

Clostridium-difficile-Infektionen in der Intensivmedizin

Zusammenfassung

Die stationär erworbene Durchfallerkrankung durch Clostridium difficile ist häufig mit einer Antibiotikatherapie vergesellschaftet und mit einer hohen Morbidität verbunden. Das Spektrum reicht von leichten Diarrhöen bis zum lebensbedrohlichen toxischen Megakolon. Um einer Ausbreitung der Erkrankung in der Klinik entgegenzuwirken, ist die Kenntnis der Mikrobiologie sowie der spezifischen hygienischen Maßnahmen wichtig. Je nach Schwere der Erkrankung erfolgt die Behandlung durch Beendigung der Antibiotikazufuhr mit Überwachung, spezifische medikamentöse Maßnahmen oder die chirurgische Notfallversorgung. Die Therapie erfolgt entsprechend der Einstufung der Erkrankung und ggf. der Anzahl der Rezidive. In den meisten Fällen reicht eine spezifische orale Antibiotikatherapie aus.

Summary

Hospital-acquired diarrhoea from Clostridium difficile is frequently related to antibiotic treatment and associated with a high morbidity. The spectrum of a Clostridium difficile infection (CDI) reaches from mild diarrhoea to a life-threatening toxic megacolon. For the prevention of nosocomial transmission, the knowledge of microbiological aspects and specific hygiene measures is necessary. According to the severity of illness, treatment of CDI may comprise cessation of antibiotic therapy, microbiological monitoring without a specific therapy and surgical emergency procedures. Treatment of CDI is characterised

Fortbildung

Medical Education

Clostridium difficile infections in intensive care medicine

J. Defosse¹ · J.-K. Schütte¹ · J. Matten² · A. Gossmann³ · S.G. Sakka¹ · F. Wappler¹

Zertifizierte Fortbildung

CME online

NEU

Relaunch des E-Learningportals:

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich ab Januar 2014 mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der neuen Domain www.cme-anästhesiologie.de anmelden und auf das Kursangebot 2014 zugreifen. Die Eingabe einer PIN-Nr. ist auf dem neuen Portal nicht mehr notwendig.

Die CME-Kurse der A&I 2013 sowie die Fortbildungszertifikate stehen weiterhin bis zum **31.12.2014** auf der bestehenden Plattform unter www.my-bda.com zur Verfügung. Danach wird die alte Plattform eingestellt.

¹ Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universität Witten/Herdecke, Kliniken der Stadt Köln, Krankenhaus Köln-Merheim (Direktor: Prof. Dr. F. Wappler)

² MVZ Labor Nord-West, Schüttorf

³ Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Kliniken der Stadt Köln, Krankenhaus Köln-Merheim (Direktor: Prof. Dr. A. Gossmann)

Interessenkonflikt:

Es liegt kein Interessenkonflikt vor.

Schlüsselwörter

Antibiotikaassoziierte Diarröh – Clostridium difficile – CDI – Toxisches Megakolon – Hygienemaßnahmen

Keywords

Antibiotic Treatment-associated Diarrhoea – Clostridium difficile – CDI – Toxic Megacolon – Hygiene Measures

In einer prospektiven Untersuchung an 1.703 Patienten in Kanada konnte eine CDI in 117 Fällen (6,9%) als Todesursache und in weiteren 127 Fällen (7,5%) als mit-verursachender Faktor für das Versterben identifiziert werden [4]. Die CDI führt darüber hinaus zu einem erhöhten Ressourcenverbrauch – der Krankenhausaufenthalt wird verlängert, und es entsteht zusätzlicher Therapiebedarf. Aktuelle Schätzungen gehen von Mehrkosten in Höhe von etwa 7.000 Euro pro Fall aus [5].

Hauptrisikofaktor für eine CDI ist eine Antibiotikatherapie. Grundsätzlich kommt fast jedes Antibiotikum in Betracht; neue Chinolone, Clindamycin und Cephalosporine der III. Generation haben jedoch besondere Bedeutung. Neuere Arbeiten zeigen zudem einen Zusammenhang zwischen der CDI und der Therapie mit Protonenpumpenhemmern [6,7], während H₂-Rezeptorantagonisten keinen Einfluss zu haben scheinen [7].

Wesentliche allgemeine Risikofaktoren für eine CDI sind [8]:

- Alter über 65 Jahre,
- eingeschränkte Nierenfunktion,
- schwerwiegende Grunderkrankungen,
- entzündliche Darmerkrankungen,
- Immunschwäche und
- Aufenthalt auf einer Intensivstation.

Der Aufenthalt in anderen medizinischen Einrichtungen oder einer Senioreneinrichtung scheint ebenfalls mit einer höheren Inzidenz der CDI einherzugehen [6].

Bakteriologie und Pathogenese

C. difficile wurde erstmals im Jahr 1935 (als *Bacillus difficile*) als Teil der normalen Flora von Neugeborenen beschrieben [9]; als pathogener Erreger des Erwachsenen wurde es dagegen erst in den 1970er Jahren identifiziert [10]. Es handelt sich um ein obligat anaerobes, grampositives und endosporenbildendes Stäbchenbakterium, das in zwei Formen vorkommt – als vegetative Zelle und als sehr resistente Spore. Die Sporen

sind über mehrere Jahre überlebensfähig und widerstandsfähig gegenüber Hitze, Magensäure und den üblichen Desinfektionsmitteln. Es gibt etwa 400 verschiedene Stämme, wobei nur die toxinproduzierenden Stämme Krankheitswert besitzen.

Etwa 5% der Normalbevölkerung und annähernd 20% der hospitalisierten Patienten sind Träger von *C. difficile* – ohne jedoch eine Symptomatik zu entwickeln.

Für die Entstehung einer CDI ist die Interaktion mit der physiologischen Darmflora relevant. Diese besteht aus etwa 500 verschiedenen Bakterienspezies; ein Gramm Stuhl enthält etwa 10¹² Bakterien. Die physiologische Darmflora insbesondere des Kolons wirkt einer Kolonisation und Vermehrung von *C. difficile* entgegen [11]. Wird sie durch Breitspektrumantibiotika oder eine immunsuppressive Therapie usw. gestört, treten die sehr resistenten Sporen von *C. difficile* nach oraler Aufnahme im Duodenum durch Einwirkung der Gallensäuren in die Germinationsphase über, und es entstehen vegetative Zellen, die sich in der Folge im Kolon vermehren und ausbreiten können.

Tatsächlich pathogen sind dann die toxinproduzierenden Stämme. Die Toxine werden vom Kolonepithel endozytiert, zerstören das Aktin des Zytoskeletts und führen letztlich zum Zelltod. Es existieren zwei Toxine, die gemeinsam zur *C.-difficile*-assozierten Diarröhö führen. Das Toxin A unterbricht die Zellhaftung der Kolon-Mukosazelle mit der Basalmembran. Das Toxin B gelangt durch Endozytose in die Zelle und führt dort zur Apoptose; es ist etwa 1.000-mal zytotoxischer als Toxin A. Beide Toxine stimulieren Monozyten und Makrophagen, die wiederum Interleukin-8 freisetzen und in der Folge eine Gewebeinfiltration mit Neutrophilen bewirken. Die Schwere der Erkrankung hängt von der Immunantwort auf *C. difficile* ab – Patienten mit einer niedrigen Anti-Toxin-A-Immunglobulin G (IgG)-Konzentration im Plasma erleiden häufiger eine schwere CDI, während

bei Patienten mit hoher Konzentration häufig eine Spontanheilung eintritt [11]. Die Hauptvirulenzfaktoren liegen auf einem fünf Gene umfassenden Pathogenitätslokus (PaLoc). Es handelt sich um die toxinbildenden Gene *tcdA* (Toxin *C. difficile* A; Toxin A) und *tcdB* (Toxin B) sowie drei regulatorische Gene, darunter das *tcdC*-Gen. *TcdC* kodiert einen potentiell negativen Regulator der Toxintranskription und scheint vor allem die Toxinbildung während der frühen bakteriellen Wachstumsphase zu inhibieren. Ein weiteres toxinkodierendes Gen liegt außerhalb des PaLoc auf demselben Chromosom und kodiert das binäre Toxin CDT [1].

Die Zunahme der Erkrankungsschwere der CDI scheint mit einem Bakteriestamm zusammenzuhängen, der eine Mutation im *tcdC*-Gen mit verminderter Expression des *TcdC*-Proteins aufweist. Dieser als North American Pulsed-Field type 1 (NAP1) oder PCR-Ribotyp 027 (NAP1/027) bezeichnete Stamm (PCR = polymerase chain reaction; Polymerase-Kettenreaktion) kann in vitro 10-20 mal mehr Toxin bilden als ein Stamm mit intaktem *tcdC*-Gen [12]. Der Stamm weist darüber hinaus eine Fluorochinolon-Resistenz auf und bildet ein binäres Toxin, das dem Iota-Toxin von *C. perfringens* entspricht. Die Pathogenität dieses Toxins ist nicht abschließend geklärt. *C.-difficile*-Stämme, die nur dieses binäre Toxin bilden, haben keinen Krankheitswert; es wird vermutet, dass das binäre Toxin nur synergistisch mit Toxin A und B wirken kann und dann zu schweren Koliiden führt [13]. Die Bildung von NAP1/027 scheint mit der häufigen Anwendung von Fluorochinolonen im Zusammenhang zu stehen – ein gezielter Einsatz dieser Substanzgruppe könnte die Ausbreitung dieses Stammes, dessen Verbreitung in Deutschland derzeit zunimmt, vermutlich eindämmen [14]. Ein anderer hypervirulenter Stamm (PCR-Ribotyp 078) breitet sich aktuell vor allem in den Niederlanden aus – in den Jahren 2002 bis 2005 stieg sein Anteil an den CDI dort von 3% auf 13%. Der Stamm findet sich auch bei jüngeren Patienten und wird häufiger ambulant erworben als andere Stämme. Die Pathogenität

entspricht der von NAP1/027. Auch der Ribotyp 078 kann Toxin A, Toxin B und ein binäres Toxin bilden und zeigt einen Gendefekt im tcdC [15]. In Deutschland tritt am häufigsten der Ribotyp 001 auf – dieser Stamm besitzt kein binäres Toxin und keine Mutation, kann aber ebenfalls schwerste Infektionen verursachen.

Die Pathogenität von *C. difficile* wird im Wesentlichen durch zwei Toxine verursacht. Nur toxinbildende Stämme haben einen Krankheitswert. Das Auftreten besonders virulenter Stämme nimmt zu.

Klinik und Diagnostik

Grundlagen

Nach den Empfehlungen der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) und des Robert Koch-Instituts (RKI) liegt in folgenden Fällen eine Episode einer CDI vor [16,17]:

1. Klinisches Bild der CDI (siehe Tab. 1) mit mikrobiologischem Nachweis von toxinbildendem *C. difficile* im Stuhl ohne Nachweis eines anderen Grundes für die Diarröhö.
2. Pseudomembranöse Kolitis (als endoskopische Diagnose).
3. Histopathologischer Nachweis einer CDI in einer Endoskopie, nach Kolektomie oder in der Autopsie nach dem Tod des Patienten.

Die Diagnostik der CDI (und des toxischen Megakolon) umfasst neben der Medikamentenanamnese (Antibiotikatherapie als Hauptrisikofaktor, siehe oben) die klinische Untersuchung, die Labordiagnostik mit speziellen Stuhluntersuchungen sowie die Endoskopie und Bildgebung.

Die adäquate Therapie der CDI erfordert eine rasche Diagnose. Grundsätzlich soll jeder Patient, der während eines Krankenhausaufenthalts eine Diarröhö entwickelt, auf eine CDI untersucht werden.

Klinik

Die Zuordnung zur nicht-schweren oder schweren Form der CDI bestimmt die spezifische Therapie – daher sind die Kenntnis der Symptome und die daraus folgende Bestimmung der Krankheitsschwere unerlässlich.

Die Einteilung der Symptome gemäß ESCMID ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Klinische Symptome, die mit einer CDI vereinbar sind (nach [16]).

Symptom	Definition
Diarröhö	Patient setzt Stuhl ab, der die Form des Auffanggefäßes annimmt (oder der Bristol-Stuhlfarben-Skala Typ 5 bis 7 entspricht) – und Stuhlfrequenz über 3 Stühle in 24 Stunden (oder kürzerer Zeit) – oder eine Stuhlfrequenz, die vom Patienten als zu hoch angesehen wird
Ileus	Zeichen einer hochgradig gestörten Stuhlpassage wie Erbrechen und das Fehlen von Stuhlgang – und radiologische Zeichen einer Darmerweiterung
Toxisches Megakolon	Radiologische Zeichen einer Darmerweiterung (s.u.) – und Zeichen einer schweren systemischen Allgemeinreaktion (s.u.)

Tabelle 2

Mögliche Zeichen einer schweren Kolitis (nach [16]).

Kategorie	Symptome
Körperliche Untersuchung	Fieber (Körperkerntemperatur >38,5 °C) Shivering Hämodynamische Instabilität mit Zeichen des septischen Schocks Respiratorische Insuffizienz mit kontrollierter Beatmung Zeichen einer Peritonitis mit hochgestellten Darmgeräuschen, abdominellem Druckschmerz, Loslassschmerz und Abwehrspannung Ileuszeichen mit Erbrechen und fehlender Stuhlpassage (Blutaufflagerungen sind bei einer CDI selten, und die Korrelation mit der Krankheitsschwere ist unklar)
Laboruntersuchungen	Leukozytose >15.000/ μ l Linksverschiebung im Differenzialblutbild (Stabkernige >20%) Anstieg des Serum-Kreatinins (>50% des Ausgangswertes) Anstieg des Serum-Laktats Abfall des Serum-Albumins (<3 g/dl)
Endoskopie	Pseudomembranöse Kolitis
Bildgebung	Auftreibung des Darms Verdickung der Dickdarmwand Streifige Zeichnungsvermehrung des perikolischen Fettgewebes Aszites, der nicht anders erklärbare ist

Die Krankheitsschwere einer CDI wird gemäß ESCMID wie folgt eingeteilt:

- **Nicht-schwere CDI:** Eine Episode einer CDI ohne Zeichen einer schweren Kolitis (Tab. 2).
- **Schwere CDI:** Eine Episode einer CDI mit einem oder mehreren Symptomen einer schweren Kolitis (Tab. 2) oder mit einem komplizierten Verlauf der Erkrankung mit systemischem Toxineffekt und Schock, welcher zu einem Aufenthalt auf der Intensivstation, zu einer Kolektomie oder zum Tod führt.

Verbesserte Patientenführung. Verbessertes Outcome.



dexdor®
dexmedetomidin

Ruhige, kooperative
Patienten

- ermöglicht ruhige und kooperative Patienten^{1,2}
- verbessert die Patienten-Kommunikation^{1,2}
- erleichtert die Extubation^{1,2}

¹Riker RR et al. JAMA 2009; 301(5): 489-499 / ²Jakob SM et al. JAMA 2012; 307(11): 1151-1160

dexdor 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** 1 ml Konzentrat enthält Dexmedetomidinhydrochlorid entsprechend 100 µg Dexmedetomidin. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Verschreibungspflichtig. Anwendungsgebiet:** Für die Sedierung erwachsener, intensivmedizinisch behandelter Patienten, die eine Sedierungstiefe benötigen, die ein Erwachen durch verbale Stimulation noch erlaubt (dies entspricht einer Klassifikation von 0 bis –3 nach der Richmond Agitation-Sedation Scale [RASS]). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, fortgeschrittener Herzblock (Grad 2 oder 3) bei Patienten ohne Herzschrittmacher, unkontrollierte Hypotonie sowie akute zerebrovaskuläre Ereignisse. **Nebenwirkungen:** sehr häufig: Bradykardie, Hypotonie, Hypertonie. Häufig: Hyperglykämie, Hypoglykämie, Unruhe, myokardiale Ischämie oder Infarkt, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Entzugssyndrom, Hyperthermie. Gelegentlich: metabolische Azidose, Hypoalbuminämie, Halluzinationen, atrioventrikulärer Block ersten Grades, vermindertes Herzzeitvolumen, Dyspnoe, Blähbauch, Durst sowie Unwirksamkeit des Arzneimittels. **Zulassungsinhaber:** Orion Corporation, FI-02200 Espoo. **Örtlicher Vertreter:** Orion Pharma GmbH, Notkestr. 9, 22607 Hamburg. Weitere Einzelheiten siehe Fach- und Gebrauchsinformation.



www.dexdor.de

VORANKÜNDIGUNG



Management Workshops:

- Budget, Kosten und Berechnungsmodelle
- Kalkulationstools in der Intensivmedizin (Personal, DRG, SOPs)
- Qualität in der Intensivmedizin
- Mitarbeitergespräche / Coaching / Personalentwicklung
- Bau / Umbau / Infrastruktur auf der Intensivstation

Hauptthemen u.a.

- Sepsis
- Beatmung
- Leitlinien
- Herz / Niere

FÜHRUNGSKRÄFTE-KONGRESS INTERDISziPLINÄRE INTENSIVMEDIZIN

25. – 27. Februar 2015
Hotel Novotel Berlin Am Tiergarten

FI

2015

Information und Auskunft:

MCN Medizinische Congress-organisation Nürnberg AG
Neuwieder Str. 9 · 90411 Nürnberg

■ 0911-39316-21 · FAX 0911-39316-78
E-Mail: fii@mcnag.info
Internet: www.mcn-nuernberg.de

Gemäß RKI [17] liegt eine schwere CDI vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

1. Notwendigkeit der Wiederaufnahme aufgrund einer rekurrenten Infektion.
2. Verlegung auf eine Intensivstation zur Behandlung der CDI oder ihrer Komplikationen.
3. Chirurgischer Eingriff (Kolektomie) aufgrund eines Megakolons, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis.
4. Tod <30 Tage nach Diagnosestellung einer CDI als Ursache oder zum Tode beitragende Erkrankung.

Eine CDI bei Patienten >65 Jahren, mit schweren Begleiterkrankungen, Behandlung auf der Intensivstation oder unter Immunsuppression soll auch ohne Symptome einer schweren Kolitis als schwere CDI eingestuft werden [16].

Labordiagnostik

Bei allen stationären Patienten, die seit mehr als 72 Stunden behandelt werden und die eine Diarröh entwickeln, ist eine mikrobiologische Diagnostik zum Nachweis oder Ausschluss einer CDI erforderlich. Gleiches gilt für Patienten mit Diarröh, die schon bei der stationären Aufnahme die Einnahme von Antibiotika oder einen Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten drei Monate angeben.

Das Alter des Patienten ist nicht ausschlaggebend – auch jüngere Patienten können eine CDI entwickeln. Säuglinge sollen dagegen nicht untersucht werden, da die Besiedelung mit *C. difficile* in dieser Altersgruppe physiologisch ist.

Die Stuhlprobe muss zum Versand nicht gekühlt werden, soll aber bis zur Ankunft im Labor bei ca. 4 °C (Kühlschranktemperatur) gelagert werden. Zur Erhöhung der Sensitivität sind 2-3 Proben erforderlich. Der ErregerNachweis erfolgt über eine **Stufendiagnostik**, die je nach Fragestellung variiert werden kann (ein kultureller Nachweis des Er-

regers ist aus mikrobiologischer Sicht zwar wünschenswert, aus ökonomischen Gründen aber nur für epidemiologische Fragestellungen sinnvoll). Nach der aktuellen Studienlage und den Empfehlungen sowohl der ESCMID [18] als auch des RKI [17] empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

- In einem ersten Testansatz wird der Stuhl mittels **Enzymimmunoassay** (EIA) auf die *C.-difficile*-spezifische Glutamat-Dehydrogenase (GDH) untersucht. Bei negativem Ergebnis ist nur im Ausnahmefall eine weitere Testung indiziert – der Patient hat mit hoher Wahrscheinlichkeit keine CDI.
- Bei positivem Ergebnis wird der Stuhl auf Toxin A/B untersucht, da der GDH-EIA nicht zwischen toxinbildenden und nicht-toxinbildenden Stämmen unterscheidet. Der Toxin-nachweis soll wegen der deutlich besseren Sensitivität und Spezifität **molekularbiologisch** erfolgen – auf dem Markt erhältliche EIA zum Toxin-nachweis sind als alleiniges Diagnostikum nicht geeignet. Der Goldstandard zum Toxin-nachweis ist der Cytotoxizitätstest, der aber wegen mangelnder Standardisierung und erhöhten Zeit- und Personalaufwands nur in Speziallaboren vorgenommen wird.

Der Zeitbedarf für die genannten Untersuchungen liegt zwischen einer halben und zwei bis drei Stunden.

Erneute Stuhluntersuchungen zur Therapiekontrolle sind nicht erforderlich – ein erneut positiver Test hätte keine klinische Relevanz, und der Test kann darüber hinaus auch mehrere Wochen nach erfolgreicher Therapie (Sistieren der Diarröh) positiv bleiben. Gründe hierfür sind der Nachweis von avitalen Bakterien – weder eine PCR noch der Antigentest können vitale von avitalen Erregern unterscheiden – sowie ggf. der Umstand, dass nicht alle Bakterien abgetötet wurden und diese sich in einer stationären Phase (sog. Enzystierung) mit asymptomatischer Besiedelung befinden.

Endoskopie

Da kein Labortest eine Spezifität oder Sensitivität von 100% für die CDI aufweist, soll bei allen Patienten mit ausgeprägten Diarrhöen und Verdacht auf CDI eine Sigmoidoskopie durchgeführt werden [19,20].

Es wurde gezeigt, dass einige Patienten mit initial negativem Stuhltest auf *C. difficile* dennoch an einer pseudomembranösen Kolitis litten, wobei eine frühzeitige endoskopische Untersuchung zur Diagnose und Therapie der CDI führte [20]. Bei fehlendem Nachweis einer pseudomembranösen Kolitis (Abb. 1) kann durch eine Biopsie ggf. eine andere Ursache für eine Kolitis – etwa durch eine Colitis ulcerosa – diagnostiziert werden. Ergänzend zur mikrobiologischen Untersuchung ist die Sigmoidoskopie daher eine schnelle und sichere Methode zur Diagnose einer CDI [19].

Abbildung 1



Koloskopischer Befund bei einem Patienten mit pseudomembranöser Kolitis – die Darmschleimhaut ist mit Pseudomembranen belegt. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. T. Saers, Klinik für Innere Medizin I, Krankenhaus Köln-Merheim.

Therapie

Allgemeine Maßnahmen

Bei Patienten mit einer nicht-schweren CDI außerhalb eines vermehrten Ausbruchs der Erkrankung kann es genügen, jede Antibiotikatherapie möglichst rasch zu beenden und den Patienten engmaschig zu überwa-

chen. Falls dies nicht innerhalb von 48 Stunden zum Erfolg führt oder eine bestehende Antibiotikatherapie fortgeführt werden muss, ist eine zusätzliche spezifische medikamentöse Therapie der CDI zu beginnen.

Zu den allgemeinen Therapiemaßnahmen gehören der Ausgleich des Wasser- und Elektrolythaushalts sowie hygienische Maßnahmen zum Schutz des Personals und von anderen Patienten. Weiter ist auf eine ausreichende – möglichst orale – Kalorienzufuhr zu achten. Von einer motilitätshemmenden Medikation ist abzuraten, da hier in Fallserien eine erhöhte Rate eines toxischen Megakions beschrieben wurde – wegen der verlangsamten Passage des C.-difficile-Toxins [21] im Kolon kann die Infektion agraviert und die Stuhlfrequenz erhöht werden [22].

Antibiotikatherapie

Allgemeines Vorgehen

Die spezifische Antibiotikatherapie der CDI erfolgt durch kalkulierten Einsatz von Metronidazol, Vancomycin und Fidaxomycin.

- Die **nicht-schwere Form** der CDI wird mit **Metronidazol** per os behandelt (3x500 mg/d für 10 Tage). Die Therapie mit Metronidazol ist ebenso wirksam wie eine orale Vancomycin-Therapie und aus Kostengründen vorzuziehen.
- Bei der **schweren Form** der CDI erfolgt die Therapie bevorzugt mit **Vancomycin** per os (4x125 mg/d für 10 Tage).

In einer prospektiv-randomisierten, doppelblinden Studie [23] wurden 97% der Patienten mit Vancomycin, aber nur 76% mit Metronidazol erfolgreich behandelt ($p=0,02$); die Rezidivraten waren in dieser Studie vergleichbar (14% vs. 15%). Eine Metaanalyse [24] von 39 Studien mit 7.005 Patienten der letzten zehn Jahre zeigte für Vancomycin per os höhere Erfolgsraten als für Metronidazol per os (85,8% vs. 77,6%). Als Ursache kann die fehlende intestinale Resorp-

tion von Vancomycin – mit höheren lokalen Wirkkonzentrationen als beim Einsatz von Metronidazol – gelten. Eine intravenöse Therapie mit Vancomycin gilt bei der CDI dagegen als unwirksam, und auch die intravenöse Anwendung von Metronidazol scheint weniger effektiv zu sein als die orale. Die intravenöse Gabe von Metronidazol wird in den europäischen Richtlinien der ESCMID [16] daher nur im Rahmen eines Ileus bei CDI und in den US-amerikanischen Leitlinien [25] der Infectious Diseases Society of America (IDSA) bei der schweren CDI mit Komplikationen zusätzlich zur oralen Vancomycin-Therapie empfohlen.

Bei Patienten mit gestörter Darmpassage und Ileus ist die Effektivität der oralen Therapie insgesamt fraglich. In diesen Fällen ist bei leichter Symptomatik die intravenöse Gabe von Metronidazol (3x 500 mg/d für 10-14 Tage) indiziert. Bei schweren Fällen wird eine Kombination von Metronidazol intravenös (3x500 mg/d) und Vancomycin per gastraler Sonde in dann höherer Dosierung (4x 500 mg/d) empfohlen.

Auch die Gabe von **Fidaxomicin** kann erwogen werden [16]. Fidaxomicin ist ein makrozyklisches Antibiotikum und seit Anfang des Jahres 2013 als erstes Präparat seiner Substanzklasse auf dem deutschen Markt erhältlich. Die bakterizide Wirkung erfolgt durch spezifische Hemmung der bakteriellen DNA-abhängigen RNA-Polymerase; die empfohlene Dosierung beträgt 2x200 mg über zehn Tage. Fidaxomicin wird wie Vancomycin oral verabreicht und enteral kaum resorbiert. In zwei prospektiv-randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudien wurde an insgesamt 1.164 Patienten als primärer Endpunkt die Nichtunterlegenheit gegenüber einer oralen Therapie mit Vancomycin gezeigt [26,27] – eine Überlegenheitsstudie fehlt derzeit. Als sekundärer Endpunkt wurde in beiden Studien die Rezidivrate gewählt – hier hatten die mit Fidaxomicin behandelten Patienten signifikant weniger Rezidive als die Patienten der Vancomycin-Gruppe – 12,7% vs. 26,9% [26] bzw. 15,4% vs. 25,3% [27]. In einer Post-hoc-Analyse beider Studien

wiesen Patienten mit gleichzeitiger, anderweitig indizierter antibiotischer Therapie (die nicht beendet werden konnte) darüber hinaus unter Fidaxomicin eine höhere Heilungsrate als unter Vancomycin (90% vs. 79%) auf [28].

Ein weiterer relevanter Aspekt ist das Auftreten Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE). Die orale Vancomycin-Therapie zerstört die physiologische Flora des Dickdarms, was sowohl die Re-Infektion mit C. difficile begünstigen als auch zur Kolonisation mit VRE beitragen kann. Da Antibiotika mit anaerobem Wirkspektrum die Menge an VRE im Stuhl signifikant erhöhen [29], könnte Fidaxomicin Vorteile bieten, weil die Substanz die physiologische Darmflora kaum angreift. In einer doppelblind-randomisierten Phase-III-Studie [30] war die VRE-Rate nach oraler Therapie mit Fidaxomicin denn auch signifikant geringer als nach oraler Therapie mit Vancomycin (7% vs. 31%; $p<0,001$); gleiches galt für die Besiedelung mit Candida-Species (19% vs. 29%; $p=0,03$).

Da die Rezidivraten in den genannten Studien [26,27] nicht deren primären Endpunkt bildeten, ist derzeit keine generelle Empfehlung für Fidaxomicin bei schweren Fällen der CDI ableitbar; die Substanz stellt allerdings eine Option für Patienten mit nicht-lebensbedrohlichen Verläufen und bei Rezidiven dar (Tab. 3).

Therapie von Rezidiven

Ein Hauptproblem der CDI ist die hohe Rezidivrate von 6-25% [25]. Ursachen sind sowohl die Persistenz von Sporen im Darm als auch die hohe Rate an Re-Infektionen – so wurde bei 56% aller Patienten mit einem CDI-Rezidiv ein anderer Stamm von C. difficile nachgewiesen [31], was wiederum die hohe Bedeutung der Hygienemaßnahmen unterstreicht.

- Beim **ersten Rezidiv** ist grundsätzlich dieselbe Therapie wie bei der Erstinfektion möglich; die Erfolgsrate ist ähnlich hoch. Zuvor ist die erneute Einstufung der Erkrankung – ggf. mit entsprechender Anpassung der

Innovationen zahlen sich aus – in jeder Hinsicht

Neue Technologien in der Herzchirurgie maximieren Outcome wie Sicherheit der Patienten und minimieren die Kosten in der stationären wie ambulanten Versorgung: ein Gewinn für alle.

Die Medizintechnik wartet beinahe täglich mit Neuerungen auf – zwei davon sind die künstlichen Aortenklappen Freedom Solo und Perceval™. Aktuelle Studien bescheinigen ihnen eine hervorragende klinische und hämodynamische Performance sowie niedrige Komplikationsraten bei hoher Sicherheit. Die Ergebnisse dieser Studien wurden Mitte Oktober auf der 28. Jahrestagung der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) in Mailand präsentiert.

Alternative zum herkömmlichen Klappenersatz

In der CAVALIER-Studie [1] wurde die Effektivität und Sicherheit der nahtlosen biologischen Perceval™ Aortenklappe untersucht. Diese ist zwischenzeitlich über 8.000 Patienten in mehr als 250 Therapiezentren von 34 Ländern weltweit eingesetzt worden. In der Multi-Center-Studie waren insgesamt 658 Probanden von 25 europäischen Zentren einschlossen. Sie alle benötigten einen Austausch der Aortenklappe (AVR) mit oder ohne begleitenden Koronararterien-Bypass.

Gemäß den 30-Tages-Daten, die Prof. François Laborde aus Paris vorstellte, zeichnet sich die nahtlose Klappe durch ein hohes Sicherheitsprofil aus: „Bedingt durch gute Hämodynamik, wenigen Komplikationen, einfacherer Implantierung und einen weniger invasiven Ansatz“.

Eine weitere Studie [2], präsentiert von Prof. Malakh Shrestha aus Hannover, lieferte vergleichbar gute Daten für Perceval™ – in einem fünfjährigen Follow-up. In dieser bislang größten Patientenkohorte mit implantierten nahtlosen Klappen konnten weder Klappennmigration, strukturelle Degeneration noch Klappenthrombosen festgestellt werden. Die niedrige 30-Tages-Mortalität von 1,9%, die niedrige paravalvuläre

Leckage von 1,4% sowie die geringe Schlaganfallrate von 1,6% bestätigen nach den Worten von Shrestha die hohe Sicherheit: „Sogar in dieser hochbetagten Kohorte, in der vierzig Prozent der Patienten über achtzig Jahre alt sind“.

Ein weiterer bemerkenswerter klinischer Vorteil dieser nahtlosen Klappe ist die extrem niedrige Endokarditis-Rate von 0,3%. Dies ist laut Shrestha besonders relevant angesichts dessen, dass eine infektiöse Endokarditis eine gravierende und verheerende Komplikation darstellt – allen voran, wenn diese an einem künstlichen Klappenersatz auftritt. „Diese neue Technik ist eine vielversprechende Alternative zum herkömmlichen Aortenklappenersatz“, so das Fazit von Shrestha.

Ökonomisch ebenso die Nase vorne

Auch in ökonomischer Hinsicht bietet der nahtlose Klappenersatz seine Vorteile gegenüber den üblichen Implantaten. Laut Prof. Bart Meuris aus Leuven beansprucht der Einsatz von Perceval™ weit aus weniger Ressourcen: die intensivmedizinische Betreuung und der gesamte Krankenhausaufenthalt sind signifikant kürzer, dito die Intubationszeit. Weiterhin ist der Bedarf an Blutkonserven geringer. „Die Akzeptanz des nahtlosen Klappenersatzes steigt entsprechend stetig“, so Meuris: „Ein klares Exempel dafür, wie medizinische Innovationen das Outcome der Patienten verbessern und zu erheblichen Einsparungen führen können“. Wie hoch diese in Euro und Cent sind, zeigte eine retrospektive Fallstudie. Im Vergleich zu gängigen Klappen wie Perimount sanken die durchschnittlichen Gesamtkosten durch den Einsatz von Perceval™ um 27% je Patient. Das bedeutet jeweils eine Einsparung von durchschnittlich 8.176,- Euro. Diese geht nach den Worten von Meuris vor allem auf weniger Krankenhaustage und signifikant geringere arbeitstechnische Kosten zurück. „Mit Perceval™ genesen die Patienten schneller, was insgesamt zu Kosteneinsparungen für die Krankenhäuser führt“.

Stentfrei bewährt sich

Wie gut sich der stentfreie Aortenklappenersatz Freedom Solo macht, geht aus

den Resultaten einer europäischen und nordamerikanischen (USA und Kanada) Kohortenstudie [3] hervor. Beteiligt daran waren 18 europäische und 15 nordamerikanische Zentren über drei Jahre hinweg. Das Patientengut rekrutierte sich aus Probanden, die einen Aortenklappenersatz mit oder ohne gleichzeitige kardiale Maßnahmen benötigten. Die Studie erbrachte positive Daten für die stentfreie Aortenklappe. Ungeachtet des hohen Risikoprofils und des fortgeschrittenen Alters der eingeschlossenen Patienten lag die 30-Tages-Mortalität bei nur 1,7%; das Gesamtüberleben binnen der drei Jahre betrug 82,6%. Untermauert wurden diese Ergebnisse durch eine geringe Komplikationsrate, niedrige und stabile Druckgradienten, gutes linksventrikuläres Remodelling und einen verbesserten funktionellen Zustand der Patienten drei Jahre nach der Operation. „Die Studie bestätigt die Effektivität und Sicherheit dieser stentfreien perikardialen Aortenklappe“, so Dr. Herko Grubitzsch, Charité Berlin: „Deren Design erlaubt eine einfache Implantation und ermöglicht eine hervorragende hämodynamische Performance“.

Dipl. biol. Birgit Frohn, Hamburg

Literatur

- Präsentation EACTS 2014: „Clinical and haemodynamic outcomes in 658 patients receiving the perceval sutureless aortic valve: early results from a prospective European multicentre study (Cavalier trial)“ - http://icvts.oxfordjournals.org/content/19/suppl_1/S6.3.short
- Präsentation EACTS 2014: European multicentre experience with sutureless Perceval valve: Clinical and haemodynamic outcomes up to 5 years in over 700 patients. – http://icvts.oxfordjournals.org/content/19/suppl_1/S4.4.short
- Präsentation EACTS 2014: Clinical and hemodynamic outcomes in 804 patients receiving the Freedom Solo stentless aortic valve: results from an international prospective multicenter study. – http://icvts.oxfordjournals.org/content/19/suppl_1/S20.4.short

Quelle: Symposium der Sorin Group „Improving people's lives through innovation“, 13.10.14 auf dem 28. EACTS in Mailand.

Tabelle 3

Medikamentöse Therapie der CDI (nach ESCMID [16]).

	Ersterkrankung	Ileus bzw. orale Aufnahme nicht möglich	Erstes Rezidiv	Weitere Rezidive
Nicht-schwere CDI	Metronidazol 3x500 mg/d per os über 10 Tage Alternativ: Vancomycin 4x125 mg/d per os über 10 Tage Fidaxomicin 2x100 mg/d per os über 10 Tage	Metronidazol 3x500 mg/d i.v. über 10 Tage	Vancomycin 4x125 mg/d per os über 10 Tage Fidaxomicin 2x100 mg/d per os über 10 Tage	Vancomycin als Pulstherapie oder Tapertherapie Fidaxomicin 2x100 mg/d per os über 10 Tage Alternativ: Vancomycin 4x500 mg/d per os über 10 Tage
Schwere CDI	Vancomycin 4x125 mg/d per os über 10 Tage Alternativ: Vancomycin 4x500 mg/d per os über 10 Tage Fidaxomicin 2x100 mg/d per os über 10 Tage (nicht bei lebensbedrohlicher Situation) Bei Komplikationen lt. RKI ggf. zusätzlich: Metronidazol 3x500 mg/d i.v. über 10 Tage	Metronidazol 3x500 mg/d i.v. + Vancomycin 4x500 mg/d per os + ggf. Vancomycin als Spülung ins Kolon	Vancomycin 4x125 mg/d per os über 10 Tage Fidaxomicin 2x100 mg/d per os über 10 Tage	Vancomycin als Pulstherapie oder Tapertherapie Fidaxomicin 2x100 mg/d per os über 10 Tage Alternativ: Vancomycin 4x500 mg/d per os über 10 Tage

Therapie – erforderlich. Die Gabe von Fidaxomicin ist der Gabe von Vancomycin gleichwertig [16].

- Ab dem **zweiten Rezidiv** soll bei oraler Therapie das Vancomycin dem Metronidazol vorgezogen werden [32], da Vancomycin in einigen Arbeiten geringere Rezidivraten aufwies. Ein längerfristiger Einsatz von Metronidazol wird auch wegen der potentiell neurotoxischen Wirkung nicht empfohlen [33]. Auch hier ist die Gabe von Fidaxomicin gleichwertig zur Gabe von Vancomycin [16].

In einigen Arbeiten werden ab dem zweiten Rezidiv die Pulstherapie und die Tapertherapie mit Vancomycin empfohlen [16,25,32].

- Bei der **Pulstherapie** [34] wird Vancomycin nach der initialen Zufuhr (hier 4x 125-500 mg/d per os für 10 Tage) – in einer oralen Dosis von 2x 125 mg/d eine Woche lang jeden 2.

Tag und danach eine Woche lang jeden 3. Tag gegeben („gepulst“); letztlich wird die Zufuhr auf Intervalle von 10 Tagen gestreckt.

- Bei der **Tapertherapie** wird die Tagesdosis von Vancomycin über einen definierten Zeitraum sukzessive reduziert. Nach der initialen Gabe (4x 125 mg/d per os für 10 Tage) werden für eine Woche 2x125 mg/d, für eine weitere Woche 1x125 mg/d und anschließend 1x125 mg alle 2-3 Tage für weitere 2-8 Wochen empfohlen [25].

McFarland et al. [35] haben in einer retrospektiven Arbeit Vorteile der Pulst- gegenüber der Taper- und der regulären Vancomycin-Therapie beschrieben. Die klinische Relevanz der unterschiedlichen Konzepte, die lediglich bei seltenen hartnäckigen Verläufen zur Anwendung kamen, ist unklar. Weiter ist zu bedenken, dass eine unterdosierte Vancomycin-Therapie einer Resistenzentwicklung Vorschub leisten kann.

Alternative Pharmakotherapie

Saccharomyces boulardii

Im Zusammenhang mit einer CDI werden verschiedene Wirkungen der Hefe *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) diskutiert. Im Vordergrund stehen spezifische Proteasen, die in der Kolonmukosa die *C.-difficile*-Toxine A und B spalten. Weiter wurde im Tiermodell eine Verminderung der Flüssigkeitsssekretion im Ileum – eine Reaktion auf Toxin A – nachgewiesen sowie eine Stimulation der intestinalen IgA-Antwort auf das Toxin A gezeigt [34].

Die Datenlage zur Therapie mit *S. boulardii* ist insgesamt uneinheitlich. In einer doppelblind-randomisierten, placebokontrollierten Studie konnte bei Patienten mit mindestens einem CDI-Rezidiv eine Verminderung der Rezidivrate gezeigt werden [36]. In den aktuellen Empfehlungen wird bei immunsupprimierten sowie kritisch kranken Patienten von der Gabe abgeraten, da Fallberichte über Fungämien nach Einsatz dieser Hefe vorliegen [32].

„Stuhltransplantation“

Die Zerstörung der physiologischen Darmflora durch Antibiotika gilt als Hauptursache der CDI. In diesem Zusammenhang wird die „**Stuhltransplantation**“ (fecal transplantation) von gesunden Menschen auf CDI-Patienten diskutiert [25]. In einer offenen, kontrolliert-randomisierten Studie bei Patienten mit CDI-Rezidiv wurde die Standardtherapie mit Vancomycin (hier 4x500 mg/d per os über 14 Tage) mit zwei anderen Behandlungsformen verglichen: Eine Gruppe erhielt Vancomycin über 14 Tage und zusätzlich eine Darmspülung am Tag 4-5, während die andere Gruppe mit Vancomycin lediglich über 4-5 Tage, einer Darmspülung am letzten Tag sowie der „**Stuhltransplantation**“ (über eine gastrale Sonde) einen Tag später behandelt wurde. Die Studie wurde nach einer Interimsanalyse wegen eines eindeutigen Vorteils für die „**Stuhltransplantation**“ beendet – bei 81% der so behandelten Patienten war die *C. difficile*-assoziierte Diarröhö beendet [37].

Diese Therapieform ist aktuell nicht verbreitet und die geeignete Form der Verabreichung (rektaler Einlauf vs. gastrale Sonde) ungeklärt – sie wird jedoch von der ESCMID [16] als nichtmedikamentöse Therapie bei häufigen Rezidiven empfohlen.

Immunglobuline

Bislang konnte kein positiver Effekt der Gabe von Immunglobulinen auf die CDI nachgewiesen werden – allenfalls in langwierigen Einzelfällen wurde ein Effekt beschrieben [38]. Die Gabe wird daher nicht empfohlen.

Sonstige Substanzen

Im Zusammenhang mit der CDI wurden weitere Substanzen untersucht:

- **Tolevamer** ist hochmolekulares, anionisches, lösliches Polymer, das die Toxine A und B von C. difficile nicht-kovalent bindet. In einer Phase-II-Studie wurde die Gleichwertigkeit der Tolevamer-Therapie (6 g/d per os) und der Vancomycin-Therapie (500 mg/d per os) bestätigt [39]; die Rezidivrate war nicht signifikant vermindert (10% vs. 19%; p=0,19). Die Gabe von 3 g/d Tolevamer erwies sich hingegen als unterlegen. Auffällig war eine erhöhte Rate an Hypokaliämien, deren Ursache unklar blieb. In zwei Phase-III-Studien war Tolevamer dann der Therapie mit Vancomycin und Metronidazol unterlegen, so dass die Substanz aktuell keine Bedeutung hat [40,41].
- Für die intravenöse Gabe von **Tigecyclin** liegen positive Fallberichte bei schweren CDI-Verläufen vor; randomisierte Studien fehlen jedoch [42]. Wegen der bekannten Warnhinweise (z.B. Übersterblichkeit bei Pneumonie) ist Tigecyclin nur bei fehlenden Alternativen zu erwägen; eine generelle Empfehlung kann nicht ausgesprochen werden.
- **Teicoplanin** (2x100 mg/d per os) stellt laut ESCMID eine Alternative zu Vancomycin dar [32].

Hygienemaßnahmen

Allgemeine Maßnahmen

Da es sich bei der CDI im Wesentlichen um eine nosokomiale Erkrankung handelt, sind die Hygienemaßnahmen – hier insbesondere die Isolierung des Patienten – zur Verhinderung der Übertragung von zentraler Bedeutung.

Die Empfehlungen des Arbeitskreises „Krankenhaus- & Praxishygiene“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftli-

chen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) zu den „Hygienemaßnahmen bei Vorkommen von Clostridium difficile“ sind in Tabelle 4 zusammenfassend dargestellt.

Meldepflicht

Nach § 6 Abs. 1 Nr. 5 a des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) ist die namentliche Meldung eines infizierten Patienten notwendig, wenn

- es sich um den Ribotyp 027 handelt
- oder eines der folgenden Kriterien bei einem Patienten mit entweder positivem ToxinNachweis oder anderem Nachweis einer CDI erfüllt ist:

Tabelle 4

Hygienemaßnahmen bei Vorkommen von Clostridium difficile (mod. nach [43]).

Maßnahme	Hinweise und Bemerkungen
Isolierung (Kontaktisolierung)	Isolierung im Einzelzimmer (bei massivem Durchfall) Eigene Toilette Ggf. Kohortenisolierung Patienten zu Händewaschen und Händedesinfektion nach Toilettenbesuch anhalten
Verhalten von Kontaktpersonen	Schulung Schutzkittel anlegen und nach Gebrauch entsorgen Hände vor Verlassen des Zimmers desinfizieren, danach waschen
Aufhebung der Isolierung	Symptomatik (Durchfall, Tenesmen) abgeklungen Weiter isolieren, wenn Kontamination der Umgebung mit Stuhl zu befürchten ist (z. B. verwirrte Patienten) Kein Kontakt mit immunsupprimierten Patienten
Schutzkleidung benutzen	Langärmlige Schutzkleidung bei Patientenkontakt, Bettenschaffen und Reinigungsarbeiten
Einmalhandschuhe benutzen	Bei direktem Kontakt mit Patient, Stuhl und kontaminierten Material Kontaminierte Handschuhe wechseln Handschuhe noch im Patientenzimmer abwerfen
Händedesinfektion	Hygienische Händedesinfektion vor und nach Kontakt mit Patient und Stuhl usw. Zusätzlich gründliches Händewaschen, da die bakteriellen Sporen durch alkoholische Händedesinfektionsmittel nicht abgetötet werden
Abfälle	Sorgfältige hygienegerechte Entsorgung
Textilien	Einmal täglich Bettwäsche wechseln Textilien in flüssigkeitsdichten Wäschetaschen im Zimmer sammeln Textilien auf direktem Weg in die Wäscherei bringen
Reinigung und Desinfektion des Patientenzimmers	Alle Materialien, die in Kontakt mit Patient oder Ausscheidungen waren, müssen mindestens 1x täglich mit Flächendesinfektionsmittel (vorzugsweise auf Basis von Oxidantien) desinfiziert werden
Schlussdesinfektion	Nach Aufhebung der Isolierungsmaßnahmen gründliche (sporozide) desinfizierende Reinigung des Patientenzimmers Entsorgung nicht-aufbereitbaren Materials
Epidemiologische Maßnahmen	Typisierung der Erreger Fortlaufende Erfassung der Infektionen

- Notwendigkeit der Wiederaufnahme aufgrund einer rekurrenten Infektion;
- Verlegung auf Intensivstation zur Behandlung der C.-difficile-assoziierten Diarröhö (CDAD) oder ihrer Komplikationen;
- chirurgischer Eingriff (Kolektomie) aufgrund eines Megakolons, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis;
- Tod <30 Tage nach Diagnosestellung und CDAD als Ursache oder zum Tode beitragende Erkrankung.

Nach § 6 Abs. 2 b IfSG besteht darüber hinaus Meldepflicht bei gehäuften nosokomialen Infektionen, wenn zwei oder mehr gleichzeitige Erkrankungen auftreten, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird.

Toxisches Megakolon

Epidemiologie und Ätiologie

Aus einer pseudomembranösen Kolitis kann sich als schwere und lebensbedrohliche Komplikation (Letalität 38-80%) ein toxisches Megakolon mit massiver Kolondilatation entwickeln [44].

Die ausgeprägte Distension des Dickdarmlumens (>6 cm) kann regelmäßig radiologisch nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen mit Kolondilatation (z.B. M. Hirschsprung) liegt eine schwere systemische Inflammation vor [45].

Zur Epidemiologie gibt es kaum exakte Daten. Die Erkrankung wurde zuerst im Jahr 1950 durch Marshak et al. [46] als schwere Komplikation einer Colitis ulcerosa beschrieben. Größere systematische Studien gibt es seit den 1980er Jahren, die sich vorwiegend mit der Inzidenz der Erkrankung befassen, die wiederum stark von der Grunderkrankung bestimmt wird. Bei der Untersuchung von 1.236 Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen aus

Tabelle 5
Ätiologie des toxischen Megakolons
(nach [51]).

Ätiologie	Grunderkrankung
Entzündlich	Colitis ulcerosa M. Crohn M. Behçet
Infektiös	Clostridium difficile Salmonellen, Shigellen, Yersinien, Campylobacter, E. coli Cytomegalievirus, Rotavirus Entamoeba histolytica Aspergillus spp. Cryptosporidium
Ischämie	
Andere Ursachen	Kollagenöse Kolitis Kolonlymphom Kaposiarkom Chemotherapie

den Jahren 1960-1979 trat in 75 Fällen (ca. 6%) ein toxisches Megakolon auf. Von diesen Patienten litten 61 unter einer Colitis ulcerosa und 14 unter einem M. Crohn [47]. Eine jüngere Studie aus dem Jahr 2002 gibt eine Inzidenz von 7,9% bei Patienten mit Colitis ulcerosa an [48]. Insgesamt ist die Inzidenz des toxischen Megakolons bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen von 22% im Jahre 1964 auf 5% im Jahre 1986 gesunken [49], was vor allem auf die verbesserte Diagnose und Therapie des M. Crohn und der Colitis ulcerosa zurückgeführt wird [49]. Im Gegensatz dazu ist die Inzidenz des toxischen Megakolons im Zusammenhang mit einer pseudomembranösen Kolitis in den letzten Jahren deutlich gestiegen, nachdem sie Ende der 1990er Jahre noch zwischen 0,3% und 3% gelegen hatte [50]. Dieser Umstand wird nicht zuletzt auf eine veränderte Epidemiologie der CDI zurückgeführt. Eine Übersicht über die unterschiedliche Ätiologie des toxischen Megakolons gibt Tabelle 5.

Pathogenese

Die Pathophysiologie des toxischen Megakolons ist nicht genau geklärt; es liegen aber Hinweise auf eine Assozia-

tion zwischen der Koloninflammation und einer stark vermindernden Aktivität der glatten Muskulatur vor [52]. Am besten ist der Verlauf von der unkomplizierten Colitis ulcerosa bis zum Vollbild des toxischen Megakolons untersucht. Bei der Colitis ulcerosa ist die Entzündungsreaktion auf die Mukosa und die oberflächlichen Anteile der Submukosa begrenzt, während sie beim toxischen Megakolon auch die Muscularis propria erreicht. Zwischen der Eindringtiefe der Inflammation in die Kolonwand und der Kolondilatation besteht ein Zusammenhang. Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass die Inflammation des Kolons die inhibitorische purinerge neuromuskuläre Übertragung aktiviert und damit die Darmmotilität herabsetzt, ohne dass es – im Gegensatz zum M. Hirschsprung – zu einem Neuronenverlust oder zur Aganglionose kommt [53].

Unter den zahlreichen motilitätshemmenden Mediatoren ist vor allem Stickstoffmonoxid (NO) relevant. NO relaxiert die glatte Muskulatur [54] – nicht nur des Kolons. Im Tiermodell wurde bei einer (durch E.-Coli-Endotoxin) induzierten Kolitis eine erhöhte Aktivität der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) im Kolon nachgewiesen [55]. Eine selektive iNOS-Blockade konnte im Tierexperiment die Darmmotilität steigern, den Kolondurchmesser vermindern und den intrakolischen Druck erhöhen [56]. In der Muscularis propria von Patienten mit toxischem Megakolon wurde eine erhöhte Aktivität von iNOS gefunden [57], und Cao et al. [58] haben in vitro gezeigt, dass Mukosazellen von Patienten mit Colitis ulcerosa signifikant mehr H₂O₂, Interleukin (IL)-1β und NO in die Submukosa abgeben als die Mukosazellen von Kontrollpatienten.

Diagnostik

Klinik und Allgemeines

Das toxische Megakolon ist eine rasch progrediente und potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, die eine unverzügliche Diagnose und Behandlung erfordert.

Einem toxischen Megakolon geht meist eine längere Phase einer klinisch manifesten Kolitis voraus. Das toxische Megakolon manifestiert sich klinisch als „akutes Abdomen“ mit abgeschwächten Darmgeräuschen und leichter Abwehrspannung, wobei letztere durch eine Kortikoidtherapie abgeschwächt sein kann. Die initial blutigen Stühle können im Verlauf wegen der zunehmenden Kolondilatation sistieren.

Eine systemische Toxizität besteht [59], wenn drei von vier der folgenden Kriterien

- Fieber,
- Tachykardie,
- Leukozytose und
- Anämie

erfüllt sind sowie zusätzlich mindestens eines der folgenden vier Kriterien

- Dehydratation,
- Elektrolytstörung mit Hyponatriämie und Hypokaliämie,
- Hypotension und
- zunehmende Verwirrtheit

vorliegt. Eine Kolonperforation führt zum Vollbild des akuten Abdomens mit zunehmender Kreislaufinstabilität, paralytischem Ileus und Fieber.

Labor

Laborchemisch liegt neben der Hyponatriämie und Hypokaliämie häufig eine Anämie vor. Das entzündliche Geschehen geht darüber hinaus mit einer Leukozytose, einem Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) und einer erhöhten Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) einher. Vielfach besteht eine mäßige Hypoproteinämie. Eine Hypoalbuminämie und eine metabolische Azidose gelten als prognostisch ungünstig [49].

Bildgebung

In allen Phasen der Erkrankung ist die Bildgebung wegweisend.

Zur Ursachensuche des toxischen Megakolons ist zunächst eine Endoskopie indiziert, die wegen des hohen Perforationsrisikos auf eine Sigmoidoskopie

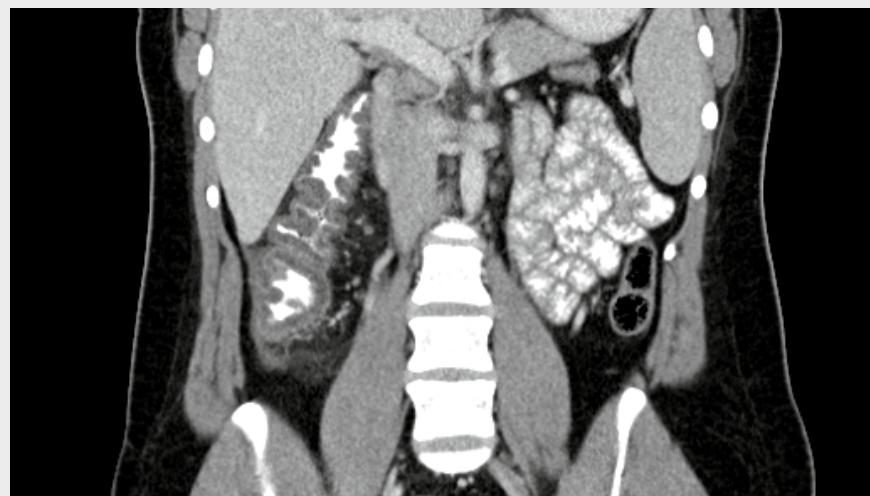
mit geringer Luftinsufflation begrenzt werden soll [44].

In der Röntgen-Übersichtsaufnahme des Abdomens zeigt sich ein aufgetriebenes Kolon, wobei eine Dilatation >6 cm für ein toxisches Megakolon spricht. Für die Computertomographie des Abdomens existieren bestimmte Kriterien, die zur Differenzierung zwischen einem toxischen Megakolon und einer Kolitis beitragen (Abb. 2 und Abb. 3). Für ein toxisches Megakolon sprechen [60]:

- Segmentale Wandverdünnung des Kolons,
- luftgefülltes distendiertes Kolon mit einer Aufweitung von >6 cm,
- abnorme Haustrierung,
- Pseudopolypen.

Aszites, streifige Zeichnungsvermehrung des perikolischen Fettgewebes sowie Distension von Dünndarm und Magen tragen dagegen nicht zur radiologischen Differenzierung von Kolitis und toxischem Megakolon bei.

Abbildung 2



Computertomographie des Abdomens bei Kolitis mit koronarer Rekonstruktion – es zeigt sich eine langstreckige, deutlich konzentrisch verdickte Darmwand von Zökum und Colon ascendens.

Abbildung 3



Computertomographie des Abdomens bei toxischem Megakolon – im Vergleich zur Kolitis (Abb. 2) ist das Darmlumen stark erweitert und die Darmwand ausgedünnt.

Therapie

Allgemeine Maßnahmen

Patienten mit toxischem Megakolon müssen unverzüglich intensivmedizinisch versorgt werden. Dabei ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Gastroenterologen und Viszeralchirurgen erforderlich, da die Mortalität der Erkrankung wesentlich vom Zeitpunkt der ggf. notwendigen operativen Versorgung abhängt.

- Im Vordergrund steht zunächst die Sicherung und Überwachung der Kreislauffunktion. Dazu zählen die Anlage eines zentralvenösen Zugangs zur Steuerung einer adäquaten Volumentherapie (mit zentralvenöser Sauerstoffsättigung), der Ausgleich von Elektrolytstörungen und – als Ultima Ratio – die Infusion von Noradrenalin. Hypokaliämie, Hypovolämie und Anämie können eine Kollonatonie agravieren [51].
- Bei jedem Patienten mit Ileussymptomatik ist zur Entlastung die Anlage einer Magensonde indiziert.
- Eine weitere Möglichkeit zur Entlastung des Magen-Darm-Traktes ist die endoskopische Dekompression, die wegen des erhöhten Perforationsrisikos jedoch nur durch erfahrene Untersucher und nach individueller Entscheidung erfolgen soll [49].
- Bei klinischen Zeichen einer Sepsis im Rahmen einer Perforation oder Peritonitis muss unverzüglich eine kalkulierte antibiotische Therapie mit gramnegativer und anaerober Wirksamkeit erfolgen (z.B. Acylaminopenicilline oder Carbapeneme in Kombination mit einem Glykopeptid-Antibiotikum). Dies gilt auch, wenn ein anderer Fokus antibiotisch behandelt werden muss. Auf die spezifische Therapie eines toxischen Megakolons im Rahmen anderer Darmerkrankungen (wie Colitis ulcerosa) wird hier nicht eingegangen.

Operative Therapie

Absolute Indikationen zur operativen Versorgung sind eine Perforation, eine unstillbare transfusionspflichtige Blut-

tung aus Kolon und Rektum, eine fehlende Besserung der klinischen Symptomatik innerhalb von 48-72 Stunden und eine unter Therapie zunehmende Kolondilatation [49].

Der richtige Zeitpunkt ist schwer zu bestimmen – eine zu späte Indikationsstellung kann jedoch zur Darmperforation und zum abdominellen Kompartiment mit letalem Ausgang führen [51]. Die Mortalität der Kolektomie steigt bei einer Perforation von 2-8% auf 40% an [45].

Nach einer aktuellen Übersicht [61] sollen Patienten einer chirurgischen Intervention unterzogen werden, wenn die maximale konservative Therapie der CDI versagt und drei der folgenden Kriterien zutreffen:

- Abdominelle Schmerzen,
- distendiertes Abdomen,
- lokale Abwehrspannung,
- Körpertemperatur >38 °C,
- Herzfrequenz >100/min.

Darüber hinaus soll bei Patienten ≥65 Jahren eine operative Versorgung erwogen werden, wenn vier der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Leukozytenzahl >16.000/µl,
- Laktat >2,2 mmol/l,
- Albumin <3,0 g/dl,
- systolischer Druck <90 mm Hg,
- computertomographischer oder endoskopischer Nachweis einer schweren Kolitis trotz maximaler medikamentöser Therapie.

Die chirurgische Standardtherapie des toxischen Megakolons ist die subtotale Kolektomie mit endständigem Ileostoma und Verschluss nach Hartmann. Die totale Proktokolektomie geht mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher [48].

Literatur

1. Kelly CP, LaMont JT: Clostridium difficile-more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359:1932-1940
2. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al: Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011;377:63-73
3. Geffers C, Gastmeier P: Nosokomiale Infektionen und multiresistente Erreger in Deutschland: Epidemiologische Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. *Dtsch Ärztebl Int* 2011;108:87-93
4. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al: A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-2449
5. Ghantiji SS, Sail K, Lairson DR, DuPont HL, Garey KW: Economic healthcare costs of Clostridium difficile infection: A systematic review. *J Hosp Infect* 2010;74:309-318
6. Vesteinsdottir I, Gudlaugsdottir S, Einarsdottir R, Kalaitzakis E, Sigurdardottir O, Bjornsson ES: Risk factors for Clostridium difficile toxin-positive diarrhea: a population-based prospective case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:2601-2610
7. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK: Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1011-1019
8. Ricciardi R, Ogilvie JW jr, Roberts PL, Marcello PW, Concannon TW, Baxter NN: Epidemiology of Clostridium difficile colitis in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases. *Dis Colon Rectum* 2009;52:40-45
9. Hall IC, O'Toole E: Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* 1935;49: 390-402
10. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH: Clindamycin-associated colitis. A prospective study. *Ann Intern Med* 1974;81:429-433
11. Tonna I, Welsby PD: Pathogenesis and treatment of Clostridium difficile infection. *Postgrad Med J* 2005; 81:367-369
12. Matamouros S, England P, Dupuy B: Clostridium difficile toxin expression is inhibited by the novel regulator TcdC. *Mol Microbiol* 2007;64:1274-1288
13. Bartlett JG: Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-339
14. Arvand M, Hauri AM, Zaiss NH, Witte W, Bettge-Weller G: Clostridium difficile ribotypes 001, 017, and 027 are associated with lethal *C. difficile* infection in Hessen, Germany. *Euro Surveill* 2009 Nov 12;14 pii:19403

15. Goorhuis A, Bakker D, Corver J, Debast SB, Harmanus C, Notermans DW, et al: Emergence of Clostridium difficile infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1162-1170
16. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 2:1-26
17. Robert-Koch-Institut. RKI-Ratgeber für Ärzte: Clostridium difficile (Stand: 17.08.2011). http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridiumhtml#doc2393684bodyText9:
18. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1053-1066
19. Schroeder MS: Clostridium difficile-associated diarrhea. *Am Fam Physician* 2005;71:921-928
20. Johal SS, Hammond J, Solomon K, James PD, Mahida YR: Clostridium difficile associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2004;53:673-677
21. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM: Treatment of Clostridium difficile-associated disease: Old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005;5:549-557
22. Kato H, Iwashima Y, Nakamura M, Nakamura A, Ueda R: Inappropriate use of loperamide worsens Clostridium difficile-associated diarrhoea. *J Hosp Infect* 2008;70:194-195
23. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45:302-307
24. Vardakas KZ, Polyzos KA, Patouni K, Rafailidis PI, Samonis G, Falagas ME: Treatment failure and recurrence of Clostridium difficile infection following treatment with vancomycin or metronidazole: A systematic review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:1-8
25. Cohen SH, Gerdling DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al: Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:431-455
26. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL: Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: Fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S154-161
27. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al: Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2011;364:422-431
28. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS, et al: Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis* 2011;53:440-447
29. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Hoyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, et al: Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med* 2000;343:1925-1932
30. Nerandzic MM, Mullane K, Miller MA, Babakhani F, Donskey CJ: Reduced acquisition and overgrowth of vancomycin-resistant enterococci and Candida species in patients treated with fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S121-126
31. Wilcox MH, Fawley WN, Settle CD, Davidson A: Recurrence of symptoms in Clostridium difficile infection, relapse or reinfection? *J Hosp Infect* 1998;38:93-100
32. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1067-1079
33. Kapoor K, Chandra M, Nag D, Paliwal JK, Gupta RC, Saxena RC: Evaluation of metronidazole toxicity: A prospective study. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999; 19:83-88
34. Surawicz CM: Treatment of recurrent Clostridium difficile-associated disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004;1:32-38
35. 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
36. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al: A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. *JAMA* 1994;271:1913-1918
37. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al: Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013;368:407-415
38. Wilcox MH: Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent Clostridium difficile diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:882-884
39. Louie TJ, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G, et al: Tolevamer, a novel nonanti-biotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe Clostridium difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2006;43:411-420
40. Louie TJ GM, Grimard D, Johnson S, Poirier A, Weiss K, et al: Results of a phase III study comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD). In: Program and Abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC);17-20 September 2007;Chicago, IL Washington, C:ASM Press;2007 Abstract K-4259
41. Bouza E DM, Mohammed R, Peppe J, Chasan-Taber S, Donovan J, et al: Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhoea. In: 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID);19-22 April 2008;Barcelona, Spain
42. Herpers BL, Vlaminckx B, Burkhardt O, Blom H, Biemond-Moeniralam HS, Hornef M, et al: Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2009;48: 1732-1735
43. Arbeitskreis „Krankenhaus- und Praxishygiene“ der AWMF: Hygienemaßnahmen bei Vorkommen von Clostridium difficile. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 029/040. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/029-040.html>
44. Berman L, Carling T, Fitzgerald TN, Bell RL, Duffy AJ, Longo WE, et al: Defining surgical therapy for

- pseudomembranous colitis with toxic megacolon. *J Clin Gastroenterol* 2008;42: 476-480
45. Sheth SG, LaMont JT: Toxic megacolon. *Lancet* 1998;351:509-513
46. Marshak RH, Lester LJ: Megacolon a complication of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1950;16:768-772
47. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, Schrag D, Heimann T, Janowitz HD, et al: Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol* 1985;7:137-143
48. Latella G, Vernia P, Viscido A, Frieri G, Cadau G, Cocco A, et al: Gastrointestinal distension in severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1169-1175
49. Leifeld L, Kruis W: Management des toxischen Megakolons. *Z Gastroenterol* 2012;50:316-322
50. Rubin MS, Bodenstein LE, Kent KC: Severe Clostridium difficile colitis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:350-354
51. Autenrieth DM, Baumgart DC: Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:584-591
52. Snape WJ, Jr., Kao HW: Role of inflammatory mediators in colonic smooth muscle function in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1988;33:655-705
53. Strong DS, Cornbrooks CF, Roberts JA, Hoffman JM, Sharkey KA, Mawe GM: Purinergic neuromuscular transmission is selectively attenuated in ulcerated regions of inflamed guinea pig distal colon. *J Physiol* 2010;588:847-859
54. Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, Herman AG, Van Maercke YM: Involvement of nitric oxide in the inhibitory innervation of the human isolated colon. *Gastroenterology* 1993;104: 690-697
55. Lundberg S, Holst M, Hellstrom PM: Expression of iNOS mRNA associated with suppression of colonic contraction in rat colitis. *Acta Physiol (Oxf)* 2006; 187:489-494
56. Mourelle M, Vilaseca J, Guarner F, Salas A, Malagelada JR: Toxic dilatation of colon in a rat model of colitis is linked to an inducible form of nitric oxide synthase. *Am J Physiol* 1996;270: G425-430
57. Mourelle M, Casellas F, Guarner F, Salas A, Riveros-Moreno V, Moncada S, et al: Induction of nitric oxide synthase in colonic smooth muscle from patients with toxic megacolon. *Gastroenterology* 1995;109:1497-1502
58. Cao W, Fiocchi C, Pricolo VE: Production of IL-1beta, hydrogen peroxide, and nitric oxide by colonic mucosa decreases sigmoid smooth muscle contractility in ulcerative colitis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;289:C1408-1416
59. Jalan KN, Sircus W, Card WI, Falconer CW, Bruce CB, Crean GP, et al: An experience of ulcerative colitis. I. Toxic dilation in 55 cases. *Gastroenterology* 1969;57:68-82
60. Moulin V, Dellon P, Laurent O, Aubry S, Lubrano J, Delabrousse E: Toxic megacolon in patients with severe acute colitis: computed tomographic features. *Clin Imaging* 2011;35:431-436
61. Osman KA, Ahmed MH, Hamad MA, Mathur D: Emergency colectomy for fulminant Clostridium difficile colitis: Striking the right balance. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1222-1227.

Korrespondenz-adresse



**Dr. med.
Jérôme Michel Defosse**

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Klinikum der Universität
Witten/Herdecke-Köln
Kliniken der Stadt Köln gGmbH
Ostmerheimer Straße 200
51109 Köln, Deutschland
Tel.: 0221 8907-3863
Fax: 0221 8907-3868
E-Mail: defossej@kliniken-koeln.de

Erratum und medizinhistorische Notiz zu

Patient Blood Management – Vom Blutprodukt zur individuellen Therapie

(Anästh Intensivmed 2014;55:498-509)

Im Übersichtsartikel von Schlegel und Biscoping bedarf in der Einführung/Historische Aspekte eine historisch wichtige Jahreszahl einer Korrektur; weiter sei eine ergänzende Notiz gestattet.

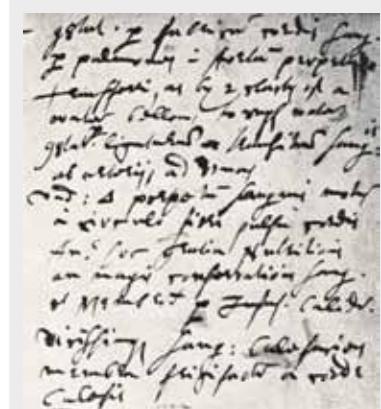
Es war das Jahr 1628 (nicht 1654), als William Harveys 72-seitige Schrift – nicht etwa in England, sondern in Frankfurt am Main – veröffentlicht wurde [1]. Hierin bewies er als Erster experimentell und mathematisch schlüssig den Blutkreislauf, laut Eckart/Jütte der „Fall der antiken Humoralpathologie und der Beginn der Neuzeit in der Medizingeschichte“ [2]. Bemerkenswert dabei ist, dass W. Harvey (1578-1657) jedoch das Konzept des Blutkreislaufs bereits im Jahr 1616 (!) in einer Vorlesung klar formuliert hat (siehe Abb.). Die Originale seiner Manuskripte befinden sich im British Museum, London [3].

Die bei Harvey noch verbliebene Lücke in diesem Kreislaufsystem wurde 1661 von Marcello Malpighi (1628-1694) mit dem mikroskopischen Nachweis der Lungenkapillaren geschlossen.

Literatur

1. Harvey W: Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus. Frankfurt, W. Fitzer, 1628. The text in English translated by K.J. Franklin, published in W. Harvey, The circulation of the blood and other writings, London, Dent (Everyman), 1963
2. Eckart WU, Jütte R: Medizingeschichte, Böhlau, UTB 2903, 2007
3. Harvey W: Praelectiones anatomiae universalis, London, Churchill, 1886 (Facsimile reprint of Harvey's manuscript notes for his 1616 Lumleian Lectures, English translation with annotations, Berkeley, Univ. of California Press, 1961).

(Dr. med. Heinz-Jürgen Klippe, Anästhesist/Pneumologe, Hinter den Höfen 7, 22885 Stellau)



Ausschnitt aus dem Manuskript Harveys mit Notiz über den Blutkreislauf. 7 und 8. Zeile von oben: „sanguinis motus in circulo fieri pulsu cordis“ („Die Bewegung des Blutes geschieht in einem Kreis durch den Schlag des Herzens.“), London, 1616.

Erratum

Akute Pankreatitis

(Anästh Intensivmed 2014;55:577-593)

Trotz sorgfältiger Bearbeitung hat sich in meinem CME-Beitrag „Akute Pankreatitis“ ein Fehler eingeschlichen. Und zwar ist die Meßeinheit des Laborparameters CRP falsch angegeben. Im Artikel steht mg/dl, korrekt ist aber die Bezeichnung mg/l.

Der Fehler findet sich auf Seite 582 (3 Spalte 12 Zeile) und auf Seite 585 (in Abbildung 4 und Tabelle 8).

(Prof. Dr. med. Fritz Fiedler, Autor)