

Clostridium difficile

Definition:

Clostridium difficile ist ein sporenbildendes grampositives, mobiles, obligat anaerobes Stäbchenbakterium. Die Sporen sind umweltresistent und können für lange Zeit in der Umwelt überleben.

Clostridium difficile kommt ubiquitär vor und kann den Intestinaltrakt von Mensch und Tier (Vertebraten) besiedeln.

Die mit der Nahrung aufgenommenen Sporen sind säurestabil und werden daher von der Magensäure nicht abgetötet; *C. difficile* gelangt in den Dickdarm; in der vegetativen Zustandsform vermehrt sich der Mikroorganismus und produziert und sezerniert die krank machenden Toxine.

Die durch *Clostridium difficile* verursachten Krankheiten werden als pseudomembranöse Kolitis (PMC), Antibiotika - assoziierte Kolitis (AAC) und als *C. difficile* - assoziierte Erkrankung (CDAD - Clostridium difficile associated disease) bezeichnet.

Pathogenitätsfaktoren:

Antibiotika und Zytostatika können die mukosale Darmbarriere, die intestinale Standortflora, das mukosale Immunsystem und das Schleimhautepithel schädigen. Eine Kolonisation des Intestinaltraktes mit exogenen Mikroorganismen kann dadurch ermöglicht werden. Die Kombination von hohem *C. difficile* Expositionsrisiko (in Gesundheitseinrichtungen sind bis zu 35 % der Patienten mit *C. difficile* kolonisiert) und beeinträchtigter Kolonisationsresistenz erhöht das Risiko für eine Infektion mit *C. difficile*.

Die *C. difficile* - assoziierte Erkrankung (CDAD = Clostridium difficile associated disease) basiert auf der Wirkung der *C. difficile* - Exotoxine: Die Toxine A und B sind die bedeutendsten Pathogenitätsfaktoren des Bakteriums. Toxin A (TcdA) ist ein Enterotoxin, das für die Entstehung der Diarrhö und der Entzündung des Dickdarms verantwortlich ist. Das *C. difficile* - Toxin B (TcdB) ist ein zellmembranschädigendes Zytotoxin. Die meisten enteropathogenen *C. difficile* Stämme produzieren beide Toxine.

Zu Beginn des neuen Millenniums wurde ein Anstieg der Prävalenz und des klinischen Schweregrades der Clostridium difficile-Infektion (CDI), sowie ein vermehrtes Vorkommen der sogenannten hochvirulenten Ribotypen 027 und 078 registriert. Diese Clostridium difficile-Stämme besitzen die Fähigkeit, ein Mehrfaches an Toxin A oder B zu bilden sowie auch das sog. binäre Toxin zu produzieren.

Reservoir:

C. difficile tritt in der belebten und unbelebten Umwelt auf. Bei Tier und Mensch kann der Intestinaltrakt mit *C. difficile* besiedelt sein.

C. difficile kann aus dem Stuhl von 3 - 5 % der gesunden, adulten Allgemeinbevölkerung und von bis zu 80 % der gesunden Neugeborenen isoliert werden. Das Fehlen der *C. difficile* - Toxin bindenden Rezeptoren auf der Oberfläche der Kolonepithelzellen dürfte maßgeblich für die

geringe Inzidenz von CDAD bei Neugeborenen trotz der hohen Kolonisationsprävalenz verantwortlich sein.

Bis zu 35 % der hospitalisierten Patienten sind *C. difficile* - Träger. Die Kolonisationsprävalenz steigt mit der Hospitalisierungsdauer und mit der Einnahme von Antibiotika.

C. difficile - Sporen wurden in der Umgebung von CDAD - Erkrankten signifikant häufiger als in jener von *C. difficile* - Trägern gefunden. Bei CDAD - Patienten mit massivem Durchfall besteht ein besonders hohes Risiko für eine Keimverbreitung in der Patienten-Umgebung. Am häufigsten sind Fußboden, Nasszelle, Toilette und Bettgestell des CDAD - Patienten mit *C. difficile* kontaminiert. Auch wurde *C. difficile* - Sporen in Gesundheitseinrichtungen bereits von Personalkleidung isoliert.

Bei 10 – 40 % der Erkrankungsfälle geht nach abgelaufener CDAD die *C. difficile* - Infektion in eine *C. difficile* - Kolonisation über.

C. difficile - Trägern kommt im Hinblick auf die *C. difficile* - Übertragung und *C. difficile* - Verbreitung eine deutliche geringere Bedeutung zu als CDAD - Patienten.

Übertragung:

Mensch zu Mensch:

Der CDAD- Patient stellt die infektionsepidemiologisch bedeutendste Quelle, sowohl für die Übertragung von *C. difficile*, als auch für die Kontamination der Umgebung mit *C. difficile* dar.

Der Exponierte nimmt den Erreger hauptsächlich in Sporenform auf. Das Transmissionsrisiko ist - bedingt durch eine niedrige Infektionsdosis und durch die massive fäkale *C. difficile* - Ausscheidung bei CDAD - Patienten (10^7 bis 10^9 Keime pro Gramm Stuhl) – hoch. Laut Tiermodellen bedarf es zum Auslösen einer *C. difficile* - Infektion eines Inokulums von nicht mehr als 2 Bakterienzellen.

Die Keim-Übertragung erfolgt entweder direkt fäkal-oral – durch orale Aufnahme von *C. difficile* - haltigem Stuhl (Stuhl-Hand-Kontakt und Selbstinokulation durch Hand-Mund-Kontakt) oder indirekt, sprich fäkal-vehikulär-oral: über kontaminierte Hände wie die des Krankenhauspersonals, über kontaminierte Gegenstände und Oberflächen des CDAD - Patientenumfeldes und über kontaminierte medizinische Instrumente sowie auch über Trinkwasser und andere Lebensmittel.

In Gesundheitseinrichtungen sind die kontaminierten Hände des Personals ein häufiges und bedeutendes Vehikel für Übertragung und Verbreitung von *C. difficile*. Die Häufigkeit der Kontamination der Personalhände korreliert mit dem Ausmaß der Kontamination mit *C. difficile* des Arbeitsplatzes.

Tier zu Mensch:

Die *C. difficile* - Infektion ist als Ursache für enterale Erkrankungen bei mehreren Tierarten wie Pferd, Hund, Katze, Nagetier und Vogel beschrieben. Eine zooanthroponotische Übertragung direkt fäkal-oral oder indirekt fäkal-oral über Lebensmittel, die mit *C. difficile* - haltigen tierischen Fäkalien kontaminiert sind, ist wahrscheinlich.

Risikofaktoren für CDAD:

Prädisponierend ist die Exposition gegenüber Faktoren, die die gastrointestinale mukosale Barriere beeinträchtigen.

- Antibiotika, Zytostatika oder Protonenpumpenhemmer
- Immunsupprimierende Grundkrankheiten
- hohes Lebensalter

Klinisches Spektrum:

Die klinischen Manifestationen der Infektion mit toxinogenem *C. difficile* werden unter dem Begriff der *C. difficile* - assoziierten Krankheiten zusammengefasst (CDAD).

Nicht - toxinogene *C. difficile* - Stämme verursachen keine klinische Manifestation.

Das klinische Spektrum reicht von milder selbstlimitierter Diarrhö bis zu vitalbedrohenden Ausprägungen wie dem toxischen Megakolon, der therapierefraktären Kolitis, Septikämie und der Darmperforation. Einige Patienten entwickeln wiederholt CDAD - Episoden (CDAD - Rekurrenz).

Die Inkubationszeit ist aufgrund der Möglichkeit einer vorangehenden Kolonisation schwierig zu bestimmen. Die Zeit zwischen Beginn der Antibiotikatherapie und dem Auftreten der Symptome kann zwischen 1 Tag - 8 Wochen (oder länger) liegen.

Typische Symptome:

- wässriger Durchfall mit Schmerzen im Mittel- und Unterbauch (Stuhl hat oft einen charakteristisch fauligen Geruch), selten Erbrechen
- Fieber
- Appetitlosigkeit, Übelkeit, Unwohlsein
- Leukozytose und okkultes Blut im Stuhl häufig (größere Blutbeimengungen im Stuhl sind jedoch selten)

CDAD:

Ein CDAD - Fall ist eine Person mit Diarrhö oder mit toxischem Megakolon (definiert durch den radiologischen Nachweis von abnormaler Dilatation des Dickdarms) ohne Vorliegen anderer Ursachen dafür, wenn zusätzlich eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. Nachweis von *C. difficile* - Toxin A oder B oder kultureller Nachweis von toxinogenem *C. difficile* in der Stuhlprobe.
2. Nachweis einer pseudomembranösen Kolitis mittels Koloskopie.
3. Nachweis einer pseudomembranösen Kolitis mittels histologischer Untersuchung von Biopsieproben, welche während einer Koloskopie, Kolektomie oder Autopsie gewonnen wurden.

Ein Patient mit Nachweis von *C. difficile* - Toxin A oder B im Stuhl ohne Diarrhö oder ohne toxisches Megakolon ist kein CDAD - Fall.

Klassifizierungen des CDAD-Falles:

- **Fall einer fortbestehenden CDAD:** Bei einem Patienten mit Diarrhö wird innerhalb von 2 Wochen nach CDAD - Diagnose nochmalig *C. difficile* - Toxin oder toxinogene *C. difficile* im Durchfallstuhl nachgewiesen.
- **Fall einer rekurrenten CDAD:** Bei einem Patienten treten nach Sistieren der CDAD - Symptome neuerlich Diarrhö oder ein toxisches Megakolon innerhalb von 2-8 Wochen nach Beginn der vorangegangenen CDAD - Episode auf und die Stuhlprobe ist positiv für *C. difficile* -Toxin oder toxinogene *C. difficile*.

Bei Wiederauftreten von CDAD innerhalb von 2-8 Wochen handelt es sich entweder um einen Erkrankungsrückfall, verursacht durch den *C. difficile* - Stamm der vorangegangenen CDAD - Episode, oder um eine erneute Infektion, verursacht durch einen *C. difficile* - Stamm different zum *C. difficile* - Stamm der vorangegangenen CDAD – Episode.

Im klinischen Alltag ist es aber nicht immer möglich, zwischen Rückfall und Neuinfektion zu unterscheiden. Der Patienten sollte als Fall von rekurrenter CDAD eingestuft werden.

- Fall einer neuen CDAD: Bei Wiederauftreten einer CDAD - Episode später als 8 Wochen nach einer vorangegangenen CDAD - Episode wird (unabhängig vom Erreger-Stamm) der Patient als neuer CDAD Fall eingestuft, das heißt, ein neuer Fall einer CDAD ist zu dokumentieren.

Fall einer schweren CDAD:

Ein CDAD - Fall ist klassifiziert als Fall von schwerer CDAD, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

1. CDAD, die intensivmedizinischer Behandlung bedarf
2. CDAD, die aufgrund von CDAD - Komplikationen wie Darmperforation oder therapierefraktärer Kolitis chirurgischer Behandlung bedarf
3. CDAD mit letalem Ausgang, wobei die CDAD in einem direkten oder indirekten kausalen Zusammenhang mit dem letalen Ausgang stehen kann.

Meldepflicht:

Besteht für schwer verlaufende Fälle von mit *C. difficile* assoziierten Erkrankungen sowie letalem Ausgang eines schweren CDAD – Falles (s.o.)

Räumliche Isolierung (s. FRL 38):

- CDAD - Patienten sollten bei Verfügbarkeit in Einzelzimmern untergebracht werden, gegebenenfalls ist bei gleichzeitigem Auftreten von mehr als einem CDAD - Patienten eine Kohortierung (Unterbringung der CDAD - Patienten in einem Mehrbettzimmer) notwendig.
- Für die CDAD - Patienten sollten eigene Sanitäreanlagen (inkludierte Toiletten) bzw. bei Nasszelle im Zimmer eigene Toiletten zur Verfügung gestellt werden.
- In der Situation eines nosokomialen CDAD - Ausbruchs kann das Einrichten von größeren Isolierbereichen, z. B. einer gesamten Station, für Kohortenisolierung mit Aufnahmesperre für Neuaufnahmen sinnvoll sein.
- Die räumliche Isolierung sollte bis mindestens 48h nach Sistieren des Durchfalls der CDAD - Patienten aufrechterhalten bleiben. Überführungen und Verlegungen von CDAD - Patienten zu von CDAD nicht betroffenen Bereichen innerhalb der Einrichtung sollten bis 48 h nach Genesung der CDAD - Patienten auf Ausnahmen beschränkt werden.

Ausnahmen: medizinische Notfälle und notwendige Überführungen zu Untersuchungs-räumen.

Wenn aufgrund medizinischer oder räumlich- personeller Gegebenheiten eine Isolierung des betroffenen Patienten nicht möglich ist, ist neben der Standardhygiene (z.B. Händedesinfektion, patientenbezogene Schutzausrüstung, etc) insbesondere auf eine sporozide Flächendesinfektion der patientennahen Flächen und Sanitäreinrichtungen zu achten!

Händehygiene:

Nach der Versorgung eines CDAD - Falles ist Händedesinfizieren ohne Händewaschen nicht ausreichend. Hygienische Händedesinfektion und anschließendes gründliches Händewaschen mit Seife sind erforderlich.

Tragen von Einmalhandschuhen:

- bei Direktkontakt mit dem Patienten während der Versorgung des CDAD - Patienten,
- bei Kontakt der Hände mit unbelebtem Umfeld des CDAD - Patienten,
- bei voraussichtlichem Kontakt der Hände mit Ausscheidungen des CDAD - Patienten, wie z. B. bei der Entsorgung von Stuhl oder Erbrochenem eines CDAD - Patienten,
- bei voraussichtlichem Kontakt der Hände mit *C. difficile*, wie bei Reinigung und Desinfektion von Toiletten und Nasszellen, von Matratzen, Bettgestellen, Bettwäsche, Leibwäsche der CDAD - Patienten oder bei der desinfizierenden Schlussreinigung von Isolierzimmern der CDAD - Patienten.

Indikation für hygienische Händedesinfektion und hygienisch korrektes (i. e. gründliches) Händewaschen unabhängig davon, ob Einmalhandschuhe getragen wurden:

nach Kontakt

- mit CDAD - Patienten (Körperpflege)
- mit deren unbelebtem Umfeld: patientenbezogene Gegenstände (z. B. Hygieneartikel, Untersuchungsutensilien, Pflegeutensilien), patientennahe Flächen und patientennahe Gegenstände (z. B. Telefon, Nachttisch)
- mit deren Bekleidung, Waschlappen, Leintüchern, Matratzen, Schmutzwäsche
- nach Kontakt mit Ausscheidungen von CDAD – Patienten
- nach Umgang mit oder Berührung von sichtbar oder wahrscheinlich kontaminierten Textilien des betroffenen Bereiches: Vorhang, Tischdecke, Teppich, Stuhlbezüge
- nach Reinigung und Desinfektion von Sanitäreinrichtungen des betroffenen Bereiches
- nach Reinigung und Desinfektion von Flächen und Gegenständen im unbelebten Umfeld von CDAD - Patienten
- nach Umgang mit Reinigungsutensilien, welche in von CDAD betroffenen Bereichen eingesetzt werden
- nach Ausziehen der Einmalhandschuhe und anderer Schutzbekleidung
- nach sämtlichen Tätigkeiten im CDAD – Patienten - Isolierzimmer, die oben nicht erwähnt sind

- vor Verlassen des Isolierzimmers oder der Isolierstation
- vor Umgang mit Lebensmitteln wie Essenszubereitung oder Essensverteilung in betroffenen Bereichen

Patienten sind zur hygienischen Händedesinfektion gefolgt von gründlichem Händewaschen nach Toilettenbesuch anzuhalten!

Schutzkleidung:

Tragen von Einmalschutzschürze oder Einmalschutzkittel:

- bei direktem Kontakt mit CDAD - Patienten (Körperkontakt)
- bei Kontakt mit deren unbelebter Umgebung
- bei Kontakt mit deren Ausscheidungen

Schutzkleidung ist patientenbezogen zu verwenden!

Gebrauchte Schutzkleidung ist in einem geschlossenen Behältnis im Zimmer abzuwerfen.

Reinigung und Desinfektion von Flächen und Instrumenten:

Gezielte Desinfektion:

- Bei Verunreinigung mit Stuhl von CDAD - Patienten sollte unmittelbar nach dem Ereignis die kontaminierte Fläche einer Reinigung und Desinfektion unterzogen werden.
- Nach Aufhebung der räumlichen Isolierung (48h nach Sistieren der Beschwerden) Durchführung einer umfassenden Abschlussreinigung und Schlussdesinfektion.
- Leibstühle sollten mindestens 2x täglich, bei sichtbarer Verunreinigung mit Stuhl mehrmals täglich, einer reinigenden Wischdesinfektion unterzogen werden.
- Der den CDAD - Patienten zugeordnete Sanitärbereich sollte mindestens 2x täglich einer reinigenden Wischdesinfektion unterzogen werden.
- Patientennahe Oberflächen (Nachtisch, Bettgestell) und Flächen von Gegenständen wie Trapez, Telefon, Nachttischlampe sollten zumindest 1x täglich, Türschnallen (innen/außen) des Isolierzimmers falls erforderlich (wie bei sichtbarer Verunreinigung mit Stuhl) mehrmals täglich, aber zumindest 2x täglich einer reinigenden Wischdesinfektion unterzogen werden.

Verfahren zur Flächendesinfektion:

Chemische Verfahren zur Flächendesinfektion im Zusammenhang mit dem Auftreten von *C. difficile* - Infektionen oder CDAD -Ausbrüchen müssen den Anforderungen für die routinemäßige Desinfektion zur Prävention von Kontamination und Infektion in Gesundheitseinrichtungen entsprechen und zudem eine sporozide Wirksamkeit aufweisen. Diese sollte nach einer anerkannten Testmethodik belegt sein, z. B. prEN 14347, NV T 72-230 oder NF T 72-231 bzw. ÖGHMP oder VAH gelistet sein.

Reinigung und Desinfektion von Instrumenten

- Untersuchungsutensilien (z. B. Stethoskope) und Behandlungsutensilien (z. B. Theraband) sind ausschließlich patientenbezogen zu verwenden und soweit möglich unmittelbar nach jeder Nutzung, aber mindestens 1x täglich einer reinigenden Wischdesinfektion zu unterziehen. Waschschüsseln, Leibschüsseln und Urinflaschen sind unmittelbar nach Nutzung in der Steckbeckenspülmaschine vorzugsweise mittels Intensivspülprogramm (85°C/1min.) aufzubereiten. Falls eine Aufbereitung mittels Wischdesinfektion notwendig ist, ist hierbei ein sporozides Desinfektionsmittel (s.u.) zu verwenden.
- Chemische Verfahren zur Instrumentendesinfektion im Zusammenhang mit dem Auftreten von *C. difficile* - Infektionen oder CDAD - Ausbrüchen müssen den Anforderungen für die routinemäßige Desinfektion zur Prävention von Kontamination und Infektion in Gesundheitseinrichtungen entsprechen und zudem eine sporozide Wirksamkeit aufweisen. Diese sollte nach einer anerkannten Testmethodik belegt sein, z. B. prEN 14347, NF T 72-230 oder NF T 72-231 bzw. ÖGHMP oder VAH gelistet sein.

Abfallentsorgung:

Abfälle, die mit *C. difficile* - haltigem Patientenmaterial, wie z. B. Stuhl kontaminiert wurden, werden im Patienten-Isolierzimmer gesondert gesammelt und entsprechen ÖNORM S 2104 als Abfälle entsorgt, die nur innerhalb des medizinischen Bereiches eine Infektions- oder Verletzungsgefahr darstellen können, jedoch nicht wie gefährliche Abfälle entsorgt werden müssen. Eine Desinfektion von Ausscheidungen ist nicht erforderlich.

Umgang mit Textilien:

Anfallende Schmutzwäsche ist in flüssigkeitsdichten Wäschesäcken im Zimmer zu sammeln und auf möglichst direktem Weg zur Wäscherei zu bringen. Textilien sind wie üblich einem thermischen oder chemothermischen Desinfektionswaschverfahren zu unterziehen.

Krankentransport:

- Vor Beginn des Transportes wird die aufnehmende (ausführende) Einrichtung über die Ein-(Über)weisung des Patienten und seine Krankheit informiert
- Unmittelbar nach Transport eines symptomatischen Patienten ist eine Wischdesinfektion (s.o.) sämtliche Handkontaktflächen und verwendeter Gegenstände durchzuführen
- Am Ende des Transports ist eine sorgfältige Händehygiene (s.o.) durchzuführen

Erregernachweis:

Im Rahmen einer Mehrstufendiagnostik werden zwei verschiedene Parameter mittels ELISA untersucht:

- Nachweis des „Common Antigens“: Glutamat-Dehydrogenase (GDH): GDH-Tests sind hochsensitiv aber wenig spezifisch. Es werden auch nichttoxinbildende Stämme und andere Clostridienarten erfasst. Wegen des hohen negativ prädiktiven Wertes (NPV) eignet er sich gut als Screening Test. Daher wird dieser Test als „first step“ verwendet. Bei positivem Ergebnis wird im Anschluss ein Toxinnachweis (Toxin A, B) durchgeführt.

- Nachweis von Toxin A und B aus dem Stuhl mittels EIA (Enzyme Immuno Assay): dieser Test besitzt eine hohe Spezifität bei etwas geringerer Sensitivität. Das Clostridium difficile Toxin zerfällt nach einiger Zeit und ist dann nicht mehr nachweisbar.
- Ein Patient mit positivem GDH-Test und negativem Toxinnachweis sollte daher bei entsprechender Klinik therapiert werden.[^]

MERKE:

Bei Sistieren der klinischen Symptomatik unter der Therapie ist keine Verlaufskontrolle indiziert

Medikamentöse Therapie:

Nicht schwere CDI:

- Metronidazol p.o. 3 x 500 mg für 10 Tage
- 2. Wahl: Vancomycin p.o. 4 x 125-250mg oder Fidaxomicin p.o. 2 x 200mg jew. für 10 Tage)

Nicht schwere CDI und erhöhtes Rezidivrisiko:

- Vancomycin p.o. 4 x 125-250mg oder
- Teicoplanin p.o. 2 x 100-200mg oder
- Fidaxomicin p.o. 2 x 200mg jew. für 10 Tage

Schwere CDI: Vancomycin p.o. 4x 250-500mg

Wenn orale Therapie nicht möglich ist:

Nicht schwere CDI: Metronidazol i.v. 3 x 500mg für 10-14 Tage

Schwere CDI: Metronidazol wie oben und zusätzlich Vancomycin als Einlauf (4 x 500mg je in 100ml NaCl)

Bei Rezidiv:

Erstrezidiv: Metronidazol, Vancomycin, Teicoplanin, Fidaxomicin
Ersttherapie kann wiederholt werden

Zweitrezidiv: "Tapered pulsed" Vancomycin:

1. Woche: 4 x 125 mg p.o
2. Woche: 3 x 125mg p.o.
3. Woche: 1 x 125mg p.o.
4. - 5. Woche: 1 x 125 mg alle 2 Tage
6. – 7. Woche: 1 x 125 mg alle 3 Tage

Alternativ: Fidaxomicin

Optional kann eine Fäkale Mikrobiota Transplantation in einem spezialisierten Zentrum erwogen werden.

Literatur:

- Prävention und Kontrolle von Clostridium difficile, AGES, 2014
- ÖGIT, Consensus Statement CDI 03/2014
- Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014 Jan;109(1):144