



Clostridium difficile assoziierte Diarrhoe (CDAD): ein zunehmendes Problem in Deutschland

**Tim Eckmans, Niels Kleinkauf
Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Berlin**

C. difficile

- **Obligat anaerob, grampositiv, sporenbildendes Stäbchen**
- **Produziert 2 Toxine**
 - **Enterotoxin (Toxin A)**
 - **Zytotoxin (Toxin B)**
 - **Steuerung durch positiven (TcdR) und negativen (TcdC) Regulator**

***C. difficile* assoziierte Diarrhoe (CDAD)**

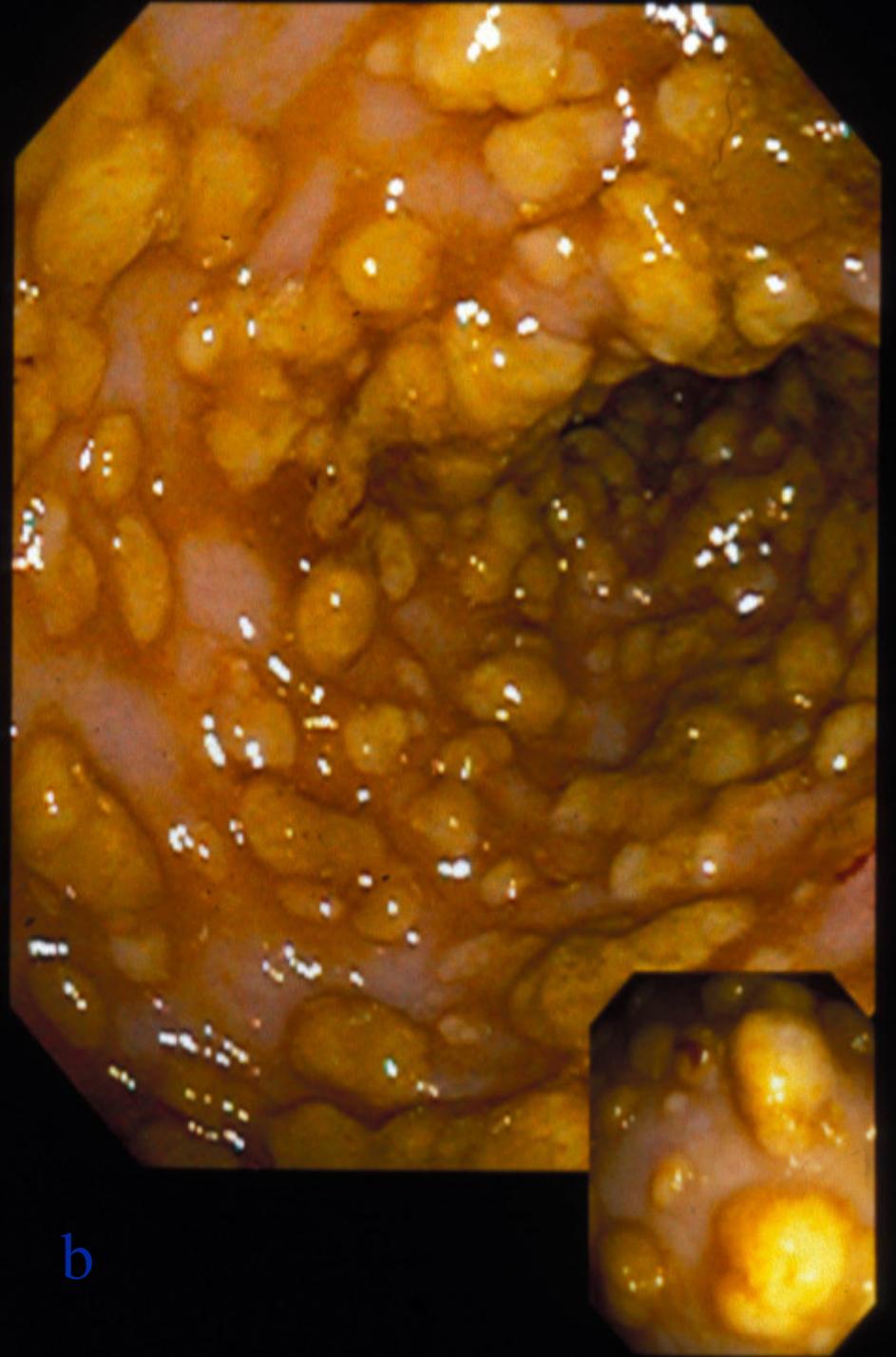
- **In der Regel lässt sich ein Zusammenhang mit einer Antibiotikatherapie nachweisen**
- **Risikofaktoren für die CDAD**
 - **Antibiotikatherapie**
 - **Alter**
 - **Dauer des Krankenhausaufenthaltes**
 - **Schwere der Grunderkrankung**

***C. difficile* assoziierte Diarrhoe (CDAD)**

- **15-71% der Patienten, mit *C.-difficile*-Nachweis im Stuhl entwickeln CDAD**
- **Eine pseudomembranöse Kolitis ist in 10 bis 20 % der CDAD-Fälle nachweisbar**
- **Letalität der CDAD beträgt 1-2%, steigt aber bei pseudomembranöser Kolitis auf 6-30%**

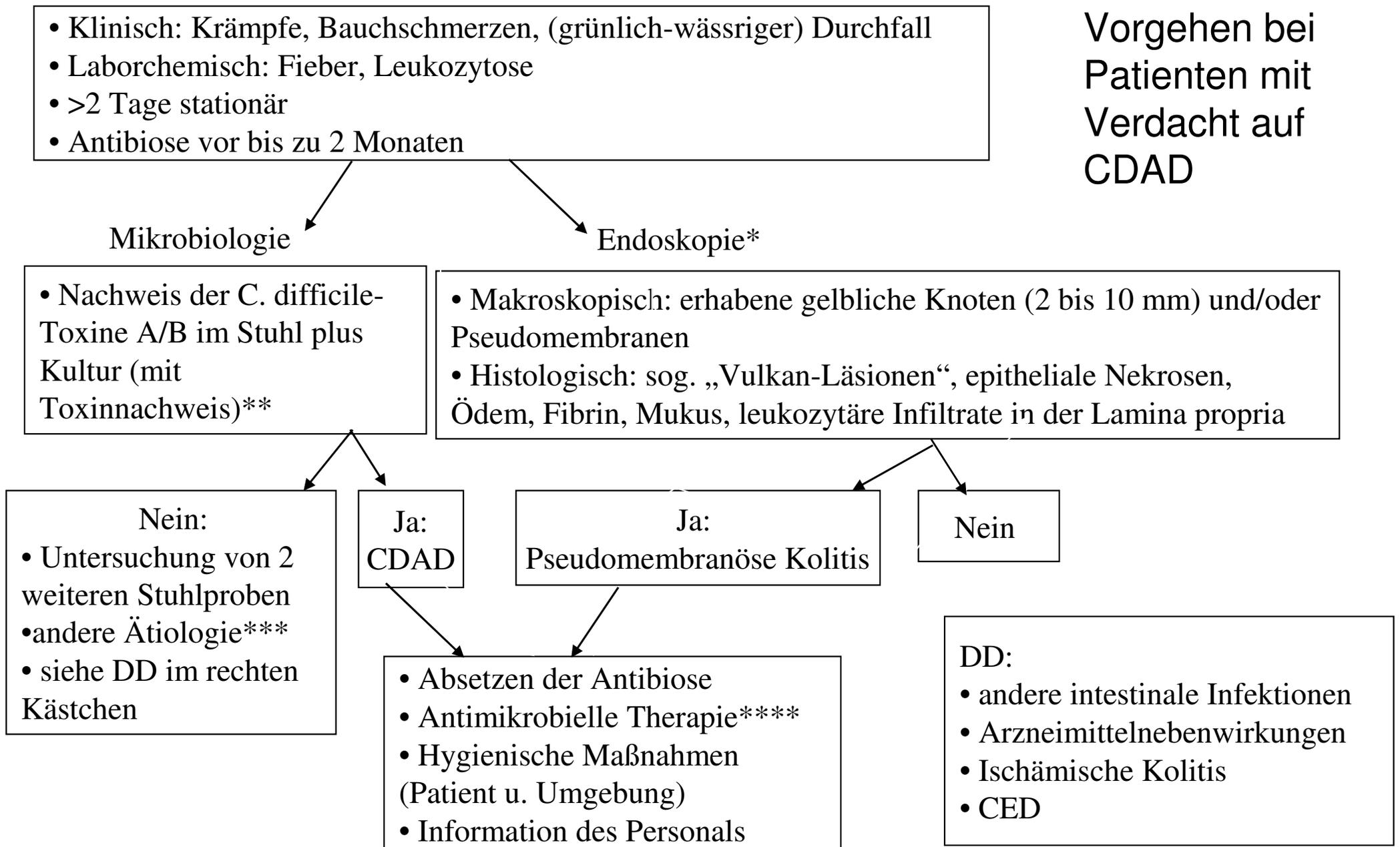


a



b

Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf CDAD



* Endoskopie sollte bei schwerer Erkrankung oder unklarer Diagnose durchgeführt werden

** Kultur verbessert die Sensitivität des Toxintests und ermöglicht die Typisierung sowie Sensibilitätstestung

*** *C. perfringens* und *S. aureus* kommen als weitere Ursachen einer AAD in Betracht

**** wenn Absetzen der Antibiose nicht ausreichend

Schneider et al, Dt Ärzteblatt 2007

Therapie der CDAD

CDAD	1. Rezidiv	> 1. Rezidiv	sehr schwere Fälle (Darmperforation, Peritonitis, toxisches Megakolon)
Metronidazol oral (i.v.) (4 x 250 mg oder 3 x 500 mg) für 10 Tage*	Metronidazol oral (i.v.) (4 x 250 mg oder 3 x 500 mg) für 10 Tage*	Metronidazol oder Vancomycin oral 14 –21 Tage + Saccharomyces boulardii	Metronidazol evtl. i.v. + Vancomycin über Ernährungssonde (totale) Kolektomie erwägen

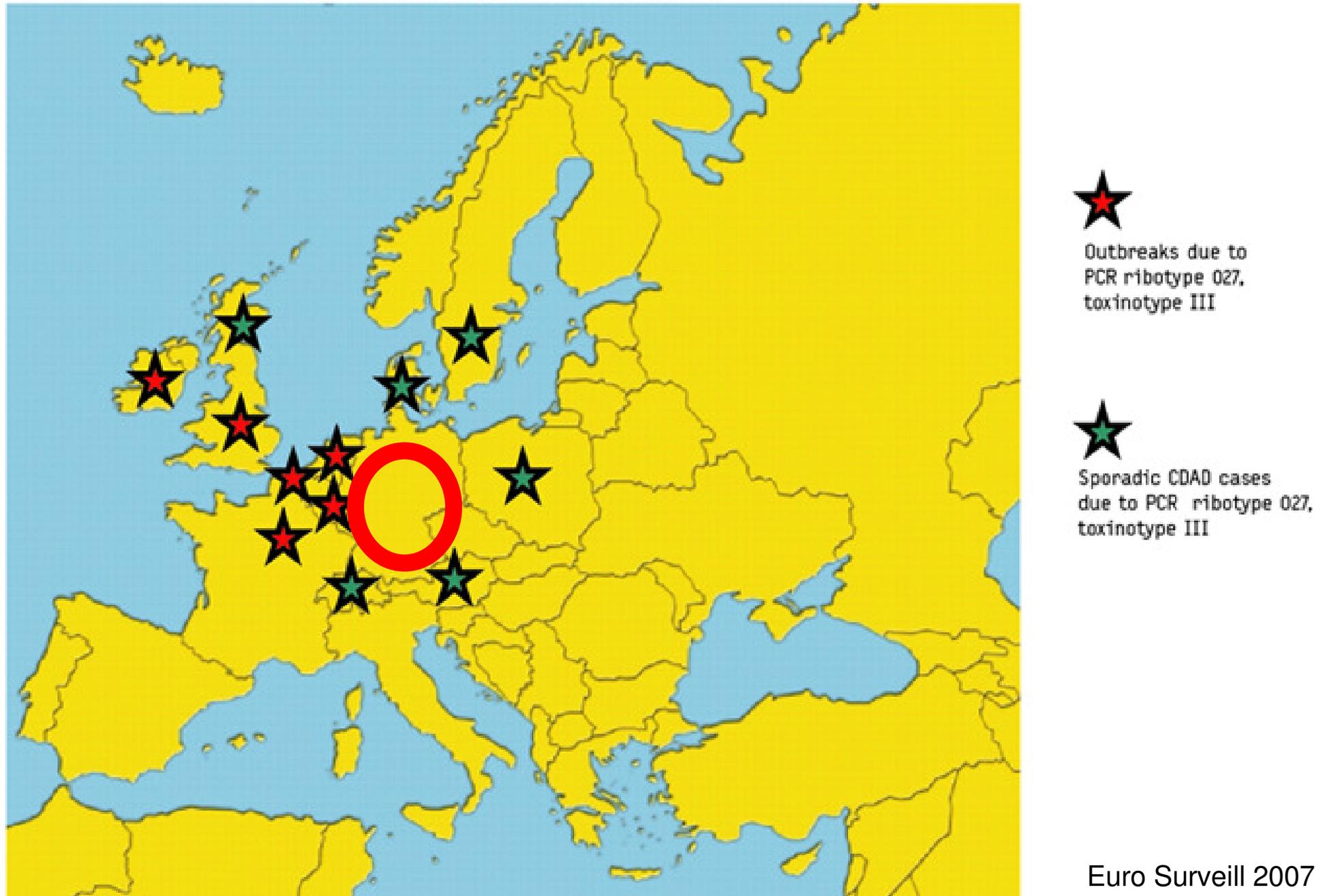
* bei Unverträglichkeit, Gravidität, Stillen oder Kindern: Vancomycin oral (4 x 125 mg) für 10 Tage, Vancomycin intravenös ist bei CDAD unwirksam

Neuer Stamm: **Ribotyp 027**, Toxintyp III, PFGE NAP1

- **Erhöhte Virulenz durch Deletion des TcdC (negativer Regulator)**
- **Zusätzliches binäres Toxin**
- **Selektion durch Gyrasehemmer (Chinolonen) z.B. Moxifloxacin und Cephalosporine**
- **Erhöhte Inzidenz**
- **Erhöhte Morbidität**
- **Erhöhte Mortalität**

FIGURE

Distribution of *C. difficile* ribotype 027 in Europe* as of June 2007



* Not all countries have performed surveillance studies to *C. difficile* type 027 and this figure may underestimate the number of affected countries

Surveillance: CDAD-KISS am

NRZ für Surveillance von nosokomialen Infektionen mit RKI

- **Surveillance von CDAD**
- **Surveillance von schwerer CDAD und Ausbruch assoziierter CDAD**
- **Surveillance von *C. difficile* Isolaten**

Auswertung CDAD 2006

Hauptkriterium : 1

**Durchfall oder toxisches Megakolon,
und Nachweis von C. difficile Toxinen
oder**

**kultureller Nachweis von
toxinproduzierenden C. difficile im Stuhl**

Auswertung CDAD 2006

Hauptkriterium 2:

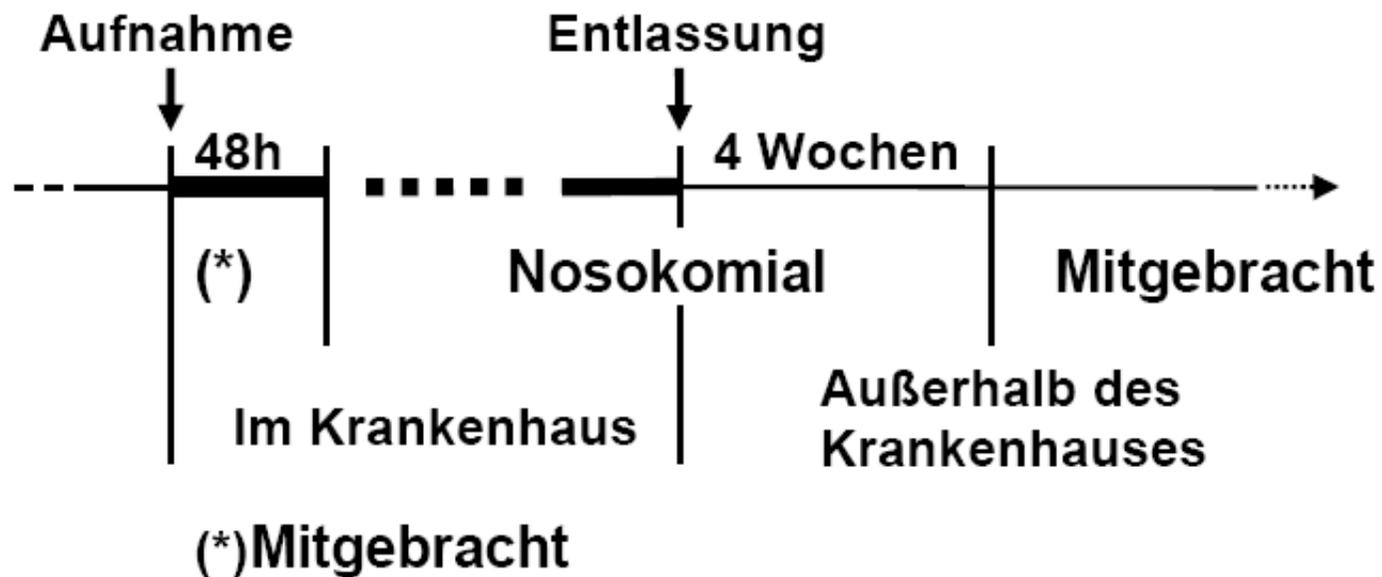
**Nachweis einer Pseudomembranöse
Kolitis durch eine Endoskopie**

Auswertung CDAD 2006

Hauptkriterium 3:

Histopathologischer Nachweis von *C. difficile* Infektion (mit oder ohne Durchfall) in einer Endoskopie, Kolektomie oder Autopsie.

Nosokomial/ Mitgebracht



Zeitschiene gemäß Vorgaben vom ECDC 2006

Auswertung CDAD 2006

14 Krankenhäuser lieferten Daten

1.128 CDAD- Fälle

734 nosokomial

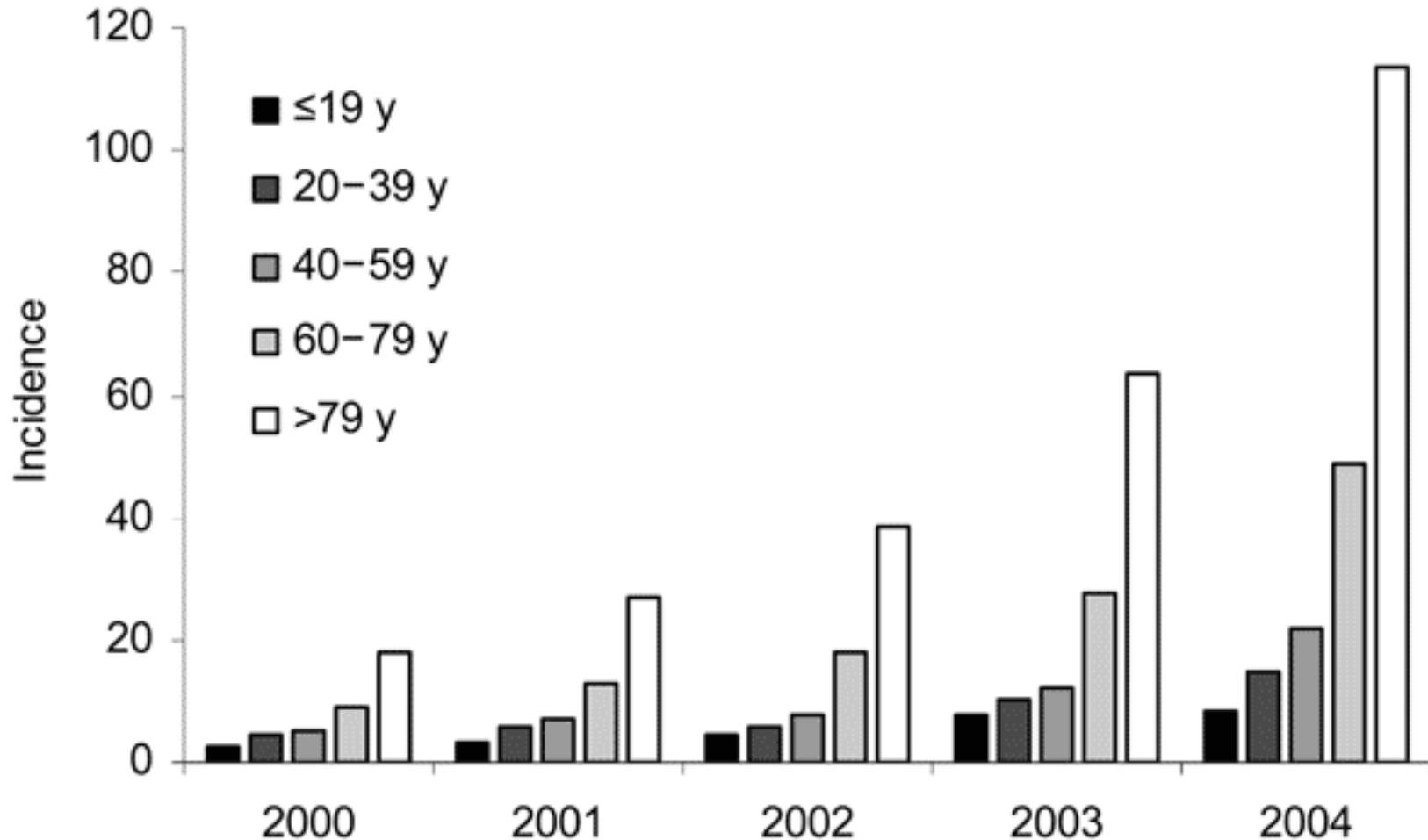
394 mitgebracht

(2/3 der Fälle wurden im Krankenhaus erworben)

Auswertung CDAD 2006

Abteilung	Inzidenz CDAD- Fälle / 1000 Pat. Tage	Inzidenz Nosok. Fälle / 1000 Pat. Tage	Inzidenz Schwere Fälle / 1000 Pat. Tage
ITS	1,07	0,86	0,01
Innere	1,56	0,90	0,12
Chirurgie	0,20	0,16	0,02
oper. Abtl.	0,14	0,12	0
kons. Abtl	0,74	0,51	0,01
ALLE	0,73	0,47	0,04

Zunahme der Entlassungsdiagnose *C. difficile* in Deutschland



Übersicht C. difficile Surveillance, Sachsen

- **Retrospektiv 2000-2006:**
 - **Gesetzesgrundlage: *Verordnung des sächsischen Staatsministeriums für Soziales über die Erweiterung der Meldepflicht für übertragbare Krankheiten und Krankheitserreger nach dem Infektionsschutzgesetz***
 - **„Enteritis infectiosa“ Surveillancedaten C. difficile 2000 – 2006, keine formale Falldefinition, papierbasiert, z.T. Survnet**
- **Ab 2007: SurvNet WBK, „C.diff_edition“**

Gesetzesgrundlage

Verordnung des Sächsischen Staatsministeriums für Soziales über die Erweiterung der Meldepflicht für übertragbare Krankheiten und Krankheitserreger nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSGMeldeVO) Vom 3. Juni 2002

Auf Grund von § 15 Abs. 1 und 3 des Gesetzes zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG) vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 2a des Gesetzes vom 5. November 2001 (BGBl. I S. 2960, 2969) geändert worden ist, in Verbindung mit § 8 der Verordnung der Sächsischen Staatsregierung zur Regelung von Zuständigkeiten nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSGZuVO) vom 19. März 2002 (SächsGVBl. S. 114) wird verordnet:

§ 1

Ausdehnung der Meldepflicht auf andere übertragbare Krankheiten

(1) Über § 6 Abs. 1 Satz 1 IfSG hinaus sind dem zuständigen Gesundheitsamt namentlich zu melden die Erkrankung sowie der Tod an

1. angeborener
 - a) Cytomegalie,
 - b) Listeriose,
 - c) Lues,
 - d) Toxoplasmose,
 - e) Rötelnembryopathie,
 - f) Varzellenerkrankung einschließlich des kongenitalen Varzellensyndroms,
2. Borreliose,
3. Brucellose,
4. Echinokokkose,
5. Enteritis infectiosa spezifiziert nach Erregern gemäß § 4 Abs. 1,

15. Meningitis/Enzephalitis
 - a) andere bakterielle Meningitiden nach Erreger,
 - b) Virus-Meningoenzephalitiden nach Erreger,
 - c) übrige Formen,
 16. Mumps,
 17. Ornithose,
 18. Pertussis (Keuchhusten),
 19. Q-Fieber,
 20. Röteln,
 21. Rotz,
 22. Rückfallfieber,
 23. Scharlach,
 24. Shigellenruhr,
 25. Tetanus,
 26. Toxischem Schocksyndrom (TSS) nach Erreger,
 27. Toxoplasmose,
 28. Trachom,
 29. Trichinose und
 30. Tularämie.
- (2) Über § 6 Abs. 1 Satz 1 IfSG hinaus ist dem zuständigen Gesundheitsamt namentlich zu melden der Tod infolge jeder in § 6 IfSG und in Absatz 1 nicht genannten Infektionskrankheit, ausgenommen AIDS.
- (3) Über § 6 Abs. 1 Satz 1 IfSG hinaus ist dem zuständigen Gesundheitsamt namentlich zu melden jeder Ausscheider von
1. Campylobacter species,
 2. Cryptosporidium parvum,
 3. Entamoeba histolytica,
 4. Escherichia coli (enteropathogene, enterotoxische, ente-

Gesetzesgrundlage

§ 4

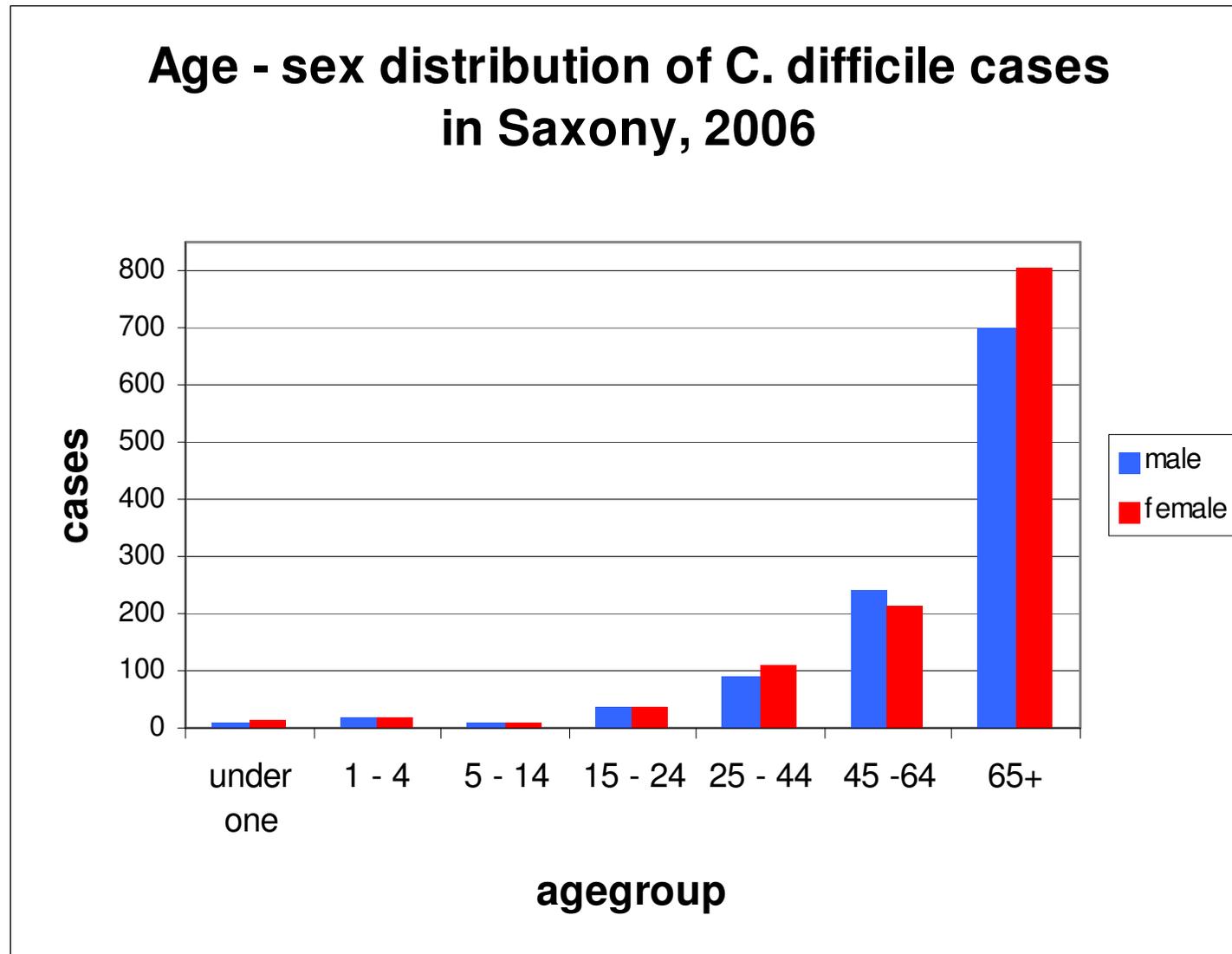
Spezifizierung der Meldepflicht für übertragbare Krankheiten

- (1) Die nach § 1 Abs. 1 Nr. 5 meldepflichtige Enteritis infectiosa ist erregerspezifisch zu melden, und zwar differenziert nach:
1. Adenoviren,
 2. Astroviren,
 3. Campylobacter species,
 4. Cryptosporidien,
 5. Coronaviren,
 6. Entamoeba histolytica,
 7. Escherichia coli (enteropathogene, enterotoxische, enteroinvasive, enterohämorrhagische, enteroaggregierende und diffusadhärente Stämme),
 8. Giardia lamblia,
 9. Norwalk-ähnliche Viren,
 10. Salmonella species,
 11. Rotaviren,
 12. Yersinia enterocolitica und
 13. übrige Formen einschließlich mikrobiell bedingter Lebensmittelvergiftungen wie Erkrankungen durch unspezifische bakterielle Erreger (zum Beispiel durch **Cl. difficile**, Cl. perfringens, Bac. cereus, Citrobacter, Proteus), Erkrankungen durch Stoffwechselprodukte wie mikrobielle Toxine (zum Beispiel Staphylokokken-Enterotoxin) oder biogene Amine (zum Beispiel Histamin).

Umsetzung 2000-2006

- **Keine formale Falldefinition**
- **Fallmeldung an Gesundheitsamt**
- **Weiterleitung an Regierungsbezirk und Landesuntersuchungsanstalt**
- **Meldelandkreise, nicht Wohnlandkreise**
- **Aggregierte Daten nach Quartalen, ohne Alter, ohne Geschlecht**
- **Alter, Geschlecht nur für 2006**

Alter und Geschlecht für 2006



C. difficile Trend 2000-2006, Sachsen

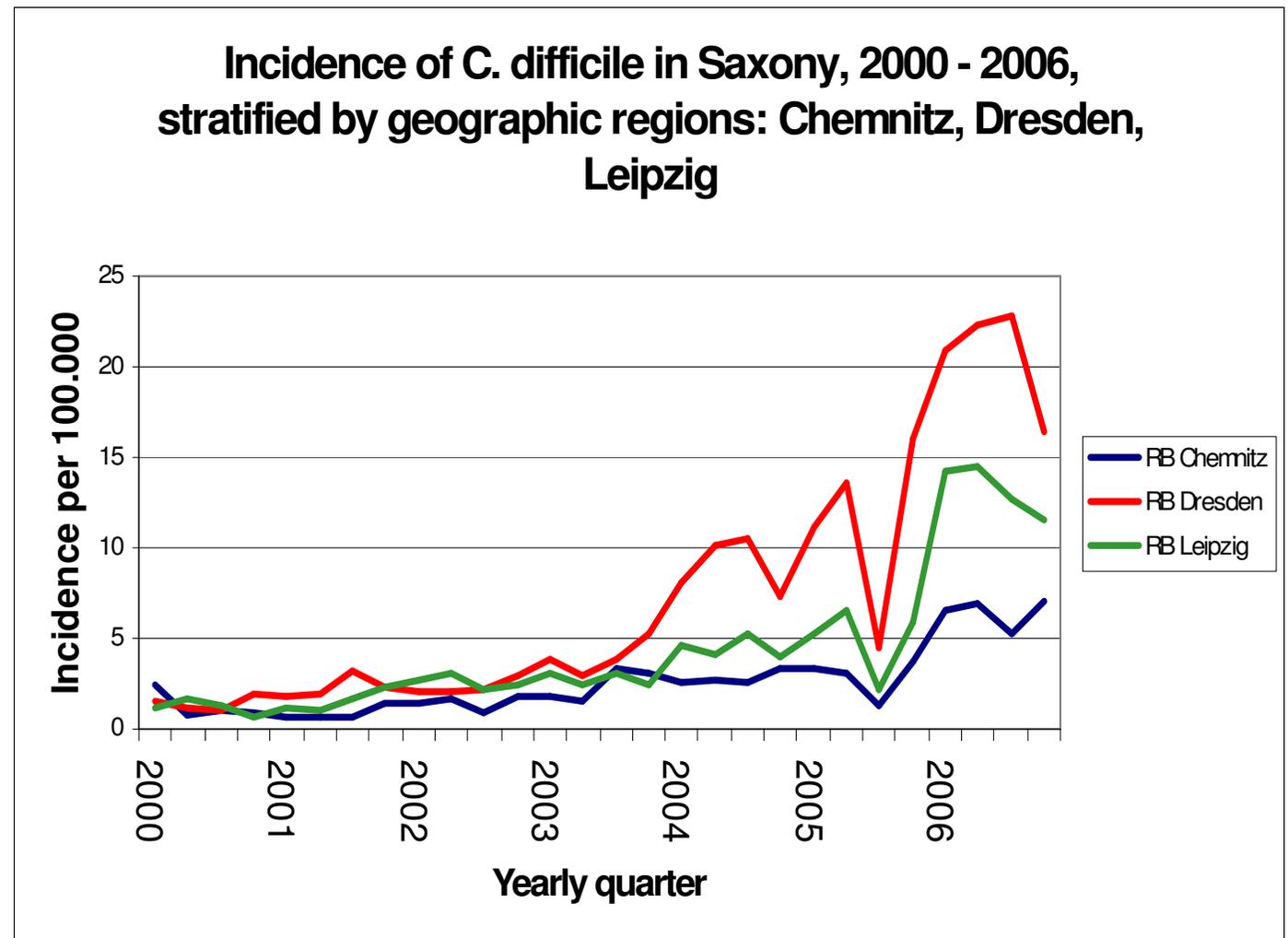
Trendtest:

Chi²=3260;

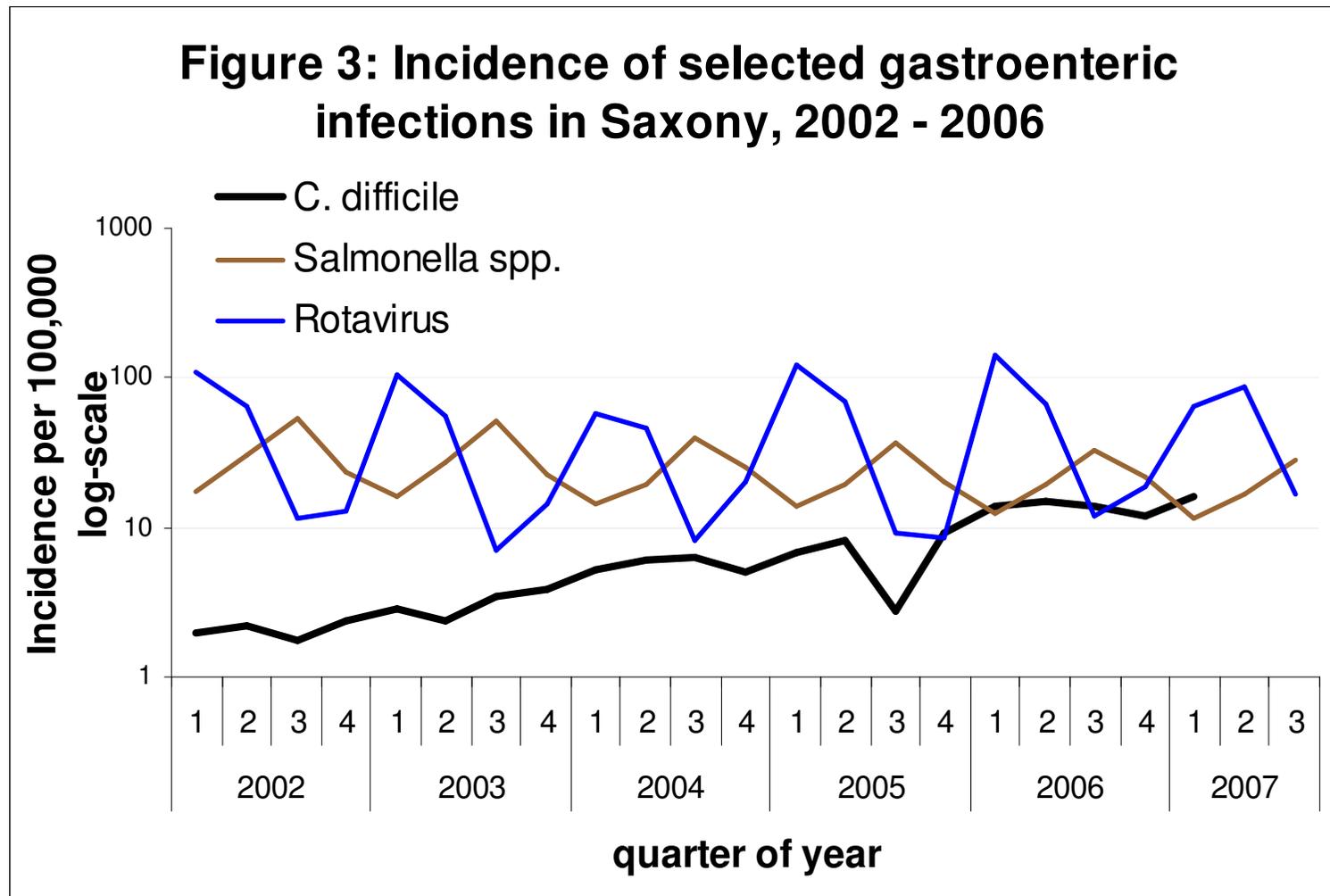
df=1; p<0,001

**Q3 2005 nicht
erklärbar**

**RB Dresden hat
Kurklinik im
Weißeritzkreis
!MeldeLK,
nicht WohnLK!**



C. difficile Surveillance, Sachsen (meldepflichtig)



Der Ausbruch in Trier

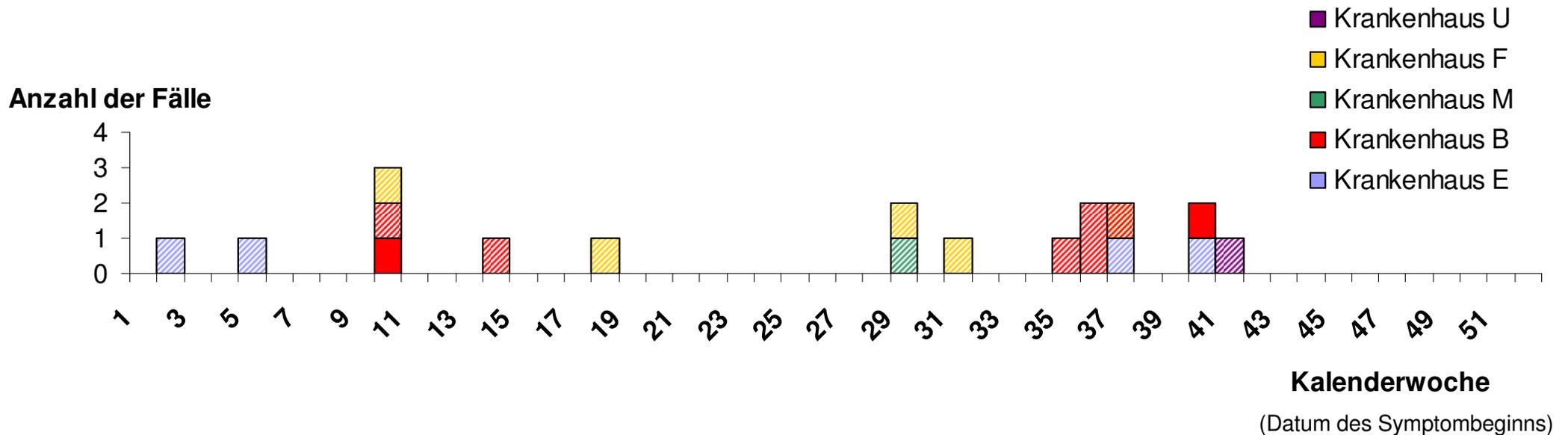
Hintergrund

- **Bereits im März 2007 schwerer CDAD Fall in diesem Krankenhaus mit Nachweis des Ribotyps 027 (Nachweis September)**
- **(Toxinotyp III, PFGE NAP1)**
- **September Einladung eines RKI-Teams durch Landesstelle Rheinland-Pfalz zur Unterstützung des Gesundheitsamts in Trier**

Ergebnisse (Stand 29.10.07)

- **19 wahrscheinliche, 5 bestätigte und 1 asymptomatischer *C. difficile* Ribotyp 027-Fälle in der Region Trier seit 1. Januar 2007**
 - **6 Todesfälle (CDAD ursächlich oder beteiligt)**
 - **2 kleinere Cluster (mit insgesamt 6 Fällen) in einem Krankenhaus**
 - **Alter (Mittelwert): 73 Jahre**
 - **Geschlechtsverteilung: weiblich (47,1%), männlich (52,9%)**
- **Landkreis Bitburg-Prüm: Nachweis von *C. difficile* Ribotyp 027 bei 89-jähriger Patientin**

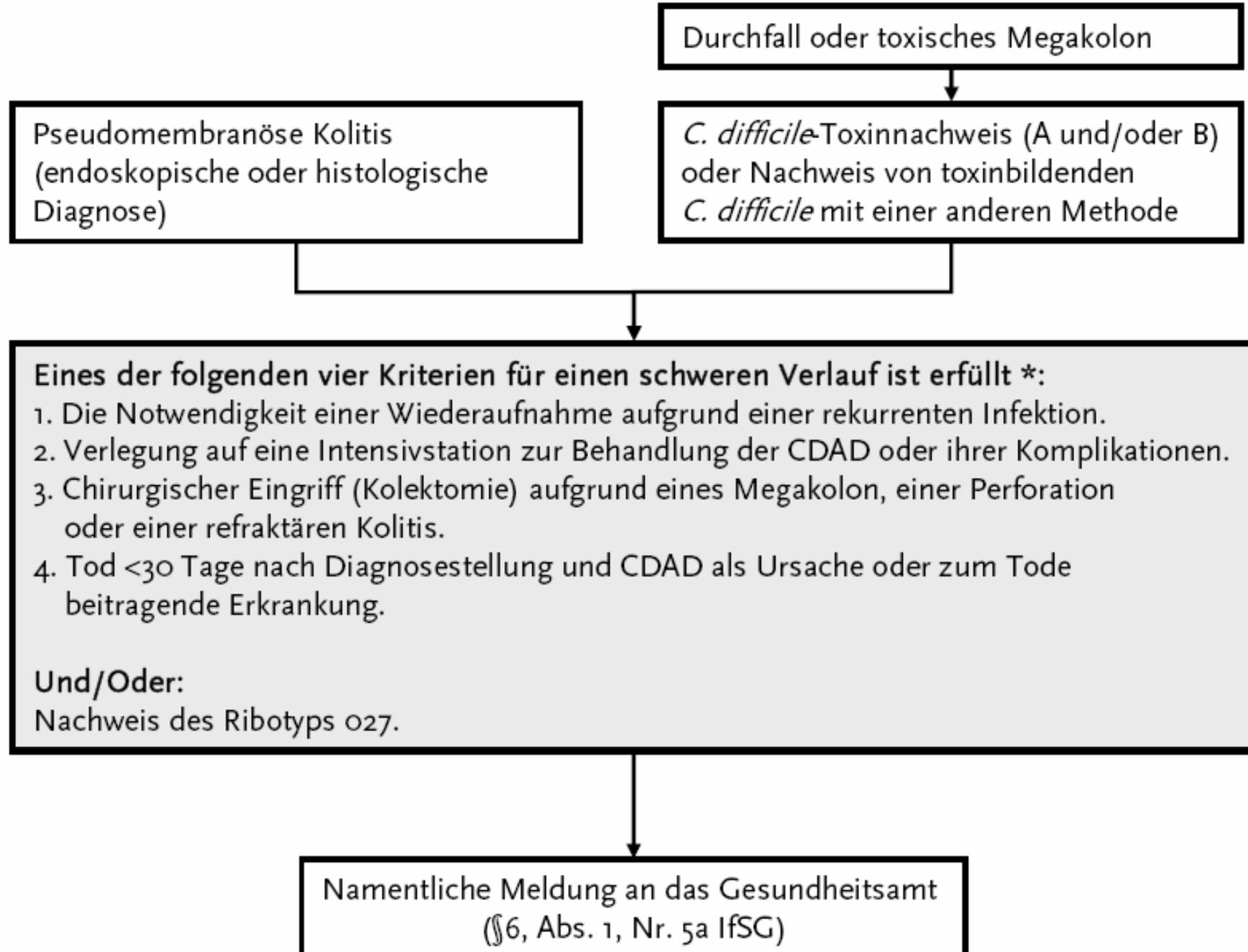
CDAD durch Ribotyp 027 (wahrscheinliche und bestätigte Fälle) in der Region Trier, 1.1.- 24.10.2007



Schraffiertes Feld: wahrscheinlicher Fall
Ausgefülltes Feld: bestätigter Fall

Einführung des Meldetatbestandes

- **Auf der Basis des § 6 Abs.1, Nr. 5a IfSG werden schwer verlaufende Infektionen als bedrohliche Krankheit mit Hinweis auf eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit gesehen**
- **Für diese Meldungen gilt die Übermittlungspflicht gemäß §11 Abs. 1 IfSG.**



Von großer Bedeutung ist es, dass Isolate gewonnen und asserviert werden, um falls erforderlich, retrospektiv eine Typisierung des Stammes zu ermöglichen. Nur so lassen sich im Nachhinein Infektketten aufdecken.

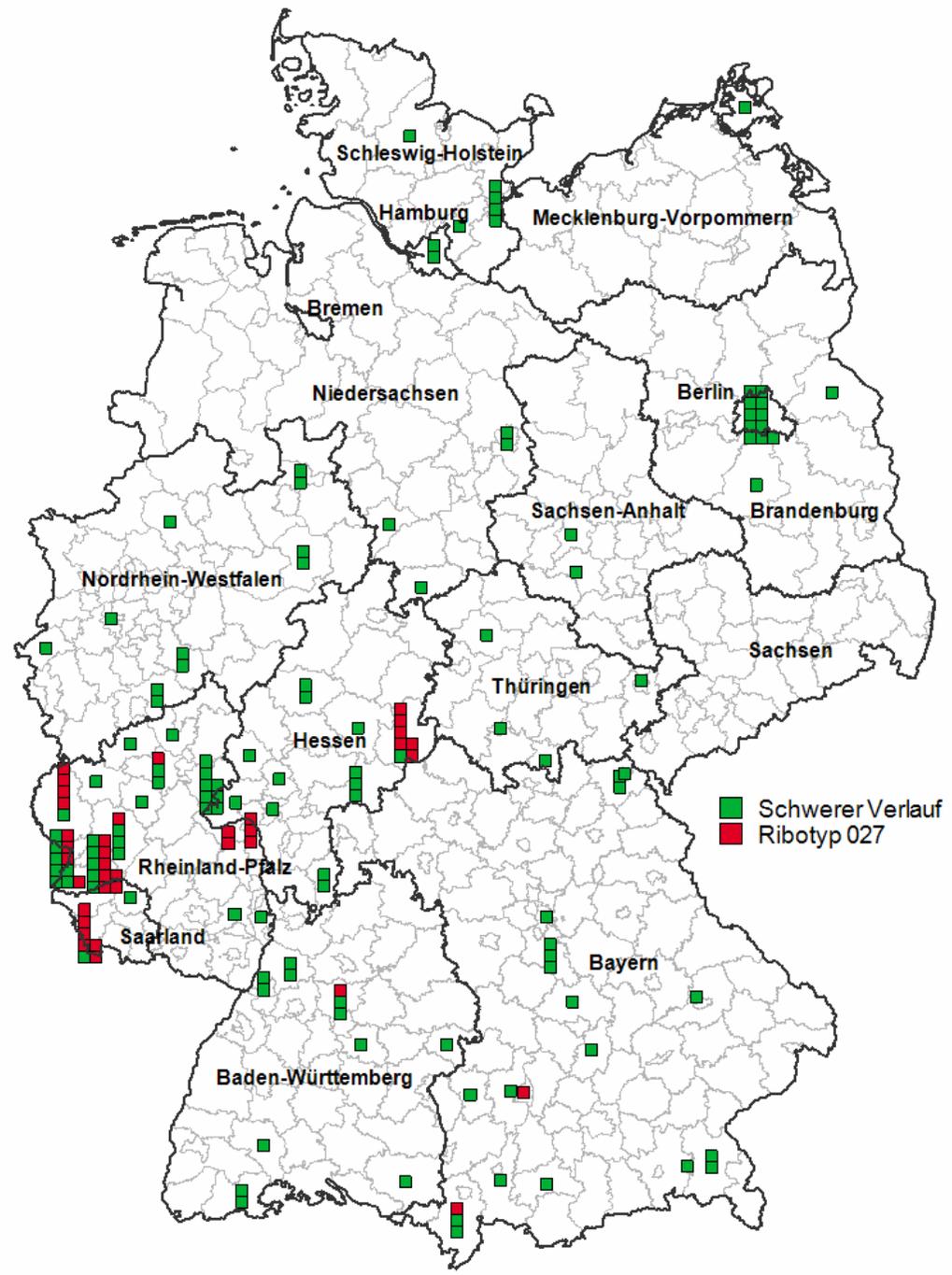
Ergebnisse

Meldungen bis zur 12 Meldewoche 2008

	Bundesländer	Mortal.
158 Fälle	14	85 (54%)
37 (23%) Ribotyp 027	5	1 (3%)

Kriterien für einen schweren Verlauf (Mehrfachangaben möglich)

	Rezidiv	Intensiv- station	Kolekto- mie	Tod	Ribotyp 027
Anzahl Fälle	20	20	2	86	37



Situation April 2008 in Europa



Zusammenfassung

- **C. difficile ist auch in Deutschland eine re-emerging Disease**
- **Verschiedene Erfassungssysteme zeigen den Anstieg der Inzidenz**
- **Ein Ausbruch wie Trier war eine Frage der Zeit**
- **Der neu eingeführte Meldetatbestand wurde breit angenommen**