verwendetem Antibiotikum vorliegt. Insbesondere Zweit- und Drittgenerations-Cephalosporine, Carbapeneme, Clindamycin, Chinolone und Amoxicillin/Clavulansäure sind mit einem hohen Risiko verbunden. Erstgenerations-Cephalosporine und Makrolide besitzen ein geringeres Risiko. Das größte Risiko zu erkranken besteht bis 4 Wochen nach einer Antibiotikatherapie.

Das Wichtigste auf einen Blick

- *C. difficile* wird durch dessen Oberflächenantigen Glutamat-Dehydrogenase (GDH; Immunoassay) und Toxine (A, B; Immunoassay oder PCR) nachgewiesen.
- Gesunde Erwachsene sind in 2 bis 5 % mit *C. difficile* asymptomatisch besiedelt.
- *C.-difficile*-Infektionen (CDI) zeigen ein breites klinisches Spektrum von Asymptomatik bis zu schwerer, komplizierter Symptomatik mit einer Mortalität von 20 %.
- Eine Antibiotikatherapie führt zur Schädigung der Darmflora, gegebenenfalls zur *C.-difficile*-Vermehrung.
- CDI-Rezidive sind häufig, insbesondere bei Risikofaktoren.
- Bei hoher Rezidivwahrscheinlichkeit wird die altbekannte Therapie mit Vancomycin durch Fidaxomicin und Bezlotoxumab ersetzt.
- Mit Metronidazol soll nur noch in Ausnahmefällen therapiert werden.
- Hygienemaßnahmen sind bis 48 Stunden nach Sistieren der klinischen Symptomatik notwendig.
- Bestimmte Fallkonstellationen unterliegen einer Meldepflicht nach § 6 IfSG durch den behandelnden Arzt.

Klassifikationen und Risikofaktoren

Schwerer Verlauf

Eine CDI wird als schwer klassifiziert, wenn eines der folgenden Kriterien vorliegt:

- Fieber > 38,5 °C
- Leukozytose mit Werten > 15 x 10⁹/l
- Anstieg des Serumkreatinins auf > 50 % des Ausgangswertes

Komplizierter und fulminanter Verlauf

Die komplizierte bzw. fulminante CDI wird gekennzeichnet durch das Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Hypotension (systolischer Blutdruck < 100 mmHg)
- Septischer Schock
- Erhöhtes Serumlaktat (≥ 20 mg/dl bzw. ≥ 2,2 mmol/l)
- Ileus
- Toxisches Megakolon
- Perforation
- Fulminante Krankheitsdynamik

Risikofaktoren für einen schweren Verlauf

Die Risikofaktoren für die Vorhersage einer schweren CDI sind:

- Alter > 65 Jahre
- Signifikante Komorbidität(en) wie z. B. Niereninsuffizienz, Immunsuppression
- Möglicherweise vorangegangene Hospitalisierung, Aufenthalt auf Intensivstation und Vorliegen eines binären Toxins

Rezidiv

Das Rezidiv einer CDI ist definiert als die erneute klinische Diagnose einer CDI nach Sistieren der Symptome der vorhergehenden Episode. Klinisch ist keine Unterscheidung zwischen Neuinfektion oder Reaktivierung möglich. Ein ausschließlicher erneuter *C.-difficile*-Nachweis in Immunoassay oder PCR bei fehlender Symptomatik ist ohne Relevanz.

Risikofaktoren für ein Rezidiv

Die Risikofaktoren für eine rezidivierende CDI sind:

- Alter > 65 Jahre
- Vorhergehende Hospitalisierung
- Vorhergehendes Rezidiv (< 3 Monate)
- Nosokomial erworbene CDI
- PPI-Verschreibung während oder im Anschluss an CDI-Episode

Labordiagnostik

Grundlage der mehrstufigen Diagnostik ist ein sensitiver Screeningtest, an den sich ein Bestätigungstest für die toxische Infektion anschließen muss. Der Nachweis des *C.-difficile*-Antigens Glutamat-Dehydrogenase (GDH) mittels Immunoassay hat einen hohen negativen prädiktiven Wert und eignet sich daher sehr gut als Screeningtest. Da GDH aber sowohl bei toxischen als auch bei nicht toxischen Stämmen nachgewiesen wird, ist ein sich anschließender Toxin-Nachweis

erforderlich. Üblicherweise wird dazu ein Toxin-A/B-Immunoassay für *C. difficile* verwendet. Alternativ kann auch eine PCR zum Nachweis des Toxin-Gens als Bestätigungstest eingesetzt werden.

Zusätzlich kann bei schwerwiegenden Krankheitsbildern, Therapieversagen und bei Verdacht auf nosokomiale Häufung die Anzucht versucht werden, um weitergehende Untersuchungen zum Nachweis des Ribo- und Toxinotyps durchzuführen.

Präanalytik

Die Stuhlproben sind bis zur Abholung bei 4 °C (nicht tiefgefroren!) zu lagern. Es sollten nur Stuhlproben von Patienten untersucht werden, die die Kriterien einer Diarrhö erfüllen.

Therapie

Asymptomatische Patienten mit dem Nachweis eines toxinbildenden Stammes müssen nicht behandelt werden. Bei symptomatischen Patienten ist eine vorbestehende Antibiotikatherapie, wenn möglich, abzusetzen. Der Einsatz von Motilitätshemmern ist aufgrund einer Assoziation zum toxischen Megakolon kontraindiziert. Auf Opiate sowie Protonenpumpeninhibitoren sollte möglichst verzichtet werden.

Eine sorgfältige Einschätzung des Rezidivrisikos des Patienten hat Einfluss auf die therapeutische Entscheidung. Nur bei Patienten ohne Risikofaktoren, mit leichtem Krankheitsbild und unter engmaschiger klinischer Überwachung kann auf eine CDI-spezifische Therapie verzichtet werden. Die weiteren aktuellen Therapieempfehlungen sind in Tab. 1 dargestellt.

Prophylaxe

Empfehlungen für den prophylaktischen Einsatz von Probiotika oder *C.-difficile*-spezifischen Antibiotika können nach aktueller Datenlage nicht grundsätzlich gemacht werden. Ggf. ist eine CDI-Prophylaxe mit Vancomycin (z. B. 1 x 125 mg/d) während einer systemischen Antibiotikatherapie nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung nur für sorgfältig ausgewählte Patienten mit einem hohen Risiko für ein (wiederholtes) Rezidiv möglich (cave: Risiko einer VRE-Selektion und längerfristiger Mikrobiomveränderungen).

Hygienemaßnahmen

Bei Verdacht auf oder bestätigter CDI sollen folgende über die Standardhygiene hinausgehenden Maßnahmen ergriffen werden:

- Patienten sollen im Einzelzimmer (mit eigener Nasszelle) untergebracht werden; bei Ausbrüchen ggf. Kohortenisolierung.
- Wenn eine Einzelunterbringung nicht möglich ist, kann auch eine Unterbringung im Mehrbettzimmer erfolgen; Voraussetzung ist jedoch, dass die Hygienemaßnahmen adäquat eingehalten werden: strikte Händedesinfektion (idealerweise zusätzlich Waschen der Hände mit Seife), Kittel- und Handschuhpflege.

	Primärtherapie	Schwerer und/oder komplizierter/fulminanter Verlauf	Rezidivtherapie
Falls möglich: Absetzen von Antibiotikatherapie, Motilitätshemmer inklusive Opiate, Protonenpumpenhemmer			
„Soll“- und „Sollte“-Empfehlungen	Ohne erhöhtes Rezidivrisiko: Vancomycin 4 x 125 mg p. o. für 10 Tage Mit erhöhtem Rezidivrisiko: Fidaxomicin-Standard-Schema 2 x 200 mg p. o. für 10 Tage oder Fidaxomicin-Ausschleich-Schema Tag 1 – 5: 2 x 200 mg p. o. Tag 7 – 25: 1 x 200 mg p. o. alle 2 Tage	Primärtherapie, zusätzlich notfallmäßige chirurgische Vorstellung Bei Patienten mit signifikanter Kolondilatation (> 6 cm) und/oder (Sub-)Ileus sollte eine enterale Therapie via Sonde mit Fidaxomicin oder Vancomycin (anterograd per Magen-/Duodenalsonde oder retrograd per Kolonson- de) durchgeführt werden.	Nach initialer Therapie mit Vancomycin oder Metronidazol: Fidaxomicin-Standard-Schema 2 x 200 mg p. o. für 10 Tage oder Fidaxomicin-Ausschleich-Schema Tag 1 – 5: 2 x 200 mg p. o. Tag 7 – 25: 1 x 200 mg p. o. alle 2 Tage Nach initialer Therapie mit Fidaxomicin: Fidaxomicin-Standard-Schema (s. o.) ggf. + Bezlotoxumab 1 x 10 mg/kg i. v. für 1 Tag oder Fidaxomicin-Ausschleich-Schema (s. o.) ggf. + Bezlotoxumab 1 x 10 mg/kg i. v. Multiple Rezidive: Fäkaler Mikrobiotatransfer (FMT) im Anschluss an: Fidaxomicin-Standard-Schema (s. o.) oder Fidaxomicin-Ausschleich-Schema (s. o.)
	Alternative oder zusätzliche „Kann“-Empfehlungen Bei fehlenden Risikofaktoren für einen schweren Verlauf und guter Compliance: Metronidazol 3 x 400 – 500 mg p. o. für 10 Tage Erhöhtes Rezidivrisiko: Fidaxomicin-Standard-Schema (s. o.) + Bezlotoxumab 1 x 10 mg/kg i. v. oder Fidaxomicin-Ausschleich-Schema (s. o.) + Bezlotoxumab 1 x 10 mg/kg i. v. für 1 Tag Keine enterale Therapie möglich: Metronidazol 3 x 500 mg i. v. oder Tigecyclin 2 x 50 mg i. v. (Startdosis 100 mg i. v.)		Vancomycin-Ausschleich-Schema: 4 x 125 mg p. o. für 10 – 14 Tage 2 x 125 mg p. o. für 7 Tage 1 x 125 mg p. o. für 7 Tage 1 x 125 mg p. o. jeden 2. – 3. Tag für 2 – 8 Wochen ggf. + Bezlotoxumab 1 x 10 mg/kg i. v. für 1 Tag

Tabelle 1: Zusammenfassung der Empfehlungen zur Behandlung der CDI (1).

Bemerkung: Bei schwerem oder kompliziertem Verlauf sowie Auftreten von multiplen Rezidiven ist die Beratung durch einen Mikrobiologen oder Infektiologen zur Klärung weiterer individueller Therapieoptionen sinnvoll.