

FACHRICHTLINIE Nr. 28

Clostridioides (früher Clostridium) difficile

Inhalt

1	Definition	1
2	Übertragung.....	1
3	Klinische Symptomatik.....	2
4	Falldefinition	2
5	Meldepflicht.....	3
6	Hygienemaßnahmen bei der Betreuung von Patienten mit CDI	3
7	Dauer der Hygienemaßnahmen	4
8	Erregernachweis/Diagnostik.....	4
9	Indikationen für eine Therapie	5
10	Medikamentöse Therapie.....	5

1 Definition

Clostridioides (früher Clostridium) difficile ist ein sporenbildendes grampositives, mobiles, obligat anaerobes Stäbchenbakterium. Die Sporen sind umweltresistent und können für lange Zeit in der Umwelt überleben.

Die durch Clostridioides difficile verursachten Krankheiten werden als pseudomembranöse Kolitis (PMC), Antibiotika - assoziierte Kolitis (AAC) und als C. difficile - assoziierte Erkrankung/Infektion (CDI) bezeichnet. Die C. difficile - Infektion (CDI) basiert auf der Wirkung der C. difficile - Exotoxine: Die Toxine A und B sind die bedeutendsten Pathogenitätsfaktoren des Bakteriums. Toxin A (TcdA) ist ein Enterotoxin, das für die Entstehung der Diarrhö und der Entzündung des Dickdarms verantwortlich ist. Das C. difficile - Toxin B (TcdB) ist ein zellmembranschädigendes Zytotoxin.

2 Übertragung

- Orale Aufnahme von Bakterien/Sporen
- Symptomatische Patienten scheiden große Erregermengen aus (10^7 – 10^9 /g Stuhl)
- Somit direkte und/oder indirekte Kontaktübertragung möglich
- Geringe Infektionsdosis im Tiermodell

Risikofaktoren für CDI:

Prädisponierend ist die Exposition gegenüber Faktoren, die die gastrointestinale mukosale Barriere beeinträchtigen:

- Antibiotika
- Protonenpumpenhemmer PPIs und/oder H2-Rezeptor-Antagonisten

- NSAR-Einnahme
- Zytostatika
- langer KH-Aufenthalt
- Immunsupprimierende Grundkrankheiten
- hohes Lebensalter

3 Klinische Symptomatik

Die klinischen Manifestationen der Infektion mit toxinogenem *C. difficile* werden unter dem Begriff der *C. difficile* - assoziierten Krankheiten zusammengefasst.

Nicht - toxinogene *C. difficile* - Stämme verursachen keine klinische Manifestation.

Das klinische Spektrum reicht von milder selbstlimitierender Diarrhö bis zu vitalbedrohenden Ausprägungen wie dem toxischen Megakolon, der therapierefraktären Kolitis, Septikämie und der Darmperforation.

Einige Patienten entwickeln wiederholt CDI - Episoden (CDI - Rekurrenz).

Die Inkubationszeit ist aufgrund der Möglichkeit einer vorangehenden Kolonisation schwierig zu bestimmen. Die Zeit zwischen Beginn der Antibiotikatherapie und dem Auftreten der Symptome kann zwischen 1 Tag - 8 Wochen (oder länger) liegen.

Typische Symptome:

- Breig-wässriger Durchfall mit Schmerzen im Mittel- und Unterbauch (Stuhl hat oft einen charakteristisch fauligen Geruch), selten Erbrechen
- Blutbeimengungen oft nur bei schweren Verläufen
- Unterbauchschmerzen
- Fieber
- Appetitlosigkeit, Übelkeit, Unwohlsein
- Leukozytose und Hypalbuminämie

Krankheitsbilder: Diarrhoe. Fulminante Verläufe mit Ileus, pseudomembranöser Colitis, toxisches Megacolon, Darmperforationen, Sepsis

4 Falldefinition

(Erlass des BMG aus 2010)

Allgemein gilt als *C. difficile* assoziierte Erkrankung (CDI) wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind (bei Alter >2 Jahre):

- Durchfall oder toxisches Megakolon und Nachweis von *C. difficile*-Toxin A und/oder B oder kultureller Nachweis von toxinproduzierenden *C. difficile* im Stuhl
- pseudomembranöse Kolitis nachgewiesen durch eine Endoskopie
- histopathologischer Nachweis von *C. difficile*-Infektion (mit oder ohne Durchfall) in einer Endoskopie, Kolektomie oder Autopsie

Für einen schweren Verlauf bei einer CDI (Hinweis: meldepflichtig) muss eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Verlegung auf eine Intensivstation zur Behandlung der CDI oder ihrer Komplikationen
- chirurgischer Eingriff (Kolektomie) aufgrund eines Megakolon, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis

Als Todesfall durch eine CDI gilt (Hinweis: meldepflichtig):

- Tod < 30 Tage nach Diagnosestellung und CDI als Ursache oder zum Tode beitragende Erkrankung

Ein Patient mit Nachweis von C. difficile - Toxin A oder B im Stuhl ohne Diarrhö oder ohne toxisches Megakolon ist kein CDI - Fall.

Klassifizierungen des wiederholten/rekurrenten CDI-Falles:

Zwei CDI-Episoden bei dem gleichen Patienten werden als verschiedene Ereignisse angesehen, wenn mehr als 2 Monate nach Sistieren der Symptome bis zum erneuten Auftreten verstrichen sind.

Rückfall: Eine Episode, die innerhalb von 2 Monaten gegenüber einer früheren Episode auftritt (Rückkehr der Symptome weniger als 2 Monaten nach Besserung des klinischen Bildes), wird als ein Rückfall der anfänglichen Erkrankung angesehen.

Ein Rückfall kann sich entweder auf ein Rezidiv mit dem gleichen Stamm oder eine Reinfektion mit einem anderen Stamm beziehen. In der Praxis ist es nicht möglich, zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu unterscheiden, und der Begriff „Rückfall“ wird für die Bezeichnung beider Ereignisse benutzt

Refraktäre CDI: Kein Ansprechen auf die Therapie nach 3 bis 5 Tagen

5 Meldepflicht

Besteht für schwer verlaufende Fälle von mit C. difficile assoziierten Erkrankungen sowie letalem Ausgang eines schweren CDI – Falles (s.o. Falldefinition)

6 Hygienemaßnahmen bei der Betreuung von Patienten mit CDI

- Allgemeine Hygienemaßnahmen siehe Fachrichtlinie 38
- Räumliche Isolierung (s. FRL 38):
 - Einzelzimmer mit Sanitäreinheit
 - (Kohortierung möglich)
 - räumliche Isolierung bis mindestens 48h nach Sistieren des Durchfalls
 - Keine Isolierung der Exponierten notwendig
- Standardhygiene (s. FRL 38) UND zusätzlich:
 - Händedesinfektion mit anschließendem gründlichem Händewaschen
 - Persönliche Schutzausrüstung – Tragen von Einmalhandschuhen und flüssigkeitsdichter Übermantel bei der Patientenbetreuung bzw. Kontakt zur Patientenumgebung (Aufgrund der Sporenbelastung wird beim Kontakt mit dem Patienten bzw. mit der unmittelbaren Patientenumgebung die Verwendung von Schutzhandschuhen empfohlen. Diese Maßnahme ersetzt nicht die Durchführung der hyg. Händedesinfektion und das anschließende gründliche Händewaschen vor Verlassen des Zimmers.)
- Reinigung und Desinfektion von Flächen/Gegenständen mit Desinfektionsmitteln (Produkten) mit sporozider Wirksamkeit (Gemäß Önorm EN 17126:2019 zumindest gegen C. diff. wirksam)
 - Der Sanitärbereich des CDI - Patienten sollte mindestens 2x täglich einer sporoziden Wischdesinfektion unterzogen werden.
 - Wirkstoffe: Peressigsäure, H₂O₂, Chlordioxid, Ozon, Natriumhypochlorit
 - Nach Aufhebung der räumlichen Isolierung (48h nach Sistieren der Beschwerden) Durchführung einer umfassenden Abschlussreinigung und Schlussdesinfektion.

- Untersuchungsutensilien (z. B. Stethoskope) und Behandlungsutensilien (z. B. Theraband) sind ausschließlich patientenbezogen zu verwenden und soweit möglich unmittelbar nach jeder Nutzung, aber mindestens 1x täglich einer sporoziden Wischdesinfektion zu unterziehen.
- Waschschüsseln, Leibschüsseln und Urinflaschen sind unmittelbar nach Nutzung in der Steckbeckenspülmaschine vorzugsweise mittels Intensivspülprogramm (85°C/1min.) aufzubereiten. Falls eine Aufbereitung mittels Wischdesinfektion notwendig ist, ist hierbei ein sporozides Desinfektionsmittel zu verwenden.
- Für die Aufbereitung von Endoskopen gibt es keine explizite Forderung nach Sporozidie, diesbezüglich steht primär die mechanische Abreicherung im Rahmen einer maschinellen chemothermischen Aufbereitung in der RDG-E im Vordergrund. Gibt es jedoch ein Produkt, das die Sporenabreicherung erfüllt, ist dem der Vorzug zu geben.

7 Dauer der Hygienemaßnahmen

Die räumliche Isolierung und die speziellen Hygienemaßnahmen müssen bis **mindestens 48h** nach Sistieren des Durchfalls des CDI- Patienten aufrechterhalten bleiben.

Bei Sistieren der klinischen Symptomatik unter der Therapie ist keine Verlaufskontrolle indiziert!

Selbst nach adäquater Therapie und Sistieren der Symptomatik bleibt bei bis zu 30% der Patienten, der Toxinnachweis positiv. Ein Rückschluss auf die Ansteckungsfähigkeit ist hieraus jedoch nicht möglich.

8 Erregernachweis/Diagnostik

Eine mikrobiologische Diagnostik sollte NUR bei Patienten mit klinischen Symptomen einer CDI erfolgen! Der Nachweis des Erregers oder der Enterotoxine hat bei asymptomatischen Patienten keine Bedeutung.

Kriterien zur mikrobiologischen Diagnostik:

1. Symptome vereinbar mit einer nosokomialen C.-difficile-Infektion bei
 - Patienten, die in den letzten 60 Tagen Antibiotika eingenommen haben,
 - Patienten, die zu den Risikogruppen gehören (z.B. über 65 Jahre, immunsupprimiert, schwere Grundkrankheit, gastrointestinale Grunderkrankung) unabhängig davon, ob sie sich innerhalb oder außerhalb des Krankenhauses befinden.
2. Jede mehr als drei Tage andauernde Diarrhö ohne andere bekannte Erreger (mit oder ohne vorherige Antibiotikatherapie; auch außerhalb des Krankenhauses erworben)

Mehrstufigendiagnostik: aus dem Stuhl

- Nachweis des Enzyms Glutamat-Dehydrogenase (GDH) mittels ELISA: Hohe Sensitivität, hoher negativer prädiktiver Wert. Geringere Spezifität.
Wenn positiv →
- Nachweis von Toxin A und B aus dem Stuhl: hohe Spezifität

Alternativ:

Toxin-Gen-Bestimmung mittels PCR, *C. difficile* – Kultur, Zytotoxizitätstests

CAVE: Toxin ist relativ instabil → Ein Patient mit positivem GDH-Test und negativem Toxinnachweis sollte bei entsprechender Klinik therapiert werden.

Keine wiederholte Stuhluntersuchung nach erfolgreicher Therapie!

9 Indikationen für eine Therapie

CAVE: Kein Anspruch auf Vollständigkeit! Aktuelle Therapieempfehlungen beachten!

Inhalte zur Therapie sind nicht Kern dieser Fachrichtlinie und haben deshalb primär orientierenden Charakter.

- Keine Therapie bei asymptomatischen Patienten
- Spezifische antimikrobielle Therapie bei symptomatischer, gesicherter CDAD
- Sofortige Therapie, wenn mindestens 2 der folgenden Punkte zutreffen (in Anlehnung an ATLAS-Score):
 - Leukozytose > 15 000/mL
 - Kreatininanstieg > 1,5 mg/dL
 - Hypoalbuminämie < 3,0 mg/dL
 - Maligne Grunderkrankung
 - Alter > 65 Jahre

Allgemeine Maßnahmen:

- Falls möglich Absetzen der „auslösenden“ antibiotischen Therapie
- Vermeidung von Medikamenten, die die Darmmotilität verlangsamen bzw. die Transitzeit erhöhen (Loperamid, Opioide,..)
- Flüssigkeits- und Elektrolytersatz
- Vermeidung von Protonenpumpenhemmern (PPIs)

10 Medikamentöse Therapie

Nicht schwere CDI, erste Episode (Standardtherapie):

1. Fidaxomicin p.o. 2 x 200mg für 10 Tage
2. Vancomycin p.o. 4 x 250 mg für 10 Tage als Enterokapsel oder orale Lösung (nur wenn Fidaxomicin nicht verfügbar ist)

Alternativtherapie:

3. Metronidazol p.o. 3 x 500 mg für 10 Tage (wenn Standardtherapie nicht verfügbar und milder Verlauf)

Nicht schwere CDI, erste Episode und erhöhtes Rezidivrisiko*:

1. Verlängerte Gabe von Fidaxomicin p.o. 2 x 200mg Tag 1 bis 5, 1 x 200mg an jedem 2. Tag an den Tagen 7 – 25, insbesondere bei älteren hospitalisierten Patienten
2. Standardtherapie 1 oder 2 + Bezlotoxumab**

Alternativtherapie:

3. Metronidazol p.o. 3 x 500 mg für 10 Tage (wenn Fidaxomicin und Vancomycin nicht verfügbar sind)

* Risikofaktoren für ein Rezidiv/Rückfall sind Alter \geq 65 Jahre, nosokomial erworbene Infektion, Beginn einer Therapie mit PPI, Hospitalisierung innerhalb der letzten 3 Monate, aktuelle Einnahme von Antibiotika, bereits zurückliegende Infektion mit *Clostridioides difficile*.

**** Zinplava®: Bezlotoxumab**

Bezlotoxumab ist ein humaner, monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA- Technologie produziert wird. Er bindet an Clostridium difficile Toxin B.

Zinplava ist zugelassen zur Prävention wiederholt auftretender Clostridium-difficile-Infektionen (CDI) bei Erwachsenen mit hohem Rezidiv Risiko. Da Bezlotoxumab selbst nicht antibakteriell wirkt, wird es während einer antibiotischen Therapie als intravenöse Einmalinfusion gegeben. Es neutralisiert das Toxin B und verhindert damit dessen Bindung an die Darmzellen.

Bezlotoxumab wird als intravenöse Einmalinfusion in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht im Verlauf einer antibakteriellen Therapie gegen die CDAD verabreicht.

Schwere CDI:

- Fidaxomicin p.o. 2 x 200mg für 10 Tage oder
- Vancomycin p.o. 4 x 125 (250) mg für 10 Tage als Enterokapsel oder orale Lösung (nur wenn Fidaxomicin nicht verfügbar ist)

Schwere komplizierte CDI & refraktäre CDI:

- Fidaxomicin p.o. 2 x 200mg für 10 Tage oder
- Vancomycin p.o. 4 x 125 (250) mg für 10 Tage als Enterokapsel oder orale Lösung (nur wenn Fidaxomicin nicht verfügbar ist)

ev. zusätzlich Tigecyclin 50 mg i.v. 2xtäglich (100mg loading dose).

Multidisziplinärer Ansatz mittels Chirurgischen Konsil***

FMT (Fäkale Mikrobiota Transplantation) bei refraktärem Verlauf

***** Chirurgische Therapie:**

Ein chirurgisches Eingreifen (Kolektomie) wird notwendig bei einer Darmperforation und schweren therapierefraktären Verläufen, die mit einem toxischen Megakolon oder einem Ileus verbunden sein können.

Wenn orale Therapie nicht möglich ist:

- Intraluminale (gastroduodenal, koloskopisch) Gabe von Vancomycin oder Fidaxomicin mittels Einlauf oder Sonde
- Ev. zusätzliche Gabe von Metronidazol 500mg i.v. 3xtäglich oder Tigecyclin 50 mg i.v. 2xtäglich (100mg loading dose).

Bei Rezidiv/Rückfall:

Erstrezidiv:

- Standardtherapie 1 oder 2 + Bezlotoxumab, wenn vorher Fidaxomicin verabreicht wurde
- Verlängerte Gabe von Fidaxomicin p.o. 2 x 200mg Tag 1 bis 5, 1 x 200mg an jedem 2. Tag an den Tagen 7 – 25, wenn vorher Vancomycin verabreicht wurde

Wenn oben genannte Therapieempfehlungen nicht verfügbar oder möglich:

“Taper and pulse” Vancomycin: aufwendiges Therapieschema, auf Compliance achten!

Woche 1 und 2:	4 x 250mg p.o.
Woche 3:	2 x 250mg p.o.
Woche 4:	1 x 250mg p.o.
Woche 5:	1 x 250mg p.o. jeden 2. Tag
Woche 6:	1 x 250mg p.o. jeden 3. Tag

Zweitrezidiv:

1. FMT (Fäkale Mikrobiota Transplantation)
2. Standardtherapie 1 oder 2 + Bezlotoxumab, wenn beim Erstrezidiv die verlängerte Gabe von Fidaxomicin verabreicht wurde

Wenn oben genannte Therapieempfehlungen nicht verfügbar oder möglich:
"Taper and pulse" Vancomycin: aufwendiges Therapieschema, auf Compliance achten!

Woche 1 und 2:	4 x 250mg p.o.
Woche 3:	2 x 250mg p.o.
Woche 4:	1 x 250mg p.o.
Woche 5:	1 x 250mg p.o. jeden 2. Tag
Woche 6:	1 x 250mg p.o. jeden 3. Tag

Literatur:

- Prävention und Kontrolle von Clostridium difficile, AGES, 2014
- ÖGIT, Consensus Statement CDI 03/2014
- Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014 Jan;109(1):144
- Robert Koch Institut Ratgeber Clostridioides [Stand: 2019](#)
- CID Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare
- [European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. October 2021](#)
- [Clostridium-difficile-Infektionen \(CDI\) \(C. difficile-assoziierte Erkrankung, CDAD\) Bundesministerium Arbeit, soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, Information für medizinisches Fachpersonal 2007](#)

KONTAKTADRESSE:

Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie
Stiftingtalstraße 16, 8010 Graz
T: 0316 340-5700
www.krankenhaushygiene.at

FÜR DEN INHALT VERANTWORTLICH:

Institut für Krankenhaushygiene und Mikrobiologie
ARGE- HFK