

► **Schlüsselwörter**

Clostridium difficile
Meldepflicht
Epidemiologie
Ribotyp 027

► **Keywords**

Clostridium difficile
Mandatory surveillance
Epidemiology
Ribotype 027

Niels Kleinkauf*, Tim Eckmanns

Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie, Berlin

Zum Stand der Meldungen schwer verlaufender *Clostridium-difficile*-Infektionen in Deutschland

Results of the mandatory reporting scheme for severe cases of *Clostridium difficile* infection in Germany

Zusammenfassung

Die Inzidenz der *Clostridium-difficile*-Infektion hat in den letzten Jahren auch in Deutschland stark zugenommen. Eine neue Erregervariante, die in der Vergangenheit bereits in mehreren europäischen Ländern, sowie in Kanada und den U.S.A zu Ausbrüchen mit erhöhter Morbidität und Mortalität geführt hat, breitet sich zunehmend auch hierzulande aus. Um die epidemiologischen Veränderungen erfassen und verfolgen zu können, wurden in Deutschland kürzlich Kriterien für eine Meldepflicht gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 5 a IfSG für schwer verlaufende *Clostridium-difficile*-Infektionen eingeführt. Hyg Med 2008; 33 [9]: 379–381.

Summary

The incidence of *Clostridium difficile* infections has greatly increased in recent years also in Germany. A new variant of the pathogen, which in the past has already lead to outbreaks with increased morbidity and mortality in several European countries, the US and Canada, is now spreading also in Germany. In order to record the epidemiological changes, criteria for a mandatory surveillance according to § 6 Abs. 1 Nr. 5 a IfSG for severe cases of *Clostridium difficile* infections has recently been implemented.

gervariante mit erhöhter Toxinproduktion (PCR Ribotyp 027, Toxinotyp III, NAP PFGE Typ 1) in Verbindung gebracht, die schon für große Ausbrüche in Kanada und den U.S.A. verantwortlich war und sich nun auch in Europa ausbreitet. Im Herbst 2007 bestätigten erstmals labordiagnostische Nachweise das Auftreten des neuen *C.-difficile*-Stamms PCR Ribotyp 027 auch in Deutschland [3,4,5]. Verschiedene Quellen belegen darüber hinaus einen schon seit mehreren Jahren auch in Deutschland zu beobachtenden Anstieg der Erkrankungsinzidenz [6,7]. Retrospektive Analysen von Krankenhausentlassungsdaten zeigen diesen Trend beispielsweise schon seit dem Jahre 2000 [8], so dass davon auszugehen ist, dass weitere Erregervarianten bzw. noch nicht näher definierte Einflussfaktoren von Bedeutung sind.

Ferner weisen neue Daten auch in Deutschland darauf hin, dass der Erreger vermehrt im ambulanten Bereich auftritt. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass im Zeitraum von 2004 bis 2007 der Anteil der nosokomialen Fälle zurückgegangen ist, während der Anteil der *C.-difficile*-Infektionen, die zu einer Krankenhausaufnahme geführt haben, zugenommen hat (unveröffentlichte Daten).

Einleitung

Die Epidemiologie der *Clostridium-(C.)-difficile*-Infektion hat sich in den letzten Jahren deutlich verändert. Seit 2003 wird weltweit nicht nur über eine Zunahme der Inzidenz der *C.-difficile*-Infektion, sondern auch der Schwere der Erkrankung sowie einer Häufung des Therapieversagens berichtet [1,2]. Der beobachtete Anstieg der Morbidität und Mortalität wird unter anderem auch mit dem Auftreten einer neuen Fluorochinolon-resistenten Erre-

Meldepflicht

Vor diesem Hintergrund der sich verändernden Epidemiologie der Erkrankung hat das Robert Koch-Institut (RKI) in Absprache mit den Seuchenreferenten der Länder nun Kriterien zur standardisierten Erfassung schwerer Verläufe erstellt [9]. Auf der Basis §6 Abs.1, Nr. 5a Infektionsschutzgesetz (IfSG) werden schwer verlaufende Infektionen als bedrohliche Krankheit mit Hinweis auf eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit ge-

*Korrespondierender Autor:

Dr. med. Niels Kleinkauf
Robert Koch-Institut
Seestr. 10
13353 Berlin
E-Mail: kleinkaufn@rki.de

sehen. Für diese Meldungen gilt die Übermittlungspflicht gemäß §11 Abs. 1 IfSG. Der Ribotyp 027 wurde als eigenständiges Kriterium in die Meldepflicht einbezogen um der besonderen Situation der aktuellen Ausbreitung eines neuen Stammes mit zwar noch unklarem, jedoch möglicherweise hoch pathogenem Potenzial gerecht zu werden.

Danach sind dem Gesundheitsamt zu melden (Abbildung 1):

Patienten mit Pseudomembranöser Kolitis oder Patienten mit Durchfall oder toxischem Megacolon mit *C.-difficile*-Toxin-nachweis (A und/oder B) oder Nachweis toxinbildender *C. difficile* mit einer anderen Methode, die mindestens eines der vier Kriterien für einen schweren Verlauf erfüllen:

1. Notwendigkeit einer Wiederaufnahme aufgrund einer rekurrenten Infektion,
2. Verlegung auf eine Intensivstation zur Behandlung der CDAD oder ihrer Komplikationen,
3. Chirurgischer Eingriff (Kolektomie) aufgrund eines Megacolon, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis,
4. Tod < 30 Tage nach Diagnosestellung und CDAD als Ursache oder zum Tode beitragende Erkrankung und/oder Nachweis des Ribotyps 027

Stand der Meldungen

Im ersten Halbjahr 2008 (01.01.2008–30.06.2008) wurden 191 Fälle von Infektionen mit *C. difficile*, die den Meldetatbestand einer schwer verlaufenden CDAD erfüllen, an das RKI übermittelt (Abbildung 2). Aus den erhobenen Daten geht hervor, dass 91 % (173 Fälle) der gemeldeten schweren Verläufe Patienten betraf, die 65 Jahre oder älter waren und dass ein signifikant höherer Anteil an Frauen in dieser Altersgruppe betroffen waren (62 %, 107 Fälle). Die Letalität unter den gemeldeten Fällen betrug 63 % (120 Fälle). Zu einem Großteil der Fälle sind Angaben zum Ribotyp nicht verfügbar.

Da der Nachweis des Ribotyps 027 ausreichendes Kriterium für die Meldung ist, war für diesen speziellen Ribotyp mit einem erheblichen Teil auch leichter verlaufender Fälle zu rechnen. Für die 30 gemeldeten Fälle mit Ribotyp 027 wurden drei Fälle mit Todesfolge erfasst (10 %). Meldedaten zu diesem neuen Stamm wurden bislang ausschließlich aus fünf im Südwesten Deutschlands gelegenen Bundesländern erbracht

(Rheinland-Pfalz, Saarland, Baden-Württemberg, Hessen und Bayern. Eine Aufschlüsselung nach den zur Meldung führenden Kriterien für einen schweren Verlauf der CDAD zeigt Tabelle 1.

Die Zahlen der Meldedaten weisen auf eine hohe Letalität hin. Meldedaten ermöglichen auch eine Erfassung der Ausbreitungsdynamik neuer Erreger. So belegen die Daten für den Ribotyp 027 eine bereits ausgedehnte Streuung im Südwesten der Republik. Für eine Beurteilung des pathogenen Potenzials dieses neuen Erregerstammes liegen allerdings keine ausreichenden Daten vor, jedoch erfordert die Letalität von 10 % unter den gemeldeten Fällen erhöhte Aufmerksamkeit.

Aufgrund der vergleichsweise geringen Rate an typisierten Stämmen ist an dieser Stelle nochmals auf die Empfehlungen hinzuweisen, nach Möglichkeit von allen Patienten mit schwerem Verlauf einer CDAD Kulturen anlegen zu lassen und Isolate zu

asservieren, um falls erforderlich, retrospektiv eine Typisierung des Stammes zu ermöglichen. Nur so lassen sich im Nachhinein Infektketten aufdecken.

Der hohe Anteil weiblicher Patientinnen unter den über 65 Jahre alten Fällen, kann zumindest zum Teil durch die Tatsache erklärt werden, dass es in der Allgemeinbevölkerung mehr ältere Frauen als Männer gibt.

Trotz der offensichtlich breiten Annahme des neu eingeführten Meldetatbestandes, muss auch auf Lücken in den momentan erfassten Daten hingewiesen werden. Da es sich momentan um eine klinische Meldepflicht handelt, ist erfahrungsgemäß, im Gegensatz zu einer Labormeldepflicht, von einer erheblichen Untererfassung auszugehen. Zusätzlich bestehen noch Unsicherheiten in Bezug auf die zur Meldung führenden Kriterien. Bei einem erheblichen Teil, der an das RKI übermittelten Meldungen sind keine An-

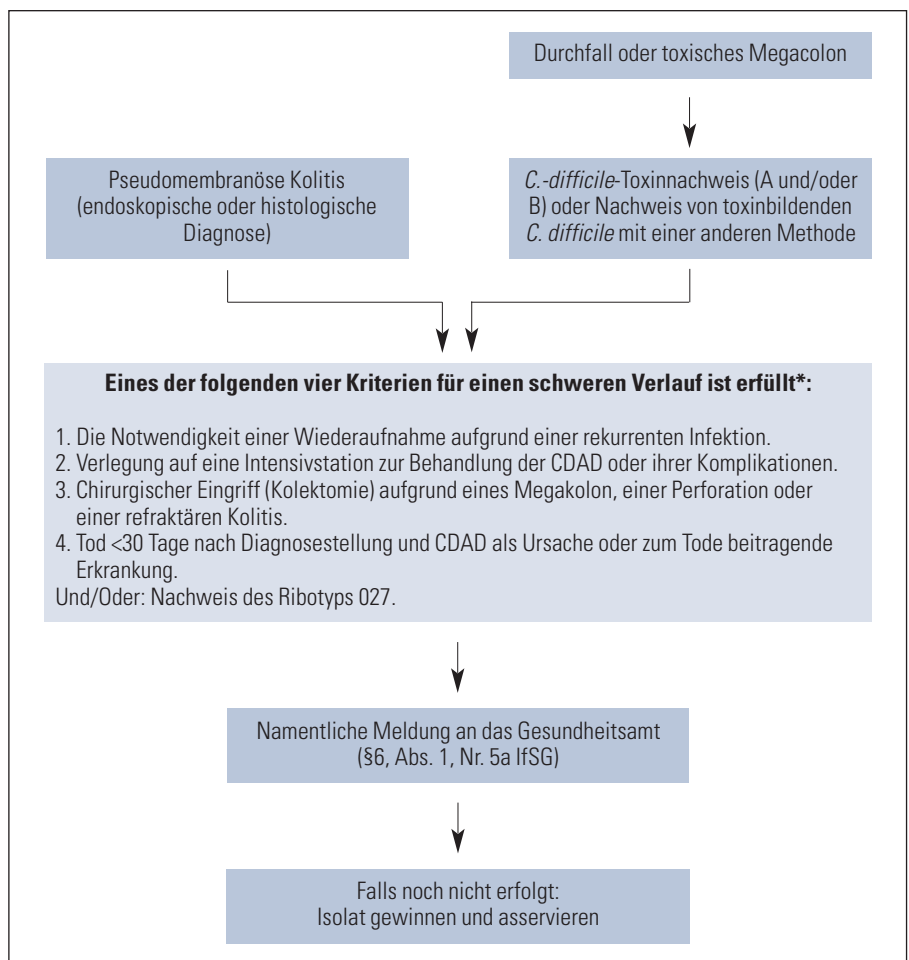


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Meldung von schwer verlaufenden, Clostridium-difficile-assoziierten Durchfallerkrankungen (CDAD) gemäß §6 Abs. 1, Nr. 5a Infektionsschutzgesetz (IfSG). *) Dies ist nicht als Definition zu verstehen, es handelt sich hierbei um Beispiele. Zum infektionspräventiven Vorgehen bzw. zur Infektionskontrolle bei CDAD siehe Empfehlungen des RKI unter www.rki.de > Infektionskrankheiten A–Z > Clostridium difficile.

Tabelle 1: Dem RKI übermittelte Fälle schwer verlaufender CDAD, aufgeteilt nach den zur Meldung führenden Kriterien, Deutschland, 01.01.2008 – 30.06.2008, (Mehrfachangaben möglich).

	Kriterien für einen schweren Verlauf				
	Rezidiv*	Intensivstation*	Kolektomie*	Tod*	Ribotyp 027
Anzahl Fälle	31	33	3	120	30

gaben gemacht, die eine Zuordnung zu einem der Kriterien für einen schweren Verlauf erlauben. Für das Bundesland Sachsen besteht schon seit dem Jahr 2000 eine eigenständige Meldepflicht. Für die Übermittlung besteht aber keine formale Falldefinition. Angaben zu klinischen Kriterien für einen schweren Verlauf sind daher nur bedingt zu erfassen.

Fazit

Der neu eingeführte Meldetatbestand auf Basis des §6 Abs. 1 Nr. 5a des IfSG für *C. difficile* hat bereits breite Akzeptanz gefunden. Dennoch ist das frühzeitige Erfassen von Ausbrüchen, Veränderungen der Virulenz des Erregers oder der Risikopopulation nur begrenzt möglich, da mit

der momentanen Regelung von einer starken Untererfassung auszugehen ist.

Die Einführung einer erregerspezifischen Labormeldepflicht für alle bestätigten Fälle einer *C. difficile*-Infektion, würde ein wesentlich besseres Instrumentarium darstellen, um gegebenenfalls auch rechtzeitig intervenieren zu können.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Literatur

1. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect. 2006;12 Suppl 6:2–18.
2. Vonberg RP, Schwab F, Gastmeier P. *Clostridium difficile* in discharged inpatients, Germany. Emerg Infect Dis. 2007;13:179–80.
3. Robert Koch Institut. Erster Nachweis von *C. difficile* Ribotyp 027 in Deutschland, Erreger mit hoher Virulenz. Epidemiologisches Bulletin. 2007 (41): 386.
4. Zaiss NH, Weile J, Ackermann G et al. A case of *Clostridium difficile*-associated disease due to the highly virulent clone of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027, March 2007 in Germany, Euro Surveill. 2007 Nov 15;12(11).
5. 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. Eurosurveillance. 2007 Nov 15;12(11).
6. Reichardt C, Chaberny IF, Kola A et al.: Dramatic increase of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Germany: has the new strain PCR-ribotype 027 already reached us?. Dtsch Med Wochenschr. 2007;132: 223–8.
7. Schneider T, Eckmanns T, Ignatius R, et al.: *Clostridium Difficile* Associated Diseases – an Emerging Problem. Deutsches Ärzteblatt 104 (22) Jun. 2007: A 1588–94.
8. Burckhardt F, Friedrich A, Beier D et al.: *Clostridium difficile* Surveillance Trends Saxony, Germany, Emerg Infect Dis 2008 14 (4): 691.
9. Robert Koch Institut. Schwer verlaufende Infektionen mit *Clostridium difficile*: Zur Meldepflicht. Epidemiologisches Bulletin. 2007 (46): 424.

Zu Ihrer Information

Wir weisen an dieser Stelle darauf hin, dass Sie jeweils aktuelle Informationen zu *Clostridium difficile* und der *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö (CDAD) auf den Internetseiten des Robert Koch-Institutes finden, und zwar unter:
www.rki.de > Infektionskrankheiten A-Z > Clostridium difficile, bzw.
www.rki.de > Infektionsschutz > Krankenhaushygiene > Informationen zu ausgewählten Erregern > Clostridium difficile.

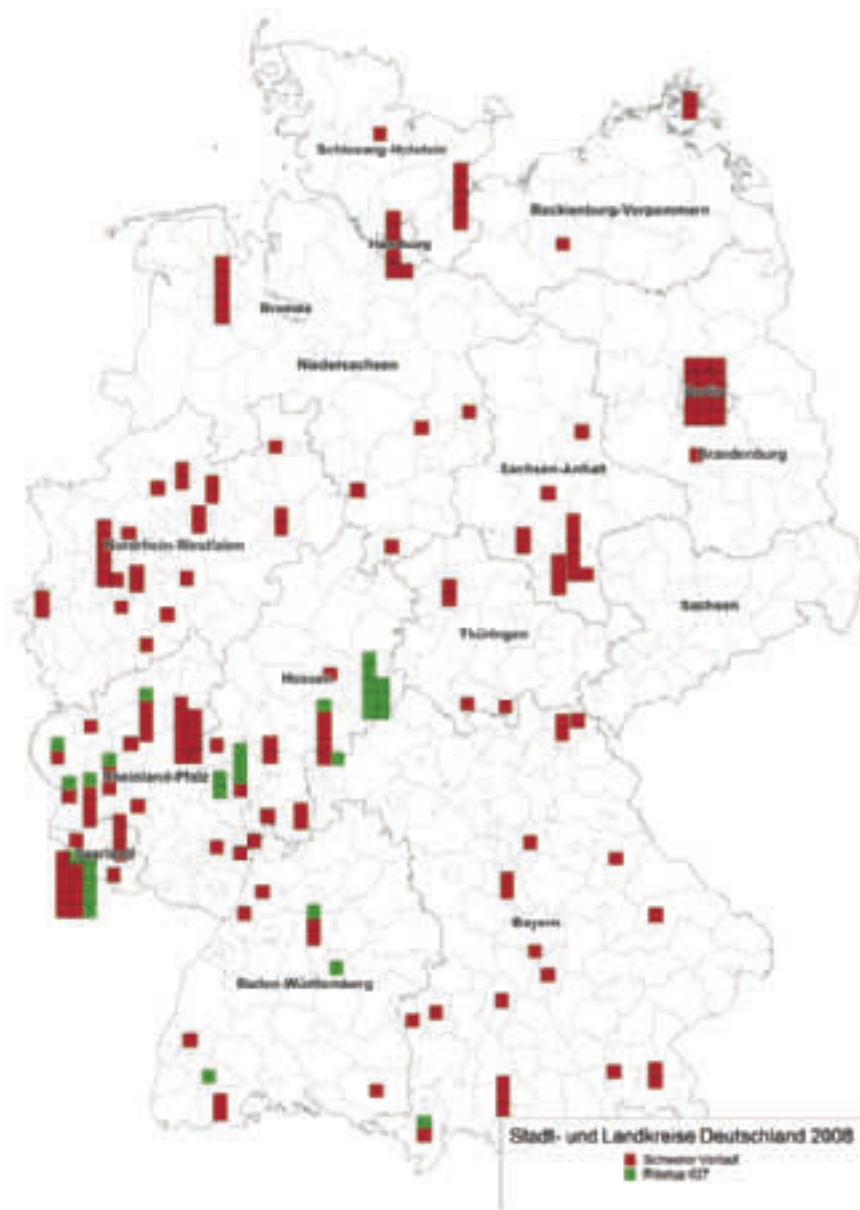


Abbildung 2: Gemeldete Fälle schwer verlaufender CDAD, 1. Halbjahr 2008, Deutschland.