Clostridium difficile auf der Intensivstation

Diagnostik, Therapie und Prävention von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI) sind für den Intensivmediziner aufgrund der teilweise lebensbedrohlichen Verläufe und der steigenden Krankheitszahlen von hoher Relevanz. Die oft komplexen Krankheitsbilder stellen den Behandler vor besondere therapeutische Probleme bei der richtigen Auswahl der CDI-spezifischen Therapie. Auch die Frage der rationalen Diagnostik und Isolation vor dem Hintergrund einer hohen Zahl asymptomatisch kolonisierter Patienten ist nicht eindeutig gelöst.

Infektionen mit *Clostridium difficile* gehört zu den relevantesten nosokomialen Durchfallerkrankungen. Nach einem kurzen Abriss der Epidemiologie werden wir die rationale Diagnostik sowie die darauf aufbauenden Therapien erörtern. Anschließend werden wir auf die Möglichkeiten zur Prävention neuer Clostridieninfektionen auf der Intensivstation eingehen.

Epidemiologie

Schwere Clostridieninfektionen sind in Deutschland meldepflichtig. Die Meldepflicht bezüglich *Clostridium difficile* beschränkt sich auf schwere Verläufe nach der Definition des Robert Koch-Instituts (Tab. 1).

Im neuesten Jahrbuch des Robert Koch-Instituts (RKI) waren im Jahr 2016 insgesamt 2337 Fälle gemeldet, das entspricht einer bundesweiten In-

zidenz von 2,8 auf 100.000 Einwohner. Bei einem Drittel der Fälle erfolgte die Meldung aufgrund einer Verlegung auf eine Intensivstation. Wichtig ist, dass im Jahr 2016 die Falldefinition der „Clostridienerkrankung mit schwerem Verlauf“ geändert wurde, was sicher zu einer Zunahme der gemeldeten Fälle geführt hat [36].

Zuverlässige Zahlen zur Gesamtzahl der Clostridieninfektionen existieren nicht, allerdings kann aus den abgerechneten International-Classification-of-Diseases(ICD)-Codes eine deutlich höhere und über die letzten Jahre steigende Zahl an stationär behandelten Clostridienzahlen abgeleitet werden (Abb. 1).

Epidemiologische Studien lassen für Deutschland eine bislang unterschätzte Erkrankungszahl sowie eine wachsende gesundheitsökonomische Relevanz vermuten. So könnte bis zu jeder 100. Todesfall in Deutschland mit einer Clostridieninfektion assoziiert sein [17].

Aus der intensivmedizinischen Perspektive zeigen internationale Zahlen, dass im Mittel aller Patienten auf Intensivstationen die Infektion mit Clostridien mit einer Prävalenz von 1–2 % auftritt [24] und damit eine bedeutsame Krankheitsentität darstellt. Vor dem Hintergrund, dass circa 15–38 % der Intensivpatienten im Lauf ihrer Behandlung Diarrhöen entwickeln, ist die CDI insgesamt eine der selteneren Ursachen für Durchfälle auf der Intensivstation.

Beachtenswert und insbesondere auch aus krankenhaushygienischen und diagnostischen Gründen hoch relevant ist die Tatsache, dass bis zu 20 % aller Patienten im Krankenhaus und damit auch auf der Intensivstation mit nichttoxinproduzierenden, aber auch potenziell toxinpro-

duzierenden Clostridienstämmen kolonisiert sind. Die Bedeutung dieser Konstellation ist nach wie vor weitgehend unklar. Dabei sind die Zahl der Krankenhausaufenthalte und Antibiotikabehandlungen sowie vorliegende Komorbiditäten (chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen, chronische Nierenfunktionsstörungen) als Risikofaktoren für eine asymptomatische Kolonisation zu werten [15].

Schweregradeinschätzung

Der erwartete Verlauf der Clostridieninfektion (leicht, moderat oder schwer) muss bereits zu Beginn der Erkrankung eingeschätzt werden.

Bei der Clostridienenteritis existiert ein breites klinisches Spektrum von der relativ unkomplizierten Durchfallerkrankung bis hin zu einem schweren, hochkomplexen und potenziell tödlichen Verlauf. Etwa 30 % der beim RKI gemeldeten schweren Clostridieninfektionen starben in zeitlicher oder kausaler Folge der Erkrankung [36]. Für die kalkuliert einzuleitende Therapie ist der zu erwartende Verlauf hochrelevant.

Es existieren zahlreiche Faktoren, die alleine oder in Kombination für die Schweregradeinschätzung der CDI evaluiert wurden. Die internationalen Leitlinien sind nicht einheitlich, was die Definition eines erwarteten leichten, moderaten oder schweren Verlaufs sowie die entscheidenden klinischen Kriterien betrifft (Tab. 2). So führt die Anwendung unterschiedlicher Definitionen eines schweren Verlaufs an ein und demselben Patientenkollektiv zu mit 12–60 % höchst unterschiedlichen Raten von schweren CDI [25].

Dieser Beitrag wurde in der Zeitschrift *Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2/2020 115:81–87 <https://doi.org/10.1007/s00063-018-0459-1> erstpubliziert. Zweitpublikation mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

Nach deutschen Leitlinien kann von einem erhöhten Risiko für eine schwer verlaufende Clostridieninfektion ausgegangen werden, wenn mindestens 2 negative Prädiktoren vorliegen. Die Liste dieser Prädiktoren umfasst Fieber, Leukozytose, Hypoalbuminämie, Kreatininanstieg, Laktaterhöhung, Alter über 65 Jahre sowie eine signifikante Komorbidität [19].

Auch wenn somit allgemein akzeptierte Definitionen fehlen, müssen wir bei 12 % (eigene Daten) bis 28 % [2] der Patienten auf der Intensivstation mit einer CDI mit einem schweren Verlauf rechnen. Die Mehrheit der Patienten mit auf der Intensivstation erworbenen CDI hat somit einen leichten bis moderaten Verlauf.

Problematisch ist, dass viele der angewandten Prognosekriterien bei Intensivpatienten bereits aufgrund ihrer Komorbiditäten erfüllt werden. Es gibt keine etablierte Möglichkeit, den sonst gesunden Patienten mit schwerer Clostridienenteritis von dem multimorbiden Patienten mit leichter Clostridienenteritis zu unterscheiden. Eine Evaluation der prognostischen Kriterien an der Subgruppe der Intensivpatienten existiert nicht. Allerdings scheint ein höherer SOFA-Score zum Zeitpunkt der Diagnose mit einer erhöhten Mortalität und komplexeren Verläufen einherzugehen [29].

Die prognostische therapeutisch relevante Schweregradabschätzung entspricht nicht der retrospektiven Definition einer schweren Clostridieninfektion durch das RKI.

Diagnostik

Eine Testung auf Clostridien sollte nur erfolgen, wenn ein klinischer Anfangsverdacht besteht. Primär betrifft dies Patienten mit Diarrhöen als Leitsymptom. Allerdings muss eine Clostridienerkrankung nicht zwangsläufig mit Durchfällen einhergehen, sondern kann auch mit einer intestinalen Motilitätsstörung bis hin zum toxischen Megakolon mit Ileussyndrom assoziiert sein. Damit sollte die Diagnostik auch bei Patienten mit abdomineller Sepsis ohne alternative Erklärung, Ileus oder toxischem Megakolon und zusätzlichem

Hier steht eine Anzeige.

Vorhandensein von Risikofaktoren (z. B. vorangegangene Antibiotikatherapie in den letzten 6 Monaten, höheres Alter, vorangegangene Clostridieninfektion) in Erwägung gezogen werden.

Es existieren verschiedene diagnostische Ansätze für den Nachweis einer Clostridieninfektion. Goldstandard ist die Anzucht von Stuhlkulturen mit Identifikation eines toxinproduzierenden Isolats. Vorteil ist hier die Möglichkeit einer Resistenztestung sowie die Option weiterer molekularbiologischer Tests z. B. zur Bestimmung des Ribotyps. Aufgrund der hohen zeitlichen Latenz zur Diagnose hat dieses Verfahren allerdings im klinischen Alltag nur untergeordnete Bedeutung.

Eines der häufigsten Verfahren ist die Amplifikation der toxincodierenden Genabschnitte mittels PCR. Dieses Nachweisverfahren ist weit verbreitet und wird auch im Rahmen von bettseitigen Tests (POCT) untersucht. Die primären Vorteile bestehen in der schnellen Verfügbarkeit der Ergebnisse sowie der hohen Spezifität. Allerdings kann mittels PCR nicht zwischen kolonisierten und infizierten Patienten unterschieden werden. Damit birgt die alleinige Nutzung der PCR das Risiko einer relevanten Überdiagnostik [33].

Der direkte Nachweis von Clostridientoxinen im Stuhl per ELISA ist ein relevanter prognostischer Marker [31]. Während dieser Test im Vergleich zur PCR deutlich besser zur Identifikation einer relevanten Infektion geeignet ist, besteht eine relativ hohe Störanfälligkeit mit resultierend geringerer Sensitivität. Insbesondere eine verzögerte Verarbeitung der Stuhlproben z. B. nach längerer Transportzeit kann zu falsch-negativen Ergebnissen führen.

Als viertes Testverfahren existiert die Antigentestung auf Glutamatdehydrogenase (GDH). Dieses Verfahren besticht durch seine Kosteneffektivität und Schnelligkeit sowie den hohen negativ-prädiktiven Wert. Allerdings werden auch hier asymptomatische Kolonisationen erfasst, zudem besitzt der Test eine relativ niedrige Spezifität. Meist wird der GDH-Nachweis im Rahmen einer Stufendiagnostik eingesetzt [19].

Wien klin Mag 2020 · 23:210–217 <https://doi.org/10.1007/s00740-020-00354-0>
© Der/die Autor(en) 2020

F. Prechter · A. Stallmach

***Clostridium difficile* auf der Intensivstation**

Zusammenfassung

Auf der Intensivstation ist die Clostridienenteritis mit einer Prävalenz von 1–2 % der Patienten eine nicht seltene Erkrankung, die den Behandler vor besondere Herausforderungen stellt. Für Europa liegen nur wenige belastbare Daten bezüglich Schweregrad und Therapie der Clostridium difficile Infektionen (CDI) bei Intensivpatienten vor; die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Studien mit anderen Patientenkollektiven ist teilweise problematisch. Auch die Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie sind auf diese Patienten aufgrund der meist ausgeprägten Komorbiditäten oft nur mit Einschränkungen anwendbar. Zudem zeigt sich in letzter Zeit immer deutlicher, dass bei einem mit 10–20 % relevanten Teil aller Patienten eine asymptomatische

Kolonisation mit *C. difficile* besteht, die in ihrer Relevanz für den Patienten und für die Übertragung im Krankenhaus bislang nicht gut verstanden ist. Unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur geben wir einen Überblick über aktuelle Herausforderungen in Diagnostik und Verlaufsabschätzung, primäre Behandlungsoptionen sowie Behandlungsalternativen bei besonderen Problemen und Therapieversagen. Zudem gehen wir auf die Prävention von Neuerkrankungen auf der Intensivstation ein.

Schlüsselwörter

Clostridium difficile · Clostridieninfektion · „Antibiotic stewardship“ · Pseudomembranöse Kolitis · Infektionen auf Intensivstation

***Clostridium difficile* in the Intensive Care Unit**

Abstract

Clostridium difficile infections (CDI) are encountered in about 1–2% of patients in the intensive care unit (ICU) and pose a special challenge to those who provide care. Only little data regarding severity and management of CDI in ICU patients in Europe are available. Extrapolation of results from one patient population to another is often difficult. The comorbidities of those patients often limit the application of general recommendations concerning diagnosis and therapy. In addition, there are a relevant percentage of patients (10–20%) with asymptomatic *C. difficile* colonization.

The relevance for the patient and for the risk of patient to patient infection is not yet fully understood. Based on available data, we give an overview of current challenges in the diagnosis, assessment of disease course, primary management options, and alternatives in special cases and treatment failures of CDI. We also discuss prevention of new CDI in the intensive care unit.

Keywords

Clostridium difficile · Clostridium infection · Antibiotic stewardship · Pseudomembranous colitis · Infections in intensive care units

Vorteilhaft ist ein 2-stufiger Prozess in Form einer Kombination aus GDH-Schnelltest und Toxinnachweis mittels eines 2. Verfahrens (z. B. ELISA, PCR; [23]). Dies wird auch in den aktuellen europäischen Leitlinien der European Society of Clinical Microbiology (ESCMID) so empfohlen [32].

Neben den unterschiedlichen Verfahren der Stuhltestung wird gelegentlich auch die Endoskopie zum direkten visuellen Nachweis von Pseudomembranen eingesetzt. Hier muss eine Abwägung zwischen einem potenziell sofortigen Ergebnis und der relativ niedrigen Spezifität

sowie des Interventionsrisikos getroffen werden. Insgesamt zählt die Endoskopie zum Nachweis von Pseudomembranen nicht zu den primären diagnostischen Verfahren. Sie sollte aus unserer Sicht nur besonderen Situationen vorbehalten bleiben [6]. Der Nachweis von Pseudomembranen ist für sich ein prädiktiver Faktor für einen schwereren Verlauf.

Therapie

Die primäre Therapie der Clostridieninfektion richtet sich nach dem erwarteten Schweregrad. Bei mildem oder modera-

Tab. 1 Definition schwere Clostridieninfektion gemäß Robert Koch-Institut

Aufnahme in eine medizinische Einrichtung zur Behandlung einer ambulant erworbenen Clostridieninfektion. Die Erkrankung gilt als ambulant erworben, wenn der Patient sich innerhalb von 12 Wochen vor Symptombeginn nicht in einer medizinischen Einrichtung aufgehalten hat und die Symptome innerhalb von einem Tag vor bzw. nach der stationären Aufnahme aufgetreten sind
Verlegung des Erkrankten auf eine Intensivstation zur Behandlung der Clostridium-difficile-Infektion
Chirurgischer Eingriff aufgrund eines Megakolons, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis
Versterben innerhalb von 30 Tagen nach der Feststellung der Clostridium-difficile-Infektion, wenn die Infektion als Todesursache oder zum Tod beitragende Erkrankung gewertet wird
Meldepflichtig sind Erkrankung und Tod an einer Clostridium-difficile-Infektion mit klinisch schwerem Verlauf (IfSG § 6 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1)

Tab. 2 Schweregradeinschätzung nach unterschiedlichen Leitlinien

DGVS	Europäische SCIMID	American College of Gastroenterology
„Moderate Erkrankung“		
Nicht definiert	Nicht definiert	Weitere Symptome (außer Durchfall)
„Schwere Erkrankung“		
Albumin < 30 g/l	Albumin < 30 g/l	Albumin < 30 g/l
Leukozyten > 15.000	Leukozyten > 15.000	Leukozyten > 15.000
Linksverschiebung	–	–
Kreatinin > 1,5-mal	Kreatinin > 1,5-mal	–
Fieber Alter > 65 Jahre „signifikante Komorbidität“	„Klinische Zeichen einer schweren Kolitis“ (Fieber, Schock, Organversagen, Ileus, Laktat, Pseudomembranen etc.)	Bauchschmerzen
„Komplizierte Erkrankung“		
Nicht definiert	–	–
„Fulminante Erkrankung“		
Nicht definiert	Nicht definiert	Nicht definiert
DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, SCIMID Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases		

tem Verlauf empfehlen deutsche und internationale Leitlinien [12, 19, 41] übereinstimmend den Einsatz von Metronidazol oder Vancomycin als gleichwertig. Weiterhin wird auch auf der Intensivstation Metronidazol als das preisgünstigste Medikament oft als Erstlinientherapie eingesetzt – nach einer aktuellen Umfrage unter deutschen Intensivmedizinerinnen in 35 % der Fälle [5]. Nachdem bei Intensivpatienten oft eine gestörte intestinale Motilität vorliegt, wird hier gerne auch die zusätzliche intravenöse Applikation gewählt. Metaanalysen bestätigen aber nicht die Effektivität der intravenösen Metronidazolgabe. Für Vancomycin sind schnellere Ansprechraten, höhere Erfolgsraten und eine niedrigere Mortalität im Vergleich zu einer Therapie mit

Metronidazol beschrieben worden [40]. Dazu kommen Berichte über Resistenzen und Therapieversagen [18] sowie über Enzephalopathien unter einer Langzeittherapie mit Metronidazol [30]. Insgesamt erscheint Vancomycin in unseren Augen für Patienten mit einer CDI auf der Intensivstation das Mittel der ersten Wahl.

Standardmäßig erfolgt die Gabe von Vancomycin peroral als Kapseln oder durch orale Gabe der Infusionslösung in einer Dosierung von 4-mal 125–250 mg [19]. Die intravenöse Gabe ist zur Clostridientherapie ineffektiv. Eine mögliche Alternative besteht in der topischen Anwendung per Koloskopie, Einlauf oder über Ileostoma [26].

Schwere oder komplizierte Erkrankung

Die Erstlinientherapie besteht in der Gabe von Vancomycin. Im Rahmen einer randomisierten Multizenterstudie wurde für die Therapie mit Vancomycin bei schwerer Clostridienenteritis Heilungsraten von 78,5 % beschrieben [20]. Daten für Intensivpatienten liegen nicht vor.

Als clostridienspezifisches, kostenintensives Antibiotikum findet Fidaxomicin seine Anwendung. Bezüglich des primären Ansprechens sind Fidaxomicin und Vancomycin gleichwertig [9], für Fidaxomicin wurden signifikant niedrigere Rezidivraten beobachtet.

Relativ aktuell zeigte sich in einer größeren Kohortenstudie die intravenöse Gabe von Tigecyclin bei schwerer Clostridienenteritis der Standardtherapie mit Vancomycin überlegen [16]. Hier scheint sich insbesondere bei Unmöglichkeit einer oralen Medikamentengabe durchaus eine valide Alternative aufzuzeigen.

Einer der Kernpunkte in der Therapie der Clostridieninfektion besteht neben der gezielten Therapie im Beenden der auslösenden antibiotischen Behandlung. Bedauerlicherweise ist dies auf der Intensivstation aufgrund der Komorbiditäten meist kaum möglich. Komplizierend beobachten wir eine zunehmende Anzahl von Infektionen mit multiresistenten Erregern, oft existiert kein einzelnes Antibiotikum mit Wirksamkeit gegen den initialen Erreger und gleichzeitiger Effektivität gegen *Clostridium difficile*. Ohne klare Leitlinienempfehlungen würden wir in diesem Fall für die gesamte Dauer der benötigten antibiotischen Therapie auch die Gabe von Vancomycin fortführen.

Behandlungsversagen

Sollte es unter der Erstlinientherapie nicht zu einer Ausheilung kommen, existieren eine Reihe von denkbaren Möglichkeiten einer Eskalation. Die Studienlage insbesondere in Hinblick auf Patienten auf der Intensivstation beschränkt sich hier allerdings meist auf Fallberichte.

Abb. 1 ▲ Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) und des statistischen Bundesamtes (DESTATIS). Abfrage am 08.02.2018 nach ICD 04.7 (Enterokolitis durch *Clostridium difficile*)

Als weiteres Glykopeptid neben Vancomycin kann orales Teicoplanin bei Clostridienenteritis eingesetzt werden. Vereinzelt konnte bei Patienten, bei denen die Therapie mit Vancomycin und Metronidazol keinen Behandlungserfolg zeigte, eine Heilung mit Teicoplanin erreicht werden [34].

Eine etwas bessere Datenlage besteht für Tigecyclin. Hier findet sich eine zunehmende Zahl von Berichten über den erfolgreichen Einsatz sowohl in der primären Therapie (siehe oben) als auch im Fall eines primären Therapieversagens [3].

Eine Reihe weitere Substanzen wie Rifaximin, Surotomycin, Tolevamer, Ramoplanin, Cadazolid und Fusidinsäure scheinen gegen *Clostridium difficile* aktiv zu sein. Für eine systematische Anwendung an kritisch kranken Patienten existieren hier keine suffizienten Daten.

Eine vielversprechende Option in der Behandlung der Clostridienenteritis besteht im fäkalen Mikrobiomtransfer (FMT, auch „Stuhltransplantation“). Auch wenn dieser primär bei rezidivierender Erkrankung eingesetzt wird, erscheinen zunehmend sehr positive Berichte über den Einsatz bei Patienten mit schwerer Clostridienenteritis und primärem Therapieversagen [14]. Es steht zu hoffen, dass es im Rahmen zukünftiger Studien gelingt, den Stellenwert dieses Therapieverfahrens in dieser Indikation

zu sichern. Ein eventueller zusätzlicher Aspekt besteht in Hinweisen, dass durch FMT auch die Kolonisation mit multi-resistenten Erregern reduziert werden könnte [11].

Die Hoffnung in den Einsatz von intravenösen Immunglobulinen oder spezifischen Antikörpern (Bezlotoxumab, Actoxumab) konnte nur teilweise erfüllt werden. Die Gabe von Immunglobulinen bei schwer kranken Patienten mit Clostridienenteritis hatte einen schwachen positiven Effekt [21]. Bezlotoxumab beeinflusst die Rezidivrate positiv, eine Wirksamkeit in der primären Therapie der schweren Clostridienenteritis konnte jedoch nicht gezeigt werden [43].

Ein unzureichendes Ansprechen der primären Therapie sollte eine zeitnahe Therapieeskalation nach sich ziehen. Problematisch ist dabei die frühzeitige Identifizierung dieser Therapieversager. Oft ist die Stuhlfrequenz als Parameter der klinischen Besserung auf der Intensivstation aus verschiedenen Gründen (Diarrhö aus anderen Ursachen, Motilitätsstörung) nicht valide bewertbar. Prokalzitonin wie auch Calprotectin und Lactoferrin scheinen mit dem klinischen Verlauf assoziiert, sind aber als alleinige Parameter nicht suffizient. Insbesondere in Fällen, in denen eine chirurgische Lösung als Ultima Ratio erforderlich wird, zeigt sich ein deutlich besseres Ergebnis für die Patienten, bei denen diese Entscheidung

frühzeitig getroffen wurde. Meist wird hier eine Kombination aus sehr unspezifischen Markern, wie Serumlaktat, Leukozytenzahl und klinischer Verlauf, herangezogen, standardisierte Scores sind in der klinischen Bewertungsphase [22].

Die 30-Tage-Überlebensraten der Patienten, die schlussendlich einer Operation (meist einer subtotalen Kolektomie) zugeführt werden müssen, liegt heute um 60 % [27].

Prävention

Bei der Prävention von Clostridieninfektionen stellen die Identifizierung von Risikopatienten sowie die Reduktion des Infektionsrisikos zentrale Aufgaben dar. Durch Identifikation von Risikopatienten und Implementierung präventiver Maßnahmen kann die Inzidenz von im Krankenhaus erworbenen Clostridieninfektionen relevant gesenkt werden [10]. Risikofaktoren für den Erwerb einer Clostridieninfektion schließen Alter, Behandlungsdauer im Krankenhaus, künstliche Beatmung, Hämodialyse, Herzinsuffizienz sowie eine vorangegangene Antibiotikatherapie ein [35]. Traumen, Sepsis oder schwere Erkrankungen führen bei kritisch kranken Patienten zu einer Veränderung des Mikrobioms [38] und damit zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Clostridieninfektionen. Trotz insgesamt widersprüchlicher Studienlage [4, 13] scheint in Metaanalysen auch die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren mit vermehrtem Auftreten von Clostridienenteritiden assoziiert zu sein [42].

In einer aktuellen Metaanalyse konnten demonstriert werden, dass die Etablierung eines Antibiotic-stewardship-Programms auf der Intensivstation signifikant zu einer Reduktion der Clostridieninfektionen beitragen kann [1]. Primär signifikant sind hier vermutlich die Vermeidung von Risikoantibiotika (typischerweise Clindamycin, Cephalosporine, Amoxycylav und Ciprofloxacin), eine möglichst frühzeitige Antibiotikadeeskalation sowie ein rechtzeitiges Beenden einer laufenden Antibiotikatherapie. Bedauerlicherweise muss festgestellt werden, dass entgegen der Forderung nach entsprechenden personellen Ressourcen

cen in den entsprechenden Leitlinien in Deutschland in diesem Bereich meist keine dedizierten Planstellen existieren.

Die Übertragung erfolgt meist durch Kontakt mit Clostridiensporen in der Umgebung sowie durch Händekontakt mit dem Personal. Mittels Sequenzierung konnte nachgewiesen werden, dass die Übertragung von Clostridien meist nicht direkt von Patient zu Patient, sondern durch Kontakt mit verbliebenen Sporen in der Umgebung sowie auf den Händen des Behandlungspersonals erfolgt [39]. Insbesondere bei Risikopatienten sollten entsprechend verschärfte Hygienemaßnahmen (Händedesinfektion sowie Reinigung mit Seife, Oberflächenreinigung, Zimmeraufbereitung) zur Anwendung kommen. So resultiert eine insuffiziente Zimmerreinigung nachweislich in einer ansteigenden Zahl von Clostridieninfektionen [7]. Ob die bislang praktizierte Einzelzimmerisolierung der Patienten auf der Intensivstation notwendig ist, konnte bislang in Studien nicht nachgewiesen werden.

Es existieren keine belastbaren Studien, die die Wirksamkeit einer primärprophylaktischen Gabe eines clostridienwirksamen Antibiotikums belegen konnten. Für den prophylaktischen adjunktiven Einsatz von Metronidazol auf der Intensivstation wurde kein positiver Effekt nachgewiesen [37]. Allerdings scheint ein sekundärpräventiver Effekt für die zusätzliche Gabe von Vancomycin zur Verhinderung von Clostridienrezidiven zu bestehen [8].

Oft wird die Gabe von Probiotika als Teil einer präventiven Strategie angeführt. Die positiven Daten der letzten Cochrane-Analyse können bedauerlicherweise explizit nicht auf schwer erkrankte Patienten auf der Intensivstation übertragen werden [28]. So bestehen beispielsweise für *Saccharomyces boulardii* Kontraindikation sowie ein aktueller Rote-Hand-Brief. Nach unserer Einschätzung kann der Einsatz von Probiotika nicht empfohlen werden.

Zusammenfassend stellt aktuell eine rechtzeitige Risikoeinschätzung in Kombination mit verschärften hygienischen Maßnahmen und kritischer Überprüfung der Antibiotikatherapie die wichtigsten Ansätze für eine Reduktion der

Neuinfektionen mit *Clostridium difficile* auf der Intensivstation dar.

Fazit für die Praxis

- Infektionen mit *Clostridium difficile* sind auch auf der Intensivstation ein zunehmendes Problem.
- Zahlreiche Patienten sind asymptomatisch kolonisiert. Das erschwert die korrekte Diagnostik, die immer den Toxinnachweis beinhalten sollte.
- Therapeutisch ist Vancomycin das Antibiotikum der Wahl, Metronidazol ist in Risikoprofil und Wirksamkeit unterlegen. Mögliche Alternativen stellen Teicoplanin, Fidaxomicin oder Tigecyclin dar. Vermutlich wird die FMT auch bei der primären Therapie der Clostridieninfektion eine zunehmende Rolle einnehmen.
- Bei der Verhinderung von Neuinfektionen sollte eine Risikoeinstufung aller Patienten sowie die Definition von präventiven Maßnahmen bei Risikopatienten erfolgen.
- Die Prävention sollten neben hygienischen Maßnahmen auch die Optimierung der medikamentösen Therapie unter besonderer Berücksichtigung der Antibiotikatherapie beinhalten. Idealerweise sollte an jedem Haus mit einer Intensivstation eine infektiologische Mitbetreuung gewährleistet sein.

Korrespondenzadresse

Dr. F. Prechter

Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Interdisziplinäre Endoskopie), Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1, 07740 Jena, Deutschland
florian.prechter@med.uni-jena.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Prechter gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. A. Stallmach erhielt Honorare von Astellas, MSD, Summit Therapeutics.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz

veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Baur D, Gladstone BP, Burkert F et al (2017) Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 17(9):990–1001
2. Bouza E, Rodríguez-Crixems M, Alcal L et al (2015) Is clostridium difficile infection an increasingly common severe disease in adult intensive care units? A 10-year experience. *J Crit Care* 30(3):543–549
3. Britt NS, Steed ME, Potter EM et al (2014) Tigecycline for the treatment of severe and severe complicated clostridium difficile infection. *Infect Dis Ther* 3(2):321–331
4. Bruensing J, Matthes M, Dckers H et al (2014) Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Crit Care* 29(4):696.e11–696.e15
5. Bruensing J, buendgens L, Jochum C et al (2018) Diagnostik und Therapie von Clostridium difficile Infektionen auf deutschen Intensivstationen – eine Umfrage unter Intensivmedizinern. *Z Gastroenterol* 56(06):551–560. <https://doi.org/10.1055/s-0044-102103>
6. Burkart NE, Kwaan MR, Shepela C et al (2011) Indications and relative utility of lower endoscopy in the management of clostridium difficile infection. *Gastroenterol Res Pract*. <https://doi.org/10.1155/2011/626582>
7. Cadnum JLB, Jencson ALC, O'Donnell MCC et al (2017) An increase in healthcare-associated clostridium difficile infection associated with use of a defective peracetic acid-based surface disinfectant. *Infect Control Hosp Epidemiol* 38(3):300–305
8. Carignan A, Poulin S, Martin P et al (2016) Efficacy of secondary prophylaxis with vancomycin for preventing recurrent clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol* 111(12):1834–1840
9. Crook DW, Walker AS, Kean Y et al (2012) Fidaxomicin versus vancomycin for clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 55(Suppl 2):103
10. Cruz-Betancourt A, Cooper CD, Sposato K et al (2016) Effects of a predictive preventive model for prevention of clostridium difficile infection in

- patients in intensive care units. *Am J Infect Control* 44(4):421–424
11. Davido B, Batista R, Michelon H et al (2017) Is faecal microbiota transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage? *J Hosp Infect* 95(4):433–437
 12. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ (2014) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect* 20(Suppl 2):1–26
 13. Faleck DM, Salmasian H, Furuya EY et al (2016) Proton pump inhibitors do not increase risk for clostridium difficile infection in the intensive care unit. *Am J Gastroenterol* 111(11):1641–1648
 14. Fischer M, Sipe BW, Rogers NA et al (2015) Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated clostridium difficile infection: description of a protocol with high success rate. *Aliment Pharmacol Ther* 42(4):470–476
 15. Furuya-Kanamori L, Clements AC, Foster NF et al (2017) Asymptomatic clostridium difficile colonization in two Australian tertiary hospitals, 2012–2014: prospective, repeated cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect* 23(1):48.e1–48.e7
 16. Gergely Szabo B, Kadar B, Szidonia Lenart K et al (2016) Use of intravenous tigecycline in patients with severe clostridium difficile infection: a retrospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect* 22(12):990–995
 17. Gleich S, Schaffer A, Mai CH et al (2017) Clostridium-difficile-assoziierte Todesfälle 2013–2016 in München und Nürnberg. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 60(10):1067–1074
 18. Godfrey MS, Finn A, Zainab H et al (2015) Metronidazole-induced encephalopathy after prolonged metronidazole course for treatment of C. difficile colitis. *BMJ Case Rep.* <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206162>
 19. Hagel S, Eppe H-J, Feurle GE et al (2015) S2k-guideline gastrointestinal infectious diseases and Whipple's disease. *Z Gastroenterol* 53(5):418–459
 20. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN et al (2014) Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 59(3):345–354
 21. Juang P, Skledar SJ, Zgheib NK et al (2007) Clinical outcomes of intravenous immune globulin in severe clostridium difficile-associated diarrhea. *Am J Infect Control* 35(2):131–137
 22. Julien M, Wild JL, Blansfield J et al (2016) Severe complicated clostridium difficile infection: can the UPMC proposed scoring system predict the need for surgery? *J Trauma Acute Care Surg* 81(2):221–228
 23. Kachrimanidou M, Tegou Z, Chasampalioti M et al (2017) A two-step approach improves the diagnosis of clostridium difficile infection. *J Microbiol Methods* 143:17–19
 24. Karanika S, Paudel S, Zervou FN et al (2016) Prevalence and clinical outcomes of clostridium difficile infection in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 3(1):ofv186
 25. Khanafer N, Barbut F, Eckert C et al (2016) Factors predictive of severe clostridium difficile infection depend on the definition used. *Anaerobe* 37:43–48
 26. Kim PK, Huh HC, Cohen HW et al (2013) Intracolonic vancomycin for severe clostridium difficile colitis. *Surg Infect (Larchmt)* 14(6):532–539
 27. Kulaylat AS, Kassam Z, Hollenbeak CS et al (2017) A surgical clostridium-associated risk of death score predicts mortality after colectomy for clostridium difficile. *Dis Colon Rectum* 60(12):1285–1290
 28. Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR et al (2013) Probiotics for the prevention of clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub3>
 29. Meybeck A, Gois J, Devos P et al (2014) Clostridium difficile colitis acquired in the intensive care unit: outcome and prognostic factors. *Infection* 42(1):23–30
 30. Pham VP, Luce AM, Ruppelt SC et al (2015) Age-stratified treatment response rates in hospitalized patients with clostridium difficile infection treated with metronidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 59(10):6113–6116
 31. Planché T, Aghaizu A, Holliman R et al (2008) Diagnosis of clostridium difficile infection by toxin detection kits: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 8(12):777–784
 32. Planché T, Eckert C, Barbut F et al (2016) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect* 22(Suppl 4):S63–S81
 33. Polage CR, Gyorko CE, Kennedy MA et al (2015) Overdiagnosis of clostridium difficile infection in the molecular test era. *JAMA Intern Med* 175(11):1792
 34. Popovic N, Korac M, Nesic Z et al (2015) Oral teicoplanin for successful treatment of severe refractory clostridium difficile infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 37:745. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3169-3>
 35. Press A, Ku B, McCullagh L et al (2016) Developing a clinical prediction rule for first hospital-onset clostridium difficile infections: a retrospective observational study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37(5):896–900. <https://doi.org/10.1017/ice.2016.97>
 36. Robert Koch-Institut (2017) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2016. RKI, Berlin
 37. Sabbah MA, Schorr C, Czosnowski QA et al (2015) Risk of clostridium difficile infection in intensive care unit patients with sepsis exposed to metronidazole. *Infect Dis (Lond)* 47(4):197–202
 38. Salzberger B, Rauscher C (2015) Das Mikrobiom des Darms beim kritisch kranken Patienten. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 110(7):521–525
 39. Shrestha SK, Sunkesula VC, Kundrapu S et al (2016) Acquisition of clostridium difficile on hands of healthcare personnel caring for patients with resolved C. difficile infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37(04):475–477
 40. Stevens VW, Nelson RE, Schwab-Daugherty EM et al (2017) Comparative effectiveness of vancomycin and metronidazole for the prevention of recurrence and death in patients with clostridium difficile infection. *JAMA Intern Med* 177(4):546–553
 41. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG et al (2013) Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol* 108(4):478–498
 42. Trifan A, Stanciu C, Gireleanu I et al (2017) Proton pump inhibitors therapy and risk of clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 23(35):6500–6515
 43. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR et al (2017) Bezlotoxumab for prevention of recurrent clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 376(4):305–317

Sars-CoV-2: Differenzierung nach Altersgruppen

Die Auslastung der Intensivbetten in den Spitälern ist in den nächsten Monaten ein entscheidender Faktor, um die medizinische Versorgung in „Corona-Zeiten“ bestmöglich aufrecht zu erhalten. Die epidemiologische Analyse von 10.000 COVID Fällen im Zeitraum der ersten Welle zeigt sehr deutlich, dass es hinsichtlich der Versorgungskapazitäten entscheidend darauf ankommt, wie viele ältere Patienten sich infizieren, erklärt Prof. Dr. Christian Karagiannidis, nächster Präsident der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) und Leiter des ECMO Zentrums an der Lungenklinik Köln-Merheim: „Deshalb ist es in der öffentlichen Wahrnehmung dringend notwendig, die Gesamtzahl an Infektionen

den Infektionszahlen der Gruppe der über 50- bis 60-Jährigen gegenüberzustellen und diese Entwicklung genau zu beobachten.“ Derzeit seien wesentlich mehr jüngere Personen betroffen mit einem Durchschnittsalter der Infizierten von phasenweise fast 20 Jahren unter dem Durchschnittsalter der Infizierten der ersten Welle. „Junge Patienten erkranken an Covid-19 grundsätzlich weniger häufig schwer.“ Die DGIIN spricht sich daher für eine differenzierte Betrachtung des Infektionsgeschehens aus.

Quelle: Pressemeldung DGIIN

Hier steht eine Anzeige.