

Feuer unter'm Dach!

Diagnostik der Clostridium difficile Infektion

Clostridium difficile ist ein obligat anaerobes sporenbildendes grampositives Stäbchen. Im Darm von Kleinkindern wird es häufig (bis zu 80%), im Darm von Erwachsenen selten (<5%) gefunden. Nach Krankenhausaufnahme steigt die Besiedlungsrate an. Nach einer Antibiotika-induzierten Störung der Darmflora (Dysbiose), kann es zu einer Clostridium difficile Infektion (CDI) kommen. Abhängig von der Virulenz des Erregers und den Risikofaktoren des Patienten, reicht das Krankheitsspektrum der CDI von der einfacher Diarrhö über die pseudomembranöse Kolitis bis hin zum toxischen Megakolon mit Ileus, Darmperforation und Sepsis. Diagnoseweisend sind Schmerzen im unteren Abdomen, faulig riechende Durchfälle und Fieber in Verbindung mit Leukozytose und Hypoalbuminämie. Die schwere CDI verläuft in 1-2% aller Fälle tödlich.

In einer aktuellen Übersicht zur Situation Krankenhaus-assoziiierter Infektionen in den USA führt Clostridium difficile mit einer Häufigkeit von 12,1% das Feld aller nachgewiesenen Erreger an. In dieser Studie lagen CDI an dritter Stelle. Auch in Deutschland hat die Zahl von CDI deutlich zugenommen und liegt mit einer Prävalenz von 6,4% in der Spitzengruppe aller nosokomialen Infektionen. Dieser Umstand wirft ein Schlaglicht auf die Bedeutung von CDI, deren Prävention und Behandlung erhebliche Ressourcen bindet.

Wesentliche Kosten entstehen durch erforderliche Hygienemaßnahmen (Barriere- und Desinfektionsmaßnahmen), die wegen der Nichtbelegung von Betten zu erheblichen Erlösrückgängen führen. Die jährlichen Kosten werden in den USA auf etwa 800 Mio. US\$, in Europa auf etwa 3.000 Mio. € geschätzt. CDI wird oftmals nicht diagnostiziert. Ein Vergleich existierender Verfahren in Spanien ergab, dass zwei von drei Episoden nicht oder falsch diagnostiziert wurden. Dies betraf in 19% nicht ausreichend empfindliche Tests und in 47,6% fehlenden klinischen Verdacht oder fehlende Untersuchungsanforderung. Im Rahmen eines effizienten Infektionsmanagements spielt daher die akkurate und zeitnahe Diagnostik der

CDI eine entscheidende Rolle. Hierbei müssen diverse Parameter, unter anderem auch die Untersuchungskosten, berücksichtigt werden.

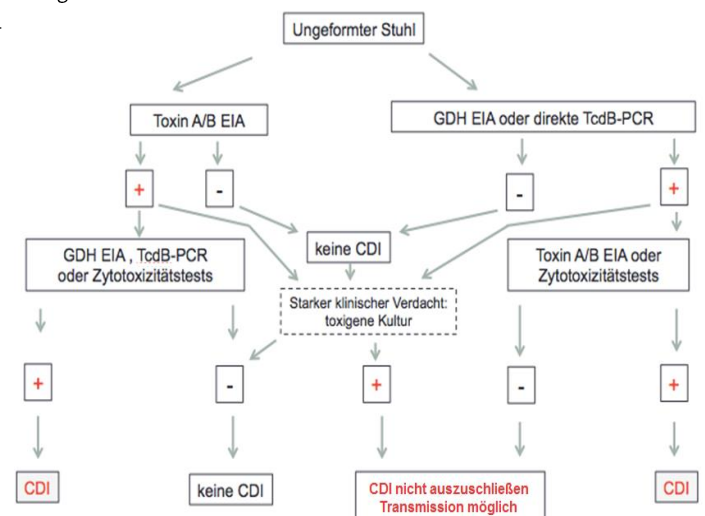


Abb. 1) Untersuchungsschema bei CDI Verdacht (ESCMID)

Eine mikrobiologische Untersuchung sollte nur bei symptomatischen Patienten angefordert werden. Wichtig ist die Einsendung ungeformter Stühle. Mehrere diagnostische Verfahren stehen zur Verfügung:

- die Anzucht von C. difficile mit nachfolgendem Toxinnachweis (toxigene Kultur)
- der Zytotoxizitätstest
- der immunologische Nachweis (EIA) der Toxine A/B und des hauptsächlich von C. difficile gebildeten (aber nicht C. difficile-spezifischen) Enzyms GDH
- der molekulargenetische Nachweis (PCR) von Toxin- und Regulatorgenen.

Die beiden erst genannten Tests gelten als Goldstandards, gegen die alle anderen Tests verglichen werden, was durchaus nicht unproblematisch ist.

Den Empfehlungen der ESCMID folgend bietet Labor Berlin ein zweistufiges Verfahren an. Alle nichtgeformten, durchfalligen





Stühle werden zunächst mittels eines GDH-EIA untersucht. Der GDH-EIA weist eine Sensivität von 87,6% und einen negativen prädiktiven Wert von >98% auf. Positive Ergebnisse müssen mit einem zweiten Test bestätigt werden. Aktuell setzt Labor Berlin einen Toxin-ELISA ein, dem bei diskrepanten Ergebnissen eine toxische Kultur folgt. Dieses Verfahren besitzt eine hohe Spezifität und Sensivität, ist aber zeitaufwändig. Eine endgültige Diagnose wird erst nach etwa 4 Tagen mitgeteilt. Labor Berlin wird daher im Verlauf dieses Jahres einen molekularen Test (PCR) einführen, der bei höherer Empfindlichkeit und Spezifität (Sensivität: 73%-100 %; Spezifität: 90,6-100%) in wesentlich kürzerer Zeit belastbare Ergebnisse liefert. Die Analysezeit könnte durch eine primäre PCR aus allen Stuhlproben weiter verkürzt werden. Dabei sind jedoch die Kosten und der mögliche Nutzen sehr sorgfältig abzuwägen.

Der klinische Nutzen dieses Vorgehens wurde an insgesamt 1.122 Stuhlproben untersucht, die jeweils zu einem Drittel mittels Zytotoxizitätsassay, PCR allein oder dem Zwei-Stufenalgorithmus (GDH und PCR) untersucht wurden. Die Sensivität und Spezifität der jeweiligen Tests betrug 75%/100% (Zytotoxizität), 95,6%/99,69% (PCR) und 93,75%/100% (GDH plus PCR). Die Resultate wurden signifikant früher mitgeteilt: 2-3 Tage (Zytotoxizität oder toxische

Kultur) vs. 4 Std. (PCR allein) oder 1 Tag (GDH/PCR). Die Zahl redundanter Stuhluntersuchungen nahm ab. Die Antibiotikatherapie erfolgte nicht nur gezielter (CDI: früherer Therapiebeginn; Nicht-CDI Patienten: Reduktion empirischer Antibiotikatherapie), sondern auch zu einer höheren Zufriedenheit bei den Einsendern. Das unter Kostengesichtspunkten wichtigste Resultat war, dass die Isolierungstage bei Nicht-CDI-Patienten deutlich reduziert werden konnten (insg. 82 Tage bei Verwendung langsamer Tests vs. jeweils 47 bzw. 55 Tage bei PCR oder Zweistufentestung). Bei dem GDH/PCR Testalgorithmus liegt der Schwerpunkt auf dem Erregernachweis. Die Ergebnisse korrelieren nicht unbedingt mit dem klinischen Schweregrad, erlauben aber eine Beurteilung der möglichen Transmissionsgefahr. Nach einer aktuellen, sehr sorgfältig durchgeführten Studie, fällt das Kosten-Nutzen Verhältnis bei dieser Testkombination mit Abstand am günstigsten aus. Dennoch bleibt die Auswahl des geeigneten Tests aber in jedem Fall eine Herausforderung für den klinischen Mikrobiologen.

Weitere Informationen:

Prof. Dr. Ulf Göbel, Dr. Sonja Swidsinski

Fachbereich Mikrobiologie

Tel.: +49 (30) 40 50 26- 321

ulf.goebel@laborberlin.com

sonja.swidsinski@laborberlin.com



Das Wichtigste auf einen Blick

- Für ein effizientes Infektionsmanagement spielt eine akkurate und zeitnahe Diagnostik der CDI eine entscheidende Rolle
- Studien weisen darauf hin, dass bei Einsatz eines GDH/PCR Testalgorithmus das Kosten-Nutzen Verhältnis mit Abstand am günstigsten ausfällt.
- Die Auswahl des geeigneten Tests bleibt in jedem Fall eine Herausforderung für den klinischen Mikrobiologen

Literatur

- | | | | |
|--|--|---|--|
| 1) Kachrimanidou M & Malisiovas N. Crit Rev Microbiol 37: 178-87, 2011 | 5) Magill SS et al. N Engl J Med 370: 1198-1208, 2014 | 9) Crobach MJT et al. Clin Microbiol Infect 15: 1053-1066, 2009 | 13) Schroeder LF et al. J Clin Microbiol 52: 489-96, 2014 |
| 2) Kelly CP & LaMont JT. N Engl J Med 359:1 932-1940, 2008 | 6) Bouza E. Clin Microbiol Infect 18 Suppl 6: 5-12, 2012 | 10) Jones AM et al. J Infect. 66: 115-28, 2013 | 14) Peterson LR et al. Am J Clin Pathol 136: 372-380, 2011 |
| 3) Kelly CP. JAMA 301: 954-62, 2009 | 7) Tattavin P et al. Clin Microbiol Infect 18: E204-E213, 2012 | 11) Le Guern R et al. Expert Rev Mol Diagn 13: 681-692, 2013 | 15) Crobach MJT et al. Clin Microbiol Infect 15: 1053-1066, 2009 |
| 4) Stanley JD et al. Curr Probl Surg 50: 302-37, 2013 | 8) Planche T & Wilcox M. J Clin Pathol 64: 1e5, 2011 | 12) Baker I J Hosp Infect 84: 311-5, 2013 | 15) Abb 1. nach Crobach MJT et al. Clin Microbiol Infect 15: 1053-1066, 2009 |

Impressum

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin
Tel. +49 (30) 405026-100 • E-Mail bulletin@laborberlin.com
Verantwortlicher im Sinne des Medienrechts: Dr. Florian Kainzinger
Redaktion: Prof. Dr. Ulf Göbel, Dr. Sonja Swidsinski
Veröffentlicht: Berlin, 11. April 2014