


Clostridioides difficile – Neue Erkenntnisse und Therapieempfehlungen

Autorinnen/Autoren

Sebastian Schönherr^{1,2}, Laura Jung^{1,2},
Christoph Lübbert^{1,2,3} 

Institute

- 1 Bereich Infektiologie und Tropenmedizin, Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Zelltherapie, Hämostaseologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig
- 2 Interdisziplinäres Zentrum für Infektionsmedizin, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig
- 3 Klinik für Infektiologie und Tropenmedizin, Klinikum St. Georg, Leipzig

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2023; 148: 752–758

DOI 10.1055/a-1970-9211

ISSN 0012-0472

© 2023, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

WAS IST NEU?

Epidemiologie In einer aktuellen epidemiologischen Arbeit zeigt sich ein seit 2013 rückläufiger Trend von *Clostridioides difficile*-Infektionen (CDI) in Deutschland, zusammen mit einer Abnahme des Anteils hypervirulenter Ribotypen (vor allem RT 027 und RT 078). Dennoch bleibt die Krankheitslast hoch und insbesondere ältere und vorerkrankte Patientinnen und Patienten sind häufig betroffen. Aktuelle US-amerikanische Daten zeigen, dass bei älteren Patientinnen und Patienten insbesondere CDI-Rezidive, assoziierte psychiatrische

Diagnosen wie Depressionen sowie Folgeerkrankungen wie Sepsis eine hohe Krankheitslast für Betroffene darstellen.

Mikrobiologie Neue Studien liefern Erkenntnisse zum Zusammenspiel von *C. difficile* mit anderen Darmpathogenen; so scheinen Koinfektionen mit Enterokokken zu einer erhöhten Virulenz von *C. difficile* beizutragen.

Neue europäische Therapieleitlinie Nach der 2021 aktualisierten ESCMID-Leitlinie ist Fidaxomicin aufgrund des geringeren Rezidivrisikos Mittel der ersten Wahl für erstmalig auftretende und rezidivierende CDI. Metronidazol dagegen sollte nur dann zum Einsatz kommen, wenn weder Fidaxomicin noch Vancomycin zur Verfügung stehen. Die fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) hat sich im Rahmen eines individuellen Heilversuchs zur Behandlung mehrfach rezidivierender CDI etabliert; allerdings wurden die regulatorischen Auflagen dafür im Zuge der Corona-Pandemie weiter verschärft. Auch bei refraktär verlaufender fulminanter CDI kann die FMT als Alternative zur chirurgischen Intervention erwogen werden.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten Mit dem Small-Molecule-Antibiotikum Ridinilazol könnte in Zukunft neben Fidaxomicin ein weiteres CDI-Antibiotikum mit schmalen Wirkspektrum und kaum enteraler Resorption zur Verfügung stehen. Die orale Mikrobiota-Therapie mittels aufgereinigter Firmicutes-Sporen (SER-109) zeigte in einer aktuellen Phase-III-Studie vielversprechende Ergebnisse und könnte in Zukunft durch die Anwendung in oralen Kapseln eine unkomplizierte Alternative zur FMT darstellen.

Toxoid-Impfstoff Die Hoffnungen auf einen gut wirksamen Toxoid-Impfstoff zur Primär- und Sekundärprävention von CDI haben sich in der CLOVER-Studie leider nicht erfüllt.

Stand der Dinge

Clostridioides difficile ist ein grampositives, anaerobes, sporenbildendes Stäbchenbakterium. Infektionen mit toxinbildenden *C.-difficile*-Stämmen verursachen ca. 20 % aller antibiotikaassoziierten Diarrhö-Episoden [1, 2]. *C. difficile* ist somit der häufigste Erreger der nosokomialen Diarrhö. Die hohe Inzidenz von *C.-difficile*-Infektionen (CDI) und die damit erhöhte Morbidität mit verlängerter stationärer Behandlungsdauer und erheblichem Mehraufwand des Hygienemanagements führen zu einer deutlichen Steigerung der Behandlungskosten im Krankenhaus (bis zu 57159 US\$ pro Behandlungsfall) [3]. Nur toxische Stämme sind krankheitsrelevant, nicht toxische Stämme sind apathogen. Wichtigste Risikofaktoren für die CDI sind eine Dysbiose nach antibiotischer Therapie und das Ausbleiben einer An-

tikörperantwort gegen die Toxine, besonders bei älteren Menschen (Immunseneszenz). Die Sterblichkeit von CDI liegt zwischen 3 und 14 %, ca. 20 bis 30 % der Patienten erleiden ein Rezidiv nach initialer Therapie [1].

Epidemiologie

Eine aktuelle epidemiologische Studie fasst Daten für Deutschland aus 4 öffentlichen Datenbanken aus den Jahren 2010–2019 zusammen und liefert somit einen Überblick über die CDI-Trends des letzten Jahrzehnts [4]. So zeigte sich eine Zunahme der CDI-Inzidenz bis zu einem Gipfel von 137 hospitalisierten CDI-Fällen pro 100000 Einwohner im Jahr 2013, gefolgt von einem Rückgang auf 81/100000 im Jahr 2019 (► **Abb. 1**). Die Inzidenz schwerer

CDI lag zwischen 1,4 und 8,4/100000 pro Jahr. Die Zahl der CDI-assoziierten Todesfälle lag jährlich über 1000 mit einer Spitze von 2666 im Jahr 2015 (► **Abb. 2**).

Ein 2019 neu etabliertes Sentinel-Surveillance-System liefert seitdem Einblicke in die Entwicklung der Molekular- und Resistenzepidemiologie von *C. difficile* in Deutschland [5]. Erste Daten zeigen, dass der hypervirulente Ribotyp (RT) 027 mit ca. 3,5% der Isolate aus deutschen Universitätskliniken aktuell nur noch eine untergeordnete Rolle spielt. Auch der RT 001, der insbesondere für viele nosokomiale CDI verantwortlich ist, zeigte sich über den Beobachtungszeitraum deutlich rückläufig (► **Abb. 3**).

Eine rezente retrospektive US-amerikanische Studie mit 268762 älteren Patientinnen und Patienten (> 65 Jahre) zeigte, dass über ein Drittel der Patientinnen und Patienten mit initialer CDI ein Rezidiv erleiden [6]. In der Rezidivgruppe kam es bei fast 60% der Betroffenen zu einem zweiten Rezidiv, bei 6% erfolgte eine (partielle) Kolektomie. Jede CDI birgt ein Risiko von bis zu 20%, eine CDI-assoziierte Sepsis zu erleiden. Zudem wurden bei bis zu 18%

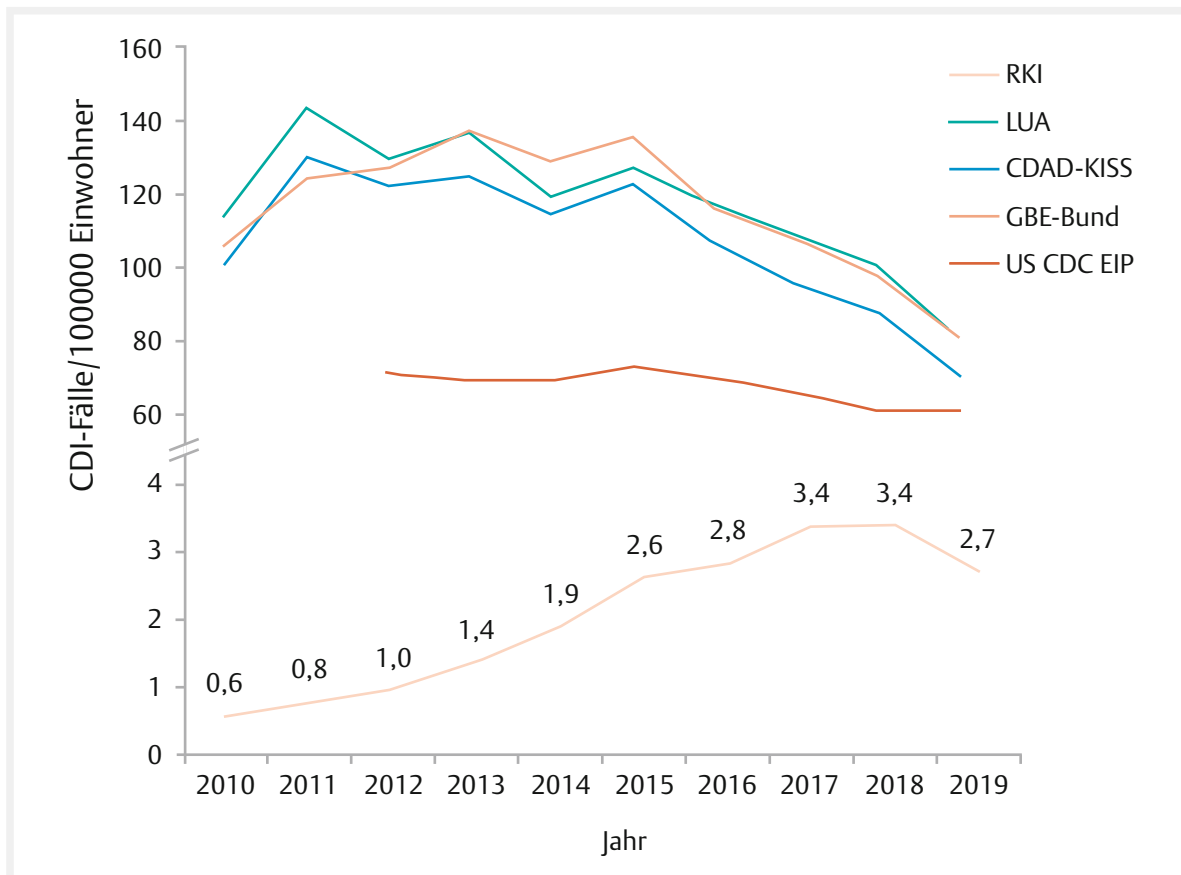
der Betroffenen mit CDI-Rezidiven neue psychiatrische Diagnosen gestellt, insbesondere Delir, Angststörungen und Depressionen. Rezidivierende CDI stellen somit eine erhebliche Krankheitslast für ältere Patientinnen und Patienten dar und tragen ein hohes Komplikationsrisiko.

Klinische Relevanz

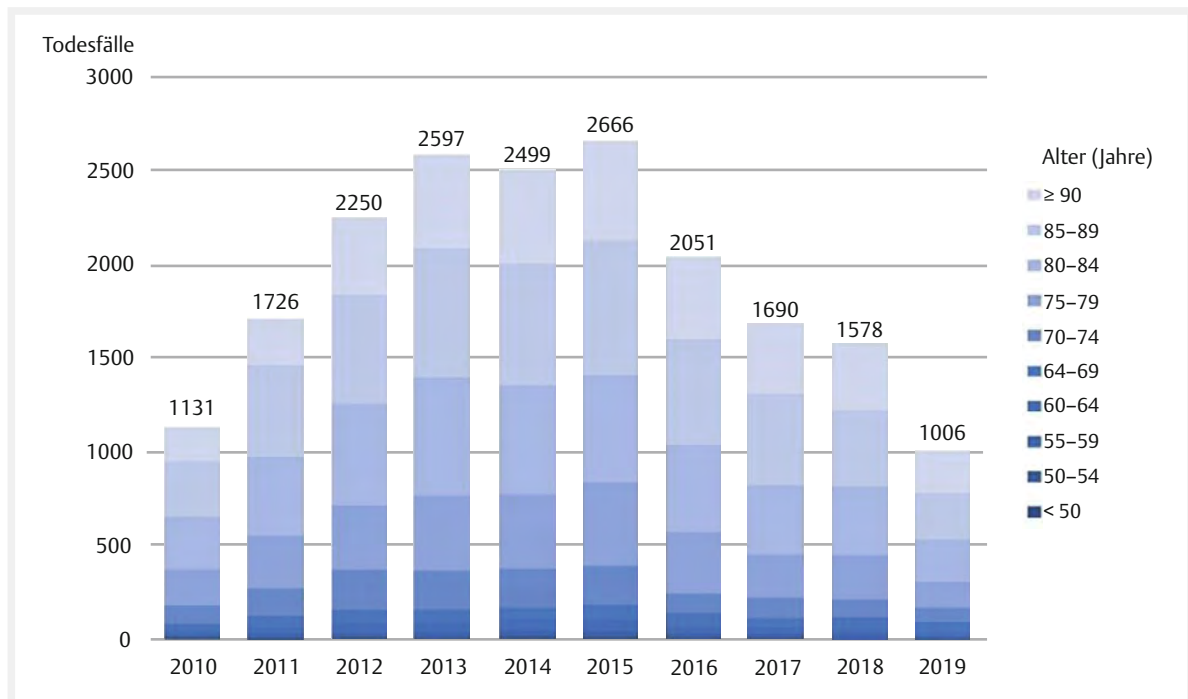
Die CDI-Inzidenz in Deutschland ist seit 10 Jahren rückläufig, ebenso die Zahl der schweren und tödlichen Verläufe. Über ein Drittel der Patientinnen und Patienten > 65 Jahre mit initialer CDI erleiden ein Rezidiv. Rezidivierende CDI tragen ein hohes Komplikationsrisiko, insbesondere bei Hochbetagten.

Mikrobiologie

Antibiotikaresistenzen spielen für die Therapieentscheidung bei CDI aufgrund niedriger Resistenzraten von *C. difficile* und der schwierigen Anzucht im Labor bislang eine untergeordnete Rolle und besitzen keinen Stellenwert in der Routinediagnostik. Jedoch ist ein Beitrag zu



► **Abb. 1** Trends der hospitalisierten CDI-Fälle pro 100000 Einwohner und Jahr aus den drei deutschen Überwachungssystemen RKI, LUA und CDAD-KISS sowie der deutschen GBE-Bund-Datenbank und dem US-amerikanischen CDC Emerging Infections Program. Daten aus [4]. CDI = *Clostridioides-difficile*-Infektion; CDAD-KISS = Krankenhaus-Infektions-Überwachungssystem; GBE-Bund-Informationssystem = System der Gesundheitsberichterstattung des Bundes; LUA Sachsen = Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen; RKI = Robert Koch-Institut; US CDC EIP = US Centers for Disease Control and Prevention Emerging Infections Program.



► **Abb. 2** Altersverteilung der CDI-bedingten Todesfälle in Deutschland in den Jahren 2010 bis 2019 einschließlich nosokomialer und ambulant erworbener CDI-Fälle. Daten aus [4].

Rezidiven nicht ausgeschlossen [7]. Zudem tragen Resistenzen gegen häufig eingesetzte Nicht-CDI-Antibiotika, wie etwa Fluorchinolone, durch Selektionsphänomene sehr wahrscheinlich zur epidemischen Verbreitung einzelner Ribotypen wie RT 027 oder RT 001 bei [7].

Weiterhin scheint das Zusammenspiel mit anderen Erregern und deren Resistenzen die Pathogenese von *C. difficile* zu beeinflussen (Daten aus einem Mausmodell). So scheinen Enterokokken durch die Veränderung bestimmter Metaboliten (z. B. vermehrtes intestinales Angebot der Aminosäuren Leucin und Ornithin, Depletion von Arginin) zu einer verbesserten Fitness und erhöhten Virulenz von *C. difficile* beizutragen [8]. Auch vor diesem Hintergrund ist die seit Jahren zu verzeichnende Zunahme vancomycinresistenter Enterokokken (VRE) in Deutschland besorgniserregend.

Ein mehrstufiger diagnostischer Algorithmus hat sich als Laborstandard etabliert [9] (► **Abb. 4**). In Zukunft könnten molekularbiologische Methoden eine schnelle Resistenztestung bei CDI ermöglichen.

Klinische Relevanz

Resistenzen gegen häufig eingesetzte Nicht-CDI-Antibiotika (z. B. Fluorchinolone) fördern durch Selektionsphänomene sehr wahrscheinlich die epidemische Verbreitung hypervirulenter Ribotypen. Koinfektionen durch Enterokokken führen möglicherweise zu einer verbesserten Fitness und erhöhten Virulenz von *C. difficile*.

Neue europäische Therapieleitlinie

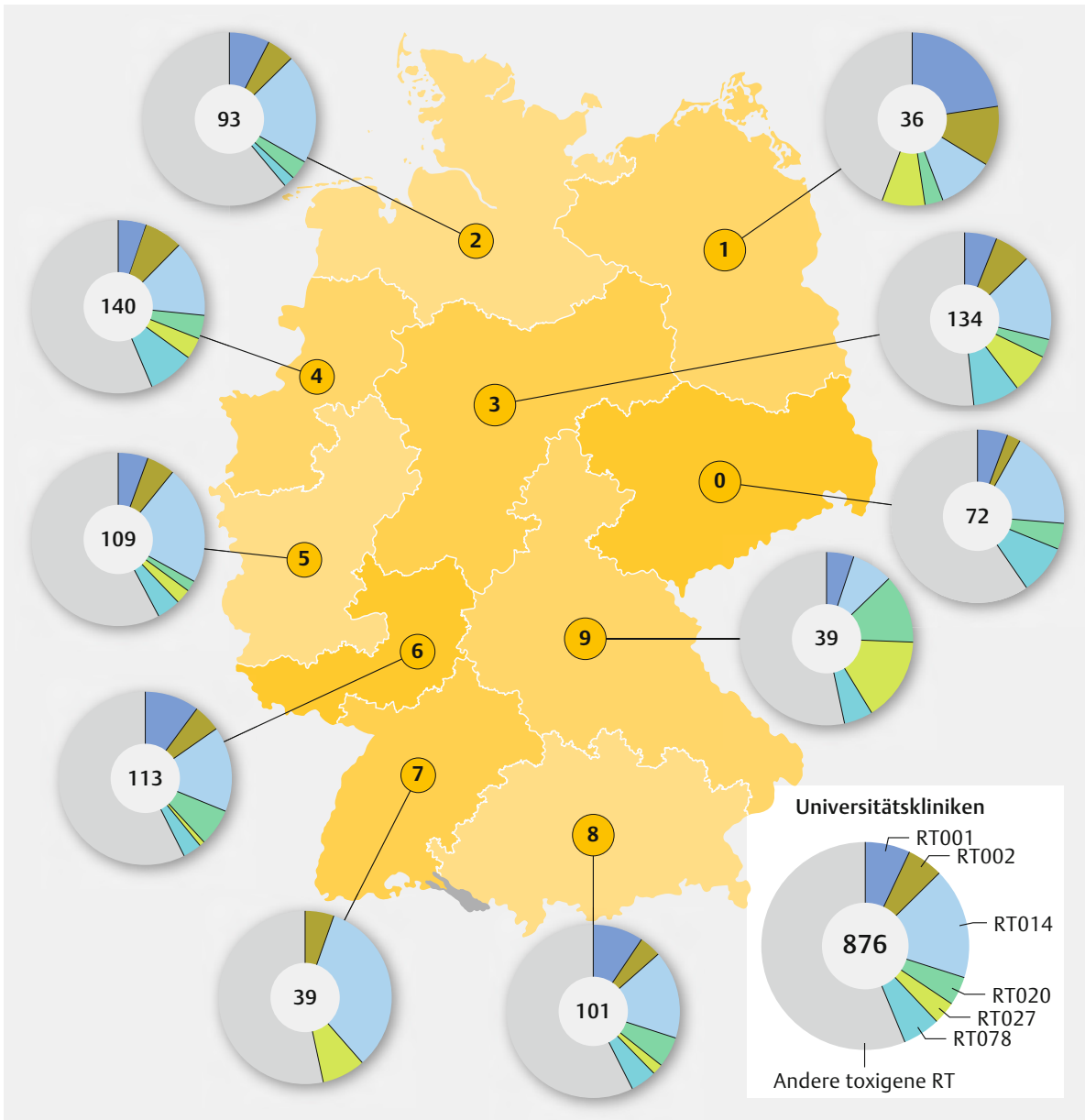
Allgemeinmaßnahmen

Bei Auftreten einer CDI empfiehlt sich in erster Linie das Absetzen der antibiotischen Therapie [10]. Bei leichten Fällen kann dies bereits zu einem Abklingen der Symptome führen, es sollte allerdings eine engmaschige klinische Überwachung für mindestens 48 Stunden gewährleistet sein. Weiterhin sollte auf einen ausgeglichenen Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt geachtet werden und motilitätssenkende Medikamente sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) sollten vermieden werden [11].

Medikamentöse Therapie

Die 2021 aktualisierte Leitlinie der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) wertet das Rezidivrisiko als therapiebestimmenden Faktor und empfiehlt den folgenden Therapiealgorithmus für die Behandlung einer CDI [11] (► **Tab. 1**):

- Als Mittel der ersten Wahl bei einer initialen leichten bis mittelschweren CDI-Episode wird Fidaxomicin in einer Dosierung von 200 mg p. o. 2-mal täglich für 10 Tage empfohlen.
- Als günstigere Alternative kann weiterhin oral verabreichtes Vancomycin in der Dosierung 125 mg p. o. 4-mal täglich über 10 Tage eingesetzt werden. Eine erhöhte Dosis von 500 mg 4-mal täglich wird aufgrund des gesteigerten Nebenwirkungsrisikos nicht empfohlen. Der initiale Therapieerfolg von Vancomycin ist



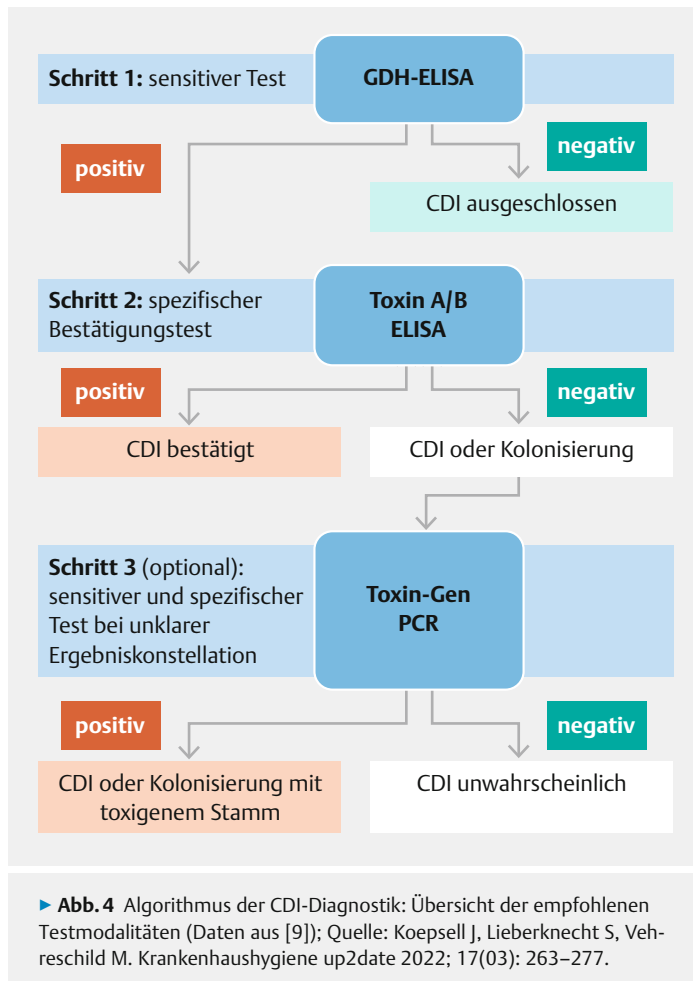
► **Abb. 3** Verteilung der *C.-difficile*-Ribotypen (RT) nach der deutschen Postleitzahl des einsendenden Labors (Universitätskliniken). Daten aus [5].

vergleichbar mit Fidaxomicin, es besteht allerdings eine höhere Rate an Rezidiven (13,3 % vs. 24,0 %) [12]. Im Fall einer eingeschränkten Verfügbarkeit von Fidaxomicin sollten Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko (Alter > 65 Jahre und zusätzliche Risikofaktoren wie nosokomiale CDI, Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten 3 Monate, vorherige CDI-Episode) priorisiert werden.

- Metronidazol sollte nur noch eingesetzt werden, wenn weder Fidaxomicin noch Vancomycin zur Verfügung stehen.
- Für schwere CDI-Episoden stellen Fidaxomicin und orales Vancomycin gleichwertige Therapieoptionen dar. Im Falle des Auftretens von Komplikationen

(Schock, Ileus, toxisches Megakolon, etc.) oder einer weiteren Verschlechterung unter antibiotischer Therapie sollte die Zugabe von Tigecyclin i. v. 50 mg 2-mal täglich erwogen werden sowie eine chirurgische Mitbeurteilung erfolgen.

- Da Resistenzen gegenüber Fidaxomicin und Vancomycin nur selten vorkommen [13], sollten bei einem Nichtansprechen der Therapie Alternativdiagnosen in Betracht gezogen werden.
- Bei einer refraktären CDI (Nichtansprechen auf Therapie innerhalb von 3–5 Tagen) oder fulminantem Verlauf sollte ein multidisziplinärer Ansatz mit chirurgischer Rücksprache erfolgen. Aufgrund der hohen Mortalitätsrate nach chirurgischer Therapie sollte die



Indikation für ein operatives Vorgehen jedoch zurückhaltend gestellt werden.

- Im Fall eines Rezidivs (Wiederauftreten der CDI innerhalb von 8 Wochen nach zuvor erreichter Symptomfreiheit) wird die Therapie mit Fidaxomicin empfohlen. Ist initial bereits mit Fidaxomicin behandelt worden, kann zusätzlich zur oralen Standardtherapie die Gabe des monoklonalen Antikörpers Bezlotoxumab (Einmalgabe, 10 mg/kg KG i. v.) erfolgen. Hierbei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper zur Neutralisierung des Zytotoxins B von *C. difficile*. Die Kombination von Fidaxomicin und Bezlotoxumab wird neben der fäkalen Mikrobiota-Transplantation (FMT) für die Therapie bei multiplen Rezidiven empfohlen, zumal die Wirksamkeit von Fidaxomicin bei multiplen Rezidiven abzunehmen scheint.
- Sollten weder Fidaxomicin noch Bezlotoxumab für die Behandlung einer rezidivierenden CDI zur Verfügung stehen, ist eine verlängerte Ausschleich- bzw. Puls-therapie mit Vancomycin zu erwägen [14].

Die deutsche S2k-Leitlinie „Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple“ (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-024>) aus dem Jahr 2015 befindet sich

derzeit in der Endphase der Überarbeitung. Die Publikation der aktualisierten Leitlinie wird für die zweite Jahreshälfte 2023 erwartet.

Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT)

Ziel der FMT („Stuhltransplantation“) ist die Wiederherstellung eines resilienten Darmmikrobioms mit physiologischer Kolonisationsresistenz. Die FMT hat sich seit 2013 zu einer breit akzeptierten Behandlungsmethode von mehrfach rezidivierenden CDI entwickelt. Laut einer Metaanalyse aus dem Jahr 2020 liegt die Wirksamkeit der FMT (definiert als ausbleibendes Rezidiv für mindestens 8 Wochen nach FMT) bei 84 % bzw. 91 % für eine einmalige bzw. mehrfache FMT [15]. Zusätzlich ist die FMT in der Therapie der fulminanten refraktären CDI von Bedeutung [16], insbesondere für Patientinnen und Patienten, die nicht für einen chirurgischen Eingriff geeignet sind. Aufgrund von Risiken wie der Übertragung von Parasiten oder antibiotikaresistenten Bakterien, sowie dem möglichen Aufflammen eines bestehenden Reizdarmsyndroms, sind eine vorsichtige Risikoabwägung und ein sorgfältiges vorheriges Spenderscreening unerlässlich. Die FMT hat sich in Deutschland im Rahmen eines individuellen Heilversuchs zur Behandlung mehrfach rezidivierender CDI etabliert; allerdings wurden die regulatorischen Auflagen dafür im Rahmen der Corona-Pandemie weiter verschärft (<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2020/RI-FMT.html>). Die Anwendung sollte möglichst in dafür ausgewiesenen Zentren in Form kryokonservierter Kapseln erfolgen.

Klinische Relevanz

Nach der 2021 aktualisierten ESCMID-Leitlinie ist Fidaxomicin aufgrund des geringeren Rezidivrisikos Mittel der ersten Wahl für erstmalig auftretende und rezidivierende CDI. Die regulatorischen Auflagen für eine fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) wurden im Zuge der Corona-Pandemie verschärft. Auch bei refraktär verlaufender fulminanter CDI kann die FMT als Alternative zur chirurgischen Intervention erwogen werden.

Weitere Behandlungsoptionen

Neue Antibiotika

Das small-molecule-Antibiotikum Ridinilazol zeigte bereits 2017 in einer Phase-II-Studie vielversprechende Ergebnisse [17]. Wie Fidaxomicin wird das Antibiotikum enteral kaum resorbiert und wirkt sehr schmal, mit wenig negativem Einfluss auf die Darmflora. Die Ergebnisse laufender Phase-III-Studien stehen aktuell noch aus. In Zukunft könnte mit Ridinilazol eine vierte primäre CDI-Therapieoption zur Verfügung stehen.

► **Tab. 1** Therapieempfehlungen für CDI (Erwachsene), basierend auf den 2021 aktualisierten Leitlinien der ESCMID [11].

		Erstes Auftreten einer <i>C.-difficile</i> -Infektion (CDI)	1. Rezidiv	≥ 2 Rezidive
Standardversorgung	1.	Fidaxomicin ¹ 200 mg 2x täglich für 10 Tage	Standardversorgung + Bezlotoxumab	Fäkale Mikrobiota-Transplantation
	2.	Vancomycin 125 mg 4x täglich für 10 Tage	Fidaxomicin ² 200 mg 2x täglich für 10 Tage	Fäkale Mikrobiota-Transplantation oder Standardversorgung + Bezlotoxumab
Hohes Rückfallrisiko ²	1.	Fidaxomicin ² 200 mg 2x täglich für 10 Tage		
	2.	Standardversorgung + Bezlotoxumab		
Bevorzugte Option nicht verfügbar		Metronidazol 500 mg 3x täglich für 10 Tage	Vancomycin „taper and pulse“ ³	Vancomycin „taper and pulse“ ³
Schwere CDI		Vancomycin oder Fidaxomicin Orale Gabe nicht möglich: lokale Gabe ⁴ +/- adjunktiv Metronidazol i. v. oder Tigecyclin i. v.		
CDI mit schwerem und kompliziertem Verlauf und refraktäre schwere CDI		Vancomycin oder Fidaxomicin Multidisziplinärer Ansatz mit chirurgischem Konsil Tigecyclin i. v. und FMT in Erwägung ziehen, wenn refraktär		

1 Eine Risikostratifizierung für das Risiko eines Rezidivs kann für den selektiven Einsatz von Fidaxomicin bei begrenztem Zugang oder begrenzten Ressourcen vorgenommen werden.

2 Ausweitung von Fidaxomicin erwägen: 200 mg 2x täglich an Tag 1–5, 200 mg 1x alle 48 h an Tag 7–25. Der wichtigste Risikofaktor für ein Rezidiv ist das Alter > 65–70 Jahre. Zusätzliche Risikofaktoren, die in Betracht kommen: nosokomiale CDI, vorherige Hospitalisation ≤ 3 Monaten, vorherige CDI-Episoden, kontinuierliche nicht-CDI-assoziierte Antibiotikaeinnahme, Therapie mit PPI mit Beginn während oder nach der CDI-Diagnose. Das Risiko für ein Rezidiv steigt mit der Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren.

3 Vancomycin „taper and pulse“: 2 Wochen 125 mg 4x täglich, gefolgt von 1 Woche 125 mg 2x täglich, dann 1 Woche 125 mg 1x täglich, dann 1 Woche 125 mg 1x alle 48 h und schließlich 125 mg 1x alle 72 h für 1 Woche

4 rektal oder nasoduodenal

Orale Mikrobiota-Therapie

Eine orale Mikrobiota-Therapie mittels aufgereinigter Firmicutes-Sporen (SER-109) zeigte 2022 in einer Phase-III-Studie mit 182 vollständig auswertbaren Patienten vielversprechende Ergebnisse [18]. Durch die therapeutische Beeinflussung von Gallensäuren und die Regeneration der Mikrobiota konnte das CDI-Rezidivrisiko signifikant gesenkt werden: Der Prozentsatz der Patienten mit einem CDI-Rezidiv betrug 12 % in der SER-109-Gruppe und 40 % in der Placebo-Gruppe (RR 0,32; 95 %-Konfidenzintervall 0,18–0,58; $p < 0,001$). Im Vergleich zur FMT besteht durch den standardisierten Herstellungsprozess ein deutlich besseres Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil.

Impfung gegen CDI

Die Hoffnungen auf einen gut wirksamen Toxoid-Impfstoff zur Primär- und Sekundärprävention von CDI haben sich bislang nicht erfüllt. Pfizer meldete im März 2022, dass der Impfstoff PF-06425090 seinen primären Endpunkt in der internationalen, placebokontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie CLOVER mit ca. 17500 Pro-

bandinnen und Probanden (Alter ≥ 50 Jahre) nicht erreicht hat [19]. Die beiden primären Wirksamkeitsendpunkte waren die erste primäre CDI-Episode ≥ 14 Tage nach Abschluss der zweiten bzw. dritten Impfstoffdosis. Die Wirksamkeit des Impfstoffs betrug lediglich 31 % nach der dritten Dosis und 28,6 % nach der zweiten Dosis. Die mittlere Dauer der symptomatischen CDI-Episoden betrug 3 Tage bei Geimpften gegenüber 16 Tagen in der Placebogruppe, was einer Verkürzung um bis zu 80 % bei geimpften Personen entspricht. In der Impfkohorte benötigte niemand ärztliche Hilfe (einschließlich Krankenhausaufenthalt), verglichen mit 11 von 25 CDI-Fällen in der Placebogruppe. Nach Angaben von Pfizer wurde der Impfstoff sehr gut vertragen und wies ein günstiges Sicherheitsprofil auf.

Klinische Relevanz
Ridnilazol könnte bei einer Zulassung bald als vierte primäre CDI-Therapieoption zur Verfügung stehen. Eine orale Mikrobiota-Therapie mittels aufgereinigter Firmicutes-Sporen (SER-109) vermag das CDI-Rezidivrisiko signifikant zu senken. Die Hoffnungen auf einen gut

wirksamen Toxoid-Impfstoff zur Primär- und Sekundärprävention von CDI haben sich in der CLOVER-Studie leider nicht erfüllt.

Interessenkonflikt

CL erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von den Firmen MSD Sharp & Dohme und Tillots Pharma. SGS und LJ erklären keinen Interessenkonflikt.

Autorinnen/Autoren



Dr. med. Sebastian Schönherr

ist als Arzt in Weiterbildung im Bereich Infektiologie und Tropenmedizin des Universitätsklinikums Leipzig tätig. sebastian.schoenherr@medizin.uni-leipzig.de



Laura Jung, MSc

ist als Ärztin in Weiterbildung im Bereich Infektiologie und Tropenmedizin des Universitätsklinikums Leipzig tätig. laura.jung@medizin.uni-leipzig.de



Prof. Dr. med. Christoph Lübbert, DTM&H

leitet den Bereich Infektiologie und Tropenmedizin des Universitätsklinikums Leipzig und ist zudem geschäftsführender Leiter des interdisziplinären Zentrums für Infektionsmedizin (ZINF). christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christoph Lübbert, DTM&H

Bereich Infektiologie und Tropenmedizin
Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Zelltherapie,
Hämostaseologie und Infektiologie
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstr. 20
04103 Leipzig
Deutschland
christoph.luebbert@medizin.uni-leipzig.de

Literatur

- [1] Lübbert C, Lippmann N, von Braun A. Neue Leitlinien und Daten zu *Clostridium difficile* – Was ändert sich? Dtsch Med Wochenschr 2018; 143: 787–792. doi:10.1055/a-0585-9595
- [2] Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BHB et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet 2011; 377: 63–73. doi:10.1016/S0140-6736(10)61266-4
- [3] Duhalde L, Lurienne L, Wingen-Heimann SM et al. The economic burden of *Clostridioides difficile* infection in patients with hematological malignancies in the United States: A case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol 2020; 41: 813–819
- [4] Brestrich G, Angulo FJ, Berger FK et al. Epidemiology of *Clostridioides difficile* Infections in Germany, 2010–2019: A Review from Four Public Databases. Infect Dis Ther 2023; 12: 1057–1072. doi:10.1007/s40121-023-00785-2
- [5] Abdrabou AMM, Bischoff M, Mellmann A et al. Implementation of a *Clostridioides difficile* sentinel surveillance system in Germany: First insights for 2019–2021. Anaerobe 2022; 77: 102548. doi:10.1016/j.anaerobe.2022.102548
- [6] Feuerstadt P, Nelson WW, Teigland C et al. Clinical burden of recurrent *Clostridioides difficile* infection in the medicare population: A real-world claims analysis. Antimicrob Steward Healthc Epidemiol 2022; 2: e60. doi:10.1017/ash.2022.2
- [7] Dureja C, Olaitan AO, Hurdle JG. Mechanisms and impact of antimicrobial resistance in *Clostridioides difficile*. Curr Opin Microbiol 2022; 66: 63–72. doi:10.1016/j.mib.2022.01.004
- [8] Smith AB, Jenior ML, Keenan O et al. Enterococci enhance *Clostridioides difficile* pathogenesis. Nature 2022; 611: 780–86. doi:10.1038/s41586-022-05438-x
- [9] Crobach MJT, Dekkers OM, Wilcox MH et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1053–1066. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.03098.x
- [10] Hensgens MPM, Goorhuis A, Dekkers OM et al. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 742–748. doi:10.1093/jac/dkr508
- [11] van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Microbiol Infect 2021; 27: S1–S21. doi:10.1016/j.cmi.2021.09.038
- [12] Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2011; 364: 422–431. doi:10.1056/NEJMoa0910812
- [13] Freeman J, Vernon J, Morris K et al. Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. Clin Microbiol Infect 2015; 21: 248.e9–248.e16
- [14] Sirbu BD, Soriano MM, Manzo C et al. Vancomycin Taper and Pulse Regimen With Careful Follow-up for Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection. Clin Infect Dis 2017; 65: 1396–1399
- [15] Baunwall SMD, Lee MM, Eriksen MK et al. Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: An updated systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2020; 29–30: 100642
- [16] Fischer M, Sipe B, Cheng YW et al. Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated *Clostridium difficile*: A promising treatment approach. Gut Microbes 2017; 8: 289–302. doi:10.1080/19490976.2016.1273998
- [17] Vickers RJ, Tillotson GS, Nathan R et al. Efficacy and safety of ridinilazole compared with vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a phase 2, randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority study. Lancet Infect Dis 2017; 17: 735–744
- [18] Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B et al. SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. N Engl J Med 2022; 386: 220–229. doi:10.1056/NEJMoa2106516
- [19] ClinicalTrials.gov. *Clostridium Difficile* Vaccine Efficacy Trial (Clover). Zugriff am 12.04.2023 unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03090191?view=results>