

ÜBERSICHTSARBEIT

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö

Ein zunehmendes klinisches Problem durch neue hochvirulente Erreger

Thomas Schneider, Tim Eckmanns, Ralf Ignatius, Klaus Weist, Oliver Liesenfeld

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Clostridium-difficile-assoziierte Erkrankungen (CDAD) sind ein zunehmendes Problem, insbesondere bei der Versorgung schwer kranker und alter Patienten. **Methoden:** Eine selektive Literaturübersicht wurde mittels Medline bis Januar 2007 erstellt. Die Autoren haben außerdem die Abstrakt-Bände verschiedener Kongresse zum Thema ausgewertet. **Ergebnisse:** Ein neuer hoch virulenter C.-difficile-Stamm, der in Nordamerika und Europa nachgewiesen wurde, hat die Übertragbarkeit, Morbidität und Letalität dieser Infektion gesteigert. Diese nosokomiale Infektion verursacht erhebliche Kosten im Gesundheitswesen. Es erscheint daher dringlich notwendig, die neuen Entwicklungen in der Diagnostik, Prävention und Behandlung dieser Erkrankung transparent zu machen. Der Nachweis des neuen hoch virulenten C.-difficile-Stamms erfordert molekulare Methoden, die in Deutschland noch wenig etabliert sind. **Diskussion:** Die hygienischen Maßnahmen müssen in diesen Fällen strikter als bisher umgesetzt werden, um eine Ausbreitung der Erreger in Krankenhauseinheiten zu vermeiden. Der restriktivere Umgang mit Antibiotika reduziert die Inzidenz auf Krankenhausstationen. Die Standardbehandlung der CDAD ist Metronidazol und als Reserveantibiotikum Vancomycin. Neuere Substanzen wie Toxinbinder befinden sich in multizentrischen klinischen Studien. **Dtsch Arztebl 2007; 104(22): A 1588–94.**
Schlüsselwörter: Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö, hoch virulenter Stamm, Therapie, Prävention, Epidemiologie

SUMMARY

CLOSTRIDIUM DIFFICILE ASSOCIATED DISEASES – AN EMERGING PROBLEM

Introduction: C. difficile associated diseases (CDAD) are an emerging problem, especially in the management of severely ill and elder patients. **Methods:** Medline search up to January 2007, and abstracts of conferences on this topic attended by authors. **Results:** A new highly virulent C. difficile strain detected in North America and Europe is leading to increased infectivity, morbidity, and mortality. This nosocomial infection is contributing to a substantial rise in healthcare costs. The dissemination of recent information relating to the diagnosis, prevention, and treatment of CDAD is therefore a priority. The molecular methods required for the detection of the highly virulent C. difficile strain are not generally available in Germany. **Discussion:** Infection control policies must be applied more stringently than it has often been the case, if these bacteria are to be prevented from spreading through hospital units. More restrictive use of antibiotics will lead to a decreased incidence of CDAD. The standard treatment of CDAD is metronidazole, with vancomycin as a fallback option. New agents such as toxin binders are currently under investigation in multicentre clinical studies.

Dtsch Arztebl 2007; 104(22): A 1588–94.

Key words: Clostridium difficile associated diarrhea, hypervirulent strain, treatment, prevention, epidemiology

Medizinische Klinik I (Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Schneider

Abteilung für Infektions-epidemiologie, Robert-Koch-Institut, Berlin: Dr. med. Eckmanns

Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin: PD Dr. med. Ignatius, Prof. Dr. med. Liesenfeld

Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin: Dr. med. Weist

Clostridium-difficile-assoziierte Erkrankungen (CDAD), von der antibiotika-assoziierten Diarrhö bis zur pseudomembranösen Kolitis, stellen schwerwiegende nosokomiale Probleme dar, deren Kosten unter anderem durch intensivere Betreuung und verlängerte Krankenhausaufenthalte in Europa bis zu 3 Milliarden Euro/Jahr betragen (1, 2).

In den letzten Jahren sind vor allem in Nordamerika Ausbrüche mit einem neuen hoch virulenten Stamm von C. difficile beschrieben worden, bei denen eine um den Faktor 5 bis 20 erhöhte Inzidenz sowie eine um den Faktor 3 bis 5 erhöhte Morbidität und Letalität auffiel. Seit 2003 konnte der neue Stamm auch in England, Belgien, den Niederlanden, Frankreich und Österreich isoliert werden. Für Deutschland liegen bislang keine Hinweise für eine Einschleppung vor. Bei der Untersuchung von circa 900 Isolaten aus dem Zeitraum 2000 bis 2006 wurde der neue Stamm nicht gefunden (5). Eine Einschleppung, falls noch nicht erfolgt, ist jedoch wahrscheinlich.

Im vorliegenden Artikel werden notwendige Voraussetzungen und erforderliche Maßnahmen zur Prävention, Diagnostik und Therapie der Infektion diskutiert.

Erreger

Die Geschichte der Antibiotika-assoziierten Kolitis beginnt in den 1970er-Jahren, als besonders bei chirurgischen Patienten unter Clindamycintherapie Antibiotika-assoziierte Kolitiden aufgetreten sind (4). Als einer der wichtigsten Erreger der Antibiotika-assoziierten Kolitis wurde 1977 C. difficile erkannt (5).

Clostridium difficile ist ein obligat anaerobes, grampositives sporenbildendes Stäbchenbakterium. Hauptvirulenzfaktoren von C. difficile befinden sich auf einem 5 Gene umfassenden Pathogenitätsloкус. Die Sequenzierung des Genoms ergab, dass sich circa 11 % der Information auf mobilen Genabschnitten befinden, wodurch genetische Veränderungen hinsichtlich Pathogenität und Wirtsanpassung erleichtert werden könnten (6). Ein Ent-

KASTEN 1

Epidemiologie

- 15 bis 71% der Patienten, bei denen während eines Krankenhausaufenthaltes Clostridium difficile im Stuhl nachweisbar ist, entwickeln eine CDAD
- Risikofaktoren für die CDAD sind neben Antibiotikatherapie: Alter, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Sondenernährung, Schwere der Grunderkrankung
- Letalität der CDAD beträgt 1 bis 2 %, steigt aber bei pseudomembranöser Kolitis auf 6 bis 30 %
- Infektionen mit einem neuen hochvirulenten Stamm in Europa und Nordamerika zeigen eine deutlich erhöhte Letalität (Zahlen für Deutschland fehlen bisher)
- Inzidenz der CDAD stieg in den letzten Jahren deutlich an
- geschätzte Mehrkosten durch die CDAD in Europa 3 Milliarden Euro pro Jahr

erotoxin (Toxin A) und ein Zytotoxin (Toxin B) werden in ihrer Expression durch einen positiven (TcdR) und einen negativen Regulator (TcdC) gesteuert. Bei den in der letzten Zeit bei schwer verlaufenden Infektionen mit C. difficile in Kanada, den USA, Großbritannien, Frankreich, Belgien und den Niederlanden gefundenen Isolat-ten handelt es sich um einen Erreger mit partiellen Dele-

tionen im Gen für TcdC. Dieser besitzt ein weiteres so-geanntes binäres Toxin (Bezeichnung des neuen Stam-mes: Ribotyp 027, Toxinotyp III und PFGE NAP1) (7, 8, 9). Als Ursache der erhöhten Virulenz vermutet man eine in vitro nachgewiesene gesteigerte Toxinpro-duktion als Folge der 18 bp Deletion in tcdC.

Epidemiologie

Bei Krankenhausaufnahme sind 3 bis 7 % der Patienten Träger von C. difficile. Abhängig von Risikofaktoren wie Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Alter des Pati-enten, Schwere der Grunderkrankung und Antibiotika-einnahme steigt diese Zahl auf 16 bis 35 % (7, 8, 9, 10). Während die Mehrzahl der bei Aufnahme positiven Pati-enten asymptomatisch bleibt, entwickeln 15 bis 71 % derer, die im Krankenhaus den Erreger erwerben, eine symptomatische C.-difficile-assoziierte Diarrhö (10). Der Erreger kann von mindestens 20 bis 30 % aller Pati-enten mit Antibiotika-assoziiierter Diarrhö, von 50 bis 70 % der Patienten mit Antibiotika-assoziiierter Kolitis und von über 90 % der Patienten mit pseudomembranö-ser Kolitis isoliert werden (7, 8).

Die Letalität der CDAD beträgt 1 bis 2 %, steigt je-doch auf 6 bis 30 % im Fall von pseudomembranöser Kolitis (7, 11). Man schätzt, dass CDAD-Patienten bis zu 3 Wochen länger im Krankenhaus bleiben als Pati-enten ohne CDAD (2). Das Management von CDAD-Fällen in der Klinik umfasst teure Hygienemaßnahmen wie Isolierung der Patienten, Dekontamination von Krankenzimmern bis hin zur Schließung ganzer Statio-nen. Momentan betragen die durch C. difficile verur-

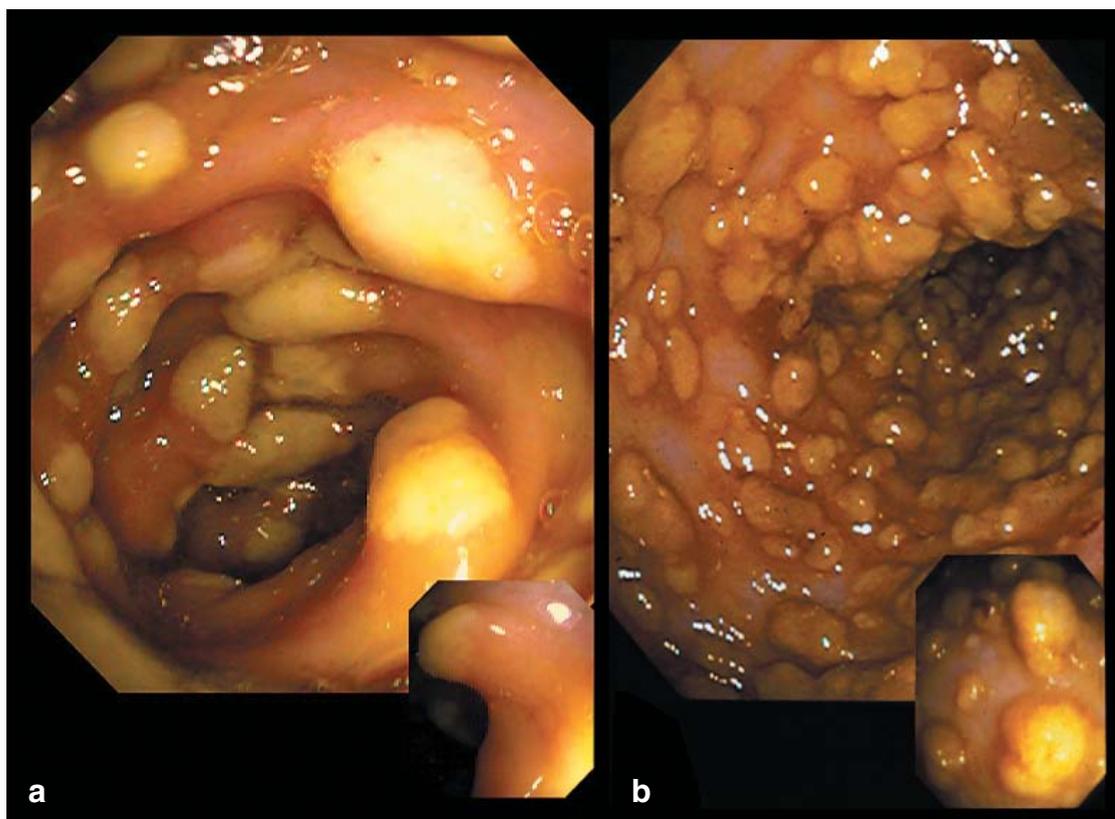


Abbildung 1: Endoskopische Bilder aus dem Sigma von 2 CDAD-Patienten. Deutlich sind die typischen Pseudomembranen, die unterschiedlich groß sein können (Abbildung a und b), zu sehen.

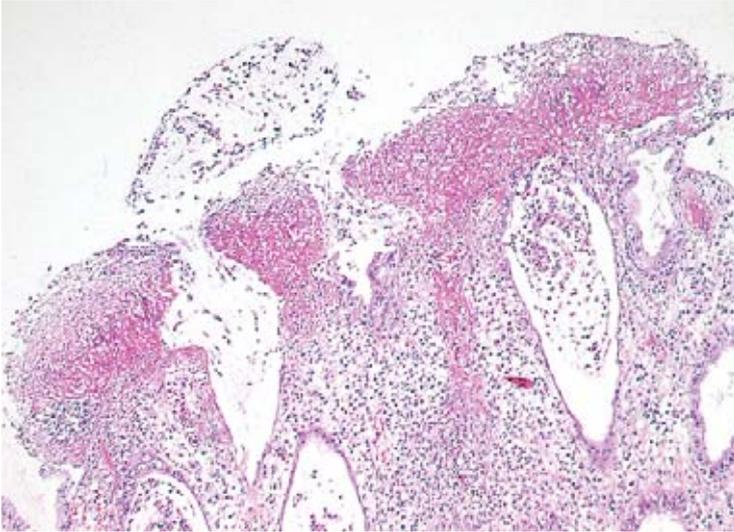


Abbildung 2: Typisches histologisches Bild einer pseudomembranösen Kolitis mit Schleimhauterosion, explosionsartiger Kryptendestruktion und einem vulkanartigen Granulozyten-Fibrinexsudat auf der Oberfläche (Hämatoxylin und Eosin, x100). (Die Abbildung wurde freundlicherweise von Dr. C. Loddenkemper, Pathologie, Charité, Berlin, zur Verfügung gestellt.)

sachten Kosten im Gesundheitswesen circa 3 Milliarden Euro pro Jahr in Europa und etwa 1,1 Milliarde Dollar in den USA (1, 2). Aufgrund der wachsenden Zahl älterer Menschen, den intensiveren Behandlungsmethoden und der aggressiveren Erreger muss man mit einer weiteren Steigerung dieser Kosten rechnen.

In den letzten Jahren berichteten verschiedene Länder über einen starken Anstieg der CDAD-Fallzahlen. In den USA haben sich die Patientenzahlen mit dieser Entlassungsdiagnose im Zeitraum von 1996 bis 2003 von 31 pro 100 000 auf 61 pro 100 000 nahezu verdoppelt (12). Dieses ist zum Teil auf die zunehmende Verbreitung des neuen, hoch virulenten *C.-difficile*-Stamms zurückzuführen (12, 13). Die amerikanischen Gesundheitsbehörden berichten jedoch auch von einer Zunahme ambulant erworbener CDAD-Fälle (14).

Für Deutschland sind nur wenige Daten zur Inzidenz oder Prävalenz von Infektionen mit *C. difficile* vorhanden. Eine kürzlich durchgeführte Untersuchung ergab, dass in 12 % der Stuhlproben hospitalisierter Patienten mit Antibiotika-assoziiierter Diarrhö der Erreger nachweisbar war (15). Wir fanden in einer weiteren gerade abgeschlossenen Pilotstudie bei hämatologischen Hochrisikopatienten *C. difficile* in 11,2 % der Stuhlproben. Bislang konnte der hoch virulente Stamm in Deutschland nicht nachgewiesen werden (*Kasten 1*).

Klinik

Typischerweise manifestiert sich die CDAD als akute wässrige Diarrhö mit krampfartigen Unterbauchschmerzen, erhöhter Temperatur, Leukozytose im Blut und Leukozyten im Stuhl. Die abdominalen Beschwerden treten meist 5 bis 10 Tage nach Beginn der Antibiotikatherapie auf, selten bereits am zweiten Tag oder erst mehrere Monate nach deren Abschluss. Die Assoziation der nosoko-

mial erworbenen CDAD mit Antibiotikatherapie ist gut belegt (7, 8). Im Gegensatz hierzu fehlt eine Antibiotikaanamnese bei einem erheblichen Prozentsatz von Patienten mit ambulant erworbener CDAD (7). Die selten beschriebene CDAD nach Chemotherapie könnte auf eine antibiotische Wirkung der eingesetzten Zytostatika oder auf die zytotoxische Wirkung mit einer damit verbundenen Reduktion der lokalen Immunantwort zurückzuführen sein. Das klinische Spektrum der CDAD reicht von einer leichten Diarrhö ohne entzündliche Schädigung der Mukosa über eine Kolitis unterschiedlicher Ausprägung mit fakultativer (in 10 bis 20 % der Fälle) Bildung der charakteristischen Pseudomembranen (*Abbildung 1*) mit den typischen histologischen Veränderungen (*Abbildung 2*) bis hin zur fulminanten Kolitis. Eine segmentale entzündliche Wandverdickung kann mittels CT in der Hälfte der Fälle nachgewiesen werden. Am häufigsten sind das Rektum und das Sigma betroffen (*Abbildung 3*). Die CT-Untersuchung korreliert nicht mit den klinischen Parametern und kann nicht vorhersagen, ob eine chirurgische Intervention notwendig sein wird (16).

Die Durchfälle sind breiig bis wässrig, seltener auch blutig. Je nach Schweregrad kann es zur Dehydratation, Elektrolytungleichung oder Hypoproteinämie kommen. Gefürchtete Komplikationen mit signifikanter Letalität sind das toxische Megakolon und die häufig zur Sepsis führende Darmperforation. Eine besondere Manifestation ist die mit geringer bis manchmal sogar fehlender Diarrhö einhergehende rechtsseitige Kolitis mit gleichzeitigem Unterbauchschmerz und lokaler Abwehrspannung. Obwohl *C. difficile* als häufigste Ursache der erregerbedingten Antibiotika-assoziierten Kolitis identifiziert wurde, sollte betont werden, dass in der Mehrheit der Fälle die Antibiotika-assoziierte Diarrhö nicht infektiöser Genese, sondern durch Störungen der bakteriellen Flora bedingt ist (*Kasten 2*).

Diagnostik

Bei Verdacht auf eine CDAD kann die Endoskopie mit dem Nachweis der typischen Pseudomembranen (*Abbildung 1*) rasch zur Diagnosesicherung führen. In den meisten Fällen ist jedoch eine weiterführende mikrobiologische Diagnostik notwendig. Diese weist die Toxine sowie unter Umständen den Erreger (beziehungsweise seine Antigene) aus einer frisch gewonnenen Stuhlprobe nach. Der Toxinnachweis erfolgt meist mittels ELISA. Da auch Infektionen mit Toxin-A-negativen/Toxin-B-positiven Isolaten vorkommen, sollte der verwendete ELISA den Nachweis beider *C.-difficile*-Toxine (A und B) umfassen. Sensitivität (38 bis 94 %) und Spezifität (92 bis 98 %) der Untersuchung werden vom verwendeten Produkt, der Patientenpopulation, den Transportzeiten der Stuhlproben (möglicher Abbau des Toxins während des Transports) und den jeweiligen *C.-difficile*-Isolaten beeinflusst. Parallel hierzu sollte die Anlage einer Stuhlkultur erfolgen. Bei negativem Ergebnis sollten bis zu 2 weitere, an unterschiedlichen Tagen abgenommene Stuhlproben untersucht werden, im positiven Fall ist eine weitere Stuhluntersuchung nicht indiziert. Der Toxinnachweis gelingt auch mittels Zytotoxizitäts-



Abbildung 3: CT-Bild vom Sigma eines 85-jährigen Patienten mit CDAD und deutlich verdickter Darmwand

test, der mit sehr hoher Sensitivität (94 bis 100 %) und Spezifität (99 %) Toxin B nachweist. Das Ergebnis liegt jedoch erst nach 1 bis 3 Tagen vor und setzt Zellkulturreinrichtungen voraus.

Die kulturelle Anzucht von *C. difficile* gelingt auf Selektivnährmedien und benötigt in der Regel eine circa 48-stündige anaerobe Bebrütung. Da der kulturelle Nachweis alleine nicht die Unterscheidung zwischen toxin- und nichttoxin-tragenden *C.-difficile*-Stämmen erlaubt, muss ein Toxintest aus der Kultur erfolgen. Die weitere Bedeutung der Kultur liegt neben der deutlichen Verbesserung der Sensitivität vor allem in der Sensibilitätestestung und der Möglichkeit einer Charakterisierung der Erreger mittels Serotypisierung und/oder molekularen Untersuchungsmethoden (PCR, Ribotyping). Nur diese Methoden erlauben die Identifikation des neuen hoch virulenten *C.-difficile*-Stamms.

KASTEN 2

Klinik

- zunehmend intensivere und invasivere Behandlungsverfahren (Intensivstation, Wachstationen, Knochenmarktransplantationsstationen) erhöhen das Risiko für eine CDAD
- CDAD manifestiert sich meist in einer akuten Diarrhö, manchmal mit krampfartigen Unterbauchschmerzen
- in der Regel lässt sich ein Zusammenhang mit einer Antibiotikatherapie nachweisen
- schwere Fälle treten meist in der Klinik bei Patienten mit schwerer Grunderkrankung und/oder höherem Alter auf
- eine pseudomembranöse Kolitis ist in 10 bis 20 % der CDAD-Fälle nachweisbar

KASTEN 3

Diagnostik

- eine mikrobiologische Diagnostik sollte bei entsprechender Klinik und Risikokonstellation veranlasst werden
- in manchen Fällen reicht die Rektosigmoidoskopie zur Diagnosestellung aus, wenn hierbei charakteristische Pseudomembranen gesehen werden
- radiologische Verfahren sind zur Diagnosestellung unbrauchbar
- die mikrobiologische Diagnostik basiert i. d. R. auf dem Toxinnachweis
- für den Nachweis des neuen hochvirulenten *Clostridium-difficile*-Stamms ist die Anzucht des Erregers mit anschließender molekularer Analyse (PCR, Ribotyping) notwendig

Eine Identifikation des Erregers im Stuhl gelingt innerhalb von 60 min mittels ELISA durch Nachweis des Enzyms Glutamat-Dehydrogenase (GDH). Dank seines negativen Vorhersagewerts von etwa 99 % eignet sich der GDH-Test zum Ausschluss von *C. difficile* im Stuhl (*Kasten 3*).

Therapie

Allgemeine Maßnahmen

Die erste und wichtigste Maßnahme nach Diagnosestellung einer CDAD ist, die Antibiotika abzusetzen, soweit die klinische Situation des Patienten dies zulässt. Eine supportive Therapie zielt darauf, den Wasser- und Elektrolythaushalt zu normalisieren. Motilitätshemmer wie zum Beispiel Loperamid sind kontraindiziert. Asymptomatische Keimträger oder Erkrankte mit milder Symptomatik brauchen keine spezifische Therapie. Indikationen zur antibiotischen Therapie sind Hinweise für eine Kolitis (Fieber, Leukozytose, gegebenenfalls endoskopischer Befund), schwere Diarrhö, persistierende Diarrhö nach Absetzen des auslösenden Antibiotikums oder die Notwendigkeit einer fortgesetzten Antibiotikatherapie.

Antibiotikatherapie

Trotz der Häufigkeit der Erkrankung und dem erheblichen sozioökonomischen Stellenwert gibt es relativ wenige Therapiestudien. In einer aktuellen Metaanalyse fand sich kein Unterschied im klinischen Ansprechen auf Metronidazol, Bacitracin, Fusidinsäure oder Vancomycin (Evidenzlevel I–II) (17). Bezüglich der Elimination der Clostridien aus dem Stuhl zeigte sich in einer kleinen Studie eine leichte Überlegenheit für Teicoplanin (7).

Um die Verbreitung Vancomycin-resistenter Enterokokken nicht zu begünstigen und auch aus Kostengründen (Tagestherapiekosten für Metronidazol circa 2,50, für Vancomycin circa 75 Euro) ist seit Mitte der

1990er-Jahre Metronidazol als Standardtherapie der CDAD etabliert (18) (Tabelle 1). Bei Ansprechen auf die Therapie kommt es in den meisten Fällen zur raschen Entfieberung und zum Sistieren der Diarrhö nach 4 bis 5 Tagen.

Verlaufsuntersuchungen auf Clostridien oder deren Toxin im Stuhl haben in der Regel keinen Einfluss auf

die Therapiedauer. Sollte eine orale Therapie nicht möglich sein, kann Metronidazol, nicht aber Vancomycin, auch intravenös appliziert werden. Für die Therapie schwer kranker (Sub)Ileus-Patienten wird nach Expertenmeinung die Kombinationstherapie von Vancomycin (bis 4 × 500 mg) per Magensonde und intravenös appliziertem Metronidazol empfohlen (Evidenzlevel V) (7). Aktuelle Beobachtungsstudien aus Nordamerika deuten auf eine Häufung schwerer Verläufe unter Metronidazoltherapie hin (19, 20). Da diese Daten retrospektiv erhoben wurden, der Einsatz von Metronidazol oder Vancomycin somit nicht randomisiert erfolgte und es zudem im Beobachtungszeitraum zu einer CDAD-Epidemie durch den neuen, virulenteren Stamm gekommen war, ist die Aussagekraft dieser Studien nicht ausreichend, um derzeit die genannten Empfehlungen zu ändern.

Behandlung von Rezidiven

Ein erhebliches Problem in der Therapie der CDAD ist das signifikante Risiko für ein klinisches Rezidiv. Es tritt in circa 20 % der mit Metronidazol oder Vancomycin behandelten Patienten meist innerhalb von 3 bis 21 Tagen auf und wird in knapp der Hälfte der Fälle durch einen differenten Stamm verursacht (7). Risikofaktoren für ein Rezidiv sind erneute Antibiotika-Exposition, Alter > 65 Jahre, schwere Grunderkrankung, Hypoalbuminämie, längerer Krankenhausaufenthalt, Aufenthalt auf Intensivstationen sowie noch nicht näher charakterisierte bakterielle Faktoren. Da die Therapie des ersten Rezidivs die gleiche Erfolgswahrscheinlichkeit besitzt wie die der Erstmanifestation, erfolgt die erste Re-Therapie erneut mit Metronidazol. Beim zweiten Rezidiv wurde eine intermittierende ausschleichende Vancomycin-Therapie über 7 Wochen empfohlen (Evidenzlevel V) (21). In einer randomisierten Studie konnte das zusätzlich zu einer antibiotischen Therapie verabreichte Probiotikum Saccharomyces boulardii bei rezidivierender CDAD, nicht aber bei Erstmanifestation, das Risiko weiterer Rezidive senken (Evidenzlevel I) (22) (Tabelle 1).

Nichtantibiotische Therapieansätze

Die zunehmenden Probleme bei der Antibiotikatherapie machen die Entwicklung neuer Substanzen zur Behandlung der CDAD dringend notwendig. Ein monoklonaler Antikörper gegen das Toxin A von Clostridium difficile wird gerade in einer Phase II Studie getestet (23). Zurzeit läuft außerdem eine internationale, multizentrische Studie zur Wirksamkeit eines Toxinbinders (Tolvamer) im Vergleich zu Metronidazol und Vancomycin. In einer ersten klinischen Studie bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer CDAD hatte Tolvamer eine vergleichbare Wirksamkeit wie oral verabreichtes Vancomycin (Evidenzlevel I) (24). Tendenziell kam es unter Vancomycin zu einem schnelleren Ansprechen, hingegen wurde unter Tolvamer eine geringere Rezidivrate beobachtet (24). Die im Moment laufenden großen Studien müssen zeigen, ob sich dieses Ergebnis bestätigen lässt, und ob die beobachtete Tendenz zur Hypokaliämie bei Tolvamer klinisch relevant wird.

TABELLE 1

Therapie der CDAD

CDAD	1. Rezidiv	> 1. Rezidiv	sehr schwere Fälle (Darmperforation, Peritonitis, toxisches Megakolon)
Metronidazol oral (i. v.) (4 x 250 mg oder 3 x 500 mg) für 10 Tage*	Metronidazol oral (i. v.) (4 x 250 mg oder 3 x 500 mg) für 10 Tage*	Metronidazol oder Vancomycin oral 14–21 Tage + Saccharomyces boulardii	Metronidazol evtl. i. v. + Vancomycin über Ernährungs-sonde (totale) Kolektomie erwägen

* bei Unverträglichkeit, Gravidität, Stillen oder Kindern: Vancomycin oral (4 x 125 mg) für 10 Tage, Vancomycin intravenös ist bei CDAD unwirksam

TABELLE 2

Überblick zu den hygienischen Maßnahmen bei toxinbildenden C. difficile in Anlehnung an die Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts zu Hygienemaßnahmen bei Patienten mit Durchfällen aufgrund von toxinbildenden C. difficile

Isolierungs- und Präventionsmaßnahmen	
Räumliche Unterbringung	Einzelunterbringung in einem Zimmer mit eigener Nasszelle ist unbedingt anzustreben bei Patienten mit schwerer Symptomatik oder Inkontinenz Kohortenisolierung bei gleichem Erregertyp ist möglich
Barrieremaßnahmen	Schulung des Personals durchführen Schutzkittel und Einweghandschuhe vor engem Patientenkontakt und Kontakt zu erregerehaltigem Material anlegen Sorgfältige Händehygiene (insbesondere Händewaschen) nach direktem Patientenkontakt durchführen
Desinfektion und Reinigung von Flächen	Tägliche Scheuerwischdesinfektion der patientennahen (Hautkontakt-)Flächen durchführen Bei Bedarf sind die Flächen auszudehnen
Aufbereitung von Medizinprodukten	Medizinprodukte wie z. B. Stethoskop, Thermometer patientenbezogen verwenden Gebrauchte Medizinprodukte im geschlossenen Behälter transportieren Zur Aufbereitung möglichst thermische Desinfektionsverfahren anwenden Geschirr in geschlossenen Behältnissen zur Spülmaschine transportieren Wäsche mit desinfizierendem Waschverfahren reinigen Für Betten und Matratzen wischdesinfizierbare Überzüge verwenden
Schlussdesinfektion	Desinfektion aller Flächen
Abfallentsorgung	Entsprechend gewöhnlichem Krankenhausabfall

Chirurgische Therapie

CDAD kann in seltenen Fällen zur Darmperforation, Peritonitis und toxischem Megakolon führen. Diese Verläufe sind mit einer erhöhten Letalität assoziiert, und ein chirurgisches Vorgehen muss in solchen Fällen erwogen werden. In einer kleinen retrospektiven Untersuchung war die totale Kolektomie anderen Resektionsverfahren überlegen. Es starben 11 % (1/9) in der totalen Kolektomie- und alle Patienten in der Hemikolektomie-Gruppe (4/4) (25).

Prävention/Hygienische Maßnahmen

Die Übertragung der Erreger erfolgt fäkal-oral, über die Umwelt und über die Hände des Personals, von einem kolonisierten oder infizierten Patienten ausgehend (10). Die Prävention besteht aus 3 Stufen: 1) rationale Antibiotikatherapie (26), 2) Kontaktisolierung der betroffenen Patienten sowie 3) Reinigung der Umgebung.

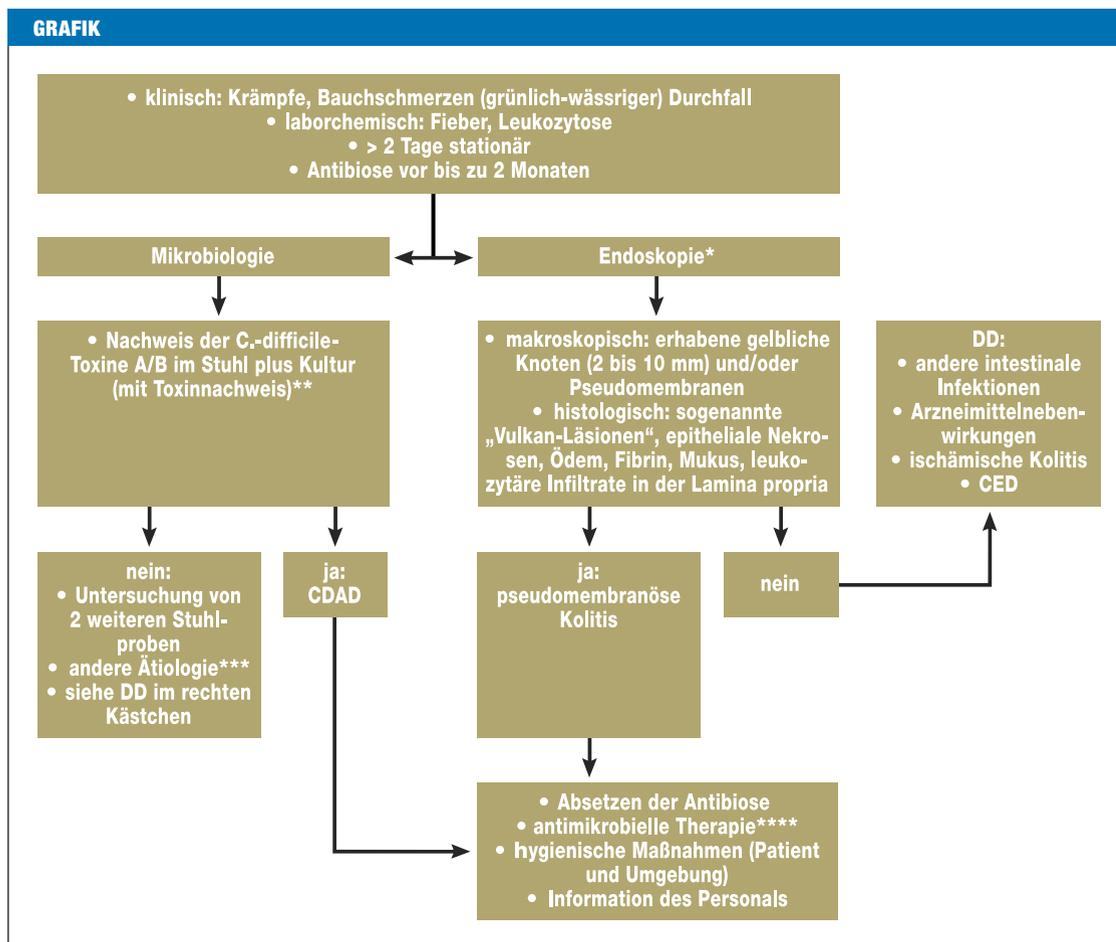
Hygienische Maßnahmen, die in erster Linie aus einer Kontaktisolierung der CDAD-Patienten bestehen, sind auf der Webseite des Robert Koch-Instituts (www.rki.de) einzusehen (Tabelle 2). Zu den Hygienemaßnahmen bei symptomatischen Patienten gehören das Anlegen von Schutzhandschuhen und gegebenenfalls eines Schutzkit-

tels bei invasivem Patientenkontakt oder zu erwartendem Kontakt mit Sekreten oder Exkreten. Welche Patienten in Einzelzimmern untergebracht werden müssen, hängt von der Compliance der Patienten, der Schwere der Symptomatik und dem Risiko der Mitpatienten ab. Patienten in der Onkologie müssen im Einzelzimmer isoliert werden.

Die Hände sollen nach jeder Tätigkeit bei betroffenen Patienten zur mechanischen Entfernung der Erreger gewaschen werden, anschließend erfolgt eine hygienische Händedesinfektion. Dies gilt auch stets nach Ablegen der Schutzhandschuhe.

Aufgrund der Sporen-Resistenz gegenüber üblichen Flächendesinfektionsmitteln ist bei der Scheuer-Wisch-Desinfektion von potenziell kontaminierten Flächen die mechanische Reinigung wichtiger als die Desinfektionsmaßnahme. Der präventive Aspekt von sporoziden Flächendesinfektionsmitteln ist nicht belegt. Die zusätzlichen Isolierungs- und Präventionsmaßnahmen sollen bis 48 Stunden nach Sistieren der Enteritissymptomatik durchgeführt werden. Bei Ausbrüchen ist die Einhaltung der Isolierungs- und der Präventionsmaßnahmen unter Hinzuziehung des Krankenhaushygienikers, gegebenenfalls auch der zusätzliche Einsatz von

Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf CDAD, Algorithmus der Diagnostik



Abkürzungen: CDAD = Clostridium difficile assoziierte Erkrankung; AAD = Antibiotika-assoziierte Diarrhö; DD = Differenzialdiagnosen; CED = chronisch entzündliche Darmerkrankung (zum Beispiel Kolitis).

* Endoskopie sollte bei schwerer Erkrankung oder unklarer Diagnose durchgeführt werden;

** Kultur verbessert die Sensitivität des Toxintests und ermöglicht die Typisierung sowie die Sensibilitätsstestung;

*** C. perfringens und S. aureus kommen als weitere Ursachen einer AAD in Betracht; **** wenn Absetzen der Antibiose nicht ausreichend

sporozyden Flächendesinfektionsmitteln (Peressigsäure, Na-Hypochlorid) von besonderer Bedeutung. Jede Häufung C.-difficile-assoziiierter Erkrankungen in Krankenhäusern und Altenheimen ist von den Verantwortlichen bei Verdacht auf einen epidemiologischen Zusammenhang als nosokomialer Ausbruch an das zuständige Gesundheitsamt meldepflichtig.

Fazit für die Praxis

Die CDAD ist eine zunehmende klinische Herausforderung. Insbesondere der neu aufgetretene hoch virulente C.-difficile-Stamm führt zu einer höheren Morbidität und Letalität. Diese überwiegend nosokomiale Infektion betrifft insbesondere schwerkranke, ältere Patienten. Die Behandlung sollte möglichst mit Metronidazol oral durchgeführt werden. Die Therapiedauer sollte alleine von der Klinik abhängig gemacht werden. Bei schwerstkranken Patienten mit Darmperforation, Peritonitis oder toxischem Megakolon ist eine totale Kolektomie zu erwägen. Durch eine frühzeitige Diagnosestellung (*Grafik*), Einleitung hygienischer Maßnahmen bis hin zur Isolierung von CDAD-Patienten kann eine Ausbreitung der Erreger im Krankenhaus verhindert werden.

Interessenkonflikt

Prof. Schneider wird zurzeit als Leiter der Klinischen Forschergruppe Immunpathogenese und Interventionsstrategien bei mukosalen Infektionen zur Hälfte von der DFG und zur anderen Hälfte von der Freien Universität Berlin finanziert. Die anderen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 27. 9. 2006, revidierte Fassung angenommen: 1. 3. 2007

Danksagung

Die Autoren danken Prof. Dr. Martin Mielke vom Robert Koch-Institut und Prof. Dr. Manfred Kist vom Institut für Mikrobiologie und Hygiene in Freiburg für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sowie Anregungen zur Verbesserungen.

Widmung

Die Autoren widmen den Beitrag Prof. Dr. Ernst-Otto Riecken, dem ehemaligen Direktor der Medizinischen Klinik I (Gastroenterologie und Infektiologie), zum 75. Geburtstag.

LITERATUR

1. Kuijper EJ, van den Berg RJ, Debast S et al.: Clostridium difficile ribotype 027, toxinotype III, the Netherlands. Emerg Infect Dis 2006; 12: 827–30.
2. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP: health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to Clostridium difficile. Clin Infect Dis 2002; 34: 346–53.
3. Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin 36/2006, www.rki.de
4. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH: Clindamycin-associated colitis. A prospective study. Ann Intern Med 1974; 81: 429–33.
5. Bartlett JG, Ondernok AB, Cisneros RL, Kasper DL: Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of Clostridium in hamsters. J Infect Dis 1977; 136: 701–5.
6. Sebahia M, Wren BW, Mullany P et al.: The multidrug-resistant human pathogen Clostridium difficile has a highly mobile, mosaic genome. Nat Genet 2006; 38: 779–86.
7. Bartlett JG: Narrative Review: the new epidemic of Clostridium difficile-associated enteric disease. Ann Intern Med 2006; 145: 758–64.
8. Cloud J, Kelly CP: Update on Clostridium difficile-associated disease. Curr Opin Gastroenterol 2007; 23: 4–9.
9. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A et al.: An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. N Engl J Med 2005; 353: 2433–41.

10. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE: Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. N Engl J Med 1989; 320: 204–10.
11. Schroder O, Gerhard R, Stein J: Antibiotika-assoziierte Diarrhö. Z Gastroenterol 2006; 44: 193–204.
12. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB: Clostridium difficile infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003. Emerg Infect Dis 2006; 12: 409–15.
13. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P: The ESCMID Study Group for Clostridium Difficile (ESGCD): emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl 6): 2–18.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Severe Clostridium difficile-associated disease in populations previously at low risk – four states. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54: 1201–5.
15. Heimesaat MM, Granzow K, Leidinger H, Liesenfeld O: Prevalence of Clostridium difficile toxins A and B and Clostridium perfringens enterotoxin A in stool samples of patients with antibiotic-associated diarrhea. Infection 2005; 33: 340–4.
16. Ash L, Baker ME, O'Malley CM Jr et al.: Colonic abnormalities on CT in adult hospitalized patients with Clostridium difficile colitis: prevalence and significance of findings. American Journal of Radiology 2006; 186: 1393–400.
17. Bricker E, Garg R, Nelson R et al.: Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Cochrane Database Syst Rev(1) 2005; CD004610.
18. Fekety R: Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 1997; 92: 739–50.
19. Fernandez A, Anand G, Friedenber F: Factors associated with failure of metronidazole in Clostridium difficile-associated disease. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 414–8.
20. Pepin J, Valiquette L, Alary ME et al.: Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. Cmaj 2004; 171: 466–72.
21. Suarawicz CM: Treatment of recurrent Clostridium difficile-associated disease. Nat Clin Pract Gastroenterol & Hepatol 2004; 1: 32–8.
22. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN et al.: A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. Jama 1994; 271: 1913–8.
23. Babcock GJMR, Coccia JA, Esshaki DJ et al.: Human monoclonal antibody against toxin A protects hamsters from Clostridium difficile disease. Paper presented at the 42nd Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America. Boston 2004.
24. Louie TJ, Peppe J, Watt CK et al.: Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment mild to moderately severe Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 2006; 43: 411–20.
25. Koss K, Clark MA, Sanders DS et al.: The outcome of surgery in fulminant Clostridium difficile colitis. Clorectal Dis 2006; 8: 149–54.
26. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J Jr.: Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16: 459–77.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas Schneider
 Medizinische Klinik I
 (Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie)
 Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Campus Benjamin Franklin
 Hindenburgdamm 27
 12203 Berlin
 E-Mail: thomas.schneider@charite.de

 The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt.de/english