Die häufigste infektiöse Ursache nosokomialer Diarrhoe

Update zu *Clostridium difficile*

Ana Durovic, Sarah Tschudin-Sutter
Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel

Clostridium difficile ist die häufigste infektiöse Ursache nosokomialer Diarrhoe und gewinnt zunehmend an Bedeutung als Erreger ambulant erworbener Durchfallerkrankungen. *C. difficile*-Infektionen sind mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert und gehen mit einem breiten Spektrum klinischer Symptome – von milder Diarrhoe bis hin zu schwerer toxischer Kolitis – einher. Schwere klinische Verlaufsformen und die hohe Rezidivrate stellen besondere Herausforderungen der Therapie dar.

Grundlagen

Einführung/Hintergrund

Eine *Clostridium difficile*-Infektion (CDI) versursacht akute Diarrhoe und Kolitis. Ihr Erreger wurde erstmals 1935 als Bestandteil der normalen intestinalen Flora bei Neugeborenen entdeckt. Erst 1978 gelang es, dieses Gram-positive anaerobe Stäbchen als Verursacher der pseudomembranösen Kolitis zu identifizieren. Seine Fähigkeit zur Sporenbildung ermöglicht diesem Bakterium, selbst bei ungünstigen Umweltbedingungen über Monate auf inerten Oberflächen zu überleben. Die meisten Desinfektionsmittel sowie Antibiotika sind nicht in der Lage, diese Dauerformen zu zerstören, so dass lebensfähige Keime an den Händen des Pflegepersonals oder auf Oberflächen eine potentielle Infektionsquelle im Spital darstellen.

Nach der Aufnahme von Sporen gehen diese im Kolon in ihre vegetative, toxinproduzierende Form über und können dort ihren pathogenen Effekt auf den Wirt ausüben. Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer CDI ist eine vorangegangene Antibiotika-Exposition, insbesondere mit Cephalosporinen, Chinolonen, Penicillinen und Clindamycin. Diese verändern die Zusammensetzung der normalen intestinalen Darmflora und verschaffen somit *C. difficile* – das gegenüber einer grossen Anzahl verschiedener Antibiotika resistent ist – einen Überlebensvorteil. Weitere Risikofaktoren sind der Erhalt von Antazida (Protonenpumpeninhibitoren und H_2-Rezeptor-Antagonisten), vorangegangene Hospitalisationen, Hospitalisationsdauer, Alter, schwerwiegende Grunderkrankungen, viszeralchirurgische Eingriffe und Sondenernährung.

Im Kolon produziert *C. difficile* vor allem zwei Toxine, Toxin A und B, die eine starke neutrophile Entzündungsreaktion verursachen. Diese führt zu Diarrhoe, Erosionen der Darmmukosa sowie der Ausbildung von Pseudomembranen.

Die meisten Stämme produzieren gleichzeitig beide Toxine, jedoch reicht bereits eines aus, um eine Diarrhoe oder Kolitis auszulösen. Einige Stämme produzieren zusätzlich das binäre Toxin. Es wird häufiger von «hypervirulenten» Ribotypen produziert und gilt daher als Virulenzfaktor, auch wenn seine Relevanz bisher noch unklar ist. Diejenigen Stämme, die nicht in der Lage sind, Toxine zu produzieren, können den Darm zwar besiedeln, sind aber apathogen.

Ana Durovic

Tabelle 1: Definitionen und Klinik der *Clostridium difficile*-Infektion (CDI) [2].

Klinik der CDI	– Diarrhoe in variabler Ausprägung mit/ohne systemische Reaktion. – Typischerweise im Zusammenhang mit Antibiotikatherapie. – Schwere Verläufe mit pseudomembranöser Kolitis, toxischem Megakolon, Ileus.
CDI-Episode	– CDI-typische Klinik mit Nachweis von freien Toxinen und *C. difficile* im Stuhl, ohne Hinweise für eine andere Ursache der Diarrhoe. – Histologischer/koloskopischer Nachweis von pseudomembranöser Kolitis.
CDI-Rezidiv	– Erneutes Auftreten einer symptomatischen CDI-Episode innerhalb von 8 Wochen nach Beginn der ersten Episode (vorausgesetzt, dass die Symptome der initialen Episode nach Therapie sistierten).
Milde CDI	– Diarrhoe durch *C. difficile* ohne Symptome einer schweren/komplizierten Infektion. Patienten ohne Zeichen einer schweren CDI mit Alter ≥65 Jahre, mit schweren Grundkrankheiten, intensivmedizinischer Behandlung oder Immunsuppression haben ein erhöhtes Risiko, einen schweren Verlauf zu erleiden.
Schwere CDI	– CDI-Episode begleitet von ≥1 Symptom einer schweren Kolitis oder von einem komplizierten Verlauf der CDI mit einer schweren systemischen Entzündungsreaktion: **Klinik:** 1. Fieber >38,5 °C, Schüttelfrost 2. Hämodynamische Instabilität oder respiratorisches Versagen 3. Klinische Zeichen einer Peritonitis oder eines Ileus **Labor:** 1. Leukozytose >15× 10^9/l , Linksverschiebung >20% stabkernige Neutrophile 2. Anstieg des Serum-Kreatinins um >50% des Ausgangswertes 3. Tiefes Serum-Albumin <30 g/l 4. Anstieg des Serum-Laktats ≥5 mmol/l **Koloskopie oder Sigmoskopie:** Endoskopischer Nachweis einer pseudomembranösen Kolitis **Bildgebung:** Verdickung der Kolonwand, Dilatation der Kolonschlingen, Fettgewebsimbibierung um das Kolon, Aszites (ohne andere Ursache)
Schwere CDI mit Komplikationen	– Schwere CDI mit schwerer systemischer Reaktion und Schock, die eine intensivmedizinische Behandlung, Kolektomie oder Tod zur Folge hat.

Tabelle 2: Sensitivität und Spezifität der verschiedenen diagnostischen Tests zum Nachweis von *Clostridium difficile* [1].

	Sensitivität	Spezifität
Nachweis von *C. difficile* (Toxin-positive und -negative Stämme)		
EIA zum Nachweis der GDH	0,71–1,00	0,67–1,00
Nachweis von Toxinen		
EIA zum Nachweis der Toxine A und/oder B	0,31–0,99	0,65–1,00
RT-PCR zum Nachweis des Toxin-B-Gens	0,86–1,00	0,94–1,00

Abkürzungen: EIA = Enzymimmunoassay; GDH = Glutamatdehydrogenase; RT-PCR = realtime polymerase chain reaction.

Epidemiologie

Seit Beginn des 21. Jahrhunderts hat sich die Epidemiologie der CDI deutlich verändert. Insbesondere in den USA und Kanada wurden zunehmend Epidemien von besonders schwer verlaufenden CDI in vielen Spitälern beobachtet, die auf einen spezifischen Stamm, den sogenannten hypervirulenten PCR-Ribotyp 027, zurückgeführt werden konnten. Bei der PCR-Ribotypisierung handelt es sich um ein molekulares Typisierungsverfahren, das verwendet wird, um die Ausbreitung verschiedener Stämme von *C. difficile* untersuchen zu können. Der PCR-Ribotyp 027 breitete sich anschliessend erfolgreich in Grossbritannien und weiteren europäischen Ländern aus. In den letzten Jahren konnte auch eine deutliche Zunahme von ambulant erworbenen CDI dokumentiert werden. Als mögliche Ursachen werden unter anderem kürzere Hospitalisationen und zunehmende Verabreichung von Antibiotikatherapien im ambulanten Bereich diskutiert. Hypervirulente Stämme werden möglicherweise mit CDI bei Patienten mit geringem Risikoprofil, wie postpartalen Frauen und Kindern, in Verbindung gebracht.

Klinik

Das klinische Spektrum einer CDI reicht von asymptomatischer Kolonisation bis hin zu schwersten septischen Zustandsbildern mit toxischem Megakolon. Der Schweregrad der Diarrhoe variiert von minimal bis profus. Fieber, abdominelle Schmerzen und Krämpfe sind mögliche Begleitsymptome. Im Blutbild kann oftmals eine Leukozytose dokumentiert werden. Tabelle 1 fasst wichtige Definitionen sowie die Klinik der CDI zusammen.

Diagnostik [1]

Der Hauptpfeiler der CDI-Diagnostik ist der Nachweis von Toxin A oder B im Stuhl. Als Referenzmethode gilt der Ansatz einer Selektivkultur mit Toxinnachweis in der Zellkultur. Durch den enormen Zeit- und Arbeitsaufwand stehen die Resultate meist erst nach 48 Stunden zur Verfügung. Diese Methode wurde daher zugunsten von schnelleren und günstigeren Verfahren weitgehend verlassen. Mittlerweile haben sich die Enzymimmunoassays (EIA) als Alternative etabliert. Mit diesen standardisierten Tests können direkt aus dem Stuhl innerhalb einer Stunde ein Clostridien-Antigen (Glutamatdehydrogenase = GDH) und teilweise auch Toxine nachgewiesen werden. Der Nachweis von GDH ist sehr sensibel (Tab. 2); das Enzym wird aber auch von nicht toxinbildenden *C. difficile*-Stämmen gebildet und kann daher nicht als alleiniger Test eingesetzt werden. Die Sensitivität des Toxinnachweises mittels EIA ist für eine zuverlässige Diagnostik inakzeptabel tief (Tab. 2), so dass die aktuellen Guidelines ein Zwei-Stufen-Modell zur Abklärung empfehlen. Hierbei sind verschiedene Testkombinationen möglich. Eine Option besteht darin, jede Stuhlprobe zunächst auf GDH zu untersuchen und positive Proben zusätzlich auf das Vorhan-

densein der Toxine A und B zu testen. Immer öfter wird zur Diagnostik auch die RT-PCR *(realtime polymerase chain reaction)* eingesetzt, die mittlerweile als kommerzielles System erhältlich ist und mit hoher Zuverlässigkeit toxinproduzierende *C. difficile* nachweist (Tab. 2).

Wichtige Voraussetzung zur Interpretation der Laborbefunde ist die klinische Präsentation. *C. difficile* kann trotz erfolgreicher Therapie während einiger Zeit im Stuhl persistieren, bei einigen Personen ist der Keim sogar Teil der Normalflora. Untersuchungen von Stuhl mit normaler Konsistenz, insbesondere zur Therapiekontrolle, bringen daher kaum Informationsgewinn und sollten aus ökonomischen Überlegungen vermieden werden.

Therapie [2]

Die Behandlungsstrategie einer CDI richtet sich nach dem klinischen Schweregrad. Grundsätzlich sollte bei jeder Diagnosestellung die auslösende Antibiotikatherapie kritisch re-evaluiert und bei fehlender Indikation zur Fortführung sistiert werden. Volumen und Elektrolyte müssen substituiert und anti-peristaltische Medikamente vermieden werden. Des Weiteren sollte die Indikation allfälliger Antazida überprüft werden. Die Standardtherapie leichter Verlaufsformen bleibt weiterhin die orale Gabe von Metronidazol oder Vancomycin (Tab. 3). Zur Behandlung der schweren CDI wird Vanconmycin aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften dem Metronidazol als überlegen beurteilt. Die gängigen Therapien sind aber mit Rezidivraten von bis zu 20% noch nicht ideal. Nicht zuletzt verzögern die beiden Antibiotika aufgrund ihres Wirkspektrums selbst die Rekonstitution der Mikroflora. Eine Therapie mit Probiotika wird aktuell nicht empfohlen.

Prävention

Ein rationaler Einsatz von Antibiotika ist die wahrscheinlich wichtigste Massnahme zur Prävention einer *C. difficile*-Infektion.

Ergänzend sollen insbesondere bei stationären Patienten Hygienemassnahmen (insbesondere konsequente Händehygiene) den Kontakt mit dem Bakterium verhindern. Bei bekannter CDI-Infektion können das Tragen von Handschuhen und Einwegschürzen bei Kontakt mit dem Patienten eine Transmission zusätzlich verhindern. Toiletten sollten mindestens bis zur Normalisierung der Stuhlkonsistenz nicht von anderen Personen mitbenutzt werden. Idealerweise werden diese Patienten im Einzelzimmer gepflegt.

Präventive Therapien oder Screening asymptomatischer Träger werden aktuell nicht empfohlen.

Neue Erkenntnisse und aktuelle Entwicklungen

Inzidenz und Prävalenz

International werden grosse Anstrengungen unternommen, um die Tragweite von CDI zu erfassen. Die bisher publizierten Zahlen zeigen eine anhaltend hohe Inzidenz an Infektionen weltweit. In einer kürzlich durchgeführten Studie betreffend die Prävalenz nosokomialer Infektionen in den USA wurde *C. difficile* als häufigster Erreger erfasst [3]. 2008 ergab eine epidemiologische Studie in 34 Ländern Europas eine durchschnittliche Inzidenz von 4,1 pro 10 000 Patiententage. Die Schweiz lag leicht über dem europäischen Durchschnitt (4,8/10 000). Die erhobenen Raten variierten insgesamt stark zwischen den Ländern und den teilnehmenden Spitälern [4].

Grosser Schwachpunkt solcher statistischer Auswertungen ist die rasch wechselnde Epidemiologie der CDI. Zudem ist man auf konsequente und korrekte Abklärungen angewiesen, um das wahre Ausmass der Krankheit abschätzen zu können. Die kürzlich publizierte EUCLID-Studie [5] zeigt ein grosses Optimierungspotential: Gemäss Hochrechnung werden europaweit 23% der CDI nicht diagnostiziert – schlicht, weil keine Indikation zur Abklärung gestellt wird. Dieses Problem wird zusätzlich durch den Einsatz ungenügender Labormethoden in einigen Kliniken verschärft. Die rapportierte Infektionsrate der teilnehmenden Länder für die Jahre 2011/12 lag im Schnitt bei 7 Fällen pro 10 000 Patiententage. Die wahre Infektionsrate für denselben Zeitraum dürfte aber aufgrund des hohen Prozentsatzes der nicht diagnostizierten CDI wesentlich höher sein. Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass das wahre Ausmass von *C. difficile* wahrscheinlich weitgehend unterschätzt wird.

Epidemiologischer Shift

Vermutlich ist der Anteil an ambulant erworbener CDI höher als bisher angenommen. Diese ausserhalb des Spitals erworbenen Infektionen betreffen eher jüngere Patienten mit geringerer Exposition gegenüber Antibiotika oder anderen Risikofaktoren. Neu sind auch Berichte über CDI bei Schwangeren oder Kindern. Die Gründe für diese Verschiebungen sind noch nicht geklärt. Möglich sind neue Reservoirs (Lebensmittel, Tiere) aber auch Selektionsvorteile bestimmter Stämme.

Korrelation von Ribotyp und Klinik

Vermehrtes Augenmerk auf die Typisierung isolierter *C. difficile*-Stämme bringt neue Informationen über deren Eigenschaften und klinische Präsentation.

Tabelle 3: Empfehlungen zur Behandlung einer *Clostridium difficile*-Infektion (CDI) [2].

Schweregrad	Empfohlene Therapie		
Milde CDI	*Antibiotische Therapie*		
	Metronidazol 3× 500 mg per os für 10 Tage	(Evidenzgrad A-I)	oder
	Vancomycin 4× 125 mg per os für 10 Tage	(Evidenzgrad B-I)	oder
	Keine antibiotische Therapie	(Evidenzgrad C-II)	
	Voraussetzung: Nicht-epidemische Situation und klarer Zusammenhang mit einer auslösenden antibiotischen Therapie		
	– Stopp der auslösenden Therapie		
	– Engmaschige klinische Verlaufsbeobachtung über 48 Stunden		
	– Beginn einer antibiotischen Therapie bei klinischer Verschlechterung		
Schwere CDI	Vancomycin 4× 125 mg per os für 10 Tage	(Evidenzgrad A-I)	oder
	Fidaxomicin 2× 200 mg per os für 10 Tage	(Evidenzgrad B-I)	
Erstes Rezidiv oder erhöhtes Rezidivrisiko	Vancomycin 4× 125 mg per os für 10 Tage	(Evidenzgrad B-I)	oder
	Fidaxomicin 2× 200 mg per os für 10 Tage	(Evidenzgrad B-I)	oder
	Metronidazol 3× 500 mg per os für 10 Tage	(Evidenzgrad C-I)	
Mehrfach rezidivierende CDI	Vancomycin 4× 125 mg per os für 10 Tage gefolgt von einer Pulstherapie/Tapering*	(Evidenzgrad B-II)	oder
	Fidaxomicin 2× 200 mg per os für 10 Tage	(Evidenzgrad B-II)	
	Bei fehlendem Ansprechen nach wiederholter antibiotischer Therapie ist eine Stuhltransplantation in Kombination mit einer oralen antibiotischen Therapie empfohlen	(Evidenzgrad A-I)	
Orale Therapie nicht möglich	*Milde CDI*		
	Metronidazol 3× 500 mg intravenös für 10 Tage	(Evidenzgrad A-II)	
	Schwere CDI		
	Metronidazol 3× 500 mg intravenös für 10 Tage kombiniert mit Vancomycin-Einläufen 500 mg in 100 ml NaCl 4×/d oder kombiniert mit Vancomycin 500 mg in 100 ml NaCl 4×/d über die Magensonde für 10 Tage	(Evidenzgrad A-II) (Evidenzgrad B-III)	

* Pulstherapie: Vancomycin 125–500 mg/Tag alle 2–3 Tage für mindestens 3 Wochen.
Tapering: graduelle Reduktion der Dosis auf 125 mg/Tag.

Genom-Vergleiche über mehrere Jahre zeigen eine grosse Diversität und einen regen Wechsel der dominierenden Ribotypen. Inwiefern der Ribotyp mit der Schwere der Infektion korreliert, kann zurzeit nicht eindeutig beantwortet werden. Die bisherigen Berichte über hypervirulente Stämme mit höherer Inzidenz und schlechterem Outcome stammen grösstenteils aus Daten, die während Ausbrüchen gesammelt wurden. Analysen dieser Stämme ohne zeitnahe Häufung konnten bisher keinen sicheren Zusammenhang zwischen Ribotyp, Schwere der Krankheit und Mortalität herstellen.

Als hypervirulent gelten hauptsächlich die PCR-Ribotypen 027 und 078. Der Stamm NAP1/027/B1 (oder PCR-Ribotyp 027) konnte für einige Epidemien in Kanada und Amerika zu Beginn des Jahrtausends verantwortlich gemacht werden und ist seither mit schwererem Krankheitsbild und höheren Rezidivraten assoziiert. Inzwischen wurde der Stamm weltweit als Ursache von CDI nachgewiesen. Der PCR-Ribotyp 078 scheint in Europa gehäuft vorzukommen und wird vor allem mit CDI bei jüngeren Patienten, ambulant erworbenen Infektionen sowie CDI bei Tieren in Verbindung gebracht. Standardisierte Messungen in vitro entkräften zunehmend das bisherige Konzept der Hypervirulenz durch exzessive Toxinproduktion. Auffallend hingegen ist die signifikant grössere Menge an Sporen, was die erfolgreiche Ausbreitung und erhöhte Rezidivraten solcher Stämme erklären könnte.

Eine einmalige Gelegenheit zum direkten Vergleich bot sich während eines Ausbruchs mit zeitgleichem Auftreten von zwei verschiedenen Ribotypen. Einer dieser Stämme (PCR-Ribotyp 027) gilt als hypervirulent, der andere (PCR-Ribotyp 017) trägt keine Virulenzmarker. Dennoch war die 30-Tage-Mortalitätsrate für beide Stämme hoch (017: 23%; 027: 26%). Infektionen mit anderen, nicht-epidemischen Stämmen zeigten hingegen eine Mortalität von nur 3%. Die Autoren spekulieren, dass die erhöhte Mortalität nicht durch den Ribotyp an sich zu erklären sei, sondern eher Ausdruck einer schweren Grundkrankheit mit erhöhter Infektanfälligkeit ist.

Aufgrund der Widersprüchlichkeit der bestehenden Daten betreffend die Assoziation zwischen verschiedenen Ribotypen und klinischem Schweregrad der Erkrankung empfiehlt die *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) aktuell, die Therapie der CDI der Klinik und nicht dem auslösenden Stamm anzupassen [2].

Neue Therapieoptionen

Fidaxomicin ist seit Mai 2014 in der Schweiz zugelassen. Es gehört zu einer neuen Antibiotikaklasse der Makrozykline. Durch Hemmung der RNA-Polymerase wirkt es bakterizid gegen *C. difficile* mit engem Wirkspektrum und hohen Konzentrationen im Stuhl. In vitro vermag es die Sporen- und Toxinbildung von *C. difficile* zu hemmen. In zwei randomisierten Studien konnte nachgewiesen werden, dass zur Behandlung der CDI Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin nicht weniger effektiv war, bei jedoch signifikant tieferer Rezidivrate [2]. Da Fidaxomicin kaum systemisch resorbiert wird, zeichnet sich diese Substanz durch ein günstiges Interaktions- und Nebenwirkungsprofil aus. Erbrechen, Übelkeit und Obstipation wurden als Nebenwirkungen am häufigsten dokumentiert. Eine gleichzeitige Verabreichung von Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron und Amiodaron wird nicht empfohlen (www.compendium.ch). Die Kosten von Fidaxomicin sind im Vergleich zu den Standardtherapien höher, weshalb der Einsatz dieser Substanz in der Schweiz bei Patienten mit einer milden CDI zurzeit nicht zu empfehlen, jedoch insbesondere bei Patienten mit Rezidivgefahr zu erwägen ist (Tab. 3). In den europäischen Richtlinien

Korrespondenz:
PD Dr. med.
Sarah Tschudin-Sutter, MSc
FMH Infektiologie und
Innere Medizin
Klinik für Infektiologie
und Spitalhygiene
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
Sarah.Tschudin[at]usb.ch

wird Fidaxomicin, mit einem geringeren Evidenzgrad als Metronidazol, wie Vancomycin als Alternative zur Behandlung einer milden CDI empfohlen [2].

Die Verabreichung monoklonaler Antikörper, die gegen die *C. difficile*-Toxine A und B gerichtet sind, zusätzlich zur Standardtherapie mit Metronidazol oder Vancomycin, zeigte ebenfalls eine signifikante Reduktion der Rezidivrate – aktuell ist die Evidenz zur Anwendung noch ungenügend [2].

Übertragung von Stuhl gesunder Spender führt zu einer raschen Verbesserung der normalen Darmfunktion. Mit Erfolgsraten von >90% etabliert sich die Stuhltransplantation zunehmend als Therapiealternative bei rezidivierenden CDI-Episoden [2]. Gelingt es, die dafür verantwortlichen Faktoren und Bakterienarten zu identifizieren, würden sich damit immense Ansätze zur gezielteren Therapie und Prophylaxe von CDI und anderen Darmerkrankungen ergeben.

Neues zur Prävention

Impfstoffe zur Prävention von CDI werden aktuell erforscht. Grundlage hierfür bilden Studien, die einen Zusammenhang zwischen asymptomatischer Kolonisation mit *C. difficile* und hohen IgG-Antikörpern gegen *C. difficile*-Toxin A aufzeigen konnten. Auch haben Patienten, die während einer CDI eine Immunantwort gegen Toxin A ausbilden, ein tieferes Rezidivrisiko. Verschiedene Forschungsgruppen entwickeln daher Impfstoffe, die eine anhaltend hohe Konzentration an Antikörpern gegen *C. difficile*-Toxine im Serum erzielen sollen. Ein alternativer Ansatz besteht in der oralen Verabreichung inaktivierter bakterieller Sporen, die eine mukosale Immunabwehr gegen *C. difficile* herbeiführen soll [6].

Das Wichtigste für die Praxis

- *Clostridium difficile* ist einer der wichtigsten Erreger nosokomialer Infektionen und eine der Hauptursachen der im Spital erworbenen Diarrhoe.
- In den letzten Jahren hat der Anteil ambulant erworbener *C. difficile-Infektionen* (CDI) deutlich zugenommen; Patienten mit geringem Risikoprofil können auch ohne vorangegangene Antibiotikaexposition betroffen sein.
- Die aktuelle Datenlage zur Korrelation von Ribotyp mit Krankheitsschwere ist widersprüchlich. Die Therapie sollte sich deshalb weiterhin nach dem klinischen Schweregrad richten.
- Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer CDI ist eine vorangegangene Antibiotikaexposition. Weitere Risikofaktoren sind der Erhalt von Antazida, Hospitalisation, Alter, schwerwiegende Grunderkrankungen, viszeralchirurgische Eingriffe und Sondenernährung.
- Mikrobiologische Untersuchungen sind nur bei symptomatischen Patienten sinnvoll. Der Hauptpfeiler der CDI-Diagnostik ist der Nachweis von Toxin A oder B im Stuhl. Die Sensitivität des Toxinnachweises mittels Enzymimmunoassay (EIA) ist für eine zuverlässige Diagnostik inakzeptabel tief, so dass die aktuellen Guidelines ein Zwei-Stufen-Modell zur Abklärung empfehlen.
- Die Behandlung wird der Krankheitsschwere angepasst. Neue Therapieoptionen richten sich hauptsächlich gegen Rezidive.
- Ein rationaler und restriktiver Einsatz von Antibiotika ist die wirksamste präventive Massnahme. Zusätzliche Hygienemassnahmen helfen, Übertragungen im Spital zu verhindern.

Ausblick

C. difficile ist nicht nur einer der häufigsten Keime der im Spital erworbenen Infektionen, sondern hat sich auch als wichtiger Durchfall-Erreger im ambulanten Bereich durchgesetzt. Eine der wesentlichen Massnahmen zur Prävention ist die Umsetzung eines restriktiven Antibiotikaeinsatzes in allen Bereichen.

Die dynamische Epidemiologie von *C. difficile* wird uns auch in Zukunft herausfordern. Die Verbreitung verschiedener Ribotypen und deren Assoziationen mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung müssen weiterhin erforscht werden, da das Verständnis solcher Zusammenhänge die Grundlage für neue Therapie- und Präventionsempfehlungen bildet.

Neue Therapieoptionen, wie Fidaxomicin, monoklonale Antikörper und Stuhltransplantation, sind vielversprechende Optionen zur Reduktion der hohen Rezidivrate der CDI. Zukünftige Behandlungsempfehlungen müssen sich daher mit der Frage auseinandersetzen, welche Patienten am meisten von solch neuen Therapien profitieren können.

Disclosure statement
S. Tschudin-Sutter ist ein Mitglied des Fidaxomicin Advisory Board (Astellas) und hat Forschungsfonds von Astellas, Pfizer International Operations und dem Schweizerischen Nationalfonds erhalten.

Titelbild
CDC / James Archer.

Literatur

1 Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2009;15:1053–66.
2 Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect 2014;20 Suppl 2:1–26.
3 Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. N Engl J Med. 2014;370:1198–208.
4 Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011;377:63–73.
5 Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, et al. Underdiagnosis of Clostridium difficile across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). Lancet Infect Dis. 2014;14:1208–19.
6 Ivarsson ME, Leroux J, Castagner B. Investigational new treatments for Clostridium difficile infection. Drug Discov Today 2014.