



# **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)**

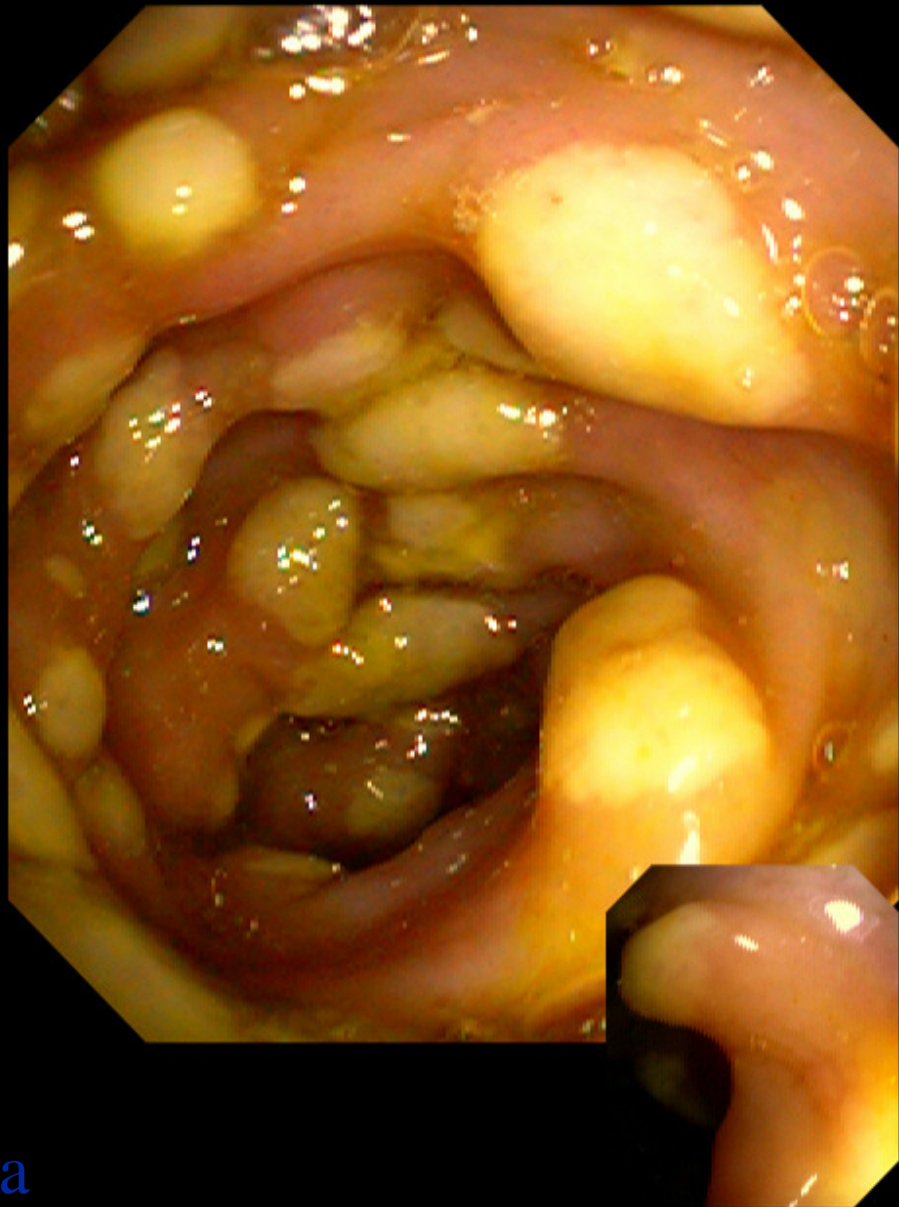
---

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

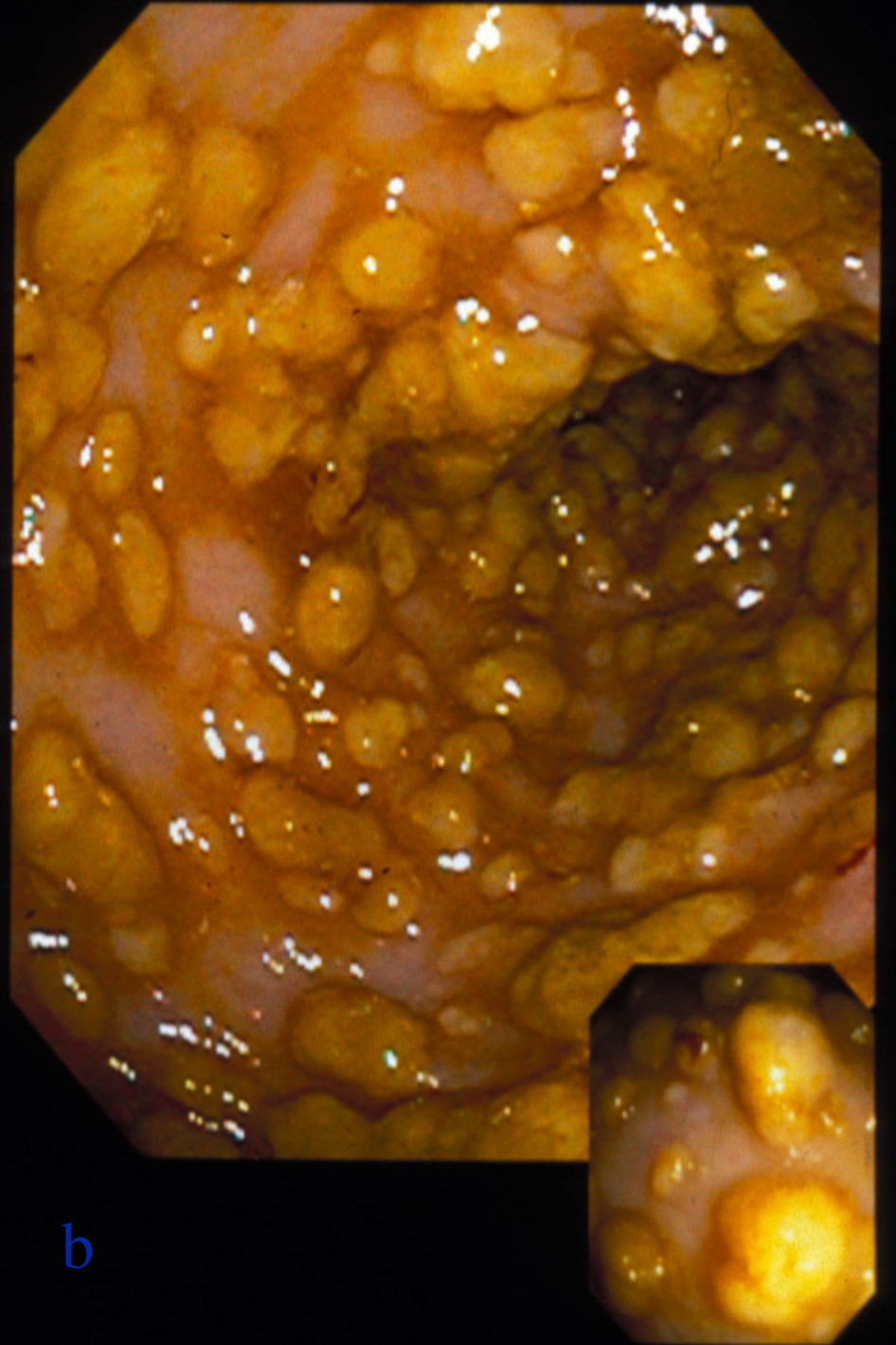
# ***C. difficile* assoziierte Diarrhoe (CDAD)**

---

- **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%**

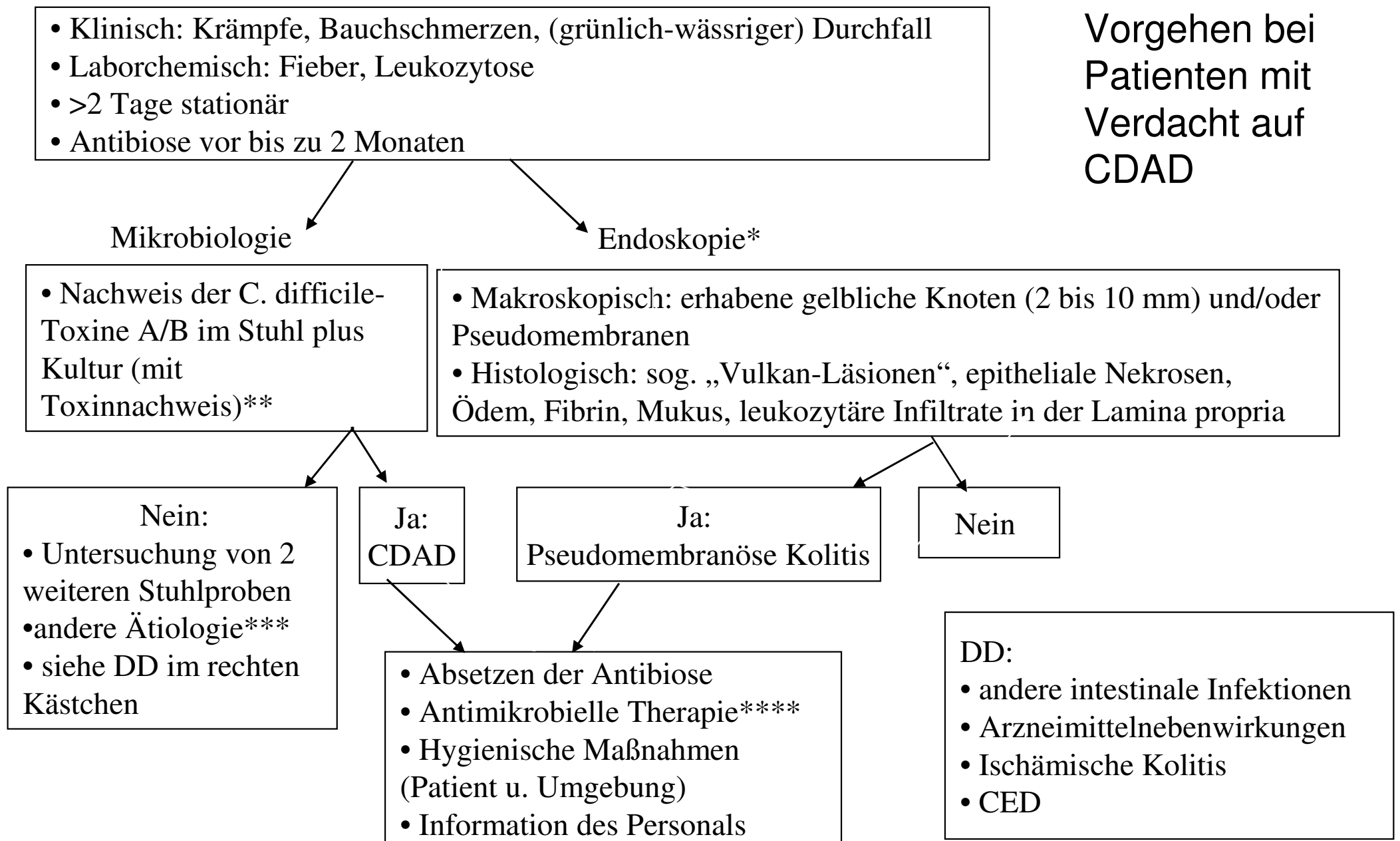


a



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)
<b>Metronidazol oral (i.v.) (4 x 250 mg oder 3 x 500 mg) für 10 Tage*</b>	<b>Metronidazol oral (i.v.) (4 x 250 mg oder 3 x 500 mg) für 10 Tage*</b>	<b>Metronidazol oder Vancomycin oral 14 –21 Tage  + Saccharomyces boulardii</b>	<b>Metronidazol evtl. i.v.  + Vancomycin über Ernährungssonde  (totale) Kolektomie erwägen</b>

\* 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

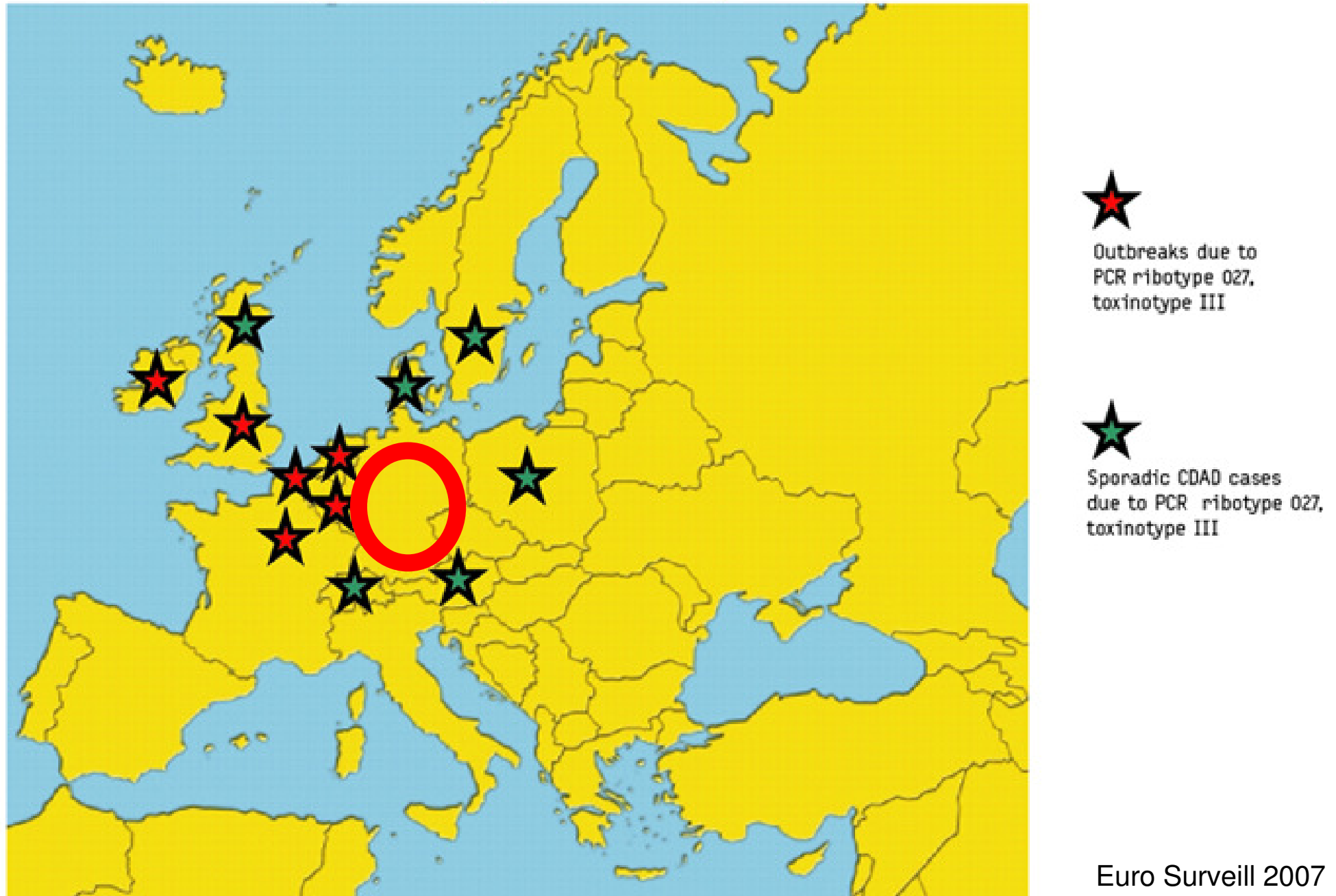
---

- **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**

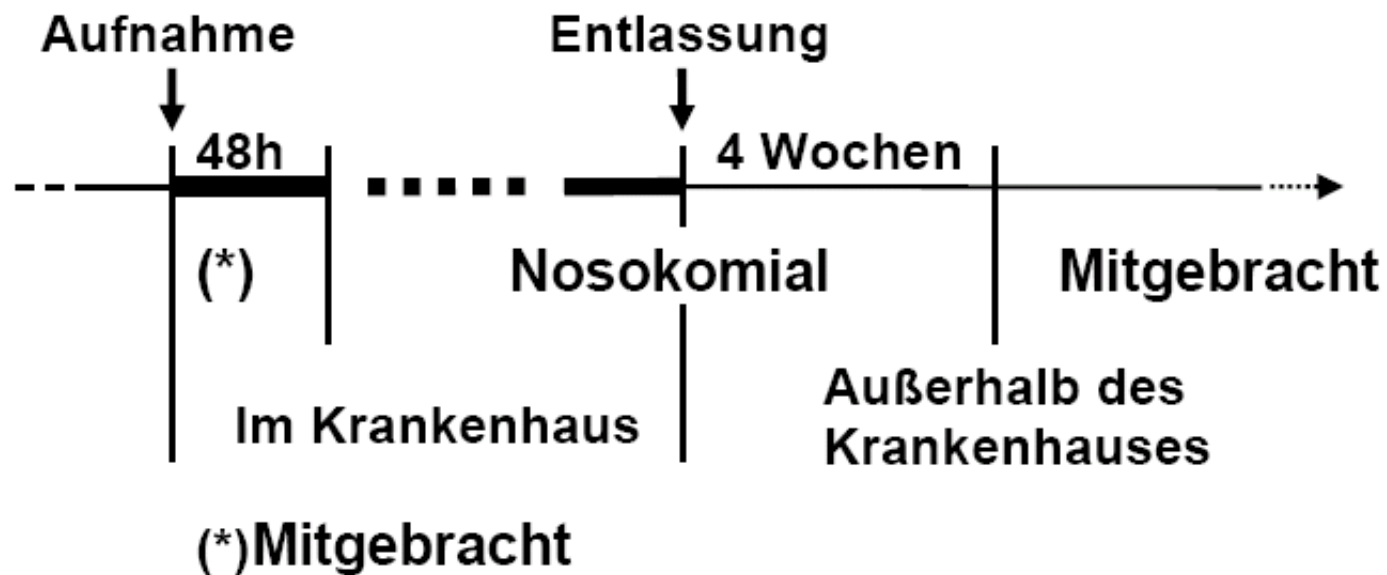
# Auswertung CDAD 2006

---

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**

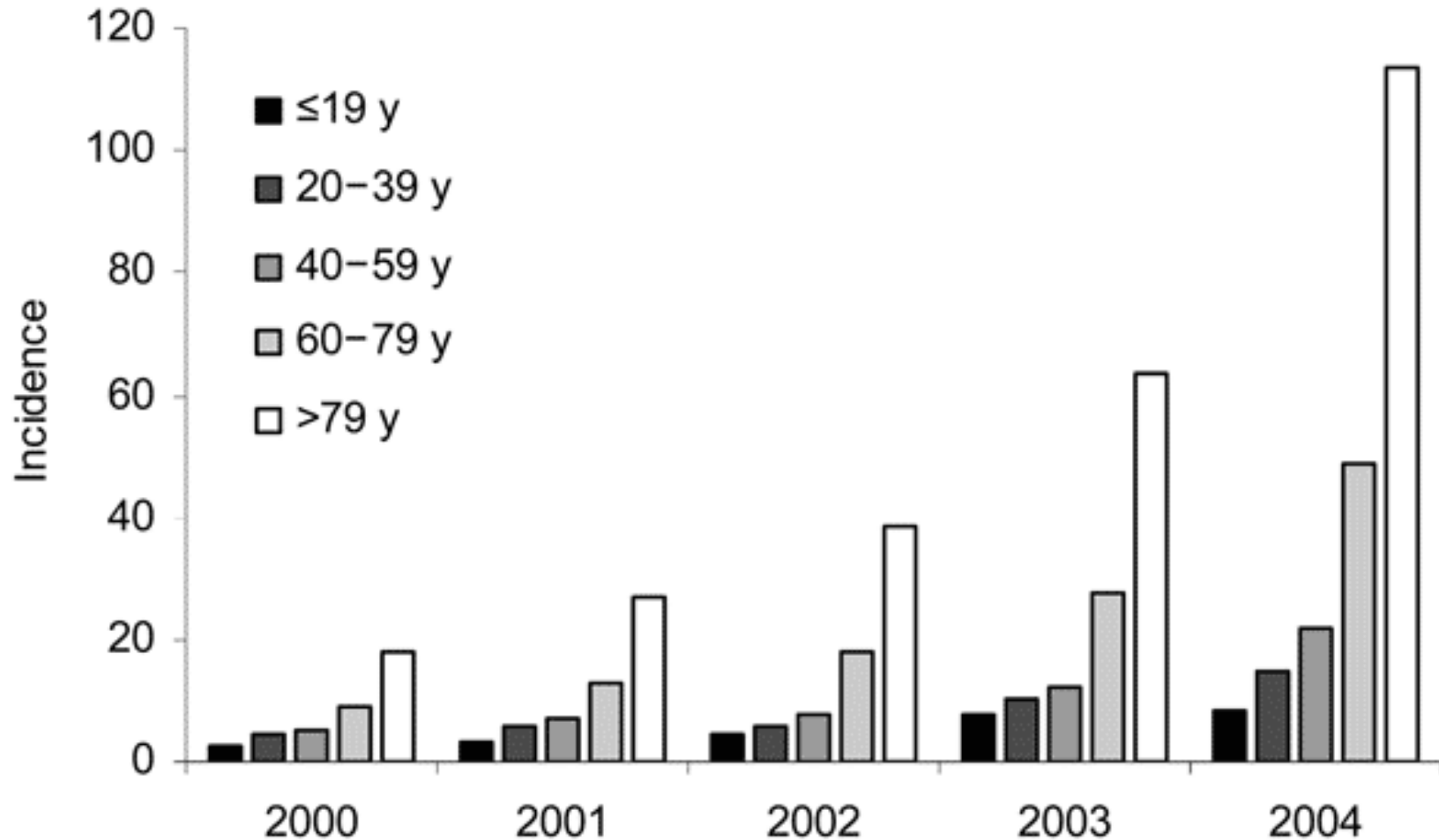
**(2/3 der Fälle wurden im Krankenhaus erworben)**

# Auswertung CDAD 2006

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



# 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

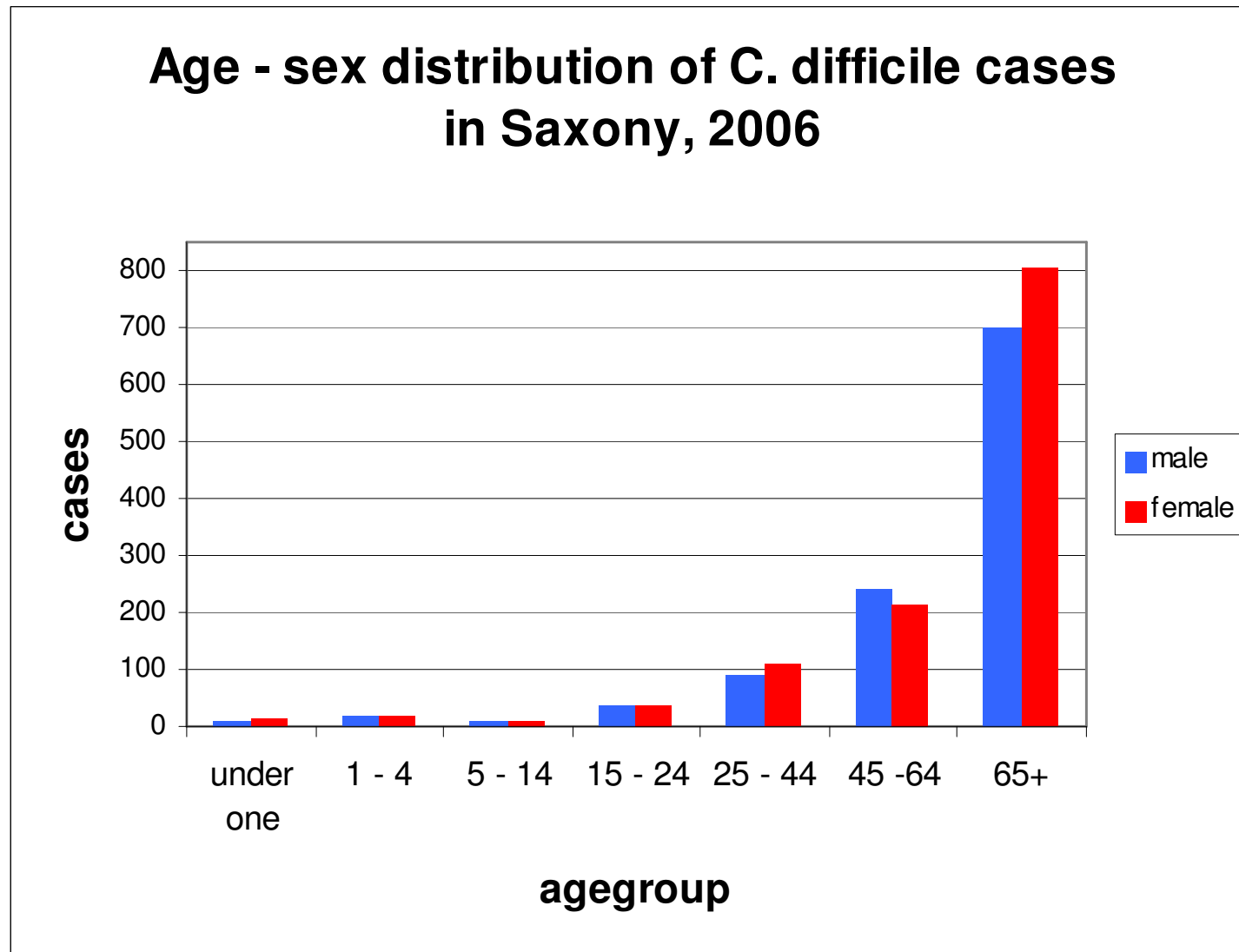
- (1) Die nach § 1 Abs. 1 Nr. 5 meldepflichtige Enteritis infectiosa ist erregerspezifisch zu melden, und zwar differenziert nach:
1. Adenoviren,
  2. Astroviren,
  3. Campylobacter species,
  4. Cryptosporidien,
  5. Coronaviren,
  6. Entamoeba histolytica,
  7. Escherichia coli (enteropathogene, enterotoxische, 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

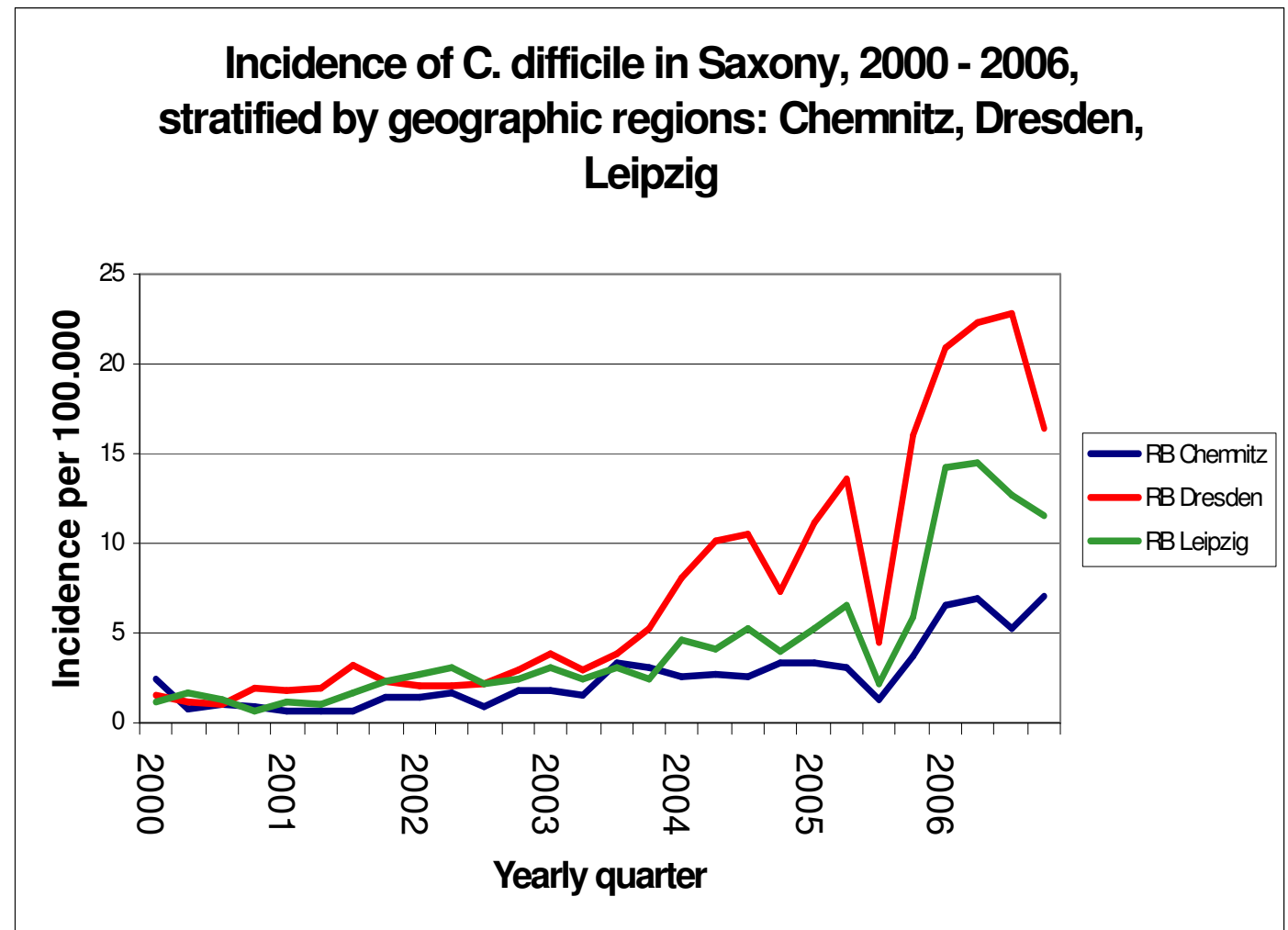
**Trendtest:**

**Chi<sup>2</sup>=3260;**

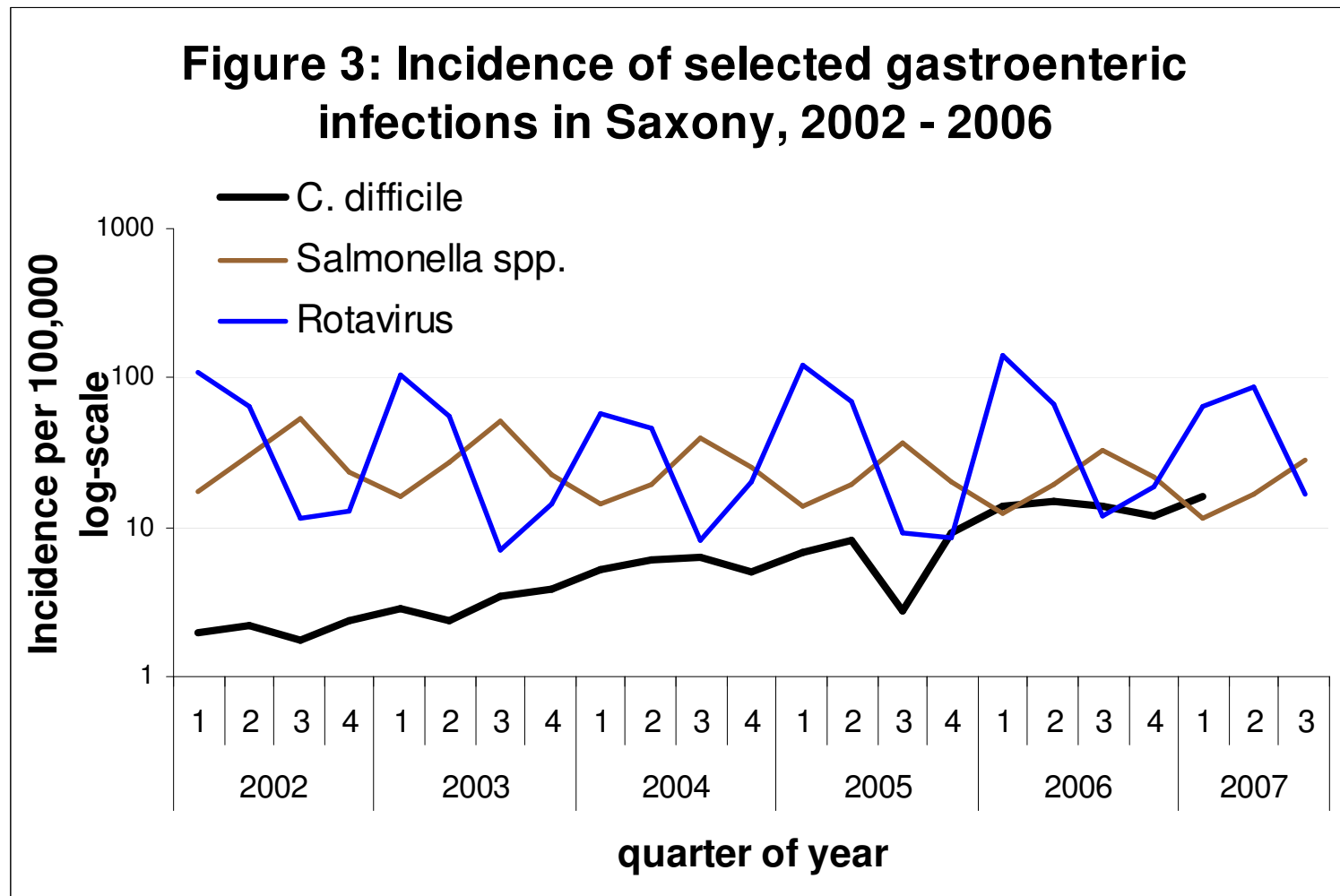
**df=1; p<0,001**

**Q3 2005 nicht  
erklärbar**

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



# *C. difficile* Surveillance, Sachsen (meldepflichtig)





---

# Der Ausbruch in Trier

# Hintergrund

---

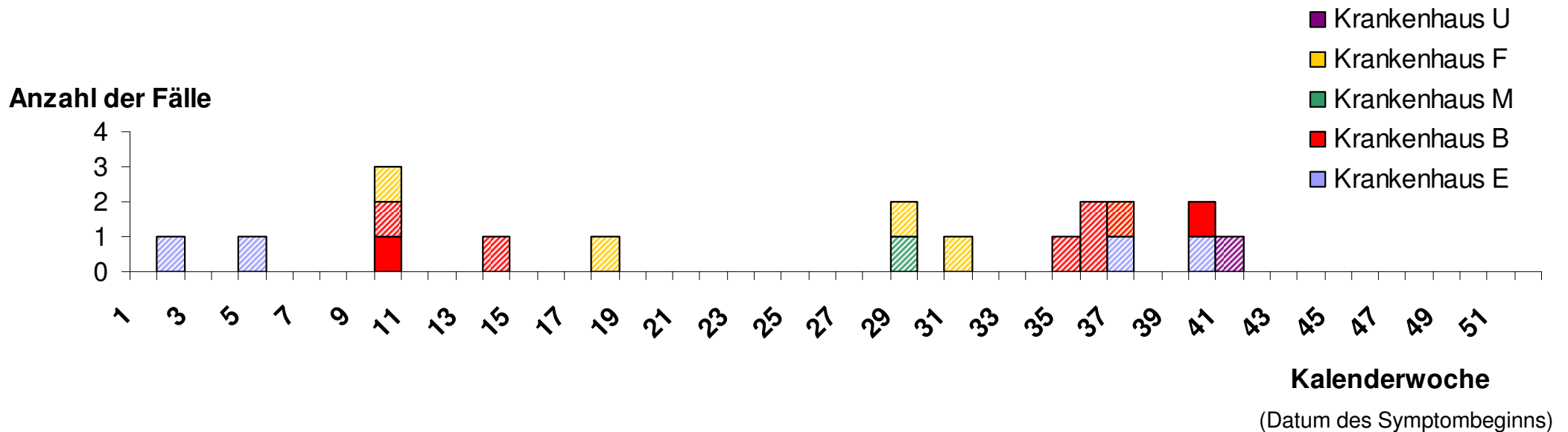
- **Bereits im März 2007 schwerer CDAD Fall in diesem Krankenhaus mit Nachweis des Ribotyps 027 (Nachweis September)**
- **(Toxinotyp III, PFGE NAP1)**
- **September Einladung eines RKI-Teams durch Landesstelle Rheinland-Pfalz zur Unterstützung des Gesundheitsamts in Trier**

# 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

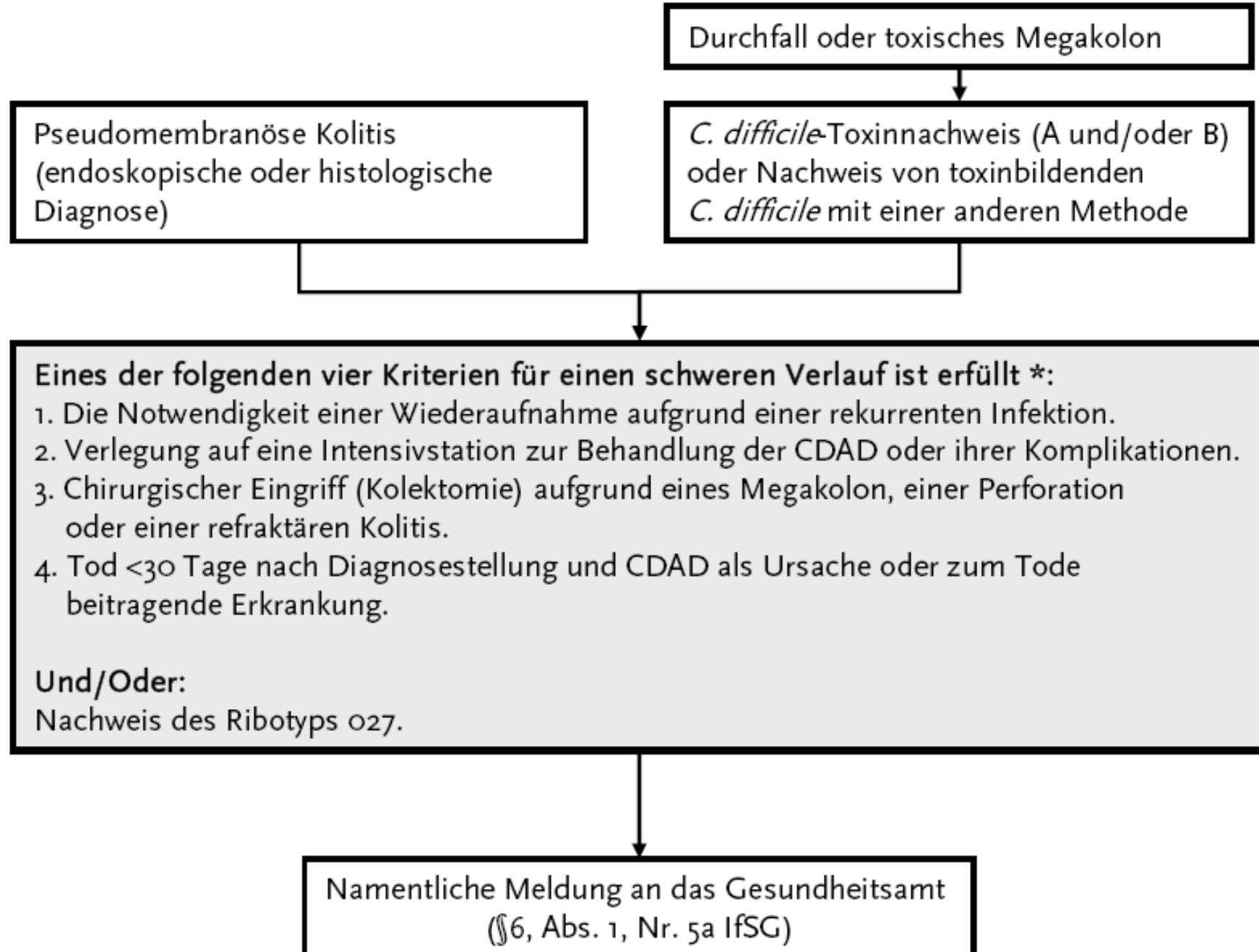


Schraffiertes Feld: wahrscheinlicher Fall  
Ausgefülltes Feld: bestätigter Fall

# 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.**

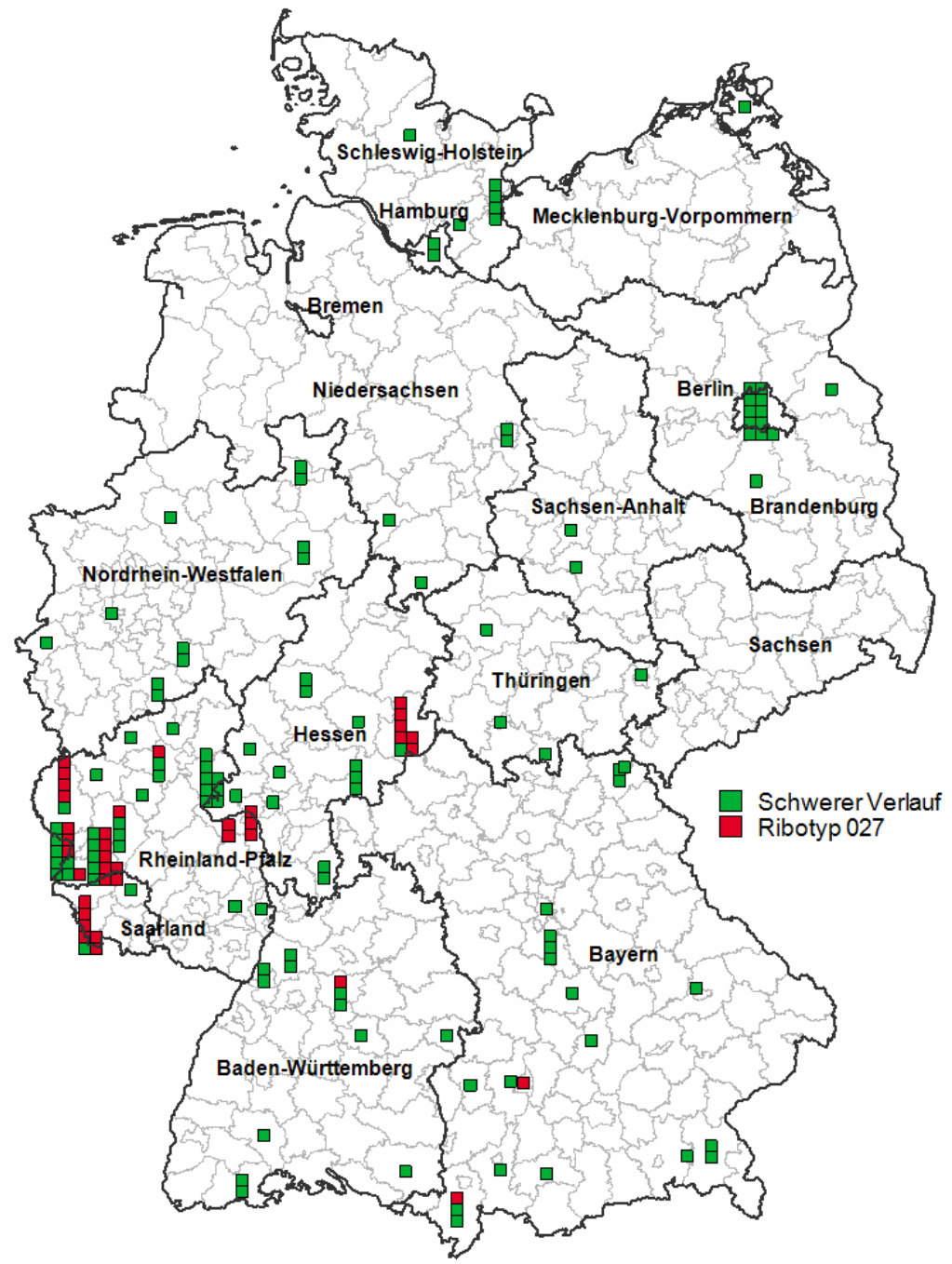
# Ergebnisse

## Meldungen bis zur 12 Meldewoche 2008

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

### Kriterien für einen schweren Verlauf (Mehrfachangaben möglich)

	Rezidiv	Intensiv- station	Kolekto- mie	Tod	Ribotyp 027
Anzahl Fälle	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>2</b>	<b>86</b>	<b>37</b>





# 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**