



hmm-newsletter 2

(vom 15.04.2011)

CLOSTRIDIUM DIFFICILE – ASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN

Monica V. Mango, Sektion HMM
Tel.: 0512/9003-70764; monica.mango@i-med.ac.at

FACT BOX

- Anstieg schwerverlaufender *C.difficile*-assoziierter Infektionen (CDI)
- Nosokomiale Ausbrüche
- Diagnostik nur aus „ungeformten, flüssigen“ Stuhlproben sinnvoll (aufgrund möglicher Kolonisation in gesunder Normalbevölkerung)
- Toxinnachweis nicht als Verlaufskontrolle geeignet da noch länger nach Erkrankungsende nachweisbar
- Ausbreitung des hypervirulenten Ribotyp 027
- Umwelt- und desinfektionsresistente Sporen

1. ALLGEMEINE INFORMATION

a) *Clostridium difficile* ist ein obligat anaerobes, ubiquitär vorkommendes, grampositives, sporenbildendes Stäbchenbakterium, das in 2 bis 5% der gesunden Bevölkerung im Darm vorkommt, ohne ein Krankheitsbild auszulösen. Unter den hospitalisierten Patienten ist die Kolonisationsrate wesentlich höher mit 20 bis 40%. Während oder nach einer Antibiotikatherapie kann es zu einer Überwucherung mit *Clostridium difficile* im Darm der Betroffenen kommen, wodurch folgende Krankheitsbilder ausgelöst werden: von der leichten, wässrigen Diarrhoe, über die Colitis mit Fieber und Bauchkrämpfen, bis hin zu der schweren pseudomembranösen Enterocolitis und den Komplikationen des toxischen Megacolon und der Darmperforation. Diese Krankheitsbilder entstehen nicht direkt durch die Wirkung des Bakteriums, sondern durch dessen Toxine:

- 1) das Enterotoxin A, das für vermehrte Sekretion von Elektrolyten und Flüssigkeit verantwortlich ist.
- 2) das Zytotoxin B, das zur Schädigung der Darmmucosa führt.
- 3) das binäre Toxin, das in circa 6% aller toxinproduzierenden Stämme vorhanden ist. Die Rolle dieses Toxins in der Humanmedizin ist noch unklar, im Tierversuch werden zytotoxische Effekte beschrieben.

Toxin A und B sind zu 45% sequenzhomolog. Die für sie kodierenden Gene (*tcdA* und *tcdB*) werden von zwei Regulatorgenen (*tcdC-R* und *-E*) kontrolliert. Bei Deletion innerhalb der Regulatorgene kann es zu einer Toxinhyperproduktion kommen, die für die erhöhte Virulenz bestimmter *C. difficile*-Ribotypen verantwortlich ist.

Nicht Toxin-produzierende Stämme haben keine klinische Bedeutung.

b) Übertragungswege:

- Endogene Infektion als Selektion von toxischen Stämmen aus der patienteneigenen Darmflora infolge einer Antibiotikatherapie oder
- nosokomiale Übertragung, fäkal-oral, begünstigt durch eine niedrige Infektionsdosis und massive fäkale Ausscheidung bei Patienten mit CDI. Die hochresistenten Sporen werden entweder direkt über die Hände des Personals oder indirekt über Medizinprodukte und/oder Flächen übertragen.

Risikofaktoren für eine Infektion mit *C. difficile* sind:

- Breitspektrumantibiotika (bis 4-6 Wochen nach Absetzen des Antibiotikums)
- Alter (>65 Jahre)
- Längerer Krankenhausaufenthalt (>3 Tage)
- Chemotherapie
- Einnahme von Protonenpumpenhemmern
- Abdominalchirurgische Eingriffe
- Schwere Komorbiditäten

c) Diagnostik:

Zur Identifizierung von *C. difficile* aus Stuhlproben sind verschiedene Verfahren vorhanden:

Als Goldstandard gilt die kulturelle Anzucht von *C. difficile* mit anschließendem Toxinnachweis. Vorteil sind die hohe Sensitivität und Spezifität. Nachteil ist, wie es auch der Name aus dem lateinischen - „difficile“= schwierig - sagt, die schwierige und vor allem

langwierige kulturelle Anzucht des Erregers auf Selektivnährböden mit einer Bebrütungsdauer von 48 Stunden unter anaeroben Bedingungen.

Deshalb wird nach europäischen (ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) und amerikanischen Richtlinien (IDSA, Infectious Diseases Society of America) ein mehrstufiges Vorgehen empfohlen:

- 1) Glutamat-Dehydrogenase (GDH) Nachweis mittels ELISA: Der Nachweis von GDH, einem *C.difficile*-Wandbestandteil, gilt als Screening-Test mit hoher Sensitivität für die Diagnostik von *C.difficile*.
- 2) Bei GDH-Positivität wird die Stuhlprobe auf das Vorhandensein von *C.difficile* Toxin A und/oder B mittels ELISA bzw. auf das Vorhandensein derer Gene mittels PCR getestet. Der direkte Toxinnachweis aus dem Stuhl hat eine geringe Sensitivität und Spezifität und sollte deswegen nur im Rahmen des Stufenschemas nach positivem GDH-Nachweis durchgeführt werden.

Die Untersuchung auf *Clostridium difficile* ist nur aus ungeformtem Stuhl empfohlen.

Grundsätzlich ist die Einsendung einer Stuhlprobe ausreichend, bei anhaltendem klinischem Verdacht und negativem *C. difficile* Befund ist die Einsendung und Testung von bis zu 3 Stuhlproben sinnvoll. Da das Toxin in der Stuhlprobe instabil ist, sollten zu untersuchende Proben nicht älter als 48 h sein. Zwischenlagerung und Transport von Proben sollten bei 4°C erfolgen.

Da die Toxine noch mehrere Wochen nach Abklingen der Durchfälle nachgewiesen werden können, dient der Nachweis nicht als Verlaufskontrolle der Erkrankung.

d) Therapie:

Eine Therapie ist empfohlen bei klinischer Symptomatik und Toxinnachweis aus Stuhl oder bei schwerer klinischer Symptomatik und Verdacht auf *Clostridium difficile*-Infektion bei noch fehlendem Laborergebnis. Die Therapie besteht aus dem Absetzen des auslösenden Antibiotikums (wenn klinisch vertretbar) sowie der Gabe eines geeigneten Antibiotikums je nach Schweregrad der Infektion:

- 1) Leichte bis mittelschwere Fälle:
 - Mittel der Wahl ist Metronidazol 3x500mg p.o. für 10 Tage
- 2) Schwere Fälle:
 - Vancomycin 4x125-250mg p.o. für 14 Tage
- 3) 1° Rezidiv:
 - Wiederholung der Ersttherapie
- 4) 2° Rezidiv:
 - Vancomycin 4x125-250mg p.o. für 14 Tage
- 5) 3° Rezidiv:
 - Vancomycin p.o. nach folgendem Stufen-Schema:
 - erste Woche 4x125mg
 - zweite Woche 3x125mg
 - dritte Woche 2x125mg
 - vierte Woche 1x125mg

Empfohlen ist die Kombination mit Probiotika, die die Hefe *Saccharomyces boulardii* enthalten.

Rezidive sind nicht selten zu beobachten und sind eher auf die Sporenproduktion als auf die Entwicklung einer Antibiotika-Resistenz zurückzuführen.

Andere Medikamente die als Alternativen zur Therapie von *Clostridium difficile*-assoziierten Erkrankungen zur Verfügung stehen sind:

- Teicoplanin (hohe Therapiekosten)
- Rifaximin, ein nicht resorbierbares Antibiotikum, ev. bei häufig rezidivierenden CDIs und/oder Versagen von Metronidazol und Vancomycin einsetzbar.
- Tolevamer, eine Substanz die noch in Erprobung ist, die keine eigene antimikrobielle Aktivität hat, sondern die Toxine bindet und deaktiviert.

2. EPIDEMIOLOGIE

Die Zahl der Clostridien-Fälle ist in den letzten Jahren stark angestiegen.

An der Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Universität Innsbruck waren im Jahr 2010 unter 8.343 eingesandten Stuhlproben 624 Proben positiv auf Clostridien-Toxin.

In Österreich unterliegen schwere Verläufe seit Januar 2010 der Meldepflicht nach dem Epidemiegesetz, es wurden im Jahr 2010 169 Erkrankungen und 40 Todesfälle an CDI gemeldet.

Eine *Clostridium difficile*-assoziierte Erkrankung ist dann als schwer zu werten, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

1. *Clostridium difficile*-assoziierte Erkrankung, die intensivmedizinischer Behandlung bedarf;
2. *Clostridium difficile*-assoziierte Erkrankung, die chirurgischer Behandlung bedarf (bei Komplikationen wie Darmperforation oder therapierefraktärer Kolitis);
3. *Clostridium difficile*-assoziierte Erkrankung mit letalem Ausgang.

In Deutschland wurden zwischen Januar 2008 und Dezember 2009 7.471 Fälle gemeldet, wovon 817 die Kriterien für die schwer verlaufende Form erfüllten.

3. HYGIENEMASSNAHMEN BEI CDI

Isolierung:

Einzelzimmer mit Sanitäreinheit bei Patienten mit massiven und unkontrollierbaren Durchfällen (strikte Isolierung)

Kohortenisolierung bei Ausbruchssituationen

Aufhebung der Isolierung: 48h nach Sistieren der Durchfälle (die Ausscheidung kann 3 bis 6 Wochen dauern)

Schutz vor Kontamination:

- Einmalschürze (für Personal bei direktem Pat. Kontakt bzw. Umgang mit kontaminierten Objekten und potenziell infektiösem Material, Bettmachen, Reinigungsarbeiten)
- Mund-Nasen-Schutz: nicht erforderlich
- Einmalhandschuhe: obligat zu tragen bei Kontakt mit potenziell infektiösem Material

Desinfektion:

- Händedesinfektion: (nach direktem Pat. Kontakt, nach Kontakt mit Stuhl bzw. kontaminierten Objekten, potentiell infektiösem Material, kontaminierten Oberflächen, nach Ablegen der Handschuhe und vor Verlassen des Zimmers.

- Alkoholische Händedesinfektionsmittel wirken nur auf die vegetativen Zellen von *C.difficile*, nicht aber auf die Sporenform. Aus Gründen der Hautverträglichkeit werden für die hygienische Händedesinfektion meist keine sporoziden Wirkstoffe verwendet. Häufiges Händewaschen mit Wasser und Seife wird derzeit als einzige wirkungsvolle Maßnahme für die mechanische Entfernung der Sporen empfohlen (AGES).
- Flächendesinfektion: mit Desinfektionsmittel die eine sporozide Wirksamkeit besitzen (Sauerstoff abspaltende Desinfektionsmittel, Hypochlorit, Glutaraldehyd), für patientennahe Flächen, mindestens 1mal täglich erforderlich.
- Instrumente: Standard-Hygienemaßnahmen ausreichend
- Geschirr: Standard-Hygienemaßnahmen ausreichend
- Wäsche: Standard-Hygienemaßnahmen ausreichend
- Textilien: Standard-Hygienemaßnahmen ausreichend
- Schlussdesinfektion: Scheuer-Wisch-Desinfektion mit sporozidem Desinfektionsmittel

Entsorgung:

erregerhaltiges Material und Abfälle, die kontaminiert sein können, sind als medizinischer Abfall (roter Sack) im Zimmer zu entsorgen. Ausscheidungen müssen nicht desinfiziert werden.

Mitarbeiterinformation bzw. Information anderer Berufsgruppen (Therapie, Konsiliarärzte usw., sofern eine weiterführende Behandlung bzw. Diagnostik- oder Konsiliartätigkeit notwendig wird)

Arbeitsablauf – Tätigkeiten am Patienten am Ende der Routine einplanen (Visite, Pflegehandlungen usw.)

Verlegung: 48h nach Genesung

Patientenbezogene Verwendung sämtlicher Pflege- und Behandlungsutensilien

4. ANHANG

a) Eine Antibiotikatherapie kann die Selektion von Toxin-produzierenden Stämmen begünstigen; nach Höhe des Risikos kann man unter folgenden Klassen unterscheiden:

- Hohes Risiko (Ampi- und Amoxicillin, 2. und 3. Gen. Cephalosporine, Clindamycin, Fluorochinolone)
- Mittleres Risiko (Imipenem, Meropenem, Tetrazykline, Trimethoprim)
- Geringes Risiko (Azithromycin, Clarithromycin, Piperacillin, Ticarcillin, Vancomycin)

b) Hypervirulente Stämme

C. difficile-Stämme können mittels Ribotypisierung, einem molekularbiologischen Typisierungsverfahren, in verschiedene Ribotypen differenziert werden. Es hat sich gezeigt, dass einige Ribotypen mit einer schweren Verlaufsform von CDI assoziiert sind:

Ribotyp 027

- hoch virulent
- hohe Rezidivrate
- erhöhte Letalität
- der Stamm besitzt eine Deletion im Regulatorgen, was eine Überproduktion der Toxine A und B zur Folge hat
- zusätzlich Produktion von binärem Toxin
- reduziertes Ansprechen auf Standardtherapie (Metronidazol und ev. Vancomycin), Fluorochinolon- und Erythromycin-Resistenz
- erworbene Fluorochinolon-Resistenz vermutlich für spätere Ausbreitung verantwortlich
- erstmalig 1988 in Frankreich isoliert und bis zum Jahr 2002 nur für sporadische Erkrankungen verantwortlich
- nosokomiale Ausbrüche 2000-2003 in den USA und Kanada
- im April 2007 erstmals in Deutschland nachgewiesen
- in Österreich ist dieser Stamm zum ersten Mal 2006 aufgetreten, bei einer englischen Touristin, die den Stamm sehr wahrscheinlich aus Großbritannien eingeschleppt hatte.
- nosokomiale Ausbrüche 2009 und 2010 in Wiener Krankenhäusern

Ribotyp 078

Die Schwere der durch diesen Ribotyp ausgelösten Erkrankung und Mortalität sind vergleichbar mit dem Ribotyp 027, wobei Infektionen häufiger bei jungen Patienten und außerhalb von Krankenhäusern auftreten. Der Stamm 078 produziert alle 3 Toxin-Typen, weist eine Ciproxin- und Erythromycin-Resistenz und Moxifloxacin-Empfindlichkeit auf.

Ribotyp 001

Ist in Deutschland mehrmals isoliert worden, produziert Toxine A und B, ist Moxifloxacin und Erythromycin resistent.

Die Ermittlung der Ribotypen erfolgt nicht routinemäßig, sondern nur in bestimmten schwerwiegenden Fällen oder in Ausbruchssituationen und wird am Referenzlabor für CDI in Wien durchgeführt.

Referenzen

Infektiologie: *C.difficile* hochvirulent und widerstandsfähig, CliniCum 7-8/2009.

Prävention und Kontrolle von *Clostridium difficile*, AGES 2007

Nationale Referenzzentrale für *Clostridium difficile*, Jahresbericht

Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis, Nature Reviews 2009; 7:526-536

Schwer verlaufende *Clostridium-difficile*-assoziierte Durchfall-Erkrankungen, Epid-Bull, RKI 12/2008

Übermittlungen von *Clostridium-difficile*-Infektionen nach IfSG zwischen 2008-2009, Epid-Bull, RKI 10/2010

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

AWMF online, Arbeitskreis "Krankenhaus- & Praxishygiene" der AWMF