

Aktuelle Aspekte zu *Clostridioides difficile*-Infektionen

Das Sporenbildende, anaerobe Bakterium *Clostridioides (C.) difficile* ist ein ubiquitär vorkommender Umweltkeim. Er gilt als **wichtigster Verursacher der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe** und pseudomembranösen Kolitis. Eine Therapie mit Breitspektrumantibiotika - insbesondere Aminopenicillinen mit Betalaktamase-Inhibitoren, Cephalosporinen, Fluorchinolonen und Clindamycin - führt zu einer Verminderung der Schutzbarriere der intestinalen Mikrobiota und begünstigt eine Kolonisierung mit *C. difficile* im Darmtrakt. Die vorangegangene antibiotische Therapie stellt somit den Hauptrisikofaktor für eine *C. difficile*-assoziierte Diarrhoe (CDAD) dar.

Epidemiologie

Nicht jeder Kontakt mit *C. difficile* führt zu einer CDAD. Der Darmtrakt von 5-15 % aller Erwachsenen ist durch den Erreger kolonisiert. Während eines Klinikaufenthalts steigt diese Rate auf bis zu 40 % an (1). **Nur toxinbildende Stämme führen zu einer symptomatischen Erkrankung.** Die Exotoxine A und B besitzen zytotoxische Eigenschaften, die zur Lyse der Enterozyten und zu einer Zerstörung des intestinalen Epithels führen. Säuglinge und Kleinkinder bis zu einem Alter von 3 Jahren bilden eine Ausnahme. Sowohl nicht-toxinbildende als auch toxinbildende *C. difficile*-Stämme lassen sich in 80-90 % der Stuhlproben dieser Altersgruppe nachweisen (1). Dennoch ist eine symptomatische CDAD ein seltenes Ereignis. Die dieser natürlichen Resistenz zugrundeliegenden Immunmechanismen sind noch nicht vollständig verstanden.

Seit 2016 wird in Deutschland durch optimierte Hygiene- und Antibiotic Stewardship-Maßnahmen eine **rückläufige Inzidenz von hospitalisierten CDAD-Fällen und der CD-assoziierten Mortalität** beobachtet (2). Neben den nosokomialen Infektionen treten zusätzlich Erkrankungen außerhalb der Kliniken auf. Internationale Daten beschreiben **für den ambulanten Sektor konstante CDAD-Inzidenzen** (3). Dies wird auf den weiterhin hohen, wenn auch langsam rückläufigen, Einsatz von Antibiotika in diesem Bereich zurückgeführt. Mehr als 30 % der ambulanten Patientinnen und Patienten zeigen

keine klassischen Risikofaktoren wie hohes Alter oder Multimorbidität.

Klinische Symptome

Die klinischen Symptome einer CDAD sind variabel und reichen von faulig riechendem, wässrigem Durchfall bis zum septischen Schock mit toxischem Megakolon. **Insbesondere ältere (> 65 Jahre) und vorerkrankte Patientinnen und Patienten** sind von **schweren und fulminant verlaufenden Infektionen** betroffen. Ein Drittel dieser vulnerablen Patientengruppe leidet trotz Therapie unter **rezidivierenden CDAD (rCDAD)**, die innerhalb von 2 Monaten nach Abklingen der ersten CDAD-Episode auftreten. Die Gesamtmortalität liegt bei ungefähr 10 %, steigt jedoch bei rCDAD und kann im intensivmedizinischen Kontext über 35 % betragen.

Diagnostik

Als diagnostischer Standard hat sich ein **Stufenschema** etabliert (4). Der Algorithmus startet mit einem **sensitiven Screening-Test**. Dies ist in der Regel der Nachweis der *C. difficile*-spezifischen **Glutamat-Dehydrogenase (GDH) mittels ELISA** (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). Alternativ kann auch die molekulare Toxin-Testung mittels PCR (Polymerase-Kettenreaktion) als Suchtest durchgeführt werden. Um nicht-toxinbildende Stämme von toxinbildenden Stämmen differenzieren zu können, erfolgt bei positivem Screening ein **Toxin A/B-ELISA** als **spezifischer**

LADR informiert
"PCR-Stuhl-
diagnostik bei
akuter Gastro-
enteritis"



Bestätigungstest. Diskrepante GDH- und Toxin-ELISA-Ergebnisse werden mit der sensitiven Toxin-PCR abgeklärt. Als Therapiekontrolle sind die diagnostischen Tests nicht geeignet, da das Toxin auch nach erfolgreicher Behandlung über mehrere Wochen ausgeschieden werden kann. Der **Therapieerfolg wird rein klinisch beurteilt.** Bei **Säuglingen und Kleinkindern bis 3 Jahre** sollte aufgrund der oben erwähnten natürlichen Resistenz gegenüber einer CDAD **routinemäßig keine C. difficile-Diagnostik** durchgeführt werden (4).

Zu weiteren Details der Abrechnung über den EBM sei auf das LADR informiert Nr. 357 „PCR-Stuhl Diagnostik bei akuter Gastroenteritis“ verwiesen, auf das über den QR-Code (S. 1) zugegriffen werden kann (5).

Resistenztestung

Eine Resistenztestung gegenüber therapie-relevanten Antibiotika **wird in der Routinediagnostik nicht durchgeführt.** In einer Studie des Nationalen Referenzzentrums für *C. difficile* wurden mehr als 1.500 *C. difficile*-Isolate auf eine Resistenz

gegen Metronidazol und Vancomycin getestet. Es fand sich **kein Vancomycin-resistenter Stamm**, und Resistenzen gegen Metronidazol kamen fast ausschließlich im *C. difficile*-Ribotyp (RT) O27 im niedrigen einstelligen Prozentbereich vor. RT O27 ist mit schweren Krankheitsverläufen assoziiert. Die Prävalenz dieses Ribotyps sinkt in Deutschland jedoch seit dem Jahr 2016 kontinuierlich und eine weitere Reduktion ist zu erwarten (6). Ein zweiter Aspekt, der gegen eine Resistenztestung spricht, ist die unzureichende Datenlage bezüglich einer Korrelation zwischen der im Labor gemessenen minimalen Hemmkonzentration

und dem klinischen Therapieansprechen (7). Trotz einer mikrobiologisch diagnostizierten Resistenz könnte eine erfolgreiche Behandlung mit dem getesteten Antibiotikum somit möglich sein.

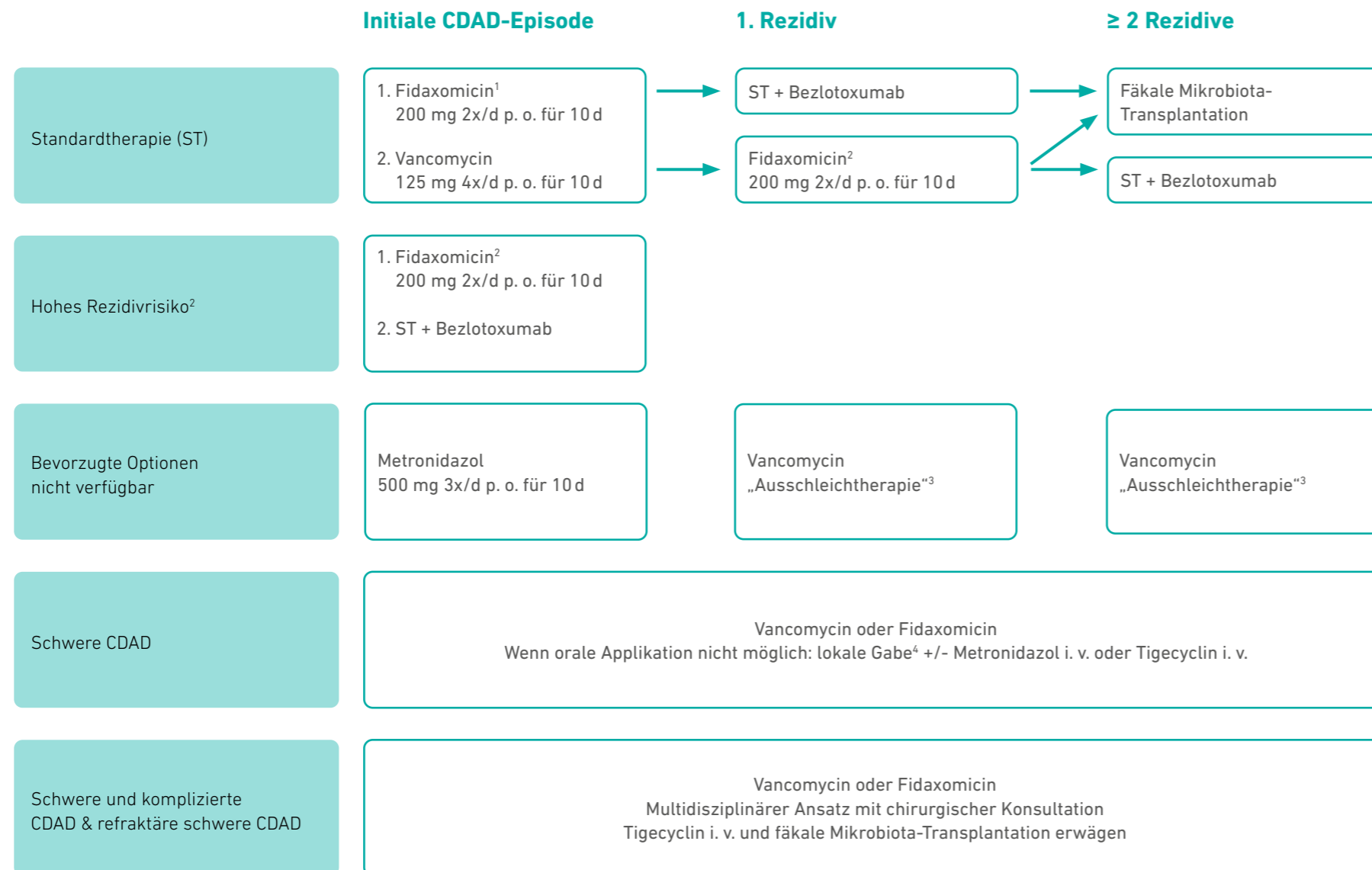
Therapie

Basis einer CDAD-Therapie sollte, wenn immer möglich, das Absetzen des auslösenden Antibiotikums sein. Bei leichten Verläufen kann diese Maßnahme bereits zum Sistieren der Symptome führen. Eine engmaschige klinische Überwachung sollte jedoch erfolgen.

Die Leitlinie der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) aus dem Jahr 2021 und die S2k-Leitlinie „Gastrointestinale Infektionen“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten aus 2023 empfehlen als antibiotische **Erstlinientherapie Fidaxomicin** 2 x 200 mg/d p. o. oder **Vancomycin** 4 x 125 mg/d p. o. für jeweils 10 Tage (8, 9, Abb. 1). Da Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin ein besseres Profil hinsichtlich der Rezidivrate zeigt, sollte Fidaxomicin bevorzugt bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko eingesetzt werden. Metronidazol sollte laut der ESCMID-Leitlinie aufgrund eines signifikant verringerten Therapieerfolgs und erhöhten Rezidivrisikos im Vergleich zu Vancomycin nur eingesetzt werden, wenn die Erstlinien-Antibiotika nicht verfügbar sind. Die S2k-Leitlinie nennt zusätzlich **Metronidazol als mögliche Therapieoption bei leichten Symptomen, fehlenden Risikofaktoren für einen schweren Verlauf und guter Compliance.**

Ein CDAD-Rezidiv soll mit Fidaxomicin therapiert werden. Falls Fidaxomicin bereits in der Primärtherapie zum Einsatz kam, kann der monoklonale Antikörper Bezlotoxumab zusätzlich gegeben werden. Wenn diese Optionen nicht verfügbar sind, kann eine Ausschleithherapie mit Vancomycin über sechs Wochen erfolgen. Komplizierte CDAD-Verläufe verlangen eine multidisziplinäre Herangehensweise unter Einbeziehung chirurgischer Expertise. Bei multiplen Rezidiven und fulminanten CDAD-Verläufen ohne Möglichkeit einer chirurgischen Therapie kann die fäkale Mikrobiota-Transplantation indiziert sein.

Die Antibiotikakosten der CDAD-Therapie werden wegen der großen Preisspanne regelmäßig diskutiert. Fidaxomicin schlägt laut der roten Liste mit knapp 2.000 € zu Buche, während 40 Vancomycin-Hartkapseln ca. 400 € kosten.



1. Abwägung des Rezidivrisikos, wenn Fidaxomicin nur begrenzt verfügbar und selektive Gabe notwendig ist.
 2. Erweiterte Fidaxomicingabe erwägen: 200 mg 2x/d an Tag 1–5, 200 mg alle 48 h an Tag 7–25. Wichtigster Risikofaktor für ein Rezidiv: Alter > 65–70 Jahre. Weitere Risikofaktoren: nosokomiale CDAD, vorangegangene Hospitalisierung ≤ 3 Monaten, stattgehabte CDAD-Episode, fortlaufende nicht CDAD-assoziierte Antibiotikatherapie, Protonenpumpeninhibitor-Therapie während/nach CDAD-Diagnose. Je mehr Risikofaktoren vorliegen, desto höher das Rezidivrisiko.
 3. Vancomycin-„Ausschleithherapie“: 2 Wochen 125 mg 4x/d, gefolgt von einer Woche 125 mg 2x/d, danach eine Woche 125 mg 1x/d, danach eine Woche 125 mg alle 48 h und zuletzt eine Woche 125 mg alle 72 h.
 4. Rektale oder nasoduodenale Gabe.
 CDAD: Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhoe, d: Tag/Tage, i. v.: intravenös, p. o.: peroral, ST: Standardtherapie

Abb. 1: CDAD-Therapiealgorithmus der ESCMID-Leitlinie, angepasst nach (8)

Metronidazol lässt sich hingegen für unter 50 € beziehen. Gerade im ambulanten Bereich kann dies wegen gedeckelter Praxisbudgets weitreichende Konsequenzen für die Therapieentscheidung haben, insbesondere in der Behandlung der rCDAD. Im Einzelfall kann die direkte Kontaktaufnahme mit der zuständigen kassenärztlichen Vereinigung oder der Krankenkasse sinnvoll sein, um die Kostenübernahme einer adäquaten Therapie sicherzustellen.

Meldepflicht

Nach § 6 Infektionsschutzgesetz (IfSG) ist die CDAD mit klinisch schwerem Verlauf meldepflichtig. Der klinisch schwere Verlauf wird im IfSG wie folgt definiert:

- stationäre Behandlung einer ambulant erworbenen CDAD
- Verlegung auf eine Intensivstation zur Behandlung einer CDAD
- chirurgischer Eingriff wegen eines Megakolons, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis
- Versterben innerhalb von 30 Tagen nach Diagnose mit CDAD als direkte Todesursache oder zum Tode beitragend

Die Meldung erfolgt durch die klinisch tätigen Kolleginnen und Kollegen. Eine Labormeldepflicht besteht nicht.

Hygiene

C. difficile ist ein ubiquitär vorkommender Umweltkeim. Die hitze- und säureresistenten Sporen

sind über mehrere Monate auf Flächen nachweisbar und können aerogen übertragen werden. Durch alkoholische Desinfektionsmittel werden sie nicht inaktiviert. Deshalb ist zusätzlich das sorgfältige Händewaschen bei Verdacht auf eine oder Vorliegen einer CDAD besonders wichtig. Stationäre CDAD-Patienten dürfen 48 h nach Symptommfreiheit entisoliert werden.

Literaturquellen

1. Furuya-Kanamori et al.: Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: epidemiology and clinical implications. BMC Infect Dis. 2015 Nov 14;15:516.
2. Brestrich et al.: Epidemiology of *Clostridioides difficile* Infections in Germany, 2010-2019: A Review from Four Public Databases. Infect Dis Ther. 2023 Apr;12(4):1057-1072.
3. Guh et al.: Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and Outcomes. N Engl J Med. 2020 Apr 2;382(14):1320-1330.
4. Crobach et al.: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect. 2016 Aug;22 Suppl 4:S63-81.
5. LADR informiert Nr. 357 „PCR-Stuhldiagnostik bei akuter Gastroenteritis“. <https://www.ladr.de/fuer-aerztinnen/fachinformationen/ladr-informiert>
6. Abdrabou et al.: Molecular epidemiology and antimicrobial resistance of *Clostridioides difficile* in Germany, 2014-2019. Int J Med Microbiol. 2021 May;311(4):151507.
7. EUCAST clinical breakpoints v 14.0, https://www.eucast.org/clinical_breakpoints
8. van Prehn et al.: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Microbiol Infect. 2021 Dec;27 Suppl 2:S1-S21.
9. S2k-Leitlinie „Gastrointestinale Infektionen“ der DGVS, Version 2.0, November 2023, AWMF-Registernr: 021 - 024

Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen werden Sie gerne beraten.

**LADR Laborzentrum
Baden-Baden**
T: 07221 21 17-0

**LADR Hormonzentrum
Münster**
T: 0251 871 13-23

**LADR Laborzentrum
Nord-West, Schüttorf**
T: 05923 98 87-100
Zweigpraxis Leer
T: 0491 454 59-0

**MVZ Labor Dr. Klein
Dr. Schmitt GmbH**
Kaiserslautern
T: 0631 303 24-0

**LADR Laborzentrum
Berlin**
T: 030 30 11 87-0

**LADR Laborzentrum
an den Immanuel Kliniken,
Neuruppin**
T: 03391 35 01-0

**LADR Laborzentrum
Paderborn**
T: 05251 28 81 87-0

Partner des Laborverbundes:
LIS Labor im Sommershof,
Köln
T: 0221 93 55 56-0

**LADR Laborzentrum
Braunschweig**
T: 0531 310 76-100

**LADR Laborzentrum
Neuruppin**
T: 03391 35 01-0

**LADR Laborzentrum
Recklinghausen**
T: 02361 30 00-0

**LADR Der Laborverbund
Dr. Kramer & Kollegen GbR**
Lauenburger Straße 67
21502 Geesthacht
T: 04152 803-0
F: 04152 803-369
interesse@LADR.de

**LADR Laborzentrum
Bremen**
T: 0421 43 07-300

**LADR Laborzentrum
Nord, Flintbek**
T: 04347 90 80-100
Zweigpraxis Eutin

**LADR Zentrallabor
Dr. Kramer & Kollegen,**
Geesthacht
T: 04152 803-0

**LADR Laborzentrum
Hannover**
T: 0511 901 36-0

Der Laborverbund dient ausschließlich der Präsentation unabhängiger LADR Einzelgesellschaften.

