

# **Umgebungsbezogene Risikofaktoren bei Clostridium difficile Infektionen**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Mendes-Herzog, Jennifer, geb. Mendes  
aus Münster

Gießen 2016

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin  
des Fachbereichs Medizin Universitätsklinikum Gießen und Marburg  
GmbH

Standort Gießen

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Eikmann

1. Gutachter: Prof. Dr. Eikmann
2. Gutachter: Prof. Dr. Chakraborty

Tag der Disputation: 25.01.2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Clostridium difficile (C. difficile)</b>	<b>3</b>
1.1.1 Pathogenitätsfaktoren	3
1.1.2 Epidemiologie und Inzidenz von C. difficile	4
1.1.3 Übertragung von C. difficile	6
1.1.4 Anamnese und Diagnose von C. difficile	8
1.1.5 Nachweis von C. difficile	9
1.1.6 Therapie und hygienische Maßnahmen bei C. difficile positiven Patienten	10
1.1.7 Prävention	12
1.1.8 Umgebungsbezogene Risikofaktoren	13
<b>1.2 Fragestellung und Zielsetzung</b>	<b>14</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Kriterien für die Erhebung</b>	<b>16</b>
<b>2.2 Datenerhebung</b>	<b>16</b>
2.2.1 Operativer Ablauf	16
2.2.2 Aufbau des Fragebogens	17
<b>2.3 Datenauswertung</b>	<b>17</b>
2.3.1 Erhebung der Daten und Erstellung des Fragebogens mit Hilfe des Dokumentationsprogramms Arxepi	17
2.3.2 Statistische Auswertung mittels SPSS	18
<b>2.4 Nachweis von Clostridium difficile mittels X/pect® von Remel (Remel. Xpect®, 2007)</b>	<b>19</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Beschreibung der Kontroll- und Patientengruppe</b>	<b>21</b>
3.1.1 Altersstruktur und Geschlechterverteilung	21
3.1.2 Verteilung der C. difficile positiven Patienten in den verschiedenen Fachabteilungen	25
<b>3.2 Prüfung definierter Faktoren zur Begünstigung der Übertragung von Clostridium difficile</b>	<b>28</b>
Infrastrukturelle Faktoren:	28
3.2.1 Bettenzahl der verschiedenen Stationen	29
3.2.2 Anteil der Einzelzimmer auf den untersuchten Stationen	31
Anteil der Mehrbettzimmer auf den untersuchten Stationen	34
3.2.3 Bauliche Trennung der Stationen	37
<b>3.3 Anteil der Pflegekräfte:</b>	<b>40</b>
3.3.1 Im Frühdienst	40
3.3.2 Im Spätdienst	42
3.3.3 Im Nachtdienst	46
<b>3.4 Bettwäschewechsel und Toilettenreinigung</b>	<b>48</b>
3.4.1 Häufigkeit des Bettwäschewechsels	49
3.4.2 Häufigkeit des Stecklakenwechsels	51
3.4.3 Häufigkeit der Toilettenreinigung	53
<b>3.5 Belegungsdichte der Patientenzimmer als Übertragungsfaktor</b>	<b>56</b>
3.5.1 Nachweis von Diarrhöen in einem gemeinsamen Patientenzimmer	56

3.5.2 Nachweis von <i>C. difficile</i> in einem gemeinsamen Patientenzimmer	57
3.5.3 Anzahl der Zimmernachbarn	58
3.5.4 Anzahl der Patienten die eine gemeinsame Toilette benutzen	59
<b>4. Diskussion</b>	<b>62</b>
<b>4.1 Stationsgröße, Belegungsdichte und bauliche Aspekte</b>	62
4.1.1 Zusammenhang zwischen einer erhöhten Bettenzahl auf den Stationen sowie der Belegungsdichte der Patientenzimmer und dem Risiko für die Übertragung von <i>Clostridium difficile</i>	62
4.1.2 Vorkommen von Diarrhöen bzw. <i>Clostridium difficile</i> in einem gemeinsamen Patientenzimmer und deren Einfluss auf die Übertragung von <i>Clostridium difficile</i>	65
4.1.3 Im Falle einer baulich getrennten Station sinkt das Übertragungsrisiko von <i>C. difficile</i>	65
<b>4.2 Personaldichte</b>	66
4.2.1 Zusammenhang zwischen der Anzahl der Pflegekräfte und der Übertragung von <i>C. difficile</i>	66
<b>4.3 Reinigung und Bettwäschewechsel</b>	67
4.3.1 Zusammenhang zwischen der Frequenz von Toilettenreinigung und Bettwäschewechsel und der Übertragung von <i>C. difficile</i>	67
<b>4.4 Methodik und Limitierung der Studie</b>	69
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>70</b>
Summary	71
<b>6. Verzeichnisse</b>	<b>72</b>
6.1 Abkürzungsverzeichnis	72
6.2 Tabellenverzeichnis	73
6.3 Abbildungsverzeichnis	74
6.4 Literaturverzeichnis	76
<b>7. Anhang</b>	<b>85</b>
7.1 Fragebogen	85
7.2 Logistische Regressionen	89
Erklärung zur Dissertation	97
Danksagung	98

## 1. Einleitung

*Clostridium difficile* (*C. difficile*) ist die häufigste Ursache der nosokomialen Durchfallerkrankungen und in 15%-25% der Fälle hauptverantwortlich für die Antibiotika-assoziierte Diarrhö (AAD) (Bartlett, 2008).

Die Symptome der *Clostridium-difficile*-assoziierten Erkrankungen (CDAD) variieren von einer milden Diarrhö bis hin zu einer Darmentzündung mit Fieber und abdominellen Schmerzen. Eine gefürchtete Komplikation ist die, mit über 95% durch *C. difficile* verursachten, pseudomembranösen Kolitis (Bartlett, 2002). Hierbei kann es aufgrund der massiven Diarrhöen zu einer Dehydration, Elektrolytverschiebung, Leukozytose, Hypalbuminämie, Nierenversagen, Sepsis bis hin zu einem toxischen Megakolon kommen und letztendlich zum Tode führen (Cohen, 2010). Als wesentliche Risikofaktoren gelten die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Aufenthalt auf der Intensivstation, lange Verweildauer in einer hämato-onkologischen Einrichtung, Pflege in Mehrbettzimmern, Schwere der Grunderkrankung und die Verordnung von Breitspektrum-Betalaktam-Antibiotika, neueren Fluorchinolonen und Clindamycin sowie ein hohes Lebensalter (Lübbert C, 2013).

Während 2-5% der gesunden Erwachsenen Träger sind, kommt es nach stationärer Aufnahme bei 10-25% der Patienten rasch zu einer Kolonisation von *C. difficile* (Lübbert, 2013). 15-71% dieser Patienten entwickeln eine symptomatische *C.-difficile*-assoziierte Diarrhö und bei über 90% der Patienten mit einer pseudomembranösen Kolitis lässt sich der Keim nachweisen. Die Sterblichkeit der CDAD liegt bei 1 bis 2%, im Falle einer pseudomembranösen Kolitis steigt sie jedoch auf 6 bis 30% (Schneider, 2007) Die Therapie der CDAD erfolgt antibiotisch und richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Bevorzugt wird mit Metronidazol oder alternativ mit einem Glykopeptid-Antibiotikum behandelt (Eckert, 2015).

Ausgehend von den USA, breitet sich seit 2001 ein neuer hypervirulenter Stamm aus. Dieser Stamm wird als NAP1-Stamm (oder auch als R027) bezeichnet und ist verantwortlich für weltweite Ausbrüche mit ansteigender Mortalität und Schweregrad der Erkrankung (Eckert, 2015). Des Weiteren zeigen Untersuchungen der vergangenen Jahre, ein vermehrtes Auftreten multiresistenter *C. difficile* Stämme, welche gehäuft bei R027 nachgewiesen werden konnten (Von Müller, 2012) .

Resistenzen, besonders bei älteren Patienten, sowie bei Patienten mit fortbestehender Antibiotikatherapie oder einer schweren Grunderkrankung sind, mit 10-20% nach antibiotischer Behandlung nicht selten (Surawicz, 2004). Dies geht nicht nur mit einem längeren Krankenhausaufenthalt einher, sondern bringt erhebliche Mehrkosten mit sich. Studien zufolge erhöhen sich die Kosten bei Patienten mit *C. difficile* um mehr als 54% (Kyne, 2002). In England werden bis zu 15.000 Euro mehr pro Patient und in den USA ca. 1,1 Milliarden pro Jahr ausgegeben. Es wird angenommen, dass die jährlichen Mehrkosten in Europa bei ca. 3 Milliarden Euro liegen (Kuijper, 2006). Eine Summe die durch strikte hygienische Maßnahmen und einem restriktiven Umgang mit Antibiotika eingespart werden könnte. Eine alleinige Reinigung kontaminierter Flächen kann zu einer 50-80%igen Reduktion von Mikroorganismen führen (Christiansen, 2004). Wichtig für die Vermeidung einer Ausbreitung der Erreger in Krankenhäusern ist weiterhin die frühzeitige Diagnosestellung sowie die Isolierung der betroffenen Patienten (Schneider, 2007). Die regelmäßige Surveillance nosokomialer Infektionen und die damit verbundenen Präventionsmaßnahmen stellen somit ein entscheidendes Element in der Infektionsprävention dar (Gastmeier, 2008).

In der vorliegenden Studie wurden vermeintliche Risikofaktoren für die Übertragung von *C. difficile* in der Uniklinik in Gießen untersucht. Dabei wurde gezielt auf die umgebungsbezogenen Prädiktoren eingegangen.

Patienten	Träger von <i>C. difficile</i>
Gesunde Erwachsene	<0,5%
Gesunde Neugeborene	5-63%
Hospitalisierte Patienten	2-8%
Patienten mit Antibiotika-assoziiertes Diarrhö	10-25%
Patienten mit pseudomembranöser Kolitis	95-100%

Tabelle 1.1 Träger von *Clostridium difficile* (Barbut, 2001)

Vergleich der Verteilung unterschiedlichen Trägerstatus zwischen gesunden Erwachsenen, gesunden Neugeborenen, hospitalisierten Patienten, Patienten mit Antibiotika-assoziiertes Diarrhö und Patienten mit pseudomembranöser Kolitis

## 1.1 Clostridium difficile (C. difficile)

*Clostridium difficile* ist ein obligat anaerobes, grampositives, endosporenbildendes Stäbchenbakterium, welches mit Fimbrien und Flagellen ausgestattet ist (Kayser, 2010). Erstmals wurde es 1935 von Hall und O'Toole, als Kommensale im Stuhl von gesunden Neugeborenen beschrieben (Lamont, 2002). Der eher etwas ungewöhnliche Name *Bacillus difficilis* (lat. *difficilis* = schwierig) nannte Hall dieses anaerobe Bakterium, weil sich der kulturelle Nachweis als äußerst schwierig erwies (Hall, 1935). Da *C. difficile* bei gesunden Neugeborenen nachgewiesen wurde, galt es lange Zeit als nicht pathogen. Erst in den 1970er Jahren wurde der Keim sowohl für die Antibiotika-assoziierte Diarrhö als auch für die pseudomembranöse Kolitis verantwortlich gemacht (Bartlett, 1978). *C. difficile* ist in der Lage Sporen zu bilden und kann deshalb über mehrere Jahre überlebensfähig und widerstandsfähig gegenüber Desinfektionsmitteln und Hitze sein (Defosse, 2014). Er ist überall auf der Erde, z.B. auf dem Boden oder im Staub auffindbar, kann aber auch den Intestinaltrakt von Menschen besiedeln (McFarland, 2002). Aufgrund der Säurestabilität der Sporen können diese von der Magensäure nicht abgetötet werden und gelangen deshalb über die Nahrung direkt in den Dickdarm. Der Mikroorganismus vermehrt sich dort in seiner vegetativen Zustandsform und produziert die krank machenden Toxine (Hull, 2004).

### 1.1.1 Pathogenitätsfaktoren

Eine besondere Rolle bei der Entstehung der CDAD spielen die *C. difficile* Exotoxine. Die wichtigsten Pathogenitätsfaktoren sind das Toxin A sowie das Toxin B. Zurzeit sind sie mit einer Größe von 308 kDa (Toxin A) bzw. 270 kDa (Toxin B) die größten bekannten Toxine (Poxton, 2001). Für die Gewebeschädigung, welches die Sekretion von Flüssigkeit in das intestinale Lumen zur Folge hat ist das Enterotoxin A (TcdA) verantwortlich. Es schädigt die Darmzelle, indem es die Zellhaftung der Kolon-Mukosazelle mit der Basalmembran unterbricht. Durch Endozytose hat das Zytotoxin B (TcdB) dann die Möglichkeit in die Zelle zu gelangen um dort zur Apoptose und damit zum Zelltod zu führen (Just, 1995). Beide Toxine zeigen zytotoxische Aktivität, jedoch ist im Vergleich zu dem Toxin A das Toxin B um ein vielfaches stärker. Bei denjenigen *C. difficile* Stämmen, welche Toxin A und Toxin B produzieren, geht man von einem synergistischen Zusammenwirken der beiden Toxinarten aus. *C. difficile* Stämme die kein Toxin produzieren sind apathogen und haben

in der Klinik keine Relevanz (Matamouros, 2007).

Die toxinbildenden Gene *tcdA* (Toxin A) und *tcdB* (Toxin B) befinden sich auf einem Bereich des Bakterienchromosoms, welches als Pathogenitätslokus (PaLoc) beschrieben wird. Es befinden sich dort weiterhin drei regulatorische Gene. Zum einen der positive Regulator *TcdR*, sowie die negativen Regulatoren *TcdC* und *TcdE* (Gonçalves, 2004). Es wurde ein weiteres toxinkodierendes Gen entdeckt, welches sich außerhalb des Pathogenitätslokus (PaLoc), jedoch auf demselben Chromosom befindet und das binäre Toxin (CDTA/B) kodiert. Bei dem binären Toxin handelt es sich um eine aktinspezifische ADP-Ribosyltransferase und ähnelt in Struktur und Aktivität dem *Clostridium perfringens*  $\alpha$ -Toxin. Seine Funktion ist jedoch weitestgehend noch unbekannt (Perelle, 1997).

### **1.1.2 Epidemiologie und Inzidenz von *C. difficile***

Der dramatische Wandel in der Epidemiologie der *C. difficile* Infektion (CDI) während der letzten Jahre, mit einem Anstieg der Inzidenz, der Schwere der Erkrankung und der Letalität, haben CDI zu einer Herausforderung für das globale Gesundheitswesen gemacht (Lessa, 2012). Zurzeit ist in den europäischen Krankenhäusern die CDAD einer der am meist vorkommenden nosokomialen Infektionen und in Krankenhäusern bereits häufiger vertreten als eine Infektion mit dem Methicillin-resistenten *Staphylokokkus aureus* (MRSA). In Großbritannien war im Jahr 2003 die Anzahl der Todesfälle durch nosokomiale CDAD doppelt so hoch wie diejenigen die durch MRSA verursacht wurden (Smith, 2005). Bei den CDAD-Patienten liegt das Durchschnittsalter bei 76,4 Jahren, von diesen Patienten sind mehr als 90% älter als 65 Jahre. 16% dieser Patienten werden im Laufe der Erkrankung intensivpflichtig und 3,7% erleiden ein toxisches Megacolon und müssen infolge dessen operiert werden (Vetter, 2011).

Alleine in Deutschland zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Patienten mit der Entlassungsdiagnose CDAD zwischen den Jahren 2000-2004 von 7,4 pro 100.000 stationärer Aufnahmen auf 39,3 pro 100.000 stationärer Aufnahmen (Reichardt, 2007). In den Jahren 2004-2006 verdoppelte sich diese Anzahl sogar noch einmal.

In den USA verdoppelte sich die Patientenzahl mit der Entlassungsdiagnose CDAD in dem Zeitraum 1996-2003 von 82.000 (95% Konfidenzintervall (KI) 71.000-94.000) oder 31 pro 100.000 Personen auf 178000 (95% KI 151000-205000) oder 61 pro 100.000 Personen. In



den letzten Jahren ist in den USA die Inzidenz von CDAD rasant gestiegen und betrifft überdurchschnittlich häufig ältere Menschen (>65 Jahre) (McDonald, 2006).

Im Jahre 2002 breitete sich ebenfalls in Krankenhäusern in Montreal und Quebec eine CDAD Epidemie aus. In den Jahren 2003-2004 wurde von mehr als 14.000 Fällen dieser nosokomial erworbenen Erkrankung berichtet. Im Januar 2005 berichteten 30 Krankenhäuser in Quebec über nosokomiale Fälle, welche bei 15 pro 10.000 Patiententagen lagen. Diese Anzahl war fünf mal höher als der historische Durchschnitt (Warny, 2005). Am Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke in Quebec, wuchs der Anteil von Patienten die innerhalb von 30 Tagen an der C.-difficile-assoziierten Erkrankung starben von 4,7% in den Jahren 1991-1992 auf 13,8% im Jahre 2003. Die Inzidenz der CDAD pro 100.000 Personen im Alter von über 65 Jahren in Sherbrooke stieg von 102 in den Jahren 1991-1992 auf 210 im Jahr 2002 und auf 866 Personen im Jahr 2003 (Warny, 2005).

In Zusammenhang mit diesen weltweiten Ausbrüchen, mit ansteigender Virulenz, vermehrter Toxinproduktion und einer Fluorochinolonresistenz steht ein Stamm welcher als PCR-Ribotyp 027(NAP1/027), Toxintyp III und in der Pulsfield-Gel-Elektrophorese als American Pulsed-Field type 1 (NAP1) bezeichnet wird (Kuijper, 2006). Dieser Bakterienstamm beinhaltet sowohl das binäre Toxin (CDTA/B), als auch eine 18 bp - Deletion im tcdC-Gen und ist deshalb in der Lage, 10-20 mal mehr Toxin zu bilden als ein Stamm mit intaktem tcdC-Gen. Des Weiteren führt das synergistische Zusammenwirken des binären Toxins gemeinsam mit dem Toxin A und dem Toxin B zu schwersten Kolitiden (Matamouros, 2007).

Bereits im Jahre 1988 entdeckte M. Popoff (Paris, Frankreich) den PCR-Ribotyp 027 (NAP1/027) in einer Kultur von einer 28-jährigen Frau mit schwersten pseudomembranösen Kolitiden. Jedoch wurde dieser Ribotyp bis 2004 als selten und unbedeutend angesehen (Kuijper, 2006).

Wie bereits erwähnt kam es seit 2003, ausgehend von den USA und Kanada zu gehäuften Ausbrüchen, welche mittlerweile auch ambulante, jüngere Patienten ohne wesentliche Risikofaktoren betrifft und auch bei diesen Patienten zu schweren Erkrankungen führen kann (Reichardt, 2007).

Des Weiteren kam es auch in Großbritannien, den Niederlanden, Belgien und Frankreich zur gleichen Zeit zu mehreren Ausbrüchen. Und auch hier konnte dieser neue CD-Stamm nachgewiesen werden (Reichardt, 2007). In einer ländlichen Gegend in Süddeutschland stieg die jährliche Anzahl der *C. difficile* positiven Patienten von 95 auf 796 Patienten in dem Zeitraum 2000-2007. Im Jahr 2007 wurde der hochvirulente Stamm erstmals in Deutschland nachgewiesen und hat sich mittlerweile flächendeckend im ganzen Land ausgebreitet (Borgmann, 2008).

### **1.1.3 Übertragung von *C. difficile***

Da *C. difficile* in der Lage ist extrem umweltresistente Sporen zu bilden und deshalb weitestgehend resistent gegen übliche Desinfektionsmittel ist, spielt die Krankenhausumgebung bei der Übertragung dieses Keims eine besondere Rolle (McFarland, 1989). Aufgrund der Sporenbildung ist es dem Erreger möglich, mehrere Monate in den Krankenhäusern zu überleben. Am häufigsten konnte *C. difficile* im Fußboden und am Bettgestell in den Patientenzimmern nachgewiesen werden. Aber auch das Mobiliar, Einrichtungsgegenstände, Nasszellen, Toiletten und Stethoskope bilden Medien für diese Sporen (Verity, 2001). Einer der infektionsepidemiologisch wichtigsten Quellen für die Übertragung von *C. difficile*, stellt der CDAD-Patient selbst dar (Donskey, 2010). In der Umgebung von Patienten die an einer CDAD erkrankt waren, konnten signifikant höhere Mengen an *C. difficile* Sporen gefunden werden als bei *C. difficile*-Trägern (Kim Kyung-Hee, 1981). Eine ebenfalls sehr große Rolle bei der Infektion von *C. difficile* spielen die Hände des Krankenhauspersonals. Samore et al gaben an, dass der vermehrte Nachweis von *C. difficile* positiven Handkulturen des Pflegepersonals in direkter Korrelation mit der Intensität der Kontamination in der Umgebung steht. Eine gründliche und ausführliche Hygiene bzw. Reinigung der Hände mit Wasser und Seife sind deshalb essentiell, um diesen Übertragungsweg zu reduzieren (Samore, 1996). Die Übertragung dieser Sporen erfolgt aber nicht nur über Kontaktübertragung über das Krankenhauspersonal, sondern kann auch fäkal-oral oder aerogen stattfinden (Verity, 2001).

Wie bereits erwähnt, sind besonders Langzeitpatienten in Krankenhäusern gefährdet, an einer CDAD zu erkranken. Nach einer Studie von Johnson et al. zufolge steigt das Risiko an einer Infektion mit *C. difficile* zu erkranken proportional mit der Länge des

Klinikaufenthaltes. So variiert das Infektionsrisiko von 1% bei Patienten mit einem Klinikaufenthalt unter einer Woche auf bis zu 50% bei Patienten mit einem Aufenthalt von über 4 Wochen (Johnson, 1990).

Die physiologische Mikroflora des Gastrointestinaltraktes, auch als „Kolonisationsresistenz“ bezeichnet, bietet gesunden Menschen einen ausreichend protektiven Schutz (Ackermann, 2004). Diese Mikroflora kann jedoch durch Chemotherapeutika geschädigt werden und bahnt so den Weg für Infektionen mit exogenen Mikroorganismen (Larson, 1978). Eine hohe *C. difficile*-Exposition wie sie z.B. in Versorgungseinrichtungen vorkommt, kombiniert mit einer eingeschränkten Kolonresistenz, erhöht das Risiko für eine *C. difficile* Infektion um ein Vielfaches (Acheson, 2004).



Abbildung 1.1 Pathogenese der CDAD (Ackermann, 2004)

Darstellung der multiplen Faktoren die letztendlich zu einer Clostridium-difficile-assoziierten Erkrankung führen

Weitere Risikofaktoren für das Auftreten von CDAD (Bignardi, 1998) (Blot, 2003) (Anand, 1993) (Sharma, 1998):

- Einnahme von Antibiotika in den letzten 3-6 Monaten, besonders Breitbandantibiotika wie z.B. Penicillin, Cephalosporin und Clindamycin
- Therapie mit Chemotherapeutika oder Immunsuppressiva
- starke Verminderung der H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration im Magensaft durch Protonenpumpen-Hemmer und/oder H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten
- eingeschränkte Nierenfunktion
- entzündliche Darmerkrankungen
- Ältere Patienten >65 Jahre
- Schwerwiegende Grunderkrankung
- Abdominalchirurgische Eingriffe

#### **1.1.4 Anamnese und Diagnose von C. difficile**

Wichtig für die richtige Diagnosestellung der CDAD ist die ausführliche Anamnese des Patienten. Dazu gehört die Frage nach auslösenden Faktoren wie z.B. Antibiose, Chemotherapie oder große bauchchirurgische Eingriffe. Dabei spielt das Auftreten von Durchfällen, meist mit dem charakteristischen Geruch vergleichbar mit Omega-Caprinsäure, die größte Rolle (Schneider, 2007). Typischerweise beginnt die CDAD mit plötzlich auftretender wässriger Diarrhö und Unterbauchbeschwerden. Außerdem kann es zu erhöhter Temperatur, Leukozytose sowie Blut im Stuhl kommen (Hull, 2004). Obwohl die Symptome meist nach ca. 5-10 Tagen nach Antibiotikaeinnahme in Erscheinung treten, kann auch nach 4-6 Wochen nach Beendigung der Antibiotikatherapie eine CDAD auftreten (Robert Koch Institut (RKI), 2009). Zum Nachweis von Pseudomembranen und damit zur Diagnosesicherung kann weiterhin eine Endoskopie durchgeführt werden. Eine mikrobiologische Diagnostik zum Nachweis der Toxine ist jedoch in den meisten Fällen essentiell. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Diagnose der CDAD aufgrund der Klinik und dem entsprechenden Nachweis im Labor gestellt werden sollte (Gerding, 1995).

### 1.1.5 Nachweis von *C. difficile*

In der Routinediagnostik erfolgt der Nachweis einer CDAD entweder durch eine *C. difficile*-Anzucht in einer Stuhlkultur oder durch den Nachweis von Clostridientoxinen im Stuhl. Dabei ist darauf zu achten, dass eine Diagnostik nur bei symptomatischen Patienten durchgeführt wird, da der Nachweis von *C. difficile* bei Patienten ohne Symptome keine Bedeutung hat. Des Weiteren sollte immer auf beide Toxine (Enterotoxin A und Zytotoxin B) getestet werden, da in manchen Fällen nur ein Toxin nachgewiesen werden kann (Robert Koch Institut (RKI), 2009; Robert-Koch-Institut (RKI), 2007).

Zum Nachweis der Toxine gehört mittlerweile zum „Goldstandard“ der Zytotoxizitätstest, welcher auf einem zellkulturbasierten Verfahren beruht. Dieser Test ist zwar hochsensitiv (99%-1000%), aber auch sehr zeitaufwändig und schlecht standardisierbar, so dass er nur in wenigen Laboratorien Anwendung findet (Wilkins, 2003).

Vielmehr hat sich in der Praxis der Nachweis der Toxine durch Immunassays bewährt. Mittlerweile gehört es zu einem gängigen und empfohlenen Verfahren (Crobach, 2009). Dieser steht als immunchromatografischer Schnelltest zur Verfügung, besitzt jedoch eine geringere Sensitivität als der Zytotoxizitätstest (Barbut, 1993) (Vanpoucke, 2001).

Ein weiterer Test ist der Latexagglutinationstest zum Nachweis des Common Antigens (Glutamat-Dehydrogenase) welcher ebenfalls als Schnelltest angewendet werden kann. In der Routinediagnostik hat sich dieser Test jedoch auch nicht durchsetzen können, da er zwar hochsensitiv aber nur wenig spezifisch ist (Staneck, 1996).

Das sensibelste Verfahren zum Nachweis von *C. difficile* ist die kulturelle Anzucht auf Selektivagarmedien. In der Praxis ist er allerdings nicht sehr aussagekräftig, da er auch nichttoxigene Stämme anzüchtet und bei einem positiven Ergebnis ein zweiter Test zum Nachweis der Toxinogene durchgeführt werden muss. Obwohl dieser Test eine lange Zeit (Bebrütungszeit zwischen 24-28 Stunden) in Anspruch nimmt, ist er aber für die Antibiotikaempfindlichkeitstestung sowie die Erregertypisierung unumgänglich (Gerding, 1995).

Wenn es zu Ausbrüchen kommt sind phänotypische Methoden zur Aufklärung meist nicht ausreichend. Hier kann auf die Genotypisierung zurückgegriffen werden. Diese

genotypischen Methoden sind in der Lage einen Zusammenhang zwischen Isolaten der unterschiedlichen Patienten zu erfassen. Hierzu zählen die PCR-Ribotypisierung, die Pulsfeld-Gel-Elektrophorese sowie die Multilocus-Sequenz-Analyse (Van den Berg, 2007).

Eine weitere neue Entwicklung in der Diagnostik stellt das Verfahren der Realtime-Polymerasekettenreaktion (Realtime-PCR) dar, um die Gene der *C. difficile* Toxine direkt aus dem Stuhl nachweisen zu können. Auch wenn das Nachweisverfahren durch Immunassays ein gängiges Verfahren darstellt, wird weiterhin eine Bestätigung durch die PCR empfohlen (Crobach, 2009).

Abschließend kann man sagen, dass der ursprüngliche Name *Bacillus difficilis*, basierend auf den Schwierigkeiten die Hall und O'Tool bei der Isolierung dieses Erregers hatten, auch heute noch seinem Namen gerecht wird (Wilkins, 2003).

### **1.1.6 Therapie und hygienische Maßnahmen bei *C. difficile* positiven Patienten**

#### Allgemeine Maßnahmen

Sofern die klinische Situation des Patienten es zulässt, sollte das auslösende Antibiotikum sofort abgesetzt werden. Nach dieser Maßnahme kommt es bereits in 15-23% der symptomatischen Patienten zu einem Sistieren des Durchfalls nach ca. 2-3 Tagen (Gerding, 2008). Des Weiteren sollte der enorme Flüssigkeits- und Elektrolytverlust durch eine supportive Therapie wieder ausgeglichen werden. Patienten mit einem positiven Erregernachweis jedoch ohne Symptomatik benötigen keine spezielle Therapie (AWMF, 2011).

#### Antibiotikatherapie

Oftmals ist das alleinige Absetzen des auslösenden Antibiotikums aufgrund schwerer, persistierender Diarrhöen oder Hinweise auf eine Kolitis nicht ausreichend. In diesen Fällen empfiehlt sich eine orale Antibiotikatherapie mit Metronidazol (4x250 mg oder 3x500 mg täglich) oder Vancomycin (4x125 mg) für 10 Tage (Surawicz, 2013). Um eine Verbreitung Vancomycin-resistenter Enterokokken jedoch nicht zu unterstützen, ist Metronidazol als Standardtherapie empfohlen. Nach einer Studie von Zar et al. ist die Wirkung der beiden Antibiotika bei mildem Verlauf einer CDAD gleich, bei Patienten mit schweren CDAD Verläufen zeigt jedoch Vancomycin bessere Ergebnisse (Zar, 2007).

Falls eine orale Antibiotikatherapie nicht möglich sein sollte, kann Metronidazol, nicht aber Vancomycin intravenös verabreicht werden. Bei besonders schweren Formen der CDAD (Peritonitis, toxisches Megacolon) empfiehlt sich eine kombinierte antibiotische Therapie mit Metronidazol (4x250 mg oder 3x500 mg täglich) intravenös und Vancomycin (bis 4x500 mg täglich) über eine Magensonde (Surawicz, 2013).

Eine große Herausforderung in der Therapie der CDAD, stellen die häufigen Rezidive dar, welche meist nach 3 bis 21 Tagen auftreten. Handelt es sich um das erste Rezidiv wird erneut mit Metronidazol behandelt. Bei häufigeren Rezidiven empfiehlt sich eine ausschleichende Therapie mit Vancomycin (Cohen, 2010) (Robert-Koch-Institut (RKI), 2007).

Im Falle eines toxischen Megakolons, septischen Schocks oder einem fehlenden Ansprechen auf eine antibiotische Therapie liegt eine Indikation für eine chirurgische Therapie mit subtotaler oder totaler Kolektomie vor. Die Letalität bei solchen Eingriffen, ist allerdings mit 10-80% sehr hoch (Dallal, 2002) (Lamontagne, 2007). Bei einer Hemikolektomie nach einer Untersuchung von Surawicz zufolge liegt sie sogar bei 100% (Surawicz, 2007).

Einen Therapieansatz bei der rekurrenten CDAD stellt der Einsatz von Probiotika dar. Diese beruhen auf dem Prinzip des protektiven Schutzes gegenüber der Kolonisation von *C. difficile* ohne dabei die normale Darmflora zu beeinträchtigen (Johnston, 2007). Einer Studie von McFarland zufolge, zeigte sich bei dem Einsatz verschiedener Arten von Probiotika ein effektiver Schutz sowohl bei der Antibiotika-assoziierten Diarrhö (AAD) als auch bei der CDAD. Eine wirkungsvolle Reduzierung der Entwicklung einer CDAD konnte jedoch nur bei *Saccharomyces boulardii* nachgewiesen werden (McFarland, 2006).

Auch eine Transplantation von Faeces gesunder Spender, die sogenannte Stuhltransplantation, hat sich bei der Behandlung therapieresistenter Clostridium-difficile-Infektionen als äußerst effektiv erwiesen (Van Nood, 2013). Laut einer Studie von Youngster et al., durchgeführt an einer Klinik in Boston, konnte die Darmtätigkeit bei 18 von 20 Patienten normalisiert werden. Auch die Frequenz der Stuhlgänge reduzierte sich von 7 auf 2 mal pro Tag (Youngster, 2014). Auch in Deutschland wird die Therapie mittlerweile bei Patienten mit häufig rekurrerender CDAD angewandt.

Hygienische Maßnahmen (Christiansen, 2004) (Robert Koch Institut (RKI), 2008):

- Isolierung des C. difficile positiven Patienten mit eigener sanitärer Anlage, eine Kohortenisolierung kann bei Patienten mit gleichem Erregertyp stattfinden
- Bekleidung von Schutzkitteln und Einweghandschuhen, welche vor Hinaustreten des Zimmers in einem abgeriegelten Behälter entsorgt werden müssen
- Sorgfältige Händehygiene, indem die Hände zuerst desinfiziert und anschließend gründlich gewaschen werden
- Tägliche Scheuer-Wischdesinfektion patientennaher Flächen, sowie gezielte Ausdehnung und Erhöhung der Desinfektion der Flächen nach Kontamination mit infektiösem Material
- Medizinprodukte sowie Geräte patientenbezogen nutzen und nach der Verwendung direkt desinfizieren
- Das Geschirr wird in einem abgeriegelten Behälter zur Geschirrspülmaschine befördert und bei einer Temperatur von  $>60^{\circ}$  Grad gesäubert
- Wäsche und Textilien sollten speziell desinfizierend gereinigt werden
- Der Abfall wird im Zimmer gesammelt, geschlossen transportiert und täglich (nach dem Abfallschlüssel AS 18 01 04) entsorgt

### **1.1.7 Prävention**

Einer der wichtigsten Eckpfeiler bei der Prävention von CDAD-Ausbrüchen stellt die strenge Umsetzung der Standardhygienemaßnahmen dar. Allein diese Maßnahmen ermöglichen es, Übertragungen von C. difficile sowie CDAD-Ausbrüche einzudämmen (Christiansen, 2004). Ein weiteres wichtiges Ziel bei der Prävention von CDAD-Ausbrüchen ist die frühzeitige Diagnosestellung, welches eine standardisierte mikrobiologische Diagnostik erfordert. Diese ist notwendig um Träger von C. difficile rechtzeitig zu identifizieren und zu isolieren, um eine horizontale Ausbreitung zu vermeiden. Allein durch die Isolierung der CDAD-Patienten kann die Verbreitung der Kontamination in der Umgebung reduziert werden (Muto, 2003). Empfohlen ist weiterhin die Etablierung einer standardisierten Surveillance (z.B. CDAD-KISS). Diese ist sehr hilfreich, um im Krankenhaus Inzidenztrends zu erkennen und CDAD-Ausbrüche rechtzeitig aufzudecken. Eine weitere sehr bedeutende Maßnahme ist die Schulung des Krankenhauspersonals (Ärzte, Pflegepersonal, Leiter von Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen). Diese sollte Informationen über den Pathomechanismus des Keims, das potentielle Reservoir, Übertragungsmöglichkeiten, Kontamination in der Umgebung,



sowie Hygienemaßnahmen und Maßnahmen zur Infektionsprävention beinhalten (Vonberg, 2008). In einer Studie von Johnson et al. wurde bereits über einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Tragen von Vinylhandschuhen und einer Reduktion einer CDAD-Inzidenz berichtet (Johnson, 1990). Dies bedeutet, dass eine gründliche Hygiene der Hände zur Prävention der CDAD unerlässlich ist. Hierzu gehören insbesondere das Tragen von Handschuhen, sowie eine hygienische Händedesinfektion und das hygienisch korrekte Händewaschen mit Seife (Kampf, 2003) (Weber, 2003).

Da die *C. difficile*-Sporen extrem umweltresistent sind, sollten zur Prävention einer Verbreitung im gesamten Stationsbereich sporozide Desinfektionsmittel benutzt werden (Kaatz, 1988).

Den häufigsten Risikofaktor und damit das wichtigste beeinflussbare Kriterium in der Prävention der CDAD stellt die Einnahme der Antibiotika dar (Spencer, 1998). Da prinzipiell bei allen Antibiotikagruppen ein Zusammenhang mit CDAD belegt wurde, ist die strikte Indikationsstellung eine der wichtigsten Maßnahmen in der Prävention und Kontrolle der CDAD (Richter-Kuhlmann, 2014).

### **1.1.8 Umgebungsbezogene Risikofaktoren**

*C. difficile* Sporen lassen sich häufig in der Krankenhausumgebung nachweisen. Über den Einfluss der Krankenhausumgebung, selbst über die CDAD- Prävalenz wurde bisher wenig publiziert (Dubberke, 2007). CDAD-Patienten scheiden eine große Menge Sporen mit dem Stuhl aus und kontaminieren so ihre Kleidung, die Bettwäsche und nahe gelegene Oberflächen (Donskey, 2010). Am häufigsten konnte *C. difficile* auf dem Fußboden und am Bettgestell in den Patientenzimmern nachgewiesen werden. Aber auch das Mobiliar, Einrichtungsgegenstände, Nasszellen, Toiletten und Stethoskope bilden Medien für diese Sporen (Verity, 2001). Zum anderen spielt das Krankenhauspersonal bei der Übertragung von *C. difficile* eine wesentliche Rolle (Kuijper, 2006). Samore et al geben an, dass der vermehrte Nachweis von *C. difficile* positiven Handkulturen des Pflegepersonals in direkter Korrelation mit der Intensität der Kontamination in der Umgebung steht (Samore, 1996). Des Weiteren wird diskutiert, ob eine bestimmte Bauweise der Stationen einen Einfluss auf die Übertragung nosokomialer Infektionen hat. Zu diesem Thema existieren jedoch

wenig publizierte Daten (Dettenkofer, 2004). Auch der Einfluss der Stationsgröße bzw. der Bettenzahl der Stationen auf eine Übertragung konnte noch nicht abschließend geklärt werden. Der Einfluss der Bettenauslastung auf Infektionen im Krankenhaus wurde hingegen untersucht. In einer Studie von M. Borg wurde eine positive Korrelation zwischen neuen Fällen von MRSA Infektionen und einer Gesamtauslastung der Betten auf Normalpflegestationen gezeigt (Borg, 2003). Hinsichtlich des Einflusses einer Unterbringung von Patienten in Einzelzimmern auf die Häufigkeit von Übertragungen zeigen einige Studien keine wesentlichen Unterschiede, während andere Studien angeben, dass Einzelzimmer das Risiko einer Übertragung senken. (Van de Glind, 2007).

## **1.2 Fragestellung und Zielsetzung**

In der vorliegenden Studie soll das Auftreten sowie das Risiko der Übertragung von *C. difficile* bei Patienten des Uniklinikums Gießen untersucht werden.

Im Fokus der Untersuchung standen dabei mögliche umgebungsbezogene Prädiktoren für die Ausbreitung von *C. difficile*.

Zum einen wurden infrastrukturelle Faktoren überprüft: Die Anzahl der Einzel- und Mehrbettzimmer, die Bettenzahl einer Station und die Art der baulichen Trennung von anderen Stationen. Außerdem wurden der Einfluss der Anzahl von Pflegekräften im Früh-, Spät- und Nachdienst untersucht. Auch die Anzahl der Zimmernachbarn, die Anzahl der Patienten die eine gemeinsame Toilette nutzen, sowie der Nachweis von *C. difficile*/ Diarrhöen in einem gemeinsamen Patientenzimmer wurden in diesem Zusammenhang untersucht.

Weitere untersuchte Faktoren waren die Häufigkeit des Bettwäsche,- und Stecklakenwechsels, sowie die Häufigkeit der Toilettenreinigung.

## 2. Material und Methoden

Im folgenden Kapitel sollen die verwendeten Methoden und Materialien zur Erhebung des Datensatzes dargestellt werden. Dabei soll ein Überblick über den Ablauf, die Erhebungskriterien sowie die verwendete IT-Unterstützung gegeben werden. Es wurden ausschließlich anonymisierte, auf die Umgebung bezogene Datensätze verwendet.

Die Erhebung der Daten erfolgte im Zeitraum vom 12. September 2007 bis zum 26. Oktober 2008. Zur Erhebung wurde ein Fragebogen mit Hilfe des Arxepi Programms entwickelt (Siehe Kapitel 2.3.1). Kernstück der Erhebung waren die auf diesem Fragebogen basierenden strukturierten Interviews.

Nachdem bei einem Patienten durch das mikrobiologische Labor des Instituts für Mikrobiologie an der Universitätsklinik in Gießen *Clostridium difficile* nachgewiesen werden konnte, wurden die entsprechenden Laborbefunde an das Institut für Hygiene- und Umweltmedizin übermittelt. Mit einer Verzögerung von weniger als 72 Stunden konnten die anlassbezogenen Erhebungen durchgeführt werden (Kapitel 2.2.1). Zielgruppe der Befragung war das Reinigungs- und Pflegepersonal, um einen Erkenntnisgewinn über umgebungsbezogene Daten zu Risikofaktoren und Prävalenzen von *C. difficile* zu erlangen. Das Personal wurde dazu über folgende Punkte vor der Befragung belehrt:

1. Thema und Ziel der Studie („Surveillance von *Clostridium difficile* im Krankenhaus“, umgebungsbezogene Risikofaktoren bei *Clostridium difficile* Infektionen)
2. Material und Methoden (Interview, Erhebung von Angaben bezüglich Personalstruktur, Arbeitsabläufen und baulicher Gestaltung der entsprechenden Stationen)
3. Kurzes Skizzieren der zu erwartenden Fragen (Anzahl der Pflegekräfte, Frequenz der Reinigung von Zimmern und Sanitäranlagen, Kapazität und Struktur der Station, Anzahl der Patienten mit *C. difficile* bzw. mit Diarrhö, Medikation des Patienten)

Bezüglich der patientenbezogenen Risikofaktoren wurde auf Anonymisierung geachtet, so dass die einzelnen Daten nicht auf den entsprechenden Patienten zurückgeführt werden konnten.

Zur Auswertung wurde das Programm SPSS verwendet.

## **2.1 Kriterien für die Erhebung**

Insgesamt wurden in dem oben genannten Zeitraum 129 Datensätze von zwei verschiedenen Patientengruppen erfasst. Zum einen handelte es sich um die Untersuchungsgruppe. Bei diesen Patienten ließ sich *Clostridium difficile* in den Stuhlproben nachweisen. Um Vergleichswerte heranziehen zu können, wurde eine Kontrollgruppe mit Patienten mit fehlendem *Clostridium difficile* Befund gebildet. Zum anderen wurden die Patienten der Kontrollgruppe im Alter +/- 10 Jahre zum jeweils zuvor befragten *C. difficile* Patienten ausgewählt, um Altershomogenität in den Gruppen herzustellen.

Zum Zeitpunkt der Befragung befanden sich alle Patienten in der Universitätsklinik Gießen in stationärer Behandlung. Die Voraussetzung für die Aufnahme in die Gruppe der positiven *Clostridium difficile* Befunde waren ein Nachweis von Toxin A und/oder Toxin B, sowie eine stationäre Behandlung in der Universitätsklinik Gießen zum Zeitpunkt des positiven Toxinnachweises.

## **2.2 Datenerhebung**

### **2.2.1 Operativer Ablauf**

*Nachweis von Clostridium difficile Toxin A/B:* Dieser erfolgte im mikrobiologischen Labor des Instituts für Mikrobiologie.

*Übermittlung der Information:* Die entsprechenden Laborbefunde wurden routinemäßig per Fax an das Institut für Hygiene- und Umweltmedizin weitergeleitet. Diese mikrobiologischen Befunde enthielten den Namen und das Geburtsdatum des Patienten, das Datum der Probeentnahme, die Angaben bezüglich des Nachweises von Toxin A, Toxin B oder beider Toxine im Stuhl des Patienten, sowie den Namen der einsendenden Station oder Ambulanz.

*Interview mittels Fragebogen:* Mit Hilfe eines speziell konzipierten Fragebogens (siehe Anhang, Kapitel 7.2) wurde das Pflege- und Reinigungspersonal interviewt, um so die Daten für diese Studie erheben zu können.

*Übertragung des Fragebogens:* Obwohl Arxepi eine direkte Eingabe über die Tastatur zulässt, wurde der Zwischenschritt über eine ausgedruckte Version genutzt, um eine potentielle Kontamination von *C. difficile* zu vermeiden.

### **2.2.2 Aufbau des Fragebogens**

Als Instrument zur Datenerhebung wurde ein standardisierter Fragebogen gewählt, um eine bestmögliche Voraussetzung für Homogenität zu schaffen. Es wurden weiterhin geschlossene Fragen in Form von dichotomer- sowie Eingruppierungsfragen genutzt, um eine bessere Vergleichbarkeit der Antworten erzielen zu können. Den Patienten wurde eine Identifikationsnummer zugeordnet, so dass der Datenschutz gewährleistet werden konnte. Die Befragung des Reinigungs- und Pflegepersonals so wie das Ausfüllen des Fragebogens wurden durch die Doktoranden persönlich übernommen, um Fehler beim Ausfüllen so gering wie möglich zu halten.

## **2.3 Datenauswertung**

Quantitative Daten und computergestützte Auswertung

### **2.3.1 Erhebung der Daten und Erstellung des Fragebogens mit Hilfe des Dokumentationsprogramms Arxepi**

Bei Arxepi handelt es sich um ein webbasiertes Umfragesystem, welches in dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin des Universitätsklinikums in Gießen entwickelt wurde. Es ist in der Lage die benötigten Daten zu sammeln, sie zu speichern und zu verwalten. Das

Programm ermöglicht weiterhin, die erhobenen Daten in angepasster Form an den nachgestellten Masterserver weiterzuleiten, um die Daten dort zusätzlich speichern zu können.

Alle Ergebnisse konnten direkt in das statistische Programm SPSS (siehe Kapitel 2.3.2) exportiert werden, so dass dadurch Eingabefehler vermieden werden konnten.

Noch vor der Erhebung erfolgte die Verschlüsselung der Daten durch eine festgelegte Aufstellung, um manuelle Eingabefehler zu mindern.

### **2.3.2 Statistische Auswertung mittels SPSS**

Der Name SPSS® ist die Abkürzung für die Bezeichnung „Superior Performing Software Systems“. Hierbei handelt es sich um ein umfangreiches Programmpaket welches in der Lage ist Daten statistisch zu analysieren. Die hier erhobenen Daten wurden erst in die Software eingegeben um nach der Datenaufbereitung die Ausarbeitung des statistischen Ablaufs auszuführen.

Zur Beschreibung der verschiedenen Patientenkollektive sowie der umgebungsbezogenen Risikofaktoren wurde mittels einer deskriptiven Statistik der Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und die Standardabweichung (STABW) festgelegt. Weiterhin wurden Kontingenztafeln aufgestellt, um die Differenzen der absoluten und relativen Häufigkeiten besser darstellen zu können.

Zur weiteren Überprüfung der Häufigkeitsverteilung wurde der exakte Test nach Fisher sowie der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet.

Um die Einflüsse der umweltbezogenen Variablen (gemäß Anhang 7.2 logistische Regression) untereinander genauer untersuchen zu können, wurden mittels SPSS® logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden, um die unterschiedlichen Einflussfaktoren zwischen den C. difficile Patienten und den Kontrollpatienten zu verdeutlichen, diese beiden Patientenkollektive verglichen. Um jedoch die verschiedenen Stationen und ihre Einflüsse (Einflussfaktoren im Sinne der vorliegenden Untersuchung sind: Anzahl der Einzelzimmer, Anzahl der Mehrbettzimmer, Aufnahmekapazität, bauliche

Trennung der Stationen, Anzahl der Pflegekräfte im Frühdienst, Spätdienst, Nachdienst, Häufigkeit des Bettwäschewechsels, des Stecklakenwechsels, der Toilettenreinigung, Nachweis von *C. difficile*/Diarrhoe in einem gemeinsamen Patientenzimmer, Anzahl der Zimmernachbarn, Anzahl der Patienten die eine gemeinsame Toiletten benutzen, gemäß Anhang 7.2 (logistische Regression) beurteilen zu können wurde die Gesamtfallzahl der Patienten im Zeitraum der Untersuchung denen der *C. difficile* Patienten gegenübergestellt. Weiterhin wurde, um einen Zusammenhang zwischen den Variablen beschreiben zu können, der Rangkorrelationskoeffizient verwendet.

Es wurden Box-Whisker-Plots zur Darstellung der Gruppenunterschiede benutzt. Des Weiteren wurden zur bildlichen Darstellung der einzelnen Prädiktoren und deren Verteilung auf die verschiedenen Patientenkollektive Diagramme eingesetzt.

#### **2.4 Nachweis von Clostridium difficile mittels X/pect® von Remel (Remel. Xpect®, 2007)**

Bei dem oben genannten Test handelt es sich um einen *in-vitro* immunchromatographischen Test für den direkten, qualitativen Nachweis des *C. difficile* Toxins A und/oder B. Die Untersuchung erfolgt aus Stuhlproben von Patienten bei denen der Verdacht auf eine Clostridium-difficile-assoziierte Erkrankung besteht. Dieser Test erfolgte im mikrobiologischen Labor des Instituts für Mikrobiologie.

Zunächst wird die Probe mit einem Probenverdünner, bestehend aus gepufferter Lösung mit 0,03% ProClin™ 300, verdünnt, um eine Auflösung der Toxine zu bewirken. Ein Teilstück dieser Probe wird hiernach mit einer genau festgelegten Dosis des Konjugats 1 vermischt. Dieses Konjugat setzt sich zusammen aus blauschwarzer, mit Maus-Anti-Toxin A und Kaninchen-Anti-Toxin B beschichteter Mikropartikel. Des Weiteren wird eine bestimmte Menge des Konjugats 2 hinzugefügt, welches wiederum biotinylierte Ziege-Anti-Toxin A und Kaninchen-Anti-Toxin B enthält.

Darauf folgend wird ein Testgerät mit einer bestimmten Menge der oben beschriebenen Mischung versehen. Das Testgerät beinhaltet immobilisiertes Streptavidin, welche als

Testlinie eingesetzt wird, sowie Ziege-Anti-Immunglobulin-Antikörper, um die Kontrolllinie anzuzeigen.

Ein Streifen ist zu erkennen, wenn die Immunkomplexe des Toxins und die konjugierten Antikörper über die Testlinie laufen. Wenn die Untersuchung ordnungsgemäß abgelaufen ist, bilden die überschüssigen Farbpartikelkonjugate an der Kontrolllinie ein deutliches Band.



## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Beschreibung der Kontroll- und Patientengruppe**

#### **3.1.1 Altersstruktur und Geschlechterverteilung**

Insgesamt konnten für den Untersuchungszeitraum vom 12.09.2007 bis zum 26.10.2008 Datensätze von 129 Patienten erhoben werden. Hiervon waren 57 (44,2%) weibliche und 72 (55,8%) männliche Patienten. Bei 67 (51,9%) Patienten war C. difficile Toxin nachgewiesen worden (C. difficile-Gruppe). Die Kontrollgruppe ohne Durchfallssymptomatik und ohne Nachweis von C. difficile Toxin bestand aus 62 (48,1%) Patienten.

Zum Zeitpunkt der Erhebung lag das Durchschnittsalter im Mittelwert bei 64,7 Jahren, mit einer Standardabweichung (STABW) von  $\pm 14,4$ ; Median 68,1 Jahre. Das Minimum lag bei 20,1 Jahren, sowie das Maximum bei 94,5 Jahren.

In der C. difficile-Gruppe waren 35 (52,2%) Männer und 32 (47,8%) Frauen. Das Durchschnittsalter lag im Mittel bei 65,9 Jahren mit einer STABW von  $\pm 14,5$  Jahren, Median 69,3 Jahre. Das Minimum lag hier bei 21,9 Jahren mit einem Maximum von 94,5 Jahren.

Die Kontrollgruppe umfasste 37 (59,7%) Männer und 25 (40,3%) Frauen. Das Durchschnittsalter lag im Mittel bei 63,3 Jahren mit einer STABW von  $\pm 14,4$  Jahren und einem Median von 66,8 Jahren. Das Minimum lag bei 20,1 Jahren sowie das Maximum bei 90,1 Jahren. Hierbei ist zu beachten, dass die Kontrollpatienten hinsichtlich des Alters (es sollte nicht mehr oder weniger als 10 Jahre variieren) und nicht nach dem Geschlecht ausgewählt wurden.

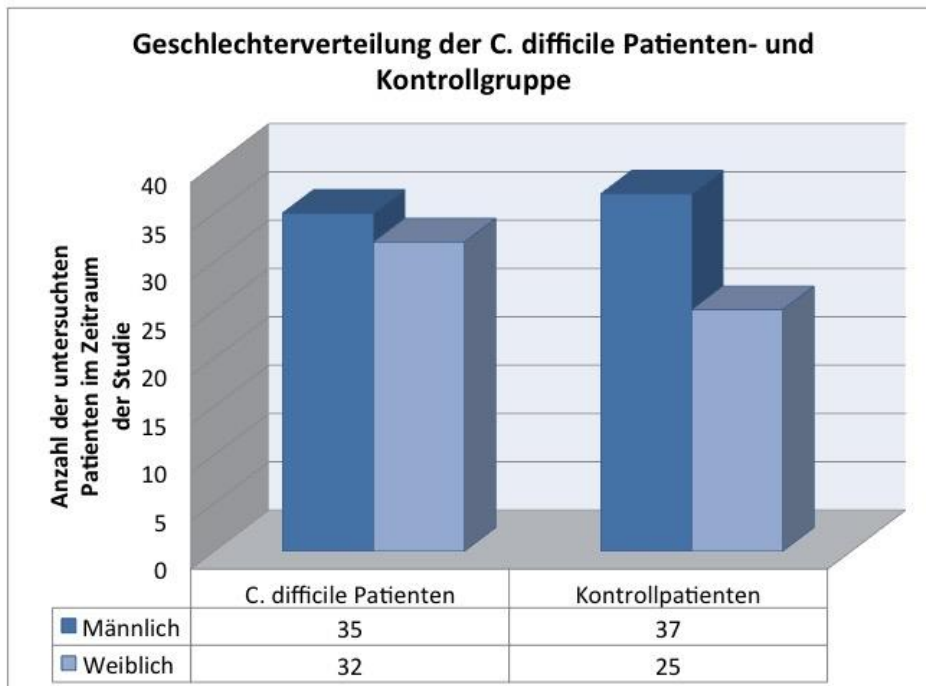


Abbildung 3.1 Geschlechterverteilung des Untersuchungskollektives

Vergleich der Geschlechterverteilung zwischen der C. difficile Patienten- und der Kontrollgruppe, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm

### Altersverteilung der C. difficile positiven Gruppe

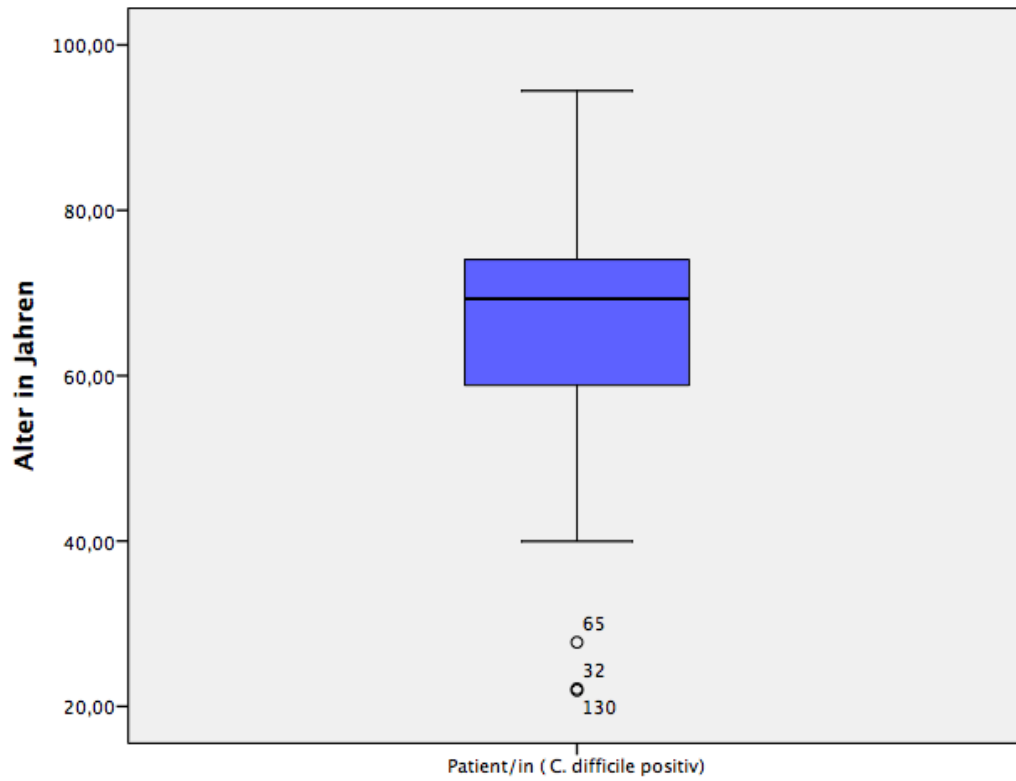


Abbildung 3.2 Altersverteilung der C. difficile Patienten

Darstellung der Altersverteilung der C. difficile positiven Patienten im Untersuchungszeitraum, dargestellt als Box-Whisker-Plot. Die Zahlen an den Ausreißern sind anonymisierte Patientennummern

### Altersverteilung

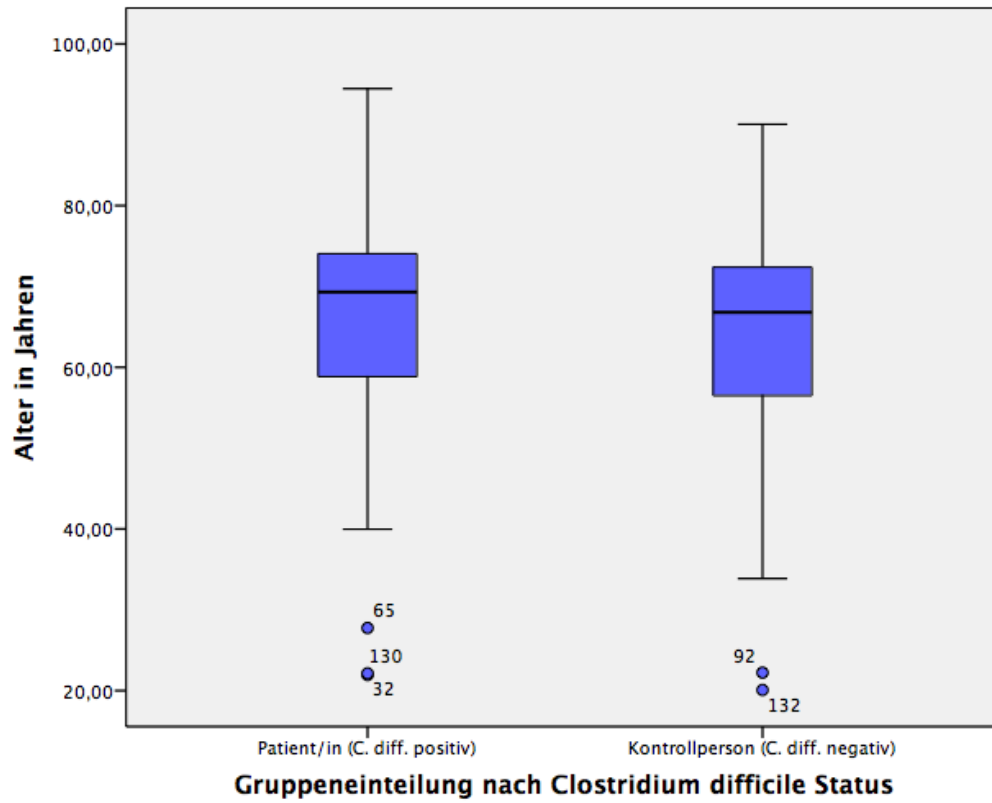


Abbildung 3.3 Altersverteilung des Untersuchungskollektives

Vergleich der Altersverteilung zwischen C. difficile- und Kontrollpatienten zum Zeitraum der Datenerhebung, dargestellt als Box-Whisker-Plot. Die Zahlen an den Ausreißern sind anonymisierte Patientennummern

### 3.1.2 Verteilung der C. difficile positiven Patienten in den verschiedenen Fachabteilungen

In dem Bereich der hämatologischen Abteilung wurden insgesamt 14 Patienten mit C. difficile Nachweis (1,55 pro 100 Patienten) im Zeitraum der Datenerhebung versorgt. Die Pulmonologie versorgte 8 (0,44 Patienten pro 100 Patienten) und die Nephrologie 12 (1,29 pro 100 Patienten) der C. difficile positiven Patienten. Weitere 22 Patienten (0,37 pro 100 Patienten) wurden in anderen konservativen Fächern behandelt. Hierunter werden die Kardiologie/Angiologie, die Endokrinologie, die Onkologie sowie die neurologische und die internistische Intensivmedizin gefasst. In der Gruppe der anderen operativen Fächer wie der kardiovaskulären Chirurgie, Orthopädie, Urologie, der interdisziplinären und der neurochirurgischen Intensivmedizin befanden sich insgesamt 11 (0,20 pro 100 Patienten) der C. difficile Patienten.

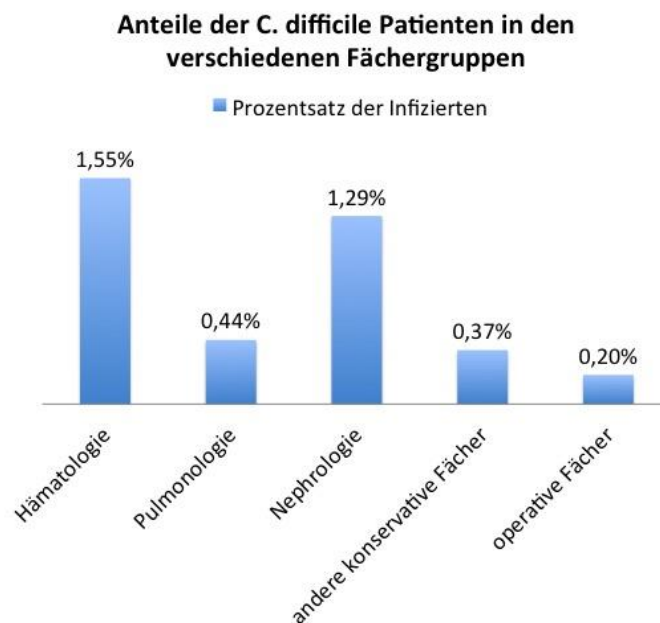


Abbildung 3.4 Verteilung der C. difficile Patienten in den verschiedenen Fächergruppen

Verteilung der C. difficile Patienten in den verschiedenen Fächergruppen im Zeitraum der Datenerhebung, dargestellt als Balkendiagramm

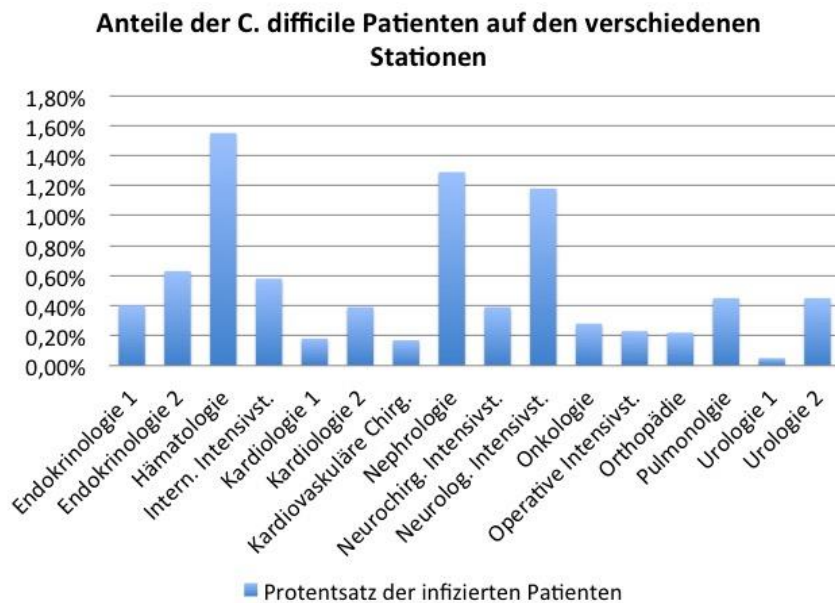


Abbildung 3.5 Verteilung der C. difficile Patienten auf den untersuchten Stationen

Verteilung der C. difficile Patienten auf den unterschiedlichen Stationen im Zeitraum der Datenerhebung, dargestellt als Balkendiagramm

Fasst man diese verschiedenen Fachdisziplinen in drei große Fächergruppen der Inneren Medizin, Intensivmedizin und der operativen Fächer zusammen, so wird deutlich, dass die meisten der C. difficile positiven Patienten mit  $n=53$  und einem Prozentsatz von 0,58% (0,58 infizierte Patienten pro 100 Patienten) in Einheiten der internistischen Abteilungen versorgt wurden. Die Intensivmedizin betreute 8 (0,37%, d.h. 0,37 Infizierte pro 100 Patienten) und die operativen Fächer 6 (0,16%, d.h. 0,16 Infizierte pro 100 Patienten) der betroffenen Patienten.

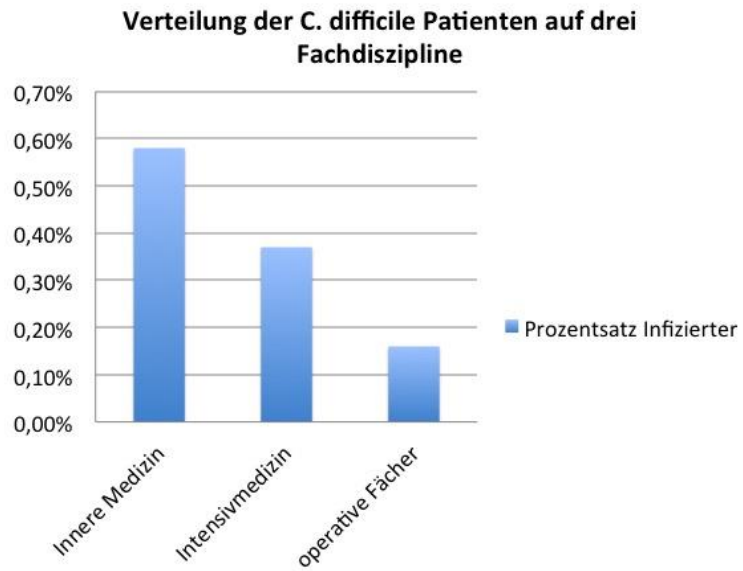


Abbildung 3.6 Anteile der C. difficile Patienten in den drei Fachdisziplinen

Anteile der C. difficile Patienten in den drei Fachdisziplinen im Untersuchungszeitraum, dargestellt als Balkendiagramm.

### 3.2 Prüfung definierter Faktoren zur Begünstigung der Übertragung von Clostridium difficile

#### Infrastrukturelle Faktoren:

Im Fokus dieser Untersuchung standen die infrastrukturellen Faktoren und deren Zusammenhang mit dem vermehrten Aufkommen von C. difficile. Die folgenden Kapitel beziehen sich auf die Stationen, welche in Tabelle 3.1 aufgeführt sind.

Nachweis von C. difficile auf den verschiedenen Stationen	Infektionsstatus		Gesamt-patienten-zahl	Prozentsatz der Infizierten
	Nicht Infiziert	Infiziert		
1.Endokrinologie1	748 (5,0%)	3 (4,5%)	751 (5,0%)	0,40 %
2.Endokrinologie 2	626 (4,2%)	4 (6,0%)	630 (6,0%)	0,63 %
3. Hämatologie	887 (5,9%)	14 (20,9%)	901 (6,0%)	1,55 %
4.Internist. Intensivstat.	172 (1,1%)	1 (1,5%)	173 (1,1%)	0,58 %
5.Kardiologie 1	1118 (7,4%)	2 (3,0%)	1120 (7,4%)	0,18 %
6.Kardiologie 2	1264 (8,4%)	5 (7,5%)	1269 (8,4%)	0,39 %
7.Kardiovaskuläre Chirg.	598 (3,9%)	1 (1,5%)	599 (3,9%)	0,17 %
8.Nephrologie	920 (6,1%)	12 (17,9%)	932 (6,2%)	1,29 %
9.Neurochirg. Intensivst.	507 (3,4%)	2 (3,0%)	509 (3,4%)	0,39 %
10.Neurolog. Intensivstat.	167 (1,1%)	2 (3,0%)	168 (1,1%)	1,18 %
11.Onkologie	1777 (11,8%)	5 (7,5%)	1782 (11,8%)	0,28 %
12.Operative Intensivstat.	1323 (8,8%)	3 (4,5%)	1326 (8,8%)	0,23 %
13.Orthopädie	454 (3,0%)	1 (1,5%)	455 (3,0%)	0,22 %
14.Pulmonologie	1787 (11,9%)	8 (11,9%)	1795 (11,9%)	0,45 %
15.Urologie 1	2036 (13,5%)	1 (1,5%)	2037 (13,5%)	0,05 %
16.Urologie 2	669 (4,4%)	3 (4,5%)	671 (4,4%)	0,45 %
<b>Gesamt</b>	<b>15053 (100%)</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>15120 (100%)</b>	<b>0,443 %</b>

Tabelle 3.1 Verteilung des Untersuchungskollektives auf den verschiedenen Stationen

Verteilung der C. difficile – und der Kontrollpatienten bzw. der infizierten und nicht infizierten Patienten auf den verschiedenen Stationen sowie die Darstellung des Prozentsatzes an infizierten Patienten auf den einzelnen Stationen im Zeitraum der Untersuchung. Tabellarisch dargestellt.



### 3.2.1 Bettenzahl der verschiedenen Stationen

Im Folgenden sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen der Bettenzahl auf den verschiedenen Stationen und dem vermehrten Aufkommen von *C. difficile* untersucht werden. Dabei wurde die Gesamtfallzahl der Patienten im Untersuchungszeitraum (nicht Infizierte), auf den einzelnen Stationen, den *C. difficile* positiven Patienten (Infizierte) gegenübergestellt. Die betrachteten Stationen haben eine Bettenzahl zwischen 8 und 45 (Mittelwert: 18,06).

Die statistische Auswertung ergibt bei höherer Bettenzahl eine höhere Rate von Patienten mit *C. difficile* Nachweis. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson errechnet sich eine 2-seitige Signifikanz von  $p \leq 0,001$ . Der Rangkorrelationskoeffizient zeigt hier einen Wert von  $r=0,019$  sowie eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,020$ . Je größer die Aufnahmekapazität der Station ist, desto höher ist der Anteil der infizierten Personen. Folglich steigt die Chance infiziert zu werden mit steigender Bettenzahl.



Abbildung 3.7 Aufkommen der *C. difficile* positiven Patienten nach Anzahl der Betten auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der *C. difficile* Patienten als Prozentsatz der Infizierten nach Anzahl der Betten auf den Stationen, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm

Aufnahmekapazität (Patienten)	Anzahl Infizierter	Gesamtpatientenzahl	Prozentsatz Infizierter
<b>8,00</b> Neurolog. Intensivst.	2	169	1,183
<b>10,00</b> Operative Intensivst.	3	1326	0,226
<b>11,00</b> Neurochirg. Intensivst.	2	509	0,393
<b>12,00</b> Internist. Intensivst.	1	173	0,578
<b>14,00</b> KVC Urologie 1 Urologie 2	5	3308	0,151
<b>15,00</b> Orthopädie	1	455	0,220
<b>16,00</b> Endokrinologie 1 Endokrinologie 2	7	1381	0,507
<b>19,00</b> Kardiologie 1	2	1120	0,179
<b>20,00</b> Kardiologie 2	5	1269	0,394
<b>21,00</b> Nephrologie	12	932	1,288
<b>24,00</b> Hämatologie	14	901	1,554
<b>30,00</b> Pulmonologie	8	1795	0,446
<b>45,00</b> Onkologie	5	1782	0,281
<b>Gesamt</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>15120 (100%)</b>	<b>0,443 %</b>

Tabelle 3.2 Verteilung der C. difficile Patienten nach Anzahl der Aufnahmekapazität auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der infizierten Patienten verglichen mit der Gesamtpatientenzahl nach Anzahl der Betten auf den verschiedenen Stationen, tabellarisch dargestellt.

### 3.2.2 Anteil der Einzelzimmer auf den untersuchten Stationen

In diesem Abschnitt sollte eine vermutete Beziehung zwischen dem Anteil der Einzelzimmer bezogen auf die Bettenzahl der einzelnen Stationen und dem vermehrten Aufkommen von *C. difficile* Patienten überprüft werden.

Die meisten *C. difficile* positiven Patienten wurden auf der hämatologischen Station erfasst auf der 37,5% der Zimmer Einzelzimmer sind. Hier wurden im Zeitraum der Untersuchung 1,554 *C. difficile* Patienten pro 100 Patienten versorgt. Die wenigsten Patienten befanden sich auf den Stationen für Kardiovaskuläre Chirurgie, Urologie 1 und Urologie 2 mit einem Einzelzimmeranteil von 14,3%. Insgesamt betrug hier der Anteil an *C. difficile* Patienten 0,151%.

Insgesamt lag der Mittelwert bei 3,62 Einzelzimmern pro Station (STABW 2,87), Median 3,50; Minimum 0; Maximum 9.

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt eine 2-seitige Signifikanz von  $p \leq 0,001$ . Die Rangkorrelation nach Spearman erbrachte einen Wert von  $r = 0,061$ , sowie eine Signifikanz von  $p = 0,817$  und liegt damit weit über der Signifikanzgrenze.

Demzufolge hat der Anteil an Einzelzimmern auf den Stationen keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Infektionen mit *C. difficile*.

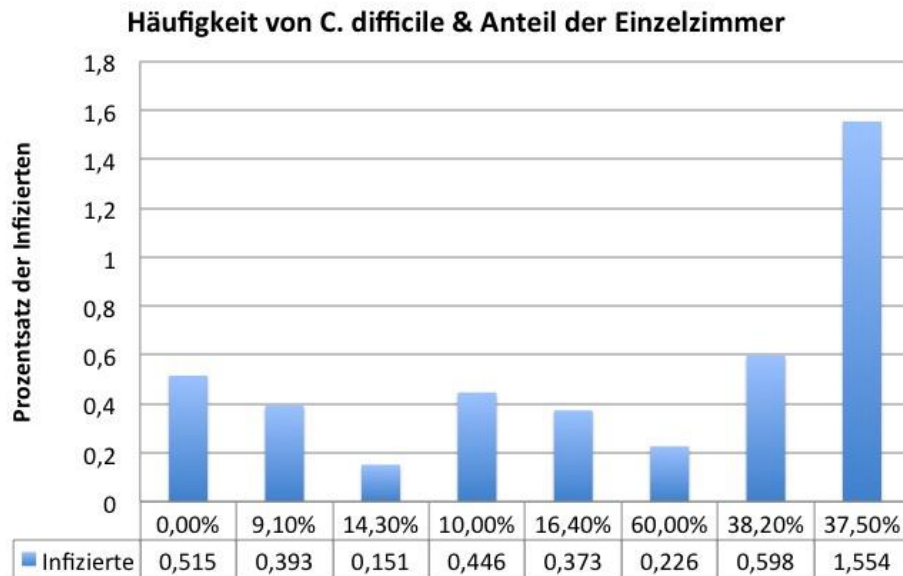


Abbildung 3.8 Aufkommen der C. difficile Patienten nach dem Anteil der Einzelzimmer auf den Stationen

Darstellung der Verteilung der C. difficile Patienten als Prozentsatz der Infizierten nach dem Anteil der Einzelzimmer auf den Stationen, dargestellt als Balkendiagramm.

Anzahl der Einzelzimmer	Anzahl Infizierter	Gesamtpatientenzahl	Prozentsatz Infizierter
<b>0,00 (0,0%)*</b> Endokrinologie 1 Endokrinologie 2 Internist. Intensivst.	8	1554	0,515 %
<b>1,00 (9,1%)</b> Neurochirurg. Intensivst.	2	509	0,393 %
<b>2,00 (14,3%)</b> KVC Urologie 1 Urologie 2	5	3308	0,151 %
<b>3,00 (10,0%)</b> Pulmonologie	8	1795	0,446 %
<b>4,00 (16,4%)</b> Kardiologie 2 Neurolog. Intensivst. Onkologie	12	3220	0,373 %
<b>6,00 (60,0%)</b> Operative Intensivst.	3	1326	0,226 %
<b>7,00 (38,2%)</b> Kardiologie 1 Nephrologie Orthopädie	15	2507	0,598 %
<b>9,00 (37,5%)</b> Hämatologie	14	901	1,554 %
<b>Gesamt</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>15120 (100%)</b>	<b>0,443 %</b>

\*Anteile der Einzelzimmer bezogen auf die Bettenzahl der Stationen

Tabelle 3.3 Verteilung der C. difficile Patienten nach Anzahl der Einzelzimmer auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der infizierten Patienten verglichen mit der Gesamtpatientenzahl nach dem Anteil der Einzelzimmer auf den verschiedenen Stationen, tabellarisch dargestellt.

### **Anteil der Mehrbettzimmer auf den untersuchten Stationen**

Mit insgesamt 1,288 C. difficile positiven Patienten pro 100 Patienten, waren die meisten Patienten auf der nephrologischen Station mit einem Anteil von 33,3% an Mehrbettzimmern zu finden. Die wenigsten Patienten, mit 0,220 C. difficile positiven Patienten pro 100 Patienten und einem Anteil von 26,7 % an Mehrbettzimmern befanden sich auf der orthopädischen Station. Der Mittelwert zeigt sich bei 6,50 Mehrbettzimmern (STABW  $\pm$  3,80) und der Median bei 6,0; Minimum lag bei 2 sowie Maximum bei 19 Mehrbettzimmern.

Nach dem Rangkorrelationskoeffizienten mit dem Wert von  $r=0,005$  und einer Signifikanz von  $p=0,503$  ergibt sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der Mehrbettzimmer und dem gehäuften Aufkommen von C. difficile. Der Exakte Test nach Fisher zeigt eine 2-seitige Signifikanz von 0,976, welches verdeutlicht, dass kein Einfluss der Mehrbettzimmer auf die Infektion besteht.

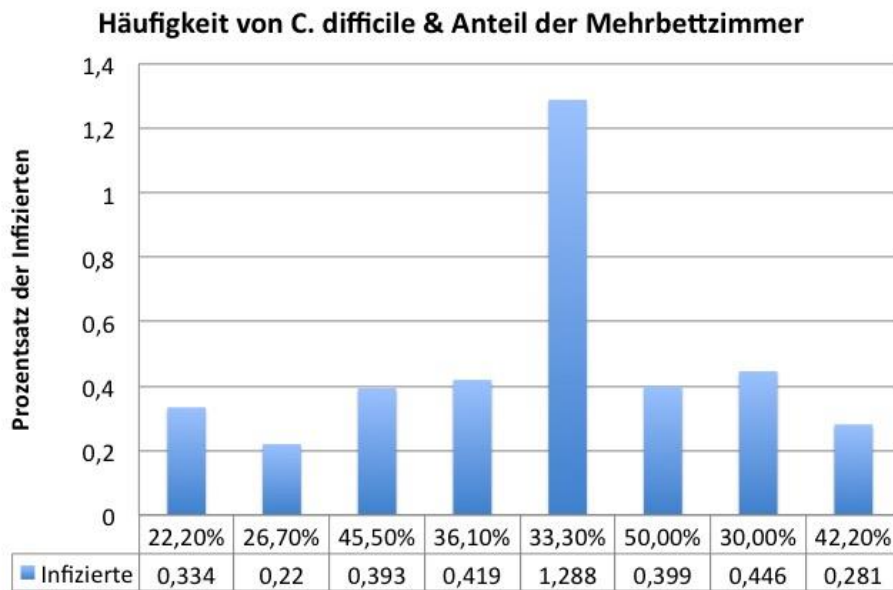


Abbildung 3.9 Aufkommen der C. difficile Patienten nach Anzahl der Mehrbettzimmer auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der C. difficile Patienten als Prozentsatz der Infizierten nach dem Anteil der Mehrbettzimmer auf den Stationen, dargestellt als Balkendiagramm.

Anzahl der Mehrbettzimmer	Anzahl Infizierter	Gesamtpatientenzahl	Prozentsatz Infizierter
<b>2,00 (22,2%)*</b> Neurolog. Intensivst. Operative Intensivst.	5	1495	0,334 %
<b>4,00 (26,7%)</b> Orthopädie	1	455	0,220 %
<b>5,00 (45,5%)</b> Neurochirg. Intensivst.	2	509	0,393 %
<b>6,00 (36,1%)</b> Endokrinologie 2 Hämatologie, Internist. Intensivst. Kardiologie 1 Kardiologie 2 KVC Urologie 1 Urologie 2	31	7401	0,419 %
<b>7,00 (33,3%)</b> Nephrologie	12	932	1,288 %
<b>8,00 (50,0%)</b> Endokrinologie 1	3	751	0,399 %
<b>9,00 (30,0%)</b> Pulmonologie	8	1795	0,446 %
<b>19,00 (42,2%)</b> Onkologie	5	1782	0,281 %
<b>Gesamt</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>15120 (100%)</b>	<b>0,443 %</b>

\*Anteile der Mehrbettzimmer bezogen auf die Bettenzahl der Stationen

Tabelle 3.4 Verteilung der C. difficile Patienten nach Anzahl der Mehrbettzimmer auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der infizierten Patienten verglichen mit der Gesamtpatientenzahl nach Anzahl der Mehrbettzimmer auf den verschiedenen Stationen, tabellarisch dargestellt.



### 3.2.3 Bauliche Trennung der Stationen

Definition der baulichen bzw. nicht baulichen Trennung:

1. Die Station ist baulich getrennt, wenn eins der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- die Feuerschutztür ist stets geschlossen
- ein Treppenhaus trennt die Station von anderen Stationen (die Stationen befinden sich auf verschiedenen Stockwerken)
- die Station ist nur über eine Schleuse zu erreichen

2. Die Station gilt als nicht baulich getrennt bzw. offen, wenn:

- die Feuerschutztüren immer offen stehen
- die Stationen direkt nebeneinander liegen und auf dem gleichen Flur münden
- eine Pflegekraft in der Nacht für zwei Stationen zuständig ist

Im Fokus dieser Untersuchung standen die infrastrukturellen Faktoren und deren Zusammenhang mit dem vermehrten Aufkommen von *C. difficile*. Von den 16 untersuchten Stationen waren 12 Stationen baulich getrennt und 4 Stationen nicht baulich getrennt.

Hinsichtlich der Frage, ob eine nicht baulich getrennte Station ein erhöhtes Risiko darstellt, wurde eine logistische Regression (7.2 Anhang, 1. logistische Regression mit Stepwise-Methode) durchgeführt. Die Variable der Regression wurde aus der Gesamtzahl der Patienten mit und ohne Nachweis von *C. difficile* gebildet. Diese wurde schließlich als Infektionsstatus gekennzeichnet. Weiterhin wurde mit folgenden Parametern gerechnet: Aufnahmekapazität der Stationen, Anzahl der Einzelzimmer, Anzahl der Mehrbettzimmer, bauliche Trennung der einzelnen Stationen, Verbindungen zu weiteren Stationen, Anzahl der Pflegekräfte im Frühdienst, Anzahl der Pflegekräfte im Spätdienst, Anzahl der Pflegekräfte im Nachtdienst, Frequenz des Bettwäschewechsels, Frequenz des Stecklakenwechsels. Es zeigte sich mit einer Signifikanz von  $p \leq 0,001$ , dass die Chance sich zu infizieren im Falle einer baulichen Trennung das 0,154 fache beträgt bzw. um 84,6% fällt.

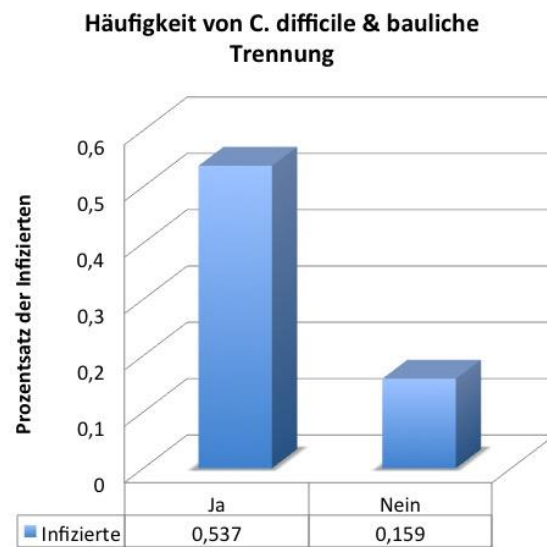


Abbildung 3.10 Häufigkeit von C. difficile Patienten nach der baulichen Trennung auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der C. difficile Patienten als Prozentsatz der Infizierten nach der baulichen Trennung auf den Stationen, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm.

Bauliche Trennung	Anzahl Infizierter	Gesamtpatientenzahl	Prozentsatz Infizierter
<b>Ja</b> Endokrinologie 1 Endokrinologie 2 Hämatologie Internist. Intensivst. Kardiologie 1 Kardiologie 2 Nephrologie Neurochirg. Intensivst. Neurolog. Intensivst. Onkologie Operative Intensivst. Pulmonologie	61	11357	0,537 %
<b>Nein</b> KVC Orthopädie Urologie 1 Urologie 2	6	3763	0,159 %
<b>Gesamt</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>15120 (100%)</b>	<b>0,443 %</b>

Tabelle 3.5 Verteilung der C. difficile Patienten nach der baulichen Trennung auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der infizierten Patienten verglichen mit der Gesamtpatientenzahl nach der baulichen Trennung auf den verschiedenen Stationen, tabellarisch dargestellt.

### **3.3 Anteil der Pflegekräfte:**

#### **3.3.1 Im Frühdienst**

Im nächsten Abschnitt sollte die Abhängigkeit zwischen Anzahl der Pflegekräfte pro Bett und dem gehäuften Auftreten von *Clostridium difficile* betrachtet werden. Die meisten *C. difficile* Patienten mit 1,418 Infizierten pro 100 Patienten befanden sich auf der hämatologischen und auf der nephrologischen Station, die mit 15,6 Pflegekräften pro 100 Betten (bezogen auf die Bettenzahl der Stationen) besetzt waren. Die wenigsten Fälle, mit 0,215 Infizierten pro 100 Patienten wurden auf den Stationen erfasst, die mit 32,7 Pflegekräften pro 100 Betten die Patienten im Frühdienst versorgten. Zu diesen Stationen gehörten die operative Intensivstation, neurologische Intensivstation, Orthopädie, Urologie 1 und 2.

Insgesamt arbeiteten auf den Stationen im Mittel 4,19 Pflegekräfte im Frühdienst (STABW  $\pm$  1,18), Median 4,0 ; Minimum 2 ; Maximum 7 .

Die Korrelation nach Spearman zeigt mit einem Wert von  $r=-0,021$  und einer Signifikanz von  $p=0,009$ , dass mit der Anzahl an Pflegepersonal die Chance an *C. difficile* zu erkranken sinkt. Weiterhin wurde eine logistische Regression (7.2 Anhang, 1. logistische Regression mit Stepwise-Verfahren) mit der Variablen Infektionsstatus und den bereits oben erwähnten Parametern durchgeführt. Auch hier zeigt sich mit einer Signifikanz von  $p\leq 0,001$  dass die Chance sich zu infizieren pro zusätzlicher Pflegekraft dass 0,664 fache beträgt bzw. um 33,6% fällt.

### Häufigkeit von C. difficile & Anteil der Pflegekräfte im Frühdienst

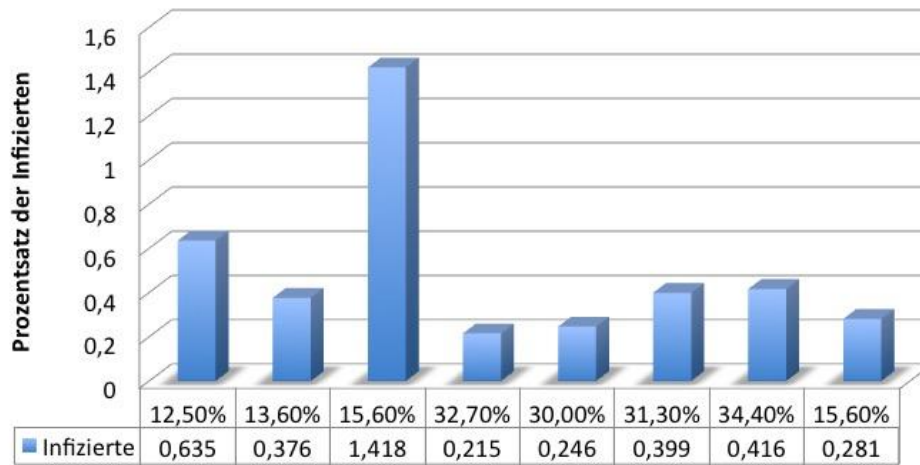


Abbildung 3.11 Aufkommen der C. difficile Patienten nach dem Anteil der Pflegekräfte im Frühdienst auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der C. difficile Patienten als Prozentsatz der Infizierten nach dem Anteil der Pflegekräfte im Frühdienst auf den Stationen bezogen auf die Bettenzahl, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm

Anzahl der Pflegekräfte im Frühdienst	Anzahl Infizierter	Gesamtpatientenzahl	Prozentsatz Infizierter
<b>2,00 (12,5%)*</b> Endokrinologie 2	4	630	0,635 %
<b>3,00 (13,6%)</b> KVC Pulmonologie	9	2394	0,376 %
<b>3,50 (15,6%)</b> Hämatologie Nephrologie	26	1833	1,418 %
<b>4,00 (32,7%)</b> Neurolog. Intensivst. Operative Intensivst. Orthopädie Urologie 1 Urologie 2	10	4659	0,215 %
<b>4,50 (30,0%)</b> Kardiologie 1 Neurochirg. Intensivst.	4	1629	0,246 %
<b>5,00 (31,3%)</b> Endokrinologie 1	3	751	0,399 %
<b>5,50 (34,4%)</b> Internist. Intensivst. Kardiologie 2	6	1442	0,416 %
<b>7,00 (15,6%)</b> Onkologie	5	1782	0,281 %
<b>Gesamt</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>15120 (100%)</b>	<b>0,443 %</b>

\*Anteile der Pflegekräfte im Frühdienst bezogen auf die Bettenzahl der Stationen

Tabelle 3.6 Verteilung der C. difficile Patienten nach der Anzahl der Pflegekräfte im Frühdienst auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der infizierten Patienten verglichen mit der Gesamtpatientenzahl nach der Anzahl der Pflegekräfte im Frühdienst auf den verschiedenen Stationen, tabellarisch dargestellt.

### 3.3.2 Im Spätdienst

Wie in Abbildung 3.12 deutlich zu erkennen, wurden die meisten C. difficile positiven Patienten mit einem Prozentsatz von 0,625 Infizierten pro 100 Patienten auf Stationen mit 20,6 Pflegekräften pro 100 Betten, bezogen auf die Bettenzahl der Stationen, im Spätdienst versorgt. Zu diesen gehörten die neurochirurgische Intensivstation, die Kardiologie 1 sowie die Nephrologie. Eine ähnlich hohe Anzahl an infizierten Patienten

fand sich mit 0,578 C. difficile positiven Patienten pro 100 Patienten auf der medizinisch internistischen Intensivstation, welche mit 41,7 Pflegekräften pro 100 Betten, bezogen auf die Bettenzahl der Stationen, im Spätdienst die Patienten versorgte.

Betrachtet man nur die Intensivstationen, so zeigt sich ein Prozentsatz von 0,369 Infizierten pro 100 Patienten bei einer Anzahl von 35,4 Pflegekräften pro 100 Betten, bezogen auf die Bettenzahl der Stationen, im Spätdienst. Vergleicht man hierzu nun die Normalstationen, so zeigt sich insgesamt mit einer Anzahl von 15,9 Pflegekräften pro 100 Betten, ein nicht wesentlicher höherer Anteil an Infizierten mit 0,458 C. difficile positiven Patienten pro 100 Patienten.

Der Mittelwert zeigte sich insgesamt bei 3,37 Pflegekräften im Spätdienst (STABW  $\pm$  1,02) und der Median bei 3,0; Minimum lag bei 2 sowie Maximum bei 6 Pflegekräften im Spätdienst.

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson erbrachte eine 2-seitige Signifikanz von  $p=0,672$ . Auch die Korrelation nach Spearman zeigte mit einem Wert von  $r \leq 0,001$  und einer Signifikanz von  $p=0,959$  keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Pflegekräfte und einem vermehrten Aufkommen von C. difficile .

Daraufhin wurde eine logistische Regression (7.2 Anhang, 1. logistische Regression mit Stepwise-Verfahren, Variablen nicht in der Gleichung) mit der bereits erwähnten abhängigen Variablen sowie den oben genannten Parametern durchgeführt. Hier zeigte sich, dass der Anteil an Pflegekräften im Spätdienst mit einer Signifikanz von  $p=0,235$  keinen klaren Einfluss auf die Verbreitung von C. difficile hat.

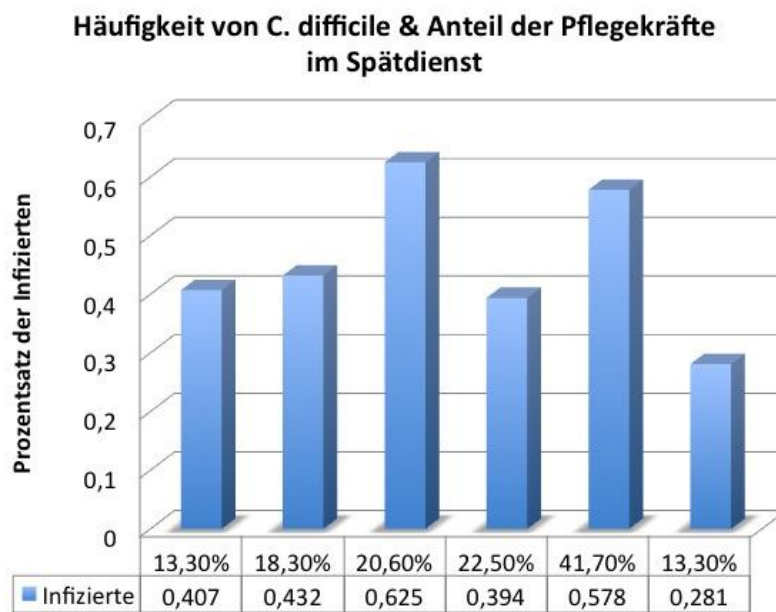


Abbildung 3.12 Aufkommen der C. difficile Patienten nach dem Anteil der Pflegekräfte im Spätdienst auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der C. difficile Patienten als Prozentsatz der Infizierten nach der Anzahl der Pflegekräfte im Spätdienst auf den Stationen bezogen auf die Bettenzahl, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm



Anzahl der Pflegekräfte im Spätdienst	Anzahl Infizierter	Gesamtpatientenzahl	Prozentsatz Infizierter
<b>2,00 (13,3%)*</b> Endokrinologie 2 KVC	5	1229	0,407 %
<b>3,00 (18,3%)</b> Endokrinologie 1 Hämatologie Neurolog. Intensivst. Operative Intensivst. Orthopädie Pulmonologie Urologie 1 Urologie 2	35	8106	0,432 %
<b>3,50 (20,6%)</b> Kardiologie 1 Nephrologie Neurochirg. Intensivst.	16	2561	0,625 %
<b>4,50 (22,5%)</b> Kardiologie 2	5	1269	0,394 %
<b>5,00 (41,7%)</b> Internist. Intensivst.	1	173	0,578 %
<b>6,00 (13,3%)</b> Onkologie	5	1782	0,281 %
<b>Gesamt</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>15120 (100%)</b>	<b>0,443 %</b>

\*Anteile der Pflegekräfte im Spätdienst bezogen auf die Bettenzahl der Stationen

Tabelle 3.7 Verteilung der C. difficile Patienten nach der Anzahl der Pflegekräfte im Spätdienst auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der infizierten Patienten verglichen mit der Gesamtpatientenzahl nach der Anzahl der Pflegekräfte im Spätdienst auf den verschiedenen Stationen, tabellarisch dargestellt.

### 3.3.3 Im Nachtdienst

Im Mittelwert befanden sich insgesamt 1,87 Pflegekräfte im Nachtdienst auf den Stationen (STABW  $\pm 1,02$ ), Median 2,0; Minimum 0,5; Maximum 4,0. Wie in der Abbildung 3.13 anhand des Prozentsatzes an Infizierten zu sehen ist, sind vermehrt *C. difficile* positive Patienten auf den Stationen zu finden, die mit einer Anzahl von 9,5 Pflegekräften pro 100 Betten, im Nachtdienst, bezogen auf die Bettenzahl der Stationen, die Patienten versorgten. Zu diesen Stationen gehörten die Hämatologie, die Kardiologie 1 und 2 sowie die Nephrologie. Hier ist mit 0,782 Infizierten pro 100 Patienten ein deutlicher Höchstwert zu erkennen. Eine mit 0,578 *C. difficile* positiven Patienten pro 100 Patienten ebenfalls hohe Anzahl fand sich auf der medizinisch internistischen Intensivstation, die mit 33,3 Pflegekräften pro 100 Betten die Patienten in der Nacht versorgten.

Die Exakte 2-seitige Signifikanz nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson erbrachte den Wert  $p=0,004$ . Der Rangkorrelationskoeffizient zeigt mit  $r=0,011$ , sowie einer Signifikanz von  $p=0,171$  dass der Parameter keinen einheitlich steigernden Einfluss auf die Infektion hat.

Auch die daraufhin durchgeführte logistische Regression (7.2 Anhang, 1. logistische Regression mit Stepwise-Verfahren, Variablen nicht in der Gleichung) konnte mit einem  $p=0,163$  keinen Zusammenhang zwischen dem Anteil der Pflegekräfte im Nachtdienst und dem gehäuftem Auftreten von *C. difficile* feststellen.

### Häufigkeit von C. difficile & Anteil der Pflegekräfte im Nachtdienst

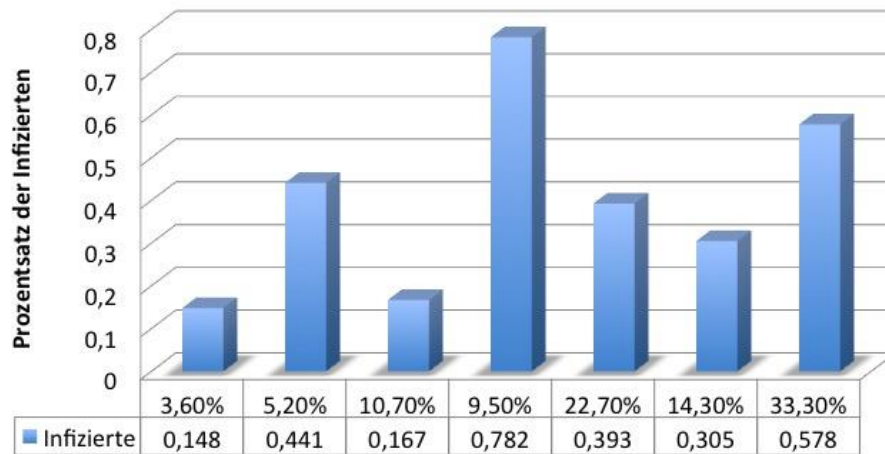


Abbildung 3.13 Aufkommen der C. difficile Patienten nach dem Anteil der Pflegekräfte im Nachtdienst auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der C. difficile Patienten als Prozentsatz der Infizierten nach dem Anteil der Pflegekräfte im Nachtdienst bezogen auf die Bettenzahl der Stationen, als dreidimensionales Balkendiagramm dargestellt.

Anzahl der Pflegekräfte im Nachtdienst	Anzahl Infizierter	Gesamtpatientenzahl	Prozentsatz Infizierter
0,50 (3,6%)* Urologie 1 Urologie 2	4	2709	0,148 %
1,00 (5,2%) Endokrinologie 1 Endokrinologie 2 Orthopädie Pulmonologie	16	3631	0,441 %
1,50 (10,7%) KVC	1	599	0,167 %
2,00 (9,5%) Hämatologie Kardiologie 1 Kardiologie 2 Nephrologie	33	4222	0,782 %
2,50 (22,7%) Neurochirg. Intensivst.	2	509	0,393 %
3,00 (14,3%) Neurolog. Intensivst. Onkologie Operative Intensivst.	10	3277	0,305 %
4,00 (33,3%) Internist. Intensivst.	1	173	0,578 %
<b>Gesamt</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>15120 (100%)</b>	<b>0,443 %</b>

\*Anteile der Pflegekräfte im Nachtdienst bezogen auf die Bettenzahl der Stationen

Tabelle 3.8 Verteilung der C. difficile Patienten nach der Anzahl der Pflegekräfte im Nachtdienst auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der infizierten Patienten verglichen mit der Gesamtpatientenzahl nach der Anzahl der Pflegekräfte im Nachtdienst auf den verschiedenen Stationen, tabellarisch dargestellt.

### 3.4. Bettwäschewechsel und Toilettenreinigung

Im Folgenden sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen der Frequenz der hygienischen Maßnahmen und dem vermehrten Aufkommen von C. difficile untersucht werden. Im Fokus dieser Untersuchung stand dabei die Häufigkeit des Bettwäschewechsels.

### 3.4.1 Häufigkeit des Bettwäschewechsels

Die meisten C. difficile Patienten wurden auf der hämatologischen Station erfasst auf der dreimal pro Woche die Bettwäsche gewechselt wurde. Hier wurden im Zeitraum der Untersuchung 1,554 C. difficile Patienten pro 100 Patienten versorgt. Mit einem Prozentsatz von 0,281% Infizierter befanden sich die wenigsten Patienten auf der onkologischen Station mit einem Bettwäschewechsel von viermal in der Woche.

Insgesamt zeigte sich ein Mittelwert von 4,38 Bettwäschewechsels in der Woche pro Bett (STABW  $\pm$  2,45) und der Median bei 3,5; Minimum lag bei 2 sowie Maximum bei 7 Bettwäschewechsels pro Bett in der Woche.

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson errechnet sich eine 2-seitige Signifikanz von  $p \leq 0,001$ .

Eine weitere Überprüfung mittels logistischer Regression (7.2 Anhang, 2. logistische Regression) erfolgte mit der Variablen Infektionsstatus und den Parametern Aufnahmekapazität der Stationen, Anzahl der Einzelzimmer, Anzahl der Mehrbettzimmer, bauliche Trennung der einzelnen Stationen, Verbindungen zu weiteren Stationen, Anzahl der Pflegekräfte im Frühdienst, Anzahl der Pflegekräfte im Spätdienst, Anzahl der Pflegekräfte im Nachtdienst, Frequenz des Bettwäschewechsels, Frequenz des Stecklakenwechsels. Hier zeigt sich mit einer Signifikanz von  $p=0,016$  ein deutlicher Einfluss bezüglich der Häufigkeit des Bettwäschewechsels auf die Infektion. Pro Bettwäschewechsel in der Woche, sinkt somit das Risiko einer Infektion um 21,6% bzw. beträgt das 0,784 fache.

Häufigkeit von C. difficile & Frequenz des Bettwäschewechsels in der Woche

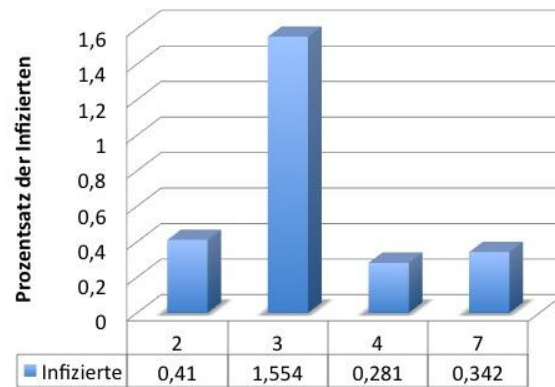


Abbildung 3.14 Verteilung der C. difficile Patienten nach der Frequenz des Bettwäschewechsels in der Woche auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der C. difficile Patienten als Prozentsatz der Infizierten nach der Häufigkeit des Bettwäschewechsels in der Woche auf den Stationen, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm.

Frequenz des Bettwäschewechsels	Anzahl Infizierter	Gesamtpatientenzahl	Prozentsatz Infizierter
<b>2,00</b> Endokrinologie 1 Kardiologie 2 KVC Nephrologie Pulmonologie Urologie 1 Urologie 2	33	8055	0,410 %
<b>3,00</b> Hämatologie	14	901	1,554 %
<b>4,00</b> Onkologie	5	1782	0,281 %
<b>7,00</b> Endokrinologie 2 Kardiologie 1 Internist. Intensivst. Neurolog. Intensivst. Neurochirg. Intensivst. Operative Intensivst. Orthopädie	15	4382	0,342 %
<b>Gesamt</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>15120 (100%)</b>	<b>0,443 %</b>

Tabelle 3.9 Verteilung der *C. difficile* Patienten nach der Frequenz des Bettwäschewechsels in der Woche auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der infizierten Patienten verglichen mit der Gesamtpatientenzahl nach der Häufigkeit des Bettwäschewechsels in der Woche auf den verschiedenen Stationen, tabellarisch dargestellt.

### 3.4.2 Häufigkeit des Stecklakenwechsels

Hier wurde speziell auf den routinemäßigen Stecklakenwechsel geachtet und nicht auf den Wechsel aufgrund von *C. difficile* hervorgerufenen Durchfällen eingegangen. Hinsichtlich des Stecklakenwechsels bezogen auf eine Woche fand auf den meisten Stationen ein Wechsel von siebenmal in der Woche statt. Auf diesen Stationen befanden sich im Zeitraum der Untersuchung 0,443 *C. difficile* positive Patienten pro 100 Patienten. Lediglich auf der pulmonologischen Station mit 0,446 Infizierten pro 100 Patienten, wurde das Stecklaken fünfmal in der Woche gewechselt (siehe Abbildung 3.15). Im Mittelwert wurde insgesamt 6,88-mal in der Woche auf den Stationen das Stecklaken gewechselt (STABW  $\pm$ 0,50), Median 7,0; Minimum 5,0; Maximum 7,0.

Der Exakte Test nach Fisher erbrachte eine exakte 2-seitige Signifikanz von  $p=1,00$ . Die daraufhin durchgeführte logistische Regression (7.2 Anhang, 2. logistische Regression) zeigt hier bezüglich des Parameters Häufigkeit des Stecklakenwechsels eine Signifikanz von  $p=0,044$  und somit eine positive Auswirkung auf das Vorkommen von *C. difficile*. Wie jedoch bereits erwähnt wurden die routinemäßigen Stecklakenwechsel auf den Stationen untersucht. Patienten mit einer schwerwiegenden Grunderkrankung bedurften von Beginn an einem höheren Reinigungsbedarf. Deshalb mussten Stationen mit einem erhöhten Risiko öfters gereinigt werden. Einzelne Fachabteilungen konnten in der Regression jedoch nicht berücksichtigt werden, so dass eine klare Aussage hier nicht gemacht werden kann.

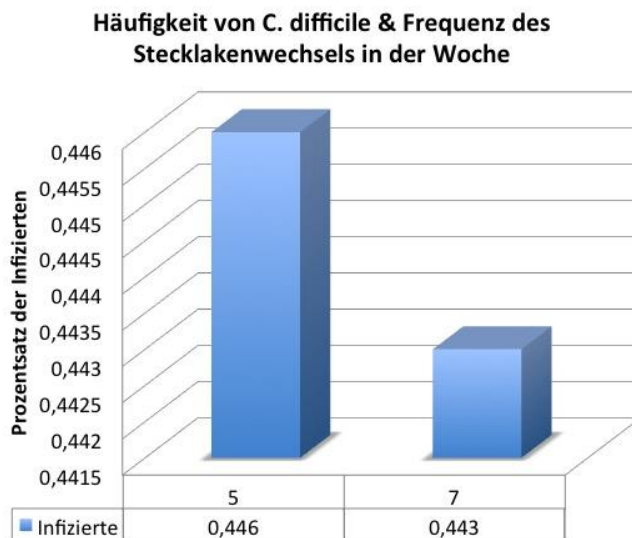


Abbildung 3.15 Verteilung der *C. difficile* Patienten nach der Frequenz des Stecklakenwechsels in der Woche auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der *C. difficile* Patienten als Prozentsatz der Infizierten nach der Häufigkeit des Stecklakenwechsels in der Woche auf den Stationen, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm.



Frequenz des Stecklakenwechsels	Anzahl Infizierter	Gesamtpatientenzahl	Prozentsatz Infizierter
5,00 Pulmonologie	8	1795	0,446 %
7,00 Endokrinologie1 Endokrinologie 2 Hämatologie Internist. Intensivst. Kardiologie 1 Kardiologie 2 KVC Nephrologie Neurochirg. Intensivst. Neurolog. Intensivst. Onkologie Operative Intensivst. Orthopädie Urologie 1 Urologie 2	59	13325	0,443 %
<b>Gesamt</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>15120 (100%)</b>	<b>0,443 %</b>

Tabelle 3.10 Verteilung der C. difficile Patienten nach der Frequenz des Stecklakenwechsels in der Woche auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der infizierten Patienten verglichen mit der Gesamtpatientenzahl nach der Häufigkeit des Stecklakenwechsels in der Woche auf den verschiedenen Stationen, tabellarisch dargestellt.

### 3.4.3 Häufigkeit der Toilettenreinigung

In Bezug auf die routinemäßig (und nicht aufgrund von Durchfällen) durchgeführte Bad-inklusive Toilettenreinigung wurde auf dem Hauptteil der Stationen siebenmal in der Woche gereinigt. Auf diesen Stationen befanden sich insgesamt 0,388 infizierte Patienten pro 100 Patienten. Als alleinige Ausnahme wurde auf der nephrologischen Station mit insgesamt 1,288 C. difficile positiven Patienten pro 100 Patienten vierzehnmal in der Woche die Toilette gesäubert. Insgesamt zeigte sich der Mittelwert bei 7,44 Toilettenreinigungen in der Woche (STABW  $\pm$  1,75 und der Median bei 7,0; Minimum lag bei 7 sowie Maximum bei 14 Toilettenreinigungen).

Die Korrelation nach Spearman erbrachte einen Wert von  $r=0,033$  und eine Signifikanz von  $p \leq 0,001$ . Der Exakte Test nach Fisher zeigte eine 2-seitige Signifikanz von  $p=0,001$ . Auch hier zeigt sich eine erhöhte Reinigungsfrequenz als Folge einer erhöhten Infektion. Doch auch hier wurde die routinemäßige Toilettenreinigung untersucht und es zeigt sich erneut, dass Patienten mit einer schwerwiegenden Grunderkrankung einer höheren Reinigung bedürfen.

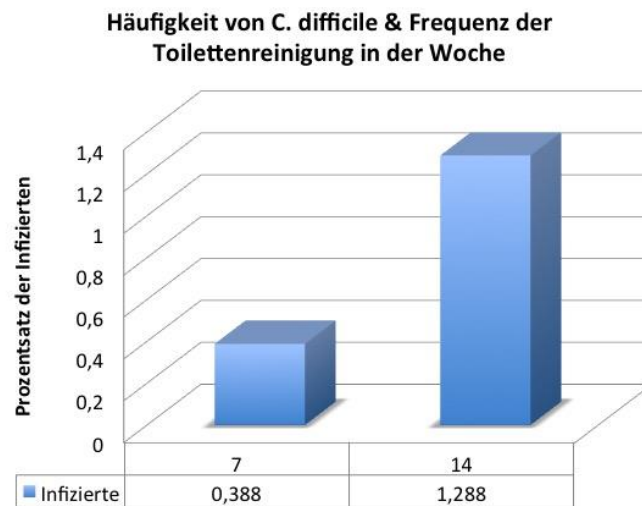


Abbildung 3.16 Verteilung der C. difficile Patienten nach der Frequenz der Toilettenreinigung in der Woche auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der C. difficile Patienten als Prozentsatz der Infizierten nach der Häufigkeit der Toilettenreinigung in der Woche auf den Stationen, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm

<b>Frequenz der Bad- und Toilettenreinigung</b>	<b>Anzahl Infizierter</b>	<b>Gesamtpatientenzahl</b>	<b>Prozentsatz Infizierter</b>
<b>7,00</b> Endokrinologie1 Endokrinologie 2 Hämatologie Internist. Intensivst. Kardiologie 1 Kardiologie 2 KVC Neurochirg. Intensivst. Neurolog. Intensivst. Onkologie Operative Intensivst. Orthopädie Pulmonologie Urologie 1 Urologie 2	55	14188	0,388 %
<b>14,00</b> Nephrologie	12	932	1,288 %
<b>Gesamt</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>15120 (100%)</b>	<b>0,443 %</b>

Tabelle 3.11 Verteilung der C. difficile Patienten nach der Frequenz der Toilettenreinigung in der Woche auf den Stationen.

Darstellung der Verteilung der infizierten Patienten, verglichen mit der Gesamtpatientenzahl nach der Häufigkeit der Toilettenreinigung in der Woche auf den verschiedenen Stationen, tabellarisch dargestellt.

### **3.5 Belegungsdichte der Patientenzimmer als Übertragungsfaktor**

Im Folgenden sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen einer gemeinsamen Unterbringung in einem Patientenzimmer und der Häufigkeit von *C. difficile* oder von Diarrhö untersucht werden.

#### **3.5.1 Nachweis von Diarrhöen in einem gemeinsamen Patientenzimmer**

Im Fokus dieser Untersuchung stand der Nachweis von Diarrhöen bei Mitpatienten im selben Zimmer und deren Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit von *C. difficile* Infektionen. Es sollte der Frage nachgegangen werden, ob sich vermehrt *C. difficile* Patienten in den Zimmern finden lassen, in denen vermehrt Diarrhöen bei Mitpatienten nachgewiesen werden konnten.

Nur bei insgesamt 6 (4,7%) Patienten litten weitere Personen im selben Zimmer unter oben genannter Symptomatik. Hiervon waren 2 (3,0%) *C. difficile* positive Patienten und 4 (6,5%) Kontrollpatienten.

Bei insgesamt 123 (95,3%) Patienten konnten bei weiteren Personen in einem gemeinsamen Patientenzimmer keine Diarrhöen nachgewiesen werden, 65 (97,0%) Patienten der Clostridiengruppe und 58 (93,5%) der Patienten aus der Kontrollgruppe.

Der Exakte Test nach Fisher erbrachte eine exakte 2-seitige Signifikanz von  $p=0,427$  und zeigt somit, dass das Vorkommen von Diarrhöen in einem gemeinsamen Patientenzimmer keine eindeutige Wirkung auf das Vorkommen von *C. difficile* hat. Nach durchgeführter logistischer Regressionsanalyse (7.2 Anhang, 3. logistische Regression) mit der Variablen Infektionsstatus und den Parametern Anzahl der Personen mit denen eine Toilette geteilt wird, Anzahl der Zimmernachbarn, Vorkommen von Diarrhoe im selben Zimmer, weitere Patienten die in einem unmittelbar benachbarten Zimmer an Diarrhoe leiden, Nachweis von *C. difficile* in einem unmittelbar benachbarten Zimmer, weitere Patienten die in einem nicht unmittelbar benachbarten Zimmer der gleichen Station an Diarrhoe leiden, Nachweis von *C. difficile* in einem nicht unmittelbar benachbarten Zimmer der gleichen Station,

zeigte sich hinsichtlich des Parameters Vorkommen von Diarrhöen im selben Zimmer mit einer Signifikanz von  $p=0,555$  kein Einfluss auf die Häufigkeit von *C. difficile*.

		Clostridiengruppe	Kontrollgruppe	Gesamt
Diarrhoen in einem gemeinsamen Patientenzimmer	ja	n=2 (3,0%)	n=4 (6,5%)	n=6 (4,7%)
	nein	n=65 (97,0%)	n=58 (93,5%)	n=123 (95,3%)
Gesamt		n=67 (100%)	n=62 (100%)	n=129 (100%)

Tabelle 3.12 Nachweis von Diarrhöen in einem gemeinsamen Patientenzimmer.

Darstellung der Häufigkeit von Diarrhöen in einem gemeinsamen Patientenzimmer der Clostridium difficile Gruppe und der Kontrollgruppe. Angabe von Häufigkeitsraten.

### 3.5.2 Nachweis von *C. difficile* in einem gemeinsamen Patientenzimmer

In diesem Abschnitt sollte eine vermutete Beziehung zwischen dem gehäuften Auftreten von *C. difficile* bei Nachweis dieses Keims in einem gemeinsamen Patientenzimmer untersucht werden. Es sollte der Frage nachgegangen werden, ob Patienten, bei Nachweis von *C. difficile* eines Mitpatienten im selben Zimmer, eher gefährdet sind ebenfalls an *C. difficile* zu erkranken.

Bei 124 (96,1%) Patienten konnte in einem gemeinsamen Zimmer kein weiterer Mitpatient mit *C. difficile* Nachweis im Stuhl erfasst werden. Hierbei handelte es sich um 65 (97,0%) Patienten aus der Clostridiengruppe und 59 (95,2%) Kontrollpatienten. Nur bei insgesamt 5 (3,9%) Mitpatienten der Studienpatienten wurde *C. difficile* nachgewiesen. Bei 2 (3,0%) Patienten aus der *C. difficile* positiven Gruppe, sowie bei 3 (4,8%) Patienten aus der Kontrollgruppe.

Im Exakten Test nach Fisher errechnet sich eine 2-seitigen Signifikanz von  $p=0,671$  und zeigt demzufolge, dass keine eindeutige Einwirkung zwischen dem oben genannten Parameter und der Infektion mit *C. difficile* besteht.

		Clostridiengruppe	Kontrollgruppe	Gesamt
C. difficile in einem gemeinsamen Patientenzimmer	ja	n=2 (3,0%)	n=3 (4,8%)	n=5 (3,9%)
	nein	n=65 (97,0%)	n=59 (95,2%)	n=124 (96,1%)
Gesamt		n=67 (100%)	n=62 (100%)	n=129 (100%)

Tabelle 3.13 Nachweis von C. difficile in einem gemeinsamen Patientenzimmer

Darstellung der Häufigkeit eines Nachweises von C. difficile in einem gemeinsamen Patientenzimmer in der Clostridiengruppe und der Kontrollgruppe. Angabe von Häufigkeitsraten.

### 3.5.3 Anzahl der Zimmernachbarn

Im Folgenden sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen der Anzahl der Zimmernachbarn und einem gehäuften Auftreten von C. difficile untersucht werden. Hier sollte überprüft werden, ob eine ansteigende Anzahl an Patienten die sich ein Zimmer teilen mit einem vermehrten Aufkommen von C. difficile in Zusammenhang steht.

Dabei wurde gezielt auf die Unterbringung der Patienten direkt bei der Aufnahme und vor Auftreten typischer Symptomatik oder eines Nachweises von C. difficile geschaut. Wie in Abbildung 3.17 deutlich wird, befanden sich 62 Patienten(48,1%) in einem Einzelzimmer. Davon waren 47 (70,1%) C. difficile positive Patienten und 15 (24,2%) Kontrollpatienten.

42 (32,5%) Patienten waren in einem Doppelzimmer untergebracht, davon 14 (20,9%) aus der Clostridiengruppe und 28 (45,2%) Patienten aus der Kontrollgruppe. Insgesamt zeigte sich der Mittelwert bei 0,74 Zimmernachbarn (STABW  $\pm$  0,84 ) und der Median bei 1,0; Minimum lag bei 0 sowie Maximum bei 3 Zimmernachbarn. Bei den C. difficile Patienten lag der Mittelwert bei 0,42 Zimmernachbarn (STABW  $\pm$  0,742), Median 0,00; Minimum 0; Maximum 3; in der Kontrollgruppe lag er bei 1,10 (STABW  $\pm$  0,804), Median 1,0; Minimum 0; Maximum 3.

Die zur weiteren Überprüfung durchgeführte logistische Regression (7.2 Anhang, 3. logistische Regression) mit der Variablen Infektionsstatus und den Parametern Anzahl der Personen mit denen eine Toilette geteilt wird, Anzahl der Zimmernachbarn, Vorkommen von Diarrhoe im selben Zimmer, weitere Patienten die in einem unmittelbar benachbarten

Zimmer an Diarrhoe leiden, Nachweis von *C. difficile* in einem unmittelbar benachbarten Zimmer, weitere Patienten die in einem nicht unmittelbar benachbarten Zimmer der gleichen Station an Diarrhoe leiden, Nachweis von *C. difficile* in einem nicht unmittelbar benachbarten Zimmer der gleichen Station, konnte mit einer Signifikanz von  $p=0,572$  keinen Einfluss des Parameters Anzahl der Zimmernachbarn auf die Übertragung von *C. difficile* nachweisen.

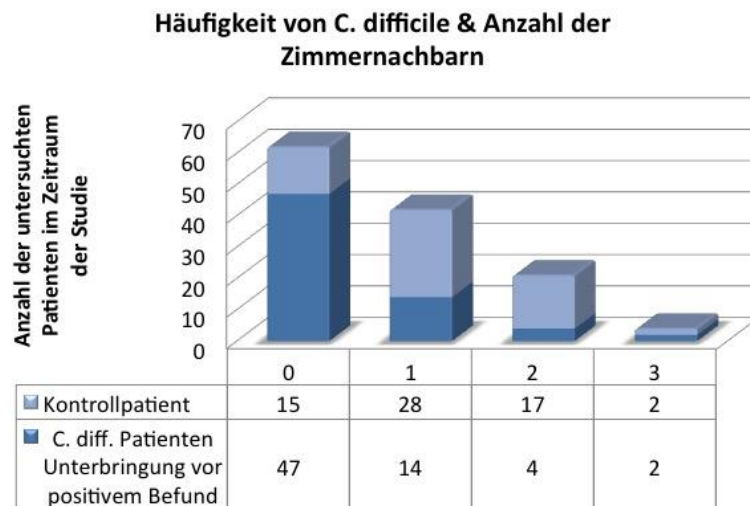


Abbildung 3.17 Anzahl der Zimmernachbarn des Untersuchungskollektives

Darstellung der Anzahl der Zimmernachbarn in der Patienten- und Kontrollgruppe vor dem Zeitpunkt des positiven *C. difficile* Befundes, dargestellt als gestapeltes dreidimensionales Balkendiagramm.

### 3.5.4 Anzahl der Patienten die eine gemeinsame Toilette benutzen

In diesem Abschnitt sollte die Abhängigkeit zwischen der Anzahl von Patienten die sich eine gemeinsame Toilette teilen und dem gehäuften Auftreten von *Clostridium difficile* betrachtet werden. Auch hier wurde auf die routinemäßige Nutzung vor Ausbruch einer *C. difficile* Infektion einer gemeinsamen Toilette geachtet.

Wie bereits in Kapitel 3.5.3 beschrieben, waren die meisten Patienten aufgrund ihrer Vorerkrankungen bei Aufnahme in Einzelzimmern untergebracht. Deshalb mussten diese Patienten bereits vor einem Toxinnachweis oder entsprechender Symptomatik mit keiner weiteren Person eine Toilette teilen.

Bezogen auf die Gesamtgruppe benutzten 79 (61,2%) Patienten eine Toilette alleine. Hiervon waren 55 (82,1%) Patienten aus der Clostridium difficile Gruppe und 24 (38,7%) aus der Kontrollgruppe. Lediglich 26 (20,2%) Patienten teilten sich eine Toilette mit einer weiteren Person. Davon 10 (14,9%) Clostridium difficile positive Patienten und 16 (25,8%) Kontrollpatienten. Wie in Abbildung 3.18 zu sehen ist, musste sich nur eine (1,6%) Person (Kontrollpatient) eine Toilette mit fünf weiteren Patienten teilen. Insgesamt lag der Mittelwert bei 0,67 Patienten die eine gemeinsame Toilette benutzten (STABW  $\pm$  1,026) und der Median bei 0,00; Minimum lag bei 0 sowie Maximum bei 5 Patienten mit denen sich eine Toilette geteilt wurde. Bei den C. difficile positiven Patienten lag der Mittelwert bei 0,21 Patienten mit denen eine Toilette geteilt wurde (STABW  $\pm$  0,478), Median 0,00; Minimum 0; Maximum 2; in der Kontrollgruppe lag er bei 1,16 (STABW  $\pm$  1,217), Median 1,00; Minimum 0; Maximum 5.

Zur weiteren Überprüfung wurde deshalb eine logistische Regression (7.2 Anhang, 4. logistische Regression mit stepwise-Verfahren) mit der Variablen Infektionsstatus und den Parametern Anzahl der Patienten die eine gemeinsame Toilette benutzen sowie Nachweis von C. difficile in einem nicht unmittelbar benachbarten Zimmer der selben Station durchgeführt. Rein rechnerisch zeigt sich mit einer Signifikanz von  $p \leq 0,001$ , dass mit wachsender Anzahl an Personen die sich eine Toilette teilen, die Chance nicht an C. difficile zu erkranken das 3,622 fache beträgt bzw. um 262,2% steigt. Dieses Ergebnis ergibt sich aus dem bereits oben erwähnten Umstand, dass viele Patienten bereits vor dem Nachweis von C. difficile in einem Einzelzimmer untergebracht waren und deshalb eine Toilette alleine nutzen konnten. Auch hier zeigt sich, dass offensichtlich die patientenbezogenen Risiken eine wichtigere Rolle spielen als die Nutzung einer eigenen Toilette oder die Anzahl der Zimmernachbarn, worauf in Kapitel 4.1.1 (Zusammenhang zwischen einer erhöhten Bettenzahl auf den Stationen sowie der Belegungsdichte der Patientenzimmer und dem Risiko für die Übertragung von Clostridium difficile) näher eingegangen wird.



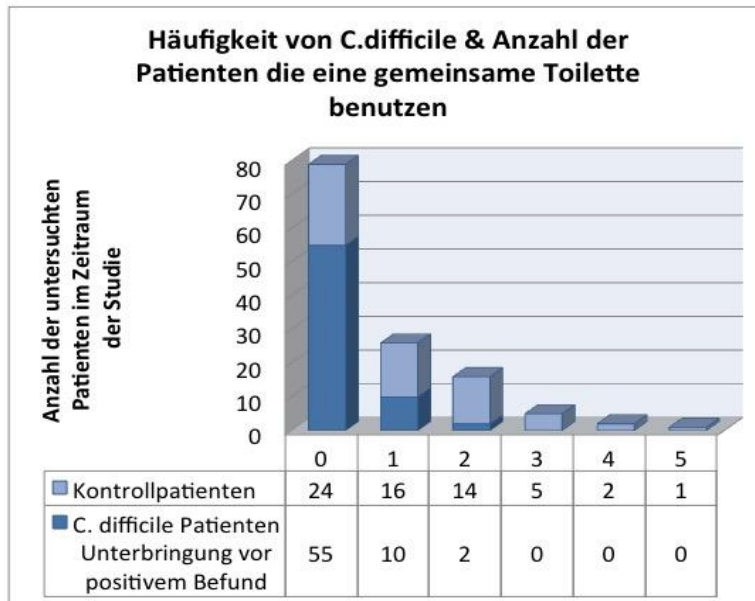


Abbildung 3.18 Anzahl der Patienten des Untersuchungskollektives die eine gemeinsame Toilette benutzen

Darstellung der Anzahl der Patienten die eine gemeinsame Toilette benutzen in der C. difficile Gruppe und der Kontrollgruppe im Zeitraum der Studie, dargestellt als gestapeltes dreidimensionales Balkendiagramm.

## 4. Diskussion

*Clostridium difficile* ist die häufigste Ursache nosokomialer Durchfallerkrankungen und verantwortlich für *Clostridium-difficile*-assoziierte Erkrankungen (CDAD) (Bartlett, 2008). In den europäischen Krankenhäusern gehören CDAD zu den am häufigsten vorkommenden nosokomialen Infektionen (Smith, 2005). Der Anstieg der Inzidenz mit einem Anstieg des Schweregrades der Erkrankung und der Letalität haben *Clostridium difficile* Infektionen (CDI) zu einer Herausforderung für das globale Gesundheitssystem gemacht (Lessa, 2012). Eine mögliche Rolle bei der Übertragung spielt die Umgebung des Patienten im Krankenhaus. Die Bildung extrem umweltresistenter Sporen ermöglicht dem Keim das Überleben in der Krankenhausumgebung und macht ihn resistent gegenüber üblichen Desinfektionsmitteln (Defosse, 2014). Die vorliegende Arbeit hat deshalb Hypothesen zu umgebungsbezogenen Risikofaktoren einer Übertragung untersucht, um die Ergebnisse vor dem Hintergrund bereits bestehender Erkenntnisse in der Literatur zu beleuchten und kritisch zu diskutieren.

### 4.1 Stationsgröße, Belegungsdichte und bauliche Aspekte

#### 4.1.1 Zusammenhang zwischen einer erhöhten Bettenzahl auf den Stationen sowie der Belegungsdichte der Patientenzimmer und dem Risiko für die Übertragung von *Clostridium difficile*

In der vorliegenden Studie wurde der Frage nachgegangen, ob infrastrukturelle Prädiktoren, wie die Anzahl der Betten auf einer Station, ein erhöhtes Risiko für die Übertragung von *C. difficile* darstellen. Dabei zeigte sich ein direkter Zusammenhang zwischen der Bettenzahl und einer Infektion mit *C. difficile*. Es waren vermehrt *C. difficile* Patienten auf den Stationen zu finden, die eine höhere Anzahl Patienten aufnehmen konnten.

Auch in anderen Arbeiten, welche sich mit umgebungsbezogenen Risikofaktoren beschäftigten, wurde der Frage nach dem Einfluss zwischen der Anzahl der Betten und dem Risiko einer Übertragung auf weitere Patienten nachgegangen. In der Prävalenzstudie von H. Sax über nosokomiale Infektionen wurde die Auswirkung zwischen

der Größe der Krankenhäuser bzw. der verschiedenen Anzahl von Betten in den Krankenhäusern und der Infektionsrate untersucht. Dabei wurde zwischen kleinen Krankenhäusern mit einer Anzahl von weniger als 150 Betten, mittelgroßen Krankenhäusern mit einer Bettenzahl von 150-300 und großen Krankenhäusern mit einer Anzahl von über 300 Betten unterschieden. Es zeigte sich, dass die großen Krankenhäuser mit einer Anzahl von über 300 Betten die höchsten Infektionsraten zu verzeichnen hatten. Die Prävalenz nosokomialer Infektionen in kleinen, mittelgroßen und großen Krankenhäusern lag bei 6,1%, 10,0% und 10,9%. Auch die Odds Ratio für Infektionen war in mittelgroßen und großen Krankenhäusern signifikant höher als in den kleinen Krankenhäusern. Hierbei ist es allerdings sehr wichtig zu erwähnen, dass die Patienten in den großen Krankenhäusern eine viel größere Anzahl an Komorbiditäten aufwiesen und häufiger an einer schweren Grunderkrankung litten ( $p < 0,001$ ). Auch der Krankenhausaufenthalt war in den kleineren Krankenhäusern kürzer als in den mittelgroßen und großen Krankenhäusern. Krankenhäuser mit einer niedrigeren Bettenzahl stellten hier also per se kein niedrigeres Risiko dar, sondern betreuten lediglich weniger schwerkranke Patienten. In der Studie von H. Sax zeigte sich somit, dass die Größe bzw. die Anzahl der Betten als ein Surrogatmarker jedoch nicht als Risikofaktor für nosokomiale Infektionen angesehen werden kann (Sax, 2002). Die Stationen, auf denen in der vorliegenden Arbeit die meisten *C. difficile* Infektionen dokumentiert wurden, waren die Stationen mit den meisten Betten, aber auch gleichzeitig Stationen auf denen erfahrungsgemäß schwer kranke Patienten mit entsprechenden Komorbiditäten behandelt werden – die Stationen der Nephrologie und der Hämatologie. Die Krankheitsschwere wurde in der Arbeit jedoch nicht gesondert untersucht. Die Frage nach dem direkten Einfluss der Stationsgröße kann also nicht abschließend beantwortet werden, da der Einfluss der Fachrichtung nicht in die Regressionsanalyse eingeschlossen wurde.

Des Weiteren wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Anzahl der Zimmernachbarn sowie zwischen der Anzahl von Patienten, die sich eine gemeinsame Toilette teilen, und dem gehäuften Auftreten von *C. difficile* untersucht. Dabei wurde gezielt auf die Unterbringung der Patienten direkt bei der Aufnahme und vor Auftreten typischer Symptomatik oder eines Nachweises von *C. difficile* geschaut. Auch bei der Anzahl der Patienten die eine gemeinsame Toilette nutzten, wurde auf die routinemäßige Nutzung vor Ausbruch einer *C. difficile* Infektion einer gemeinsamen Toilette geachtet.

Die Auswertung der erhobenen Daten ergab bei steigender Anzahl von Personen die eine Toilette benutzen ein sinkendes Risiko für den nosokomialen Erwerb einer Infektion mit *C. difficile*. Betrachtet man die Verteilung der *C. difficile* Patienten auf die verschiedenen Fächergruppen, so wird deutlich, dass die meisten der *C. difficile* positiven Patienten auf Stationen der internistischen Abteilungen untergebracht waren und sich deshalb oft wegen ihrer Grunderkrankungen in Einzelzimmern befanden. So wurden z.B. auf der hämatologischen Station die immunsupprimierten Patienten oft direkt bei der Aufnahme in die Umkehrisolation überführt und mussten bereits vor einem positiven Toxinnachweis oder entsprechender Symptomatik mit keiner weiteren Person eine Toilette benutzen. Somit beeinflusst auch hier die Grunderkrankung das Risiko einer Infektion wahrscheinlich deutlich stärker als die Unterbringung in Einzel- bzw. Mehrbettzimmern. Der Einfluss der Bettenzahl pro Zimmer kann im vorliegenden Kollektiv also nicht beantwortet werden. In der Literaturstudie von I. van de Glind wurde ebenfalls der Frage nachgegangen ob Patienten von einer Unterbringung in einem Einzelzimmer profitieren. Hierbei zeigten sich, bezüglich der Infektionsrate, widersprüchliche Ergebnisse. Einige Studien gaben keine signifikanten Unterschiede an, während andere Studien zu dem Schluss kamen, dass durch Einzelzimmer das Risiko einer Übertragung reduziert werden könne. Jedoch konnten nicht genügend Studien, welche den Effekt von Einzelzimmern beurteilten, gefunden werden (Van de Glind, 2007). Weitere Untersuchungen diesbezüglich wären nötig, um eine bessere Abschätzung der Einzelzimmer als Risikofaktor für eine Übertragung vornehmen zu können. Denn nach der vorliegenden Studie scheint eine pauschale Forderung nach Einzelzimmern nicht zwingend sinnvoll. Sehr viel angebrachter erscheint vor allem in Risikobereichen eine schnelle Diagnostik und Isolierung von symptomatischen Patienten. In künftigen Untersuchungen muss die Krankheitsschwere in die Regressionsanalyse eingeschlossen werden. Die dann erforderliche Fallzahl überstieg allerdings die Möglichkeiten der vorliegenden Arbeit.

#### **4.1.2 Vorkommen von Diarrhöen bzw. Clostridium difficile in einem gemeinsamen Patientenzimmer und deren Einfluss auf die Übertragung von Clostridium difficile**

Es wurde der Frage nachgegangen, ob sich vermehrt C. difficile Patienten in den Zimmern finden lassen, in denen Diarrhöen bei Mitpatienten nachgewiesen werden konnten. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob Patienten bei Nachweis von C. difficile eines Mitpatienten im selben Zimmer eher gefährdet sind ebenfalls an C. difficile zu erkranken. Es zeigte sich weder hinsichtlich des Parameters „Vorkommen von Diarrhöen im selben Zimmer“ noch hinsichtlich des Parameters „C. difficile im selben Zimmer“ ein signifikanter Zusammenhang zur Häufigkeit von C. difficile Infektionen. Ebenso konnten D. Eyre und seine Mitarbeiter in ihrer breit angelegten genetischen Untersuchung keine eindeutige Aussage über den Übertragungsweg machen. So schlussfolgerte D. Eyre in seiner Studie, dass der Keim nur selten nosokomial übertragen wird (Eyre, 2013).

Die Studie von L. McFarland et al. über den nosokomialen Erwerb von C. difficile Infektionen widerspricht jedoch dieser Aussage. In dieser Untersuchung konnte in einer Nicht-Ausbruchsperiode von 11 Monaten eine Patient-zu-Patient Transmission von C. difficile signifikant häufiger unter Patienten welche Zimmernachbarn mit einer positiven Stuhlkultur ausgesetzt waren, gezeigt werden (McFarland, 1989). Auch hier bleibt die Frage nach dem tatsächlichen Einfluss einer gemeinsamen Unterbringung in einem Zimmer und der gemeinsamen Nutzung der Toilette unbeantwortet. Weitere Studien unter Einschluss der Fallschwere und Grunderkrankung sind notwendig um die Effektivität dieser aus eher pragmatischen Gründen durchgeführten Präventionsmaßnahmen zu prüfen.

#### **4.1.3 Im Falle einer baulich getrennten Station sinkt das Übertragungsrisiko von C. difficile**

Clostridium difficile ist in der Lage extrem umweltresistente Sporen zu bilden, welche dem Keim ermöglichen über Monate in der Krankenhausumgebung zu überleben und den meisten Desinfektionsmitteln gegenüber resistent zu sein (Vohra, 2011). In der vorliegenden Arbeit sollte nun der Frage nachgegangen werden, ob sich durch eine bauliche Trennung der Station die Häufigkeit von C. difficile Infektionen reduzieren lässt.

Nach Durchführung einer logistischen Regressionsanalyse zeigte sich in der vorliegenden Arbeit mit einer Signifikanz von  $p \leq 0,001$ , dass die Chance sich zu infizieren im Falle einer baulichen Trennung um 84,6% fällt. Aus diesem Ergebnis ließe sich damit schlussfolgern, dass bauliche Trennungen und nosokomiale Infektionen in einer direkten Ursache-Wirkungsbeziehung stehen. Da die bauliche Trennung nicht innerhalb der Station vor Übertragungen schützen kann, würde dieses Ergebnis zu dem Schluss führen, dass in baulich nicht getrennten Stationen *C. difficile* zusätzlich von außen eingetragen würde.

Viele Studien haben gezeigt, dass die Oberflächen in Zimmern von symptomatischen Patienten mit *C. difficile* sehr häufig mit Sporen kontaminiert sind (Dumford, 2009). Diese Patienten verteilen große Mengen Sporen über den Stuhl, so dass als Folge daraus eine Kontamination der Haut, der Kleidung, des Bettes und Oberflächen von nahestehenden Gegenständen entsteht. Patienten mit einer symptomatischen CDI sind somit Hauptverursacher von Transmissionen (Donskey, 2010). In einer Studie von D.M. Dumford et al. konnte während eines CDI Ausbruchs mit dem North American pulsed-field gel electrophoresis Typ 1 Stamm, eine Kontamination der Umgebung außerhalb der Isolierzimmer in weiteren Patientenzimmern, sowie in den Arzt- und Schwesternzimmern, als auch auf tragbaren Geräten auf derselben Station nachgewiesen werden (Dumford, 2009). Die Ergebnisse suggerieren, dass eine Verbreitung auch über mehrere Stationen hinweg denkbar ist, eine bauliche Trennung das Übertragungsrisiko also senken könnte.

## **4.2 Personaldichte**

### **4.2.1 Zusammenhang zwischen der Anzahl der Pflegekräfte und der Übertragung von *C. difficile***

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Studie war es, die Abhängigkeit zwischen der Anzahl der Pflegekräfte pro Bett und dem gehäuften Auftreten von *Clostridium difficile* zu betrachten. Hierzu wurde eine logistische Regression durchgeführt, in der sich mit einer Signifikanz von  $p \leq 0,001$  herausstellte, dass die Chance sich zu infizieren pro zusätzlicher Pflegekraft im Frühdienst sinkt. J. Stegenga et al. untersuchten ebenfalls den Zusammenhang zwischen der Anzahl der Pflegekräfte und dem Anteil nosokomial erworbener viraler gastrointestinaler Infektionen (NVGI) bei einer allgemeinen pädiatrischen Population (Stegenga, 2002). Die gebräuchlichste Einheit um die

Arbeitsbelastung zu messen, ist das sogenannte Krankenschwester-Patient-Verhältnis. Es kann beispielsweise benutzt werden um den Einfluss der Personalbesetzung auf das Behandlungsergebnis zu messen (Carayon, 2008). Es zeigte sich, dass der monatliche NVGI Anteil signifikant mit der monatlichen Patient-zu-Krankenschwester Ratio ( $r=0,56$ ) in der Nacht und der monatlichen Patient-zu-Krankenschwester Ratio ( $r=0,50$ ) am Tag korrelierte. Die Anzahl der Pflegestunden pro Patiententag waren während der Zeit vor einer Infektion signifikant niedriger als während einer Periode ohne Infektionen. Die Studie kam somit zu dem Ergebnis, dass die Menge des Pflegepersonals maßgeblich die Häufigkeit von NVGI beeinflusst (Stegenga, 2002). Auch J. Cimiotti et al. konnten in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Patient-zu-Krankenschwester-Ratio und der Häufigkeit von Harnwegsinfektionen ( $0,86$ ;  $p=0,02$ ) sowie postoperativen Wundinfektionen ( $0,93$ ;  $p=0,04$ ) feststellen (Cimiotti, 2012). In einer Studie von A. Vicca wurde die Übertragung von MRSA auf einer Intensivstation in Verbindung mit der Arbeitsbelastung des Pflegepersonals untersucht. Auch hier zeigte sich, dass die Inzidenz von neuen MRSA Fällen wesentlich mit einer maximalen Arbeitsbelastung und einer reduzierten Krankenschwester-Patienten Ratio in Zusammenhang steht (Vicca, 1999).

Aus diesen Ergebnissen lässt sich die Hypothese ableiten, dass eine bessere Umsetzung der Hygienemaßnahmen durch einen erhöhten Personalschlüssel eher gewährleistet werden kann. Dazu gehört hauptsächlich die sorgfältige Händehygiene, die tägliche Wischdesinfektion patientennaher Flächen, Desinfizieren von patientenbezogenen Geräten, sowie die korrekte Abfallentsorgung (siehe Kapitel 1.1.6 Therapie und hygienische Maßnahmen bei *C. difficile* positiven Patienten).

### **4.3 Reinigung und Bettwäschewechsel**

#### **4.3.1 Zusammenhang zwischen der Frequenz von Toilettenreinigung und Bettwäschewechsel und der Übertragung von *C. difficile***

Wie in der Literatur oft beschrieben, kann *C. difficile* sowohl in der belebten als auch in der unbelebten Umgebung auftreten (McFarland, 2002). Die häufigsten Orte der Kontamination stellen das Bettgestell, die Toilette und die Nasszelle dar. Gerade am Bettgestell lassen sich die meisten Sporen nachweisen (Kuijper, 2006).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Häufigkeit des Bettwäschewechsels und der Toilettenreinigung in Zusammenhang mit der Häufigkeit von *C. difficile* Infektionen untersucht. Die logistische Regression zeigte mit einem Wert von  $p=0,016$ , einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Bettwäschewechsels und der Häufigkeit von *C. difficile* Infektionen. Pro wöchentlichem Bettwäschewechsel sank das Risiko einer Infektion auf das 0,784 fache. Viele weitere Quellen bestätigen die Aussage, dass zur Prävention und Kontrolle von CDAD Ausbrüchen eine strikte Umsetzung der krankenhaushygienischen Maßnahmen gehört. Wie durch die Untersuchung von E. Kuijper et al. bereits belegt, handelt es sich bei dem Bett sowie bei der Toilette um besonders belastete Bereiche der Patientenumgebung (Kuijper, 2006). Daher scheint es plausibel gerade dort regelmäßig die Bettwäsche zu wechseln und mit geeigneten Desinfektionsmitteln (wie z.B. Hypochlorit) die effektiv bei der Beseitigung von *C. difficile* in der Krankenhausumgebung sind, das Bettgestell zu reinigen (Kaatz, 1988).

Beim Stecklakenwechsel und der Toilettenreinigung zeigte sich ein positiver Zusammenhang mit dem Risiko einer Übertragung. Dieses zunächst wenig plausible Ergebnis wird durch die routinemäßig hohe Frequenz von Stecklakenwechsel und Toilettenreinigung auf den Stationen begründet, die Patienten mit einem durch ihre Grunderkrankung erhöhten Risiko für eine *C. difficile* Infektion versorgen. Diese Daten konnten in der Regressionsanalyse nicht berücksichtigt werden. Insbesondere Patienten der Hämato-Onkologie hatten in der vorliegenden Arbeit ein erhöhtes Risiko. Passend dazu beschreiben E. Blot et al. in ihrer Studie, dass onkologische Patienten unter Chemotherapie einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind an einer *C. difficile* Infektion zu erkranken (Blot, 2003). Weiterhin haben diese Patienten meist einen längeren Krankenhausaufenthalt, welches das Risiko einer Infektion ebenfalls erhöht. Stationen mit einem erhöhten Risiko müssen deshalb öfters gereinigt werden.



#### **4.4 Methodik und Limitierung der Studie**

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 67 *C. difficile* Patienten und 62 Kontrollpatienten untersucht. Durch das begrenzte Untersuchungskollektiv ist die statistische Aussagekraft eingeschränkt.

Es wurden nur umgebungsbezogene Prädiktoren und deren Einfluss auf die Übertragung von *C. difficile* im Krankenhaus untersucht. Patientenbezogene Prädiktoren wie die Grunderkrankung der Patienten, die behandelnde Fachabteilung, die Fallschwere sowie die Einnahme von Antibiotika wurden nicht in den Auswertungen berücksichtigt. Die Einbeziehung dieser bekannten Einflussfaktoren in einem wesentlich größeren Patientenkollektiv wären notwendig, um statistisch belastbare Aussagen zu den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Prädiktoren machen zu können.

## 5. Zusammenfassung

**Einleitung:** Clostridium difficile (C. difficile) ist die häufigste Ursache nosokomialer Durchfallerkrankungen mit steigender Inzidenz und Schwere der Erkrankung in den letzten Jahren. In der vorliegenden Studie sollte der Einfluss umgebungsbezogener Prädiktoren wie Stationsgröße, Reinigungsfrequenz, Personalbesetzung und die Unterbringung in Einzel- oder Doppelzimmern auf die Übertragung von C. difficile bei Patienten des Uniklinikums Gießen untersucht werden.

**Vorgehensweise und Methoden:** Die Erhebung der Daten erfolgte in einem Untersuchungszeitraum von September 2007 bis Oktober 2008. In die Studie aufgenommen wurden 67 Patienten mit Durchfall und einem Nachweis von C. difficile bzw. Toxin A und/oder Toxin B in einer Stuhlprobe. Bei der Kontrollgruppe mit einer Anzahl von 62 Patienten war keine Durchfallerkrankung vorhanden. Alle 129 Patienten befanden sich in stationärer Behandlung. Die Datenerhebung erfolgte auf der Station mittels eines Fragebogens. Zielgruppe der Befragung war das Pflege- und Reinigungspersonal.

**Ergebnisse:** Ohne Berücksichtigung der Fallschwere, der Grunderkrankung und der behandelnden Fachabteilung zeigt sich im Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit einem p-Wert von  $\leq 0,001$ , dass mit einer steigenden Anzahl von Betten auf den Stationen auch die Chance einer CDAD steigt. Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion betrug bei baulicher Trennung das 0,154 fache ( $p \leq 0,001$ ), pro zusätzlicher Pflegekraft im Frühdienst das 0,664 fache ( $p \leq 0,001$ ), pro zusätzlichem Bettwäschewechsel das 0,784 fache ( $p = 0,016$ ). 70,1% ( $n = 47$ ) der C. difficile positiven Patienten befanden sich bereits bei Aufnahme in einem Einzelzimmer und mussten mit keiner weiteren Person eine Toilette nutzen.

**Schlussfolgerung:** Ohne Berücksichtigung der behandelnden Fachabteilung, der Grunderkrankung und der Fallschwere zeigten sich bei höherer Bettenzahl, reduzierter Pflegepersonalmenge, ein erhöhtes Risiko für die Übertragung von C. difficile. Die bauliche Trennung der Stationen sowie ein regelmäßiger Bettwäschewechsel senkten das Risiko. Studien unter Einschluss der Fallschwere, der Grunderkrankung und der behandelnden Fachabteilung sind notwendig um den Einfluss der beschriebenen Prädiktoren zu untersuchen.

## Summary

**Introduction:** Clostridium difficile (C. difficile) is the most common cause of nosocomial diarrhea with an increasing incidence and severity in recent years. The study at hand investigates how the environmental predictors like the size of the ward, the frequency of cleaning, staffing and accommodation of patients in one or double bedrooms influence the transmission of C. difficile in the University Hospital of Gießen.

**Proceeding and Methods:** The collection of data took place from September 2007 to October 2008. The study included 67 patients with diarrhea and an evidence of a C. difficile infection respectively a Toxin A and / or toxin B detection in the stool sample. The control group included 62 patients with no detectable diarrhea. All 129 patients were hospitalized. The data collection took place on the wards by means of a questionnaire. The target group of the survey was the nursing and cleaning staff.

**Results:** Excluding the case severity, the underlying disease and the attending department, the Chi-square test according to Pearson (with a p- value  $\leq 0,001$ ) reveals that an increasing number of beds also increase the likelihood of CDAD. The likelihood of an infection in case of a structural separation was 0.154 times ( $p \leq 0.001$ ), for each additional nurse in the early service, the 0664 -fold ( $p \leq 0.001$ ), for each additional change of sheets, the 0784 -fold ( $p = 0.016$ ). 70,1% (n = 47) of the C. difficile positive patients already were accommodated in a single room at admission and didn't have to use a toilet with another patient.

**Conclusion:** Without the consideration of the treating specialist department, the underlying disease and the severity of the case, a higher number of beds and a reduced number of nursing staff lead to an increasing risk for the transmission of C. difficile. The physical separation of the wards and a regular change of sheets lowered the risk. Further studies which include the severity of cases, the underlying disease and the department treated are necessary to investigate the influence of predictors described in this study.

## 6. Verzeichnisse

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

AAD	Antibiotika-assoziierte Diarrhö
ADP	Adenosindiphosphat
C. difficile	Clostridium difficile
CDAD	Clostridium-difficile-assoziierte Erkrankung
CDI	Clostridium-difficile Infektion
CD-Stamm	C. difficile Stamm
ID-Nummer	Identifikationsnummer
IT	Informationstechnik
kDa	Relative Molekülmasse
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KVC	Kardiovaskuläre Chirurgie
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
Neurolog. Intensivst.	Neurologische Intensivstation
Neurochirg. Intensivst.	Neurochirurgische Intensivstation
NVGI	Nosokomial erworbene virale gastrointestinale Infektion
PaLoc	Pathogenitätslokus
PCR	Polymerasekettenreaktion
RKI	Robert-Koch-Institut
SPSS	Superior Performing Software Systems
STABW	Standardabweichung
TcdA	Enterotoxin A
TcdB	Zytotoxin B

## 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1	Träger von Clostridium difficile (Barbut, 2001)
Tabelle 3.1	Verteilung des Untersuchungskollektives auf den verschiedenen Stationen
Tabelle 3.2	Verteilung der C. difficile Patienten nach Anzahl der Aufnahmekapazität auf den Stationen
Tabelle 3.3	Verteilung der C. difficile Patienten nach Anzahl der Einzelzimmer auf den Stationen
Tabelle 3.4	Verteilung der C. difficile Patienten nach Anzahl der Mehrbettzimmer auf den Stationen
Tabelle 3.5	Verteilung der C. difficile Patienten nach der baulichen Trennung auf den Stationen
Tabelle 3.6	Verteilung der C. difficile Patienten nach der Anzahl der Pflegekräfte im Frühdienst auf den Stationen
Tabelle 3.7	Verteilung der C. difficile Patienten nach der Anzahl der Pflegekräfte im Spätdienst auf den Stationen
Tabelle 3.8	Verteilung der C. difficile Patienten nach der Anzahl der Pflegekräfte im Nachtdienst auf den Stationen
Tabelle 3.9	Verteilung der C. difficile Patienten nach der Frequenz des Bettwäschewechsels in der Woche auf den Stationen
Tabelle 3.10	Verteilung der C. difficile Patienten nach der Frequenz des Stecklakenwechsels in der Woche auf den Stationen
Tabelle 3.11	Verteilung der C. difficile Patienten nach der Frequenz der Toilettenreinigung in der Woche auf den Stationen
Tabelle 3.12	Nachweis von Diarrhöen in einem gemeinsamen Patientenzimmer
Tabelle 3.13	Nachweis von C. difficile in einem gemeinsamen Patientenzimmer

### 6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1	Pathogenese der CDAD (Ackermann, 2004)
Abbildung 3.1	Geschlechterverteilung des Untersuchungskollektives
Abbildung 3.2	Altersverteilung der C. difficile Patienten
Abbildung 3.3	Altersverteilung des Untersuchungskollektives
Abbildung 3.4	Verteilung der C. difficile Patienten in den verschiedenen Fächergruppen
Abbildung 3.5	Verteilung der C. difficile Patienten auf den untersuchten Stationen
Abbildung 3.6	Anteile der C. difficile Patienten in den drei Fachdisziplinen
Abbildung 3.7	Aufkommen der C. difficile positiven Patienten nach Anzahl der Betten auf den Stationen
Abbildung 3.8	Aufkommen der C. difficile Patienten nach dem Anteil der Einzelzimmer auf den Stationen
Abbildung 3.9	Aufkommen der C. difficile Patienten nach Anzahl der Mehrbettzimmer auf den Stationen
Abbildung 3.10	Häufigkeit von C. difficile Patienten nach der baulichen Trennung auf den Stationen
Abbildung 3.11	Aufkommen der C. difficile Patienten nach dem Anteil der Pflegekräfte im Frühdienst auf den Stationen
Abbildung 3.12	Aufkommen der C. difficile Patienten nach dem Anteil der Pflegekräfte im Spätdienst auf den Stationen
Abbildung 3.13	Aufkommen der C. difficile Patienten nach dem Anteil der Pflegekräfte im Nachtdienst auf den Stationen
Abbildung 3.14	Verteilung der C. difficile Patienten nach der Frequenz des Bettwäschewechsels in der Woche auf den Stationen
Abbildung 3.15	Verteilung der C. difficile Patienten nach der Frequenz des Stecklakenwechsels in der Woche auf den Stationen
Abbildung 3.16	Verteilung der C. difficile Patienten nach der Frequenz der Toilettenreinigung in der Woche auf den Stationen
Abbildung 3.17	Anzahl der Zimmernachbarn des Untersuchungskollektives

Abbildung 3.18 Anzahl der Patienten des Untersuchungskollektives die eine gemeinsame Toilette benutzen

## 6.4 Literaturverzeichnis

1. Acheson, David W., Luccioli, Stefano, 2004. Microbiol-gut interactions in health and disease. Mucosal immune responses.. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, April, 18 (2), pp. 387-404.
2. Ackermann, Grit, 2004. *www.baemi.de*. [Online]  
Available at:  
[http://www.baemi.de/fileadmin/baemi/der\\_mikrobiologe\\_komplett/Mikrobiologe\\_2004-4\\_INTERNET-Version.pdf](http://www.baemi.de/fileadmin/baemi/der_mikrobiologe_komplett/Mikrobiologe_2004-4_INTERNET-Version.pdf)
3. Anand, A. G. A. E., 1993. Clostridium difficile infection associated with antineoplastic chemotherapie: a review.. *Clinical Infectious Disease*, July, 17(1), pp. 109-113.
4. AWMF, A. ". u. P. d., 2011. [Online]  
Available at: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/029-040I\\_S1\\_Clostridium\\_difficile\\_Hygienemassnahmen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/029-040I_S1_Clostridium_difficile_Hygienemassnahmen.pdf)
5. Barbut, Frederic, Kajzer, Christophe, Planas, Nadine, Petit, Jean-Claude, 1993. Comparison of three enzyme immunoassays, a cytotoxicity assay, and toxigenic culture for diagnosis of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Journal of Clinical Microbiology*, April, 31(4), pp. 963-967.
6. Barbut, Frederic, Petit, Jean-Claude, 2001. Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections. *Clinical Microbiology and Infection*, August, 7(8), pp. 405-410.
7. Bartlett, John G., 2002. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *The New England Journal of Medicine*, Januar, 346(5), pp. 334-339.
8. Bartlett, John G., Chang, Te-Wen, Onderdonk, Andrew B., 1978. Comparison of five regimes for treatment of experimental clindamycin-associated colitis. *The Journal of Infectious Diseases*, juli, 138(1), pp. 81-86.
9. Bartlett, John G., Gerding, Dale N., 2008. Clinical recognition and diagnosis of Clostridium difficile infection. *Clinical Infectious Diseases*, Januar, 46(1), pp. 12-18.
10. Bignardi, Giuseppe E., 1998. Risk factors for Clostridium difficile infection. *The Journal of Hospital Infection*, September, 40(1), pp. 1-15.
11. Blot, Emmanuel, Escanda, Marie Christine, Besson, David et al, 2003. Outbreak of Clostridium difficile-related diarrhoea in an adult oncology unit: risk factors and microbiological characteristics. *The Journal of Hospital Infection*, March, 53(3), pp. 187-192.



12. Borg, Michael A., 2003. Bed occupancy and overcrowding as determinant factors in the incidence of MRSA infections within general ward settings. *The Journal of Hospital Infection*, August, 54(4), pp. 316-318.
13. Borgmann, Stefan, Kist, Manfred, Jakobiak, Thomas et al, 2008. Increased number of Clostridium difficile infections and prevalence of Clostridium difficile PCR ribotype 001 in southern Germany. *Euro Surveillance*, December, 13(49).
14. Carayon, Pascale, Gurses, Ayse P., 2008. *Nursing Workload and Patient Safety- A Human Factors Engineering Perspective*; in: *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses*. s.l.:s.n.
15. Christiansen, B., Dettenkofer, M., Becker, E. M., Eikmann, Th. et al, 2004. *Anforderungen an die Hygiene bei der Reinigung und Desinfektion von Flächen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (RKI)*. s.l.:s.n.
16. Cimiotti, Jeanni P., Aiken Linda H., Sloane, Douglas M., Wu, Evan S., 2012. Nurse staffing, burnout, and health care-associated infection. *American Journal of Infection Control*, August, 40(6), pp. 486-490.
17. Cohen, Stuart H., Gerding, Dale N., Johnson, Stuart, Kelly, Ciaran P., Loo, Vivian G., McDonald, L. Clifford, Pepin Jacques, Wilcox Mark H. 2010. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults:2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infection Control and Hospital Epidemiology*, March, 31(5), pp. 431-455.
18. Crobach, M. J., Dekkers O. M., Wilcox M. H. et al, 2009. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI). *Clinical Microbiology and Infection*, December, 15(12), pp. 1053-1066.
19. Dallal, Ramsey M., Harbrecht , Brian G., Boujoukas, Arthur J., Sirio, Carl A., Farkas, Linda M., Lee, Kenneth K., Simmons Richard L., 2002. Fulminant Clostridium difficile: An underappreciated and increasing cause of death and complications. *Annals of Surgery*, March, 235(3), pp. 363-372.
20. Defosse, Jerome, Matten, Jens, Wappler, Frank et al, 2014. Clostridium-difficile-Infektionen in der Intensivmedizin. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*, Band 55, pp. 640-653.
21. Dettenkofer, Markus, Antes, Gerd, Motschall, Edith et al, 2004. Does the architecture of hospital facilities influence nosocomial infection rates? A systematic review. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, January, 25(1), pp. 21-25.

22. Donskey, Curtis J., 2010. Preventing transmission of *Clostridium difficile*: is the answer blowing in the wind?. *Clinical Infectious Diseases*, June, 50(11), pp. 1458-1461.
23. Dubberke, Erik R., Reske, Kimberley A., Noble-Wang, Judith et al, 2007. Prevalence of *Clostridium difficile* environmental contamination and strain variability in multiple health care facilities. *American Journal of Infection Control*, June, 35(5), pp. 315-318.
24. Dumford, Donald M., Nerandzic, Michelle M., Eckstein, Brittany C., Donskey, Curtis J., 2009. What is on that keyboard? Detecting hidden environmental reservoirs of *Clostridium difficile* during an outbreak associated with North American pulsed-field gel electrophoresis type 1 strains. *American Journal of Infection Control*, February, 37(1), pp. 15-19.
25. Eckert, Catherine, Lalande, Valerie, Barbut, Frederic, 2015. *Clostridium difficile* Colitis. *La Revue du Praticien*, January, 65(1), pp. 21-25.
26. Eyre, David W., Cule, Madeleine L., Wilson, Daniel J., et al, 2013. Diverse sources of *C. difficile* infection identified on whole-genome sequencing. *The New England Journal of Medicine*, September, 369(13), pp. 1195-1205.
27. Gastmeier, Petra, 2008. Prävention nosokomialer Infektionen. *Der Chirurg*, March, 79(3), pp. 263-272.
28. Gerding, Dale N., Johnson, Stuart, Peterson, Lance R., Mulligan, Maury E., Silva, Joseph Jr., 1995. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, August, 16(8), pp. 459-477.
29. Gerding, Dale N., Muto, Carlene A., Owens, Robert C. Jr., 2008. Treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases*, January, 46(1), pp. 32-42.
30. Gonçalves, Carina, Decre, Dominique, Barbut, Frederic, Burghoffer, Beatrice, Petit, Jean-Claude, 2004. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP ribosyltransferase) from *Clostridium difficile*. *Journal of Clinical Microbiology*, May, 42(5), pp. 1933-1939.
31. Hall, Ivan C., O'Tool, Elisabeth, 1935. Intestinal flora in newborn infants with description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *The American Journal of Diseases of Children*, 49(2), pp. 390-402.
32. Hull, Mark W., Beck, Paul L., 2004. *Clostridium difficile*-associated colitis. *Canadian Family Physician*, November, Band 50, pp. 1536-1540, 1543-1545.
33. Johnson, Stuart, Clabots, Connie R., Linn, F. V., et al, 1990. Nosocomial *Clostridium difficile* colonisation and disease. *The Lancet*, July, 336(8707), pp. 97-100.

34. Johnson, Stuart, Gerding, Dale N., Olson, Mary M., 1990. Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. *The American Journal of Medicine*, February, 88(2), pp. 137-140.
35. Johnston, Brad C., Supina, Alison L., Ospina, Maria, Vohra, Sunita, 2007. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, April, 18(2).
36. Just, Ingo, Selzer, Jörg, Wilm, Matthias, Von Eichel-Streiber, Christoph, Mann, Matthias, Aktories, Klaus, 1995. Glucosylation of Rho proteins by *Clostridium difficile* toxin B. *Nature*, June, 375(6531), pp. 500-503.
37. Kaatz, Glenn W., Gitlin, Scott D., Schaberg, Dennis R., Wilson, Kenneth H., Kauffmann, Carol A., Seo, Susan M., Fekety, Robert, 1998. Acquisition of *Clostridium difficile* from the hospital environment. *American Journal of Epidemiology*, June, 127(6), pp. 1289-1294.
38. Kampf, G., Hollingsworth, A., 2003. Validity of the four European test strains of prEN 12054 for the determination of comprehensive bactericidal activity of an alcohol-based hand rub. *The Journal of Hospital Infection*, November, 55(3), pp. 226-231.
39. Kayser, Fritz H., Böttger, Erik C., Zinkernagel, Rolf M. et al, 2010. *Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie*. 12. Auflage Hrsg. Stuttgart: Thieme Verlag.
40. Kibbler, Christopher C., Quick, Anne, O'Neill, Andrea M., 1998. The effect of increased bed numbers on MRSA transmission in acute medical wards. *The Journal of Hospital Infection*, July, 39(3), pp. 213-219.
41. Kim, Kyung-Hee, Fekety, Robert, Batts, Donald H. et al, 1981. Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. *The Journal of Infectious Diseases*, January, 143(1), pp. 42-50.
42. Kist, M. v. E.-S. C. M. M. R. A. C., 2006. (RKI), Robert Koch Institut. [Online] Available at: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger\\_ausgewaehlt/Clostridium/Clostridium\\_pdf\\_03.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger_ausgewaehlt/Clostridium/Clostridium_pdf_03.pdf?blob=publicationFile) [Zugriff am Dezember 2015].
43. Kuijper, E. J., Coignard, B., Tüll, P., ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*, EU Member States, European Centre for Disease Prevention and Control, 2006. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clinical Microbiology and Infection*, October, 12(6), pp. 2-18.

44. Kyne, Lorraine, Hamel, Mary Beth, Polavaram, Rajashekhar, Kelly, Ciaran P., 2002. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clinical Infectious Diseases.*, February, 34(3), pp. 346-353.
45. Lamontagne, Francois, Labbe, Annie-Claude, Haeck, Olivier, Lesur, Olivier, Lalancette, Mathieu, Patino, Carlos, Leblanc, Martine, Laverdiere, Michel, Pepin, Jacques, 2007. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Annals of Surgery*, February, 245(2), pp. 267-272.
46. Lamont, Thomas J., Theodore E. Woodward Award, 2002. How bacterial enterotoxins work: insights from in vivo studies. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, Band 113, pp. 167-180.
47. Larson, H. Elliott, Price, Ashley B., Honour, Pauline, Borriello, Saverio P., 1978. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. *The Lancet*, May, 1(8073), pp. 1063-1066.
48. Lessa, Fernanda C., Gould, Carolyn V., McDonald L. Clifford, 2012. Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. *Clinical Infectious Diseases*, August, 55(2), pp. 65-70.
49. Lübbert, C, Johann, C., Kekule, A. S. et al, 2013. Immunsuppressive Behandlung als Risikofaktor für das Auftreten einer *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI). *Zeitschrift für Gastroenterologie*, April, 51(11), pp. 1251-1258.
50. Matamouros, Susana, England, Patrick, Dupuy, Bruno, 2007. *Clostridium difficile* toxin expression is inhibited by the novel regulator TcdC. *Molecular Microbiology*, June, 64(5), pp. 1274-1288.
51. McDonald, L. Clifford, Owings, Maria, Jernigan, Daniel B., 2006. *Clostridium difficile* Infection in Patients Discharged from US short-stay Hospitals, 1996-2003. *Emerging Infectious Diseases*, March, 12(3), pp. 409-415.
52. McFarland, Lynne V., 2002. What's lurking under the bed? Persistence and predominance of particular *Clostridium difficile* strains in a hospital and the potential role of environmental contamination. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, November, 23(11), pp. 639-640.
53. McFarland, Lynne V., 2006. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *The American Journal of Gastroenterology*, April, 101(4), pp. 812-822.

54. McFarland, Lynne V., Mulligan, Maury E., Kwok, Richard, Y., Stamm, Walter E., 1989. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *The New England Journal of Medicine*, January, 320(4), pp. 204-210.
55. Muto, Carlene A., Jernigan, John A., Ostrowsky, Belinda E., Richet, Herve M., Jarvis, William R., Boyce, John M., Farr, Barry M., 2003. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, May, 24(5), pp. 362-386.
56. Perelle, Sylvie, Gibert, Maryse, Bourlioux, Pierre, Corthier, Gerard, Popoff, Michel R., 1997. Production of a complete binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase) by *Clostridium difficile* CD 196. *Infection and Immunity*, April, 65(4), pp. 1402-1407.
57. Poxton, Ian R., McCoubrey, Jodie, Blair Garrett, 2001. The pathogenicity of *Clostridium difficile*. *Clinical Microbiology and Infection*, August, 7(8), pp. 421-427.
58. Reichardt, Christiane, Chaberny, Iris F., Kola, Axel, 2007. Dramatischer Anstieg von *Clostridium-difficile*-assoziiertes Diarrhoe in Deutschland: Ist der neue Stamm PCR-Ribotyp 027 bereits angekommen?. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 132(5), pp. 223-228.
59. Remel. Xpect®, 2007. *Clostridium Difficile Toxin A/B Test. Anleitung IFU 24650, revidierte Fassung*. [Online]  
Available at: <http://www.oxid.com/pdf/xpect/XPECT-Cdiff.pdf>  
[Zugriff am Mai 2015].
60. Richter-Kuhlmann, Eva A., 2014. Antibiotikatherapie: Häufig zu viel, zu lang und zu breit. *Deutsches Ärzteblatt*, 111(5), pp. A-172.
61. Robert Koch Institut (RKI), 2008. *Robert Koch Institut (RKI)*. [Online]  
Available at:  
[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger\\_ausgewaehlt/Clostridium/Clostridium\\_pdf\\_02.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger_ausgewaehlt/Clostridium/Clostridium_pdf_02.html)  
[Zugriff am August 2015].
62. Robert Koch Institut (RKI), 2009. *Robert Koch Institut (RKI)*. [Online]  
Available at:  
[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Clostridium.html;jsessionid=7E4C9CA0811F1B3E6AFAB49D8FA3204B.2\\_cid381](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html;jsessionid=7E4C9CA0811F1B3E6AFAB49D8FA3204B.2_cid381)  
[Zugriff am Mai 2015].
63. Robert-Koch-Institut (RKI), 2007. *Clostridium difficile*. Nachweis von Ribotyp 027 in Deutschland-*Clostridium difficile* im Überblick-Hygienemaßnahmen. *Hygiene und Medizin*, 32(10), pp. 403-405.

64. Samore, Matthew H., Venkataraman, Lata, DeGirolami, Paola C., Arbeit, Robert D., Karchmer, Adolf W., 1996. Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *The American Journal of Medicine*, January, 100(1), pp. 32-40.
65. Sax, Hugo, Pittet, Didier, Swiss-NOSO Network, 2002. Interhospital differences in nosocomial infection rates: importance of case-mix adjustment. *Archives of Internal Medicine*, November, 162(21), pp. 2437-2442.
66. Schneider, Thomas, Eckmanns, Tim, Ignatius, Ralf, Weist, Klaus, Liesenfeld, Oliver, 2007. Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö: Ein zunehmendes klinisches Problem durch neue hochvirulente Erreger. *Deutsches Ärzteblatt*, 104(22), pp. A-1588.
67. Sharma, Ashley K., Holder, Francois E., 1998. Clostridium difficile diarrhea after use of tacrolimus following renal transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, December, 27(6), pp. 1540-1541.
68. Smith, Alyson, 2005. Outbreak of Clostridium difficile infection in an English hospital linked to hypotoxin-producing strains in Canada and the US. *Euro Surveillance*, June, 10(6).
69. Spencer, Robert C., 1998. The role of antimicrobial agents in the aetiology of Clostridium difficile-associated disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, May, Band 41, pp. 21-27.
70. Staneck, Joseph L., Weckbach, Lana S., Allen, Stephen D., Siders, Jean A., Gilligan, Peter H., Coppitt, George, Kraft, Jeffery A., Willis, David H., 1996. Multicenter evaluation of four methods for Clostridium difficile detection: ImmunoCard C. difficile, cytotoxin assay, culture, and latex agglutination. *Journal of Clinical Microbiology*, November, 34(11), pp. 2718-2721.
71. Stegenga, Jacob, Bell, Erica, Matlow, Anne, 2002. The role of nurse understaffing in nosocomial viral gastrointestinal infections on a general pediatrics ward. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, March, 23(3), pp. 133-136.
72. Surawicz, Christina M., 2004. Treatment of recurrent Clostridium difficile-associated disease. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology and Hepatology*, November, 1(1), pp. 32-38.
73. Surawicz, Christina M., 2007. Emergency colectomy in severe Clostridium difficile-associated disease: the sooner the better for some. *Gastroenterology*, August, 133(2), pp. 718-720.
74. Surawicz, Christina M., Brandt, Lawrence J., Binion, David G., Ananthakrishnan, Ashwin N., Curry, Scott R., Gilligan, Peter H., McFarland, Lynne V., Mellow, Mark, Zuckerbraun, Brian S.,

2013. Guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *The American Journal of Gastroenterology*, April, 108(4), pp. 478-498.
75. Van de Glind, Irene, de Roode, Stanny, Goossensen, Anne, 2007. Do patients in hospitals benefit from single rooms? A literature review. *Health Policy*, December, 84(2-3), pp. 153-161.
  76. Van den Berg, Renate, Schaap, Inge, Templeton, Kate E., Klaassen, Corne H. W., Kuijper, Ed J., 2007. Typing and subtyping of *Clostridium difficile* isolates by using multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, March, 45(3), pp. 1024-1028.
  77. Van Nood, Els, Vrieze, Anne, Nieuwdorp, Max et al, 2013. Doudenal Infusin of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *The New England Journal of Medicine*, January, Band 368, pp. 407-415.
  78. Vanpoucke, H., De Baere, T., Claeys, G., Vanechoutte, M., Verschraegen G., 2001. Evaluation of six commercial assays for the rapid detection of *Clostridium difficile* toxin and/or antigen in stool specimens. *Clinical Microbiology and Infection*, February, 7(2), pp. 55-64.
  79. Verity, Paul, Wilcox, Mark H., Fawley, Warren, Parnell, Peter, 2001. Prospective evaluation of environmental contamination by *Clostridium difficile* in isolation side rooms. *The Journal of Hospital Infection*, November, 49(3), pp. 204-209.
  80. Vetter, Christine, 2011. *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö: Starke Zunahme der Inzidenz. *Deutsches Ärzteblatt*, 108(23), pp. A-1338.
  81. Vicca, A. F., 1999. Nursing staff workload as a determinant of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spread in an adult intensive therapy unit. *The Journal of Hospital Infection*, October, 43(2), pp. 109-113.
  82. Vohra, Prerna, Poxton, Ian R., 2011. Efficacy of decontaminants and disinfectants against *Clostridium difficile*. *Journal of Medical Microbiology*, August, 60(8), pp. 1218-1224.
  83. Von Müller, Lutz, Halfmann, Alexander, Herrmann, Mathias, 2012. Aktuelle Daten und Trends zur Antibiotikaresistenzentwicklung von *Clostridium difficile*. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz (Impact Factor: 1.42)*, November, Band 55, pp. 11-12.
  84. Vonberg, Ralf Peter, Kuijper, Ed J., Wilcox, Mark H. et al, 2008. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clinical Microbiology and Infection*, May, 14(5), pp. 2-20.

85. Warny, Michel, Pepin, Jacque, Fang, Aiqi, Killgore, G., Thompson, Angela, Brazier, Jon, Frost, Eric, McDonald, L. Clifford, 2005. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *The Lancet*, September, 366(9491), pp. 1079-1084.
86. Weber, David J., Sickbert-Bennett, Emily, Gergen, Maria F., Rutala, William A., 2003. Efficacy of selected hand hygiene agents used to remove *Bacillus atrophaeus* (a surrogate of *Bacillus anthracis*) from contaminated hands. *The Journal of the American Medical Association*, March, 289(10), pp. 1274-1277.
87. Wilkins, Tracy D., Lyerly, David M., 2003. *Clostridium difficile* Testing: after 20 Years, still challenging. *Journal of Clinical Microbiology.*, February, 41(2), pp. 531-534.
88. Youngster, Ilan, Sauk, Jenny, Pindar, Christina et al, 2014. Fecal Microbiotica Transplant for Relapsing *Clostridium difficile* Infection Using a Frozen Inoculum From Unrelated Donors: A Randomized, Open-Label, Controlled Pilot Study. *Clinical Infectious Diseases*, June, 58(11), pp. 1515-1522.
89. Zar, Fred A., Bakkanagari, Srinivasa R., Moorthi, K. M. L. S. T., Davis, Melinda B., 2007. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by the disease severity. *Clinical Infectious Diseases*, August, 45(3), pp. 302-307.



## 7. Anhang

### 7.1 Fragebogen

#### Fragebogen: Surveillance von Clostridium difficile im Krankenhaus

1. Code für Patienten/Kontrollperson:  
[ ]
2. Datum der Datenerhebung:  
[ ]
3. Toxinnachweis (bei Patienten):
  - Nachweis von Clostridium difficile Toxin A
  - Nachweis von Clostridium difficile Toxin B
4. Datum des Toxinnachweises in der Stuhlprobe (bei Patienten):  
[ ]
5. Datum der stationären Aufnahme bzw. bei ambulanten Dialysepatienten  
Datum der nächsten geplanten Dialysebehandlung:  
[ ]
6. Station, auf der der Patient/die Kontrollperson behandelt wird:  
[ ]
7. Geschlecht des Patienten/der Kontrollperson:
  - Weiblich
  - Männlich
8. Alter des Patienten/der Kontrollperson (in Jahren und Monaten):  
[ ]
9. Body Mass Index des Patienten/der Kontrollperson (in kg/m<sup>2</sup>):  
[ ]
10. Wohn- und Versorgungssituation des Patienten/der Kontrollperson:
  - Eigener Haushalt und Selbständigkeit im Alltag
  - Pflege durch Angehörige/ambulanten Pflegedienst in eigenem Haushalt oder Pflege in einer Langzeitpflegeeinrichtung
11. Ernährungsform des Patienten/der Kontrollperson:
  - Enterale Ernährung
  - Parenterale Ernährung
12. Hilfe durch das Pflegepersonal bei der Einnahme der Mahlzeiten:
  - Ja
  - Nein

13. Therapie mit Antibiotika während der vorausgegangenen 4 Wochen:

- Ja
- Nein

14. Im Falle einer vorausgegangenen antibiotischen Behandlung: Therapie mit folgenden Antibiotikauntergruppen:

- Penicilline
- Cephalosporine der 1. und 2. Generation
- Cephalosporine der 3. und 4. Generation
- Carbapeneme
- Aminoglykoside
- Tetrazykline
- Makrolide
- Lincosamide
- Glykopeptide
- Chinolone
- Nitroimidazole
- Cotrimoxazol
- Oxazolidinone
- Sulfonamide

15. Therapie mit Immunsuppressiva während der vorausgegangenen 6 Monate:

- Ja
- Nein

16. Im Falle einer vorausgegangenen immunsuppressiven Behandlung:

Therapie mit folgenden Immunsuppressivauntergruppen:

- Ciclosporin A
- Tacrolimus
- Sirolimus
- Mycophenolat Mofetil
- Glukokortikoide
- Andere zytotoxische Substanzen

17. Entlassungsdatum (bei stationärer Behandlung):

[\_\_\_\_\_]

18. Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus:

[\_\_\_\_\_]

19. Anzahl der Personen mit denen der Patient/die Kontrollperson sich ein Zimmer teilt

[\_\_\_\_\_]

20. Anzahl der Personen mit denen der Patient/die Kontrollperson eine Toilette benutzt  
[ ]
21. Aufnahmekapazität bzw. Bettenzahl der Station  
[ ]
22. Anzahl der Einzelzimmer  
[ ]
23. Anzahl der Mehrbettzimmer  
[ ]
24. Bauweise: Ist die Station von anderen Stationen baulich getrennt?  
 Ja  
 Nein
25. Mit welcher Station oder Ambulanz besteht eine offene Verbindung?  
[ ]
26. Gibt es zu einer zweiten anderen Station oder Ambulanz eine offene Verbindung?  
 Ja  
 Nein
27. Mit welcher zweiten Station oder Ambulanz besteht eine offene Verbindung?  
[ ]
28. Gibt es zu einer dritten anderen Station oder Ambulanz eine offene Verbindung?  
 Ja  
 Nein
29. Mit welcher dritten Station oder Ambulanz besteht eine offene Verbindung?  
[ ]
30. Anzahl der Pflegekräfte im Frühdienst  
[ ]
31. Anzahl der Pflegekräfte im Spätdienst  
[ ]
32. Anzahl der Pflegekräfte im Nachtdienst  
[ ]
33. Wie oft wird das Bett des Patienten/der Kontrollperson frisch bezogen?  
[ ]  
mal pro Woche
34. Wie oft wird das Stecklaken des Patienten/der Kontrollperson gewechselt?  
[ ]  
mal pro Woche

35. Wie oft wird das Zimmer des Patienten/der Kontrollperson von der Raumpflege gereinigt?  
[ ]  
mal pro Woche
36. Wie oft wird das Bad inklusive Toilette des Patienten/der Kontrollperson gereinigt?  
[ ]  
mal pro Woche
37. Leiden Personen im selben Zimmer des Patienten/der Kontrollperson an Diarrhoe?  
 Ja  
 Nein
38. Wurde bei Personen im selben Zimmer des Patienten/der Kontrollperson Clostridium difficile im Stuhl nachgewiesen??  
 Ja  
 Nein
39. Anzahl der Pflegekräfte im Frühdienst am Tag der Befragung  
[ ]
40. Anzahl der Pflegekräfte im Spätdienst am Tag der Befragung  
[ ]
41. Anzahl der Pflegekräfte im Nachtdienst am Tag der Befragung  
[ ]
42. Wieviele Patienten werden am Tag der Befragung auf der Station behandelt?  
[ ]

## 7.2 Logistische Regressionen

### Auflistung der einzelnen logistischen Regressionsanalysen

#### 1. logistische Regression mit der Stepwise Methode

Abhängige Variable: cd016 Infektionsstatus

Unabhängige Variablen: cd001 Aufnahmekapazität der einzelnen Stationen, cd002 Anzahl der Einzelzimmer, cd003 Anzahl der Mehrbettzimmer, cd004 bauliche Trennung der einzelnen Stationen, cd005 Verbindungen zu anderen Stationen, cd006 Anzahl der Pflegekräfte im Frühdienst, cd007 Anzahl der Pflegekräfte im Spätdienst, cd008 Anzahl der Pflegekräfte im Nachtdienst, cd009 Frequenz des Bettwäschewechsels in der Woche, cd010 Frequenz des Steckklakenwechsels in der Woche.

#### Variablen in der Gleichung

		Regressions- koeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.
Schritt 1	cd002	,165	,048	11,892	1	,001
	Konstante	-6,144	,267	530,095	1	,000
Schritt 2	cd002	,127	,049	6,584	1	,010
	cd004	-,971	,441	4,847	1	,028
	Konstante	-4,853	,602	64,907	1	,000
Schritt 3	cd002	,116	,047	6,242	1	,012
	cd004	-1,087	,441	6,071	1	,014
	cd006	-,260	,110	5,598	1	,018
	Konstante	-3,593	,747	23,107	1	,000

	cd002	,121	,048	6,490	1	,011
	cd004	-1,201	,450	7,136	1	,008
Schritt 4	cd006	-,238	,110	4,726	1	,030
	cd009	-,121	,061	3,898	1	,048
	Konstante	-3,128	,803	15,160	1	,000
	cd002	,067	,049	1,867	1	,172
	cd004	-1,619	,486	11,110	1	,001
Schritt 5	cd006	-,371	,122	9,278	1	,002
	cd009	-,179	,066	7,350	1	,007
	cd010	,503	,233	4,650	1	,031
	Konstante	-5,036	1,325	14,453	1	,000
	cd004	-1,873	,449	17,395	1	,000
	cd006	-,409	,115	12,744	1	,000
Schritt 6	cd009	-,203	,065	9,792	1	,002
	cd010	,624	,215	8,434	1	,004
	Konstante	-5,023	1,324	14,389	1	,000

#### Variablen nicht in der Gleichung

		Wert	df	Sig.
	cd001	,171	1	,680
Schritt 1	Variablen	cd003	,000	,990
		cd004	5,200	,023

		cd005	4,547	1	,033
		cd006	4,054	1	,044
		cd007	,859	1	,354
		cd008	,038	1	,846
		cd009	3,805	1	,051
		cd010	,547	1	,459
		Gesamtstatistik	25,895	9	,002
		cd001	,180	1	,671
		cd003	,401	1	,526
		cd005	,060	1	,806
	Variablen	cd006	5,762	1	,016
Schritt 2		cd007	3,000	1	,083
		cd008	3,278	1	,070
		cd009	4,952	1	,026
		cd010	,012	1	,912
		Gesamtstatistik	18,654	8	,017
		cd001	,494	1	,482
		cd003	1,021	1	,312
		cd005	,021	1	,885
Schritt 3	Variablen	cd007	1,439	1	,230
		cd008	,117	1	,732
		cd009	3,993	1	,046
		cd010	1,219	1	,270

	Gesamtstatistik	11,275	7	,127	
	cd001	,235	1	,628	
	cd003	,001	1	,970	
	cd005	,161	1	,688	
Schritt 4	Variablen	cd007	,042	1	,838
	cd008	1,238	1	,266	
	cd010	4,877	1	,027	
	Gesamtstatistik	7,873	6	,248	
	cd001	,947	1	,330	
	cd003	,800	1	,371	
Schritt 5	Variablen	cd005	1,011	1	,315
	cd007	,702	1	,402	
	cd008	,496	1	,481	
	Gesamtstatistik	3,083	5	,687	
	cd001	1,757	1	,185	
	cd002	1,888	1	,169	
	cd003	,479	1	,489	
Schritt 6	Variablen	cd005	2,227	1	,136
	cd007	1,410	1	,235	
	cd008	1,947	1	,163	
	Gesamtstatistik	5,580	6	,472	



## 2. logistische Regression

Abhängige Variable: cd016 Infektionsstatus

Unabhängige Variablen: cd001 Aufnahmekapazität der einzelnen Stationen, cd002 Anzahl der Einzelzimmer, cd003 Anzahl der Mehrbettzimmer, cd004 bauliche Trennung der einzelnen Stationen, cd005 Verbindungen zu anderen Stationen, cd006 Anzahl der Pflegekräfte im Frühdienst, cd007 Anzahl der Pflegekräfte im Spätdienst, cd008 Anzahl der Pflegekräfte im Nachtdienst, cd009 Frequenz des Bettwäschewechsels in der Woche, cd010 Frequenz des Stecklakenwechsels in der Woche.

**Variablen in der Gleichung**

	Regressions- koeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.
Schritt 1					
cd001	,054	,087	,378	1	,538
cd002	-,036	,115	,099	1	,753
cd003	-,068	,188	,132	1	,716
cd004	,988	1,891	,273	1	,601
cd005	-,827	,679	1,483	1	,223
cd006	-,561	,301	3,470	1	,062

cd007	-,045	,488	,009	1	,926
cd008	,413	,399	1,069	1	,301
cd009	-,243	,101	5,840	1	,016
cd010	,759	,376	4,068	1	,044
Konstante	-9,187	3,324	7,642	1	,006

### 3. logistische Regression

Abhängige Variable: cd016 Infektionsstatus

Unabhängige Variablen: cd080 Anzahl der Zimmernachbarn, cd081 Anzahl der Patienten die eine gemeinsame Toilette benutzen, cd110 Nachweis von Diarrhoe in einem gemeinsamen Patientenzimmer, cd112 Nachweis von Diarrhoe in einem unmittelbar benachbarten Zimmer, cd113 Nachweis von C. difficile in einem unmittelbar benachbarten Zimmer, cd114 Nachweis von Diarrhoe in weiteren Zimmern der gleichen Station, cd115 Nachweis von C. difficile in weiteren Zimmern der gleichen Station.

#### Variablen in der Gleichung

	Regressions- koeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	
cd110	,675	1,145	,348	1	,555	
cd080	,208	,368	,319	1	,572	
Schritt 1	cd081	1,181	,371	10,121	1	,001
	cd112	,616	,870	,501	1	,479
	cd113	,499	,972	,263	1	,608

cd114	,536	,744	,520	1	,471
cd115	1,394	,747	3,484	1	,062
Konstante	-2,100	,468	20,113	1	,000

#### 4. logistische Regression mit der Stepwise Methode

Abhängige Variable: cd016 Infektionsstatus

Unabhängige Variablen: cd080 Anzahl der Zimmernachbarn, cd081 Anzahl der Patienten die eine gemeinsame Toilette benutzen, cd110 Nachweis von Diarrhoe in einem gemeinsamen Patientenzimmer, cd112 Nachweis von Diarrhoe in einem unmittelbar benachbarten Zimmer, cd113 Nachweis von C. difficile in einem unmittelbar benachbarten Zimmer, cd114 Nachweis von Diarrhoe in weiteren Zimmern der gleichen Station, cd115 Nachweis von C. difficile in weiteren Zimmern der gleichen Station.

##### Variablen in der Gleichung

	Regressions- koeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	
Schritt 1	cd081	1,407	,307	20,949	1	,000
	Konstante	-,851	,238	12,779	1	,000
Schritt 2	cd081	1,287	,305	17,819	1	,000
	cd115	1,661	,436	14,521	1	,000
	Konstante	-1,568	,335	21,960	1	,000

**Variablen nicht in der Gleichung**

		Wert	df	Sig.	
Schritt 0	cd110	,873	1	,350	
	cd080	21,140	1	,000	
	cd081	27,976	1	,000	
	Variablen	cd112	1,636	1	,201
	cd113	2,720	1	,099	
	cd114	13,824	1	,000	
	cd115	21,615	1	,000	
	Gesamtstatistik	45,374	7	,000	

## **Erklärung zur Dissertation**

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

Unterschrift

## **Danksagung**

Insbesondere danke ich Herrn Dr. med. Andreas Knaust für die hervorragende Betreuung und Unterstützung während der Zeit meiner Dissertation.

Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. Manfred Hollenhorst sehr herzlich danken, für seinen unermüdlichen Einsatz, seine Geduld und Unterstützung bei der statistischen Beratung.

Auch Frau Dipl.-Ing. Anja zur Nieden danke ich für die Beratung bei der Statistik bezüglich der Programme SPSS und Arxepi.

Herrn Professor Dr. med. Thomas Eikmann, dem Leiter des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen, danke ich für die Möglichkeit und das entgegengebrachte Vertrauen, diese Arbeit am Institut anfertigen zu dürfen.

Ich danke meiner Kollegin Katja Lottermann, die nach all den Jahren zu einer Freundin geworden ist, für ihre Unterstützung und den gegenseitigen Austausch.

Abschließend und aus tiefstem Herzen danke ich meinem Ehemann Tobias Herzog, der mich mehr als mein halbes Leben begleitet und den ich über alles liebe, sowie meinen Eltern Ilona und Ronald Mendes und meiner Schwester Natalie Mendes, die mir immer unermüdlich mit Geduld und Unterstützung zur Seite standen.