

Clostridium difficile-

Drei Monate nach dem Absetzen einer antibiotischen Therapie ist das Risiko für eine Clostridium difficile-Infektion noch immer um den Faktor 3 erhöht. Rund ein Viertel aller Clostridium difficile-Infektionen wird darüber hinaus nicht diagnostiziert. Besonders Cephalosporine der dritten Generation sowie Fluorchinolone stellen ein Risiko für die Entwicklung von Clostridium difficile-Infektionen dar. **Von Franz Allerberger et al.***

Aktuelle Entwicklungen

Die Clostridium difficile-Infektion (CDI) ist eine Hauptursache für Antibiotika-assoziierte Diarrhoe - sowohl in Gesundheitseinrichtungen der stationären Versorgung als auch im niedergelassenen Bereich. Patienten haben unter Antibiotikatherapie und im ersten Monat nach Absetzen einer Antibiotikatherapie ein sieben- bis zehnfach erhöhtes Risiko für CDI. Noch drei Monate nach dem Absetzen einer antibiotischen Therapie ist das CDI-Risiko um den Faktor 3 erhöht. Clostridium difficile-Infektionen

finden sich in Krankenhäusern bereits zwei- bis viermal häufiger als Infektionen mit Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA). Europaweite Surveillance-Daten zeigen außerdem, dass derzeit circa 25 Prozent der auftretenden Clostridium difficile-Infektionen nicht diagnostiziert werden.

Clostridium difficile-Infektionen finden sich zunehmend auch im niedergelassenen Bereich. Studien weisen 20 bis 30 Fälle von ambulant-erworbenen Infektionen pro 100.000 Einwohner pro Jahr aus.

Clostridium difficile-Infektionen sind eng mit dem Einsatz von Antibiotika assoziiert. Eine Verringerung des Antibiotikaverbrauchs bewirkt eine Reduzierung der Inzidenz an diesen Infektionen. Die US-amerikanischen Centers for Disease Control (CDC) stufen Infektionen mit Clostridium difficile als die derzeit wichtigste Resistenz-Bedrohung ein, noch vor Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae und vor Infektionen mit Antibiotika-resistenten Neisseria gonorrhoeae.

Clostridium difficile zeigt gegenüber Gyrasehemmern, Cephalosporinen sowie Makroliden hohe Resistenzraten. Im Ausland wurden außerdem bereits Clostridium difficile-Stämme mit Metronidazol-Resistenz beschrieben, was als Besorgnis erregend zu werten ist.

Etwa zwei Drittel der nosokomialen Clostridium difficile-Fälle lassen sich auf symptomatische Ausscheider zurückführen. Bis zu 36 Prozent aller im Krankenhaus akquirierten Fälle werden auf asymptomatische Träger zurückgeführt, was die Wertigkeit von Händewaschen und von sporozider Flächendesinfektion in ein neues Licht rückt.

Infektion

Einleitung

Clostridium difficile ist ein anaerobes sporenbildendes Stäbchenbakterium, das in den späten 1970er Jahren als Erreger von Durchfallerkrankungen (meist nach Antibiotika-Verabreichung) erkannt wurde (Abb. 1). Die Sporen werden mit dem Stuhl ausgeschieden, sind sehr umweltresistent und können in Krankenhäusern und Altenheimen gehäuft auftreten und verbreitet werden. Personen können sich durch orale Aufnahme der Sporen infizieren. Seit 2002 wurde zunächst aus Nordamerika, später aus verschiedenen europäischen Ländern von größeren nosokomialen *C. difficile*-Ausbrüchen und einer zunehmenden Morbidität und Mortalität berichtet. Diese wurden mit der Verbreitung eines bestimmten hypervirulenten *C. difficile*-Ribotyp-027-Stammes (Pulsfeldgelelektrophorese Typ NAP1, Toxintyp III) assoziiert, der in Österreich erstmalig im Jahr 2008 als autochthone Erreger nachgewiesen wurde. Im Jahr 2012 fand sich der Ribotyp 027 bereits als der häufigste Ribotyp, wenngleich sein Vorkommen bislang im Wesentlichen auf Wien, Niederösterreich und das Burgenland beschränkt blieb; österreichische Daten zeigen im Vergleich mit anderen Ribotypen keine erhöhte Mortalität von 027. Das Robert Koch-Institut publizierte in der Juni 2013-Ausgabe der Fachzeitschrift *Epidemiologisches Bulletin* die Feststellung: „Die große Anzahl an schweren Verläufen macht deutlich, dass *Clostridium-difficile*-Infektionen in Deutschland ein sehr ernst zu nehmendes Problem darstellen.“ Diese Aussage hat auch für Österreich Gültigkeit: Laut ICD10-Daten wurden in Österreich im Jahr 2012 insgesamt 2.365 Fälle von Enterokolitiden durch *C. difficile* stationär behandelt; 214 Personen starben daran. Rechnet man die im Rahmen der routinemäßigen Infektionsüberwachung im Rahmen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) an neun österreichischen Kran-

kenanstalten erhobene Inzidenzdichte von *Clostridium difficile*-Infektionen auf ganz Österreich um, so wäre jährlich mit 7.472 nosokomialen CDI-Fällen zu rechnen.

Seit *C. difficile* im Jahr 1935 bei Untersuchungen der Zusammensetzung der normalen Darmflora von gesunden Neugeborenen identifiziert wurde, ist die asymptomatische Darmkolonisation in dieser Altersgruppe bekannt. Der Mangel an *C. difficile*-Toxin A-Rezeptoren an den unreifen Enterozyten von Neugeborenen und Kleinkindern sowie eine immunologische Antwort mit Immunglobulin G-Antitoxin werden als mögliche Mechanismen für die Toleranz von *C. difficile* als Kommensale im kleinkindlichen Darm diskutiert. Der Erwerb einer *C. difficile*-Kolonisation findet bereits unmittelbar nach der Geburt beziehungsweise bis zum sechsten Lebensmonat statt. Die Kolonisationshäufigkeit nimmt altersabhängig von bis zu 100 Prozent in den ersten zwölf Lebensmonaten auf 45 Prozent bei Zweijährigen ab. Null bis drei Prozent der gesunden Erwachsenen, aber bis zu 20 Prozent der hospitalisierten Patienten sind mit *C. difficile* kolonisiert. Studien bei gesundem Krankenhauspersonal haben wiederholt die Abwesenheit von Keimträgern dokumentiert, was als Folge von Kolonisationsresistenz des normalen intestinalen Mikrobioms (Darmflora) interpretiert wird.

Neben dem seit der Jahrhundertwende zu beobachtenden Anstieg der Häufigkeit nosokomialer Erkrankungen (Abb. 2) wird über ein vermehrtes Auftreten ambulant erworbener CDI berichtet. Zehn bis 27 Prozent der Infektionen sind ambulant erworben (community-acquired; Community-assoziiert). Eine Infektion wird als Community-assoziierte *Clostridium difficile*-Infektion klassifiziert, wenn a) der Beginn der Symptome außerhalb des Krankenhauses oder im Krankenhaus innerhalb von <48 h nach Krankenhaus-

aufnahme erfolgte und b) innerhalb der vergangenen zwölf Wochen kein Aufenthalt in einer Gesundheitseinrichtung vorlag.

Das Erkrankungsrisiko ist für Personen im fortgeschrittenen Alter, für Hospitalisierte, für Personen in institutionalisierter Langzeitpflege sowie für Antibiotikaexponierte deutlich erhöht. In Österreich betrafen im Jahr 2012 insgesamt 81 Prozent der gemeldeten Krankenhausaufenthalte mit der Diagnose „Enterokolitis durch *C. difficile*“ Patienten im Alter von > 60 Jahren, welche großteils (69 Prozent) sogar über 75 Jahre alt waren.

Folgenden Antibiotika-Wirkstoffgruppen wird ein hohes Risiko für die Auslösung einer *Clostridium difficile*-Infektion zugesprochen: Clindamycin, Cephalosporine der dritten und vierten Generation, Breitspektrumpenicilline und Fluoroquinolone. Ein mittleres Risiko soll Penicillin, Cephalosporinen der ersten und zweiten

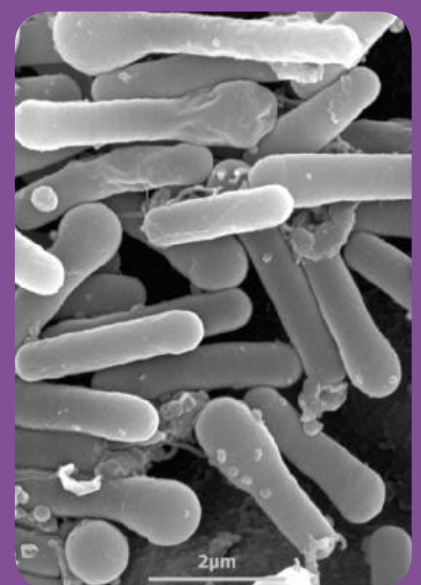
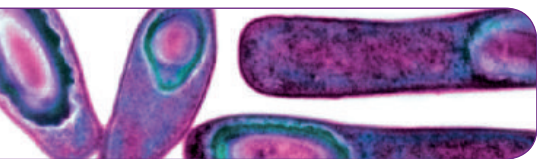


Abb. 1: *Clostridium difficile* (Rasterelektronenmikroskop)



►► Generation, Carbapenemen, Tetracyclinen, Makroliden und Trimethoprim-Sulfamethoxazol zukommen. Als niedrig wird das Risiko bei der Gabe von Metronidazol, Vancomycin, Aminoglykosiden, Sulfonamiden, Nitrofurantoin und Linezolid eingestuft. Obwohl Antibiotika wahrscheinlich die entscheidende Rolle in der Pathogenese spielen, können grundsätzlich auch andere Bedingungen (zum Beispiel die Gabe von Protonen-Pumpen-Hemmern, Chemotherapie oder Immunsuppression), die zu einer Insuffizienz der intestinalen Schleimhautbarriere führen, Kolonisation und Infektion mit *C. difficile* begünstigen.

Krankheitsbilder/ wichtigste Symptome

Das klinische Spektrum der *Clostridium difficile*-Infektionen reicht von milder, selbst limitierter Diarrhoe über die pseudomembranöse Kolitis (Abb. 3) bis hin zum toxischen Megakolon. Fieber und Abdominalkrämpfe können vorkommen. Die Symptomatik kann akut oder chronisch verlaufen. Die Entzündung betrifft durchwegs den Dickdarm, nur selten auch den Dünndarm. *C. difficile* verursacht „nur“ weniger als 20 Prozent der antibiotikaassoziierten Diarrhoen, aber mehr als 95

Prozent der Fälle von pseudomembranöser Kolitis. Als Komplikationen finden sich Ileus, toxisches Megakolon, Hypoalbuminämie, Schock sowie Nierenversagen.

Das klinische Leitsymptom ist das Auftreten von Durchfall, der üblicherweise vier bis neun Tage nach dem Start der Antibiotikaeinnahme (Minimum: ein Tag; Maximum: zwölf Wochen) beginnt. Je nach Schweregrad reicht die Ausprägung der Symptome von einer gering erhöhten Stuhlfrequenz mit breiigen Stühlen bis hin zum Auftreten von massiv wässrigen Durchfällen. Schleimbeimengungen im Stuhl werden häufig beobachtet; eine blutige Diarrhoe tritt nur bei circa 15 Prozent der Patienten auf. Neben Durchfall können Fieber, Gewichtsverlust und abdominelle Krämpfe auftreten. Bei einer schwer verlaufenden Form kann aber auch ein paralytischer Ileus ohne Diarrhoe vorliegen. Dies manifestiert sich klinisch mit Erbrechen, Fieber, Bauchschmerzen, Meteorismus und Stuhlverhalten. Beim Intensivpatienten ist das Neuaufreten eines SIRS (Systemisches inflammatorisches Response Syndrom) mit Darmparalyse unter einer Antibiotikatherapie neben der klassischen Diarrhoesyndromatik verdächtig für eine *Clostridium difficile*-Infektion. Bei

einer schwer verlaufenden Form kann es auch zum Auftreten von Eiweißmangel-ödemen kommen.

C. difficile ist kein invasiver Mikroorganismus und dringt nicht in das Darmepithel ein. Die Schäden an den Kolonozyten entstehen Toxin-vermittelt. Beim Vorliegen von Symptomen und Nachweis von toxinogenem *C. difficile* spricht man von einer *Clostridium difficile*-Infektion - früher oft auch als *C. difficile*-assoziierte Erkrankung oder Diarrhoe (CDAD) bezeichnet. Nach dem klinischen Verlauf teilt man die Erkrankung in einen unkomplizierten milden, einen schweren, einen fulminanten und einen rekurrenden Verlauf ein. Die Unterscheidung zwischen schwer und mild verlaufender Form ist vor allem für die Therapie sowie die Prognose wichtig.

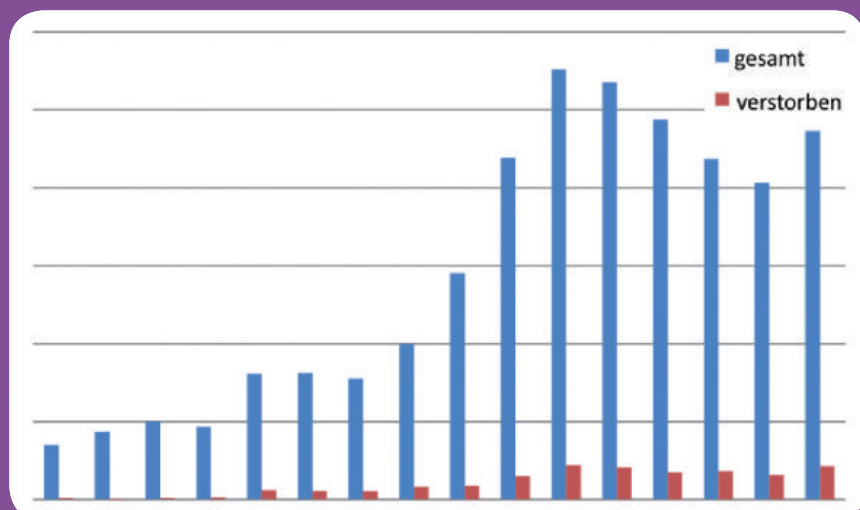
Schwere CDI

Die Definition einer schwer verlaufenden Form ist in der medizinischen Literatur nicht einheitlich. Befunde, Symptome und anamnestiche Kriterien, die darauf hinweisen, sind: Leukozyten > 15.000 G/l; Serum-Laktat > 2,2 mmol/l; Serum-Albumin < 2,5 mg/dl; Serum-Kreatinin-Anstieg > 50 Prozent gegenüber dem Ausgangswert; Stuhlfrequenz > 10/d; Körpertemperatur > 38,3°C; Endoskopie: pseudomembranöse Kolitis; Bildgebende Diagnostik: toxisches Megakolon, Ileus, Aszites, Pneumatosis coli, Kolonperforation; fehlendes Ansprechen auf Therapie > 48h; klinische Zeichen einer schweren Infektion: Hypotension/Schock/SIRS, Organversagen, Notwendigkeit einer Vasopressor-Therapie, Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie. Laut ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)-Guideline wird auch alleinig das Vorliegen eines Alters von über 65 Jahren als ausreichend für die Einstufung „schwerer Verlauf“ angesehen.

Fulminante CDI

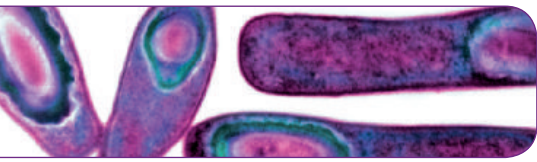
Die Definition der fulminanten Form umfasst die Notwendigkeit einer Vasopressor-Therapie, eine Herzfrequenz > 120/min, > 30 Prozent stabkernige Neutro-

Stationäre Aufenthalte*



* mit der Diagnose "Enterokolitis durch *Clostridium difficile*", Österreich 1997-2012 (ICD10-Daten)

Abb. 2



phile, die Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation sowie die Oligo-/Anurie ohne Ansprechen auf Volumentherapie. Diese Unterscheidung ist klinisch von Bedeutung, da die Betroffenen häufig keine Diarrhoe haben und sich nur mit Zeichen einer Sepsis/SIRS oder eines paralytischen Ileus manifestieren. Ein Teil dieser Patienten profitiert mitunter von einer Operation mit totaler Kolektomie.

Rekurrierende CDI

Damit bezeichnet man ein Rezidiv einer Clostridium difficile-Infektion nach einer erfolgreichen Therapie. Circa 15 bis 30 Prozent aller Erkrankungen führen zu einem Rezidiv. Diese können mehrfach auftreten; bei einzelnen Patienten sind mehr als 20 Rückfälle beschrieben. Die Rückfälle treten üblicherweise zwischen einem und 30 Tagen nach Ende der Therapie auf. Rekurrende Erkrankungen stellen besonders für die Therapie eine klinische Herausforderung dar und können für den Patienten den Verlust der Eigenständigkeit und das Erfordernis institutionalisierter Pflege bedeuten.

Diagnose

Die Diagnose erfordert eine Kombination aus klinischen und mikrobiologischen Kriterien. Die Betroffenen präsentieren sich üblicherweise mit Diarrhoe, selten

mit einer schweren Kolitis oder einem toxischen Megakolon und sehr selten mit einem Ileus. Bei schwerer klinischer Symptomatik wie schwere Diarrhoe, fulminante Kolitis, toxisches Megakolon genügt der klinische Verdacht auf Clostridium difficile-Infektion - bei noch ausstehenden Resultaten der mikrobiologischen Untersuchung - als Therapieindikation.

Labordiagnostischer Nachweis

Der labordiagnostische Nachweis erfolgt durch Toxinachweis im Stuhl oder durch kulturellen Toxinachweis nach C. difficile-Anzucht. Der schnellste Zugang zur mikrobiologischen Diagnose ist der direkte Nachweis von Clostridientoxinen im Stuhl. Angezüchtete Erreger müssen auf ihre Befähigung zur Bildung von Toxinen geprüft werden. Der direkte Nachweis von Clostridientoxinen im Stuhl des Patienten oder der kulturelle Nachweis von Toxinbildendem C. difficile sind hinweisend, aber nicht beweisend. Grundsätzlich sollten im Labor nur ungeformte Stühle auf C. difficile-Toxin getestet werden. Sekundäre Labortests zur Bestätigung eines Therapieerfolgs sind nicht zielführend. Auch von der Untersuchung von Stuhlproben von Säuglingen in Alter von unter einem Jahr sollte Abstand genommen werden.

Tests zum Nachweis von Common Antigen (Glutamat-Dehydrogenase, GDH) stehen als Schnelltest sowie zur Bestätigung von Kulturisolaten zur Verfügung. Das Common Antigen findet sich sowohl bei toxinogenen als auch bei nicht toxinbildenden C. difficile-Stämmen. Immunoenzymatische Tests zum Nachweis von Toxin A und B haben eine Sensitivität zwischen 32 und 79 Prozent sowie eine Spezifität zwischen 84 und 100 Prozent. Die PCR wird erfolgreich für den direkten Toxinachweis aus Stuhlproben angewendet.

Bezüglich des adäquaten labordiagnostischen Vorgehens finden sich derzeit noch kontroverse Ansichten. Eine Guideline der European Study Group on Clostridium difficile Infection empfiehlt: Ein positiver Labornachweis - Nachweis

von GDH, Toxin A oder B, oder tcdB mittels PCR - bei einem symptomatischen Patienten reicht diagnostisch nicht aus. Stuhlproben mit einem positiven Erstergebnis sollten mit einer zweiten Methode ergänzend untersucht werden, um falsch positiven Testergebnissen vorzubeugen. Ein negativer Toxinachweis gilt als diagnostisch genügend.

Von Patienten mit schweren Verläufen im rechtlichen Sinn (Todesfälle sowie chirurgische Intervention oder Intensivpflege) sollten Isolate oder rückgestellte Stuhlproben grundsätzlich der PCR-Ribotypisierung zugeführt werden, um epidemiologische Zusammenhänge zu erkennen. Derzeit sind rund 200 verschiedene Ribotypen bekannt. Im Jahr 2012 zeichneten in Österreich die sechs Ribotypen 027, 053, 014, 005, 078, 001 für 95 Prozent aller typisierten Isolate verantwortlich.

Endoskopie

Das Bild einer pseudomembranösen Kolitis wird fast ausschließlich durch C. difficile verursacht und ist somit pathognomonisch für diese Infektion. Da die Diagnose meist mit mikrobiologischen Methoden und anhand der klinischen Symptomatik gestellt werden kann, stellt die Endoskopie keine Routinediagnostik dar und ist nur in speziellen Situationen notwendig.

Bildgebende Verfahren

Die bildgebende Diagnostik mit radiologischen Verfahren dient insbesondere dem Nachweis von Komplikationen bei schwerer oder fulminanter Erkrankung. Verfahren der Wahl ist zumeist die Computertomographie (CT) (Abb. 4). Damit können sowohl eine Kolitis als auch Komplikationen wie ein toxisches Megakolon, Aszites, Ileus oder eine Perforation nachgewiesen werden. Typisches Zeichen einer C. difficile-assoziierten Kolitis ist eine Wandverdickung des Kolons insbesondere der Mukosa und Submukosa mit Nachweis eines „Akkordeonzeichen“ (luminales Kontrastmittel zwischen den verdickten Haustren). Die perikolische

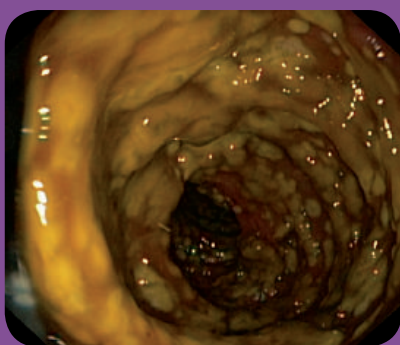


Abb. 3: Pseudomembranöse Kolitis mit typischen gelblichen Pseudomembranen auf diffus entzündeter Schleimhaut.

Imbibierung ist üblicherweise im Vergleich zu anderen Dickdarmentzündungen gering. Pneumatosis coli oder Ileus weisen auf eine schwere Entzündung hin. Ein „Abdomen leer“-Röntgen ist vor allem bei schlecht transportfähigen Patienten wie etwa Patienten auf einer Intensivstation geeignet, um den Verlauf eines toxischen Megakolon zu verfolgen. Auch die Sonographie eignet sich zum Nachweis einer C. difficile-assoziierten Kolitis. Es zeigt sich typischerweise eine Wandverdickung des linken oder des gesamten Kolons sowie bei schweren Fällen Aszites.

Differentialdiagnose

In der klinischen Routine wird die Diagnose mit mikrobiologischen Tests für C. difficile und dem Vorliegen entsprechender Symptome gestellt. In speziellen Situationen wie der fehlenden Möglichkeit zur mikrobiologischen Diagnostik in einem adäquaten Zeitrahmen oder bei Verdacht auf falsch negativen C. difficile-Nachweis kann eine Sigmoidoskopie mit Nachweis typischer Pseudomembranen zur Diagnose führen. Bei fulminanter Kolitis, vor allem beim Vorliegen von Komplikationen, ist der Nachweis einer Kolitis mittels CT oder Ultraschall die Methode der Wahl. Da eine Unterscheidung zu Darmentzündungen anderer Ursache mit diesen Methoden jedoch nicht möglich ist, ergibt sich die Verdachtsdiagnose aus der Risikokonstellation für eine Clostridium difficile-Infektion, den entsprechenden Symptomen und dem Nachweis einer Kolitis. Eine Therapie auf Clostridium difficile-Infektion ist in diesen Situationen auch ohne den mikrobiologischen Nachweis sinnvoll.

Ein besonderes differentialdiagnostisches Problem stellt eine Clostridium difficile-Infektion bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) dar. Patienten mit Colitis ulcerosa sind häufiger betroffen als Patienten mit Morbus Crohn. Je nach Studie sind beim akuten Schub einer Colitis ulcerosa bei bis zu 24 Prozent der Patienten C. difficile kulturell nachweisbar. Bei einer entzünd-

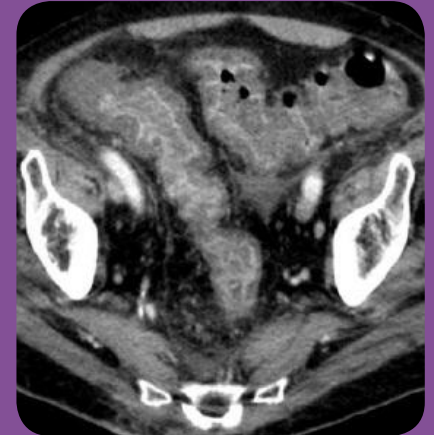


Abb. 4: Schweren Pankolitis (CT) bei Clostridium difficile-Infektion eines 75-Jährigen mit Nachweis eines "Akkordeonzeichen" (luminales Kontrastmittel zwischen den verdickten Haustren). Befall sämtlicher Kolonabschnitte mit Wandverdickung des Kolons.

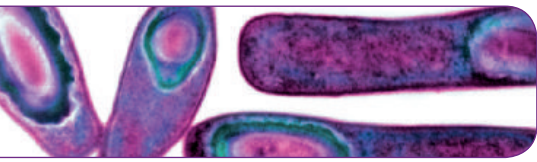
(Bildquelle: Univ. Doz. Dr. Rosemarie Forstner, Universitätsinstitut für Radiologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg).

lichen Aktivität der CED ist eine Unterscheidung zwischen einer Besiedelung mit C. difficile und einer echten Superinfektion weder klinisch noch endoskopisch oder histologisch möglich. CED-Patienten mit Nachweis von C. difficile scheinen jedoch einen ungünstigeren Krankheitsverlauf mit erhöhtem Risiko für Spitalsaufenthalte und für Operationen zu haben. Ob dies primär durch C. difficile ausgelöst wird oder ob es sich um ein Sekundärphänomen einer schweren CED handelt, ist nicht bekannt. Die unklare Bedeutung eines positiven C. difficile-Befundes bei Patienten mit aktiver CED untermauert auch der Umstand, dass nur ein Teil der Patienten auf eine gegen C. difficile gerichtete Antibiotikatherapie anspricht.

Differentialdiagnostisch kommt auch einer funktionellen Antibiotika-assoziierten Diarrhoe große Bedeutung zu. Die Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD) ist bei einem Großteil der Patienten nur ein temporärer, selbst-limitierender Durchfall mit zumeist milden Symptomen. Die Ursache ist häufig eine osmotische Diarrhoe bedingt durch eine Störung der Mikrobiota im Kolon mit daraus resultie-

render gehemmter Metabolisierung von nicht-absorbierten Kohlenhydraten zu kurzkettigen Fettsäuren. Dadurch verbleiben vermehrt osmotisch wirksame Teilchen im Kolonlumen und inhibieren die Resorption von Wasser. Manche Antibiotika wie beispielsweise Erythromycin können auch direkt durch Steigerung der intestinalen Motilität und infolge verkürzter Transitzeit zur Diarrhoe führen.

Eine weitere eigene Krankheitsentität stellt die Antibiotika-assoziierte hämorrhagische Kolitis (AAHC), welche zumeist durch Penicillin-Derivate ausgelöst wird, dar. Diese Form der Antibiotika-Kolitis ist nicht durch C. difficile bedingt und im Vergleich dazu deutlich seltener. Das klinische Bild ist teilweise schwerwiegend mit starken abdominalen Schmerzen und blutiger Diarrhoe. Die Ursache dieser Form der Kolitis sind Toxin-produzierende Stämme des Bakteriums Klebsiella oxytoca. Da dieser Keim auch bei bis zu fünf Prozent der gesunden Bevölkerung nachgewiesen werden kann, ist eine positive Stuhlkultur für Klebsiella oxytoca nur im Zusammenhang mit der typischen klinischen Symptomatik relevant. Die Antibiotika- ▶▶



▶▶ assoziierte hämorrhagische Kolitis ist häufig nur segmental im rechten Kolon lokalisiert. Die Diagnose erfordert eine komplette Koloskopie. Alternativ kann eine deutliche Kolitis auch mittels Ultraschall nachgewiesen werden. Die Therapie der Wahl dieser Darmentzündung ist das Absetzen des auslösenden Antibiotikums.

Auch Enterotoxin-bildende Stämme von *Clostridium perfringens* werden für einen Teil der Fälle einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe verantwortlich gemacht. Ebenso scheinen Enterotoxin-produzierende Stämme von *Staphylococcus aureus* vereinzelte Fälle einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe zu verursachen. Der Nachweis von *Candida* im Stuhl ist hingegen bei Antibiotika-assoziierten Diarrhoe ohne klinische Bedeutung.

Therapie

Leichter Verlauf

Bei einem milden Verlauf stehen Rehydrierung und - falls klinisch vertretbar - Absetzen des auslösenden Antibiotikums im Vordergrund. Bei positivem Laborbefund wird die Gabe von Metronidazol (3x500 mg/d p.o.) für 10 [-14] Tage, bei Schwangerschaft, in der Stillzeit oder bei Metronidazol-Intoleranz Vancomycin (4x125 - 500 mg/d p.o.) oder Teicoplanin (2x100 - 400 mg/d p.o.) angeraten. Von der Gabe von Fidaxomicin wird in Österreich bei dieser Indikation aus Kostengründen abgeraten. Antiperistaltika sollten gemieden werden. Einer Reihe anderer Wirkstoffe (zum Beispiel Fusidinsäure, Tigecyclin) kommt derzeit nur ein Stellenwert als Reserve-Therapeutikum zu. Bis zum Wiederauftreten von geformtem Stuhl vergehen meist fünf bis sieben Tage.

Schwerer Verlauf

Bei schwerer oder fulminanter *C. difficile*-Kolitis wird die Therapie mit oralem Vancomycin gegenüber Metronidazol bevorzugt. Die Gabe von Fidaxomicin (2 x 200 mg/d p.o. für zehn Tage) zeigte im primären Therapieansprechen keinen Unterschied im Vergleich zu Vancomycin-Therapie, jedoch deutliche niedrigere Rückfallraten

bei US-amerikanischen Patienten mit *Clostridium difficile*-Infektionen. Fidaxomicin ist ein makrozyklisches Antibiotikum und stellt die neueste Therapieoption bei dieser Infektion dar. Es wird im Gastrointestinaltrakt praktisch nicht resorbiert und hat ein sehr enges Wirkungsspektrum im Grampositiven Bereich und beeinflusst das intestinale Mikrobiom daher geringer als andere Antibiotika. Fidaxomicin wirkt außerdem nicht nur bakterizid gegen vegetative *C. difficile*-Zellen, sondern hemmt auch die Sporenbildung, was die reduzierte Rezidivrate der Infektion im Vergleich zu Vancomycin erklärt und in einer verminderten Kontamination der Patienten-nahen Krankenhausumgebung resultiert.

Die antimikrobielle Therapie sollte bei schwerer klinischer Symptomatik und klinischem Verdacht auf CDI (zum Beispiel Ileus, Leukozytose > 15.000 G/l, SIRS, Nierenversagen, pseudomembranöse Kolitis) nicht durch Warten auf Resultate von mikrobiologischen Untersuchungen verzögert werden. Ist die orale Therapie (Vancomycin, Fidaxomicin) aufgrund von Erbrechen oder wegen eines paralytischen Ileus nicht möglich, kann Metronidazol auch intravenös gegeben werden. Aufgrund eines schlechteren klinischen Ansprechens auf Metronidazol (im Vergleich zu Vancomycin) wird Vancomycin bei Vorliegen eines paralytischen Ileus auch über nasogastrale Sonden oder als Klysma (direkte Vancomycin-Instillation in das Kolon; 0,5g alle 4h beziehungsweise 1g alle 12h) verabreicht.

Bei einer fulminanten Infektion ist eine chirurgische Intervention mit totaler oder subtotaler Kolektomie in manchen Fällen die Therapie der Wahl. Meist wird die Indikation für die Kolektomie bei toxischem Megakolon, Lufteinschlüssen in der Kolonwand, Perforation, septischem Schock, Organversagen oder mangelndem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie bei mehr als 48 Stunden gestellt. Die 30-Tage-Mortalität bei totaler/subtotaler Kolektomie beträgt mehr als 40 Prozent.

Der Nutzen von Gammaglobulingabe bei schwerem Verlauf ist nicht gesichert; meist werden 400mg/kg (einmalige bis fünfmalige Applikation) angewendet. In den handelsüblichen gepoolten Gammaglobulinpräparaten ist üblicherweise IgG-Antitoxin A vorhanden.

Rekurrierender Verlauf

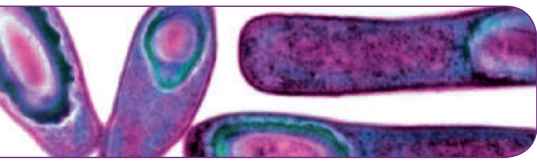
In rund 15 bis 30 Prozent der Erkrankungen kommt es trotz gezielter antibiotischer Therapie zu Krankheitsrezidiv. Als Ursachen gelten fehlende Wirksamkeit von Antibiotika gegen Sporen von *C. difficile*, fehlende Antikörperbildung gegen die Toxine und persistierende Störung des intestinalen Mikrobioms. Bei bis zur Hälfte der Patienten wird hierbei ein anderer *C. difficile*-Ribotyp als bei der Erstinfektion gefunden.

Im Rahmen der ersten Rezidiv wird ein nochmaliger Zyklus einer antibiotischen Therapie wie bei der Erstinfektion empfohlen. Metronidazol sollte in dieser Situation angesichts der primär höheren Rezidivrate jedoch nicht mehr verwendet werden. Patienten, die nach einem ersten Rezidiv mit Fidaxomicin behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu Vancomycin ein geringeres Risiko für ein neuerliches Rezidiv.

Ab dem zweiten Rezidiv werden außerdem Vancomycin „pulse and tape“, Vancomycin plus *Saccharomyces boulardii*, Vancomycin gefolgt von Rifaximin, sowie fäkale Mikrobiota-Transplantationen von gesunden Spendern als erfolgreich beschrieben. Diese Schemata können in ihrer Wertigkeit jedoch noch nicht abschließend beurteilt werden.

Fäkale Mikrobiota-Transplantation

Eine wichtige Funktion eines gesunden Mikrobioms ist die Kolonisationsresistenz. Das Vorhandensein der normalen Darmbakterien verhindert, dass pathogene Keime Fuß fassen können. Studien haben gezeigt, dass die Mikrobiota von Patienten mit rezidivierender *Clostridium difficile*-



►► Infektion eine stark verminderte Diversität in Bezug auf unterschiedliche bakterielle Spezies aufweist - verglichen mit Gesunden aber auch im Vergleich zu Patienten mit *C. difficile*-Erstmanifestation.

Eine fäkale Mikrobiota-Transplantation (auch Stuhltransplantation, fäkale Bakterientherapie oder intestinale Mikrobiom-Transplantation genannt) soll eine normale Darmflora wiederherstellen. Dabei werden Stuhlbakterien eines Gesunden in den Darm eines Patienten übertragen. Diese Vorgangsweise ist bei der Behandlung der rekurrenden Form erstaunlich effektiv; die Heilungsrate liegt zwischen 92 und 95 Prozent. Die Patienten werden üblicherweise bis 48 Stunden vor der Transplantation mit oralem Vancomycin behandelt. Die gesunden Spender des Stuhls müssen auf potentiell übertragbare Erkrankungen unter-

sucht werden. Der Stuhl sollte nicht älter als sechs Stunden sein, wird mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und über ein Koloskop in das Ileum oder rechte Kolon des Patienten instilliert. Andere Applikationsrouten mittels Klyisma oder Nasogastral- beziehungsweise Nasojejunalsonde sind beschrieben. Die Applikation in den oberen Gastrointestinaltrakt sollte wegen potentiell erhöhten Komplikationsraten nur in Ausnahmefällen erfolgen.

Grundsätzlich sollte dieser Therapieansatz nur bei Patienten mit Versagen sämtlicher anderen medikamentösen Therapieoptionen und ausgeprägter klinischer Symptomatik zur Anwendung gelangen. Im Hinblick auf ein nicht zu unterschätzendes infektiologisches Restrisiko und eine unklare rechtliche Situation im Hinblick auf die Einstufung des Spenderstuhls

sollte die Anwendung vorerst auf spezialisierte Zentren beschränkt bleiben.

Prävention

Durch Isolierung, Handschuhpflege mit nachfolgender Händedesinfektion mit Händewaschen und sporozide Flächendesinfektion kann die Ausbreitung von *Clostridium difficile*-Infektionen im stationären Bereich verhindert werden. Patienten sollten räumlich isoliert werden, wobei die Einzelunterbringung mit eigener Nasszelle anzustreben ist. Kohortenisolierung (einschließlich zugeordnetem Personal) kann bei Patienten mit gleichem Erregertyp durchgeführt werden. Eine Aufhebung der Isolierung sollte nicht früher als zwei Tage nach Sistieren der klinischen Symptome erfolgen. Der Transport und die Verlegung von Betroffenen

Optionen für die antibiotische Therapie von *Clostridium difficile*-Infektionen

Antibiotische Standardtherapie bei CDI	Dauer (Tage)	Kommentar
Metronidazol 3 x 500 mg/d p.o. (i.v. Therapie möglich)	10-14	Einsatz bei leichter bis mittelschwerer Infektion. schlechtere Wirkung der i.v.-Therapie
Vancomycin 4 x 125-250 mg/d p.o.	10-14	Einsatz bei schwerer Infektion und primär bei Schwangeren und Metronidazol-Unverträglichkeit;
Teicoplanin 2 x 100-400 mg/d p.o.	10	Therapieoption
Fidaxomicin 2 x 200 mg/d p.o.	10	Therapieoption mit geringerer Beeinflussung des intestinalen Mikrobioms, Einsatz bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko
Antibiotische Therapie der rekurrenden CDI		
Bei erstem Rezidiv		
Vancomycin 4 x 250-500 mg/d p.o.	10-14	Therapieoption
Fidaxomicin 2 x 200 mg/d p.o.	10	Therapieoption
Ab dem zweiten Rezidiv		
Fidaxomicin 2 x 200 mg/d p.o.	10-14	Therapieoption
Vancomycin „pulse&taper“ 4 x 500 mg/d p.o. 4 x 250 mg p.o. jeden 2. Tag 4 x 250 mg p.o. jeden 3. Tag 4 x 250 mg p.o. jeden 4. Tag 4 x 250 mg p.o. jeden 5. Tag	81	Aufwendiges Therapieschema, auf Compliance achten
danach 4 x 250 p.o. an den Tagen 47, 54, 62, 71 und 81		
Vancomycin 4 x 250-500 mg/d p.o., anschließend Rifaximin 3 x 400 mg/d p.o.	10 (Vancomycin) + 14 (Rifaximin)	Im Jahr 2013 waren 19 Prozent von 165 an der AGES getesteten Isolaten gegenüber Rifaximin in-vitro resistent.

Tab. 1

in andere, nicht betroffene Bereiche (Abteilungen oder Untersuchungsräume) sollten auf nicht aufschiebbare diagnostisch/therapeutische Maßnahmen beschränkt bleiben.

Während die Vegetativformen des Bakteriums aufgrund fehlender Sauerstofftoleranz außerhalb des Intestinaltrakts von Mensch und Tier rasch absterben, sind die Sporen von *C. difficile* sehr umweltresistent. Viele der in Krankenhäusern üblichen Flächendesinfektionsmittel sind nicht sporozid wirksam. Das gilt auch für alkoholische Händedesinfektionsmittel. Für eine Unterbindung der Weiterverbreitung von *C. difficile* ist deshalb alleiniges Hände desinfizieren ohne Händewaschen nicht ausreichend: hygienische Händedesinfektion und gründliches Händewaschen (mit warmem Wasser und Seife) sind in Verbindung mit Handschuhpflege erforderlich. Entsprechend den Vorgaben des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control) sollte jede gesundheitsversorgende Einrichtung über ein Überwachungssystem für Erkrankungen durch *C. difficile* verfügen. Nur so können Ausbrüche zeitgerecht erkannt und vermeidbare Infektionen verhindert werden.

Zur Prävention der Verbreitung von *C. difficile* sollten bei Auftreten von Clostridium difficile-Infektionen im gesamten betroffenen Bereich der Einrichtung für die Reinigung und Desinfektion von Flächen sporozide Desinfektionsmittel verwendet werden. Die Betrachtung von einzelnen Wirkstoffen in Flächendesinfektionsmitteln ist nur bedingt hilfreich, da ihre Verwendung in Kombination Effekte erzielen kann, die sie einzeln nicht erzielen können. Für manche Wirkstoffe wie Hypochlorit, Glutaraldehyd, sauerstoffabspaltende Verbindungen und Persäuren ist eine sporozide Wirkung gegenüber *C. difficile* nachgewiesen. Quaternäre Ammoniumverbindungen als alleiniger Wirkstoff haben keine ausreichende sporozide Wirkung. Mit *C. difficile* konta-

minierte Flächen stellen im Krankenhaus ein wichtiges Reservoir für Clostridium difficile-Infektionen dar, weshalb im Ausbruchfall durch sporozide Flächendesinfektion ein wesentlicher Beitrag zur Infektionskontrolle geleistet werden kann.

Probiotika

Als Probiotika werden lebende Mikroorganismen bezeichnet, welche bei Zufuhr in ausreichenden Mengen eine positive Wirkung auf die Gesundheit haben. Probiotika sollen bei intestinalen Infektionen über eine Inhibierung von pathogenen Keimen durch Verhinderung der intestinalen Kolonisation, Veränderung des luminalen pH, Sekretion von bakteriziden Proteinen sowie Blockierung der Bindung an das Epithel wirken. Dass prophylaktisch eingesetzte Probiotika die Häufigkeit einer Clostridium difficile-Infektion reduzieren, ist derzeit nicht belegt, wobei sich in Metaanalysen jedoch ein positiver Effekt von Probiotika im Hinblick auf die Prävention von Clostridium difficile-Infektionen abzeichnet.

Meldepflicht

Die Meldepflicht von Erkrankungsfällen einer schwer verlaufenden Clostridium difficile-assoziierten Erkrankung und von Clostridium difficile-assoziierten Todesfällen wurde in Österreich 2010 eingeführt. Als schwer verlaufend gilt eine Clostridium difficile-assoziierte Erkrankung laut den parlamentarischen Erläuterungen „wenn es sich um eine CD-assoziierte Erkrankung handelt, die intensivmedizinischer Behandlung bedarf“ oder „wenn eine CD-assoziierte Erkrankung vorliegt, die aufgrund damit verbundener Komplikationen wie Darmperforation oder therapierefraktärer Kolitis, chirurgischer Behandlung bedarf“ oder der CDI-assoziierte Tod bis 30 Tage nach der Erstdiagnose der Erkrankung eintritt.

AntiBiotic Stewardship

AntiBiotic Stewardship (ABS)-Programme im Krankenhaus haben das Ziel, die Qualität der Verordnung von Antiinfek-

tiva bezüglich Auswahl der Substanzen, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer zu verbessern und zu sichern, um beste klinische Behandlungsergebnisse unter Beachtung einer Minimierung von Toxizität für den Patienten, sowie von Resistenzentwicklung und Kosten zu erreichen. Die Bedeutung von AntiBiotic-Stewardship-Maßnahmen ist in mehreren systematischen Reviews und mehreren Beobachtungsstudien gut dokumentiert. Insbesondere Vorbehandlungen mit Cephalosporinen der dritten Generation und Fluorochinolonen stellen ein Risiko für die Entwicklung von Clostridium difficile-Infektionen dar. Substantielle Verordnungsbeschränkungen besonders von Cephalosporinen der dritten Generation und Fluorochinolonen führten in Vorher-Nachher-Untersuchungen zu einer Reduktion der *C. difficile*-Erkrankungsinzidenz um rund 50 Prozent. ◀◀

Literatur bei den Verfassern

*) *Univ. Prof. Dr. Franz Allerberger, Dr. Steliana Huhulescu*; beide: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)/Nationale Referenzzentrale für Clostridium difficile, Wien;

Dr. Markus Hell, Zentrum für Krankenhaushygiene und Infektionskontrolle, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg;

Univ. Prof. Dr. Robert Krause,

Univ. Prof. Dr. Christoph Högenauer;

beide: Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Fortbildungsanbieter:

Österreichische Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin (ÖGHMP)

Lecture Board:

Univ. Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl

Medizinische Universität Innsbruck; Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie

Univ. Prof. Dr. Andrea Grisold

Medizinische Universität Graz; Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin

