6 Gastrointestinale Infektionen

Ansgar W. Lohse

Gastrointestinale Infektionen sind wahrscheinlich die häufigsten gastroenterologischen Erkrankungen. Studien lassen vermuten, dass in Deutschland etwa 65 Millionen Erkrankungsfälle einer akuten Gastroenteritis pro Jahr auftreten. Während viele dieser Fälle einen sehr leichten Verlauf nehmen und im häuslichen Umfeld therapiert werden, tritt jedoch ein steigender Prozentsatz dieser akuten gastrointestinalen Infektionen bei Menschen auf, die auf Grund anderer Erkrankungen und/oder auf Grund ihres hohen Alters durch eine solche Gastroenteritis gefährdet sind, weitere Komplikationen zu erleiden oder sogar an der Erkrankung zu versterben. Ganz besondere Bedeutung erlangen die gastrointestinalen Infektionen außerdem dadurch, dass es sich vornehmlich um sehr ansteckende Erkrankungen handelt, die in Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen zu Ausbrüchen führen können. Ausbrüche können aber auch durch Nahrungsmittelketten bedingt sein, wie die schweren EHEC-Infektionen in Norddeutschland im Jahre 2011, ausgelöst durch infizierte Sprossen, oder der durch infizierte Erdbeeren bedingt große Norovirus-Ausbruch insbesondere in Einrichtungen mit Gemeinschaftsverpflegung im Jahre 2012. Ausbrüche gerade von Norovirus-bedingter Gastroenteritis sind vor allem auch auf Kreuzfahrtschiffen und anderen Einrichtungen der Tourismusbranche gefürchtet und von großer sozioökonomischer Bedeutung. Für alle gastrointestinalen Infektionen gilt, dass Prävention an allererster Stelle stehen sollte.

Die Zahl der Krankenhausbehandlungen für eine akute Gastroenteritis ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen wie auch die Mortalität auf Grund gastrointestinaler Infektionen [1]. Insbesondere die Zahl der durch *Clostridium difficile* bedingten Darmentzündungen, die typischerweise im Rahmen von oder nach einer Antibiotikatherapie auftreten, sind Anlass zur Sorge für die betroffenen Patienten und behandelnden Ärzte, aber auch für die Ärztliche Gemeinschaft und die Gesellschaft insgesamt. Zurückhaltung in der Verschreibung von Antibiotika ist die wichtigste Präventionsmaßnahme, frühzeitige Diagnostik bei Diarrhö während oder nach Antibiotikatherapie ist ebenso wichtig wie eine gezielte, stufenweise Therapie.

Salmonellen sind die wichtigste Gruppe bakterieller Erreger der akuten Gastroenteritis, und ihre Übertragung auch in Nahrungsmittelketten ist gefürchtet. Anlass zur Sorge ist aber auch, dass insbesondere aus Indien vermehrt antibiotikaresistente Salmonellenstämme nach Deutschland importiert werden. Während bei unkompliziertem Verlauf Diagnostik und spezifische Therapie nicht notwendig sind, muss deshalb bei schweren Infektionen auch eine Resistenzaustestung erfolgen.

Noroviren können ähnlich wie Influenzaviren durch Mutationen diejenigen Virusteile, die durch die Immunabwehr erkannt werden, so verändern, dass auch nach durchgemachter Infektion kein Schutz mehr vorliegt. Diese Fähigkeit der Viren zusammen mit der extrem hohen Kontagiosität führt dazu, dass immer wieder schwere

Ausbrüche dieser sehr akuten viralen Gastroenteritis auftreten. Die Suche nach effektiven Präventionsstrategien, insbesondere nach möglichen Impfstoffen, ist deswegen von großer Bedeutung, aber gleichzeitig mit großen Schwierigkeiten behaftet.

Literatur

- [1] Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, Lerch MM. Development of gastrointestinal infectious diseases between 2000 and 2012. *Z Gastroenterol.* 2014;52(6):549-57.

6.1 Clostridioides- (früher Clostridium-) difficile-Infektionen

6.1.1 Medizinische Übersicht

Andreas Stallmach

Definition

Clostridioides difficile (C. diff.) ist ein anaerob wachsendes, gram-positives Stäbchenbakterium, welches bei bis zu 80 % der Kleinkinder und 1–3 % der gesunden Bevölkerung zur normalen Darmflora gehört. C. diff. bildet Sporen, die gegen Wärme und Austrocknung, aber auch gegen viele Desinfektionsmittel resistent sind. Die überall, insbesondere im Krankenhaus, vorkommenden Sporen werden leicht fäkal-oral übertragen [1].

Pathogenese

Unter physiologischen Bedingungen verhindert die Mikrobiota im Gastrointestinaltrakt direkt und indirekt (z. B. durch sekundäre Gallensäuren) das Auskeimen aufgenommener Sporen. Bilden sich die vegetativen Wachstumsformen, produzieren diese als zentrale Pathogenitätsfaktoren der Infektion die Enterotoxine A (TcdA) und Zytotoxine B (TcdB). Diese Toxine induzieren durch Aktivierung zahlreicher Signalkaskaden eine starke destruktive Inflammation und Apoptose der Enterozyten im Darm. Risikofaktoren für die *Clostridium*-diff.-Infektion (CDI) sind somit eine gestörte intestinale Flora (Dysbiose) nach z. B. antibiotischer Therapie und eine reduzierte angeborene und erworbene Immunität insbesondere beim älteren Patienten (Immunoseneszenz).

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Infektion mit C. diff. ist die Hauptursache für nosokomiale gastrointestinale Infektionen in industrialisierten Ländern. Hochvirulente C.-diff.-Stämme, z. B. der Ribotyp 027, haben in der Häufigkeit auch in Deutschland deutlich zugenommen. Die durch C. diff. verursachten Krankheitsbilder reichen von der unkomplizierten Diarrhö bis

hin zum toxischem Megakolon mit letalen Verläufen [2]. Die Inzidenz, die Rezidivhäufigkeit, aber auch die Mortalität der CDI haben in den letzten Dekaden zugenommen und bilden aufgrund verstärkter Anstrengungen in der Prophylaxe (u. a. Antibiotic stewardship) in den letzten drei Jahren ein Plateau. So hat in Deutschland die Rate an stationären Behandlungen mit C.-difficile-Infektionen innerhalb weniger Jahre von 50.000 auf 100.000 pro Jahr zugenommen [3].

Bei Verdacht auf eine CDI sollte frühzeitig der Nachweis von C. diff. aus einer breiig-flüssigen Stuhlprobe geführt werden, um rasch eine Therapie einleiten zu können. Als erster Test bietet sich der Glutamat-Dehydrogenase (GDH)-Nachweis an. Der GDH-Nachweis ist aufgrund seiner Sensitivität bei niedriger Spezifität ein kostengünstiger und „schneller“ Suchtest in zweistufigen Diagnosealgorithmen. Bei positivem Befund ist eine Bestätigung durch komplementäre Testverfahren (EIA, PCR oder Zellkultur) notwendig.

Therapie

Die CDI-Behandlung soll leitliniengerecht erfolgen [4]; sie ist abhängig vom der Schweregrad der Infektion. Bei einem leichten Krankheitsbild kann bei Patienten ohne Risikofaktoren und unter klinischer Beobachtung der Spontanverlauf abgewartet und auf eine spezifische Therapie verzichtet werden. Dabei sollte, wenn möglich – wie bei allen Formen der CDI auch – das auslösende Antibiotikum abgesetzt werden. In anderen Fällen ist eine medikamentöse Therapie mit Vancomycin indiziert. Beim Vorliegen von Risikofaktoren für ein Rezidiv ist eine Therapie mit Fidaxomicin oder Bezlotoxumab sinnvoll. Bezlotoxumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen das C.-diff.-Toxin B, welcher die Rezidivrate senkt, ohne dass ein Effekt auf die primäre Heilungsrate nachzuweisen ist.

Problematisch ist die hohe Rate an Therapieversagen bei Patienten mit Risikofaktoren (Multimorbidität, keine Möglichkeit zur Beendigung der Antibiose, Alter), die teilweise über 60 % beträgt. Fulminante Verläufe auf der Intensivstation erfordern spezifisch angepasste interdisziplinäre Therapiemodalitäten. Ein fäkaler Mikrobiomtransfer (FMT, „Stuhltransplantation“) kann nach mehrfachem Versagen der medikamentösen Behandlung in gastroenterologischen Zentren durchgeführt werden [5].

Offene Fragen

CDI stellen besondere Herausforderungen für das Gesundheitssystem dar. Neben den hygienischen Problemen in der Betreuung sind insbesondere die Rezidivneigung sowie die hohe Rate an Therapieversagen mit daraus bedingter Mortalität bei älteren Patienten mit Komorbiditäten zu adressierende Probleme.

Lange stationäre Aufenthalte, insbesondere bei Patienten mit multiplen Rezidiven, sind mit einer relevanten Unterdeckung der Kosten durch die Erlöse im DRG-System verknüpft [6] (Abb. 6.5). Ob diese Probleme mit der Einführung neuer Antibiotika, wie Cadazolid, Ridinilazol und Surotomylin oder Toxinbindern, gelöst werden kön-

nen, bleibt durch Studien, einschließlich von Projekten der Versorgungsforschung, zu belegen.

Prophylaktische Ansätze, die das Mikrobiom modifizieren (Probiotika im Sinne von Bakterien oder Hefen), oder Vakzinierungen erscheinen pathophysiologisch sinnvoller; auch hier ist aber der Beleg für einen therapeutischen Mehrwert zu führen. Bis zur Etablierung dieser Konzepte ist der FMT bei Patienten mit rezidivierenden CDI ein sinnvolles Therapieprinzip; eine Anerkennung und adäquate Finanzierung einschließlich der Kosten für ein Spenderscreening sind zu fordern.

Langfristig können nur eine verbesserte prästationäre Risikoreduktion, die Implementierung effektiverer Behandlungskonzepte, angemessene Hygienemaßnahmen und eine bessere Dokumentation des offensichtlichen Mehraufwands in Krankenhäusern die mit der C.-difficile-Infektion verbundenen Probleme lösen.

Literatur

- [1] Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *The New England journal of medicine*. 2015;372(9):825-34.
- [2] Lübbert C, John E, von Müller L. Clostridium-difficile-Infektion. Leitliniengerechte Diagnostik- und Behandlungsoptionen. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014;111:723-31.
- [3] Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, Lerch MM. Entwicklung infektiöser Durchfallerkrankungen zwischen den Jahren 2000 und 2012. *Z Gastroenterol*. 2014;52:549-57.
- [4] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1-e48.
- [5] Hagel S, Fischer A, Ehlermann P, et al. Fecal microbiota transplant in patients with recurrent Clostridium difficile infection—a retrospective multicenter observational study from the Micro-Trans registry. *Deutsches Arzteblatt international*. 2016;113(33-36):583-9.
- [6] Grube RF, Heinlein W, Scheffer H, et al. Ökonomische Auswirkungen einer Clostridium-difficile-Enterokolitis in deutschen Krankenhäusern auf der Basis von DRG-Kostendaten. *Z Gastroenterol*. 2015;53(05):391-7.

6.1.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ansgar Lange, Jan Zeidler, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

In 2018 wurden 2.788 Fälle von Clostridium-difficile-Infektionen mit schwerem Verlauf gemeldet [1]. Das entspricht einer Inzidenz von 3,36 Fällen pro 100.000 Einwohner. Obwohl die tatsächlichen Zahlen aufgrund der sich ändernden Referenzdefinitionen, die zum Teil auch auf Länderebene abweichen, schwer zu erfassen sind, ist insgesamt ein deutlicher Anstieg seit 2010 zu verzeichnen (Abb. 6.1). Das RKI erfasst zudem den Anteil der hospitalisierten Fälle und den Anteil der Verstorbenen bei den

jeweiligen meldepflichtigen Fällen. Bemerkenswert sind im Falle der Clostridium-difficile-Infektion mit schwerem Verlauf, dass 2017 fast alle dieser Fälle hospitalisiert wurden (97 %) und rund 25 % verstorben sind [2].

Die Daten des Robert Koch Institutes stellen zudem deutlich die Altersabhängigkeit der Inzidenz der Clostridium-difficile-Infektion dar, die in den Altersgruppen ab 70 Jahren deutlich ansteigt (Abb. 6.2) [1].

Die Zahl der stationären Fälle mit einer Clostridium-difficile-Infektion hat sich zwischen 2005 und 2015 von ca. 46.000 auf 111.000 Fälle mehr als verdoppelt. Seit 2016 sind diese Zahlen rückläufig (2017: 89.613 stationäre Fälle) (Abb. 6.3) [3].

Gastmeier et al. [4] und Bauer et al. [5] untersuchten die Inzidenz für die Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD). Gastmeier et al. ermittelten eine Inzidenz in Höhe von 465 Fälle pro 100.000 Einweisungen (8,4 % konnten als schwerwiegend eingestuft werden) wohingegen Bauer et al. eine Inzidenz von 600 Fällen pro 100.000 Einweisungen dokumentieren konnte. Beide Studien weisen darüber hinaus nach, dass ein Großteil der Fälle als nosokomial verursacht sind.

Neben einer hohen Krankheitsbelastung spielt auch die Durchseuchung mit Clostridium difficile eine entscheidende Rolle. In ihrer 2018 veröffentlichten Studie untersuchten Arvand et al. [6] die Häufigkeit des Clostridium-difficile-Erregers bei Patienten aus fünf verschiedenen Rehabilitationskliniken in Deutschland in den Jahren 2010 und 2011. Von den 305 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnte bei 11,1 % der Clostridium-difficile-Erreger nachgewiesen werden. Die Häufigkeit variierte dabei stark zwischen den Kliniken (1,6–26,3 %) und war signifikant höher

Abb. 6.1: Inzidenz Clostridium difficile pro 100.000 Einwohner Jahr 2010–2018 (eigene Darstellung in Anlehnung an das RKI [1]).

in neurologischen Rehabilitationskliniken. Huebner et al. [7] analysierten in ihrer Studie aus 2016 die Punktprävalenz von multiresistenten Bakterien (MDRO) und *Clostridium difficile* in 329 deutschen Krankenhäusern. Aus den aus 2014 stammenden

Abb. 6.2: Inzidenz der *Clostridium-difficile*-Infektion mit schwerem Verlauf pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, 2018 (eigene Darstellung in Anlehnung an das RKI [1]).

Abb. 6.3: Stationäre Fälle mit ausgewählten gastrointestinalen Infektionen (Haupt- und Nebendiagnosen) pro Jahr (eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [3]).

Daten von 73.983 Patienten, ergab sich eine Clostridium-difficile-Punktprävalenz in Höhe von 0,74 %.

Arbeitsunfähigkeits- und Sterbefälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Insgesamt wurden im Jahr 2016 4.755 Sterbefälle aufgrund von infektiösen Darmkrankheiten (ICD A00–A09) registriert (Tab. 6.1) [8]. Mit 2.501 Fällen in 2016 war die Clostridium-difficile-Infektion (ICD A04.7) für fast 50 % aller Sterbefälle verantwortlich und weist zudem eine deutlich steigende Tendenz auf. Seit 2009 hat sich die Zahl der Sterbefälle von 1.046 mehr als verdoppelt und seit 2004 mehr als verzwanzigfacht (Abb. 6.4).

Da Arbeitsunfähigkeitsdaten und Informationen zu den Rentenzugängen aufgrund von verminderter Erwerbsfähigkeit nicht ausreichend detailliert vorliegen, um zwischen unterschiedlichen gastrointestinalen Infektionen zu differenzieren, werden die Zahlen dazu aggregiert dargestellt.

Für die ICD A02.- Sonstige Salmonelleninfektionen konnten im Jahr 2016 3.293 AU-Fälle mit 32.539 AU-Tagen registriert werden [9]. Deutlich höher fielen die Zahlen für den ICD-Bereich A04.- Sonstige bakterielle Darminfektionen aus, unter dem auch die Zahlen zu Clostridium difficile zusammengefasst sind. Insgesamt 28.660 Fälle mit 193.247 AU-Tagen sind für das Jahr 2016 identifiziert worden. Es wird allerdings einschränkend darauf hingewiesen, dass aufgrund des fehlenden Detaillierungsgrads der Informationen nicht eindeutig bestimmbar ist, auf welche Krankheit in diesem Bereich, zu dem z. B. auch Infektionen mit Escherichia coli (E. coli) zählen, wie viele AU-Fälle und Tage entfallen. Auf den ICD-Bereich A08.- Virusbedingte und sonstige

Abb. 6.4: Sterbefälle je 100.000 Einwohner (altersstandardisiert; eigene Darstellung in Anlehnung an das Statistische Bundesamt [8]).

näher bezeichnete Darminfektionen entfallen insgesamt 358.942 Fälle mit 1.570.496 AU-Tagen in 2015 [9]. Hierzu werden auch die Norovirusinfektionen (ICD A08.1) gezählt.

Die Zahlen der Rentenzugänge aufgrund von verminderter Erwerbsfähigkeit im Zusammenhang mit infektiösen Darmkrankheiten sind sehr gering und werden daher nicht weiter dargestellt. Lediglich 11 Fälle wurden im Jahr 2015 registriert [10].

Krankheitskosten

Grube et al. [11] analysieren in ihrer Studie aus 2015 darüber hinaus die ökonomischen Folgen einer CDAD in deutschen Krankenhäusern auf der Grundlage von DRG-Kostendaten. Das Projekt der DRG-Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) umfasst dabei die Analyse von 2.767 Fällen mit CDAD. Die Analysen ergaben, dass sowohl bei Patienten mit einer CDAD als Hauptdiagnose (n = 817) als auch als Nebendiagnose (n = 1.840) eine deutlich erhöhte Verweildauer gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden konnte. Die Fallkosten in der Gruppe mit CDAD als Hauptdiagnose waren im Schnitt um 535 € höher als in der Kontrollgruppe (4.132 € vs. 3.597 €). In der Gruppe mit CDAD als Nebendiagnose stiegen die Fallkosten sogar um 6.300 € (19.381 € vs. 13.082 €). Für beide Gruppen konnte eine deutliche Unterdeckung ihrer durch das DRG-System erreichten Erlöse gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Abb. 6.5).

Tab. 6.1: A00-A09 (Gesamt) – Infektiöse Darmkrankheiten.

Behandlungsfälle Krankenhaus (Haupt- und Nebendiagnosen)	251.726
Sterbefälle	4.755
Krankenhausverweildauer	4,6 Tage
Behandlungstage Krankenhaus	1.145.924
Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner)	2.735.246
Arbeitsunfähigkeitstage	11.910.668
Fälle stationärer Rehabilitation	369
vorzeitige Berentungen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit (2015)	11
Durchschnittliches Berentungsalter (2015)	48,17 Jahre (m) 48,80 Jahre (w)

Arbeitsunfähigkeitsfälle (ohne Rentner) und Arbeitsunfähigkeitstage nach Bundesministerium für Gesundheit (2016), Sterbefälle nach Statistischem Bundesamt (Todesursachenstatistik 2016), restliche Daten nach Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de, 2017); Inzidenz und Prävalenz siehe jeweils entsprechendes Kapitel

Abb. 6.5: Finanzielle Unterdeckung bei stationär behandelten Patienten mit CDI (nach [12]).

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. SurvStat@RKI 2.0. <https://survstat.rki.de>. Zugriff: 09.02.2019.
- [2] Robert Koch Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017. Berlin: RKI; 2018.
- [3] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. Zugriff: 15.01.2019.
- [4] Gastmeier P, Weitzel-Kage D, Behnke M, Eckmanns T. Surveillance of Clostridium difficile-associated diarrhoea with the German nosocomial infection surveillance system KISS (CDAD-KISS). International journal of antimicrobial agents. 2009;33(1):S19-S23.
- [5] Bauer MP, Notermans DW, vanBenthem BH, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011;377:63-73.
- [6] Arvand M, Ruscher C, Bettge-Weller G, Goltz M, Pfeifer Y. Prevalence and risk factors for colonization by Clostridium difficile and extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in rehabilitation clinics in Germany. The Journal of hospital infection. 2018;98(1):14-20.
- [7] Huebner NO, Dittmann K, Henck V, Wegner C, Kramer A. Epidemiology of multidrug resistant bacterial organisms and Clostridium difficile in German hospitals in 2014: results from a nationwide one-day point prevalence of 329 German hospitals. BMC infectious diseases. 2016;16:467.
- [8] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.
- [9] Bundesministerium für Gesundheit. Arbeitsunfähigkeit: Fälle und Tage nach Diagnosen. Ergebnisse der Krankheitsartenstatistik der gesetzlichen Krankenversicherung. www.bundesministerium.de. Zugriff: 09.02.2019.
- [10] Deutsche Rentenversicherung Bund. Statistik des Rentenzugangs. www.dutsche-rentenversicherung-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.
- [11] Grube RF, Heinlein W, Scheffer H, et al. Economic burdens of Clostridium difficile enterocolitis in German hospitals based on routine DRG data. Z Gastroenterol. 2015;53:391-97.

6.2 Salmonellosen

6.2.1 Medizinische Übersicht

Matthias Ebert

Definition

Salmonellen sind gramnegative Stäbchen und werden anhand der Struktur ihrer Oberflächen- und Geißel-Antigene in verschiedene Gruppen unterteilt. Diese bilden eine Gattung mit den beiden Arten *Salmonella enterica* und *Salmonella bongori*. Die *S. enterica* wiederum werden in sechs Subspezies eingeteilt. Die nicht-typhoidalen Salmonellen führen zu Gastroenteritiden, während *S. typhi* und *S. paratyphi* A, B und C systemische Infektionen mit möglicher Darmbeteiligung hervorrufen können.

Pathogenese

Infektiöse Darmerkrankungen tragen zu den 20 häufigsten Diagnosen in Deutschland (ca. 520.000 stationäre Fälle in 2011) bei [1]. Die häufigsten stationär behandelten bakteriellen Darmerkrankungen werden von *C. difficile*, *Campylobacter* und Salmonellen verursacht. Während die Salmonellose vor ca. 15 Jahren noch die häufigste Infektion war, so verringern sich die dadurch verursachten Infektionen seit 2011 kontinuierlich [1]. In Deutschland werden demnach etwa 45.000 Salmonelleninfektionen an das RKI gemeldet, Erkrankungsgipfel ist der Spätsommer, vorwiegend sind Kinder unter zehn Jahren betroffen. Todesfälle treten in ca. 40 Fällen/Jahr auf [2]. Hauptreservoir sind Tiere, diese erkranken jedoch üblicherweise nicht. Die Infektion erfolgt durch die orale Aufnahme von Erregern. Die häufigste Übertragung erfolgt durch Eier, Fleisch und Konditoreiwaren. Zudem können Salmonelleninfektionen neben weiteren kontaminierten Lebensmitteln auch durch Kontakt mit kontaminierten Flächen und infizierten Personen erfolgen. Die Infektionsdosis liegt bei ca. 10^4 – 10^6 Keimen. Die Inkubationszeit beträgt 6–72 Stunden. Die Ausscheidung von Erregern dauert ca. vier bis sieben Wochen, Ausscheidung über mehr als sechs Monate sind bei Kindern mit schweren Verläufen möglich [1–3].

Diagnostik

Der Erregernachweis erfolgt üblicherweise aus dem Stuhl oder Erbrochenem, ist aber auch aus verdächtigen Lebensmitteln möglich. Bei vermuteter systemischer Infektion können die Erreger auch in Blutkulturen nachgewiesen werden (in ca. 6 % der Fälle) [3]. Nach der Anzüchtung in der Kultur erfolgt eine biochemische und serologische Identifizierung des Erregers. Bei Ausbrüchen und für den Nachweis von Infektionswegen können zudem zusätzliche biochemische Verfahren und Genotypisierungen durchgeführt werden [2,3].

Prävention und Therapie

Bei alleinigen Durchfällen infolge einer durch Salmonellen verursachten Gastroenteritis erfolgt keine Antibiotikatherapie. Diese erfolgt nur bei schweren Verläufen mit einer Sepsis oder einem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS). Bei Erkrankungen im 1. Lebensjahr, bei älteren Patienten, Patienten mit Immundefekten und Patienten mit Anomalien an den Herzklappen oder Gefäßen kann eine Antibiotikatherapie erwogen werden. Aufgrund der zunehmenden Resistenz sollte dann eine Resistenzbestimmung erfolgen. So wurde in Dänemark ein Anstieg der Chinolon-Resistenzen bei *S. enteritidis* von 0,8 % in 1995 auf 8,5 % in 2000 berichtet [4,5]. Zudem wurden Resistenzen gegen Cephalosporine und in einzelnen Serien Resistenzen gegen Aminoglykoside, Azithromyzin, und Carbapeneme berichtet [3–5]. Je nach Ergebnis der Resistenztestung können Cephalosporine der 3. Generation, Co-Trimoxazol, Ampicillin oder auch Fluorochinolone eingesetzt werden. Diese Substanzen können auch bei Dauerausscheidern eingesetzt werden. Die Durchführung präventiver Maßnahmen ist in diesem Zusammenhang ebenfalls von großer Bedeutung. Salmonellen können sich bei Temperaturen zwischen 10 °C und 47 °C vermehren, insofern sollten regelhaft Maßnahmen zur Kühlung (< 10 °C) oder Erhitzung von Speisen (> 70 °C) durchgeführt werden [2,3]. Darüber hinaus sind die allgemeinen Regeln der Händehygiene und die hygienischen Bedingungen bei der Produktion, Lagerung und dem Transport von Lebensmitteln einzuhalten. Diese werden ergänzt durch spezielle Empfehlungen hinsichtlich der Vermeidung der Übertragung von Erregern in Gemeinschaftseinrichtungen, Krankenhäusern, Kindergärten und Lebensmittelbetrieben. Hierbei wird besonders auf das Waschen der Hände, die Händedesinfektion und in Krankenhäusern auf die Isolierung der Patienten Wert gelegt. Bei allen symptomatisch Erkrankten ist weder eine Arbeitstätigkeit noch der Besuch von Gemeinschaftseinrichtungen (Kinder) sinnvoll. Personen, die an Salmonellen erkrankt sind oder diese ausscheiden, dürfen nicht in Lebensmittelbetrieben tätig werden. Bei Ausbrüchen ist das Gesundheitsamt zu informieren, bei vermuteter Übertragung durch kontaminierte Lebensmittel müssen zudem die Lebensmittelüberwachungsbehörden informiert werden [3].

Offene Fragen

- Bei den nicht-typhoidalen Salmonellen geht man von ca. 3,4 Mio. Infektionen mit ca. 680.000 Todesfällen weltweit aus [6]. Wesentliche Risikofaktoren für eine invasive Form der Salmonellose sind Malnutrition und das höhere Lebensalter. Zudem sind Kinder besonders häufig betroffen [7]. Invasive Salmonellen treten zudem überhäufig in Patienten mit Immundefekten auf. Dies gilt insbesondere auch für HIV und mit Malaria infizierte Kinder und Erwachsene in Afrika [8].
- Die bedrohliche Resistenzentwicklung gegen Standardantibiotika auch bei der nicht-typhoidalen Salmonellose stellt bei zunehmenden invasiven Verlaufsformen eine große klinische Herausforderung dar. Die Besonderheiten der Über-

tragung der Infektion durch kontaminierte Lebensmittel und die damit verbundenen volkswirtschaftlichen und gesundheitsökonomischen Schäden sind eine zusätzliche gesamtgesellschaftliche Belastung.

Literatur

- [1] Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, Lerch MM. Entwicklung infektiöser Durchfallerkrankungen zwischen den Jahren 2000 und 2012. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2014;52:549-57.
- [2] RKI-Ratgeber für Ärzte. Salmonellose. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Salmonellose.html. Zugriff: 03.02.2019
- [3] Crump JA, Sjolund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive *Salmonella* infections. *Clinical microbiology reviews*. 2015;28(4):901-37.
- [4] Dimitrov T, Udo EE, Albaksami O, Kilani AA, Shehab EDMR. Ciprofloxacin treatment failure in a case of typhoid fever caused by *Salmonella enterica* serotype Paratyphi A with reduced susceptibility to ciprofloxacin. *Journal of medical microbiology*. 2007;56:277-9.
- [5] Gut AM, Vasilijevic T, Yeager T, Donkor ON. *Salmonella* infection – prevention and treatment by antibiotics and probiotic yeasts: a review. *Microbiology*. 2018;164(11):1327-44.
- [6] Ao TT, Feasey NA, Gordon MA, et al. Global burden of invasive nontyphoidal *Salmonella* disease, 2010(1). *Emerging infectious diseases*. 2015;21(6):941-9.
- [7] Delarocque-Astagneau E, Bouillant C, Vaillant V, et al. Risk factors for the occurrence of sporadic *Salmonella enterica* serotype typhimurium infections in children in France: a national case-control study. *Clinical infectious diseases*. 2000;31(2):488-92.
- [8] Biggs HM, Lester R, Nadjm B, et al. Invasive *Salmonella* infections in areas of high and low malaria transmission intensity in Tanzania. *Clinical infectious diseases*. 2014;58:638-47.

6.2.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ansgar Lange, Jan Zeidler, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Salmonellen sind sehr verbreitet. Aufgrund der namentlichen Meldepflicht von salmonellenbedingten Gastroenteritiden liegen sehr gute und aktuelle Zahlen zur Inzidenz vor. Insgesamt wurden 2018 in Deutschland 13.460 Salmonellosen an das RKI übermittelt [1]. Die Zahl der Erkrankungen ist rückläufig, die Inzidenz hat heute im Vergleich zu den Zahlen aus 2010 um ca. 50 % abgenommen (2010 mit 31 Fällen vs. 2018 mit 16 Fällen pro 100.000 Einwohnern) (Abb. 6.6).

Lediglich 6 % aller Salmonellosen wurden 2015 als Teil eines Ausbruchs eingestuft, also mit einem epidemiologischen Zusammenhang zueinander. Im zeitlichen Verlauf eines Jahres liegt die höchste Anzahl an gemeldeten Fällen im September. Kinder bis 4 Jahren haben die höchste Inzidenz, die dann bis zu der Gruppe der 40- bis 49-jährigen abnimmt (Abb. 6.7). Zusätzlich geben die Zahlen der Krankenhausstatistik Auskunft über die Entwicklung im Zeitverlauf [2]. Demnach sank die Zahl der

stationären Fälle (ICD A02 Sonstige Salmonelleninfektionen) von 2008 um über 60 % auf 4.468 Fälle in 2017.

Abb. 6.6: Inzidenz der durch Salmonellen und Noroviren verursachten Gastroenteritiden pro 100.000 Einwohner pro Kalenderwoche 2010–2018 (eigene Darstellung in Anlehnung an das RKI [1]).

Abb. 6.7: Durchschnittliche Inzidenz pro 100.000 Einwohner Salmonellen/Norovirus nach Altersgruppen, 2018 (eigene Darstellung in Anlehnung an das RKI [1]).

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit von gastrointestinalen Infektionen

Eine zusammenfassende Darstellung aller gastrointestinalen Infektionen findet sich in Kapitel 6.1.2.

Kosten

Zu den Kosten von Salmonelleninfektionen konnte im Rahmen der Literaturrecherche lediglich eine relevante Arbeit identifiziert werden, die allerdings auf Daten auf dem Jahre 1977 basiert [3] und daher an dieser Stelle nicht weiter diskutiert wird. Die geringe Evidenz hängt unter Umständen mit der geringen Letalität der Krankheit in Deutschland zusammen.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>. Zugriff: 09.02.2019.
- [2] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.
- [3] Krug W, Rehm N. Nutzen-Kosten-Analyse der Salmonellosebekämpfung. Schriftenreihe des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit. Stuttgart: Kohlhammer; 1983.

6.3 Norovirus-Infektionen

6.3.1 Medizinische Übersicht

Matthias Ebert

Definition

Die Norovirus-Infektion (NVI) führt vorwiegend zu einer Gastroenteritis. Noroviren (NV, ehemals als Norwalk-like-Viren bezeichnet) werden der Familie der Caliciviridae zugeordnet. Sie werden in sieben Genotypen unterteilt, darunter sind die Genotypen GI, GII und GIV humanpathogen. Die Viren weisen eine ausgeprägte Genomvariabilität auf, wobei durch die Anhäufung von Mutationen im Genom erhebliche Unterschiede auftreten, die zur Ausbildung neuer Varianten führen können (sog. genetischer Drift). Damit treten alle drei bis vier Jahre neue Driftvarianten auf, die die vorherigen Varianten vollständig verdrängen. Ähnlich wie bei Influenzainfektionen besteht gegen die neuen Varianten in der Bevölkerung dann kein wirksamer Immunschutz durch frühere Norovirus-Expositionen, was schwere Ausbrüche begünstigt. In den Jahren 2011–2014 wurden über 50 % der NVI durch den Genotyp GII verursacht. Innerhalb des Genotyp GII ist der Genotyp GII.4 am häufigsten vertreten. Im Jahr 2015 wurde das gehäufte Auftreten von Genotyp GII.7 in den USA und Japan berichtet, der

häufiger bei Erwachsenen zur Infektion führt. Seit September 2015 wurde dieser Genotyp in insgesamt 10 Ausbrüchen in Deutschland nachgewiesen [1,2].

Pathogenese und Klinik

Noroviren sind weltweit verbreitet und der Mensch ist das einzige bekannte Reservoir des Erregers. NV werden für ca. 30 % der nicht bakteriellen Gastroenteritiden bei Kindern und für ca. 50 % der entsprechenden Gastroenteritiden bei Erwachsenen verantwortlich gemacht. Sie sind die häufigste Ursache für Gastroenteritiden in Gemeinschaftseinrichtungen, Krankenhäusern und Altenheimen [1,2]. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral, über Aerosole, durch Kontakt zu infizierten Personen, über Kontakt mit kontaminierten Flächen oder Lebensmitteln. NV zeigen eine sehr hohe Infektiosität, die minimale Infektionsdosis beträgt 10–100 Viruspartikel. Die Inkubationszeit beträgt 6–48 Stunden. Klinisch äußert sich die NVI mit wässrigen Durchfällen, schwallartigem Erbrechen und Übelkeit. Vereinzelt klagen Patienten auch nur über unspezifische Symptome, wie z. B. Fieber und Schüttelfrost [3]. Da die Infektion überwiegend selbstlimitierend verläuft, klingen die Symptome nach 72 Stunden regelmäßig ab. In der Phase der akuten Erkrankung sind die Patienten hoch ansteckend und sollten isoliert werden. Zur Vermeidung der Weiterverbreitung ist ein Intervall von 48 Stunden nach Sistieren der Symptome anzustreben. Eine Ausscheidung kann über 7–14 Tage bestehen.

Diagnostik

Der Nachweis von Noroviren im Stuhl erfolgt über die Amplifikation viraler Nukleinsäuren (Polymerasekettenreaktion, PCR), den Nachweis viraler Proteine (Enzymimmunoassay, EIA) und den elektronenmikroskopischen Nachweis von Viruspartikeln [3]. Der Nachweis mittels PCR zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität, und erlaubt einen raschen Nachweis insbesondere bei vermuteten Ausbrüchen der NVI. Zudem kann über die Sequenzierung der PCR-Produkte eine molekulare Differenzierung der Viren erfolgen, die ggf. bei Ausbrüchen und bei der Frage der Übertragungswege und der Rolle bestimmter Genotypen zusätzliche Informationen liefern kann. Die Rolle der EIA in der Primärdiagnostik wird kontrovers diskutiert, da die Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität und Spezifität häufig variieren. Eine Indikation zur Norovirus-Diagnostik besteht bei Patienten mit Durchfall, insbesondere bei der Häufung von Durchfall in Gemeinschaftseinrichtungen, Krankenhäusern und Altenheimen ist eine entsprechende Diagnostik angezeigt.

Prävention und Therapie

Eine spezifische Therapie ist nicht verfügbar. Es wird daher eine symptomatische Therapie mit dem Ziel des Ausgleichs von Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten empfohlen. Eine Impfung steht ebenfalls nicht zur Verfügung. Daher sind allgemeine

Empfehlungen zur Vermeidung einer Übertragung angezeigt. Bereits bei begründetem Verdacht sollten Hygienemaßnahmen ausgeweitet werden: Isolierung erkrankter Personen (ggf. Kohortenisolierung), Tragen von Handschuhen und Schutzkitteln, Atemschutz zur Vermeidung einer Infektion bei Erbrechen, Händehygiene und Hände- bzw. Flächendesinfektion werden empfohlen. Erkrankte Personen sollten frühestens zwei Tage nach Abklingen der Symptome wieder berufstätig werden, bzw. Kinder sollten erst nach zwei Tagen wieder Gemeinschaftseinrichtungen aufsuchen. Konsequente Händehygiene ist allerdings auch in den folgenden vier bis sechs Wochen noch empfohlen.

Offene Fragen

- Die NVI ist die häufigste Ursache einer infektiösen Gastroenteritis, ist mit einer erheblichen Morbidität verbunden und verursacht dadurch signifikante Kosten für das Gesundheitssystem [1–4]. Letalität besteht vorwiegend in der hochbetagten Population, bei Neugeborenen, Kindern und bei immunsupprimierten Patienten. In den Niederlanden werden 0,5 % aller Todesfälle in der Altersgruppe über 85 Jahre auf eine NVI zurückgeführt [5,6]. Eine spezifische Therapie ist nicht verfügbar [1–4]. Inwiefern chronische Verläufe bei Immunsupprimierten Personen (z. B. nach Stammzelltransplantation) vorkommen, welche klinische Relevanz diese haben, welches Übertragungsrisiko diese darstellen und welche therapeutischen Optionen hier bestehen, ist noch ungeklärt.
- Die Entwicklung einer Vakzine würde das Management der NVI erheblich verbessern und hätte hohe gesundheitsökonomische Bedeutung. In den USA treten schätzungsweise jährlich 21 Mio. Neuerkrankungen auf [2]. In einer Simulation konnte auf dieser Grundlage gezeigt werden, dass mit einer Vakzine (50 % Wirksamkeit) die 50 US\$ kosten würde, 1.000–2.000 US\$ pro verhinderter Erkrankung eingespart werden könnten [7]. Die Entwicklung einer Vakzine ist jedoch aus verschiedenen Gründen sehr schwierig: Noroviren lassen sich nicht *in vitro* kultivieren, multiple Genotypen und genetischer Drift liegen vor und die Dauer einer Immunität ist unbekannt. Aktuelle Studien mit oralen Vakzinen in Phase-I-Studien zeigen jedoch ermutigende Ergebnisse [8]. Dennoch wäre aus gesundheitsökonomischer Sicht die Forschung zur Entwicklung einer Vakzine von sehr großer Bedeutung.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 23/2016. Norovirus-Infektionen ein Rückblick auf das Jahr 2015. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/23_16.pdf;jsessionid=09D2181C075BFB1AD4E693DF318B1919.2_cid363?__blob=publicationFile. Zugriff: 03.02.2019

- [2] RKI-Ratgeber für Ärzte. Norovirus. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Noroviren.html. Zugriff: 03.02.2019
- [3] Robilotti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clinical microbiology reviews*. 2015;28:134-64.
- [4] O'Brien SJ, Sanderson RA, Rushton SP. Control of norovirus infection. *Current Opinion Gastroenterology*. 2019;35(1):14-9.
- [5] van Asten L, van den Wijngaard C, van Pelt W, et al. Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza A, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons. *The Journal of infectious diseases*. 2012;206(5):628-39.
- [6] Schwartz S, Vergoulidou M, Schreier E, et al. Norovirus gastroenteritis causes severe and lethal complications after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117(22):5850-6.
- [7] Bartsch SM, Lopman BA, Hall AJ, Parashar UD, Lee BY. The potential economic value of a human norovirus vaccine for the United States. *Vaccine*. 2012;30(49):7097-104.
- [8] Kim L, Liebowitz D, Lin K, et al. Safety and immunogenicity of an oral tablet norovirus vaccine, a phase I randomized, placebo-controlled trial. *JCI insight*. 2018;3(13):e121077.

6.3.2 Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Ansgar Lange, Jan Zeidler, J.-Matthias von der Schulenburg

Prävalenz und Inzidenz

Die Norovirus-Gastroenteritis stellt mit 77.382 gemeldeten Fälle in 2018 die zweithäufigste meldepflichtige Erkrankung in Deutschland nach der Influenza dar [1]. Dies entspricht einer Inzidenz von 93 Fällen pro 100.000 Einwohner. Die Inzidenz der letzten Jahre zeigt einen rückläufigen Trend auf (Kapitel 6.2.2). Die altersspezifischen Inzidenzen unterscheiden sich teilweise deutlich und weisen die höchsten Werte in der Gruppe der Kinder unter 5 Jahren (538 Fälle pro 100.000 Einwohner) und Erwachsenen über 79 Jahren auf (267 Fälle pro 100.000 Einwohner). Die durchschnittliche Inzidenz ist bei Frauen rund 15 % höher als bei Männern. Lediglich bei Kindern bis 10 Jahren weisen Jungen höhere Inzidenzen auf. Noroviren waren 2017 zudem für mehr als Zweidrittel aller nosokomialen Infektionen verantwortlich (1.109 von 1.631 Ausbrüchen) [2]. Da nach der Referenzdefinition des RKI die klinisch-labor-diagnostisch bestätigten Erkrankungen, nicht aber die klinisch-epidemiologisch bestätigten Erkrankungen meldepflichtig sind, kommt es zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Anzahl der durch Norovirus bedingten Gastroenteritiden. Die Zahlen des RKI zeigen einen schwankenden Verlauf in den letzten 10 Jahren auf [3]. So stieg die Zahl der stationären Fälle mit einer Norovirus-Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnose, ICD A08.1) zwischen 2006 und 2007 sprunghaft an und hatte in 2010 einen Peak mit ca. 93.000 Fällen (Kapitel 6.1.2., Abb. 6.3). Seitdem ist die Zahl allerdings wieder rückläufig und befindet sich derzeit deutlich unter dem Niveau von 2007 (44.381 Fälle in 2017).

Arbeitsunfähigkeits- und Todesfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsunfähigkeit

Eine zusammenfassende Darstellung für alle gastrointestinalen Infektionen findet sich in Kapitel 6.1.2.

Krankheitskosten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche und der anschließenden Handrecherche konnten keine geeigneten Studien identifiziert werden. Aufgrund der hohen Relevanz unter den meldepflichtigen Krankheiten in Deutschland offenbart dieses Ergebnis eine deutliche Forschungslücke, die umgehend geschlossen werden sollte. Grundsätzlich scheint auch hier eine Analyse auf Grundlage von Routinedaten für eine erste Übersicht denkbar. Insbesondere die relativ hohe Hospitalisierungsrate lässt zudem erwarten, dass bedeutende Ausgaben mit der Behandlung des Norovirus einhergehen.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>. Zugriff: 09.02.2019.
- [2] Robert Koch Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017. Berlin: RKI; 2018.
- [3] Statistisches Bundesamt. Krankenhausstatistik – Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern. www.gbe-bund.de. Zugriff: 15.01.2019.