

PRÄVENTION UND KONTROLLE VON *Clostridium difficile*



IN KRANKENHÄUSERN UND EINRICHTUNGEN
DER STATIONÄREN PFLEGE

Impressum

Herausgeber:

AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH
A-1226 Wien, Spargelfeldstraße 191

Titelblatt:

Kolonoskopische Darstellung von pseudomembranöser Kolitis

Quelle: ao. Univ.Prof. Dr. Christoph Högenauer, Medizinische Universität Graz.

Mikroskopisch-histopathologische Darstellung von pseudomembranöser Plaque
(Hämatoxylin-Eosin Färbung).

Quelle: Univ.Do. Dr. Cord Langner, Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz.

Empfindlichkeitstest von *C. difficile* gegen Vancomycin und Moxifloxacin mittels E-Test-
Streifen (Fa. Szolna, Sweden) auf Brucella Agar supplementiert mit Hämin und VitK1
(BD Diagnostic Systems, Sparks, MD)

Quelle: Dr. med. Stelle Steliana Huhulescu, IMED Wien, AGES

Grafische Gestaltung:

Atelier Simma, www.simma.net

Hersteller:

Hans Jentzsch & Co GmbH, A-1210 Wien

Auflage und Stand:

2. Auflage, Dezember 2007

© 2007

Alle Rechte vorbehalten. Nachdrucke – auch auszugsweise – oder sonstige Vervielfältigung, Verarbeitung oder Verbreitung, auch unter Verwendung elektronischer Systeme, nur mit schriftlicher Zustimmung der AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH zulässig.

Prävention und Kontrolle von *Clostridium difficile* in Krankenhäusern und Einrichtungen der stationären Pflege



Dr. med Andrea Kdolsky,
Bundesministerin für Gesund-
heit, Familie und Jugend

VORWORT

Clostridium difficile ist ein Bakterium, welches schon in den 1970er Jahren als Erreger von Durchfallerkrankungen nach Antibiotika-Verabreichungen erkannt wurde. Neben dieser meist relativ harmlosen Verlaufsform findet sich jedoch auch eine schwere Verlaufsform: die so genannte pseudomembranöse Kolitis. Dabei kommt es zur Ausschwitzung von Fibrin aus der entzündeten Darmwand, die sich zusammen mit weißen Blutkörperchen und zerstörten Darmzellen zu einer weißen Schicht auf der Darmwand verbindet. In österreichischen Krankenhäusern werden pro Jahr circa 1400 „Enterokolitiden durch *Clostridium difficile*“ behandelt; für etwa 80 Personen verläuft diese Infektionskrankheit tödlich.

Clostridium difficile ist eines der wenigen krank machenden Bakterien, das Dauerformen, so genannte Sporen, bilden kann. *Clostridium difficile* Sporen sind umwelt-resistent, können also für lange Zeit in der Umwelt überleben. Die Sporen werden mit dem Stuhl ausgeschieden und somit in Krankenhäusern und Altenheimen verbreitet. Hospitalisierte Personen können nach Aufnahme von *C. difficile*-Sporen mit *C. difficile* kolonisiert werden. Bei einem darauf folgenden Einsatz von Antibiotika sterben viele der üblicherweise im Darmtrakt des Menschen vorkommenden Bakterien ab und in den entstandenen Lücken können sich die gegen viele Antibiotika resistenten Clostridien vermehren und in Einzelfällen zu Erkrankungen führen. Der Durchfall wird nicht durch *Clostridium difficile* selbst, sondern durch die von ihm hergestellten Gifte, so genannte Enterotoxine, hervorgerufen.

Erkrankungen durch *Clostridium difficile* gelten gegenwärtig in vielen europäischen Ländern als einer der wichtigsten im Krankenhaus erworbenen Infektionen. Clostridien-Sporen werden durch alkoholische Desinfektionsmittel nicht abgetötet, weshalb eine Händedesinfektion eine Übertragung durch Krankenhauspersonal nicht verlässlich ausschließen kann. In den letzten Jahren hat zudem das Auftreten eines neuen, hochinfektiösen *Clostridium difficile*-Stammes in mehreren Staaten zu schweren Krankheitsausbrüchen geführt. Die Etablierung neuer molekularbiologischer Subtypisierungsmethoden an der Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) hat bei uns für das öffentliche Gesundheitswesen die Voraussetzungen für eine detaillierte Ausbruchserkennung und damit die Basis für eine zielgerichtete Krankheitsverhütung geschaffen.

Mit der vorliegenden Leitlinie „Prävention und Kontrolle von *Clostridium difficile* in Krankenhäusern und Einrichtungen der stationären Pflege“ soll ein weiterer Baustein in unserem Bemühen um Hintanhaltung vermeidbarer Infektionen in Krankenhäusern und in Pflegeeinrichtungen gesetzt werden. Letztendlich soll die Standardisierung des Vorgehens bei *Clostridium difficile*-Infektionen im Spital und in Einrichtungen der stationären Pflege auch als Beitrag zur Qualitätssicherung im medizinischen Bereich gesehen werden.

Als Gesundheitsministerin bedanke ich mich sehr herzlich bei den Autorinnen und Autoren dieser Informationsbroschüre.

A handwritten signature in black ink, reading "Dr. med. Andrea Kdolsky". The signature is written in a cursive, flowing style.

Dr. med. Andrea Kdolsky,
Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend

INHALTSVERZEICHNIS

AUTORENLISTE	6
ZUSAMMENFASSUNG	9
METHODIK der LEITLINIENENTWICKLUNG	11
EINLEITUNG	13
1. <i>Clostridium difficile</i> und <i>Clostridium difficile</i> -assoziierte Erkrankung (CDAD)	13
1.1. BIOLOGIE und PATHOGENITÄT von <i>C. difficile</i>	13
1.1.1. Der Mikroorganismus – <i>C. difficile</i>	13
1.1.2. Pathogenitätsfaktoren – Toxine und deren Bedeutung für die Krankheitsentstehung	14
1.2. EPIDEMIOLOGIE und AUSWIRKUNG der CDAD auf das öffentliche Gesundheitswesen	19
1.2.1. Die <i>C. difficile</i> Ribotyp 027-Epidemie	20
1.2.2. Bedeutung von <i>C. difficile</i> in Österreich	23
1.2.3. Gesundheitsökonomische Auswirkungen von CDAD	25
1.3. RESERVOIR und ÜBERTRAGUNG	29
1.4. RISIKOFAKTOREN	33
1.5. KLINISCHES SPEKTRUM	44
1.6. MIKROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIK	48
1.6.1. Routinediagnostik	48
1.6.2. <i>C. difficile</i> -Genotypisierung	4
2. Therapie für CDAD	52
2.1. INDIKATION für die THERAPIE	52
2.2. THERAPIE der MILDEN CDAD	52
2.3. THERAPIE der SCHWEREN CDAD und THERAPIE der KOMPLIKATIONEN	53
2.4. THERAPIE der REKURRENTEN CDAD	55
2.5. ALTERNATIVE und NEUE ANTIMIKROBIELLE SUBSTANZEN für CDAD	57
2.6. NICHT-ANTIMIKROBIELLE THERAPIEN der CDAD	58
KRANKENHAUSHYGIENISCHE MASSNAHMEN	64
1. Maßnahmen bei Patienten mit CDAD	65
1.1. Frühzeitige Fallidentifikation	65
1.2. Surveillance von CDAD	69

AUTORENLISTE

Dr. med. Daniela Schmid MSc

AGES - Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH
Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Kompetenzzentrum Infektionsepidemiologie
Währingerstraße 25a, A-1096 Wien, Österreich
Tel.: +43 (0) 50 555-37304
E-Mail: daniela.schmid@ages.at

Univ. Prof. Dr. med. Günther Wewalka

AGES - Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH
Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Währingerstraße 25a, A-1096 Wien, Österreich
Tel.: +43 (0) 50 555-37200
E-Mail: guenther.wewalka@ages.at

Dr. med. Steliana Huhulescu

AGES - Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH
Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Währingerstraße 25a, A-1096 Wien, Österreich
Tel.: +43 (0) 50 555-37218
E-Mail: steliana.huhulescu@ages.at

Mag. Dr. med. Alexander Indra

AGES - Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH
Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Währingerstraße 25a, A-1090 Wien, Österreich
Tel.: +43 (0) 50 555-37230
E-Mail: alexander.indra@ages.at

Dr. med. Peter Pongratz

AGES - Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH
Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Kompetenzzentrum Infektionsepidemiologie
Währingerstraße 25a, A-1096 Wien, Österreich
Tel.: +43 (0) 50 555-37304
E-Mail: peter.pongratz@ages.at

Univ. Prof. Dr. med. Franz Allerberger MPH

AGES - Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH
Kompetenzzentrum Infektionsepidemiologie
Währingerstraße 25a, A-1096 Wien, Österreich
Tel.: +43 (0) 50 555-35500
E-Mail: franz.allerberger@ages.at

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Helmut Mittermayer

Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin
A.ö. Krankenhaus der Elisabethinen Linz
Fadingerstraße. 1, A-4010 Linz, Österreich
Tel.: +43 (0)732 7676-3685
E-Mail: helmut.mittermayer@elisabethinen.or.at

OA Dr. med. Markus Hell

Zentrum für Krankenhaushygiene u. Infektionskontrolle der
SALK - Universitätsklinikum Salzburg
Müllner-Hauptstraße 48, A-5020 Salzburg, Österreich
Tel.: +43 (0)662 44824418
E-Mail: m.hell@salk.at

DGKS Martina Voith

Zentrum für Krankenhaushygiene u. Infektionskontrolle der
SALK - Universitätsklinikum Salzburg
Müllner-Hauptstraße 48, A-5020 Salzburg, Österreich
Hauptstraße 48, A-5020 Salzburg, Österreich
Tel.: +43 (0)662 44824439
E-Mail: m.voith@salk.at

Prof. MedR. Dr. med. Hubert Hrabcik

Sektionsleiter Öffentliches Gesundheitswesen und Arzneimittelwesen,
Generaldirektor Öffentliche Gesundheit
Bundesministerium für Gesundheit
Radetzkystraße 2, A-1030 Wien, Österreich
Tel.: +43 (0) 1 711 00-4717
E-Mail: hubert.hrabcik@bmgfj.gv.at

Autoren ausgewählter Kapitel

Kapitel Reinigung und Desinfektion von Flächen

Kapitel Reinigung, Desinfektion und Sterilisation von Instrumenten

PD Dr. med. Günter Kampf

Institut für Hygiene und Umweltmedizin

Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald

Walther-Rathenau-Straße 49a, D-17489 Greifswald, Deutschland

Bode Chemie GmbH & Co. KG

Scientific Affairs

Melanchthonstraße 27, D-22525 Hamburg, Deutschland

Tel.: +49 (0) 40 54006-0

E-Mail: guenter.kampf@bode-chemie.de

Kapitel Therapie

a.o. Univ. Prof. Dr. med. Robert Krause

Medizinische Universität Graz

Infektiologie, Klinische Abteilung für Pulmonologie

Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz, Österreich

Tel.: +43 (0)316 385-81796

E-Mail: robert.krause@meduni-graz.at

Dr. med. Ines Zollner-Schwetz

Medizinische Universität Graz

Infektiologie, Klinische Abteilung für Pulmonologie

Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz, Österreich

Tel.: +43 (0)316 385-80622

E-Mail: ines.schwetz@meduni-graz.at

a.o. Univ. Prof. Dr. med. Christoph Högenauer

Medizinische Universität Graz

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz, Österreich

Tel.: +43 (0)316 385-81786

E-Mail: christoph.hoegenauer@meduni-graz.at

ZUSAMMENFASSUNG

Clostridium difficile ist ein sporenbildendes, obligat anaerobes Stäbchenbakterium, das bereits im Jahr 1935 erstmalig beschrieben wurde. Erst in den späten 1970er Jahren wurde die Bedeutung von *Clostridium difficile* als Erreger der antibiotika-assoziierten Diarrhö sowie der pseudomembranösen Kolitis identifiziert. Über zwei Jahrzehnte lang wurde akzeptiert, dass bei hospitalisierten Patienten immer wieder nosokomiale Durchfallerkrankungen zu beobachten waren. Todesfälle im Zusammenhang mit *Clostridium difficile* wurden als sporadisch angesehen.

Es waren Krankenhausausbrüche in Kanada in den Jahren 2003–2004, die die Einschätzung der Bedeutung dieses Bakteriums grundsätzlich geändert haben. In Quebec (6,9 Millionen Einwohner) verstarben alleine in den Jahren 2003–2004 über 2.000 Personen an *Clostridium difficile* Infektionen. Die Sterblichkeit von Erkrankungen mit diesem neu aufgetretenen Stamm, dem sogenannten Ribotyp 027, beträgt bis zu 30 %. Die klassischen Antibiotikatherapien mit Vancomycin oder Metronidazol zeigen verminderte Wirksamkeit.

Ribotyp 027 wurde erstmalig im Jahr 1988 in Frankreich isoliert und war bis zum Jahr 2002 nur für sporadische Erkrankungen verantwortlich. Man nimmt an, dass eine erworbene Resistenz gegenüber neueren Fluorochinolonen die daraufhin folgende weltweite Ausbreitung erst ermöglichte. Nach schweren Ausbrüchen in Kanada und in den USA wurden mittlerweile auch Ausbrüche in Europa verzeichnet: Großbritannien seit 2003, Niederlande 2005, Belgien seit 2003, Frankreich 2006. Zudem wurde dieser hypervirulente Erreger bereits in Österreich (2006) und Japan (2005), sowie kürzlich in Irland, der Schweiz, Luxemburg, Polen und Dänemark nachgewiesen.

Wenngleich es sicher dem Aufkommen des hochvirulenten 027 Stammes zuzuschreiben war, dass *Clostridium* ins Rampenlicht rückte, so hat sich auch die Einschätzung der „normalen“ *Clostridium difficile* Stämme deutlich gewandelt: *Clostridium difficile* wird zunehmend

- o als der Erreger von nosokomialen Infektionen mit einer hohen Anzahl von Todesfällen erkannt;
- o als Ursache von zuvor unerkannten Ausbrüchen in Krankenhäusern realisiert;
- o als Erreger von außerhalb des Krankenhauses erworbenen Durchfallerkrankungen dokumentiert und
- o als möglicher Zoonose-Erreger diskutiert, weil der Keim auch in tierischen Lebensmitteln gefunden wurde.

Während die Vegetativform des Bakteriums aufgrund seiner fehlenden Sauerstofftoleranz außerhalb des Intestinaltraktes von Mensch und Tier schnell abstirbt, sind die Sporen von *Clostridium difficile* sehr umweltresistent und können für lange Zeit in der Umwelt überleben. Manche der in Krankenhäusern üblichen Flächendesinfektionsmittel sind nicht in der Lage Sporen abzutöten. Auch alkoholische Händedesinfektionsmittel zeigen gegenüber Clostridien-Sporen keine Wirksamkeit. Nach der Versorgung eines an *Clostridium difficile* erkrankten Patienten ist deshalb alleiniges Händedesinfizieren ohne Händewaschen nicht ausreichend: hygienische Händedesinfektion und gründliches Händewaschen sind erforderlich.

Entsprechend den Vorgaben des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) soll jede gesundheitsversorgende Einrichtung über ein Überwachungssystem für Erkrankungen durch *Clostridium difficile* verfügen. Nur so können Ausbrüche zeitgerecht erkannt und Erkrankungsfälle verhindert werden. Für ein krankenhausbasiertes Surveillances-System sollten zudem international einheitliche Falldefinitionen verwendet werden. Die vorliegende österreichische Leitlinie **Prävention und Kontrolle von *Clostridium difficile* in Krankenhäusern und Einrichtungen der stationären Pflege** wurde in starker Anlehnung an die europäische Leitlinie *Infection Control Measures to limit the Spread of Clostridium difficile* des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) erstellt und soll als Hilfsmittel für die Implementierung fachgerechter Maßnahmen zur Hintanhaltung vermeidbarer Morbidität und Mortalität dienen.

METHODIK DER LEITLINIENENTWICKLUNG

Die Autorengruppe der Österreichischen Leitlinie **Prävention und Kontrolle von *Clostridium difficile* in Krankenhäusern und Einrichtungen der stationären Pflege** hat die Europäische Leitlinie *Infection Control Measures to limit the Spread of Clostridium difficile* nach Standardkriterien für eine kritische Beurteilung von Leitlinien (AGREE Instruments) geprüft und als qualitativ hochwertig befunden. Die Europäische Leitlinie wurde im Auftrag des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) verfasst.

Die Autorengruppe der Europäischen Leitlinie hat die den Empfehlungen zugrunde liegende wissenschaftliche Evidenz in die Klassen 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4, 5 (Definitionen nach Oxford-Centre for Evidence based Medicine 2001; siehe Tabelle 1) eingestuft. Die Empfehlungen wurden in die Kategorien IA, IB, IC, II, und Kategorie ungelöst eingestuft, die die Empfehlungsstärke – basierend auf der Evidenzklasse – wiedergeben (Definitionen nach Oxford-Centre for Evidence based Medicine 2001; siehe Tabelle 2).

Lokale Adaptierung

Die Empfehlungen der Europäischen Leitlinie wurden von der Autorengruppe der österreichischen Leitlinien auf die Situation in österreichischen Gesundheitseinrichtungen adaptiert. Dabei wurden auch die der Autorengruppe bekannten lokalen Maßnahmen-Empfehlungskataloge betreffend Prävention und Kontrolle von *Clostridium difficile* in Gesundheitseinrichtungen eingesehen.

Die Kategorisierung in Empfehlungsstärken wurde von der Europäischen Leitlinie übernommen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 1: Evidenz-Klassen und Definitionen

Evidenzklassen	Definitionen
Klasse 1a:	Systematische Übersichtsarbeiten basierend auf randomisierten kontrollierten Studien
Klasse 1b:	Einzelne randomisierte kontrollierte Studien (mit engem Konfidenzintervall)
Klasse 1c:	Studien, die „alles oder nichts“ als Ergebnis aufweisen („alles oder nichts“-Studien)
Klasse 2a:	Systematische Übersichtsarbeiten basierend auf Kohortenstudien
Klasse 2b:	Einzelne Kohortenstudien, randomisierte kontrollierte Studien geringerer Qualität
Klasse 2c:	„Outcome“-Studien; Ökologische Studien
Klasse 3a:	Systematische Übersichtsarbeiten (mit Homogenität) basierend auf Fall-Kontroll-Studien
Klasse 3b:	Einzelne Fall-Kontroll-Studien
Klasse 4:	Fallserien-Untersuchungen; Kohorten-Studien und Fall-Kontroll-Studien geringerer Qualität
Klasse 5:	Expertenmeinungen

Tabelle 2: Empfehlungskategorien und Definitionen

Empfehlungs-kategorien	Definitionen
Kategorie IA:	Umsetzung wird dringend empfohlen und Empfehlung ist durch gut gestaltete experimentelle, klinische oder epidemiologische Studien untermauert.
Kategorie IB:	Umsetzung wird dringend empfohlen und Empfehlung ist durch einige experimentelle, klinische oder epidemiologische Studien sowie durch starke theoretische Argumente untermauert.
Kategorie IC:	Umsetzung ist behördlich angeordnet.
Kategorie II:	Umsetzung wird empfohlen und Empfehlung ist durch klinische oder epidemiologische Studien oder durch theoretische Argumente unterstützt.
Noch nicht gelöst:	Empfehlung wird nicht gegeben: Die Beweise sind nicht ausreichend oder es fehlt derzeit ein Konsens bezüglich der Wirksamkeit der Maßnahme.

Referenzen

- o Electronic Library for Guideline developer.
AGREE criteria <http://www.agreecollaboration.org/1/agreeguide/criteria.html>
- o ECDC Working Group on evidence-based measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. ECDC Advisory Forum, Ninth Meeting Stockholm, 13–14 February 2007, Agenda Item 11, AF9/9 29 January 2007

EINLEITUNG

1. *Clostridium difficile* und *Clostridium difficile*-assoziierte Erkrankung (CDAD)

1.1. BIOLOGIE und PATHOGENITÄT von *C. difficile*

1.1.1. Der Mikroorganismus – *C. difficile*

Clostridium difficile ist ein sporenbildendes grampositives, mobiles, obligat anaerobes Stäbchenbakterium, das mit Fimbrien und Flagellen ausgestattet ist [Hurley 2002, Borriello 1998]. *C. difficile* kommt ubiquitär vor und kann auch den Intestinaltrakt von Tier (Vertebraten) und Mensch besiedeln.

Das Bakterium wurde 1935 von Hall and O'Toole entdeckt [Hall, O'Toole 1935]. Da sich zunächst der kulturelle Bakteriumnachweis als schwierig erwies, nannte Hall diesen anaeroben Mikroorganismus *Bacillus difficilis* (lat. *difficilis* = schwierig). Im Jahre 1970 wurde *Clostridium difficile* als Erreger der pseudomembranösen Kolitis und einer etwas milderen Verlaufsform der *C. difficile*-assoziierten Diarrhö identifiziert [Bartlett 1978].

Die *C. difficile*-Sporen sind umweltresistent und können für lange Zeit in der Umwelt überleben [HPA 2006, McFarland 2002, Samore 1996].

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 [Hull 2004].

Die durch *Clostridium difficile* verursachten Krankheiten werden als pseudomembranöse Kolitis (PMC), Antibiotika-assoziierte Diarrhö (AAD), Antibiotika-assoziierte Kolitis (AAC) und als *C. difficile*-assoziierte Erkrankung (CDAD = *Clostridium difficile* associated disease) bezeichnet [Fordtran 2006].

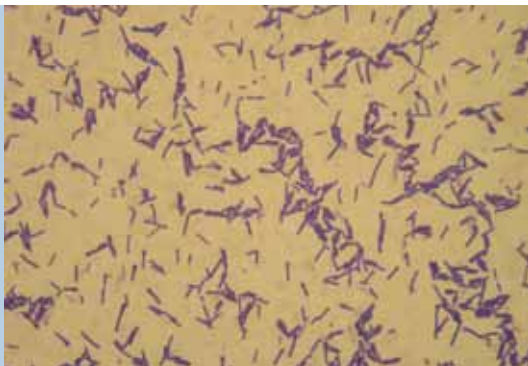


Abb.1.: Mikroskopische Darstellung von *C. difficile*. Grampositive stäbchenförmige vegetative Zellen mit terminal gelagerten Endosporen (1.000 fache Vergrößerung). Mit Dank an Dr. med Markus Hell, Fr. Alexandra Wojna.

1.1.2. Pathogenitätsfaktoren – Toxine und deren Bedeutung für die Krankheitsentstehung

Der menschliche Verdauungstrakt ist einer Vielzahl körperfremder Antigene ausgesetzt. Die Magensäure, die intestinale Standortflora, das mukosale Immunsystem und die Schleimhaut *per se* bilden die gastrointestinale mukosale Barriere, die vor Kolonisation und Infektion mit standortfremden Mikroorganismen schützt (i.e. Kolonisations-, Infektionsresistenz).

Antibiotika und Zytostatika können die mukosale Barriere – die intestinale Standortflora, das mukosale Immunsystem und das Schleimhautepithel – schädigen. Eine Kolonisation des intestinalen Traktes mit exogenen Mikroorganismen kann dadurch ermöglicht werden. Die Kombination von hohem *C. difficile*-Expositionsrisiko, wie in gesundheitsversorgenden Einrichtungen (bis zu 35 % der Patienten sind mit *C. difficile* kolonisiert) und beeinträchtigter Kolonisationsresistenz erhöht das Risiko für eine Infektion mit *C. difficile* [Acheson 2004].

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 [Giannasca 2004]. Die Primärstruktur (i.e. Aminosäuresequenz) der Exotoxine, Toxin A, ein 308-kD, und Toxin B, ein 269-kD großes Protein, ist zu mehr als 45 % homolog.

Die meisten enteropathogenen *C. difficile* Stämme produzieren beide Toxine.

Beim Toxin A und Toxin B produzierenden *C. difficile*-Stamm wird ein synergistisches Zusammenwirken der beiden Toxintypen angenommen: z.B. entfaltet Toxin B die Wirkung erst nachdem Darmzellen durch Toxin A geschädigt wurden. Das Toxin A wird als der Durchfall verursachende Pathogenitätsfaktor bei der CDAD angesehen. In Anbetracht des Auftretens von CDAD-Fällen und Ausbrüchen, die durch TcdA-negative, TcdB-positive *C. difficile*-Stämme verursacht wurden, dürfte Toxin B eine Toxin A-unabhängige Rolle in der Pathogenese der Erkrankung haben [He 2002, Cavalcante 2006, Alfa 2000, Kuijper 2001, Goncalves 2004, Popoff 1988].

Ein binäres Toxin („binary toxin“) wird als potentieller Pathogenitätsfaktor diskutiert [Barbut 2005]. Dieses Toxin, eine Aktin-spezifische ADP-Ribosyltransferase, kann in bis zu 6 % der *C. difficile*-Stämme nachgewiesen werden. Das binäre Toxin wird durch zwei Gene kodiert, *cdtA* (die enzymatische Einheit) und *cdtB* (die Bindungseinheit) [Popoff 1988]. Die Rolle dieses Toxins in der CDAD-Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt. Jedenfalls verursachten jene *C. difficile*-Stämme, bei denen

das binäre Toxin zum ersten Mal beschrieben wurde, schwere pseudomembranöse Kolitiden. Krausz et al. wiesen in zwei Drittel der molekularbiologisch untersuchten *C. difficile*-Stämme die für das binäre Toxin kodierenden Gene nach [Krausz 2005]. Geric et al. berichteten von Hamstern, die nach Exposition gegenüber Toxin A- und B-negativen Stämmen nicht erkrankten, aber bei Exposition gegenüber binäres Toxin produzierenden Stämmen Krankheit entwickelten [Geric 2006].

Pathogene *C. difficile*-Stämme besitzen einen eigenen Locus, den Pathogenitäts-Locus (PaLoc), der die Toxin A (TcdA) und Toxin B (TcdB) kodierenden Gene beinhaltet [Braun 1996]. Die für das binäre Toxin kodierenden Gene (*cdtA*, *cdtB*) liegen außerhalb dieser PaLoc-Region. *C. difficile* kann anhand der produzierten Toxine in 24 Subtypen unterteilt werden [Rupnik 1998, Stubbs 1999; siehe www.mf.uni-mb.si/mikro/tox].

Die Toxintypisierung beruht auf einer Sequenzvariationsanalyse der Toxin A- und B-Gene sowie deren benachbarten Regulator-Gene.

C. difficile ist kein invasiver Mikroorganismus: der Keim dringt nicht in die Enterozyten (Darmepithelzellen) ein und die Schäden an den Kolon-Enterozyten (Kolonozyten) entstehen durch einen *C. difficile*-toxinvermittelten Prozess (Abb. 2).

Nachdem das Toxin via seiner Rezeptorbindungsdomäne (RBD) an die luminale Membran der Kolonozyten gebunden hat, wird der „Toxin-Rezeptor-Komplex“ endozytiert und es kommt zur Einlagerung der transmembranösen Domäne des Toxins (TMD) in die Endosomenmembran. Die katalytische Domäne des Toxins wird transloziert und in das Zytosol des Kolonozyten freigesetzt. Die katalytische Domäne führt zu Monoglykosylierung von Rho (Ras homology)-GTPasen und Rho-ATPasen, wodurch das Aktin-Zytoskelett der Kolonozyten zerstört wird. Es kommt zum Verlust der Zellpolarität, zur Zellretraktion und schließlich zum Zelltod. Durch die glykolisierten Proteine ist die Zellmigration beeinträchtigt und damit die Restitution der mukosalen Integrität [Just 2004]. Es manifestiert sich ein Entzündungsprozess; auch kann sich eine pseudomembranöse Entzündung entwickeln.

Abbildung 2: Wirkmechanismus von *C. difficile*-Toxin



Referenzen

- o Acheson DW, Luccioli S (2004). Microbiol-gut interactions in health and disease. Mucosal immune response. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 18:387–404.
- o Alfa MJ, Kabani A, Lyerly D, Moncrief S, Neville LM, al Barrak A, Harding GK, Dyck B, Olekson K, Embil JM (2000). Characterization of a toxin A-negative, toxin B-positive strain of *Clostridium difficile* responsible for a nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 38:2706–2714.
- o Barbut F, Decre D, Lalande V, Burghoffer B, Noussair L, Gigandon A, Espinasse F, Raskine L, Robert J, Mangeol A, Branger C, Petit JC (2005). Clinical features of *Clostridium difficile*-associated Diarrhœa due to binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase) producing strains. *J Med Microbiol* 54:181–185.
- o Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB (1978a). Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 298:531–4.
- o Bartlett JG, Chang TW, Onderdonk AB. (1978b). Comparison of five regimens for treatment of experimental clindamycin-associated colitis. *J Infect Dis* 138:81–86.
- o Borriello SP (1998). Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 41Suppl C:13–9.
- o Braun V, Hundesberger T, Leukel P, Sauerborn M, von Eichel-Streiber C (1996). Definition of the single integration site of the pathogenicity locus in *Clostridium difficile*. *Gene* 181:29–38.
- o Cavalcante IC, Castro MV, Barreto AR, Sullivan GW, Vale M, Almeida PR, Linden J, Rieger JM, Cunha FQ, Guerrant RL, Ribeiro RA, Brito GA (2006). Effect of novel A2A adenosine receptor agonist ATL 313 on *Clostridium difficile* toxin A-induced murine ileal enteritis. *Infect Immun* 74:2606–2612.
- o Fordtran J.S (2006). Colitis due to *Clostridium difficile* toxins: underdiagnosed, highly virulent, and nosocomial. *Proc Bayl Univ Med Cent* 19:3–12.
- o Geric B, Carman RJ, Rupnik M et al. (2006). Large Clostridial Toxin–Negative *Clostridium difficile* Strains Are Enterotoxic but Do Not Cause Disease in Hamsters. *J Infec Dis* 193:1143–1151.
- o Giannasca PJ, Warny M (2004). Active and passive immunization against *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Vaccine* 22:848–856.
- o Goncalves C, Decre D, Barbut F, Burghoffer B, Petit JC (2004). Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP ribosyltransferase) from *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 42:1933–1939.
- o Hall IC, O'Toole E (1935). Intestinal flora in newborn infants with description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* 49:390.

- o He D, Sougioultzis S, Hagen S, Liu J, Keates S, Keates AC, Pothoulakis C, Lamont JT (2002). Clostridium difficile toxin A triggers human colonocyte IL-8 release via mitochondrial oxygen radical generation. *Gastroenterology* 122:1048–1057.
- o Health Protection Agency, HPA (2006). Clostridium difficile: Findings and recommendations from a review of the epidemiology and a survey of Directors of Infection Prevention and Control in England. Available at: Accessed 03 August 2006.
- o Hull MW, Beck PL (2004). Clostridium difficile – associated colitis. *Can Fam Physician* 50:1536–1545.
- o Hurley BW, Nguyen CC (2002). The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated Diarrhœa. *Arch Intern Med* 162:2177–2184.
- o Just I, Gerhard R (2004). Large clostridial cytotoxins. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 152:23–47.
- o Krausz S, Bessems M, Boermeester MA, Kuijper EJ, Visser CE, Speelman P (2005). Life-threatening infections with a new strain of Clostridium difficile. *Ned Tijdschr Geneesk* 149:2081–2086.
- o Kuijper EJ, de Weerd J, Kato H, Kato N, van Dam AP, van der Vorm ER, Weel J et al. (2001). Nosocomial outbreak of Clostridium difficile-associated Diarrhea due to a clindamycin-resistant enterotoxin A-negative strain *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20:528–534.
- o McFarland LV (2002). What's lurking under the bed? Persistence and predominance of particular Clostridium difficile strains in a hospital and the potential role of environmental contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23:639–640.
- o Popoff MR, Rubin EJ, Gill DM, Boquet P (2004). Actin-specific ADP-ribosyltransferase produced by a Clostridium difficile strain. *Infect Immun* 56:2299–2306.
- o Rupnik M, Avesani V, Janc M, von Eichel-Streiber C, Delmee M (1998). A novel toxinotyping scheme and correlation of toxinotypes with serogroups of Clostridium difficile isolates. *J Clin Microbiol* 36:2240–2247.
- o Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, Arbeit RD, Karchmer AW (1996). Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial Clostridium difficile diarrhea. *Am J Med* 100:32–40.
- o Stubbs SL, Brazier J, O'Neill GL, Duerden BI (1999). 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* 37:461–463.
- o www.mf.uni-mb.si/mikro/tox: University of Ljubljana, Department of Biology, Ljubljana, Slovenia.: accessed on 15. November 2006

1.2 EPIDEMIOLOGIE und AUSWIRKUNGEN der CDAD auf das öffentliche Gesundheitswesen

Die Inzidenz der *Clostridium difficile*-assoziierten Erkrankung (CDAD) ist in den vergangenen 5 Jahren deutlich gestiegen. Schweregrad, Rezidivrate und Letalität der CDAD haben ebenfalls zugenommen [Pepin 2004, Archibald 2004, McDonald 2006].

CDAD – in Gesundheitseinrichtungen erworben

Europa

Eine europäische Inzidenz-Erhebung der Europäischen *C. difficile*-Arbeitsgruppe (ESGCD) im Jahre 2002 an 212 Krankenhäusern in 8 europäischen Ländern (Belgien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, England, Italien, den Niederlanden und Spanien) schätzte die mittlere jährliche Inzidenz von CDAD auf 1,1 Fälle pro 1.000 Patientenaufnahmen [Barbut 2003]. Die CDAD ist gegenwärtig in vielen europäischen Krankenhäusern einer der häufigsten nosokomialen Infektionen, und tritt bereits häufiger auf als die nosokomiale Infektion mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA). Im Jahr 2003 war in Großbritannien die Anzahl der Todesfälle durch nosokomiale CDAD doppelt so hoch wie jene durch MRSA [Smith 2004].

USA

Vom National Center for Health Statistics (CDC) wird alljährlich eine nationale Erhebung der Krankenhaus-Entlassungsdiagnosen durchgeführt: Zwischen 1996 und 2003 verzeichnete man eine Verdoppelung der Entlassungsdiagnose CDAD [1996: 82.000 (95 % CI 71.000 – 94.000), 31 / 100.000 Personen; 2003: 178.000 (95 % CI 151.000–205.000), 61 / 100.000 Personen]. Der Anstieg zwischen 2000 und 2003 war signifikant (linearer Trendanstieg 9,48; 95 % CI 6,16–12,80, $p = 0,01$). In dieser Zeitperiode lag in der Altersgruppe > 65 Jahre die CDAD-Inzidenz bei 228/100.000 gegenüber 40/100.000 – der zweit höchsten Inzidenz – in der Altersgruppe 45–64 Jahren ($p \leq 0,001$) [McDonald 2006].

Kanada

Die CDAD-Inzidenz lag in Kanada 1995 bei 3,6 pro 10.000 Patiententage. Seit Ende 2002 kommt es in Krankenhäusern in Quebec zu einem gehäuften Auftreten von CDAD. Zwischen 2003 und 2004 wurden 14.000 nosokomiale CDAD-Fälle berichtet. Gemäß einer prospektiven multizentrischen Studie an 12 Krankenhäusern in Quebec (Loo 2005) betrug 2004 die CDAD-Inzidenz in Quebec 22,5 Erkrankungsfälle auf 1000 Klinikeinweisungen. Im Jänner 2005 lag die CDAD-Inzidenz an 30 Krankenhäusern in Quebec bei > 15/ 10.000 Patiententage (entsprach einem fünffachen Anstieg im Vergleich zu den vorangegangenen Jahren). In Sherbrooke, Quebec betrug die Inzidenz der CDAD in der Altersgruppe > 65 Jahren 102/ 100.000 Ein-

wohner in den Jahren 1991–92, 210 im Jahr 2002 und 866/ 100.000 Einwohner im Jahr 2003. Das Universitätskrankenhaus von Sherbrooke verzeichnete eine dreifache Steigerung der CDAD-Letalität zwischen den Jahren 1991 und 2003 (4,7 % vs 13,8 %) [Pepin 2005].

CDAD – außerhalb von Gesundheitseinrichtungen erworben

In den vergangenen 10 Jahren wurde auch ein Ansteigen der außerhalb von Gesundheitseinrichtungen erworbenen CDAD registriert (*Community*-erworbene CDAD). Im Jahr 1994 lag die Inzidenz der *Community*-erworbenen CDAD in England bei 1 Fall pro 100.000 Einwohner und im Jahr 2004 bei 22 Fällen pro 100.000 Einwohner [Dial 2005].

In Philadelphia und vier angrenzenden Städten wurde die 1-Jahres-Inzidenz der *Community*-erworbenen CDAD zwischen Juli 2004 und Juni 2005 auf 7,6 Fälle pro 100.000 Einwohner geschätzt [Chernakl 2005].

1.2.1. Die *C. difficile* Ribotyp 027-Epidemie

Die weltweite Besorgnis über eine neue Gefahr durch einen humanpathogenen Mikroorganismus beruht auf dem epidemischen Auftreten eines hypervirulenten *Clostridium difficile*-Stammes in Kanada [Loo 2005, McDonald 2006], in den USA, [McEllistrem 2005] in Japan [Kato 2007] und auch in Europa – Großbritannien, Belgien, Frankreich, Niederlanden, Polen, Irland, Luxemburg und Schweiz [Kuijper 2005, Joseph 2005].

Auch in Österreich trat dieser Stamm bereits einmal auf. Es handelte sich bei diesem Fall von CDAD um eine englische Touristin in Österreich, die sehr wahrscheinlich die Infektion mit dem neuen *C. difficile*-Stamm in Großbritannien erworben hatte [Indra 2006].

Der epidemisch auftretende neue *C. difficile*-Stamm wurde auf Basis molekularer Typisierung als Toxinotyp III, Nord-Amerikanischer Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE)-Typ 1 (NAP1), Restriktionsendonuklease Gruppe-Typ BI (REA Gruppe BI) und als PCR-Ribotyp 027 bezeichnet. Zwecks Vereinfachung spricht man heute allgemein vom *C. difficile*-Stamm Ribotyp 027.

Der Stamm weist eine 18-bp Deletion im *tcdC*-Gen auf, die sich negativ auf die Regulation der Produktion von Toxin A und B auswirken dürfte. Der Stamm zeigt reduziertes Ansprechen auf die Standardantibiotikatherapie für *C. difficile*-Infektion, ist Fluorochinolon-resistent, und ist gehäuft mit schweren Krankheitsverläufen, mit hoher Rezidivrate und hoher Letalität assoziiert [Spigaglia 2002, Warny 2005].

***C. difficile* Ribotyp 027 in USA und Kanada**

Seit 2001 bzw. 2002 steigt die Häufigkeit von nosokomialer CDAD und nosokomialen CDAD-Ausbrüchen in den USA und Kanada an. Diese CDAD-Epidemie wird mit dem hypervirulenten *C. difficile*-Stamm Ribotyp 027 assoziiert [McDonald 2005, Warny 2005, Pepin 2004, 2005, 2006].

USA

C. difficile-Isolate von 187 CDAD-Ausbruchsfällen, die in insgesamt 8 Gesundheitseinrichtungen in 6 US-Bundesstaaten von 2001 bis 2003 auftraten, wurden molekularbiologisch untersucht. Mehr als die Hälfte der Isolate gehörte dem *C. difficile*-Stamm REA Gruppe BI / NAP1-Typ an. Die REA Gruppe BI/ NAP1-Isolate wiesen das Gen für das binäre Toxin und die 18bp Deletion im *tcdC*-Gen auf. Auch zeigten die B1/NAP1-Isolate signifikant häufiger eine *in vitro*-Resistenz gegenüber Moxifloxacin und Gatifloxacin als die Non-B1/NAP1-Isolate ($p < 0,001$) [McDonald 2005].

Kanada

Zur Identifizierung des epidemisch auftretenden *C. difficile*-Stammes in Kanada wurden *C. difficile*-Isolate der zwischen 2004 und 2005 im Universitätskrankenhaus in Sherbrooke gehäuft auftretenden CDAD-Patienten und zusätzlich *C. difficile*-Isolate von CDAD-Patienten weiterer Krankenhäuser in Kanada molekularbiologisch untersucht. Als epidemischer Stamm wurde *C. difficile* Toxinotyp III, Nord-Amerikanischer PFGE-Typ 1, PCR-Ribotyp 027 (NAP1/027) identifiziert. Der Stamm verfügte über das binäre Toxin kodierende Gen sowie über die 18-bp Deletion im *tcdC*-Gen und produzierte 16 bzw. 23 Fach höhere Mengen an Toxin A bzw. B im Vergleich zum Toxinotyp 0-Stamm – jenem Stamm der historisch zwischen 78 % und 88 % der Krankenhaus-assoziierten toxinogenen *C. difficile*-Stämme ausmachte [Warny 2005].

***C. difficile* Ribotyp 027 in Europa – in 10 EU-Mitgliedstaaten und in der Schweiz**

Großbritannien

Das „Communicable Disease Surveillance Centre“ (CDSC) in England und Wales berichtete von einem Anstieg der CDAD-Fallmeldungen von 1.000 auf 15.000 zwischen 1990 und 2000 und zwischen 2001 und 2003 auf 35.500. Im Jänner 2004 wurde ein verpflichtendes Überwachungsprogramm für CDAD bei Personen mit einem Alter von 65 Jahren und älter eingerichtet und in das existente Surveillance-System für nosokomiale Infektionen integriert. Bei einem nosokomialen CDAD-

Ausbruch im Februar 2004, der 150 Erkrankungsfälle und 12 Todesfälle umfasste, wurde *C. difficile* Ribotyp 027 als ursächliches Agens identifiziert [Smith 2005]. Bis April 2006 waren bereits 450 Isolate des 027-Stammes von 75 Krankenhäusern in England am *C. difficile*-Referenzlaboratorium in Cardiff (England) identifiziert worden. Für eine effiziente Abklärung von Häufungen von CDAD-Fällen wurde 2007 ein laborbasiertes Surveillance-Netzwerk etabliert.

Niederlande

In den Niederlanden kam es Mitte 2005 zu einem nosokomialen CDAD-Ausbruch: im Krankenhaus von Harderwijk war die CDAD-Inzidenz von 4 Fällen pro 10.000 Patientenaufnahmen im Jahr 2004 auf 83 Fälle pro 10.000 Patientenaufnahmen in der Zeit von April 2005 bis Juli 2005 angestiegen [Kuijper 2005, van Steenberg 2005]. *C. difficile* Ribotyp 027 wurde als ursächlicher Ausbruchsstamm identifiziert. Eine zweite CDAD-Häufung mit 85 Erkrankungsfällen und 19 Todesfällen trat in einem nahe gelegenen Krankenhaus Ende 2005 auf. Ein kausaler Zusammenhang zwischen den beiden CDAD-Ausbrüchen wurde als sehr wahrscheinlich angenommen [Kuijper 2005, van Steenberg 2005]. Im Oktober 2005 veröffentlichte das nationale „Institut für Public Health“ (RIVM) die erste Leitlinie zur Kontrolle, Prävention und Behandlung von CDAD Ribotyp 027 für gesundheitsversorgende Einrichtungen. Auch wurde ein Nationales Referenzlaboratorium für *C. difficile* am Department für medizinische Mikrobiologie am Medizinischen Zentrum der Universität Leiden eingerichtet. Dort werden die *C. difficile*-Stämme mittels PCR-Ribotypisierung und Toxintypisierung charakterisiert und auf die Präsenz der *cdtA*-, *cdtB*-Toxingene und der *tcdC*-Deletion untersucht.

Bis April 2006 wurde der Ribotyp 027-Stamm bereits in 11 niederländischen Krankenhäusern als CDAD-Ausbruchsagens und in 5 Krankenhäusern als Erreger sporadischer CDAD-Fälle identifiziert.

Belgien

Bis April 2006 trat *C. difficile* Ribotyp 027 als Ausbruchsagens bei 8 nosokomialen CDAD-Ausbrüchen auf [Joseph 2005, Delmee 2006]. Das wissenschaftliche Institut für Public Health und das Nationale Referenzlaboratorium, Université catholique de Louvain, etablierte Jänner 2006 ein laborbasiertes Surveillance-System für nosokomiale CDAD-Häufungen: Bei Auftreten von 2 oder mehr Fällen von CDAD auf einer Krankenhausabteilung innerhalb eines Monats werden die *C. difficile* Isolate zur Stammcharakterisierung an das Nationale Referenzlaboratorium gesandt. Zusätzlich wurde in Kooperation mit der Belgischen Gesellschaft für Infektionskontrolle (BICS) ein webbasiertes CDAD-Surveillance-System in den Akutversorgungs-krankenhäusern eingerichtet. Eine nationale Leitlinie für *Kontrolle und Prävention von CDAD in Krankenhäusern* wurde von der BICS im Juni 2006 herausgegeben.

Frankreich

Im März 2006 kam es erstmals in Nordfrankreich zu einer nosokomialen Häufung von 41 CDAD-Fällen. Siebzehn (74 %) der insgesamt 23 *C. difficile* Isolate von den CDAD-Ausbruchsfällen gehörten dem Ribotyp 027 Stamm an [Coignard 2006]. Im Mai 2006 wurden vom Institut für Public Health (InVS) und dem Nationalen Referenzlaboratorium für *C. difficile* (Hôpital Saint-Antoine, Paris) eine Leitlinie für „CDAD-Diagnose und CDAD-Surveillance“ veröffentlicht: Demnach sollen Krankenhäuser und Einrichtungen der stationären Pflege jeden Fall von schwerer CDAD und die Häufung von CDAD-Fällen melden. Ein zusätzlich etabliertes Netzwerk von 6 mikrobiologischen Laboratorien ermöglicht eine rasche Charakterisierung der *C. difficile*-Stämme. Im September 2006 wurde vom Gesundheitsministerium eine nationale Leitlinie für „Kontrolle und Prävention von CDAD in Gesundheitseinrichtungen“ publiziert.

Schweiz, Dänemark, Luxemburg, Polen und Japan

Mittlerweile (Stand April 2007) wurde der *C. difficile* Stamm Ribotyp 027 auch in der Schweiz [Widmer, Frei, Rupnik: persönliche Mitteilung], Dänemark [Soes], Polen [Pituch, Kuijper], Luxemburg [Reichert, Kuijper] und Irland [Long] sowie auch in Japan [Kato] isoliert.

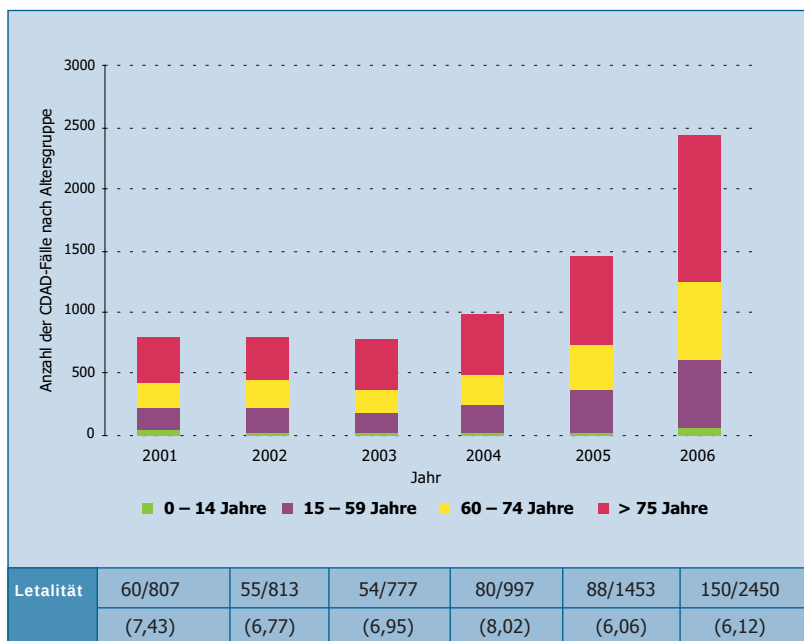
1.2.2. Bedeutung von *C. difficile* in Österreich

Nach den Krankenhaus-Entlassungsdaten von 2001 bis 2006 (basierend auf dem ICD-10 Code; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision) traten 287, 278, 292 und 335 Fälle mit der Hauptdiagnose „Enterokolitis durch *Clostridium difficile*“ in den Jahren 2001, 2002, 2003 und 2004 auf (Hauptdiagnose entspricht nicht notwendigerweise der Eintrittsdiagnose).

Ein jährlicher Anstieg um 20 % zeigte sich im Jahr 2005 mit 535 Fällen und um 35 % im Jahr 2006 mit 825 Fällen mit Hauptentlassungsdiagnose CDAD. Die Fall-Sterblichkeit rangierte zwischen 2,1 % und 3,8 % (mediane Letalität: 2,25).

Als Zusatzdiagnose wurde „Enterokolitis durch *Clostridium difficile*“ bei 520 (inkludiert 52 Todesfälle), 535 (inkl. 50 Todesfälle), 485 (inkl. 43 Todesfälle), 662 (inkl. 72 Todesfälle), 918 (inkl. 77 Todesfälle) und 1367 (inkl. 134 Todesfälle) hospitalisierten Patienten in den Jahren von 2001 bis 2006 gestellt (Datenquelle: Diagnosen- und Leistungsberichte der österreichischen Krankenanstalten).

Abbildung 3: CDAD bei hospitalisierten Patienten und die Fall-Sterblichkeit (Letalität), 2001–2006 in Österreich basierend auf Krankenhaus-Entlassungsdaten von 2001 bis 2006 (Daten für CDAD als Hauptdiagnose und Zusatzdiagnose zusammengefasst; Gesamtlealität)



Erstmaliger Fall einer CDAD nach Infektion mit Ribotyp 027

März 2006 wurde erstmalig in Österreich der neue hypervirulente *C. difficile*-Stamm Ribotyp 027 isoliert. Bei einer 69-jährigen CDAD-Patientin, die in einem österreichischen Krankenhaus mit Erbrechen und wässrigem Durchfall vorstellig wurde, handelte es sich um eine Touristin aus Großbritannien. Die Infektion mit *C. difficile* hatte sie sehr wahrscheinlich bereits in ihrer Heimat erworben, nachdem sie wegen einer Bronchitis mit Antibiotika behandelt wurde [Indra 2006].

Nach Therapierefraktärität unter Metronidazol (500 mg, 2x täglich bzw. 3x tgl. p.o.) erzielte man unter der Therapie mit Vancomycin (125 mg, 4x tgl. p.o. für 10 Tage) ein rasches klinisches Ansprechen. Der identifizierte *C. difficile* 027 Stamm enthielt die 18bp Deletion in dem die Toxinproduktion regulierenden Gen (*tcdC*) und zeigte eine *in vitro* Resistenz gegenüber dem Fluorochinolon Moxifloxacin (MIC $\geq$ 32 μ g/ml) und gegenüber Metronidazol (MIC $\geq$ 256 μ g/ml).

1.2.3. Gesundheitsökonomische Auswirkungen von CDAD

Die CDAD stellt eine ökonomische Belastung für das Gesundheitssystem dar.

Die Auswirkungen der CDAD für die Gesundheitseinrichtung wie im Besonderen für das Personal sind beträchtlich: Der Arbeitsmehraufwand ergibt sich durch die räumliche Isolierung des CDAD-Patienten, die Kohortenpflege, die intensivierten Maßnahmen zum Schutz vor Kontaktübertragung (wie Händehygiene, Schutzbekleidung), durch die häufiger als üblich durchzuführende Reinigung und Desinfektion von Flächen und Gegenständen im unbelebten Umfeld des CDAD-Patienten, und durch die zusätzlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen.

Der CDAD-Patient verursacht durchschnittlich um 54 % mehr an Kosten verglichen mit hospitalisierten Patienten, die keine nosokomiale CDAD erwerben.

In den USA machen die durch die CDAD anfallenden Kosten jährlich \$ 1,1 Milliarden Dollar aus [Kyne 2002]. In England wurden die Extrakosten pro CDAD-Fall auf € 5.000–15.000 geschätzt [Miller 2002, Pepin 2004, Wilcox 1993].

Basierend auf der CDAD-Inzidenz in England im Jahr 2004 werden die jährlichen Kosten für das nationale Gesundheitssystem (NHS, National Health System) auf € 340 Mio. geschätzt.

Die Europäische *C. difficile* Arbeitsgruppe hat die durchschnittlichen Extrakosten pro CDAD-Fall unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Kosten in Verbindung mit der Patienten-Isolierung und dem verlängerten Krankenhausaufenthalt (7–30 Tage), und den zusätzlichen diagnostischen und therapeutischen Kosten (wie die der chirurgischen Interventionen) auf € 1.530 bis € 6.120 geschätzt.

Da die CDAD vor allem eine Erkrankung der älteren Population ist – mehr als 80 % der Fälle sind über 65 Jahre alt – wird die gesundheitsökonomische Belastung durch die CDAD mit der Alterung der Population weiter steigen.

Referenzen

- o Anonymous (2005). Direction risques biologiques, environnementaux et occupationnels et Laboratoire de santé publique du Québec. Surveillance des diarrhées associées à *Clostridium difficile* au Québec: Bilan du 22 août au 31 mars. Sainte-Foy (QC): Institut national de santé publique du Québec; Available: www.inspq.qc.ca/pdf/publications/389-SurveillanceCDifficile_Bilan22aout04-31mars05.pdf (accessed 2005 Sept 20).

- o Anonymous (2005). Outbreak of *Clostridium difficile* in a hospital in south east England; CDR weekly 15(24).
- o Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR (2004). Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987–2001. *J Infect Dis* 189:1585–1589.
- o Barbut F, Delmée M, Brazier JS, Petit JC, Poxton IR, Rupnik M, Lalande V, Schneider C, Mastrantonio P, Alonso R, Kuipjer E, Tvede M (2003). A European survey of diagnostic methods and testing protocols for *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 9:989–996.
- o Chernakl E, Johnson CC, Weltman A et al. (2005). Severe *Clostridium difficile*-Associated disease in populations previously at low risk – Four States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*: 54; 1201–1205.
- o Coignard B, Barbut F, Blanckaert K, Thiolet JM, Poujol I, Carbonne A, Petit JC, Desenclos JC (2006). Emergence of *Clostridium difficile* toxinotype III, PCR-ribotype 027-associated disease, France. *Euro Surveill* 11:E060914.1.
- o Delmee M, Ramboer I, Van Broeck J, Suetens C. (2006). Epidemiology of *Clostridium difficile* toxinotype III, PCR-ribotype 027 associated disease in Belgium. *Euro Surveill* 11:E060914.2.
- o Eggertson L (2004a). *C. difficile* hits Sherbrooke, Que., hospital: 100 deaths. *CMAJ* 171:436.
- o Eggertson L, Sibbald B (2004b). Hospitals battling outbreaks of *C. difficile*. *CMAJ* 171:19–21.
- o Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S (2005). Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 294:2989–2995.
- o Indra A, Huhulescu S, Hasenberger P, Schmid D, Alfery C, Wuerzner R, Fille M, Gattringer K, Kuijper E, Allerberger F (2006). First isolation of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Austria. *Euro Surveill* 11,2.
- o Joseph R, Demeyer D, Vanrenterghem D, van den Berg R, Kuijper EJ, Delmée M (2005). First isolation of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027, toxinotype III in Belgium. *Eurosurveillance weekly*, vol. 10, issue 10. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/051020.asp>
- o Kato H, Ito Y, van den Berg R, Kuijper E, Arakawa Y. First isolation of *Clostridium difficile* 027 in Japan. *Euro Surveill* 2007;12(1):E070111.3. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070111.asp#3>
- o Kuijper EJ, Debast SB, van Kregten E, Vaessen N, Notermans DW, van den Broek PJ (2005). *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 149:2087–2089.

- o Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP (2002). Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 34: 346–353.
- o Long S, Fenelon L, Fitzgerald F, Nolan N, et al (2007). First Isolation and Report of Clusters of *Clostridium difficile* PCR 027 cases in Ireland. *Euro Surveill*; 12(4): E070426.1. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070426.asp#3>
- o Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, Rene P, Monczak Y, Dascal A (2005). A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 353:2442–2449.
- o McDonald LC, Owings M, Jernigan DB (2006). *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003. *Emerg Infect Dis* 12: 409–415.
- o McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN (2005). An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 353:2433–2441.
- o McEllistrem MC, Carman RJ, Gerding DN, Genheimer CW, Zheng L (2005). A hospital outbreak of *Clostridium difficile* disease associated with isolates carrying binary toxin genes. *Clin Infect Dis* 40:265–272.
- o Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M; Canadian Hospital Epidemiology Committee (2002). Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23:137–140.
- o Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, Roberts T, Croyle K, Krystofiak S, Patel-Brown S, Pasculle AW, Paterson DL, Saul M, Harrison LH (2005). A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26: 273–280.
- o Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pepin K, Chouinard D (2004). *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 171:466–472.
- o Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, Leblanc M, Rivard G, Bettez M, Primeau V, Nguyen M, Jacob CE, Lanthier L (2005a). Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 41:1254–1260.

- o Pepin J, Valiquette L, Cossette B (2005b). Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hyper-virulent strain in Quebec. *CMAJ* 173:1037–1042.
- o Pepin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I (2006) Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 42:765–767.
- o Soes L, Brock I, Persson S, Olsen KEP, Kemp M. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated disease and molecular characterisation of the isolated strains in a cohort of Danish hospitalised patients. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Munich, 31 march – 3 april 2007 (abstract #P762)
- o Smith A (2005). Outbreak of *Clostridium difficile* infection in an English hospital linked to hypertoxin-producing strains in Canada and the US. *Euro Surveill* 10:E050630.2.
- o Spigaglia P, Mastrantonio P (2002). Molecular analysis of the pathogenicity locus and polymorphism in the putative negative regulator of toxin production (TcdC) among *Clostridium difficile* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 40:3470.
- o van Steenberghe J, Debast S, van Kregten E, van den Berg R, Notermans D, Kuijper EJ (2005). Isolation of *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III in the Netherlands after increase in *C. difficile* associated Diarrhoea. *Eurosurveillance weekly*; vol. 10, issue 7;
<http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050714.asp>
- o Wanahita A, Goldsmith EA, Musher DM (2002). Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 34:346–53.
- o Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, Frost E, McDonald LC (2005). Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 366 (9491):1079–1084.

1.3 RESERVOIR und ÜBERTRAGUNG

RESERVOIR

C. difficile tritt in der belebten Umwelt – wie in der Bodenerde und im Wasser – sowie in der unbelebten Umwelt auf. Bei Tier und Mensch kann der Intestinaltrakt mit *C. difficile* besiedelt sein [Rutala 1993].

C. difficile kann aus dem Stuhl von 3 % der gesunden adulten Allgemeinbevölkerung und von bis zu 80 % bei gesunden Neugeborenen isoliert werden [Viscidi 1981, Larson 1982, Bartlett 2002]. Das Fehlen der *C. difficile*-Toxin bindenden Rezeptoren auf der Oberfläche der Kolonozyten dürfte maßgeblich für die geringe Inzidenz von CDAD bei Neugeborenen trotz der hohen Kolonisationsprävalenz verantwortlich sein [Just 2004].

Bis zu 35 % der hospitalisierten Patienten sind *C. difficile*-Träger [Bartlett 2002]. 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 [Kim 1981, McFarland 1989]. Bei CDAD-Patienten mit massivem Durchfall besteht besonders hohes Risiko für eine Keimverbreitung in der Patienten-Umgebung [Kim 1981, McFarland 1989]. Am häufigsten sind Fußboden, Nasszelle, Toilette und Bettgestell des CDAD-Patienten mit *C. difficile* kontaminiert [Verity 2001, Fawley 2001]. Auch wurden *C. difficile*-Sporen in Gesundheitseinrichtungen bereits von Personalkleidung isoliert [Hull 2004, Wullt 2003, Schaier 2004, Sunenshine 2006].

Bei 10– 40 % der Erkrankungsfälle geht nach abgelaufener CDAD die *C. difficile*-Infektion in eine *C. difficile*-Kolonisation über [McFarland 1989].

C. difficile-Trägern kommt im Hinblick auf die *C. difficile*-Übertragung und *C. difficile*-Verbreitung eine deutlich geringere Bedeutung zu als CDAD-Patienten [McFarland 1989, Cohen 2000, Fawley 2001, Titov 2000, Clabots 1992].

ÜBERTRAGUNG

Mensch-zu-Mensch (anthroponotische) Transmissionskette

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

Der Exponierte nimmt den Erreger hauptsächlich in Sporenform auf. Das Transmissionrisiko (= das Risiko einer Infektion nach Kontakt mit einem Infizierten) ist hoch: bedingt durch eine niedrige Infektionsdosis – laut Tiermodellen bedarf es zum Auslösen einer *C. difficile*-Infektion eines Inokulums von nicht mehr als 2 Bakterienzellen – und bedingt durch die massive fäkale *C. difficile*-Ausscheidung bei CDAD-Patienten (10^7 bis 10^9 Keime pro Gramm Stuhl) [Widmer 1995].

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 Personalthände korreliert mit dem Ausmaß der Kontamination mit *C. difficile* des Arbeitsplatzes. Nach einer Untersuchung von Widmer et al. kann bei bis zu 60 % des Personals, das CDAD-Patienten versorgt, eine Händekontamination mit *C. difficile* auftreten [Widmer 1995, McFarland 1989, Poutanen 2004].

Zoo-anthroponotische Transmissionskette

Die *C. difficile*-Infektion ist als Ursache für enterale Erkrankungen bei mehreren Tierarten wie dem Pferd, Hund, Katze, Nagetier und Vogel beschrieben. Eine zoo-anthroponotische Übertragung direkt fäkal-oral oder indirekt fäkal-oral über Lebensmittel, die mit *C. difficile*-haltigen tierischen Fäkalien kontaminiert sind, ist wahrscheinlich [Songer 2005].

Referenzen

- o Bartlett JG (2002). Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 31:334–339.
- o Clabots CR, Johnson S, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN (1992). Acquisition of *Clostridium difficile* in hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. *J Infect Dis* 166:561–567.
- o Cohen SH, Tang YJ, Rahmani D, Silva J Jr (2000). Persistence of an endemic (toxigenic) isolate of *Clostridium difficile* in the environment of a general medicine ward. *Clin Infect Dis* 30:952–4.
- o Fawley WN, Wilcox MH (2001). Molecular epidemiology of endemic *Clostridium difficile* infection. *Epidemiol Infect* 126:343–50.
- o Hull MW, Beck PL (2004). *Clostridium difficile* – associated colitis. *Can Fam Physician* 50: 1536–1545.
- o Kim KH, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J Jr, Waters D (1981). Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis* 143:42–50.
- o Larson HE, Barclay FE, Honour P, Hill ID (1982). Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. *J Infect Dis* 146:727–733.
- o McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE (1989). Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 320:204.
- o Poutanen SM, Simor AE (2004). *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *CMAJ* 171:51–58.
- o Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ (1993). Inactivation of *Clostridium difficile* spores by disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 14:36–39.
- o Schaier M, Wendt C, Zeier M, Ritz E (2004). *Clostridium difficile* Diarrhöa in the immunosuppressed patient. Update on prevention and management. *Nephrol Dial Transplant* 19:2432–2436.
- o Songer JG (2005). The emergence of *Clostridium difficile* as a pathogen of food animals. *Animal Health res Rev* 5:321–326.
- o Sunenshine RH, McDonald LC (2006). *Clostridium difficile*-associated disease: new challenges from an established pathogen. *Cleve Clin J Med* 73:187–197
- o Titov L, Lebedkova N, Shabanov A, Tang YJ, Cohen SH, Silva J Jr (2000). Isolation and molecular characterization of *Clostridium difficile* strains from patients and the hospital environment in Belarus. *J Clin Microbiol* 38:1200–1202.
- o Verity P, Wilcox MH, Fawley W, Parnell P (2001). Prospective evaluation of environmental contamination by *Clostridium difficile* in isolation side rooms. *Journal of Hospital Infection* 49:204–209.

- o Viscidi R, Willey S, Bartlett JG (1981). Isolation rates and toxigenic potential of clostridium difficile isolates from various patient populations. Gastroenterol 81:5–9.
- o Verity P, Wilcox MH, Fawley W, Parnell P (2001). Prospective evaluation of environmental contamination by Clostridium difficile in isolation side rooms. Journal of Hospital Infection 49:204–209.
- o Widmer A, Pittet D (1995). *C.difficile* – Epidemiologie und präventive Maßnahmen, SWISS-NOSO, Band 2 Nummer3.
- o Wullt M, Odenholt I, Walder M (2003). Activity of three disinfectants and acidified nitrite against Clostridium difficile spores. Infect Control Hosp Epidemiol 24:765–768.

1.4 RISIKOFAKTOREN

Risikofaktoren für CDAD

Prädisponierende Bedingungen für die Entwicklung einer CDAD sind die Exposition gegenüber Faktoren, die die gastrointestinale mukosale Barriere in ihrer Funktion der Kolonisations- und Infektionsresistenz gegenüber standortfremden Keimen – wie z.B. gegenüber *C. difficile* – beeinträchtigen. Antibiotika, Zytostatika, Antazida, immunsupprimierende Grundkrankheiten, niedriger Serum-Immunglobulinspiegel und hohes Alter begünstigen das Angehen eines toxinogenen *C. difficile*-Stammes als Infektionserreger [Dial 2004, Mulligan 1993, Johnson 1998, McFarland 1989, Bignardi 1998, Gerding 2004, Johnson 1998].

Antibiotika

Antibiotika können die intestinale residente Flora schädigen. Eine Kolonisation des Intestinaltraktes mit standortfremden Mikroorganismen kann dadurch erleichtert werden. Hohes *C. difficile*-Expositionsrisiko (in Gesundheitseinrichtungen sind bis zu 35 % der Patienten kolonisiert) in Verbindung mit beeinträchtigter intestinale Kolonisationsresistenz erhöht das Risiko für eine Infektion mit *C. difficile* [Donskey 2004, Gerding 2004]. Hospitalisierte Patienten erhalten während ihres Aufenthaltes häufiger Antibiotika als ambulant behandelte Patienten [Davey 2005].

Die Einnahme von Antibiotika stellt den häufigsten und damit im Hinblick auf die CDAD-Prävention wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktor für CDAD dar [Bartlett 1978, Spencer 1998, Bignardi 1998]. Das antibiotika-assoziierte CDAD-Risiko ist *per se* von der Dauer der Antibiotikatherapie und der Anzahl der Antibiotikaregimes bestimmt. Die Diarrhö beginnt üblicherweise 4 bis 9 Tage nach dem Beginn der Antibiotikaeinnahme (min: 1 Tag; max: 12 Wochen) [Anand 1994, Kelly 1994, Fekety 1997]. Obwohl grundsätzlich bei allen Antibiotikaklassen eine Assoziation mit dem CDAD-Risiko beobachtet wurde, sind folgende Klassen jene, deren Zusammenhang mit dem CDAD-Auftreten am häufigsten beschrieben wurde:

- o **Clindamycin**

Seit 1978 ist Clindamycin als ein „CDAD-Risiko-Antibiotikum“ bekannt [Wistrom 2001].

o **β-Laktam-Antibiotika**

Zwischen 1983 und 2003 traten Cephalosporine als „Risiko-Antibiotika“ in Erscheinung; die 2. und 3. Generation der Cephalosporine waren mit dem höchsten relativen Risiko und dem höchsten absoluten Risiko für CDAD assoziiert [Johnson 1999, Aronsson 1985, Impallomeni 1995]. Auch bei Ampicillin und neueren Breitspektrumpenicillinen wie Piperacillin-Tazobactam wurde ein Zusammenhang mit dem CDAD-Risiko nachgewiesen [Davey 2005, Davey 2006, Kamthan 1992, Climo 1998, Stone 2000, Wilcox 2004, Grimshaw 2004, Jamtvedt 2003, Jamtvedt 2006, Ansari 2003].

Antibiotika mit Antianaerobier-Aktivität dürften die Vermehrung von *C. difficile* und die Toxinproduktion begünstigen [Wilson 1993, Donskey 2004, Borriello 1998, Welch 1988, Pultz 2005, Gopal 2003].

o **Fluorochinolone**

Ciprofloxacin wurde ab 1988 vermehrt in den USA eingesetzt. 2001 wurde in einer krankenhaus-basierten Fall-Kontroll-Studie erstmalig eine Assoziation zwischen Therapie mit Ciprofloxacin und erhöhtem CDAD-Risiko nachgewiesen [Yip 2001]. Mehrere Studien haben indessen diesen Zusammenhang zwischen Gyrasehemmern, einschließlich Levofloxacin, Moxifloxacin und Gatifloxacin, und CDAD-Entstehung bestätigt [Olson 1995, Muto 2002, McClusker 2003, Gerding 2004, Gaynes 2004, Yip 2001, Muto 2002, Delmee 1986, Chow 1985].

Eine Fall-Kontroll-Studie mit 199 Patienten in Pittsburg, 2000–2001, bestätigte den Zusammenhang von Clindamycin, Ceftriaxon und Cefepim mit erhöhtem CDAD-Risiko und erbrachte ebenfalls den Beweis für eine Assoziation von CDAD mit Levofloxacin (OR: 2,2; 95 % CI: 1,3–3,7) [Muto 2002]. In einer weiteren Fall-Kontroll-Studie – durchgeführt im Jahr 2001 an 4 amerikanischen Krankenhäusern mit 30 CDAD-Patienten und 60 Kontrollpersonen – wurde die Therapie mit Fluorochinolonen als Risikofaktor für CDAD identifiziert (OR: 12,7; 95 % CI: 2,6–61,6). Die verwendeten Fluorochinolone waren Levofloxacin (60 %), Ciprofloxacin (15 %) und Gatifloxacin (15 %) [McClusker 2003]. Eine CDAD-Inzidenz-erhebung von Olson et al. zeigte, dass das CDAD-Risiko in einem Langzeit-Pflegeheim mit der Dauer der Gatifloxacin-Therapie steigt [Olson 1995]. Als mögliche Ursache für den Anstieg des CDAD-Risikos nach Therapie mit Fluorchinolonen wird diskutiert: Das erweiterte Anaerobier-Spektrum der neueren Fluorochinolone könnte einen stärker ausgeprägten Effekt auf die intestinale Standortflora haben [Gaynes 2004].

Der vermehrte Einsatz von Fluorochinolonen im Krankenhaus könnte die Verbreitung des Fluorochinolon-resistenten Ribotyp 027-Stammes begünstigen. Eine Vielzahl von epidemiologischen Studien, die innerhalb der vergangenen 5 Jahre während des Anstiegs der CDAD-Inzidenz durchgeführt wurden, untersuchte die Rolle von Fluorochinolonen als Risikofaktor für die Infektion mit dem *C. difficile*-Stamm Ribotyp 027.

Bei einem nosokomialen CDAD-Ausbruch 2006, verursacht durch den epidemischen *C. difficile*-Stamm Ribotyp 027, stellte sich heraus, dass Fluorochinolone (OR: 3,22; $p=0,04$) sowie Cephalosporine (OR: 5,19; $p=0,006$) die dominierenden Risikofaktoren für die Entwicklung einer CDAD waren [Kazakova 2006]. 2004 wurde eine prospektive CDAD-Inzidenzstudie an 12 Krankenhäusern in Quebec durchgeführt [Loo 2005] und gleichzeitig eine Fall-Kontroll-Studie zur Identifikation der CDAD-Risikofaktoren. Neun Krankenhäuser übermittelten von 157 Stuhlproben die *C. difficile*-Isolate zur Stamm-Charakterisierung mittels PFGE (Pulsfeld-Gel-Elektrophorese) und REA (Restriktionsenzymanalyse). Die CDAD-Inzidenz betrug 22,5 Fälle pro 1.000 Patientenaufnahmen (30-Tages Letalität lag bei 6,9 %) verglichen mit 6 Fällen pro 1.000 Patientenaufnahmen laut einer CDAD-Inzidenzerhebung im Jahr 1997. Bei den Isolaten handelte es sich vorwiegend um den hypervirulenten epidemischen Stamm. Ciprofloxacin, Gatifloxacin oder Moxifloxacin, sowie Erst-, Zweit-, und Drittgenerationscephalosporine waren mit dem Auftreten von CDAD assoziiert (Fluorochinolone: OR: 3,9; 95 % CI 2,3–6,6; Cephalosporine: OR: 3,8; 95 % CI 2,2–6,6). Auch eine retrospektive Kohortenstudie mit Patienten in einem Krankenhaus in Quebec identifizierte Fluorochinolone als die mit dem CDAD-Risiko am stärksten assoziierte Antibiotikaklasse (adjustiertes relatives Risiko: 3,44; 95 % CI: 2,65–4,47) [Pepin 2005].

o Vancomycin

Auch die Therapie mit Vancomycin – ein gegen *C. difficile* wirksames Glykopeptid – wurde bereits mit dem Auftreten von CDAD assoziiert. Eine plausible Erklärung dafür scheint zu sein: Vancomycin hemmt die Vermehrung von *C. difficile*, allerdings kann es auch die intestinale Standortflora schädigen. Vancomycin ist unwirksam gegen *C. difficile*-Sporen. Nach Absetzen von Vancomycin gehen die im Darm verbliebenen *C. difficile*-Sporen in die vegetative Form über und können sich als solches unbehindert im Darm vermehren.

Obwohl Antibiotika wahrscheinlich die entscheidende Rolle in der Pathogenese der CDAD spielen, können grundsätzlich alle Bedingungen, die zu einer Funktionsstörung der intestinalen Schleimhautbarriere (betrifft die epitheliale, mikrobiologische und immunologische Komponente der Barriere) führen, Kolonisation und Infektion mit *C. difficile* begünstigen.

Magensäure-Sekretionshemmer (Antazidum)

Die physiologische Magenazidität ist eine der gastrointestinalen Barrieren, die vor enteraler Kolonisation und Infektion mit oral aufgenommenen Mikroorganismen schützen. Bei Patienten, die eine Antazidumtherapie erhalten, kommt es häufig zu einer Kolonisation des oberen gastrointestinalen Traktes (Magen, Dünndarm) mit standortfremden Bakterien, wie z. B. mit Kommensalen des Dickdarms [Thorens 1996, Williams 2001]. Die Therapie mit dem potenten Antazidum – dem Protonen-Pumpen-Hemmer (PPI) – ist mit einem erhöhten Risiko für eine Infektion mit *C. difficile* assoziiert. Basierend auf der Annahme, dass nebst der Aufnahme von säureresistenten *C. difficile*-Sporen auch die Aufnahme des Keims in seiner säurelabilen vegetativen Form z. B. über Lebensmittel, eine entscheidende Bedeutung im Erwerb der CDAD haben muss: Durch die Unterbindung der Magensäuresekretion wird für die Dauer der Therapie die natürliche mikrobiozide Funktion des Magens ausgeschaltet [Chernakl 2005, Dial 2005], wodurch die Magenpassage von *C. difficile* auch in vegetativer Form ermöglicht wird.

Diese Hypothese über die Kausalität der Assoziation zwischen CDAD-Erwerb und Hypoazidität wird durch Ergebnisse von einer Reihe von Arbeiten bestätigt [Biss 1998, Komatsu 2003]: Es zeigte sich, dass die Umgehung der Magensäurebarriere, wie z. B. durch eine postpylorische Ernährungssonde, mit einem hohen relativen Risiko für CDAD assoziiert ist. Die Hypochlorhydrie – wie diese häufig bei älteren Personen auftritt – kann eine Erklärung für die höhere CDAD-Inzidenz in dieser Patientenaltersgruppe sein [Trey 1997]. Auch das Ergebnis einer Fall-Kontroll-Studie demonstrierte einen kausalen Zusammenhang zwischen "Community-erworbener CDAD" (i. e. nicht im Krankenhaus erworben) und der Behandlung mit PPI in den 12 Wochen vor CDAD-Manifestation (OR: 3,5; 95 % CI: 2,3–5,2) [Dial 2006].

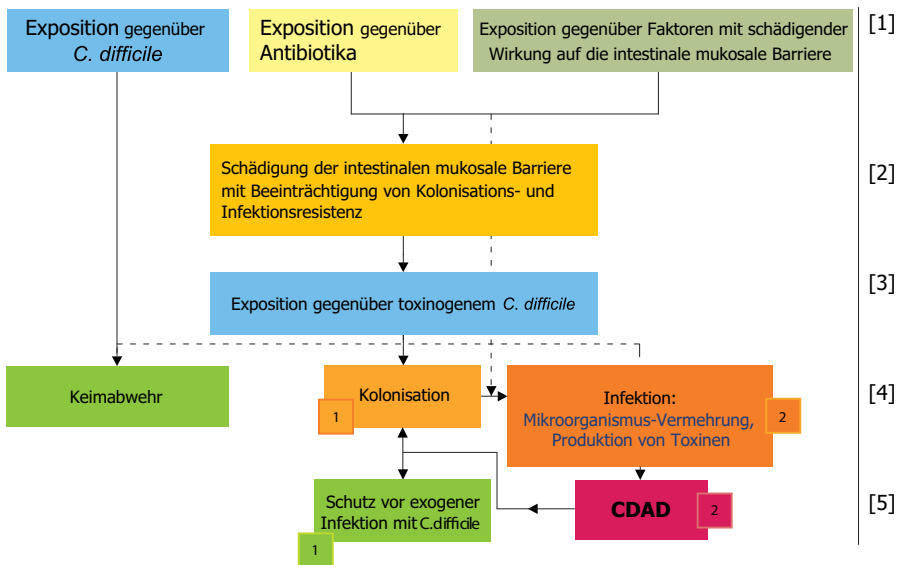
Zytostatika

Das höchste relative Risiko für CDAD zeigte sich bei Kombinationstherapien mit PPI, Zytostatika und Antibiotika [Dial 2006].

Intrinsische Risikofaktoren für CDAD

Personen mit einem Alter von 65 Jahren und höher, Personen nach chirurgischen Eingriffen oder mit schwerer Komorbidität wie höhergradiger Nieren- und Leberinsuffizienz wurden als Personengruppe mit einem erhöhtem CDAD-Risiko identifiziert [Mulligan 1993, Johnson 1998, Johal 2004, Kyne]. Patienten mit hämatologischer Systemerkrankung, solider Tumorerkrankung und Immundefizienz haben ein besonders hohes relatives Risiko für CDAD [Kavan 1998, Gschlüter 2001, Kerst 2001, van de Wetering 2003, Palmore 2005, Nomura 2005, Komatsu 2003, Gifford 2006]. Auch wird ein niedriger Albuminspiegel als möglicher Risikofaktor für CDAD diskutiert [Al-Tureihi 2005].

Abbildung 4: Entstehung der CDAD



Die Abfolge der Entstehung einer CDAD:

- [1] Exposition gegenüber Antibiotika und anderen Faktoren, die zu einer Schädigung der intestinalen mukosalen Barriere führen
- [2] Störung der Kolonisationsresistenz und Infektionsresistenz gegenüber standortfremden Mikroorganismen
- [3] Exposition gegenüber toxinogenem *C. difficile*
- [4] (1) Temporäre intestinale Kolonisation (i. e. Trägerstatus)
- [5] (1) Kolonisation (i.e. Trägerstatus) mit Schutz vor exogener Infektion mit *C. difficile*
- [4] (2) Kolonisation geht in die Infektion über (nach weiterer Beeinträchtigung der mukosalen Barriere)
- [5] (2) Infektionsmanifestation in Form von CDAD; anschließende temporäre Kolonisation (i.e. Trägerstatus) mit *C. difficile* möglich

CDAD-Rekurrenz (RCDAD)

Ein **rekurrenter CDAD-Fall** ist definiert als ein Patient, bei dem nach Sistieren der CDAD-Symptome neuerlich Diarrhö oder ein toxisches Megakolon innerhalb 2–8 Wochen nach Beginn der vorangegangenen Episode auftritt und die Stuhlprobe positiv für *C. difficile* oder *C. difficile*-Toxin ist.

Bei einem 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 (i. e. endogene Reaktivierung des kolonisierenden *C. difficile*-Stammes) oder um eine erneute Infektion (i. e. Neuinfektion), verursacht durch einen anderen *C. difficile*-Stamm als den der vorangegangenen CDAD-Episode. Im klinischen Alltag ist es nur schwer möglich bei CDAD-Rekurrenz zwischen Rückfall und Neuinfektion zu unterscheiden. Bei Vorliegen solch einer Anamnese soll der Patient als **Fall einer rekurrenten CDAD** eingestuft werden.

Bei Auftreten einer CDAD-Episode später als 8 Wochen nach einer vorangegangenen CDAD-Episode wird der Patient (unabhängig vom Erregerstamm) als neuer Fall einer CDAD dokumentiert.

Durchschnittlich entwickeln 5 %–35 % der CDAD-Patienten eine Rekurrenz.

Studien haben die Häufigkeit des Auftretens von CDAD-Rekurrenz nach Behandlung einer vorangegangenen CDAD-Episode mit Metronidazol oder mit Vancomycin, auf Werte zwischen 5 und 24 % geschätzt [Wenisch 1996, Dudley 1986, Young 1985]. In einer groß angelegten Studie aus dem Jahre 1980 trat in 24 % von 189 CDAD-Patienten, die mit Vancomycin behandelt wurden und in 6 % von 632 Patienten, die Metronidazol erhielten, Rekurrenz auf [Bartlett 1990].

In einem Lehrkrankenhaus in Quebec, Kanada hatte sich zwischen 2003–2004 [Anonymous 2005] die Rekurrenzhäufigkeit der CDAD nach Metronidazoltherapie auf mehr als das zweifache verdoppelt. Mehrere Erklärungsmodelle wurden von Pepin et al. dafür diskutiert [Pepin 2006]: Die CDAD-Epidemie von 2003–2004 hatte die Ärzte sensibilisiert und daher wurde mehr als zuvor bei Wiederauftreten von Diarrhöe im Hinblick auf eine *C. difficile*-Infektion diagnostisch abgeklärt (i. e. bei signifikant mehr Patienten wurde Stuhl auf *C. difficile*-Toxin als in der vergleichbaren Patientenkohorte vor 2004 untersucht). Als ein weiterer Grund wird das Auftreten von *C. difficile* Stämmen mit reduzierter Metronidazol-Empfindlichkeit diskutiert – wie dieses bereits auch beim Ribotyp 027-Stamm beobachtet wurde. Auch mag der gegenwärtige epidemische *C. difficile*-Stamm in Kanada Virulenzfaktoren besitzen, die – unabhängig von der antimikrobiellen Therapie der vorausgegangenen CDAD-Episode – mit einer erhöhten CDAD-Rekurrenzneigung assoziiert sind.

Jedenfalls kommen Pepin et al. zum Schluss, dass das Risiko einer CDAD-Rekurrenz nach Metronidazoltherapie und das nach Vancomycintherapie vergleichbar groß sind und dass das Rezidivrisiko von der vorausgegangenen Antibiotikabehandlung unbeeinflusst bleibt.

Das Risiko für eine weitere Rezidiv nach Behandlung der ersten Rezidiv-episode mit Metronidazol oder mit Vancomycin ist ebenfalls vergleichbar groß. Die Behandlung mit Vancomycin dürfte jedoch mit einem geringeren Risiko für einen komplizierten Krankheitsverlauf assoziiert sein (für Details siehe Kapitel Therapie).

Antitoxin-Immunität und CDAD-Rezidivrisiko: Kommt es nach Exposition gegenüber *C. difficile* zu keiner Keimabwehr, stattdessen zu einer intestinalen Kolonisation mit *C. difficile*, wird der Betroffene als *C. difficile*-Träger bezeichnet. Bei *C. difficile*-Trägern wurden Antikörper gegen *C. difficile*-Toxin A (Anti-Toxin A Immunglobulin G) nachgewiesen [Kelly 1994, Mylokani 2001, Hurley 2002]. Diese Antitoxin-Immunität dürfte die Progression von Kolonisation zur *C. difficile*-Infektion verhindern. Das Fehlen dieser Antitoxin-Immunität wird als einer der möglichen ursächlichen Faktoren für die CDAD-Rezidiv diskutiert. In einer Arbeit von Aboudola et al. wurde ein Titer von Antitoxin-Antikörper in einer Höhe von 3 IU/ml bei *C. difficile*-Trägern festgestellt, bei Personen nach CDAD-Primärepisode ein Titer von 6 IU/ml und bei Personen mit CDAD-Rezidiv ein Titer von 0,7 IU/ml [Aboudola 2003].

Alter und CDAD-Rezidivrisiko: Unabhängig von der vorausgegangenen antimikrobiellen Therapie gilt Alter ≥ 65 Jahre als ein Risikofaktor für eine CDAD-Rezidiv.

Alter, Antazidumtherapie und CDAD-Rezidivrisiko: Eine Fall-Kontroll-Studie (Studienpopulation hatte ein Durchschnittsalter von 81 Jahren) identifizierte Stuhlinkontinenz und antazide Therapie als Bedingungen, die bei geriatrischen Patienten mit einem erhöhten CDAD-Rezidivrisiko assoziiert sind. In einer Fallserienuntersuchung von Patienten mit endoskopisch identifizierter pseudomembranöser Kolitis wurde die Antazidumtherapie als häufigste Gemeinsamkeit unter den CDAD-Rezidivpatienten identifiziert [Moshkowitz 2007].

Wiederholte Rezidiv: Das Risiko für ein CDAD-Wiederauftreten steigt mit der Anzahl der CDAD-Rezidiv [Wenisch 1996, Gerding 1995, Teasley 1983, Wilcox 1992, Bartlett 1990].

CDAD-Sterblichkeit – Risikofaktoren

Alter und Komorbidität

Die CDAD-Letalität variiert in Abhängigkeit von der betroffenen Bevölkerungsgruppe und erreicht Werte von bis zu 25–30 %. Alter und Komorbidität werden als die entscheidenden Determinanten für das CDAD-Sterberisiko angesehen.

In einer Prävalenzstudie von Miller et al., die zwischen Jänner und April 1997 in 19 kanadischen Krankenhäusern durchgeführt wurde, erfüllten 269 Patienten die Falldefinition einer nosokomialen CDAD. Von diesen Fällen verstarben 41 Patienten (15,2 %).

Pepin et al. untersuchten in einer krankenhausbasierten Fall-Kontroll-Studie zwischen 2003 und 2004 das absolute Sterberisiko der *C. difficile* assoziierten Erkrankung, die durch den epidemischen Stamm Ribotyp 027 verursacht wurde. Bis zum Tag 30 waren 23 % der Patienten, die an CDAD erkrankten, im Vergleich zu 7 % in der Kontrollgruppe, gestorben ($p < 0,001$). Zwölf Monate nach Diagnosestellung war die Sterblichkeit bei den CDAD-Fallpatienten 37,3 % (60 / 161) gegenüber 20,6 % (135 / 656) bei den Kontrollpatienten ($p < 0,001$). Die stratifizierte Analyse nach Alter ergab eine 30-Tage-Übersterblichkeit bei Personen in der Altersgruppe 65–74 Jahren von 14,3 % (95 % CI 5–26,9 %) und von 19,7 % (95 % CI: 9,8–31,2) in der Altersgruppe ≥ 75 Jahren. In den drei Komorbiditäts-Kategorien betrug die 30-Tage-Übersterblichkeit 17,9 %, 15,2 % und 18,8 % und die 1-Jahr-Übersterblichkeit 13,3 %, 21,2 % und 16,5 %. Diese Fall-Kontroll-Studie liefert eine verlässliche Einschätzung der Übersterblichkeit der CDAD bei Patienten ≥ 65 Jahre mit Komorbidität unabhängig von der individuellen Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen letalem Ausgang bei einem Patienten und dessen Erkrankung an *C. difficile*-Infektion.

Die Ergebnisse veranschaulichen die dramatische Veränderung in der Virulenz von *C. difficile* – einem Erreger, von dem man noch bis vor kurzen angenommen hatte, dass dieser keinen erheblichen Anteil an der Gesamtsterblichkeit hat.

Referenzen

- o Aboudola S, Kotloff KL, Kyne L, Warny M, Kelly EC, Sougioultzis S, Giannasca PJ, Monath TP, Kelly CP (2003). Clostridium difficile vaccine and serum immunoglobulin G antibody response to toxin A. Infect Immun 71:1608–1610.
- o Al-Tureihi FI, Hassoun A, Wolf-Klein G, Isenberg H (2005). Albumin, length of stay, and proton pump inhibitors: key factors in Clostridium difficile-associated disease in nursing home patients. J Am Med Dir Assoc; 6(2):105-108.
- o Anonymous (2005a). Direction risques biologiques, environnementaux et occupationnels et Laboratoire de santé publique du Québec. Surveillance des diarrhées associées à Clostridium difficile au Québec: Bilan du 22 août au 31 mars 2005. Sainte-Foy (QC): Institut national de santé publique du Québec;. Available: www.inspq.qc.ca/pdf/publications/389-SurveillanceCDifficile_Bilan22aout04-31mars05.pdf (accessed 2005 Sept 20).
- o Anonymous (2005b). Outbreak of Clostridium difficile in a hospital in south east England. CDR weekly; 15(24).
- o Bartlett JG (1990). Clostridium difficile: clinical considerations. Rev Infect Dis 12 (Suppl 2):234–251.
- o Bartlett JG (2002). Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 31:334–339.
- o Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN (1998). Acquisition of Clostridium difficile and Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. Ann Intern Med. 129(12):1012–9.
- o Dial S, Delaney JA, Schneider V, Suissa S (2006). Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. CMAJ. 26;175(7):745–8.
- o Dudley MN, McLaughlin JC, Carrington G, Frick J, Nightingale CH, Quintiliani R (1986). Oral bacitracin vs vancomycin therapy for Clostridium difficile-induced diarrhea. A randomized double-blind trial. Arch Intern Med 146:1101–1104.
- o Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J Jr (1995). Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. Infect Control Hosp Epidemiol 16:459–477.
- o Gifford AH, Kirkland KB (2006). Risk factors for Clostridium difficile-associated diarrhea on an adult hematology-oncology ward. Eur J Clin Microbiol Infect Dis; 25(12):751–755.
- o Hurley BW, Nguyen CC (2002). The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated Diarrhœa. Arch Intern Med 162:2177–2184.
- o Kavan P, Sochor M, Nyc O, Lochmann O, Koutecky J, Skala PJ, McClain LK (1998). Pseudomembraneous clostridium after autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant;21(5):521–523.

- o Kelly CP, LaMont JT (1998). Clostridium difficile infection. Ann Rev Med 49:375–390.
- o Kerst JM, van der Lelie J, Kuijper EJ (2001). Diarrhea due to Clostridium difficile toxin in hemato-oncological patients. [Article in Dutch]. Ned Tijdschr Geneesk; 16;145(24):1137–1140.
- o Komatsu M, Kato H, Aihara M, Shimakawa K, Iwasaki M, Nagasaka Y, Fukuda S, Matsuo S, Arakawa Y, Watanabe M, Iwatani Y (2003). High frequency of antibiotic-associated diarrhea due to toxin A-negative, toxin B-positive Clostridium difficile in a hospital in Japan and risk factors for infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis; 22(9):525–529.
- o Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP (2002). Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial Clostridium difficile diarrhea. Infect Control Hosp Epidemiol. (11):653–9.
- o Johal SS, Lambert CP, Hammond J, James PD, Borriello SP, Mahida YR (2004). Colonic IgA producing cells and macrophages are reduced in recurrent and non-recurrent Clostridium difficile associated diarrhoea. J Clin Pathol; 57(9):973–979.
- o Johnson S, Gerding DN (1998). Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis. 1998; 26(5):1027–1034.
- o Li Z, Ibrahim N, Wathen J K, Wang M, Menchu RP, Valero V, Theriault R, Buzdar AU, Hortobagyi GN (2004). Colitis in Patients with Breast Carcinoma Treated with Taxane-Based Chemotherapy. Cancer 101/7; 1508–1513.
- o McFarland LV (1998). Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. Dig Dis 16:292–307.
- o Moshkowitz M, Ben-Baruch E, Kline Z, Shimoni Z, Niven M, Konikoff F (2007). Risk factors for severity and relapse of pseudomembranous colitis in an elderly population. Colorectal Dis.9(2):173–7.
- o Mulligan ME, Miller SD, McFarland LV, Fung HC, Kwok RY (1993). Elevated levels of serum immunoglobulins in asymptomatic carriers of Clostridium difficile. Clin Infect Dis; Suppl 4:S239–S2244.
- o Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB (2001). Clostridium difficile-associated diarrhea. Arch Intern Med 161: 525–533.
- o Nomura K, Fukumoto K, Shimizu D, Okuda T, Yoshida N, Kamitsuji Y, Matsumoto Y, Konishi H, Ueda Y, Horiike S, Okanoue T, Taniwaki M (2005). Pseudomembranous colitis presenting as acute colonic obstruction without diarrhea in a patient with gastric Burkitt lymphoma. World J Gastroenterol; 11(17):2681–2683.
- o Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT Jr, Gerding DN (1995). CDAD rates-authors reply. Infect Control Hosp Epidemiol 16:63–65.

- o Palmore TN, Sohn S, Malak SF, Eagan J, Sepkowitz KA (2005). Risk factors for acquisition of *Clostridium difficile*-associated diarrhea among outpatients at a cancer hospital. *Infect Control Hospital Epidemiology* 26:680–684.
- o Pepin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I (2006). Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 42:765–767.
- o Poutanen SM, Simor AE (2004). *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *CMAJ* 171:51–58.
- o Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ, Lee JT Jr (1983). Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhea and colitis. *Lancet* 2:1043–1046.
- o Van de Wetering MD, Kuijpers TW, Taminiau JA, ten Kate FJ, Caron HN (2003). Pseudomembranous and neutropenic enterocolitis in pediatric oncology patients. *Support Care Cancer*; 11(9):581–586.
- o Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM, Graninger W (1996). Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 22:813–818.
- o Wilcox MH, Spencer RC (1992). *Clostridium difficile* infection: responses, relapses and re-infections. *J Hosp Infect* 22:85–92.
- o Young GP, Ward PB, Bayley N, Gordon D, Higgins G, Trapani JA, McDonald MI, Labrooy J, Hecker R (1985). Antibiotic-associated colitis due to *Clostridium difficile*: double-blind comparison of vancomycin with bacitracin. *Gastroenterology* 89:1038–1045.

1.5 KLINISCHES SPEKTRUM

Die klinischen Manifestationen der Infektion mit toxinogenem *C. difficile* werden unter dem Begriff der *C. difficile*-assoziierten Krankheit zusammengefasst (CDAD). Nicht-toxinogene *C. difficile*-Stämme verursachen keine klinische Manifestation.

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

Folgende Faktoren gelten als für den Schweregrad des Krankheitsverlaufs determinierend:

Empfänglichkeit bzw. Immunität des Exponierten gegenüber *C. difficile*, Virulenz des *C. difficile*-Stammes (z.B.: hochvirulenter *C. difficile*-Stamm Ribotyp 027) und Größe des Inokulums [Wanahita 2002, Bartlett 2000, Buluscu 2000].

Die Inkubationszeit – die Zeitdauer zwischen *C. difficile*-Exposition und klinischer Manifestation – 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 und 8 Wochen oder länger liegen [Anand 1994, Kelly 1994].

Die typischen klinischen Symptome sind wässriger Durchfall mit Schmerzen im Mittel- und Unterbauch. Der Stuhl bei Patienten mit CDAD hat gewöhnlich einen charakteristisch fauligen Geruch. Weitere Symptome sind Fieber, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Unwohlsein, selten jedoch Erbrechen. Leukozytose und okkultes Blut im Stuhl treten häufig auf, größere Blutbeimengungen im Stuhl sind jedoch selten.

Es kann zu Elektrolytentgleisungen, Hypoalbuminämie und paralytischem Ileus kommen. Es kann eine diffuse oder fleckige Kolitis mit oder ohne Pseudomembranen auftreten. Im Falle einer Pankolitis kann sich ein toxisches Megakolon entwickeln, das sich durch eine akute Dilatation von Teilen oder des gesamten Kolons auf einen Durchmesser von größer als 6 cm und systemische Toxizität auszeichnet. Folgen eines toxischen Megakolons können Perforation des Darms oder toxisches Schocksyndrom mit Multi-Organversagen sein, welches mit hoher Letalität assoziiert ist [Kelly 1994, Dobsin 2003, Wilcox 2003, Wanahita 2002, Jabbar 2003, Wolf 2005, Cote 2006].

Abbildung 5: Pseudomembranöse Kolitis

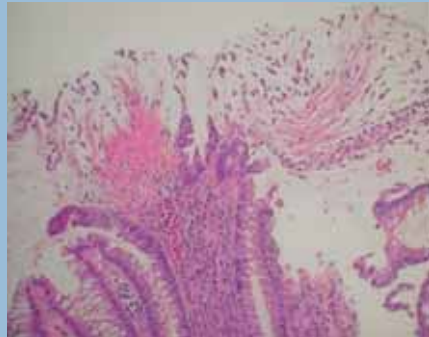
Kolonoskopische Darstellung einer pseudomembranösen Kolitis.

Quelle: ao.Univ.Prof.Dr. Christoph Högenauer, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Graz.

Mikroskopische histopathologische Darstellung eines pseudomembranösen Plaques

(Hämatoxylin-Eosin Färbung).

Quelle: Univ.Doiz.Dr. Cord Langner, Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz.



CDAD Manifestation im Caecum oder Kolon ascendens

Obwohl sich die Kolitis prinzipiell im gesamten Kolon entwickeln kann, manifestiert sich der Entzündungsprozess am häufigsten im Kolon und Rektum, welches auch gewöhnlich mit schweren Erkrankungsverläufen assoziiert ist. Hingegen entwickeln Patienten mit Manifestation der Entzündung im Caecum oder im Kolon ascendens keine oder nur eine milde Diarrhö. Dieses klinische Bild zeichnet sich durch Fieber, rechtseitige Mittel- und Unterbauchschmerzen, eine deutliche Leukozytose und eine herabgesetzte Darmmotilität aus. Diese klinische Ausprägung einer Infektion mit *C. difficile* ist nicht selten und wird aufgrund der fehlenden Diarrhö häufig fehl oder verspätet diagnostiziert und dadurch verspätet behandelt [Elinav 2004, Zahariadis 2002].

Fehlen der Antitoxin-Immunität und CDAD-Rekurrenz Risiko

Bei Personen mit beeinträchtigter Kolonisationsresistenz der gastrointestinalen Schleimhautbarriere kann es nach oraler Aufnahme von *C. difficile* anstelle der Keimeliminierung zu einer Kolonisation des Dickdarms kommen. Personen, bei denen *C. difficile* als Kommensale im Darm lebt, werden als *C. difficile*-Träger bezeichnet. Besonders häufig tritt die *C. difficile*-Darmkolonisation bei hospitalisierten Patienten auf (10–30 %).

Bei *C. difficile*-Trägern wurden Antikörper gegen *C. difficile* Toxin A (Anti-Toxin A Immunglobulin G) nachgewiesen [Kelly 1994, Mylokakis 2001, Hurley 2002]. Diese Antitoxin-Antikörper dürften die Progression der Kolonisation zur endogenen Infektion mit Manifestation der CDAD verhindern: Das Fehlen dieser Antitoxin-Immunantwort wird als einer der möglichen ursächlichen Faktoren für CDAD-Rekurrenz diskutiert. In einer Arbeit von Aboudola et al. wurde ein Titer von Antitoxin-Antikörper in einer Höhe von 3 IU/ml bei *C. difficile*-Trägern festgestellt, bei Personen nach CDAD-Primärepisode ein Titer von 6 IU/ml und bei Personen mit CDAD-Rekurrenz ein Titer von 0,7 IU/ml [Aboudola 2003].

Referenzen

- o Aboudola S, Kotloff KL, Kyne L, Warny M, Kelly EC, Sougioultzis S, Giannasca PJ, Monath TP, Kelly CP (2003). Clostridium difficile vaccine and serum immunoglobulin G antibody response to toxin A. Infect Immun 71:1608–1610.
- o Anand A, Bashey B, Mir T, Glatt AE (1994). Epidemiology, clinical manifestations, and outcome of Clostridium difficile-associated diarrhea. Am J Gastroenterol 89:519–523.
- o Bartlett JG (2000). Leukocytosis and Clostridium difficile-associated diarrhea. Am J Gastroenterol 95:3023–3024.
- o Bulusu M, Narayan S, Shetler K, Triadafilopoulos G (2000). Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of Clostridium difficile infection in hospitalized patients with diarrhea. Am J Gastroenterol 95:3137–3141.
- o Cote GA, Buchman AL (2006). Antibiotic-associated diarrhoea. Expert Opin Drug Saf 5:361–372.
- o Dobson G, Hickey C, Trinder J (2003). Clostridium difficile colitis causing toxic megacolon, severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. Intensive Care Med (6):1030.
- o Elinav E, Planer D, Gatt ME (2004). Prolonged ileus as a sole manifestation of pseudomembranous enterocolitis. Int J Colorectal Dis 19:273–276.

- o Hurley BW, Nguyen CC (2002). The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhoea. *Arch Intern Med* 162:2177–2184.
- o Jabbar A, Wright RA (2003). Gastroenteritis and antibiotic-associated diarrhea. *Prim Care* 30:63–80.
- o Johnson, St; Sara A. Kent, MD; Kevin J. O’Leary, MD; Michelle M. Merrigan, MS; Susan P. Sambol, BS; Lance R. Peterson, MD; and Dale N. Gerding, MD (2001). Fatal Pseudomembranous Colitis Associated with a Variant *Clostridium difficile* Strain Not Detected by Toxin A Immunoassay. *Ann Intern Med* 135:434–438.
- o Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT (1994). *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 330:257–62.
- o Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB (2001). *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Arch Intern Med* 161:525–533.
- o Wanahita A, Goldsmith EA, Musher DM (2002). Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 34:346–53.
- o Wilcox MH, Fawley WN, Wigglesworth N, Parnell P, Verity P, Freeman J (2003). Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Hospital Infect* 54:109–114.
- o Wolf PL, Kasyan A (2005). Images in clinical medicine. Pseudomembranous colitis associated with *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 353:2491.
- o Zahariadis G, Connon JJ, Fong IW (2002). Fulminant *Clostridium difficile* colitis without diarrhea: lack of emphasis in diagnostic guidelines. *Am J Gastroenterol* 97:2929–2930.

1.6 MIKROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIK

1.6.1. Routinediagnostik

Der labordiagnostische Nachweis einer CDAD erfolgt durch *C. difficile*-Anzucht mittels Stuhlkultur oder durch den direkten Nachweis von Clostridientoxinen im Stuhl.

C. difficile kann mittels Selektivnährmedien und anaerober Inkubation aus dem Patientenstuhl angezüchtet werden. Die kulturelle Isolierung der Erreger gelingt auf supplementierten Blutagarplatten (z.B. Cycloserin-Cefoxitin-Fructose-Agar). Die isolierten Keime müssen mittels Zellkulturen oder mit immunologischen Methoden auf ihre Befähigung zur Bildung von Toxinen geprüft werden. Der Nachweis von toxinbildendem *C. difficile* durch Anzucht ist hinweisend aber nicht beweisend für eine CDAD.

Ein Latexagglutinationstest zum Nachweis von *Common Antigen* (Glutamat Dehydrogenase, GDH) steht als Schnelltest sowie zur Bestätigung von Kulturisolaten zu Verfügung. Das *Common Antigen* findet sich sowohl bei toxinogenen als auch bei nicht toxinbildenden *C. difficile*-Stämmen.

Der einfachste und schnellste Zugang zur mikrobiologischen Diagnose von CDAD ist der direkte Nachweis von Clostridientoxinen im Stuhl des Patienten. Die Toxine TcdA und TcdB gelten als mögliche Pathogenitätsfaktoren der CDAD. Zum Ausschluss einer *C. difficile* Infektion muss somit eine Untersuchung auf Enterotoxin A (TcdA) und Zytotoxin B (TcdB) erfolgen. Positive Toxinnachweise können trotz Besserung der Symptome über 1–2 Wochen erhalten bleiben. Der Nachweis von Toxin im Patientenstuhl ist hinweisend aber nicht beweisend für eine CDAD.

Der Toxinnachweis wurde in der Vergangenheit durch Untersuchung von steril-filtrierten Stuhlüberständen im Zytotoxizitätstest mittels Zellkulturen geführt. Im Zellkultur-Assay wird eine bakterienfrei filtrierte Stuhlprobe auf Zellkulturen von embryonalen Lungenfibroblasten, „Chinese Hamster Ovary“-Zellen, Verozellen oder menschlichen Vorhautzellen aufgebracht und inkubiert, wobei sich im positiven Fall charakteristische Rundzellen ausbilden. Dieser zytotoxische Effekt lässt sich durch kommerziell erhältliches Antitoxin neutralisieren: *Clostridium difficile*-Antitoxin und kreuzreagierendes *Clostridium sordelli*-Antitoxin. Der Zytotoxizitätstest mittels Zellkultur weist in erster Linie das Zytotoxin B nach; das Toxin B gilt als 100fach potenter im Zellkulturassay als Toxin A und ist daher in der Regel der Auslöser des positiven Testergebnisses. Wegen der fehlenden Korrelation des Antitoxintiters mit der Klinik werden die Ergebnisse nur als „positiv“ oder „negativ“ mitgeteilt. Der Nachweis von Toxin B mittels Zytotoxizitätstest der Zellkultur gilt heute zwar allgemein als Goldstandard der mikrobiologischen Diagnostik, Fragen wie die der optimalen Stuhlverdünnung (1:50, 1:20, 1:10) oder die der erforderlichen Zytotoxizität bzw. des Ausmaßes der Zellabrundung (z. B.: Stellt eine Zellabrundung bei bloß

25 % der Zellen noch ein positives Resultat dar?) sind aber nicht standardisiert beantwortet. Aufgrund der hohen zeitlichen Belastung sowie der hohen Kosten ist dieser Test im Routinelabor meist nicht verfügbar.

Zum Nachweis der Toxine durch Immunassays wurde die Isolierung von monoklonalen Antikörpern (MAb) angestrebt. Der erste gewonnene MAb erlaubte lediglich den Toxin-A-Nachweis. Der alleinige Nachweis des Enterotoxins erfasst jedoch nur einen Teil der Krankheitsfälle. Im Jahr 1990 konnten erstmals auch MAbs gegen Toxin B gewonnen werden. Immunoenzymatische Tests zum Nachweis von Toxin A oder B haben eine Sensitivität von zwischen 86 und 96 %. Der positive Toxinnachweis – bestimmt mit einem dieser Immunoassays – bei einem symptomatischen Patienten ist diagnostisch genügend. Diese Tests sind als ELISA oder als immunchromatographische Schnelltests heute in den meisten Laboratorien routinemäßig verfügbar.

Die Polymerase-Kettenreaktion wird in vereinzelt Labors bereits erfolgreich für den Toxingen-Nachweis angewendet.

Tabelle 3: Routinediagnostische Tests und Zeitaufwand

Diagnostische Tests	Zeitaufwand Probeneinlagen – Untersuchungsergebnis
Stuhlkultur	≥ 48 h
Latexagglutinationstest	15 min
Zytotoxizitätstest mittels Zellkultur	24–48 h
Immunoenzymatischer Test, Toxin A	30–60 min
Immunoenzymatischer Test, Toxin A und Toxin B	30–60 min
Real-Time Polymerase-Kettenreaktion	60 min

1.6.2. C. difficile-Genotypisierung

Für die Ausbruchsabklärung ist es notwendig, einen Zusammenhang zwischen Isolaten verschiedener Patienten zu erkennen. Phänotypische Methoden wie Sero-
typisierung oder Resistenztestung sind für diese Fragestellungen zumeist nicht
genug diskriminativ. Ausreichend Antwort geben vor allem genotypische Methoden,
wie z.B. die Pulsfeld-Gel-Elektrophorese, die Multilocus-Sequenz-Analyse oder PCR-
Ribotypisierung.

Bei der **PCR-Ribotypisierung** von *Clostridium difficile* wird eine Besonderheit des
Bakterien-Genoms benutzt. Im Gegensatz zu z.B. *Mycobacterium tuberculosis*
besitzt *Clostridium difficile* mehrere Kopien des rRNA-Operons, das die ribosomale

RNS kodiert. Zwischen den einzelnen Genen des Operons liegen verschieden lange Sequenzen, ISR („intergenic space regions“) genannt, die auch zwischen den Kopien des Operons im Chromosom unterschiedliche Längen aufweisen.

Durch die Polymerasekettenreaktion werden die unterschiedlichen ISR-Regionen vermehrt und dann elektrophoretisch aufgetrennt, dabei entsteht ein für jeden Stamm typisches Muster. Diese Bandenmuster haben für die Ausbruchsabklärung genügende Diskriminationsfähigkeit.

Die derzeit häufigsten *C. difficile*-Ribotypen sind 001, 014, 017 und 027. Diese sollten von jedem *C. difficile*-Referenzlabor erkannt werden. Da bis dato eine allgemein zugängliche internationale Stammsammlung noch nicht verfügbar ist, müssen neue Ribotypen zunächst mit einer eigenen Nomenklatur versehen werden; So wie es im Österreichischen AGES-Referenzlabor für *C. difficile* gehandhabt wird, z.B.: AI 5. AI steht für *Austrian Isolate* und wird ergänzt mit einer fortlaufenden Nummer.

Die **Toxinotypisierung** ist für eine weitere Stammcharakterisierung nützlich: Nachweis von Restriktionsschnittstellen innerhalb der Toxin-Gene *tcdA* und *tcdB*. Da die meisten Toxintypen – der häufigste ist Toxintyp 0 – durch die Ribotypisierung noch weiter aufgetrennt werden können, ist diese Methode nicht zur molekularepidemiologischen Ausbruchsabklärung geeignet. Aufgrund der seit vielen Jahren international durchgeführten Toxinotypisierungen sind aber Rückschlüsse auf phylogenetische Entwicklungen möglich.

Die **Pulsfeld-Gel-Elektrophorese** und die Restriktionsfragmentanalyse werden vor allem in den USA durchgeführt und sind in Europa als Typisierungsmethode für *Clostridium difficile* nicht mehr von großer Bedeutung.

Die **Multiple-Locus-Variable-Number-Tandem-Repeat-Analyse** (MLVA) gilt für *C. difficile* als Typisierungsmethode der Zukunft. MLVA zeigt höchste Diskriminationsfähigkeit und ermöglicht einfachsten Datenaustausch zwischen verschiedenen Laboren. Das Prinzip beruht auf dem Vorhandensein von DNA-Abschnitten – so genannten Repeat-Regionen – in der sich die DNS-Sequenz in kurzen Abständen wiederholt. Bei der MLVA wird die Anzahl der Sequenzwiederholungen mehrerer unterschiedlicher Repeat-Regionen bestimmt. Bei Vorhandensein von gleicher oder fast gleicher Anzahl der Wiederholungen jeder Repeat-Region kann auf eine enge Verwandtschaft geschlossen werden. Die Frage der Überdiskriminierung ist bei dieser Methode noch nicht vollständig geklärt, deshalb sollte MLVA immer in Kombination mit Ribotyping verwendet werden.

Referenzen

- o Alfa MJ, Kabani A, Lyster D, Moncrief S, Neville LM, al Barrak A, Harding GK, Dyck B, Olekson K, Embil JM (2000). Characterization of a toxin A-negative, toxin B-positive strain of *Clostridium difficile* responsible for a nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 38: 2706–2714.
- o Delmee M (2001). Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *Clin Microbiol Infect* 7:411–416.
- o Indra A, Schmid D, Huhulescu S, Hell M, Gattringer R, Hasenberger P, Fiedler A, Wewalka G, and Allerberger F (2007). Characterization of clinical *Clostridium difficile* isolates by PCR ribotyping and detection of toxin genes – Austria, 2006/2007. *J Clinical Microbiology and Infectious Disease*, in press
- o Johnson S, Gerding DN (1999a). *Clostridium difficile*. Mayhall CG, ed. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 2nd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 467–476.
- o Kuijper EJ, de Weerd J, Kato H, Kato N, van Dam AP, van der Vorm ER, Weel J, van Rheeën C, Dankert J (2001). Nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated Diarrhœa due to a clindamycin-resistant enterotoxin A-negative strain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20:528–534.
- o Lyster DM, Phelps CJ, Toth J, Wilkins TD (1986). Characterization of toxins A and B of *Clostridium difficile* with monoclonal antibodies. *Infect Immun* 54:70–76.
- o National *Clostridium difficile* Standards Group (2004). Report to the Department of Health. *J of Hosp Infect* 56:1–38.
- o van den Berg RJ, Kuijper EJ, van Coppenraet LE, Claas EC (2006). Rapid diagnosis of toxinogenic *Clostridium difficile* in faecal samples with internally controlled real-time PCR. *Clin Microbiol Infect* 12:184–186.
- o van den Berg RJ, Ameen HA, Furusawa T, Claas EC, van der Vorm ER, Kuijper EJ (2005). Coexistence of multiple PCR-ribotype strains of *Clostridium difficile* in faecal samples limits epidemiological studies. *J Med Microbiol* 54(Pt 2): 173–179.

2. THERAPIE FÜR CDAD

Autoren: Krause, Zollner-Schwetz, Högenauer

2.1. Indikation für die Therapie

Die Indikation für eine antimikrobielle Therapie ergibt sich bei folgenden Konstellationen [Bartlett 2002]:

1. bei klinischer Symptomatik (Diarrhö, Kolitis, toxisches Megakolon) und Nachweis von toxinogenem *C. difficile* oder *C. difficile*-Toxin(en) im Stuhl.
2. bei schwerer klinischer Symptomatik (wie schwere Diarrhö, fulminante Kolitis, toxisches Megakolon) und klinischem Verdacht auf CDAD bei noch ausstehenden Resultaten der mikrobiologischen Untersuchung.

Schweregrad einer CDAD

Für die Unterscheidung zwischen klinisch milder und klinisch schwerer CDAD wurde kürzlich ein Schweregradindex publiziert, wobei für Alter > 60 Jahre, Körpertemperatur > 38,3 °C, Serum-Albuminspiegel < 2,5 mg/dl, und Leukozytose > 15.000/mm³ jeweils 1 Schweregradpunkt vergeben wird. Für den endoskopischen Nachweis von pseudomembranöser Kolitis oder Aufenthalt sowie Behandlung auf der Intensivstation werden jeweils 2 Punkte vergeben. Bei Vorhandensein von ≥ 2 Schweregradpunkten wird CDAD als schwer eingestuft [Zar 2007, Surawics 2007, Lamontagne 2007, Dalla 2002, Pepin 2004]. Eine andere Einteilung des Schweregrades basiert ausschließlich auf der Leukozytenzahl, wobei eine Leukozytose > 20.000/mm³ eine schwere CDAD anzeigen soll [Sanford Guide 2007] (siehe auch Tabelle 5). Diese Einstufung als „klinisch schwer“ ist nicht der Bewertung „schwere CDAD“ im Rahmen der Surveillance gleichzusetzen (siehe Seite 74).

2.2. Therapie der milden CDAD

Das auslösende Antibiotikum sollte, wenn dies klinisch vertretbar ist, abgesetzt werden. Die medikamentöse Therapie der milden CDAD ist in Tabelle 4 beschrieben [Bartlett 2002, Sanford Guide 2007]. In der Literatur finden sich Empfehlungen für höhere Vancomycin-Dosen bis 4 x 500 mg p.o., um dem Auftreten von Vancomycin resistenten Enterokokken vorzubeugen [Bartlett 2006]. Weitere alternative und neue antimikrobielle Substanzen finden sich unter Punkt 1.7.5.

Tabelle 4: Therapie der milden CDAD

	Dosierung	Therapiedauer	Bemerkung
Metronidazol	3 x 500 mg/d p.o.	10–14 Tage	Primärtherapie
Vancomycin oder Teicoplanin	4 x 125–500 mg/d p.o. 2 x 400 mg/d p.o.	10–14 Tage 10–14 Tage	Sekundärtherapie; jedoch Primärtherapie bei Schwanger- schaft, in der Stillzeit, oder bei Metronidazol-Intoleranz

2.3. Therapie der schweren CDAD und Therapie der Komplikationen

Durch das Auftreten des hochvirulenten Stammes NAP1/Ribotyp 027 haben schwere und fulminante Verläufe einer pseudomembranösen Kolitis an Häufigkeit zugenommen. Diese sind mit einer beträchtlichen Letalität assoziiert. Die Zeichen einer schweren CDAD sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Zur Therapie schwerer Formen gibt es keine groß angelegten prospektiven randomisierten Studien. Die Therapie dieser Patienten ist polypragmatisch und beruht zumeist auf retrospektiven oder unkontrollierten Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen.

o Medikamentöse Therapie

Bei schwerer oder fulminanter *C. difficile*-Kolitis (Tabelle 5) wird die Therapie mit Vancomycin gegenüber Metronidazol bevorzugt. In einer aktuellen kontrollierten Studie zeigte Vancomycin ein signifikant besseres Ansprechen bei Patienten mit schwerer *C. difficile*-Kolitis verglichen mit Metronidazol [Zar 2007]. Bei Patienten mit CDAD durch den hochvirulenten Stamm Ribotyp 027 wurde ebenso ein schlechteres Ansprechen von Metronidazol im Vergleich zu Vancomycin beobachtet. Therapieversager auf Metronidazol profitierten von einer Umstellung auf Vancomycin [Surawicz 2007]. Für die Kombination von Metronidazol mit Vancomycin bei schweren Verläufen fehlen klinische Daten. Neben der oralen Verabreichung kann Metronidazol intravenös gegeben werden, dies ist eine Option bei Patienten, die eine orale Therapie inkl. Vancomycin z.B. aufgrund eines paralytischen Ileus nicht einnehmen können [Friedenberg 2001].

o Chirurgische Therapie

Bei fulminanter CDAD ist die Operation mit totaler oder subtotaler Kolektomie trotz hoher Letalität in manchen Fällen die Therapie der Wahl. Zumeist wird die Indikation für die Kolektomie bei toxischem Megakolon, Lufteinschlüssen in der Kolonwand, septischem Schock, mangelndem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie nach > 48 h, beginnendem Organversagen oder bei Perforationen gestellt. Die Letalität bei totaler/subtotaler Kolektomie beträgt 10 bis 80 % [Surawicz 2007, Lamontagne 2007, Dallal 2002], bei Hemikolektomie in einer Untersuchung sogar 100 % [Surawicz 2007]. Bei Patienten mit Kolonperforation ist die Letalität am höchsten.

Ältere Untersuchungen zeigten eine höhere Letalität bei operierten Patienten mit toxischem Megacolon im Vergleich zu konservativ behandelten Patienten [Sheth 1998]. In einer aktuellen retrospektiven Analyse konnte in folgenden Subgruppen jedoch ein deutlicher Überlebensvorteil durch eine Operation (totale oder subtotale Kolektomie) nachgewiesen werden: Alter > 65 Jahre; maximale Leukozytenzahl > 20.000 G/l; maximaler Serumlaktat Spiegel > 2,2 und < 5 mmol/l [Lamontagne 2007]. Bei Patienten mit einer maximalen Leukozytenzahl > 50.000 G/l oder einem maximalen Serumlaktat > 5 mmol/l war die Letalität sowohl bei medikamentös als auch bei operativ behandelten Patienten 95 %. Patienten mit fulminanter CDAD sollten daher vor einer Spontanperforation des Kolons und vor Auftreten extrem hoher Laktat- und Leukozytenwerte operiert werden. Die Entscheidung zur Operation muss individuell unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen des Patienten gestellt werden. Die Operationstechnik der Wahl ist eine totale/subtotale Kolektomie mit Ileostoma, eine Hemikolektomie wird nicht empfohlen.

o Vancomycin-Einlauf und Dekompressionssonde

Bei fulminanter CDAD ist das gleichzeitige Auftreten eines paralytischen Ileus häufig. Dadurch können oral eingenommenen Antibiotika nicht oder nur unzureichend ins Kolon gelangen und keine ausreichenden Wirkstoffspiegel erreicht werden. Vancomycin i.v. gelangt nicht ins Kolon und Metronidazol i.v. wird nur zu 15 % ins Kolon ausgeschieden. Daher wird von manchen Autoren in dieser Situation die Gabe von Vancomycin Einläufen empfohlen (500–1.000 mg Vancomycin in 1.000 ml 0,9 % NaCl alle 6 h). In einer Fallstudie war diese Therapie für 8 von 9 Patienten erfolgreich [Apisarnthanarak 2002]. Bei rektaler Applikation ist jedoch nur im linken Kolon eine Wirksamkeit zu erwarten. Bei Patienten mit Pankolitis oder dominant rechtsseitiger Kolitis kann Vancomycin über eine koloskopisch gelegte Dekompressionssonde ins rechte Kolon appliziert werden, die Datenlage dafür ist jedoch schlecht [Shetler 2001].

o Allgemeinmaßnahmen bei toxischem Megakolon

Empfohlen werden engmaschige klinische, laborchemische und radiologische Kontrollen bei toxischem Megakolon, weiters Vermeidung von motilitätshemmenden Medikamenten, Ausgleich von Elektrolytstörungen (insbesondere Hypokaliämie), Dehydratation und Anämie, welche die Dysmotilität verschlechtern können. Patienten sollten nüchtern belassen werden und der Gastrointestinaltrakt ruhig gestellt und dekomprimiert werden (Nasogastralsonde, ev. Dekompressionssonde ins Kolon, s.o.) [Shet 1998].

o Immunglobulin Therapie

Siehe Punkt 2.6.

2.4. Therapie der rekurrenten CDAD

In circa 15–30 % aller Fälle mit CDAD kommt es zur Krankheitsrekurrenz nach erfolgter antibiotischer Therapie. Die Ursachen sind eine fehlende Wirksamkeit von Antibiotika gegen Sporen von *C. difficile*, eine fehlende Antikörperbildung gegen Toxin A und eine persistierende Störung der intestinalen Standortflora. In der Hälfte der Patienten wird ein anderer *C. difficile*-Stamm als bei der Erstinfektion gefunden [Maroo 2006, Surawicz 2004]. Ein spezielles therapeutisches Problem stellen Patienten mit mehrfachen Rekurrenzen dar. Die folgenden therapeutischen Möglichkeiten sind zumeist nur durch kleine, nicht kontrollierte Studien belegt.

Im Rahmen der ersten Rekurrenz wird ein nochmaliger Zyklus einer antibiotischen Therapie wie bei der Erstinfektion empfohlen (siehe oben). Die folgenden Therapieoptionen (Tabelle 6) stehen ab dem zweiten Wiederauftreten zur Auswahl.

o Vancomycin “pulse and taper“

Das Therapieprinzip beruht auf der kurzfristigen hochdosierten Gabe (*pulse*) und der anschließenden, schrittweisen Reduktion von Vancomycin über Wochen (*taper*). Vancomycin war bei dieser Therapie Metronidazol in der Elimination von *C. difficile* überlegen [Maroo 2006, Surawicz 2004, McFarland 2002]. Metronidazol sollte wegen der Gefahr einer irreversiblen Neuropathie nicht über einen längeren Zeitraum verabreicht werden. Die gleichzeitige Gabe von Probiotika wie *Saccharomyces boulardii* scheint den Therapieerfolg zu verbessern [Surawicz 2004].

- o **Probiotika**

Das Prinzip der Probiotika ist die Verhinderung der Kolonisation durch *C. difficile* im Darm ohne die Wiederherstellung der normalen Darmflora zu beeinträchtigen. Am besten ist bisher die nicht pathogenen Hefe *Saccharomyces boulardii* untersucht. Die Effektivität von *Saccharomyces boulardii* zur Verhinderung von CDAD-Rezidenen ist bisher nur in Kombination mit hoch dosiertem Vancomycin belegt [Maroo 2006, Surawicz 2004]. Zu *Lactobacillus GG* und nicht Toxin produzierenden Stämmen von *C. difficile* existieren derzeit nur sehr limitierte und kontrover-sielle Daten.

- o **Alternative und neue antimikrobielle Substanzen für CDAD**

Siehe Punkt 2.5.

- o **Toxinbinder**

Siehe Punkt 2.6.

- o **Stuhleinläufe**

Siehe Punkt 2.6.

- o **Immunglobulin Therapie**

Siehe Punkt 2.6.

2.5. Alternative und neue antimikrobielle Substanzen für CDAD

Die im Folgenden beschriebenen Substanzen haben aus verschiedenen Gründen (fehlende Zulassung für CDAD, hohe Therapiekosten, mögliche Resistenzentwicklung, laufende Phase III-Studien, mangelnde klinische Erfahrungen) derzeit nur einen Stellenwert als alternative Therapien.

Teicoplanin zeigte sich in einer rezenten Metaanalyse Vancomycin in allen relevanten Aspekten der Behandlung von CDAD (wie z.B. initiales Ansprechen auf die Therapie, mikrobiologische Heilung und Auftreten eines Rezidivs) etwas überlegen [Nelson 2007]. Die hohen Kosten der Substanz limitieren jedoch die routinemäßige Verwendung von Teicoplanin.

Rifaximin, ein semisynthetisches Derivat von Rifamycin, ist ein nicht resorbierbares Antibiotikum, das für die Behandlung von pseudomembranöser Kolitis zugelassen ist. Derzeit liegen nur wenige Studien mit Rifaximin bei CDAD vor, weshalb Rifaximin derzeit nicht Therapie erster Wahl ist. Es ist jedoch als Therapieoption bei häufig rekurrierenden CDADs und Versagen von Metronidazol und Vancomycin anzusehen [Johnson 2007].

Fusidinsäure ist *in vitro* sehr gut gegen *C. difficile* wirksam. Eine rezente Studie weist jedoch auf häufige Resistenzentwicklung von *C. difficile* unter Therapie mit Fusidinsäure hin und kommt zu dem Schluss, dass Fusidinsäure nicht für den generalisierten Einsatz bei CDAD geeignet ist [Odenholt 2007]. Nach Fusidinsäure treten häufiger Rezidive auf als nach Metronidazol, Vancomycin oder Teicoplanin [Wenisch 1996].

Nitazoxanid, eine schlecht resorbierbare Substanz, die zur Behandlung von intestinalen Parasiten eingesetzt werden kann, wurde in einer Studie mit Metronidazol verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass Nitazoxanid nicht schlechter wirksam war als Metronidazol [Musher 2006]. Die Substanz ist in Österreich derzeit nicht erhältlich.

Tolevamer ist ein löslicher, anionischer Polymer mit hohem Molekulargewicht, der *C. difficile*-Toxine bindet, aber keine antimikrobielle Wirkung besitzt. In einer Studie war Tolevamer gleich gut wirksam wie orales Vancomycin bei CDAD. Eine Phase III-Studie ist bereits geplant [Louie 2006].

Bacitracin ist ein schlecht resorbierbares Polypeptid Antibiotikum, das in zwei älteren Studien in Bezug auf die mikrobiologische Heilung von CDAD signifikant schlechter abschnitt als Vancomycin [Young 1985, Dudley 1986].

2.6. Nicht-antimikrobielle Therapien der CDAD

o Wiederherstellung der Darmflora mit Spenderstuhl

Bei Patienten mit häufig rekurrierender CDAD soll durch die Verabreichung von bei gesunden Menschen gewonnenem Spenderstuhl eine normale Stuhlflora und damit die Elimination von *C. difficile* erreicht werden. Es ist bisher die Verabreichung von frischem, mit Kochsalzlösung verflüssigtem Stuhl rektal mittels Einlauf, endoskopisch ins Kolon/terminale Ileum oder mittels Nasogastralsonde in den Magen beschrieben. Bei letzterer Untersuchung erhielten 18 Patienten nach dem 3. Rezidiv einer CDAD filtrierten Fremdstuhl über eine nasogatrale Sonde, wobei ein Patient an einer Peritonitis, ein anderer Patient an einer Pneumonie verstarb [Aas 2003]. Die Stuhlapplikation über die Nasogastralsonde ist daher abzulehnen. Die rektale oder endoskopische Stuhlapplikationen war bei den wenigen beschriebenen Patienten erfolgreich [Schwan 1984, Tvede 1989]. Diese sehr experimentelle Therapie sollte für „auswegslose Fälle“ vorbehalten bleiben [Surawicz 2004, Miller 2007].

o Immunglobuline

In den handelsüblichen gepoolten Gammaglobulinpräparaten ist üblicherweise IgG Antitoxin A vorhanden [McPherson 2006]. In kleinen Fallserien zeigte die Gabe von Immunglobulinen bei therapierefraktärer CDAD [Salcedo 1997] oder chronisch rezidivierender CDAD [Leung 1991, Wilcox 2004] einen positiven Effekt. Eine weitere retrospektive Untersuchung berichtete einen Therapieerfolg bei 9 von 12 Patienten mit schwerer therapierefraktärer oder rekurrierender CDAD mit einer einmaligen Gabe von Immunglobulinen [McPherson 2006]. Eine andere retrospektive Untersuchung zeigte keinen positiven Effekt [Juang 2007]. Die Therapie mit Immunglobulinen ist aufgrund der kleinen Fallzahlen keine Therapie erster Wahl, bei schweren oder mehrfach rekurrierenden CDADs jedoch als optionale, zusätzliche Therapie zur antimikrobiellen Therapie anzusehen [McPherson 2006].

o Toxinbinder

Cholestyramin bindet *Clostridium difficile* Toxine und soll somit die antimikrobielle Therapie einer CDAD unterstützen. Cholestyramin bindet jedoch auch z.B. Vancomycin im Darm und ist daher, auch aufgrund der schlechten Datenlage, keine Therapie erster Wahl, bei schweren rekurrierenden CDADs jedoch als optionale, zusätzliche Therapie zur antimikrobiellen Therapie anzusehen [Miller 2007]. Falls Toxinbinder eingesetzt werden, sollten diese aufgrund der möglichen Bindung von Vancomycin mindestens 2–3 h im Abstand zum Antibiotikum verabreicht werden [Maroo 2006]. Zu neueren, spezifischeren Toxinbindern existieren derzeit noch keine Daten für rekurrierenden CDAD.

o Probiotika

Siehe Punkt 1.7.4.

o Motilitätshemmer und Opiate

Motilitätshemmer und Opiate sollen aufgrund der Verschlechterung der Symptome und Gefahr des Auftretens eines toxischen Megakolons bei CDAD nicht eingesetzt werden [Barlett 2002].

Tabelle 5: Hinweise auf eine klinisch schwere CDAD

Parameter und Bedingungen	Werte
Leukozytose	> 20.000 G/l
Laktat	> 2,2 mmol/l
Alter	> 65 a
Toxisches Megakolon	✓
Paralytischer Ileus	✓
Fehlendes Ansprechen auf Therapie	✓
Begleittherapie	Immunsuppressiva (inkl. Steroide) oder Chemotherapie
Hypotension / Schock / SIRS	✓
Organversagen (z.B. akutes Nierenversagen)	✓
Notwendigkeit einer Vasopressor-Therapie	✓
Schwere Begleiterkrankungen	✓
CDAD-Entstehung	krankenhaus-assoziiert

Tabelle 6: Medikamentöse Therapieoptionen (derzeit in Österreich erhältlich) ab dem zweiten Rezidiv einer CDAD

	Dosierung	Therapiedauer	Bemerkung
Vancomycin „pulse + taper“	4 x 500 mg/d p.o. anschließend	für 10 Tage	Therapie eventuell mit <i>Saccharomyces boulardii</i> oder Cholestyramin kombinieren
	2 x 250 mg/d p.o. anschließend	für 5 Tage	
	2 x 250 mg/d p.o.	jeden zweiten Tag für 1 Woche anschl. jeden dritten Tag für 1 Woche anschl. 1x mit 4-tägigem Zeitabstand, dann 1x mit 5-tägigem Zeitabstand usw., bis ein 10-tägiger Zeitabstand erreicht wird; dann absetzen	
<i>Saccharomyces boulardii</i>	2 x 500 mg/d p.o.	28 Tage, z.B. Beginn in den letzten 2 Wochen der Vancomycin-taper-Therapie und anschließend für 2 Wochen fortführen	In Kombination mit Vancomycin-taper-Therapie
Cholestyramin	4 x 4 g/d p.o.		In Kombination mit Vancomycin-taper-Therapie, 2–3 h vor oder nach Antibiotikum verabreichen
Immunglobuline	150–400mg/kg/d i.v.	Einmalig, evtl. nach 3 Wochen wiederholen	
Rifaximin	2–3 x 400 mg/d p.o.	14 Tage	

Referenzen

- o Aas J, Gessert CE, Bakken JS (2003). Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis*; 36:580–585.
- o Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM (2002). Adjunctive Intracolonic Vancomycin for Severe *Clostridium difficile* Colitis: Case Series and Review of the Literature. *Clin Inf Dis*; 35:690–696.
- o Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea (2002). *N Engl J Med*; 346:334–339.
- o Bartlett JG (2006). Narrative review: The new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Int Med*; 145:758–764.
- o Bartlett JG. Pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. In Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds.): *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, ed 7. Philadelphia, PA, Saunders, 2002, p 1914–1931.
- o Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Linda LM, Farkas M, Lee KK, Simmons RL (2002). Fulminant *Clostridium difficile*: An Underappreciated and Increasing Cause of Death and Complications. *Ann Surg*; 235:363–372.
- o Dudley MN, McLaughlin JC, Carrington G, Frick J, Nightingale CH, Quintiliani R (1986). Oral bacitracin vs vancomycin therapy for *Clostridium difficile*-induced diarrhea. A randomized double-blind trial. *Arch Intern Med*; 146:1101–4.
- o Friedenberg F, Fernandez A, Kaul V, Niami P, Levine GM (2001). Intravenous metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum*; 44:1176–80.
- o Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN (2007). Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis*; 44:846–8.
- o Juang P, Skledar SJ, Zgheib NK, Paterson DL, Vergis EN, Shannon WD, Ansani NT, Branch RA (2007). Clinical outcomes of intravenous immune globulin in severe *clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Infect Control*; 35(2):131–7.
- o Lamontagne F, Labbe AC, Haec O, Lesur O, Lalancette M, Patino C, Leblanc M, Laverdiere M, and Pepin J (2007). Impact of Emergency Colectomy on Survival of Patients With Fulminant *Clostridium difficile* Colitis During an Epidemic Caused by a Hypervirulent Strain. *Ann Surg*; 245:267–272.
- o Leung DY, Kelly CP, Boguniewicz M, Pothoulakis C, LaMont JT, Flores A (1991). Treatment with intravenously administered gamma globulin of chronic relapsing colitis induced by *Clostridium difficile* toxin. *J Pediatr*; 118:633–7.

- o Louie TJ, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G, Weiss K, Simon S, John JF Jr, Garber G, Chasan-Taber S, Davidson DM; Tolevamer Study Investigator Group (2006). Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Clin Infect Dis*; 43:411–2.
- o Maroo S, Lamont JT (2006). Recurrent *Clostridium Difficile*. *Gastroenterology*; 130:1311–1316.
- o McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM (2002). Breaking the Cycle: Treatment Strategies for 163 Cases of Recurrent *Clostridium difficile* Disease. *Am J Gastroenterol*; 97:1769–1775.
- o McPherson S, Rees CJ, Ellis R, Soo S, Panter SJ (2006). Intravenous Immuno-globulin for the Treatment of Severe, Refractory, and Recurrent *Clostridium difficile* Diarrhea. *Dis Colon Rectum*; 49:640–645.
- o Miller M (2006). Clinical management of *Clostridium difficile*-associated disease. *Clin Infect Dis*. 45 Suppl 2:S 122–8
- o Musher DM, Logan N, Hamill RJ, Dupont HL, Lentnek A, Gupta A, Rossignol JF (2006). Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis*; 43:421–7.
- o Nelson R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 3:CD004610.
- o Odenholt I, Walder M, Wullt M (2007). Pharmacodynamic studies of vancomycin, metronidazole and fusidic acid against *Clostridium difficile*. *Chemotherapy*; 53:267–74.
- o Pépin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pépin K, Chouinard D (2004). *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ*; 171: 466–472.
- o Salcedo J, Keates S, Potoulakis C et al (1997). Intravenous immunoglobulin therapy for severe *Clostridium difficile* colitis. *Gut*; 41:366–70.
- o Schwan A, Sjölin S, Trottestam U, Aronsson B (1984). Relapsing *Clostridium difficile* enterocolitis cured by rectal infusion of normal faeces. *Scand J Infect Dis*; 16:211–5.
- o Sheth SG, LaMont JT (1998). Toxic megacolon. *Lancet*; 351:509–13.
- o Shetler K, Nieuwenhuis R, Wren SM, Triadafilopoulos G (2001). Decompressive colonoscopy with intracolonic vancomycin administration for the treatment of severe pseudomembranous colitis. *Surg Endosc*; 15:653–659.

- o Surawicz CM (2007). Emergency colectomy in severe *Clostridium difficile*-associated disease: the sooner the better for some. *Gastroenterology*; 133:717–720.
- o Surawicz CM (2004). Treatment of recurrent *Clostridium difficile* associated Disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*; 1:32–38.
- o The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2007; 27th edition, p16.
- o Tvede M, Rask-Madsen J (1989). Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet*; 27;1(8648):1156–60.
- o Wenisch C, Parschalk B, Hasenhündl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1996;22:813–8.
- o Wilcox MH (2004). Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother*; 53:882–4.
- o Young GP, Ward PB, Bayley N, Gordon D, Higgins G, Trapani JA, McDonald MI, Labrooy J, Hecker R (1985). Antibiotic-associated colitis due to *Clostridium difficile*: double-blind comparison of vancomycin with bacitracin. *Gastroenterology*; 89:1038–45.
- o Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB (2007). A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity. *Clinical Infectious Diseases*; 45:302–7

KRANKENHAUSHYGIENISCHE MASSNAHMEN

1. Maßnahmen bei Patienten mit CDAD

- 1.1. Frühzeitige Fallidentifikation
- 1.2. Surveillance von CDAD
- 1.3. Schulung von Personal
- 1.4. Räumliche Isolierung
- 1.5. Händehygiene
- 1.6. Schutzkleidung
- 1.7. Reinigung und Desinfektion von Flächen
- 1.8. Reinigung, Desinfektion und Sterilisation von Instrumenten
- 1.9. Antibiotikatherapie

2. Maßnahmen zur Beherrschung eines Ausbruchs von CDAD

1. Maßnahmen bei Patienten mit CDAD

1.1. Frühzeitige Fallidentifikation

#	Empfehlungen	Kategorie	Evidenz [Referenzen]
1	Der Stuhl von Personen, die während des Aufenthaltes in einer Gesundheitseinrichtung Diarrhö entwickeln, soll auf <i>C. difficile</i> untersucht werden: Der labor diagnostische Nachweis einer CDAD erfolgt durch Anzucht von toxinbildendem <i>C. difficile</i> mittels Stuhlkultur oder durch den Nachweis von Clostridientoxinen im Stuhl. Der Stuhl von Personen, die mit Diarrhö an einer Gesundheitseinrichtung zur Aufnahme kommen, soll auf <i>C. difficile</i> untersucht werden: Der labor diagnostische Nachweis einer CDAD erfolgt durch Anzucht von toxinbildendem <i>C. difficile</i> mittels Stuhlkultur oder durch den Nachweis von Clostridientoxinen im Stuhl.	IB	3b [Blot E 2003] 4 [Struelens MJ 1991]
2	Mikrobiologische Screeninguntersuchungen des Stuhls von Patienten ohne Diarrhö oder vom Personal zur Identifikation von <i>C. difficile</i>-Trägern werden nicht empfohlen. Mikrobiologische Stuhluntersuchungen auf <i>C. difficile</i> sollen ausschließlich Patienten mit Diarrhö vorbehalten sein. Ausnahme: Untersuchung von „Nicht-Durchfallstuhl“ von Patienten mit toxischem Megakolon.	IB	2b [Samore MH 1996 Wistrom J 2001] 3b [Walker KJ 1993] 4 [Ferroni A 1997 Viscidi R 1981]
3	Stuhluntersuchung auf <i>C. difficile</i> zur Überprüfung der Wirksamkeit einer CDAD-Therapie wird NICHT empfohlen.	IA	1a [Bricker E 2005]
4	Bei Verdacht auf CDAD-Rekurrenz soll eine neuerliche Stuhluntersuchung auf <i>C. difficile</i> (Clostridientoxin-Nachweis, kultureller <i>C. difficile</i> -Nachweis) durchgeführt werden.	II	4 [Kuijper EJ 2006 Cherifi S 2006]
5	Asservierung von <i>C. difficile</i> -Isolaten zwecks eventueller molekularer Stammtypisierung (z.B. PCR-Ribotypisierung) wird angeraten.	IB	1B [Siegel D 2006] 3b [Muto CA 2005 Fawley WN 2001]

Frühzeitige Fallidentifikation

Identifikation von *C. difficile* als ursächlicher Mikroorganismus bei Patienten mit Diarrhö

Personen, die mit Diarrhö an einer Gesundheitseinrichtung zur Aufnahme kommen oder während des Aufenthaltes in solch einer Einrichtung Diarrhö entwickeln, sollen auf Infektion mit *C. difficile* untersucht werden: Der labordiagnostische Nachweis einer Infektion mit *C. difficile* erfolgt durch kulturelle Isolierung von toxinogenem *C. difficile* aus dem Stuhl oder durch den Nachweis von Clostridientoxinen, Toxin A oder B, im Stuhl (siehe Kapitel Diagnostik).

Identifikation von Personen mit *C. difficile*-Kolonisation

C. difficile kann aus dem Stuhl von ca. 3 % der gesunden adulten Allgemeinbevölkerung und von bis zu 80 % gesunder Neugeborener kultiviert werden [Bartlett JG 2002, Viscidi R 1981]. Die Prävalenz der Kolonisation mit *C. difficile* in hospitalisierten Patienten kann bis zu 35% betragen [McFarland 1989, Shim 1998, Samore 1994]. Mehr als die Hälfte der *C. difficile*-Stämme, die von gesunden Personen isoliert werden (*C. difficile*-Träger), sind toxinogene Stämme [Shim 1998, Barbut 1996].

Bei der Durchführung von Stuhluntersuchungen auf *C. difficile* bei Krankenhauspatienten ohne Durchfall oder Megakolon handelt es sich um Screening nach *C. difficile*-Träger. Solche Screening-Stuhluntersuchungen werden auch beim Krankenhauspersonal propagiert. Eine antibiotische Therapie der dadurch identifizierten *C. difficile*-Träger sollte eine Progression von Kolonisation zur Infektion verhindern. Bis jetzt fehlt der wissenschaftliche Beleg, dass eine antibiotische Therapie eine *C. difficile*-Dekolonisation erzielen kann [Johnson 1992]. Auch gibt es derzeit keine wissenschaftliche Evidenz, die diese Maßnahmen als sinnvolle Interventionsstrategie zur Reduktion der Inzidenz von nosokomialer CDAD unterstützen würde [Blot 2003, Ferroni 1997, McNulty 1997, McKay 1989, Talon 1995]. Man sollte sich auf Patienten mit Diarrhöe konzentrieren, weil diese die Hauptquelle für Übertragung und Verbreitung von *C. difficile* in Gesundheitseinrichtungen darstellen [Struelens 1991].

Weiters wird auch ins Treffen geführt, dass der Status der Kolonisation mit *C. difficile* protektiv gegenüber der Entwicklung einer CDAD sein könnte [Samore 1999]: In einer prospektiven Beobachtungsstudie an Patienten mit Krankenhauslangzeitaufenthalt konnten Johnson et al. zeigen, dass symptomfreie *C. difficile*-Ausscheider im Vergleich zu CDAD-Patienten sogar ein geringeres Risiko für die Entstehung einer CDAD hatten [Johnson 1990]. Shim et al. machten eine ähnliche Beobachtung an 22 CDAD-Fall-Patienten von 618 anfangs nicht kolonisierten Patienten (3,6 %), verglichen mit 2 CDAD-Fall-Patienten von insgesamt 192 *C. difficile*-kolonisierten Patienten (1,0 %).

Ein Screening auf *C. difficile*-Kolonisation von hospitalisierten Patienten ohne Durchfall oder des Krankenhaus-Personals wird nicht empfohlen:

- o es steht derzeit keine nachweislich effektive Dekolonisationstherapie zur Verfügung
- o die infektionsepidemiologische Bedeutung der *C. difficile*-Ausscheidung von Keim-Trägern für das nosokomiale *C. difficile*-Infektionsrisiko ist nicht gesichert

Bakteriologische Untersuchungen des unbelebten Umfeldes zur Erfassung der Umgebungskontamination mit *C. difficile*

Bakteriologische Untersuchungen der Patientenumgebung auf *C. difficile*-Sporen sind derzeit nicht empfohlen; sie können jedoch sinnvoll sein, wenn es gilt, in einer CDAD-Ausbruchssituation das Vorkommen von *C. difficile* in der unbelebten Umgebung sowie etwaige Mängel betreffend Patientenisolierung und Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen zu illustrieren. Dabei sollten für die Materialgewinnung Abstrichtupfer aufgrund höherer Sensitivität für den Nachweis von Sporen in der unbelebten Umgebung den Oberflächenkontaktmedien vorgezogen werden.

Referenzen:

- o Barbut F, Corthier G, Charpak Y et al. (1996). Prevalence and pathogenicity of *Clostridium difficile* in hospitalized patients. A French multicenter study. *Arch Intern Med.*; 156:1449–1454.
- o Blot E, Escande MC, Besson D et al. (2003). Outbreak of *Clostridium difficile*-related Diarrhöa in an adult oncology unit: risk factors and microbiological characteristics. *Hosp Infect.*; 53:187–92.
- o Ferroni A, Merckx J, Ancelle T et al. (1997). Nosocomial outbreak of *Clostridium difficile* diarrhea in a pediatric service. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*; 16: 928–933.
- o Johnson S, Clabots CR, Linn FV et al. (1990) Nosocomial *Clostridium difficile* colonisation and disease. *Lancet.*; 336:97–100.39.
- o McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY et al (1989). Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.*; 320:204–210.
- o McKay I, Coia JE, Poxton IR (1989). Typing of *Clostridium difficile* causing Diarrhöa in an orthopaedic ward. *J Clin Pathol.*; 42:511–515.44.
- o McNulty C, Logan M, Donald IP et al (1997). Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother.*; 40:707–11.
- o Samore MH, DeGirolami PC, Tlucko A et al. (1994). *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis.*; 18:181–187.
- o Shim JK, Johnson S, Samore MH et al. (1998). Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent Diarrhöa. *Lancet*; 351:633–636.
- o Talon D, Bailly P, Delmee M et al. (1995). Use of pulsed-field gel electrophoresis for investigation of an outbreak of *Clostridium difficile* infection among geriatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*; 14:987–993.
- o Viscidi R, Willey S, Bartlett JG. (1981). Isolation rates and toxigenic potential of *Clostridium difficile* isolates from various patient populations. *Gastroenterology*; 81:5–9.

1.2. Surveillance von CDAD

#	Empfehlungen	Kategorie	Evidenz [Referenzen]
1	Jede Gesundheitseinrichtung soll über ein CDAD-Überwachungs-(Surveillance-)system verfügen.	IB	2b [Zafar AB 1998] 3b [Pazos R 2003] 4 [Struelens MJ 1991 Beaujean DJ 1997] 5 [Brazier JS 1998]
2	Es soll ein Schwellenwert für die CDAD-Inzidenz (= Alarmschwelle), bei deren Überschreiten Kontrollmaßnahmen zur Implementierung gelangen, festgelegt werden. Als Richtwert (Referenzwert) kann die Anzahl der Durchfallpatienten mit Stuhlproben positiv für toxinbildendes <i>C. difficile</i> -Bakterium oder positiv für <i>C. difficile</i> -Toxine innerhalb der vergangenen 6–12 Monate herangezogen werden	IB	2b [Samore MH 1996 Wistrom J 2001] 2c [McFarland LV 1987]
3	Für das krankenhausbasierte Surveillancesystem sollen international vereinbarte Faldefinitionen verwendet werden. Für die Fallidentifikation ist ein labordiagnostischer Nachweis erbracht: durch kulturellen Nachweis von toxinogenem <i>C. difficile</i> im Patienten-Stuhl oder durch Nachweis von Clostridientoxinen im Patienten-Stuhl.	IB	3b [Pazos R 2003] 4 [Miller MA 2002]

Surveillance von CDAD

Der in den vergangenen 5 Jahren festzustellende Anstieg der CDAD-Inzidenz mit Zunahme an schweren, rekurrenten und letalen Fällen [Dallal 2002, Pepin 2005, Muto 2005, McDonald 2005] in den USA und Kanada, und einzelnen europäischen Ländern unterstreicht den Bedarf für ein nationales Überwachungs- und Meldesystem in Österreich.

Aufgabe und Ziel eines CDAD-Surveillancesystems

Ein CDAD-Surveillancesystem im Krankenhaus hat die **Aufgabe** Interventionen für Kontrolle und Prävention der CDAD zu steuern und Effekte solcher Interventionen analytisch zu bewerten.

Ziel eines krankenhausbasierten Surveillancesystems für CDAD ist das Erkennen von Inzidenztrends und das frühzeitige Aufdecken von CDAD-Ausbrüchen in Gesundheitseinrichtungen. Methodologische Voraussetzung für korrekte Vergleichsanalysen zwischen Gesundheitseinrichtungen und für die Erforschung der Ursachen etwaiger Unterschiede in der CDAD-Inzidenz und in der Ausbruchshäufigkeit ist die Verwendung von einheitlichen Falldefinitionen (siehe dafür unten).

Maßzahlen eines krankenhausbasierten Surveillancesystems

Ein CDAD-Surveillancesystem kann – je nach Beschaffenheit – folgende quantitative Ergebnisse liefern:

1. Inzidenz/Inzidenzrate der CDAD bei hospitalisierten Patienten
2. Inzidenz/Inzidenzrate der CDAD bei hospitalisierten Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren
3. Inzidenz/Inzidenzrate der CDAD mit schwerem Verlauf (per definitionem) bei allen hospitalisierten Patienten
4. Mortalität der CDAD bei hospitalisierten Patienten; Letalität der CDAD; Einstufung direkter und indirekter CDAD-Kausalität
5. Frequenz der nosokomialen CDAD-Ausbrüche pro Gesundheitseinrichtung, pro definierter Zeiteinheit

Die europäische CDAD-Leitlinie empfiehlt, dass jede Gesundheitseinrichtung über ein CDAD-Surveillancesystem verfügt.

CDAD-Surveillancesystem für Gesundheitseinrichtungen in Österreich

Eine Falldefinition für CDAD und folgende CDAD-Fallklassifizierungen werden für ein CDAD-Surveillancesystem für Gesundheitseinrichtungen in Österreich vorgeschlagen:

ÜBERBLICK: FALL-BEZEICHNUNGEN

Falldefinition

- o **Fall von CDAD**

Klassifizierung des CDAD-Falles

- o **Fall einer fortbestehenden CDAD**
- o **Fall einer rekurrenten CDAD**
- o **Fall einer neuen CDAD**
- o **Fall einer schweren CDAD**
- o **Fall einer krankenhaus-assoziierten CDAD mit Erkrankungsbeginn im Krankenhaus**
- o **Fall einer krankenhaus-assoziierten CDAD mit Community-Erkrankungsbeginn**
- o **Fall einer Community-assoziierten CDAD**
- o **Fall einer CDAD mit Klassifikation „undeterminierbar“**
- o **Fall einer CDAD mit Klassifikation „unbekannt“**

Falldefinition

Fall von 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 von Diarrhö oder toxischem Megakolon, wenn **zusätzlich** eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind:

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

Ein Patient mit Nachweis von *C. difficile*-Toxin A oder B oder toxinogenem *C. difficile* 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: das heißt, es handelt sich um einen **Fall von fortbestehender CDAD** und dieser ist bereits dokumentiert

Fall einer rekurrenten CDAD

Bei einem Patienten tritt nach Sistieren der CDAD-Symptome neuerlich Diarrhö oder ein toxisches Megakolon in den 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; die Differenzierung verlangt eine molekularbiologische Abklärung.

Im klinischen Alltag ist es aber nicht immer möglich, zwischen Rückfall und Neuinfektion zu unterscheiden. Der Patient 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

Fall einer krankenhaus-assoziierten CDAD mit Erkrankungsbeginn im Krankenhaus [i.e. *Health care facility (HCF)-associated CDAD with HCF-onset*]

Ein CDAD-Fall ist klassifiziert als ein Fall einer krankenhaus-assoziierten CDAD mit Erkrankungsbeginn im Krankenhaus, wenn der Beginn der Symptome der CDAD ≥ 48 h nach Aufnahme im Krankenhaus erfolgte.

Fall einer krankenhaus-assoziierten CDAD mit Community-Erkrankungsbeginn (= Erkrankungsbeginn außerhalb od. innerhalb des Krankenhauses in < 48 h nach Aufnahme) [i.e. *HCF-associated CDAD with Community-onset*]

Ein CDAD-Fall ist klassifiziert als ein Fall einer krankenhaus-assoziierten CDAD mit einem Community-Erkrankungsbeginn, wenn (a) der Erkrankungsbeginn außerhalb des Aufnahmekrankenhauses oder im Aufnahmekrankenhaus innerhalb von weniger als 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme erfolgte **UND** wenn (b) die vorangegangene Entlassung aus einer Gesundheitseinrichtung (kann auch das gegenwärtige Aufnahmekrankenhaus sein) nicht später als vor 4 Wochen erfolgte. Die Dauer des vorangegangenen Krankenhausaufenthaltes soll mindestens 48h betragen haben.

Fall einer Community-assoziierten CDAD [i.e. *Community-associated (CA)-CDAD*]

Ein CDAD-Fall ist klassifiziert als ein Fall von Community-assoziiierter CDAD, wenn (a) der Beginn der Symptome der CDAD außerhalb des Krankenhauses oder im Krankenhaus innerhalb von weniger als 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme erfolgte **UND** wenn (b) innerhalb der vergangenen 12 Wochen kein Aufenthalt in einer Gesundheitseinrichtung vorlag.

Fall einer CDAD mit Klassifikation „undeterminierbar“

Ein CDAD-Fall wird als undeterminierbar klassifiziert, wenn keines der oben beschriebenen Kriterien für eine Fallklassifizierung zutrifft.

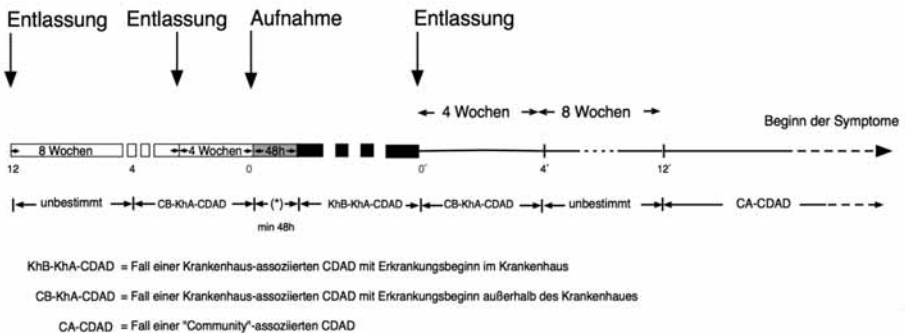
Zum Beispiel: Ein CDAD-Fall mit ambulanter CDAD-Symptommanifestation, die jedoch in die Zeit zwischen 4. und 12. Woche nach Aufenthalt in einem Krankenhaus fällt.

Fall einer CDAD mit Klassifikation „unbekannt“

Ein CDAD-Fall wird als unbekannt klassifiziert, wenn die Expositionsbedingung aufgrund fehlender Information nicht einstuftbar ist.

Zum Beispiel: Ein CDAD-Fall mit ambulanter CDAD-Symptommanifestation oder mit CDAD-Symptommanifestation innerhalb von weniger als 48 Stunden (< 48h) nach Aufnahme ins Krankenhaus, wobei Informationen über etwaige Krankenhausaufenthalte innerhalb der vergangenen 12 Wochen nicht vorliegen.

Abbildung 6: Illustration der Klassifizierung eines CDAD-Falles in Anlehnung an „Recommendations for Surveillance of Clostridium difficile-Associated Disease“, McDonald CL 2007



Falldokumentation

Empfohlen wird die Dokumentation eines hospitalisierten Falles von **CDAD mit schwerem Verlauf**. Die Dokumentation von epidemiologischen Zusatzinformationen ist wünschenswert (siehe Neu-Infektion/Rekurrenz, Epidemiologie).

MERKBLATT FÜR DIE DOKUMENTATION EINES CDAD-FALLES

Identifizierung des Falles

KLINIK

Auftreten von Diarrhö oder von toxischem Megakolon (definiert durch den radiologischen Nachweis von abnormaler Dilatation des Dickdarms) ohne Vorliegen anderer Ursachen von Diarrhö oder toxischem Megakolon

UND

MIKROBIOLOGIE

Nachweis von *C. difficile*-Toxinen in der Stuhlprobe oder kultureller Nachweis von toxinogenem *C. difficile* in der Stuhlprobe des Patienten.

ODER

KOLONOSKOPIE/HISTOLOGIE

Nachweis einer pseudomembranösen Kolitis

Klassifizierung des Falles

SCHWEREGRAD

Ein CDAD-Fall ist klassifiziert als Fall von schwerer CDAD bei Auftreten von mindestens eines der folgenden Kriterien innerhalb von 30 Tagen nach Diagnosestellung: (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 vom Meldenden als direkte oder indirekte Todesursache gewertet wurde.

NEU-INFEKTION ODER REKURRENZ BEI NEUERLICHEM AUFTRETEN VON CDAD

Ein CDAD-Fall ist klassifiziert als **Fall von rekurrenter CDAD**, bei dem nach Sistieren der CDAD-Symptome neuerlich Diarrhö oder ein toxisches Megakolon in den 2–8 Wochen nach Beginn der vorangegangenen CDAD-Episode auftritt und die Stuhlprobe positiv für *C. difficile*-Toxin oder toxinogenen *C. difficile* ist.

Ein CDAD-Fall ist klassifiziert als **Fall von neuer CDAD**, wenn eine CDAD-Episode später als 8 Wochen nach einer vorangegangenen CDAD-Episode auftritt.

EPIDEMIOLOGIE

Ein CDAD-Fall ist klassifiziert als **Fall einer krankenhausessoziierten CDAD mit Erkrankungsbeginn im Krankenhaus**, wenn der Erkrankungsbeginn der CDAD ≥ 48 h nach Aufnahme im Krankenhaus erfolgte.

Ein CDAD-Fall ist klassifiziert als ein **Fall einer krankenhausessoziierten CDAD mit Community-Erkrankungsbeginn**, wenn der Erkrankungsbeginn außerhalb des Aufnahmehospitals (d.h. kommt mit Diarrhö zur Aufnahme) oder im Aufnahmehospital aber innerhalb von weniger als 48 Stunden (< 48 h) nach Aufnahme stattfand **UND** wenn die vorangegangene Entlassung aus einer Gesundheitseinrichtung nicht später als vor 4 Wochen erfolgte.

Ein CDAD-Fall ist klassifiziert als ein **Fall einer Community-assoziierten CDAD**, wenn (a) der CDAD-Symptombeginn außerhalb des Krankenhauses oder im Krankenhaus innerhalb von ≤ 48 h nach Aufnahme erfolgte **UND** wenn (b) innerhalb der vergangenen 12 Wochen kein Aufenthalt in einer Gesundheitseinrichtung vorlag.

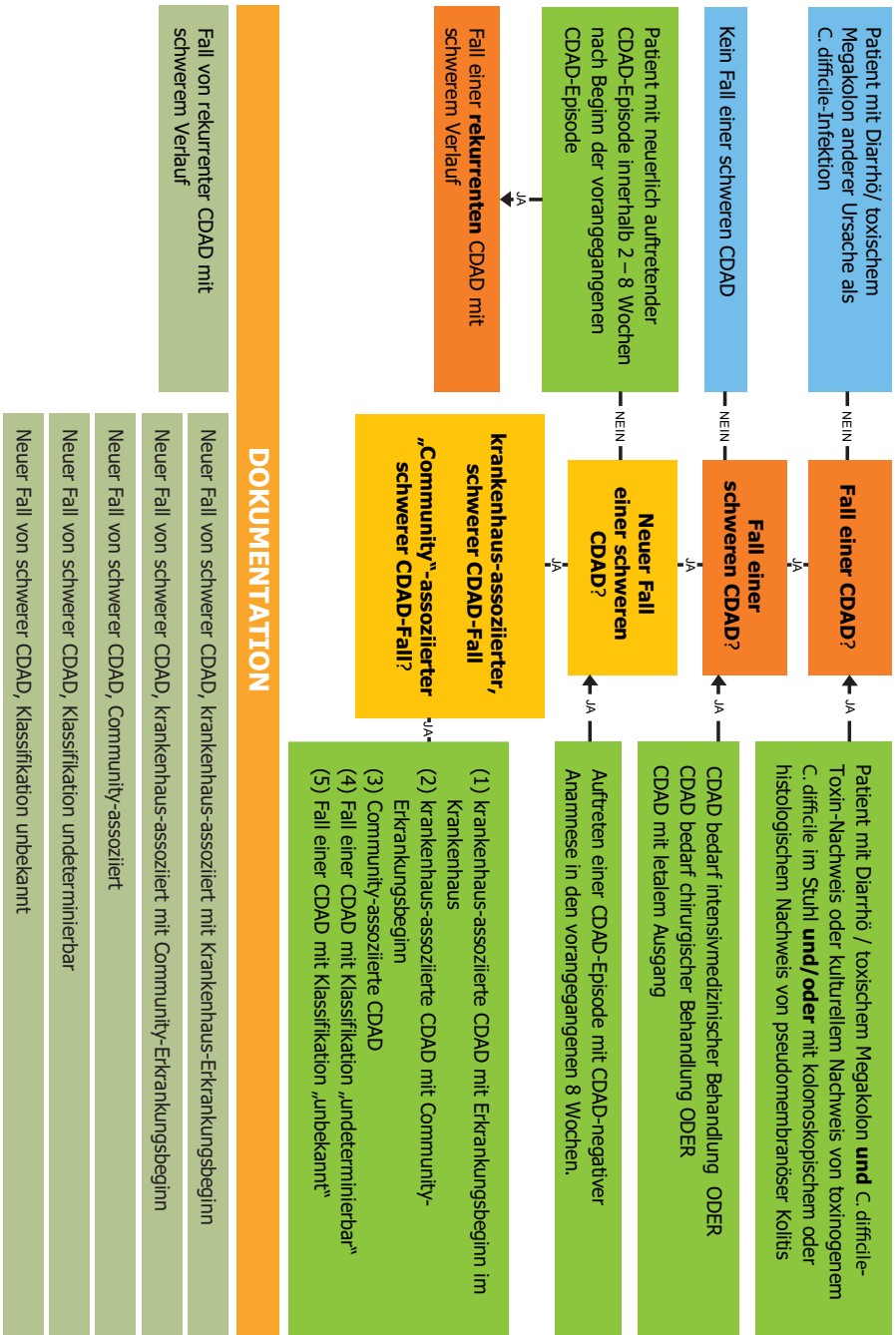
Ein CDAD-Fall wird als **undeterminierbar** klassifiziert, wenn keines der oben beschriebenen Kriterien für eine Fallklassifizierung zutrifft.

Ein CDAD-Fall wird als **unbekannt** klassifiziert, wenn die Expositionsbedingung aufgrund fehlender Information nicht einstuftbar ist.

Empfehlung für ein CDAD-Surveillancesystem für die Gesundheitseinrichtungen in Österreich

siehe nächste Seite Flussdiagramm für Identifizierung und Klassifizierung eines CDAD-Falles

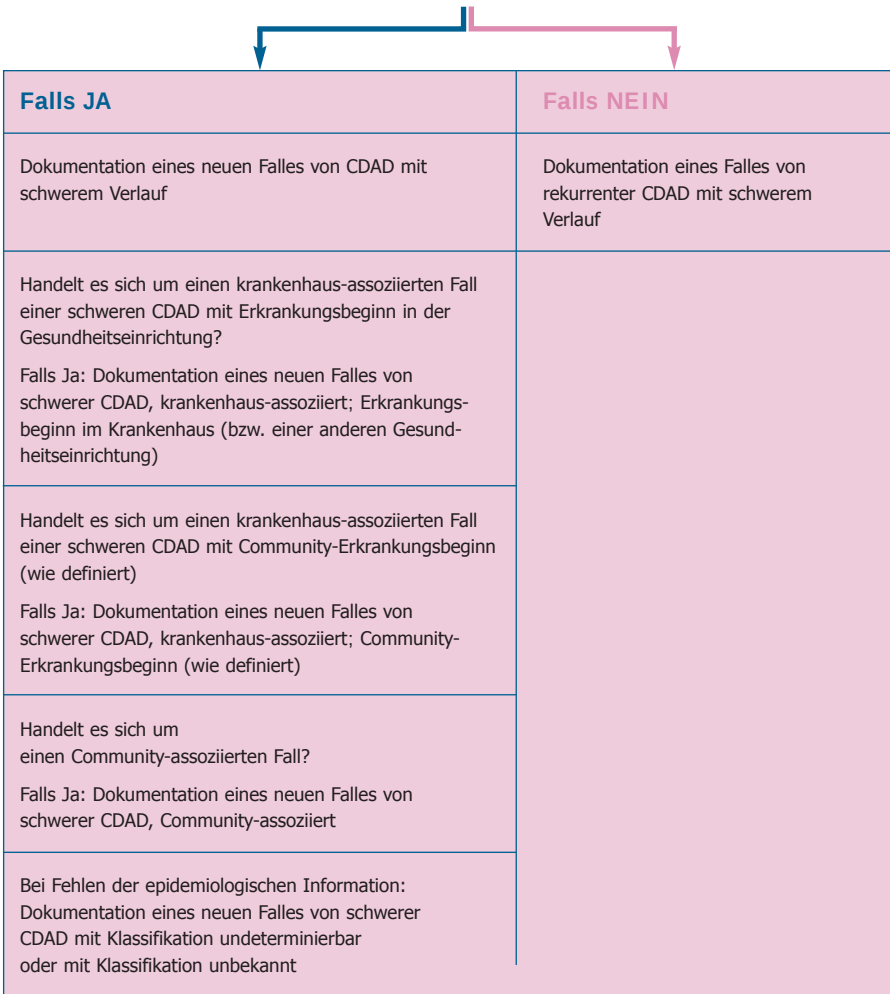
Abbildung 7: CDAD-Surveillancesystem für die Gesundheitseinrichtungen in Österreich



Erklärung des Surveillance Flussdiagramms

Gemäß folgender Fragen ist Identifikation und Klassifizierung des Falles vorzunehmen:

- o Handelt es sich um einen Fall von CDAD? **Falls JA**
 - o Handelt es sich um einen Fall von CDAD mit schwerem Verlauf? **Falls JA**
 - o Handelt es sich um einen neuen Fall von CDAD mit schwerem Verlauf?



Erfasst wird nicht:

Fall von CDAD ohne schweren Krankheitsverlauf.

Schwellenwert der Inzidenz („Alarmschwelle“)

Der Schwellenwert ist ein *a priori* festgelegter Wert der CDAD-Häufigkeit, dessen Überschreiten Kontrollmaßnahmen initiieren sollte.

Der **Schwellenwert** wird von Kennzahlen beeinflusst wie

- o gegenwärtiger Häufigkeit der CDAD (i. e. Ist-Inzidenz)
- o Anteil der schweren CDAD-Fälle an der innerhalb einer definierten Zeitperiode
- o Surveillancepopulation und deren Risiko für CDAD
- o krankenhaus-spezifischer Häufigkeit von CDAD-Ausbrüchen.

Die Kenntnis über diese Kennzahlen setzt krankenhaus-spezifische Vorerhebungen voraus.

Referenzwert

Eine Rückschau auf *C. difficile*-Toxinpositivität oder der *C. difficile*- Kulturpositivität bei Patienten mit Durchfall innerhalb einer definierten Zeitperiode gibt Hinweise auf die Häufigkeit der CDAD innerhalb dieser definierten Zeitperiode in einem bestimmten Krankenhaus.

Referenzen

- o Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, Lee KK, Simmons RL (2002). Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 235:363–372.
- o ECDC Advisory Forum, AF6/17/16, 6th meeting, Stockholm (Park Inn Solna), 10–11 May 2006.
- o McDonald L, B Coignard, E Dubberke, X Song (2007). Recommendations for Surveillance of *Clostridium difficile*-Associated Disease 2007. *J of Infection Control and Hospital Epidemiology* 28:140–145.
- o McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN (2005). An epidemic, toxin genevariant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 353:2433–2441.
- o McDonald LC (2004). *Clostridium difficile*: responding to a new threat from an old enemy. *Infect Control Hosp Epidemiology*; 26:672–675. National *Clostridium difficile* Standards Group Report to the Department of Health. *J of Hospital Infection* 56:1–38.
- o Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, Roberts T, Croyle K, Krystofiak S, Patel-Brown S, Pasculle AW, Paterson DL, Saul M, Harrison LH (2005). A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hospital Epidemiology* 26:273–280.
- o Palmore TN, Sohn S, Malak SF, Eagan J, Sepkowitz KA (2005). Risk factors for acquisition of *Clostridium difficile*-associated diarrhea among outpatients at a cancer hospital. *Infect Control Hospital Epidemiology* 26:680–684.
- o Pepin J, Valiquette L, Cossette B (2005). Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hyper-virulent strain in Quebec. *CMAJ* 173:1037–1042.
- o Sohn S, Climo M, Diekema D, Fraser V, Herwaldt L, Marino S, Noskin G, Perl T, Song X, Tokars J, Warren D, Wong E, Yokoe DS, Zembower T, Sepkowitz KA (2005). Varying rates of *Clostridium difficile*-associated diarrhea at prevention epicenter hospitals. *Infect Control Hospital Epidemiology* 26:676–679.

1.3. Schulung von Personal

#	Empfehlungen	Kategorie	Evidenz [Referenzen]
1	Das Personal (medizinisches Personal, Reinigungspersonal, etc.), welches in direkten oder indirekten Kontakt mit dem CDAD-Patient kommt, soll über folgende Aspekte der CDAD unterrichtet werden: - o klinische Ausprägungsformen - o <i>C. difficile</i>-Reservoir, Übertragungsarten - o Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle von CDAD Im Fall eines CDAD-Ausbruchs sollen auch das stationsfremde Personal und die Besucher, die den betroffenen Bereich betreten, über Folgendes informiert werden - o klinische Manifestation - o Übertragungsarten - o Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle von CDAD	1A	1a [Grimshaw JM 2004 Jamtvedt G 2006] 2b [Zafar AB 1998] 4 [Kofsky P 1991 Cartmill TD 1994] 5 [Oldfield EC 2004]

Schulung von Personal

Schulung des Personals (Ärzte, Pflegepersonal, Physiotherapeut, BTA, RTA, etc.) ist eine höchst wirkungsvolle Maßnahme für die Prävention und Kontrolle der *C. difficile*-Verbreitung in gesundheitsversorgenden Einrichtungen [al-Barrak 1999, Climo 1998, McNulty 1997, Muto 2005, Manian 1996, Foulke 1989]. Die Schulung sollte Informationen über Folgendes beinhalten:

- o die klinischen Manifestationen der Infektion
- o das Reservoir von *C. difficile*,
- o die Übertragungsarten und Möglichkeiten der Kontamination von unbelebter und belebter Umwelt
- o die Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle von CDAD, mit Schwerpunkt auf Händehygiene und Flächen- und Instrumenten-Desinfektionsverfahren.

Sinnvoll ist es neben medizinischem Personal auch das Reinigungspersonal sowie andere Krankenhausangestellte, die Kontakt mit dem CDAD-Patienten z.B. während eines Patiententransportes haben könnten, in die Schulung mit einzubeziehen. Die Aufklärung und Einschulung ist besonders in der Situation eines CDAD-Ausbruchs von Bedeutung [al-Barrak 1999].

Referenzen

- o al-Barrak A, Embil J, Dyck B, Olekson K, Nicoll D, Alfa M, Kabani A (1999). An outbreak of toxin A negative, toxin B positive *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a Canadian tertiary-care hospital. *Can Commun Dis Rep* 25:65–69.
- o Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM (1998). Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* 128:989–995.
- o Foulke GE, Silva J (1989). *Clostridium difficile* in the intensive care unit: management problems and prevention issues. *Crit Care Med* 17:822–826
- o Manian FA, Meyer L, Jenne J (1996). *Clostridium difficile* contamination of blood pressure cuffs: a call for a closer look at gloving practices in the era of universal precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17:180–182.
- o McNulty C, Logan M, Donald IP, Ennis D, Taylor D, Baldwin RN, Bannerjee M, Cartwright KA (1997). Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 40:707–711.
- o Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, Roberts T, Croyle K, Krystofiak S, Patel-Brown S, Pasculle AW, Paterson DL, Saul M, Harrison LH (2005). A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use *Infect Control Hosp Epidemiol* 26:273–280.

1.4. Räumliche Isolierung

#	Empfehlungen	Kategorie	Evidenz [Referenzen]
1	Der CDAD-Patient stellt eine Quelle für Kontamination der Umgebung, für Kolonisation und Infektion von Kontaktpersonen dar. CDAD-Patienten sollen 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. Bei Neu- oder Wiederaufnahmen von Diarrhö-Patienten mit positiver CDAD-Anamnese (CDAD innerhalb der vergangenen 8 Wochen) ist eine präventive räumliche Isolierung noch vor der mikrobiologischen Bestätigung ratsam.	IB	IB [Garner JS 1996 Siegel D 2006] 2b [Zafar AB 1998] Siegel D 2006] 4 [Cherifi S 2006]
2	Für die CDAD-Patienten sollten eigene Sanitäranlagen (inkludiert Toilette) oder zumindest eine eigene Toilette zur Verfügung gestellt werden	IB	IB [Garner JS 1996 Siegel D 2006]
3	In der Situation eines nosokomialen CDAD-Ausbruchs kann das Einrichten von größeren Isolierbereichen, z.B. einer gesamten Station, für Kohortenisolierung mit Aufnahmeperrre für Neuaufnahmen sinnvoll sein.	IB	4 [Cartmill TD 1994] Cherifi S 2006]
4	Prävention der <i>C. difficile</i> -Verbreitung durch Einführung der Kohortenpflege: Strikte Zuordnung des Pflegepersonals zu CDAD-Patienten oder Isolierzimmern; womöglich keine Interimsvertretungen zwischen von CDAD betroffenen und von CDAD nicht betroffenen Bereichen.	IB	IB [Siegel D 2006] 4 [Cartmill TD 1994]
5	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 48h nach Genesung der CDAD-Patienten auf Ausnahmen beschränkt werden. Ausnahmen: medizinische Notfälle und notwendige Überführungen zu Untersuchungsräumen	II	4 [Yee J 1991 al-Barrak A 1999 Kuijper EJ 2006]

Allgemeines

Die räumliche Trennung der CDAD-Patienten von anderen Patienten, von Personal und von Besuchern durch Unterbringung der CDAD-Patienten in Einzelzimmern oder kohortiert in Mehrbettzimmern hat zum Ziel, eine *C. difficile*-Übertragung auf andere Patienten, auf das Personal sowie die Besucher zu verhindern (i. e. Quellenisolierung).

Durch eine räumliche Isolierung der Patienten mit CDAD kann das Ausmaß der Umgebungs-Kontamination mit *C. difficile*-Sporen eingeschränkt werden [Garner 1996, Muto 2003, Cooper 2004].

Das Umfeld von CDAD-Patienten ist häufiger mit *C. difficile* kontaminiert als jenes von *C. difficile*-Trägern [McFarland 1989]. Das trifft insbesondere bei CDAD-Patienten mit funktioneller Stuhlinkontinenz, wie bei CDAD-Patienten mit anatomischer Stuhlinkontinenz sowie bei CDAD-Patienten mit mangelnder Hygiene nach Stuhlgang auf. Daher soll der CDAD-Patient in einem Einzelzimmer untergebracht werden. Für den CDAD-Patient sollte eine eigene Sanitäreanlage (inkludiert Toilette, im Idealfall mit integriertem Steckbeckenspüler) oder zumindest eine eigene Toilette zur Verfügung gestellt werden.

Zafar et al. [Zafar 1998] beobachteten eine Abnahme von 155 Fällen auf 67 pro Jahr (60 % Reduktion der Fälle/Jahr), nachdem die räumliche Isolierung von CDAD-Patienten eingeführt wurde. Die räumliche Trennung von CDAD-Patienten war aber eine von mehreren Maßnahmen, wie z. B. CDAD-Surveillance, Schulung des Personals in *C. difficile*-Kontrollmaßnahmen, Intensivierung der Händehygiene und Flächendesinfektion mit phenolhaltigen Mitteln. Auch Struelens et al. berichteten von einer CDAD-Inzidenzabnahme um 73 % (von 1,5 auf 0,3 pro 1.000 Aufnahmen) nach räumlicher Isolierung von CDAD-Patienten. Auch in diesem Fall bleibt aber der zuordenbare Effekt dieser Maßnahme ungeklärt, da bei allen Erhebungen stets eine Kombination von Maßnahmen zur Bekämpfung der *C. difficile*-Übertragung zu tragen kam [Struelens 1991].

Bei Neu- oder Wiederaufnahme von Patienten mit Durchfall mit bekannter positiver CDAD-Anamnese innerhalb der vergangenen 8 Wochen ist eine Einzelunterbringung noch vor labordiagnostischer Bestätigung einer CDAD ratsam. Boone et al. beobachteten nach Einführung dieser Maßnahme – präventive räumliche Trennung suspekter CDAD-Fälle – eine Reduktion an nosokomialen CDAD-Fällen [Boone 1998].

Bei zeitlich gehäuftem Auftreten von CDAD-Fällen ist die Kohortierung der CDAD-Fälle in einem Mehrbettzimmer ratsam [Testore 1988; Sanderson 1999]. Bei Krankenhaus-assoziierten CDAD-Ausbrüchen, insbesondere mit hoher Befallsrate, ist es ratsam, eigens Stationen bzw. Abteilungen für Neuaufnahmen zu sperren und diese in Isolierstationen umzufunktionieren [Cartmill 1994, Bennett 1984, Yee 1991, Cartmill 1992, Cartmill 1994, Cherifi 2006]. Für das Patientenisolierzimmer bzw. die Patientenisolierstation ist eine Kohortenpflege einzuführen, d. h. eine strikte Zuordnung des Pflegepersonals zu Isolierzimmern oder Isolierstation; generell sollte keine Interimsvertretung zwischen von der CDAD *betroffenen* und *nicht betroffenen Bereichen* erfolgen. Dem CDAD-Patienten sollte das Benützen von Stationsgemeinschafts-Toiletten strikt untersagt werden.

Stuhlproben von 3 % bis 30 % der klinisch erfolgreich behandelten CDAD-Patienten sind weiterhin *C. difficile*-Toxin positiv. Ein erneutes Testen auf *C. difficile*-Toxin ist nicht sinnvoll.

Für Prävention und Beherrschung von CDAD-Ausbrüchen ist die Aufrechterhaltung der räumlichen Isolierung mindestens bis zu 48 Stunden nach Sistieren der Beschwerden der CDAD-Patienten empfohlen.

Transporte von CDAD-Patienten innerhalb der Gesundheitseinrichtung oder zu anderen Gesundheitseinrichtungen

- o Transporte und Verlegungen von CDAD-Patienten von betroffenen Bereichen zu anderen, nicht betroffenen Bereichen wie Stationen, Abteilungen oder Untersuchungsräumen innerhalb der Einrichtung sollten bis 48 Stunden nach Sistieren der CDAD-Symptome auf essentielle Anlässe wie interne und externe Diagnosesemaßnahmen und medizinisch nicht aufschiebbare Maßnahmen beschränkt werden.
- o Bei nicht aufschiebbaren Transporten und Verlegungen von CDAD-Patienten innerhalb oder außerhalb des Krankenhauses sollte eine frühzeitige Verständigung des Zielbereiches bzw. der aufnehmenden Gesundheitseinrichtung über die Infektionsgefahr und die zu treffenden Maßnahmen erfolgen, sodass rechtzeitig entsprechende Vorkehrungen wie Installierung von Räumlichkeiten für Patientenisolierung und Bereitstellung von Schutzkleidung und geeigneten Flächendesinfektionsmitteln getroffen werden können.

Referenzen

- o al-Barrak A, Embil J, Dyck B, Olekson K, Nicoll D, Alfa M, Kabani A (1999). An outbreak of toxin A negative, toxin B positive *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a Canadian tertiary-care hospital. *Can Commun Dis Rep* 25:65–69.38.
- o Bennett GC, Allen E, Millard PH (1984). *Clostridium difficile* Diarrhöa: a highly infectious organism. *Age Ageing* 13:363–366.
- o Boone N, Eagan JA, Gillern P, Armstrong D, Sepkowitz KA (1998). Evaluation of an interdisciplinary re-isolation policy for patients with previous *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Infect Control* 26:584–587.
- o Boyce JM, Pittet D (2002). Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/ Association for Professionals in Infection Control/ Infectious Diseases Society of America. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Recomm Rep 51:1–45.
- o Cartmill TD, Panigrahi H, Worsley MA, McCann DC, Nice CN, Keith E (1994). Management and control of a large outbreak of Diarrhöa due to *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 27:1–15.42.
- o Cartmill TD, Shrimpton SB, Panigrahi H, Khanna V, Brown R, Poxton IR (1992). Nosocomial Diarrhöa due to a single strain of *Clostridium difficile*: a prolonged outbreak in elderly patients. *Age Ageing* 21:245–249.
- o Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, Duckworth G, Lai R, Ebrahim S (2004). Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review of the literature. *BMJ* 329:533.
- o Garner JS (1996). Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17:53, 80.
- o McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE (1989). Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 320:204–210.
- o Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, Farr BM; SHEA (2003). SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multi-drug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24:362–386.

- o Sanderson P, Richardson D (1997). Do patients with *Clostridium difficile* need to be isolated? *J Hosp Infect* 36:157–158.47.
- o Struelens MJ, Maas A, Nonhoff C, Deplano A, Rost F, Serruys E, Delmee M (1991). Control of nosocomial transmission of *Clostridium difficile* based on sporadic case surveillance. *Am J Med* 91:138–144.
- o Testore GP, Pantosti A, Cerquetti M, Babudieri S, Panichi G, Gianfrilli PM (1988). Evidence for cross-infection in an outbreak of *Clostridium difficile*-associated Diarrhœa in a surgical unit. *J Med Microbiol* 26:125–128.
- o Yee J, Dixon CM, McLean AP, Meakins JL (1991). *Clostridium difficile* disease in a department of surgery. The significance of prophylactic antibiotics. *Arch Surg* 126:241–246.
- o Zafar AB, Gaydos LA, Furlong WB, Nguyen MH, Mennonna PA (1998). Effectiveness of infection control program in controlling nosocomial *Clostridium difficile*. *Am J Infect Control* 26:588–593.

1.5. Händehygiene

#	Empfehlungen	Kategorie	Evidenz [Referenzen]
1	Nach der Versorgung eines CDAD-Falles ist Händedesinfizieren ohne Händewaschen nicht ausreichend. Hygienische Händedesinfektion und anschließendes gründliches Händewaschen mit Seife sind erforderlich.	IB	2b [Gordin FM 2005 Boyce JM 2006] 2c [Weber DJ 2003 Bettin K 1994]
2	Tragen von Einmalhandschuhen - bei Direktkontakt mit dem CDAD-Patienten während der Versorgung des Patienten - bei Handkontakt mit dem unbelebten 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 <i>C. difficile</i>, 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.	IB	IB [Garner J 1996 Siegel D 2006] 2b [McFarland LV 1998 Jonson S 1990]
3	Indikation für hygienische Händedesinfektion und hygienisch korrektes Händewaschen unabhängig davon, ob Einmalhandschuhe getragen wurden: nach Kontakt - mit CDAD-Patienten (physischer Kontakt) - mit deren unbelebtem Umfeld: patientenbezogene Gegenstände (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	IB	II [Boyce JM 2002] 2a [Curtis V 2003] 2b [McFarland LV 1989 Samore MH 1996 Gordin FM 2005] IB [Boyce JM 2002] 2c [Bettin K 1994] 4 [Manian FA 1996] Arbeitskreis „Krankenhaus- und Praxis-hygiene“ der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Hygienemaßnahmen bei Vor- kommen von <i>Clostridium difficile</i> AWMF-Leitlinien-Register Nr. 029/040 Entwicklungsstufe: 1 + ID

	Indikation für hygienische Händedesinfektion und hygienisch korrektes Händewaschen (Fortsetzung): - o nach Reinigung und Desinfektion von Sanitäranlagen des betroffenen Bereiches - o nach Reinigung und Desinfektion von Flächen und Gegenständen im unbelebten Umfeld von CDAD-Patienten - o nach Umgang mit Reinigungsutensilien, welche in von CDAD betroffenen Bereichen eingesetzt werden - o nach Ausziehen der Einmalhandschuhe und anderer Schutzbekleidung - o nach sämtlichen Tätigkeiten im CDAD-Patienten-Isolierzimmer, die oben nicht erwähnt sind - o vor Verlassen des Isolierzimmers oder der Isolierstation - o vor Umgang mit Lebensmitteln wie Essensverteilung in betroffenen Bereichen		
4	Patienten sind zur hygienischen Händedesinfektion und zu gründlichem Händewaschen nach Toilettenbesuch anzuhalten		

Händehygiene

Die händehygienischen Maßnahmen bei Auftreten von CDAD inkludieren:

- o Tragen von Einmalhandschuhen
- o Hygienische Händedesinfektion
- o Hygienisch korrektes Händewaschen mit Seife (siehe www.meduniwien.ac.at/krankenhaushygiene)
- o **Tragen von Einmalhandschuhen**
Bereits 1990 wurde in einer kontrollierten Studie von Johnson et al. über das Tragen von Vinylhandschuhen zur Prävention der Übertragung und Verbreitung von *C. difficile* ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tragen von Einmalhandschuhen und einer Reduktion der CDAD-Inzidenz nachgewiesen (Reduktion von 7,7 auf 1,5 CDAD pro 1.000 Patientenaufnahmen) [Johnson 1990].

Nicht-sterile Einweghandschuhe sind obligat zu verwenden:

- ▶ bei Direktkontakt mit dem Patienten während der Versorgung des CDAD-Patienten,
- ▶ bei Kontakt der Hände mit dem unbelebten Umfeld,
- ▶ bei voraussichtlichem Kontakt der Hände mit Ausscheidungen des CDAD-Patienten, wie z. B. bei der Entsorgung von Stuhl oder Erbrochenem
- ▶ 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.

Nach Beendigung der Tätigkeit sind die Einmalhandschuhe ohne Kontamination des Umfeldes im Patientenisolierzimmer, sofern das Isolierzimmer mit einer Schleuse ausgestattet ist, in der Schleuse abzulegen. Die Entsorgung der Einmalhandschuhe soll als Abfall nach ÖNORM S 2104 erfolgen.

Handschuhe bieten keinen absoluten Schutz gegen Händekontamination durch *C. difficile* [Manian 1996]. Daher soll unmittelbar nach Ablegen der Einmalhandschuhe eine hygienische Händedesinfektion mit anschließendem Händewaschen erfolgen.

o Hygienische Händedesinfektion und hygienisch korrektes Händewaschen

C. difficile in vegetativer Zustandsform stirbt aufgrund fehlender Sauerstofftoleranz nach maximal 15 min. an der Außenluft ab [Buggy 1983]. Innerhalb dieser Zeit kann die vegetative Zelle eine Bedeutung für die Kontamination von Händen mit *C. difficile* haben. Bei Auftreten von CDAD dient die hygienische Händedesinfektion mit alkoholischen Mitteln neben der Elimination der transienten Hautflora auch der Elimination der vegetativen Zellen von *C. difficile*.

Die hygienische Händedesinfektion mit alkoholischen Mitteln ist jedoch unwirksam gegen Clostridien-Sporen [Kampf 2004].

Eine retrospektive Vorher-und-Nachher-Studie illustrierte, dass Händedesinfektion mit alkoholischen Mitteln alleine keinen Effekt auf die Inzidenz der nosokomialen CDAD hat: die durchschnittliche 3-Jahres-CDAD-Inzidenz vor breiter Einführung der Händedesinfektion war vergleichbar mit der CDAD-Inzidenz nach Einführung

(3,24 versus 3,38 pro 10.000 Bettentage; $p=0,78$) [Boyce 2006]. Gording et al. untersuchten über 6 Jahre die Häufigkeit nosokomialer Isolate von MRSA, VRE sowie *C. difficile* pro 10.000 Patiententage [Gording 2005]. Nach Abschluss der ersten 3 Jahre wurde die bis dahin verwendete antimikrobielle Seife durch ein alkoholisches Händedesinfektionsmittel ersetzt. Die Nachweisrate von MRSA und VRE war im Zeitraum der Verwendung des alkoholischen Händedesinfektionsmittels signifikant niedriger, die Nachweisrate von *C. difficile* hingegen war unverändert. Offenbar spielt insgesamt die vegetative *C. difficile*-Zelle auf den Händen des Personals nur eine untergeordnete Rolle für die nosokomiale Übertragung.

Aus Gründen der Hautverträglichkeit werden für die hygienische Händedesinfektion meist keine Wirkstoffe mit sporozider Wirksamkeit verwendet.

Das **hygienisch korrekte Händewaschen** mit Seife und Wasser wird derzeit als die einzig wirkungsvolle händehygienische Maßnahme für die Entfernung von *C. difficile*-Sporen empfohlen.

Es ist davon auszugehen, dass bei einer Kontamination der Hände sowohl die Sporenform als auch die vegetative Zellform von *C. difficile* vorliegt. Zur Eliminierung der vegetativen Zellform sowie auch anderer nosokomialer Infektionserreger wie MRSA, die gleichermaßen bei CDAD vorkommen können [Boyce 2005], sollte zunächst eine hygienische Händedesinfektion durchgeführt werden [Kampf 2003].

Anschließend sollten die Hände für mindestens 10 Sekunden gründlich gewaschen werden. Beim Waschen der Hände mit Seife und Wasser werden die an der Hautoberfläche haftenden Sporen abgespült. Durch eine 10 Sekunden andauernde Waschung lässt sich die Sporenzahl an den Händen um ca. 2 $\log_{10}$ -Stufen reduzieren [Weber 2003]. Eine längere Waschung von 30 oder 60 Sekunden oder die Verwendung einer antimikrobiellen Seife statt einfacher Seife haben keinen zusätzlichen Effekt auf die Sporenreduktion [Weber 2003].

Bei umgekehrter Reihenfolge ist durch das Waschen eine Kontamination der unbelebten Umgebung mit vegetativen Zellen von *C. difficile* wahrscheinlich. Hier kann unnötigerweise ein neues *C. difficile*-Reservoir entstehen. Die einfache Waschung erhöht die Hautfeuchte selbst nach der Trocknung signifikant für ca. 10 Minuten [Hübner 2006a]. In dieser Phase der vorübergehenden Hyperhydratation der Hände kann die Desinfektionswirkung etwas nachlassen [Hübner 2006b]. Beides ist für eine effektive Prävention der Übertragung und Verbreitung von großem Nachteil. Deshalb bietet die Reihenfolge Händedesinfektion – Händewaschen mehr Sicherheit.

Die hygienische Händedesinfektion mit einem für die hygienische Händedesinfektion nach ÖGHMP oder VAH-Liste als wirksam erklärten alkoholischen Mittel und das gründliche, kontaminationsfreie Händewaschen mit Seife und Wasser sind bei folgenden **Indikationen** unabhängig davon, ob Einmalhandschuhe getragen werden, empfohlen:

► **nach Kontakt**

- mit CDAD-Patienten (physischer Kontakt)
- mit deren unbelebtem Umfeld: patientenbezogene Gegenstände (z. B. Hygieneartikel, Untersuchungsutensilien, Pflegeutensilien), patientennahe Flächen und Gegenstände (z.B. Telefon, Nachtsch)
- 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 Sanitäranlagen 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

► **vor** Verlassen des Isolierzimmers oder der Isolierstation

► **vor** Umgang mit Lebensmitteln wie z. B. Essenszubereitung oder Essensverteilung im betroffenen Bereich

In Fällen **grober** Verunreinigung sollte das Händewaschen mit Seife und Wasser unter Vermeidung von Kontamination des Umfeldes **vor** der hygienischen Händedesinfektion erfolgen.

Der CDAD-Patient ist die bedeutendste Quelle für die Übertragung von *C. difficile* auf andere Patienten, auf das Personal und das unbelebte Umfeld. Zur Selbstkontamination von Händen des CDAD-Patienten mit *C. difficile* kommt es häufig bei funktioneller Stuhlinkontinenz, wie es bei einer *C. difficile*-assoziierten Diarrhö der Fall sein kann, sowie bei anatomischer Stuhlinkontinenz. CDAD-Patienten sollten nach Stuhlgang sowie nach Kontakt mit Ausscheidungen ebenfalls die intensivste Händehygiene (Händedesinfektion gefolgt von Händewaschen) vornehmen.

Referenzen

- o Bettin K, Clabots C, Mathie P, Willard K, Gerding DN (1994). Effectiveness of liquid soap vs. chlorhexidine gluconate for the removal of *Clostridium difficile* from bare hands and gloved hands. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15:697–702.
- o Blot E, Escande MC, Besson D, Barbut F, Granpeix C, Asselain B, Falcou MC, Pouillart P (2003). Outbreak of *Clostridium difficile*-related Diarrhö in an adult oncology unit: risk factors and microbiological characteristics. *J Hosp Infect* 53:187–192.
- o Boyce JM, Ligi C, Kohan C, Dumigan D, Havill NL (2006). Lack of association between the increased incidence of *Clostridium difficile*-associated disease and the increasing use of alcohol-based hand rubs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27:479–483.
- o Boyce JM, Pittet D (2002). Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Recomm Rep* 51:1–45.
- o Boyce JM, Havill NL, Maria B (2005). Frequency and possible infection control implications of gastrointestinal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*, 43(12):5992–5995.
- o Buggy BP, Wilson KH, Fekety R (1983). Comparison of methods for recovery of *Clostridium difficile* from an environmental surface. *J Clin Microbiol*, 18(2):348–352.
- o Cartmill TD, Panigrahi H, Worsley MA, McCann DC, Nice CN, Keith E (1994). Management and control of a large outbreak of Diarrhöa due to *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 27:1–15.
- o Gordin FM, Schultz ME, Huber RA, Gill JA (2005). Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based handrub. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26:650–653.

- o Hanna H, Raad I, Gonzalez V, Umphrey J, Tarrand J, Neumann J, Champlin R (2000). Control of nosocomial *Clostridium difficile* transmission in bone marrow transplant patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21:226–228.
- o Hübner NO, Kampf G, Löffler H, Kramer A (2006). Effect of a 1 minute hand wash on the bactericidal efficacy of consecutive surgical hand disinfection with standard alcohols and on skin hydration. *Int J Hyg Environ Health*, 209(3): 285–291.
- o Hübner NO, Kampf G, Kamp P, Kohlmann T, Kramer A (2006). Does a preceding hand wash and drying time after surgical hand disinfection influence the efficacy of a propanol-based hand rub? *BMC Microbiol*, 6:57.
- o Johnson S, Sambol S, Parada J et al (2005). Effect of alcohol hand gels and chlorhexidine hand wash in removing spores of *Clostridium difficile* (CD) from hands. Abstract #LB-29, 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICCAC). Washington D.C.
- o Kampf G, Hollingsworth A (2003). Validity of the four European test strains of prEN 12054 for the determination of comprehensive bactericidal activity of an alcohol-based hand rub. *J Hosp Infect*, 55(3):226–231.
- o Kampf G, Kramer A (2004). Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs. *Clin Microbiol Rev*, 17(4):863–893.
- o Kim KH, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J Jr, Waters D (1981). Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis* 143:42–50.
- o McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE (1989). Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 320:204–210.
- o Nolan NP, Kelly CP, Humphreys JF, Cooney C, O'Connor R, Walsh TN, Weir DG, O'Briain DS (1987). An epidemic of pseudomembranous colitis: importance of person to person spread. *Gut* 28:1467–1473.
- o Romanenko VI (1982). Preservation of bacterial spores in 96% ethyl alcohol. *Mikrobiologija* 51:691–692.48
- o Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, Arbeit RD, Karchmer AW (1996). Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Med* 100:32–40.
- o Samore MH (1999). Epidemiology of nosocomial *clostridium difficile* Diarrhöa. *J Hosp Infect.*; 43 Suppl:S183–S190.
- o Weber DJ, Sickbert-Bennett E, Gergen MF, Rutala WA (2003). Efficacy of selected hand hygiene agents used to remove *Bacillus atrophaeus* (a surrogate of *Bacillus anthracis*) from contaminated hands. *JAMA* 289:1274–1277.

1.6. Schutzkleidung

#	Empfehlungen	Kategorie	Evidenz [Referenzen]
1	Tragen von Einmalschutzschürze oder Einmalschutzkittel: - bei direktem Kontakt mit CDAD-Patienten (Körperkontakt) - bei Kontakt mit deren unbelebter Umgebung - bei Kontakt mit deren Ausscheidungen Ablegen von Einmalschutzschürze oder Einmalschutzkittel im Patienten-Isolierzimmer Entsorgung erfolgt gemäß ÖNORM S 2104 Auch nicht-medizinisches Personal und Besucher sollten im Isolierzimmer Einmalschutzschürzen oder Einmalschutzkittel tragen.	IB	1a [Muto CA 2003] IB [Garner JS 1996 Siegel D 2006] 4 [Perry C 2001] 2b [McFarland LV 1989 Johnson S 1990]

Schutzkleidung

Tragen von Einmalhandschuhen

Betreff Tragen von Einmalhandschuhen, siehe Händehygiene.

Tragen von Schutzkitteln und Schutzschürzen

Zur Verhinderung von Erregerkontakt beim Umgang mit CDAD-Patienten, mit deren Ausscheidungen oder deren unbelebtem Umfeld. Das Tragen von Kittel oder Schürze zum Schutz vor Kontamination mit *C. difficile* sollte bei der pflegerischen Versorgung von CDAD-Patienten unbedingt praktiziert werden. Bei CDAD-Patienten mit Stuhlinkontinenz ist es auch während diagnostischer und therapeutischer Tätigkeiten am Patienten angeraten [Garner 1996, Barrak 1999, Cartmill 1994, Ferroni 1997, McNulty 1997, Perry 2001].

Bei CDAD-Patienten mit unkontrollierter Diarrhö wird vereinzelt das Tragen einer chirurgischen Mund-Nasen-Schutzmaske empfohlen.

Referenzen

- o al-Barrak A, Embil J, Dyck B, Olekson K, Nicoll D, Alfa M, Kabani A (1999). An outbreak of toxin A negative, toxin B positive *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a Canadian tertiary-care hospital. *Can Commun Dis Rep* 25:65–69.
- o Cartmill TD, Panigrahi H, Worsley MA, McCann DC, Nice CN, Keith E (1994). Management and control of a large outbreak of Diarrhöa due to *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 27:1–15.42.
- o Ferroni A, Merckx J, Ancelle T, Pron B, Abachin E, Barbut F, Larzul J, Rigault P, Berche P, Gaillard JL (1997). Nosocomial outbreak of *Clostridium difficile* diarrhea in a pediatric service. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 16:928–933.
- o Garner JS (1996). Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17:5 80.
- o Johnson S, Gerding DN, Olson MM, Weiler MD, Hughes RA, Clabots CR, Peterson LR (1990). Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. *Am J Med* 88:137–140.
- o Manian FA, Meyer L, Jenne J (1996). *Clostridium difficile* contamination of blood pressure cuffs: a call for a closer look at gloving practices in the era of universal precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17:180–182.
- o McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE (1997). Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* *N Engl J Med* 26;320:204–10.
- o McNulty C, Logan M, Donald IP, Ennis D, Taylor D, Baldwin RN, Bannerjee M, Cartwright KA (1997). Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 40:707–711.

1.7. Reinigung und Desinfektion von Flächen

#	Empfehlungen	Kategorie	Evidenz [Referenzen]
1	Flächendesinfektion - Bei Verunreinigungen 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.	IB	IB [Siegel D 2006] II [Schulster L 2003] 4 [Verity P 2001] 2b [Delmee M 1987] 2c [Block C 2004] 5 [Wilcox MH 1996] Arbeitskreis „Krankenhaus- und Praxishygiene“ der AWMF: Hygienemaßnahmen bei Vorkommen von <i>Clostridium difficile</i> AWMF-Leitlinien-Register Nr. 029/040 Empfehlungen des RKI zu Hygienemaßnahmen bei Patienten mit Durchfall aufgrund von toxinbildendem <i>Clostridium difficile</i> . (Stand Mai 2007)
2	Verfahren zur Flächendesinfektion: Chemische Verfahren zur Flächendesinfektion im Zusammenhang mit dem Auftreten von <i>C. difficile</i> -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.	IA	Expertenverzeichnis der ÖGHMP, VAH Normen prEN 14347, NF T 72-230, NF T 72-231.

3	Abfallentsorgung Abfälle, die mit <i>C. difficile</i>-haltigem Patientenmaterial, wie z.B. Stuhl kontaminiert wurden, werden im Patientenisolierzimmer gesondert gesammelt und entsprechend 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.	IA	ÖNORM S 2104
4	Textilien wie Bettwäsche 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 od. chemo-thermischen Desinfektionswaschverfahren zu unterziehen.		

Reinigung und Desinfektion von Flächen

Autor: Kampf

CDAD-Patient und Kontamination des unbelebten Umfeldes

Das Vorkommen einer Kontamination des unbelebten Umfeldes von CDAD-Patienten mit *C. difficile* ist hinreichend belegt [Hanna 2000, Hanna 2002, Kaatz 1988, Manian 1996, Kim 1981, Samore 1996, Fekety 1981, Nath 1994]. Zur massiven Kontamination mit *C. difficile* kommt es insbesondere bei Patienten mit hoher Stuhlfrequenz und bei Patienten mit unkontrollierter Diarrhö. Fußböden, Nachtkästchen, Toiletten, Leibschüsseln und Bettgestelle sind meist am stärksten von der fäkalen Verunreinigung betroffen [Foulke 1989, McFarland 1989, Barbut 2003, Nath 1994, Verity 2001, Wilcox 2003].

C. difficile-Sporen sind umweltresistent. Dadurch können Clostridien ungünstige Umweltbedingungen Monate bis Jahre überleben [Nakamura 1985, Russell 1999]. *C. difficile*-Sporen treten in der belebten Umwelt und auch der unbelebten Umwelt, wie auf Oberflächen und Gegenständen in der Krankenhausumgebung auf. Therapeutische und diagnostische Gegenstände sind häufig Vehikel für *C. difficile*-Sporen in gesundheitsversorgenden Einrichtungen [Savage 1983, Malamou-Ladas 1983].

Zur Prävention der Verbreitung von *C. difficile* sollen bei Auftreten von CDAD im gesamten betroffenen Stationsbereich sporozide Desinfektionsmittel verwendet werden [Cartmill 1994, Kaatz 1988, Nath 1994, Schulster 2003].

Sporozidie – Methoden zur Prüfung der sporoziden Wirkung von chemischen Desinfektionsverfahren

Die Prüfung der Wirksamkeit von Desinfektionsmittel besteht üblicherweise aus Suspensionsversuchen (*in vitro*-Tests) und aus praxisnahen Versuchen. Die *in vitro*-Tests sollen Auskunft über das Wirkungsspektrum bei unterschiedlichen Konzentrationen, Einwirkzeiten, und wenn notwendig Expositionstemperaturen geben. Zusätzlich wird die Veränderung der Absterbekinetik unter Belastungen mit Eiweiß oder Blut erfasst sowie die Neutralisierung validiert.

Die Ergebnisse der *in vitro*-Tests allein lassen noch keinen endgültigen Schluss bezüglich der Wirksamkeit eines Produkts in der praktischen Anwendung zu. Deshalb wird zudem auch eine Prüfung unter praxisnahen Bedingungen durchgeführt. Die praxisnahe Prüfung erlaubt die Schlussfolgerung, ob die Wirksamkeit eines Produkts unter den Bedingungen seiner Anwendung nach dem Stand des Wissens als geeignet einzustufen ist. Die Ergebnisse der Prüfung unter praxisnahen Bedingungen bestimmen die Auslobung von Konzentration und Einwirkzeit der Arbeitslösung eines Desinfektionsmittels.

In Europa sind die Testmethoden für Desinfektionsmittel in den Europäischen Normen weitgehend harmonisiert.

Die Europäischen Normen (EN) unterscheiden zwischen Phase 1-(Basistests für Wirkstoffe), Phase 2 / Stufe-1 (Suspensionsversuche für Produkte) und Phase 2 / Stufe 2-Tests (praxisnahe Versuche für Produkte). Die ersten beiden Tests sind den oben beschriebenen *in vitro*-Tests gleichzusetzen, der Phase 2 / Stufe 2-Test ist den praxisnahen Prüfungen gleich zusetzen. Laut Tabelle *Europäische Norm zur Prüfung von Desinfektionsmitteln zur Verwendung im Bereich der Humanmedizin* gibt es für die Prüfung der sporoziden Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln gegenwärtig folgende EN-Methoden:

Tabelle 7: Ausschnitt aus der Tabelle *Europäische Norm zur Prüfung von Desinfektionsmitteln zur Verwendung im Bereich der Humanmedizin*

Europäische Norm	Wirksamkeit	Anwendung		Phase/Stufe
		Instrument	Fläche	
prEN 14347 (Dilutions-Neutralisations- methode)	sporozid	x	x	1
prEN WI 18	sporozid	x		2 / 1
prEN WI 36	sporozid	x		2 / 2

prEN = veröffentlicht zur Vernehmlassung,

prEN WI = unveröffentlichte Arbeitspapiere der Arbeitsgruppe

Die **Europäische Norm EN 13704** standardisiert einen quantitativen Suspensionstest zur Erhebung der sporoziden Wirksamkeit im Bereich Industrie, Lebensmittel und Gastronomie (i.e. ein Phase 2/Stufe 1-Test).

Die **Europäische Norm prEN 14347** beschreibt einen Basistest zur Bestimmung der sporoziden Wirkung von Mitteln für die Desinfektion von Flächen und Instrumenten, allerdings nur an aeroben bakteriellen Sporenbildnern (*B. cereus* und *B. subtilis*).

Im deutschen Sprachraum haben Prüfmethodik und die Liste für Desinfektionsverfahren vom Verbund für angewandte Hygiene (VAH), die Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren, und die Liste von der ÖGHMP (Österreichischen Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin) große Bedeutung bei der Auswahl der Desinfektionsmittel. In den Methoden der DGHM/VAH und der ÖGHMP sind jedoch keine Standardverfahren beschrieben, mit denen die sporozide Wirkung untersucht werden kann.

In Frankreich existieren nationale Methoden zur Bestimmung der sporoziden Wirkung chemischer Desinfektionsverfahren (NF T 72-230 und NF T 72-231). Hier werden *B. subtilis*, *B. cereus* sowie *C. sporogenes* als Prüfbakterien verwendet.

In verschiedenen Studien wurde die Wirksamkeit von Desinfektionsverfahren gegenüber Sporen von *C. difficile* durchgeführt [Wullt 2003, Rutala 1993, Perez 2005]. In Standardprüfungen zur Bestimmung der Wirksamkeit chemischer Desinfektionsverfahren ist jedoch *C. difficile* nicht zu finden. Hier findet man entweder *C. sporogenes* (NF T 72-230 und NF T 72-231) oder Vertreter der aeroben Sporenbildner wie *Bacillus subtilis* (prEN 14347, NF T 72-230 und NF T 72-231) oder *Bacillus cereus* (prEN 14347), die teilweise auch in vergleichenden Studien zur Chemoresistenz gegenüber Desinfektionsmitteln untersucht wurden [Perez 2005].

Insgesamt erwies sich die Spore von *C. sporogenes* als weniger resistent im Vergleich zu *C. difficile*, wie Versuche mit Chlordioxid, Wasserstoffperoxid bzw. Bleiche belegen [Perez 2005]. Die Spore von *B. subtilis* hat auf Basis der vorliegenden Studien eine vergleichbare Chemoresistenz wie die von *C. difficile* [Perez 2005, Block 2005]. Deshalb kann momentan davon ausgegangen werden, dass bei Nachweis einer ausreichenden Wirksamkeit (z.B. Reduktion um mindestens 4 log₁₀-Stufen im Suspensionsversuch) gegenüber der Spore von *Bacillus subtilis* gleichermaßen die Wirksamkeit gegenüber der *C. difficile* Spore gegeben ist. Da *Bacillus subtilis* Prüfkeim sowohl in nationalen Methoden als auch in europäischen Normen ist, bietet sich seine Verwendung zur Bestimmung der sporoziden Wirkung an.

Mittel und Verfahren für die Flächendesinfektion bei Auftreten von *C. difficile*

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, Kolonisation 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.

o Wirkstoffe mit sporozider Wirkung

Verschiedene Wirkstoffe mit einer sporoziden Wirkung kommen in die engere Wahl. Flächendesinfektionsmittel enthalten recht häufig mehrere Wirkstoffe. Deshalb ist die Betrachtung einzelner Wirkstoffe nur bedingt hilfreich, da ihre Verwendung in Kombination Effekte erzielen kann, die sie einzeln nicht erzielen können. Eine Aussage zu Handelspräparaten ist hier nicht möglich, da in der Literatur auch längst nicht alle möglichen Formulierungen untersucht wurden. Auch die Listen der Fachgesellschaften (VAH, ÖGHMP) enthalten keine Rubrik sporozider Desinfektionsmittel. So ist der Anwender häufig auf die Information der Hersteller angewiesen. Diese gilt es dann besonders kritisch zu prüfen, wenn Hilfsmittel wie die Desinfektionsmittellisten fehlen.

Von manchen Wirkstoffen wie Hypochlorit [Cartmill 1994, Kaatz 1988, Nath 1994, Sehulster 2003], Glutaraldehyd [Rutala 1993, Testore 1988] oder sauerstoffabspaltenden Verbindungen [Block 2004] ist eine sporozide Wirkung beschrieben worden. Es sind jedoch auch Faktoren beschrieben worden, die je nach Wirkstoff einen wesentlichen Einfluss auf die sporozide Wirkung haben: die Konzentration des Wirkstoffs [Perez 2005], das Vorhandensein und die Menge organischer Belastungen [Shetty 1999] oder der pH-Wert der Wirkstofflösung [Wullt 2003]. Deshalb kann eine pauschale Aussage zur sporoziden Wirkung der in Betracht kommenden Wirkstoffe nicht gemacht werden. Hier gilt es in jedem Fall, die gesamte Formulierung zu bewerten. Quaternäre Ammoniumverbindungen als alleiniger Wirkstoff haben in den üblicherweise verwendeten Konzentrationen keine ausreichende sporozide Wirkung [Samore 1996].

o Nutzen der sporoziden Flächendesinfektion

Wilcox et al. und Mayfield et al. zeigten, dass Flächendesinfektion mit Hypochlorit bei einer Konzentration von 1000 ppm (= parts per million: ml/m³ oder 0,1 Vol.-%) in gesundheitsversorgenden Einrichtungen zu einer signifikanten Senkung der CDAD-Inzidenz im Vergleich zur bloßen Flächenreinigung führt [Wilcox 2003, Mayfield 2000]. In einer weiteren Studie zeigte sich bei Wechsel von quaternären Ammoniumverbindungen auf ungepufferte, 1:10 verdünnte Hypochlorit-Verbindung eine signifikante Reduktion der CDAD-Inzidenzrate bei Knochenmarkstransplantations-Patienten (von 8,6 auf 3,3 Fälle pro 1.000 Patiententage). Bei neuerlichem Wechsel zu dem Flächendesinfektionsmittel auf der Basis von quaternärer Ammoniumverbindung kam es zu einem erneuten Anstieg der Inzidenz auf 8,1 Fälle pro 1.000 Patiententage [Mayfield 2000]. Auf anderen Stationen mit einer niedrigeren Inzidenz war durch die sporozide Flächendesinfektion keine Reduktion zu erzielen [Mayfield 2000]. Damit zeigt sich, dass die mit *C. difficile* kontaminierte Fläche ein sehr wichtiges Reservoir im Krankenhaus darstellt und dass im Ausbruchsfall durch die sporozide Flächendesinfektion ein wesentlicher Beitrag zur Infektionskontrolle geleistet werden kann.

Effekt der einfachen Reinigung

Durch die Verwendung einfacher Reiniger lässt sich die *C. difficile*-Kontaminationsrate selbst nach 4 Wochen nicht wesentlich reduzieren [Verity 2001]. Ganz im Gegenteil: durch Exposition gegenüber Reinigern lässt sich der Sporulationsgrad sogar beinahe vervierfachen [Wilcox 2000]. Ob dies bei dem kurzen Überleben der vegetativen *C. difficile*-Zelle auf unbelebter Fläche jedoch klinisch relevant ist, bleibt unklar.

Wo und wie oft soll eine Flächendesinfektion durchgeführt werden?

- ▶ Patientennahe (Handkontakt-)Oberflächen (z. B. Nachttisch, Bettgestell, Trapez) sollen bei Vorkommen von CDAD im betroffenen Zimmer zumindest 1x täglich einer reinigenden Wischdesinfektion unterzogen werden.
- ▶ Flächen von patientennahen Gegenständen (z. B. Nachttischlampe) sollen bei Vorkommen von CDAD im betroffenen Zimmer zumindest 1x täglich einer reinigenden Wischdesinfektion unterzogen werden.
- ▶ Türschnallen (innen/außen) des Isolierzimmers sollen falls erforderlich – wie bei sichtbarer Verunreinigung mit Stuhl – mehrmals täglich aber zumindest 2 x täglich einer reinigenden Wischdesinfektion unterzogen werden
- ▶ Der Leibstuhl ist häufig mit Ausscheidungen verunreinigt. Dieser soll mindestens 2 x täglich, bei sichtbarer Verunreinigung mit Stuhl unverzüglich einer reinigenden Wischdesinfektion unterzogen werden.
- ▶ Der den CDAD-Patienten zugeordnete Sanitärbereich soll mindestens 2 x täglich einer reinigenden Wischdesinfektion unterzogen werden. Die Desinfektion sollte jedenfalls Toilettendeckel, -sitzbrille, Armaturen, Handläufe, Waschbecken, Wasserhähne, Fußböden, Türschnallen (außen und innen) und Toilettenpapier-Halterungsvorrichtung umfassen.
- ▶ Bei sichtbarer Verunreinigung mit Stuhl von CDAD-Patienten soll unverzüglich eine reinigende Wischdesinfektion erfolgen (z.B. Fußboden).
- ▶ Vor Neuaufnahmen im Isolierzimmer ist die Durchführung einer umfassenden Abschlussreinigung mit Schlussdesinfektion empfohlen.

Abfallentsorgung

Abfälle, die mit *C. difficile*-haltigem Patientenmaterial wie Stuhl kontaminiert wurden, sollen im Patienten-Isolierzimmer gesondert gesammelt werden und entsprechend ÖNORM S 2104 als Abfälle entsorgt werden, 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.

Textilien

Reinigungstextiltücher sind isolierzimmerbezogen zu verwenden und nach Gebrauch einem desinfizierenden Waschverfahren zu unterziehen.

Bettwäsche von CDAD-Patienten muss jedenfalls unmittelbar nach Verunreinigung, aber mindestens einmal täglich gewechselt werden. Anfallende Schmutzwäsche ist in flüssigkeitsdichten Wäschesäcken im CDAD-Patienten-Isolierzimmer zu sammeln und auf möglichst direktem Weg zur Wäscherei zu bringen.

Für Matratzen werden wischdesinfizierbare Überzüge empfohlen. Vorhänge und andere Textilien des Isolierzimmers (z.B. Tischtücher) sind im Rahmen der Schlussdesinfektion den üblichen thermischen oder chemothermischen Desinfektionswaschverfahren zu unterziehen.

Referenzen

- o Barbut F, Gotty S, Neyme D et al (2003). Clostridium difficile: hygiène des mains et environnement. Hygiènes 11:449–455.
- o Block C (2004). The effect of Perasafe and sodium dichloroisocyanurate (NaDCC) against spores of Clostridium difficile and Bacillus atrophaeus on stainless steel and polyvinyl chloride surfaces. J Hosp Infect 57:144–148.
- o Boyce JM, Havill NL, Otter JA et al (2006). Impact of hydrogen peroxide vapor room bio-decontamination on environmental contamination and nosocomial transmission by Clostridium difficile. Abstract #155, 16th Annual Scientific Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Chicago
- o Brooks S, Khan A, Stoica D, Griffith J, Friedeman L, Mukherji R, Hameed R, Schupf N (1998). Reduction in vancomycin-resistant Enterococcus and Clostridium difficile infections following change to tympanic thermometers. Infect Control Hosp Epidemiol 19:333–336.
- o Cartmill TD, Panigrahi H, Worsley MA, McCann DC, Nice CN, Keith E (1994). Management and control of a large outbreak of diarrhoea due to Clostridium difficile. J Hosp Infect 27:1–15. Coates D, Death JE (1982). Use of buffered hypochlorite solution for disinfecting fibrescopes. J Clin Pathol 35:296–303.
- o Colorado Medical Directors Association and the Colorado Department of Public Health and Environment (1999). Management of Clostridium difficile-associated diarrhea: guidelines for long term care and rehabilitation facilities. <http://cmda.gen.co.us/Articles/cdiff99.htm> 35
- o Fawley WN, Wilcox MH (2001). Molecular epidemiology of endemic Clostridium difficile infection. Epidemiol Infect 126:343–350.
- o Fekety R, Kim KH, Brown D, Batts DH, Cudmore M, Silva J Jr (1981). Epidemiology of antibiotic-associated colitis; isolation of Clostridium difficile from the hospital environment. Am J Med 70:906–908.
- o Foulke GE, Silva J (1989). Clostridium difficile in the intensive care unit: management problems and prevention issues. Crit Care Med 17:822–826.
- o Hanna H, Raad I, Gonzalez V, Umphrey J, Tarrand J, Neumann J, Champlin R (2000). Control of nosocomial Clostridium difficile transmission in bone marrow transplant patients. Infect Control Hosp Epidemiol 21:226–228.
- o Herruzo-Cabrera R, Vizcaino-Alcaide MJ, Rodriguez J (2006). Comparison of the microbicidal efficacy on germ carriers of several tertiary amine compounds with ortho-phthalaldehyde and Perasafe. J Hosp Infect 63:73–78.
- o Kaatz GW, Gitlin SD, Schaberg DR, Wilson KH, Kauffman CA, Seo SM, Fekety R (1988). Acquisition of Clostridium difficile from the hospital environment. Am J Epidemiol 127:1289–1294.

- o Kim KH, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J Jr, Waters D (1981). Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis* 143:42–50.
- o Malamou-Ladas H, O'Farrell S, Nash JQ, Tabaqchali S (1983). Isolation of *Clostridium difficile* from patients and the environment of hospital wards. *J Clin Pathol* 36:88–92.
- o Manian FA, Meyer L, Jenne J (1996). *Clostridium difficile* contamination of blood pressure cuffs: a call for a closer look at gloving practices in the era of universal precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17:180–182.
- o Massachusetts Department of Public Health-Division of Epidemiology and Immunization (2002). Infection control guidelines for long-term care facilities. <http://www.mass.gov/dph/cdc/epii/lctf/cdifguide.pdf>
- o Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy LM (2000). Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 31:995–1000.
- o McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE (1989). Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 320:204–210.
- o Nakamura S, Yamakawa K, Izumi J, Nakashio S, Nishida S (1985). Germinability and heat resistance of spores of *Clostridium difficile* strains. *Microbiol Immunol* 29:113–118.
- o Nath SK, Thornley JH, Kelly M, Kucera B, On SL, Holmes B, Costas M (1994). A sustained outbreak of *Clostridium difficile* in a general hospital: persistence of a toxigenic clone in four units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15:382–389.
- o Oliet S, Sorin SM (1978). Inhibition of the corrosive effect of sodium hypochlorite on carbon steel endodontic instruments. *J Endod* 4:12–16.
- o Pulvirenti JJ, Gerding DN, Nathan C, Hafiz I, Mehra T, Marsh D, Kocka F, Rice T, Fischer SA, Segreti J, Weinstein RA (2002). Difference in the incidence of *Clostridium difficile* among patients infected with human immunodeficiency virus admitted to a public hospital and a private hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23:641–647.
- o Russell AD (1999). Bacterial resistance to disinfectants: present knowledge and future problems. *J Hosp Infect* 43 Suppl:S 57–S 68.
- o Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ (1993). Inactivation of *Clostridium difficile* spores by disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 14:36–39.
- o Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, Arbeit RD, Karchmer AW (1996). Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Med* 100:32–40.
- o Sanderson P, Richardson D. (1997) Do patients with *Clostridium difficile* need to be isolated? *J Hosp Infect* 36:157–8.

- o Savage AM, Alford RH (1983). Nosocomial spread of *Clostridium difficile*. *Infect Control* 4:31–33.
- o Sehulster L, Chinn RY (2003). Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 52:1–42.
- o Testore GP, Pantosti A, Cerquetti M, Babudieri S, Panichi G, Gianfrilli PM (1988). Evidence for cross-infection in an outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in a surgical unit. *J Med Microbiol* 26:125–128.
- o Underwood S, Stephenson K, Fawley WN et al (2005). Effects of hospital cleaning agents on spore formation by N. American and UK outbreak *Clostridium difficile* strains. 45th Annual Meeting of the International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington D C;
- o Verity P, Wilcox MH, Fawley W, Parnell P (2001). Prospective evaluation of environmental contamination by *Clostridium difficile* in isolation side rooms. *J Hosp Infect* 49:204–209.
- o Herruzo-Cabrera R, Vizcaino-Alcaide MJ, Rodriguez J (2003). Comparison of the disinfectant efficacy of Perasafe and 2 % glutaraldehyde in in vitro tests. *J Hosp Infect* 53:124–128.
- o Wilcox MH (1996). Cleaning up *Clostridium difficile* infection. *Lancet* 348: 767–768.
- o Wilcox MH, Fawley WN (2000). Hospital disinfectants and spore formation by *Clostridium difficile*. *Lancet* 356:1324.
- o Wilcox MH, Fawley WN, Wigglesworth N, Parnell P, Verity P, Freeman J (2004). Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 54:109–114. *J Hosp Infect.* 2003 Jun;54(2):109–14. Erratum in: *J Hosp Infect.* 2004 57:267.

1.8. Reinigung, Desinfektion und Sterilisation von Instrumenten

Autor: Kampf

Reinigung, Desinfektion und gegebenenfalls Sterilisation von Untersuchungs-, Behandlungs- und Pflegeutensilien:

#	Empfehlungen	Kategorie	Evidenz [Referenzen]
1	- 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 patientenbezogen zu verwenden, unmittelbar nach Nutzung in der Steckbeckenspülmaschine, vorzugsweise mittels Intensivspülprogramm, aufzubereiten	IB	IB [Siegel D 2006 Muto CA 2003 Manian FA 1996] IB [Garner JS 1996] 2c [Hughes CE 1986] 4 [Manian FA 1996]
2	Chemische Verfahren zur Instrumentendesinfektion im Zusammenhang mit dem Auftreten von <i>C. difficile</i> -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.	IA	Expertenverzeichnis DGHM / VAH Normen prEN 14347, NF T 72-230, NF T 72-231.
3	Thermometer sind ausschließlich patientenbezogen zu verwenden (keine rektalen Messungen).	IA	1b [Jernigan JA 1998] 2b [Hanna H 2000 Brooks S 1998 Samore MH 1996]

Reinigung, Desinfektion und Sterilisation von Instrumenten

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 Infektionen 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.

Waschschüsseln, Leibschüsseln und Urinflaschen sind patientenbezogen zu verwenden. Waschschüsseln, Leibschüsseln und Urinflaschen sind unmittelbar nach Nutzung im Steckbeckenspüler aufzubereiten. Dieses thermisch desinfizierende Waschverfahren – in der Regel bei 85 °C über 30 sec. – ist nicht sporenabtötend; die gewünschte Sporenreduktion wird praktisch ausschließlich durch den mechanischen Spüleffekt erzielt.

Untersuchungsutensilien wie Blutdruckmanschette, Stethoskope, EKG-Elektroden, Fieberthermometer, die Pflegeutensilien und Behandlungsutensilien sind bei CDAD-Patienten patientenbezogen zu verwenden.

Untersuchungsutensilien und Behandlungsutensilien sind soweit möglich unmittelbar nach jeder Nutzung, aber zumindest 1 x täglich einer Wischdesinfektion zu unterziehen.

Thermometer für die Körpertemperaturmessung sind häufig Vehikel für *C. difficile* und können eine Übertragung von Patient-zu-Patient ermöglichen [Manian 1996, Samore 1996]. Daher sind Fieberthermometer bei CDAD-Patienten ausschließlich patientenbezogen zu verwenden. Es ist eine Oralmessung oder Ohrmessung durchzuführen. Von einer rektalen Körpertemperaturmessung ist abzuraten [Brooks 1998, Jernigan 1998].

Die Übertragung von *C. difficile* von Patient-zu-Patient ist im Rahmen einer Endoskopie des Gastrointestinaltraktes möglich (Koloskopie). Hughes et al. zeigten, dass an 10 von 15 (67 %) Endoskopen (Koloskop) unmittelbar nach Verwendung bei CDAD-Patienten *C. difficile* nachweisbar war.

Flexibles Koloskop: Aufbereitung in vollautomatisch arbeitenden Endoskop-Reinigungs-Desinfektionsmaschinen (RDG-E: Reinigungs-Desinfektionsgeräte für Endoskope): Eine wirkungsvolle Reinigung ist insbesondere in englumigen Kanälen die entscheidende Voraussetzung, um eine wirkungsvolle Desinfektion erzielen zu können [Chaufour 1999]. Dies mag bei einer Kontamination mit bakteriellen Sporen noch wichtiger sein als bei Kontamination mit anderen nosokomialen Infektionserregern. In der Wirkung verschiedener Reinigungsverfahren kann es

beträchtliche Unterschiede geben [Zühlsdorf 2002 und 2004]. Deshalb ist sehr sorgfältig zu beachten, wie der Reinigungsprozess im Detail durchgeführt wird [Martiny 2004].

Bei der **Auswahl geeigneter sporozider Desinfektionsmittel** sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- ▶ Fixierung organischer Bestandteile: Sowohl Aldehyd als auch Peressigsäure sind in der Lage, organisches Material wie Blut in unterschiedlichem Ausmaß an Oberflächen zu fixieren [Kampf 2004]. Deshalb ist vor der Verwendung von Präparaten auf dieser Wirkstoffbasis eine gründliche Reinigung essentiell [Zühlsdorf 2006].
- ▶ Einwirkzeit: Für manche Desinfektionsmittel wird eine sporozide Wirkung angegeben, die eine erheblich längere Zeit benötigt, als in dem RDG-E üblicherweise Anwendung findet. In diesem Fall ist es fraglich, ob unter diesen Anwendungsbedingungen tatsächlich eine sporozide Wirkung erzielt wird.
- ▶ Prozessparameter: Je nach verwendetem Desinfektionsmittel sind ganz unterschiedliche Prozessparameter für die Desinfektion zu beachten. So werden Präparate auf Basis von Glutaraldehyd häufig bei einer Temperatur um 55 °C eingesetzt, Präparate auf Basis von Peressigsäure hingegen bei niedrigeren Temperaturen. Die Prozessparameter werden vom Hersteller vorgegeben.

Das maschinelle chemothermische Desinfektionsverfahren ist an spezielle RDG-E (Reinigungs-Desinfektionsgeräte für Endoskope gemäß prEN 15883-4) gebunden und kann nur bei Endoskopen angewandt werden, die zur Gänze eingetaucht werden können und der nötigen Temperatur standhalten. Es dürfen nur Verfahren eingesetzt werden, die produktseitig durch europäische Zulassungen (Österreichisches Medizinproduktegesetz 1996 basierend auf "Medical device guideline": „RL 93/42/EWG“) abgedeckt sind. Falls es sich im Ausnahmefall noch um einen Gerätebestand von vor der CE-Kennzeichnungspflicht oder ohne ausgewiesene Normkonformität handelt, muss ein positives Hygienegutachten von einer einschlägig akkreditierten oder gleichwertigen Prüf- oder Zertifizierungsstelle vorliegen, in dem ein ausreichendes Aufbereitungsergebnis bescheinigt wird.

Starres Endoskop: Dampfsterilisation

Das Proktoskop ist im medizinischen Bereich das einzig relevante starre Endoskop, welches mit einem CDAD-Risiko assoziiert ist. Ein Proktoskop soll nach Verwendung bei einem CDAD-Fall nach entsprechender vollautomatischer Reinigung und Desinfektion dampfsterilisiert werden.

Referenzen

- o Brooks S, Khan A, Stoica D, Griffith J, Friedeman L, Mukherji R, Hameed R, Schupf N (1998). Reduction in vancomycin-resistant *Enterococcus* and *Clostridium difficile* infections following change to tympanic thermometers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19:333–336.45.
- o Chaufour X, Deva AK, Vickery K, Zou J, Kumaradeva P, White GH, Cossart YE: Evaluation of disinfection and sterilization of reusable angioscopes with the duck hepatitis B model. *J Vasc Surg* 1999, 30:277–282.
- o Hanna H, Raad I, Gonzalez V, Hughes CE, Gebhard RL, Peterson LR, Gerding DN (1986). Efficacy of routine fiberoptic endoscope cleaning and disinfection for killing *Clostridium difficile*. *Gastrointest Endosc* 32:7–9
- o Jernigan JA, Siegman-Igra Y, Guerrant RC, Farr BM (1998). A randomized crossover study of disposable thermometers for prevention of *Clostridium difficile* and other nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19:494–499.
- o Kampf G, Bloß R, Martiny H: Surface fixation of dried blood by glutaraldehyde and peracetic acid. *J Hosp Infect* 2004, 57(2):139–143.
- o Manian FA, Meyer L, Jenne J (1996). *Clostridium difficile* contamination of blood pressure cuffs: a call for a closer look at gloving practices in the era of universal precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17:180–182.
- o Martiny H, Floss H, Zühlsdorf B: The importance of cleaning for the overall results of processing endoscopes. *J Hosp Infect* 2004, 56(suppl. 2):S 16–S 22.
- o Pulvrenti JJ, Gerding DN, Nathan C, Hafiz I, Mehra T, Marsh D, Kocka F, Rice T, Fischer SA, Segreti J, Weinstein RA (2002). Difference in the incidence of *Clostridium difficile* among patients infected with human immunodeficiency virus admitted to a public hospital and a private hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23:641–647.
- o Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ (1993). Inactivation of *Clostridium difficile* spores by disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 14:36–39.
- o Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, Arbeit RD, Karchmer AW (1996). Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Med* 100:32–40.
- o Testore GP, Pantosti A, Cerquetti M, Babudieri S, Panichi G, Gianfrilli PM (1988). Evidence for cross-infection in an outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in a surgical unit. *J Med Microbiol* 26:125–128.
- o Umphrey J, Tarrand J, Neumann J, Champlin R (2000). Control of nosocomial *Clostridium difficile* transmission in bone marrow transplant patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21:226–228.

- o Wullt M, Odenholt I, Walder M V (2003). Activity of three disinfectants and acidified nitrite against *Clostridium difficile* spores. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24:765–768.51.
- o Zühlsdorf B, Emmrich M, Floss H, Martiny H 2002. Cleaning efficacy of nine different cleaners in a washer-disinfector designed for flexible endoscopes. *J Hosp Infect* 2002, 52:206–211.
- o Zühlsdorf B, Floss H, Martiny H 2004. Efficacy of ten different cleaning processes in a washer-disinfector for flexible endoscopes. *J Hosp Infect*, 56(4):305–311.
- o Zühlsdorf B, Kampf G 2006. Evaluation of the effectiveness of an enzymatic cleaner and a glutaraldehyde-based disinfectant for chemothermal processing of flexible endoscopes in washer-disinfectors in accordance with prEN ISO 15883. *Endoscopy* 2006, 38(6):586–591.

1.9. Antibiotikatherapie

#	Empfehlungen	Kategorie	Evidenz [Referenzen]
1	Laufende antimikrobielle Behandlung des CDAD-Patienten falls möglich beenden.	1A	1a [Bricker E 2005]

Antibiotikatherapie

Die initiale Behandlung der CDAD besteht im Absetzen des vermutlich ursächlichen Antibiotikums, sofern es medizinisch vertretbar ist.

Bezüglich antimikrobieller Behandlung der CDAD wird auf die Einleitung Kap. 2 verwiesen.

Antibiotika, CDAD Entstehung, CDAD Prävention

Antibiotika können die intestinale Standortflora schädigen. Eine Kolonisation des Intestinaltraktes mit exogenen standortfremden Mikroorganismen kann dadurch erleichtert werden. Die Kombination von hohem *C. difficile*-Expositionsrisiko und beeinträchtigter Kolonisationsresistenz erhöht das Risiko für eine Infektion mit *C. difficile*.

Die Einnahme von Antibiotika stellt den häufigsten und damit im Hinblick auf die CDAD-Prävention wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktor für CDAD dar (Bartlett 1978, Spencer 1998). Obwohl grundsätzlich bei allen Antibiotikagruppen eine Assoziation mit CDAD nachgewiesen wurde, sind folgende Klassen jene, deren Zusammenhang mit CDAD am häufigsten belegt ist:

Im Jahr 1978 wurde Clindamycin als „CDAD-Risiko-Antibiotikum“ identifiziert. Zwischen 1983 und 2003 traten Cephalosporine als Risiko-Antibiotika in Erscheinung; die 2. und 3. Generation der Cephalosporine waren mit dem höchsten relativen Risiko und höchsten absoluten Risiko für CDAD assoziiert [Johnson 1999, Aronsson 1985, Impallomeni 1995]. Auch bei Ampicillin und sonstigen Breitspektrumpenicillinen wie Piperacillin-Tazobactam wurde ein Zusammenhang mit CDAD-Risiko nachgewiesen (Davey 2005, Davey 2006, Kamthan 1992, Climo 1998, Stone 2000, Wilcox 2004, Grimshaw 2004, Jamtvedt 2003, Jamtvedt 2006, Jamtvedt 2006, Ansari 2003). 2001 wurde in einer krankenhausbasierten Fall-Kontroll-Studie eine Assoziation zwischen der Therapie mit Ciprofloxacin und erhöhtem CDAD-Risiko identifiziert [Yip 2001]. Mehrere Studien haben diesen Zusammenhang zwischen Gyrasehemmern, einschließlich Levofloxacin, Moxifloxacin und Gatifloxacin und der CDAD-Entstehung bestätigt [Olson 1995, Muto 2002, McClusker 2003].

Tatsache ist, dass hospitalisierte Patienten während ihres Aufenthaltes häufiger Antibiotikatherapien als ambulant behandelte Patienten erhalten [Davey 2005].

Zu den wichtigsten Maßnahmen für Prävention und Kontrolle von CDAD zählt die Optimierung des Antibiotikaeinsatzes:

Wie z.B. durch

- ▶ Reduktion nicht-indizierter Antibiotikatherapie
- ▶ Reduktion der Zahl nicht indizierter Mehrfachtherapien
- ▶ Reduktion von nicht erforderlichen Langzeittherapien
- ▶ Verhindern unsachgemäßer Anwendung hinsichtlich Dosis, Dauer und Antibiotikaklasse

Für detaillierte Informationen über Maßnahmen zur Verbesserung der Antibiotika-Verschreibungspraxis in Österreich verweist die Leitlinien-Autorengruppe auf das ABS-Projekt [Allerberger 1998].

Probiotika (Bakterien und Hefe) sollen die durch die Antibiotikaeinnahme in ihrer Schutzwirkung gegen Kolonisation mit standortfremden Keimen beeinträchtigte intestinale endogene Flora regenerieren. Die gegenwärtig vorliegenden Untersuchungsergebnisse sind jedoch nicht eindeutig. Die Ergebnisse, die für einen positiven Effekt von *Saccharomyces boulardii* auf das antibiotika-assoziierte CDAD-Risiko sprachen [Surawicz 1989, McFarland 1995], konnten von den Folgearbeiten von Lewis et al. und Thomas et al. nicht bestätigt werden. Zwei rezente Metaanalysen erbrachten keine ausreichenden Beweise, die eine Empfehlung für einen Probiotikaeinsatz zur Prävention oder Behandlung von CDAD rechtfertigen könnten [McFarland 2006, Dendukuri 2005].

Referenzen

- o Allerberger F, Gareis R, Janata O, Koller W, Lechner A, Mittermayer H, Pecnik I, Reisinger E, Rotter-leBeau M, Wechsler-Fördös A, Zuchi D: ABS PROJEKT Leitlinien zur Weiterentwicklung der Antibiotika-Kultur in Krankenanstalten. Vienna, Bundesministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales (Edt. and Publisher), 1998.
- o Allerberger F, Gareis R, Janata O, Koller W, Lechner A, Mittermayer H, Pecnik L, Reisinger E, Rotter-leBeau M, Wechsler-Fördös A, Zuchi D: THE ABS PROJECT: Guidelines to further develop and define antibiotic use in hospitals. Vienna, Federal Ministry for Social Security and Generations (Edt. and Publisher), 2000. Available under www.antibiotika-strategien.at
- o Allerberger F, Gareis R, Janata O, Krause R, Meusburger S, Mittermayer H, Rotter-leBeau M, Watschinger R, Wechsler-Fördös A: ABS PROJEKT Leitlinien zur Weiterentwicklung der Antibiotika-Kultur in Krankenanstalten. ed 2., revised. Vienna, Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen (Edt. and Publisher), 2002.
- o Ansari F, Gray K, Nathwani D et al (2003). Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother.*; 52:842–848
- o Bartlett JG, Moon N, Chang TW et al. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis (1978). *Gastroenterology.*; 75:778–782.36.
- o Climo MW, Israel DS, Wong ES et al (1998). Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med.*; 128:989–995.
- o Colorado Medical Directors Association and the Colorado Department of Public Health for long term care and rehabilitation facilities (1999). <http://cmda.gen.co.us/Articles/cdiff99.htm> 35
- o Davey P, Brown E, Fenelon L et al (2005). Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.*; CD003543
- o Davey P, Brown E, Fenelon L et al (2006). Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis.*; 12:211–216.
- o Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr. et al (2007). Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.*; 44:159–177

- o Dendukuri N, Costa V, McGregor M et al (2005). Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ*; 173:167–170.
- o Fowler S, Webber A, Cooper B et al (2007). Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce *Clostridium difficile* infection (CDI): a controlled interrupted times series (ITS). *J Antimicrob Chemother.*; in press.
- o Gaynes R, Rimland D, Killum E et al (2004). Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a long-term care facility: association with gatifloxacin use. *Clin Infect Dis.*; 38:640–645.
- o Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G et al (2004). Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess.*; 8: iii–72.
- o Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT et al (2003). Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.*; CD000259.
- o Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT et al (2006). Does telling people what they have been doing change what they do? A systematic review of the effects of audit and feedback. *Qual Saf Health Care.*; 15:433–436.52
- o Kamthan AG, Bruckner HW, Hirschman SZ et al (1992). *Clostridium difficile* diarrhea induced by cancer chemotherapy. *Arch Intern Med.*; 152:1715–1717.
- o Kazakova SV, Ware K, Baughman B et al (2006). A hospital outbreak of diarrhea due to an emerging epidemic strain of *Clostridium difficile*. *Arch Intern Med.*; 166:2518–2524.
- o Kuijper EJ, van den Berg RJ, Debast S et al (2006). *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.*; 12:827–830.
- o Lewis SJ, Potts LF, Barry RE (1998). The lack of therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-related Diarrhœa in elderly patients. *J Infect.*; 36:171–174.
- o McCusker ME, Harris AD, Perencevich E et al (2003). Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Emerg Infect Dis.*; 9:730–733.
- o McFarland LV (2006). Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.*; 101:812–822.
- o McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN et al (1995). Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol.*; 90:439–448.
- o Muto CA, Pokrywka M, Shutt K et al (2005). A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 26:273–280.

- o National Clostridium difficile Standards Group: Report to the Department of Health (2004). J Hosp Infect.; 56 Suppl1:1–38.
- o Pepin J, Saheb N, Coulombe MA et al (2005). Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis.; 41:1254–1260.
- o Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales. Conduite à tenir:diagnostic, investigation, surveillance, et principes de prévention et de maîtrise des infections à Clostridium difficile (2006). http://cclin-sudest.chu-yon.fr/Alertes/conduite_clostridium_difficile.pdf
- o Spencer RC(1998). The role of antimicrobial agents in the aetiology of Clostridium difficile-associated disease. J Antimicrob Chemother.; 41 Suppl C:21–27.
- o Stone S, Kibbler C, How A et al (2000). Feedback is necessary in strategies to reduce hospital acquired infection. BMJ.; 321:302–303.
- o Stone S, Kibbler C, How A et al (2000). Feedback is necessary in strategies to reduce hospital acquired infection. BMJ; 321:302–303.
- o Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P et al (1989). Prevention of antibiotic-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii: a prospective study. Gastroenterology; 96:981–988.
- o Thomas MR, Litin SC, Osmon DR et al (2001). Lack of effect of Lactobacillus GG on antibiotic-associated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial. Mayo Clin Proc.; 76:883–889.
- o Wilcox MH, Freeman J, Fawley W et al (2004). Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillinazobactam prescribing and incidence of Clostridium difficile Diarrhoea. J Antimicrob Chemother.; 54:168–172.
- o Wilcox MH, Freeman J, Fawley W et al (2004). Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillinazobactam prescribing and incidence of Clostridium difficile Diarrhoea. J Antimicrob Chemother.; 54:168–172.
- o Yip C, Loeb M, Salama S et al (2001). Quinolone use as a risk factor for nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhea. Infect Control Hosp Epidemiol.; 22:572–575.

2. Maßnahmen zur Beherrschung eines Ausbruchs von CDAD

#	Empfehlungen	Kategorie	Evidenz [Referenzen]
1	Bei gehäuftem Auftreten von CDAD-Fällen soll der Krankenhaushygieniker od. hygienebeauftragte Arzt unverzüglich informiert werden.	IB	IB [Siegel D 2006]
2	Alle CDAD-Kontroll- und Präventions-Maßnahmen müssen während des Ausbruchs streng eingehalten werden: - o Räumliche Isolierung der CDAD-Ausbruchsfälle - o Kohortenpflege - o Verlegungen und Transporte von Patienten mit CDAD auf medizinisch unbedingt notwendige Ausnahmen beschränken Weitere Details hinsichtlich - o Händehygiene - o Reinigung und Desinfektion - o Vorgehensweise im Isolierzimmer bzw. auf Isolierstation betreffend Patientenversorgung, Handhabung von Untersuchungs-, Behandlungs- und Pflegeutensilien siehe entsprechende Kapitel	IB	IB [Siegel D 2006] 4 [Cherifi S 2006]
3	Auf den vom CDAD-Ausbruch betroffenen Stationen soll wenn möglich Indikation, Dauer und Dosierung von Antibiotikatherapien bei Patienten vom Antibiotika-beauftragten überprüft werden. Ziel ist es dabei, das Auftreten von neuen CDAD-Ausbruchsfällen durch die Reduktion von CDAD-Risikopatienten zu verhindern.	IA	2b [McFarland LV 1990 Climo MW 1998 Pepin J 2005 Wistrom J 2001 Fowler S 2007] 3b [Walker KJ 1993 Loo VG 2005 Muto CA 2005 Gaynes R 2004 Yip C 2001 McCusker ME 2003 Aronsson B 1985 Raveh D 2006 Gifford AH 2006] 4 [Pazos R 2003 McNulty C 1997]

4	<i>C. difficile</i> -Isolate von Ausbruchsfällen sollten asserviert werden, um gegebenenfalls eine nachfolgende molekularepidemiologische Abklärung des Ausbruchs zu ermöglichen	IB II	IB [Siegel D 2006] 3b [Muto CA 2005] 4 [Climo MW 1998 Mekonen ET 2002 Kuijper EJ 2001 Fawley WN 2001] 2b [Samore MH 1996]
5	Treten trotz sachgemäßer Umsetzung aller Maßnahmen wie oben beschrieben neue CDAD-Fälle auf, ist das Sperren von Stationen oder Abteilungen für Neuaufnahmen und das Einrichten von Isolierstationen empfehlenswert	IB	IB [Siegel D 2006]

Maßnahmen zur Beherrschung eines Ausbruchs von CDAD

Erkennen eines CDAD-Ausbruchs – Definition eines CDAD-Ausbruchs

Ein Ausbruch von CDAD ist definiert als ein Anstieg der CDAD-Inzidenz oder der CDAD-Fallzahl in einer definierten Beobachtungsperiode in einem bestimmten Krankenhaus, Abteilung oder Station über die zu erwartende Inzidenz oder Fallzahl hinaus.

Die Inzidenz ist definiert als die Anzahl von Neuerkrankungen in einer definierten Population in einer vorgegebenen Zeiteinheit.

Bei gehäuftem Auftreten von CDAD sollten unverzüglich die zuständigen KrankenhaushygienikerInnen oder hygienebeauftragte ÄrztInnen informiert werden.

Die CDAD-Häufung muss von einem Pseudoausbruch unterschieden werden.

Die Anzahl der CDAD-Fälle kann mit historischen Falldaten verglichen werden.

Bakteriologische Untersuchungen des unbelebten Umfeldes der CDAD-Ausbruchs-fälle sind für die Entdeckung von Erregerquelle(n) und Übertragungskette(n) sinnvoll. Dabei sollen zur Materialgewinnung Abstrichtupfer für den Nachweis von Sporen in der unbelebten Umgebung verwendet werden.

Ausbruchkontroll-Maßnahmen

Alle CDAD-Kontroll- und Präventionsmaßnahmen (siehe 1.1. bis 1.9.) sind während des CDAD-Ausbruchs korrekt umzusetzen.

- o Maßnahmen gegen eine *C. difficile*-Übertragung auf Personal, NICHT-CDAD-Patienten und auf unbelebte Umgebung durch indirekten oder direkten Kontakt mit dem CDAD-Ausbruchsfall:
 - ▶ Verhütung von Händekontamination mit *C. difficile*
 - ▶ Tragen von Einmalhandschuhen, hygienische Händedesinfektion, gründliches Händewaschen; für Indikationen siehe entsprechende Kapitel
 - ▶ Tragen von Schutzbekleidung: Schutzschürze oder Kittel; für Indikationen siehe entsprechende Kapitel
 - ▶ Reinigung und Desinfektion von Flächen kann in der Ausbruchssituation dem Bedarf entsprechend häufiger als bei Auftreten eines CDAD-Falles erforderlich sein; ausschließlich Desinfektionsmittel mit einer belegten sporoziden Wirksamkeit verwenden.
 - ▶ Räumliche Isolierung: Unterbringung der CDAD-Ausbruchsfälle in Mehrbettzimmern mit Kohortenpflege. Die Aufrechterhaltung der räumlichen Isolierung ist mindestens bis zu 48 Stunden nach Sistieren der Beschwerden der CDAD-Patienten empfohlen.
Gegebenenfalls wird das Einrichten von Isolierstationen notwendig
 - ▶ Strikte Zugangsbeschränkung ist ratsam: Hinzuziehung von zusätzlichem ärztlichen Personal soll auf streng medizinische Indikationen beschränkt werden; Aufsuchen des Isolierzimmers oder der Isolierstation stets nach Visitation der nicht betroffenen Bereiche.
- o **Strikte Antibiotika-Verordnungspraxis:** Möglichkeit der Beschränkung der „uneingeschränkten Verschreibungsfreiheit“ von bestimmten Antibiotikaklassen durch ärztliche Direktion
- o **Bei nicht beherrschbarem Ausbruch trotz Umsetzung der Maßnahmen wie oben beschrieben:** Sperren der vom CDAD-Ausbruch betroffenen Station für Neuaufnahmen.
- o **Abschlussreinigung und Schlussdesinfektion**
Vor Wiedereröffnung von Isolierzimmern, -Stationen oder -Abteilungen für Neuaufnahmen hat eine gründliche Abschlussreinigung mit Schlussdesinfektion zu erfolgen.

CHECKLISTE: Maßnahmen-Empfehlungen

1. Maßnahmen bei Patienten mit CDAD

Frühzeitige Fallidentifikation			
#	Empfehlungen	Kategorie	✓
1	Der Stuhl von Personen, die während des Aufenthaltes in einer Gesundheitseinrichtung Diarrhö entwickeln, soll auf <i>C. difficile</i> untersucht werden: Der labor-diagnostische Nachweis einer CDAD erfolgt durch Anzucht von toxinbildendem <i>C. difficile</i> mittels Stuhl-kultur oder durch den Nachweis von Clostridientoxinen im Stuhl.	IB	
2	Mikrobiologische Screeninguntersuchungen des Stuhls von Patienten ohne Diarrhö oder vom Personal zur Identifikation von <i>C. difficile</i> -Trägern werden nicht empfohlen. Mikrobiologische Stuhluntersuchungen auf <i>C. difficile</i> sollen ausschließlich Patienten mit Diarrhö vorbehalten sein. Ausnahme: Untersuchung von „Nicht-Durchfallstuhl“ von Patienten mit toxischem Megakolon.	IB	
3	Stuhluntersuchung auf <i>C. difficile</i> zur Überprüfung der Wirksamkeit einer CDAD-Therapie wird NICHT empfohlen.	IA	
4	Bei Verdacht auf CDAD-Rekurrenz soll eine neuerliche Stuhluntersuchung auf <i>C. difficile</i> (Clostridientoxin-Nachweis, kultureller <i>C. difficile</i> Nachweis) durchgeführt werden.	II	
5	Asservierung von <i>C. difficile</i> -Isolaten zwecks eventueller molekularer Stammtypisierung (z.B. PCR-Ribotypisierung) wird angeraten.	IB	

Surveillance von <i>Clostridium difficile</i> -assoziierten Erkrankungen (CDAD)			
#	Empfehlungen	Kategorie	✓
1	Jede Gesundheitseinrichtung soll über ein CDAD-Überwachungs-(Surveillance)system verfügen.	IB	
2	Es soll ein Schwellenwert für die CDAD-Inzidenz (= Alarmschwelle), bei deren Überschreiten Kontrollmaßnahmen zur Implementierung gelangen, festgelegt werden. Als Richtwert (Referenzwert) kann die Anzahl der Durchfallpatienten mit Stuhlproben positiv für toxinogenes <i>C. difficile</i> Bakterium oder positiv für <i>C. difficile</i>-Toxine innerhalb der vergangenen 6–12 Monate herangezogen werden.	IB	
3	Für das krankenhausbasierte Surveillancesystem sollen international vereinbarte Falldefinitionen verwendet werden. Für die Fallidentifikation ist ein labordiagnostischer Nachweis erbracht durch: kulturellen Nachweis von toxinogenem <i>C. difficile</i> im Patienten-Stuhl oder Nachweis von Clostridientoxinen im Patienten-Stuhl.		

Schulung von Personal			
#	Empfehlungen	Kategorie	✓
1	Das Personal (medizinisches Personal, Reinigungspersonal, etc.), welches in direkten oder indirekten Kontakt mit dem CDAD-Patient kommt, soll über folgende Aspekte der CDAD unterrichtet werden: • klinische Ausprägungsformen • <i>C. difficile</i>-Reservoir, Übertragungsarten • Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle von CDAD Im Fall eines CDAD-Ausbruchs soll auch das stationsfremde Personal und die Besucher, die den betroffenen Bereich betreten, über • klinische Manifestation • Übertragungsarten • Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle von CDAD, unterrichtet werden.	1A	

Räumliche Isolierung			
#	Empfehlungen	Kategorie	✓
1	CDAD-Patienten sollen 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. Bei Neu- oder Wiederaufnahmen von Diarrhö-Patienten mit positiver CDAD-Anamnese (CDAD innerhalb der vergangenen 8 Wochen) ist eine präventive räumliche Isolierung noch vor der mikrobiologischen Bestätigung ratsam.		
2	Für die CDAD-Patienten sollten eigene Sanitäreanlagen (inkludiert Toilette) bzw. bei Nasszelle im Zimmer eigene Toiletten zur Verfügung gestellt werden	IB	
3	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.	IB	
4	Prävention der <i>C. difficile</i> -Verbreitung durch Einführung der Kohortenflege: Strikte Zuordnung des Pflegepersonals zu CDAD-Patienten oder Isolierzimmern; womöglich keine Interimsvertretungen zwischen von CDAD betroffenen und von CDAD nicht betroffenen Bereichen.	IB	
5	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 48h nach Genesung der CDAD-Patienten auf Ausnahmen beschränkt werden. Ausnahmen: medizinische Notfälle und notwendige Überführungen zu Untersuchungsräumen	II	

Händehygiene			
#	Empfehlungen	Kategorie	✓
1	Nach der Versorgung eines CDAD-Falles ist Händedesinfizieren ohne Händewaschen nicht ausreichend. Hygienische Händedesinfektion und anschließendes gründliches Händewaschen mit Seife sind erforderlich.	IB	
2	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 <i>C. difficile</i>, 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.	IB	
3	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	IB	
Fortsetzung siehe nächste Seite			

Händehygiene Fortsetzung			
	- o nach Reinigung und Desinfektion von Sanitär- anlagen des betroffenen Bereiches - o nach Reinigung und Desinfektion von Flächen und Gegenständen im unbelebten Umfeld von CDAD-Patienten - o nach Umgang mit Reinigungsutensilien, welche in von CDAD betroffenen Bereichen eingesetzt werden - o nach Ausziehen der Einmalhandschuhe und anderer Schutzbekleidung - o nach sämtlichen Tätigkeiten im CDAD-Patienten- Isolierzimmer, die oben nicht erwähnt sind - o vor Verlassen des Isolierzimmers oder der Isolierstation - o vor Umgang mit Lebensmitteln wie Essenszubereitung oder Essensverteilung in betroffenen Bereichen		
4	Patienten sind zur hygienischen Händedesinfektion gefolgt von gründlichem Händewaschen nach Toiletten- besuch anzuhalten		

Schutzkleidung			
#	Empfehlungen	Kategorie	✓
1	Tragen von Einmalschutzschürze oder Einmalschutzkittel: - o bei direktem Kontakt mit CDAD-Patienten (Körperkontakt) - o bei Kontakt mit deren unbelebter Umgebung - o bei Kontakt mit deren Ausscheidungen Ablegen von Einmalschutzschürze oder Einmalschutz- kittel im Patienten-Isolierzimmer, Entsorgung erfolgt gemäß ÖNORM S 2104. Auch nicht medizinisches Personal und Besucher sollten im Isolierzimmer Einmalschutzschürzen oder Einmal- schutzkittel tragen.	IB	

Reinigung und Desinfektion von Flächen			
#	Empfehlungen	Kategorie	✓
1	Gezielte Desinfektion - Bei Verunreinigungen 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 1 x 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.	IB	
2	Verfahren zur Flächendesinfektion: Chemische Verfahren zur Flächendesinfektion im Zusammenhang mit dem Auftreten von <i>C. difficile</i> -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.	IA	
Fortsetzung siehe nächste Seite			

Reinigung und Desinfektion von Flächen Fortsetzung

3	Abfallentsorgung Abfälle, die mit <i>C. difficile</i>-haltigem Patientenmaterial, wie z.B. Stuhl kontaminiert wurden, werden im Patienten-Isolierzimmer gesondert gesammelt und entsprechend 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.	IA	
4	Textilien wie Bettwäsche 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 od. chemothermischen Desinfektionswaschverfahren zu unterziehen.		

Reinigung und Desinfektion von Instrumenten			
#	Empfehlungen	Kategorie	✓
1	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 Wisch-desinfektion zu unterziehen. Waschschüsseln, Leibschüsseln und Urinflaschen sind patientenbezogen zu verwenden, unmittelbar nach Nutzung in der Steckbeckenspülmaschine vorzugsweise mittels Intensivspülprogramm aufzubereiten	IB	
2	Chemische Verfahren zur Instrumentendesinfektion im Zusammenhang mit dem Auftreten von <i>C. difficile</i> -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.	IA	
3	Thermometer sind ausschließlich patientenbezogen zu verwenden (keine rektalen Messungen).	IA	

Antibiotikatherapie			
#	Empfehlungen	Kategorie	✓
1	Laufende antimikrobielle Behandlung des CDAD-Patienten falls möglich beenden.	1A	

2. Maßnahmen zur Beherrschung eines Ausbruchs von CDAD

#	Empfehlungen	Kategorie	✓
1	Bei gehäuftem Auftreten von CDAD-Fällen soll der Krankenhaushygieniker od. hygienebeauftragte Arzt unverzüglich informiert werden.	IB	
2	Alle CDAD-Kontroll- und Präventions-Maßnahmen müssen während des Ausbruchs streng eingehalten werden: ◦ Räumliche Isolierung der CDAD-Ausbruchsfälle ◦ Kohortenpflege ◦ Verlegungen von Patienten mit CDAD auf medizinisch unbedingt notwendige Ausnahmefälle beschränken Weitere Details hinsichtlich ◦ Händehygiene ◦ Reinigung und Desinfektion von Flächen und Instrumenten ◦ Vorgehensweise im Isolierzimmer bzw. auf Isolierstation bezüglich Patientenversorgung, Handhabung von Untersuchungs-, Behandlungs- und Pflegeutensilien siehe entsprechende Kapitel	IB	
3	Auf den vom CDAD-Ausbruch betroffenen Stationen sollen wenn möglich Indikation, Dauer und Dosierung von Antibiotikatherapien bei Patienten vom Antibiotikabeauftragten überprüft werden. Ziel ist es dabei, das Auftreten von neuen CDAD-Ausbruchsfällen durch die Reduktion von CDAD-Risikopatienten zu verhindern.	IA	
4	<i>C. difficile</i> Isolate von Ausbruchsfällen sollten asserviert werden um gegebenenfalls eine nachfolgende molekularepidemiologische Abklärung des Ausbruchs zu ermöglichen	IB II	
5	Treten trotz sachgemäßer Umsetzung aller Maßnahmen wie oben beschrieben neue CDAD-Fälle auf, sind das Sperren von Stationen oder Abteilungen für Neuaufnahmen und das Einrichten von Isolierstationen empfehlenswert	IB	

LITERATUR

- ¹ Aas J, Gessert CE, Bakken JS (2003). Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis*; 36:580 – 585.
- ² Aboudola S, Kotloff KL, Kyne L, Warny M, Kelly EC, Sougioultzis S, Giannasca PJ, Monath TP, Kelly CP (2003). *Clostridium difficile* vaccine and serum immunoglobulin G antibody response to toxin A. *Infect Immun* 71:1608 – 1610.
- ³ Acheson DW, Luccioli S (2004). Microbiol-gut interactions in health and disease. Mucosal immune response. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 18:387 – 404.
- ⁴ Al-Barrak A, Embil J, Dyck B, Olekson K, Nicoll D, Alfa M, Kabani A (1999). An outbreak of toxin A negative, toxin B positive *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a Canadian tertiary-care hospital. *Can Commun Dis Rep* 25:65 – 69.
- ⁵ Alfa MJ, Kabani A, Lyerly D, Moncrief S, Neville LM, al Barrak A, Harding GK, Dyck B, Olekson K, Embil JM (2000). Characterization of a toxin A-negative, toxin B-positive strain of *Clostridium difficile* responsible for a nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 38:2706 – 2714.
- ⁶ Al-Tureihi FI, Hassoun A, Wolf-Klein G, Isenberg H (2005). Albumin, length of stay, and proton pump inhibitors: key factors in *Clostridium difficile*-associated disease in nursing home patients. *J Am Med Dir Assoc*; 6(2):105 – 108.
- ⁷ Allerberger F, Gareis R, Janata O, Koller W, Lechner A, Mittermayer H, Pecnik I, Reisinger E, Rotter-leBeau M, Wechsler-Fördös A, Zuchi D (1998). ABS PROJEKT Leitlinien zur Weiterentwicklung der Antibiotika-Kultur in Krankenanstalten. Vienna, Bundesministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales (Edt, and Publisher).
- ⁸ Allerberger F, Gareis R, Janata O, Krause R, Meusburger S, Mittermayer H, Rotter-leBeau M, Watschinger R, Wechsler-Fördös A (2002). ABS PROJEKT Leitlinien zur Weiterentwicklung der Antibiotika-Kultur in Krankenanstalten. ed 2., revised. Vienna, Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen (Edt. and Publisher).
- ⁹ Anand A, Bashey B, Mir T, Glatt AE (1994). Epidemiology, clinical manifestations, and outcome of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Gastroenterol* 89:519 – 523.
- ¹⁰ Anonymous (2005a). Outbreak of *Clostridium difficile* in a hospital in south east England; *CDR weekly* 15(24).

- ¹¹ Anonymous (2005b). Direction risques biologiques, environnementaux et occupationnels et Laboratoire de santé publique du Québec. Surveillance des diarrhées associées à *Clostridium difficile* au Québec: Bilan du 22 août au 31 mars 2005. Sainte-Foy (QC): Institut national de santé publique du Québec; Available: www.inspq.qc.ca/pdf/publications/389SurveillanceCDifficile_Bilan22aout_04-31mars05.pdf (accessed 2005 Sept 20).
- ¹² Ansari F, Gray K, Nathwani D et al (2003). Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother.*; 52:842 – 848.
- ¹³ Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM (2002) Adjunctive Intracolonic Vancomycin for Severe *Clostridium difficile* Colitis: Case Series and Review of the Literature. *Clin Inf Dis*; 35:690 – 696.
- ¹⁴ Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR (2004). Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987 – 2001. *J Infect Dis* 189:1585 – 1589.
- ¹⁵ Barbut F, Corthier G, Charpak Y et al (1996). Prevalence and pathogenicity of *Clostridium difficile* in hospitalized patients. A French multicenter study. *Arch Intern Med*; 156:1449 – 1454.
- ¹⁶ Barbut F, Decre D, Lalande V, Burghoffer B, Noussair L, Gigandon A, Espinasse F, Raskine L, Robert J, Mangeol A, Branger C, Petit JC (2005). Clinical features of *Clostridium difficile*-associated Diarrhœa due to binary toxin (actin-specific ADPribosyltransferase) producing strains. *J Med Microbiol* 54:181 – 185.
- ¹⁷ Barbut F, Delmée M, Brazier JS, Petit JC, Poxton IR, Rupnik M, Lalande V, Schneider C, Mastrantonio P, Alonso R, Kuipjer E, Tvede M (2003). A European survey of diagnostic methods and testing protocols for *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 9:989 – 996.
- ¹⁸ Barbut F, Gotty S, Neyme D et al (2003). *Clostridium difficile*: hygiène des mains et environnement. *Hygiènes* 11:449 – 455.
- ¹⁹ Bartlett JG (1990). *Clostridium difficile*: clinical considerations. *Rev Infect Dis* 12 (Suppl 2):234 – 251.
- ²⁰ Bartlett JG (2000). Leukocytosis and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Gastroenterol* 95:3023 – 3024.
- ²¹ Bartlett JG (2002). Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 31:334 339.
- ²² Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB (1978a). Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 298:531 – 4.
- ²³ Bartlett JG, Chang TW, Onderdonk AB. (1978b). Comparison of five regimens for treatment of experimental clindamycin-associated colitis. *J Infect Dis* 138:81 – 86.

- ²⁴ Bartlett JG, Moon N, Chang TW et al. (1978). Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology*; 75:778 – 782.36.
- ²⁵ Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea (2002). *N Engl J Med*; 346:334 – 339
- ²⁶ Bartlett JG (2006). Narrative review: The new epidemic of *Clostridium difficile* associated enteric disease. *Ann Int Med*; 145:758 – 764
- ²⁷ Bartlett JG. Pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. In Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds.): *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, ed 7. Philadelphia, PA, Saunders, 2002, p 1914 – 1931
- ²⁸ Bennett GC, Allen E, Millard PH (1984). *Clostridium difficile* Diarrhöa: a highly infectious organism. *Age Ageing* 13:363 – 366.
- ²⁹ Bettin K, Clabots C, Mathie P, Willard K, Gerding DN (1994). Effectiveness of liquid soap vs. chlorhexidine gluconate for the removal of *Clostridium difficile* from bare hands and gloved hands. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15:697 – 702.
- ³⁰ Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN (1998). Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med*. 129(12):1012 – 9.
- ³¹ Block C (2004). The effect of Perasafe and sodium dichloroisocyanurate (NaDCC) against spores of *Clostridium difficile* and *Bacillus atrophaeus* on stainless steel and polyvinyl chloride surfaces. *J Hosp Infect* 57:144 – 148.
- ³² Blot E, Escande MC, Besson D et al. (2003). Outbreak of *Clostridium difficile*-related Diarrhöa in an adult oncology unit: risk factors and microbiological characteristics. *Hosp Infect*; 53:187 – 92.
- ³³ Boone N, Eagan JA, Gillern P, Armstrong D, Sepkowitz KA (1998). Evaluation of an interdisciplinary re-isolation policy for patients with previous *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Infect Control* 26:584 – 587.
- ³⁴ Borriello SP (1998). Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (41) Suppl. C:13 – 19.
- ³⁵ Boyce JM, Havill NL, Maria B: Frequency and possible infection control implications of gastrointestinal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005, 43(12):5992 – 5995.
- ³⁶ Boyce JM, Havill NL, Otter JA et al (2006). Impact of hydrogen peroxide vapor-room bio-decontamination on environmental contamination and nosocomial transmission by *Clostridium difficile*. Abstract #155, 16th Annual Scientific Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Chicago
- ³⁷ Boyce JM, Ligi C, Kohan C, Dumigan D, Havill NL (2006). Lack of association between the increased incidence of *Clostridium difficile*-associated disease and

the increasing use of alcohol-based hand rubs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27:479 – 483.

- ³⁸ Boyce JM, Pittet D (2002). Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Recomm Rep* 51:1 – 45.
- ³⁹ Braun V, Hundesberger T, Leukel P, Sauerborn M, von Eichel-Streiber C (1996). Definition of the single integration site of the pathogenicity locus in *Clostridium difficile*. *Gene* 181:29 – 38.
- ⁴⁰ Brooks S, Khan A, Stoica D, Griffith J, Friedeman L, Mukherji R, Hameed R, Schupf N (1998). Reduction in vancomycin-resistant *Enterococcus* and *Clostridium difficile* infections following change to tympanic thermometers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19:333 – 336.
- ⁴¹ Buggy BP, Wilson KH, Fekety R (1983). Comparison of methods for recovery of *Clostridium difficile* from an environmental surface. *J Clin Microbiol*, 18(2): 348 – 352.
- ⁴² Buluscu M, Narayan S, Shetler K, Triadafilopoulos G (2000). Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhea. *Am J Gastroenterol* 95:3137 – 3141.
- ⁴³ Cartmill TD, Panigrahi H, Worsley MA, McCann DC, Nice CN, Keith E (1994). Management and control of a large outbreak of diarrhoea due to *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 27:1 – 15.42. Coates D, Death JE (1982). Use of buffered hypochlorite solution for disinfecting fibrescopes. *J Clin Pathol* 35:296 – 303.
- ⁴⁴ Cartmill TD, Shrimpton SB, Panigrahi H, Khanna V, Brown R, Poxton IR (1992). Nosocomial Diarrhoea due to a single strain of *Clostridium difficile*: a prolonged outbreak in elderly patients. *Age Ageing* 21:245 – 249.
- ⁴⁵ Cavalcante IC, Castro MV, Barreto AR, Sullivan GW, Vale M, Almeida PR, Linden J, Rieger JM, Cunha FQ, Guerrant RL, Ribeiro RA, Brito GA (2006). Effect of novel A2A adenosine receptor agonist ATL 313 on *Clostridium difficile* toxin A-induced murine ileal enteritis. *Infect Immun* 74:2606 – 2612.
- ⁴⁶ Chaufour X, Deva AK, Vickery K, Zou J, Kumaradeva P, White GH, Cossart YE (1999). Evaluation of disinfection and sterilization of reusable angioscopes with the duck hepatitis B model. *J Vasc Surg*, 30:277 – 282.
- ⁴⁷ Chernakl E, Johnson CC, Weltman A et al. (2005). Severe *Clostridium difficile*–Associated disease in populations previously at low risk – Four States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*: 54; 1201 – 1205.

- ⁴⁸ Chernakl E, Johnson CC, Weltman A et al. (2005). Severe *Clostridium difficile* – Associated disease in populations previously at low risk – Four States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*: 54; 1201 – 1205.
- ⁴⁹ Clabots CR, Johnson S, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN (1992). Acquisition of *Clostridium difficile* in hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. *J Infect Dis* 166:561 – 567.
- ⁵⁰ Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM (1998). Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* 128: 989 – 995.
- ⁵¹ Cohen SH, Tang YJ, Rahmani D, Silva J Jr (2000). Persistence of an endemic (toxigenic) isolate of *Clostridium difficile* in the environment of a general medicine ward. *Clin Infect Dis* 30:952 – 4.
- ⁵² Coignard B, Barbut F, Blanckaert K, Thiolet JM, Poujol I, Carbonne A, Petit JC, Desenclos JC (2006). Emergence of *Clostridium difficile* toxinotype III, PCRribotype 027-associated disease, France. *Euro Surveill* 11:E060914.1.
- ⁵³ Colorado Medical Directors Association and the Colorado Department of Public Health and Environment (1999). Management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: guidelines for long term care and rehabilitation facilities. <http://cmda.gen.co.us/Articles/cdiff99.htm> 35
- ⁵⁴ Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, Duckworth G, Lai R, Ebrahim S (2004). Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review of the literature. *BMJ* 329:533.
- ⁵⁵ Cote GA, Buchman AL (2006). Antibiotic-associated Diarrhöa. *Expert Opin Drug Saf* 5:361 – 372.
- ⁵⁶ Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, Lee KK, Simmons RL (2002). Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 235:363 – 372.
- ⁵⁷ Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Linda LM, Farkas M, Lee KK, Simmons RL (2002). Fulminant *Clostridium difficile*: An Underappreciated and Increasing Cause of Death and Complications. *Ann Surg*; 235:363 – 372
- ⁵⁸ Davey P, Brown E, Fenelon L et al (2005). Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*.; CD003543
- ⁵⁹ Davey P, Brown E, Fenelon L et al (2006). Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis*; 12:211 – 216.
- ⁶⁰ Davey P, Brown E, Fenelon L et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients (2005). *Cochrane Database Syst Rev*.; CD003543

- ⁶¹ Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr. et al (2007). Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.*; 44:159 – 177
- ⁶² Delmee M (2001). Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *Clin Microbiol Infect* 7:411 – 416.
- ⁶³ Delmee M, Ramboer I, Van Broeck J, Suetens C. (2006). Epidemiology of *Clostridium difficile* toxinotype III, PCR-ribotype 027 associated disease in Belgium. *Euro Surveill* 11:E060914.2.
- ⁶⁴ Dendukuri N, Costa V, McGregor M et al (2005). Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ*; 173:167 – 170.
- ⁶⁵ Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S (2005). Use of gastric acid – suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* – associated disease. *JAMA* 294:2989 – 2995.
- ⁶⁶ Dial S, Delaney JA, Schneider V, Suissa S (2006). Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ*. 26;175(7):745 – 8.
- ⁶⁷ Dobson G, Hickey C, Trinder J (2003). *Clostridium difficile* colitis causing toxic megacolon, severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* (6):1030.
- ⁶⁸ Dudley MN, McLaughlin JC, Carrington G, Frick J, Nightingale CH, Quintiliani R (1986). Oral bacitracin vs vancomycin therapy for *Clostridium difficile*-induced diarrhea. A randomized double-blind trial. *Arch Intern Med* 146:1101 – 1104.
- ⁶⁹ ECDC Advisory Forum, AF6/17/16, 6th meeting, Stockholm (Park Inn Solna), 10 – 11 May 2006.
- ⁷⁰ ECDC Working Group on evidence-based measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. ECDC Advisory Forum, Ninth Meeting Stockholm, 13 – 14 February 2007, Agenda Item 11, AF9/9 29 January 2007.
- ⁷¹ Eggertson L (2004a). *C. difficile* hits Sherbrooke, Que., hospital: 100 deaths. *CMAJ* 171:436.
- ⁷² Eggertson L, Sibbald B (2004b). Hospitals battling outbreaks of *C. difficile*. *CMAJ* 171:19 – 21.
- ⁷³ Electronic Library for Guideline developer. AGREE criteria (access Jänner 2007). <http://www.agreecollaboration.org/1/agreeguide/criteria.html>
- ⁷⁴ Elinav E, Planer D, Gatt ME (2004). Prolonged ileus as a sole manifestation of pseudomembranous enterocolitis. *Int J Colorectal Dis* 19:273 – 276.

- ⁷⁵ Fawley WN, Wilcox MH (2001). Molecular epidemiology of endemic *Clostridium difficile* infection. *Epidemiol Infect* 126:343 – 350.
- ⁷⁶ Fekety R, Kim KH, Brown D, Batts DH, Cudmore M, Silva J Jr (1981). Epidemiology of antibiotic-associated colitis; isolation of *Clostridium difficile* from the hospital environment. *Am J Med* 70:906 – 908.49.
- ⁷⁷ Fordtran J.S (2006). Colitis due to *Clostridium difficile* toxins: underdiagnosed, highly virulent, and nosocomial. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 19:3 – 12.
- ⁷⁸ FriedenberG F, Fernandez A, Kaul V, Niami P, Levine GM (2001). Intravenous metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum*; 44:1176 – 80
- ⁷⁹ Garner JS (1996). Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17:5 80.
- ⁸⁰ Gaynes R, Rimland D, Killum E et al (2004). Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a long-term care facility: association with gatifloxacin use. *Clin Infect Dis*; 38:640 – 645.
- ⁸¹ Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J Jr (1995). *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16:459 – 477.
- ⁸² Geric B, Carman RJ, Rupnik M et al. (2006). Large *Clostridial* Toxin – Negative *Clostridium difficile* Strains Are Enterotoxic but Do Not Cause Disease in Hams-
ters. *J Infec Dis* 193:1143 – 1151.
- ⁸³ Gifford AH, Kirkland KB (2006). Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea on an adult hematology-oncology ward. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 25(12):751 – 755.
- ⁸⁴ Giannasca PJ, Warny M (2004). Active and passive immunization against *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Vaccine* 22:848 – 856.
- ⁸⁵ Gifford AH, Kirkland KB (2006). Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea on an adult hematology-oncology ward. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 25(12):751 – 755.
- ⁸⁶ Goncalves C, Decre D, Barbut F, Burghoffer B, Petit JC (2004). Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP ribosyltransferase) from *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 42:1933 – 1939.
- ⁸⁷ Gordin FM, Schultz ME, Huber RA, Gill JA (2005). Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based handrub. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26:650 – 653.
- ⁸⁸ Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G et al (2004). Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess*.; 8:iii – 72.

- ⁸⁹ Hall IC, O'Toole E (1935). Intestinal flora in newborn infants with description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* 49:390.
- ⁹⁰ Hanna H, Raad I, Gonzalez V, Umphrey J, Tarrand J, Neumann J, Champlin R (2000). Control of nosocomial *Clostridium difficile* transmission in bone marrow transplant patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21:226 – 228.
- ⁹¹ He D, Sougioultzis S, Hagen S, Liu J, Keates S, Keates AC, Pothoulakis C, Lamont JT (2002). *Clostridium difficile* toxin A triggers human colonocyte IL-8 release via mitochondrial oxygen radical generation. *Gastroenterology* 122:1048 – 1057.
- ⁹² Health Protection Agency, HPA (2006). *Clostridium difficile*: Findings and recommendations from a review of the epidemiology and a survey of Directors of Infection Prevention and Control in England. Available at: Accessed 03 August 2006.
- ⁹³ Hübner N-O, Kampf G, Kampf P, Kohlmann T, Kramer A: Does a preceding hand wash and drying time after surgical hand disinfection influence the efficacy of a propanol-based hand rub? *BMC Microbiol* 2006, 6:57.
- ⁹⁴ Hughes CE, Gebhard RL, Peterson LR, Gerding DN (1986). Efficacy of routine fiberoptic endoscope cleaning and disinfection for killing *Clostridium difficile*. *Gastrointest Endosc* 32:7 – 9.
- ⁹⁵ Hull MW, Beck PL (2004). *Clostridium difficile* – associated colitis. *Can Fam Physician* 50:1536 – 1545.
- ⁹⁶ Hurley BW, Nguyen CC (2002). The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated Diarrhoea. *Arch Intern Med* 162:2177 – 2184.
- ⁹⁷ Indra A, Huhulescu S, Hasenberger P, Schmid D, Alfery C, Wuerzner R, Fille M, Gattringer K, Kuijper E, Allerberger F (2006). First isolation of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Austria. *Euro Surveill* 11,2.
- ⁹⁸ Indra A, D. Schmid D, S. Huhulescu S, M. Hell M, R. Gattringer R, P. Hasenberger P, Fiedler A, Wewalka G, and Allerberger F (2007). Characterization of clinical *Clostridium difficile* isolates by PCR ribotyping and detection of toxin genes – Austria, 2006/2007. *J Clinical Microbiology and Infectious Disease*, in press
- ⁹⁹ Jabbar A, Wright RA (2003). Gastroenteritis and antibiotic-associated diarrhea. *Prim Care* 30:63 – 80.
- ¹⁰⁰ Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT et al (2006). Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*.; CD000259.
- ¹⁰¹ Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT et al (2006). Does telling people what they have been doing change what they do? A systematic review of the effects of audit and feedback. *Qual Saf Health Care*.; 15:433 – 436.52

- ¹⁰² Jernigan JA, Siegman-Igra Y, Guerrant RC, Farr BM (1998). A randomized crossover study of disposable thermometers for prevention of *Clostridium difficile* and other nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19:494 – 499.
- ¹⁰³ Johal SS, Lambert CP, Hammond J, James PD, Borriello SP, Mahida YR (2004). Colonic IgA producing cells and macrophages are reduced in recurrent and non-recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhoea. *J Clin Pathol*; 57(9):973 – 979.
- ¹⁰⁴ Johnson S, Clabots CR, Linn FV et al. (1990) Nosocomial *Clostridium difficile* colonisation and disease. *Lancet*.; 336:97 – 100.39.
- ¹⁰⁵ Johnson S, Gerding DN (1999). *Clostridium difficile*. Mayhall CG, ed. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 2nd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 467 – 476.
- ¹⁰⁶ Johnson S, Gerding DN, Olson MM, Weiler MD, Hughes RA, Clabots CR, Peterson LR (1990). Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. *Am J Med* 88:137 – 140.
- ¹⁰⁷ Johnson S, Gerding DN (1998). *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998; 26(5):1027 – 1034.
- ¹⁰⁸ Johnson S, Sambol S, Parada J et al (2005). Effect of alcohol hand gels and chlorhexidine hand wash in removing spores of *Clostridium difficile* (CD) from hands. Abstract #LB-29, 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAC). Washington D.C.
- ¹⁰⁹ Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN (2007). Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis*; 44:846 – 8
- ¹¹⁰ Johnson, St; Sara A. Kent, MD; Kevin J. O’Leary, MD; Michelle M. Merrigan, MS; Susan P. Sambol, BS; Lance R. Peterson, MD; and Dale N. Gerding, MD (2001). Fatal Pseudomembranous Colitis Associated with a Variant *Clostridium difficile* Strain Not Detected by Toxin A Immunoassay. *Ann Intern Med* 135:434 – 438.
- ¹¹¹ Joseph R, Demeyer D, Vanrenterghem D, van den Berg R, Kuijper EJ, Delmée M (2005). First isolation of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027, toxinotype III in Belgium. *Eurosurveillance weekly*, vol. 10, issue 10. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/051020.asp>
- ¹¹² Juang P, Skledar SJ, Zgheib NK, Paterson DL, Vergis EN, Shannon WD, Ansani NT, Branch RA (2007). Clinical outcomes of intravenous immune globulin in severe *clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Infect Control* 35(2):131 – 7
- ¹¹³ Just I, Gerhard R (2004). Large clostridial cytotoxins. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 152:23 – 47.

- ¹¹⁴ Kaatz GW, Gitlin SD, Schaberg DR, Wilson KH, Kauffman CA, Seo SM, Fekety R (1988). Acquisition of *Clostridium difficile* from the hospital environment. *Am J Epidemiol* 127:1289 – 1294.
- ¹¹⁵ Kampf G, Bloß R, Martiny H (2004). Surface fixation of dried blood by glutaraldehyde and peracetic acid. *J Hosp Infect*, 57(2):139 – 143.
- ¹¹⁶ Kampf G, Hollingsworth A (2003). Validity of the four European test strains of prEN 12054 for the determination of comprehensive bactericidal activity of an alcohol-based hand rub. *J Hosp Infect*, 55(3):226 – 231.
- ¹¹⁷ Kampf G, Kramer A: Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs. *Clin Microbiol Rev* 2004, 17(4):863 – 893.
- ¹¹⁸ Kamthan AG, Bruckner HW, Hirschman SZ et al (1992). *Clostridium difficile* diarrhea induced by cancer chemotherapy. *Arch Intern Med.*; 152:1715 – 1717.
- ¹¹⁹ Kato H, Ito Y, van den Berg R, Kuijper E, Arakawa Y. First isolation of *Clostridium difficile* 027 in Japan (2007). *Euro Surveill*;12(1):E070111.3. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070111.asp#3>
- ¹²⁰ Kazakova SV, Ware K, Baughman B et al (2006). A hospital outbreak of diarrhea due to an emerging epidemic strain of *Clostridium difficile*. *Arch Intern Med.*; 166:2518 – 2524.
- ¹²¹ Kavan P, Sochor M, Nyc O, Lochmann O, Koutecky J, Skala PJ, McClain LK (1998). Pseudomembranous *clostridium* after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*;21(5):521 – 523.
- ¹²² Kelly CP, LaMont JT (1998). *Clostridium difficile* infection. *Ann Rev Med* 49: 375 – 390.
- ¹²³ Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT (1994). *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 330:257 – 62. 135
- ¹²⁴ Kerst JM, van der Lelie J, Kuijper EJ (2001). Diarrhea due to *Clostridium difficile* toxin in hemato-oncological patients. [Article in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk*; 16;145(24):1137 – 1140.
- ¹²⁵ Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP (2002). Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol.* (11):653 – 9.
- ¹²⁶ Kim KH, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J Jr, Waters D (1981). Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis* 143:42 – 50.
- ¹²⁷ Kim KH, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J Jr, Waters D (1981). Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis* 143:42 – 50.

- ¹²⁸ Krausz S, Bessems M, Boermeester MA, Kuijper EJ, Visser CE, Speelman P (2005). Life-threatening infections with a new strain of *Clostridium difficile*. *Ned Tijdschr Geneesk* 149:2081 – 2086.
- ¹²⁹ Komatsu M, Kato H, Aihara M, Shimakawa K, Iwasaki M, Nagasaka Y, Fukuda S, Matsuo S, Arakawa Y, Watanabe M, Iwatani Y (2003). High frequency of antibiotic-associated diarrhea due to toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile* in a hospital in Japan and risk factors for infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 22(9):525 – 529.
- ¹³⁰ Kuijper EJ, de Weerd J, Kato H, Kato N, van Dam AP, van der Vorm ER, Weel J, van Rheeën C, Dankert J (2001). Nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated Diarrhœa due to a clindamycin-resistant enterotoxin A-negative strain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20:528 – 534.
- ¹³¹ Kuijper EJ, Debast SB, van Kregten E, Vaessen N, Notermans DW, van den Broek PJ (2005). *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 49:2087 – 2089.
- ¹³² Kuijper EJ, van den Berg RJ, Debast S et al (2006). *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*; 12:827 – 830.
- ¹³³ Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP (2002). Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 34: 346 – 353.
- ¹³⁴ McDonald L, Coignard B, Dubberke E, Song C (2007). Recommendations for Surveillance of *Clostridium difficile* – Associated Disease 2007. *J of Infection Control and Hospital Epidemiology* 28:140 – 145.
- ¹³⁵ Lamontagne F, Labbe AC, Haeck O, Lesur O, Lalancette M, Patino C, Leblanc M, Laverdiere M, and Pepin J. Impact of Emergency Colectomy on Survival of Patients With Fulminant *Clostridium difficile* Colitis During an Epidemic Caused by a Hypervirulent Strain. *Ann Surg* 2007; 245: 267 – 272
- ¹³⁶ Larson HE, Barclay FE, Honour P, Hill ID (1982). Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. *J Infect Dis* 146:727 – 733.
- ¹³⁷ Leung DY, Kelly CP, Boguniewicz M, Pothoulakis C, LaMont JT, Flores A. Treatment with intravenously administered gamma globulin of chronic relapsing colitis induced by *Clostridium difficile* toxin. *J Pediatr* 1991;118:633 – 7
- ¹³⁸ Lewis SJ, Potts LF, Barry RE (1998). The lack of therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-related Diarrhœa in elderly patients. *J Infect*; 36:171 – 174.
- ¹³⁹ Li Z, Ibrahim N, Wathen J K, Wang M, Menchu RP, Valero V, Theriault R, Buzdar AU, Hortobagyi GN (2004). Colitis in Patients with Breast Carcinoma Treated with Taxane-Based Chemotherapy. *Cancer* 101/7;1508 – 1513.

- ¹⁴⁰ Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, Rene P, Monczak Y, Dascal A (2005). A predominantly clonal multiinstitutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 353:2442 – 2449.
- ¹⁴¹ Louie TJ, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G, Weiss K, Simon S, John JF Jr, Garber G, Chasan-Taber S, Davidson DM; Tolevamer Study Investigator Group (2006). Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.*; 43:411 – 2
- ¹⁴² Lyerly DM, Phelps CJ, Toth J, Wilkins TD (1986). Characterization of toxins A and B of *Clostridium difficile* with monoclonal antibodies. *Infect Immun* 54:70 – 76.
- ¹⁴³ Malamou-Ladas H, O'Farrell S, Nash JQ, Tabaqchali S (1983). Isolation of *Clostridium difficile* from patients and the environment of hospital wards. *J Clin Pathol* 36:88 – 92.
- ¹⁴⁴ Manian FA, Meyer L, Jenne J (1996). *Clostridium difficile* contamination of blood pressure cuffs: a call for a closer look at gloving practices in the era of universal precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17:180 – 182.
- ¹⁴⁵ Maroo S, Lamont JT (2006). Recurrent *Clostridium Difficile*. *Gastroenterology*; 130:1311 – 1316
- ¹⁴⁶ Martiny H, Floss H, Zühlsdorf B (2004). The importance of cleaning for the overall results of processing endoscopes. *J Hosp Infect*, 56 (suppl. 2):S 16 – S 22.
- ¹⁴⁷ Massachusetts Department of Public Health-Division of Epidemiology and Immunization (2002). Infection control guidelines for long-term care facilities. <http://www.mass.gov/dph/cdc/epii/lctf/cdifguide.pdf>
- ¹⁴⁸ Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy LM (2000). Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 31:995 – 1000.
- ¹⁴⁹ McCusker ME, Harris AD, Perencevich E et al (2003). Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Emerg Infect Dis.*; 9:730 – 733.
- ¹⁵⁰ McDonald LC (2004). *Clostridium difficile*: responding to a new threat from an old enemy. *Infect Control Hosp Epidemiology*; 26:672 – 675. National *Clostridium difficile* Standards Group Report to the Department of Health. *J of Hospital Infection* 56:1 – 38
- ¹⁵¹ McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN (2005). An epidemic, toxin gene variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 353:2433 – 2441.
- ¹⁵² McDonald LC, Owings M, Jernigan DB (2006). *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996 – 2003. *Emerg Infect Dis* 12:409 – 415.

- 153 McEllistrem MC, Carman RJ, Gerding DN, Genheimer CW, Zheng L (2005). A hospital outbreak of *Clostridium difficile* disease associated with isolates carrying binary toxin genes. *Clin Infect Dis* 40:265 – 272.
- 154 McFarland LV (1998). Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dis* 16:292 – 307.
- 155 McFarland LV (2002). What's lurking under the bed? Persistence and predominance of particular *Clostridium difficile* strains in a hospital and the potential role of environmental contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23:639 – 640.
- 156 McFarland LV (2006). Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*; 101:812 – 822.
- 157 McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the Cycle: Treatment Strategies for 163 Cases of Recurrent *Clostridium difficile* Disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1769 – 1775.
- 158 McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY et al (1989). Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.*; 320:204 – 210.
- 159 McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE (1997). Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* *N Engl J Med* 26;320:204 – 10.
- 160 McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN et al (1995). Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol.*; 90:439 – 448.
- 161 McKay I, Coia JE, Poxton IR (1989). Typing of *Clostridium difficile* causing Diarrhoea in an orthopaedic ward. *J Clin Pathol.*; 42:511 – 515.44.
- 162 McNulty C, Logan M, Donald IP et al (1997). Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother.*; 40:707 – 11.
- 163 McNulty C, Logan M, Donald IP, Ennis D, Taylor D, Baldwin RN, Bannerjee M, Cartwright KA (1997). Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 40:707 – 711.
- 164 McNulty C, Logan M, Donald IP, Ennis D, Taylor D, Baldwin RN, Bannerjee M, Cartwright KA (1997). Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 40:707 – 711.
- 165 McPherson S, Rees CJ, Ellis R, Soo S, Panter SJ. Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Severe, Refractory, and Recurrent *Clostridium difficile* Diarrhea. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 640 – 645

- ¹⁶⁶ Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M; Canadian Hospital Epidemiology Committee (2002). Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23:137 – 140.
- ¹⁶⁷ Moshkowitz M, Ben-Baruch E, Kline Z, Shimoni Z, Niven M, Konikoff F (2007). Risk factors for severity and relapse of pseudomembranous colitis in an elderly population. *Colorectal Dis* 9(2):173 – 7.
- ¹⁶⁸ Mulligan ME, Miller SD, McFarland LV, Fung HC, Kwok RY (1993). Elevated levels of serum immunoglobulins in asymptomatic carriers of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis; Suppl* 4:S239 – S244.
- ¹⁶⁹ Musher DM, Logan N, Hamill RJ, Dupont HL, Lentnek A, Gupta A, Rossignol JF. (2006). Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis.*; 43:421 – 7 157 Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, Farr BM; SHEA. (2003). SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24:362 – 386.
- ¹⁷⁰ Muto CA, Pokrywka M, Shutt K et al (2005). A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 26:273 – 280.
- ¹⁷¹ Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, Roberts T, Croyle K, Krystofiak S, Patel-Brown S, Pasculle AW, Paterson DL, Saul M, Harrison LH (2005). A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hospital Epidemiology* 26:273 – 280.
- ¹⁷² Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB (2001). *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Arch Intern Med* 161:525 – 533.
- ¹⁷³ Nakamura S, Yamakawa K, Izumi J, Nakashio S, Nishida S (1985). Germinability and heat resistance of spores of *Clostridium difficile* strains. *Microbiol Immunol* 29:113 – 118.
- ¹⁷⁴ Nath SK, Thornley JH, Kelly M, Kucera B, On SL, Holmes B, Costas M (1994). A sustained outbreak of *Clostridium difficile* in a general hospital: persistence of a toxigenic clone in four units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15:382 – 389.
- ¹⁷⁵ National *Clostridium difficile* Standards Group: Report to the Department of Health (2004). *J Hosp Infect.*; 56 Suppl1:1 – 38.
- ¹⁷⁶ Nelson R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 3:CD004610

- 177 Nolan NP, Kelly CP, Humphreys JF, Cooney C, O'Connor R, Walsh TN, Weir DG, O'Briain DS (1987). An epidemic of pseudomembranous colitis: importance of person to person spread. *Gut* 28:1467 – 1473.
- 166 Odenholt I, Walder M, Wullt M (2007). Pharmacodynamic studies of vancomycin, metronidazole and fusidic acid against *Clostridium difficile*. *Chemotherapy*; 53:267 – 74
- 178 Nomura K, Fukumoto K, Shimizu D, Okuda T, Yoshida N, Kamitsuji Y, Matsumoto Y, Konishi H, Ueda Y, Horiike S, Okanoue T, Taniwaki M (2005). Pseudomembranous colitis presenting as acute colonic obstruction without diarrhea in a patient with gastric Burkitt lymphoma. *World J Gastroenterol*; 11(17):2681 – 2683.
- 179 Oliet S, Sorin SM (1978). Inhibition of the corrosive effect of sodium hypochlorite on carbon steel endodontic instruments. *J Endod* 4:12 – 16.
- 180 Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT Jr, Gerding DN (1995). CDAD rates – authors reply. *Infect Control Hosp Epidemiol* 16:63 – 65.
- 181 Palmore TN, Sohn S, Malak SF, Eagan J, Sepkowitz KA (2005). Risk factors for acquisition of *Clostridium difficile*-associated diarrhea among outpatients at a cancer hospital. *Infect Control Hospital Epidemiology* 26:680 – 684.
- 182 Pepin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I (2006). Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 42:765 – 767.
- 183 Pepin J, Saheb N, Coulombe MA et al (2005). Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*; 41:1254 – 1260.
- 184 Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pepin K, Chouinard D (2004). *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 171:466 – 472.
- 185 Pepin J, Valiquette L, Cossette B (2005). Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hyper-virulent strain in Quebec. *CMAJ* 173:1037 – 1042.
- 186 Popoff MR, Rubin EJ, Gill DM, Boquet P (2004). Actin-specific ADP-ribosyltransferase produced by a *Clostridium difficile* strain. *Infect Immun* 56:2299 – 2306.
- 187 Poutanen SM, Simor AE (2004). *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *CMAJ* 171:51 – 58.
- 188 Pulvirenti JJ, Gerding DN, Nathan C, Hafiz I, Mehra T, Marsh D, Kocka F, Rice T, Fischer SA, Segreti J, Weinstein RA (2002). Difference in the incidence of *Clostridium difficile* among patients infected with human immunodeficiency virus admitted to a public hospital and a private hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23:641 – 647.

- ¹⁸⁹ Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales. Conduite à tenir:diagnostic, investigation, surveillance, et principes de prévention et de maîtrise des infections à Clostridium difficile (2006). http://cclin-sudest.chu-yon.fr/Alertes/conduite_clostridium_difficile.pdf
- ¹⁹⁰ Romanenko VI (1982). Preservation of bacterial spores in 96 % ethyl alcohol. Mikrobiologiya 51:691 – 692.48
- ¹⁹¹ Rupnik M, Avesani V, Janc M, von Eichel-Streiber C, Delmee M (1998). A novel toxinotyping scheme and correlation of toxinotypes with serogroups of Clostridium difficile isolates. J Clin Microbiol 36:2240 – 2247.
- ¹⁹² Russell AD (1999). Bacterial resistance to disinfectants: present knowledge and future problems. J Hosp Infect 43 Suppl:S 57 – S 68.
- ¹⁹³ Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ (1993). Inactivation of Clostridium difficile spores by disinfectants. Infect Control Hosp Epidemiol 14:36 – 39.
- ¹⁹⁴ Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ (1993). Inactivation of Clostridium difficile spores by disinfectants. Infect Control Hosp Epidemiol 14:36 – 39.
- ¹⁹⁵ S Long, L Fenelon, S Fitzgerald, N Nolan, K Burns, M Hannan, L Kyne, S Fanning, D Drudy. First Isolation and Report of Clusters of Clostridium difficile PCR 027 cases in Ireland. Euro Surveill 2007;12(4):E070426.1. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070426.asp#3>
- ¹⁹⁶ Salcedo J, Keates S. Potoulakis C, et. al (1997). Intravenous immunoglobulin therapy for severe Clostridium difficile colitis. Gut; 41:366 – 70
- ¹⁹⁷ Samore MH (1999). Epidemiology of nosocomial clostridium difficile Diarrhöa. J Hosp Infect.; 43 Suppl:183 – S 190.
- ¹⁹⁸ Samore MH, DeGirolami PC, Tluccko A et al. (1994). Clostridium difficile colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. Clin Infect Dis.; 18:181 – 187.
- ¹⁹⁹ Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, Arbeit RD, Karchmer AW (1996). Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial Clostridium difficile diarrhea. Am J Med 100:32 – 40.
- ²⁰⁰ Sanderson P, Richardson D (1997). Do patients with Clostridium difficile need to be isolated? J Hosp Infect 36:157 – 158.47.
- ²⁰¹ Savage AM, Alford RH (1983). Nosocomial spread of Clostridium difficile. Infect Control 4:31 – 33.
- ²⁰² Schaier M, Wendt C, Zeier M, Ritz E (2004). Clostridium difficile Diarrhöa in the immunosuppressed patient. Update on prevention and management. Nephrol Dial Transplant 19:2432 – 2436.
- ²⁰³ Schwan A, Sjölin S, Trottestam U, Aronsson B (1984). Relapsing Clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of normal faeces. Scand J Infect Dis.; 16:211 – 5

- ²⁰⁴ Sehulster L, Chinn RY (2003). Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 52:1 – 42.
- ²⁰⁵ Sheth SG, LaMont JT (1998). Toxic megacolon. *Lancet*; 351:509 – 13
- ²⁰⁶ Shetler K, Nieuwenhuis R, Wren SM, Triadafilopoulos G. Decompressive colonoscopy with intracolonic vancomycin administration for the treatment of severe pseudomembranous colitis. *Surg Endosc* 2001;15:653 – 659
- ²⁰⁷ Shim JK, Johnson S, Samore MH et al. (1998). Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent Diarrhoea. *Lancet*; 351:633 – 636.
- ²⁰⁸ Smith A (2005). Outbreak of *Clostridium difficile* infection in an English hospital linked to hypertoxin-producing strains in Canada and the US. *Euro Surveill* 10:E050630.2.
- ²⁰⁹ Soes L, Brock I, Persson S, Olsen KEP, Kemp M (2007). Clinical features of *Clostridium difficile*-associated disease and molecular characterisation of the isolated strains in a cohort of Danish hospitalised patients. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Munich, 31 march – 3 april (abstract #P762)
- ²¹⁰ Sohn S, Climo M, Diekema D, Fraser V, Herwaldt L, Marino S, Noskin G, Perl T, Song X, Tokars J, Warren D, Wong E, Yokoe DS, Zembower T, Sepkowitz KA (2005). Varying rates of *Clostridium difficile*-associated diarrhea at prevention epicenter hospitals. *Infect Control Hospital Epidemiology* 26:676 – 679.
- ²¹¹ Songer JG (2005). The emergence of *Clostridium difficile* as a pathogen of food animals. *Animal Health res Rev* 5:321 – 326.
- ²¹² Spencer RC (1998). The role of antimicrobial agents in the aetiology of *Clostridium difficile*-associated disease. *J Antimicrob Chemother.*; 41 Suppl C:21 – 27.0
- ²¹³ Spigaglia P, Mastrantonio P (2002). Molecular analysis of the pathogenicity locus and polymorphism in the putative negative regulator of toxin production (TcdC) among *Clostridium difficile* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 40:3470.
- ²¹⁴ Stone S, Kibbler C, How A et al (2000). Feedback is necessary in strategies to reduce hospital acquired infection. *BMJ*; 321:302 – 303.
- ²¹⁵ Struelens MJ, Maas A, Nonhoff C, Deplano A, Rost F, Serruys E, Delmee M (1991). Control of nosocomial transmission of *Clostridium difficile* based on sporadic case surveillance. *Am J Med* 91:138 S – 144 S.
- ²¹⁶ Stubbs SL, Brazier J, O'Neill GL, Duerden BI (1999). PCR Targeted to the 16 S–23 S rRNA gene intergenic spacer region of *Clostridium difficile* and construction of a library consisting of 116 different PCR ribotypes. *J Clin Microbiol* 37:461 – 463.

- ²¹⁷ Sunenshine RH, McDonald LC (2006). Clostridium difficile-associated disease: new challenges from an established pathogen. *Cleve Clin J Med* 73:187 – 197
- ²¹⁸ Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P et al (1989). Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology*; 96:981 – 988.
- ²¹⁹ Surawicz CM (2007). Emergency colectomy in severe Clostridium difficile-associated disease: the sooner the better for some. *Gastroenterology*; 133:717 – 720
- ²²⁰ Surawicz CM (2004). Treatment of recurrent Clostridium difficile associated Disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*; 1:32 – 38
- ²²¹ Talon D, Bailly P, Delmee M et al. (1995). Use of pulsed-field gel electrophoresis for investigation of an outbreak of Clostridium difficile infection among geriatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*; 14: 987 – 993.
- ²²² Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ, Lee JT Jr (1983). Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for Clostridium-difficile-associated diarrhea and colitis. *Lancet* 2:1043 – 1046.
- ²²³ Testore GP, Pantosti A, Cerquetti M, Babudieri S, Panichi G, Gianfrilli PM (1988). Evidence for cross-infection in an outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhoea in a surgical unit. *J Med Microbiol* 26:125 – 128.
- ²²⁴ The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2007; 27th edition, page 16
- ²²⁵ Thomas MR, Litin SC, Osmon DR et al (2001). Lack of effect of Lactobacillus GG on antibiotic-associated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc.*; 76:883 – 889.
- ²²⁶ Titov L, Lebedkova N, Shabanov A, Tang YJ, Cohen SH, Silva J Jr (2000). Isolation and molecular characterization of Clostridium difficile strains from patients and the hospital environment in Belarus. *J Clin Microbiol* 38:1200 – 1202.
- ²²⁷ Tvede M, Rask-Madsen J (1989). Bacteriotherapy for chronic relapsing Clostridium difficile diarrhoea in six patients. *Lancet*. 1(8648):1156 – 60
- ²²⁸ Umphrey J, Tarrand J, Neumann J, Champlin R (2000). Control of nosocomial Clostridium difficile transmission in bone marrow transplant patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21:226 – 228.
- ²²⁹ Underwood S, Stephenson K, Fawley WN et al (2005). Effects of hospital cleaning agents on spore formation by N. American and UK outbreak Clostridium difficile strains. 45th Annual Meeting of the International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington DC;
- ²³⁰ van den Berg RJ, Ameen HA, Furusawa T, Claas EC, van der Vorm ER, Kuijper EJ (2005). Coexistence of multiple PCR-ribotype strains of Clostridium difficile in faecal samples limits epidemiological studies. *J Med Microbiol* 54(Pt 2):173 – 179.

- ²³¹ van den Berg RJ, Kuijper EJ, van Coppenraet LE, Claas EC (2006). Rapid diagnosis of toxinogenic *Clostridium difficile* in faecal samples with internally controlled real-time PCR. *Clin Microbiol Infect* 12:184 – 186.
- ²³² van Steenberghe J, Debast S, van Kregten E, van den Berg R, Notermans D, Kuijper EJ (2005). Isolation of *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III in the Netherlands after increase in *C. difficile* associated Diarrhoea. *Eurosurveillance* weekly; vol. 10, issue 7.; <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050714.asp>
- ²³³ van de Wetering MD, Kuijpers TW, Taminiau JA, ten Kate FJ, Caron HN (2003). Pseudomembranous and neutropenic enterocolitis in pediatric oncology patients. *Support Care Cancer*; 11(9):581 – 586.
- ²³⁴ Verity P, Wilcox MH, Fawley W, Parnell P (2001). Prospective evaluation of environmental contamination by *Clostridium difficile* in isolation side rooms. *Journal of Hospital Infection* 49:204 – 209.
- ²³⁵ Viscidi R, Willey S, Bartlett JG (1981). Isolation rates and toxigenic potential of *Clostridium difficile* isolates from various patient populations. *Gastroenterol* 81:5 – 9.
- ²³⁶ Wanahita A, Goldsmith EA, Musher DM (2002). Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 34:346 – 53.
- ²³⁷ Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, Frost E, McDonald LC (2005). Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 366 (9491):1079 – 1084.
- ²³⁸ Weber DJ, Sickbert-Bennett E, Gergen MF, Rutala WA (2003). Efficacy of selected hand hygiene agents used to remove *Bacillus atrophaeus* (a surrogate of *Bacillus anthracis*) from contaminated hands. *JAMA* 289:1274 – 1277.
- ²³⁹ Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1996; 22:813 – 8
- ²⁴⁰ Widmer A, Pittet D (1995). *C. difficile* – Epidemiologie und präventive Maßnahmen, SWISS-NOSO, Band 2 Nummer 3.
- ²⁴¹ Wilcox MH (1996). Cleaning up *Clostridium difficile* infection. *Lancet* 348: 767 – 768.
- ²⁴² Wilcox MH, Fawley WN (2000). Hospital disinfectants and spore formation by *Clostridium difficile*. *Lancet* 356:1324.
- ²⁴³ Wilcox MH, Fawley WN, Wigglesworth N, Parnell P, Verity P, Freeman J (2004). Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp*

- Infect 54:109 – 114. J Hosp Infect. 2003 Jun;54(2):109 – 14. Erratum in: J Hosp Infect. 2004 57:267
- ²⁴⁴ Wilcox MH, Freeman J, Fawley W et al (2004). Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillin/tazobactam prescribing and incidence of *Clostridium difficile* Diarrhoea. J Antimicrob Chemother; 54:168 – 172.
 - ²⁴⁵ Wilcox MH, Spencer RC (1992). *Clostridium difficile* infection: responses, relapses and re-infections. J Hosp Infect 22:85 – 92.
 - ²⁴⁶ Wilcox MH (2004). Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium* diarrhoea. J Antimicrob Chemother; 53:882 – 4
 - ²⁴⁷ Wolf PL, Kasyan A (2005). Images in clinical medicine. Pseudomembranous colitis associated with *Clostridium difficile*. N Engl J Med 353:2491.
 - ²⁴⁸ Wullt M, Odenholt I, Walder M (2003). Activity of three disinfectants and acidified nitrite against *Clostridium difficile* spores. Infect Control Hosp Epidemiol 24:765 – 768.
 - ²⁴⁹ Wullt M, Odenholt I, Walder M V (2003). Activity of three disinfectants and acidified nitrite against *Clostridium difficile* spores. Infect Control Hosp Epidemiol 24:765 – 768.51.
 - ²⁵⁰ www.inspq.qc.ca/pdf/publications/389-SurveillanceCDifficile_Bilan22aout04-31mars05.pdf (accessed 2005 Sept 20).
 - ²⁵¹ www.mf.uni-mb.si/mikro/tox: University of Ljubljana, Department of Biology, Ljubljana, Slovenia: accessed on 15. November 2006
 - ²⁵² Yee J, Dixon CM, McLean AP, Meakins JL (1991). *Clostridium difficile* disease in a department of surgery. The significance of prophylactic antibiotics. Arch Surg 126:241 – 246.
 - ²⁵³ Yip C, Loeb M, Salama S et al (2001). Quinolone use as a risk factor for nosocomial *Clostridium difficile* associated diarrhea. Infect Control Hosp Epidemiol; 22:572 – 575.
 - ²⁵⁴ Young GP, Ward PB, Bayley N, Gordon D, Higgins G, Trapani JA, McDonald MI, Labrooy J, Hecker R (1985). Antibiotic-associated colitis due to *Clostridium difficile*: double-blind comparison of vancomycin with bacitracin. Gastroenterology 89:1038 – 1045.
 - ²⁵⁵ Zafar AB, Gaydos LA, Furlong WB, Nguyen MH, Mennonna PA (1998). Effectiveness of infection control program in controlling nosocomial *Clostridium difficile*. Am J Infect Control 26:588 – 593.
 - ²⁵⁶ Zahariadis G, Connon JJ, Fong IW (2002). Fulminant *Clostridium difficile* colitis without diarrhea: lack of emphasis in diagnostic guidelines. Am J Gastroenterol 97:2929 – 2930.

- ²⁵⁷ Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB (2007). A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis.*;45(3):302 – 7
- ²⁵⁸ Zühlsdorf B, Emmrich M, Floss H, Martiny H (2002). Cleaning efficacy of nine different cleaners in a washer-disinfector designed for flexible endoscopes. *J Hosp Infect* 2002, 52:206 – 211.

ANHÄNGE

Anhang 1. Therapie für CDAD

Tabelle 1; Therapie der milden CDAD

	Dosierung	Therapiedauer	Bemerkung
Metronidazol	3 x 500 mg/d p.o.	10–14 Tage	Primärtherapie
Vancomycin oder Teicoplanin	4 x 125–500 mg/d p.o. 2 x 400 mg/d p.o.	10–14 Tage 10–14 Tage	Sekundärtherapie; jedoch Primärtherapie bei Schwangerschaft, in der Stillzeit, oder Metronidazol-Intoleranz

Tabelle 2; Medikamentöse Therapieoptionen (derzeit in Österreich erhältlich) ab dem zweiten Rezidiv einer *Clostridium difficile*-assoziierten Erkrankung

	Dosierung	Therapiedauer	Bemerkung
Vancomycin „pulse + taper“	4 x 500 mg/d p.o. anschließend 2 x 250 mg/d p.o. anschließend 2 x 250 mg/d p.o.	für 10 Tage für 5 Tage jeden 2ten Tag für 1 Woche anschl. jeden 3ten Tag für 1 Woche anschl. 1 x mit 4-tägigem Zeitabstand, dann 1 x mit 5-tägigem Zeitabstand usw., bis ein 10-tägiger Zeitabstand erreicht wird; dann absetzen	Therapie eventuell mit <i>Saccharomyces boulardii</i> oder Cholestyramin kombinieren
<i>Saccharomyces boulardii</i>	2 x 500 mg/d p.o.	28 Tage, z.B. Beginn in den letzten 2 Wochen des Vancomycin tapers und anschließend für 2 Wochen fortführen	In Kombination mit Vancomycin taper
Cholestyramin	4 x 4 g/d p.o.		In Kombination mit Vancomycin taper, 2–3 h vor oder nach Antibiotikum verabreichen
Immunglobuline	150–400 mg/kg/d i.v.	Einmalig, evtl. nach 3 Wochen wiederholen	
Rifaximin	2–3 x 400 mg/d p.o.	14 Tage	

Anhang 2. Berechnung der CDAD-Inzidenzrate

Ermittlung der Inzidenzrate der krankenhausessoziierten CDAD

Inzidenzrate der krankenhausessoziierten CDAD mit Erkrankungsbeginn im Krankenhaus oder mit Community-Erkrankungsbeginn ist gegeben durch die Anzahl der Fälle mit krankenhausessoziierter CDAD mit Erkrankungsbeginn im Krankenhaus oder mit Community-Erkrankungsbeginn beobachtet in einer definierten Zeitperiode pro 10.000 Belagstage.

Anzahl der Fallpatienten aufgetreten in der definierten Beobachtungsperiode

$$\frac{\text{Gesamt-Anzahl der Belagstage einer definierten Patienten-Population innerhalb der definierten Beobachtungsperiode}}{\text{10.000 Belagstage}} \times 10.000 = \text{No. von Fallpatienten/10.000 Belagstage}$$

Die Inzidenzrate berücksichtigt die Aufenthaltsdauer via Belagstage der beobachteten Krankenhauspatienten im Nenner.

Belagstage: Im Allgemeinen werden von den Krankenhausverwaltungen die Belagstage folgendermaßen gezählt: der Aufnahmetag ist der erste Belagstag, der Entlassungstag wird nicht mehr gezählt (Beispiel: Pat. A lag vom 1. bis zum 10. Januar, somit ergeben sich 9 Belagstage)

Nenner: Summe der Belagstage der beobachteten Krankenhauspatienten eines definierten Krankenhauses in einer definierten Beobachtungsperiode

Beobachtungsperiode: es handelt sich um einen Erfassungszeitraum von einem Kalenderjahr.

Die Inzidenzrate eignet sich für Vergleiche der CDAD-Häufigkeit von verschiedenen Gesundheitseinrichtungen. Je nach Teilnehmerzahl erfolgt eventuell eine Stratifizierung z.B. nach Größe der Gesundheitseinrichtung.

Ermittlung der Inzidenzrate der krankenhausessoziierten, schweren CDAD

Inzidenzrate der krankenhausessoziierten, schweren CDAD mit Erkrankungsbeginn im Krankenhaus oder mit Community-Erkrankungsbeginn ist gegeben durch die Fälle mit krankenhausessoziierter, schwerer CDAD mit Erkrankungsbeginn im Krankenhaus oder mit Community-Erkrankungsbeginn beobachtet in einer definierten Zeitperiode pro 10.000 Belagstage.

Anzahl der Fallpatienten aufgetreten in der definierten Beobachtungsperiode

$$\frac{\text{Gesamt-Anzahl der Belagstage einer definierten Patienten-Population innerhalb der definierten Beobachtungsperiode}}{\text{10.000 Belagstage}} \times 10.000 = \text{No. von Fallpatienten/10.000 Belagstage}$$



Landwirtschaft

Die sichere Basis für Ihre Lebensmittel



Lebensmittel

Sichere Lebensmittel, auf denen draufsteht was drin ist



Veterinärmedizin

Sichere tierische Lebensmittel und Schutz
vor ansteckenden Tierkrankheiten und Zoonosen



Humanmedizin

Schutz vor Infektionskrankheiten



PharmMed

Sichere und wirksame Medikamente



Kompetenzzentren

Das Labor, dem die Labors vertrauen



Daten, Statistik und Risikobewertung

Von Daten zum Wissen

*Gesundheit. Ernährung. Sicherheit.
Unsere Verantwortung.*