

ROBERT KOCH INSTITUT



# Clostridium difficile

Erstveröffentlichung im *Epidemiologischen Bulletin* Juni 2009.

RKI-Ratgeber für Ärzte

Herausgeber: Robert Koch-Institut, 2011

*Die Herausgabe dieser Reihe durch das Robert Koch-Institut (RKI) erfolgt auf der Grundlage des § 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG). Praktisch bedeutsame Angaben zu wichtigen Infektionskrankheiten sollen aktuell und konzentriert der Orientierung dienen. Die Beiträge werden in Zusammenarbeit mit den Nationalen Referenzzentren, Konsiliarlaboratorien sowie weiteren Experten erarbeitet. Die Erstpublikation erfolgt im Epidemiologischen Bulletin und die Publikation von Aktualisierungen im Internet (<http://www.rki.de>). Eine Aktualisierung erfolgt nach den Erfordernissen, aktualisierte Fassungen ersetzen die älteren.*

# Clostridium difficile

RKI-Ratgeber für Ärzte - Merkblätter für Ärzte

- Erreger
- Vorkommen
- Reservoir
- Infektionsweg
- Inkubationszeit
- Dauer der Ansteckungsfähigkeit
- Klinische Symptomatik
- Falldefinition
  - Definition der schweren CDI
  - Nosokomial und ambulant erworbene CDI
  - CDI-Rückfall
  - Risikofaktoren für das Auftreten von CDI
- Diagnostik
  - Toxinnachweis
    - Nachweis des „Common Antigens“ (Glutamat Dehydrogenase)
    - Kultureller Nachweis
    - Proben und Transport
    - Empfindlichkeitsprüfung für Antibiotika
  - Weitere diagnostische Methoden
  - Typisierung
- Medikamentöse Therapie
  - Kriterien für den klinischen Erfolg der Behandlung
  - Rezidive nach antibiotischer Behandlung von CDI
- Chirurgische Therapie
- Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen
  - Kontrollierter Antibiotikaeinsatz
  - Etablierung einer lokalen CDI-Surveillance
  - Prävention der Weiterverbreitung
  - Maßnahmen bei Ausbrüchen
- Meldetatbestand
- Ansprechpartner
- Ausgewählte Informationsquellen
- Referenzen

## **Erreger**

*Clostridium difficile* (*C. difficile*) ist ein obligat anaerob wachsendes, grampositives Stäbchenbakterium mit Fähigkeit zur Bildung aerotoleranter Sporen. Letztere verleiht *C. difficile* Toleranz gegen Wärme und Austrocknung sowie gegen eine Reihe verschiedener chemischer Substanzen, einschließlich vieler Desinfektionsmittel. *C. difficile* wurde Ende der 1970er Jahre als Erreger von Durchfallerkrankungen in Zusammenhang mit Antibiotikabehandlung identifiziert [1]. Krankheitsauslösend wirken die Virulenzfaktoren Enterotoxin A und Cytotoxin B, die zu einer zytotoxischen Schädigung der Intestinalzellen und damit zu Diarrhö und Kolitis führen. Pathogene Stämme produzieren zumeist beide Toxine, einige Stämme aber auch nur Cytotoxin B. Ein weiteres binäres Toxin (CDT) wird zusätzlich in einigen virulenten Stämmen exprimiert, seine Rolle in der Pathogenese der Erkrankung ist aber bisher nicht geklärt. Stämme, die keine Toxine bilden können, gelten als apathogen. Ob und in welchem Schweregrad eine Krankheitssymptomatik ausgebildet wird hängt aber entscheidend von disponierenden Faktoren auf Seiten des Wirtes ab. Eine Störung der Darmphysiologie und damit auch der mikrobiellen Darmflora z.B. durch Antibiotikabehandlung aber auch durch gastrointestinale Grundkrankheiten oder Eingriffe spielen hierbei die größte Rolle. Von Bedeutung ist auch der immunologische Status wie z.B. das Vorhandensein von spezifischen Antikörpern gegen Enterotoxine [2].

## **Vorkommen**

Das Bakterium kann ubiquitär in der Umwelt (z.B. Boden, Oberflächenwasser) sowie im Darmtrakt von Tier und Mensch nachgewiesen werden [3]. Beim Menschen ist der Erreger häufig im Darm von Kleinkindern (bis zu 80%) aber vergleichsweise selten im Darm von Erwachsenen ( $\leq 5\%$ ) zu finden [4]. Nach Aufnahme in ein Krankenhaus kommt es relativ schnell zu einem Anstieg der Besiedlung auf ca. 20-40%, wobei aber der überwiegende Anteil der Patienten asymptomatisch bleibt [5].

*Clostridium difficile* verursacht ca. 15-20% der Antibiotika-assoziierten Durchfallerkrankungen und mehr als 95% der Fälle von pseudomembranöser Kolitis [6]. Bei etwa einem von 100 antibiotisch behandelten Patienten muss mit einer *C. difficile*-Infektion (CDI)\* gerechnet werden. Außerhalb der Krankenhäuser ist die CDI deutlich seltener. Vermutliche Ursachen für diesen Unterschied sind der vermehrte Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika, die längere Zeitdauer der antibiotischen Therapie und der kombinierte Einsatz mehrerer Antibiotika im Krankenhaus.

Seit dem Jahr 2003 wird weltweit nicht nur über eine Zunahme der Inzidenz der *C. difficile*-Infektionen sondern auch der Schwere der Erkrankungen berichtet [7]. In Deutschland ergab eine Analyse der Entlassungsdiagnosen der Jahre 2000-2004 einen deutlichen Anstieg der *C. difficile*-Infektionen von 7 auf 39 Fälle pro 100.000 stationärer Patienten, zwischen den Jahren 2004 und 2006 kam es noch einmal zu einer Verdoppelung [8, 9]. Im Zusammenhang mit Clustern, die zunächst in Nordamerika und dann auch in Europa einschließlich Deutschland auftraten wurde ein neuer epidemischer Stamm mit besonderen Virulenzeigenschaften beobachtet [7, 10]. Diese Isolate sind molekulargenetisch charakterisiert durch das PFGE-Muster NAP-1, den Ribotyp 027 und den Toxinotyp III. Sie besitzen die Determinante für das

binäre Toxin CDT und sind meist resistent gegen Erythromycin sowie gegen Moxifloxacin. Sie zeigen eine erhöhte Expression der Toxine A und B als Folge einer Leserasterverschiebung und 18 bp Deletion innerhalb eines negativen Regulators (TcdC). In Deutschland sind auch Ribotyp 027 Isolate mit anderem Resistenzmuster aufgetaucht. Voraussetzung für das Erkennen derartiger Stämme ist die Erregertypisierung, auf die im Weiteren noch eingegangen wird. Bisher überwiegen bei nosokomialen Infektionen in Deutschland Isolate des Ribotyps 001.

## ***Reservoir***

Siehe Vorkommen.

## ***Infektionsweg***

Der Erreger wird durch orale Aufnahme der Bakterien (Sporen) über Kontakt übertragen. Symptomatische Patienten scheiden große Mengen von Bakterien/Sporen mit ihrem flüssigen Stuhl aus. Somit können die Sporen direkt oder indirekt auf andere Personen übertragen werden z.B. beim Kontakt mit dem infizierten Patienten, den kontaminierten Händen des Pflegepersonals oder indirekt über kontaminierten Oberflächen der Umgebung des Erkrankten.

## ***Inkubationszeit***

Die Angabe einer Inkubationszeit ist aufgrund der Möglichkeit einer vorausgehenden Kolonisation schwierig zu bestimmen. Der zeitliche Abstand zu einer vorangehenden Antibiotikatherapie und dem Auftreten der Symptome beträgt meist nur wenige Tage kann aber mehrere Wochen und in seltenen Fällen auch Monate betragen.

## ***Dauer der Ansteckungsfähigkeit***

Die Verbreitung von umweltresistenten Formen des Erregers ist während der akuten Erkrankung besonders ausgeprägt. Allerdings scheiden auch asymptomatische Träger Sporen (in geringerer Menge) aus. Die Umgebung symptomatischer Patienten ist häufiger und stärker kontaminiert, als die asymptomatischer Träger, jedoch ist die Rolle asymptomatischer Träger bei der Weiterverbreitung der Infektion bislang nicht ausreichend untersucht [11]. Selbst nach adäquater Therapie und Sistieren der Symptomatik bleibt bei bis zu 30% der Patienten, der Toxinnachweis positiv [12]. Ein Rückschluss auf die Ansteckungsfähigkeit ist hieraus jedoch nicht möglich. Unter pragmatischen Gesichtspunkten sollten Isolierungsmaßnahmen noch für einen Zeitraum von 48h nach Sistieren der Durchfälle aufrechterhalten werden.

## **Klinische Symptomatik**

Obwohl ein Labornachweis in der Regel für eine definitive Diagnose erforderlich ist, können klinische Zeichen bei der Abgrenzung gegenüber anderen Pathogenen hilfreich sein. Unter Berücksichtigung der Hauptrisikofaktoren (vorausgehende antibiotische Therapie, Hospitalisation und fortgeschrittenes Alter) ist bei Auftreten einer nosokomialen Diarrhö immer auch an eine CDI zu denken. In der Regel setzt die Symptomatik abrupt mit wässrigem Durchfall mit charakteristischem fauligem Geruch ein (mindestens drei Stuhlgänge pro Tag für zwei oder mehrere Tage). Blut im Stuhl wird meist nur bei sehr schweren Verläufen nachgewiesen. Weitere klinische Symptome sind Schmerzen in den unteren Quadranten des Abdomens, häufig verbunden mit Fieber sowie einer differentialdiagnostisch wenig beachteten aber wichtige Hinweise gebenden ausgeprägten Leukozytose und Hypalbuminämie. Systemische Zeichen können bei milden Verläufen fehlen, sind jedoch bei schweren Verläufen fast regelhaft vorhanden. Insgesamt tritt Fieber in ~ 28% der Fälle auf, Leukozytose in ~ 50% und abdominale Schmerzen in ~ 22%. Die Hypalbuminämie ist das Ergebnis eines massiven Proteinverlustes und kann bereits früh im Krankheitsverlauf auftreten. In seltenen Fällen kann der Durchfall bei Patienten mit schweren Verläufen aufgrund eines paralytischen Ileus fehlen. Meist handelt es sich um postoperative Patienten die Betäubungsmittel zur Schmerzbehandlung erhalten.

Krankheitsbilder: Diarrhö, Ileus, pseudomembranöse Colitis (PMC), toxisches Megakolon, Darmperforationen, Sepsis.

Die Letalität wird mit 1-2% angegeben, kann aber bei älteren Patienten mit Komorbiditäten und insbesondere in Verbindung mit dem gehäuften Auftreten von hypervirulenten Stämmen deutlich höher sein [13].

## **Falldefinition**

Ein CDI-Fall (Alter >2 Jahre) muss eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllen [14]:

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

## **Definition der schweren CDI**

Ein schwerer CDI-Fall liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegt:

1. Notwendigkeit einer Wiederaufnahme aufgrund einer rekurrenten Infektion,
2. Verlegung auf eine Intensivstation zur Behandlung der CDI oder ihrer Komplikationen,

3. chirurgischer Eingriff (Kolektomie) aufgrund eines Megakolon, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis,
4. Tod < 30 Tage nach Diagnosestellung und CDI als Ursache oder zum Tode beitragende Erkrankung

### **Nosokomial und ambulant erworbene CDI**

Der überwiegende Anteil an *C. difficile*-Infektionen wird nosokomial erworben.

Wie bei anderen Krankenhausinfektionen auch, definiert man ein Auftreten von Symptomen ab 48 h nach stationärer Aufnahme als mit dem Krankenhausaufenthalt assoziierte Infektion (dies hat nichts mit dem Ort des Erwerbs des Erregers zu tun). Bei CDI gilt diese Definition bis 4 Wochen nach der Entlassung. Als ambulant erworben gelten Fälle, bei denen der Symptombeginn außerhalb des Krankenhauses oder innerhalb von 48h nach stationärer Aufnahme liegt und wenn innerhalb der vorausgehenden 12 Wochen kein Krankenhausaufenthalt stattfand [7].

### Nosokomial / Mitgebracht



Abb.: Schematische Darstellung der Definition ambulant und nosokomial erworbener Clostridium difficile-Infektionen

### **CDI-Rückfall**

Zwei CDI-Episoden bei dem gleichen Patienten werden als verschiedene Ereignisse angesehen, wenn mehr als 2 Monate nach Sistieren der Symptome bis zum erneuten Auftreten verstrichen sind.

Eine Episode, die innerhalb von 2 Monaten gegenüber einer früheren Episode auftritt (Rückkehr der Symptome weniger als 2 Monaten nach Besserung des klinischen Bildes) wird als ein Rückfall der anfänglichen Erkrankung angesehen.

Ein Rückfall kann sich entweder auf ein Rezidiv mit dem gleichen Stamm oder eine Re-Infektion mit einem anderen Stamm beziehen. In der Praxis ist es nicht möglich zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu unterscheiden, und der Begriff „Rückfall“ wird für die Bezeichnung beider Ereignisse benutzt [7]. Von einer 2. Episode sollte gesprochen werden, wenn zwischen Ende und Neuauftreten der Symptome mindestens 1 Woche gelegen hat.

## **Risikofaktoren für das Auftreten von CDI**

Älteren Studien zufolge trat CDI insbesondere bei Patienten auf, die mit Clindamycin, Ampicillin oder Cephalosporinen behandelt wurden, neueren Beobachtungen zufolge kann der CDI eine Therapie mit fast jedem Antibiotikum vorausgegangen sein. Weiterhin begünstigt eine starke Verminderung der H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration im Magensaft durch Protonenpumpen-Hemmer und/oder H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten das Risiko für CDI um das 2–3-fache. Für Patienten, die nicht-steroidale Entzündungshemmer einnehmen, wurde ein um 30% häufigeres Auftreten von CDI beschrieben. Hinzu kommen die klassischen Risikofaktoren für Krankenhausinfektionen wie hohes Alter, gastrointestinale Grundkrankheiten, langer Krankenhausaufenthalt und Immunsuppression [15].

In jüngerer Zeit wurde über das Auftreten von ambulant erworbener CDI bei jungen gesunden Patienten ohne offensichtliche Risikofaktoren berichtet [16].

## **Diagnostik**

Eine mikrobiologische Diagnostik sollte nur bei Patienten mit klinischen Symptomen einer CDI erfolgen, da der Nachweis des Erregers oder der Enterotoxine bei asymptomatischen Patienten keine Bedeutung hat. Folgende Kriterien sollten zu einer mikrobiologischen Diagnostik Anlass geben:

1. Symptome vereinbar mit einer nosokomialen *C. difficile*-Infektion bei
  - Patienten, die in den letzten 60 Tagen Antibiotika eingenommen haben,
  - Patienten, die zu den Risikogruppen gehören (z.B. über 65 Jahre, immunsupprimiert, schwere Grundkrankheit, gastrointestinale Grunderkrankung) unabhängig davon, ob sie sich innerhalb oder außerhalb des Krankenhauses befinden
2. Jede mehr als drei Tage andauernde Diarrhö ohne andere bekannte Erreger (mit oder ohne vorherige Antibiotikatherapie; auch außerhalb des Krankenhauses erworben)

## **Toxinnachweis**

Es sollte immer auf Toxin A und B untersucht werden, da in 2-5 % der Fälle ausschließlich Toxin B produziert wird. Der Zytotoxizitätstest ist ein zellkulturbasiertes Verfahren, das hochsensitiv und –spezifisch Toxin B nachweist. Er gilt allgemein als „Goldstandard“, wird aber, da er zeit- und arbeitsaufwändig und zudem schlecht standardisierbar ist, nur in sehr wenigen Laboratorien durchgeführt. In der Routinediagnostik haben sich vielmehr kommerzielle Enzymimmunoassays (EIA) durchgesetzt, die innerhalb von wenigen Stunden ein Ergebnis liefern können. Dafür muss aber eine gegenüber dem Zytotoxizitätstest geringere Sensitivität in Kauf genommen werden. Die Sensitivität der Methode kann erhöht werden durch die Testung mehrerer Proben. Daher sollten bei negativem Ergebnis und weiterbestehendem klinischen Verdacht weitere Stuhlproben zur Untersuchung

eingesendet werden.

Neuentwickelte molekularbiologische Verfahren (z.B. Realtime-PCR) zum Nachweis des Toxin A und/oder B-Gens sind sensitiv und spezifisch, haben sich aber im Routinelabor noch nicht etablieren können.

### ***Nachweis des „Common Antigens“ (Glutamat Dehydrogenase)***

Enzymimmunoassays für den Nachweis des Glutamat-Dehydrogenase-Enzyms sind schnell und hochsensitiv aber wenig spezifisch, da auch nichttoxinbildende Stämme und andere Clostridienspezies detektiert werden. Sie eignen sich wegen des hohen negativen prädiktiven Wertes als Screeningverfahren, erfordern aber bei einem positiven Ergebnis die Durchführung eines weiteren Testes (z.B. Cytotoxizitätsassay, PCR) zur Absicherung der Spezifität. Positive Testergebnisse können daher nur zeitlich verzögert mitgeteilt werden.

Dieses sogenannte Zweistufenverfahren hat sich aber in der Routinediagnostik bisher noch nicht durchsetzen können.

### ***Kultureller Nachweis***

Die kulturelle Anzucht auf Selektivagarmedien (anaerob, z.B. Cycloserin-Cefoxitin-Fruktose-Agar, Bebrütungszeit 24-48h) ist nach wie vor die empfindlichste Methode zum Nachweis von *C. difficile*. Da auch nichttoxische Stämme angezüchtet werden, muss bei einem positiven Kulturergebnis auch hier in einer zweiten Teststufe der Nachweis der Toxinbildung bzw. der Toxingene erfolgen. Ein weiterer Nachteil ist die relativ lange Zeitdauer bis ein Ergebnis zur Verfügung steht. Der kulturell angezüchtete Erreger ist aber nach wie vor unerlässlich für die Durchführung der Antibiotika-Empfindlichkeitstestung sowie der Erregertypisierung. Die Kultur ist somit unverzichtbar für die Untersuchung von Patienten mit schwerer/komplizierter Erkrankung, in verdächtigen Fällen mit negativem Toxintest, in epidemiologischen Studien und für die Abklärung von Transmissionen und Ausbrüchen.

Um die Sensitivität des *C. difficile*-Nachweises zu verbessern und das Isolat für weitergehende Typisierungen verfügbar zu haben, ist es daher empfehlenswert parallel zum schnellen enzymimmunologischen Toxinnachweis eine Stuhlkultur durchzuführen.

Bei Verdacht auf einen Ausbruch sollten die Erregerisolate asserviert werden.

### ***Proben und Transport***

- frische Stühle, max. 2 Stunden Transportzeit
- ungeformte, wässrige, formlose oder flüssige Stühle (keine Rektalabstriche)
- bei negativem Ergebnis, fortbestehendem Verdacht und fehlendem Nachweis eines anderen Erregers Wiederholung der Untersuchung.

Die Proben sollten für die Toxinbestimmung so schnell wie möglich verarbeitet werden. Das Toxin zerfällt bei Raumtemperatur und kann innerhalb von 2 Stunden

nach Stuhlproben-nahme nicht mehr nachweisbar sein. Bei 2 – 8°C können die Proben maximal 3 Tage gelagert werden. Ist die Verarbeitung erst für einen späteren Zeitpunkt vorgesehen, sollte die Lagerung bei -80°C erfolgen. Ein Einfrieren der Proben bei -20°C und mehrere Auftau- und Einfrierzyklen sollten vermieden werden [17].

## **Empfindlichkeitsprüfung für Antibiotika**

Abgesehen von epidemiologischen Untersuchungen wird die routinemäßige Empfindlichkeitstestung bei *C. difficile* selten durchgeführt, da die meisten CDI auf eine Metronidazol- oder Vancomycin-Therapie ansprechen. Die unlängst erfolgte Isolierung Metronidazol- und Vancomycin-resistenter Stämme in Spanien und eines Metronidazol-resistenten 027-Isolates bei einem Touristen aus Großbritannien in Österreich zeigten jedoch, dass die Überwachung der Antibiotikaempfindlichkeit von *C. difficile* (zumindest auf nationaler Ebene) von Wert sein kann. Die Durchführung einer Resistenztestung auf Moxifloxacin und Erythromycin wird empfohlen um Hinweise auf das Vorliegen des Ribotyps 027 zu erhalten. Bei Nachweis einer Resistenz gegenüber Moxifloxacin und Erythromycin ist die weitere Typisierung des Stammes mittels Ribotypisierung angezeigt. Für die Empfindlichkeitstestung wird die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) mittels Boulliondilution, Agardilution oder E-Test empfohlen [18]. Für die Interpretation der Ergebnisse gelten folgende Grenzwerte:

	S	I	R		S	I	R	
Vancomycin	≤ 4	8	>8	(DIN, EUCAST)	Erythro- mycin	≤ 1	1-4 >4	(DIN)
Metronidazol	≤ 4	8	>8	(DIN, EUCAST)	Moxiflo- xacin	≤ 2	4 >8	(CLSI)

## **Weitere diagnostische Methoden**

Endoskopie: Bei schwer kranken Patienten mit unklarer Diagnose und negativem *C. difficile*-spezifischen Labornachweis oder in klinischen Situationen, die eine schnelle Diagnose erfordern und die Resultate der Labordiagnostik nicht ausreichend schnell verfügbar sind oder bei atypischen Verläufen mit Ileus ist die Endoskopie die schnellste Möglichkeit eine pseudomembranöse Kolitis zu diagnostizieren. Bei Nachweis von Pseudomembranen durch einen erfahrenen Endoskopiker ist ein sofortiger Therapiebeginn ohne mikrobiologischen Nachweis indiziert. Dies kann für den Patienten lebensrettend sein. Da diese Untersuchung meist als Sigmoidoskopie durchgeführt wird, sind die Vorbereitungen zur Untersuchung minimal.

## **Typisierung**

Für die Erregertypisierung werden heute in erster Linie die PCR-Ribotypisierung sowie die MLVA (Multi-Locus-Variable-Number-Tandem Repeats Analyse) eingesetzt [19-21].

Ein weiteres Verfahren der molekularen Typisierung ist die Analyse des sogenannten „Pathogenitätslocus“ (Paloc), einer 19 kb umfassenden DNA-Sequenz, die die Gene

für die Toxine A und B sowie regulatorische Gene enthält. Mit Hilfe dieser „Toxinotypisierung“ können mehr als 20 verschiedene Typen (0 – 20) unterschieden werden. Da allerdings ein Typ (Toxinotyp 0) bei ~80% aller humanpathogenen Isolate auftritt und die Toxinotypen nicht mit einer erhöhten Virulenz in Verbindung gebracht werden konnten, ist der praktische Wert der Methode sehr begrenzt.

Die Genotypisierung spielt eine wichtige Rolle für Untersuchungen zu Vorkommen und Ausbreitung der verschiedenen Erregerstämme, für die Aufklärung von Ausbrüchen und Transmissionsketten und die Charakterisierung von Stämmen mit besonderen Virulenzeigenschaften (siehe auch Vorkommen).

### ***Medikamentöse Therapie***

Bei 15 – 23% der Patienten mit symptomatischer CDI führt bereits das Beenden der Antibiotikatherapie (wenn aus klinischer Sicht vertretbar) zum Sistieren des Durchfalls innerhalb von 2 – 3 Tagen.

Eine antibiotische Behandlung von CDI sollte erfolgen bei:

- schweren oder fortbestehenden Symptomen,
- älteren und/oder Patienten mit Grundleiden oder
- Situationen, in denen die aktuelle Antibiotikabehandlung fortgesetzt werden muss.

Medikamente der ersten Wahl sind Metronidazol (4 x 250 mg oder 3 x 500 mg oral / i.v.) oder Vancomycin (4x125 mg oral). Der Einsatz von Metronidazol wird bei Patienten mit einem nicht-schweren Verlauf bevorzugt, da es in dieser Situation eine vergleichbar gute Wirksamkeit mit Vancomycin hat, darüber hinaus aber die Selektion von Vancomycin-resistenten Enterokokken vermieden werden kann. Die Therapiedauer sollte ca. 10 Tage betragen.

Vancomycin oral (4x125-4x500 mg) sollte primär dann eingesetzt werden, wenn Patienten:

- einen schweren, lebensbedrohlichen Krankheitsverlauf haben,
- schwanger sind oder
- unter 10 Jahre alt sind

Bei Patienten mit lebensbedrohlichen Krankheitsbildern (PMC, toxisches Megakolon) wird eine kombinierte Therapie mit Vancomycin (oral oder über enterale Sonden) und Metronidazol (i.v.) empfohlen [22].

### ***Kriterien für den klinischen Erfolg der Behandlung***

Der Behandlungserfolg ist rein klinisch definiert. Mikrobiologische Kontrolluntersuchungen nach klinischer Heilung sind nicht angezeigt.

## **Rezidive nach antibiotischer Behandlung von CDI**

Rezidive sind nicht selten (ca. 10-20%), besonders bei älteren Patienten, bei Patienten unter weiterbestehender Antibiose, bei chronischen gastrointestinalen Krankheiten sowie schweren Grunderkrankungen. Die Diagnose und Behandlung eines ersten Rezidivs erfolgt in gleicher Weise wie bei der Ersterkrankung. Jedoch können Patienten auch mehrfach Rezidive erleiden. Wiederkehrende Rezidive sollten mit einer antimikrobiellen Intervalltherapie in Kombination mit Probiotika behandelt werden [23].

## **Chirurgische Therapie**

Ein chirurgisches Eingreifen (Kolektomie) wird notwendig bei einer Darmperforation und schweren therapierefraktären Verläufen, die mit einem toxischem Megakolon oder einem Ileus verbunden sein können.

## **Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen**

### **Kontrollierter Antibiotikaeinsatz**

Der restriktive Einsatz von Antibiotika, wie er auch für die Kontrolle und Prävention der Ausbildung von Antibiotikaresistenzen empfohlen wird, kann zu einer Verminderung des Risikos einer CDI beitragen [24].

### **Etablierung einer lokalen CDI-Surveillance**

Jede Gesundheitseinrichtung sollte ein System zur Überwachung der Inzidenz und des klinischen Verlaufs der CDI einführen. Es wird empfohlen auf Grundlage der Falldefinition die CDI-Basisinzidenz zu bestimmen und einen Schwellenwert zu ermitteln, dessen Überschreiten Anlass dafür gibt den Ursachen auf den Grund zu gehen und gegebenenfalls Kontrollmaßnahmen einzuleiten [25]. Beispielhaft dafür wie eine solche Surveillance aussehen könnte ist das *C. difficile* – Modul des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (CDAD-KISS, Nationales Referenzzentrum für Nosokomiale Infektionen: [www.nrz-hygiene.de](http://www.nrz-hygiene.de)).

### **Prävention der Weiterverbreitung**

Die Prävention der Weiterverbreitung von *C. difficile*-bedingten Durchfällen in Einrichtungen des Gesundheitswesens (Krankenhäusern) beruht auf:

- frühzeitiger Erkennung der Infektion (nosokomiale Diarrhö) beim Indexpatienten auf der Basis einer etablierten Surveillance,
- der raschen Einleitung und Verfügbarkeit spezifischer mikrobiologischer Diagnostik auf der Basis einer Falldefinition (Toxinnachweis, ggf. Anzucht und Asservierung, s.o.),
- der sachgerechten Therapie und
- der zügigen Umsetzung von Hygienemaßnahmen durch geschultes Personal.

Die Maßnahmen zur Unterbrechung von Infektketten sollten bei begründetem Verdacht auch schon vor Eintreffen des mikrobiologischen Befundes eingeleitet werden.

#### **Diese Maßnahmen umfassen:**

##### **Geeignete Räumliche Unterbringung:**

- Einzelunterbringung in einem Zimmer mit eigener Nasszelle, da Patienten mit *C. difficile*-bedingten Durchfällen vegetative Bakterien und Sporen des Erregers ausscheiden und die Umgebung kontaminieren. Bei Patienten mit gleichem Erregertyp kann ggf. eine Kohortenisolierung (einschließlich zugeordnetem Personal) durchgeführt werden.

##### **Anwendung von Barrieremaßnahmen:**

- Das für die Versorgung dieser Patienten eingesetzte Personal sollte hinsichtlich des Übertragungsweges „Kontakt“ (Handkontakt zu Exkreten oder kontaminierter Haut und Flächen) und den zu beachtenden Schutzmaßnahmen geschult sein.
- Schutzkittel und Einweghandschuhe vor engem Patientenkontakt sowie bei möglichem Kontakt zu erregerehaltigem Material anlegen und vor Verlassen des Zimmers ablegen.
- Einweghandschuhe vor Verlassen des Zimmers in einem geschlossenen Behälter entsorgen (s. Abfallentsorgung).
- Sorgfältige Händehygiene nach direktem Patientenkontakt, Kontakt mit erregerehaltigem Material oder kontaminierten Flächen sowie nach Ablegen der Handschuhe vor Verlassen des Zimmers. Grundsätzlich wird für die Pflege von Patienten mit CDI das Tragen von Handschuhen empfohlen. Bei sichtbarer Verschmutzung der nicht geschützten Haut erzielt das Waschen der Hände die wesentliche Reduktion der Erregersporen. Aufgrund der Resistenz/Toleranz der Sporen gegen alkoholische Händedesinfektionsmittel wird insbesondere vor der Zubereitung von Speisen/ Sondenkost neben einer Händedesinfektion eine Händewaschung empfohlen. Dabei werden die Hände wie üblich zuerst desinfiziert und danach die (trockenen) Hände gründlich gewaschen und getrocknet.  
Die Regeln der Händedesinfektion vor der Durchführung von Maßnahmen an (anderen) Patienten bleiben davon unberührt.

##### **Desinfektion und Reinigung von Flächen:**

- Tägliche Wischdesinfektion (bevorzugt unter Anwendung von Oxidantien z.B. Peressigsäure, oder Natrium-Hypochlorid) der patientennahen (Handkontakt-) Flächen (z.B. Nachttisch, Bettgestell, Nassbereich/Sanitärbereich, Toiletten, Türgriffe). Bei Bedarf sind die Desinfektionsmaßnahmen auf weitere kontaminationsgefährdete Flächen auszudehnen und die Frequenz zu erhöhen (s. auch „[Anforderungen an die Hygiene bei der Reinigung und Desinfektion von Flächen](#)“). Bei gezielter Desinfektion sind grobe Verunreinigungen 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.

### **Sachgerechte Aufbereitung von Medizinprodukten sowie von Gegenständen des täglichen Bedarfs:**

Übertragungen von *C. difficile* wurden z.B. im Zusammenhang mit nicht sachgerecht aufbereiteten Fieberthermometern beschrieben. Alle Medizinprodukte mit direktem Kontakt zum Patienten (z.B. EKG-Elektroden, Stethoskope, Thermometer usw.) sind patientenbezogen zu verwenden und müssen nach Gebrauch bzw. vor Anwendung bei einem anderen Patienten desinfiziert werden. Bei Transport in einem geschlossenen Behälter ist eine zentrale Aufbereitung möglich. Thermische Desinfektionsverfahren sollten bevorzugt angewendet werden (s. auch „Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten“ unter: [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Krankenhaushygiene > [Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention](#)>Reinigung, Desinfektion, Sterilisation

- Geschirr kann in einem geschlossenen Behälter zur Spülmaschine transportiert und darin wie üblich bei Temperaturen >60°C gereinigt werden.
- Wäsche / Textilien sollen einem desinfizierenden Waschverfahren zugeführt werden (siehe hierzu z.B. die „Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel- und -verfahren“ unter: [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionsschutz > Krankenhaushygiene > [Desinfektion](#)).
- Für Betten und Matratzen werden wischdesinfizierbare Überzüge empfohlen (Desinfektion siehe oben).

### **Schlussdesinfektion:**

Die sorgfältige Schlussdesinfektion erfolgt für alle Flächen im Patientenzimmer entsprechend den Angaben für die tägliche Desinfektion (s. oben).

### **Sachgerechte Abfallentsorgung:**

Die Entsorgung von Abfällen, die mit Sekreten oder Exkreten kontaminiert sind, erfolgt nach Abfallschlüssel EAK 180104 gemäß LAGA-Richtlinie.

### **Transport des Patienten innerhalb des Krankenhauses:**

Ist ein Transport eines symptomatischen Patienten im Krankenhaus geplant, sollte der Zielbereich vorab informiert werden. Der Kontakt zu anderen Patienten und Besuchern ist zu vermeiden. Unmittelbar nach den Maßnahmen in der Zieleinrichtung sind die Kontaktflächen und das Transportmittel vor erneuter Nutzung wie oben beschrieben zu desinfizieren (s. Punkt Desinfektion und Reinigung).

### **Krankentransport eines Erkrankten außerhalb des Krankenhauses:**

- Vor Beginn des Transportes wird die aufnehmende Einrichtung über die Einweisung eines symptomatischen Patienten und über seine Erkrankung informiert.
- Unmittelbar nach Transport eines symptomatischen Patienten ist eine Wischdesinfektion sämtlicher Handkontaktflächen und verwendeter Gegenstände durchzuführen (s. oben).
- Am Ende des Transportes ist eine sorgfältige Händehygiene (s. oben) durchzuführen.

Die konkrete Umsetzung dieser Empfehlungen soll unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten unter Einbeziehung des Hygienefachpersonals ggf. in Rücksprache mit dem zuständigen Gesundheitsamt erfolgen.

### **Maßnahmen bei Ausbrüchen**

Die Erkennung von Clustern/Ausbrüchen setzt eine etablierte Surveillance und die Kenntnis der abteilungsspezifischen Häufigkeit der CDI voraus. Im Rahmen eines Ausbruches müssen die oben genannten Maßnahmen besonders konsequent durchgeführt und ihre korrekte Umsetzung überprüft werden. Es ist zu empfehlen, das betreuende Personal ausschließlich für die vom Ausbruch betroffenen (isolierten/kohortierten) Patienten einzusetzen. Ein Ausbruch sollte auch Anlass geben, das Antibiotikaregime der Abteilung zu überprüfen. Kann der Ausbruch durch diese Maßnahmen nicht begrenzt werden, sind die Schließung der betroffenen Einheit und konsequente Desinfektionsmaßnahmen zu erwägen.

Zum Ausbruchsmanagement s. auch: Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention „Ausbruchsmanagement und strukturiertes Vorgehen bei gehäuften Auftreten nosokomialer Infektionen“ [www.rki.de](http://www.rki.de)>Infektionsschutz>Krankenhaushygiene>Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention>Bekämpfung und Kontrolle.

### **Meldetatbestand**

Es besteht ein Meldetatbestand gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 5 a IfSG für schwer verlaufende Fälle. Für diese Meldungen gilt die Übermittlungspflicht gemäß § 11 Abs. 1 IfSG.

Patienten mit pseudomembranöser Kolitis oder Patienten mit Durchfall oder toxischen Megakolon mit *C. difficile*-Toxinachweis (A und/ oder B) oder Nachweis toxinbildender *C. difficile* mit einer anderen Methode, die mindestens eines der vier Kriterien für einen schweren Verlauf erfüllen:

1. Notwendigkeit einer Wiederaufnahme aufgrund einer rekurrenten Infektion,
2. Verlegung auf eine Intensivstation zur Behandlung der CDAD oder ihrer Komplikationen,
3. chirurgischer Eingriff (Kolektomie) aufgrund eines Megakolon, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis,
4. Tod < 30 Tage nach Diagnosestellung und CDI als Ursache oder zum Tode beitragende Erkrankung und/oder Nachweis des Ribotyps 027.

Schwer verlaufende Infektionen durch *C. difficile* bzw. Infektionen mit dem Ribotyp 027 werden somit gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 5 a als bedrohliche Krankheit mit Hinweis auf eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit gewertet. Davon unberührt bleiben weiterhin die namentliche Meldepflicht nach § 6 Abs. 1 Nr. 2 b IfSG (gehäuftes Auftreten von akuter infektiöser Gastroenteritis) und die nicht namentliche Meldepflicht nach § 6 Abs. 3 IfSG (gehäuftes Auftreten von nosokomialen Erkrankungen).

Unter: [www.rki.de](http://www.rki.de) > Infektionskrankheiten A-Z > *C. difficile* > Epidemiologie > [Hinweise zur Übermittlung schwerer CDI](#) findet sich ein „Flussdiagramm zur Meldung von schwer verlaufenden *Clostridium difficile*-Infektionen gemäß §6 Abs. 1, Nr. 5a IfSG“

\* Der Begriff „*Clostridium difficile* assoziierte Diarrhoe“ (CDAD) wurde durch die in der jüngeren internationalen Literatur verwendete Bezeichnung „*Clostridium difficile*-Infektion“ (CDI) ersetzt.

## ***Ansprechpartner***

### **Konsiliarlaboratorium für *Clostridium difficile* Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrbergerstraße, Gebäude 43, 66421 Homburg/Saar**

Ansprechpartner: Herr PD Dr. L. von Müller  
Telefon: 06841.162-39 07, -39 12 (Labor), -39 00 (Sekretariat)  
Telefax: 06841.162-39 85  
E-Mail: [lutz.mueller@uks.eu](mailto:lutz.mueller@uks.eu)

### **Konsiliarlabor für gastrointestinale Infektionen (bakteriell)**

Ansprechpartner: Herr Prof. Dr. M. Kist  
Telefon: (0761) 203-6590  
Telefax: (0761) 203-6562  
E-Mail: [manfred.kist@uniklinik-freiburg.de](mailto:manfred.kist@uniklinik-freiburg.de)

### **Konsiliarlaboratorium für anaerobe Bakterien**

#### **Zentrum für Infektionsmedizin, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Universität Leipzig, Liebigstraße 24, 04103 Leipzig**

Ansprechpartner: Herr Prof. Dr. A. C. Rodloff  
Telefon: 0341.9715200  
Telefax: 0341.9715209  
E-Mail: [acr@medizin.uni-leipzig.de](mailto:acr@medizin.uni-leipzig.de)

### **Robert-Koch-Institut**

#### **FG 13, Nosokomiale Infektionen**

Dr. U. Nübel  
Burgstraße 37  
38855 Wernigerode  
Telefon: 03943679338  
Telefax: 03943679317  
E-Mail: [Dr. U. Nübel](mailto:Dr.U.Nuebel@rki.de)

### **Robert Koch Institut**

#### **FG 14, Angewandte Infektions- und Krankenhaushygiene**

Prof. Dr. M. Mielke  
Nordufer 20  
13353 Berlin  
Telefon: 030 18754 2233  
Telefax: 030 18754 2612  
E-Mail: [Prof. Dr. M. Mielke](mailto:Prof.Dr.M.Mielke@rki.de)

## **Ausgewählte Informationsquellen**

1. Monaghan T et al.: Recent advances in *Clostridium difficile*-associated disease. Gut 2008; 57(6): 850-60
2. Reichert C, Gastmeier P et al.: Dramatischer Anstieg von *Clostridium difficile* assoziierter Diarrhoe in Deutschland. Ist der neue Stamm PCR-Ribotyp 027 bereits angekommen? Dtsch Med Wochenschr 2007
3. Ackermann G: *Clostridium difficile* – Aktueller Stand Teil I: Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik, Therapie, Immunologie und Prophylaxe. Mikrobiologie 2004; 14: 123-129
4. Kuijper EJ et al.: Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2006. 12 Suppl 6: 2-18
5. Kuijper EJ et al.: Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. Euro Surveill 2008, Vol 13 (31), Jul 2008
6. Kuijper EJ et al.: *Clostridium difficile*: changing epidemiology and new treatment options. Curr Opin Infect Dis. 2007; 20: 376-83
7. Gerding DN et al.: Treatment of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 2008.46 Suppl 1: S32-42
8. Vonberg E.J. et al.: Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2008. 14 Suppl 5 : 2-20
9. Schneider et al. : *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhoe. Dtsch Arztebl 2007; 104(22) : A1588-94
10. Kelly et al.: *Clostridium difficile* – More difficult than ever. N Engl J Med 2008; 359: 1932-1940
11. RKI: *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö: zunehmende Inzidenz in Deutschland, Epid Bull 2008; 15: 119

## **Referenzen**

1. Bartlett JG, et al.: Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. N Engl J Med 1978; 298(10): 531-4.
2. Kyne L, et al.: Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med 2000; 342(6): 390-7.
3. al Saif N and Brazier: JS: The distribution of *Clostridium difficile* in the environment of South Wales. J Med Microbiol 1996; 45(2): 133-7.
4. Larson HE, et al.: Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. J Infect Dis 1982; 146(6): 727-33.
5. Bartlett JG: Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. Ann Intern Med 2006; 145(10): 758-64.
6. Bartlett JG: Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 346(5): 334-9.
7. Kuijper EJ, Coignard B and Tull P: Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2006; 12 Suppl 6: 2-18.
8. RKI: *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhoe: Zunehmende Inzidenz in Deutschland. Epid Bull 2008; 15: 119.
9. Vonberg RP, Schwab F, and Gastmeier P: *Clostridium difficile* in discharged inpatients, Germany. Emerg Infect Dis 2007; 13(1): 179-80.
10. Kleinkauf N, et al.: Confirmed cases and report of clusters of severe infections due to *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Germany. Euro Surveill 2007; 12(11): E071115 2.

11. McFarland LV, et al.: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 1989; 320(4): 204-10.
12. Surawicz CM, et al.: The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. Clin Infect Dis 2000; (4): 1012-7.
13. Pepin J, Valiquette L, and Cossette B: Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. Cmaj 2005; 173(9): 1037-42.
14. McDonald LC, et al.: Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28(2): 140-5.
15. Elliott B, et al.: *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. Intern Med J 2007; 37(8): 561-8.
16. Kuijper EJ and van Dissel JT: Spectrum of *Clostridium difficile* infections outside health care facilities. Cmaj 2008; 179(8): 747-8.
17. Freeman J and Wilcox MH: The effects of storage conditions on viability of *Clostridium difficile* vegetative cells and spores and toxin activity in human faeces. J Clin Pathol 2003; 56(2): 126-8.
18. Schaumann RR, et al.: Diagnostik, Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung von obligaten Anaerobiern. Chemotherapie Journal 2007; 16: 75-87.
19. Brazier JS,: Typing of *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2001; 7(8): 428-31.
20. van den Berg RJ, et al.: Typing and subtyping of *Clostridium difficile* isolates by using multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis. J Clin Microbiol 2007; 45(3): 1024-8.
21. Stubbs SL, et al.: PCR targeted to the 16S-23S rRNA gene intergenic spacer region of *Clostridium difficile* and construction of a library consisting of 116 different PCR ribotypes. J Clin Microbiol 1999; 37(2): 461-3.
22. Gerding DN, Muto CA, and Owens RC Jr.: Treatment of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008; 46 Suppl 1: S32-42.
23. Surawicz CM: Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated disease. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2004; 1(1): 32-8.
24. Valiquette L, et al.: Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. Clin Infect Dis 2007; 45 Suppl 2: S112-21.
25. Vonberg RP, et al.: Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2008; 14 Suppl 5: 2-20.

**Hinweise zur Reihe** „RKI-Ratgeber für Ärzte“ bitten wir an das RKI, Abt. für Infektionsepidemiologie (Tel.: +49 (0)30 - 18754-3312, Fax: +49 (0)30 - 18754-3533) oder an die Redaktion des *Epidemiologischen Bulletins* zu richten.

Stand: 17.08.2011