



hmm-newsletter 10

(vom 01.03.2017)

„CLOSTRIDIUM DIFFICILE – UPDATE“

Ludwig Knabl, Sektion HMM

Ludwig.Knabl@i-med.ac.at

unter Mitwirkung von

Astrid Mayr, Christina Brühwasser
und Reinhard Würzner, Sektion HMM

FACT BOX

- Clostridium difficile ist ein anaerober, Sporen- und Toxin- produzierender Bacillus
- Hohe Umweltresistenz der Sporen
- Neben asymptomatischen Verläufen auch lebensbedrohliche Krankheitsverläufe möglich
- Therapie richtet sich nach Schweregrad der Erkrankung
- Wirksame Beseitigung der Sporen nur mit speziellen Desinfektionsmitteln möglich

1. Einteilung und Epidemiologie

Clostridium difficile (*C. difficile*) ist ein anaerober, gram positiver, sporenbildender Bazillus. Das Bakterium kann Bestandteil der physiologischen Darmflora sein, das Ausmaß der Kolonisierung verändert sich jedoch im Lauf des Lebens sehr stark und ist im Säuglings- und Kleinkindalter mit bis zu 80% am höchsten. Im Gegensatz dazu kann der Erreger nur bei 3% aller gesunden Erwachsenen im Gastrointestinaltrakt nachgewiesen werden. Dieser Wert kann bei hospitalisierten Patienten auf 20 bis 30% ansteigen.

Die Ausbildung von Sporen ermöglicht es dem Erreger für lange Zeit in der Umwelt zu überleben. Werden diese Sporen oral aufgenommen, so bilden sie im Dünn- und Dickdarm ihre vegetative Zustandsform aus. Dabei kann es zu einer starken Vermehrung des Erregers mit begleitender Produktion und Sezernierung von Toxinen kommen. Die Toxinproduktion spielt für die Entstehung und den Schweregrad der *C. difficile*-Infektion eine entscheidende Rolle.

Des Weiteren können Veränderungen der Darmflora, zum Beispiel durch Antibiotika, zu einer überschießenden Vermehrung des Erregers und in weiterer Folge zu schweren gastrointestinalen Symptomen führen mit Erhöhung der Membranpermeabilität, einer gesteigerten Sekretion von Elektrolyten und Flüssigkeit und Schädigung der Darmmukosa.

Das Vorhandensein eines binären Toxins bei einigen *C. difficile* Stämmen ist mit schwereren Verläufen assoziiert.

Neben asymptomatischen Verläufen, einer einfachen Diarrhoe mit oder ohne begleitender Kolitis und einer isolierten Kolitis kann eine *C. difficile* Infektion schwerste Krankheitsbilder wie die pseudomembranöse Kolitis oder das toxische Megacolon verursachen.

C. difficile kann in verschiedene PCR-Ribotypen unterteilt werden, wobei 2014 der Ribotyp 027, mit 43%, der in Österreich am häufigsten gemeldete war. Allerdings wurde dieser Ribotyp hauptsächlich in Ostösterreich nachgewiesen. Neben dem *C. difficile* Ribotyp 027 wurden im selben Jahr unter anderem die Ribotypen 029, 070 und 014 detektiert. Dabei trat bei 62% der Isolate (und bei 93% der Ribotyp 027 Isolate) eine Resistenz gegenüber Moxifloxacin und bei 43% eine Resistenz gegenüber Clindamycin auf. Vor allem der Ribotyp 027 zeigt eine deutlich gesteigerte Fähigkeit zur Sporenbildung und Infektionen mit diesem Typ verlaufen in der Regel deutlich schwerer.

2. Übertragung und Risikofaktoren

Die Übertragung der Sporen erfolgt fäkal-oral. Symptomatische Patienten scheiden große Mengen von Erregern mit ihrem flüssigen Stuhl aus. Somit können die Sporen direkt oder indirekt auf andere Personen übertragen werden. Eine wichtige Rolle bei der Weiterverbreitung von *C. difficile* auf andere Patienten spielen neben den Händen des medizinischen Personals diverse Gegenstände, die leicht mit dem Erreger kontaminiert werden können (z.B. Rektalthermometer, Endoskope, Bettpfannen, Blutdruckmanschetten, Stethoskope, Ultraschallsonden).

Bedingt durch die hohe Umweltresistenz der Sporen spielt die unbelebte Patientenumgebung bei der Weiterverbreitung eine besonders wichtige Rolle. Aus diesem Grund muss der Flächendesinfektion bei Patienten mit *C. difficile*-Infektionen ein besonderes Augenmerk geschenkt werden.

Ein wesentlicher Risikofaktor für eine *C. difficile* Infektion stellt die Antibiotikatherapie dar. Während in älteren Studien ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer *C. difficile* Infektion und der antibiotischen Therapie mit Clindamycin, Ampicillin und Cephalosporinen propagiert wurde, weisen neuere Beobachtungen darauf hin, dass nahezu alle Substanzklassen eine solche Infektion verursachen können. Als weitere Risikofaktoren gelten ein hohes Patientenalter, die Verwendung von Protonenpumpenhemmern, gastrointestinale Endoskopien und nasogastrale bzw. PEG-Sonden.

3. Diagnostik

Zur Identifizierung von *C. difficile* in Stuhlproben stehen verschiedene diagnostische Verfahren zur Verfügung. Der Nachweis von *C. difficile* im Stuhl kann unter anderem durch einen enzymatischen Nachweis der Toxine, einen enzymatischen Nachweis des Glutamatdehydrogenase (GDH)-Antigens oder durch einen molekularbiologischen Nachweis der *C. difficile*-Toxin Gene mittels PCR erfolgen. Eine kulturelle Anzucht des Erregers auf Selektivnährböden ist ebenfalls möglich. Vor allem die Detektion des Toxins im Faeces mittels ELISA ist bei einer niedrigen Toxinlast durch einen sehr niedrigen positiven prädiktiven Wert gekennzeichnet.

Die European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) empfiehlt zuerst einen Test mit hoher Sensitivität: GDH-Antigen-Nachweis oder PCR-Nachweis der Toxine bzw. GDH-Antigen Nachweis und enzymatischer Nachweis der *C. difficile* Toxine. Wenn diese Teste ein negatives Ergebnis zeigen, ist eine Infektion mit *C. difficile*

unwahrscheinlich und kein weiterer Test notwendig. Bei einem positiven Testergebnis wird im Anschluss ein Test mit hoher Spezifität durchgeführt: Bei einem vorangegangenen molekularbiologischen oder GDH-Antigen-Test ist dies ein enzymatischer Nachweis der Toxine; wenn zuerst ein GDH- und Toxin-ELISA durchgeführt wurde, sollte im Anschluss eine molekularbiologische Untersuchung oder der kulturelle Nachweis erfolgen.

Da *C. difficile* auch Bestandteil einer natürlichen Darmflora sein kann, sind diagnostische Verfahren nur bei Patienten mit Diarrhoe sinnvoll.

Grundsätzlich ist die Einsendung einer Stuhlprobe ausreichend. Liegt trotz negativem Befund der Verdacht einer *C. difficile* Infektion nahe, so empfiehlt sich die Einsendung von bis zu 3 Stuhlproben. Aufgrund der Instabilität des Toxins sollte die Probe innerhalb von 48 Stunden im Labor eintreffen und bearbeitet werden. Zwischenlagerung und Transport sollten bei 4°C erfolgen.

4. Therapie

Die Therapie einer *C. difficile* Infektion richtet sich nach deren Schweregrad. Die ESCMID empfiehlt dazu die Unterteilung der Erkrankung in eine leichte und schwere Verlaufsform. Dabei ist die schwere *C. difficile* Infektion durch die Symptome einer schweren Kolitis oder einem komplizierten Krankheitsverlauf, der zu einer intensivmedizinischen Behandlung, einer Kolektomie oder zum Tod führen kann, charakterisiert.

Bei einer leichten Verlaufsform wird allgemein eine Therapie mit Metronidazol empfohlen. Wenn innerhalb von 5 bis 7 Tagen keine Besserung der Symptomatik eintritt, sollte die weitere Therapie mit Vancomycin erfolgen. Eine schwere *C. difficile* Infektion wird prinzipiell mit Vancomycin per os behandelt (Tabelle 1).

Kommt es innerhalb von 8 Wochen zu einer neuerlichen *C. difficile* Infektion, spricht man von einem Rezidiv. Ein erstmaliges Rezidiv wird wie eine erstmalige Infektion behandelt.

Aufgrund der Nebenwirkungen von Metronidazol wird ab dem zweiten Rezidiv die sogenannte „tapered pulse“ Therapie mit Vancomycin empfohlen.

Tabelle 1. Therapieempfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin.

Indikation	Therapie
leichte Verlaufsform	Metronidazol 3 x 500mg oral für 10 Tage (2. Wahl: Vancomycin 4 x 125 bis 250mg oral oder: Fidaxomicin 2 x 200mg oral für 10 Tage)
leichte Verlaufsform, aber erhöhtes Rezidivrisiko	Vancomycin 4x 125 bis 250mg oral oder Teicoplanin 2 x 100 bis 200mg oral oder Fidaxomicin 2 x 200mg oral für jeweils 10 Tage
schwere Verlaufsform	Vancomycin 4 x 250 bis 500mg für 10 Tage
Falls eine orale Therapie nicht möglich ist	
leichte Verlaufsform	Metronidazol 3 x 500mg i.v. für 10 bis 14 Tage
schwere Verlaufsform	Metronidazol 3 x 500 mg i.v. und zusätzliche Gabe von Vancomycin-Einläufen (4 x 500mg Vancomycin in 100ml NaCl)
Erstmaliges Rezidiv	Wiederholung der Ersttherapie mit Metronidazol, Vancomycin, Teicoplanin bzw. Fidaxomicin
Rezidivierende Infektionen mit <i>C. difficile</i>	
Zweitrezidiv	"tapered pulse" Therapie mit Vancomycin (2. Wahl: Fidaxomicin): 1. Woche - täglich 4 x 125mg Vancomycin oral 2. Woche - täglich 3 x 125mg Vancomycin oral 3. Woche - täglich 1 x 125mg Vancomycin oral 4. bis 5. Woche - jeden 2. Tag 1 x 125mg Vancomycin oral 6. bis 7. Woche - jeden 3. Tag 1 x 125mg Vancomycin oral

Eine weitere Therapieoption stellt die sogenannte fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) dar. Diese sollte nach dem 3. Rezidiv in Erwägung gezogen werden. In Studien wurden für die FMT Heilungsraten zwischen 89 und 91% nachgewiesen.

5. Hygienemaßnahmen bei *C. difficile* Infektionen

Aus krankenhaushygienischer Sicht wird bei Patienten mit einer symptomatischen *C. difficile* Infektion eine Einzelunterbringung (Einzelisolierung) in einem Zimmer mit eigener Nasszelle empfohlen. Bei Patienten mit gleichem Erregertyp kann ggf. eine Kohortenisolierung durchgeführt werden.

Des Weiteren muss neben einer räumlichen Isolierung des Patienten auf eine konsequente Händehygiene geachtet werden. Diesbezüglich wird zur Händedesinfektion auch das zusätzliche Händewaschen empfohlen, da eine Zerstörung der infektiösen Sporen durch alkoholische Desinfektionsmittel nicht gewährleistet wird. Das Händewaschen sollte nach einer hygienischen Händedesinfektion erfolgen. Bei engem Patientenkontakt und potentiellm Kontakt zu erregerehaltigem Material wird die Verwendung eines Schutzkittels und Einweghandschuhen empfohlen. Außerdem empfiehlt das Robert Koch-Institut die Durchführung einer täglichen Wischdesinfektion patientennaher Flächen (z.B. Nachttisch, Bettgestell, Sanitärbereich, Toiletten, Türgriffe) mit sporoziden Desinfektionsmitteln. Bei Bedarf sind die Desinfektionsmaßnahmen auf weitere kontaminationsgefährdete Flächen auszudehnen und die Frequenz zu erhöhen. Wirkstoffe der Wahl sind hierbei Oxidantien, wie Peressigsäure oder Natrium-Hypochlorit.

Medizinprodukte sind nach Gebrauch zu desinfizieren, wobei thermische Desinfektionsverfahren zu bevorzugen sind. Geschirr sollte in einem geschlossenen Behältnis transportiert werden und bei Temperaturen über 60°C desinfiziert werden. Bei der Reinigung von Wäsche und Textilien sollten desinfizierende Waschverfahren angewendet werden. Wäsche und Textilien sind wie üblich einem thermischen oder chemo-thermischen Desinfektionswaschverfahren zu unterziehen.

Für Betten und Matratzen werden wischdesinfizierbare Überzüge empfohlen.

Die Schlussdesinfektion erfolgt für alle Flächen im Patientenzimmer bei Entlassung, Verlegung oder Aufhebung der Isolierung.

Abfälle werden entsprechend ÖNORM S 2104 als Abfälle entsorgt.

Schwer verlaufende *Clostridium difficile* Infektionen müssen seit 18. Jänner 2010 nach dem Epidemiegesetz gemeldet werden. Man spricht von einem schweren Verlauf, wenn die Infektion mit *Clostridium difficile* einer intensivmedizinischen Behandlung bedarf, die Komplikationen einer Infektion chirurgische Eingriffe erforderlich machen oder die Infektion letal verläuft.

6. Referenzen

- Allerberger F, Kramer A, Assadian O, Exner M, Huebner NO, Simon A. Krankenhaus- und Praxishygiene 2011; 223-226.
- Allerberger F, Abfalter P, Gattringer R *et al.* Clostridium-difficile-Infektionen: Prävention, Diagnostik, Therapie. *Österreichische Ärztezeitung* 2014; 2 Suppl.: 1-12.
- Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 334-9.
- 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.
- Crobach MJ, Planche T, Eckert C *et al.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016; 22 Suppl 4: S63-S81.
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. 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.
- Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS. Biol.* 2008; 6: e280.
- Goorhuis A, Bakker D, Corver J *et al.* Emergence of Clostridium difficile infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 1162-70.
- Hedge DD, Strain JD, Heins JR, Farver DK. New advances in the treatment of Clostridium difficile infection (CDI). *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008; 4: 949-64.
- Hota B. Contamination, disinfection, and cross-colonization: are hospital surfaces reservoirs for nosocomial infection? *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 1182-9.
- Indra A., Huhulescu S. Jahresbericht für Clostridium difficile 2014. In: Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene Wien (ed.). Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit, 2016.
- Mattila E, Uusitalo-Seppala R, Wuorela M, Lehtola L, Nurmi H, Ristikankare M, Moilanen V, Salminen K, Seppala M, Mattila PS, Anttila VJ, Arkkila P. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent Clostridium difficile infection. *Gastroenterology* 2012; 142: 490-496.
- Miller M, Gravel D, Mulvey M *et al.* Health care-associated Clostridium difficile infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50: 194-201.
- Ofosu A. Clostridium difficile infection: a review of current and emerging therapies. *Ann. Gastroenterol.* 2016; 29: 147-54.
- Gerding DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K. Clostridium difficile binary toxin CDT: mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. *Gut Microbes.* 2014; 5: 15-27.
- Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic Clostridium difficile strains among long-term care facility residents. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45: 992-8.
- Robert Koch-Institut. RKI-Ratgeber für Ärzte: Clostridium difficile 2016. RKI, Abteilung für Infektionsepidemiologie
- Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7: 526-36.
- 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.
- Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shelbaya A, Haider S. Clinical and economic burden of Clostridium difficile infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J. Hosp. Infect.* 2012; 81: 1-14.