

FAQ (Frequently Asked Questions/Häufig gestellte Fragen) für behandelnde Ärzte von Patienten mit *Clostridium difficile*-Infektionen

F. Berger¹, S. L. Becker¹, L. von Müller^{1,2} und Barbara Gärtner¹

¹ Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum des Saarlandes, Konsiliarlabor für *Clostridium difficile*, Homburg/Saar

² Institut für Labormedizin, Mikrobiologie und Hygiene, Christophorus-Kliniken, Coesfeld

1 Einleitung

Es gehört zu den essentiellen Aufgaben eines Konsiliarlabors, als Dienstleister klinisch und labormedizinisch tätige KollegInnen beratend zu unterstützen. Die häufig an das Konsiliarlabor für *Clostridium difficile* gestellten Fragen zur Diagnostik, Therapie und Hygienemaßnahmen spiegeln die klinischen Herausforderungen im Zusammenhang mit *C. difficile*-Infektionen (CDI) wider. Besonders häufig sind Fragen zur Therapie durch klinisch tätige Ärzte. Weitere wichtige Personengruppen, die das Beratungsangebot in Anspruch nehmen, sind Hygienefachkräfte, Mikrobiologen und Privatpersonen. In dieser Übersicht möchten wir versuchen, häufig gestellte Fragen (frequently asked questions; FAQ) zu *C. difficile* vorzustellen und kurz zu beantworten, um so Ärzten, medizinischem Fachpersonal und interessierten Laien einen komprimierten Überblick über aktuelle Aspekte dieses Pathogens zu geben. Wir würden uns freuen, wenn dieser Leitfaden auch für die Beratung in Kliniken genutzt würde und dazu beitragen kann, über *C. difficile* aufzuklären, sinnvolle Vorsichtsmaßnahmen umzusetzen und gleichzeitig unbegründete Ängste abzubauen.

2 Klinik der *C. difficile*-Erkrankung

Frage (F): Welche Erkrankungen werden durch *C. difficile* ausgelöst?

Antwort (A): *C. difficile* ist einer der häufigsten Erreger von Durchfallerkrankungen im Krankenhaus, spielt aber auch zunehmend im ambulanten Bereich eine Rolle. Erstmals wurde der Erreger im Jahre 1978 als Ursache der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe beschrieben [1]. Ursache ist i.d.R. eine veränderte Mikroflora (Dysbiose) des Dickdarms mit Vermehrung von Toxin-bildenden *C. difficile*-Stämmen. Aufgrund der typischen Toxin-vermittelten Schleimhautveränderungen des Dickdarms wird eine Ausprägungsform der Erkrankung auch als pseudomembranöse Kolitis bezeichnet. Es gibt neben den klassischen *C. difficile*-assoziierten Durchfallerkrankungen auch schwere, lebensbedrohliche Infektionen (z.B. toxisches Megakolon), die nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG§6) in Deutschland meldepflichtig sind, und Rezidive, die kurz nach Absetzen der Behandlung wieder auftreten können.

F: Welche Symptome sind typisch für eine CDI?

In der Regel treten Durchfälle (≥ 3 dünnflüssige Stühle pro Tag) mit teils charakteristisch faulig-süßlichem Geruch auf. Diese können begleitet sein von Übelkeit, Erbrechen, abdominalen Schmerzen sowie Fieber und ggf. kann es zu sichtbaren Blutbeimengungen kommen. Eine begleitende Leukozytose, Hypalbuminämie und eine Erhöhung der Retentionsparameter sind typisch bei schweren Verläufen. In besonders schweren Fällen kann es zu einem Ileus, einer Perforation oder dem toxischen Megakolon kommen. Das toxische Megakolon ist charakterisiert durch eine komplette Stase und massive Auftreibung des Kolons in Verbindung mit einem septischen Krankheitsbild.

F: Muss jeder Nachweis von *C. difficile* behandelt werden?

A: Krankheitsrelevant sind ausschließlich Infektionen mit toxischen Stämmen. Isolate ohne Toxin-Gene (Pathogenitätslocus negativ) sind nicht in der Lage, Toxine zu produzieren und gelten als apathogen. Bei Nachweis eines toxischen *C. difficile*-Stammes muss immer zwischen einer Kolonisation (asymptomatischer Patient) oder einer Infektion (symptomatischer Patient) unterschieden werden. Diese Unterscheidung ist anhand der Laborbestimmung nicht möglich und muss klinisch getroffen werden. Die Indikation für eine Behandlung einer nachgewiesenen CDI erfolgt ebenfalls nach klinischen Gesichtspunkten [2].

F: Was sind Risikofaktoren für eine Erkrankung durch *C. difficile*?

A: Wichtigste Risikofaktoren sind die vorausgehende Antibiotikatherapie [3] und ein Alter > 65 Jahre [4]. Weitere Risikofaktoren sind die vorangegangene Hospitalisierung [5], Begleiterkrankungen wie chronische Nierenerkrankungen [6], Tumore, Immunsuppression [7], HIV [8] und Organtransplantationen [9]. Der Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren [10] und die Sonden-Ernährung [11] wurde ebenfalls als mögliche Risikofaktoren beschrieben. Damit sind auch Patienten in Alten- und Pflegeheimen von *C. difficile* in besonderem Maße betroffen [12]. Auch Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für CDI,

wobei die chronische Entzündung die Entwicklung einer CDI bedingen kann und andererseits auch eine CDI die Exazerbation einer chronische Darmentzündung triggern kann (sogenannter Ping-Pong Effekt) [15].

F: Welche Antibiotika sind am häufigsten mit Erkrankungen durch *C. difficile* assoziiert?

A: Prinzipiell können alle Antibiotika eine CDI induzieren. Besonders häufig ist eine CDI mit der Antibiotikatherapie durch Ampicillin/Amoxicillin plus Clavulansäure, Cephalosporine, Clindamycin und Fluorchinolonen assoziiert [3], [16-18]. Das Risiko bei Makroliden und Trimethoprim gilt als moderat, während es bei Aminoglycosiden, Rifampicin, Tetracyklinen, Carbapenemen, Daptomycin und Tigecyclin eher gering ist [18-20].

F: Wie erkenne ich einen milden, schweren oder komplizierten Verlauf einer CDI?

A: Prognostische Laborparameter, die bei der Abgrenzung eines schweren Verlaufs von einem milden Verlauf hilfreich sein können [21], sind die Leukozytose

(>15.000 Leukozyten/ μ l), erhöhtes Serum-Kreatinin (> 1,5 mg/dl bzw. anderthalbfacher Anstieg gegenüber des Ausgangswertes) und ein erniedrigtes Serum-Albumin (<30 μ g/ml). Fieber (>38,5°C) ist ein klinisches Kriterium, welches einen schweren Verlauf anzeigen kann. Bei Vorliegen von multiplen Risikofaktoren (hohes Alter, schwere Grunderkrankung(en), Dialyse) sollten die Patienten ohne Zeitverzögerung als „schwere Fälle“ behandelt werden [2], [22]. Der Nachweis eines komplizierten, schweren Falles erfolgt ausschließlich klinisch (z.B. akutes Abdomen mit toxischem Megakolon) [23]. Diese Fälle sind meldepflichtig.

3 Diagnostik

3.1 Allgemeine Diagnostik

F: Mit welchen Methoden wird *C. difficile* nachgewiesen und was bedeutet ein positives oder ein negatives Testergebnis?

A: Eine Übersicht über die aktuellen Testverfahren und deren Interpretation finden Sie in Tabelle 1. *C. difficile*-Untersuchungen sollten nur aus dünnflüssigen Stühlen durchgeführt werden.

Tabelle 1: Diagnostische Verfahren zum Nachweis einer Infektion durch *Clostridium difficile*.

Verfahren	Ergebnis	Bewertung
GDH (Glutamat-Dehydrogenase)	positiv	<i>C. difficile</i> im Suchtest nachgewiesen (Kreuzreaktionen mit <i>C. sor-dellii</i> sind i.d.R. ohne klinische Relevanz) [24]. Unterscheidung zwischen apathogenen (nicht-toxigenen) und pathogenen <i>C. difficile</i> Stämmen im Rahmen der Stufendiagnostik erforderlich.
	negativ	Ausschluss einer CDI (hoher negativ prädiktiver Wert) [25].
Direkter Toxin-Nachweis (Elisa, Toxin A und B)	positiv	Der Nachweis von <i>C. difficile</i> -Toxinen in durchfälligen Stühlen ist pathognomonisch für die klinisch relevante CDI.
	negativ	Aufgrund der niedrigen Sensitivität des Toxin-Nachweises sollten GDH positive/Toxin negative Stühle molekular mit NAAT (Toxin-Gene) bestätigt werden [26].
Nachweis von Toxin-Genen (NAAT = nucleic acid amplification test)	positiv	Sensitiver Nachweis einer toxigenen CDI. Für den Nachweis von CDI mit erhöhter Morbidität/Letalität sollte der Befund durch Toxin-Nachweis bestätigt werden.
	negativ	Suchtest zum Ausschluss einer toxigenen CDI. [27]. Bestätigungstest für die nicht-toxigene Infektion bei GDH positiven Stühlen.
Toxigene Kultur (Kulturelle Anzucht mit Toxinachweis im Überstand)	positiv	Diagnostischer Goldstandard der CDI (keine Routineuntersuchung aufgrund prolongierter Befundlaufzeit und mäßiger Standardisierbarkeit) [28], [29]. Für den Nachweis von CDI mit erhöhter Morbidität/Letalität sollte der Befund durch Toxin-Nachweis im Stuhl bestätigt werden.
	negativ	Ausschluss der CDI. Bei <i>C. difficile</i> wirksamer antibiotischer Therapie ist in wenigen Einzelfällen die Anzucht unterdrückt.
Zytotoxizitäts-Assay (Funktioneller Toxintest zusammen mit Neutralisationstest für Toxin B)	positiv	Diagnostischer Goldstandard für den Toxinachweis [30] (keine Routineuntersuchung aufgrund mäßiger Standardisierbarkeit).
	negativ	Aufgrund der niedrigen Sensitivität des Toxin-Nachweises sollten GDH positive/Toxin negative Stühle molekular mit NAAT (Toxin-Gene) bestätigt werden [26].

F: Wie sollen die verschiedenen Nachweisverfahren rational eingesetzt werden?

Der sensitive und spezifische Nachweis einer klinisch relevanten CDI ist mit einem einzigen Test bisher nur eingeschränkt möglich. Die aktuellen ESCMID-Leitlinien empfehlen deshalb einen zweistufigen Diagnostik-Algorithmus mit einem schnellen (<24 Stunden) und sensitiven Suchtest (GDH oder NAAT). Der positive Suchtest muss durch einen Toxin-Test bestätigt werden [31]. GDH positive und Toxin negative Stühle sollten durch NAAT weiter differenziert werden (toxigen vs. nicht-toxigen) [26]. Die anaerobe toxigene Kultur ist Voraussetzung für die weitere Charakterisierung der Isolate, z.B. im Rahmen von Ausbruchsgeschehen.

F: Welche Bedeutung haben Kontrolluntersuchungen im Rahmen der *C. difficile*-Therapie?

A: Das Therapieansprechen wird ausschließlich klinisch verfolgt. Kontrolluntersuchungen sollten nicht durchgeführt werden, da die Nachweisverfahren auch bei erfolgreicher Therapie über Wochen positiv bleiben können [32].

3.2 Spezielle Diagnostik

F: Wann sind Verwandtschaftsuntersuchungen von *C. difficile*-Isolaten sinnvoll und welche Methoden stehen zur Verfügung?

A: Verwandtschaftsuntersuchungen sollten immer dann durchgeführt werden, wenn meldepflichtige komplizierte Fälle auftreten oder wenn der Verdacht auf ein Ausbruchsgeschehen besteht. Dafür werden molekulargenetische Verfahren angeboten. Als Standardmethode wird in Europa die Ribotypisierung mit Kapillargel-Elektrophorese nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt (ECDIS). Es ist davon auszugehen, dass sich in den kommenden Jahren die Ganzgenomsequenzierung (whole genome sequencing; WGS) mit einer erweiterten Multi-Lokus Sequenztypisierung (whole genome MLST) als neuer internationaler Goldstandard durchsetzen wird. Ein allgemein akzeptierter Algorithmus für die Auswertung der WGS wird zurzeit noch erarbeitet. Alternative, eher historische Methoden der Typisierung sind eine Single-Lokus Sequenztypisierung für das Surface-Layer Protein A (slpAST), die Pulsfeld Gelelektrophorese (PFGE) und die Restriktions Endonuklease Analyse (REA) [33].

F: Wie können die Ergebnisse der Ribotypisierung einem bestimmten Ribotyp zugeordnet werden?

A: Das Bandenmuster in der Fragmentanalyse der Ribotypisierung wird in einer Datenbank abgeglichen und bekannten Ribotypen (RT) zugeordnet. Zusätzlich zum Nachweis des RT empfiehlt es sich, zwischen toxigenen und nicht-toxigenen Stämmen zu unterscheiden und das Repertoire der Toxin Gene (*tcdA*, *tcdB*, *cdtA* und *cdtB*) bei der Typisierung zu untersuchen.

F: Wie lange dauert eine Ribotypisierung aus Stuhlproben von Patienten mit CDI?

A: Voraussetzung für die Typisierung ist die Anzucht von

C. difficile (ca. 3-7 Tage). Die Ribotypisierung selbst ist dann innerhalb von 1-2 Tagen möglich. Daraus errechnet sich eine Befundlaufzeit von 4-9 Tagen.

F: Auf dem Befund ist ein bestimmter Ribotyp (RT) vermerkt. Welche Schlüsse kann ich daraus ziehen?

A: Prinzipiell können alle toxigenen Stämme Ausbrüche und schwere Infektionen verursachen. Typisierungen machen Sinn, wenn es um die Frage eines Ausbruchsgeschehens geht (mehrere Isolate). Wenn alle Ihre Isolate denselben RT aufweisen, dann ist ein lokaler Ausbruch wahrscheinlich, unabhängig vom nachgewiesenen RT. Einzelstämme sollten nur im Rahmen von meldepflichtigen, komplizierten CDI untersucht werden. Die Typisierung soll dann dazu beitragen, Stämme mit erhöhter Virulenz zu identifizieren. Typische Ausbruchsstämme sind RT027 [34], RT078 mit vermutetem zoonotischem Ursprung [35], RT001 als endemischer nosokomialer Stamm [34], RT017 mit mutiertem und damit inaktivierten Toxin A Gen (*tcdAmut*) [34], die epidemischen Ausbruchsstämme RT176 in Polen und Tschechien [36] sowie der RT018 in Oberitalien [37].

F: Auf meinem Befund steht „unbekannter nicht-epidemischer“ RT. Was bedeutet das?

A: Bei einem Fünftel der untersuchten Isolate liegen in unserer umfangreichen Datenbank für die nachgewiesenen Fragmentmuster der RT keine Einträge vor. Dabei handelt es sich um sporadisch auftretende Ribotypen die bislang epidemiologisch nicht in Erscheinung getreten sind. Sobald 3 unabhängige Isolate mit gleichem Fragmentmuster in der Ribotypisierung nachgewiesen wurden, findet ein Abgleich mit den anderen Europäischen Referenzzentren statt, um eine standardisierte, international akzeptierte Benennung zu ermöglichen.

F: Auf dem Befund steht „Toxin-negativer Stamm ohne klinische Relevanz“, ich vermute aber dennoch eine Erkrankung. Ist dies möglich?

A: Nicht-toxigene Stämme sind immer apathogen. Häufig ist aber ein Patient mit mehr als einem *C. difficile*-Stamm besiedelt und nicht in jedem Fall gelingt eine kulturelle Anzucht des relevanten toxigenen Stammes. Zur Unterscheidung der toxigenen und nicht-toxigenen Infektion empfiehlt sich der Direktnachweis von Toxin oder von Toxin-Genen im Stuhl (NAAT) zusammen mit einer erneuten Kultur und der Typisierung mehrerer unabhängiger Kolonien [38].

F: Auf dem Befund sind auch Antibiotika im Antibiogramm gelistet, die ich noch nicht in Zusammenhang mit einer Therapie von *C. difficile* gehört habe. Es handelt sich dabei um Clarithromycin, Rifampicin und Moxifloxacin. Wie ist dies zu interpretieren?

A: Die Antibiotikatestung wird aktuell vor allem zur phänotypischen Charakterisierung genutzt und weniger für die Auswahl einer gezielten Therapie. Dabei zeichnen sich nosokomiale Stämme wie der RT027 häufig durch eine Resistenz gegen Makrolide (Clarithromycin) und Fluorchinolone (Moxifloxacin) aus [39]. Bei Resistenz

gegen Rifampicin verbietet sich eine Rezidivprophylaxe mit Rifamixin. Resistenzen gegen die Standardantibiotika Metronidazol, Vancomycin und Fidaxomicin sind derzeit auf Einzelfälle beschränkt, sodass die Therapie der CDI weiterhin kalkuliert/empirisch ist und eine routinemäßige Antibiotika-Resistenztestung bislang nicht empfohlen wird.

F: In einer Folgeuntersuchung eines Rezidivs zeigte sich ein anderer Ribotyp als in den Vorbefunden. Wie habe ich diesen Nachweis zu bewerten?

A: Rezidive mit dem ursprünglichen Stamm bezeichnet man als Rekurrenz, bei Infektionen durch einen unabhängigen anderen Stamm handelt es sich um eine Neuinfektion. Die klinische Manifestation der Rekurrenz und der Neuinfektion ist jedoch identisch und auch in der Wahl der Therapie unterscheiden sich Rekurrenz und Neuinfektion nicht. Es ist zu betonen, dass Rezidive nicht durch Resistenzentwicklung zu erklären sind, sondern durch eine besondere Prädisposition bestimmter Patienten. In diesen Fällen ist es klinisch von untergeordneter Bedeutung, ob die Erkrankung durch Persistenz oder Neuinfektion mit *C. difficile* erklärt werden kann.

4 Therapie der *C. difficile*-Erkrankung

F: Wo finde ich Richtlinien zur Behandlung meiner Patienten?

A: Unter den internationalen Empfehlungen [22] sind die europäischen Leitlinien [2] richtungsweisend für Therapieempfehlungen in Deutschland. Sie sind Bestandteil des Ratgebers des Robert Koch-Instituts (RKI) [40] und der AWMF S2-Leitlinie zu enteritischen Infektionen [41].

F: Bei einem meiner Patienten habe ich einen positiven Nachweis von *C. difficile*. Wie gehe ich therapeutisch am besten vor?

A: Nur symptomatische Patienten, die älter als 2 Jahre sind, sollen diagnostiziert und entsprechend der aktuellen Therapieleitlinien behandelt werden. Der Keimnachweis bei gesunden Keimträgern (bis 90% der Säuglinge und bis zu 15% gesunde Erwachsene) ist keine Behandlungsindikation [42]. Bei symptomatischen Patienten mit nachgewiesener CDI erfolgt die Einteilung anhand von Risikofaktoren und der Schwere der Erkrankung mit anschließender Therapiestratifizierung (milde CDI, schwere CDI, schwere CDI mit Komplikation).

F: Wie therapiert man eine milde Durchfallerkrankung durch *C. difficile*?

A: Milde Verläufe lassen sich oftmals allein schon mit dem Absetzen des auslösenden Antibiotikums erfolgreich therapieren. Interessanterweise entwickeln Patienten mit benignem Spontanverlauf der CDI kaum Rezidive, was die klinische Bedeutung restriktiver Therapiemaßnahmen bei Nicht-Risikopatienten unterstreicht. Alternativ kann Metronidazol 4x400mg p.o. oder Vancomycin 4x125-250mg p.o. eingesetzt werden.

F: Wie therapiert man eine schwere CDI?

Die schwere CDI ist charakterisiert durch vermehrte Risikofaktoren, eine ausgeprägte Klinik (z.B. Fieber) und durch den laborchemischen Nachweis einer systemischen Infektion (Leukozytose, Kreatininerhöhung, Hypalbuminämie). Bei schweren Infektionen ist Vancomycin 4x125-250mg p.o. der oralen Therapie mit Metronidazol überlegen. Alternativ zu Vancomycin führt Fidaxomicin 2x200mg p.o. zu ähnlichen Ansprechraten bei geringerer Rezidivrate. Die Therapiedauer beträgt jeweils 10 Tage. Wenn der enterale Transport nicht sichergestellt werden kann, ist es möglich, Vancomycin p.o. mit 3x500mg Metronidazol i.v. zu kombinieren. In sehr schweren Fällen mit systemischer Infektion kann zusätzlich Tigecyclin 2x50mg i.v. begonnen werden. Im Prinzip sind bei Passagestörungen auch Vancomycin-Einläufe möglich [2], [22], [43].

F: In den internationalen Leitlinien wird von einer empfohlenen oralen Dosierung von 3x500mg Metronidazol gesprochen. Es ist aber kein Präparat in dieser Dosierung in deutschen Apotheken verfügbar. Wie sollte ich daher am besten therapieren?

A: Da in Deutschland Metronidazol oral nicht in einer Einzeldosis von 500mg verfügbar ist, ist die viermalige Gabe mit 400mg empfehlenswert [44].

F: Mein Patient kann nicht mehr schlucken. Welche Optionen verbleiben, um das Antibiotikum zu verabreichen?

A: Sowohl Vancomycin, als auch Metronidazol kann auch per Magensonde gegeben werden [45]. Bei Passagestörung kann Metronidazol auch i.v. appliziert werden, da diese Substanz, anders als Vancomycin und Fidaxomicin, auch enteral sezerniert wird.

F: Wie therapiere ich ein Rezidiv?

A: Rezidive kommen bei etwa 20% aller Patienten vor. Beim ersten Rezidiv empfiehlt sich die Gabe von Vancomycin in einer Dosierung von 4x125-500mg oder Fidaxomicin 2x200mg für jeweils 10 Tage. Bei mehrfachen Rezidiven kann Vancomycin für 10 Tage mit anschließendem Puls- oder Reduktionsschema, als auch Fidaxomicin verwandt werden [43]. Sollten alle Therapiemaßnahmen zu keinem Erfolg führen, kann als Ultima Ratio der fäkale Mikrobiomtransfer (FMT, Stuhltransplantation) als experimentelle Therapieoption angeboten werden [2], [43], [46].

F: Was bedeuten die Bezeichnungen Puls- oder Reduktionsschema?

A: Die prolongierte Vancomycinbehandlung mit Puls- oder Reduktionsschema soll eine langsame Erholung protektiver Faktoren ermöglichen (z.B. Rekonstitution des intestinalen Mikrobioms) und eignet sich daher insbesondere bei Patienten mit Rezidiv einer CDI. Gute Erfahrungen liegen mit den in Tabelle 2 dargestellten Puls- und Reduktionsschemata vor, bei denen im Anschluss an die reguläre Induktionsphase von 10 Tagen Vancomycin ausgeschlichen wird oder eine intermittierende Gabe erfolgt [43], [47-49].

Tabelle 2: Reduktions- und Pulsschema für Vancomycin als Rezidivtherapie

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

Kaum Erfahrungen gibt es zur Rezidivprophylaxe mit Rifamixin [50]. Sie sollte daher zurückhaltend eingesetzt und nur dann erwogen werden, wenn das Patientenisolat gegen Rifamycine (Rifaximin oder Rifampicin) empfindlich getestet wurde.

F: Gibt es alternative Behandlungsoptionen zur Vermeidung von Rezidiven?

A: Die Hauptursache für Rezidive ist eine gestörte intestinale Flora (Dysbiose). Verschiedene Studien haben daher untersucht, ob eine Therapie mit Probiotika eine CDI positiv beeinflussen kann. Meta-Analysen zeigen, dass der Verlauf von CDI möglicherweise diskret verkürzt werden kann [48], [51-56]. Die klinischen Daten sowie die Wahl der Probiotika sind jedoch so heterogen, dass aktuell keine generelle Empfehlung zur begleitenden Probiotikatherapie gegeben werden kann. Probiotische Bakterien und Hefen sind Bestandteile zahlreicher Lebensmittel, d.h. auch wenn keine generelle Empfehlung für den Einsatz von definierten Probiotikapräparaten gegeben werden kann, so spricht nichts gegen eine ausgewogene Ernährung, die auch probiotikahaltige Lebensmittel umfasst. *Saccharomyces* spp. sollten jedoch bei Immunsupprimierten nicht angewandt werden, da Fungämien nach deren Gabe beschrieben worden sind [57].

F: Wie bewerten Sie den Einsatz von Loperamid oder anderen Motilitätshemmern zur Behandlung einer Infektion mit *C. difficile*?

A: Motilitätshemmer sind bei CDI nicht indiziert. Es ist davon auszugehen, dass Motilitätshemmer die Kumulation von Toxinen fördern [58] und damit einen Risikofaktor für schwere Komplikationen darstellen (z.B. toxisches Megakolon) [59-60].

F: Welchen therapeutischen Stellenwert hat die Stuhltransplantation (FMT)?

A: Der FMT ist eine experimentelle Therapie, die Patienten mit multiplen Rezidiven sehr effizient heilen kann. Trotz aufwändiger Spendertesting kann nicht sicher ausgeschlossen, dass es bei der Übertragung zur Infektion mit relevanten Pathogenen kommt. Autoimmunerkrankungen und drastische Gewichtsveränderungen können im Tierversuch durch transplantierte Bakterien induziert

werden. Bei jüngeren Patienten zwingen diese unkalkulierbaren „Langzeitrisiken“ zu einer besonders kritischen Indikationsstellung, während bei älteren Patienten die Frage der „Langzeitrisiken“ durch den schnellen Nutzen i.d.R. gut kompensiert wird. Die akuten Nebenwirkungen einer Stuhltransplantation sind i.d.R. minimal (Bauchkrämpfe, Aufstoßen, Blähungen) [51]. Es gibt aber auch Fälle von beschriebener Gewichtszunahme [61]. Abhängig von der Applikationsart (Magensonde, Coloskopie) können im Rahmen des Eingriffs im Einzelfall auch schwere Komplikationen wie Aspiration oder Perforation auftreten [62]. Durch Verkapselung der Stuhlflora („Stuhlpillen“) soll der FMT in Zukunft weniger invasiv werden [63]. Eine bessere Standardisierung der Präparate soll durch die Etablierung von „Stuhlbanken“ erreicht werden [64]. Standardisierte Bakterienpräparationen („new generation probiotics“) sind in Entwicklung, aber noch nicht zugelassen. Der praktische Ablauf einer Stuhltransplantation ist in einer Arbeit von Faith und Stollman (2012) anschaulich beschrieben worden [65].

F: Kommen Antibiotika-Resistenzen bei *C. difficile*-Isolaten vor?

A: Bisher treten Resistenzen gegenüber Metronidazol noch sehr selten (Resistenzraten ca. 0,1% in Europa) [66]. In einer Untersuchung aus Spanien lag die Rate an Metronidazol-resistenten Stämmen jedoch bei über 6% [67]. Resistenzen gegenüber Vancomycin und Fidaxomicin gibt es bislang bei *C. difficile* nicht. Die Konzentrationen dieser beiden, enteral nicht resorbierbaren Substanzen sind bei funktionierender Darmpassage deutlich über deren erforderlichen minimalen Hemmkonzentrationen (MHKs). Eine routinemäßige Resistenztestung aller Patientenisolat ist daher nicht erforderlich. Resistenzen bzw. Multiresistenz gegenüber Standardantibiotika (z.B. Clindamycin, Cephalosporine, Chinolone) sind dagegen häufig und verantwortlich für die Selektion bestimmter nosokomialer Ausbruchstämmen.

F: Besteht die Gefahr, durch eine Vancomycin-Therapie die Entwicklung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) zu fördern und auch Resistenzen bei *C. difficile* auszulösen?

A: Unter oraler Therapie mit Vancomycin kann es zur Selektion von VRE kommen. Eine Resistenzentwicklung von *C. difficile* ist bisher noch nicht beobachtet worden (s.o.) [68-69].

F: Welche neuen Therapiekonzepte sind in Aussicht?

A: Mit Fidaxomicin wurde eine neue Substanz zur Therapie der CDI zugelassen, die spezifischer als Vancomycin und Metronidazol gegen *C. difficile* wirkt und damit wichtige Teile der normalen intestinalen Flora erhält. Bei gleicher Wirksamkeit konnten so die Rezidivraten im Vergleich zur Standardtherapie reduziert werden. Weitere neue Substanzen wie Cadazolid aus der Familie der Oxazolidinone [70], monoklonale Antikörper zur passiven Impfung (BEZLOTOXUMAB) und auch aktive Impfungen werden gerade in klinischen Studien untersucht [71-73]. Ein weiteres vielversprechendes Feld der Arzneimittelentwicklung ist die Bakterientherapie mit Keimen der normalen Flora („new generation probiotics“).

5 Antibiotikatherapie bei Patienten die bereits eine *C. difficile*-Erkrankung durchgemacht haben

F: Ich habe einen Patienten, der kürzlich eine schwere CDI durchgemacht hat. Jetzt ist wieder eine Antibiose indiziert. Darf ich ihm dasselbe Antibiotikum, das möglicherweise Auslöser der Erkrankung war nochmals verabreichen?

A: Aus infektionspräventiver Sicht sollte bei diesen Patienten die Frage der Notwendigkeit einer Antibiose besonders kritisch gestellt werden [74]. Patienten, die zwingend eine antibiotische Therapie benötigen, darf diese jedoch in keinem Fall vorenthalten werden. Wenn möglich, sollten bei diesen Patienten nur Substanzen eingesetzt werden, die besonders selten CDI induzieren (z.B. Tetrazykline).

6 *C. difficile* bei besonderen Grunderkrankungen

F: Mein Patient hat einen Schub seiner bekannten chronisch-entzündlichen Darmerkrankung. Zeitgleich gelang der Nachweis von *C. difficile*. Darf ich bei ihm die Immunsuppression weiter erhöhen oder sollte ich mit der Behandlung von *C. difficile* parallel beginnen?

A: Diese Fälle sind komplex und sollten mit einem, in der Therapie von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen erfahrenen, Gastroenterologen diskutiert werden. Von Seiten des mikrobiologischen Labors ist nicht zu klären, ob *C. difficile* als Epiphänomen die Colitis begleitet oder Ursache einer Exazerbation ist. Es gibt keine aussagekräftigen Untersuchungen zur medikamentösen Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen mit Blick auf ein geringes Nebenwirkungsprofil im Zusammenhang mit *C. difficile*. Da Metronidazol sowohl bei der Therapie von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen als auch bei CDI indiziert ist, kann der begleitende Einsatz zur spezifischen Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung in Einzelfällen erwogen werden.

7 Hygiene bei *C. difficile*-Erkrankungen

F: Wie wird *C. difficile* übertragen?

A: *C. difficile* ist ubiquitär in der Umwelt verbreitet [75]. Die Aufnahme erfolgt oral über Sporen aus der Umwelt. Erkrankte Patienten scheiden in hohem Maße Sporen mit dem Stuhl aus. Insbesondere im Krankenhausumfeld und bei symptomatischen Patienten können *C. difficile*-

Sporen auf einer Vielzahl an Oberflächen gefunden werden [76]. Diese Sporen können zum Beispiel über die Hände des medizinischen Fachpersonals auf andere Patienten übertragen werden.

F: Muss ich meinen Patienten isolieren?

A: Aufgrund der umweltresistenten Sporen sind spezifische Barrieremaßnahmen mit Mittel- und Handschuhpflege sowie die Isolation des Patienten zur Infektionsprävention erforderlich [77]. Jeder symptomatische Patient muss in einem geeigneten Raum mit eigener Toilette und Waschmöglichkeit isoliert werden. Es kann eine Kohortenisolierung erfolgen. Da Patienten mit *C. difficile* auch andere, aus infektionspräventiver Sicht, relevante Keime (z.B. multiresistente Erreger) ausscheiden können, ist die Händedesinfektion nach Ausziehen der Handschuhe wie bei allen anderen Patienten obligat (Basishygiene). Die Kontamination mit *C. difficile*-Sporen kann nur durch das anschließende Händewaschen reduziert werden (spezielle Hygienemaßnahmen).

F: Wie lange muss ich meinen Patienten isolieren?

A: Ihr Patient sollte aus pragmatischen Gründen bis mindestens 48 Stunden nach Sistieren der Durchfälle isoliert werden [40]. Diese Begrenzung erscheint sinnvoll, da nach Sistieren der Durchfälle zwar noch *C. difficile* ausgeschieden werden kann, die Keimlast jedoch nach erfolgreicher Therapie der allgemeinen Erregerlast der Umwelt entspricht.

F: Darf der symptomatische Patient, der isoliert ist, in die Cafeteria gehen?

A: Solange Patienten Durchfälle haben, sollten sie das Isolationszimmer nicht verlassen. Auch medizinische Prozeduren in Spezialeinrichtungen sollten in dieser Zeit auf das Notwendigste reduziert werden.

F: Was ist in der Händehygiene zu beachten?

A: *C. difficile* hat die Fähigkeit zur Sporulation [78]. Die Sporen sind gegenüber alkoholischen Händedesinfektionsmitteln resistent. Daher sollte man bei Kontakt mit *C. difficile* Patienten und deren direkter Umgebung trotz Tragen von Handschuhen nach der Händedesinfektion eine ausgiebige Handwaschung durchführen, um die Sporen mechanisch zu entfernen [40], [79].

F: Welche Desinfektionsmittel sind für Oberflächen und Objekte geeignet?

A: Empfohlen wird entsprechend der RKI-Richtlinien [40] eine tägliche Wischdesinfektion insbesondere unter Anwendung von Oxidantien wie Peressigsäure oder Natrium-Hypochlorit der patientennahen Umgebung und der (Hand-)Kontaktflächen von Patienten sowie des betreuenden Personals. Falls notwendig, so können die Maßnahmen in ihrer Frequenz erhöht und weitere Flächen miteinbezogen werden [40]. Mit der aktuellen Einführung einer standardisierten Methode zur Testung von Flächendesinfektionsmitteln für *C. difficile* ist damit zu

rechnen, dass wirksame Präparate in Kürze auch VAH gelistet sein werden. Bis dahin gelten die Herstellerangaben.

F: Was ist nach Entlassung des Patienten notwendig, bevor das Zimmer wiederbelegt wird?

A: Alle Einmalartikel wie z.B. Pflegeprodukte, Medikamente und persönliche Schutzausrüstung sollen nach Entlassung des Patienten entsorgt und das Patientenzimmer inkl. aller Kontaktflächen mit einem sporoziden Desinfektionsmittel im Rahmen einer Schlussdesinfektion über Griffhöhe gereinigt werden (s.o.). Dabei müssen die Standzeiten sporozider Desinfektionsmittel, die Konzentrationen und die Einwirkzeiten beachtet werden. Duschvorhänge und Stoffe mit potentiellm Patientenkontakt (z.B. Vorhänge) sollten nach Möglichkeit desinfizierend gewaschen werden.

F: Welche persönliche Schutzausrüstung brauche ich im Umgang mit dem isolierten *C. difficile*-Patienten?

A: Bei Betreten des Zimmers sollen Schutzhandschuhe und Schutzkittel mit langem Ärmel und Bündchen angezogen. Ein Mund-Nasenschutz ist nicht notwendig, da *C. difficile* i.d.R. nicht aerogen übertragen wird.

F: Müssen Besucher auch eine persönliche Schutzausrüstung anlegen?

A: Die spezifischen Hygienemaßnahmen mit Schutzkittel und Handschuhe betreffen gleichermaßen Besucher und Personal. Das Personal muss dafür sorgen, dass die Besucher über die spezifischen Hygienemaßnahmen aufgeklärt und eingewiesen werden.

F: Welche Gefahren gehen Besucher ein, wenn Sie Patienten mit *C. difficile* besuchen?

A: Die Schutzmaßnahmen von Personal und Besuchern werden durchgeführt, um einer Keimverschleppung im Krankenhaus vorzubeugen. In der Regel haben gesunde Personen kein erhöhtes Risiko für CDI, sodass von Patienten mit *C. difficile* keine relevante Gefährdung von Personal und Besuchern ausgeht. Dies gilt auch für Schwangere.

F: Wie ist mit Objekten und Medizinprodukten im Raum umzugehen?

A: Medizinische Produkte sollten im (Patienten-)Zimmer verbleiben, patientenbezogen verwendet und vor Verlassen des Raumes in einem geeigneten Abfallbehälter abgelegt, entsorgt bzw. sporozid aufbereitet werden (z.B. Stethoskope, Blutdruckmanschetten) [40].

F: Was mache ich mit Geschirr und Bettwäsche im Krankenhaus?

A: Bei einem Tablettsystem soll das Geschirr zusammen mit dem Geschirr der übrigen Patienten in einem geschlossenen Wagen transportiert und anschließend desinfizierend gereinigt werden. Wird das Geschirr auf der

Station gereinigt, so soll es vom Patientenzimmer auf direktem Weg zur Spülmaschine transportiert sowie einem standardisierten und geprüften Waschverfahren unterzogen werden (i.d.R. über 60°C). Wäsche und andere Textilien sollten in einem desinfizierenden Waschverfahren behandelt werden, wobei für Betten und Matratzen wischdesinfizierbare Überzüge empfohlen werden, die sporozid desinfiziert werden können [40]. Die maximal erreichbaren Temperaturen von 90-95°C bei der Aufbereitung von Gebrauchsgegenständen reichen allein nicht aus, um die Sporen zu inaktivieren. Allerdings scheint eine Temperatur von 85°C für mindestens 60 Sekunden in Kombination mit einem alkalischen Detergens ausreichend zu sein, um die Sporen zumindest auf Plastikoberflächen effektiv zu eliminieren [80].

F: Wir haben zwei Patienten mit CDI, von denen wir den RT aber nicht kennen. Dürfen wir diese dennoch als Kohorte isolieren?

A: Eine Kohortenisolierung ist auch in Unkenntnis des RT möglich. Im Kohortenzimmer soll aber eine individuelle Barrierepflege durchgeführt werden. Dies umfasst auch eine eigene Toilette bzw. einen eigenen Nachtstuhl.

F: Was muss bei der Aufbereitung von Endoskopen beachtet werden?

A: In der Aufbereitung von Endoskopen ist derzeit keine Sporozidie gefordert, auch nicht wenn Patienten mit CDI endoskopiert wurden. Übertragungen von *C. difficile* durch Endoskope wurde nach konventioneller Aufbereitung bisher nicht beschrieben [81]. Dies erscheint ungewöhnlich, da eine Übertragung von *C. difficile* im Prinzip auch auf retrogradem Weg z.B. über Fieberthermometer möglich ist. Eine sporozide Aufbereitung von Endoskopen könnte daher sehr sinnvoll sein. Verschiedene Substanzen, die zur Aufbereitung von Endoskopen verwendet werden, sind bereits sporozid wie z.B. Glutaraldehyd.

F: Was muss ich beim Umgang mit Ultraschallgeräten beachten?

A: Bei Ultraschallgeräten, die mit Schleimhäuten in Berührung kommen (rektal, vaginal, TEE-Sonden zur transösophagealen Echokardiographie) sollten prinzipiell Schutzhüllen verwendet werden. Danach sind die Geräte, die ausschließlich Kontakt zur Haut hatten, mit einem geeigneten Desinfektionsmittel mit kurzer Einwirkzeit zu reinigen (Herstellerangabe, zukünftig VAH-Liste). Es ist darauf zu achten, dass das Desinfektionsmittel mit den Geräten kompatibel ist.

F: Ich möchte einen symptomatischen Patienten in eine externe Einrichtung verlegen. Was muss ich aus hygienischen Gründen beachten?

A: Beim (Kranken-)Transport eines *C. difficile*-Patienten sollte der Zielbereich im Voraus informiert werden und es sollte zu keinem Kontakt zu anderen Patienten und Besuchern kommen [40]. Wenn möglich, sollte der Transport erst stattfinden, wenn die Durchfälle sistiert haben. Der Patient sollte möglichst gewaschen und neu eingekleidet sein. Bei persistierenden Durchfällen sollte eine

Windel angelegt werden. Das Personal trägt dabei die *C. difficile*-spezifische persönliche Schutzausrüstung (Kittel und Handschuhe). Nach dem Transport sollten alle Kontaktflächen sporozid aufbereitet werden.

F: Wenn ein asymptomatischer Patient einen *C. difficile*-Nachweis mit einem toxischen Stamm hat, wäre es hilfreich, ihn prophylaktisch zu isolieren?

A: Asymptomatische Patienten sollten prinzipiell nicht getestet werden. Isolationsmaßnahmen betreffen ausschließlich Patienten mit Durchfällen, da nur bei diesen Patienten von einer signifikanten Keimverbreitung auszugehen ist, die die reguläre Umweltkontamination überschreitet. Deshalb wird keine Isolation asymptomatischer Patienten empfohlen. Trotz fehlender Evidenz werden kolonisierte Patienten in Hochrisikobereichen (z.B. bei Knochenmarkstransplantierten) häufig prophylaktisch isoliert. Eine grundsätzliche Empfehlung für diese Stationen kann bislang aufgrund fehlender Daten nicht ausgesprochen werden.

8 Vorgehen bei Verdacht auf einen Ausbruch in einer Einrichtung.

F: Wir vermuten einen Ausbruch in unserer Einrichtung. Welches Vorgehen würden Sie empfehlen?

A: Die strikte Einhaltung der *C. difficile*-spezifischen Hygienemaßnahmen muss geprüft und wiederholte Schulungen des gesamten Personals durchgeführt werden (Ärzte, Pflege, Krankengymnastik, Funktionsdienste, Reinigungskräfte). Während eines Ausbruchs kann es sinnvoll sein, die Reinigung mit einem sporoziden Desinfektionsmittel auf die gesamte Station auszuweiten. Darüber hinaus sollte eine Fokussuche mit Fragebogen im Sinne einer Fall-Kontrollstudie eingeleitet werden. Im Ausbruchsfall kann es ratsam sein, das (Pflege-)Personal einer Kohorte von *C. difficile*-Patienten zuzuordnen [40]. Die Maßnahmen sollten solange durchgeführt werden bis der Ausbruch als beendet erklärt werden kann.

Die Unterscheidung eines klonalen Ausbruchs von nicht-verwandten Infektionen ist nur durch Feintypisierung der Patientenisolate möglich. Patientenisolate oder Stühle (z.B. Rückstellproben) sollen dafür an ein Speziallabor zur Typisierung geschickt werden (z.B. nationales Konsiliarlabor). Isolate desselben Ribotyps sollten im Rahmen der Klonalitätsuntersuchung mittels Multilocus Variable-Number Tandem-Repeat Analysis (MLVA) [82] oder Ganzgenom-Sequenzierung (WGS) feintypisiert werden.

9 Meldepflicht

F: Was sind meldepflichtige Befunde?

A: Eine Meldepflicht durch den behandelnden Arzt besteht gemäß § 6 IfSG für Patienten mit schwerer CDI. Sie ist wie folgt definiert [40]:

- Stationäre Aufnahme aufgrund ambulant erworbener CDI
- Aufnahme/Verlegung auf eine Intensivstation
- Chirurgischer Eingriff/Kolektomie aufgrund von Megakolon, Perforation oder therapierefraktärer Kolitis

- Tod innerhalb von 30 Tagen nach Diagnose. CDI als direkte Todesursache oder zum Tode beitragende Erkrankung

Die besondere Labormeldepflicht für Ribotyp 027-Infektionen wurde in die neuen bundeseinheitlichen Regelungen zur Meldepflicht nicht mehr aufgenommen.

Danksagung

Wir bedanken uns bei Herrn Professor Ottmar Leiß für die Beratung zur Frage der Endoskopie sowie allen unseren Einsendern, anfragenden Ärzten, Hygienefachkräften, Krankenschwestern, Pflegern sowie Privatpersonen, die durch ihre Anfragen und den sich anschließenden Austausch zur Entstehung dieses Dokuments beigetragen haben.

Literatur

1. Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB: Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1978, 75(5):778-782.
2. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical M, Infectious D: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014, 20 Suppl 2:1-26.
3. Slimings C, Riley TV: Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69(4):881-891.
4. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ, Group ES: *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011, 377(9759):63-73.
5. Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS: Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease. *Emerg Infect Dis* 2009, 15(3):415-422.
6. Kim SC, Seo MY, Lee JY, Kim KT, Cho E, Kim MG, Jo SK, Cho WY, Kim HK: Advanced chronic kidney disease: a strong risk factor for *Clostridium difficile* infection. *Korean J Intern Med* 2016, 31(1):125-133.
7. Das R, Feuerstadt P, Brandt LJ: Glucocorticoids are associated with increased risk of short-term mortality in hospitalized patients with *Clostridium difficile*-associated disease. *Am J Gastroenterol* 2010, 105(9):2040-2049.
8. Collini PJ, Bauer M, Kuijper E, Dockrell DH: *Clostridium difficile* infection in HIV-seropositive individuals and transplant recipients. *J Infect* 2012, 64(2):131-147.
9. Paudel S, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, Mylonakis E: Prevalence of *Clostridium difficile* infection among solid organ transplant recipients: a meta-analysis of published studies. *PLoS One* 2015, 10(4):e0124483.
10. Freedberg DE, Salmasian H, Friedman C, Abrams JA: Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection among inpatients. *Am J Gastroenterol* 2013, 108(11):1794-1801.
11. Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN: Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med* 1998, 129(12):1012-1019.
12. Garg S, Mirza YR, Girotra M, Kumar V, Yoselevitz S, Segon A, Dutta SK: Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD): a shift from hospital-acquired infection to long-term care facility-based infection. *Dig Dis Sci* 2013, 58(12):3407-3412.
13. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, Skaros S, Weber LR, Komorowski RA, Knox JF et al: Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, 5(3):345-351.
14. Hourigan SK, Sears CL, Oliva-Hemker M: *Clostridium difficile*

- Infection in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015.
15. Stoica O, Trifan A, Cojocariu C, Girleanu I, Maxim R, Stanciu MC: Incidence and risk factors of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2015, 119(1):81-86.
 16. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN: Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013, 57(5):2326-2332.
 17. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Sferra TJ, Hernandez AV, Donskey CJ: Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013, 68(9):1951-1961.
 18. Leffler DA, Lamont JT: *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2015, 372(16):1539-1548.
 19. Turner RB, Smith CB, Martello JL, Slain D: Role of doxycycline in *Clostridium difficile* infection acquisition. *Ann Pharmacother* 2014, 48(6):772-776.
 20. Hung YP, Lee JC, Lin HJ, Liu HC, Wu YH, Tsai PJ, Ko WC: Doxycycline and tigecycline: two friendly drugs with a low association with *Clostridium difficile* infection. *Antibiotics (Basel)* 2015, 4(2):216-229.
 21. Khanafer N, Barbut F, Eckert C, Perraud M, Demont C, Luxemburger C, Vanhems P: Factors predictive of severe *Clostridium difficile* infection depend on the definition used. *Anaerobe* 2016, 37:43-48.
 22. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH, Society for Healthcare Epidemiology of A, Infectious Diseases Society of A: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010, 31(5):431-455.
 23. Vasaly FW, Reines D: A quality committee's evaluation of surgical intervention for *Clostridium difficile* infection. *AORN J* 2009, 90(2):192-200; quiz 201-194.
 24. Burnham CA, Carroll KC: Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clin Microbiol Rev* 2013, 26(3):604-630.
 25. Shetty N, Wren MW, Coen PG: The role of glutamate dehydrogenase for the detection of *Clostridium difficile* in faecal samples: a meta-analysis. *J Hosp Infect* 2011, 77(1):1-6.
 26. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, Delmee M, Fitzpatrick F, Ivanova K, Kuijper E et al: Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis* 2014, 14(12):1208-1219.
 27. de Jong E, de Jong AS, Bartels CJ, van der Rijt-van den Biggelaar C, Melchers WJ, Sturm PD: Clinical and laboratory evaluation of a real-time PCR for *Clostridium difficile* toxin A and B genes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012, 31(9):2219-2225.
 28. Pancholi P, Kelly C, Raczkowski M, Balada-Llasat JM: Detection of toxigenic *Clostridium difficile*: comparison of the cell culture neutralization, Xpert *C. difficile*, Xpert *C. difficile*/Epi, and Illumigene *C. difficile* assays. *J Clin Microbiol* 2012, 50(4):1331-1335.
 29. Bassetti M, Villa G, Pecori D, Arzese A, Wilcox M: Epidemiology, diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012, 10(12):1405-1423.
 30. Planche T, Wilcox M: Reference assays for *Clostridium difficile* infection: one or two gold standards? *J Clin Pathol* 2011, 64(1):1-5.
 31. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2016, 22 Suppl 4:S63-81.
 32. Luo RF, Banaei N: Is repeat PCR needed for diagnosis of *Clostridium difficile* infection? *J Clin Microbiol* 2010, 48(10):3738-3741.
 33. Knight DR, Elliott B, Chang BJ, Perkins TT, Riley TV: Diversity and Evolution in the Genome of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Rev* 2015, 28(3):721-741.
 34. Arvand M, Hauri AM, Zaiss NH, Witte W, Bettge-Weller G: *Clostridium difficile* ribotypes 001, 017, and 027 are associated with lethal *C. difficile* infection in Hesse, Germany. *Euro Surveill* 2009, 14(45).
 35. Goorhuis A, Bakker D, Corver J, Debat SB, Harmanus C, Notermans DW, Bergwerff AA, Dekker FW, Kuijper EJ: Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin Infect Dis* 2008, 47(9):1162-1170.
 36. Nyc O, Pituch H, Matejkova J, Obuch-Woszczatynski P, Kuijper EJ: *Clostridium difficile* PCR ribotype 176 in the Czech Republic and Poland. *Lancet* 2011, 377(9775):1407.
 37. Baldan R, Trovato A, Bianchini V, Biancardi A, Cichero P, Mazzotti M, Nizzero P, Moro M, Ossi C, Scarpellini P et al: *Clostridium difficile* PCR ribotype 018, a successful epidemic genotype. *J Clin Microbiol* 2015, 53(8):2575-2580.
 38. Natarajan M, Walk ST, Young VB, Aronoff DM: A clinical and epidemiological review of non-toxicigenic *Clostridium difficile*. *Anaerobe* 2013, 22:1-5.
 39. Tenover FC, Tickler IA, Persing DH: Antimicrobial-resistant strains of *Clostridium difficile* from North America. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56(6):2929-2932.
 40. *Clostridium difficile* - RKI-Ratgeber für Ärzte https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html#doc2393684bodyText26. zuletzt aufgerufen am 15.11.2016.
 41. Hagel S, Epple HJ, Feurle GE, Kern WV, Lynen Jansen P, Malfertheiner P, Marth T, Meyer E, Mielke M, Moos V et al: [S2k-guideline gastrointestinal infectious diseases and Whipple's disease]. *Z Gastroenterol* 2015, 53(5):418-459.
 42. Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L, Riley TV, Paterson DL, Foster NF, Huber CA, Clements AC: Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: epidemiology and clinical implications. *BMC Infect Dis* 2015, 15:516.
 43. Lübbert C, John E, von Müller L: *Clostridium difficile* infection: guideline-based diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014, 111(43):723-731.
 44. Lübbert C, John E, von Müller L: In reply. *Dtsch Arztebl Int* 2015, 112(19):346.
 45. Schneider T, Eckmanns T, Ignatius R, Weist K, Liesenfeld O: *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö - Ein zunehmendes klinisches Problem durch neue hochvirulente Erreger. *Dtsch Arztebl* 2007, 104:22.
 46. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT, European Society of Clinical M, Infectious D: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009, 15(12):1067-1079.
 47. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM: Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002, 97(7):1769-1775.
 48. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS: Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013, 108(4):478-498; quiz 499.
 49. Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC: Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 1985, 80(11):867-868.
 50. Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN: Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007, 44(6):846-848.
 51. Crow JR, Davis SL, Chaykosky DM, Smith TT, Smith JM: Probiotics and fecal microbiota transplant for primary and secondary prevention of *Clostridium difficile* infection. *Pharmacotherapy* 2015, 35(11):1016-1025.
 52. Kamdeu Fansi AA, Guertin JR, LeLorier J: Savings from the use of a probiotic formula in the prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea. *J Med Econ* 2012, 15(1):53-60.

53. Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE: Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol* 2010, 105(7):1636-1641.
54. Sampalis J, Psaradellis E, Rampakakis E: Efficacy of BIO K+ CL1285 in the reduction of antibiotic-associated diarrhea - a placebo controlled double-blind randomized, multi-center study. *Arch Med Sci* 2010, 6(1):56-64.
55. Goldstein EJ, Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, Trick W, Dresser L, Millette M, Mazloum H, Low DE: Pathway to prevention of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2015, 60 Suppl 2:S148-158.
56. Lewis S, Burmeister S, Brazier J: Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005, 3(5):442-448.
57. Thygesen JB, Glerup H, Tarp B: *Saccharomyces boulardii* fungemia caused by treatment with a probioticum. *BMJ Case Rep* 2012, 2012.
58. Koo HL, Koo DC, Musher DM, DuPont HL: Antimotility agents for the treatment of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Clin Infect Dis* 2009, 48(5):598-605.
59. Brown JW: Toxic megacolon associated with loperamide therapy. *JAMA* 1979, 241(5):501-502.
60. Church JM, Fazio VW: A role for colonic stasis in the pathogenesis of disease related to *Clostridium difficile*. *Dis Colon Rectum* 1986, 29(12):804-809.
61. Alang N, Kelly CR: Weight gain after fecal microbiota transplantation. *Open Forum Infect Dis* 2015, 2(1):ofv004.
62. Baxter M, Ahmad T, Colville A, Sheridan R: Fatal aspiration pneumonia as a complication of fecal microbiota transplant. *Clin Infect Dis* 2015, 61(1):136-137.
63. Stollman N, Smith M, Giovanelli A, Mendolia G, Burns L, Didyk E, Burgess J, Noh A, Edelstein C, Alm E et al: Frozen encapsulated stool in recurrent *Clostridium difficile*: exploring the role of pills in the treatment hierarchy of fecal microbiota transplant nonresponders. *Am J Gastroenterol* 2015, 110(4):600-601.
64. Hagel S, Stallmach A, Vehreschild M: Fecal microbiota transplant in patients with recurrent *Clostridium Difficile* infection. *Dtsch Arztebl Int* 2016, 113(35-36):583-589.
65. Rohlke F, Stollman N: Fecal microbiota transplantation in relapsing *Clostridium difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2012, 5(6):403-420.
66. Freeman J, Vernon J, Morris K, Nicholson S, Todhunter S, Longshaw C, Wilcox MH, Pan-European Longitudinal Surveillance of Antibiotic Resistance among Prevalent *Clostridium difficile* Ribotypes' Study G: Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. *Clin Microbiol Infect* 2015, 21(3):248 e249-248 e216.
67. Pelaez T, Cercenado E, Alcalá L, Marin M, Martín-López A, Martínez-Alarcón J, Catalan P, Sánchez-Somolinos M, Bouza E: Metronidazole resistance in *Clostridium difficile* is heterogeneous. *J Clin Microbiol* 2008, 46(9):3028-3032.
68. Fujitani S, George WL, Morgan MA, Nichols S, Murthy AR: Implications for vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization associated with *Clostridium difficile* infections. *Am J Infect Control* 2011, 39(3):188-193.
69. Baines SD, Wilcox MH: Antimicrobial resistance and reduced susceptibility in *Clostridium difficile*: potential consequences for induction, treatment, and recurrence of *C. difficile* infection. *Antibiotics (Basel)* 2015, 4(3):267-298.
70. Gerding DN, Hecht DW, Louie T, Nord CE, Talbot GH, Cornely OA, Buitrago M, Best E, Sambol S, Osmolski JR et al: Susceptibility of *Clostridium difficile* isolates from a Phase 2 clinical trial of cadazolid and vancomycin in *C. difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2016, 71(1):213-219.
71. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, Nichol G, Thomas WD, Jr., Leney M, Sloan S et al: Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010, 362(3):197-205.
72. Yang Z, Ramsey J, Hamza T, Zhang Y, Li S, Yfantis HG, Lee D, Hernandez LD, Seghezzi W, Furneisen JM et al: Mechanisms of protection against *Clostridium difficile* infection by the monoclonal antitoxin antibodies actoxumab and bezlotoxumab. *Infect Immun* 2015, 83(2):822-831.
73. Mizrahi A, Collignon A, Pechine S: Passive and active immunization strategies against *Clostridium difficile* infections: state of the art. *Anaerobe* 2014, 30:210-219.
74. Zilberberg MD, Shorr AF: Preventing *clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2013, 29(1):11-18.
75. al Saif N, Brazier JS: The distribution of *Clostridium difficile* in the environment of South Wales. *J Med Microbiol* 1996, 45(2):133-137.
76. Kim KH, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J, Jr., Waters D: Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis* 1981, 143(1):42-50.
77. KRINKO: Infektionsprävention im Rahmen der Pflege und Behandlung von Patienten mit übertragbaren Krankheiten. *Bundesgesundheitsbl* 2015 2015, 58:1151-1170.
78. Burns DA, Heap JT, Minton NP: *Clostridium difficile* spore germination: an update. *Res Microbiol* 2010, 161(9):730-734.
79. Loo VG: Environmental interventions to control *Clostridium difficile*. *Infect Dis Clin North Am* 2015, 29(1):83-91.
80. Alfa MJ, Olson N, Buelow-Smith L, Murray BL: Alkaline detergent combined with a routine ward bedpan washer disinfectant cycle eradicates *Clostridium difficile* spores from the surface of plastic bedpans. *Am J Infect Control* 2013, 41(4):381-383.
81. Muscarella LF: Evaluation of the risk of transmission of bacterial biofilms and *Clostridium difficile* during gastrointestinal endoscopy. *Gastroenterol Nurs* 2010, 33(1):28-35.
82. Marsh JW, O'Leary MM, Shutt KA, Pasculle AW, Johnson S, Gerding DN, Muto CA, Harrison LH: Multilocus variable-number tandem-repeat analysis for investigation of *Clostridium difficile* transmission in Hospitals. *J Clin Microbiol* 2006, 44(7):2558-2566.

Korrespondenzadresse

Dr. Fabian Berger
 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
 Universitätsklinikum des Saarlandes
 Konsiliarlabor für *Clostridium difficile*
 Kirrberger Str., Gebäude 43
 66421 Homburg/Saar
 E-Mail: fabian.berger@uks.eu