

Clostridium-difficile-Infektionen (CDI)

(C. difficile-assoziierte Erkrankung, CDAD)

Erreger

C. difficile ist ein grampositives, sporenbildendes, obligat anaerobes Stäbchenbakterium. Die pathogenen Stämme können Toxine bilden (Toxin A: ein Enterotoxin, Toxin B: ein Zytotoxin, und das sogenannte binäre Toxin: ein Toxin, das mit schweren pseudomembranösen Kolitiden assoziiert sein soll), die für das klinische Krankheitsbild verantwortlich sind. Nicht alle Stämme sind gleich virulent.

Verbreitung und Übertragungsweg

Die Sporen von Clostridien kommen überall auf der Erde im Boden, in Schmutz oder Staub oder als Darmbewohner von Tier und Mensch vor. Eine C. difficile-Infektion (CDI) ist die häufigste bakterielle Ursache der nosokomialen Gastroenteritis. Beim Gesunden ist C. difficile ein harmloses Darmbakterium. Werden konkurrierende Arten der normalen Darmflora durch Antibiotika zurückgedrängt, kann sich C. difficile vermehren und Gifte (Toxine) produzieren, die unter Umständen zu lebensbedrohenden Infektionen (CDI) führen können. Die in den Jahren 2003-2004 neu aufgetretenen Stämme vom Ribotyp 027 und Ribotyp 078, mit vermehrter Toxinbildung, können schwerere Erkrankungen mit einer höheren Letalität (>30%) und Rezidivrate verursachen. In den vergangenen 10 Jahren wurde ein Anstieg der außerhalb von Gesundheitseinrichtungen erworbenen CDI registriert. Eine von der AGES im Jahr 2007 im niedergelassenen Bereich in Ostösterreich durchgeführte Sentinel-Studie hat gezeigt, dass C. difficile an zweiter Stelle der infektiösen Ätiologie ambulant erworbener Durchfallerkrankungen, nach Noroviren steht. In den letzten Jahren wird über die Inzidenzzunahme der CDI auch bei den Gruppen, die früher mit einem geringen Risiko behaftet waren, wie etwa Kindern berichtet.

Reservoir

Der Darm von Mensch (3% der Erwachsenen und bis zu 80% der Neugeborenen können gesunde, asymptomatische Träger sein) und Tier. Die Hauptinfektionsquelle bleibt dennoch der Patient mit CDI und dessen kontaminiertes Umfeld.

Übertragung

Hauptsächlich von Mensch zu Mensch, entweder fäkal-oral oder fäkal-vehikulär-oral, über kontaminierte Hände und Gegenstände in der Patientenumgebung. Auch eine Übertragung durch kontaminierte Lebensmittel oder Wasser (zoonotische Transmissionskette) ist möglich. Die Übertragung erfolgt meistens in Form von Sporen, die sehr umweltresistent sind und für lange Zeit (mehrere Monate) überleben können.

Clostridium-difficile-Infektionen (CDI)

(C. difficile-assoziierte Erkrankung, CDAD)

Inkubationszeit

Ist bei Patienten mit vorangehender Kolonisation schwer zu bestimmen. Bei Auftreten der CDI infolge einer AB-Therapie, kann die Inkubationszeit zwischen 1 Tag und 8 Wochen (oder länger) nach Therapiebeginn liegen.

Dauer der Ansteckungsfähigkeit

Die Patienten sind hauptsächlich während des akuten Stadiums der Erkrankung infektiös. Dennoch sollte man die Fähigkeit der Sporen, in der Umwelt zu überdauern, berücksichtigen und dementsprechende Hygienemaßnahmen einsetzen.

Risikofaktoren

Alle Bedingungen, die die lokalen Schutzmechanismen der gastrointestinalen Barriere beeinträchtigen. In erster Linie ist die Einnahme von Antibiotika (AB), durch die schädigende Wirkung auf die normale Standortflora zu erwähnen. Weil hospitalisierte Patienten viel häufiger eine Antibiotikatherapie erhalten, sind die CDI ein besonderes Problem im Krankenhaus. Fast alle Antibiotika (ausgenommen Aminoglykoside) sind in der Lage, eine Vermehrung von toxinbildenden C. difficile-Stämmen zu begünstigen. Dennoch kann man zwischen AB mit hohem Risiko (Clindamycin, Cephalosporine der 2. und 3. Generation, Quinolone wie Moxifloxacin und Ciprofloxacin), mittlerem Risiko (Ampicilin, Amoxiclav, Co-Trimoxazol, Makrolide) und niedrigem Risiko (Penicillin, Rifampicin, Tetracycline, Glykopeptide) unterscheiden. Ein weiterer wesentlicher Risikofaktor ist die Einnahme von Antazida (Magensäure-Sekretionshemmer), vor allem von Protonenpumpenhemmern, durch eine erleichterte Magenpassage von C. difficile, gefolgt von einer enteralen Kolonisation und Infektion mit diesem Erreger.

Zusätzliche Prädisposition für CDI stellen folgende Faktoren dar:

Zytostatika-Therapie, Alter (> 65 Jahre), schwere chirurgische Eingriffe, Komorbidität wie hochgradige Leber- oder Niereninsuffizienz; hämatologische System-Erkrankungen, solide Tumoren, Immunsuppression.

Clostridium-difficile-Infektionen (CDI)

(C. difficile-assoziierte Erkrankung, CDAD)

Klinik

Die toxinbildenden Stämme von *C. difficile* sind die häufigsten Erreger von nosokomial erworbenen Durchfallerkrankungen. Das klinische Spektrum der CDI reicht von milder, selbstlimitierter Diarrhö, über Kolitis unterschiedlichen Schweregrades, bis hin zu schwerer pseudomembranöser Kolitis (PMC) und lebensbedrohlichen Komplikationen wie dem toxischen Megakolon, schwerer Schocksymptomatik mit Hypoalbuminämie und Elektrolytentgleisungen, paralytischem Ileus oder Darmperforation.

Mehrere Studien haben Rezidivraten zwischen 5 und 35% trotz sachgerechter Therapie mit Metronidazol oder Vancomycin gezeigt.

Diagnostik

Der Goldstandard der mikrobiologischen Diagnostik ist nach wie vor der Nachweis von Toxin B mittels Zytotoxizitätstest in der Zellkultur. Dieser Test ist aber aufgrund des hohen zeitlichen Aufwandes in der Routine nicht einsetzbar. Somit bleibt der schnelle Toxinnachweis im flüssigen Stuhl z.B. mittels ELISA-Test begleitet von der Anzüchtung des Erregers auf Selektivagar die Methode der Wahl in der Labordiagnostik von CDI. Bei gehäuftem Auftreten ist eine Ribotypisierung sowie eine Resistenztestung des Erregers anzustreben.

Differenzialdiagnose

Durchfälle anderer Genese z.B. Infektionen mit *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, Noroviren, enterohämorrhagischen *E. coli* und Lebensmittelintoxikationen mit Staphylokokken-Enterotoxin.

Therapie

Eine antibakterielle Therapie ist nur bei klinischer Symptomatik mit Nachweis von *C. difficile*-Toxin im Stuhl zu empfehlen. Bei schwerer klinischer Symptomatik kann eine medikamentöse Therapie auch bei bloßem Verdacht auf CDI eingeleitet werden. Wenn klinisch vertretbar, zuerst das auslösende AB absetzen. Um der Selektion von Vancomycin resistenten Enterokokken vorzubeugen, wird Metronidazol oral als Therapie der Wahl bei nicht schwerer CDI empfohlen, in einer Dosierung von 3x500 mg/d für die Dauer von 10-14 Tage. Für die Sekundär-Therapie oder bei Patienten mit schweren Verlaufsformen stehen die Glykopeptide Vancomycin (4x250 mg/d) oder Teicoplanin (2x200 mg/d) ebenfalls für 10-14 Tage zur Verfügung.

Clostridium-difficile-Infektionen (CDI)

(C. difficile-assoziierte Erkrankung, CDAD)

Für Patienten mit erhöhtem CDI-Risiko sind Fidaxomicin, Teicoplanin oder Vancomycin geeignete Therapieoptionen. Weitere Therapieoptionen, wie Fusidinsäure oder Rifaximin sind derzeit noch nicht ausreichend erprobt und werden aufgrund häufiger Resistenzentwicklung oder höherer Rezidivraten nicht als Therapie der Wahl empfohlen. Für die Rezidivtherapie gibt es keine gesicherten Empfehlungen. Als Option wird Vancomycin in absteigender Dosierung für die Dauer von 7 Wochen diskutiert (z.B. 1. Woche: 4x125 mg/d; 2. Woche: 2x125 mg/d; 3. Woche: 1x125 mg/d; 4. Woche: 125 mg/d jeden 2. Tag; 5. + 6. Woche: 125 mg/d jeden 3.Tag) oder Fidaxomicin.

Prophylaxe, Immunität

Bei C. difficile-Trägern wurden Antikörper gegen das Toxin A nachgewiesen, die eine Progression zur Infektion verhindern sollen. Das Fehlen dieser Antitoxin-Immunität könnte neben anderen Risikofaktoren, wie hohes Lebensalter oder Antazida-Therapie, zu einer CDI-Rekurrenz führen.

Hygienemaßnahmen

Strenges Einhalten der Standardhygienemaßnahmen, insbesondere der Händehygiene ist von höchster Bedeutung.

- Isolierung / Kohortierung: in Einbett-/Mehrbettzimmern mit eigener Sanitäreinrichtung oder zumindest eigener Toilette, bis mindestens 48 Stunden nach Sistieren der Diarrhö. Strikte Zuordnung des medizinischen Personals zu CDI-Patienten/-Zimmern; möglichst keine Interimsvertretungen zwischen betroffenen und nicht betroffenen Bereichen. Verlegungen von CDI-Patienten zu nicht betroffenen Bereichen möglichst nach Abklingen der klinischen Symptomatik oder nach rechtzeitiger Verständigung der Zielbereiche.
- Händehygiene: ist sowohl von Patienten als auch vom Personal und Besuchern zu beachten. Aufgrund der Umweltresistenz der Sporen, ist eine Händedesinfektion ohne Händewaschen nicht ausreichend, unabhängig davon, ob Einweghandschuhe getragen wurden oder nicht. Zur Abtötung der vegetativen Formen von C. difficile wird eine hygienische Händedesinfektion durchgeführt. Weil diese Methode nicht zur Eliminierung der Sporen geeignet ist, wird ein anschließendes Händewaschen mit Wasser und Seife für mindestens 10 Sekunden empfohlen. Bei grober Kontamination der Hände, sollte die Händehygiene in umgekehrter Reihenfolge stattfinden.

Clostridium-difficile-Infektionen (CDI)

(C. difficile-assoziierte Erkrankung, CDAD)

- Schutzkleidung: konsequentes Tragen von Einmalhandschuhen, Einmalschutzschürze oder Einmalschutzkittel bei jedem direkten Kontakt mit CDI-Patienten, mit deren unbelebter Umgebung oder deren Ausscheidungen.
- Reinigung und Desinfektion von Flächen: alle Flächen und Gegenstände (Leibstuhl, Leibschüssel, Nachttisch, Bettgestell, Trapez, Türklinke, Telefon) sollen bei sichtbarer Verunreinigung mit Patientenstuhl sofort, ansonsten mindestens zweimal täglich einer reinigenden Wischdesinfektion mit sporozid wirkenden Mitteln unterzogen werden. Abfälle sollten gesondert im Isolierzimmer gesammelt und der ÖNORM S 2104 entsprechend entsorgt werden. Eine Desinfektion der Ausscheidungen ist nicht erforderlich. Bettwäsche und sonstige Reinigungstextilien sind patientenbezogen zu verwenden und mindestens einmal täglich zu wechseln. Wischdesinfizierbare Überzüge für die Matratzen sind zu verwenden.
- Reinigung, Desinfektion und Sterilisation von Instrumenten: thermolabile Instrumente und Hilfsmittel sind patientenbezogen zu verwenden und unmittelbar nach Benutzung aber mindestens einmal täglich einer Wischdesinfektion mit sporoziden Desinfektionsmitteln zu unterziehen. Für thermostabile Hilfsmittel und Gegenstände sind regelmäßig geprüfte thermische Desinfektionsverfahren in Reinigungs- und Desinfektionsgeräten (RDG) nach entsprechender Aufbereitung vorzuziehen.
- Personalschulung: sämtliches Personal (medizinisches Personal, Reinigungspersonal, Physiotherapeuten, etc.), welches in direkten oder indirekten Kontakt zu einem CDI-Patienten kommt, soll über die klinischen Manifestationen der Erkrankung, Übertragungswege und erforderliche Hygienemaßnahmen informiert werden. Dies gilt auch für Besucher, die den betroffenen Bereich betreten.

Meldepflicht

Erkrankungs- und Todesfälle an einer schwer verlaufenden Clostridium difficile-assoziierten Erkrankung (CDAE).

Aufgaben der Amtsärztin bzw. des Amtsarztes

Zusammenarbeit mit den Hygieneteams.

Clostridium-difficile-Infektionen (CDI)

(C. difficile-assoziierte Erkrankung, CDAD)

Falldefinition

(Erlass des BMG aus 2010)

Allgemein gilt als Clostridium difficile assoziierte Erkrankung (CDAE) wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind (bei Alter >2 Jahre):

- Durchfall oder toxisches Megakolon, und Nachweis von C. difficile-Toxin A und/oder B oder kultureller Nachweis von toxinproduzierenden C. difficile im Stuhl
- pseudomembranöse Kolitis nachgewiesen durch eine Endoskopie
- histopathologischer Nachweis von C. difficile-Infektion (mit oder ohne Durchfall) in einer Endoskopie, Kolektomie oder Autopsie

Für einen schweren Verlauf bei einer CDAE (Hinweis: meldepflichtig) muss eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Verlegung auf eine Intensivstation zur Behandlung der CDAE oder ihrer Komplikationen
- chirurgischer Eingriff (Kolektomie) aufgrund eines Megakolon, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis

Als Todesfall durch eine CDAE gilt (Hinweis: meldepflichtig):

- Tod < 30 Tage nach Diagnosestellung und CDAE als Ursache oder zum Tode beitragende Erkrankung
- Notwendigkeit einer Wiederaufnahme aufgrund einer rekurrenten Infektion

Referenzzentrum/-labor

AGES – Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene Wien
Währinger Straße 25a
1096 Wien
Tel.: 050/555-0

Literatur

Prävention und Kontrolle von Clostridium difficile in Krankenhäusern und Einrichtungen der stationären Pflege. Herausgeber: AGES, 2007