

Abschlussarbeit ÖÄK Diplomlehrgang für Geriatrie

**Clostridioides difficile-assoziierte Enteritis bei geriatrischen  
Patienten**

eingereicht von: Dr. Terezia Kurejova– FÄ für Innere Medizin

September 2022

## Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG .....	1
ZIELSETZUNG .....	1
METHODE .....	1
DIARRHOE .....	2
Einteilung nach Dauer der Erkrankung:.....	2
Einteilung nach Krankheitsentstehung: .....	2
CLOSTRIDIoidES DIFFICILE .....	3
Risikofaktoren für Entwicklung einer Clostridioides-assoziiertes Enteritis:.....	3
Besonderheiten der Gefahr einer CD Infektion bei geriatrischen Patienten .....	4
Verlaufsformen: .....	5
Risikokriterien für einen schweren Verlauf .....	6
Diagnostik .....	6
Meldepflicht .....	6
Hygienemaßnahmen .....	7
Therapie .....	7
Allgemeinmaßnahmen .....	7
Stuhltransplantation .....	10
Chirurgische Therapie.....	11
Prophylaxe .....	12
FALLBEISPIEL .....	13
LITERATUR.....	21

## **EINLEITUNG**

Clostridioides-assoziierte Enteritis ist bei geriatrischen Patienten ein häufiges und immer mehr verbreitetes Problem. Es ist die häufigste Ursache einer nosokomialen Gastroenteritis mit steigender Mortalität. Diese steht meistens im Zusammenhang mit Polypharmazie und Frailty der älteren Patienten.

Clostridioides difficile wurde 1935 als Teil der Darmflora der Neugeborenen entdeckt. Im Laufe der Zeit wurde festgestellt, dass das Bakterium bei gesunden Menschen harmlos ist. Bei Patienten mit chronischen Erkrankungen, rezidivierenden Infektionen und vor allem nach Antibiotikaeinnahme kann die Infektion zu einem schweren und potentiell lebensbedrohlichem Krankheitsbild führen.

In der USA wurde publiziert, dass 2/3 aller Patienten mit einer Clostridioides assoziierter Enteritis zu der geriatrischen Altersgruppe gehören (1), bei hospitalisierten älteren Patienten ist die CAE 5-10 häufiger als bei jüngeren Patienten (2).

## **ZIELSETZUNG**

Diese Arbeit bietet eine komplexe Analyse der möglichen Ursachen einer Diarrhoe, Diagnostik, Differentialdiagnostik und Therapie bei Clostridioides-assoziiierter Enteritis. In weiterer Folge wurde ein klinischer Fallbeispiel bearbeitet. Dieses dient als praktisches Beispiel der möglichen Entwicklung potentiell lebensbedrohlicher Situation im engen Zusammenhang mit Clostridioides-assoziiierter Infektion.

## **METHODE**

Literaturarbeit, verfügbare Artikel und Studien in deutscher, englischer, slowakischer und tschechischer Sprache,

## DIARRHOE

Als **Diarrhoe** bezeichnet man eine Stuhlmasse von über 200–250 g bei mehr als drei Stuhlgängen pro Tag und hohem Wasseranteil (über 75 Prozent) (3)

### Einteilung nach Dauer der Erkrankung:

- Akut
- Chronisch- länger als 3 Wochen bestehende Symptomatik

### Einteilung nach Krankheitsentstehung:

- Osmotische Diarrhoe: Laktoseintoleranz, Zöliakie, Laxansabusus
- Sekretorische Diarrhoe: CED, Nahrungsmittelintoxikationen
- Exsudative Diarrhoe: invasive Bakterien, Parasiten
- Hypermotile Diarrhoe: Hyperthyreose, Reizdarmsyndrom
- Steatorrhoe: chronische Pankreasinsuffizienz (4)

Da es viele mögliche Ursachen einer Durchfallerkrankung gibt, ist neben einer laborchemischen und mikrobiologischen Untersuchung eine detaillierte Anamnese diagnostisch vom hohen Wert. Man muss unbedingt fragen nach:

- Anfang der Symptomatik
- Dauer der Symptomatik
- Begleitsymptomatik – Fieber, Bauchschmerzen, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen
- Zusammenhang mit gewissen Lebensmittelgruppen- Milchprodukte
- Zusammenhang mit Antibiotika-Einnahme (in den letzten 12 Wochen)
- Stuhlkonsistenz - breiig, flüssig
- Stuhlmenge
- Beimengungen - Blut, Schleim

## **CLOSTRIDIODES DIFFICILE**

*Clostridioides difficile* (früher *Clostridium difficile*) ist ein grampositives, sporenbildendes, obligat anaerobes Stäbchenbakterium. Es kommt ubiquitär in der Umwelt und in dem Magen-Darm-Trakt der Menschen vor (5).

Die schädigenden Effekte von *Clostridioides difficile* auf den Körper werden nicht nur durch die bakterielle Überwucherung der Dickdarmschleimhaut hervorgerufen, sondern auch durch bestimmte Toxine, die von *Clostridioides difficile* gebildet werden:

- Toxin A (Enterotoxin) führt zum Flüssigkeitsverlust über den Darm und
- Toxin B (Zytotoxin) schädigt die Zellen des Dickdarms direkt (6)

*C. difficile* wird fäkal-oral übertragen, symptomatische Patienten scheiden große Mengen von Bakterien und Sporen mit ihrem flüssigen Stuhl aus. Somit können die Sporen direkt oder indirekt auf andere Personen übertragen werden, z.B beim Kontakt mit dem infizierten Patienten, den kontaminierten Händen des Pflegepersonals oder indirekt über kontaminierte Oberflächen der Umgebung der Erkrankten. (7)

Die Inkubationszeit ist aufgrund von hohen Zahlen asymptomatischer Patienten schwer zu bestimmen. Beim Auftreten der CDI im Zusammenhang mit der Einnahme einer antibiotischen Therapie kann die Inkubationszeit zwischen 1 Tag und 8 Wochen nach Therapiebeginn liegen. (8)

### **Risikofaktoren für Entwicklung einer Clostridioides-assoziiertes Enteritis:**

- Alter > 65 J
- Antibiose – 4C: Clindamycin, Chinolone, Cephalosporine, Amoxicillin-Clavulansäure
- Hospitalisierung
- Schwere Grunderkrankung
- Reduzierte Magensäureproduktion
- Gastrointestinale Operationen
- Chemotherapie/Immunsuppression

- Hypoproteinämie
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

### Besonderheiten der Gefahr einer CD Infektion bei geriatrischen Patienten

Alter, bestehende Komorbiditäten und das erhöhte Risiko, im Krankenhaus und in den Pflegeeinrichtungen mit dem CD in Kontakt zu kommen, erklären nur z. T. die hohen Infektionsraten. Eine weitere Ursache liegt auch in der Veränderung der mikrobiellen Flora. Im Alter nimmt die Vielfalt der Darmflora ab, einhergehend mit einer Verminderung der Anaerobier sowie der Bifidobakterien. Daneben finden sich:

- erhöhte Permeabilität der Mukosa,
- Reduktion der Immunglobulin(Ig)A-Sekretion,
- Abnahme der Produktion von Defensinen und
- Reduktion der Magensäureproduktion

Ferner nehmen im Alter die Zahl und die Funktionalität der phagozytären Zellen ab. Die zelluläre und die humorale Immunantwort sind durch den Verlust der proliferativen Möglichkeit der Immunzellen und die verminderte Bildung von spezifischen Zytokinen sowie „toll-like receptors“ (TLR), die Reduktion von B-Lymphozyten, der Antikörpervielfalt und der -affinität geschwächt. Dazu zählen auch die Überalterung der CD8+-T-Zellen und die Reduktion der Ursprungs-CD4+-T-Zellen. (9-10). Das Vorhandensein von spezifischen Antikörpern kann gegen Endotoxine v. a. bei jüngeren Patienten protektiv wirken (11). Das bedeutet, dass die immunologische Seneszenz, also die verminderte Bildungsmöglichkeit von IgG-Antikörpern im Senium nach erfolgter Exposition, ein prädisponierender Faktor für eine erneute Infektion mit Toxin A und/oder Toxin B ist (12).

### Verlaufsformen:

- Asymptomatischer Träger- C. difficile befindet sich in der Darmflora der gesunden Menschen in 2-5 %, bei den Kindern und älteren/hospitalisierten/Patienten liegt die Rate bei 20-70%.(16)
- Symptomatische Erkrankung mit Diarrhoe und mit/ohne Colitis- Die Symptome variieren entsprechend dem Grad der durch die Bakterien verursachten Entzündung. Meistens handelt es sich um plötzlich einsetzende, wässrige Durchfälle, starke Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen. Die Stühle der Patienten haben einen charakteristischen fauligen Geruch. Bei ausgeprägter CDI mit Colitis können auch Blutspuren im Stuhl beobachtet werden. Bei den geriatrischen Patienten kann die Infektion atypisch Verlaufen. Es kann sich um Wesensveränderungen im Sinne einer Apathie oder Verwirrtheit handeln. In diesem Fall muss es anfangs nicht zwingend zur Entwicklung einer Enteritis kommen, bzw. die Symptomatik kann als Stuhlinkontinenz falsch interpretiert werden.
- Rezidiv- eine Episode, die innerhalb von 2 Monaten gegenüber einer früheren Episode auftritt. Es kann sich entweder um ein Rezidiv mit dem gleichen Stamm oder eine Reinfektion mit einem anderen Stamm handeln.
- Schwerer Verlauf – diese Form liegt vor, wenn:
  1. Eine stationäre Behandlung einer ambulant erworbenen CDE notwendig ist
  2. Eine Verlegung auf die Intensivstation notwendig ist
  3. Eine chirurgische Behandlung aufgrund eines toxischen Megacolons oder einer Perforation notwendig ist
  4. Der Patient innerhalb von 30 Tagen nach der Feststellung der C.difficile Infektion in direktem Zusammenhang mit der Infektion verstirbt. (13)

### Risikokriterien für einen schweren Verlauf

Die Risikofaktoren sollen am gleichen Tag mit der Diagnosestellung einer CDE beurteilt werden. Diese dienen als Entscheidungskriterien über Notwendigkeit einer stationären Behandlung:

1. Leukozyten über 20 000 Zellen/ $\mu$ l
2. Kreatinin über 1,5 des Ausgangswertes
3. Hypoalbuminämie unter 3,0 mg/dl
4. Maligne Grunderkrankung
5. Alter über 65 J.

### Diagnostik

Jeder Durchfallstuhl von Patienten, die entweder stationär behandelt werden, oder in einer Pflegeeinrichtung wohnen, sollen an *C. difficile* untersucht werden. Bei festem Stuhl wird keine Untersuchung durchgeführt, prinzipiell sind 2 ml flüssigen Stuhl zum Antigen- und Toxinnachweis ausreichend (14). Da *Clostridioides difficile* ubiquitär in der Magen-Darmflora auch bei gesunden Menschen vorkommt, ist erst der Toxinnachweis für eine CDI beweisend. Wichtig ist, dass die Stuhlprobe so schnell wie möglich zur weiteren Bearbeitung transportiert wird, da das Toxin sehr instabil ist.

Eine mikrobiologische Kontrolluntersuchung ist nach einer durchgemachten Infektion nicht sinnvoll. Die Abschätzung des Therapieerfolges richtet sich nur nach klinischem Ansprechen an die verabreichte Therapie. Nur bei dem klinischen Verdacht auf ein Rezidiv sollte eine erneute Untersuchung durchgeführt werden.

### Meldepflicht

Seit 18. Jänner 2010 unterliegen schwer verlaufende *Clostridioides difficile*-Infektionen (CDI) der Meldepflicht nach dem Epidemiegesetz. Es sollen alle schwer verlaufende CDE, sowie die mit einer CDE verbundenen Todesfälle gemeldet werden. (8)



## Hygienemaßnahmen

Prävention der Weiterverbreitung – vor allem in den Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen mit mehreren Patienten ist es wichtig, auf eine Prävention von Weiterverbreitung zu achten. Diese kann in 4 Schritte eingeteilt werden:

1. Frühzeitige Erkennung der Infektion
2. Rasche Einleitung und Verfügbarkeit spezifischer mikrobiologischer Diagnostik
3. Leitliniengerechte Therapie- bei begründetem Verdacht und entsprechender Klinik kann die Therapie auch vor dem Eintreffen des mikrobiologischen Befundes begonnen werden
4. Unterbringung der erkrankten Patienten- Einzelunterbringung in einem Zimmer mit eigener Toilette, da die CDE erkrankte Patienten Bakterien und Sporen ausscheiden und die Umgebung kontaminieren
5. Hygienemaßnahmen- Schutzkittel, Einweghandschuhe vor engem Kontakt mit Patienten, Exkreten oder kontaminierten Flächen. Bei der Händedesinfektion nach einem Kontakt mit CDE-Patienten gilt eine Besonderheit. Da die üblichen Desinfektionsmittel nur vitale Formen der *C.difficile* abtöten, ist es nach einer chemischen Desinfektion noch eine Seifenhändewaschung notwendig, damit auch Sporen der *Clostridioides* abgetötet werden. (15)

## Therapie

### Allgemeinmaßnahmen

- **Abbruch der antibiotischen Therapie** – die wichtigste therapeutische Maßnahme ist das Absetzen der auslösenden Antibiose. Bei leichtem Verlauf oder wenn das Absetzen nicht möglich ist, wird eine Reevaluation der Therapie nach 48 Stunden oder ein Wechsel auf ein anderes Antibiotikum (mit einem niedrigeren Risiko für die Entwicklung einer CAE) empfohlen. (16)

- **Adäquater Flüssigkeits- und Elektrolytensatz** -bei leichtem Erkrankungsverlauf ist es möglich, perorale Ernährung fortzuführen. Es wird eine Schonkost empfohlen. Bei schwerem Verlauf ist es notwendig, eine parenterale Ernährung zu beginnen. Gleich nach dem Erreichen einer erneuten Toleranz der enteralen Ernährung erreicht wird, ist es wichtig, mit dieser anzufangen, damit die Darmperistaltik erhalten bleibt.
- **Absetzen der Risikomedikation**- Prokinetika, PPI
- **Medikamentöse Therapie**- bei therapeutischer Entscheidung über Erstlinientherapie wird primär von der Schwere der Erkrankung ausgegangen. Bei der Risikoabschätzung ist es wichtig, dass die Laboruntersuchung parallel mit der klinischen Beurteilung und mikrobiologischer Untersuchung am gleichen Tag durchgeführt wird.

Weiters muss ein Rezidivrisiko in Betracht gezogen werden. Als Risikofaktoren für ein Rezidiv gelten Alter über 65 J., nosokomial erworbene Infektion, Beginn einer Therapie mit PPI, Hospitalisierung innerhalb der letzten 3 Monate, aktuelle Antibiotika-Einnahme und bereits zurückliegende Infektion mit *Clostridioides difficile*.

Laut aktuellen Leitlinien (ESCMID) wird als Therapie der Wahl **Fidaxomicin** empfohlen.(17) Das Präparat soll ausschließlich per os verabreicht werden. Bei Schluckschwierigkeiten, die bei geriatrischen Patienten häufig vorkommen, kann ein Granulat für Herstellung einer Suspension verwendet werden. Eine Dosisanpassung ist bei geriatrischen Patienten nicht notwendig.

Bei den Patienten mit keinem oder nur geringem Risiko für einen schweren Verlauf und vor allem bei keiner Verfügbarkeit besserer Varianten wird eine Therapie mit **Metronidazol** verabreicht.

Metronidazol 500 mg wird 3x täglich peroral verabreicht, da die Bioverfügbarkeit dieses Präparates nach peroraler Einnahme 80-90% ist. Der Vorteil der peroralen Einnahme liegt in lokaler Wirkung im Darm. Wenn keine perorale Einnahme möglich ist, steht parenterale Form auch zur Verfügung. (18)

Bei leichtem Verlauf kann die Therapie auch ambulant geführt werden. In diesem Fall sollen die Patienten sorgfältig aufgeklärt werden, dass bei Metronidazol Einnahme zur Alkoholintoleranz kommt und ein gleichzeitiges Alkoholkonsum strikt verboten ist.(19)

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen gehören neurologische Symptome, bzw. Verschlechterung der vorbestehenden neurologischen Symptomatik. Meistens handelt es sich um Parästhesien, Ataxie, Vertigo. Aufgrund von hoher Kumulationsrate von Metronidazol kann die Therapie in den nächsten 4-6 Wochen nicht wiederholt werden.

Im Falle einer schweren Infektion/Sepsis ist die Therapie mit **Vancomycin** zu bevorzugen. Das Präparat wird ausschließlich lokal verabreicht, entweder oral oder rektal per Koloskopie, bzw. Einläufe. Perorale Vancomycin Kapseln haben keine Einwirkung auf systemische Infektionen, da die systemisch nicht resorbiert werden. Aber bei schwer entzündeter Darmwand kann es wohl zu einer Resorption und entsprechenden Nebenwirkungen kommen. Zu den häufigsten gehört Oto- und Nephrotoxizität. (19)

Bei einer Vancomycin-Unverträglichkeit ist die nächste Therapieoptionen **Teicoplanin und Rifaximin.**

Therapieoptionen nach Schweregraden der Infektion sind in der folgenden Tabelle gelistet:

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

## Stuhltransplantation

Bei schweren, therapierefraktären Fällen und rezidivierenden Infektionen steht auch fäkale Mikrobiota- Transplantation zur Verfügung. Darunter versteht man eine Übertragung der Suspension aus einer Stuhlprobe eines gesunden Spenders hergestellter Suspension. Das Ziel der Therapie ist die Wiederherstellung einer normalen Darmflora.(21)

Es können mehrere Applikationsformen verwendet werden- entweder orale Applikation in Kapseln, koloskopische Applikation nach vorheriger Darmreinigung oder Applikation durch nasogastrale Sonde.(22)

Als Stuhlsender kommen gesunde Personen in Frage. Es werden Spender bevorzugt, die mit dem Erkrankten in einem Haushalt wohnen, da diese gemeinsames Mikrobiom haben. Wichtig ist, dass die Spender in den letzten 12 Wochen keine Antibiose eingenommen haben, da ihre physiologische Darmflora möglicherweise noch geschädigt sein könnte. Die Spender werden auf verschiedene Darmkeime und andere Infektionskrankheiten untersucht. Danach wird die

Stuhlprobe mit NaCl verdünnt, gefiltert, zentrifugiert und eingefroren oder direkt verwendet. Bei direkter Verwendung kann die Probe maximal 6 Stunden alt sein. (23)

Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören Bauchkrämpfe, Übelkeit, Aufstoßen, Blähungen und selten Fieber.

Die Erfolgsrate dieser Therapie liegt bei 70-90%.(24)

### **Chirurgische Therapie**

Da die Prognose einer schweren CDI aufgrund der Komplikationen schlecht ist, sollte eine rechtzeitige Indikationsstellung zur operativen Sanierung in Absprache mit den Kollegen der Chirurgie erfolgen. Die Mortalitätsrate bei einer Notoperation infolge der Komplikation einer CDI beträgt je nach Komorbidität zwischen 19 und 71 % (25). Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko zeigte sich durch (25, 26):

- Entwicklung eines Schocks,
- Anstieg des Laktatwerts  $\geq 5$  mmol/l,
- Änderung der Bewusstseinslage bzw. Auftreten eines Delirs
- Entwicklung eines Nierenversagens bis hin zum kompletten Organversagen
- Notwendigkeit einer Intubation

Die chirurgische Therapie ist nur bei komplizierter, fulminanter CDI notwendig (1–4 %) (27). 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. 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 (27). Durch frühzeitiges Operieren kann jedoch die Letalität der komplizierten CDI gesenkt werden (27).

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 (28).

Die subtotale Kolektomie mit endständigem Ileostoma ist nach wie vor die Standardoperation bei fulminanter, therapierefraktärer CDI (27). 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 Diversionsstomas ist die sogenannte „blowhole“ Kolo- bzw. Ileostomie ein interessanter Ansatz. Diese kann laparoskopisch angelegt werden und ermöglicht eine intensive antegrade Vancomycin-Lavage des Kolons (27). 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 (27)

### Prophylaxe

Bezlotoxumab ist ein humaner, monoklonaler Antitoxin-Antikörper, der mit hoher Affinität an Clostridioides difficile Toxin B bindet und dessen Aktivität neutralisiert. Das Präparat ist indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridioides difficile Infektion bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI. Es ist nicht zur Therapie einer CDI indiziert und soll während der antibiotischen Therapie verabreicht werden. Es ist noch nicht bekannt, ob das Mittel auch beim nächsten Rezidiv verwendet werden kann. (29)

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen.

## FALLBEISPIEL

### Anamnese

Pat. (82 a, Pflegeheimbewohnerin) kommt mit Allgemeinzustandsverschlechterung zunehmend seit 3 Tagen. Sie verweigert Essen und Trinken, wirkt lt. Pflegepersonal im Pflegeheim apathisch. Am Aufnahmetag subfebrile Körpertemperatur. In den letzten Wochen rezidivierende Harnwegsinfektionen, Behandlung mit Motrim, Ciprofloxacin, Triprim. (Lt. Pflegebericht keine Blutabnahme durchgeführt, kein Uricult vorhanden, Antibiose empirisch gestartet). Keine Atembeschwerden, keine Bauchschmerzen. Die Patientin wurde mit Verdacht auf Harnwegsinfekt überwiesen.

### Vegetative Anamnese

Appetit: vermindert

Schlaf: oB

Miktion: Brennen seit 2 T., keine Makrohämaturie

Stuhl: geformt, braun, keine Blut-/Schleimbeimengungen, eher Obstipationsneigung

Konsumverhalten: -

### Vorerkrankungen

Milde Demenz (MMSE 25), Herzinsuffizienz, KHK (Bypass), arterielle Hypertonie, Osteoporose, Chronische Antrumgastritis, paroxysmales Vorhofflimmern, opiatbedürftige Coxarthrose re., chronische Niereninsuffizienz, normochrome normozytäre Anämie, St. p. Mammakarzinom re. (1994)- St. p. Mastektomie, Chemo- und Radiotherapie, Glaukom, St. p. Appendektomie, Tonsillektomie, Cholezystektomie

**Allergie:** keine bekannt

## Dauermedikation

Medikament	Indikation bei unserer Patientin
Candesartan 16 mg 1-0-0	Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz
Concor 5 mg 0,5-0-0	Herzinsuffizienz
Amlodipin 5 mg 0-0-1	Arterielle Hypertonie
Xarelto 15 mg 1-0-0	Vorhofflimmern
Novalgine 500 mg 1-1-1	Schmerztherapie bei Coxarthrose
Hydal 2 mg ret. 1-0-1	Schmerztherapie bei Coxarthrose
Hydal 1,3 mg bei Bedarf	Schmerztherapie bei Coxarthrose
Paspertin Tbl. 1-1-1	Begleittherapie bei Opioidaufnahme
Molaxole – bei Bedarf	Begleittherapie bei Opioidaufnahme
Oleovit D3- 30gtt	Osteoporose
Lyrica 25 mg 0-0-1	Coanalgetikum bei Coxarthrose
Crestor 10 mg 0-0-1	Hyperlipidämie, KHK
Pantoloc 40 mg 1-0-1	Gastritis (2015)
Lasix 40 mg 1-0-0	Herzinsuffizienz

## Physikalische Untersuchung

**Allgemein:** RR: 100/60 mmHg, HF: 100/Min., SpO<sub>2</sub>: 96% bei Raumluft, Temperatur 38,0°C, BMI 22

**Neurostatus:** Pat. somnolent, auf Berührung weckbar, voll orientiert, Sprache normal, Pupillen rund, isokor, mittelweit, prompt auf Licht reagierend, Kraft seitengleich, Gang und Stand aufgrund von Schwäche der Patientin nicht überprüft, kein Meningismus

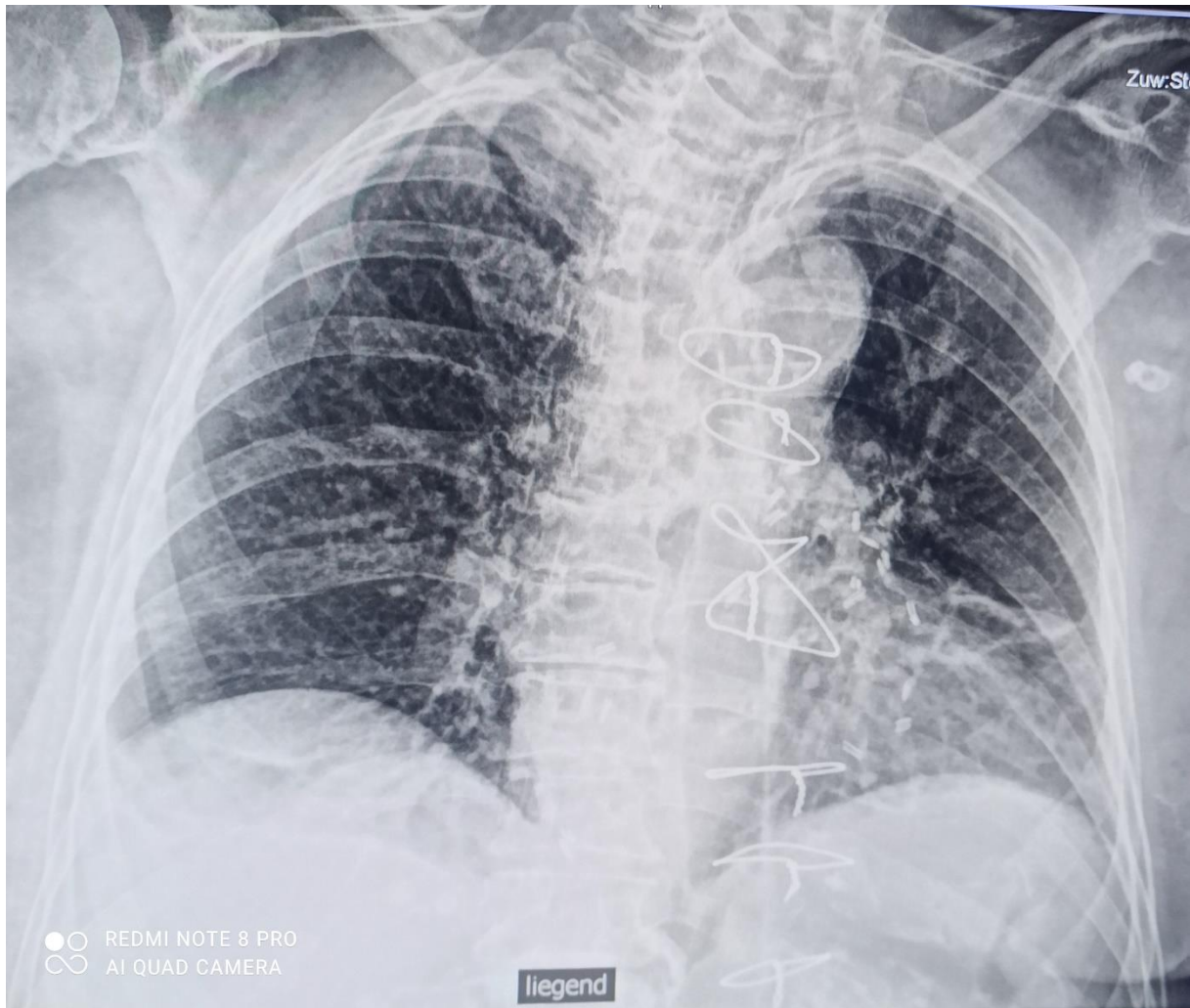
**Thorax:** symmetrisch, Narbe nach Mastektomie re. bland, Cor: rein arrhythmisch, grenzwertig tachykard, keine Herzgeräusche, Pulmo: Knistern re. Basal

**Abdomen:** weich, kein Druckschmerz, Darmgeräusche in allen 4 Quadranten, Tapottement negativ bds., Narben bland

**EKG:** tachykardes Vorhofflimmern, HF: 100/Min., LT, LSB (vorbekannt)



**C/P:** Das Zwerchfell glatt berandet. Die Sinus frei. Das Herz ist nach links verbreitert. Wandsklerosierte Aorta. Zustand nach Bypass-Op. Zustand nach Sternotomie. Multiple Drahtcerclagen in situ. Keine manifesten Stauungszeichen. Keine größeren frischen Infiltrate.



**Labor:** Hb 10,8 g/dl, MCV 82,5 fL, MCH 27 pg, Leu 12 G/L, Linksverschiebung, Kalium 5,8 mmol/l, Natrium 125 mmol/l, Kreatinin 2,0 mg/dl, eGFR 25 ml/Min., CRP 8 mg/dl, PCT 0,6, SARS CoV2 PCR negativ)

**Harn:** Leu +++, Ery +++, Nitrit pos.

**Sono Abdomen:** gute Ultraschallqualität, Lebersteatose, St. p. Cholezystektomie, DHC nicht erweitert, mehrere kleine kortikale Nierenzysten re., Pankreas homogen, Darmschlingen nicht erweitert, li., sowie re. Niere normalgroß, kein Harnaufstau,

keine umschriebene Raumforderungen, Milz normalgroß, Harnblase minimal gefüllt, minimale freie Flüssigkeit im li. Unterbauch

**Therapie:** Candesartan, Xarelto, Amlodipin pausiert, Blutkultur-Abnahme, Uricult, Inhixa 6000IE s.c., Elomel 1000 ml 1-0,5-0, Unasyn 3 g 1-1-1 am 1. Tag, dann Reevaluation je nach GFR, Dauerkatheter zur Bilanzierung

Am Aufnahmetag wurde von einem Harnwegsinfekt und acute auf chronic Nierenversagen ausgegangen. Nach Ausschluss einer postrenalen Ursache und anamnestisch bekannter Hypotonie in den letzten Tagen wurde eine prärenale Ursache der Niereninsuffizienz vermutet.

Am 2. Tag lagen die Nierenwerte fast im Normbereich, Antibiose mit Unasyn wurde in voller Leitlinien-entsprechenden Dosierung fortgeführt.

Am 3. Tag kam es zur Verschlechterung der respiratorischen Situation, auskultatorisch wurden feuchte Rasselgeräusche festgestellt. In der durchgeführten **C/P-Verlaufskontrolle** zeigte sich folgender Befund: Im Gegensatz zur Voruntersuchung vom 11.08. zeigen sich nun pneumonische Infiltrate links perihilär sowie im rechten Mittelfeld. Begleitende Pleurawinkelergussverschattung links. Zwerchfellhochstand, der rechte Pleurasinus frei. Das Herz ist nach beide Seiten vergrößert, hochgedrängt und etwas schlecht tonisiert. (s. Bild 2)

Laborchemisch kam es zum deutlichen Anstieg der EZW (Leukozyten 18 G/L, CRP 22, PCT 2,2). Im Harn wurde multisensitive E.coli nachgewiesen, Blutkultur zeigte sich negativ. Die Antibiose wurde auf Piperacillin/Tazobactam umgestellt. Arterieller ASTRUP war unter 2l O2 physiologisch, Laktat im Normbereich. Bei stabiler Kreislagsituation wurde mit Furosemid parenteral begonnen und die Therapie wurde auf der Normalstation weitergeführt.



Am Tag 5 konnte eine deutliche klinische Besserung beobachtet werden.

Am Tag 6 wurden d. Pflegepersonal massive wässrige Durchfälle gemeldet. Stuhlkultur wurde abgenommen. Es zeigte sich Noro-, Rota-, Adenovirus, sowie Clostridien Toxin Positivität.

## Schnelltests

Clostridium diff. Toxin A+B /Stuhl qual.	+		positiv
Clostridium difficile GDH Antigen /Stuhl			positiv
Norovirus-Ag /Stuhl			positiv
Rotavirus-Ag/Stuhl			positiv
Adenovirus-Ag/Stuhl			positiv
Amphipater Antigene /Stuhl			negativ

Die Untersuchung wurde noch zweimal wiederholt, die Ergebnisse waren unverändert. Da standen wir von einer therapeutischen Herausforderung, weil wir einerseits die ‚richtige‘ und Antibiotogramm-gerechte Antibiose fortführen wollten, andererseits sollte die bestehende Antibiose bei Clostridien Enteritis beendet werden.

Bei nochmaliger sorgfältigen klinischen Untersuchung am Tag 6 war die Patientin weiterhin im reduzierten Allgemeinzustand, desorientiert, kaltschweißig, unruhig, hypoton (90/60 mmHg), normfrequent, afebril. Der Bauch war über Thoraxniveau, weich, ohne Abwehrspannung, ohne Druckschmerzen, Darmgeräusche waren vorhanden. Lunge auskultatorisch mit Knistern rechts basal und im Mittelfeld rechts. Sauerstoffsättigung lag bei 98% bei Raumluft. Nach einmaliger parenteralen Flüssigkeitsgabe konnte Normotonie erreicht werden, aber aufgrund von Instabilität und möglicher Notwendigkeit einer Kreislaufunterstützung wurde die Patientin auf die Intensivstation verlegt.

Klinisch standen massive Durchfälle im Vordergrund, bei vorerkrankter Patientin mit mehreren Risikofaktoren wurde Therapie mit Fidaxomycin angefangen und die Therapie mit Piperacillin/Tazobactam fortgeführt. Trotz vorbekannter Herzinsuffizienz und Notwendigkeit einer Entwässerungstherapie wurde Furosemid beendet und ein massiver parenteraler Flüssigkeitsersatz begonnen. Weiters wurde die ganze perorale Medikation pausiert und proteinreiche parenterale Ernährung angefangen. Ultrasonographisch zeigten sich erweiterte Darmschlingen im Sinne einer Enteritis und keine freie Flüssigkeit intraabdominell, im konventionellen Röntgen kein Hinweis auf Spiegelbildung. Laborchemisch zeigte sich ein deutlicher Hämoglobin-Abfall auf

7.8 d/dl. 2 Erythrozytenkonzentrate wurden verabreicht und von der Patientin gut vertragen.

Am Tag 6-12 wurde die Patientin auf der Intensivstation betreut und täglich auch von den Kollegen der chirurgischen Abteilung untersucht. Bei lokaler Reizung durch wässriger Diarrhoe wurde ein Stuhlkollektor gesetzt. Trotz offensichtlicher schwerer Störung der Darmflora entwickelten sich keine weiteren Komplikationen, die potentiell eine chirurgische Intervention benötigen würden.

Erst am Tag 10 konnte eine Verminderung der Stuhlfrequenz beobachtet werden. Klinisch kam es zur fast kompletten Rückbildung der Verwirrtheit, die Patientin imponierte wieder voll orientiert. Eine laborchemische Besserung der Entzündung konnte nur sehr träge erreicht werden.

Am Tag 14 konnte langsamer peroraler Kostaufbau begonnen werden. Auch 12 Wochen nach der Entlassung werden seitens der Patientin intermittierende Durchfallepisoden berichtet. 8 Wochen nach der Entlassung wurde ambulant eine Coloskopie durchgeführt, diese zeigte eine chronische Colitis. Der Allgemeinzustand der Patientin hat sich nach der Entlassung relativ schnell gebessert, sie lebt weiterhin im Pflegeheim, daweil wurde kein Rezidiv diagnostiziert.

## **Schlussfolgerung**

### **Was hätte man besser machen können?**

1. Dauermedikation der Patientin regelmäßig überprüfen:
  - PPI absetzen, wenn es keine Indikation für Dauertherapie gibt (letzte Gastroskopie wurde 2016 durchgeführt, diese zeigte einen unauffälligen Befund, PPI Therapie wurde 2014 aufgrund von akuter Gastritis angefangen)
  - Prokinetikum absetzen – Paspertin wurde in die Therapie 2020 eingeführt, damals wurde Opioidtherapie angefangen, Prokinetikum wurde als Prophylaxe einer Opioid-induzierter Übelkeit begonnen
2. Rationale Antibiose – bei Verdacht auf bakterielle Infektion Abnahme der Proben für mikrobiologische Untersuchung (Uricult, Blutkultur) vor dem Beginn der Therapie. Bei nicht ausreichender Besserung unter empirischer Antibiose Umstellung nach Antibiotogramm.

3. Rezidivierende Harnwegsinfektionen benötigen eine urologische Abklärung
4. Probiotika gleichzeitig mit Antibiose beginnen

### **Zusammenfassung**

Clostridioides difficile-assoziierte Enteritis ist in der geriatrischen Problematik sehr verbreitet. Die hohe Prävalenz ist nicht nur auf die physiologische Immunitätseinschränkungen, sondern auch auf schnelle Verbreitungsmöglichkeiten in den Krankenhäusern und verschiedenen Pflegeeinrichtungen zu führen. Bei geschwächten Patienten kann auch eine banale Enteritis zu potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen führen, da es zur schnellen Entwicklung einer Exsikkose kommen kann. Umso wichtiger ist es, bei Diarrhoe auch an eine Clostridioides assoziierte Enteritis zu denken. Wie wir auch bei dem Fallbeispiel gesehen haben, ist es besonders wichtig, die Dauermedikation unserer geriatrischen Patienten regelmäßig zu überprüfen und dadurch diese vor der Entwicklung einer CDE potentiell zu retten.

## LITERATUR

1. Louie TJ, Miller MA, Crook DW et al. Effect of age on treatment outcomes in *Clostridium difficile* infection. *J Am Geriatr Soc.* 2013; 61(2):222 -230
2. Kee VR. *Clostridium difficile* infection in older adults: a review and update on its management. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012; 10(1):14-24.
3. <https://de.wikipedia.org/wiki/Durchfall>
4. Herold Gerd, Innere Medizin, 2017
5. [https://flexikon.doccheck.com/de/Clostridium\\_difficile](https://flexikon.doccheck.com/de/Clostridium_difficile)
6. <https://www.gesundheit.gv.at/labor/laborwerte/infektionen-bakterien/clostridium-difficile-bakterienkultur.html>
7. <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Ergae nzende Informationen/Muster Infektionspraevention.pdf? blob=publicationFile>
8. [www.sozialministerium.at](http://www.sozialministerium.at)
9. Guigoz Y, Dore J, Schiffrin EJ (2008) The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11(1):13–20
10. Panda A et al (2010) Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *J Immunol* 184(5):2518–2527
11. Kyne L et al (2000) Asymptomatic carriage of *clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 342(6):390–397
12. Owens RC Jr. et al (2008) Antimicrobial-associated risk factors for *clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 46(Suppl 1):19–31
13. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Clostridium.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html)
14. [https://www.meduniwien.ac.at/hp/fileadmin/krankenhaushygiene/HygMappe/Richtlinien/028\\_Clostridium\\_difficile\\_vs04.pdf](https://www.meduniwien.ac.at/hp/fileadmin/krankenhaushygiene/HygMappe/Richtlinien/028_Clostridium_difficile_vs04.pdf)
15. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/ThemenAZ/H/Clostridien\\_Heime.pdf? blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/ThemenAZ/H/Clostridien_Heime.pdf? blob=publicationFile)
16. Beneš J, Husa P, Nyč O, Polívková S. Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*.

17. Facharztmagazine, R. Europäische Leitlinie empfiehlt Fidaxomicin. *Gastro-News* **9**, 60 (2022). <https://doi.org/10.1007/s15036-022-2466-6>
18. [www.adc.sk](http://www.adc.sk)
19. [www.pharmawiki.ch](http://www.pharmawiki.ch)
20. <https://flexikon.doccheck.com/de/Vancomycin>
21. <https://infektiologie.co.at/wp-content/uploads/2017/08/cs-cdi.pdf>
22. <https://de.wikipedia.org/wiki/Stuhltransplantation>
23. <https://dasgastroenterologieportal.de/Stuhltransplantation.html>
24. [www.medical-tribune.de](http://www.medical-tribune.de)
25. Bhangu A et al (2012) Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for clostridium difficile colitis. *Br J Surg* **99**(11):1501–1513
26. Chan S et al (2009) Outcomes following colectomy for clostridium difficile colitis. *Int J Surg* **7**(1):78–81
27. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00391-016-1143-9#ref-CR84>
28. [https://www.springermedizin.de/emedpedia/die-intensivmedizin/intensivtherapie-bei-ileus-und-toxischem-megakolon?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54675-4\\_76](https://www.springermedizin.de/emedpedia/die-intensivmedizin/intensivtherapie-bei-ileus-und-toxischem-megakolon?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54675-4_76)
29. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zinplava-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zinplava-epar-product-information_de.pdf)