

# Clostridium difficile

*Diese Informationen richten sich primär an Ärztinnen/Ärzte und Medizinisches Fachpersonal*

## Erreger

*Clostridium difficile* ist ein strikt anaerob wachsendes, sporenbildendes grampositives Stäbchenbakterium. Die Ausbildung aerotoleranter Sporen, welche gegenüber Hitze, Austrocknung und vielen Desinfektionsmitteln resistent sind, ermöglicht eine ausdauernde Umweltpersistenz. Die Virulenz pathogener Stämme beruht auf der Schädigung der Dickdarmschleimhaut durch zwei synergistisch wirkende Toxine (Enterotoxin = Toxin A, Cytotoxin = Toxin B). Stämme ohne Toxinbildung sind apathogen. Meist werden beide Toxine gebildet, einige Stämme (2-5 %) produzieren jedoch ausschließlich Toxin B. Bei sogenannten hypervirulenten Stämmen kommt es durch bestimmte Mutationen zu einer überschießenden Toxinproduktion; darüber hinaus verfügen sie über ein zusätzliches, sog. binäres Toxin (CDT), dessen funktionelle Bedeutung allerdings noch unklar ist. *C. difficile* ist der häufigste bakterielle Erreger nosokomialer Diarrhoe bei Erwachsenen.

## Epidemiologie

*Clostridium difficile* wurde 1935 erstmalig von Hall und O'Toole beschrieben. Es kommt ubiquitär in der Umwelt sowie im Darm von Mensch und Tier vor. Ungefähr 3% der gesunden Bevölkerung und 15-35% der Krankenhauspatienten sind ohne Krankheitssymptome mit dem Erreger kolonisiert.

Im Rahmen einer Antibiotikatherapie kann es durch Störung der intestinalen Flora zur Auskeimung oral aufgenommener Sporen kommen. Die Entwicklung und Vermehrung vegetativer Wachstumsformen pathogener *Clostridium difficile*-Varianten geht mit einer Toxin-Freisetzung einher, was je nach Abwehrlage des Patienten zu Diarrhoen unterschiedlichen Schweregrades führt. Eine verminderte Immunreaktion gegen die Toxine - insbesondere bei älteren Menschen - stellt somit einen weiteren wichtigen Risikofaktor dar. Die Inzidenz der *Clostridium difficile*-Infektionen (CDI) ist in den letzten Jahren weltweit erheblich angestiegen. Seit Einführung der Meldepflicht für besonders schwere CDI-Verläufe (2007) fällt in Deutschland außerdem eine Zunahme intensivstationär behandlungsbedürftiger CDI mit toxischem Megakolon, Ileus und Darmperforation auf. Gleichzeitig ist ausgehend von den USA und Kanada ein neuer Epidemiestamm („Ribotyp 027“) aufgetreten, der durch vermehrte Toxinbildung eine höhere Virulenz mit gesteigerter Letalität aufweist. Seit 2007 wird dieser Stamm auch in Deutschland mit regional unterschiedlicher Häufigkeit nachgewiesen. Schwere Krankheitsverläufe sind jedoch auch durch andere *C. difficile*-Varianten möglich (häufig Ribotyp 001).

## Übertragungswege

Die Infektion erfolgt durch orale Aufnahme des Erregers bzw. seiner Sporen. Symptomatische Patienten scheiden dabei besonders große Erregermengen aus. Daher ist ihre Umgebung häufiger und stärker mit Sporen kontaminiert als das Umfeld

asymptomatischer Träger. Als Infektionswege kommen sowohl die fäkal-orale Übertragung von Mensch zu Mensch als auch die indirekte Übertragung über kontaminierte Hände des Pflegepersonals, Flächen oder Gegenstände in Frage. Aufgrund der Sporenbildung kann der Erreger lange Zeit außerhalb des Wirtes persistieren, so dass der indirekte Übertragungsweg nicht unerheblich ist.

## Risikofaktoren

Das Hauptrisiko besteht in der Verabreichung zahlreicher Antibiotika, insbesondere Therapie mit Cephalosporinen der 2. und 3. Generation, Chinolonen, Amoxicillin-Clavulansäure oder Clindamycin („4C“). Des Weiteren können ein höheres Lebensalter (> 65 Jahre), Komorbiditäten, Krankenhausaufenthalte in den letzten drei Monaten, Unterbringung im Altenpflegeheim, gastrointestinale Eingriffe sowie die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) eine Infektion begünstigen. Es werden jedoch auch ambulant erworbene CDI bei jungen gesunden Erwachsenen ohne erkennbare Risikofaktoren beschrieben.

## Krankheitsbild

Die klinische Symptomatik der CDI reicht von einer leichten Diarrhoe bis hin zur fulminanten pseudomembranösen Kolitis (PMC). Die süßlich-faulig riechenden Durchfälle sind breiig bis wässrig, selten blutig. Die Stuhlfrequenz kann mehr als 10 Stühle pro Tag betragen. Je nach Schweregrad kann es zu Dehydratation und Elektrolytentgleisungen kommen. Prädiktoren für einen schweren Verlauf sind Fieber >38,5°C, Leukozytose > 15 x10<sup>3</sup>/µl mit Linksverschiebung, Hypalbuminämie, Kreatininanstieg, Lactaterhöhung, Alter >65 Jahre und signifikante Komorbiditäten. Gefürchtete Komplikationen sind Ileus, toxisches Megakolon, Darmperforation und Sepsis. Die Letalität der CDI beträgt in Abhängigkeit von der Schwere der Symptomatik, Komorbiditäten sowie dem Alter etwa zwischen drei und 14 %. In ca. 20% der Fälle, vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren, muss (meist innerhalb von zwei bis sechs Wochen nach Ende der Initialtherapie) mit Rezidiven gerechnet werden.

## Diagnostik

Eine mikrobiologische Diagnostik auf *C. difficile* ist grundsätzlich nur bei symptomatischen Patienten mit ungeformtem Stuhl sinnvoll. Verlaufs- bzw. Therapiekontrollen sind nicht notwendig. Für die Untersuchung wird eine frisch gewonnene Stuhlprobe benötigt. Nach einem aktuell empfohlenen mehrstufigen Algorithmus sollte für die Diagnostik einer CDI initial ein sensitiver Suchtest für *C. difficile* (Glutamat-Dehydrogenase- bzw. GDH-Test) vorgeschaltet werden. Da dieser jedoch toxigene und apathogene Stämme nicht differenzieren kann, muss ein positives Testergebnis mit einem Nachweis der Toxine A und B bestätigt werden. Ein negativer GDH-Test schließt eine CDI hingegen mit hoher Wahrscheinlichkeit aus.

In der Routinediagnostik werden für den Toxinnachweis über-

wiegend kommerzielle Enzymimmunoassays (EIA) eingesetzt, die meist innerhalb von etwa drei Stunden ein Ergebnis liefern. Aufgrund der eingeschränkten Sensitivität dieser Tests und unter Berücksichtigung der Instabilität der Toxine bei Raumtemperatur sind negative Ergebnisse bei anhaltendem klinischen CDI-Verdacht stets kritisch zu hinterfragen und im Zweifelsfall die Einsendung weiterer Stuhlproben ratsam. Alternativ kann hier der Genomnachweis der Toxine (Nukleinsäureamplifikationstest, NAAT) zur Diagnosesicherung bzw. Ausschluss einer CDI beitragen.

Die kulturelle (anaerobe) Anzucht auf Selektivmedien ist die empfindlichste Methode zum Nachweis von *C. difficile*., dauert allerdings mindestens 48h. Zur Abgrenzung apathogener Stämme ist bei positivem Kulturergebnis auch hier der Nachweis einer Toxinbildung (mittels EIA aus Kulturüberstand oder molekularer Verfahren) obligat. Die Kultur hat aufgrund des Zeitverzuges für die Akutdiagnostik zwar nur eine eingeschränkte Bedeutung, ist aber für weiterführende Untersuchungen wie Resistenztestung und Erregertypisierung unerlässlich. Die Kombination von Enzymimmunoassay mit einer parallel angelegten Stuhlkultur bietet den Vorteil einer raschen *C. difficile*-Diagnostik mit verbesserter Sensitivität und der Option, bei Bedarf (z. B. zur Ribotypisierung, Abklärung von Transmissionen und Ausbrüchen) ein Erregerisolat verfügbar zu haben.

## Therapie

Die Entscheidung zur Therapie erfolgt klinisch. Der alleinige Erreger- bzw. Toxinnachweis ohne klinische Symptome ist keine Indikation für eine Clostridium difficile-spezifische Antibiotikatherapie. Auf der anderen Seite sollte ein für eine Clostridium difficile-Infektion typisches Krankheitsbild, wie z. B. die pseudomembranöse Kolitis o. ä. auch bei (noch) fehlendem Erregernachweis entsprechend therapiert werden.

Sofern möglich sollte als Erstmaßnahme die auslösende Antibiotikatherapie abgesetzt werden (gleiches gilt auch für Motilitätshemmer). Zusammen mit der Substitution des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes führt dies schon in ca. 20% der Fälle zur klinischen Besserung.

Die gegen *C. difficile* gerichtete Antibiotikatherapie sollte risikoadaptiert erfolgen und besteht je nach Symptomatik vorrangig aus der oralen Gabe von Metronidazol oder Vancomycin. Bei leichter bis moderater CDI ohne Risikofaktoren ist Metronidazol (3 x 400 - 500 mg pro Tag p.o.) Mittel der ersten Wahl. Bei schweren Verläufen bzw. bei Patienten mit Prädiktoren für einen schweren Verlauf ist Vancomycin (4 x 125 (- 250) mg pro Tag p.o.) der Vorzug zu geben. Bei Auftreten von Komplikationen kommen zudem u.a. Kombinationen mit intravenös appliziertem Metronidazol, Vancomycin- Retentionseinläufe und ggf. auch Tigecyclin (2x 50 mg pro Tag i.v.) in Betracht.

Die Therapiedauer sollte 10 – 14 Tage betragen.

Risikofaktoren für Rezidive sind Alter > 65 Jahre, fortgeführte oder erneute Antibiotikatherapie sowie ein bereits vorangegangenes Rezidiv.

Rezidive entstehen in der Regel nicht durch Ausbildung von Resistenzen, sondern beruhen auf Reinfektion oder unvollständiger Eradikation. Die Therapie des Erstrezidives sollte analog zu den Empfehlungen für die Ersterkrankung erfolgen, alternativ kommt hierfür auch Fidaxomicin (2 x 200 mg pro Tag p.o. für 10 Tage) in Betracht. Für Zweit- und weitere Rezidive gelten an-

dere therapeutische Ansätze (Vancomycin in Ausschleich- bzw. Puls-Schemata oder Fidaxomicin). Bei multiplen Rezidiven kann die Therapie auch mittels fäkalem Mikrobiomtransfer (FMT) erfolgen.

## Prävention und Hygienemaßnahmen

### - Räumliche Unterbringung:

Patienten sollten im Einzelzimmer mit eigener Toilette isoliert werden. Kohortenisolierung bei Patienten mit gleichem Erregertyp ist möglich.

Die Isolierungsmaßnahmen können nach den gegenwärtigen Empfehlungen zwei Tage nach Sistieren der Durchfälle aufgehoben werden. Kontrolluntersuchungen sind nicht notwendig! Eine längere Isolierung wird nur bei Patienten mit Inkontinenz und schlechter Compliance bei der Händehygiene angeraten.

### - Händehygiene:

Da die üblichen alkoholischen Händedesinfektionsmittel nicht gegen die Sporen wirksam sind, wird zusätzlich zur Verwendung eines alkoholischen Händedesinfektionsmittels das Waschen der Hände mit Seife empfohlen. Durch den Spüleffekt verspricht man sich eine Reduktion der Sporen. Grundsätzlich wird bei der Pflege von Patienten mit CDI das Tragen von Einmalhandschuhe empfohlen. Auch nach Ablegen der Handschuhe sollte sowohl mit einem alkoholischen Händedesinfektionsmittel desinfiziert (Abtötung vegetativer Erreger, Einwirkzeit beachten!) als auch mit Seife gewaschen werden. Die Patienten sind zum sorgfältigen Händewaschen nach Toilettenbesuch anzuhalten.

### - Schutzkittel:

Verwendung von Schutzkitteln nicht nur bei direktem Patientenkontakt, sondern auch beim Bettenmachen und Reinigungs-/Desinfektionsarbeiten.

Mund-Nasen-Schutz und Haube sind nicht erforderlich.

### - Flächendesinfektion:

Es sollte eine tägliche Wischdesinfektion der patientennahen (Handkontakt-) Flächen wie Nachttisch, Bettgestell, Nassbereich, Toiletten, Türgriffe u. ä. erfolgen. Da die Sporen von Clostridium difficile von den üblichen Flächendesinfektionsmitteln nicht inaktiviert werden, sollten bevorzugt Oxidantien, z.B. Peressigsäure, eingesetzt werden. Bei gezielter Desinfektion grob verunreinigter Flächen sind sichtbare Verschmutzungen zunächst hygienisch einwandfrei (z.B. mit Zellstoff) aufzunehmen und zu entsorgen sowie die Wirkungsgrenzen der eingesetzten Desinfektionsmittel (z.B. durch organische Belastung) zu beachten. Das durchführende Personal muss diesbezüglich geschult sein.

Die Schlussdesinfektion erfolgt für alle Flächen im Patientenzimmer entsprechend den Angaben zur täglichen Desinfektion ebenfalls mit einem Sauerstoff-abspaltenden Desinfektionsmittel.

### - Medizinprodukte und Gegenstände des täglichen Bedarfs:

Medizinprodukte mit direktem Patientenkontakt (Blutdruckgeräte, Stethoskope etc.) sollten patientenbezogen eingesetzt und nach Gebrauch sachgerecht desinfiziert werden. Thermische Verfahren sind zu bevorzugen.

Geschirr kann im geschlossenen Behältnis zur Spülmaschine

transportiert und bei Temperaturen > 60°C gereinigt werden. Wäsche und Textilien sollten im Zimmer gesammelt und einem desinfizierenden Waschverfahren zugeführt werden.

Für Matratzen werden wischdesinfizierbare Bezüge empfohlen.

Die Entsorgung von kontaminierten Abfällen erfolgt nach Abfallschlüssel EAK 180104 gemäß LAGA-Richtlinie.

- **Transport innerhalb des Krankenhauses:**

Ist ein Transport im Krankenhaus notwendig, sollte der Zielbereich vorab informiert werden. Der Kontakt zu anderen Patienten und Besuchern ist zu vermeiden. Sämtliche Kontaktflächen und das Transportmittel sind vor erneuter Nutzung entsprechend zu desinfizieren.

- **Besucher**

Besucher sollten vom Pflegepersonal über Notwendigkeit und Durchführung der Händehygiene (Desinfektion und gründliches Waschen mit Seife) informiert werden. Bei direktem Patientenkontakt sind Schutzkittel und Einwegschutzhandschuhe erforderlich.

## Meldewesen

Nach § 1 Abs. 2 IfSG-Meldepflicht-Anpassungsverordnung sind Clostridium difficile-Infektionen mit schwerem Verlauf meldepflichtig. Kriterien hierfür sind stationäre Aufnahme aufgrund ambulant erworbener CDI, Notwendigkeit einer intensivstationären Behandlung der CDI oder deren Komplikationen, chirurgische Intervention bei toxischem Megakolon, Perforation oder refraktärer Kolitis sowie Tod an CDI. Darüber hinaus besteht nach § 6 Abs. 1 Nr. 2b IfSG namentliche Meldepflicht für ein gehäuftes Auftreten von akuter infektiöser Gastroenteritis sowie nach § 6 Abs. 3 IfSG eine nichtnamentliche Meldepflicht für gehäuftes Auftreten von nosokomialen Infektionen/Diarrhöen.

### Impressum

**Herausgeber:**

Niedersächsisches Landesgesundheitsamt

Roesebeckstr. 4 - 6, 30449 Hannover

Fon: 0511/4505-0, Fax: 0511/4505-140

[www.nlga.niedersachsen.de](http://www.nlga.niedersachsen.de)

2. Auflage April 2016