

Clostridioides (Clostridium) difficile-Infektion (CDI)

Die Grundlage der Aussagen zur *Clostridioides difficile*-Infektion (CDI) bilden entsprechende AWMF-Leitlinien und der RKI-Ratgeber, der unter folgendem Link abrufbar sind:

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-024I_S2k_Infektiöse_Gastritis_2015-02-verlaengert.pdf

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006I_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-01_1.pdf

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html

1. Allgemeines

Clostridioides (Clostridium) difficile (*C. difficile*) ist ein grampositives, obligat anaerobes Stäbchenbakterium mit Fähigkeit zur Sporenbildung. Diese Sporen sind gegen Austrocknung und Hitze sowie gegen viele Desinfektionsmittel resistent. *C. difficile* kommt im Darm von gesunden Menschen und anderen Säugetieren vor und als Sporen auch in unbelebter Umgebung. Der Transmissionsweg ist fäkal-oral.

Der Erreger kann Toxine – Toxin A, Toxin B, binäres Toxin - bilden, die zu einer CDI führen können. Nur toxigene Stämme sind krankheitsrelevant, nicht toxigene Stämme sind apathogen. Dennoch führt eine Besiedelung mit toxigenen Stämmen bei gesunden Trägern wegen verschiedener protektiver Faktoren der physiologischen Darmflora i.d.R. nicht zu einer Infektion.

C. difficile ist eine häufige Ursache nosokomialer Infektionen und der am häufigsten vorkommende Erreger einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe. So ist die Inzidenz der nosokomialen CDI in Deutschland mittlerweile doppelt so hoch wie diejenige für eine nosokomiale MRSA-Infektion. Auch die Letalität der CDI ist in den letzten 15 Jahren erheblich gestiegen. Die durch CDI ausgelösten Mehrkosten in der stationären Versorgung in einem deutschen Krankenhaus liegen zwischen 5.000 und 10.000 Euro pro Fall. Aber auch eine Zunahme von ambulant erworbenen CDI ist zu verzeichnen. Neue hochvirulente Stämme (z.B. Ribotyp 027, Ribotyp 078) führen vermehrt zu schweren Krankheitsverläufen. Rezidive sind bei ca. 20% nach einer Erstepisode zu erwarten, wobei bei diesen Patienten anschließend mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit weiteren Rezidiven zu rechnen ist.

Da der Hauptrisikofaktor für den Erwerb einer CDI die Antibiotikatherapie darstellt, ist die Prävention der CDI eines der Ziele von Antibiotic Stewardship (ABS)-Programmen.

2. Risikofaktoren

Der CDI geht i.d.R. eine Kolonisation mit *C. difficile* voraus, die bei einem Krankenhausaufenthalt durch Übertragung der Bakterien von Mitpatienten oder unbelebten Oberflächen erworben werden kann oder bereits länger besteht.

Auslösender Faktor für eine CDI ist häufig eine aktuelle oder zuvor beendete orale oder parenterale **Antibiotikatherapie**. Das Risiko besteht unabhängig von der Therapiedauer, vor allem bei Cephalosporinen, Chinolonen, Clindamycin und Aminopenicillin-Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen (sogenannte 4C-Antibiotika).

Weitere Risikofaktoren sind:

Erstellt durch: AK ART	Geprüft durch: Kdo SanDst VI 1	Freigegeben durch: Kdo SanDst VI 1	Freigabe am: 07.06.2019	Gültig bis: 07.06.2022
---------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------	---------------------------

- hohes Lebensalter (> 65 Jahre)
- Hospitalisierung bzw. stattgehabte Hospitalisierung innerhalb der letzten drei Monate bzw. Unterbringung in Gemeinschaftseinrichtungen des Gesundheitswesens
- zwei oder mehr Komorbiditäten
- stattgehabte CDI
- Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren

Risikofaktoren für ein Rezidiv, die berücksichtigt werden **können** sind:

- Alter > 65
- fortgesetzte oder erneute AB-Therapie
- vorausgegangene CDI-Episode (>2 Monate Symptomfreiheit)

3. Klinik

Die Exotoxinbildung von *C. difficile* führt zu einer Entzündung aller Kolonabschnitte, die sich bei voller Ausprägung als pseudomembranöse Kolitis darstellt.

Die Enterokolitis stellt die klinisch häufigste Erscheinungsform der CDI dar und ist durch leichte bis heftige, zunächst breiig-dünflüssige Durchfälle gekennzeichnet. Bei schweren Verläufen können Fieber, Dehydratation, Nierenversagen und Blutabgänge hinzukommen. Ebenso können sich auf der entzündeten Darmschleimhaut Pseudomembranen bilden.

Mögliche **Komplikationen** sind:

- toxisches Megakolon
- Darmperforation
- Sepsis durch *C. difficile* selbst oder andere Erreger
- Rezidiv

Eine **schwere CDI** ist definiert durch:

- die Notwendigkeit der stationären Aufnahme bei ambulant erworbener CDI
- die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung aufgrund der CDI
- die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs aufgrund der CDI
- den Tod innerhalb von 30 Tagen nach Diagnose im Zusammenhang mit der CDI

Prädiktoren für eine schwere CDI sind:

- Fieber > 38,5 °C
- Leukozytose > 15.000 x 10⁹/l
- Linksverschiebung > 20% stabkernige Granulozyten
- Hypalbuminämie < 30 g/l
- Kreatininanstieg > 50% des Ausgangswertes
- Laktaterhöhung ≥ 5 mmol/l
- Alter > 65 Jahre
- signifikante Komorbiditäten (z.B. Immunsuppression, Niereninsuffizienz)

Erstellt durch: AK ART	Geprüft durch: Kdo SanDst VI 1	Freigegeben durch: Kdo SanDst VI 1	Freigabe am: 07.06.2019	Gültig bis: 07.06.2022
---------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------	---------------------------

Bei **mehr als 2 Prädiktoren** ist das **Risiko** für eine **schwere CDI erhöht**.

4. Diagnostik

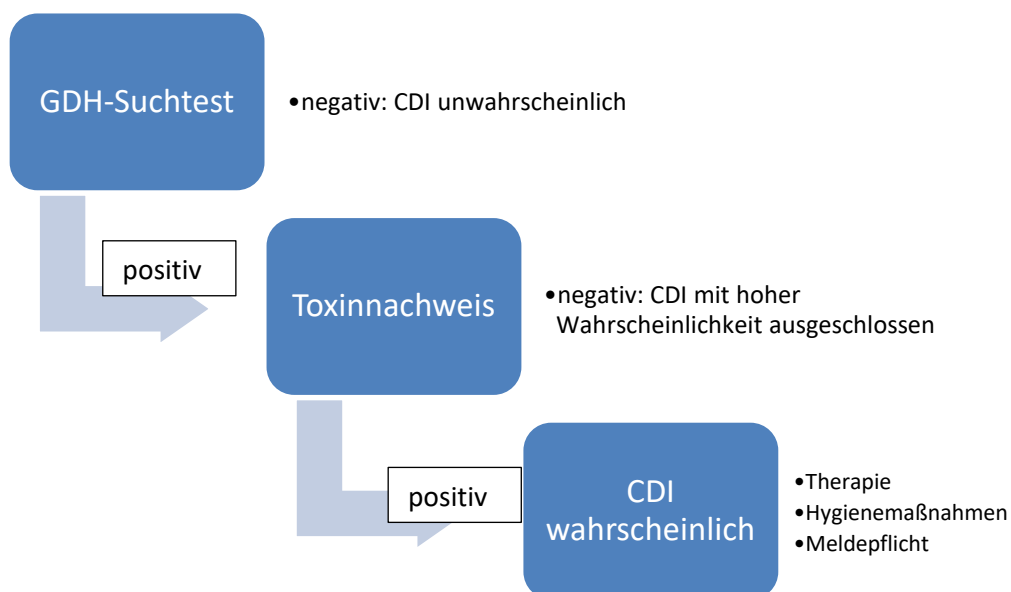
Bei Verdacht auf eine CDI sind **ein bis zwei** (breiig-)flüssige, frische (max. 2h Transportzeit) **Stuhlproben** innerhalb von 24 Stunden zur Diagnostik zu entnehmen. Eine **Testung** bei **geformtem Stuhl** ist **nicht indiziert**. In Spezialfällen (z.B. Ileus) kann ein rektaler Abstrich zur Diagnostik eingeschendet werden.

Eine Untersuchung auf **C. difficile** und **Norovirus** ist bei allen hospitalisierten Patienten mit nosokomialer Diarrhoe empfohlen, soweit keine andere kausale Ursache bekannt ist.

Bei ambulanten Patienten ist eine Diagnostik auf *C. difficile* bei entsprechenden Risikofaktoren (siehe Kapitel 2.) empfohlen.

Im Labor ist ein mehrstufiges Testverfahren mit einem schnellen Suchtest (Enzymimmunoassay) und einem Test (Enzymimmunoassay oder Nukleinsäureamplifikationstest) zum Toxinnachweis durchzuführen. Eine einstufige Diagnostik ist nicht ausreichend, da nur toxinogene Stämme pathogen sind. Die Kultur ermöglicht in speziellen Fällen eine Resistenztestung und Typisierung (z.B. im Ausbruchsfall).

Abbildung: Stufenschema der Diagnostik und Bewertung bei Verdacht auf CDI



Die Durchführung von **Wiederholungsuntersuchungen** während einer andauernden Diarrhoe-Episode und zur Therapieerfolgskontrolle ist **nicht indiziert**.

Auch der Nachweis von Pseudomembranen im Rahmen einer Sigmoidoskopie/ Koloskopie ist beweisend. Allerdings sind diese nur bei ca. 40% der Patienten mit positiven Stuhlproben vorhanden. Somit ist eine Diagnosesicherung ausschließlich durch eine Sigmoidoskopie/ Koloskopie nicht zielführend.

Erstellt durch: AK ART	Geprüft durch: Kdo SanDst VI 1	Freigegeben durch: Kdo SanDst VI 1	Freigabe am: 07.06.2019	Gültig bis: 07.06.2022
---------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------	---------------------------

Zur Diagnostik möglicher Komplikationen können die Sonographie und die Computertomographie des Abdomens herangezogen werden.

5. Therapie

C. difficile verfügt über eine intrinsische Resistenz gegen viele Antibiotikaklassen (z.B. Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside). Antibiotika-Resistenzen gegen therapeutisch relevante Substanzen für eine CDI sind in Deutschland selten.

Ist eine CDI (Toxin-positiv) nachgewiesen, so ist die **antibiotische Therapie**, welche die Infektion begünstigt hat, wenn klinisch vertretbar, zu **beenden** oder je nach Infektion auf eine etablierte antibiotische Therapie mit **weniger kolitogenen Substanzen** (keine 4C-Antibiotika, siehe Kapitel 2) umzustellen. Bei leichter Symptomatik kann nach alleinigem Absetzen der kolitogenen Antibiotika-Gabe der Spontanverlauf mit Sistieren der Diarrhoe abgewartet werden, bevor eine kausale Therapie begonnen wird.

Ist eine antibiotische Therapie erforderlich, ist eine **orale** antibiotische Therapie durchzuführen, um eine hohe Konzentration der Substanz im Darm zu erreichen.

Eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren sollte nach Möglichkeit beendet werden, da es eine Assoziation zwischen der Einnahme von PPI und dem Auftreten von CDI geben kann.

Zudem ist eine **symptomatische Therapie** mit Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution durchzuführen. Der Einsatz von motilitätshemmenden Substanzen (z.B. Loperamid) soll, wegen Risikoerhöhung der Entstehung eines Megakolons, nicht erfolgen. In der analgetischen Therapie sind Opioide, nichtsteroidale Antiphlogistika und Coxibe aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils ungeeignet. Probiotika in symptomatischer Therapie (und in der Prophylaxe) zeigen derzeit eine unklare Datenlage.

5.1. Therapie der Erstepisode

Zur Therapie der CDI sind folgende antibiotische Substanzen empfohlen:

Klinik	Therapieempfehlung	Dauer
Erstepisode, nicht schwer, ohne Prädiktoren für einen schweren Verlauf	Metronidazol 3x 400 mg p.o.	10d
Erstepisode, schwer oder mind. 2 Prädiktoren für einen schweren Verlauf	Vancomycin 4x 250 mg p.o.	10d
Rezidiv-Risiko plus Risikofaktoren für Komplikationen (z.B. Immunsuppression, Komorbidität)	Fidaxomicin 2x 200 mg p.o. (kritische Indikationsstellung)	10d
Erstepisode, fulminant	1. Wahl: Vancomycin 4x 500 mg per Sonde oder bei Ileus per Einlauf	10d

Erstellt durch: AK ART	Geprüft durch: Kdo SanDst VI 1	Freigegeben durch: Kdo SanDst VI 1	Freigabe am: 07.06.2019	Gültig bis: 07.06.2022
---------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------	---------------------------

	2. Wahl: Metronidazol 3x 500 mg i.v. plus Vancomycin 4x 250 mg p.o.	10d
--	--	-----

Bei einer Therapie mit Vancomycin kann der Inhalt einer Ampulle zur intravenösen Anwendung als orale Trinklösung eingenommen werden, wenn dies durch den Hersteller freigegeben ist (siehe Packungsbeilage bzw. Fachinformation).

5.2 Therapie des Rezidivs (erneute Episode innerhalb von 2 Monaten)

Klinik	Therapieempfehlung	Dauer
erstes Rezidiv	1. Wahl: Vancomycin 4x 250 mg p.o., wenn zuvor Therapie mit Metronidazol	10d
	2. Wahl: Vancomycin „Pulsschema“ (s.u.)	8 Wo
	3. Wahl: Fidaxomicin 2x 200 mg p.o.	10d
weitere Rezidive	1. Wahl: Vancomycin „Pulsschema“ (s.u.)	8 Wo
	2. Wahl: Fidaxomicin 2x 200mg	10d
	3. Wahl: fäkaler Mikrobiomtransfer	

Pulsschema Vancomycin

Woche	Tagesdosierung
1-2	4x 250 mg
3	2x 250 mg
4	1x 250 mg
5-6 (max. 12)	2-3x/Woche 1x 250 mg

Der fäkale Mikrobiomtransfer (mittels kryokonservierten Stuhlkapselfn oder koloskopischer Applikation einer frisch zubereiteten Stuhlspondersuspension) ist in Deutschland aktuell nicht zugelassen und gilt als individueller Heilversuch nach dem Arzneimittelgesetz (AMG). Diese Therapieoption sollte dennoch bei Patienten diskutiert werden, die trotz etablierter Rezidiv-Therapieschemata multiple Rezidive erleiden.

5.3 Surveillance/Meldepflicht

Nach §23 IfSG besteht für alle Krankenhäuser und Einrichtungen für ambulantes Operieren die Verpflichtung zur Erfassung nosokomialer CDI. Hierzu wird durch die Bundeswehr das „CDAD-KISS“ des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance (NRZ) verwendet.

Erstellt durch: AK ART	Geprüft durch: Kdo SanDst VI 1	Freigegeben durch: Kdo SanDst VI 1	Freigabe am: 07.06.2019	Gültig bis: 07.06.2022
---------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------	---------------------------

Zudem besteht eine **namentliche Meldepflicht** des behandelnden Arztes bei schweren Verlaufsformen der CDI, definiert als:

- Notwendigkeit der stationären Aufnahme bei ambulant erworbener CDI
- Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung aufgrund der CDI
- Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs aufgrund der CDI
- Tod innerhalb von 30 Tagen nach Diagnose im Zusammenhang mit der CDI

Zudem sind gemäß **§6 IfSG** folgende CDI-Erscheinungsformen **meldepflichtig**:

- nicht namentliche Meldung bei Häufungen (Ausbruch)

6. Präventive Maßnahmen

Ein rationaler Antibiotikaeinsatz, insbesondere von Fluorchinolonen, Drittgenerations-Cephalosporinen, Clindamycin und Amoxicillin/Clavulansäure (den sogenannten 4C-Antibiotika), ist eine wirksame Einzelmaßnahme zur Prävention einer CDI.

Eine mikrobiologische Untersuchung auf *C. difficile* aller eingesandten ungeformten Stuhlproben von hospitalisierten Patienten wird empfohlen.

Der zurückhaltende, gezielte und leitlinienkonforme Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren wird empfohlen.

7. Hygienemaßnahmen bei CDI

Bei Nachweis einer CDI (Toxin-positiv) ist aufgrund der Fähigkeit des Erregers zur Sporenbildung zusätzlich zu den allgemeinen Maßnahmen der Kontaktisolierung ein **erweitertes Hygienemanagement** erforderlich.

Allgemeine Maßnahmen:

- Patienten sollen im Einzelzimmer mit eigener Nasszelle isoliert werden.
- Im Ausbruchsfall ist eine Kohortenisolierung möglich.
- Bei direktem Kontakt mit dem Patienten oder der patientennahen Umgebung sollen Schutzkittel und Handschuhe getragen werden.
- Ein Mund-Nasenschutz und eine Haube dienen der Vermeidung der eigenen Hand-Gesicht-Kontakten.
- Medizinprodukte (Stethoskop, Blutdruck-Manschette etc.) sollen patientenbezogen oder als Einwegprodukte eingesetzt werden.
- Wäsche sollte im Zimmer gesammelt werden und dann wie üblich desinfizierend aufbereitet werden.
- Geschirr wird wie üblich desinfizierend aufbereitet, das Patiententablett sollte jedoch als letztes in den Wagen gestellt werden.

Erweiterte Maßnahmen:

Erstellt durch: AK ART	Geprüft durch: Kdo SanDst VI 1	Freigegeben durch: Kdo SanDst VI 1	Freigabe am: 07.06.2019	Gültig bis: 07.06.2022
---------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------	---------------------------

- Notwendigkeit des **Händewaschens zusätzlich zur Händedesinfektion**, um die alkoholresistenten Sporen mechanisch zu entfernen.
- Die routinemäßige und die Schluss-Desinfektion der Flächen müssen mit einem **sporizid wirksamen Präparat** erfolgen.
- Eine erneute mikrobiologische Stuhl Diagnostik ist **nicht** erforderlich. Die Isolierung kann aufgehoben werden, wenn der Patient für 48 Stunden sicher symptomfrei ist.

Die konkreten Maßnahmen können auch dem **Hygieneplan 17. Infektiöse Gastroenteritiden** und dem **Hygienemerkbblatt CDI** des Hygienemanagements der Bundeswehr entnommen werden.

Erstellt durch: AK ART	Geprüft durch: Kdo SanDst VI 1	Freigegeben durch: Kdo SanDst VI 1	Freigabe am: 07.06.2019	Gültig bis: 07.06.2022
---------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------	---------------------------