

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Clostridium-difficile-Infektion

Leitliniengerechte Diagnostik- und Behandlungsoptionen

Christoph Lübbert, Endres John, Lutz von Müller

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Clostridium difficile (*C. difficile*) ist der häufigste Erreger nosokomialer und Antibiotika-assoziiierter Durchfallerkrankungen. Optimierte Diagnostik-, Therapie- und Hygienealgorithmen können dazu beitragen, die Inzidenz, Morbidität und Mortalität der *C.-difficile*-Infektion (CDI) zu senken.

**Methoden:** Es wurde eine selektive Literaturrecherche in PubMed von Diagnostik- und Therapieempfehlungen (bis März 2014) mit besonderem Blick auf die aktuelle Epidemiologie in Deutschland durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die Inzidenz der CDI beträgt in Deutschland 5 bis 20 Fälle pro 100 000 Einwohner. In den vergangenen Jahren wurde eine stetige Zunahme schwerer, meldepflichtiger CDI beobachtet, gleichzeitig hat sich der hochvirulente Epidemiestamm Ribotyp 027 nahezu flächendeckend in Deutschland ausgebreitet. Wichtig für das Therapie- und Hygienemanagement ist die frühzeitige Diagnosestellung mit einem sensitivem Suchtest und anschließendem Bestätigungstest für die toxische Infektion. Spezielle Desinfektionsmaßnahmen sind aufgrund der Sporenbildung erforderlich. Die CDI-Behandlung erfolgt evidenzbasiert und abhängig von der Schwere der Infektion oral mit Metronidazol beziehungsweise Vancomycin oder Fidaxomicin. Fulminante Verläufe und Rezidive erfordern spezifisch angepasste Therapiemodalitäten. Die Therapie mit fäkalen Bakterien („Stuhltransplantation“) wird nach mehrfachem Versagen der medikamentösen Rezidivbehandlung in gastroenterologischen Zentren, die mit dieser Behandlung Erfahrung haben, eingesetzt. Bei kritisch kranken Patienten verlaufen die Therapiemaßnahmen interdisziplinär und umfassen frühzeitig chirurgische Interventionen in Kombination mit medikamentöser Behandlung. Basierend auf aktuellen Leitlinien und Empfehlungen wurde ein Behandlungsalgorithmus entwickelt, der eine risikoadaptierte, individualisierte Therapie ermöglicht.

**Schlussfolgerung:** Die wachsende klinische und epidemiologische Bedeutung von CDI zwingt zu einer konsequenten Umsetzung multimodaler Diagnostik-, Therapie- und Hygienestandards. In den kommenden Jahren werden zusätzlich Anti-Toxin-Antikörper, Toxoid-Impfstoffe und fokussierte Bakterientherapien als neue Behandlungsoptionen der CDI entwickelt.

### ► Zitierweise

Lübbert C, John E, von Müller L: Clostridium difficile infection—guideline-based diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 723–31. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0723

**C**lostridium difficile ist der häufigste Erreger nosokomialer und Antibiotika-assoziiierter Durchfallerkrankungen (1–3). Darüber hinaus ist *C. difficile* auch bei Patienten ohne Risikofaktoren verantwortlich für Durchfallerkrankungen (ambulant erworbene Clostridium-difficile-Infektion [CDI]) (4, 5). Die Häufigkeit von CDI und die damit erhöhte Morbidität, die mit einer verlängerten stationären Behandlungsdauer und einem erheblichen Mehraufwand des Hygienemanagements verbunden ist, führen zu einer deutlichen Steigerung der Behandlungskosten im Krankenhaus (circa 7 200 € pro Behandlungsfall) (6, 7). In dieser Arbeit sollen aktuelle Diagnostik- und Therapieleitlinien zusammengefasst und im Hinblick auf die derzeitige epidemiologische Situation (endemische Verbreitung hypervirulenter Stämme und Zunahme besonders schwerer CDI) in Deutschland kommentiert werden (1, 8–10). Dies soll dabei helfen, ein optimiertes Diagnostik-, Therapie- und Hygienemanagement flächendeckend umzusetzen und die Krankheitslast nachhaltig zu senken.

## Erreger und Ätiopathogenese

*C. difficile* wurde als grampositives, sporenbildendes, anaerobes Stäbchenbakterium bereits 1935 in der Darmflora gesunder Neugeborener beschrieben (11). Der Zusammenhang einer Toxin-produzierenden CDI mit einer pseudomembranösen Antibiotika-assoziierten Kolitis wurde 1977 erstmals beschrieben und tierexperimentell bestätigt (12). Nur toxische Stämme mit Pathogenitätslokus (PaLoc) sind krankheitsrelevant (Toxin A = Enterotoxin, Toxin B = Zytotoxin), nichttoxische Stämme sind apathogen. Sogenannte hypervirulente Stämme wie zum Beispiel Ribotyp 027 tragen charakteristische Mutationen im Toxinrepressorgen *tdcC* (13), die bei der molekularen Diagnostik genutzt werden können (14). Sie exprimieren zusätzlich das binäre Toxin, das humane Zellen durch Hemmung der Aktinpolymerisation schädigt (14, 15).

Die Infektion mit *C. difficile* erfolgt fäkal-oral durch Aufnahme umweltresistenter Sporen. Während der Magen-Darm-Passage stimulieren unter anderem Gallensäuren das Auskeimen vegetativer Wachstumsformen, die abhängig vom Milieu der umgebenden Mikroflora („microbiota“) Toxine produzieren (16). Wichtigste Risikofaktoren für die CDI sind eine gestörte intestinale Flora nach antibiotischer Therapie und das Ausbleiben einer Antikörperantwort gegen die Toxine, insbesondere bei älteren Menschen (Immunseneszenz) (4, 17).

Fachbereich Infektions- und Tropenmedizin, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Universitätsklinikum Leipzig; Dr. med. Lübbert, DTM&H

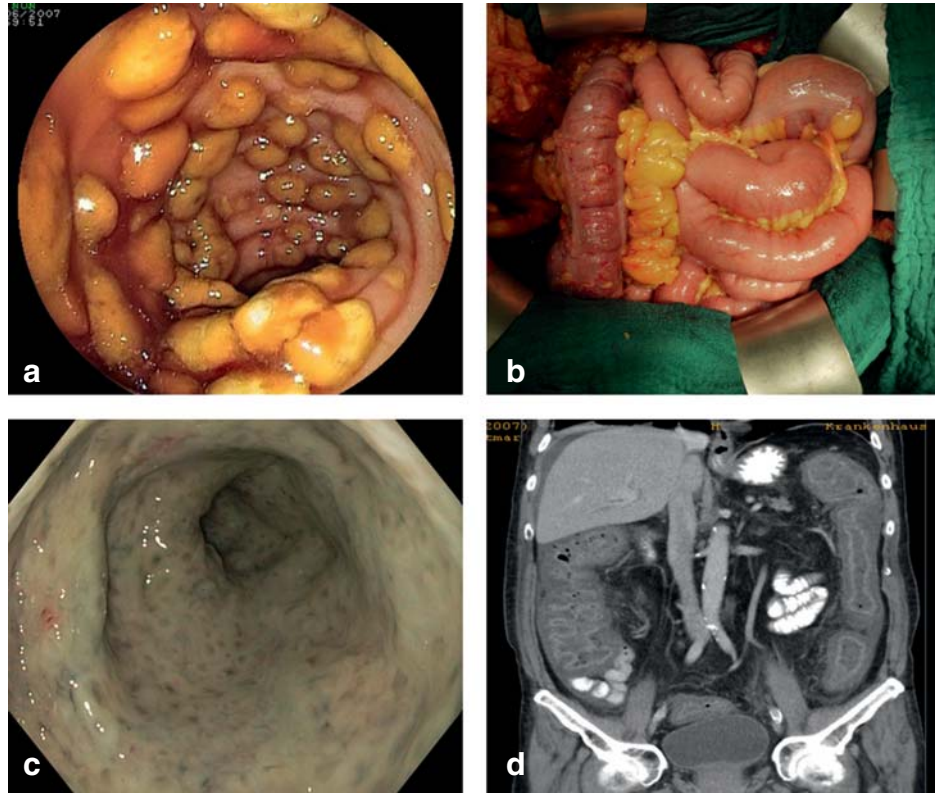
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Halle (Saale); Dr. med. John

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum des Saarlandes, Konsiliarlabor Clostridium difficile; Prof. Dr. med. von Müller

**Abbildung:** Endoskopisches, chirurgisches und radiologisches Bild der schweren Clostridium-difficile-Infektion (CDI).

- a) Typisches endoskopisches Bild einer pseudomembranösen Kolitis;
- b) Intraoperativer Situs eines 70-jährigen Patienten mit akutem Abdomen aufgrund einer fulminanten CDI mit Befall des Colon transversum. Die Operation konnte als Lavage ohne Kolonresektion durchgeführt werden. Zusammen mit der parallel durchgeführten konservativen Therapie kam es zur vollständigen Abheilung;
- c) Schwere C.-difficile-assoziierte Pankolitis bei einem 71-jährigen Dialyse-Patienten. Einzelne Pseudomembranen sind bei diesem ausgeprägten Befund nicht mehr abgrenzbar (Bildquelle: Dr. Christoph Lübbert, Leipzig)
- d) Das CT desselben Patienten (koronare Rekonstruktion) zeigt eine ausgeprägte Wandverdickung des gesamten Kolonrahmens.

(Abbildung a, b, d aus [32]; Weis S, et al.: Clostridium-difficile-Infektionen (CDI) im Wandel der Zeit – ein Thema nur für den Internisten? Zentralbl Chir 2014; 139: 460–8; Abdruck mit freundlicher Genehmigung vom Thieme-Verlag, Stuttgart.)



**Epidemiologie**

Weltweit nimmt die Häufigkeit von CDI zu (2). Daten aus Sachsen, dem einzigen Bundesland mit genereller Meldepflicht, zeigen eine Inzidenz von 5 bis 20 Fällen pro 100 000 Einwohner (17). Dahingegen liegt die Inzidenz in manchen Regionen Nordamerikas bei bis zu 100 pro 100 000 Einwohnern (18). Auffällig ist, dass in Deutschland die Anzahl besonders schwerer, intensivpflichtiger CDI mit toxischem Megakolon, Ileus und Perforation zunimmt (meldepflichtig nach § 6 Abs. 1 Nr. 5a des IfSG) (19–21). Gleichzeitig hat sich der hochvirulente Epidemiestamm Ribotyp 027 in vielen Regionen Deutschlands durchgesetzt (21). Diese aktuelle Entwicklung ist beunruhigend, auch wenn der Ribotyp 027 nicht der einzige Stamm ist, von dem die Gefahr schwerer Infektionen ausgeht. In vielen Bundesländern wird der Ribotyp 027 bereits häufiger nachgewiesen als der Endemiestamm Ribotyp 001 (20). Auch in Alten- und Pflegeheimen spielt der Ribotyp 027 eine besondere Rolle (22).

**Risikofaktoren**

Das Hauptrisiko für CDI besteht in den folgenden vier Wochen nach Antibiotikatherapie (40–60 % der Fälle) (23–26). Dabei können Antibiotika mit hoher („4C“: Clindamycin, Chinolone, Cephalosporine, Amoxicillin-Clavulansäure) und geringerer (zum Beispiel Tetracycline) kolitogener Potenz unterschieden werden. Weitere Risikofaktoren sind ein

hohes Lebensalter (> 65 Jahre), Komorbiditäten, Hospitalisierung innerhalb der letzten drei Monate (18, 26) und eine Unterbringung in Alters- und Pflegeheimen (27). Auch die Therapie mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) spielt eine begünstigende Rolle (28, 29), wohingegen der enteralen Ernährung keine signifikante Bedeutung zukommt (18, 30). Zu den möglichen Risikogruppen zählen Patienten mit Immunsuppression beziehungsweise Immundefekten und Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (29, 31–33).

**Klinische Symptomatik**

Von der asymptomatischen Kolonisation muss die symptomatische CDI abgegrenzt werden. Symptome reichen von einfacher Irritation der Mukosa, wässrig-breiiger Diarrhö mit süßlich-fauligem Geruch (18) bis hin zum Vollbild einer pseudomembranösen Kolitis mit typischem endoskopischem Bild, bevorzugt im Bereich von Sigma und Rektum (Abbildung). Seltener ist ein isolierter Befall des rechten Hemikolons (32). Die Stuhlfrequenz kann bei mehr als zehnmal pro Tag liegen, so dass gerade bei älteren Patienten schnell Zeichen einer therapiebedürftigen Exsikkose auftreten. Bei prolongierter Symptomatik kann eine Hypalbuminämie und ein enterales Eiweißverlustsyndrom auftreten (34). Subfebrile Temperaturen sind häufig (26). Bei der körperlichen Untersuchung imponiert das Kolon vor allem im linken Unterbauch distendiert. Meist besteht nur gerin-

**TABELLE 1**

**Diagnostische mikrobiologische Untersuchungen auf Clostridium difficile und ihre Wertigkeit**

| Untersuchungsmethode  | Indikation   |
|---|--|
| Glutamat-Dehydrogenase (GDH) EIA (TAT < 2 Stunden)  | Initialer Suchtest mit hoher Sensitivität und hohem negativen prädiktiven Wert; GDH-positive Proben benötigen obligat einen Bestätigungstest für die toxische Infektion.   |
| Toxin-A- und -B-EIA (TAT < 2 Stunden)   | Bestätigungstest für die toxische Infektion bei GDH-positiven Proben (2-Schritt-Algorithmus); Gute Korrelation mit schweren Infektionen bei nur eingeschränkter Sensitivität; Bei negativem Toxin-Nachweis wird eine NAAT empfohlen (3-Schritt-Algorithmus).   |
| Zellkultur Zytotoxizitätstest, „cytotoxin neutralisation assay“ (CTNA) (TAT < 24 Stunden) | Referenztest für den Nachweis von Toxinen im Stuhl; Für die Routinediagnostik wird der CTNA aber aufgrund der längeren TAT und der geringen Standardisier- und Automatisierbarkeit kaum eingesetzt.  |
| NAAT der Toxin-Gene (TAT < 4 Stunden)   | Bestätigungstest für die toxische Infektion. Als Suchtest wird NAAT (z. B. PCR) nicht empfohlen, da auch vermehrt asymptomatische C.-difficile-Träger detektiert werden, die nicht behandelt und isoliert werden müssen.   |
| anaerobe toxische Kultur (TAT > 3 Tage)   | Diagnostischer Goldstandard als Bestätigungstest für die toxische Infektion; Eingeschränkte Bedeutung für die Frühdiagnostik der CDI aufgrund der langen TAT; Die Kultur ist Voraussetzung für die Ribotypisierung und die Antibiotika-Resistenztestung bei kritisch kranken Patienten und bei Ausbrüchen. |

TAT, „turn-around-time“ (Befundlaufzeit); EIA, Enzym-Immunoassay; NAAT, Nukleinsäure-Amplifikationstest (z. B. Polymerasekettenreaktion [PCR])

ger lokaler Druckschmerz (18, 32). Zu den prognostisch ungünstigen Zeichen einer komplizierten CDI mit Ileus, toxischem Megakolon, Perforation oder Sepsis (< 5 % der Fälle) zählen das Verschwinden der Kolonperistaltik, ein plötzlich auftretender Stuhlverhalt, extreme Leukozytosen und hohes Fieber (18, 26, 32). Dies erfordert eine erweiterte Diagnostik wie zum Beispiel Computertomographie des Abdomens mit Kontrastmittel, wobei ein erfahrener Viszeralchirurg konsultiert werden sollte (32).

Die CDI-bedingte Sterblichkeit ist abhängig von der Schwere der Symptomatik, Grunderkrankungen sowie dem Alter und liegt zwischen 3 und 14 % (18, 26). Rezidive treten bei circa 20 % der Fälle nach Absetzen der initialen Therapie auf, typischerweise innerhalb der ersten zwei bis sechs Wochen bei Patienten mit Risikofaktoren (29, 35–37).

**Diagnostik**

Die internationalen Leitlinien zur Diagnostik (1, 8–10) sind eine Grundlage für den evidenzbasierten, schnellen Nachweis einer toxischen CDI aus Stuhlproben (38–40). Es werden mehrstufige Diagnostikalgorithmus empfohlen (14), die einen sensitiven Suchtest mit einem Bestätigungstest für die toxische Infektion kombinieren (Tabelle 1). Ausschließlich symptomatische Patienten sollten untersucht werden. Wiederholte Stuhluntersuchungen sind in der Regel nicht erforderlich. Antigen-Schnelltests und Genomnachweise mit Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAAT) haben aufgrund kurzer Befundlaufzeit („turn-around-time“ [TAT]: 15 min bis 3 h) für die Routinediagnostik eine besondere Bedeutung. Die toxische Kultur, das heißt die anaerobe Kultur auf Spezialmedien in Kombination mit dem Toxin-Nachweis im Kulturüberstand, ist der diagnostische Goldstandard und die Voraussetzung für weitere Spezial-

untersuchungen wie Antibiotikaresistenztestung und Ribotypisierung. Für die Akutdiagnostik ist die Kultur aufgrund der prolongierten Befundlaufzeit wenig geeignet (TAT > 72 Stunden).

Der makroskopische Befund einer pseudomembranösen Kolitis ist in vielen Fällen so charakteristisch, dass die Diagnose der CDI, mit eingeschränkter Sensitivität, auch mittels Endoskopie (Koloskopie) gestellt werden kann (e1, e2) (Abbildung).

**Hygienemanagement**

Durch konventionelle alkoholische Desinfektionsmittel lassen sich C.-difficile-Sporen nicht inaktivieren (e2, e3). Bei CDI müssen daher Isolierungsmaßnahmen (Einzelzimmer/Kohortenisolierung mit eigener Nasszelle), Kittel-Handschuhpflege und sporozide Desinfektionsmaßnahmen (VAH-Liste, Verbund für Angewandte Hygiene e.V., www.vah-online.de) eingesetzt werden (32, e2, e3). Bei Ausbrüchen und nach Kontamination der Hände wird das Waschen mit Seife empfohlen (mechanische Entfernung der Sporen). Ergänzend zu den spezifischen Hygienemaßnahmen trägt ein restriktiver Einsatz von Antibiotika („Antibiotic Stewardship“) substanziell zu einer Verringerung von CDI bei (24).

**Konservative Therapie**

Der Nachweis einer toxischen CDI erfordert eine zü-ge, risikoadaptierte Therapie (Tabelle 2), die in der Regel innerhalb von 48 bis 72 Stunden zu einer klinischen Besserung führt (1). Wenn möglich sollte die Antibiotikatherapie, die zur toxischen CDI geführt hat, abgesetzt oder auf eine weniger kolitogene Substanz wie zum Beispiel Tetracycline beziehungsweise Tigecyclin umgesetzt werden. Die fortgesetzte systemische Antibiotikatherapie begünstigt Rückfälle (10). Selbstverständlich sollte darüber hinaus eine

**TABELLE 2**

**Therapieempfehlung für Clostridium-difficile-Infektion in Abhängigkeit vom klinischen Bild (nach [1, 8–10])**

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

ausreichende Rehydratationstherapie erfolgen. Motilitätshemmer sollten vermieden und die Therapie mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) möglichst abgesetzt werden (28, 29).

Empfohlen wird evidenzbasiert die orale Therapie mit Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin (e4–e7). Nur Metronidazol kann aufgrund seiner Pharmakokinetik in Ausnahmefällen auch intravenös appliziert werden. Es liegen nur geringe Erfahrungswerte für andere peroral applizierte Antibiotika wie zum Beispiel Bacitracin, Nitazoxanid, Fusidinsäure, Rifaximin und Teicoplanin (Zulassung seit 2013) vor (e8). Toxin-bindende Substanzen wie zum Beispiel Tolevamer waren in der klinischen Prüfung gegenüber der Standardtherapie unterlegen (e9).

Wenige Erfahrungen wurden zur Immuntherapie mit intravenös zu verabreichenden Immunglobulinpräparaten (IVIG) gesammelt (e10). Gute tierexperimentelle Daten existieren aber zur aktiven und passiven Impfung (e10, e11). So befinden sich auch die aktuellen Impfstudien in Phase III der klinischen Prüfung. Ein innovativer Therapieansatz besteht darin, durch die Applikation vitaler Bakterien („Bakterientherapie“) eine protektive Darmflora zu rekonstituieren. Dabei wird der Einsatz von klassischen Probiotika aufgrund der eingeschränkten Qualität der meisten Studien weiterhin kontrovers diskutiert. Ei-

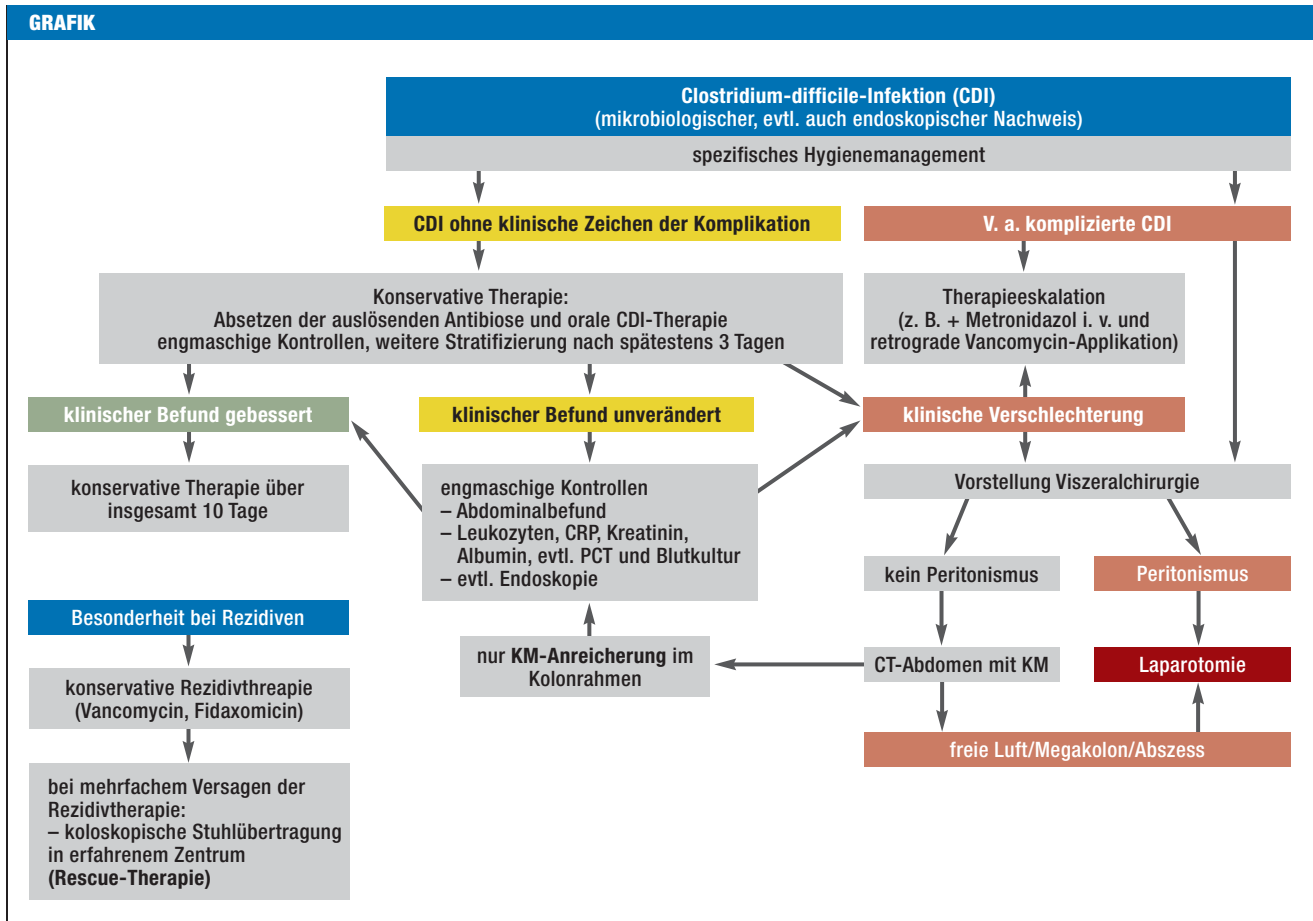
ne allgemeine Empfehlung ist deshalb nicht möglich. In zahlreichen Beobachtungsstudien und einer randomisiert-kontrollierten Studie ist hingegen die Wirksamkeit von komplexen Bakterientherapien als „Mikrobiomtransfer“ belegt (e12–e37).

**Risikoadaptierte Therapiestratifizierung**

In den internationalen Therapieleitlinien (1, 8–10) wird unterschieden zwischen einfachen, schweren und komplizierten Infektionen sowie Rezidiven (*Tabelle 2, Grafik*). Als Kriterien für die schwere Infektion werden Leukozytose (> 15 000/μL), Hypalbuminämie (< 30 g/L) und Kreatinin-Erhöhung (> 1,5 mg/dL, alternativ > 1,5-facher Kreatinin-Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert) aufgeführt. Falls zusätzliche Risikofaktoren wie ein Alter > 65 Jahre, Immunsuppression, Komorbidität durch schwere Grunderkrankungen, Dialyse und frühere CDI vorliegen, kann in Analogie zur schweren CDI behandelt werden. Therapiemodifikationen für die Initialtherapie bestimmter hochvirulenter Genotypen sind nicht sinnvoll (9).

Metronidazol per os ist Mittel der Wahl bei einfacher CDI, sollte jedoch bei schwerer CDI aufgrund geringeren Therapieansprechens (73 % versus 81 %) nicht eingesetzt werden (e38, e39).

Für die Initialtherapie einer schweren CDI kommen Vancomycin per os als Mittel der Wahl oder al-



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

ternativ Fidaxomicin per os zum Einsatz (e39–e44). In den gepoolten Daten der Vergleichsstudien war das Therapieansprechen vergleichbar (88 % versus 86 %) (e43, e44). Die geringeren Rezidivraten unter Fidaxomicin sollten insbesondere bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren in die therapeutischen Überlegungen mit einbezogen werden (e43, e44). Bislang fehlen Studien für Patientengruppen, die von einer Fidaxomicin-Therapie besonders profitieren (e45). Die Diskussion der Initialtherapie ist stark geprägt von Kostenüberlegungen. Auch wenn die Gabe von Fidaxomicin Rezidive und damit Folgekosten durch Rezidivtherapien reduziert, so würde eine reguläre Verschreibung zur Steigerung der Gesamtbehandlungskosten führen (e46, e47). Dies gilt aufgrund der eingeschränkten Rezidivprävention von Ribotyp-027-Infektionen in besonderem Maße für Ribotyp-027-Endemiegebiete (e46, e47).

Komplizierte CDI sind lebensbedrohliche Krankheitsbilder und erfordern eine interdisziplinäre, intensivmedizinisch-chirurgische Betreuung (Grafik). Eine besondere Herausforderung sind Patienten, bei denen die Magen-Darm-Passage und damit der wichtigste Weg zur Applikation der relevanten Medika-

mente gestört ist (toxisches Megakolon, Ileus). Bei diesen Patienten soll Metronidazol intravenös eingesetzt werden, ergänzend auch Tigecyclin intravenös, dessen therapeutischer Nutzen bislang jedoch nur in Fallserien untersucht wurde (e48, e49). Soweit möglich sollte versucht werden, die orale Vancomycin-Behandlung zum Beispiel via nasogastrale Sonde auch bei beeinträchtigter Darmpassage parallel weiterzuführen. Alternativ kann die retrograde Applikation gewählt werden (Koloskopie, Retentionseinläufe).

Das erste Rezidiv einer CDI sollte mit Vancomycin per os oder Fidaxomicin per os behandelt werden. Damit unterscheidet sich die Therapieempfehlung beim ersten Rezidiv kaum von der Initialtherapie bei schwerer CDI.

Multiple Rezidive treten bei Patienten mit besonderer Disposition für CDI meist innerhalb der ersten 14 Tage nach Absetzen der Therapie auf. Jeder neue Behandlungszyklus führt schnell zu einer klinischen Befundbesserung, jedoch gelingt es selten, mit konventionellen Therapiezyklen (10–14 Tage) den Behandlungserfolg dauerhaft zu sichern. Für Vancomycin wird deshalb nach konventioneller Induktions-

**TABELLE 3**

**Literaturübersicht zur Stuhltransplantation bei Clostridium-difficile-Infektionen. Zusammenfassung aller bislang publizierten Studien und größeren Fallserien (≥ 4 Patienten) (e12–e35) und kumulative Analyse.**

| Referenz, Jahr   | Land        | Patienten (n) | Therapieerfolge (n) | Ansprechrate (%)   | Applikation (Methode)  | Studiendesign                      |
|--|-------------|---------------|---------------------|--------------------|--|------------------------------------|
| Eiseman B et al., 1958 (e12)                             | USA         | 4             | 4                   | 100 %              | rektaler Einlauf   | Fallserie                          |
| Bowden TA et al., 1981 (e13)                             | USA         | 16            | 14                  | 88 %               | rektaler Einlauf (14 Patienten)<br>nasoduodenale Sonde (2 Patienten) | Fallserie                          |
| Tvede M, Rask-Madsen J, 1989 (e14)                       | Dänemark    | 6             | 5                   | 83 %               | rektaler Einlauf   | Fallserie                          |
| Paterson DL et al., 1994 (e15)                           | Australien  | 7             | 7                   | 100 %              | rektaler Einlauf   | Fallserie                          |
| Lund-Tønnesen S et al., 1998 (e16)                       | Norwegen    | 18            | 15                  | 83 %               | Koloskopie   | Fallserie                          |
| Gustafsson A et al., 1998 (e17)                          | Schweden    | 9             | 9                   | 100 %              | rektaler Einlauf   | Fallserie                          |
| Aas J et al., 2003 (e18)                                 | USA         | 18            | 15                  | 83 %               | nasoduodenale Sonde  | Fallserie                          |
| Nieuwdorp M et al., 2008 (e19)                           | Niederlande | 7             | 7                   | 100 %              | Koloskopie   | Fallserie                          |
| MacConnachie AA et al., 2009 (e20)                       | UK          | 15            | 11                  | 73 %               | nasogastrale Sonde   | Fallserie                          |
| Rubin TA et al., 2009 (e21)                              | USA         | 12            | 10                  | 83 %               | nasogastrale Sonde   | Fallserie                          |
| Rohlke F et al., 2010 (e22)                              | USA         | 19            | 19                  | 100 %              | Koloskopie   | Fallserie                          |
| Yoon SS, Brandt LJ., 2010 (e23)                          | USA         | 12            | 12                  | 100 %              | Koloskopie   | Fallserie                          |
| Garborg K et al., 2010 (e24)                             | Norwegen    | 40            | 33                  | 83 %               | Duodenoskopie (38 Patienten)<br>Koloskopie (2 Patienten)             | retrospektive Beobachtungsstudie   |
| Silverman MS et al., 2010 (e25)                          | Kanada      | 7             | 7                   | 100 %              | rektaler Einlauf   | Fallserie                          |
| Polak P et al., 2011 (e26)                               | Tschechien  | 15            | 12                  | 78 %               | Koloskopie   | prospektive Beobachtungsstudie     |
| Mellow MH, Kanatzar A, 2011 (e27)                        | USA         | 13            | 11                  | 85 %               | Koloskopie   | Fallserie                          |
| Kassam Z et al., 2012 (e28)                              | USA         | 27            | 25                  | 93 %               | rektaler Einlauf   | Fallserie                          |
| Brandt LJ et al., 2012 (e29)                             | USA         | 77            | 70                  | 91 %               | Koloskopie   | retrospektive Beobachtungsstudie   |
| Hamilton MJ et al., 2012 (e30)                           | USA         | 43            | 37                  | 86 %               | Koloskopie   | retrospektive Beobachtungsstudie   |
| Kelly CR et al., 2012 (e31)                              | USA         | 26            | 24                  | 92 %               | Koloskopie   | retrospektive Beobachtungsstudie   |
| Mattila E et al., 2012 (e32)                             | Finnland    | 70            | 66                  | 94 %               | Koloskopie   | retrospektive Beobachtungsstudie   |
| Jorup-Rönström C et al., 2012 (e33)                      | Schweden    | 32            | 22                  | 69 %               | rektaler Einlauf (27 Patienten)<br>Koloskopie (5 Patienten)          | retrospektive Beobachtungsstudie   |
| Maire F, 2012 (e34)                                      | Frankreich  | 34            | 34                  | 100 %              | Koloskopie   | prospektive Beobachtungsstudie     |
| van Nood et al., 2013 (e35)                              | Niederlande | 16            | 15                  | 94 %               | nasoduodenale Sonde  | randomisierte kontrollierte Studie |
| <b>Zusammenfassung</b>                                   |             |               |                     |                    |  |                                    |
| gepoolte Daten (gesamt)                                  |             | 543           | 484                 | 89 %               |  |                                    |
| antegrade Applikation (nasogastrale/nasoduodenale Sonde) |             | 101           | 83                  | 82 %               |  |                                    |
| retrograde Applikation                                   |             | 442           | 401                 | 91 % <sup>*1</sup> |  |                                    |
| koloskopisch   |             | 341           | 313                 | 92 % <sup>*2</sup> |  |                                    |
| rektaler Retentionseinlauf                               |             | 101           | 88                  | 87 %               |  |                                    |

<sup>\*1</sup> p = 0,013, <sup>\*2</sup> p = 0,005; die statistische Untersuchung der retrograden im Vergleich zur antegraden Applikation wurde mit zweiseitigem Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt.

therapie eine Erhaltungstherapie als intermittierende Pulstherapie oder mit einem Reduktionsschema empfohlen (Tabelle 2). Alternativ kann Fidaxomicin zur Rezidivbehandlung eingesetzt werden. Patienten, bei denen weder mit Vancomycin noch mit Fidaxomicin eine Rezidivfreiheit erreicht werden kann, sind Kandidaten für die „Stuhltransplantation“ (Synonym: „Mikrobiomtransfer“, „fäkale Bakterientherapie“).

### Stuhlübertragung (Mikrobiomtransfer)

Das Therapieprinzip der Stuhlübertragung wurde bereits während der Östlichen Jin-Dynastie in China im vierten Jahrhundert bei Durchfallerkrankungen erfolgreich angewandt (e50). Seit der Erstbeschreibung 1958 als Therapie für die pseudomembranöse Kolitis (e12) hat sich die Zahl der Original- und Übersichtsarbeiten vervielfacht (e13–e37). Besondere Aufmerksamkeit erfährt diese experimentelle Therapieform, nachdem eine randomisiert kontrollierte Studie bei Patienten mit multiplen Rezidiven frühzeitig beendet werden konnte, da bereits nach Einschluss von 43 Patienten die Stuhltransplantation der konventionellen Therapie signifikant überlegen war in Bezug auf Therapieansprechen und Rezidivfreiheit („sustained response“) (e35). Nur Patienten mit multiplen Rückfällen nach Anwendung etablierter Rezidivtherapieschemata sollte eine Stuhltransplantation angeboten werden. Im Rahmen der vorliegenden selektiven Literaturrecherche wurden 543 Fälle mit einer Therapieansprechrate von 89 % erfasst (Tabelle 3). In diesem gepoolten Vergleich der Stuhlübertragung (e12–e35) war das Therapieansprechen nach koloskopischer Übertragung höher als nach Applikation via nasogastraler beziehungsweise nasoduodenaler Sonde (92 % versus 82 %,  $p = 0,005$ ). Für die koloskopische Stuhlübertragung spricht neben der höheren Erfolgsrate die bessere Akzeptanz sowie die Vermeidung einer bakteriellen Kontamination des Dünndarms mit Fäkalkeimen. Über den oberen Gastrointestinaltrakt sollten nicht mehr als 200 mL appliziert werden (e36, e37, e51). Bei retrograder Applikation kann die Ansprechrate mit Suspensionsmengen von  $\geq 500$  mL verbessert werden (80 % versus 97 %) (e51). Innerhalb der ersten beiden Wochen nach Stuhlübertragung entwickelt sich eine hochdiverse protektive Spenderflora mit Prädominanz natürlicher Bacteroides-Spezies (e52).

In einem gastroenterologischen Zentrum, das Erfahrungen bezüglich der Spenderauswahl und Durchführung besitzt, kann die Stuhltransplantation bei strenger Indikationsstellung als individueller Heilversuch durchgeführt werden (eAbbildung). Dabei sollte ein protokollbasiertes Therapieschema verwendet werden. Bisher unbekannte Langzeitr Risiken müssen durch begleitende Langzeitbeobachtungen verfolgt und ausgeschlossen werden. Immerhin gibt es tierexperimentelle Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen verändertem intestinalen Mikrobiom und der Entwicklung von Autoimmun-

krankheiten sowie Fettleibigkeit zeigen (e53). Auch juristische Aspekte zu Haftungsfragen sind bislang nicht hinreichend geklärt. Trotz Empfehlungsgrad A in den Europäischen Leitlinien ist eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen derzeit noch problematisch.

Das gemeinsame Anliegen aller behandelnden Ärzte sollte die Durchführung nach einem standardisierten Protokoll sein, das den Patienteneinschluss in ein nationales „Stuhltransplantations-Register“ gewährleistet. Ein entsprechendes Online-Register befindet sich – mit Unterstützung durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS; [www.dgvs.de](http://www.dgvs.de)) – im Aufbau. Gemeinnützig arbeitende „Stuhlbanken“ wie OpenBiome ([www.openbiome.org](http://www.openbiome.org)) in Nordamerika zeigen, dass die Anwendung vereinfacht und standardisiert werden kann (e54, e55). Langfristiges Ziel ist die orale Applikation standardisierter Bakterienpräparate (e14, e54, e55), die in Zukunft die Stuhltransplantation ersetzen sollen. Entsprechende Präparate befinden sich bereits in Entwicklung (e54, e55).

### Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie ist nur bei komplizierter, fulminanter CDI notwendig (1–4 %) (e56–e62). Pathophysiologisches Korrelat der Operation ist neben der Entfernung des geschädigten Darmabschnittes die Reduktion der Erregerpopulation und damit der Toxinproduktion. Sie sollte erwogen werden, wenn eine CDI fulminant verläuft und trotz adäquater Antibiotikatherapie eine Peritonitis, toxisches Megakolon, eine Darmperforation oder eine systemische Inflammation mit Organversagen auftreten (8, 9). Bei diesen Schwerstkranken sowie bei den CDI-Patienten, die nach allgemeingültigen viszeralchirurgischen Kriterien operationspflichtig sind, wird die postoperative 30-Tage-Letalität mit 24–80 % angegeben. Es gibt Hinweise darauf, dass die Letalität nach einer späten Operation der Letalität ohne Operation ähnelt (e56–e71). Durch frühzeitiges Operieren kann jedoch die Letalität der komplizierten CDI gesenkt werden (e64, e66, e68, e72–e81). Das frühzeitige Erkennen einer komplizierten CDI, bevor das kritische Stadium erreicht wird, stellt besondere Anforderungen an die klinische Überwachung und weiterführende Diagnostik (32, e64, e65). In chirurgischen Fachbereichen wird bei fulminanter CDI die Notfalllaparotomie häufiger und schneller durchgeführt. Dies kann sich in einer 3,4-fach geringeren Letalität niederschlagen (e59, e66).

Um die fulminante operationspflichtige CDI klinisch zu definieren, können als Entscheidungshilfe Kriterien der systemischen Infektion und des komplizierten Verlaufs für einen Risiko-Score herangezogen werden (eTabelle 1). Dadurch wird ein praxistauglicher Anhaltspunkt für die klinische Einzelfallentscheidung geboten (e56). Der Nachweis eines toxischen Megakolons, freier Luft oder Abszessen in

der Kontrastmittel-Computertomographie des Abdomens stellen eindeutige OP-Indikationen dar. Demgegenüber bieten beschränkte Befunde bei singulären Segmenten oder einem Hemikolon mögliche Anhaltspunkte für eine kolonerhaltende Operation (e61, e65).

Die subtotale Kolektomie mit endständigem Ileostoma ist nach wie vor die Standardoperation bei fulminanter, therapierefraktärer CDI (e65, e68, e71, e72, e83). Da es sich um eine primär lumenseitige Kolonerkrankung handelt, finden sich intraoperativ selten äußerlich klar demarkierte Kolonareale, die einen sicheren Teilerhalt möglich erscheinen lassen.

Neben der kolonsparenden Anlage eines Diversionstomas (e61, e72, e87) ist die sogenannte „blowhole“ Kolo- beziehungsweise Ileostomie ein interessanter Ansatz. Diese kann laparoskopisch angelegt werden und ermöglicht eine intensive antegrade Vancomycin-Lavage des Kolons (e85). Die selektive Literaturrecherche von Fallserien und Beobachtungsstudien mit mehr als zwölf Patienten zur kolonerhaltenden Operation versus subtotaler Kolektomie (eTabelle 2) zeigt eine geringe Reduktion der postoperativen Letalität nach kolonerhaltender Operation (40,3 % versus 30 %;  $p = 0,078$ ) (e63–65, e67, e68, e84, e85, e88–e91). Insgesamt ist die Langzeitprognose auch nach erfolgreicher Operation mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von < 20 % schlecht. Eine Rückverlegung des Ileostomas scheint wohl nur bei 20 % der Patienten möglich zu sein (e69).

**KERNAUSSAGEN**

- Hypervirulente Epidemiestämme vom Ribotyp 027 haben sich nahezu flächendeckend in Deutschland verbreitet und die Häufigkeit schwerer, meldepflichtiger C.-difficile-Infektionen nimmt stetig zu.
- Stufendiagnostik und risikoadaptierte Therapiestratifizierung gemäß den 2014 aktualisierten europäischen Leitlinien erlauben ein schnelles, effektives und standardisiertes Vorgehen bei Patienten mit CDI. Diagnostisch empfohlen wird die Kombination eines sensitiven Suchtests gefolgt von einem Bestätigungstest für die toxische Infektion.
- Die konservative Therapie erfolgt primär durch Applikation von Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin per os. Spezielle Anforderungen ergeben sich für Patienten, bei denen keine orale Therapie möglich ist, bei Rezidiven und bei komplizierten fulminanten Verläufen.
- Patienten mit multiplen Rezidiven können durch „Stuhltransplantation“ in Zentren, die Erfahrungen in diesem Bereich besitzen, im Sinne eines individuellen Heilversuches sehr erfolgreich therapiert werden. Dabei sollte die koloskopische Stuhlübertragung gegenüber der gastrointestinalen Sondenapplikation bevorzugt werden.
- Die chirurgische Therapie ist nur bei Patienten mit sehr schwerer, fulminanter CDI notwendig. Standardeingriff ist die subtotale Kolektomie mit endständigem Ileostoma. Nur bei rechtzeitiger Indikationsstellung ist ein kolonerhaltendes operatives Verfahren möglich.

**Danksagung**

Die Autoren danken Dr. rer. nat. Thilo Busch (Universitätsklinikum Leipzig) für die Mithilfe bei der statistischen Auswertung zur Stuhltransplantation. Die Arbeit des Konsiliarlabors Clostridium difficile wird durch das Robert Koch-Institut unterstützt.

**Interessenkonflikt**

Dr. Lübbert bekam Kongressgebühren erstattet von den Firmen Novartis, MSD und Astellas. Reisekosten wurden für ihn übernommen von den Firmen Novartis und Astellas. Er erhielt Vortragshonorare von den Firmen Novartis, InfectoPharm, MSD und Astellas.

Prof. von Müller bekam Kongressgebühren und Reisekostenerstattung von den Firmen Novartis und Astellas. Für Vorträge wurde er honoriert von den Firmen Astellas, Pfizer, Novartis und Diasorin. Studienunterstützung (Drittmittel) wurde ihm zuteil von den Firmen Astellas, Diasorin, BD und Great Basin.

Dr. John erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Manuskriptdaten**

eingereicht: 21. 5. 2014, revidierte Fassung angenommen: 14. 8. 2014

**LITERATUR**

1. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al.: 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: 431–55.
2. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN: Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nature Rev Microbiol 2009; 7: 526–36.
3. Behnke M, Hansen S, Leistner R, et al.: Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. Dtsch Arztebl Int 2013; 110: 627–33.
4. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al.: Community-associated Clostridium difficile infection and antibiotics: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 1951–61.
5. Ott E, Saathoff S, Graf K, Schwab F, Chaberny IF: The prevalence of nosocomial and community acquired infections in a university hospital: an observational study. Dtsch Arztebl Int 2013; 110: 533–40.
6. Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, Schwab F, Zindler S, Gastmeier P: Costs of nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhoea. J Hosp Infect 2008; 70: 15–20.
7. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al.: Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. New Engl J Med 2014; 370: 1198–208.
8. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1053–66.
9. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, The Committee: 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.
10. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al.: Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol 2013; 108: 478–98; quiz 99.
11. Hall IC, O'Toole E: Intestinal flora in newborn infants with description of a new pathogenic anaerobe, Bacillus difficilis. Am J Dis Child 1935; 49: 390–402.
12. Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RL, Kasper DL: Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of Clostridium in hamsters. J Infect Dis 1977; 136: 701–5.
13. Joost I, Speck K, Herrmann M, von Müller L: Characterisation of Clostridium difficile isolates by slpA and tcdC gene sequencing. Int J Antimicrob Agents 2009; 33 Suppl 1: 13–8.

14. Stahlmann J, Schonberg M, Herrmann M, von Müller L: Detection of nosocomial *Clostridium difficile* infections with toxigenic strains despite negative toxin A/B testing on stool samples. *Clin Microbiol Infect* 2014; doi: 10.1111/1469-0691.12558 (Epub ahead of print).
15. Gerding DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K: Binary toxin CDT: Mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. *Gut Microbes* 2013; 5: 15–27.
16. Heeg D, Burns DA, Cartman ST, Minton NP: Spores of *Clostridium difficile* clinical isolates display a diverse germination response to bile salts. *PLoS One* 2012; 7: e32381.
17. Burckhardt F, Friedrich A, Beier D, Eckmanns T: *Clostridium difficile* surveillance trends, Saxony, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 691–2.
18. Grünewald T, Kist M, Mutters R, Ruf BR, Kern WV: *Clostridium difficile*-Infektion [*Clostridium difficile* infection]. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 699–703.
19. Weiss B: Schwer verlaufende *Clostridium difficile*-Infektionen: IFSG-Surveillance-daten von 2011 und 2012. *Epidemiologisches Bulletin* 2013; 5.
20. Mock M, Halfmann A, Herrmann M, von Müller L: Aktuelles zur Epidemiologie von *Clostridium difficile* – Bericht aus dem Konsiliarlabor *C. difficile*. *Epidemiologisches Bulletin* 2013; 26: 241–4.
21. Zaiss NH, Weile J, Ackermann G, Kuijper E, Witte W, Nuebel U: A case of *Clostridium difficile*-associated disease due to the highly virulent clone of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027, March 2007 in Germany. *Eurosurveillance* 2007; 12: E071115.1.
22. Arvand M, Vollandt D, Bettge-Weller G, Harmanus C, Kuijper E, *Clostridium difficile* study group H: Increased incidence of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Hessen, Germany, 2011 to 2013. *Eurosurveillance* 2014; 19. pii: 20732
23. Kelly CP, LaMont JT: *Clostridium difficile*—more difficult than ever. *New Engl J Med* 2008; 359: 1932–40.
24. Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P: Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2168–74.
25. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ: Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 742–8.
26. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al.: *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377: 63–73.
27. Garg S, Mirza YR, Girotra M, et al.: 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: 3407–12.
28. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S: Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005; 294: 2989–95.
29. Lübbert C, Johann C, Kekulé AS, et al.: Immunsuppressive Behandlung als Risikofaktor für das Auftreten einer *Clostridium difficile*-Infektion (CDI). *Z Gastroenterol* 2013; 51: 1251–8.
30. Bliss DZ, Johnson S, Savik K, et al.: Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1012–9.
31. Collini PJ, Bauer M, Kuijper E, Dockrell DH: *Clostridium difficile* infection in HIV-seropositive individuals and transplant recipients. *J Infect Dis* 2012; 64: 131–47.
32. Weis S, John E, Lippmann N, Mössner J, Lübbert C: *Clostridium difficile*-Infektionen (CDI) im Wandel der Zeit – ein Thema nur für den Internisten? *Zentralbl Chir* 2014; 139: 460–8.
33. 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: 2040–9.
34. Dansinger ML, Johnson S, Jansen PC, et al.: Protein-losing enteropathy is associated with *Clostridium difficile* diarrhea but not with asymptomatic colonization: a prospective, case-control study. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 932–7.
35. DuPont HL: The search for effective treatment of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 473–5.
36. Lo Vecchio A, Zacur GM: *Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 1–9.
37. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P; ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control: Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 Suppl 6: 2–18.
38. Lanzas C, Dubberke ER, Lu Z, Reske KA, Grohn YT: Epidemiological model for *Clostridium difficile* transmission in healthcare settings. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 553–61.
39. Planche TD, Davies KA, Coen PG, et al.: Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C difficile* infection. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 936–45.
40. Dubberke ER, Han Z, Bobo L, et al.: Impact of clinical symptoms on interpretation of diagnostic assays for *Clostridium difficile* infections. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2887–93.

**Anschrift für die Verfasser**

Prof. Dr. med. Lutz von Müller  
 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene  
 Konsiliarlabor *Clostridium difficile*  
 Universitätsklinikum des Saarlandes  
 Kirrbergerstraße Gebäude 43  
 66421 Homburg/Saar  
 lutz.mueller@uks.eu

**Zitierweise**

Lübbert C, John E, von Müller L: *Clostridium difficile* infection—guideline-based diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 723–31. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0723



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[www.aerzteblatt.de/lit4314](http://www.aerzteblatt.de/lit4314) oder über QR-Code

eTabellen und eAbbildungen:  
[www.aerzteblatt.de/14m0723](http://www.aerzteblatt.de/14m0723) oder über QR-Code

The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)



## ÜBERSICHTSARBEIT

# Clostridium-difficile-Infektion

Leitliniengerechte Diagnostik- und Behandlungsoptionen

Christoph Lübbert, Endres John, Lutz von Müller

## eLITERATUR

- e1. Berdichevski T, Keller N, Rahav G, et al.: The impact of pseudo-membrane formation on the outcome of Clostridium difficile-associated disease. *Infection* 2013; 41: 969–77.
- e2. Bartlett JG, Gerding DN: Clinical recognition and diagnosis of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: 12–8.
- e3. Boyce JM, Ligi C, Kohan C, Dumigan D, Havill NL: Lack of association between the increased incidence of Clostridium difficile-associated disease and the increasing use of alcohol-based hand rubs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 479–83.
- e4. Surawicz CM, Alexander J: Treatment of refractory and recurrent Clostridium difficile infection. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 330–9.
- e5. Goldstein EJ, Babakhani F, Citron DM: Antimicrobial activities of fidaxomicin. *Clin Infect Dis* 2012; 55 Suppl 2: 143–8.
- e6. Bolton RP, Culshaw MA: Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to Clostridium difficile. *Gut* 1986; 27: 1169–72.
- e7. Tedesco F, Markham R, Gurwith M, Christie D, Bartlett JG: Oral vancomycin for antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978; 2: 226–8.
- e8. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM, Graninger W: Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 813–8.
- e9. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al.: Polymer Alternative for CDI Treatment (PACT) investigators. Vancomycin, Metronidazole, or Tolevamer for Clostridium difficile Infection: Results From Two Multinational, Randomized, Controlled Trials. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 345–54.
- e10. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al.: Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. *N Engl J Med* 2010; 362: 197–205.
- e11. Anosova NG, Brown AM, Li L, et al.: Systemic antibody responses induced by a two-component Clostridium difficile toxoid vaccine protect against C. difficile-associated disease in hamsters. *J Med Microbiol* 2013; 62: 1394–404.
- e12. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ: Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854–9.
- e13. Bowden TA Jr, Mansberger AR Jr, Lykins LE: Pseudomembranous enterocolitis: mechanism for restoring floral homeostasis. *Am Surg* 1981; 47: 178–83.
- e14. Twede M, Rask-Madsen J: Bacteriotherapy for chronic relapsing Clostridium difficile diarrhoea in six patients. *Lancet* 1989; 1: 1156–60.
- e15. Paterson DL, Iredell J, Whitby M: Putting back the bugs: bacterial treatment relieves chronic diarrhoea. *Med J Aust* 1994; 160: 232–3.
- e16. Lund-Tønnesen S, Berstad A, Schreiner A, Midtvedt T: [Clostridium difficile-associated diarrhea treated with homologous feces.] *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998; 118: 1027–30.
- e17. Gustafsson A, Lund-Tønnesen S, Berstad A, et al.: Faecal short-chain fatty acids in patients with antibiotic-associated diarrhoea, before and after faecal enema treatment. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 721–7.
- e18. Aas J, Gessert CE, Bakken JS: Recurrent Clostridium difficile colitis: a case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 580–5.
- e19. Nieuwdorp M, van Nood E, Speelman P, et al.: [Treatment of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea with a suspension of donor faeces.] *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 1927–32.
- e20. MacConnachie AA, Fox R, Kennedy DR, Seaton RA: Faecal transplant for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea: a UK case series. *QJM* 2009; 102: 781–4.
- e21. Rubin TA, Gessert CE, Aas J: Stool transplantation for older patients with Clostridium difficile infection. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 2386.
- e22. Rohlke F, Surawicz CM, Stollman N: Fecal flora reconstitution for recurrent Clostridium difficile infection: results and methodology. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 567–70.
- e23. Yoon SS, Brandt LJ: Treatment of refractory/recurrent C. difficile-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 562–6.
- e24. Garborg K, Waagsbø B, Stallemo A, Matre J, Sundøy A: Results of faecal donor instillation therapy for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 857–61.
- e25. Silverman MS, Davis I, Pillai DR: Success of self-administered home fecal transplantation for chronic Clostridium difficile infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 471–3.
- e26. Polak P, Freibergerova M, Jurankova J, et al.: [First experiences with faecal bacteriotherapy in the treatment of relapsing pseudomembranous colitis due to Clostridium difficile.] *Klein Mikrobiol Infekc Lek* 2011; 17: 214–7.
- e27. Mellow MH, Kanatzar A: Colonoscopic fecal bacteriotherapy in the treatment of recurrent Clostridium difficile infection—results and follow-up. *J Okla State Med Assoc* 2011; 104: 89–91.
- e28. Kassam Z, Hundal R, Marshall JK, Lee CH: Fecal transplant via retention enema for refractory or recurrent Clostridium difficile infection. *Arch Intern Med* 2012; 172: 191–3.
- e29. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, et al.: Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1079–87.
- e30. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A: Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent Clostridium difficile infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 761–7.
- e31. Kelly CR, de Leon L, Jasutkar N: Fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection in 26 patients: methodology and results. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 145–9.
- e32. Mattila E, Uusitalo-Seppala R, Wuorela M, et al.: Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent Clostridium difficile infection. *Gastroenterology* 2012; 142: 490–6.

- e33. Jorup-Rönström C, Hakanson A, Sandell S, et al.: Fecal transplant against relapsing *Clostridium difficile*-associated diarrhea in 32 patients. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 548–52.
- e34. Maire F: [Fecal transplantation: new therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection?] *Hepato-Gastro* 2012; 19: 285–8.
- e35. van Nood E, Vrietze A, Nieuwdorp M, et al.: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407–15.
- e36. Kleger A, Schnell J, Essig A, et al.: Fecal transplant in refractory *Clostridium difficile* colitis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 108–15.
- e37. Gross M, Meyer C: Stuhlübertragung bei rezidivierender *Clostridium difficile*-Infektion [Stool transplantation for relapsing *Clostridium difficile* colitis.] *Z Gastroenterol* 2013; 51: 1441–3.
- e38. Baines SD, O'Connor R, Freeman J, et al.: Emergence of reduced susceptibility to metronidazole in *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1046–52.
- e39. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 302–7.
- e40. von Müller L, Halfmann A, Herrmann M: Aktuelle Daten und Trends zur Antibiotikaresistenzentwicklung von *Clostridium difficile* [Current data and trends on the development of antibiotic resistance of *Clostridium difficile*]. *Bundesgesundheitsblatt* 2012; 55: 1410–7.
- e41. Babakhani F, Bouillaut L, Sears P, Sims C, Gomez A, Sonenshein AL: Fidaxomicin inhibits toxin production in *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 515–22.
- e42. Babakhani F, Bouillaut L, Gomez A, Sears P, Nguyen L, Sonenshein AL: Fidaxomicin inhibits spore production in *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2012; 55 Suppl 2: 162–9.
- e43. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *New Engl J Med* 2011; 364: 422–31.
- e44. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 9.
- e45. Johnson S, Gerding DN, Louie TJ, Ruiz NM, Gorbach SL: Sustained clinical response as an endpoint in treatment trials of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4043–5.
- e46. Wagner M, Lavoie L, Goetghebeur M: Clinical and economic consequences of vancomycin and fidaxomicin for the treatment of *Clostridium difficile* infection in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014; 25: 87–94.
- e47. Bartsch SM, Curry SR, Harrison LH, Lee BY: The potential economic value of screening hospital admissions for *Clostridium difficile*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 3163–71.
- e48. Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O, et al.: Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1732–5.
- e49. Baines SD, Saxton K, Freeman J, Wilcox MH: Tigecycline does not induce proliferation or cytotoxin production by epidemic *Clostridium difficile* strains in a human gut model. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1062–5.
- e50. Zhang F, Lhuo W, Shi Y, Fan Z, Ji G: Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1755, author reply 1755–6.
- e51. Gough E, Shaikh H, Manges AR: Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 994–1002.
- e52. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ: Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 354–60.
- e53. Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi ZA, Boziki M, Johner C, et al.: Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* 2011; 479: 538–41.
- e54. Petrof EO, Khoruts A: From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology* 2014; 146: 1573–82.
- e55. Smith MB, Kelly C: How to regulate faecal transplants. *Nature* 2014; 506: 290–1.
- e56. Bhangu A, Nepogodiev D, Gupta A, Torrance A, Singh P: Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for *Clostridium difficile* colitis. *Br J Surg* 2012; 99: 1501–13.
- e57. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al.: Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 2002; 235: 363–72.
- e58. Longo WE, Mazuski JE, Virgo KS, et al.: Outcome after colectomy for *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1620–6.
- e59. Sailhamer EA, Carson K, Chang Y, et al.: Fulminant *Clostridium difficile* colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg* 2009; 144: 433–439; discussion 439–40.
- e60. Wysowski DK: Increase in deaths related to enterocolitis due to *Clostridium difficile* in the United States, 1999–2002. *Public Health Rep* 2006; 121: 361–2.
- e61. Wang MF, Ding Z, Zhao J, Jiang CQ, Liu ZS, Qian Q: Current role of surgery for the treatment of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Chin Med J* 2013; 126: 949–56.
- e62. Carchman EH, Peitzman AB, Simmons RL, Zuckerbraun BS: The role of acute care surgery in the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile*-associated disease. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 789–800.
- e63. Perera AD, Akbari RP, Cowher MS, Read TE, McCormick JT, Medich DS, et al.: Colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis: predictors of mortality. *Am Surg* 2010; 76: 418–21.
- e64. Byrn JC, Maun DC, Gingold DS, et al.: Predictors of mortality after colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Arch Surg* 2008; 143: 150–154; discussion 155.
- e65. Koss K, Clark MA, Sanders DS, et al.: The outcome of surgery in fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Colorectal Dis* 2006; 8: 149–54.
- e66. Lamontagne F, Labbe AC, Haecck O, et al.: Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg* 2007; 245: 267–72.
- e67. Pepin J, Vo TT, Boutros M, et al.: Risk factors for mortality following emergency colectomy for fulminant *Clostridium difficile* infection. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 400–5.
- e68. Ali SO, Welch JP, Dring RJ: Early surgical intervention for fulminant pseudomembranous colitis. *Am Surg* 2008; 74: 20–6.
- e69. Miller AT, Tabrizian P, Greenstein AJ, et al.: Long-term follow-up of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 956–9.
- e70. Greenstein AJ, Byrn JC, Zhang LP, et al.: Risk factors for the development of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surgery* 2008; 143: 623–9.
- e71. Butala P, Divino CM: Surgical aspects of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Am J Surg* 2010; 200: 131–5.
- e72. Olivas AD, Umanskiy K, Zuckerbraun B, Alverdy JC: Avoiding colectomy during surgical management of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surg Infect* 2010; 11: 299–305.
- e73. Markelov A, Livert D, Kohli H: Predictors of fatal outcome after colectomy for fulminant *Clostridium difficile* Colitis: a 10-year experience. *Am Surg* 2011; 77: 977–80.
- e74. Synnott K, Mealy K, Merry C, et al.: Timing of surgery for fulminating pseudomembranous colitis. *Br J Surg* 1998; 85: 229–31.
- e75. Stanley JD, Burns RP: *Clostridium difficile* and the surgeon. *Am Surg* 2010; 76: 235–44.

- e76. Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS: Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 415–22.
- e77. Ricciardi R, Harriman K, Baxter NN, et al.: Predictors of *Clostridium difficile* colitis infections in hospitals. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 913–21.
- e78. Warny M, Pepin J, Fang A, et al.: Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005; 366: 1079–84.
- e79. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al.: Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med* 2011; 365: 1693–703.
- e80. Chu EW, Ecker BL, Garg M, Divino CM: The surgical management of active ulcerative colitis complicated by *Clostridium difficile* infection. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 392–6.
- e81. Drew RJ, Boyle B: RUWA scoring system: a novel predictive tool for the identification of patients at high risk for complications from *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2009; 71: 93–4; author reply 94–5.
- e82. Noblett SE, Welfare M, Seymour K: The role of surgery in *Clostridium difficile* colitis. *BMJ* 2009; 338: b1563.
- e83. Musher DM, Aslam S: Treatment of *clostridium difficile* colitis in the critical care setting. *Crit Care Clin* 2008; 24: 279–91.
- e84. Seder CW, Villalba MR Jr, Robbins J, et al.: Early colectomy may be associated with improved survival in fulminant *Clostridium difficile* colitis: an 8-year experience. *Am J Surg* 2009; 197: 302–7.
- e85. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, Simmons RL, Zuckerbraun BS: Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg* 2011; 254: 423–7; discussion 427–9.
- e86. Nassour I, Carchman EH, Simmons RL, Zuckerbraun BS: Novel management strategies in the treatment of severe *Clostridium difficile* infection. *Adv Surg* 2012; 46: 111–35.
- e87. Al-Abed YA, Gray EA, Rothnie ND: Outcomes of emergency colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surgeon* 2010; 8: 330–3.
- e88. Medich DS, Lee KK, Simmons RL, Grubbs PE, Yang HC, Showalter DP: Laparotomy for fulminant pseudomembranous colitis. *Arch Surg* 1992; 127: 847–52.
- e89. Hall JF, Berger D: Outcome of colectomy for *Clostridium difficile* colitis: a plea for early surgical management. *Am J Surg* 2008; 196: 384–8.
- e90. Dudukjian H, Sie E, Gonzalez-Ruiz C, Etzioni DA, Kaiser AM: *C. difficile* colitis—predictors of fatal outcome. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 315–22.
- e91. Chan S, Kelly M, Helme S, Gossage J, Modarai B, Forshaw M: Outcomes following colectomy for *Clostridium difficile* colitis. *Int J Surg* 2009; 7: 78–81.

**eTABELLE 1**

**Präoperative klinische Schweregradeinteilung der Clostridium-difficile-Infektion (nach [e56])**

| Kriterium                           | Punktzahl  |
|-------------------------------------|------------|
| Alter > 80 Jahre                    | 1          |
| klinisch schwerer Verlauf           | 1          |
| > 10 Episoden von Durchfall in 24 h | 1          |
| Leukozytenzahlen > 20 G/L           | 1          |
| CRP > 150 mg/L                      | 1          |
| Harnstoff > 15 mg/dL                | 1          |
| Albumin < 20 g/L                    | 1          |
| Punkte-Score                        | Mortalität |
| 0-1                                 | 22 %       |
| 2-3                                 | 55 %       |
| 4-5                                 | 89 %       |

CRP, C-reaktives Protein; G, Giga

**eTABELLE 2**

**Literaturübersicht zur postoperativen 30-Tage-Letalität von Patienten mit sehr schwerer, fulminanter CDI und subtotaler Kolektomie mit Ileostomie versus kolonerhaltender Eingriffe (Fallserien ≥ 12 Patienten)**

| Erstautor, Fallzahl            | Subtotale Kolektomie | Kolonerhaltende Operation | p-Wert |
|--------------------------------|----------------------|---------------------------|--------|
| Perera et al. (e63), n = 35    | 13/32 (40,6 %)       | 3/3 (100 %)               | ./.    |
| Pepin et al. (e67), n = 130    | 47/124 (40,0 %)      | 1/6 (16,7 %)              | ./.    |
| Ali et al. (e68), n = 36       | 14/28 (50,0 %)       | 3/8 (37,5 %)              | ./.    |
| Koss et al. (e65), n = 14      | 1/9 (11,1 %)         | 4/5 (80,0 %)              | ./.    |
| Byrn et al. (e64), n = 73      | 24/64 (37,5 %)       | 1/9 (11,1 %)              | ./.    |
| Seder et al. (e84), n = 69     | 29/68 (42,6 %)       | 0/1 (0 %)                 | ./.    |
| Medich et al. (e88), n = 12    | 0/5 (0 %)            | 4/7 (57,1 %)              | ./.    |
| Hall et al. (e89), n = 36      | 13/34 (38,2 %)       | 0/2 (0 %)                 | ./.    |
| Dudukjian et al. (e90), n = 14 | 4/11 (36,4 %)        | 1/3 (33,3 %)              | ./.    |
| Chan et al. (e91), n = 15      | 7/12 (58,3 %)        | 2/3 (66,7 %)              | ./.    |
| Neal et al. (e85), n = 84      | 21/42 (50,0 %)       | 8/42 (19,0 %)             | ./.    |
| gesamt                         | 173/429 (40,3 %)     | 27/89 (30,3 %)            | 0,078  |

./. = nicht verfügbar, die statistische Untersuchung wurde mit zweiseitigem Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt. CDI, Clostridium-difficile-Infektion

