

Clostridium-difficile-Infektion

Erreger

Clostridium difficile ist ein sporenbildendes anaerobes Bakterium, das in der Lage ist, Toxine (A und B) zu produzieren. Etwa 2–5 % aller gesunden Erwachsenen sind asymptomatisch im Gastrointestinaltrakt mit *C. difficile* besiedelt. Kleinkinder, ältere Menschen und Krankenhauspatienten sind deutlich häufiger kolonisiert (20 % bis zu 70 %). Kommt es zu Störungen in der Zusammensetzung der Darmflora, beispielsweise durch Antibiotika- und/oder Zytostatika-Therapie, kann dies eine Vermehrung von *C. difficile* und eine erhöhte Toxinproduktion zur Folge haben. Aufgrund seiner Fähigkeit zur Sporenbildung ist *C. difficile* sehr resistent gegenüber Umwelteinflüssen (z. B. gegenüber Desinfektionsmitteln).

Epidemiologie

Neben endogenen kommt es auch zu exogenen Infektionen. In Gesundheitseinrichtungen sind vielfach nosokomiale Übertragungen und Ausbrüche beschrieben, welche u. a. durch die Fähigkeit von *C. difficile* bedingt sind, umweltresistente Sporen zu bilden. Die Verbreitung geschieht fäkal-oral durch Schmierinfektion über kontaminierte Hände, Gegenstände, wie z. B. Rektal-Thermometer, Blutdruckmanschetten und Flächen.

Infektionen und insbesondere auch schwere Infektionen mit *Clostridium difficile* nehmen weltweit zu. In Kanada und den USA wurde ein besonders virulenter Stamm (Ribotyp 027, NAP 1/2, Toxintyp III) mit er-

Tab. 1: Therapie der CDI

Therapie	CDI, leichter Verlauf, initial	CDI, schwerer Verlauf	CDI, schwerer Verlauf mit Komplikationen	CDI, erstes Rezidiv	CDI, multiple Rezidive
Stop der auslösenden Antibiotika-Therapie	X	X	X	X	X
Antibiotika-Therapie	Metronidazol 3 x 500 mg p. o./10 d oder Vancomycin 4 x 125–250 mg p. o./10 d	Vancomycin 4 x 125–250 mg p. o./10 d oder Fidaxomycin 2 x 200 mg p. o./10 d	Vancomycin 4 x 125–500 mg p. o./10 d + 4 x 500 mg Retentionseinläufe /10 d + Metronidazol 3 x 500 mg i. v./10 d + Tigecyclin 2 x 50 mg i. v./10 d	Vancomycin 4 x 125–250 mg p. o./10 d oder Fidaxomycin 2 x 200 mg p. o./10 d (bei 027-Stämmen keine Überlegen- heit von Fidaxo- mycin gegenüber Vancomycin)	Vancomycin 4 x 125 mg p. o./10 d, anschließend Puls-Therapie: Vancomycin (125–500 mg) jeden 2.–3. Tag über 3 Wochen geben, oder Tapering-Therapie: 1. Woche: 4 x 125 mg Vancomycin/d 2. Woche: 3 x 125 mg Vancomycin/d 3. Woche: 2 x 125 mg Vancomycin/d 4. Woche: 1 x 125 mg Vancomycin/d 1.–4. Woche: zusätzlich Perenterol® 5. Woche: ausschließlich Perenterol® oder Fidaxomycin 2 x 200 mg/10 d
Weitere mögliche Maßnahmen		Abdominelle Kolektomie mit Ileostomaanlage bei klin. Verschlechterung, Perforation, toxischem Megacolon	Abdominelle Kolektomie mit Ileostomaanlage bei klin. Verschlechterung, Perforation, toxischem Megacolon		Bei Versagen der Antibiotika-Therapie kann auch die Stuhltransplantation in Erwägung gezogen werden. Diese sollte nur in ausgewiesenen Zentren erfolgen.
Erläuterungen zur Klassifikation		Kriterien für den schweren Verlauf: Leukozytose (> 15 000/μl), Hypalbuminämie (< 30 g/l) und Kreatinin-Erhöhung (> 1,5 mg/dl)	Kriterien für Komplikationen: toxisches Megacolon, Ileus, Perforation		

höherer Toxinproduktion und Fluorochinolonresistenz beschrieben, welcher sich dort seit 2001 in Krankenhäusern ausbreitet. Dieser Stamm ist seit Mitte 2005 in Europa, seit 2007 auch in Deutschland aufgetreten. Aufgrund von Mutationen produziert der Stamm die bis zu 23-fache Toxinmenge der bisher bekannten Toxine A und B sowie ein weiteres, das sogenannte binäre Toxin. Die Folge ist eine höhere Komplikationsrate bis hin zum Tod der Patienten. In der europaweit durchgeführten EUCLID-Studie von 2012/2013 betrug der Anteil von Ribotyp 027 in Deutschland 43 %. Neben dem Stamm 027 können jedoch auch andere *C.-difficile*-Stämme klinisch schwerwiegende Infektionen verursachen.

Klinik

Clostridium-difficile-Infektionen (CDI) sind toxinvermittelte Erkrankungen. Ausschließlich toxische Stämme, d. h. Stämme, die Gene für Toxine haben, sind in der Lage, eine Erkrankung auszulösen. Das klinische Bild reicht von leichten wässrigen Durchfällen, faulig riechenden, schweren Diarrhöen, blutiger Colitis, pseudomembranöser Enterocolitis bis zum toxischen Megacolon und zur Kolonperforation. Todesfälle sind beschrieben.

Die Entstehung einer *C.-difficile*-assoziierten Enterocolitis wird durch eine Antibiotika-Therapie begünstigt, wobei eine unterschiedliche Gewichtung des Risikos je nach verwendetem Antibiotikum vorliegt. Insbesondere Zweit- und Drittgenerations-Cephalosporine, Carbapeneme, Clindamycin, Chinolone und Amoxicillin-Clavulansäure sind mit einem hohen Risiko verbunden. Erstgenerations-Cephalosporine und Makrolide besitzen ein geringeres Risiko. Das größte Risiko zu erkranken besteht bis 4 Wochen nach einer Antibiotikatherapie.

Therapie

Asymptomatische Patienten mit dem Nachweis eines toxinbildenden Stammes müssen nicht behandelt werden. Bei symptomatischen Patienten ist eine vorbestehende Antibiotika-Therapie, wenn möglich, ab-

Autor:

Dr. med. Martin Holfelder, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Debast et al., ESCMID: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection CMI, March 2014
2. C. Lübbert et al. 2014. *Clostridium-difficile*-Infektion. Deutsches Ärzteblatt, Jg. 111, Heft 43.
3. K.A. Davies et al. 2014. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, pro-spective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhoea (EUCLID). The Lancet, November 2014
4. M. P. M. Hensgens et al. 2012. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. J Antimicrob Chemother;67:742-748
5. McDonald LC et al. 2005: An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med 8: 353 (23): 2433-41

Stand: Mai/2015

Hinweis zur Meldepflicht

Namentliche Meldung durch den 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.

zusetzen. Die aktuellen Therapieempfehlungen sind in Tab. 1 dargestellt.

Therapeutische Alternativen sind: Bacitracin, Fusidinsäure, Rifaximin, Nitazoxanide, Toxin bindende Polymere, z. B. Tolevamer und Probiotika sowie eine Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern gegen TcdA und TcdB.

Labordiagnostik

Grundlage der mehrstufigen Diagnostik ist ein sensitiver Screeningtest, an den sich ein Bestätigungstest für die toxische Infektion anschließen muss. Der Nachweis des *C.-difficile*-Antigens Glutamat-Dehydrogenase (GDH) mittels Immunoassay hat einen hohen negativen prädiktiven Wert und eignet sich daher sehr gut als Screeningtest. Da GDH aber sowohl bei toxischen als auch bei nicht toxischen Stämmen nachgewiesen wird, ist ein sich anschließender Toxin-Nachweis erforderlich. Üblicherweise wird dazu ein Toxin-A/B-Immunoassay für *C. difficile* verwendet. Alternativ kann auch eine PCR zum Nachweis des Toxin-Gens als Bestätigungstest eingesetzt werden.

Zusätzlich kann bei schwerwiegenden Krankheitsbildern, Therapieversagen und bei Verdacht auf nosokomiale Häufung die Anzucht versucht werden, um weitergehende Untersuchungen zum Nachweis des Ribo- und Toxinotyps durchzuführen.

Präanalytik

Die Stuhlproben sind bis zur Abholung bei 4 °C (nicht tiefgefroren!) zu lagern. Es sollten nur Stuhlproben von Patienten untersucht werden, die die Kriterien einer Diarrhöe erfüllen.

Ihr Ansprechpartner:
Dr. med. Gabriela Sitaru
Fachbereich Mikrobiologie
E-Mail: g.sitaru@mvz-clotten.de
Telefon: +49 761 31905-303