

Clostridium-difficile-Infektion

Erreger

Clostridium difficile ist ein sporenbildendes anaerobes Bakterium, das in der Lage ist, Toxine (A und B) zu produzieren. Etwa 2–5 % aller gesunden Erwachsenen sind asymptomatisch im Gastrointestinaltrakt mit *C. difficile* besiedelt. Kleinkinder, ältere Menschen und Krankenhauspatienten sind deutlich häufiger kolonisiert (20 % bis zu 70 %). Kommt es zu Störungen in der Zusammensetzung der Darmflora, beispielsweise durch Antibiotika- und/oder Zytostatika-Therapie, kann dies eine Vermehrung von *C. difficile* und eine erhöhte Toxinproduktion zur Folge haben. Aufgrund seiner Fähigkeit zur Sporenbildung ist *C. difficile* sehr resistent gegenüber Umwelteinflüssen (z. B. gegenüber Desinfektionsmitteln).

Epidemiologie

Neben endogenen kommt es auch zu exogenen Infektionen. In Gesundheitseinrichtungen sind vielfach nosokomiale Übertragungen und Ausbrüche beschrieben, welche u. a. durch die Fähigkeit von *C. difficile* bedingt sind, umweltresistente Sporen zu bilden. Die Verbreitung geschieht fäkal-oral durch Schmierinfektion über kontaminierte Hände, Gegenstände, wie z. B. Rektal-Thermometer, Blutdruckmanschetten und Flächen.

Infektionen und insbesondere auch schwere Infektionen mit *Clostridium difficile* nehmen weltweit zu. In Kanada und den USA wurde ein besonders virulenter Stamm (Ribotyp 027, NAP 1/2, Toxintyp III) mit er-

Tab. 1: Therapie der CDI

Therapie	CDI, leichter Verlauf, initial	CDI, schwerer Verlauf	CDI, schwerer Verlauf mit Komplikationen	CDI, erstes Rezidiv	CDI, multiple Rezidive
Stop der auslösenden Antibiotika-Therapie	X	X	X	X	X
Antibiotika-Therapie	Metronidazol 3 x 500 mg p. o./10 d oder Vancomycin 4 x 125–250 mg p. o./10 d	Vancomycin 4 x 125–250 mg p. o./10 d oder Fidaxomycin 2 x 200 mg p. o./10 d	Vancomycin 4 x 125–500 mg p. o./10 d + 4 x 500 mg Retentionseinläufe /10 d + Metronidazol 3 x 500 mg i. v./10 d + Tigecyclin 2 x 50 mg i. v./10 d	Vancomycin 4 x 125–250 mg p. o./10 d oder Fidaxomycin 2 x 200 mg p. o./10 d (bei 027-Stämmen keine Überlegen- heit von Fidaxo- mycin gegenüber Vancomycin)	Vancomycin 4 x 125 mg p. o./10 d, anschließend Puls-Therapie: Vancomycin (125–500 mg) jeden 2.–3. Tag über 3 Wochen geben, oder Tapering-Therapie: 1. Woche: 4 x 125 mg Vancomycin/d 2. Woche: 3 x 125 mg Vancomycin/d 3. Woche: 2 x 125 mg Vancomycin/d 4. Woche: 1 x 125 mg Vancomycin/d 1.–4. Woche: zusätzlich Perenterol® 5. Woche: ausschließlich Perenterol® oder Fidaxomycin 2 x 200 mg/10 d
Weitere mögliche Maßnahmen		Abdominelle Kolektomie mit Ileostomaanlage bei klin. Verschlechterung, Perforation, toxischem Megacolon	Abdominelle Kolektomie mit Ileostomaanlage bei klin. Verschlechterung, Perforation, toxischem Megacolon		Bei Versagen der Antibiotika-Therapie kann auch die Stuhltransplantation in Erwägung gezogen werden. Diese sollte nur in ausgewiesenen Zentren erfolgen.
Erläuterungen zur Klassifikation		Kriterien für den schweren Verlauf: Leukozytose (> 15 000/μl), Hypalbuminämie (< 30 g/l) und Kreatinin-Erhöhung (> 1,5 mg/dl)	Kriterien für Komplikationen: toxisches Megacolon, Ileus, Perforation		

höherer Toxinproduktion und Fluorochinolonresistenz beschrieben, welcher sich dort seit 2001 in Krankenhäusern ausbreitet. Dieser Stamm ist seit Mitte 2005 in Europa, seit 2007 auch in Deutschland aufgetreten. Aufgrund von Mutationen produziert der Stamm die bis zu 23-fache Toxinmenge der bisher bekannten Toxine A und B sowie ein weiteres, das sogenannte binäre Toxin. Die Folge ist eine höhere Komplikationsrate bis hin zum Tod der Patienten. In der europaweit durchgeführten EUCLID-Studie von 2012/2013 betrug der Anteil von Ribotyp 027 in Deutschland 43 %. Neben dem Stamm 027 können jedoch auch andere *C.-difficile*-Stämme klinisch schwerwiegende Infektionen verursachen.

Klinik

Clostridium-difficile-Infektionen (CDI) sind toxinvermittelte Erkrankungen. Ausschließlich toxigene Stämme, d. h. Stämme, die Gene für Toxine haben, sind in der Lage, eine Erkrankung auszulösen. Das klinische Bild reicht von leichten wässrigen Durchfällen, faulig riechenden, schweren Diarrhöen, blutiger Colitis, pseudomembranöser Enterocolitis bis zum toxischen Megacolon und zur Kolonperforation. Todesfälle sind beschrieben.

Die Entstehung einer *C.-difficile*-assoziierten Enterocolitis wird durch eine Antibiotika-Therapie begünstigt, wobei eine unterschiedliche Gewichtung des Risikos je nach verwendetem Antibiotikum vorliegt. Insbesondere Zweit- und Drittgenerations-Cephalosporine, Carbapeneme, Clindamycin, Chinolone und Amoxicillin-Clavulansäure sind mit einem hohen Risiko verbunden. Erstgenerations-Cephalosporine und Makrolide besitzen ein geringeres Risiko. Das größte Risiko zu erkranken besteht bis 4 Wochen nach einer Antibiotikatherapie.

Therapie

Asymptomatische Patienten mit dem Nachweis eines toxinbildenden Stammes müssen nicht behandelt werden. Bei symptomatischen Patienten ist eine vorbestehende Antibiotika-Therapie, wenn möglich, ab-

Hinweis zur Meldepflicht

Namentliche Meldung durch den Arzt nach § 6 Abs. 1 Nr. 5a IfSG für schwer verlaufende Infektionen.

Zusätzlich nicht namentliche Meldung durch den Arzt bei gehäuftem Auftreten nosokomialer Infektionen nach § 6 Abs. 3 IfSG, d. h. bei mehr als 2 betroffenen Patienten im örtlichen und zeitlichen Zusammenhang.

zusetzen. Die aktuellen Therapieempfehlungen sind in Tab. 1 dargestellt.

Therapeutische Alternativen sind: Bacitracin, Fusidinsäure, Rifaximin, Nitazoxanide, Toxin bindende Polymere, z. B. Tolevamer und Probiotika sowie eine Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern gegen TcdA und TcdB.

Labordiagnostik

Grundlage der mehrstufigen Diagnostik ist ein sensitiver Screeningtest, an den sich ein Bestätigungstest für die toxigene Infektion anschließen muss. Der Nachweis des *C.-difficile*-Antigens Glutamat-Dehydrogenase (GDH) mittels Immunoassay hat einen hohen negativen prädiktiven Wert und eignet sich daher sehr gut als Screeningtest. Da GDH aber sowohl bei toxigenen als auch bei nicht toxigenen Stämmen nachgewiesen wird, ist ein sich anschließender Toxin-Nachweis erforderlich. Üblicherweise wird dazu ein Toxin-A/B-Immunoassay für *C. difficile* verwendet. Alternativ kann auch eine PCR zum Nachweis des Toxin-Gens als Bestätigungstest eingesetzt werden.

Zusätzlich kann bei schwerwiegenden Krankheitsbildern, Therapieversagen und bei Verdacht auf nosokomiale Häufung die Anzucht versucht werden, um weitergehende Untersuchungen zum Nachweis des Ribo- und Toxinotyps durchzuführen.

Präanalytik

Die Stuhlproben sind bis zur Abholung bei 4 °C (nicht tiefgefroren!) zu lagern. Es sollten nur Stuhlproben von Patienten untersucht werden, die die Kriterien einer Diarrhöe erfüllen.

Autor:

Dr. med. Martin Holfelder, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Debast et al., ESCMID: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection CMI, March 2014
2. C. Lübbert et al. 2014. *Clostridium-difficile*-Infektion. Deutsches Ärzteblatt, Jg. 111, Heft 43.
3. K.A. Davies et al. 2014. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, pro-spective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diar-rhea (EUCLID). The Lancet, November 2014
4. M. P. M. Hensgens et al. 2012. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. J Antimicrob Chemother;67:742-748
5. McDonald LC et al. 2005: An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med 8: 353 (23): 2433-41

Stand: Mai/2015

Ihr Ansprechpartner:
infektionsdiagnostik@limbachgruppe.com

Für Sie vor Ort

Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen
Tel.: +49 241 47788-0

Berlin

MDI Laboratorien GmbH
Medizinisches Versorgungszentrum
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin
Tel.: +49 30 443364-200
www.mdi-labor.de

Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR
Arosener Allee 84 | 13407 Berlin
Tel.: +49 30 890645-0
www.mvz-labor-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH
Schieffelingweg 28 | 53123 Bonn
Tel.: +49 228 928975-0
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

Gemeinschaftslabor Cottbus
MVZ für Labormedizin, Mikrobiologie und
Infektionsepidemiologie GbR
Uhlandstraße 53 | 03050 Cottbus
Tel.: +49 355 58402-0
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau
Tel.: +49 340 54053-0
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund
Tel.: +49 231 86027-0
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Dresden Labor Möbius, Quasdorf GbR
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden
Tel.: +49 351 47049-0
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt
Tel.: +49 361 781-2701
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen GbR
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen
Tel.: +49 201 8379-0
www.labor-eveld.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR
Merzhauser Straße 112a | 79100 Freiburg
Tel.: +49 761 31905-0
www.labor-clotten.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg
Tel.: +49 40 709755-0
www.praxis-chilehaus.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte
Tel.: +49 5132 8695-0
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 3432-0
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim
Tel.: +49 6192 9924-0
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe
Tel.: +49 721 85000-0
www.laborvolkmann.de

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen
Tel.: +49 511 97230-0
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen GbR
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig
Tel.: +49 341 6565-100
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg
Tel.: +49 7141 966-0
www.mvz-labor-lb.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg
Tel.: +49 391 62541-0
www.gerinnungszentrum-md.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach
Tel.: +49 2161 8194-0
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München GmbH
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München
Tel.: +49 89 9992970-0
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster GbR
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster
Tel.: +49 251 60916-0
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg
Tel.: +49 911 817364-0
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau GbR
Wörth 15 | 94034 Passau
Tel.: +49 851 9593-0
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg
Tel.: +49 751 502-0
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR
Pettenkoflerstraße 10 | 83022 Rosenheim
Tel.: +49 8031 8005-0
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt
Tel.: +49 9721 533320
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin
Tel.: +49 385 64424-0
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Stralsund GmbH
Große Parower Straße 47-53
18435 Stralsund
Tel.: +49 3831 668770
www.mdz-vorpommern.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen GbR
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl
Tel.: +49 3681 39860
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm
Tel.: +49 731 850773-0
www.humangenetik-ulm.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal
Tel.: +49 202 450106
www.endokrinologie-wuppertal.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com