



# Epidemiologisches Bulletin

5. April 2018 / Nr. 14

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Ausbruchsuntersuchungen bei *Clostridium (Clostridioides) difficile*

Das Bakterium *Clostridium difficile* (neue Taxonomie *Clostridioides difficile*<sup>1</sup>) ist ein obligat anaerober, grampositiver sporenbildender Durchfallerreger. Neben leichten klinischen Verläufen kann es auch schwerwiegende Infektionen wie die pseudomembranöse Kolitis oder das toxische Megakolon verursachen.

Die molekulare Epidemiologie in Deutschland befindet sich stets im Wandel, unter anderem auch dadurch bedingt, dass neue *C. difficile*-Stämme aus dem Ausland jederzeit eingebracht werden können wie der aus Nordamerika stammende virulente Ribotyp 027 (RT027).<sup>2</sup> Der RT027 wurde erstmalig im Jahr 2007 in Deutschland beschrieben.<sup>3</sup> Die Prävalenz dieses Stammes in Deutschland ist je nach Zeitpunkt, Region und Krankenhaus unterschiedlich hoch und beträgt Studien zufolge zwischen 5,3 % und 33,5%.<sup>4,5</sup>

Hauptfaktor einer *C. difficile* assoziierten Infektion (CDI) ist eine Dysbiose des Darms, normalerweise ausgelöst durch eine vorausgegangene Antibiotikabehandlung. Die sogenannten „4C“-Antibiotika (Cephalosporine, Clindamycin, Fluorchinolone und Aminopenicilline mit Betalaktamase-Inhibitoren wie z. B. Amoxicillin/Clavulansäure) sind mit dem höchsten Risiko einer Infektion behaftet. Prinzipiell kann jedoch jedes Antibiotikum eine CDI verursachen. Resistenzen von *C. difficile* gegen verschiedene Antibiotika wie z. B. Fluorchinolone (z. B. Moxifloxacin) und Makrolide (z. B. Erythromycin oder Clarithromycin) tragen mutmaßlich als entscheidende Selektionsfaktoren zur Verbreitung und Krankheitsentstehung bei.<sup>6</sup> In Sachsen-Anhalt wurde kürzlich die Selektion Rifampicin-resistenter RT027-Stämme insbesondere bei orthopädischen Patienten beschrieben.<sup>7</sup> Bisher gilt der Gebrauch der Substanz eher als protektiv gegenüber einer CDI.<sup>7</sup>

Im Jahr 2016 wurden insgesamt 2.337 schwere Verlaufsformen einer CDI dem Robert Koch-Institut (RKI) gemeldet. Gemäß den Referenzdaten des KISS-Moduls CDAD-KISS (CDAD – *C. difficile* assoziierte Diarrhö) des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen betrug die Gesamtprävalenz an CDI pro 100 Patienten 0,42 und die Inzidenzdichte 0,36 CDI-Fälle pro 1.000 Patiententage im (gepoolten) arithmetischen Mittel für das Jahr 2016 ([www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/cdad/CDAD\\_Referenzdaten\\_2016\\_DE.pdf](http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/cdad/CDAD_Referenzdaten_2016_DE.pdf)).

Insbesondere durch seine Fähigkeit zur Sporenbildung stellt *C. difficile* eine Herausforderung für die Umsetzung der Anforderungen der Krankenhaushygiene dar, da sich *C. difficile* sehr lange auf Oberflächen halten kann und nur schwer zu eliminieren ist. Im Krankenhausumfeld und anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens, aber auch Alten- und Pflegeheimen kann es immer wieder zu Ausbrüchen oftmals mit virulenteren Stämmen wie dem RT027 kommen. Möglicherweise spielen hierbei auch weitreichende Resistenzen eine Rolle, die eine Verbreitung vereinfachen, da diese Stämme u. a. mit Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen und Makroliden assoziiert sind.<sup>8</sup>

Diese Woche 14/2018

[Ausbruchsuntersuchungen bei \*Clostridium \(Clostridioides\) difficile\*](#)

[Zum Auftreten bakterieller Superinfektionen mit PVL-bildenden \*Staphylococcus aureus\* nach Influenza-B-Infektion](#)

[Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen ausgewählter Infektionen Januar 2018](#)

[Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 11. Woche 2018](#)

[Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza in der 13. KW 2018](#)



Ribotypen von Stämmen mit großer epidemiologischer Bedeutung (Verursacher tendenziell schwererer Verläufe und/oder Ausbruchsgeschehen) sind z. B. RT001,<sup>9</sup> RT015,<sup>10</sup> RT017,<sup>9</sup> RT018,<sup>11</sup> RT046,<sup>12</sup> RT078,<sup>13</sup> RT106,<sup>14</sup> RT176,<sup>15</sup> sowie RT244.<sup>16</sup> Prinzipiell kann aber jeder toxigene Ribotyp zu einer schweren Infektion führen.

Zur Erkennung eines Ausbruchsgeschehens ist eine aktive Surveillance (www.rki.de/antibiotikaresistenz > Übersichtsbeiträge) für jedes Krankenhaus getrennt nach Stationen notwendig. Besonders relevant sind dabei Häufungen auf Hochrisikostationen (z. B. Hämatookologie). Bei einer signifikanten Häufung und bei möglichen Übertragungen sollten spezifische Hygienemaßnahmen implementiert werden. Eine einheitliche Definition, ab wann von einer Häufung ausgegangen werden kann, existiert bisher nicht. Zur besseren Abschätzung kann ein Vergleich zu den CDAD-KISS-Daten herangezogen werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt zur Prävention von CDI ist der rationale Antibiotikaeinsatz (*Antibiotic Stewardship*, ABS), bei dem durch Vermeidung bzw. Verkürzung des Antibiotikaeinsatzes oder die Auswahl von Antibiotika mit niedrigerem CDI-Risiko die Entstehung einer CDI vorgebeugt werden kann.<sup>7</sup> Ein besonders eindrückliches Beispiel ist ein in Schottland durchgeführtes Maßnahmenpaket, im Sinne des ABS, das zu einer Reduktion der CDI-Rate (bezogen auf Fälle pro 100.000 Einwohnerstage) um 45% im ambulanten und 68% im stationären Sektor (bezogen auf Fälle pro 1.000 Patiententage) führte.<sup>17</sup> Insbesondere wurde eine Verdrängung der virulenten, multi-resistenten Ribotypen RT027 und RT001 durch andere, potenziell weniger virulente Ribotypen beobachtet.

Im Ausbruchsfall, d. h. bei wahrscheinlichen Übertragungen, sowohl zwischen Patienten und medizinischem Personal, als auch indirekt über das Krankenhausumfeld (z. B. kontaminierte Oberflächen) ist es wichtig, die Erreger zu typisieren. Hierdurch können einerseits epidemiologische Zusammenhänge (bei gleichen Typisierungsergebnissen von Isolaten unterschiedlicher Patienten) aufgeklärt bzw. bei unterschiedlichen Typisierungsergebnissen ausgeschlossen werden und damit auch die Wirksamkeit der krankenhaushygienischen Maßnahmen evaluiert werden. Andererseits ermöglicht die Typisierung das Verstehen der Epidemiologie der Erreger und durch sie verursachten Krankheiten, d. h. die Ausbreitung einzelner Erregerformen und Effekte von Präventionsstrategien z. B. im Rahmen eines ABS können so sichtbar gemacht werden. Hierfür können auch Rückstellproben (Erstuntersuchungen von durchgängigen Stühlen) als Alternative zu Isolaten sehr hilfreich sein. Die Anzucht von *C. difficile* aus den Rückstellproben ist über viele Monate noch möglich, unabhängig von der Lagerung.<sup>18</sup> Die Standarduntersuchung für die initiale Typisierung ist in Europa noch die Ribotypisierung, wobei es bei einer Häufung desselben Ribotyps notwendig ist, eine Subtypisierung mit einer besonders diskriminativen Methode anzuschließen. Hierfür stehen die *Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis* (MLVA) oder die Ganzgenomsequenzierung al-

len Kliniken und Gesundheitseinrichtungen über das Nationale Referenzzentrum für *Clostridium difficile* (NRZ für *C. difficile*) zur Verfügung.

Seit 2015 wurden am damaligen Konsiliarlabor für *Clostridium difficile* bzw. seit 2017 am neuberufenen NRZ für *Clostridium difficile* 16 Ausbrüche untersucht. In der Mehrzahl der Fälle waren hierbei RT027- und RT001-Stämme beteiligt. Nicht in jedem Fall konnte der vermutete Ausbruch bestätigt werden, was die Bedeutung der Typisierung und der vorausgehenden Asservierung von Isolaten/Rückstellproben bei einem Ausbruchsverdacht unterstreicht. Neben der molekularen Typisierung sollte bei Ausbruchsverdacht auch eine phänotypische Resistenztestung durchgeführt werden. Diese ist wichtig um zum einen die Wirksamkeit der zur Therapie eingesetzten Antibiotika (i. d. R. Metronidazol und Vancomycin) als auch antimikrobielle Selektionsfaktoren zu eruieren (z. B. Resistenzen gegenüber Rifampicin, Clarithromycin und Moxifloxacin), die bei der Krankheitsentstehung und Ausbreitung von *C. difficile* eine Rolle spielen können.

Die Etablierung eines NRZ für *C. difficile* im September 2017 soll dazu beitragen, die Epidemiologie von *C. difficile* national, im europäischen Kontext aber auch lokal in den einzelnen betroffenen Einrichtungen des Gesundheitswesens besser zu verstehen. Deshalb wird eine kostenfreie Typisierung bei Ausbruchsverdacht angeboten, vorausgesetzt es wurden Isolate/Rückstellproben von CDI gesammelt, die in räumlichen und zeitlichen Zusammenhang aufgetreten und dem öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) als nosokomialer Ausbruch gemäß § 6 Absatz 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) gemeldet wurden. Außerdem bietet das NRZ für *C. difficile* an, Isolate von schwerer, gemeldeter CDI (nach § 6 Absatz 1 IfSG) kostenlos zu typisieren. Die Einrichtungen des ÖGD werden gebeten, die betroffenen Kliniken auf dieses Angebot hinzuweisen.

#### Literatur

1. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM: Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) *Prevot* 1938. *Anaerobe* 2016;40:95–99
2. He M, Miyajima F, Roberts P, Ellison L et al.: Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nat Genet* 2013;45(1):109–113
3. Kleinkauf N, Weiss B, Jansen A et al.: Confirmed cases and report of clusters of severe infections due to *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Germany. *Euro Surveill* 2007;12(11):E071115 071112
4. von Müller L, Mock M, Halfmann A et al.: Epidemiology of *Clostridium difficile* in Germany based on a single center long-term surveillance and German-wide genotyping of recent isolates provided to the advisory laboratory for diagnostic reasons. *Int J Med Microbiol* 2015;305(7):807–813
5. Arvand M, Bettge-Weller G: *Clostridium difficile* ribotype 027 is not evenly distributed in Hesse, Germany. *Anaerobe*. 2016;40:1–4
6. Freeman J, Bauer MP, Baines SD et al.: The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(3):529–549
7. Färber J, Illiger S, Berger F et al.: Management of a cluster of *Clostridium difficile* infections among patients with osteoarticular infections. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* 2017;6(1):22

8. Freeman J, Vernon J, Pilling S, Morris K, Nicholson S, Shearman S, Longshaw C, Wilcox MH, Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes study g: The ClosER study: results from a three-year pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes, 2011–2014. *Clin Microbiol Infect* 2017. pii: S1198743X(17)30570-0. doi: 10.1016/j.cmi.2017.10.008
9. 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 Hesse, Germany. *Euro Surveill* 2009;14(45)
10. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH et al.: *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011;377(9759):63–73
11. Baldan R, Trovato A, Bianchini V et al.: *Clostridium difficile* PCR ribotype 018, a successful epidemic genotype. *J Clin Microbiol* 2015;53(8):2575–2580
12. Obuch-Woszczatynski P, Dubiel G, Harmanus C et al.: Emergence of *Clostridium difficile* infection in tuberculosis patients due to a highly rifampicin-resistant PCR ribotype 046 clone in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32(8):1027–1030
13. Goorhuis A, Bakker D, Corver J et al.: Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin Infect Dis* 2008;47(9):1162–1170
14. Ratnayake L, McEwen J, Henderson N et al.: Control of an outbreak of diarrhoea in a vascular surgery unit caused by a high-level clindamycin-resistant *Clostridium difficile* PCR ribotype 106. *J Hosp Infect* 2011;79(3):242–247
15. Nyc O, Pituch H, Matejkova J, Obuch-Woszczatynski P, Kuijper EJ: *Clostridium difficile* PCR ribotype 176 in the Czech Republic and Poland. *Lancet* 2011;377(9775):1407
16. Lim SK, Stuart RL, Mackin KE et al.: Emergence of a ribotype 244 strain of *Clostridium difficile* associated with severe disease and related to the epidemic ribotype 027 strain. *Clin Infect Dis* 2014;58(12):1723–1730
17. Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA et al.: Effect of a national 4C antibiotic stewardship intervention on the clinical and molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infections in a region of Scotland: a non-linear time-series analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17(2):194–206
18. Becker SL, Chatigre JK, Coulibaly JT et al.: Molecular and culture-based diagnosis of *Clostridium difficile* isolates from Cote d'Ivoire after prolonged storage at disrupted cold chain conditions. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015;109(10):660–668

---

■ \*Dr. Fabian Berger | \*\*Prof. Alexander Mellmann | \*\*\*Prof. Lutz von Müller | \*Prof. Barbara Gärtner  
 \* Nationales Referenzzentrum für *Clostridium difficile*  
 \*\* Universitätsklinikum Münster, Institut für Hygiene  
 \*\*\* Christophorus-Kliniken Cosfeld, Institut für Labormedizin, Mikrobiologie und Hygiene

Korrespondenz: fabian.berger@uks.eu

- Vorgeschlagene Zitierweise:  
 Berger F, Mellmann A, von Müller L, Gärtner B: Ausbruchsuntersuchungen bei *Clostridium (Clostridioides) difficile*.  
*Epid Bull* 2018;14:137–139 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-017