

Clostridium difficile

Allgemeines

Infektionen und insbesondere auch schwere Infektionen mit *Clostridium difficile* (*C. difficile* assoziierte Durchfälle (CDAD)) nehmen weltweit zu. *C. difficile* ist ein sporenbildendes anaerobes Bakterium, mit dem 2-5% gesunde Erwachsene asymptomatisch im Gastrointestinaltrakt besiedelt sind. Gehäuft tritt eine Besiedlung bei Kindern, bei älteren Menschen und bei Krankenhauspatienten auf. Toxin produzierende Stämme von *C. difficile* (Toxin A, (TcdA): Enterotoxin, Toxin B, (TcdB): Zytotoxin) können folgende Erkrankungen hervorrufen: Leichte, wässrige Durchfälle, faulig riechende, schwere Diarrhoen, blutige Colitis, pseudomembranöse Enterocolitis, toxisches Megacolon und Kolonperforation; Todesfälle sind beschrieben. Die Expression der Toxine erfolgt über ein positives (TcdR) und negatives (TcdC) Regulator-Gen. Die Entstehung einer *C. difficile* assoziierten Enterocolitis wird durch eine Antibiotikatherapie begünstigt, wobei ein unterschiedliches Risiko je nach verwendetem Antibiotikum vorliegt.

CDAD – Risikoeinschätzung von Antibiotika

Hohes Risiko

Clindamycin, Zweit- und Dritt-Generations-Cephalosporine, Fluorochinolone (Ciprofloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin, Levofloxacin), Ampicillin und Amoxicillin

Mittleres Risiko

Trimethoprim, Tetrazykline, Imipenem und Meropenem

Geringes Risiko

Aminoglycoside, Macrolide (vor allem Clarithromycin und Azithromycin), Breitspektrum-Penicilline, Ticarcillin, Mezlocillin und Piperacillin, Vancomycin

Jedoch sind in Gesundheitseinrichtungen vielfach auch nosokomiale Übertragungen und Ausbrüche beschrieben, welche u.a. durch die Fähigkeit von *C. difficile* bedingt sein dürften, umweltresistente Sporen zu bilden. Die Verbreitung geschieht fäkal-oral

durch Schmierinfektion über kontaminierte Hände des Personals, Gegenstände, wie z.B. Rektal-Thermometer, Blutdruckmanschetten und Flächen.

Neuerdings wurde aus Kanada und USA ein besonders virulenter Stamm (Ribotyp 027, NAP 1/2, Toxinotyp III) mit erhöhter Toxinproduktion und Fluorochinolon-resistenz beschrieben, welcher sich dort seit 2001 in Krankenhäusern ausgebreitet hat. Dieser Stamm ist seit Mitte 2005 in Europa (Niederlande, Belgien, Frankreich) nachgewiesen und seit April 2007 auch in Deutschland. Die erhöhte Toxinproduktion entsteht wahrscheinlich durch partielle Deletion im Gen für TcdC. Des Weiteren werden in Deutschland die Ribotypen 001 und 002 seit längerem angetroffen, die ebenfalls mit schweren Krankheitsbildern assoziiert sein können, auch bei diesen Stämmen ist eine Fluorochinolonresistenz nachweisbar.

Diagnostik

Aufgrund der zunehmend schweren Verlaufsformen wurde folgende Diagnostik im Labor Clotten eingeführt:

Da man festgestellt hat, dass der Toxin A/B-Test für *C. difficile* im Vergleich zur Kultur eine vergleichsweise schlechte Sensitivität hat (50-70%), wird entweder eine parallele kulturelle Anzucht jeder Probe empfohlen oder als Screening-Test der Nachweis des *C. difficile* Antigens Glutamat Dehydrogenase (GDH) als ELISA, der eine ähnliche Sensitivität aufweist wie die Kultur. Der negative prädiktive Wert des GDH-Tests beträgt 99,8%, womit eine *C. difficile* Infektion in der entsprechenden Probe ausgeschlossen ist.

Zusätzlich wird bei schwerwiegenden Krankheitsbildern, Therapieversagen und bei Verdacht auf nosokomiale Häufung dringend die Anzucht empfohlen (Mitteilung an das Labor nötig!), um weitergehende Untersuchungen (Ribotyp, Toxinotyp, vergleichende Typisierung mehrerer Stämme) durchzuführen. Hierzu werden die angezüchteten Stämme an ein Konsiliarlabor verschickt. Eine Resistenztestung kann im Labor erfolgen.

Entgegen früheren Empfehlungen (tiefgefroren) soll die Stuhlprobe bis zu Abholung bei 4°C gelagert werden und dann in der Transportbox des Fahrers versandt werden.

Meldepflicht

NEU: Namentliche Meldung durch den behandelnden Ärztin/Arzt nach § 6 Abs. 1 Nr. 5a IfSG für schwer verlaufende Infektionen.

Zusätzlich nicht namentliche Meldung durch den Arzt bei gehäuftem Auftreten nosokomialer Infektionen nach §6 Abs. 3 IfSG, d.h. bei mehr als 2 betroffenen Patienten im örtlichen und zeitlichen Zusammenhang.

Therapie

Asymptomatische Patienten mit einem toxinbildenden Stamm müssen nicht behandelt werden. Bei symptomatischen Patienten empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

Das Absetzen der vorbestehenden Antibiotikatherapie ist, wenn möglich, anzustreben.

Mittel der Wahl zur Therapie ist Metronidazol 4x 250mg oder 3x 500mg für 10 Tage, vorzugsweise p.o., eine i.v.-Therapie ist auch möglich.

Bei Rezidiv, Wiederholung der Therapie oder Vancomycin oral 4x 125-250mg kombiniert mit Saccharomyces boulardii (Perenterol®).

Bei sehr schweren Fällen (z. B. toxisches Megacolon, Darmperforation) kann Metronidazol i.v. mit Vancomycin über die Ernährungssonde gegeben werden. Außerdem sollte bei schwerst verlaufenden Fällen sofort mit Vancomycin begonnen werden. Die Wirkung von Metronidazol kann verzögert eintreten, da diese Substanz durch den Keim erst aktiviert werden muss.

Therapieschema bei Rezidiven:

1. Woche: 4x 125 mg Vancomycin
2. Woche: 3x 125 mg Vancomycin
3. Woche: 2x 125 mg Vancomycin
4. Woche: 1x 125 mg Vancomycin
- 1.-5. Woche: Perenterol®

Bei schwerkranken Patienten kann die doppelte Dosierung (250 mg Vancomycin) eingesetzt werden. Daneben gibt es noch die gepulste Vancomycin-Therapie, bei der Vancomycin (125-250 mg) jeden 2.-3. Tag für 3 Wochen gegeben wird.

Neue Medikamente sind in Erprobung, in Deutschland z.T. aber noch nicht zugelassen.

Die entsprechenden Hygienevorschriften sind aus unserem Infoblatt „Clostridium difficile-Hygienemaßnahmen“ zu entnehmen, das Sie auf der Homepage des Labor Clotten unter www.labor-clotten.de einsehen und anfordern können.

Literatur

- Borgmann, S., M. Kist, et al. (2008). "Increased number of Clostridium difficile infections and prevalence of Clostridium difficile PCR ribotype 001 in southern Germany." Euro Surveill **13**(49).
- Drudy, D., B. Goorhuis, et al. (2008). "Clindamycin-resistant clone of Clostridium difficile PCR Ribotype 027, Europe." Emerg Infect Dis **14**(9): 1485-7.
- Fenner, L., A. F. Widmer, et al. (2008). "First cluster of clindamycin-resistant Clostridium difficile PCR ribotype 027 in Switzerland." Clin Microbiol Infect **14**(5): 514-5.
- Joseph, R., D. Demeyer, et al. (2005). "First isolation of Clostridium difficile PCR ribotype 027, toxinotype III in Belgium." Euro Surveill **10**(10): E051020 4.
- Kleinkauf, N., B. Weiss, et al. (2007). "Confirmed cases and report of clusters of severe infections due to Clostridium difficile PCR ribotype 027 in Germany." Euro Surveill **12**(11): E071115 2.
- Kuijper, E. J., F. Barbut, et al. (2008). "Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008." Euro Surveill **13**(31).
- Oldfield, E. C. (2008). "Infectious disease. Vancomycin should be the drug of choice for severe Clostridium difficile-associated diarrhea." Rev Gastroenterol Disord **8**(4): 270-1.
- Saxton, K., S. D. Baines, et al. (2009). "Effects of exposure of Clostridium difficile PCR ribotypes 027 and 001 to fluoroquinolones in a human gut model." Antimicrob Agents Chemother **53**(2): 412-20.
- Stamper, P. D., R. Alcabasa, et al. (2009). "Comparison of a commercial real-time PCR assay for tcdB detection to a cell culture cytotoxicity assay and toxigenic culture for direct detection of toxin-producing Clostridium difficile in clinical samples." J Clin Microbiol **47**(2): 373-8.
- Weiss, B., N. Kleinkauf, et al. (2009). "Risk factors related to a hospital-associated cluster of Clostridium difficile PCR ribotype 027 infections in Germany During 2007." Infect Control Hosp Epidemiol **30**(3): 282-4.