



**UKS**  
Universitätsklinikum  
des Saarlandes

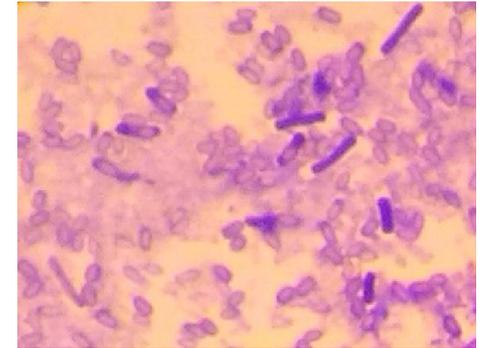
04..04.

Nationales Referenzzentrum für *Clostridium difficile* Homburg/Saar

# *Clostridium difficile* – Diagnostik, Hygienemaßnahmen, Therapiekonzepte

## *Clostridium difficile* - Geschichte

- Seit 2016 *Clostridioides difficile*
- obligat anaerobes, grampositives Stäbchen
- sporenbildend (relevant für hygienische Fragestellungen)
- erstmalige Isolierung des Erregers aus dem Stuhl von Säuglingen (1935)
- Erreger der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe (1977)
- seit 2007 in Deutschland vermehrt Aufkommen „hypervirulenter“ Stämme wie dem **Ribotyp 027** (RT027)
- derzeit (noch) steigende Inzidenz und Krankheitsschwere in Deutschland



UKS, eigene Abbildung

## Pathogenitätsfaktoren *Clostridium difficile*

- Nur toxigene Stämme sind krankheitsrelevant:  
Toxin A = Enterotoxin (*tcdA*)  
Toxin B = Zytotoxin (*tcdB*)
- „hypervirulente“ Stämme wie der RT027 tragen charakteristische Mutationen im Toxinrepressorgen *tcdC*
- oft zusätzlich binäre Toxinbildung (*cdtA/cdtB*), das humane Zellen durch Hemmung der Aktinpolymerisation schädigt
- Besiedlung mit nicht-toxischen Stämme wirkt protektiv gegenüber einer Erkrankung

## Risikofaktoren I

- die Infektion mit *Clostridium difficile* erfolgt fäkal-oral durch Aufnahme von Sporen aus der Umwelt
- wichtigste Risikofaktoren: gestörte intestinale Flora nach Antibiotikagabe und Ausbleiben einer Antikörperantwort gegen die Toxine
- Antibiotika mit hohem Risiko:  
„4C“: **C**lindamycin, **C**hinolone, **C**ephalosporine, Amoxicillin-**C**lavulansäure
- geringeres Risiko: z.B. Tetracycline, Tigecyclin
- moderates Risiko z.B. für Cotrimoxazol und Carbapeneme

## Risikofaktoren II

- hohes Lebensalter (> 65 Jahre)
- Hospitalisierung innerhalb der letzten drei Monate
- Unterbringung in Alten- und Pflegeheimen
- Therapie mit Protonenpumpen-Inhibitoren
- Immunsuppression, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
- Organtransplantation

## Inzidenz *Clostridium difficile* Infektionen

- weltweit nimmt die Häufigkeit von *C. difficile*-Infektionen zu
- Sachsen (generelle Meldepflicht) Jährliche Inzidenz: 5-20 Fälle pro 100 000 Einwohner
- Nordamerika bis zu 100 pro 100 000 Einwohner
- Epidemiestamm RT027 in vielen Regionen Deutschland sehr dominant (5-33%)
- große Bedeutung in Alten- und Pflegeheimen
- für Entwicklungsländer und den ambulanten Bereich gibt es keine genauen Zahlen



## Prävalenz *Clostridium difficile*

- bei gesunden Erwachsenen Trägerrate **5%**, teilweise bis 15%
- bei Kindern bis 2 Jahren in der Regel ohne größere Relevanz (Trägerrate je nach Studie 75% bis **90%**)
- Ausnahmefälle stellen Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar vermutlich erhöhte Krankheitsschwere
- Im Einzelfall schwer zu klären, ob entzündlicher Schub oder *C. difficile*-Infektion



## Diagnostik Allgemein

- **Ausschließlich bei symptomatischen Patienten**
- **Keine Wiederholungstestungen** bei negativem Suchtest oder „zur Therapiekontrolle“
  - reine Orientierung an klinischem Bild
- Frischer flüssiger Stuhl (in speziellen Fällen Einlauf oder Rektalabstrich)

## Diagnostik: Durchfall nach Antibiotikabehandlung

- Glutamatdehydrogenase  
(GLDH-Test: <24h, unspezifischer Suchtest)
- Toxin-Antigen-Test (z.B. ELISA)  
(Sensitivität nur bis zu ~80%, **Präanalytik**)
- PCR: (v.a. Bestätigungstest)
- Kultur: 3-7 Tage  
(Goldstandard, Sensitivität >95%)
  - Typisierung
  - Antibiogramm

## Fallbeispiele

Direktnachweis von Cytotoxin A/B im Stuhl: POSITIV

*Clostridium difficile* Antigen (GLDH): POSITIV

Hinweis auf *C. difficile* Infektion (toxinogener Stamm). Kulturelle Bestätigung folgt.

Toxinnachweis sogar auf Proteinebene → relativ sicherer Befund, sofern keine asymptomatische Kolonisation vorhanden

## Fallbeispiele

1. Direktnachweis von Cytotoxin A/B im Stuhl: negativ  
  
Clostridium difficile Antigen (GLDH): POSITIV  
  
Kein Toxinnachweis → unsicher Befund, bei passender Klinik erscheint ein Therapieversuch gerechtfertigt
2. Clostridium difficile (PCR-Nachweis aus Stuhl nativ): POSITIV  
  
Clostridium difficile Toxine (PCR-Nachweis aus Stuhl nativ): POSITIV  
  
Toxinnachweis (PCR), im UKS folgt immer die kulturelle Bestätigung

## Fallbeispiele

Eingang: 07.09.2017

Befunddatum: 08.09.2017

### UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Direktnachweis von Cytotoxin A/B im Stuhl: POSITIV

*Clostridium difficile* Antigen (GLDH): POSITIV

**[1] *Clostridium difficile*: vereinzelt**

Nur Metronidazol und Vancomycin zur Therapie zugelassen  
(Andere Antibiotika werden wegen epidemiologischen Gesichtspunkten  
getestet)

Clarithromycin R

Rifampicin S

Metronidazol R

Vancomycin S

Moxifloxacin R

## Klinik

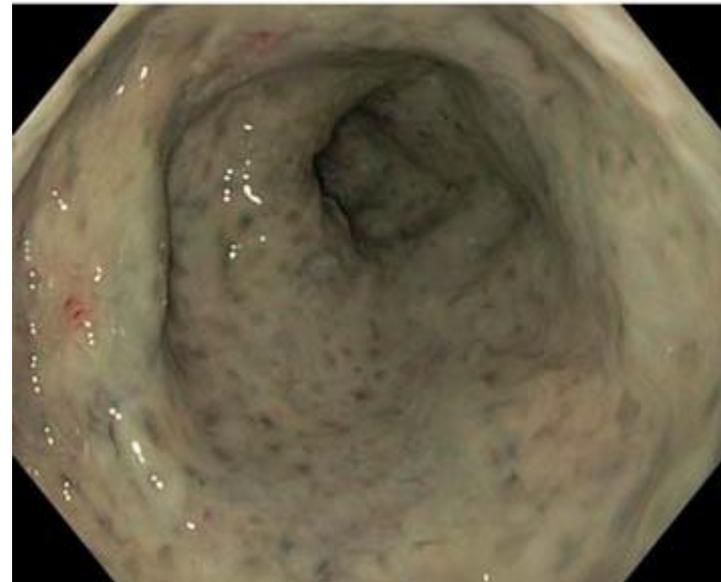
- Irritation der Mukosa mit wässrig-breiiger Diarrhoe bis pseudomembranöser Kolitits, vor allem Sigma und Rektum betroffen
- selten isolierter Befall des Hemikolons
- Stuhlfrequenz oft höher als 10x täglich, Gefahr einer Exsikkose
- bei langer Symptomatik Eiweißverlustsyndrom
- häufig subfebrile/febrile Temperaturen
- Körperliche Untersuchung: Im linken Unterbauch oft Distension des Kolons, meist leichter Druckschmerz

*Clostridium difficile*

## Endoskopie



- typisches Bild einer pseudomembranösen Kolitis



- schwere *C.-difficile*-assoziierte Proktokolitis bei einem 71-jährigen Dialyse-Patienten. Pseudomembranen nicht mehr abgrenzbar

aus Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 723–31. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0723

## Klinik - Schwere Verlaufsformen

- Komplizierte *Clostridium difficile* Infektion:
  - Ileus
  - toxisches Megakolon
  - Perforation oder Sepsis (< 5 % der Fälle)
- Verschwinden der Kolonperistaltik  
plötzlich auftretender Stuhlverhalt,  
extreme Leukozytosen, hohes Fieber
- erweiterte Diagnostik  
z.B. CT Abdomen mit KM, Konsultation eines erfahrenen Viszeralchirurgen



Toxisches Megakolon aus  
<http://www.journalmed.de/aktuellview.php?id=629>



## Prognose – *Clostridium difficile* Erkrankungen

- *C. difficile* assoziierte Sterblichkeit bis 14 %
- abhängig von der Schwere der Symptomatik, Grunderkrankung, Alter
- Rezidive in 20% der Fälle
- typischerweise innerhalb von 2-6 Wochen
- insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren

## Alten- und Pflegeheime

- Ca. 15% der Bewohner von Altenpflegeheimen, die einer Behandlungspflege bedürfen, sind mit Toxin-bildenden *C. difficile* kolonisiert.
- In den USA wurde 2012 die Zahl der CDAD Fälle von Bewohnern in Pflegeheimen auf 110.000 geschätzt.
- **Bewohner von Pflegeheimen, die einer Behandlungspflege bedürfen, werden (zu) häufig mit Antibiotika therapiert, die das Risiko einer CDAD signifikant erhöhen (v.a. Fluorchinolone)**
- In Pflegeheimen mit erhöhter CDAD Inzidenz ist auch das Risiko der zuvor nicht betroffenen Bewohner erhöht, an einer CDAD zu erkranken.
- Unter den intensivmedizinisch behandelten Patienten mit schwerer *C. difficile* sind sehr alte Menschen (> 75 Jahre) überrepräsentiert und die **30-Tage Sterblichkeit ist in dieser Gruppe besonders hoch (24%)**.

*Clostridium difficile*

## Spezielle Aspekte - Kinder

Toxin-bildende *C. difficile* sind sehr häufig im Stuhl von (stationär behandelten) Neugeborenen und von Säuglingen nachweisbar. CDAD sind vor dem 2. Lebensjahr extrem selten.

**Keine Routinetestung auf *C. difficile* vor dem 13. Lebensmonat.**

## Hygienemaßnahmen

- alle symptomatische Patienten mit *Clostridium difficile* müssen bis mindestens **48h** nach Sistieren der Durchfälle isoliert werden  
(Einzelzimmer, Kohortenisolierung, wenn möglich mit eigener Nasszelle)
- Konventionelle alkoholische Desinfektionsmittel führen nicht zu einer Inaktivierung der Sporen (Handwaschung)
- Kittel- und Handschuhpflege, sporozide Desinfektionsmittel
- Restriktiver Umgang mit Antibiotikagabe („Antibiotic Stewardship“)

# Händehygiene

- Die Kontamination der Hände mit *C. difficile* Sporen wird durch eine alkoholische Händedesinfektion nicht reduziert.
- In bis zu 24% werden die Hände des medizinischen Personals bei Patientenkontakt mit *C. difficile*-Sporen kontaminiert.
- Das Tragen von Einmalhandschuhen reduziert die Kontamination der Hände mit *C. difficile*-Sporen.
- Das Händewaschen mit Wasser und Seifenlösung kann die Sporenbelastung der Hände reduzieren (bei Verwendung einer Tensid-haltigen Seife kann eine Abreicherung um ca. 2 log-Stufen erreicht werden)

## Umgebungsdesinfektion

- Vegetative Formen von *C. difficile* werden durch die üblicherweise verwendeten Flächendesinfektionsmittel abgetötet
- Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung über *C. difficile*-Sporen kann nur durch eine **sporozyde Umgebungsdesinfektion** vermindert werden (z.B. z.B. Dismozon® pur 1,5% für 2h, Dismozon®plus 0,8% für 1h oder Perform® 1% für 2h)
- Große Räume mit vielen (zum Teil verdeckten) Oberflächen begünstigen die CDAD Übertragung, eine Verbreitung ist auch über Pflege- und Putzwagen / Reinigungsutensilien möglich
- *Bei Ausbrüchen* können bis zu 30% der Flächen außerhalb der Isolierzimmer kontaminiert sein
- Endreinigung / Desinfektion des Zimmers und aller Oberflächen mit sporozidem Desinfektionsmittel nach VAH Liste (<http://www.vah-online.de/index.php?page=desinfektionsmittel-liste-2> )



## Isolierung

- In jedem Fall: Kontaktisolierung symptomatischer Patienten (Kohortenisolation ebenfalls möglich)
- **Der Effekt der Einzelzimmerisolierung auf die Senkung der CDI-Rate ist nicht eindeutig durch randomisierte Studien belegt.**
- Die Umgebung symptomatischer Patienten ist sehr häufig (78%) mit *C. difficile* Sporen kontaminiert.
- Symptomatische Patienten mit CDAD benötigen eine eigene Toilette.
- Die gleichzeitige oder vorangehende Anwesenheit von Patienten mit CDAD erhöht bei Mitpatienten das Risiko, an einer CDAD zu erkranken

## Klinische Praxis

- **Verantwortlich mit Antibiotika umgehen**  
v.a. bei Risikopatienten für eine schwer verlaufende CDAD
- Bei Verdachtsfällen möglichst schnell eine **Stuhldiagnostik** einleiten.
- Es keinen Grund, Hochrisikopatienten mit typischer Anamnese und Klinik eine **frühzeitige (empirische) Therapie** vorzuenthalten, während das Ergebnis der Stuhluntersuchung aussteht.
- Einmalhandschuhe, Händedesinfektion plus Händewaschung
- Flächendesinfektion nach einem Patienten mit V.a. eine CDAD  
z.B. mit Mikrocid® PAA wipe (siehe VAH Liste)

## Dauer der Maßnahmen

- Selbst nach adäquater Therapie und gutem Therapieansprechen bleibt der Toxin-Nachweis im Stuhl bei bis zu 30% der Patienten positiv → der Toxin-Nachweis im Stuhl ist nicht ausschlaggebend für die Dauer der Isolierungsmaßnahmen.
- **Unter pragmatischen Gesichtspunkten sollen Isolierungsmaßnahmen für einen Zeitraum von 48 h nach Sistieren der Durchfälle aufrechterhalten werden.**
- Patienten sollten nach Ende der Isolierung vor Verlegung in ein anderes Zimmer gründlich mit einer normalen Waschlotion duschen (geduscht oder gewaschen werden) und frisch-gewaschene Kleidung anlegen.

## Therapie

- konservativ:
  - Absetzen der Antibiose, wenn möglich
  - Rehydration
  - keine Motilitätshemmer (Toxine können im Darm akkumulieren)
  - Absetzen von PPI
- **orale** Therapie mit Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin
- falls chir. Intervention notwendig: Standardeingriff subtotale Kolektomie

Kriterien für schwere Infektion:

**Leukozytose** ( $> 15\ 000/\mu\text{l}$ ), **Hypalbuminämie**, ( $< 30\ \text{g/l}$ ) und **Kreatinin-Erhöhung**

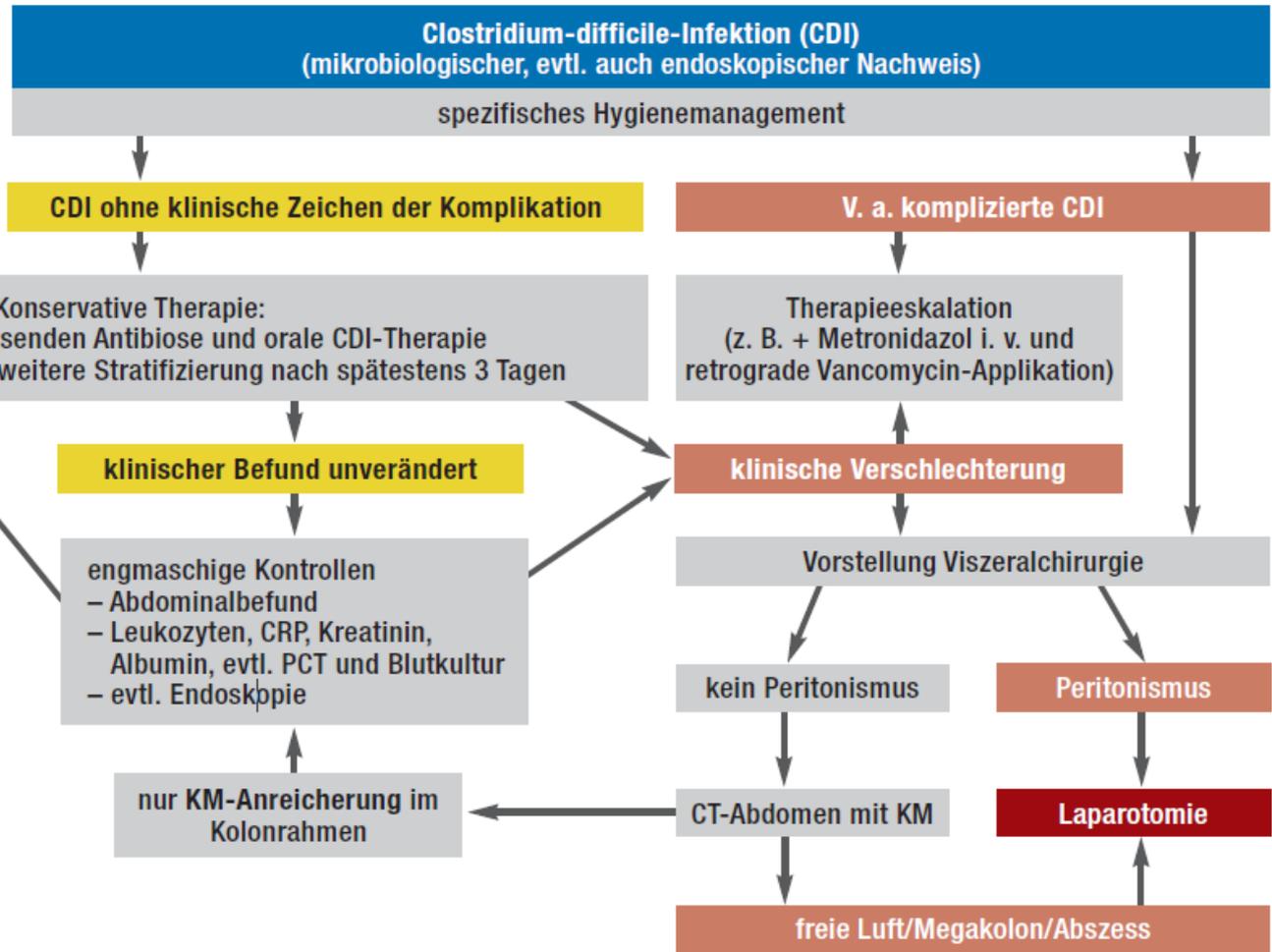
( $> 1,5\ \text{mg/dl}$ , oder  $> 1,5$ -facher Anstieg), Alter  $> 65$  Jahre, Immunsuppression, schwere Grunderkrankungen, Dialyse, frühere *C.difficile* Infektion



Behandlung wie schwere Infektion (Vancomycin, Fidaxomicin)



Klinische Einteilung	Therapie	Dauer
einfach	Metronidazol, 3 x 500 mg p. o.	10 Tage
	Vancomycin, 4 x 125(-250) mg p. o.	10 Tage
	Absetzen der auslösenden Antibiose, klinische Beobachtung, keine spezifische Therapie	
schwer	Vancomycin, 4 x 125(-250) mg p. o.	10 Tage
	Fidaxomicin, 2 x 200 mg p. o.	10 Tage
schwer mit Komplikation	wenn möglich Vancomycin, 4 x 125–500 mg p. o. (Rationale für Dosisescalation rein empirisch)	10 Tage
	(plus) Metronidazol, 3 x 500 mg i. v.	10 Tage
	(plus) Vancomycin-Retentionseinläufe 4 x tgl. intrakolonisch 500 mg (ad 100 mL Kochsalzlösung)	10 Tage
	(plus) Tigecyclin 2 x 50 mg i. v.	10 Tage
erstes Rezidiv	Vancomycin, 4 x 125(-250) mg p. o.	10 Tage
	Fidaxomicin, 2 x 200 mg p. o.	10 Tage
multiple Rezidive	Vancomycin, 4 x 125(-250) mg p. o. (10 Tage) mit anschließendem Pulsschema für mindestens 3 Wochen (125–500 mg p. o. alle 2–3 Tage)	5 Wochen
	Vancomycin, 4 x 125(-250) mg p. o. (10 Tage) mit anschließendem Reduktionsschema (ca. 5 Wochen)	7 Wochen
	Fidaxomicin, 2 x 200 mg p. o.	10 Tage
	Rescue-Therapie: (Koloskopische) Stuhlübertragung in erfahrenem Zentrum, nach Vortherapie mit Vancomycin, 4 x 500 mg p. o. (4 Tage)	< 1 Woche



**Besonderheit bei Rezidiven**

konservative Rezidivtherapie  
(Vancomycin, Fidaxomicin)

bei mehrfachem Versagen der  
Rezidivtherapie:  
- koloskopische Stuhlübertragung  
in erfahrener Zentrum  
(Rescue-Therapie)

aus Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 723–31.

**Klinische Behandlungspfade** bei Patienten mit nachgewiesener CDI;  
CRP, C-reaktives Protein; CT, Computertomographie; KM, Kontrastmittel; PCT, Procalcitonin

# Neue Leitlinien - Erwachsene

**Table 1. Recommendations for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Adults**

Clinical Definition	Supportive Clinical Data	Recommended Treatment <sup>a</sup>	Strength of Recommendation/ Quality of Evidence
Initial episode, non-severe	Leukocytosis with a white blood cell count of $\leq 15000$ cells/mL and a serum creatinine level $< 1.5$ mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days, OR</li> <li>• FDX 200 mg given twice daily for 10 days</li> <li>• Alternate if above agents are unavailable: metronidazole, 500 mg 3 times per day by mouth for 10 days</li> </ul>	<p>Strong/High</p> <p>Strong/High</p> <p>Weak/High</p>
Initial episode, severe <sup>b</sup>	Leukocytosis with a white blood cell count of $\geq 15000$ cells/mL or a serum creatinine level $> 1.5$ mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days, OR</li> <li>• FDX 200 mg given twice daily for 10 days</li> </ul>	<p>Strong/High</p> <p>Strong/High</p>
Initial episode, fulminant	Hypotension or shock, ileus, megacolon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VAN, 500 mg 4 times per day by mouth or by nasogastric tube. If ileus, consider adding rectal instillation of VAN. Intravenously administered metronidazole (500 mg every 8 hours) should be administered together with oral or rectal VAN, particularly if ileus is present.</li> </ul>	<p>Strong/Moderate (oral VAN); Weak/Low (rectal VAN); Strong/Moderate (intravenous metronidazole)</p>
First recurrence	...	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days if metronidazole was used for the initial episode, OR</li> <li>• Use a prolonged tapered and pulsed VAN regimen if a standard regimen was used for the initial episode (eg, 125 mg 4 times per day for 10–14 days, 2 times per day for a week, once per day for a week, and then every 2 or 3 days for 2–8 weeks), OR</li> <li>• FDX 200 mg given twice daily for 10 days if VAN was used for the initial episode</li> </ul>	<p>Weak/Low</p> <p>Weak/Low</p> <p>Weak/Moderate</p>
Second or subsequent recurrence	...	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VAN in a tapered and pulsed regimen, OR</li> <li>• VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days followed by rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days, OR</li> <li>• FDX 200 mg given twice daily for 10 days, OR</li> <li>• Fecal microbiota transplantation<sup>f</sup></li> </ul>	<p>Weak/Low</p> <p>Weak/Low</p> <p>Weak/Low</p> <p>Strong/Moderate</p>

# Neue Leitlinien -Kinder

**Table 2. Recommendations for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Children**

Clinical Definition	Recommended Treatment	Pediatric Dose	Maximum Dose	Strength of Recommendation/ Quality of Evidence
Initial episode, non-severe	• Metronidazole × 10 days (PO), OR	• 7.5 mg/kg/dose tid or qid	• 500 mg tid or qid	Weak/Low
	• Vancomycin × 10 days (PO)	• 10 mg/kg/dose qid	• 125 mg qid	Weak/Low
Initial episode, severe/ fulminant	• Vancomycin × 10 days (PO or PR) with or without metronidazole × 10 days (IV) <sup>a</sup>	• 10 mg/kg/dose qid	• 500 mg qid	Strong/Moderate
		• 10 mg/kg/dose tid	• 500 mg tid	Weak/Low
First recurrence, non-severe	• Metronidazole × 10 days (PO), OR	• 7.5 mg/kg/dose tid or qid	• 500 mg tid or qid	Weak/Low
	• Vancomycin × 10 days (PO)	• 10 mg/kg/dose qid	• 125 mg qid	
Second or subsequent recurrence	• Vancomycin in a tapered and pulsed regimen <sup>b</sup> , OR	• 10 mg/kg/dose qid	• 125 mg qid	Weak/Low
	• Vancomycin for 10 days followed by rifaximin <sup>c</sup> for 20 days, OR	• Vancomycin: 10 mg/kg/dose qid; rifaximin: no pediatric dosing	• Vancomycin: 500 mg qid; rifaximin: 400 mg tid	Weak/Low
	• Fecal microbiota transplantation	• ...	• ...	Weak/Very low

*Clinical Infectious Diseases*, Volume 66, Issue 7, 19 March 2018, Pages e1–e48

## Puls- und Reduktionsschema

Methode	Behandlungsempfehlung
Pulsschema [48]	Beispiel: 10 Tage Behandlung mit Vancomycin per os in einer Dosierung 4x125mg, gefolgt von 125(-500)mg Vancomycin per os alle 2-3 Tage mit insgesamt 10 Dosen.
Reduktionsschema [49]	Beispiel: 10 Tage Behandlung mit Vancomycin per os in einer Dosierung 4x125mg, gefolgt von Woche 2: 3x125mg tgl. Woche 3: 2x125mg tgl. Woche 4: 1x125mg tgl. Woche 5: 125mg jeden 2. Tag Woche 6: 125mg jeden 3. Tag

## „allogene Stuhltransplantation“

Obtain stool sample  $\leq 6$  h before the transplantation procedure

Select a stool specimen (preferably a soft specimen) with a weight of  $\sim 30$  g or a volume of  $\sim 2$  cm<sup>3</sup>

Add 50–70 mL of sterile 0.9 N NaCl to the stool sample and homogenize with a household blender. Initially use the low setting until the sample breaks up; then, advance the gradually to the highest setting. Continue for 2–4 min until sample is smooth.

Filter the suspension using a paper coffee filter. Allow  $\geq 1$  h time for slow filtration to come to an end.

Refilter the suspension, again using a paper coffee filter. Before, allow adequate time for slow filtration.

Treat the stool transplant recipient with vancomycin hydrochloride capsules (250 mg q8h) starting 4 days before the transplantation procedure. The last dose should be given on the evening before the transplantation.

Treat with omeprazole capsules (20 mg po) on the evening before and on the morning of the stool transplantation

Immediately before the stool transplantation, a nasogastric tube is placed. Radiography should be used to verify that the tube tip position is in the gastric antrum.

A total of 25 mL of the transplantation stool suspension is aspirated into a syringe and instilled into the recipient via the nasogastric tube

After the stool instillation, the nasogastric tube is flushed with 0.9 N NaCl. The nasogastric tube is then withdrawn.

The patient is permitted to resume a normal diet and all customary physical activities immediately after discharge from the gastroenterology clinic

The patient should be evaluated 14–28 days after transplantation with a routine outpatient interim history, physical examination, and stool examination for presence of *Clostridium difficile* toxin

Aas et al., CID 2003; 36:580

Therapieerfolg:  
15/16 Patienten mit  
rekurrierender CDAD

Aas et al., CID 2003; 36:580

## Einschränkung Stuhltransplantation

- Erneute Krankenhausaufnahme notwendig
- „Unappetitlichkeit“
- Bisher nur wenige Spezialzentren (auch am UKS, kaum standardisierte Protokolle)
- Entwicklung einer „Stuhlpille“ in Aussicht
- Gefahr je nach Einbringung (endoskopisch) oder per Magensonde (z.B. Aspiration)

## Neue Therapiekonzepte

- Neue Substanzen: Bacitracin, Cadazolid, Nitazoxanid, Fusidinsäure, Rifaximin, Teicoplanin, geringe Evidenz kaum klinische Erfahrungen
- Immunglobulingabe z.B. gegen die Toxin B (Bezlotoxumab, Zinplava)
- Impfungen in der Entwicklung
- Probiotika (kontrovers diskutiert)
- Stuhltransplantation

## Bezlotoxumab (Zinplava)

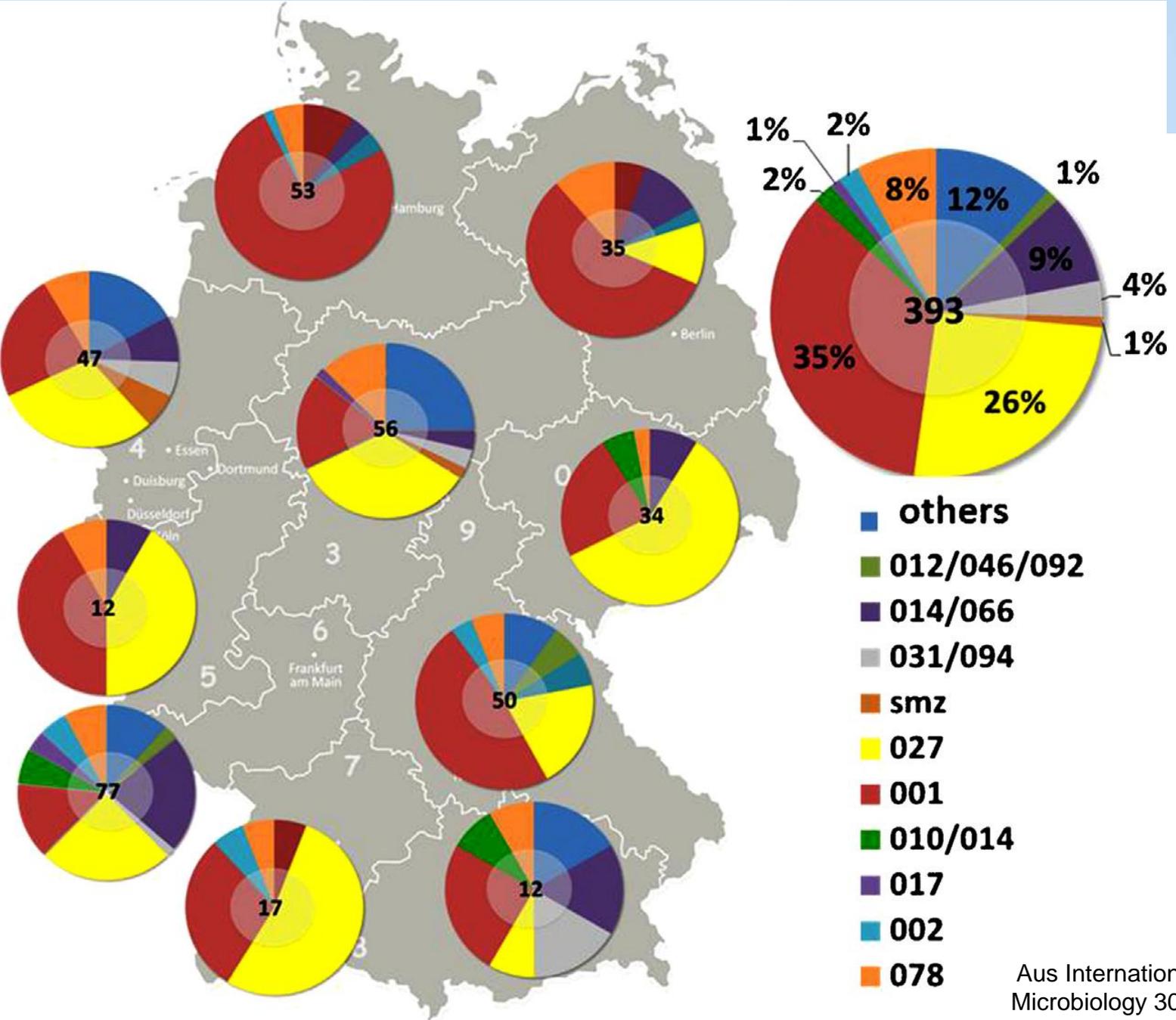
- Monoklonaler Antikörper gegen Toxin B
- zwei Phase III-Studien (Modify I/Modify II) mit über 1.600 Patienten
- Rezidivprophylaxe (gesenkte Rezidivrate von 26,6% auf 16,5%)
- Nebenwirkungen vor allem gastrointestinaler Natur, Kopfschmerzen, Pyrexie und Abgeschlagenheit.
- Bisher keine ausreichenden Daten zur Akutphase
- derzeit noch kein Bestandteil der Leitlinien

## Stuhltransplantation

- Therapiekonzept bei dem von einem Donor Stuhl auf den Empfänger übertragen wird
- endoskopisch oder per Magensonde in erfahrenen Spezialzentren
- hohe Erfolgsrate
- bisher nur geringe Nebenwirkungen beschrieben (Unspezifische Bauchbeschwerden, CAVE: Gewichtszunahme möglich)
- auch bei Immunsupprimierten?
- Fallbericht 2 Patienten mit Z.n. Organtransplantation (zweimalige Gabe notwendig) je 1 Lungen und 1 Nierentransplantierter damit geheilt <sup>[32]</sup>

## Epidemiologie

- **RT001** vorherrschend
- RT018 Ausbruchsstamm aus Italien (bisher selten)
- RT014
- **RT027** („hypervirulent“), vor allem bei älteren Patienten
- **RT078** („hypervirulent“), potentielle Zoonose



- others
- 012/046/092
- 014/066
- 031/094
- smz
- 027
- 001
- 010/014
- 017
- 002
- 078

Aus International Journal of Medical Microbiology 305 (2015) 807–813

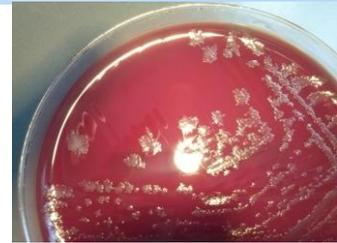
## Ausbruchsuntersuchungen

- bei Häufung von schweren Verläufen, einer erhöhten Inzidenz sinnvoll
- Versand von Isolaten oder Stuhlproben an das Konsiliarlabor für *Clostridium difficile*
- erster Schritt Ribotypisierung/Resistenztestung
- Isolate mit gleichem Ribotyp werden einer MLVA-Analyse (Multilocus Variable-Number Tandem-Repeat Analysis) unterzogen
- Dabei werden an 7 Loci des *Clostridium difficile* Genoms die Anzahl an sich unterscheidenden DNA-Repeats gemessen
- Klärung der Frage, ob die Isolate in einem epidemiologischen Zusammenhang stehen
- Anschließend Ganzgenomsequenzierung

## Epidemiologie

- Im letzten Jahrzehnt hat die Inzidenz der schweren *C. difficile*-assoziierten Erkrankungen auch in Deutschland deutlich zugenommen
- In Deutschland wurden **hypervirulente Ribotyp 027** Isolate erstmals 2007 beschrieben (Trier und Stuttgart), inzwischen sind 027 Isolate weit verbreitet.
- *C. difficile*-Stämme, die häufiger mit schweren Verläufen assoziiert sind, gehören z.B. zu den Ribotypen RT001, RT017, RT078 und RT176  
**aber: alle Toxin-bildenden Isolate können eine schwere CDAD auslösen**
- Der Ribotyp 078 ist mit Tierhaltung assoziiert (industrielle Schweine- und Rindermast)

## Epidemiologisch bedeutsame Stämme



- Verschiedene Ribotypen mit Ausbrüchen/schweren Verläufen assoziiert
- Klassischerweise:
  - RT001, RT027 (v.a. Stämme im Gesundheitswesen)**
  - RT078** (potentiell zoonotischer Ursprung)
- Weitere Faktoren bei der Virulenz (mobile genetische Elemente, Phagen?)

Ebenfalls als epidemiologische relevant beschrieben:

- RT176, RT018, RT002, (RT014/020) und viele weitere, jeder toxigene Stamm kann eine Infektion auslösen
- Lübert et al. kalkulierten aus Versicherungsdaten von 1,46 Mio Menschen für **Deutschland ca. 65.000 CDAD Fälle pro Jahr**

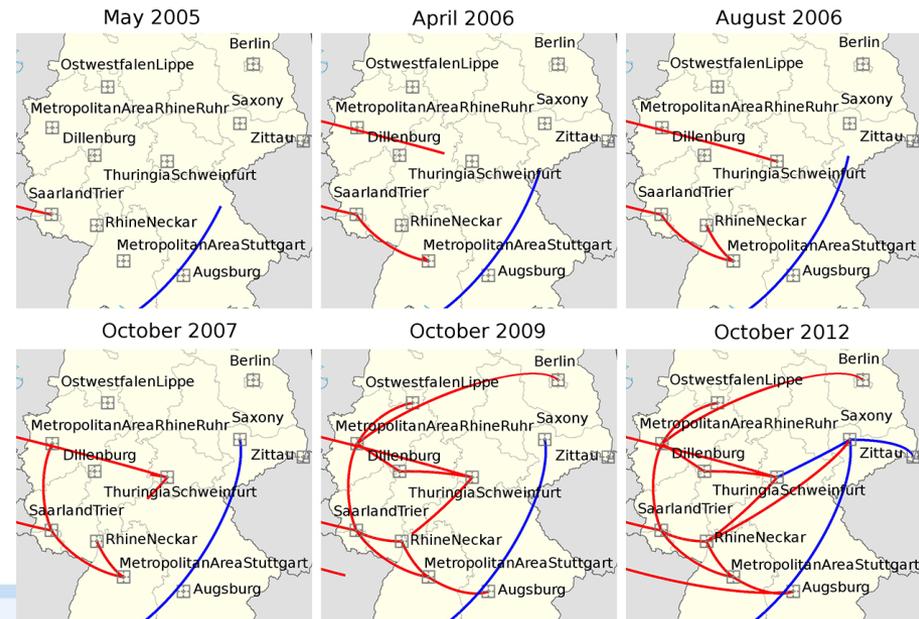
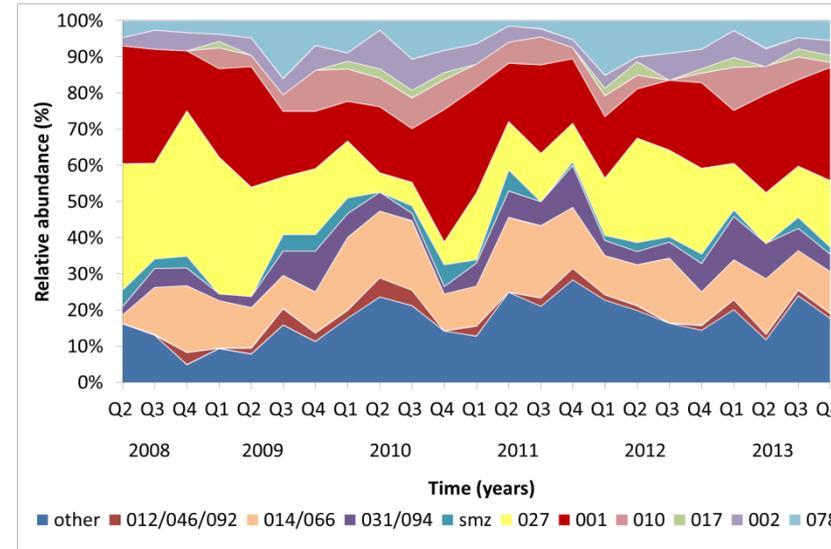


## Ribotyp 027(NAP1/BI/RT027)

- erstmals 2002 in Québec, Kanada beschrieben
- schwere Verläufe und Ausbruchsgeschehen
- 2007 Ausbrüche in Trier und Stuttgart
- 2008 etwa 50% aller Stämme am UKS
- Retrospektiv bereits 2005 erste Infektionen in der BRD

Aus International Journal of Medical Microbiology 305 (2015) 807–813

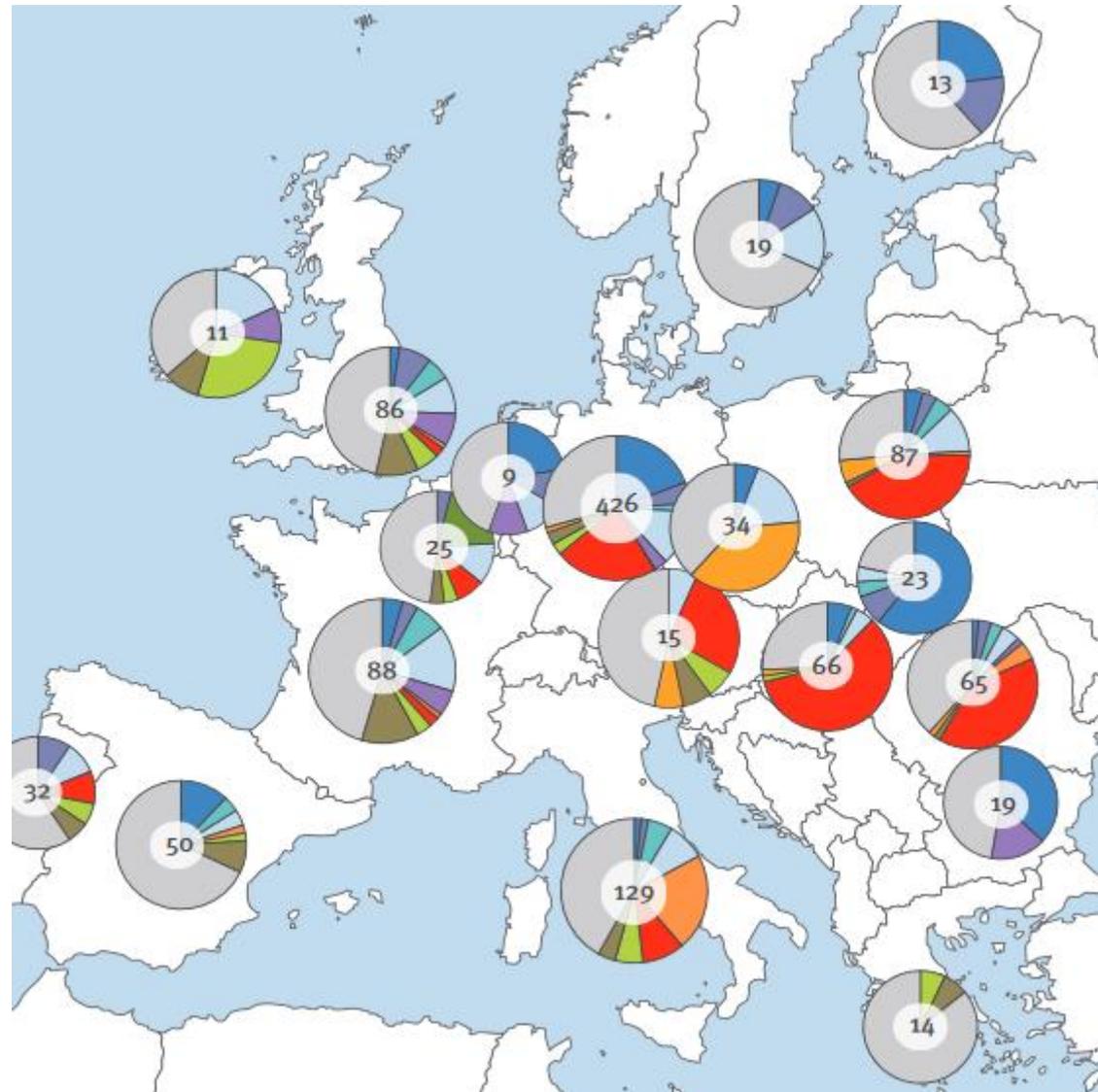
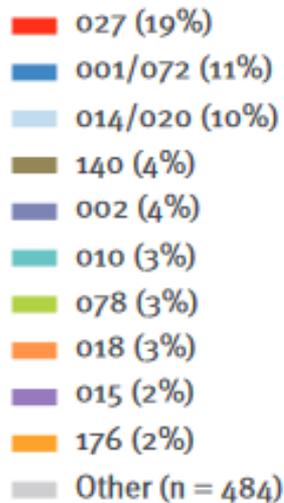
Int J Med Microbiol. 2015 Oct;305(7):807-13.  
PLoS One. 2015; 10(10): e0139811.



## Epidemiologie Europa

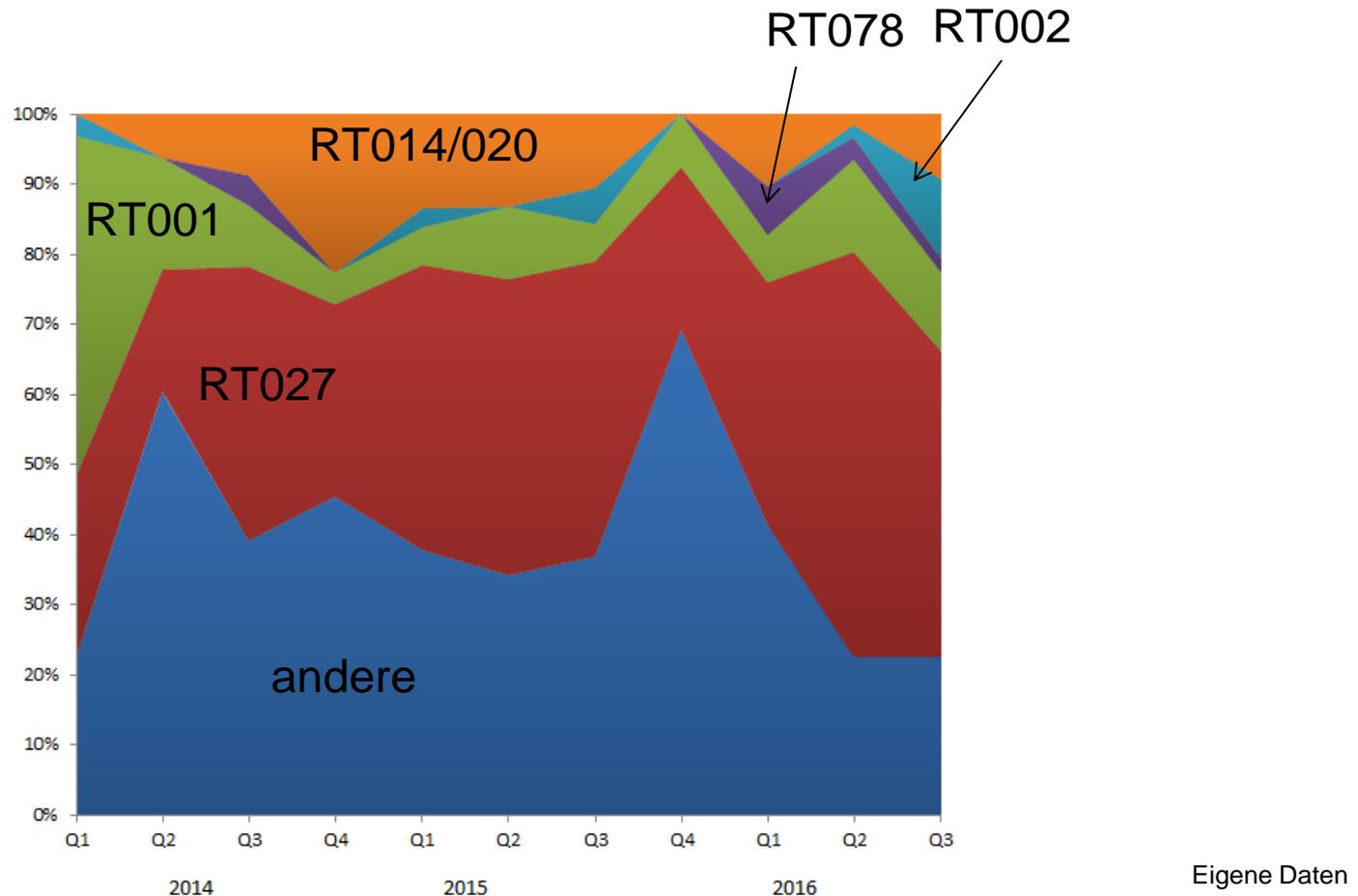
- Starke Diversität an Stämmen
- Regional starke Unterschiede:
- RT176 in Polen und Tschechien
- RT018 in Italien

### Overall ribotype prevalence



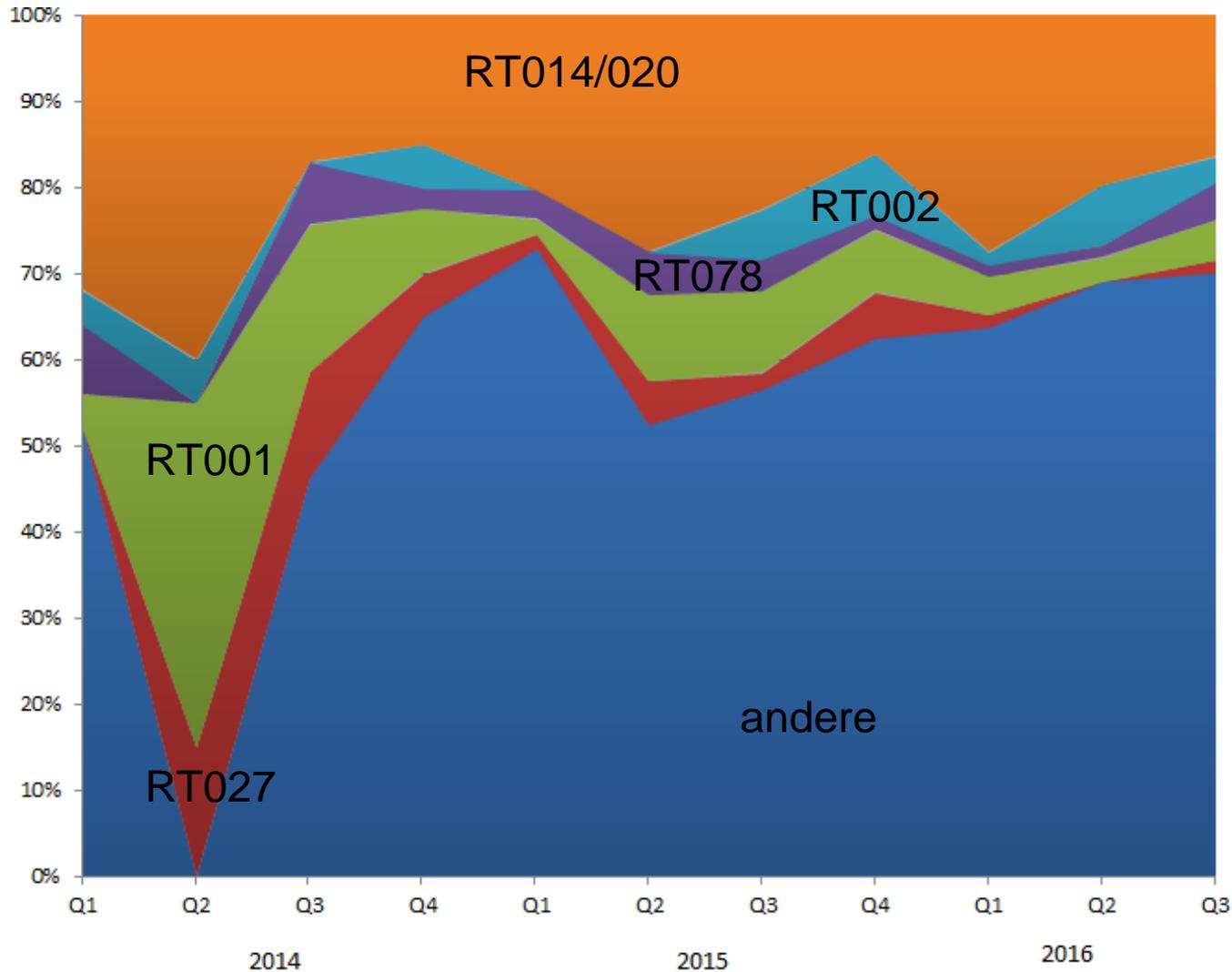
*Clostridium difficile*

## Epidemiologie Deutschland schwere Verläufe/Ausbrüche (2013-2016)



*Clostridium difficile*

## Epidemiologie Saarland



- Starke Diversität
- RT014/020 rel. Häufig
- RT027/RT001/RT078 regelmäßiges Auftreten
- starke Schwankungen

Eigene Daten

## Warum Ribotypisierung?

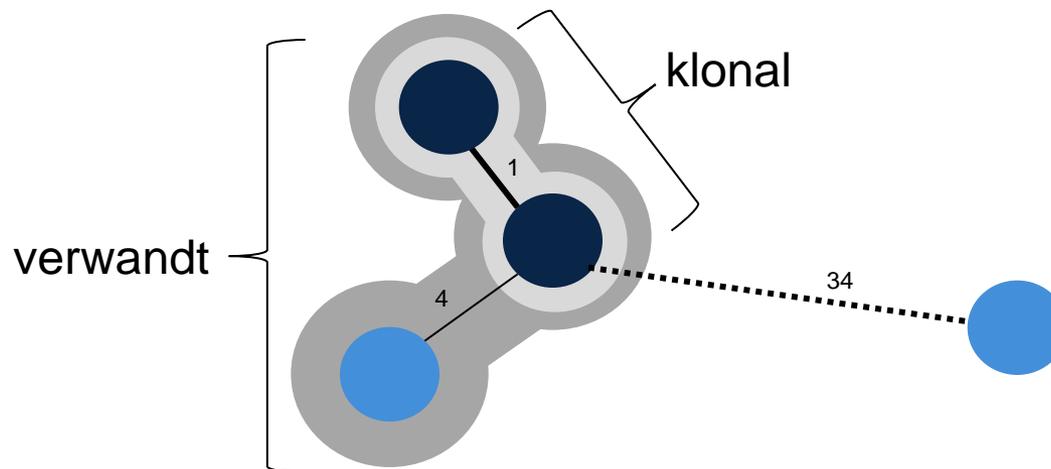
- Schnellere Detektion von Ausbruchsgeschehen
- Monitoring von virulenten Stämmen
- „Erfolgskontrolle“ Antibiotic Stewardship (ABS)
- Im Ausbruchsfall allein nicht ausreichend  
→ Subtypisierung notwendig

Multiple loci variable-number tandem repeat analysis (MLVA)

Ganzgenomsequenzierung  Frage: Verwandtschaft/Klonalität?

## Multiple loci variable-number tandem repeat analysis (MLVA)

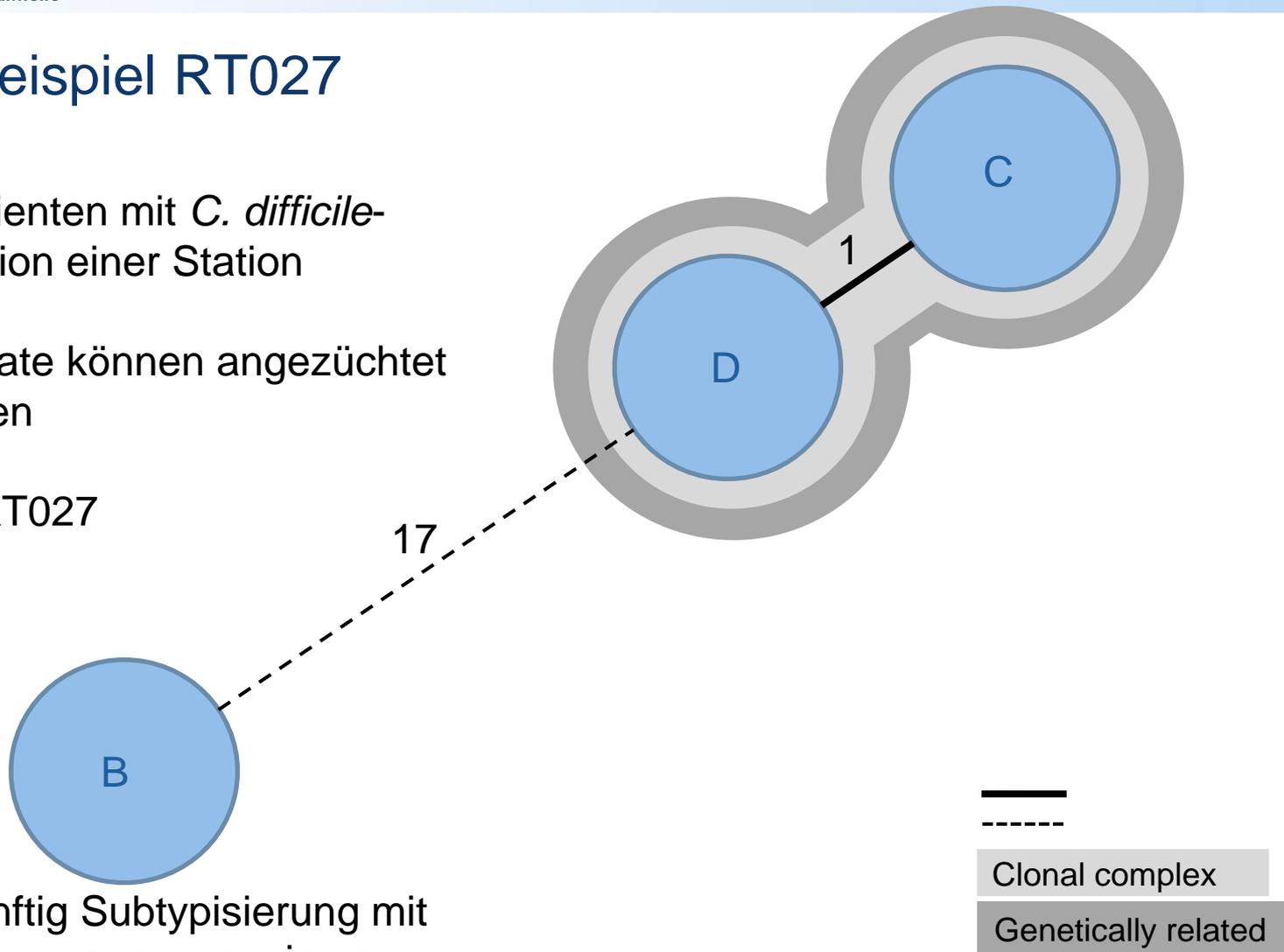
- an 7 Loci des *C. difficile*-Genoms wird die Anzahl an sich unterscheidenden DNA-Repeats gemessen
- Unterschied < 10 Repeats → Verwandtschaft  
 < 3 Repeats → Klonalität



*Clostridium difficile*

## Fallbeispiel RT027

- 4 Patienten mit *C. difficile*-Infektion einer Station
- 3 Isolate können angezchtet werden
- alle RT027



- Zukünftig Subtypisierung mit Ganzgenomsequenzierung

## *C. difficile* und Antibiotic Stewardship

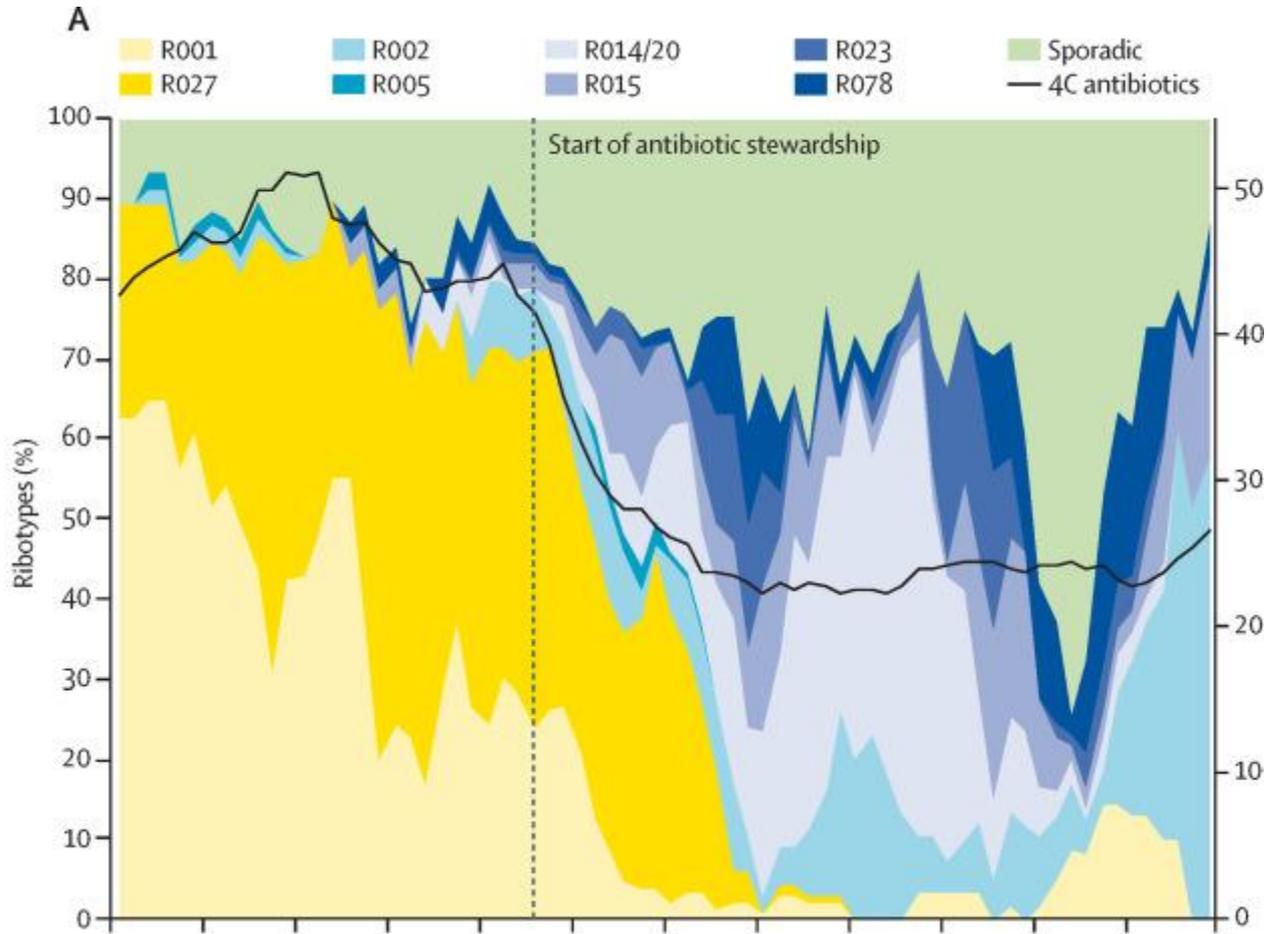
- ABS-Programme, in denen der Einsatz bestimmter Antibiotika restringiert wird, haben einen signifikanten und nachhaltigen Einfluss auf die Inzidenz der CDAD (**pooled risk ratio 0.48; 95% CI 0,38-0.62**)
  - Faezel LM et al. J Antimicrob Chemother 2014; 69: 1748–1754
- Besonders relevant sind hier die „**4C Antibiotika**“
  - C**lindamycin
  - C**ephalosporine
  - Amoxicillin-**C**lavulansäure (oder vergleichbare Aminopenicilline)
  - Fluor**c**hinolone
- Das Vorkommen und die Ausbreitung hypervirulenter Isolate korreliert vor allem mit dem Einsatz von Fluorchinolonen (Isolate meist resistent gegen Clarithromycin/Erythromycin sowie gegen Moxifloxacin)
- Auch die perioperative Antibiotikaprophylaxe kann eine CDAD auslösen

## Beispiel Reduktion von *C. difficile* Schottland:

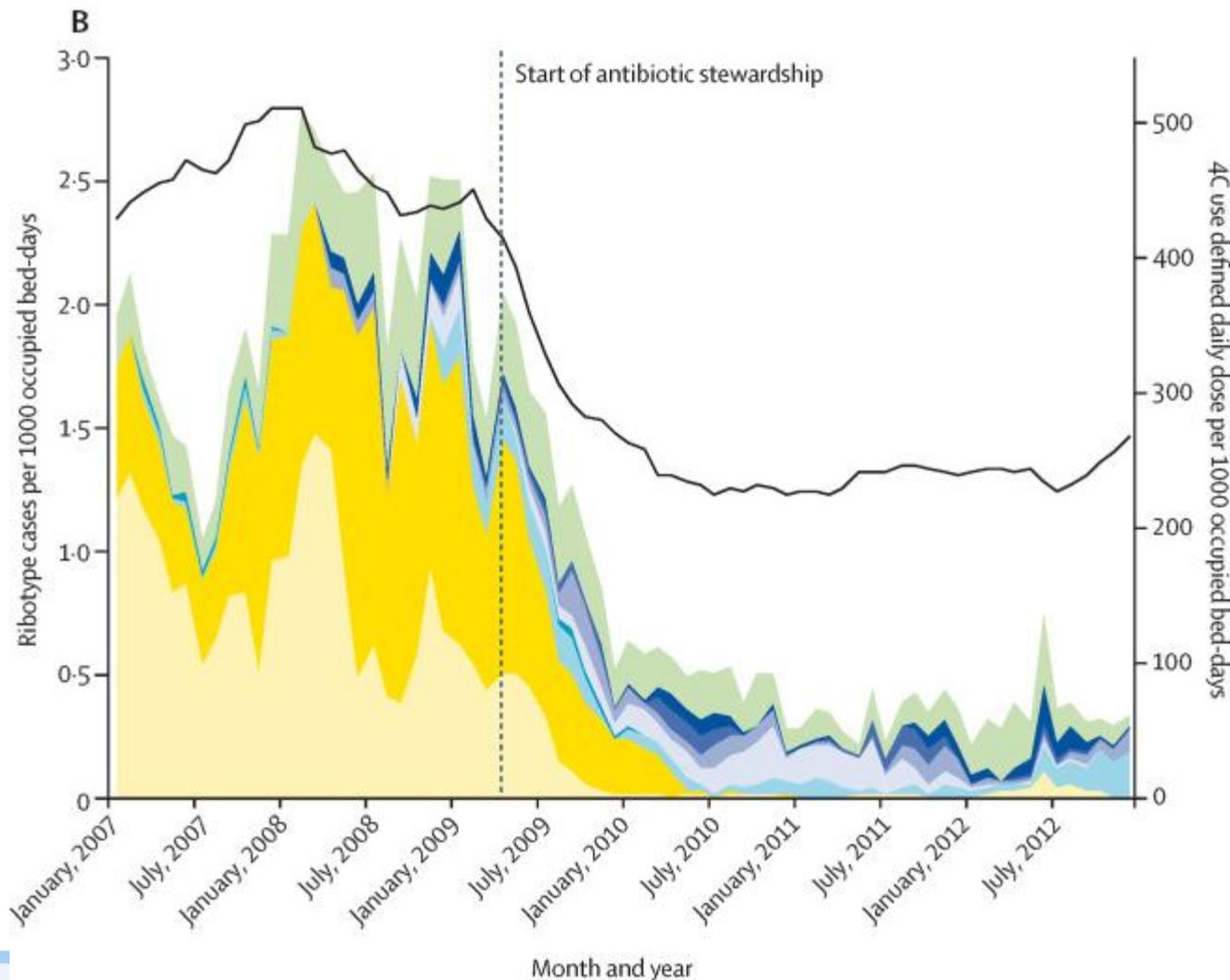
- Nationaler Aktionsplan
- Nationale Händehygienekampagne
- Hygienebeauftragte
- Befragungen/Audits (national)
- unangekündigte Inspektionen durch die jeweiligen Behörden
- Antibiotic Stewardship (ABS)  
(„4 C“, **C**lindamycin, **A**moxicillin/**C**lavulansäure, **C**ephalosporine, **C**hinolone)
- Regelmäßige Benachrichtigungen des Antibiotika verschreibenden Personal  
(“Pharmazie-Bulletin”)

*Clostridium difficile*

# Schottland - Reduktion nosokomialer Stämme



## Schottland - Senkung CDI-Inzidenz



- Nosokomiale CDI:  
(Reduktion um 68%)
- Ambulante CDI:  
(Reduktion um 45%)

## Meldepflicht

Es besteht eine **namentliche Meldepflicht** für die **Erkrankung sowie** den **Tod an einer *Clostridium difficile*-Infektion mit klinisch schwerem Verlauf:**

Ein klinisch schwerer Verlauf liegt vor, wenn

1. der Erkrankte zur Behandlung einer ambulant erworbenen *Clostridium difficile*-Infektion in eine medizinische Einrichtung aufgenommen wird,
2. der Erkrankte zur Behandlung der *Clostridium difficile*-Infektion oder ihrer Komplikationen auf eine Intensivstation verlegt wird,
3. ein chirurgischer Eingriff, z. B. Kolektomie, aufgrund eines Megakolons, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis erfolgt oder
4. der Erkrankte innerhalb von 30 Tagen nach der Feststellung der *Clostridium difficile*-Infektion verstirbt und die Infektion als direkte Todesursache oder als zum Tode beitragende Erkrankung gewertet wird.

## Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

- Bei Fragen zu *Clostridium difficile* stehen wir Ihnen jederzeit und sehr gerne zur Verfügung
- Leistungsspektrum:
  - Beratung bei allen *Clostridium difficile* relevanten Fragestellungen
  - Typisierung von Isolaten
  - Ausbruchsuntersuchungen
  - Grundlagenforschung
  - Fortbildungen
- Bei Fragen gerne Telefon/E-Mail
- 06841-16-13915 oder [fabian.berger@uks.eu](mailto:fabian.berger@uks.eu)