Thalhammer *et al.: Intrinsic Activity*, 2014; **2**(1):e3
http://www.intrinsicactivity.org/2014/2/1/e3
published online: 17 October 2014

INTRINSIC ACTIVITY

POSITION PAPER

Clostridium-difficile-Infektion (CDI):
Prävention, Diagnostik, Therapie

Florian Thalhammer[1,*,#], Günter Weiss[2,**,#], Franz Allerberger[3], Petra Apfalter[4], Rainer Gattringer[4], Reinhold Glehr[5], Andrea Grisold[6], Markus Hell[7], Christoph Högenauer[8], Oskar Janata[9], Robert Krause[10], Christian Madl[11], Markus Peck-Radosavljevic[12], Wolfgang Petritsch[13], Robert Sauermann[14], Herbert Tilg[15], Agnes Wechsler-Fördös[16] und Christoph Wenisch[17]

[1]Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Universitätskliniklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien; [2]Infektiologie, Immunologie, Rheumatologie, Pneumologie; Universitätsklinik für Innere Medizin VI, Medizinische Universität Innsbruck; [3]Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES), Wien; [4]Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, Krankenhaus der Elisabethinen Linz; [5]Niedergelassener Arzt für Allgemeinmedizin, Hartberg; [6]Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin, Medizinische Universität Graz; [7]Zentrum für Krankenhaushygiene und Infektionskontrolle der SALK, Universitätsklinikum der PMU, Salzburg; [8]Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; [9]Krankenhaushygiene, Donauspital im SMZ Ost der Stadt Wien; [10]Infektiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin (UKIM), Medizinische Universität Graz; [11]4. Medizinische Abteilung mit Gastroenterologie und Hepatologie, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien; [12]Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; [13]Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; [14]Abteilung Vertragspartner Medikamente, Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, Wien; [15]Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Innsbruck; [16]Krankenhaushygiene, Krankenhaus Rudolfstiftung Wien; [17]4. Medizinische Abteilung mit Infektiologie, SMZ Süd – KFJ-Spital der Stadt Wien

Publikation getragen durch: Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT), Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES), Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), Österreichische Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin (ÖGHMP), Österreichische Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (ÖGAM). #Vorsitzende des Autorengremiums; übrige Autoren in alphabetischer Reihenfolge.

(Erstpublikation: Supplementum Österreichische Ärztezeitung/Medical Dialogue GmbH, März 2014)

Die steigende Zahl an Infektionen mit *Clostridium difficile* (CD) und die steigende Zahl an Therapieoptionen hat die Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT) veranlasst, einen Konsensus zur Therapie der *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI) zu initiieren.

1. Epidemiologie

Die CDI ist die häufigste Ursache einer nosokomialen Diarrhoe und betrifft ca. 1% aller im Krankenhaus aufgenommenen Patienten. In ca. 20% der Fälle wurde die Infektion ambulant erworben. Die Krankenhaus-assoziierte Mortalität liegt im Allgemeinen bei etwa 1%, bei Ausbrüchen jedoch unter Umständen erheblich höher [1,2].

In einer europäischen Studie aus 34 Ländern wurde, bei erheblichen Schwankungen, eine mittlere Inzidenz der CDI von 4,1 pro 10.000 Patiententage erhoben. 65 Ribotypen von *C. difficile* wurden gefunden, wobei die Prävalenz des besonders virulenten Ribotyps 027 in dieser Arbeit bei 5% lag. Bei den meisten Patienten bestand ein vordefiniertes Risikoprofil (höheres Lebensalter, Komorbiditäten, rezente Antibiotikatherapie). Im weiteren Verlauf starben 22% der untersuchten Patienten, wobei in 40% der Todesfälle (8,7% aller Patienten) CD als Ursache anzusehen war [3].

Für Österreich wurden 7,5 CDI pro 10.000 Patiententage und 36 pro 10.000 Spitalsaufnahmen gefunden. 92% der Fälle wurden als Gesundheitssystem-assoziiert eingestuft [3]. Tabelle 1 erläutert kurz die 2010 eingeführte Meldepflicht für CDI-Fälle in Österreich. Betrachtet man die Meldedaten für Österreich zwischen 2009 und 2012, so würde sich daraus ein dramatischer Anstieg der CDI-Fälle ergeben. Dieser ist jedoch mit größter Wahrscheinlichkeit durch ein verstärktes Bewusstsein für CDI und eine damit angestiegene Meldungszahl zu erklären. Zwar ist die Zahl der CDI-Fälle seit den neunziger Jahren des 20. Jahrhunderts wohl tatsächlich angestiegen; eine Auswertung der ICD-10-Diagnosen zeigt jedoch seit 2007 eher ein Plateau oder sogar einen leichten Abfall der gemeldeten Fälle. Für 2012 wurden für Österreich etwas unter 2.500 CDI-Fälle und 214 dadurch bedingte Todesfälle gemeldet.

Die Annahme, dass vor allem jene Patienten im Krankenhaus eine CDI entwickeln, die zuvor bereits asymptomatische CD-Carrier waren, ist falsch – es konnte gezeigt werden, dass asymptomatische Träger toxigener CD-Stämme ein signifikant geringeres Risiko für die Entwicklung einer CDI aufweisen [5]. Die meisten Infektionen mit *C. difficile* finden also erst im Krankenhaus statt.

Weiteren Aufschluss über Häufigkeit und Ribotyp-Verteilung von CDI in Österreich gibt eine rezente österreichische Studie, an der

Tabelle 1: **Meldepflicht von CDI in Österreich**

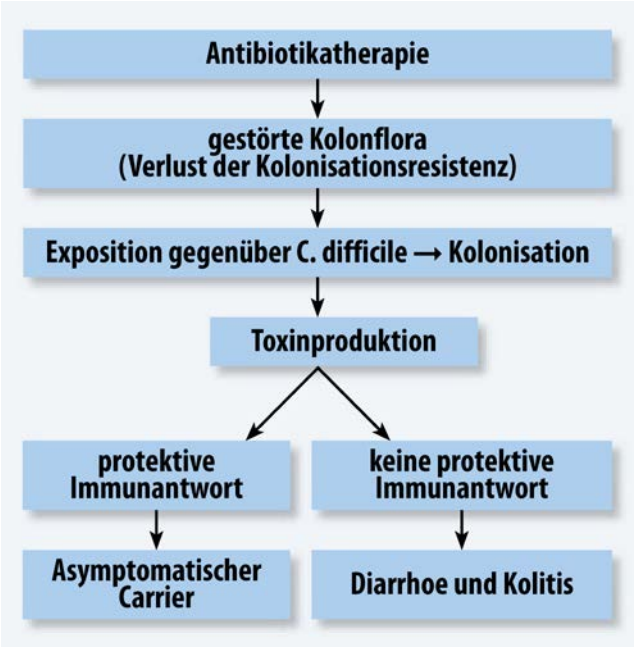
Laut derzeitiger Gesetzeslage sind in Österreich schwer verlaufende Fälle von mit *C. difficile* assoziierten Erkrankungen sowie Todesfälle durch solche Erkrankungen zu melden. Als „schwer" gilt eine CDI dann, wenn
• eine intensivmedizinische Behandlung notwendig ist,
• wegen Komplikationen wie Darmperforation oder therapierefraktärer Kolitis eine chirurgische Behandlung notwendig ist,
• ein letaler Ausgang vorliegt, und zwar auch dann, wenn er nur in indirektem kausalen Zusammenhang mit der CDI steht.

Quelle: [4]

*E-Mail für Korrespondenz: *florian.thalhammer@meduniwien.ac.at*
**E-Mail für Korrespondenz: *guenter.weiss@i-med.ac.at*

© 2014 Intrinsic Activity, ISSN 2309-8503; Austrian Pharmacological Society (APHAR)

Abbildung 1: **Pathogenese der CDI**



Quelle: adaptiert nach [18]

neun Krankenhäuser in Wien und je eines aus jedem anderen Bundesland teilnahmen [6]. 171 Patienten nahmen teil, davon 69% Frauen. Das mittlere Alter lag bei 76 Jahren; 74% waren 65 Jahre oder älter. 89% hatten eine primäre CDI-Episode, 11% ein Rezidiv. Bei 3,5% der Patienten bestand eine pseudomembranöse Kolitis, bei 0,6% ein toxisches Megakolon und bei 1,8% ein Ileus. 4,7% benötigten einen Intensivaufenthalt, 1,2% eine chirurgische Intervention. 73% der Fälle waren Gesundheitssystem-assoziiert, 20% ambulant akquiriert, bei 7% war der Akquisitionsmodus nicht zu erheben.

Ein wesentliches Ergebnis dieser Studie bestand jedoch darin, dass *C. difficile* Ribotyp (RT) 027 (auch als NAP1-Stamm bezeichnet) der häufigste erhobene Stamm war (19,9%), gefolgt von den Ribotypen 014 (15,8%), 053 (10,5%) und 078 (5,3%). Allerdings wurde RT 027 nur in Wien, Niederösterreich und dem Burgendland gefunden. Es handelt sich hier um eine klassische, nosokomial bedingte Ausbruchssituation. Der gefundene RT 027 war zu 100% gegen Moxifloxacin resistent. Die Studie zeigte auch, dass 85% RT-027-Isolate Gesundheitssystem-assoziiert waren, jedoch nur 70% der restlichen Isolate – ein klarer Hinweis darauf, dass zurzeit der RT-027-Klon in Ostösterreich in besonderem Ausmaß nosokomial übertragen wird [6]. Dennoch ist nicht zu leugnen, dass es einen gewissen Anteil von ambulant erworbenen CDI-Fällen gibt.

Eine andere österreichische Studie errechnete eine Gesamtzahl von im Krankenhaus akquirierten CDI-Fällen von knapp über 7.000 und gab darauf basierend eine Einschätzung von ca. 1.200 Todesfällen ab [7].

Es gibt auch gewisse Hinweise auf ein tierisches CD-Reservoir im Rahmen der Tierzucht, z.B. bei Schweinen [8]. Dies dürfte aber derzeit in Österreich eine untergeordnete Rolle spielen. In diesem Zusammenhang soll die Wichtigkeit von Surveillance-Systemen in Krankenhäusern betont werden.

2. Pathogenese und Krankheitsverlauf

Risikofaktoren für das Auftreten einer CDI sind Antibiotika, wobei in der Praxis nahezu alle Substanzklassen infrage kommen. Darüber hinaus können aber auch Chemotherapeutika wie Doxorubicin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Fluorouracil oder Chlorambucil sowie auch Methotrexat eine CDI auslösen. Weitere Risikofaktoren sind Krankenhausaufenthalt, Alter über 50 Jahren, Gabe von Protonenpumpenhemmern (PPI) [9], nicht jedoch von H_2-Blockern, gastrointestinale Endoskopien, nasogastrale bzw. PEG-Sonden [10]. Es konnte gezeigt werden, dass im Prinzip bereits eine einzige Dosis eines Antibiotikums (wie sie z.B. nicht selten prä- bzw. intraoperativ verabreicht wird) genügt, um eine CDI auszulösen [11].

Tabelle 2 zeigt das Risiko für die Entwicklung einer CDI in Abhängigkeit von der Antibiotikaklasse und der Dauer der Verabreichung. Es ist darauf hinzuweisen, dass einzelne Antibiotika(klassen), vor allem Tetrazykline und Cotrimoxazol, mit keinem erhöhten CDI-Risiko verbunden sind.

In-vitro-Studien zeigen eine unterschiedliche Beeinflussung des Wachstums von *C. difficile* durch unterschiedliche Antibiotika, die den Erreger nicht in ihrem Wirkspektrum haben [13].

C. difficile ist ein ubiquitär vorkommendes, grampositives, sporenbildendes, anaerobes Bakterium, das auf fäkooralem Weg verbreitet wird. Die Sporen dieses Erregers können im Krankenhaus monatelang überleben. Oral aufgenommen, proliferiert *C. difficile* dann, wenn die normale Kolonflora gestört ist (Risikofaktoren siehe oben).

Für die Entstehung und den Schweregrad der CDI spielt nicht die Besiedelung des Kolons mit *C. difficile* per se, sondern vor allem die Toxinbildung (Toxin A und B) eine entscheidende Rolle [14,15]. Bestimmte besonders virulente Stämme von CD, wie der RT 027, produzieren zusätzlich zu Toxin A und B ein sogenanntes binäres Toxin und sind außerdem durch eine Deletion in einem Repressorgen der Toxinproduktion imstande, wesentlich höhere Mengen an Toxinen zu bilden als andere Stämme [16]. Epidemische Ausbrüche von CDI mit solchen Stämmen können, wie z.B. 2003 in Quebec, Kanada, zu hohen Letalitätsraten von bis zu 14% (bei sehr alten Patienten) führen [17].

Die von CD verursachten Krankheitsbilder reichen von der asymptomatischen Infektion über Diarrhoe ohne Kolitis, Kolitis mit oder ohne Diarrhoe (mit diffusem Erythem und Entzündung) bis hin zu den schwersten CDI-Manifestationen: der pseudomembranösen Kolitis (etwa 3,5% der Fälle [7]) und dem toxischen Megakolon.

Einer der für den Krankheitsverlauf nach Infektion mit CD bestimmenden Faktoren ist das Ausmaß der Bildung von IgG-Antikörpern gegen CD-Toxin A. Personen, die viele Antikörper bilden, haben eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit, entweder asymptomatische Carrier zu werden oder einen milden Krankheitsverlauf zu entwickeln [5,14,18,19]. Abb. 1 zeigt ein Schema der CDI-Pathogenese.

Zur Verhinderung einer CDI bei Antibiotikatherapie wurden in etlichen Studien diverse Probiotika untersucht. Die Datenlage dazu ist recht heterogen, eine große Multicenterstudie bei älteren Patienten konnte zuletzt keine signifikante Reduktion der CDI bei Gabe eines Multispezies-Probiotikums zeigen [20]. Im Gegensatz dazu wurde in einer rezenten Metaanalyse, die 23 Studien mit mehr als 2.000 Patienten berücksichtigte, eine Reduktion der *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhoe um ca. 60% bei Patienten mit Antibiotikatherapie nachgewiesen [21].

3. Diagnostik

3.1 Mikrobiologische Diagnostik

Eigentlich sollten nur dünne bzw. flüssige Stühle (Bristol-Stuhlformen-Skala 5–7 [22]) auf CD untersucht werden, was jedoch in der Praxis oft auf Schwierigkeiten stößt. Eine Stuhlprobe genügt in der Regel – bei begründetem klinischem Verdacht und negativem Erstbefund kann jedoch das Einschicken von zwei weiteren Stuhlproben gerechtfertigt sein. Die vorhandenen CD-Testsysteme lassen sich in drei Gruppen einteilen:

© 2014 Intrinsic Activity, ISSN 2309-8503; Austrian Pharmacological Society (APHAR)

Tests auf Produkte von CD (Glutamatdehydrogenase [GDH], Fettsäuren, Toxine A und B)

- Kulturelle Methoden zur Detektion toxinbildender CD-Stämme (sogenannte toxigene Kultur)
- Tests auf CD-Gene (PCR für 16S-DNA, Toxingene, GDH-Gene)

Als Referenzstandards gelten zwei Verfahren: einerseits der Zellkultur-Zytotoxizitäts-Assay (CCA), andererseits die toxigene Kultur. Tabelle 3 stellt diese beiden Verfahren einander gegenüber.

Beide Referenzverfahren haben den Nachteil, länger als 48 Stunden zu dauern. Sie wurden daher in der Praxis weitgehend verlassen, dienen jedoch in Studien weiterhin als Vergleichsstandard, um neue, schnellere Testverfahren zu evaluieren [23]. Solche Testverfahren sind

- Toxin-Enzym-Immuno-Assays (EIA),
- GDH-EIA und
- PCR-Verfahren.

Zu den Toxin-EIA ist zu sagen, dass sie auf jeden Fall CD-Toxin B detektieren müssen, da auch Stämme, die kein Toxin A, wohl aber Toxin B exprimieren, pathogen sind.

GDH-EIA weisen alle Stämme von *C. difficile* nach, weiters auch verwandte Erreger wie *C. sporogenes* – mit GDH-EIA erfolgt somit ausschließlich ein unspezifischer Erreger-, aber kein Toxinnachweis.

PCR-Verfahren weisen die Gene für das jeweilige Toxin (TcdA bzw. TcdB) oder auch für Toxin-Regulationsproteine nach. Während EIA-Tests keineidealen Sensitivitäten und Spezifitäten aufweisen [24], schneiden molekulare Verfahren, welche die Gensequenzen für Toxin A und/oder Toxin B nachweisen, besser ab. Im Vergleich zur toxigenen Kultur fanden sich für drei molekulare Assays Sensitivitäten zwischen 87% und 98% und Spezifitäten zwischen 98% und 100% [25,26].

In Anbetracht der Prävalenz von CDI und aufgrund der daraus resultierenden nicht idealen positiven und negativen Vorhersagewerte der zur Verfügung stehenden Verfahren sollte laut geltenden ESCMID-Empfehlungen in der CD-Diagnostik ein zweistufiges Verfahren angewandt werden [33]. Ein einheitlicher Goldstandard fehlt allerdings. Der erste durchgeführte Test sollte eine hohe Sensitivität (d.h. einen hohen negativen Vorhersagewert) aufweisen, um eine CDI mit möglichst großer Wahrscheinlichkeit ausschließen zu können [23]. Dies kann laut ESCMID-Empfehlungen ein EIA auf GDH oder die Toxine A und B oder eine Realtime-PCR auf TcdB sein [33]. Ist dieser Test negativ, so kann wegen des hohen negativen Vorhersagewerts eine CDI ausgeschlossen werden. Ist er positiv, so wird – je nachdem, welcher Ersttest gemacht wurde – zur Bestätigung ein EIA auf GDH, ein EIA auf Toxin A und B, eine Realtime-PCR auf TcdB oder ein Zytotoxizitätstest durchgeführt [24].

Für den Fall, dass – z.B. mittels GDH-EIA – CD im Stuhl nachgewiesen wird, jedoch keine CD-Toxine detektierbar sind, sollte bei dringendem klinischem Verdacht eine CDI-Therapie erfolgen, da auch bei einem negativen Vorhersagewert von z.B. 97% immerhin drei von 100 symptomatischen Patienten falsch negative CD-Befunde haben.

Wesentlich ist jedoch, dass der Nachweis eines toxinbildenden CD-Stammes im Stuhl bei fehlender klinischer Symptomatik keine Indikation für eine CD-Therapie bzw. für das Absetzen einer laufenden Antibiotikatherapie mit anderer Indikation bedeutet.

Mikrobiologische Nachuntersuchungen, um den Therapieerfolg zu kontrollieren, sind nicht indiziert. Auch als Parameter für die Aufhebung einer Patientenisolierung ist eine mikrobiologische Stuhluntersuchung nicht geeignet.

Ein „automatisches Bestimmen“ von CD im Stuhl bei „allgemein gehaltenen“ Zuweisungen ist in den mikrobiologischen Labors nicht üblich bzw. im Krankenhaus schon aus verrechnungstechnischen Gründen nicht möglich. Eine Untersuchung auf *C. difficile* muss daher dezidiert auf dem Anforderungsschein angefordert werden. Ab einer Liegedauer von fünf bis sechs Tagen ist bei Neuauftreten einer Diarrhoe die Wahrscheinlichkeit für eine CDI sehr hoch – daher sollte in solchen Fällen (sofern kein Ausbruch vorliegt) primär auf CD untersucht werden.

3.2 Klinische Diagnostik

Laut WHO ist Diarrhoe definiert als verminderte Stuhlkonsistenz durch vermehrte Flüssigkeit im Stuhl beziehungsweise durch erhöhte Stuhlfrequenz (≥ 3 Stuhlgänge pro Tag) und erhöhtes Stuhlgewicht (≥ 200 g/Tag) [27]. Eine genauere Differenzierung der Stuhlkonsistenz ist z.B. mittels der schon erwähnten Bristol-Stuhlformen-Skala [22] möglich. Es werden jedoch in klinischen Studien immer wieder unterschiedliche Diarrhoe-Definitionen verwendet.

Tabelle 4 stellt die Charakteristika von drei unterschiedlichen Formen der Diarrhoe bei Antibiotikatherapie gegenüber: der CDI, der funktionellen, durch Antibiotika bedingten Diarrhoe und der seltenen, durch *Klebsiella oxytoca* bedingten Antibiotika-assoziierten hämorrhagischen Kolitis (AAHC).

Eine rein klinische Unterscheidung einer CDI von anderen Formen der Diarrhoe ist ohne Zusatzuntersuchungen kaum möglich. So hat sich etwa die immer wieder geäußerte Behauptung, CDI-Stuhl sei anhand des Geruchs zu erkennen, in einer Studie als haltlos erwiesen [29].

Tabelle 2: **CDI-Risiko in Abhängigkeit von der Antibiotikaklasse und der Verabreichungsdauer**

	Korrigierte Hazard-Ratios (95%-Konfidenzintervall)

Tabelle 3: **Referenzverfahren in der CD-Diagnostik**

Zytotoxizitätstests	Toxigene Kultur
Nachweis von freiem Toxin im Stuhl	Nachweis von *C. difficile* mit Tähigkeit, Toxin zu produzieren
Zytotoxischer Effekt von sterilfiltriertem Stuhl-Überständen in Zellkultur – inhibierbar durch Anti-Toxin-Antikörper	Kultivierung
Aufwändige Durchführung	Nachweis der Toxizität mit Toxin-EIA oder Zytoxozitätstest
≥ 48 h	≥ 48 h

Quelle: A. Grisold

Von therapeutischer Relevanz ist die Unterscheidung zwischen schweren und nicht schweren Verlaufsformen der CDI. Allerdings herrscht über die dafür heranzuziehenden Kriterien international keine völlige Einigkeit [17,30]. So wurden für manche Studien sogar eigene Definitionen der schweren CDI erstellt [31]. Dies gilt übrigens auch für die Zulassungsstudien mit Fidaxomicin [32]. Tabelle 5 fasst mögliche Parameter zusammen (s. aber Punkt 4.1).

An Zusatzuntersuchungen (sofern überhaupt indiziert) ist an erster Stelle die Kolonoskopie zu nennen, die bereits morphologisch Hinweise auf unterschiedliche Ätiologien gibt und z.B. die direkte Diagnose einer pseudomembranösen Kolitis erlaubt (s. auch Tabelle 4). Bildgebende Verfahren wie z.B. die Computertomographie kommen vor allem bei Verdacht auf toxisches Megakolon, d.h. bei schwerer CDI vor möglicher Operation, zum Einsatz. Schließlich sei noch darauf verwiesen, dass es vereinzelt auch schwere Verlaufsformen einer CDI ohne Diarrhoe gibt. Bei intensivpflichtigen Patienten mit Sepsis unklarer Genese sollte die CDI daher auch bei Fehlen einer Diarrhoe in die Differenzialdiagnose einbezogen werden [2].

4. Therapie

4.1 Medikamentöse Therapie

4.1.1 Erstlinientherapie

Zunächst ist eine Unterscheidung zwischen schwerer und nicht schwerer CDI zu treffen. Für die Praxis erscheint es sinnvoll, die Kriterien aus dem Update der ESCMID-Therapieleitlinien 2014 zu übernehmen [33]. Diese lauten:

„Eine schwere oder lebensbedrohliche CDI ist definiert als CDI-Episode mit einem oder mehreren spezifischen Zeichen und Symptomen von schwerer Kolitis oder einem komplizierten Krankheitsverlauf mit signifikanten systemischen Toxinwirkungen und Schock, der zu einer Intensivtherapie, einer Kolektomie oder zum Tod führt."

Hinweiszeichen auf einen schweren Krankheitsverlauf (und damit prognostisch ungünstige Parameter) können die folgenden Laborwerte sein (sofern sie nicht anderweitig erklärbar sind):

- Leukozytose (> 15 x 109/l)
- Reduziertes Serumalbumin (< 30 g/l)
- Anstieg des Serumkreatinins (≥ 1,5 mg/dl oder ≥ 1,5 x prämorbider Ausgangswert)

Diese Laborwerte sollten am selben Tag wie die Stuhluntersuchung bestimmt werden. Das Lebensalter und/oder eine chronische Erkrankung (z.B. Malignom) alleine reichen zur Definition eines schweren CDI-Krankheitsverlaufes nicht aus. Mittel der ersten Wahl für die nicht schwere CDI ist Metronidazol p.o. 3 x 500 mg für zehn Tage. (Die Zuordnung der Freinamen zu den Handelsnamen findet sich in Tabelle 6). Als Alternative, wenn Metronidazol nicht gegeben werden kann (z.B. Unverträglichkeit, Schwangerschaft), stehen Fidaxomicin p.o. 2 x 200 mg, Teicoplanin 2 x 100–200 mg und Vancomycin p.o. 4 x 125–250 mg, jeweils für zehn Tage, zur Verfügung.

Eine besondere Gruppe stellen jene Patienten dar, bei denen ein erhöhtes Risiko für ein CDI-Rezidiv besteht. Prognostische Marker für ein erhöhtes Rezidivrisiko, die nach Meinung der Autoren ein anderes Vorgehen als oben beschrieben rechtfertigen, sind die Fortsetzung einer systemisch wirksamen Antibiotikatherapie nach CDI-

Tabelle 4: **Differentialdiagnose der CDI**

	Funktionelle, Antibiotika-assoziierte Diarrhoe	CDI	Antibiotika-assozierte hämorrhagische Kolitis
Häufige auslösende Antibiotika	Amoxycillin/Clavulansäure Erythromycin	Clindamycin Breitbandpenicilline Cephalosporine Gyarsehemmer der 3. und 4. Generation	Penicillinderivate
Typische Patienten	Alle	Ältere, hospitalisierte, multimorbide und immunsupprimierte Patienten; zunehmend auch junge, ambulante Patienten	Junge, ambulante Patienten
Typische Symptome	Milde Durchfälle mit weichem Stuhl, meist in den ersten 24 Stunden nach AB-Einnahme	Massive Durchfälle, meist ohne sichtbare Blutbeimengungen	Blutige Durchfälle, krampfartige Bauchschmerzen
Labor	Keine Erhöhung der Entzündungsparameter	Leukozytose, CRP-Erhöhung, reduziertes Serumalbumin, Leukozyten oder Calprotectin im Stuhl erhöht	Leukozytose, CRP-Erhöhung (oft nur gering)
Endoskopischer Aspekt	Unauffällig	Entzündung meist im Rektum mit kontinuierlichem Befall bis zur Pankolitis; makroskopisch Pseudomembranen oder unspezifische Kolitis	Entzündung meist im rechten Kolon, segmentaler Befall mit Schleimhautödem, Hämorrhagien, ev. längliche Ulzera
Ursache	Alteration des intestinalen Mikrobioms mit osmotischer Diarrhoe; prokinetischer Effekt von Antibiotika	*Clostridium difficile* – Produktion von Toxin A und/oder Toxin B	*Klebsiella oxytoca* – Produktion eines Zytotoxins
Diagnose	Klinisch; Tests auf CD negativ	siehe Punkt 3.1	Endoskopisch; Stuhlkultur auf *K. oxytoca*

Quelle: adaptiert nach [28]

Diagnose bzw. -behandlung und CDI in der Anamnese [33]. Im Gegensatz dazu erscheinen die anderen, ebenfalls in der ESCMID-Leitlinie 2014 genannten prognostischen Faktoren für ein erhöhtes Rezidivrisiko, nämlich das Alter über 65 Jahren und die Einnahme von Protonenpumpenhemmern (PPI), von geringerer Bedeutung zu sein [33]. Dennoch sollte bei jedem CDI-Patienten, der einen PPI erhält, die Indikation für diesen kritisch überprüft werden. Für diese Patientengruppe kommt entweder Vancomycin p.o. 4x 125–250 mg, Teicoplanin p.o. 2x 100–200 mg oder Fidaxomicin p.o. 2x 200 mg, jeweils durch zehn Tage, infrage.

Bei schwerer CDI ist Vancomycin p.o. 4x 250–500 mg erste Wahl. Für Teicoplanin gibt es in dieser Indikation keine ausreichenden Daten, ebenso für Fidaxomicin, obgleich die rezente ESCMID-Guideline eine B-I-Empfehlung dafür abgibt.

Eine Kombinationstherapie Vancomycin / Metronidazol bringt bei schwerer CDI bezüglich der Endpunkte Heilungsrate, mediane Zeit bis zur Heilung, Relapserate und Auftreten weiterer Komplikationen keinen Vorteil gegenüber einer Vancomycin-Monotherapie [34].

Wenn eine orale Therapie nicht möglich ist, kann bei nicht schwerer CDI Metronidazol durch 10–14 Tage i.v. in einer Dosis von 3x 500 mg gegeben werden. Bei schwerer CDI kann zusätzlich zur Metronidazol-Therapie Vancomycin als intrakolonischer Einlauf (4x 500 mg jeweils in 100 ml NaCl) verabreicht werden. Als wenig erprobte „Last-line"-Therapie (lediglich ein Fallbericht mit vier Patienten) kommt Tigecyclin i.v. in einer Dosis von 2x 50 mg täglich infrage [35].

Eine Therapie einer CD-Infektion mit Rifaximin kann aufgrund der schwachen Datenlage nicht empfohlen werden.

Tabelle 5: **Mögliche Kriterien für eine schwere CDI**

Parameter oder Bedingung	Werte oder Befunde
Leukozyten	> 20.000 (> 15.000) G/l
Serumlaktat	> 2,2 mmol/l
Serumalbumin	< 2,5 mg/dl
Serumkreatinin	Anstieg > 50% gegenüber dem Ausgangswert
Stuhlfrequenz	> 10/Tag
Körpertemperatur	> 38,3°C
Alter	> 65 (> 60) Jahre
Endoskopie	Pseudomembranöse Kolitis
Bildgebende Diagnostik	Toxisches Megakolon Ileus Aszites Pneumatosis coli Kolonperforation
Fehlendes Therapieansprechen	> 48 h
Begleit- oder Vortherapien	Immunsuppressiva (inkl. Steroide) oder Chemotherapie
Vorerkrankungen	Schwere Grunderkrankungen, insbesondere Malignome
Klinische Zeichen einer schweren Infektion	Hypotonie/Schock/SIRS* Organversagen Notwendigkeit einer Vasopressortherapie Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie

*Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

Quelle: adaptiert nach [28]

4.1.2 Rezidivprophylaxe

Bis zu ca. 20% der Patienten entwickeln nach einer CDI-Erstepisode ein Rezidiv. Dieses ist definiert als neuerliches Auftreten einer CDI innerhalb von acht Wochen nach einer vorherigen CDI-Episode [33]. Besonders virulente Stämme wie CD RT 027 haben eine höhere Rezidivrate, was jedoch ohne klinische Relevanz bleibt, da der Ribotyp meist nicht bekannt ist. Es kann sich beim CDI-Rezidiv sowohl um eine Persistenz desselben Stammes handeln (mittlere Zeit bis zum Rezidiv ca. zwei Wochen) oder um eine Neuinfektion (mittlere Zeit bis zum Rezidiv ca. sechs Wochen). Zu Risikofaktoren für eine erhöhte Rezidivrate siehe Punkt 4.1. Resistenzen scheinen beim Entstehen von Rezidiven kaum eine Rolle zu spielen. Metronidazol und Vancomycin haben etwa die gleiche Rezidivrate [31]. Für Fidaxomicin ist eine niedrigere Rezidivrate beschrieben als für Vancomycin, dies gilt jedoch nicht für den RT 027 [32,36].

Ein erstes Rezidiv kann mit derselben Substanz therapiert werden, die bereits bei der Primärtherapie verwendet wurde. Ab dem zweiten Rezidiv wird aufgrund des Nebenwirkungsspektrums (periphere Neuropathie, kumulative Neurotoxizität) von der Verwendung von Metronidazol abgeraten. Eine Therapiemöglichkeit ist die ausschleichende Gabe („tapered pulse") von Vancomycin (Schema s. Tabelle 7) [37].

Eine prophylaktische Rezidivtherapie bei Patienten, die eine CDI hatten und neuerlich eine antimikrobielle Therapie aufgrund einer anderen Infektion benötigen, ist nicht indiziert. Probiotika werden auch zur Verhinderung weiterer Rezidive bei CDI eingesetzt. Die Gabe von *Saccharomyces boulardii* nach einer Therpie mit Vancomycin (aber nicht mit Metronidazol) konnte das Risiko für ein neuerliches Rezidiv reduzieren [38].

Für andere probiotische Präparate und Synbiotika existieren Fallberichte zur erfolgreichen Behandlung einer rezidivierenden CDI.

Tabelle 7 fasst die medikamentösen Therapieempfehlungen zusammen.

Tabelle 6: **Frei- und Handelsnamen der (therapeutisch) erwähnten Antibiotika**

Freiname	Handelsname(n)
Fidaxomicin	Dificlir®
Metronidazol	verschiedene Hersteller
Rifaximin	Colidimin®
Teicoplanin	Targocid®
Tigecyclin	Tygacil®
Vancomycin	verschiedene Hersteller

Quelle: Austria Codex Fachinformation, Stand Dezember 2013

4.2 Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT)

Unter FMT versteht man die Übertragung einer fäkalen Suspension eines gesunden Spenders in den Gastrointestinaltrakt eines Erkrankten. Ziel ist die Wiederherstellung einer normalen Homöostase des Mikrobioms. Kleinere Studien bzw. Fallserien zur FMT bei CDI zeigten Erfolgsraten zwischen 83 und 100% [41].

Eine Studie mit 70 Patienten mit CDI-Rezidiven, bei denen eine FMT per Kolonoskopie ins Zoekum erfolgte, zeigten nach zwölf Wochen eine Heilungsrate von 100% in der Gruppe ohne RT 027 ($n = 34$) und von 89% bei RT 027 ($n = 36$). Nach einem Jahr zeigten vier dieser Patienten nach neuerlicher Antibiotikatherapie ein weiteres Rezidiv, wobei zwei nochmals mit FMT und zwei mit Antibiotika behandelt wurden [42]. Langzeitergebnisse aus einer multizentrischen Studie mit 73 Patienten mit Rezidiv-CDI, die eine kolonoskopische FMT erhielten, zeigten eine mittlere Heilungsrate von 91% nach 17 Monaten, wobei es bei 74% der Patienten nach maximal drei Tagen, bei 82% nach maximal fünf Tagen zu einem Sistieren der Diarrhoe kam (und bei weiteren 17% zu einer Besserung) [43]. Ein systematischer Review von zwölf Studien mit insgesamt 182 Patienten mit rezidivierender CDI zeigte bei kolonoskopischer FMT eine Heilungsrate von 93% und bei nasogastraler FMT eine Heilungsrate von 85% [44]. Allerdings war die nasogastrale Gruppe im Durchschnitt älter, und die kolonoskopisch transplantierten Patienten erhielten höhere Stuhlvolumina und eine Lavage als Vorbereitung. Eine Studie, in der bei CDI-Rezidiven die Gabe von Vancomycin (4x 500 mg) allein, Vancomycin mit Darmlavage und Vancomycin in Kombination mit FMT verglichen wurde, musste nach 43 Patienten aufgrund einer Interimsanalyse abgebrochen werden, da sich mittels Vancomycin plus FMT eine Heilungsrate von bis zu 94% erzielen ließ, mittels Vancomycin allein nur eine Heilungsrate von 31% [45]. Die FMT ist nicht gänzlich ohne Nebenwirkungen: Vor allem am Tag der Transplantation kann es zu Aufstoßen, Übelkeit, Bauchkrämpfen und auch Fieber kommen. Es konnte gezeigt werden, dass die Diversität des Mikrobioms, die bei CDI-Patienten stark reduziert ist, durch die FMT wieder auf das Niveau des gesunden Spenders angehoben werden kann [45]. Tabelle 8 zeigt Ausschlusskriterien für Stuhlspender. Der endgültige Stellenwert der FMT bei CDI ist noch nicht geklärt. Derzeit sollte die Indikation daher – nach mehrfachen CDI-Rezidiven trotz adäquater antibiotischer Therapie – individuell gestellt und die Therapie in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden.

5. Hygienemaßnahmen

Es besteht kein Zweifel daran, dass ein Großteil der CDI durch Kontamination von patientennahen Oberflächen mit CD-Sporen entstehen [47–50].

Der Unterschied zu anderen nosokomialen Erregern besteht darin, dass der Stellenwert der Händedesinfektion bei CD geringer ist, weil die verwendeten Desinfektionslösungen auf alkoholischer Basis nicht sporozid wirken. Umso größer ist der Stellenwert des Händewaschens.

Eine Studie mit 30 CDI-Patienten zeigte, dass die Akquisition von CD-Sporen auf behandschuhten Händen mit gleicher Wahrscheinlichkeit von der Haut des Patienten wie von typischen Umgebungsflächen (Nachtkästchen, Telefon, Bettgeländer etc.) erfolgt [51]. Basisreinigungsmaßnahmen stellen eine hygienische Grundnotwendigkeit dar und dürfen nicht eingespart werden. Es gibt Beispiele aus anderen Ländern, wo sich die CDI-Rate mittels Investitionen in zusätzliche Reinigungskräfte und eine Schulung des Personals signifikant senken ließ.

Eine der wichtigsten hygienischen Maßnahmen ist die präemptive Isolation des Patienten schon bei CDI-Verdacht – es sollte nicht auf den Befund gewartet werden, da zum Zeitpunkt des Eintreffens der Befunde schon längst eine Sporenverbreitung stattgefunden hat. Dies gilt nicht nur bei Ausbrüchen, sondern in jedem symptomatischen Einzelfall [52,53]. Als Mindeststandard für die Isolation ist zu fordern, dass dem CDI-Patienten ein eigenes WC zur Verfügung steht. Die Isolation sollte zumindest bis 48 h nach Sistieren der Diarrhoe aufrecht bleiben. Weiters sollten häufig berührte Oberflächen täglich desinfiziert werden [52,54]. Zur sporoziden chemischen Wischdesinfektion können chlorbasierte Verfahren (in Österreich allerdings nicht üblich), Aldehyde, Sauerstoffabspalter oder ev. Peressigsäure verwendet werden. Daneben kommen als sporozide Maßnahmen die Desinfektion der Raumluft (z.B. Raumdesinfektion mit UV-Bestrahlung oder Vaporisation von H_2O_2) und sogenannte selbstdesinfizierende Oberflächen (Kupfer!) infrage. Es konnte gezeigt werden, dass CD-Sporen auf Kupferlegierungen mit mindestens 70% Kupferanteil innerhalb von 24 bis 48 Stunden komplett absterben, während auf rostfreiem Stahl keine nennenswerte Absterbekinetik zu messen ist [55].

In einer weiteren Arbeit konnte gezeigt werden, dass mit einem Konzept der regelmäßigen, täglichen Flächendesinfektion die CD-Transmission auch und gerade auf Stationen mit hoher endemischer CD-

Tabelle 7: **Medikamentöse Therapieempfehlungen für CDI**

Indikation	Erste Wahl	Zweite Wahl
Nicht schwere CDI	Metronidazol p.o. 3x 500 mg durch 10 d	Fidaxomicin p.o. 2x 200 mg oder Vancomycin p.o. 4x 125–250 mg jeweils durch 10 d
Patienten mit nicht schwerer CDI und erhöhtem Rezidivrisiko	Fidaxomicin p.o. 2x 200 mg oder Teicoplanin p.o. 1x 100–200 mg oder Vancomycin p.o. 4x 125–250 mg jeweils durch 10 d	–
Schwere CDI	Vancomycin p.o. 4x 250–500 mg	–
Wenn orale Therapie nicht möglich		
Nicht schwere CDI	Metronidazol i.v. 3x 500 mg durch 10–14 d (Dosiserhöhung auf 2 g erwägen)	–
Schwere CDI	Metronidazol wie oben zusätzlich Vancomycin als Einlauf (4x 500 mg jeweils in 100 ml NaCl)	–
Bei CDI-Rezidiv		
Erstrezidiv	Fidaxomicin Metronidazol Teicoplanin Vancomycin (Ersttherapie kann wiederholt werden)	–
Zweitrezidiv	„tapered-pulsed“ Vancomycin (Vancomycin ausschleichend p.o.) 1. Woche – 4x 125 mg/Tag 2. Woche – 3x 125 mg/Tag 3. Woche – 2x 125 mg/Tag 4.–5. Woche – 1x 125 mg alle 2 d 6.–7. Woche – 1x 125 mg alle 3 d [40]	Fidaxomicin

Quelle: Autoren

Tabelle 8: **Ausschlusskriterien für Stuhlspender**

Infektionsrisiko	• Bekannte Exposition gegenüber HIV oder Hepatitisvirus innerhalb der letzten 12 Monate • Sexuelles Hochrisikoverhalten (z. B. sexuelle Kontakte mit HIV- oder Hepatitis-infizierten Personen, homosexuellen Männern oder Prostituierten) • Gebrauch illegaler Drogen • Tattoo oder Körperpiercing innerhalb der letzten 6 Monate • Gefängnisaufenthalt innerhalb der letzten 12 Monate • Bestehende, bekannte Infektionskrankheit • Risikofaktoren für Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (vCJD)
Gastrointestinale Komorbiditäten	• Entzündiche Darmerkrankungen in der Anamnese • Reizdarmsyndrom, idiopathische chronische Obstipation oder Diarrhoe in der Anamnese • Gastrointestinales Malignom in der Anamnese
Anderes	• Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten 90 Tage • Rezenter Genuss eines potentiellen Allergens (z. B. Erdnüsse), sofern der Empfänger eine bekannte Allergie dagegen aufweist • Systemische Autoimmunerkrankungen, z. B. Multiple Sklerose, Bindegewebserkrankung • Chronisches Schmerzsyndrom, z. B. chronisches Müdigkeitssyndrom, Fibromyalgie

Quelle: [46]

Belastung erfolgreich reduziert werden kann [56].

Erwähnenswert ist auch, dass eine Auslastung der Bettenkapazität über 80% ein signifikanter Risikofaktor für CDI ist, da durch den engen räumlichen Kontakt sowohl von Patienten untereinander als auch von Patienten und Personal sowie durch die hohe Arbeitsbelastung des Personals die Übertragung begünstigt wird [57].

Bei der Entlassung aus dem stationären Bereich eines Akutkrankenhauses, z. B. in ein Pflegeheim, sollte mitgeteilt werden, ob es sich um eine symptomatische Situation (in den vergangenen 48 h ist mindestens einmal ungeformter Stuhlgang aufgetreten) oder um einen nicht symptomatischen Zustand nach *Clostridium-difficile*-Erkrankung handelt.

6. Prävention – Antibiotic Stewardship

Antibiotika sind als Risikofaktor für CDI gut dokumentiert, ebenso wie auch deren häufig inadäquate und falsch indizierte Verwendung. Eine Untersuchung an 246 Patienten mit CDI zeigte, dass 77% der Probanden mindestens eine unnötige Antibiotikadosis und 26% ausschließlich unnötige Antibiotika erhalten hatten [58]. Interventionen zum gezielteren Einsatz von Antibiotika durch verbesserte Infektionsdiagnostik [59] sowie Restriktion von Hochrisiko-Antibiotika haben, speziell auch in Ausbruchssituationen, zur Senkung der CDI-Inzidenz geführt [60–62]. Bei einem Ausbruch mit RT 027 in Kanada konnte die Situation trotz konsequenter Hygienemaßnahmen erst nach Einschränkung der Verwendung von Hochrisiko-Antibiotika beherrscht werden [63]. Antibiotic-Stewardship-Interventionen können somit einen wichtigen Beitrag zur Kontrolle von CDI leisten.

7. Ökonomische Aspekte

Tabelle 9 fasst die Materialkosten für Hygienemaßnahmen bei CDI zusammen.

Tabelle 10 zeigt die Therapiekosten für bei CDI infrage kommende Antibiotika für eine zehn Tage dauernde Therapie auf Basis des österreichischen Kassenverkaufspreises (KVP). Die im Krankenhaus anfallenden Kosten können von den hier angegebenen Kassenverkaufspreisen allerdings erheblich abweichen; einerseits wegen unterschiedlicher Einkaufspreise, andererseits auch, weil z. B. Vancomycin-Kapseln in manchen Spitalsapotheken erheblich billiger hergestellt werden können als die fertigen, im Handel

Tabelle 9: **Beispielhafte Materialkosten für Hygienemaßnahmen bei CDI**

Material	Preis[1] pro		
	Einheit	Tag	Fall[2]
Kittel Personal	1,56	9,35	73,32
Kittel Besucher	0,29	0,57	4,47
Handschuhe	3,33	1,11	8,70
Desinfektionsmittel Flächen/Böden	0,87	1,74	13,65
Desinfektionsmittel Hände	0,73	0,36	2,82
Summen		13,13	102,96

[1] *Alle Preise in Euro*
[2] *Für die Berechnung der Fallkosten wurde eine durchschnittliche Verweildauer in Isolation von 7,842 Tagen zugrunde gelegt.*

Quelle: [64]

Tabelle 10: **Therapiekosten (nur Antibiotika) bei CDI im niedergelassenen Bereich**

Wirkstoff	Dosierung	Kosten für 10 Tage Therapie (KVP) in €
Metronidazol	3x 500 mg p.o. 1.500 mg i.v.	18 51
Vancomycin (Enterocaps)	4x 250 mg p.o.	607
Teicoplanin	2x 200 mg p.o.	932
Fidaxomicin	2x 200 mg p.o.	1.590

Anmerkung: zusätzliche Kosten durch Verwurf bei Packungsanbruch sind nicht berücksichtigt. Bei Verfügbarkeit mehrerer Arzneispezialitäten/Produkte zu einem Wirkstoff werden primär kostengünstigere Varianten angezeigt. Angaben gerundet. Stand November 2013

Quelle: [64]

erhältlichen Kapseln.

Diese Zahlen verdeutlichen die erheblichen Unterschiede in den Therapiekosten zwischen den verschiedenen Wirkstoffen. Auch die FMT ist mit Kosten verbunden, wobei einerseits das Spenderscreening (siehe Kapitel 4.2) und andererseits die Aufbereitung und Applikation des Spenderstuhls zu nennen sind. Konkrete Zahlen dazu lagen der Arbeitsgruppe bei Erstellung des Konsensuspapiers allerdings nicht vor.

Eine Analyse der Gesamtkosten einer CDI aus der Universitätsklinik Greifswald, Deutschland, ergab Kosten von 5.262,96 € pro CDI-Fall. Davon wurden allein 94,4% durch die beiden Faktoren „erhöhte Verweildauer im Krankenhaus“ und „Bettensperre während Isolation“ verursacht, Hygienemaßnahmen machten weitere 4,8% aus. Die Kosten für Arzneimittel (0,43%) und Labor (0,33%) waren demgegenüber verschwindend gering [64]. Eine Abschätzung der gesamten volkswirtschaftlichen Kosten der CDI in Österreich ist aufgrund etlicher Einflussgrößen schwierig. Je nach unterschiedlich angenommenen Parametern wie z. B. der geschätzten Anzahl der CDI-Episoden, der möglichen Medikamenten- und der Spitalsausgaben kann man spekulieren, dass die jährlichen Kosten – mit einer enormen Schwankungsbreite und einem großen Unsicherheitsfaktor behaftet – in einer Größenordnung von rund 4 bis 40 Millionen Euro pro Jahr anzusiedeln sein könnten (R. Sauermann, eigene Berechnungen).

Interessenkonflikte

Dieses Projekt wurde durch die Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (zu 93%) sowie die Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (zu 7%) ohne jegliches externes Sponsoring durch die Pharmaindustrie finanziert. Alle Autoren haben unentgeltlich an diesem Projekt mitgearbeitet.

Florian Thalhammer: In den letzten fünf Jahren wissenschaftliche Kooperationsprojekte (Investigator-initiated Studies, Phase-III-Studien) mit Astellas, Cubist, Merck Sharp Dohme und Pfizer. Vortragstätigkeit zu C.-difficile-Infektion mit und ohne Produktbezug organisiert von Astellas und Sanofi-Aventis.

Günter Weiss: Vortragstätigkeit zu C.-difficile-Infektion organisiert von Astellas.

Franz Allerberger: In den letzten fünf Jahren zwei europäische wissenschaftliche Kooperationsprojekte (European, multi-centre, prospective bi-annual point prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID), Pan-European Longitudinal Surveillance of Antibiotic Resistance among Prevalent Clostridium difficile Ribotypes operated by the European Study Group on Clostridium difficile (ESGCD)), die von Astellas kofinanziert wurden. Vortragstätigkeit (4 Vorträge) zur Epidemiologie der C.-difficile-Infektion ohne Produktbezug organisiert von Astellas.

Petra Apfalter: Mitglied der Arzneimittelkommission des KH der Elisabethinen Linz, General Committee Member der EUCAST, bezahlte Vortragstätigkeiten unter anderem von Astellas, Unterstützung des IHMT durch Astellas in Bezug auf Fortbildung und Kongresse.

Rainer Gattringer: Mitglied der Arzneimittelkommission des KH der Elisabethinen Linz, bezahlte Vortragstätigkeiten für Astellas, Unterstützung durch Astellas in Bezug auf Fortbildung und Kongresse.

Reinhold Glehr: keine.

Andrea Grisold: In den letzten drei Jahren wissenschaftliche Kooperationsprojekte (Investigator-initiated Research) mit Pfizer. Vortragstätigkeit zu C. difficile mit und ohne Produktbezug organisiert von Astellas. Mitglied der Arzneibuchkommission des BMG.

Markus Hell: In den letzten drei Jahren wissenschaftliche Kooperationsprojekte (Investigator-initiated Studies, Phase-III-IV-Studien) mit Astellas und Cubist-Pharmaceuticals. Vortragstätigkeit zu C.-difficile-Infektion mit und ohne Produktbezug organisiert von Astellas.

Christoph Högenauer: Vortragstätigkeit zu C.-difficile-Infektion mit und ohne Produktbezug organisiert von Astellas, Gebro Pharma und Institut Allergosan.

Oskar Janata: keine.

Robert Krause: In den letzten fünf Jahren wissenschaftliche Kooperationsprojekte (Investigator-initiated Studies) mit Merck Sharp Dohme und Pfizer. Vor tragstätigkeit zu C.-difficile-Infektion mit und ohne Produktbezug organisiert von Astellas.

Christian Madl: keine.

Markus Peck-Radosavljevic: keine.

Wolfgang Petritsch: keine.

Robert Sauermann: Die hier eingebrachten Meinungen und Ansichten sind die des Autors. Sie müssen nicht mit der Meinung des Hauptverbandes oder dessen Gremien übereinstimmen. In den letzten fünf Jahren ein wissenschaftliches Kooperationsprojekt mit Unterstützung von Merck Sharp Dohme.

Herbert Tilg: keine.

Agnes Wechsler-Fördös: Mitglied der Leitarzneimittelkommission des Krankenanstaltenverbundes Wien und der Arzneimittelkommission der Rudolfstiftung, bezahlte Vortragstätigkeit, unter anderem für Astellas, und Unterstützung in Bezug auf Fortbildung und Kongresse.

Christoph Wenisch: Vortrags-, Studien oder Beratungstätigkeit: Astellas, Pfizer, Sandoz, Merck Sharp Dohme, Sanofi-Aventis, Roche, AOP, Germania, GSK, Novartis, Grayling, OMV, Leo, Abbott, AstraZeneca, Helicon, Bayer, Jansen, Actavis.

Literatur

1. Buchner AM, Sonnenberg A: **Medical diagnoses and procedures associated with clostridium difficile colitis.** *Am J Gastroenterol*, 2001; 96(3):766–772. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03619.x
2. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, Lee KK, Simmons RL: **Fulminant *Clostridium difficile:* an underappreciated and increasing cause of death and complications.** *Ann Surg*, 2002; 235(3):363–372. doi:10.1097/00000658-200203000-00008
3. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ; ECDIS Study Group: ***Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey.** *Lancet*, 2011; 377(9759):63–73. doi:10.1016/S0140-6736(10)61266-4
4. Verordnung des Bundesministers für Gesundheit betreffend anzeigepflichtige übertragbare Krankheiten § 1 Z 4 (Änderung 2010).
5. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP: **Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A.** *N Engl J Med*, 2000; 342(6):390–397.doi:10.1056/NEJM200002103420604
6. Indra A *et al.: Wien Klin Wochenschr*, 2013; submitted.
7. Wenisch JM, Schmid D, Tucek G, Kuo HW, Allerberger F, Michl V, Tesik P, Laferl H, Wenisch C: **A prospective cohort study on hospital mortality due to *Clostridium difficile* infection.** *Infection*, 2012; 40(5):479–484. doi:10.1007/s15010-012-0258-1

8. Peláez T, Alcalá L, Blanco JL, Álvarez-Pérez S, Marín M, Martín-López A, Catalán P, Reigadas E, García ME, Bouza E: **Characterization of swine isolates of *Clostridium difficile* in Spain: a potential source of epidemic multidrug resistant strains?** *Anaerobe*, 2013; 22:45–49. doi:10.1016/j.anaerobe.2013.05.009
9. Choudhry MN, Soran H, Ziglam HM: **Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with *Clostridium difficile*-associated disease.** *QJM*, 2008; 101(6): 445–448. doi:10.1093/qjmed/hcn035
10. Loo VG Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, Toye B, Beaudoin A, Frost EH, Gilca R, Brassard P, Dendukuri N, Béliveau C, Oughton M, Brukner I, Dascal A: **Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization.** *N Engl J Med*, 2011; 365(18):1693–1703. doi:10.1056/NEJMoa1012413
11. Privitera G, Scarpellini P, Ortisi G, Nicastro G, Nicolin R, de Lalla F: **Prospective study of *Clostridium difficile* intestinal colonization and disease following single-dose antibiotic prophylaxis in surgery.** *Antimicrob Agents Chemother*, 1991; 35(1):208–210. doi:10.1128/AAC.35.1.208
12. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, Leblanc M, Rivard G, Bettez M, Primeau V, Nguyen M, Jacob CE, Lanthier L: **Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec.** *Clin Infect Dis*, 2005; 41(9): 1254–1260. doi:10.1086/496986
13. Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA: **Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection.** *Clin Infect Dis*, 2008; 46(Suppl 1):S19–S31. doi:10.1086/521859
14. Kelly CP, LaMont JT: ***Clostridium difficile*—more difficult than ever.** *N Engl J Med*, 2008; 359(18):1932–1940. doi:10.1056/NEJMra0707500
15. Just I, Gerhard R: **Large clostridial cytotoxins.** *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2004; 152:23–47. doi:10.1007/s10254-004-0033-5
16. Perelle S, Gibert M, Bourlioux P, Corthier G, Popoff MR: **Production of a complete binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase) by *Clostridium difficile* CD196.** *Infect Immun*, 1997; 65(4):1402–1407.
17. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, René P, Monczak Y, Dascal A: **A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality.** *N Engl J Med*, 2005; 353(23):2442–2449. doi:10.1056/NEJMoa051639
18. Kyne L, Farrell RJ, Kelly CP: ***Clostridium difficile.*** *Gastroenterol Clin North Am*, 2001; 30(3):753–777.
19. Poutanen SM, Simor AE: ***Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults.** *CMAJ*, 2004; 171(1):51–58. doi:10.1503/cmaj.1031189
20. Allen SJ Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, Dhar A, Brown H, Foden A, Gravenor MB, Mack D: **Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.** *Lancet*, 2013; 382(9900):1249–1257. doi:10.1016/S0140-6736(13)61218-0
21. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, Guyatt GH, Johnston BC: **Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children.** *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 5:CD006095. doi:10.1002/14651858.CD006095.pub3
22. Lewis SJ, Heaton KW: **Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time.** *Scand J Gastroenterol*, 1997; 32(9):920–924.
23. Wilcox MH: **Overcoming barriers to effective recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection.** *Clin Microbiol Infect*, 2012; 18(Suppl 6):13–20. doi:10.1111/1469-0691.12057
24. 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(12):1053–1066.
25. Viala C, Le Monnier A, Maataoui N, Rousseau C, Collignon A, Poilane I: **Comparison of commercial molecular assays for toxigenic *Clostridium difficile* detection in stools: BD GeneOhm Cdiff, XPert C. difficile and *illumi*gene C. difficile.** *J Microbiol Methods*, 2012; 90(2):83–85. doi:10.1016/j.mimet.2012.04.017
26. Leitner E, Einetter M, Grisold AJ, Marth E, Feierl G: **Evaluation of the BD MAX Cdiff assay for the detection of the toxin B gene of *Clostridium difficile* out of faecal specimens.** *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013; 76(3):390–391. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2013.03.007
27. WHO: **Diarrhoea.** http://www.who.int/topics/diarrhoea/en/
28. Högenauer C *et al.: UNI-MED*, 2013.
29. Rao K, Berland D, Young C, Walk ST, Newton DW: **The nose knows not: poor predictive value of stool sample odor for detection of *Clostridium difficile*.** *Clin Infect Dis*, 2013; 56(4):615–616. doi:10.1093/cid/cis974
30. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pépin K, Chouinard D: ***Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity.** *CMAJ*, 2004; 171(5):466–472. doi:10.1503/cmaj.1041104
31. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB: **A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity.** *Clin Infect Dis*, 2007; 45(3):302–307. doi:10.1086/519265
32. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK; OPT-80-003 Clinical Study Group: **Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection.** *N Engl J Med*, 2011; 364(5):422–431. doi:10.1056/NEJMoa0910812
33. 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. doi:10.1111/1469-0691.12418
34. Bass SN, Bauer SR, Neuner EA, Lam SW: **Comparison of treatment outcomes with vancomycin alone versus combination therapy in severe *Clostridium difficile* infection.** *J Hosp Infect*, 2013; 85(1): 22–27. doi:10.1016/j.jhin.2012.12.019
35. Herpers BL, Vlaminckx B, Burkhardt O, Blom H, Biemond-Moeniralam HS, Hornef M, Welte T, Kuijper EJ: **Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection.** *Clin Infect Dis*, 2009; 48(12):1732–1735. doi:10.1086/599224
36. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, Sears P, Gorbach S; OPT-80-004 Clinical Study Group: **Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial.** *Lancet Infect Dis*, 2012; 12(4):281–289. doi:10.1016/S1473-3099(11)70374-7
37. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM: **Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease.** *Am J Gastroenterol*, 2002; 97(7):1769–1775. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05839.x
38. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, Garcia RJ, Brandmarker S, Bowen K, Borjal D, Elmer GW: **The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with**

***Saccharomyces boulardii*.** *Clin Infect Dis*, 2000; 31(4):1012–1017. doi:10.1086/318130

39. de Lalla F, Nicolin R, Rinaldi E, Scarpellini P, Rigoli R, Manfrin V, Tramarin A: **Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and *Clostridium difficile*-associated diarrhea.** *Antimicrob Agents Chemother*, 1992; 36(10):2192–2196. doi:10.1128/AAC.36.10.2192
40. Maroo S, Lamont JT: **Recurrent *Clostridium difficile*.** *Gastroenterology*, 2006; 130(4):1311–1316. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.044
41. Karadsheh Z, Sule S: **Fecal transplantation for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection.** *N Am J Med Sci*, 2013; 5(6):339–343. doi:10.4103/1947-2714.114163
42. Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, Lehtola L, Nurmi H, Ristikankare M, Moilanen V, Salminen K, Seppälä M, Mattila PS, Anttila VJ, Arkkila P: **Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection.** *Gastroenterology*, 2012; 142(3):490–496. doi:10.1053/j.gastro.2011.11.037
43. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, Stollman N, Rohlke F, Surawicz C: **Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection.** *Am J Gastroenterol*, 2012; 107(7): 1079–1087. doi:10.1038/ajg.2012.60
44. Postigo R, Kim JH: **Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review and pooled analysis.** *Infection*, 2012; 40(6):643–648. doi:10.1007/s15010-012-0307-9
45. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ: **Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*.** *N Engl J Med*, 2013; 368(5):407–415. doi:10.1056/NEJMoa1205037
46. Kelly CR, de Leon L, Jasutkar N: **Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients: methodology and results.** *J Clin Gastroenterol*, 2012; 46(2): 145–149. doi:10.1097/MCG.0b013e318234570b
47. Otter JA, Yezli S, French GL: **The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens.** *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2011; 32(7):687–699. doi:10.1086/660363
48. Weber DJ, Anderson DJ, Sexton DJ, Rutala WA: **Role of the environment in the transmission of *Clostridium difficile* in health care facilities.** *Am J Infect Control*, 2013; 41(5 Suppl):S105–S110. doi:10.1016/j.ajic.2012.12.009
49. Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy LM: **Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*.** *Clin Infect Dis*, 2000; 31(4):995–1000. doi:10.1086/318149
50. Mutters R, Nonnenmacher C, Susin C, Albrecht U, Kropatsch R, Schumacher S: **Quantitative detection of *Clostridium difficile* in hospital environmental samples by real-time polymerase chain reaction.** *J Hosp Infect*, 2009; 71(1):43–48. doi:10.1016/j.jhin.2008.10.021
51. Guerrero DM, Nerandzic MM, Jury LA, Jinno S, Chang S, Donskey CJ: **Acquisition of spores on gloved hands after contact with the skin of patients with *Clostridium difficile* infection and with environmental surfaces in their rooms.** *Am J Infect Control*, 2012; 40(6):556–558. doi:10.1016/j.ajic.2011.08.002
52. Dubberke ER, Gerding DN, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, Burstin H, Calfee DP, Coffin SE, Fraser V, Griffin FA, Gross P, Kaye KS, Klompas M, Lo E, Marschall J, Mermel LA, Nicolle L, Pegues DA, Perl TM, Saint S, Salgado CD, Weinstein RA, Wise R, Yokoe DS: **Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals.** *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2008; 29(Suppl 1):S81–S92. doi:10.1086/591065
53. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P; European *C. difficile*-Infection Control Group; European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), van den Broek PJ, Colville A, Coignard B, Daha T, Debast S, Duerden BI, van den Hof S, van der Kooi T, Maarleveld HJ, Nagy E, Notermans DW, O'Driscoll J, Patel B, Stone S, Wiuff C: **Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*.** *Clin Microbiol Infect*, 2008; 14(Suppl 5):2–20. doi:10.1111/j.1469-0691.2008.01992.x
54. Kundrapu S, Sunkesula V, Jury LA, Sitzlar BM, Donskey CJ: **Daily disinfection of high-touch surfaces in isolation rooms to reduce contamination of healthcare workers' hands.** *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2012; 33(10):1039–1042. doi:10.1086/667730
55. Weaver L, Michels HT, Keevil CW: **Survival of *Clostridium difficile* on copper and steel: futuristic options for hospital hygiene.** *J Hosp Infect*, 2008; 68(2):145–151. doi:10.1016/j.jhin.2007.11.011
56. Hell M *et al.:* ECCMID, 2013. Oral Session O488.
57. Ahyow LC, Lambert PC, Jenkins DR, Neal KR, Tobin M: **Bed occupancy rates and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: a cohort study.** *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013; 34(10):1062–1069. doi:10.1086/673156
58. Shaughnessy MK, Amundson WH, Kuskowski MA, DeCarolis DD, Johnson JR, Drekonja DM: **Unnecessary antimicrobial use in patients with current or recent *Clostridium difficile* infection.** *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013; 34(2):109–116. doi:10.1086/669089
59. Polgreen PM, Chen YY, Cavanaugh JE, Ward M, Coffman S, Hornick DB, Diekema DJ, Herwaldt LA: **An outbreak of severe *Clostridium difficile*-associated disease possibly related to inappropriate antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia.** *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007; 28(2):212–214. doi:10.1086/512174
60. Aldeyab MA, Devine MJ, Flanagan P, Mannion M, Craig A, Scott MG, Harbarth S, Vernaz N, Davies E, Brazier JS, Smyth B, McElnay JC, Gilmore BF, Conlon G, Magee FA, Elhajji FW, Small S, Edwards C, Funston C, Kearney MP: **Multihospital outbreak of *Clostridium difficile* ribotype 027 infection: epidemiology and analysis of control measures.** *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2011; 32(3):210–219. doi:10.1086/658333
61. Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P: **Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection.** *J Antimicrob Chemother*, 2011; 66(9): 2168–2174. doi:10.1093/jac/dkr253
62. Fowler S, Webber A, Cooper BS, Phimister A, Price K, Carter Y, Kibbler CC, Simpson AJ, Stone SP: **Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce *Clostridium difficile* infection: a controlled interrupted time series.** *J Antimicrob Chemother*, 2007; 59(5):990–995. doi:10.1093/jac/dkm014
63. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pépin J: **Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain.** *Clin Infect Dis*, 2007; 45(Suppl 2):S112–S121. doi:10.1086/519258
64. Hübner C, Hübner NO, Muhr M, Leesch H, Kramer A, Fleßa S: **Kostenanalyse der stationär behandelten *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö (CDAD) [Cost analysis of hospitalized *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea (CDAD)].** *Gesundh ökon Qual manag*, 2013; 18(2):80–85. doi:10.1055/s-0032-1330635

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung durch Medical Dialogue GmbH, Kottingbrunn