

► Schlüsselwörter

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoe
 CDAD-KISS
 CDAD-Surveillance
 CDAD-Inzidenz
 Krankenhaus-Infektions-
 Surveillance-System
 Nationales Referenzzentrum für
 nosokomiale Infektionen

► Keywords

Clostridium-difficile-associated disease
 CDAD-KISS
 CDAD-Surveillance
 CDAD- Incidence
 German Nosocomial Infection
 Surveillance System
 German National Reference Center for
 surveillance of nosocomial infection

Doris Weitzel-Kage^{1,2*}, Michael Behnke^{1,2}, Tim Eckmanns³,
 Petra Gastmeier^{1,2}

¹ Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité-Universitätsmedizin, Berlin

² Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Surveillance nosokomialer Infektionen, Berlin

³ Robert Koch-Institut, Berlin

Inzidenz der *Clostridium difficile*-assoziierten Diarrhö: Erste Ergebnisse aus dem CDAD-Modul des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems

Incidence of *Clostridium-difficile*-associated disease: first results of CDAD-KISS as component of the German nosocomial infection surveillance system

Zusammenfassung

Hintergrund: Das im Jahre 2007 gestartete Modul CDAD-KISS des Nationalen Referenzentrums für die Surveillance nosokomialer Infektionen ermöglicht eine erste Datenauswertung.

Methode: Ab dem 1. Januar 2007 wurden systematisch krankenhausesweit CDAD-Fälle gemäß aktuellem Erfassungsprotokoll erfasst. Die Daten von 34 Krankenhäusern gingen in die Auswertung ein. Es wurde dabei in mitgebrachte und im Krankenhaus aufgetretene Fällen unterschieden. Ebenfalls wurde in milde und schwere Verlaufsformen unterschieden. Die Aufschlüsselung erfolgte abteilungsweise.

Ergebnisse: Berechnet wurden die Inzidenzdichte aller CDAD-Fälle/ 1000 Patiententage mit 0,66, die nosokomiale Inzidenzdichte der CDAD-Fälle/ 1000 Patiententage mit 0,48, die Inzidenzdichte der schweren CDAD-Fälle/ 1000 Patiententage mit 0,06 sowie die CDAD-Fälle pro 100 Aufnahmen mit 0,13.

Schlussfolgerung: Im Vergleich mit bisher veröffentlichten Daten zeigt sich ein deutlich höheres Niveau der Krankenhaus-assoziierten CDAD-Fälle in Deutschland. Im Vergleich zu Kanada liegen die Inzidenzdichten ähnlich, im Vergleich zu den Niederlanden höher. Die CDAD-Daten stellen durch die prospektive Erfassungsmethode eine erste Datenbasis der realen Inzidenz von CDAD in deutschen Krankenhäusern dar.

Hyg Med 2008; 33 [9]: 353–356.

Method: CDAD- KISS started in January 2007 with a systematic recording of CDAD cases according to the surveillance protocol. Data from a total of 34 hospitals were included for the calculation of incidence densities and were distinguished between community acquired and nosocomial cases and severe cases.

Results: Incidence density of CDAD cases per 1000 patient days was 0.66, nosocomial incidence density of CDAD cases per 1000 patient days 0.48, incidence density of severe cases 0.06 per 1000 patient days and prevalence of cases known on admission was 0.13.

Conclusion: This was a much higher incidence level compared to previously published German data based on discharge diagnoses, but comparable with other international data determined by active surveillance systems. These data are providing a first reference level of nosocomial CDAD cases in Germany.

Einleitung

Clostridium (C.) difficile ist der häufigste Erreger von nosokomialen Infektionen aus der Gruppe der anaeroben Bakterien. Er verursacht nicht nur die *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö (CDAD), sondern kann auch eine pseudomembranöse Enterokolitis bis hin zum oft tödlich verlaufenden toxischen Megacolon hervorrufen. In den Nachbarländern Deutschlands und in Nordamerika [1] nahmen die Häufigkeit des Erregers und die Mortalität durch den Erreger in den letzten fünf Jahren rasant zu [2,3]. Auch in Deutschland wurde ein dramatischer Anstieg beobachtet [4].

*Korrespondierende Autorin:

Dr. med. Doris Weitzel-Kage

Institut für Hygiene und Umweltmedizin
 Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Hindenburgdamm 27
 12203 Berlin

E-Mail:
 doris.weitzel-kage@charite.de

Summary

Background: First results of the surveillance component 'CDAD-KISS' of the German National Reference Center for surveillance of nosocomial infections are available.

Um einen detaillierten Überblick über die epidemiologische Lage nosokomialer CDAD in Deutschland zu erhalten, hat das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für die Surveillance von nosokomialen Infektionen das Modul CDAD-KISS für die Erfassung von CDAD-Fällen entwickelt und Krankenhäuser gebeten, auf freiwilliger Basis ihre CDAD-Erfassungsdaten unter Wahrung der Vertraulichkeit zur Verfügung zu stellen. Auch nicht datenliefernde interessierte Krankenhäuser können nach den im Protokoll vorgegebenen Definitionen und Festlegungen ihre CDAD-Fälle erfassen und ihre Daten mit den vom NRZ zur Verfügung gestellten „Referenzdaten“ vergleichen, um gegebenenfalls hausinterne Infektionsprobleme mit CDAD zu identifizieren. Bereits 2007 haben Teilnehmer retrospektiv Daten für 2006 als Pilotprojekt erfasst. Der vorliegende Artikel soll das neue Surveillance-Modul vorstellen und erste Daten für das Jahr 2007 liefern.

Methode

Die Surveillance erfolgt nach dem im CDAD-KISS Erfassungsprotokoll vorgegebenen Kriterien. Dabei erfolgt die CDAD-Infektionsdatenerfassung krankenhausesweit und bezieht nur stationäre Patienten ein. Das Erfassungsprotokoll sowie der Erfassungsbogen sind im Internet unter www.nrz-hygiene.de abrufbar.

Definitionen

Ein CDAD-Fall muss ein oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllen:

1. Durchfall oder toxisches Megakolon, und Nachweis von *C.-difficile*-Toxinen oder kultureller Nachweis von toxinbildenden *C. difficile* im Stuhl;
2. Pseudomembranöse Kolitis nachgewiesen durch eine Endoskopie;
3. Histopathologischer Nachweis einer *C.-difficile*-Infektion (mit oder ohne Durchfall) in einer Endoskopie, Kolektomie oder Autopsie. (ECDC-Falldefinition [5]).

Die Unterscheidung von nosokomialen Fällen zu mitgebrachten Fällen erfolgt anhand der zeitlichen Assoziation des CDAD-Nachweises zu den Aufnahmen bzw. Entlassungsdaten der Patienten [6] (Abbildung 1):

Mitgebrachter CDAD-Fall

- CDAD war bereits bei der Aufnahme in das Krankenhaus bekannt oder

- CDAD-Symptome treten in den ersten 48 Stunden nach Aufnahme in das Krankenhaus auf oder

- CDAD-Symptome treten mindestens vier Wochen nach Entlassung aus einem Krankenhaus auf.

Mitgebrachte Fälle werden unterteilt nach ambulant erworben bzw. aus einer anderen medizinischen Einrichtung mitgebracht.

Nosokomialer CDAD-Fall

CDAD-Symptome treten

- mindestens 48 Stunden nach Aufnahme in das Krankenhaus oder

- innerhalb von vier Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus auf.

Schwere Verlaufsform eines CDAD-Falls

Die Definition der schweren CDAD-Fälle entspricht den Beispielen des RKI zur Meldung von schweren Fällen [7] und lautet wie folgt:

Ein schwerer Fall liegt dann vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:

- wenn der Patient zur Behandlung einer rekurrenten CDAD-Infektion wieder ins Krankenhaus aufgenommen werden muss **oder**

- wenn der Patient auf eine Intensivstation zur Behandlung der CDAD oder deren Komplikationen aufgenommen werden muss **oder**

- wenn der Patient wegen toxischen Megakolons, Perforation oder Kolitis operiert werden muss **oder**

- wenn der Patient innerhalb von 30 Tagen nach Diagnose der CDAD stirbt, und wenn die CDAD die Todesursache war, oder zum Tode beigetragen hat.

Patiententage und Patientenanzahl

Zur Berechnung von CDAD-Inzidenzdaten werden für den Zeitraum eines Jahres die Patiententage des Kranken-

hauses benötigt. Die „Patiententage“ stellen die Summe aller Tage dar, die alle Patienten im Krankenhaus verbracht haben. Dazu wird für jeden Patientenaufenthalt die Differenz des Entlassungsdatums zum Aufnahmedatum ermittelt (Beispiel: Patient lag vom 1. bis zum 10. Januar im Krankenhaus, somit ergeben sich neun Patiententage) und diese Differenzen für alle Patienten addiert.

Zusätzlich wird die Gesamtzahl aller stationären Patienten (= Fallzahl) des Krankenhauses vom 01. Januar bis 31. Dezember des Erfassungsjahres benötigt. Beide Zahlen erhält man von der Verwaltung oder dem Controlling des Krankenhauses.

Die Patiententage und Fallzahlen werden zusätzlich für eine spätere Stratifizierung nach folgenden Fächern untergliedert und die verschiedenen Fachabteilungen entsprechend zusammengeführt: Intensivmedizin, Innere Medizin, Chirurgie, andere operative Fächer, und andere konservative Fächer.

Das CDAD-KISS-Protokoll definiert die Zuordnung zu den Gruppen im Einzelnen. Ebenso werden die CDAD-Fälle gruppiert.

Berechnung

Die folgenden Maßzahlen werden für die einzelnen Krankenhäuser sowie als Referenzwert für alle Häuser berechnet:

Gesamt-CDAD-Inzidenzdichte: Anzahl aller CDAD-Fälle des Krankenhauses pro 1.000 Patiententage

Inzidenzdichte der nosokomialer CDAD-Fälle des Krankenhauses: nosokomiale CDAD-Fälle pro 1000 Patiententage.

Die Inzidenzdichten wurden ebenso für die Untergruppierungen Intensivmedizin, Innere Medizin, Chirurgie, andere operative Fächer und andere konservative Fächer erstellt.

CDAD bei Aufnahme: Anzahl mitgebrachter CDAD-Fälle pro 100 aufgenommene Patienten des Krankenhauses.

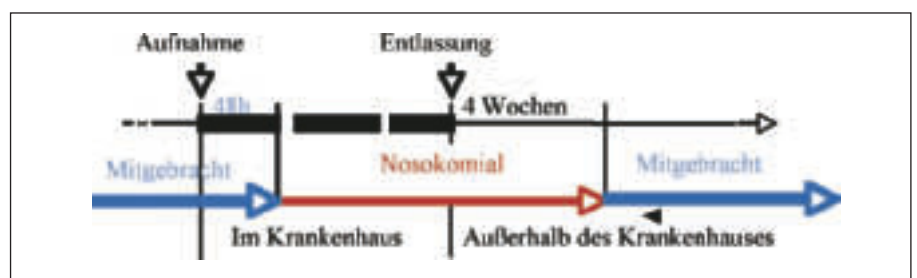


Abbildung 1: Zeitschiene für die Unterscheidung nosokomialer / mitgebrachter CDAD-Fälle (entsprechend den Empfehlungen des ECDC [5])

Tabelle 1: Verteilung der Inzidenzdichte von 34 Krankenhäusern pro 1.000 Patiententage.

	Mittelwert	Q1	Median	Q3
Inzidenzdichte: Gesamt CDAD-Fälle	0,66	0,32	0,56	0,92
Inzidenzdichte: Nosokomiale CDAD-Fälle	0,48	0,17	0,35	0,67

Tabelle 2: CDAD- Fälle und die Inzidenz nach Fachabteilungen.

Abteilung	CDAD-Fälle	Patiententage	CDAD-Fälle pro 1.000 Patiententage	Nosokomiale Fälle	Nosokomiale Fälle pro 1.000 Patiententage	Mitgebrachte Fälle	
						ambulant	aus anderer med. Einrichtung
Intensivstation	193	212.783	0,91	160	0,75	24	9
Innere Medizin	1.687	1.392.385	1,21	1.112	0,80	446	129
Chirurgie	394	985.525	0,41	331	0,35	55	8
andere operative Abteilungen	187	1.044.303	0,18	159	0,15	28	0
andere konservative Abteilungen	572	983.732	0,58	451	0,46	66	55
ALLE	3.033	4.591.728	0,66	2.213	0,48	619	201

Ergebnisse

Für 2007 haben 34 Krankenhäuser am CDAD-KISS-Modul teilgenommen:

16 Krankenhäuser mit bis zu 300 Betten, 9 Krankenhäuser mit 301 bis 600 Betten, 9 Krankenhäuser mit über 601 Betten.

Damit meldeten 2007 vor allem kleinere Krankenhäuser Daten.

In diesen Krankenhäusern traten insgesamt 3.033 CDAD Fälle bei insgesamt 652.971 Patienten auf (46,5 CDAD Fälle/ 10.000 Patienten).

820 CDAD-Fälle (27,04 %) waren mitgebrachte Fälle, 619 (20,41 %) ambulant erworben und 201 (6,63 %) aus anderen medizinischen Einrichtungen mitgebracht.

Die Gesamt-Inzidenzdichte betrug 0,66 CDAD-Fälle / 1.000 Patiententage. Die Inzidenzdichte der nosokomialen CDAD-Fälle betrug 0,48 nosokomiale CDAD-Fälle/ 1.000 Patiententage, die der schweren CDAD Fälle 0,06 CDAD-Fälle/ 1.000 Patiententage.

Die Verteilung der Krankenhäuser nach der Gesamt-Inzidenzdichte zeigte, dass die meisten Krankenhäuser (14) eine Inzidenzdichte zwischen 0,25–0,5 Fällen pro 1000 Patiententage aufwiesen. Zwei Krankenhäuser fielen mit einer hohen Inzidenzdichte von fast 2 Fällen pro 1.000 Patiententage auf (Tabelle 1, Abbildung 2).

Bei der Aufnahme wurde CDAD statistisch gesehen bei 0,13 Fällen pro 100 aufgenommene Patienten erfasst.

Verteilung der CDAD-Maßzahlen nach Fachabteilungen

Die höchsten CDAD-Inzidenzen wiesen internistische Abteilungen auf, gefolgt von den Intensivstationen und den anderen konservativen Abteilungen (Tabelle 2).

Diagnosekriterien

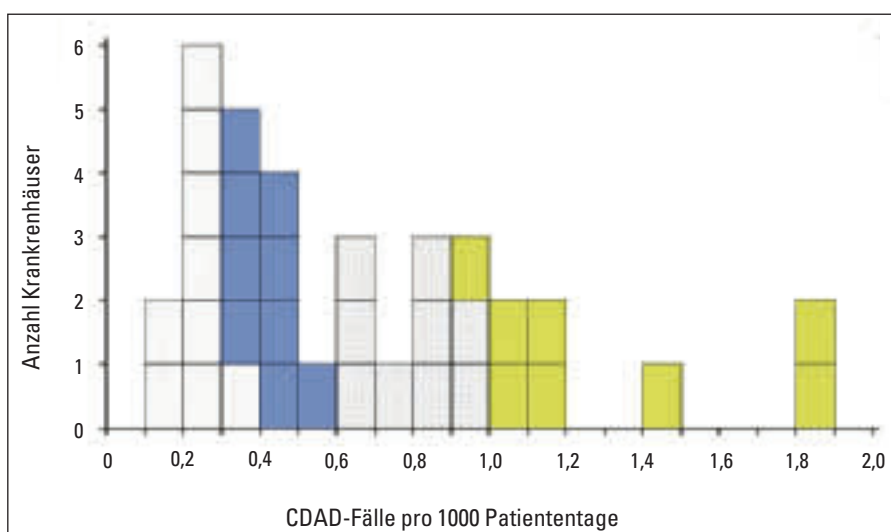
Das Hauptkriterium ist das Kriterium 1, bei dem eine Symptomatik bestehen muss und ein Nachweis von Toxin oder Toxin produzierenden Clostridien vorliegen muss.

Schwere Verläufe

In den teilnehmenden Krankenhäusern wurden insgesamt 260 (8,75%) schwere Fälle beobachtet.

Diskussion

Bei der ersten Datenauswertung des CDAD-KISS-Moduls wurde deutlich, dass CDAD ein ernstzunehmendes Problem in deutschen Krankenhäusern darstellt. Auf



Legende

■ bedeutet Krankenhäuser mit einer CDAD-Infektionsrate von \leq Q1, ■ \leq Median, ■ \leq Q3 und ■ $>$ Q3

Abbildung 2: Verteilung der teilnehmenden Krankenhäuser nach Inzidenzdichten (CDAD-Fälle pro 1.000 Patiententage). Q1 = 25 % Perzentil; Q3 = 75 % Perzentil, wobei hier Q1 = 0,32 / Median = 0,56 / Q3 = 0,92.

Tabelle 3: Verteilung der Fälle nach den Diagnosekriterien (Kriterium 1: Durchfall oder toxisches Megakolon, und Nachweis von *C. difficile*-Toxinen oder kultureller Nachweis von toxinbildenden *C. difficile* im Stuhl; Kriterium 2: Pseudomembranöse Kolitis nachgewiesen durch eine Endoskopie; Kriterium 3: Histopathologischer Nachweis von *C. difficile*-Infektion (mit oder ohne Durchfall) in einer Endoskopie, Kolektomie oder Autopsie. (ECDC-Falldefinition).

Abteilungen	CDAD-Fälle	Kriterium 1	Kriterium 2	Kriterium 3
ALLE*	3.033	2.880	111	16

* Für 26 Patienten konnte keine Zuordnung vorgenommen werden.

Tabelle 4: Vergleich der Gesamt-CDAD-Inzidenzrate anderer Ländern.

Land	Inzidenz CDAD-Fälle pro 10.000 Patienten
Deutschland	46,5 (2007)
Kanada	47,4 (Januar–April 2007) [12]
Niederlande	16 (Surveillancestudie 2005) [13]

der Basis von Entlassungsdiagnosen (DRG-Codierungen) wurde für das Jahr 2006 eine Anzahl der durch *C. difficile* verursachten Enterokolitiden von 97,5 Fällen auf 100.000 Entlassungen ermittelt [8], während die Anzahl für 2007 entsprechend der vorliegenden CDAD-KISS-Daten 465 CDAD Fälle pro 100.000 Patienten betrug.

Die etwa um den Faktor 4 höhere Anzahl von CDAD Fällen ist zum einen auf die prospektive aktive Datenerfassung des CDAD-KISS zurückführbar. Hohe CDAD-Inzidenzen können aber auch ein Ausdruck dafür sein, dass sich an CDAD-KISS vor allem Krankenhäuser mit einem Problembewusstsein für diese Infektion beteiligt haben und somit zu einem Selektions-Bias führen können.

Insgesamt waren die Inzidenzdichten bei den teilnehmenden Krankenhäusern sehr unterschiedlich. Mögliche Ursache sind z. B. ein unterschiedliches CDAD-Diagnose- und Anforderungsverhalten, aber auch die Verwendung unterschiedlich sensitiver mikrobiologischer Labordiagnostik.

In einer ersten Umfrage unter CDAD-KISS-Teilnehmern gaben 57 % an, sofort eine Diagnostik auf CDAD beim Auftreten einer nosokomialen Diarrhö zu veranlassen. Andere Häuser führen die Diagnostik nur durch, wenn der Patient vorher Antibiotika erhalten hat.

Auch die unterschiedliche Anwendung von Antibiotika (Auswahl des Antibiotikums und Anwendungsdauer) kann zu unterschiedlichen CDAD-Inzidenzen führen. Ein restriktiver Umgang mit Antibiotika vermindert das Auftreten von CDAD [9,10].

Krankenhäuser differieren häufig hinsichtlich ihrer Patientenzusammensetzung. So gibt es Krankenhäuser mit Infektions- oder Gastroenterologieabteilungen, die allein durch ihre Spezialisierung eine hohe CDAD-Inzidenz aufweisen, sowie Abteilungen, die viele ältere Patienten behandeln (Patienten über 65 Jahre).

Ein anderer wichtiger Grund für differierende CDAD-Inzidenzen sind natürlich auch Unterschiede in der Durchführung der Hygienemaßnahmen. So haben einige Studien klar zeigen können, dass Infektionskontrollmaßnahmen effektiv hohe CDAD-Inzidenzen reduzieren können [11].

Nach den bereits veröffentlichten Daten für 2007 sind die CDAD-Inzidenzdichten in Canada ähnlich [12]. Die Inzidenz ist in den Niederlanden mit 16 Fällen pro 10.000 Patienten (Daten aus 2005) [13] deutlich niedriger.

Fazit

CDAD stellt ein ernstzunehmendes Problem in deutschen Krankenhäusern dar. Mit der Auswertung der Daten 2007 stehen erstmalig „Referenzdaten“ für CDAD für Krankenhäuser zur Verfügung und nach Vergleich der eigenen Daten mit den Referenzdaten ist es möglich eventuelle Probleme der CDAD-spezifischen Infektionskontrolle aufzudecken. Es haben 34 Krankenhäuser Daten für 2007 gemeldet. Aktuell nehmen 67 Krankenhäuser an CDAD-KISS teil. Es ist jederzeit möglich, sich bei CDAD-KISS anzumelden, um die Situation des eigenen Krankenhauses

durch Vergleich mit den Referenzdaten besser beurteilen zu können.

Interessenkonflikt

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

Literatur

- McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003. *Emerging infectious diseases* 2006;12:409–415
- Kuijper EJ, Coignard B, Brazier JS, et al. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill* 2007;12:E1–2
- Barbut F, Mastrantonio P, Delmee M, et al. Prospective study of *Clostridium difficile* infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1048–1057
- Vonberg RP, Schwab F, Gastmeier P. *Clostridium difficile* in discharged inpatients, Germany. *Emerging infectious diseases* 2007;13:179–180
- 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
- McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, et al. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:140–145
- http://www.rki.de/cIn_100/nn_717602/DE/Content/InfAZ/C/Clostridium_difficile/Meldetatbestaende.html
- Vonberg RP. *Clostridium difficile*: Zum Stand der Meldungen schwer verlaufender Infektionen in Deutschland. *RKI – Epidemiologisches Bulletin* 2008;Nr.15
- Baxter R, Ray GT, Fireman BH. Case-control study of antibiotic use and subsequent *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:44–50.
- Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, et al. *Clostridium difficile*-associated disease in a setting of endemicity: identification of novel risk factors. *Clin Infect Dis* 2007;45:1543–1549.
- Muto CA, Blank MK, Marsh JW, et al. Control of an outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* BI strain in a university hospital using a comprehensive "bundle" approach. *Clin Infect Dis* 2007;45:1266–1273.
- Canada PHA. www.phac-aspc.gc.ca/nois-sinp/survprog-eng.php
- Paltansing S, van den Berg RJ, Guseinova RA, et al. Characteristics and incidence of *Clostridium difficile*-associated disease in The Netherlands, 2005. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1058–1064.