



23/w mit rezidivierenden Diarrhöen

Vorbereitung auf die Facharztprüfung: Fall 38

H. Horns · R. Draenert

Stabsstelle Antibiotic Stewardship, LMU Klinikum, Campus Großhadern, München, Deutschland

Prüfungssimulation

Fallschilderung

Eine 23-jährige Patientin stellt sich in der Nothilfe mit wässrigen Diarrhöen (bis 10-mal täglich, auch nachts) seit 4 Wochen vor. Zudem klagt sie über Übelkeit und Bauchkrämpfe. Erbrechen und sonstige Infektionssymptome werden verneint. Vor Auftreten der Diarrhöen hat sie bei Pyelonephritis Ciprofloxacin erhalten.

Bei Aufnahme ist die Patientin afebril mit stabilen Vitalparametern (Blutdruck 120/80 mm Hg, Herzfrequenz 85/min, SO_2 98 %, Atemfrequenz 14/min). Die klinische Untersuchung ergibt ein diffus druckschmerzhaftes Abdomen ohne Abwehrspannung und Resistenzen mit regelrechten Darmgeräuschen. Die übrigen Untersuchungsbefunde sind unauffällig.

Anamnestisch gibt die Patientin, die als Erzieherin arbeitet, rezidivierende Tonsillitiden an, die antibiotisch therapiert wurden. Einen Monat nach der letzten Tonsillitis hatte sie erstmals Diarrhöen mit Nachweis von *Clostridioides difficile*. Die *C.-difficile*-assoziierte Infektion (CDI) wurde mit Metronidazol oral behandelt. Nach 5 Wochen hatte sie ein zweites Rezidiv der CDI, das mit oralem Vancomycin therapiert wurde. Nach dem ersten Rezidiv erfolgte eine breite diagnostische Abklärung alternativer Ursachen der Diarrhö (Koloskopie, Computertomographie [CT] des Abdomens, Oberbauchsonographie) ohne wegweisendes Ergebnis.

Als Vorerkrankung ist eine Nephrektomie in der Kindheit bei Doppelnieren bekannt, eine Dauermedikation nimmt die Patientin nicht.

? Prüfungsfragen

- Welche weiterführende Diagnostik veranlassen Sie?
- Was sind die wichtigsten Risikofaktoren für eine CDI? Wie hoch ist das Rezidivrisiko?
- Welche Rolle spielt die CDI bei nichthospitalisierten Patienten?
- Worauf ist bei der Diagnostik von *C. difficile* zu achten?
- Wann spricht man von einem schweren Verlauf der CDI? Welche Komplikationen gibt es?
- Welche Therapie schlagen Sie der Patientin vor? Worauf müssen Sie achten?
- Welche weiteren Therapieoptionen gibt es bei mehrfach rezidivierender CDI?
- Was ist im Zusammenhang mit der Therapiedauer zu beachten? Wie lange gilt die Patientin als infektiös?
- Welche weiteren Maßnahmen sind wichtig?

? Welche weiterführende Diagnostik veranlassen Sie?

- Routinelabor Diagnostik, einschließlich Entzündungsparameter, Blutbild, Differenzialblutbild, Albumin, Laktat und Nierenretentionsparameter
- Stuhlprobe für mikrobiologische Diagnostik
- Ggf. Oberbauchsonographie, bei V. a. Komplikationen Röntgenübersicht bzw. CT des Abdomens, evtl. chirurgisches Konsil

Der Fall. Die Laboranalyse ergibt: C-reaktives Protein 0,4 mg/dl (Normwert bis 0,5 mg/dl), Leukozyten 6,82 G/l (3,90–9,80 G/l), neutrophile Granulozyten 72 % (40–70 %), Prokalzitonin < 0,1 ng/ml (Normwert bis 0,1 ng/ml).

Die mikrobiologische Stuhluntersuchung ergibt ein Rezidiv mit Nachweis von *C. difficile* mit positivem Polymerasekettenreaktions(PCR)-Nachweis für Toxinbildung.

In der Oberbauchsonographie zeigt sich kein wegweisender Befund. Bei fehlendem Hinweis auf akute Komplikationen wird auf eine CT-Bildgebung verzichtet.

? Was sind die wichtigsten Risikofaktoren für eine C.-difficile-Infektion? Wie hoch ist das Rezidivrisiko?

- Der wichtigste Risikofaktor für eine CDI ist eine Antibiotikatherapie im Vorfeld. Grundsätzlich kann jedes Antibiotikum für eine CDI disponieren. Gehäuft findet man eine symptomatische CDI allerdings nach der Gabe von Fluorchinolonen, Cephalosporinen oder Lincosamiden. Zusätzlich erhöht wird das Risiko durch die Expositionsdauer und die Anzahl der verabreichten Antibiotika [1, 2].
- Als zusätzliche Risikofaktoren für eine CDI gelten das Alter (>65 Jahre), die Anzahl vorausgegangener Krankenhausaufenthalte und Operationen bzw. Manipulationen am Gastrointestinaltrakt, Immunsuppression oder eine schwere Grunderkrankung (z. B. Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder onkologische Patienten unter Chemotherapie; [1, 2, 5]).
- Ein Rezidiv ist definiert als Wiederauftreten der CDI innerhalb von 30 Tagen nach einer CDI. Das Rezidivrisiko für eine CDI beträgt 20–30 %. Nach einem stattgehabten Rezidiv ist das Risiko für weitere Rezidive höher (40–60 %). Generell haben ältere Patienten, Patienten mit relevanten Komorbiditäten und Immunsupprimierte ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko [1, 2, 6].

Der Fall. Bei o. g. Patientin handelt es sich um das zweite Rezidiv einer CDI. Sie ist nicht die „typische“ Risikopatientin, da sie jung ist und keine relevanten Grunderkrankungen hat, die für rezidivierende CDI prädisponieren. Deshalb wird eine Diagnostik veranlasst, die in einer anderen klinischen Konstellation nicht notwendig ist. Zum Ausschluss eines Immundefekts werden eine Bestimmung der Immunglobuline, eine Elektrophorese sowie eine Bestimmung der Lymphozytensubpopulation vorgenommen. Außerdem wird eine serologische Untersuchung auf das „human immunodeficiency virus“ ergänzt. Die Untersuchungen sind unauffällig. So bleibt als Risikofaktor die Antibiotikatherapie in der Anamnese.

? Welche Rolle spielt die C.-difficile-Infektion bei nichthospitalisierten Patienten?

- *C. difficile* ist in Europa und den USA die häufigste Ursache für eine infektiöse Diarrhö im Krankenhaus. Aber differenzialdiagnostisch sollte auch im niedergelassenen Bereich bei entsprechender Symptomatik und Risikoprofil an eine CDI gedacht werden, auch wenn die Prävalenz in der Klinik deutlich höher ist. Als ambulant erworben gilt eine CDI, wenn der letzte Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung > 12 Wochen zurückliegt und – im Falle einer stationären Aufnahme – der Symptombeginn vor oder am Tag der Aufnahme ist [4].
- Für die Differenzialdiagnose ist besonders im ambulanten Bereich die Anamnese von großer Bedeutung. Beispielsweise muss eine Reiseanamnese erhoben werden, die bei entsprechenden Destinationen Auswirkungen auf die mikrobiologische Diagnostik hat (z. B. müssen wiederholt Stuhlproben auf Wurmeier untersucht werden). Außerdem spielen Ernährungsgewohnheiten (Restaurantbesuche, Verzehr von verdorbenen Lebensmitteln), Erkrankungen in der Umgebung oder der Beruf (z. B. beruflicher Kontakt zu kleineren Kindern) eine wichtige Rolle, wenn das mögliche Erregerspektrum eingegrenzt und eine sinnvolle mikrobiologische Diagnostik veranlasst wird.
- Bei bereits länger hospitalisierten Patienten macht es, außerhalb von Ausbruchsgeschehen, meist keinen Sinn, eine breit angelegte Stuhl Diagnostik durchzuführen. Häufig reicht hier initial die Stuhl Diagnostik auf *C. difficile* inkl. Toxinnachweis.
- Trotzdem müssen Differenzialdiagnosen bei ambulant und nosokomial erworbenen Diarrhöen immer bedacht werden.

Der Fall. Der Fall zeigt, dass antibiotische Therapien in der Anamnese starke Auswirkungen auf das Mikrobiom haben können und dass auch bei ambulanten Patienten ohne Komorbiditäten an eine CDI gedacht werden sollte.

Merke. Bei ambulanten Patienten mit Antibiotikatherapie in der Vorgeschichte sollte an eine CDI auch gedacht werden, wenn „typische“ Risikofaktoren wie Alter oder Immunsuppression nicht erfüllt sind.

? Worauf ist bei der Diagnostik von *Clostridioides difficile* zu achten?

- Eine Stuhl Diagnostik sollte nur bei V. a. CDI erfolgen, d. h. nur bei Vorliegen von Diarrhöen (≥3 nicht geformte Stuhlgänge in 24 h). Im Falle eines paralytischen Ileus mit klinischem V. a. eine CDI sowie Vorliegen von Risikofaktoren kann die Diagnostik aus einem Rektalabstrich erfolgen [1, 2, 4].
- Es ist nicht notwendig, asymptomatische Patienten zu testen. Bei < 2 % der gesunden Erwachsenen und bei 3–26 % der Krankenhauspatienten ist eine Kolonisierung mit *C. difficile* zu finden [2].
- Eine Negativtestung nach Therapieende und Sistieren der Symptomatik sollte unterbleiben, da der Erreger noch längere

Tab. 1 Kriterien für eine schwere Verlaufsform der <i>C.-difficile</i> -Infektion. (Nach [1, 5])	
Fieber > 38,5 °C	
Leukozytose > 15.000 G/l	
Linksverschiebung, > 20 % stabkernige Granulozyten	
Hypalbuminämie < 30 g/l	
Kreatininanstieg > 50 % des Ausgangswerts	
Laktaterhöhung ≥ 5 mmol/l	
Alter > 65 Jahre	
Signifikante Komorbiditäten (z. B. Niereninsuffizienz oder Immunsuppression)	

Tab. 2 Therapie leichter Infektionen. (Nach [1, 2, 5])	
1. Wahl	Vancomycin 125 mg 4-mal täglich für 10 Tage
2. Wahl	Metronidazol 500 mg 3-mal täglich für 10 Tage

Zeit im Stuhl nachweisbar ist und der Behandlungserfolg klinisch evaluiert wird [4].

- Das wichtigste diagnostische Instrument ist der mikrobiologische Nachweis aus dem Stuhl. Hier ist der Nachweis der Toxinbildung maßgebend. Der Nachweis des Erregers ohne Toxinbildung ist nicht therapiebedürftig.
- Längeres Lagern (>2 h) der Stuhlproben bei Raumtemperatur sollte vermieden werden, da der Toxinachweis bei zu langer Lagerung beeinträchtigt sein kann [4].

Merke. Keine Diagnostik auf *C. difficile* aus geformten Stühlen

? Wann spricht man von einem schweren Verlauf der *C.-difficile*-Infektion? Welche Komplikationen gibt es?

Der klinische Verlauf der CDI ist sehr variabel. Die meisten Patienten haben wässrige Diarrhöen mit abdominalen Schmerzen mit oder ohne Fieber. Schwerwiegende Komplikationen sind eine pseudomembranöse Kolitis, ein Ileus, ein toxisches Megakolon oder ein septischer Krankheitsverlauf mit Darmperforation.

- Sobald sich ein komplizierter Erkrankungsverlauf abzeichnet, sind eine rasche Diagnostik mittels Bildgebung und das Hinzuziehen chirurgischer Kollegen angezeigt. Bei Vorliegen von mehr als 2 der in **Tab. 1** genannten Prädiktoren ist das Risiko für eine schwere Verlaufsform der CDI erhöht.

Außerdem liegt nach Definition des Robert Koch-Instituts (RKI) eine schwere Infektion vor, wenn klinisch die Kriterien für eine namentliche Meldepflicht nach § 6 Abs. 1 Nr. 1 Infektionsschutzgesetz (IfSG) erfüllt sind:

- Der Patient muss zur Behandlung einer ambulant erworbenen CDI in eine medizinische Einrichtung aufgenommen werden.
- Aufgrund der CDI oder ihrer Komplikationen ist eine Therapie auf der Intensivstation notwendig.
- Aufgrund der CDI muss ein chirurgischer Eingriff, wie z. B. Kolektomie bei toxischem Megakolon oder Perforation, erfolgen.
- Der Patient verstirbt innerhalb von 30 Tagen nach der Feststellung der CDI und die Infektion wird als direkte Todesursache oder als zum Tode beitragende Erkrankung gewertet.

Tab. 3 Therapie von schweren Infektionen und Rezidiven. (Nach [1, 2, 5])	
Schwere Infektion	
1. Wahl	Vancomycin 125 mg 4-mal täglich für mindestens 10 Tage
2. Wahl	Fidaxomicin 200 mg 2-mal täglich für 10 Tage
1. Rezidiv (Rekurrenz innerhalb von 30 Tagen)	
1. Wahl	Vancomycin 125 mg 4-mal täglich für 10–14 Tage
2. Wahl	Fidaxomicin 200 mg 2-mal täglich für 10 Tage; insbesondere nach Vancomycin-vortherapie
Ab dem 2. Rezidiv	
Je nach Vortherapie Fidaxomicin oder Vancomycin; zusätzlich alternative Therapieoptionen prüfen (s. unten)	

Im Jahr 2019 wurde an das RKI eine Inzidenz von *C.-difficile*-Erkrankungen mit schweren Verläufen von 2,7/100.000 Einweisungen gemeldet. Insgesamt wurden 2019 2262 schwere Erkrankungen gemeldet. Die Letalität beträgt generell 1–2%. Die Letalität und die Häufigkeit schwerer Verläufe sind allerdings bei älteren Patienten mit Komorbiditäten deutlich höher, 2019 entfielen 72 % auf Patienten > 70 Jahre [3].

In den letzten Jahren wird eine Zunahme von schweren Krankheitsverläufen beobachtet. Dies wird u. a. mit der Zunahme hypervirulenter Erregerstämme (z. B. Ribotyp 027) in Zusammenhang gebracht, die u. a. eine gesteigerte Toxinexpression vorweisen. Die lokale Verteilung in Europa ist sehr unterschiedlich [7].

Merke. Bei Komplikationen sollte frühzeitig eine chirurgische Evaluation erfolgen.

? Welche Therapie schlagen Sie der Patientin vor? Worauf müssen Sie achten?

- Unabhängig von der Ursache sollte bei Patienten mit Diarrhö auf einen ausreichenden Elektrolyt- und Volumenstatus und ggf. auf dessen Ausgleich (oral oder intravenös) geachtet werden.
- Grundsätzlich sollte bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden, ob es sich um einen milden oder schweren CDI-Verlauf handelt und wie hoch das Rezidivrisiko ist.
- Falls klinisch möglich, sollte eine bestehende Antibiotikatherapie abgesetzt werden. Die Indikation für Protonenpumpeninhibitoren sollte kritisch überprüft werden, da es Hinweise gibt, dass dadurch eine CDI begünstigt wird. Motilitätshemmende Substanzen sollten vermieden werden, hier besteht eine relative Kontraindikation. Für den Einsatz von Probiotika ist die Datenlage uneinheitlich, es gibt aber Hinweise auf eine positive Beeinflussung des Darmmikrobioms [1, 2].
- Für eine milde Infektion ohne Risikofaktoren (**Tab. 2**) steht Metronidazol oder Vancomycin zur Verfügung, wobei Vancomycin Metronidazol in Studien überlegen war. Aufgrund der Neurotoxizität ist für Metronidazol eine maximale Therapiedauer von 10 Tagen festgelegt worden.

- Für schwere Infektionen und bei Patienten mit Risikofaktoren für ein Rezidiv sowie im Rezidiv der CDI stehen Vancomycin und Fidaxomicin zur Verfügung (■ Tab. 3). Nach aktueller Datenlage ist der Einsatz von Fidaxomicin hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven günstiger. Die Leitlinien nehmen hier jedoch keine Priorisierung vor.
- Am effektivsten ist die antibiotische Therapie der CDI, wenn sie oral erfolgt, d. h., wann immer möglich sollte sie oral gegeben werden. Sollte dies nicht möglich sein (z. B. bei Ileussyptomatik), kann Metronidazol intravenös und Vancomycin rektal als Einlauf appliziert werden.
- Resistenzen gegen die wichtigsten Antibiotika gegen *C. difficile* (Vancomycin, Fidaxomicin und Metronidazol) spielen eine untergeordnete Rolle und werden, abgesehen von epidemiologischen Zwecken, nicht untersucht.

Der Fall. Bei der Patientin handelt es sich um das zweite Rezidiv der CDI. Sie wurde mit Fidaxomicin für 10 Tage behandelt.

? Welche weiteren Therapieoptionen gibt es bei mehrfach rezidivierender *C.-difficile*-Infektion?

- Für Patienten mit mehrfach rezidivierenden oder refraktären CDI stellt der fäkale Mikrobiomtransfer (FMT) eine Option dar [1, 2, 5]. In der Leitlinie der Infectious Diseases Society of America (IDSA) gibt es hierfür eine starke Empfehlung aufgrund positiver Ergebnisse in Studien. In Deutschland handelt es sich beim FMT um einen individuellen Heilversuch, in dessen Zusammenhang auch potenzielle Risiken bedacht werden müssen. Vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wird auf die potenzielle Übertragung multiresistenter Erreger hingewiesen, die in den USA zu schwerwiegenden Nebenwirkungen bei zwei Empfängern eines FMT führte. Deshalb muss eine umfassende Auswahl und Testung potenzieller Spender erfolgen [9]. Ein Kritikpunkt ist auch die fehlende Standardisierung des FMT (u. a. Auswahl der Spender, Vorbereitung der Patienten, Aufbereitung des Stuhls) in vielen Studien.
- Im Anschluss an die Rezidivtherapie mit o. g. Substanzen kann ein Vancomycinpulsschema mit wöchentlich abnehmenden Vancomycindosen und sich verlängernden Applikationsintervallen zur langfristigen Sanierung der CDI durchgeführt werden [1, 2, 5].
- Für Sonderfälle, wie Kombinationstherapie oder Auswahl alternativer Substanzen bei multiplen Rezidiven oder refraktären Erkrankungen, gibt es kein standardisiertes Vorgehen. Hier empfiehlt es sich, wenn möglich einen Infektiologen hinzuzuziehen.

Der Fall. Zusätzlich zur Rezidivtherapie mit Fidaxomicin wird der Patientin eine Vancomycinpulstherapie empfohlen. Außerdem wird eine Unterstützung des Mikrobioms mit *Lactobacillus* angestrebt. Aufgrund der Severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2(SARS-CoV-2)-Pandemie steht der FMT aktuell nicht zur Verfügung, sonst wäre auch dies eine Option, die in Erwägung gezogen werden sollte.

? Was ist im Zusammenhang mit der Therapiedauer zu beachten? Wie lange gilt die Patientin als infektiös?

- Die Therapiedauer (je nach Situation und Substanz 10–14 Tage) sollte komplettiert werden, auch wenn die Diarrhö schon früher sistiert. Bei früherem Therapieende ist das Rezidivrisiko erhöht.
- Die Isolation kann aufgehoben werden, wenn die Patienten für 48 h keine Diarrhöen mehr hatten [8].

? Welche weiteren Maßnahmen sind wichtig?

Die Hygiene spielt eine große Rolle im Umgang mit CDI-Patienten.

- Die Patienten sollten bereits bei Verdacht isoliert werden.
- Im Umgang mit den Patienten sollten Handschuhe und Kittel getragen werden. Ein Mundschutz ist nicht nötig.
- Nach Ende des Patientenkontakts sollte mindestens eine gründliche Händedesinfektion erfolgen. Dadurch werden jedoch nur vegetative Formen von *C. difficile* abgetötet. Das Händewaschen mit Wasser und einem geeigneten Handwaschpräparat ist die einzig wirkungsvolle Maßnahme, um Sporen von *C. difficile* von kontaminierten Händen zu entfernen [8].

Schlüsselwörter. *Clostridioides-difficile*-Infektion · Schwerer Verlauf · Rezidiv · Antibiotische Therapie · Fäkaler Mikrobiomtransfer

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. R. Draenert

Stabsstelle Antibiotic Stewardship, LMU Klinikum, Campus Großhadern Marchioninstr. 15, 81377 München, Deutschland
rika.draenert@med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Horns und R. Draenert geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autorinnen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

1. AWMF (2015) S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple. AWMF-Register-Nr. 021/024
2. McDodald LC et al (2018) Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society of Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 66(7):e1–e48
3. Robert Koch-Institut (2020) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2019. RKI, Berlin
4. Robert Koch-Institut (2018) RKI-Ratgeber *Clostridioides difficile*. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html. Zugegriffen: 18. Jan. 2021
5. Schmidt-Hieber M et al (2018) Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 97:31–49
6. Balsells E et al (2019) Global burden of *Clostridium difficile* infections: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 9(1):10407

7. Freeman J et al (2015) Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. *Clin Microbiol Infect* 21:248.e9–248.e16
8. oV (2019) Hygienemaßnahmen bei Clostridioides difficile Infektion (CDI) Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 62:906–923
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2019) Weitere Arzneimittelrisiken – Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT, Stuhltransplantation): Risiko für die Übertragung von multiresistenten Erregern. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2019/RI-FMT.html>. Zugegriffen: 20. Jan. 2021

Hier steht eine Anzeige.

