

Surveillance von Clostridium difficile im Hinblick auf die patientenbezogenen Risikofaktoren

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Katja Lottermann

aus Limburg/Lahn

Gießen 2016

**Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Standort Gießen

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Eikmann

Gutachter: Prof. Dr. Eikmann

Gutachter: PD Dr. Hain

Tag der Disputation: 23.06.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Geschichtlicher Hintergrund und Beschreibung des Bakteriums Clostridium difficile	1
1.1.1	Geschichtlicher Hintergrund	1
1.1.2	Beschreibung	2
1.2	Epidemiologie und Risikofaktoren	3
1.2.1	Epidemiologie	3
1.2.2	Risikofaktoren für eine Infektion mit Clostridium difficile	5
1.2.2.1	Alter	5
1.2.2.2	Geschlecht.....	6
1.2.2.3	Ernährung	6
1.2.2.4	Antibiotika	6
1.2.2.5	Immunsuppressiva	7
1.2.2.6	Chemotherapie	7
1.2.2.7	Säureblocker	7
1.2.2.8	Blutprodukte.....	8
1.2.2.9	Hospitalisation.....	8
1.2.2.10	Vitamin D Mangel.....	8
1.2.2.11	Komorbiditäten.....	8
1.2.2.12	Kontakt mit asymptomatischen Trägern	9
1.2.2.13	Gravidität.....	9
1.2.2.14	Risikofaktoren für einen Rückfall	9
1.2.2.15	Risikofaktoren für eine schwere Clostridium difficile Infektion.....	10
1.3	Übertragung und Pathogenese, klinische Symptomatik und Laborparameter	10
1.3.1	Übertragung	10
1.3.2	Pathogenese.....	11
1.3.3	Klinische Symptomatik und Laborparameter	12

Inhaltsverzeichnis

1.4	Nachweismethoden.....	13
1.4.1	Stuhlprobenentnahme und Transport	14
1.4.2	Kultureller Nachweis	14
1.4.2.1	Zellkultur	14
1.4.2.2	Zytotoxizitätstest	14
1.4.3	Enzymimmunoassay (EIA)	14
1.4.4	Realtime-PCR (Polymerasekettenreaktion bzw. Polymerase Chain Reaction).....	15
1.4.5	Typisierung	15
1.4.6	Koloskopie	15
1.4.7	Computertomographie.....	15
1.5	Präventionsmaßnahmen	16
1.5.1	Hygienemaßnahmen	16
1.5.2	Infektionskontrollmaßnahmen	16
1.5.3	Probiotika	16
1.5.4	Impfung.....	16
1.6	Therapie.....	17
1.6.1	Antibiotika	17
1.6.1.1	Metronidazol	17
1.6.1.2	Vancomycin	17
1.6.1.3	Fidaxomicin.....	18
1.6.1.4	Rifaximin	18
1.6.2	Fäkaltransplantation.....	18
1.6.3	Weitere und neue Therapiemethoden	19
1.6.4	Chirurgische Maßnahmen	19
1.7	Fragestellung und Zielsetzung	20
2	Material und Methoden	21
2.1	Aufbau der Studie	21
2.2	Nachweis von Clostridium difficile in der Stuhlprobe.....	23

Inhaltsverzeichnis

2.3	Erhebung der Daten.....	24
2.3.1	Fragebogen:.....	25
2.4	Erstellung des Fragebogens und Archivierung der gesammelten Daten mit Hilfe des Programms ArXepi.....	27
2.5	Auswertung der Daten mit Hilfe des Programms SPSS.....	27
2.6	Literaturrecherche mit Hilfe des Programms EndNote.....	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Kollektivbeschreibung	29
3.1.1	Alters- und Geschlechterverteilung.....	29
3.2	Prüfung von definierten Faktoren zur Begünstigung einer Infektion mit Clostridium difficile	35
3.2.1	Individuelle Risikofaktoren.....	35
3.2.1.1	Alter	35
3.2.1.2	Geschlecht.....	36
3.2.1.3	Body Mass Index (BMI).....	36
3.2.1.4	Soziale Verhältnisse und Lebensumstände.....	41
3.2.1.5	Ernährungssituation	43
3.2.2	Medikamentöse Therapie.....	47
3.2.2.1	Antibiotika	47
3.2.2.2	Immunsuppressiva	55
3.2.3	Weitere mögliche Einflussfaktoren zur Begünstigung einer Infektion mit Clostridium difficile	59
3.2.3.1	Dauer des Krankenhausaufenthaltes	59
4	Diskussion	61
4.1	Individuelle Risikofaktoren.....	61
4.1.1	Alter	61
4.1.2	Geschlecht	62
4.1.3	Body Mass Index (BMI)	63
4.1.4	Soziale Verhältnisse und Lebensumstände.....	65
4.1.5	Ernährungssituation	67

Inhaltsverzeichnis

4.2	Medikamentöse Therapie	69
4.2.1	Antibiotika	69
4.2.2	Immunsuppressiva	73
4.3	Dauer des Krankenhausaufenthaltes	76
4.4	Limitierung der Studie	77
5	Zusammenfassung/Summary	79
6	Verzeichnisse	81
6.1	Abkürzungsverzeichnis	81
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	83
6.3	Tabellenverzeichnis.....	85
6.4	Literaturverzeichnis	86
7	Anhang	101
7.1	Fragebogen.....	101
7.2	Logistische Regressionen: Ergebnistabellen	103
	Erklärung zur Dissertation	111
	Danksagung	112

1 Einleitung

In den vergangenen Jahren haben Infektionen durch *Clostridium difficile* weltweit an Bedeutung gewonnen. Neben einem Anstieg der Morbidität und Mortalität hat das Bakterium auch eine deutliche Erhöhung der Kosten des Gesundheitswesens verursacht (Theriot und Young 2014). Jährlich sind *Clostridium difficile* Infektionen in den USA für 14.000 Todesfälle verantwortlich und belasten das nationale Gesundheitssystem mit mindestens einer Milliarde Dollar (Yacyshyn und Yacyshyn 2013). In den vergangenen Jahren konnte eine Zunahme der Inzidenz, Schwere und Rückfallrate von Infektionen mit *Clostridium difficile* beobachtet werden (Konijeti et al. 2014, Youngster et al. 2014). Außerdem wurde ein Anstieg von Infektionen außerhalb von Einrichtungen des Gesundheitswesens verzeichnet, die als „community“-assoziiert bezeichnet werden (Slimings und Riley 2014). Man schätzt, dass 20% aller Fälle von nosokomialer Diarrhoe durch *Clostridium difficile* Infektionen verursacht werden (Theriot und Young 2014). Die zweite nationale Prävalenzstudie von 2013 über nosokomiale Infektionen in deutschen Krankenhäusern ergab eine Prävalenz von 5,1% für alle nosokomialen Infektionen, wobei die Prävalenz für *Clostridium difficile* Infektionen bei 0,34% und der Anteil der *Clostridium difficile* Infektionen an den nosokomialen Infektionen bei 6,4% lagen (Behnke et al. 2013).

1.1 Geschichtlicher Hintergrund und Beschreibung des Bakteriums *Clostridium difficile*

1.1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Die Erstbeschreibung der pseudomembranösen Kolitis stammt aus dem Jahr 1893 (Heinlen und Ballard 2010). 1935 wurde das Bakterium *Clostridium difficile* erstmals von Hall und O'Toole aus dem Stuhl von Neugeborenen isoliert und als Bestandteil der normalen Darmflora angesehen (Ghose 2013). Zunächst wurde es als „*Bacillus difficilis*“ bezeichnet, wobei sich der Name von „*difficilis*“, dem lateinischen Wort für schwierig, ableitet (Kazanowski et al. 2014). Diese Bezeichnung basierte auf der Feststellung, dass sich die Isolierung und das Anzüchten des Pathogens in Kulturen sehr schwierig gestaltete (Kelly und LaMont 2008). In den 1970er Jahren wurde der Name des Bakteriums von „*Bacillus difficilis*“ in „*Clostridium difficile*“ umgewandelt, wobei sich „*Clostridium*“ vom griechischen Wort „Kloster“ (=Spindel) herleitet (Kazanowski et al. 2014). 1974 stellten Tedesco et al. einen Zusammenhang zwischen einer antibiotischen Therapie mit Clindamycin und dem Auftreten einer pseudomembranösen Kolitis fest (Tedesco et al. 1974). In den folgenden Jahren versuchten Wissenschaftler die Ursache für diesen Zusammenhang zu finden, bis

schließlich im Jahr 1978 diverse Publikationen Clostridium difficile und seine Toxine als Auslöser der pseudomembranösen Kolitis beschrieben (Bartlett et al. 1978, Gerding 2009).

1.1.2 Beschreibung

Bei Clostridium difficile handelt es sich um ein grampositives, obligat anaerobes Stäbchenbakterium (Robert Koch Institut 2009). Man kann es in der Darmflora von gesunden Lebewesen finden, wo es als sogenanntes kommensales Bakterium lebt (Pettit et al. 2014). Andererseits kann Clostridium difficile aber auch Infektionen bei Menschen und Tieren bewirken (Sekulovic et al. 2014).

Da Clostridium difficile ein anaerobes Bakterium ist, hat es die Fähigkeit entwickelt, Sporen zu bilden (Robert Koch Institut 2009). Diese Sporen sind sehr widerstandsfähig gegenüber Wärme, diversen Chemikalien sowie Antibiotika (Heinlen und Ballard 2010) und können auf diese Weise auch außerhalb des menschlichen Organismus längere Zeit überleben (Martinez et al. 2012). Sie werden im Stuhl von besiedelten bzw. infizierten Lebewesen ausgeschieden (Sooklal et al. 2014) und können, wenn sie wieder in eine anaerobe Umgebung wie z.B. den Darm gelangen, zu vegetativen Zellen werden (Paredes-Sabja und Shen 2014).

Außer im Darm und im Stuhl von Menschen und Tieren wurde Clostridium difficile bislang auch in Proben aus Kläranlagen, Flüssen, Oberflächenwasser, dem Boden und diversen Fleischsorten nachgewiesen (Rahimi et al. 2014, Robert Koch Institut 2009, Rodriguez et al. 2014, Xu et al. 2014).

In den vergangenen Jahren wurden wichtige Erkenntnisse bezüglich des genetischen Aufbaus des Bakteriums gewonnen. Der sogenannte Pathogenitätslocus (PaLoc) ist eine DNA-Sequenz von 19,6 kb, die bei toxinproduzierenden Clostridium difficile Stämmen u.a. die Gene für die Toxine A und B (tcdA und tcdB) enthält (Ghose 2013). Daneben beinhaltet der Pathogenitätslocus 3 weitere Gene (tcdR, tcdE und tcdC), die regulatorische Funktionen besitzen (Ghose 2013). Die positive Regulation der Produktion der beiden Toxine (TcdA und TcdB) erfolgt durch tcdR und die negative Regulation durch tcdC (Ghose 2013). Das Gen tcdE codiert vermutlich ein Protein, welches die Freisetzung der Toxine A und B aus den Bakterienzellen unterstützt (O'Connor et al. 2009).

Prinzipiell unterscheidet man apathogene Clostridium difficile Stämme ohne Pathogenitätslocus, die keine Toxine produzieren, von pathogenen Stämmen mit Pathogenitätslocus (Dingle et al. 2014). Einige Stämme (z.B. die epidemischen PCR

Ribotyp 027 Stämme) bilden neben den beiden oben genannten Toxinen auch das sogenannte binäre Toxin (Kuehne et al. 2014, Roeder et al. 2014). Durch eine Mutation im *tcdC* Gen produziert der hochpathogene Ribotyp 027 besonders große Mengen an Toxin (Ghose 2013).

1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

1.2.1 Epidemiologie

Seit Beginn des 21. Jahrhunderts wurden wichtige Veränderungen bezüglich der Epidemiologie von *Clostridium difficile* Infektionen beobachtet. Ursprünglich galt die Erkrankung als Nebenwirkung bzw. Komplikation einer antibiotischen Therapie und als überwiegend nosokomiale Infektion (Ghose 2013).

Im Jahr 1996 wurde in den USA bei stationären Patienten eine Inzidenz von *Clostridium difficile* Infektionen von 31 Fällen pro 100.000 Patienten verzeichnet (Ghose 2013). Vier Jahre später kam es in Pittsburgh zu einem Ausbruch von *Clostridium difficile* Infektionen, der bei 10% der betroffenen Patienten eine Kolektomie notwendig machte (Heinlen und Ballard 2010). Im Jahr 2001 wurde in den USA bereits ein Anstieg der Inzidenz auf nahezu 50 Fälle pro 100.000 Einwohner dokumentiert (Kelly und LaMont 2008). Die Datenerhebung der European Study Group of *C. difficile* (ESGCD) ein Jahr später in 212 europäischen Krankenhäusern ergab eine durchschnittliche Inzidenz von ca. 11 Fällen pro 10.000 eingewiesenen Patienten (Freeman et al. 2010).

2003 kam es in Kanada, in der Estrie-Region von Quebec, zu einem weiteren Ausbruch von *Clostridium difficile* Infektionen (Kelly und LaMont 2008). In diesem Jahr stieg die Inzidenzrate dort im Vergleich zu den Jahren 1991 bis 2002 auf das Vierfache an (Kelly und LaMont 2008). Als Ursache der Infektionen wurde ein *Clostridium difficile* Stamm identifiziert, welcher als BI/NAP1/027 Toxinotyp III bezeichnet wurde (Ghose 2013). Eigentlich war dieser Stamm bereits in den 1980er Jahren mittels Restriktionsendonukleaseanalyse entdeckt worden und hatte die Bezeichnung BI erhalten (Kelly und LaMont 2008), aber erst im Rahmen des Infektionsausbruchs in Quebec stellte man fest, dass es sich hierbei um einen epidemischen Stamm handelte (Ghose 2013). Aufgrund seiner Identifizierung mittels North American Pulsed Field Gelelektrophorese und PCR-Ribotypisierung ergänzte man die Bezeichnung BI um die Zusätze NAP1 (North American pulsed field type 1), 027 (PCR-Ribotyp 027) und Toxinotyp III (Gould und McDonald 2008). Charakteristisch für diesen Stamm ist seine Resistenz gegen Fluorchinolone, die er in den 1980er Jahren noch nicht aufwies (Martinez et al. 2012). Ungefähr zur gleichen Zeit kam es auch in den USA zu einer

deutlichen Zunahme der Inzidenz von *Clostridium difficile* Infektionen (Kelly und LaMont 2008). In den folgenden Jahren wurden erstmals Infektionsausbrüche durch den Ribotyp 027 in Europa beobachtet: 2003/2004 und 2004/2005 im United Kingdom (Stoke Mandeville) und 2005 in den Niederlanden (Freeman et al. 2010).

Im Rahmen der zweiten Datenerhebung der European Study Group of *C. difficile* (ESGCD) 2005 dokumentierte man eine durchschnittliche Inzidenz der Infektion von 2,45 Fällen pro 10.000 Patiententagen und das Vorliegen von mehr als 66 verschiedenen Ribotypen (Freeman et al. 2010). Der Ribotyp 027, der für den Ausbruch in Quebec verantwortlich gemacht worden war, konnte im Rahmen dieser Studie nur in Irland, Belgien und den Niederlanden isoliert werden (Freeman et al. 2010).

Seit 2005 wurde neben einer Ausbreitung des Ribotyps 027 in den USA ein häufigeres Vorkommen des Ribotyps 078 in Europa dokumentiert (Burke und Lamont 2014). Dieser Ribotyp infizierte, ähnlich wie der Ribotyp 027, auch jüngere Patienten ohne typische Risikofaktoren (Burke und Lamont 2014). 2007 wurde der Ribotyp 027 in 11 und ein Jahr später bereits in 16 europäischen Ländern nachgewiesen (Freeman et al. 2010). Im Jahr 2007 war schließlich auch Deutschland von einem Ausbruch mit *Clostridium difficile* Infektionen durch den Ribotyp 027 betroffen (Arvand et al. 2014).

Parallel zum Anstieg der Inzidenz stieg in den vergangenen Jahren auch die Mortalität (Kelly und LaMont 2008). Während in England im Jahr 1999 eine Infektion mit *Clostridium difficile* nur in 499 Todesfällen als ursächliche Erkrankung genannt wurde, war dies 2005 bereits bei 1998 Personen und 2006 sogar bei 3393 Patienten der Fall (Kelly und LaMont 2008). Auch in den USA stieg die Mortalität von 1,5% im Jahr 1997 auf 6,9% im Jahr 2004 an (Ghose 2013). Mittlerweile konnte die Inzidenz von *Clostridium difficile* Infektionen durch Einführung entsprechender Überwachungsprogramme wieder etwas gesenkt werden (Wiuiff et al. 2014). Derzeit verursachen Infektionen mit *Clostridium difficile* ca. 14.000 Todesfälle pro Jahr in den Vereinigten Staaten (Ghose 2013).

In Deutschland gibt es das sogenannte Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS), das zur Überwachung nosokomialer Infektionskrankheiten vom „Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen“ entwickelt wurde und u.a. auch jedes Jahr die Prävalenz und Inzidenz von *Clostridium difficile* assoziierten Erkrankungen (CDAD) auswertet (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2015). Hier wurden im Jahr 2014 insgesamt 25.361 CDAD-Fälle, davon 55,7% nosokomiale und 44,3% ambulant erworbene *Clostridium difficile*

Infektionen, dokumentiert (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2015). Der Anteil der schweren Infektionen betrug 4,93% (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2015). Beim Vergleich der Jahre 2007 und 2014 fällt auf, dass die Anzahl der CDAD-Fälle deutlich zugenommen hat (1.884 vs. 25.361) (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2015). Die Gesamtprävalenz stieg von 0,43 auf 0,47 an, aber es konnte eine leichte Abnahme der Inzidenzdichte der schweren Clostridium difficile Infektionen beobachtet werden (0,005 vs. 0,003) (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2015).

Auch bei stationären pädiatrischen Patienten hat die Inzidenz von Clostridium difficile Infektionen in den vergangenen Jahren zugenommen (Wendt et al. 2014). Allerdings sind Kinder, vor allem im ersten Lebensjahr, oftmals asymptomatische Carrier von Clostridium difficile (vermutlich durch fehlende Toxinrezeptoren im Darm) (Leffler und Lamont 2015).

Während die Clostridium difficile Infektion früher als vorwiegend nosokomiale bzw. „healthcare-facility“-assoziierte Erkrankung angesehen wurde, weiß man heute, dass es sich bei einem Teil der Infektionen um sogenannte „community-acquired“ Infektionen handelt, d.h. Infektionen, die außerhalb von Einrichtungen des Gesundheitswesens auftreten (Freeman et al. 2010). Laut einer australischen Studie handelte es sich bei 26% der untersuchten Fälle von Clostridium difficile Infektionen um „community“-assoziierte Erkrankungen (Slimings et al. 2014). Im United Kingdom wurde ein Anstieg der „community-acquired“ Infektionen von 0 Fälle (1994) auf 18 Fälle (2004) pro 100.000 Personen pro Jahr festgestellt (Freeman et al. 2010). In diesem Zusammenhang wurde diskutiert, ob Tiere eine Quelle für diese „community“-assoziierten Infektionen darstellen könnten (Freeman et al. 2010).

1.2.2 Risikofaktoren für eine Infektion mit Clostridium difficile

In der Literatur findet man viele Studien, die sich mit den Risikofaktoren für eine Clostridium difficile Infektion beschäftigen. Da die Kenntnis dieser Risikofaktoren die Basis für entsprechende Präventionsmaßnahmen darstellt, geht es auch in unserer Studie über die Surveillance von Clostridium difficile Infektionen um die Überprüfung bzw. Identifizierung möglicher Risikofaktoren.

1.2.2.1 Alter

Ein höheres Lebensalter wird als Risikofaktor für eine Clostridium difficile Infektion angesehen (Kazanowski et al. 2014), wobei man in der Literatur unterschiedliche Angaben bezüglich der genauen Altersgrenze, ab der das Risiko ansteigt, findet: z.B. >

60 Jahre (Trifilio et al. 2013), > 65 Jahre (Theriot und Young 2014) und > 75 Jahre (Flagg et al. 2014).

1.2.2.2 Geschlecht

Da es in der Medizin verschiedene Erkrankungen gibt, die häufiger beim weiblichen oder beim männlichen Geschlecht auftreten, wurde in unserer Studie ein Vergleich der Patienten- und der Kontrollgruppe hinsichtlich der Geschlechterverteilung durchgeführt.

Die Betrachtung eines Patientenkollektivs mit Ileumpouch zeigte z.B., dass Männer im Vergleich zu Frauen 7,85-mal häufiger an einer Clostridium difficile assoziierten Erkrankung litten (Sun et al. 2014). Andere Studien ergaben jedoch, dass eine Clostridium difficile Infektion vor allem bei Frauen auftritt (Public Health England 2014).

1.2.2.3 Ernährung

Aufgrund der Annahme, dass Nahrungsmittel mögliche Medien für eine Übertragung des Pathogens sein könnten (Heinlen und Ballard 2010, Soes et al. 2014), planten wir in unserer Untersuchung eine Gegenüberstellung des Patienten- und Kontrollpersonenkollektivs bezüglich einer enteralen und parenteralen Ernährung. Darüber hinaus sollte überprüft werden, ob Personen, die vom Pflegepersonal Hilfe bei der Einnahme ihrer Mahlzeiten erhielten, häufiger von einer Clostridium difficile Infektion betroffen waren. In diesem Zusammenhang war für uns auch der Ernährungszustand der Patienten von Bedeutung. Gemäß der WHO-Klassifikation wurden alle Patienten und Kontrollpersonen anhand ihres Körpergewichts in eine von 6 verschiedenen Body Mass Index Klassen eingeteilt und dann verglichen. Auf diese Weise erhofften wir uns Aufschluss darüber, ob ein niedriger oder hoher Body Mass Index mit einem erhöhten Risiko für eine Clostridium difficile Infektion einhergeht.

1.2.2.4 Antibiotika

Als einer der wichtigsten Risikofaktoren gilt die Therapie mit Antibiotika innerhalb der vorangegangenen 2 bis 3 Monate (Heinlen und Ballard 2010), wobei das Risiko mit höheren Antibiotika-Dosen, einer längeren Therapiedauer und einer antibiotischen Kombinationstherapie steigt (Winslow et al. 2014). Prinzipiell können fast alle Antibiotika die Gefahr einer Infektion mit Clostridium difficile erhöhen (Leffler und Lamont 2015). Allerdings scheinen bestimmte Antibiotika-Untergruppen eher mit dem Risiko einer Clostridium difficile Infektion assoziiert zu sein als andere. Eine englische Publikation gibt als Antibiotika-Untergruppen, die mit einer Clostridium difficile Infektion assoziiert sind, mit absteigender Bedeutung folgende Substanzen an: Cephalosporine der 3. Generation, Clindamycin, Cephalosporine der 2. Generation, Cephalosporine

der 4. Generation, Carbapeneme, Trimethoprim/Sulfonamide, Fluorchinolone und Penicillinkombinationen (Slimings und Riley 2014).

Aufgrund der in vielen Publikationen beschriebenen Bedeutung der antibiotischen Therapie für die Entwicklung einer Clostridium difficile Infektion erfolgte in unserer Studie ein Vergleich der Patienten- und der Kontrollgruppe im Hinblick auf eine Antibiotikatherapie in den vorausgegangenen 4 Wochen. Darüber hinaus wurden die verschiedenen verordneten Antibiotika-Untergruppen getrennt ausgewertet, um herauszufinden, welche Untergruppen mit einem besonders hohen Risiko für eine Clostridium difficile Infektion assoziiert sein könnten.

1.2.2.5 Immunsuppressiva

Zudem konnte auch eine Verbindung zwischen dem Auftreten einer Clostridium difficile assoziierten Infektion und einer immunsuppressiven Therapie festgestellt werden (Ghose 2013).

Analog zur Antibiotikatherapie wurden in unserer Studie die Clostridium difficile Patienten und Kontrollpersonen bezüglich einer immunsuppressiven Therapie in den vorausgegangenen 6 Monaten verglichen. Auch hier war die Differenzierung der verschiedenen Immunsuppressiva-Untergruppen von Bedeutung, um zu ersehen, ob bestimmte Substanzen mit einer größeren Gefahr einer Clostridium difficile Infektion verbunden sind.

1.2.2.6 Chemotherapie

Auch eine Chemotherapie geht mit einem erhöhten Risiko einher, sich mit Clostridium difficile zu infizieren (Raza et al. 2010).

1.2.2.7 Säureblocker

Neben den Antibiotika und Immunsuppressiva spielt auch eine andere Medikamentengruppe bezüglich des Auftretens einer Infektion mit Clostridium difficile eine wichtige Rolle: die Gruppe der Magensäureblocker (Winslow et al. 2014). Als Risikofaktoren werden sowohl die Protonenpumpeninhibitoren als auch die Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten aufgeführt (Ghose 2013). Da die Sporen des Bakteriums jedoch eine Widerstandsfähigkeit gegenüber Magensäure aufweisen, stellt möglicherweise nicht die Säureblockereinnahme an sich ein Risiko dar, sondern sie ist nur ein Hinweis auf das Vorliegen von Komorbiditäten, die mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergehen (Martinez et al. 2012).

1.2.2.8 Blutprodukte

Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten sind ebenfalls mit einem höheren Risiko für eine Clostridium difficile Infektion verbunden (Rogers et al. 2014).

1.2.2.9 Hospitalisation

Kürzliche Hospitalisationen (Winslow et al. 2014) oder Aufenthalte in Langzeit-Pflegeeinrichtungen (Ghose 2013) erhöhen ebenfalls das Risiko, an einer Infektion mit Clostridium difficile zu erkranken. So fand man z.B. in einer Studie über einen Infektionsausbruch heraus, dass es sich bei 79% der untersuchten Clostridium difficile Fälle um nosokomiale Infektionen handelte (Oleastro et al. 2014).

Um herauszufinden, ob Clostridium difficile Patienten länger im Krankenhaus behandelt werden als Kontrollpersonen, wurde in unserer Studie die Gesamtaufenthaltsdauer der beiden Personenkollektive gegenübergestellt.

Da in der Literatur außer Hospitalisationen auch Aufenthalte in Langzeitpflegeeinrichtungen bzw. anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens als Risikofaktoren für eine Clostridium difficile Infektion genannt werden, erfassten wir zudem die Wohn- und Versorgungssituation aller Patienten und Kontrollpersonen. Auf diese Weise sollte untersucht werden, ob die Unterbringung in einer Pflegeeinrichtung und die Hilfsbedürftigkeit bei den Alltagsaktivitäten das Risiko für eine solche Infektion ansteigen lassen.

1.2.2.10 Vitamin D Mangel

Ein niedriger Vitamin D Spiegel kann zur Entwicklung einer Clostridium difficile Infektion beitragen (Ghose 2013).

1.2.2.11 Komorbiditäten

Des Weiteren gelten Patienten mit vielen und schwerwiegenden Komorbiditäten bzw. einer Immunsuppression hinsichtlich einer Clostridium difficile Infektion als besonders gefährdet (Kazanowski et al. 2014, Winslow et al. 2014). Eine Studie über einen Ausbruch mit dem Ribotyp 027 zeigte, dass 75% der infizierten Patienten Komorbiditäten hatten (Oleastro et al. 2014).

Als prädisponierende Vorerkrankungen sind hier insbesondere die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zu nennen (Winslow et al. 2014). Die Infektionsrate mit Clostridium difficile war in einer Studie bei Kindern mehr als 12-mal und bei Erwachsenen 4-mal höher war als bei Personen ohne chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Hourigan et al. 2014). Bei den erwachsenen Patienten waren vor

allein die Personen mit einer Colitis ulcerosa von einer Clostridium difficile Infektion betroffen (Hourigan et al. 2014).

Weitere Komorbiditäten mit einem erhöhten Risiko für eine Clostridium difficile Infektion sind außerdem das Vorliegen einer chronischen Lungenerkrankung (Cho et al. 2012), eines septischen Schocks (Pires et al. 2014) und mutmaßlich auch einer terminalen Nierenerkrankung (Eddi et al. 2010).

Ein Zustand nach Transplantation eines soliden Organs gilt in diesem Zusammenhang ebenfalls als Risikofaktor (Pires et al. 2014). Aber auch eine vorausgegangene allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation geht mit einer erhöhten Gefahr einher, sich mit dem Bakterium zu infizieren (Kinnebrew et al. 2014, Trifilio et al. 2013). Die Clostridium difficile Infektion tritt hier vor allem in der frühen Phase nach der Transplantation auf (Kinnebrew et al. 2014).

Daneben kann man das Auftreten von Clostridium difficile Infektionen nach Operationen wie der Revision eines Gelenkersatzes (Hüft- bzw. Kniegelenk) (Tokarski et al. 2014), Operationen am Gastrointestinaltrakt (z.B. totale Proktokolektomie und Anlage eines ileoanalen Pouches) (Gould und McDonald 2008, Seril und Shen 2014) und gelegentlich auch kardiochirurgischen Eingriffen (Keshavamurthy et al. 2014) beobachten.

1.2.2.12 Kontakt mit asymptomatischen Trägern

Der Kontakt mit Kindern, die asymptomatische Carrier des Bakteriens sind (Leffler und Lamont 2015), mit infizierten Erwachsenen (Leffler und Lamont 2015) und mit Tieren (Soes et al. 2014), vor allem Haustieren (Heinlen und Ballard 2010), stellt ebenfalls ein Risiko dar, an einer Clostridium difficile Infektion zu erkranken.

1.2.2.13 Gravidität

Man hat auch eine Zunahme des Auftretens von Clostridium difficile Infektionen bei Schwangeren kurz vor der Geburt bzw. bei Müttern kurz nach der Entbindung festgestellt (Kuntz et al. 2010).

1.2.2.14 Risikofaktoren für einen Rückfall

In der Literatur werden folgende Risikofaktoren für ein Wiederauftreten einer Clostridium difficile Infektion aufgeführt: ein höheres Lebensalter (Shivashankar et al. 2014), eine antibiotische Therapie (Shivashankar et al. 2014), z.B. mit Fluorchinolonen (Ramanathan et al. 2014), eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (Vojtilova et al. 2013), das Vorliegen von ≥ 2 Komorbiditäten (Vojtilova et al. 2013), ein Krankenhausaufenthalt innerhalb der vorausgegangenen 4 Wochen (Vojtilova et al.

2013), ein Nierenversagen (Ghose 2013), eine Infektion mit hypervirulenten epidemischen Stämmen, die das binäre Toxin produzieren (Ghose 2013), eine Hospitalisationsdauer von > 90 Tagen (Ramanathan et al. 2014), ein Diabetes mellitus (Qu und Jiang 2014) und weibliches Geschlecht (Gould und McDonald 2008).

1.2.2.15 Risikofaktoren für eine schwere Clostridium difficile Infektion

Eine schwere Clostridium difficile Infektion ist insbesondere bei Patienten über 65 Jahren, dem Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit oder chronischen Niereninsuffizienz, ≥ 2 Komorbiditäten sowie bei Krankenhausaufenthalten innerhalb der vorausgegangenen 4 Wochen zu erwarten (Vojtilova et al. 2013).

1.3 Übertragung und Pathogenese, klinische Symptomatik und Laborparameter

1.3.1 Übertragung

In vielen Studien wird eine Übertragung des Bakteriums bzw. seiner Sporen auf fäkal-oralem Weg beschrieben (Gie et al. 2014, Young und Hanna 2014). Aufgrund ihrer Widerstandsfähigkeit werden die Sporen nicht durch die Magensäure vernichtet, sondern sie können weiter in das Intestinum und schließlich das Kolon gelangen (Gould und McDonald 2008, Kazanowski et al. 2014).

Das Pathogen kann z.B. durch Kontakt mit anderen Personen (asymptomatische Carrier oder Infizierte) (Leffler und Lamont 2015) oder dem Pflegepersonal (Heinlen und Ballard 2010) übertragen werden. Eine Studie mit Angestellten im Gesundheitswesen ergab, dass bei 24% der Pflegekräfte nach der Versorgung von Patienten mit Clostridium difficile Infektion Sporen an den Händen nachweisbar waren (Landelle et al. 2014). Zudem spielt eine kontaminierte Umgebung eine Rolle bei der Verbreitung und Übertragung von Clostridium difficile Infektionen (Heinlen und Ballard 2010). Sporen des Bakteriums wurden auf verschiedenen Oberflächen in Krankenhäusern, wie z.B. auf Bettwäsche und Möbeln (Martinez et al. 2012), und in Privathaushalten (u.a. an Schuhsohlen, im Hausstaub oder an Sanitäreinrichtungen) (Alam et al. 2014) gefunden. Aber auch mittels Reinigungsutensilien und medizinischen Geräten (z.B. Wischmop-Pads, Blutdruckmanschetten, Ultraschallgeräte oder Stethoskope) kann möglicherweise eine Übertragung der Sporen erfolgen (Sooklal et al. 2014, Weber et al. 2013). Insbesondere die „community“-assoziierten Infektionen könnten darüber hinaus im Sinne einer Zoonose im Zusammenhang mit Tieren und/oder Nahrung stehen (Freeman et al. 2010).

1.3.2 Pathogenese

Die normale Darmflora des Menschen setzt sich aus vielen verschiedenen Bakterienspezies zusammen und bewirkt eine Besiedlungsresistenz gegenüber Pathogenen (Buffie et al. 2015). Eine antibiotische Therapie kann zu einer Störung der Zusammensetzung dieser Darmflora führen und somit eine Reduktion der Widerstandsfähigkeit gegenüber pathogenen Keimen auslösen (Buffie et al. 2015). Auf diese Weise haben nun Pathogene wie *Clostridium difficile* die Möglichkeit, das Kolon zu besiedeln, nachdem sie in Form von Sporen dort hingelangt und zu vegetativen Zellen geworden sind (Ghose 2013, Kazanowski et al. 2014).

Die Infektion wird letztlich durch die beiden Virulenzfaktoren Toxin A und Toxin B ausgelöst (Heinlen und Ballard 2010), die an die Epithelzellen des Kolon binden und dann durch die Zellmembran in das Zytosol gelangen (Zhang et al. 2014). Bei Toxin A handelt es sich um ein sogenanntes Enterotoxin, das zu einem Anstieg der Flüssigkeitssekretion aus dem Gastrointestinaltrakt und zu einer Inflammation der Mukosa führt (Kazanowski et al. 2014). Dagegen wird Toxin B als Zytotoxin bezeichnet, welches eine ca. 10-mal stärkere Wirkung als Toxin A bezüglich der Zerstörung des Kolonepithels hat (Heinlen und Ballard 2010). Die beiden Toxine wirken als sogenannte Glykosyltransferasen und verursachen eine Inaktivierung der kleinen GTPasen (Rho, Rac und Cdc42) der Zielzellen (Ghose 2013). Auf diese Weise kommt es schließlich zur Polymerisation von Aktin, zur Öffnung der tight junctions und zum Tod der Zelle (Ghose 2013).

Neben Toxin A und B gibt es noch das sogenannte binäre Toxin (*Clostridium difficile* binäres Toxin oder CDT) (O'Connor et al. 2009). Dieses Toxin wird von einigen pathogenen *Clostridium difficile* Stämmen wie z.B. dem epidemischen Ribotyp 027 produziert (Kuehne et al. 2014, Roeder et al. 2014). Es handelt sich hierbei um ein ADP-ribosylierendes Toxin, das von zwei unterschiedlichen Genkomponenten codiert wird, welche im sogenannten CDT Locus lokalisiert sind (cdta und cdtb) (Gerding et al. 2014, O'Connor et al. 2009). CDTa ist eine sogenannte enzymatische ADP-Ribosyltransferase, die mittels CDTb in das Zytosol gelangt (Gerding et al. 2014). Die ADP-Ribosylierung führt zu einer Depolymerisation des Aktin-Zytoskeletts und diese bewirkt wiederum eine Mikrotubuli- basierte Membranprotrusion (Gerding et al. 2014). Das Ergebnis dieser Prozesse ist letztlich eine verbesserte Adhärenz der Bakterien an das Epithel des Gastrointestinaltraktes (Gerding et al. 2014).

Eine Besonderheit des bereits erwähnten Ribotyp 027 ist neben der Produktion von binärem Toxin eine Deletion in einem Gen des Pathogenitätslocus (tcdC), dessen

Aufgabe eine negative Regulierung der Toxinbildung ist (Ghose 2013). Als Folge dieser Genmutation kommt es zu einer vermehrten Produktion von Toxinen (Ghose 2013). Darüber hinaus weist dieser Ribotyp eine erhöhte Resistenzrate gegenüber Fluorchinolonen auf (O'Connor et al. 2009).

1.3.3 Klinische Symptomatik und Laborparameter

Prinzipiell muss man zwischen einer Besiedlung und einer Infektion mit *Clostridium difficile* differenzieren. Laut Kazanowski et al. können 6 verschiedene Varianten der klinischen Symptomatik unterschieden werden (Kazanowski et al. 2014):

1. Carrierstatus: Wenn eine Person lediglich Träger des Bakteriums ist, kann sie klinisch vollständig beschwerdefrei sein (Kazanowski et al. 2014). Insbesondere Kinder ≤ 3 Jahren sind häufig mit *Clostridium difficile* besiedelt (Wendt et al. 2014). Man schätzt, dass bis zu 7% der klinisch gesunden Erwachsenen und bis zu 45% der Kinder im Säuglings- und Kleinkindalter asymptomatische Carrier sein können (Qu und Jiang 2014).
2. *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhoe: Eine nosokomiale Diarrhoe durch *Clostridium difficile* beginnt in der Regel innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Erwerb der Infektion (Kazanowski et al. 2014). Hierbei sind Stuhlfrequenzen von 10 bis 15 Mal pro Tag möglich (Kazanowski et al. 2014). Folge der Diarrhoen sind unter anderem Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes (Kazanowski et al. 2014). Eine dänische Studie untersuchte die Bandbreite der klinischen Symptome bei betroffenen Patienten (Alter > 2 Jahre): schleimige Stühle (62%), abdominale Schmerzen (75%), Gewichtsverlust (76%), Dauer der Diarrhoe über 15 Tage (73%) (Soes et al. 2014). Meist werden die Bauchschmerzen als krampfartige Schmerzen im Unterbauch beschrieben (Bartlett und Gerding 2008, Kazanowski et al. 2014). Die Diarrhoen sind meist wässrig und selten von perianalen Blutabgängen begleitet (Bartlett und Gerding 2008).
3. *Clostridium difficile* assoziierte Kolitis: Die Symptome sind ähnlich wie bei einer *Clostridium difficile* assoziierten Diarrhoe (Kazanowski et al. 2014). Zusätzlich bestehen häufiger febrile Temperaturen, eine abdominale Abwehrspannung und eine Leukozytose (Kazanowski et al. 2014). In einer Publikation über *Clostridium difficile* Infektionen auf der Intensivstation lag meist nur eine milde Kolitis vor (65% der Fälle) (Sabau et al. 2014). 25% der betroffenen Patienten hatten eine mäßiggradige und 10% eine schwere Kolitis (Sabau et al. 2014).

4. Pseudomembranöse Kolitis: Im Rahmen einer Koloskopie fallen hier gelbe Plaques auf der Kolonmukosa und teilweise auch im terminalen Ileum auf (Kazanowski et al. 2014). Hierbei handelt es sich um kleine Ulcera der Mukosamembran (Kazanowski et al. 2014). Die pseudomembranöse Kolitis wird in 3 verschiedene Schweregrade unterteilt (Kazanowski et al. 2014): Typ 1: Milde Form (Entzündung betrifft nur das oberflächliche Epithel), Typ 2: Moderate Form (Entzündung reicht bis zur Basalmembran) und Typ 3: Schwere Form (Nekrosen aller Wandschichten) (Kazanowski et al. 2014). Bei einer schweren Kolitis kann z.B. im Falle eines paralytischen Ileus eine Diarrhoe manchmal auch fehlen (Bartlett und Gerding 2008).

5. Fulminante Kolitis (in 3-8% der Fälle): Hier zeigt sich neben einer Diarrhoe eine abdominale Abwehrspannung, z.T. eine Obstruktion und Dilatation des Gastrointestinaltraktes, eine Leukozytose und eine Anämie durch gastrointestinale Blutungen aus den oben genannten Ulcera (Mortalität bis zu 60%, insbesondere bei einem höheren Lebensalter) (Kazanowski et al. 2014).

6. Clostridium difficile Enteritis: selten; meist nur bei Patienten mit Zustand nach Kolektomie (Kazanowski et al. 2014).

7. Appendizitis durch Clostridium difficile: selten (Kazanowski et al. 2014)

Als Komplikationen der Clostridium difficile Infektion können ein toxisches Megakolon (Spencer et al. 2014), eine Sepsis (Spencer et al. 2014), ein dialysepflichtiges Nierenversagen (Sabau et al. 2014), ein Schock (Sabau et al. 2014) und schließlich ein Exitus letalis (Ghose 2013) auftreten.

Wenn innerhalb von 2 Monaten nach einer Clostridium difficile Infektion erneut Symptome auftreten, spricht man von einem Rückfall (2 Möglichkeiten: Rezidiv = Infektion mit demselben Stamm oder Reinfektion = Infektion mit einem anderen Stamm) (Robert Koch Institut 2009). Liegt die erste Infektion über 2 Monate zurück, so wird dagegen von zwei verschiedenen Infektionsepisoden ausgegangen (Robert Koch Institut 2009).

1.4 Nachweismethoden

Da laborchemische Tests nicht zwischen einer Besiedlung und einer Infektion mit Clostridium difficile unterscheiden können, wird die Diagnostik zum Nachweis nur bei symptomatischen Patienten empfohlen (Bagdasarian et al. 2015).

1.4.1 Stuhlprobenentnahme und Transport

Als Material für die folgenden diagnostischen Tests sollte eine frische Stuhlprobe des Patienten verwendet werden, da die Clostridium difficile Toxine bei Raumtemperatur zerfallen und später nicht mehr nachgewiesen werden können (Robert Koch Institut 2009). Eine längere Lagerung der Proben ist nur bei niedrigeren Temperaturen möglich (Robert Koch Institut 2009).

1.4.2 Kultureller Nachweis

1.4.2.1 Zellkultur

Hierbei wird das Bakterium auf einem Selektivagarmedium kulturell angezüchtet (Robert Koch Institut 2009). Im Falle eines kulturellen Nachweises können daraus der Toxinnachweis, eine Resistenztestung und eine Typisierung erfolgen (Robert Koch Institut 2009).

1.4.2.2 Zytotoxizitätstest

Dieser Test verwendet ein Zellkulturverfahren und besitzt eine hohe Sensitivität und Spezifität bezüglich des Nachweises von Toxin B (Robert Koch Institut 2009). Daher wird er als Referenzmethode zum Vergleich mit anderen diagnostischen Verfahren angesehen (Robert Koch Institut 2009).

Prinzipiell besteht bei den kulturellen Nachweismethoden das Problem der langen Bearbeitungszeit (Robert Koch Institut 2009). Endgültige Ergebnisse sind teilweise erst nach 4 bis 5 Tagen erhältlich (Kazanowski et al. 2014). Darüber hinaus sind die kulturellen Tests mit einem großen Arbeitsaufwand und hohen Kosten verbunden (Gould und McDonald 2008).

1.4.3 Enzymimmunoassay (EIA)

Der Toxin-Enzymimmunoassay stellt ein einfaches, häufig verwendetes und kostengünstiges diagnostisches Verfahren zum Nachweis von Clostridium difficile Toxin A und B dar (Kazanowski et al. 2014, Martinez et al. 2012). Es handelt sich um eine Nachweismethode mit hoher Spezifität, aber einer relativ niedrigen Sensitivität im Vergleich zum Zytotoxizitätsassay (ca. 70-80%) (Bartlett und Gerding 2008, Gould und McDonald 2008). Vorteilhaft ist seine relativ kurze Bearbeitungszeit von ca. 4 Stunden (Kazanowski et al. 2014).

Eine besondere Form des Enzymimmunoassay ist der Nachweis der von Clostridium difficile produzierten Glutamatdehydrogenase bzw. des sogenannten „common antigen“ (Robert Koch Institut 2009). Die Bearbeitungszeit der Probe ist hierbei kurz (15-45 min.) und der Test weist eine hohe Sensitivität auf (Bartlett und Gerding 2008,

Robert Koch Institut 2009). Da jedoch die Spezifität relativ niedrig und keine Differenzierung zwischen toxischen und nichttoxischen Stämmen möglich ist, sollte man diese Methode nur als Screeningtest verwenden und im Falle eines positiven Tests zur Überprüfung eine zweite Nachweismethode anwenden (Robert Koch Institut 2009).

1.4.4 Realtime-PCR (Polymerasekettenreaktion bzw. Polymerase Chain Reaction)

Hierunter versteht man ein molekulares Verfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität (Robert Koch Institut 2009). Die PCR wird immer häufiger als Ersatz bzw. Bestätigung für den Enzymimmunoassay eingesetzt (Callejas-Diaz und Gea-Banacloche 2014). Seit Einführung der PCR wurde ein Anstieg der Inzidenz von Clostridium difficile Infektionen verzeichnet, was möglicherweise auf eine Detektion auch von asymptomatischen Besiedlungen mit Clostridium difficile zurückzuführen ist (Koo et al. 2014).

1.4.5 Typisierung

Es gibt verschiedene Methoden, um die Erreger zu typisieren, wie z.B. die PCR-Ribotypisierung, die Multi-Locus-Variable-Number-Tandem Repeats Analyse (MLVA), die Multilocus-Sequenz-Typisierung (MLST) (Robert Koch Institut 2009) und die Pulsed Field Gelelektrophorese (PFGE) (Kazanowski et al. 2014). Diese Untersuchungen spielen eine wichtige Rolle für epidemiologische Analysen zur Klärung von Übertragungswegen und der Ursache von Ausbrüchen von Clostridium difficile Infektionen (Robert Koch Institut 2009).

1.4.6 Koloskopie

Falls eine zeitnahe Diagnosestellung erforderlich ist und die laborchemischen Tests nicht schnell genug ein Ergebnis liefern oder negativ sind, kann auch eine Koloskopie bzw. Sigmoidoskopie durchgeführt werden (Kazanowski et al. 2014, Robert Koch Institut 2009). Allerdings besitzt die Koloskopie mit 51% eine ziemlich niedrige Sensitivität und geht mit der Gefahr einer Darmperforation einher (Bartlett und Gerding 2008).

1.4.7 Computertomographie

Eine Wandverdickung des Kolon, Aszites und weitere radiologische Zeichen, wie das „accordion sign“ und „double-halo sign“, können auf das Vorliegen einer pseudomembranösen Kolitis hinweisen (Bartlett und Gerding 2008).

1.5 Präventionsmaßnahmen

1.5.1 Hygienemaßnahmen

Zu den erforderlichen Hygienemaßnahmen beim Umgang mit infizierten Patienten gehören die Isolation der Patienten (Gould und McDonald 2008), Vorsichtsmaßnahmen beim Kontakt mit den Kranken (z.B. die Verwendung von Einmalhandschuhen und Kitteln) (Gould und McDonald 2008), die Desinfektion der Hände (inklusive Händewaschen mit Wasser und Seife) (Martinez et al. 2012) sowie die Reinigung der Umgebung (You et al. 2014) und der medizinischen Geräte (z.B. Stethoskope, Blutdruckmanschetten und Fieberthermometer) (Kazanowski et al. 2014, Martinez et al. 2012).

1.5.2 Infektionskontrollmaßnahmen

Aufgrund der zunehmenden Entwicklung von Resistenzen gegen Antibiotika werden entsprechende Surveillanceprogramme empfohlen, um eine weitere Erhöhung der Resistenzraten zu vermeiden (Corbellini et al. 2014). Auf nicht zwingend notwendige antibiotische Therapien sollte verzichtet werden (Winslow et al. 2014). Wichtig sind in diesem Zusammenhang auch Weiterbildungen des Klinikpersonals bezüglich der Erkrankung (You et al. 2014) und eine Reduktion der durchschnittlichen Hospitalisierungsdauer der Patienten (Yakob et al. 2013).

1.5.3 Probiotika

Da eine antibiotische Therapie oftmals eine Störung der normalen Darmflora bewirkt, soll durch die Verabreichung von Probiotika der Mangel an Keimen der Darmflora wieder ausgeglichen werden (Theriot und Young 2014). Auf diese Weise konnten in einer Studie ca. 33 Episoden einer *Clostridium difficile* Infektion pro 1000 Personen vermieden werden (Theriot und Young 2014). Als Beispiele für Probiotika werden in der Literatur *Clostridium scindens* (Buffie et al. 2015), *Lactobacilli*, wie z.B. *Lactobacillus acidophilus* oder *casei* (Wu et al. 2013), *Saccharomyces boulardii* (Santino et al. 2014) und Bifidobakterien, wie z.B. *Bifidobacterium breve* (Tejero-Sarinena et al. 2013), genannt. Andere Studien sehen das mögliche Benefit von Probiotika kritischer (Winslow et al. 2014). Bei immunsupprimierten Patienten wurden sogar unter einer Probiotikagabe Nebenwirkungen, wie eine Fungämie oder Sepsis, beschrieben (Gould und McDonald 2008).

1.5.4 Impfung

Im Hamstermodell konnte die systemische Gabe eines Impfstoffs mit rekombinanten Fragmenten der beiden Toxine die Tiere vor einer *Clostridium difficile* Infektion schützen, aber nicht die Ausscheidung der Sporen im Stuhl verhindern (Spencer et al.

2014). Auch beim Menschen hat man bereits Impfungen mit Toxoiden oder rekombinanten Toxinfragmenten gegen *Clostridium difficile* Infektionen versucht (Spencer et al. 2014). Die Impfung soll durch die Bildung von Antikörpern gegen Toxin A und B vor einer Infektion mit *Clostridium difficile* schützen (Spencer et al. 2014). Derzeit ist aber für den Menschen noch kein entsprechender Impfstoff auf dem Markt erhältlich (Romano et al. 2014).

1.6 Therapie

Die Therapie der Infektion mit *Clostridium difficile* sollte sich nach der klinischen Symptomatik und der Erkrankungsschwere richten (Kazanowski et al. 2014). Zunächst muss überprüft werden, ob eine eventuell vorbestehende und die Infektion mit *Clostridium difficile* möglicherweise verursachende Antibiose beendet werden kann (Winslow et al. 2014), damit eine Regeneration der normalen Darmflora möglich ist (Burke und Lamont 2014). Sofern dies nicht vertretbar ist, sollte man eine Umstellung der antibiotischen Therapie auf Substanzen erwägen, die seltener mit dem Auftreten einer *Clostridium difficile* Infektion assoziiert sind, z.B. Aminoglykoside, Sulfonamide, Makrolide, Tetrazyklin, Vancomycin (Kazanowski et al. 2014), Piperacillin/Tazobactam und Tigecyclin (Garneau et al. 2014). Als unterstützende Maßnahmen werden eine Flüssigkeitssubstitution und ggf. ein Ausgleich der Elektrolyte empfohlen (Heinlen und Ballard 2010).

1.6.1 Antibiotika

1.6.1.1 Metronidazol

Metronidazol ist das Antibiotikum der Wahl bei milden und moderaten *Clostridium difficile* Infektionen (erste Episode der Infektion oder erster Rückfall, Erfolgsrate 90-98%) (Burke und Lamont 2014, Kazanowski et al. 2014, McEllistrem et al. 2014). Im Falle einer schweren Infektion sollte es jedoch nicht eingesetzt werden (Behandlungserfolg: nur 66,3%) (Bagdasarian et al. 2015). Vorteile von Metronidazol sind der niedrige Kostenaufwand und im Vergleich zu Vancomycin die geringere Gefahr der Entwicklung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) (Gould und McDonald 2008). Die empfohlene Dosis beträgt 3-mal 500 mg oder 4-mal 250 mg oral pro Tag für die Dauer von insgesamt 10 bis 14 Tagen (Heinlen und Ballard 2010).

1.6.1.2 Vancomycin

Vancomycin besitzt eine ähnliche Erfolgsrate wie Metronidazol (90 bis 98%) (Kazanowski et al. 2014) und wird im Falle einer schweren oder komplizierten Infektion empfohlen (Behandlungserfolg: 78,5%, Dosis: 4-mal täglich 125 mg oral für 10 bis 14 Tage) (Bagdasarian et al. 2015, Burke und Lamont 2014). Beim zweiten

Wiederauftreten einer Infektion wird das sogenannte „pulse and taper system“ angewendet, d.h., man beginnt mit hohen Vancomycindosen und schleicht das Medikament allmählich aus (Burke und Lamont 2014). Ab dem dritten Rückfall empfiehlt sich eine Kombinationstherapie mit Vancomycin (4-mal 125 mg täglich für 14 Tage), gefolgt von Rifaximin (2-mal 400 mg täglich) oder Fidaxomicin (2-mal 200 mg täglich) für 14 Tage (Burke und Lamont 2014).

1.6.1.3 Fidaxomicin

Bei wiederholten *Clostridium difficile* Infektionen oder einem hohen Rezidivrisiko gilt Fidaxomicin als Mittel der Wahl (Bagdasarian et al. 2015). Mittlerweile wird das Antibiotikum auch bei der ersten oder zweiten Episode einer milden bis moderaten Infektion empfohlen (Burke und Lamont 2014). Die klinische Erfolgsrate ist vergleichbar mit der von Vancomycin, aber unter Fidaxomicin wurden im Falle einer Infektion ohne den BI/NAP1/027 Stamm weniger Infektionsrückfälle beobachtet (15,4 versus 25,3%) (Bagdasarian et al. 2015, Leffler und Lamont 2015). In anderen Publikationen wird sogar berichtet, dass die Effektivität von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin geringfügig größer sei (O'Horo et al. 2014). Da das Keimspektrum von Fidaxomicin relativ eng ist, besteht bei diesem Medikament eine geringere Gefahr für eine Schädigung der normalen Darmflora als bei anderen Antibiotika (Tissot und Maillard 2014). Nachteil des Antibiotikums sind jedoch die hohen Therapiekosten (Burke und Lamont 2014).

1.6.1.4 Rifaximin

Neuere Publikationen haben gezeigt, dass bei wiederholten Infektionen eine sequentielle antibiotische Therapie mit Vancomycin, gefolgt von Rifaximin, eine erfolgreiche Behandlungsoption darstellen kann (Burke und Lamont 2014). Allerdings gibt es Bedenken bezüglich der Entwicklung von Resistenzen gegen Rifaximin (insbesondere unter den Ribotyp 027 Stämmen), vor allem im Falle einer Monotherapie (Gould und McDonald 2008, O'Connor et al. 2009).

1.6.2 Fäkaltransplantation

Die Fäkaltransplantation ist als Therapieoption bei wiederholten Infektionen (trotz Antibiose) sinnvoll und wurde als effektiver beschrieben als eine Vancomycingabe (Bagdasarian et al. 2015, Borody et al. 2014). Darüber hinaus scheinen auch Patienten mit einer schweren oder fulminanten Infektion hiervon zu profitieren (Borody et al. 2014). Bei diesem Verfahren wird den infizierten Patienten eine aufbereitete Fäkalsuspension von einem gesunden Spender per nasogastraler/duodener/rektaler Sonde, Gastroskopie, Koloskopie oder Einlauf appliziert (Kazanowski et al. 2014, Vyas

et al. 2013). Ziel der Fäkaltransplantation ist letztlich die Normalisierung der natürlichen Darmflora und Wiederherstellung der Besiedlungsresistenz durch die Applikation von entsprechenden Mikroorganismen (Theriot und Young 2014) [Behandlungserfolg bei wiederkehrenden Infektionen: 83 bis 94% (Bagdasarian et al. 2015)]. Empfänger einer Fäkaltransplantation haben anschließend eine ähnliche Zusammensetzung ihrer Stuhlproben wie der zugehörige Spender (Weingarden et al. 2014). Bislang wurden wenig Nebenwirkungen oder Komplikationen dieser Behandlungsmethode beobachtet (Kelly et al. 2014). Wenn es zu schwerwiegenden Problemen bei der Fäkaltransplantation kam, so bezogen sie sich in der Regel auf die damit verbundenen weiteren medizinischen Maßnahmen (z.B. Verletzung bei der Koloskopie, Aspiration im Rahmen der Sedierung) (Kelly et al. 2014). Die anfängliche Sorge, dass eine Fäkaltransplantation bei immunsupprimierten Patienten zu gehäuften Infektionen führen könnte, bestätigte sich letztlich nicht (Kelly et al. 2014). Mehrere aufeinanderfolgende Fäkaltransplantationen oder wiederholte Fäkaltransplantationen mit zwischengeschalteten Antibiotikagaben können einen Anstieg der Erfolgsrate dieser Behandlungsoption auf 86% bzw. 92% bewirken (Lee et al. 2014). Die Rückfallrate wird mit < 14,9% angegeben (Konijeti et al. 2014).

1.6.3 Weitere und neue Therapiemethoden

Weitere Therapieansätze beinhalten die Applikation von Fusidinsäure, Bacitracin (Piekarska et al. 2014), antimikrobiellen Peptiden, wie z.B. Thuricin CD (Rea et al. 2014), Phosphatidylcholin (Diebel et al. 2014), nichttoxischen Clostridium difficile Stämmen (Kelly und LaMont 2008), Clostridium difficile spezifischen Bacteriophagen und Phagenlysinen (Zucca et al. 2013), intravenösen Immunglobulinen und Toxinbindern (Piekarska et al. 2014). Darüber hinaus wird der Einsatz von monoklonalen Antikörpern, wie z.B. einer Kombination aus dem Anti-TcdA-Antikörper Actoxumab und dem Anti-TcdB-Antikörper Bezlotoxumab, getestet, um wiederholte Clostridium difficile Infektionen zu verhindern (Orth et al. 2014). Probiotika, wie Saccharomyces boulardii, könnten als zusätzliche Therapie bei wiederholten Clostridium difficile Infektionen eingesetzt werden (O'Horo et al. 2014). Außerdem werden neue „Engspektrumantibiotika“ für die Behandlung von Clostridium difficile Infektionen entwickelt (Zucca et al. 2013) [Beispiel: Cadazolid (Locher et al. 2014)].

1.6.4 Chirurgische Maßnahmen

Neben den konservativen Behandlungsmethoden gibt es für fulminante Clostridium difficile Infektionen oder mit der Erkrankung verbundene Komplikationen (z.B. ein toxisches Megakolon) auch chirurgische Therapieoptionen (Kazanowski et al. 2014). Prinzipiell besteht die Indikation für einen chirurgischen Eingriff beim Auftreten eines

Multiorganversagens sowie einer Darmperforation oder wenn innerhalb von 48 Stunden nach Beginn einer konservativen Therapie noch keine Besserung der Symptome eingetreten ist (Kazanowski et al. 2014). Derzeit benötigen ca. 5% aller Patienten mit Clostridium difficile Infektion eine operative Behandlung (Kazanowski et al. 2014). Als Goldstandard hinsichtlich der chirurgischen Maßnahmen gilt die Kolektomie (Luciano und Zuckerbraun 2014). Es gibt zwei unterschiedliche Operationsmethoden: die subtotalen Kolektomie ohne Rektumresektion mit anschließender Anlage eines Ileostomas und als weniger invasive Alternative die Diverting Loop Ileostomie mit Kolonlavage und z.T. auch noch einem zusätzlichen Vancomycineinlauf (Kazanowski et al. 2014).

1.7 Fragestellung und Zielsetzung

Unsere Studie befasst sich mit einer Reihe von möglichen patientenbezogenen Risikofaktoren bezüglich einer Infektion mit Clostridium difficile. Zunächst wird der Frage nachgegangen, ob individuelle Faktoren wie das Alter und das Geschlecht die Gefahr erhöhen, sich mit dem Bakterium zu infizieren. Des Weiteren überprüften wir die Rolle der Wohn- und Versorgungssituation eines Patienten vor der stationären Aufnahme (Pflegebedürftigkeit versus Selbständigkeit) hinsichtlich der Entwicklung einer Clostridium difficile Infektion. Außerdem beschäftigten wir uns mit der Ernährungssituation der Patienten als weiteren möglichen Risikofaktor für eine Clostridium difficile assoziierte Erkrankung. In diesem Zusammenhang wurden der Ernährungszustand der Patienten anhand des Body Mass Index (BMI), die Ernährungsform (enteral versus parenteral) und die Notwendigkeit einer Hilfe durch das Pflegepersonal bei der Einnahme der Mahlzeiten ausgewertet. Eine weitere Fragestellung bezog sich auf die vorbestehende Medikation der Patienten (Antibiotika und Immunsuppressiva). Zum einen sollte überprüft werden, ob bestimmte Untergruppen von Antibiotika und Immunsuppressiva mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden sind, zum anderen, ob unsere Ergebnisse mit bisherigen diesbezüglichen Studien übereinstimmen. Zudem wurde untersucht, ob durch einen längeren Krankenhausaufenthalt die Gefahr für eine Clostridium difficile Infektion steigt.

2 Material und Methoden

2.1 Aufbau der Studie

Die Daten für unsere Studie wurden im Zeitraum vom 12.09.2007 bis zum 26.10.2008 am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, erhoben. Ziel der Studie war es, eine Gruppe von Personen mit positivem Clostridium difficile Toxin Nachweis in der Stuhlprobe (Patientengruppe) mit einer Gruppe von Kontrollpersonen hinsichtlich vorab definierter patientenbezogener Faktoren zu vergleichen und auf diese Weise Risikofaktoren für eine Infektion mit Clostridium difficile zu identifizieren. Zu diesem Zweck wurde bei allen während des oben genannten Zeitintervalls in der Universitätsklinik am Standort Gießen behandelten Patienten mit positivem Nachweis von Clostridium difficile Toxin A, Toxin B oder Toxin A und B in der Stuhlprobe geprüft, ob sie hinsichtlich der Einschlusskriterien in die Patientengruppe unserer Studie aufgenommen werden konnten. Für jeden Patienten wurde zudem anhand von zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien eine Kontrollperson ausgewählt, die zum gleichen Zeitpunkt wie der betroffene Patient im Universitätsklinikum behandelt wurde. Es erfolgte hierbei ein Matching bezüglich des Alters und der Station, auf der der Patient behandelt wurde. Alle Patienten und Kontrollpersonen unserer Studie wurden entweder ambulant auf der Dialysestation oder stationär auf einer der anderen Stationen des Universitätsklinikums behandelt. In 5 Fällen gelang es uns nicht, unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien eine geeignete Kontrollperson für den jeweiligen Patienten zu finden.

Tabelle 2.1.1 Einschlusskriterien für die Patientengruppe:

Auflistung der Einschlusskriterien zur Aufnahme in die Patientengruppe (C. difficile Gruppe) der Studie

Einschlusskriterien für die Patientengruppe:
1. Positiver Nachweis von Clostridium difficile Toxin A, Toxin B oder Toxin A und B in der Stuhlprobe
2. Derzeitige stationäre Behandlung im Universitätsklinikum Gießen und Marburg (Standort Gießen), Ausnahme: ambulante Behandlung auf der Dialysestation
3. Alter \geq 18 Jahre
4. Keine Aufnahme in die Patientengruppe zu einem früheren Zeitpunkt unserer Studie

Tabelle 2.1.2 Ausschlusskriterien für die Patientengruppe:

Auflistung der Ausschlusskriterien zur Aufnahme in die Patientengruppe (C. difficile Gruppe) der Studie

Ausschlusskriterien für die Patientengruppe:
1. Kein Nachweis von Clostridium difficile Toxin A, Toxin B oder Toxin A und B in der Stuhlprobe
2. Ambulante Behandlung im Universitätsklinikum Gießen und Marburg (Standort Gießen), Ausnahme: ambulante Behandlung auf der Dialysestation
3. Alter \leq 18 Jahre
4. Aufnahme in die Patientengruppe zu einem früheren Zeitpunkt unserer Studie

Tabelle 2.1.3 Einschlusskriterien für die Kontrollgruppe:

Auflistung der Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Kontrollgruppe der Studie

Einschlusskriterien für die Kontrollgruppe:
1. Keine Untersuchung des Stuhls auf Clostridium difficile Toxin A und/oder B aufgrund einer fehlenden klinischen Symptomatik oder negativer Clostridium difficile Toxin A und/oder B Nachweis in der Stuhlprobe
2. Derzeitige stationäre Behandlung im Universitätsklinikum Gießen und Marburg (Standort Gießen) auf derselben Station oder ambulante Behandlung auf der Dialysestation wie der zugehörige Patient der C. difficile Gruppe
3. Alter \geq 18 Jahre
4. Altersunterschied bezüglich des zugehörigen Patienten der C. difficile Gruppe möglichst maximal +/- 10 Jahre
5. Bei Aufnahme in die Patientengruppe zu einem früheren Zeitpunkt unserer Studie aktuell dokumentierter negativer Clostridium difficile Toxin A und/oder B Nachweis in der Stuhlprobe

Tabelle 2.1.4 Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe:

Auflistung der Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Kontrollgruppe der Studie

Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe:
1. Aufnahme in die Patientengruppe zu einem früheren Zeitpunkt unserer Studie oder Zustand nach Nachweis von Clostridium difficile Toxin A und/oder B in der Stuhlprobe (in der Anamnese) ohne aktuell dokumentierten negativen Clostridium difficile Toxin A und/oder B Nachweis in der Stuhlprobe
2. Keine derzeitige stationäre Behandlung im Universitätsklinikum Gießen und Marburg (Standort Gießen) auf derselben Station oder ambulante Behandlung auf der Dialysestation wie der zugehörige Patient der C. difficile Gruppe
3. Alter \leq 18 Jahre
4. Altersunterschied bezüglich des zugehörigen Patienten der C. difficile Gruppe von mehr als +/- 10 Jahren, sofern es auf der Station eine Person gibt, die das Kriterium des maximalen Altersunterschieds erfüllt

2.2 Nachweis von Clostridium difficile in der Stuhlprobe

Die eingesandten Stuhlproben aller ambulanten und stationären Patienten der Universitätsklinik (Standort Gießen) wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie auf pathogene Keime untersucht. Zur Überprüfung des Vorhandenseins von Clostridium difficile Toxin A, Toxin B oder Toxin A und B wird dort der Xpect Clostridium difficile Toxin A/B Test verwendet. Hierbei handelt es sich um einen qualitativen immunochromatographischen Assay, mit dem man in Stuhlproben oder -kulturen Clostridium difficile Toxin A bzw. B nachweisen kann.

Die Stuhlprobe des Patienten wird auf der Station in einen luftdichten Plastikbehälter gefüllt und an das Institut für Medizinische Mikrobiologie geschickt. Dort wird die Stuhlprobe bei einer Temperatur von 2-8°C gelagert und in der Regel innerhalb von 72 Stunden nach Probeentnahme untersucht. Falls eine Testung nicht in diesem Zeitraum möglich ist, kann alternativ auch eine Lagerung bei -20°C erfolgen und die Probe in einem Zeitintervall von bis zu 2 Monaten nach der Entnahme untersucht werden (Remel Xpect Clostridium difficile Toxin A/B Test Gebrauchsanweisung).

Beim Xpect Clostridium difficile Toxin A/B Test wird die Stuhlprobe des Patienten zunächst mit einem Probeverdünner verdünnt, damit sich die eventuell vorhandenen Toxine besser auflösen können. Danach wird ein Anteil der verdünnten Probe mit dem

Konjugat 1 gemischt, welches Antikörper für Clostridium difficile Toxin A und B enthält, die wiederum an farbige Mikropartikel gebunden sind. Der zweite Anteil der verdünnten Stuhlprobe wird mit dem Konjugat 2 gemischt. Dieses enthält biotinylierte Antikörper für Clostridium difficile Toxin A und B. Im nächsten Arbeitsschritt wird ein Teil der gemischten Probe in das Testgerät gefüllt. Als Testlinie dient hierbei immobilisiertes Streptavidin und als Kontrolllinie Ziege-Anti-Immunglobulin-Antikörper. Wenn die konjugierten Antikörper und die Immunkomplexe des Toxins die Testlinie überschreiten, entsteht ein sichtbares Band, da sich die restlichen Farbpartikelkonjugate an die Kontrolllinie binden. Auf diese Weise kann überprüft werden, ob der Test korrekt durchgeführt wurde. Im Falle eines positiven Testergebnisses entstehen 2 schwarze Linien, jeweils eine im Test- und eine im Kontrollbereich. Dies bedeutet, dass sich in der getesteten Stuhlprobe Toxin A und/oder B befindet. Findet man dagegen nur eine schwarze Linie im Kontrollbereich, liegt ein negatives Testergebnis vor. In diesem Fall ist in der entsprechenden Stuhlprobe entweder kein Toxin A und/oder B vorhanden oder die Konzentration des Toxins bzw. der Toxine liegt unterhalb der Nachweisgrenze des Xpect Clostridium difficile Toxin A/B Tests (Remel Xpect Clostridium difficile Toxin A/B Test Gebrauchsanweisung).

Die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen erhielt das Institut für Hygiene und Umweltmedizin routinemäßig per Fax, auf dem der Name und das Geburtsdatum des betreffenden Patienten, das Datum der Probeentnahme, der dokumentierte Keim- und Toxinnachweis und der Name der einsendenden Station oder Ambulanz der Universitätsklinik vermerkt wurden (sogenannte „Enteritis-Labor“-Bögen).

2.3 Erhebung der Daten

Sofern bei einem Patienten mit positivem Clostridium difficile Toxin A und/oder B Nachweis in der Stuhlprobe keine Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Patientengruppe vorlagen, vereinbarten wir mit dem Pflegepersonal der zugehörigen Station einen Termin zwecks Erhebung der für unsere Studie benötigten Daten. Falls es sich bei dem Clostridium difficile positiven Patienten um einen Patienten der Dialysestation handelte, erfragten wir beim Pflegepersonal den nächsten geplanten Dialysetermin des Patienten und suchten die Dialysestation an dem entsprechenden Tag auf.

Zu diesen Terminen mit dem Pflegepersonal der betreffenden Stationen brachten wir zwei ausgedruckte Versionen unseres mit Hilfe des Programms ArXepi erstellten Fragebogens mit. Die Fragebögen wurden dann mit Hilfe des Pflegepersonals

ausgefüllt, welches zu diesem Zweck auch auf die Informationen in der Patientenkurve und –akte zurückgreifen konnte. Zuvor wurden die Pflegekräfte über das Thema und die Ziele unserer Studie sowie die zu erwartenden Fragen aufgeklärt. Die Angaben des Pflegepersonals wurden von der Doktorandin handschriftlich auf den Fragebögen notiert.

Anschließend wurde, basierend auf unseren zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien, eine Person, die auf der gleichen Station wie der entsprechende Clostridium difficile positive Patient behandelt wurde, für die Kontrollgruppe ausgewählt. Dabei wurden Patient und Kontrollperson bezüglich des Alters gematcht.

Das Ausfüllen der Fragebögen für die Kontrollpersonen erfolgte ebenso wie bei der Patientengruppe mit Hilfe des Pflegepersonals auf Basis der Patientenkurve und –akte. In der Regel wurden die Daten der ausgewählten Kontrollpersonen am selben Tag wie die der zugehörigen Patienten erhoben. Falls die o.g. Unterlagen jedoch z.B. aufgrund einer Operation oder einer anderen Behandlung der Kontrollperson zum Zeitpunkt unseres Besuches auf der Station nicht vorlagen, wurde die Datenerhebung der zugehörigen Kontrollperson auf einen späteren Zeitpunkt innerhalb der nächsten 48 Stunden verschoben.

2.3.1 Fragebogen:

Der Fragebogen enthielt neben dem Clostridium difficile Toxin Status verschiedene Fragen bezüglich mutmaßlicher patientenbezogener Risikofaktoren für eine Infektion mit Clostridium difficile.

Um eine zeitliche Einordnung vornehmen zu können, wurden der Zeitpunkt der stationären Aufnahme bzw. des Termins der Dialysebehandlung, das Datum der Stuhlprobenentnahme und der Zeitpunkt unserer Befragung des Pflegepersonals notiert. Die Gesamtaufenthaltsdauer konnte, außer bei den Dialysepatienten, die direkt nach der Dialysebehandlung das Klinikum wieder verließen, zunächst noch nicht eingetragen werden.

Darüber hinaus wurde der Name der die Stuhlprobe einsendenden Station vermerkt. Anhand dieser Angabe war unter Berücksichtigung unserer Liste von Stationen und Ambulanzen des Universitätsklinikums zu ersehen, ob der betreffende Patient stationär oder ambulant behandelt wurde.

Anschließend erfolgte eine Erfassung des Clostridium difficile Toxin Status des Patienten, d.h., es wurde ermittelt, ob in seiner Stuhlprobe Clostridium difficile Toxin A, Toxin B oder beide Toxine nachgewiesen worden waren.

Zwecks Beschreibung des Untersuchungskollektives erfassten wir außerdem Geschlecht und Alter des Patienten bzw. der zugehörigen Kontrollperson.

Da im Rahmen der Studie definierte patientenbezogene Faktoren als Prädiktoren für eine Infektion mit *Clostridium difficile* untersucht werden sollten, wurden zudem die Ernährungsform (enteral versus parenteral) und die Notwendigkeit von Hilfe bei der Einnahme der Mahlzeiten durch das Pflegepersonal dokumentiert. Anhand der Angaben von Körpergewicht und –größe in der Patientenakte wurde der Body Mass Index (BMI) des jeweiligen Patienten bzw. der jeweiligen Kontrollperson errechnet und jeder Patient bzw. jede Kontrollperson dann einer von 6 zuvor definierten Body Mass Index Klassen zugeordnet.

Darüber hinaus erfassten wir die derzeitige Wohn- und Versorgungssituation der Patienten und Kontrollpersonen, um zu überprüfen, ob Hilfsbedürftigkeit im Alltag mit einem erhöhten Risiko für eine *Clostridium difficile* Infektion einhergeht.

Im nächsten Teil des Fragebogens ging es um eine antibiotische und/oder immunsuppressive Vormedikation als mögliche Risikofaktoren für eine Infektion mit *Clostridium difficile*. Zunächst wurde erfasst, ob die Patienten und Kontrollpersonen in den vorausgegangenen 4 Wochen eine Antibiose bzw. in den vorausgegangenen 6 Monaten eine immunsuppressive Therapie erhalten hatten. Sofern dies der Fall war, wurde dokumentiert, um welche Antibiotika- bzw. Immunsuppressiva-Untergruppen es sich im Einzelnen handelte. Auf diese Weise sollte ermittelt werden, ob bestimmte Antibiotika oder Immunsuppressiva mit einer größeren Gefahr für eine *Clostridium difficile* Infektion assoziiert sind.

Nachdem durch telefonische Rücksprache mit dem Pflegepersonal der Station zu einem späteren Zeitpunkt auch das Entlassungsdatum des Patienten bzw. der Kontrollperson bekannt war, konnte die Gesamtaufenthaltsdauer errechnet und auf dem Fragebogen ergänzt werden. Auch unter ökonomischen Aspekten konnte auf diese Weise untersucht werden, ob der Aufenthalt im Krankenhaus bei den *Clostridium difficile* Patienten wesentlich länger war als bei den Kontrollpersonen. Andererseits sollte gleichzeitig überprüft werden, ob eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer mit einem höheren Risiko für eine *Clostridium difficile* Infektion einhergeht.

Nach Erhebung aller dieser Daten mit Hilfe des Pflegepersonals wurden die handschriftlich notierten Angaben in das bereits oben erwähnte Programm ArXepi des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin eingegeben, mit dem wir unseren Fragebogen zuvor erstellt hatten. Hierbei erhielt jeder Patient und jede Kontrollperson nach dem

Zufallsprinzip einen 10 stelligen Identifikationscode (bestehend aus Zahlen und Buchstaben), welcher am Anfang der ausgedruckten Version und der Software-Version des Fragebogens aufgeführt wurde. Auf diese Weise konnte später die Gesamtaufenthaltsdauer der jeweiligen Patienten und Kontrollpersonen nachgetragen werden.

2.4 Erstellung des Fragebogens und Archivierung der gesammelten Daten mit Hilfe des Programms ArXepi

Die Erstellung des Fragebogens erfolgte mit Hilfe des Programms ArXepi/Quaerito. Hierbei handelt es sich um eine „webbasierte Software“ des Universitätsklinikums (Standort Gießen), mit der Fragebögen erstellt, Umfragen durchgeführt und erhobene Daten archiviert und ausgewertet werden können. Das Programm erstellt zu diesem Zweck 10 stellige Probanden- bzw. ID-Nummern mit interner Prüfziffer. Die Daten können direkt über Webformulare eingegeben und dann digital auf dem jeweiligen Rechner und über eine Internetverbindung zusätzlich auf dem Master-Server gespeichert werden. Auf diese Weise ist auch eine Durchführung von Umfragen direkt über das Internet möglich. Unser Fragebogen enthielt sowohl „offene“ als auch „geschlossene“ Fragen. Im Falle von „geschlossenen“ Fragen konnte eine vorherige Kodierung vorgenommen werden (Beispiel: 0=nein, 1=ja). ArXepi speichert dann bei der Dateneingabe diese Kodierungen ab. Darüber hinaus können Vorgaben für bestimmte Parameter gemacht werden, z.B. Angabe des Alters in Jahren mit zwei Stellen hinter dem Komma. Auf diese Weise ist das Programm in der Lage, Fehler bei der Eingabe der Daten zu erkennen. Nach Eingabe aller Daten in das Webformular wurde das Formular abgeschlossen. Auf diese Weise war es nicht mehr möglich, das Formular noch einmal zu öffnen, um Daten zu verändern. Nach dem vollständigen Ausfüllen aller Webformulare können die gespeicherten Daten in andere Programme wie Excel oder SPSS exportiert werden. In unserem Falle erfolgte eine Übertragung in das Programm SPSS (Justus-Liebig-Universität Gießen: Umfragesystem ArXepi o.J.).

2.5 Auswertung der Daten mit Hilfe des Programms SPSS

Die Auswertung unserer erhobenen Daten wurde mit dem Programm SPSS für Windows durchgeführt. Die Abkürzung SPSS bedeutete ursprünglich „Statistical Package for the Social Sciences“. Später stand das Akronym dann für „Superior Performing Software System“. Seit 2009 ist das Programm SPSS eine Statistiksoftware der Firma IBM. Es handelt sich hierbei um ein Programmpaket, mit dem Daten statistisch analysiert und graphisch dargestellt werden können (zur Nieden 2008/2009).

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden zur Kollektivbeschreibung für verschiedene Parameter absolute und relative Häufigkeiten, der Mittelwert mit Standardabweichung, der Median sowie das Minimum und Maximum errechnet. Zum Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe wurden außerdem Kreuztabellen erstellt und der exakte Test nach Fisher durchgeführt (Angabe aller p-Werte in Bezug auf die exakte 2-seitige Signifikanz). Bezüglich eines Vergleiches des Body Mass Index zwischen den beiden Kollektiven wurde die Korrelation nach Spearman verwendet. Der Vergleich der Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus zwischen Patienten- und Kontrollgruppe erfolgte mittels Mann-Whitney-Test. Darüber hinaus wurden mehrere logistische Regressionsanalysen durchgeführt (siehe Anhang). Mit Hilfe der logistischen Regressionen konnten wir den Einfluss von erklärenden Variablen (z.B. „Geschlecht“, „Therapie mit Antibiotika in den vorausgegangenen 4 Wochen“, „Therapie mit Immunsuppressiva in den vorausgegangenen 6 Monaten“, „Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus“, „parenterale Ernährung“, „Hilfe durch das Pflegepersonal bei der Einnahme der Mahlzeiten“, „Body Mass Index (BMI) Klasse“, „selbständig wohnen“ und „Alter in Jahren“) auf unsere binäre Zielvariable „Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status“ (Clostridium difficile positiv oder Clostridium difficile negativ) untersuchen. Im Falle einer „normalen“ logistischen Regressionsanalyse werden alle unabhängigen bzw. erklärenden Variablen gleichzeitig in das Auswertungsmodell aufgenommen. Bei der logistischen Regression auf Basis des sogenannten „Stepwise-Verfahrens“ erfolgt die Aufnahme der unabhängigen Variablen dagegen schrittweise. In diesem Verfahren werden also mehrere Schritte durchgeführt, wobei von dem Modell auf jeder dieser Stufen anhand von diversen statistischen Kriterien geprüft wird, ob die einzelnen Variablen in die Auswertung einbezogen oder davon ausgeschlossen werden. Zur graphischen Darstellung der Daten verwendeten wir einfache Balkendiagramme, dreidimensionale Balkendiagramme, Balkendiagramme mit Fehlerbalken (bezogen auf das 95% Konfidenzintervall) und Box-Whisker-Plots.

2.6 Literaturrecherche mit Hilfe des Programms EndNote

Das Anlegen einer Literaturdatenbank und die Erstellung eines Literaturverzeichnisses erfolgten mit dem Programm EndNote X3 für Windows der Firma Thomson Reuters. EndNote ist ein Literaturverwaltungsprogramm, das die Online-Suche in wissenschaftlichen Datenbanken ermöglicht und die gefundene Literatur archiviert. Auf diese Weise können sowohl Abstracts als auch Volltextartikel gespeichert und anschließend in Form eines Literaturverzeichnisses aufgelistet werden (Thomson Reuters: EndNote Training 2014).

3 Ergebnisse

3.1 Kollektivbeschreibung

3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

In unsere Studie wurden insgesamt 155 Personen (100%) aufgenommen. Davon waren 66 (42,6%) weiblich und 89 (57,4%) männlich. Das Durchschnittsalter lag bei 64,8 Jahren (Mittelwert) mit einer Standardabweichung von 14,9 Jahren. Der Median betrug 68,7 Jahre, das Minimum 20,1 Jahre und das Maximum 94,5 Jahre.

Von den 155 Personen war bei 80 Personen Clostridium difficile Toxin in der Stuhlprobe nachgewiesen worden (Patientengruppe). Davon war bei 74 Personen Toxin A und B im Stuhl festgestellt worden, während bei den übrigen 6 Personen der Patientengruppe nur ein positiver Nachweis für Clostridium difficile Toxin A vorlag. Bei 75 Personen lagen keine Symptome einer Clostridium difficile assoziierten Diarrhoe vor oder der Test auf Clostridium difficile Toxin war negativ (Kontrollgruppe).

Die Gruppe der Clostridium difficile positiven Personen bestand aus 44 Männern (55%) und 36 Frauen (45%). Das Durchschnittsalter betrug 66,5 Jahre (Mittelwert) mit einer Standardabweichung von 14,0 Jahren, einem Minimum von 21,9 Jahren und einem Maximum von 94,5 Jahren. Der Median lag bei 69,6 Jahren.

Die Gruppe der Personen ohne Clostridium difficile Nachweis (Kontrollgruppe) bestand aus 45 Männern (60%) und 30 Frauen (40%). Das Durchschnittsalter ist hier mit 63,0 Jahren (Mittelwert) und einer Standardabweichung von 15,6 Jahren anzugeben. Der Median betrug 66,9 Jahre, das Minimum 20,1 Jahre und das Maximum 90,1 Jahre.

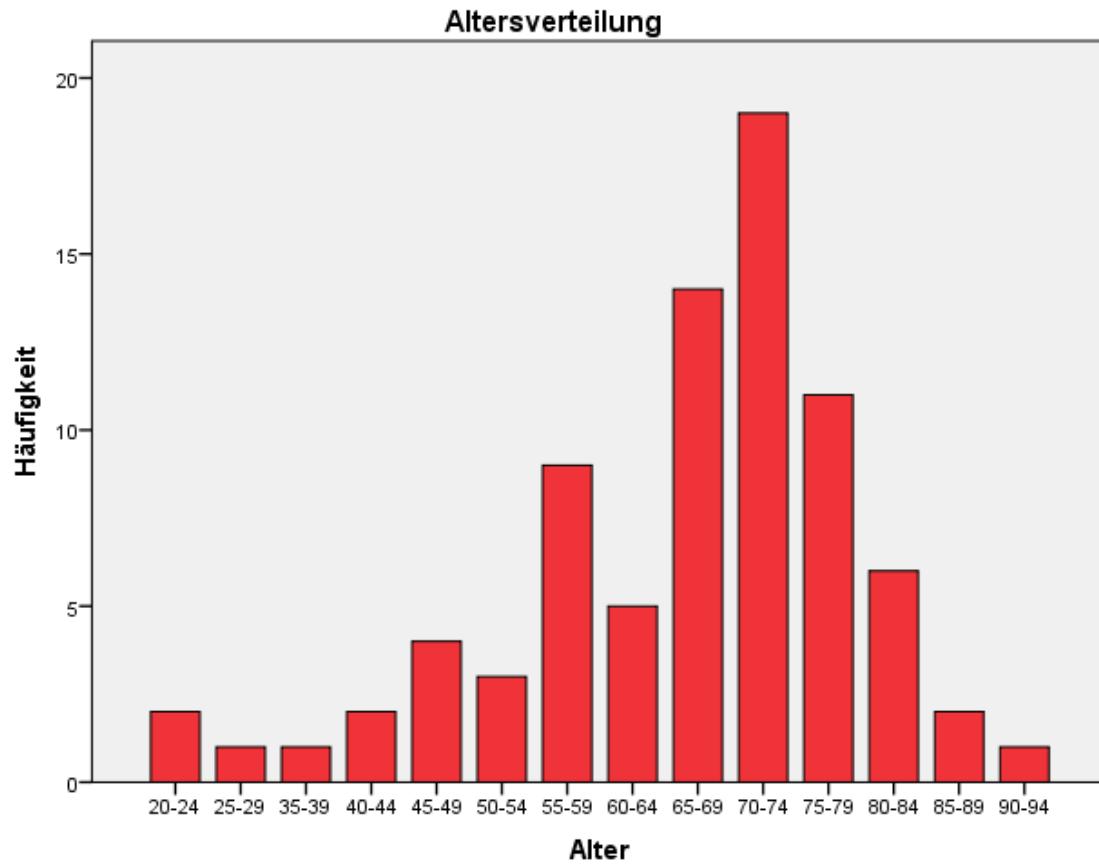


Abbildung 3.1.1.1 Altersverteilung des Untersuchungskollektives

Darstellung der Altersverteilung (in 5-Jahresstufen) des Gesamtkollektives zum Zeitpunkt der Datenerhebung, dargestellt als Balkendiagramm

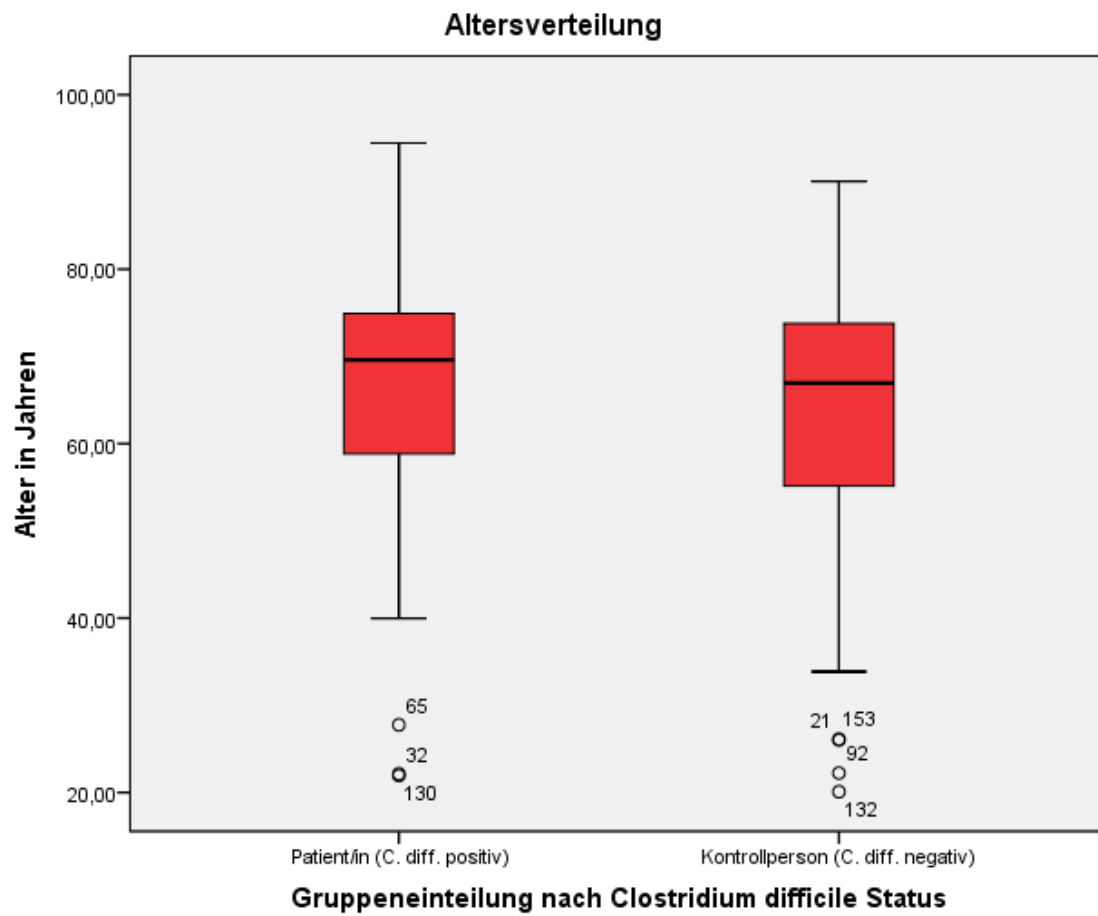


Abbildung 3.1.1.2 Altersverteilung des Untersuchungskollektives

Vergleich des Alters der Patienten- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Datenerhebung, dargestellt als Box-Whisker-Plot. Die Zahlen neben den Ausreißerwerten sind die Nummern der zugehörigen Patienten oder Kontrollpersonen, die ihnen nach der Dateneingabe in die SPSS-Tabelle zugeordnet wurden.

Verteilung nach Geschlecht und Alter

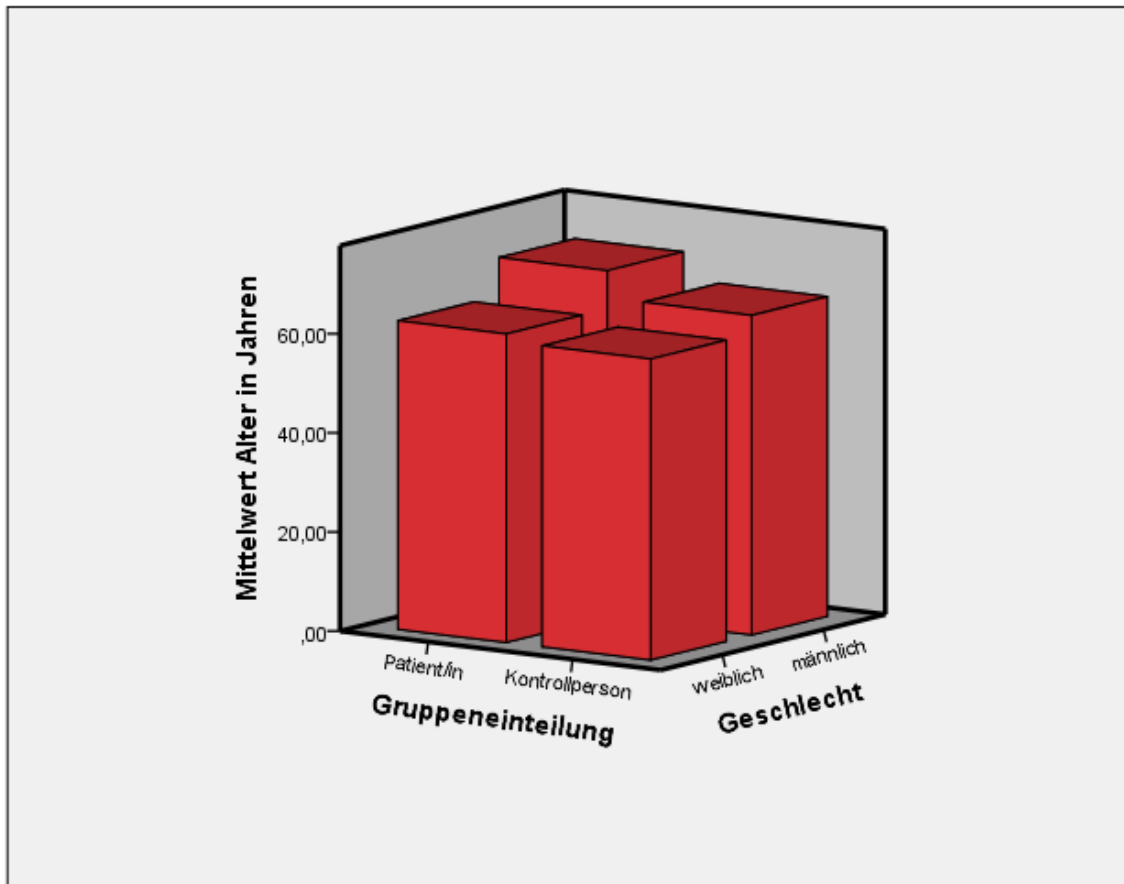


Abbildung 3.1.1.3 Geschlechter- und Altersverteilung des Untersuchungskollektives

Vergleich der Geschlechterverteilung und des durchschnittlichen Alters (Mittelwert, Angabe in Jahren) zwischen Patienten- und Kontrollgruppe, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm

Tabelle 3.1.1.4 Geschlechterverteilung

Darstellung der Geschlechterverteilung bezogen auf das Gesamtkollektiv, die Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe. Angabe der Häufigkeitsraten.

Geschlecht	Gesamtkollektiv	C. diff. Gruppe	Kontrollgruppe
	N=155 (100%)	N=80 (100%)	N=75 (100%)
Weiblich	N=66 (42,6%)	N=36 (45,0%)	N=30 (40,0%)
Männlich	N=89 (57,4%)	N=44 (55,0%)	N=45 (60,0%)

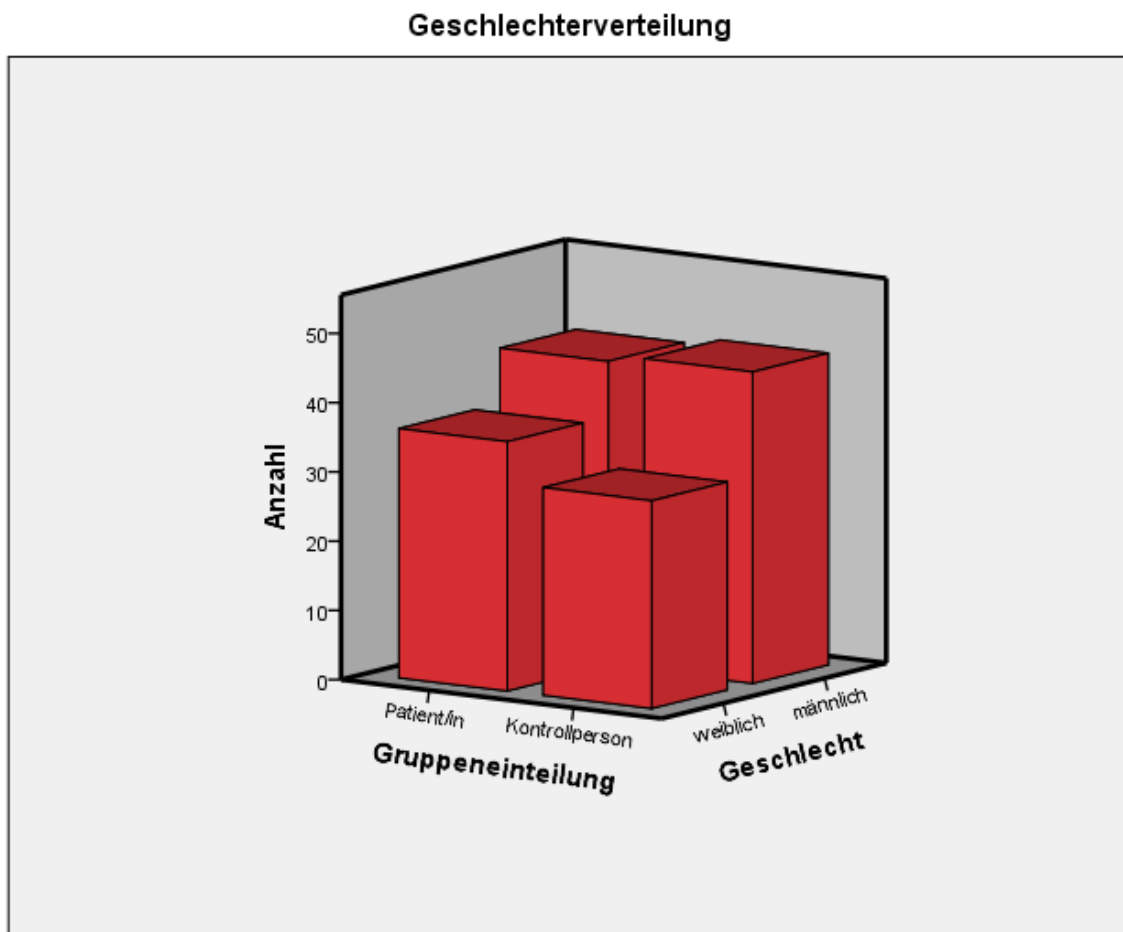


Abbildung 3.1.1.5 Geschlechterverteilung des Untersuchungskollektives

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

Tabelle 3.1.1.6 Toxinnachweis

Darstellung der Häufigkeit des Clostridium difficile Toxin-A und -B-Nachweises im Gesamtkollektiv, der Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe. Angabe der Häufigkeiten.

Toxinnachweis in den Stuhlproben	Gesamtkollektiv	C. diff. Gruppe	Kontrollgruppe
	N=155	N=80	N=75
Kein Toxinnachweis	N=75	N=0	N=75
Nur Toxin-A-Nachweis	N=6	N=6	N=0
Nur Toxin-B-Nachweis	N=0	N=0	N=0
Toxin-A und -B-Nachweis	N=74	N=74	N=0

Tabelle 3.1.1.7 Behandlungsart:

Darstellung der Behandlungsart (ambulant versus stationär) bezogen auf das Gesamtkollektiv, die Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe. Angabe von Häufigkeitsraten.

Behandlungsart	Gesamtkollektiv	C. diff. Gruppe	Kontrollgruppe
	N=155 (100%)	N=80 (100%)	N=75 (100%)
Ambulant	N=26 (16,8%)	N=13 (16,3%)	N=13 (17,3%)
Stationär	N=129 (73,2%)	N=67 (73,7%)	N=62 (72,7%)

Ambulante versus stationäre Behandlung

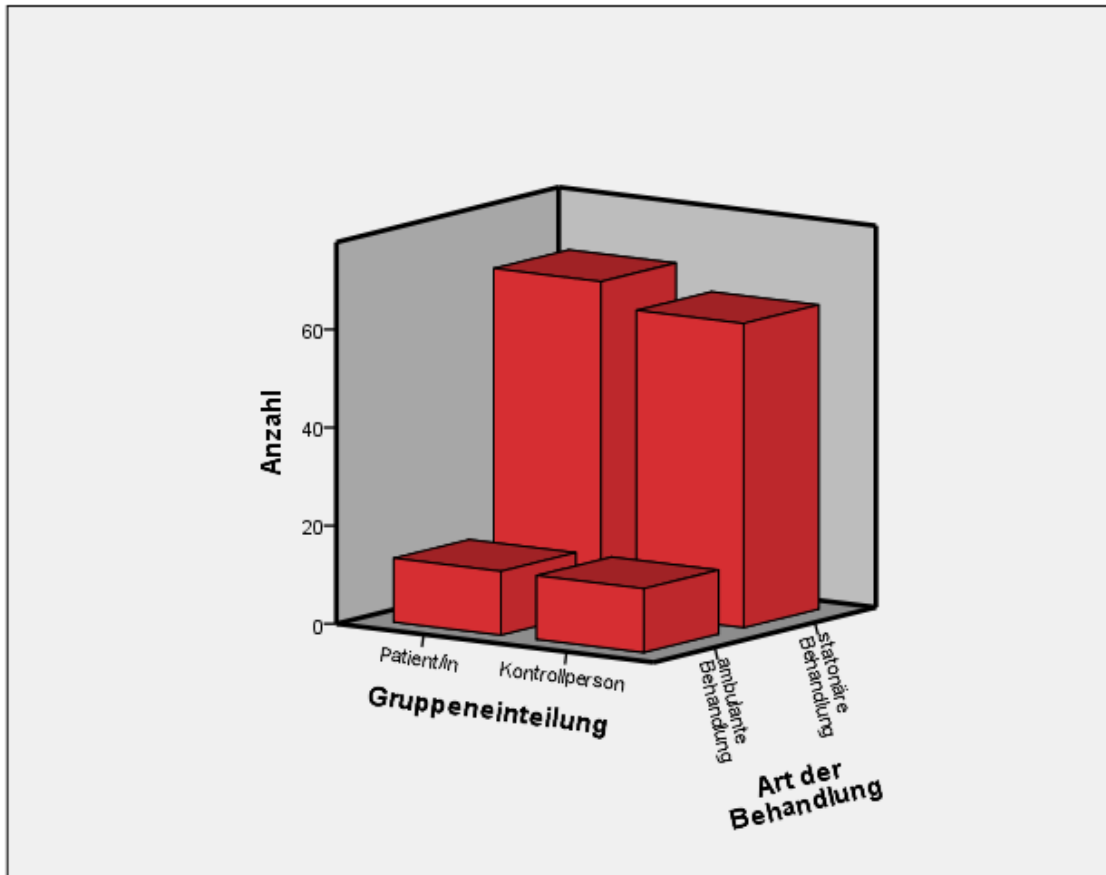


Abbildung 3.1.1.8 Behandlungsart (ambulant versus stationär) des Untersuchungskollektives

Vergleich der Behandlungsart (ambulant versus stationär) zwischen Patienten- und Kontrollgruppe, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm

Von den 155 Personen wurden 26 Personen (13 mit und 13 ohne Nachweis von *Clostridium difficile*) ambulant auf der Dialysestation behandelt. Die restlichen 129 Personen befanden sich dagegen in stationärer Behandlung.

3.2 Prüfung von definierten Faktoren zur Begünstigung einer Infektion mit *Clostridium difficile*

3.2.1 Individuelle Risikofaktoren

3.2.1.1 Alter

Man muss berücksichtigen, dass bezüglich der Altersverteilung eine Vorauswahl getroffen wurde. Nach Möglichkeit wurden Kontrollpersonen ausgewählt, die sich altersmäßig maximal +/- 10 Jahre von den zugehörigen *Clostridium difficile* Patienten unterschieden. Da dies jedoch nicht in allen Fällen realisiert werden konnte, erfolgte eine logistische Regression mit der abhängigen Variablen „Gruppeneinteilung nach

Clostridium difficile Status“ und den Tabelle 7.2.1 des Anhangs zu entnehmenden unabhängigen Variablen. Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters ließ sich zwischen den beiden Gruppen nicht nachweisen ($p=0,202$). Auch die logistische Regression mit den gleichen Variablen auf Basis des Stepwise-Verfahrens (Tabelle 7.2.2 und 7.2.3 des Anhangs) erbringt ein ähnliches Ergebnis ($p=0,275$). Führt man jedoch eine logistische Regression durch, bei der die in Tabelle 7.2.1 genannte unabhängige Variable „Therapie mit Antibiotika in den vorausgegangenen 4 Wochen“ durch die drei unabhängigen Variablen „Therapie mit Glykopeptiden, Chinolonen bzw. Nitroimidazolen“ ersetzt wird (siehe Tabelle 7.2.4 des Anhangs), so errechnet sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Altersverteilung zwischen Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe ($p=0,039$). Mit ansteigendem Alter (d.h. mit jedem zusätzlichen Lebensjahr) sinkt die Chance, in die Kontrollgruppe zu kommen auf das 0,969 fache, d.h. um 3,1%. Diese Ergebnisse veranschaulichen, dass das geplante Matching der Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich des Alters mit Ausnahme der in Tabelle 7.2.4 des Anhangs dargestellten logistischen Regression funktioniert hat.

3.2.1.2 Geschlecht

Ein Matching der Patienten- und Kontrollgruppe in Bezug auf den Parameter Geschlecht fand nicht statt. Laut exaktem Test nach Fisher beträgt die exakte Signifikanz (2-seitig) für die Geschlechterverteilung in den beiden o.g. Gruppen $p=0,626$, d.h., es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung der Geschlechter in der Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe. Zwecks weiterer Überprüfung des Parameters Geschlecht als begünstigender Faktor für eine Infektion mit Clostridium difficile wurde die bereits oben erwähnte logistische Regression mit der abhängigen Variablen „Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status“ und den in Tabelle 7.2.1, 7.2.2 und 7.2.3 des Anhangs dargestellten unabhängigen Variablen durchgeführt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe bezüglich der Geschlechterverteilung konnte auch hier nicht festgestellt werden ($p=0,119$ bzw. gemäß Stepwise-Verfahren $p=0,221$).

3.2.1.3 Body Mass Index (BMI)

Der Body Mass Index (BMI) ist definiert als Quotient des Körpergewichtes und der Körpergröße zum Quadrat (Einheit: kg/m^2). Gemäß den Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2000 liegt bei einem BMI von $<18,5 \text{ kg/m}^2$ Untergewicht, einem BMI von $18,5$ bis $24,9 \text{ kg/m}^2$ Normalgewicht, einem BMI von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ Übergewicht und bei einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ eine Adipositas vor. Der BMI-

Bereich zwischen 25 und 29,9 kg/m² wird als Präadipositas bezeichnet. Die Adipositas wird noch einmal in 3 verschiedene Schweregrade unterteilt. Adipositas Grad 1 besteht bei einem BMI zwischen 30 und 34,9 kg/m². Bei einem BMI zwischen 35 und 39,9 kg/m² spricht man von einer Adipositas Grad 2. Ab einem BMI von ≥ 40 kg/m² liegt eine Adipositas Grad 3 vor.

Tabelle 3.2.1.3.1 Body Mass Index (BMI) Klassen

Darstellung der Verteilung des Body Mass Index des Gesamtkollektives, der Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe anhand 6 verschiedener BMI-Klassen. Angabe der Häufigkeitsraten.

Body Mass Index (BMI) Klassen	Gesamtkollektiv	C. diff. Gruppe	Kontrollgruppe
	N=155 (100%)	N=80 (100%)	N=75 (100%)
1 (< 18,5 kg/m²)	N=8 (5,2%)	N=6 (7,5%)	N=2 (2,7%)
2 (18,5-24,9 kg/m²)	N=73 (47,1%)	N=44 (55,0%)	N=29 (38,7%)
3 (25,0-29,9 kg/m²)	N=43 (27,7%)	N=19 (23,8%)	N=24 (32,0%)
4 (30,0-34,9 kg/m²)	N=20 (12,9%)	N=7 (8,8%)	N=13 (6,7%)
5 (35,0-39,9 kg/m²)	N=7 (4,5%)	N=2 (2,5%)	N=5 (17,3%)
6 ($\geq 40,0$ kg/m²)	N=4 (2,6%)	N=2 (2,5%)	N=2 (2,7%)

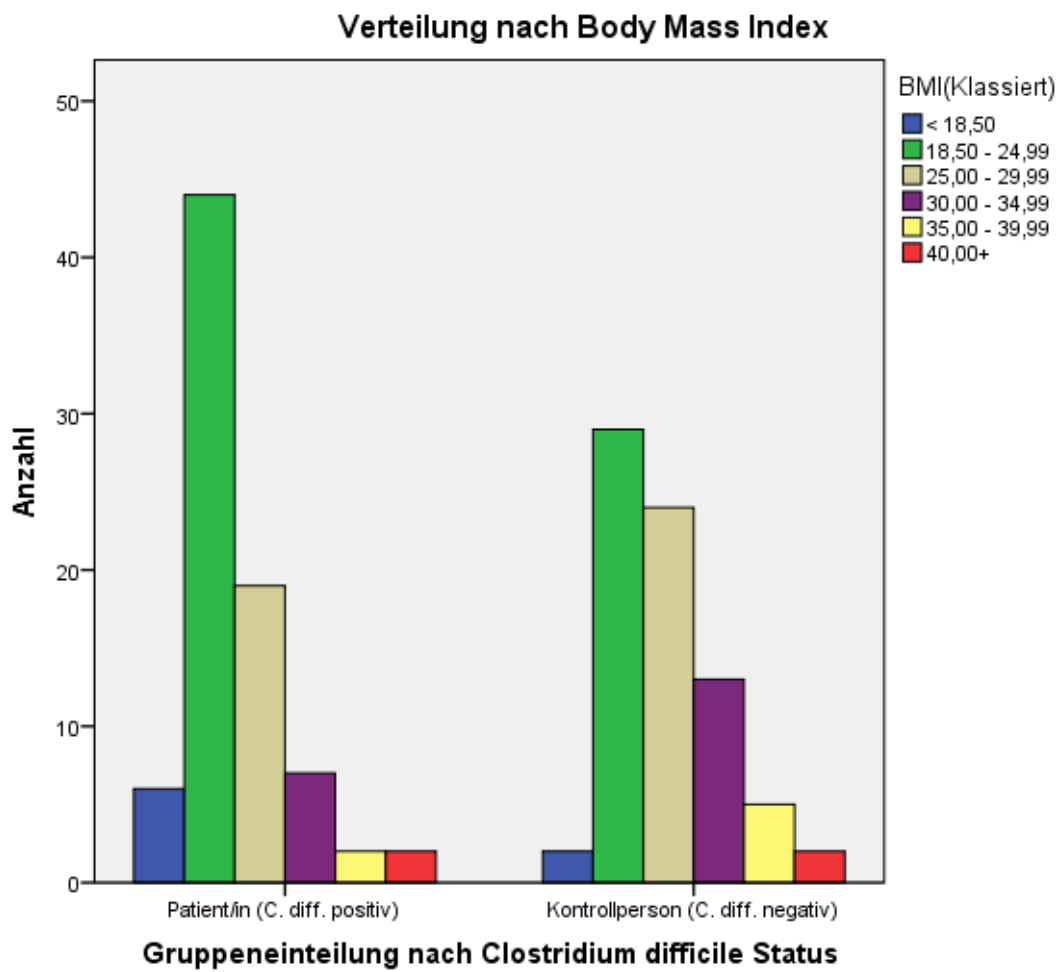


Abbildung 3.2.1.3.2 Verteilung des Body Mass Index (BMI) des Untersuchungskollektives

Vergleich der Verteilung des Body Mass Index zwischen Patienten- und Kontrollgruppe (in kg/m²) anhand 6 verschiedener BMI-Klassen, dargestellt als Balkendiagramm

Prozentsatz der Patienten im Hinblick auf Adipositas und Geschlecht

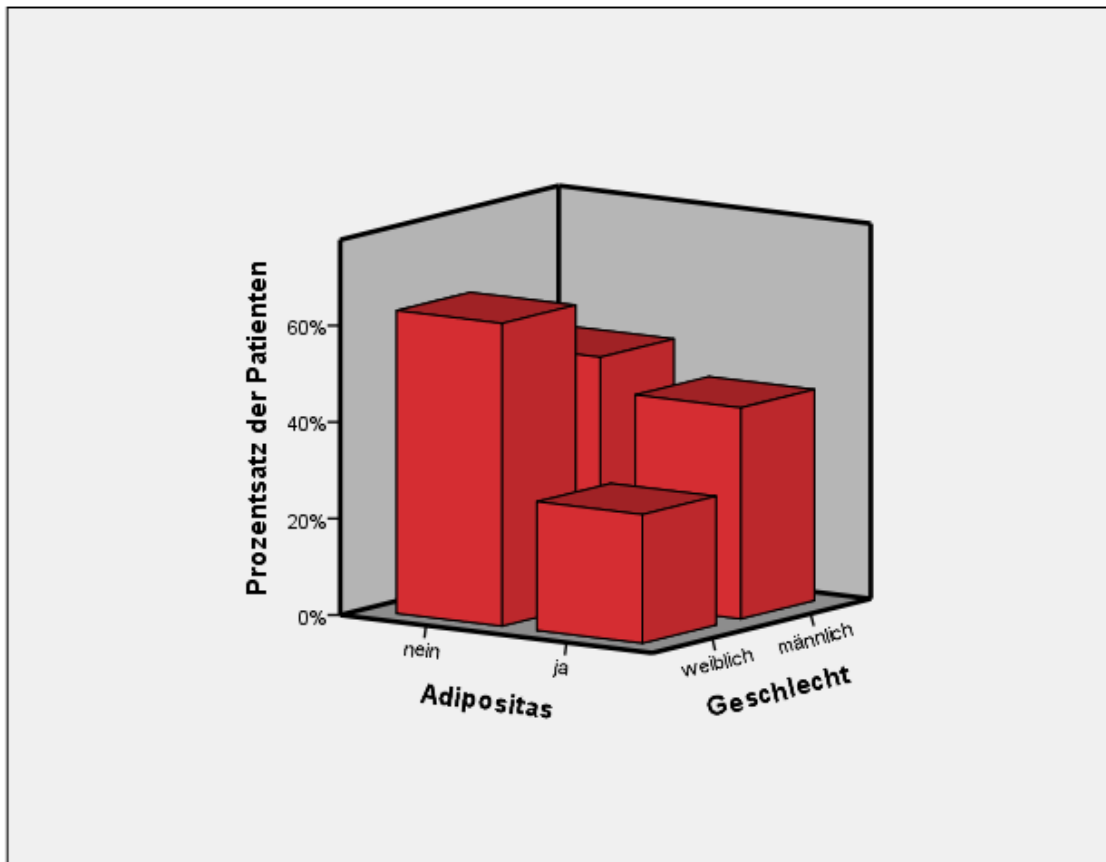


Abbildung 3.2.1.3.3 Prozentualer Anteil der Patienten bezüglich Geschlecht und Adipositas

Prozentualer Anteil der Patienten im Hinblick auf das Geschlecht und das Vorliegen einer Adipositas (d.h. BMI ≥ 30 kg/m²), dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm

Wie der Tabelle 3.2.1.3.1 zu entnehmen ist, bestand bei 52,3 % der Personen des Gesamtkollektives ein Unter- bzw. Normalgewicht. Die übrigen 47,7% Personen hatten eine Präadipositas oder Adipositas. Bezogen auf das Gesamtkollektiv lag der Median des Body Mass Index im Bereich des Normalgewichtes (Body Mass Index Klasse 2: 18,5 bis 24,9 kg/m²).

In der Clostridium difficile Gruppe besaßen 62,5% der Personen einen Body Mass Index, welcher anhand der oben aufgeführten Definitionen der WHO mit dem Vorliegen eines Unter- oder Normalgewichtes zu vereinbaren ist. Bei 37,5% der Patienten lag dagegen eine Präadipositas oder Adipositas vor. Der Median des Body Mass Index befand sich in der Patientengruppe im Bereich des Normalgewichtes (Body Mass Index Klasse 2: 18,5 bis 24,9 kg/m²).

Von den 75 Personen der Kontrollgruppe waren 41,4% unter- bzw. normalgewichtig, während bei den übrigen 58,6% eine Präadipositas oder Adipositas bestand. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv und der Patientengruppe lag der Median des Body Mass Index in der Kontrollgruppe im Bereich der Präadipositas (Body Mass Index Klasse 3: 25,0-29,9 kg/m²).

Prozentsatz der Kontrollpersonen im Hinblick auf Adipositas und Geschlecht

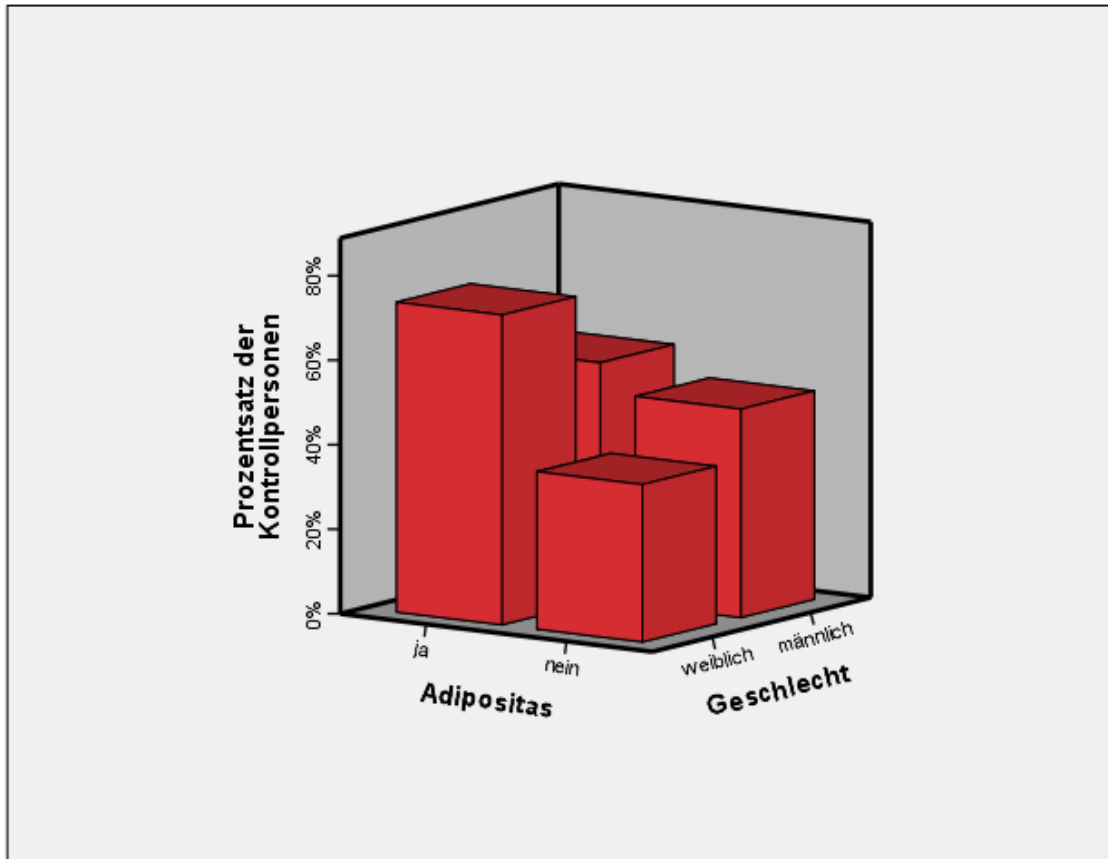


Abbildung 3.2.1.3.4 Prozentualer Anteil der Kontrollpersonen bezüglich Geschlecht und Adipositas

Prozentualer Anteil der Kontrollpersonen im Hinblick auf das Geschlecht und das Vorliegen einer Adipositas (d.h. BMI \geq 30 kg/m²), dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm

Die Korrelation nach Spearman ergibt einen hochsignifikanten Unterschied bezüglich des Body Mass Index zwischen Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe ($p=0,005$). Die Chance, in die Kontrollgruppe zu kommen, steigt mit wachsendem Body Mass Index an.

Auch anhand der logistischen Regression mit der abhängigen Variablen „Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status“ und den in Tabelle 7.2.1, 7.2.2 und 7.2.3 des Anhangs aufgeführten unabhängigen Variablen zeigt sich ein

hochsignifikanter Unterschied bezüglich des Body Maß Index zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe ($p=0,003$ bzw. gemäß Stepwise-Verfahren $p=0,006$). Beim Übergang in die nächsthöhere Body Mass Index Klasse nimmt die Chance, in die Kontrollgruppe zu kommen, auf das 1,8 fache bzw. um 80% zu (gemäß Stepwise-Verfahren Zunahme auf das 1,661 fache bzw. um 66,1%). Führt man eine logistische Regression mit der abhängigen Variablen „Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status“ und den sechs oben aufgeführten Body Mass Index Klassen durch (Tabelle 7.2.9 des Anhangs), so ergibt sich auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen der Clostridium difficile Gruppe und der Kontrollgruppe ($p=0,014$). Pro Body Mass Index Klasse mehr steigt die Chance, der Kontrollgruppe anzugehören, auf das 1,490 fache bzw. um 49% an.

3.2.1.4 Soziale Verhältnisse und Lebensumstände

Tabelle 3.2.1.4.1 Wohn- und Versorgungssituation:

Darstellung der Häufigkeit der Selbständigkeit im Alltag bezogen auf das Gesamtkollektiv, die Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe. Angabe von Häufigkeitsraten.

Selbständigkeit im Alltag (Wohnen und Versorgung)	Gesamtkollektiv	C. diff. Gruppe	Kontrollgruppe
	N=155 (100%)	N=80 (100%)	N=75 (100%)
Ja	N=96 (61,9%)	N=40 (50%)	N=56 (74,7%)
Nein	N=59 (38,1%)	N=40 (50%)	N=19 (25,3%)

Betrachtet man unser Gesamtkollektiv, so lebten 96 Personen (61,9%) in einem eigenen Haushalt und waren im Alltag selbständig. Die übrigen 59 Personen (38,1%) benötigten dagegen Unterstützung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens, d.h., sie lebten entweder in einer eigenen Wohnung/einem eigenen Haus und wurden von Angehörigen oder ambulanten Pflegediensten betreut oder befanden sich in einer Institution wie einem Pflege-/Altenheim oder einer Behindertenwohneinrichtung.

In der Patientengruppe lebten 40 Personen (50%) in einem eigenen Haushalt und versorgten sich selbständig, während die übrigen 40 Personen (50%) auf Unterstützung im Alltag angewiesen waren.

Die Kontrollgruppe umfasste 56 Personen (74,7%), die in einem eigenen Haushalt wohnten. Die übrigen 19 Personen der Gruppe (25,3%) erhielten Unterstützung im Alltag.

Die oben genannte Verteilung verdeutlicht, dass in der Clostridium difficile Gruppe mehr Personen Hilfe im Alltag benötigten als in der Kontrollgruppe. Laut exaktem Test nach Fisher beträgt die exakte Signifikanz (2-seitig) $p=0,002$. Dies zeigt, dass es sich hierbei um einen statistisch hochsignifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen handelt.

Anhand der bereits oben erwähnten logistischen Regressionen (siehe Tabelle 7.2.1, 7.2.2 und 7.2.3 des Anhangs) lässt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Personengruppen bestätigen ($p=0,022$ bzw. gemäß Stepwise-Verfahren $p=0,008$). Beim Übergang von einer Selbständigkeit im alltäglichen Leben zur Notwendigkeit einer Unterstützung im Alltag sinkt die Chance, in die Kontrollgruppe zu kommen, auf das 0,374 fache, d.h. um 62,6% (laut Stepwise-Verfahren Abnahme auf das 0,367 fache bzw. um 63,3%).

Wohn- und Versorgungssituation

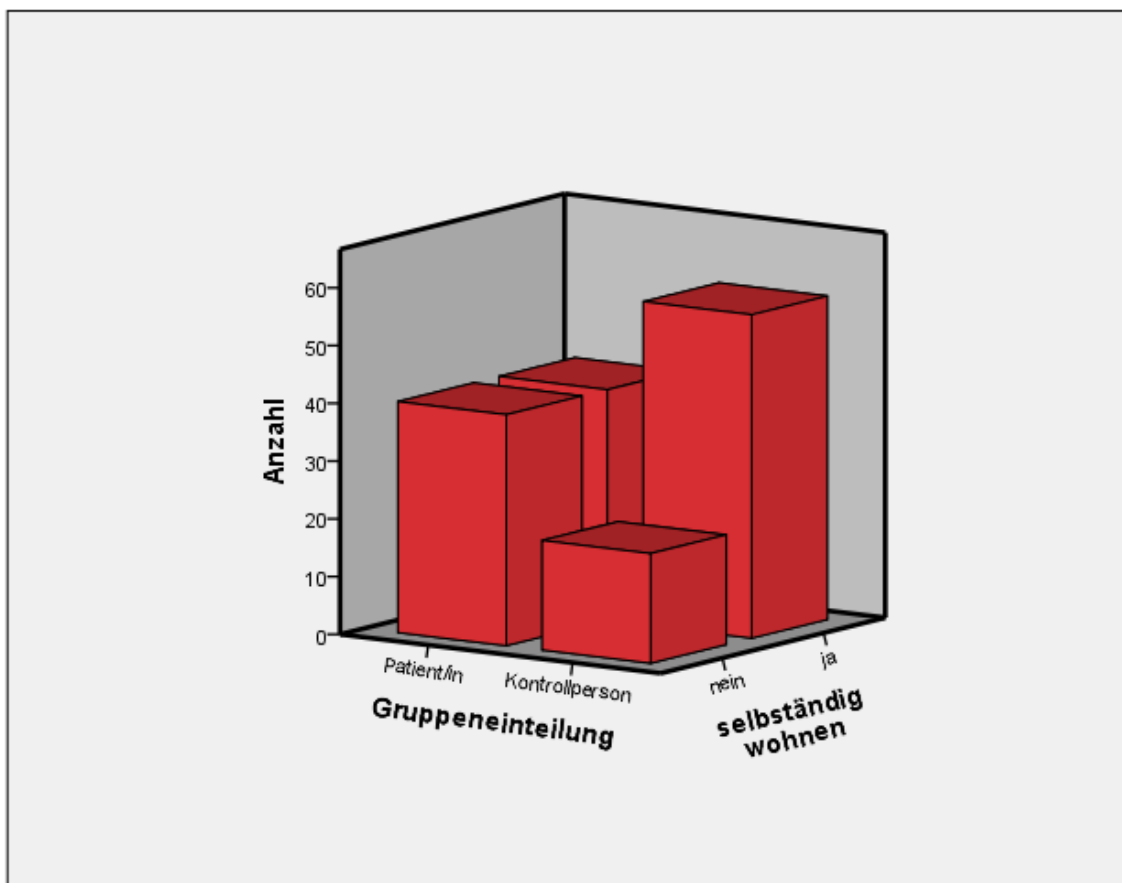


Abbildung 3.2.1.4.2 Wohn- und Versorgungssituation des Untersuchungskollektives

Vergleich der Wohn- und Versorgungssituation („selbständig wohnen“ versus „ nicht selbständig wohnen“) der Patienten- und Kontrollgruppe, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm

3.2.1.5 Ernährungssituation

Tabelle 3.2.1.5.1 Hilfe durch das Pflegepersonal bei der Einnahme der Mahlzeiten:

Darstellung der Häufigkeit einer Notwendigkeit von Hilfe durch das Pflegepersonal bei der Einnahme der Mahlzeiten im Bereich des Gesamtkollektives, der Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe. Angabe von Häufigkeitsraten.

Hilfe durch das Pflegepersonal bei der Einnahme der Mahlzeiten	Gesamtkollektiv	C. diff. Gruppe	Kontrollgruppe
	N=155 (100%)	N=80 (100%)	N=75 (100%)
Ja	N=57 (36,8%)	N=35 (43,8%)	N=22 (29,3%)
Nein	N=98 (63,2%)	N=45 (56,2%)	N=53 (70,7%)

Von den 155 Personen, die in unsere Studie aufgenommen wurden, benötigten 57 (36,8%) Hilfe und 98 (63,2%) keine Hilfe durch das Pflegepersonal bei der Einnahme ihrer Mahlzeiten.

In der Gruppe der Clostridium difficile positiven Personen erhielten 35 Personen (43,8%) Hilfe bei den Mahlzeiten, während die übrigen 45 Personen (56,2%) ihre Mahlzeiten selbständig einnehmen konnten.

Betrachtet man dagegen die Kontrollgruppe, benötigten 22 Personen (29,3%) Hilfe und 53 Personen (70,7%) keine Hilfe bei der Nahrungsaufnahme.

Der exakte Test nach Fisher ergibt eine exakte Signifikanz (2-seitig) von $p=0,069$. Somit kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Zwecks weiterer Überprüfung der Hilfe bei der Einnahme der Mahlzeiten als begünstigender Faktor für eine Infektion mit Clostridium difficile erfolgte die logistische Regression mit der abhängigen Variablen „Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status“ und den Tabelle 7.2.1, 7.2.2 und 7.2.3 des Anhangs zu entnehmenden unabhängigen Variablen. Weder die „normale“ logistische Regression noch das anschließend durchgeführte Stepwise-Verfahren erbrachten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe ($p=0,586$ bzw. gemäß Stepwise-Verfahren $p=0,768$).

Hilfe bei Einnahme der Mahlzeiten

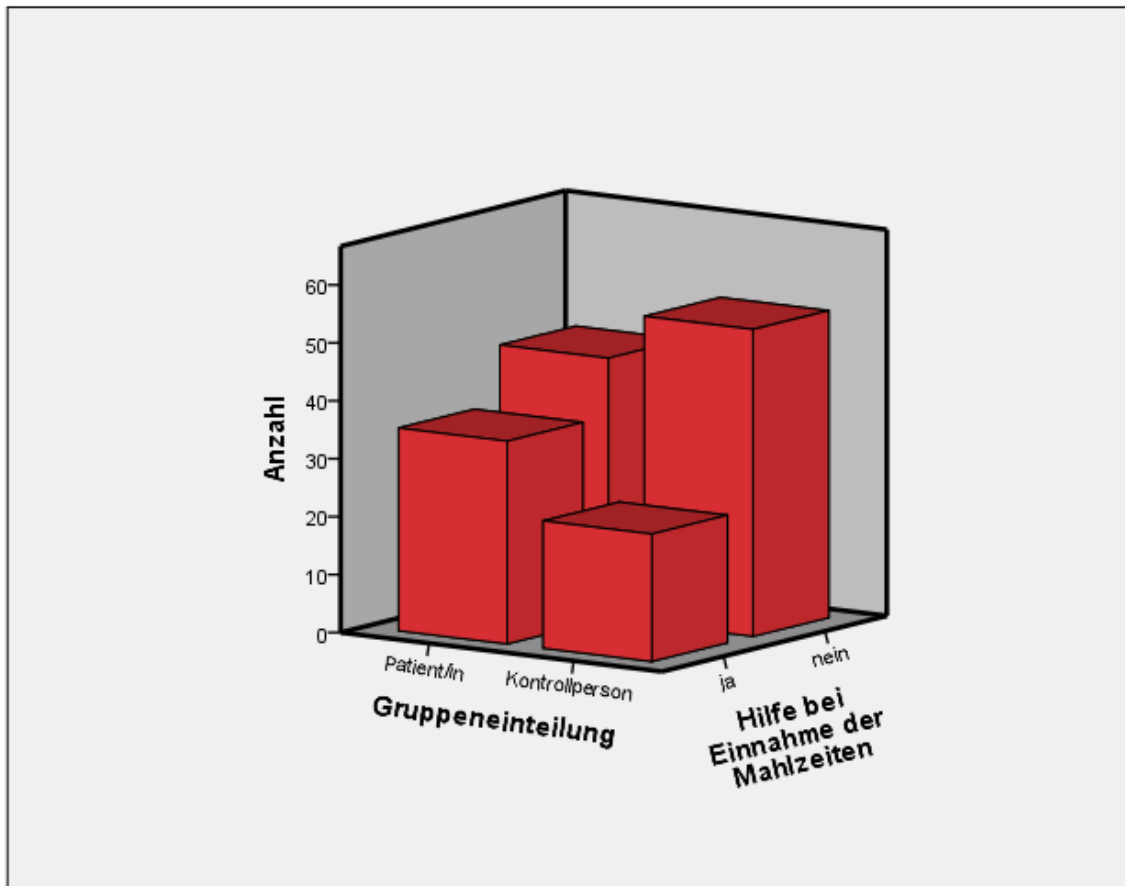


Abbildung 3.2.1.5.2 Notwendigkeit der Hilfe durch das Pflegepersonal bei der Einnahme der Mahlzeiten

Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich der Fragestellung, ob bei der Einnahme der Mahlzeiten Hilfe durch das Pflegepersonal benötigt wurde, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm

Tabelle 3.2.1.5.3 Parenterale versus enterale Ernährung:

Darstellung der Verteilung von parenteralen und enteralen Ernährungsformen bezogen auf das Gesamtkollektiv, die Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe. Angabe von Häufigkeitsraten.

Ernährungsform	Gesamtkollektiv	C. diff. Gruppe	Kontrollgruppe
	N=155 (100%)	N=80 (100%)	N=75 (100%)
Parenteral	N=13 (8,4%)	N=9 (11,2%)	N=4 (5,3%)
Enteral	N=142 (91,6%)	N=71 (88,8%)	N=71 (94,7%)

Im Gesamtkollektiv wurden 13 Personen (8,4%) parenteral und die übrigen 142 Personen (91,6%) enteral ernährt.

Die Clostridium difficile Gruppe bestand aus 9 Personen (11,2%) mit parenteraler und 71 Personen (88,8%) mit enteraler Ernährung.

Dagegen umfasste die Kontrollgruppe 4 Personen (5,3%), die parenteral, und 71 Personen (94,7%), die enteral ernährt wurden.

Der exakte Test nach Fisher erbrachte eine exakte Signifikanz (2-seitig) von 0,249 für die parenterale und von 0,064 für die enterale Ernährung. Dies bedeutet, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Clostridium difficile Gruppe und der Kontrollgruppe bezüglich einer parenteralen oder enteralen Ernährung festgestellt werden kann.

Es erfolgte eine weitere Überprüfung mittels der bereits im Rahmen der vorherigen Fragestellungen erwähnten logistischen Regressionen (siehe Tabelle 7.2.1, 7.2.2 und 7.2.3 des Anhangs). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich einer parenteralen Ernährung stellte sich nicht dar ($p=0,373$ bzw. laut Stepwise-Verfahren $p=0,378$).

Parenterale Ernährung

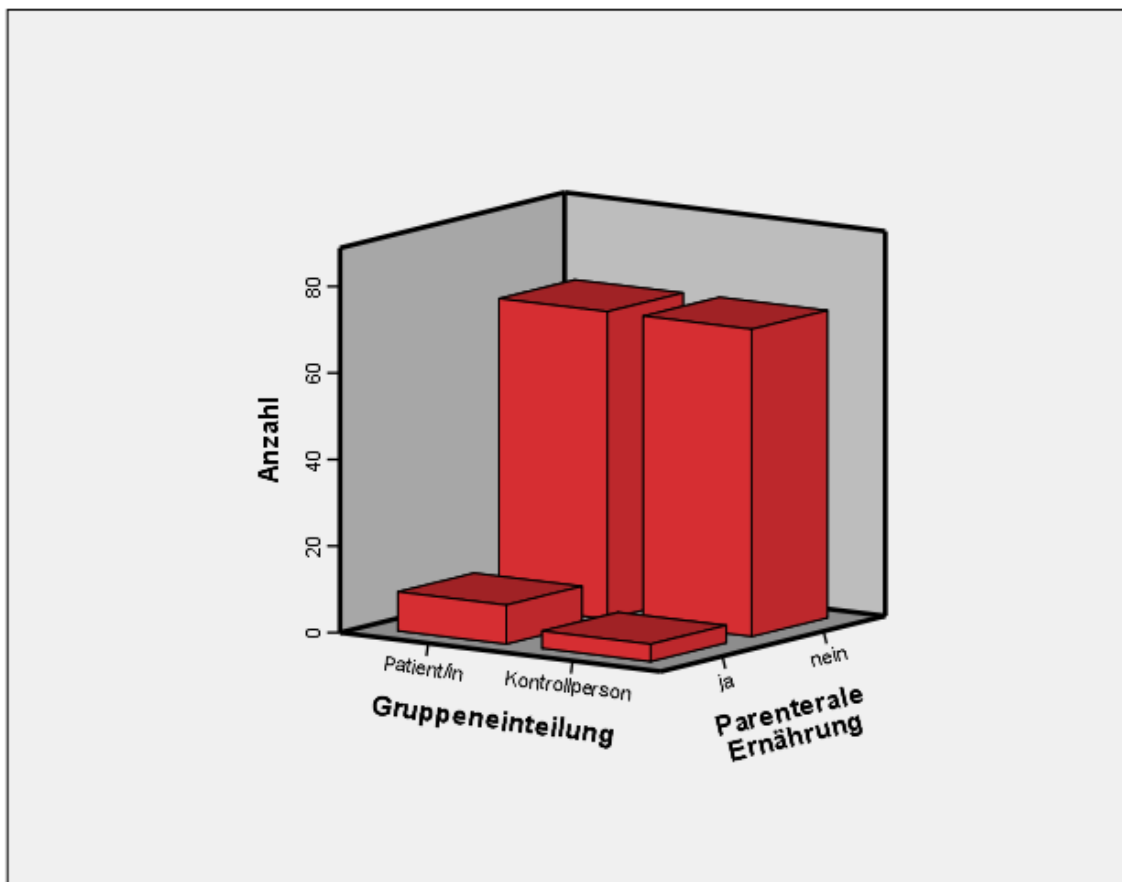


Abbildung 3.2.1.5.4 Parenterale Ernährung

Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich einer parenteralen Ernährung, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm

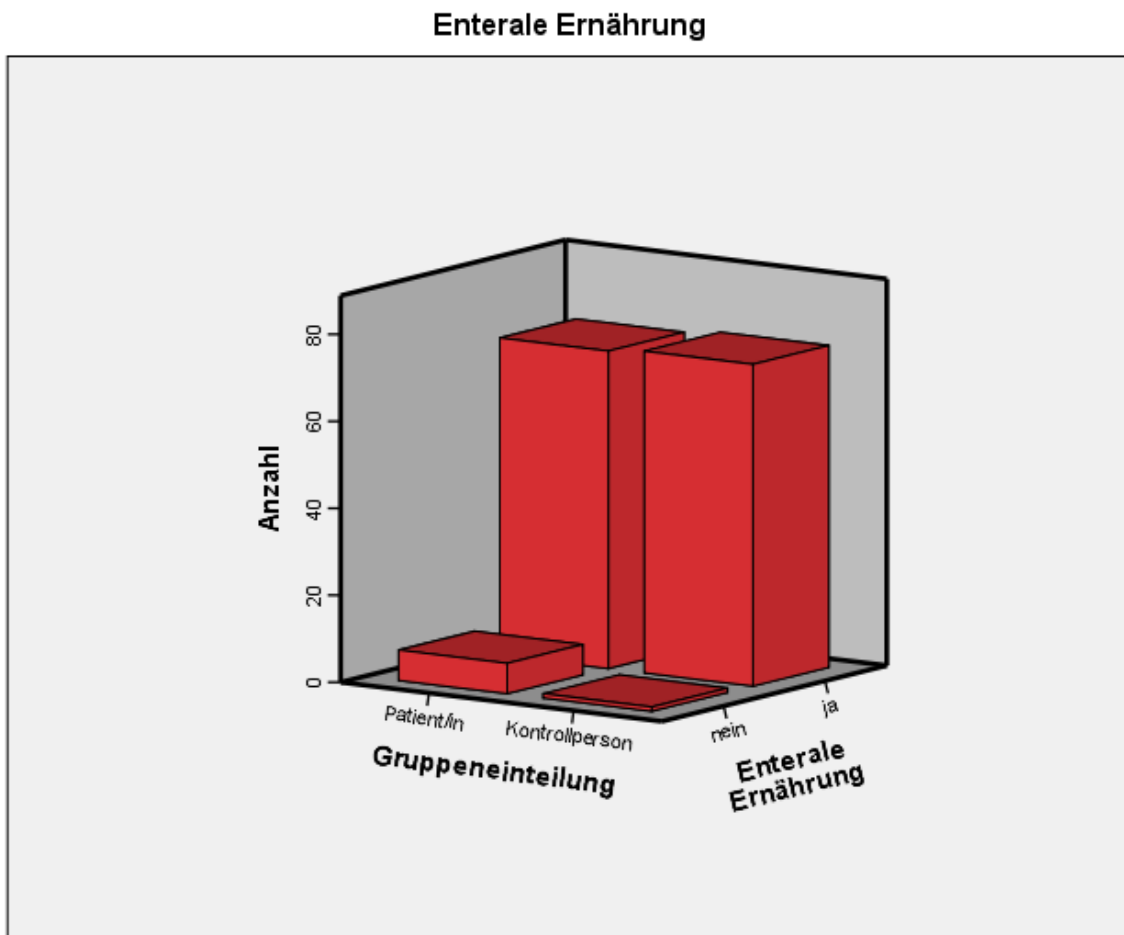


Abbildung 3.2.1.5.5 Enterale Ernährung

Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich einer enteralen Ernährung, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm

3.2.2 Medikamentöse Therapie

3.2.2.1 Antibiotika

Tabelle 3.2.2.1.1 Therapie mit Antibiotika:

Darstellung der Häufigkeit einer Therapie mit Antibiotika in den vorausgegangenen 4 Wochen bezogen auf das Gesamtkollektiv, die Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe. Angabe von Häufigkeitsraten.

Therapie mit Antibiotika in den vorausgegangenen 4 Wochen	Gesamtkollektiv	C. diff. Gruppe	Kontrollgruppe
	N=155 (100%)	N=80 (100%)	N=75 (100%)
Ja	N=106 (68,4%)	N=67 (83,8%)	N=39 (52,0%)
Nein	N=49 (31,6%)	N=13 (16,2%)	N=36 (48,0%)

Von den 155 Personen unseres Gesamtkollektivs hatten 106 Personen (68,4%) innerhalb der vorausgegangenen 4 Wochen eine antibiotische Therapie erhalten. Die übrigen 49 Personen (31,6%) waren dagegen nicht mit einem Antibiotikum behandelt worden.

In der Gruppe mit positivem Clostridium difficile Nachweis waren 67 Personen (83,8%) in den vorausgegangenen 4 Wochen antibiotisch behandelt worden und 13 (16,2%) nicht.

Die Kontrollgruppe bestand aus 39 Personen (52,0%) mit einer antibiotischen Vortherapie innerhalb der letzten 4 Wochen und 36 Personen (48,0%), welche kein Antibiotikum erhalten hatten.

Der Anteil der Personen mit einer antibiotischen Vortherapie liegt also in der Clostridium difficile Gruppe höher als in der Kontrollgruppe. Im exakten Test nach Fisher errechnet sich hierfür eine exakte Signifikanz (2-seitig) von $p=0,000$. Bezüglich der Therapie mit Antibiotika ergibt sich daher ein hochsignifikanter Unterschied zwischen der Clostridium difficile Gruppe und der Kontrollgruppe. Dieser konnte auch anhand unserer logistischen Regressionen (siehe Tabelle 7.2.1, 7.2.2 und 7.2.3 des Anhangs) bestätigt werden ($p=0,001$ bzw. laut Stepwise-Verfahren $p=0,000$). Im Falle einer antibiotischen Therapie in den vorausgegangenen 4 Wochen nimmt die Chance,

in die Kontrollgruppe zu kommen, auf das 0,222 fache bzw. um 77,8% ab (gemäß Stepwise-Verfahren Abnahme auf das 0,216 fache bzw. um 78,4%).

Vormedikation mit Antibiotika in den vorausgegangenen 4 Wochen

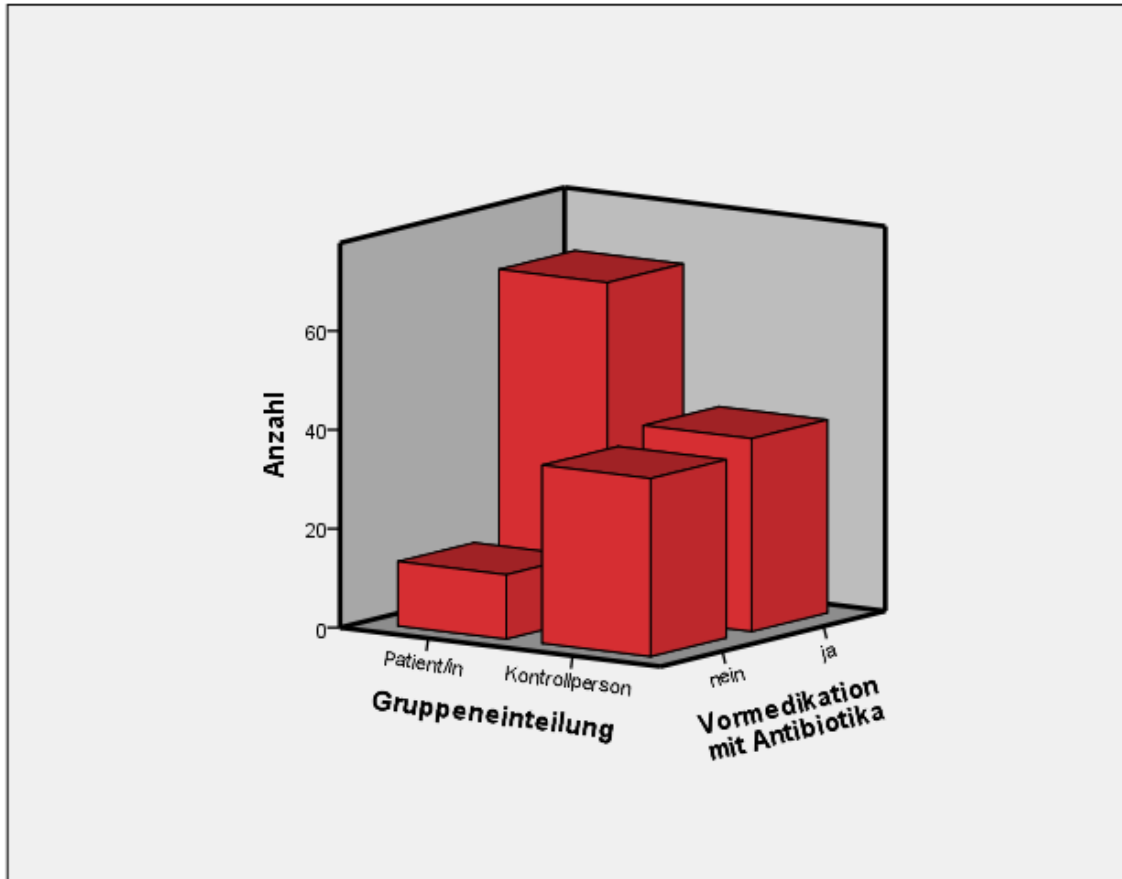


Abbildung 3.2.2.1.2 Vortherapie mit Antibiotika in den vorausgegangenen 4 Wochen

Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich einer Vortherapie mit Antibiotika in den vorausgegangenen 4 Wochen, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm

Tabelle 3.2.2.1.3 Antibiotika-Untergruppen

Darstellung der antibiotischen Therapie bezogen auf die verschiedenen Antibiotika-Untergruppen im Bereich des Gesamtkollektivs, der Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe. Angabe von Häufigkeitsraten. Mehrfache Antibiosen pro Patient bzw. pro Kontrollperson waren möglich und wurden bei den Häufigkeitsangaben berücksichtigt.

Therapie mit Antibiotika (bezogen auf die verschiedenen Antibiotika-Untergruppen) in den vorausgegangenen 4 Wochen	Gesamtkollektiv	C. diff. Gruppe	Kontrollgruppe
	N=155 (100%)	N=80 (100%)	N=75 (100%)
Penicilline	N=29 (18,7%)	N=16 (20,0%)	N=13 (17,3%)
Cephalosporine 1. und 2. Generation	N=10 (6,45%)	N=5 (6,25%)	N=5 (6,7%)
Cephalosporine 3. und 4. Generation	N=27 (17,4%)	N=15 (18,75%)	N=12 (16,0%)
Carbapeneme	N=19 (12,3%)	N=14 (17,5%)	N=5 (6,7%)
Aminoglykoside	N=5 (3,2%)	N=4 (5,0%)	N=1 (1,3%)
Tetrazykline	N=6 (3,9%)	N=4 (5,0%)	N=2 (2,7%)
Makrolide	N=3 (1,9%)	N=2 (2,5%)	N=1 (1,3%)
Lincosamide	N=11 (7,1%)	N=4 (5,0%)	N=7 (9,3%)
Glykopeptide	N=43 (27,7%)	N=34 (42,5%)	N=9 (12,0%)
Chinolone	N=25 (16,1%)	N=20 (25,0%)	N=5 (6,7%)
Nitroimidazole	N=16 (10,3%)	N=15 (18,75%)	N=1 (1,3%)
Cotrimoxazol	N=15 (9,7%)	N=8 (10,0%)	N=7 (9,3%)
Oxazolidinone	N=1 (0,65%)	N=1 (1,25%)	N=0 (0,0%)

Tabelle 3.2.2.1.4 Exakter Test nach Fisher bezogen auf die verschiedenen Antibiotika-Untergruppen

Darstellung der Ergebnisse des exakten Tests nach Fisher bezüglich einer Therapie mit den verschiedenen Antibiotika-Untergruppen im Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Angabe der exakten Signifikanz (2-seitig).

Antibiotika-Untergruppe	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Penicilline	p=0,367
Cephalosporine der 1. und 2. Generation	p=0,493
Cephalosporine der 3. und 4. Generation	p=0,363
Carbapeneme	p=0,432
Aminoglykoside	p=0,650
Tetrazykline	p=1,000
Makrolide	p=1,000
Lincosamide	p=0,094
Glykopeptide	p=0,007
Chinolone	p=0,059
Nitroimidazole	p=0,005
Cotrimoxazol	p=0,402
Oxazolidinone	p=1,000

In der *Clostridium difficile* Gruppe lag der Anteil der Personen, die in den vorausgegangenen 4 Wochen eine Therapie mit Glykopeptiden und Nitroimidazolen erhalten hatten, deutlich höher als in der Kontrollgruppe (Glykopeptide: 42,3% in der Patienten- und 12,0% in der Kontrollgruppe, Nitroimidazole: 18,8% in der Patienten- und 1,3% in der Kontrollgruppe). Der exakte Test nach Fisher ergab, dass es sich hierbei um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen handelt [Vormedikation mit Glykopeptiden: exakte Signifikanz (2-seitig) $p=0,007$ und Vormedikation mit Nitroimidazolen: exakte Signifikanz (2-seitig) $p=0,005$]. Für die übrigen oben in der Tabelle aufgeführten Antibiotika-Untergruppen ließ sich dagegen mittels exaktem Test nach Fisher kein relevanter Unterschied zwischen *Clostridium difficile* Gruppe und Kontrollgruppe nachweisen.

Die logistische Regression mit der abhängigen Variablen „Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status“ und allen oben aufgeführten Antibiotika-Untergruppen als unabhängige Variablen (siehe Tabelle 7.2.6 des Anhangs) zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich einer antibiotischen Therapie mit Glykopeptiden ($p=0,014$), Chinolonen ($p=0,013$) und Nitroimidazolen ($p=0,020$). Bei Personen, die in den vorausgegangenen 4 Wochen keine antibiotische Therapie mit Glykopeptiden erhielten, erhöht sich die Chance, in die Kontrollgruppe zu gelangen, auf das 4,174 fache bzw. um 317,4%. Wenn in den vorausgegangenen 4 Wochen keine Antibiose mit Chinolonen erfolgte, steigt die Chance, in die Kontrollgruppe zu kommen, auf das 4,186 fache bzw. um 381,6%. Ohne eine Vortherapie mit Nitroimidazolen erhöht sich die Chance einer Person, der Kontrollgruppe anzugehören, auf das 13,011 fache bzw. um 1201%.

In einer weiteren logistischen Regression (siehe Tabelle 7.2.4 und 7.2.5 des Anhangs) lässt sich im Hinblick auf die drei oben erwähnten Antibiotika-Untergruppen ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Clostridium difficile Gruppe und der Kontrollgruppe aufzeigen (Vortherapie mit Glykopeptiden: $p=0,001$ bzw. im Stepwise-Verfahren $p=0,001$, Vortherapie mit Chinolonen: $p=0,002$ bzw. im Stepwise-Verfahren $p=0,003$, Vortherapie mit Nitroimidazolen: $p=0,015$ bzw. im Stepwise-Verfahren $p=0,025$). Dies bedeutet, dass im Falle einer Vortherapie mit Glykopeptiden die Chance, in die Kontrollgruppe zu kommen, auf das 0,181 fache bzw. um 81,9% abnimmt (laut Stepwise-Verfahren Abnahme auf das 0,198 fache bzw. um 80,2%). Eine antibiotische Vortherapie mit Chinolonen führt zu einer Reduktion der Chance, der Kontrollgruppe anzugehören, auf das 0,137 fache bzw. um 86,3% (im Stepwise-Verfahren auf das 0,172 fache bzw. um 82,8%). Wenn man in den vorausgegangenen 4 Wochen eine antibiotische Therapie mit Nitroimidazolen erhielt, sinkt die Chance, in die Kontrollgruppe zu kommen, auf das 0,061 fache bzw. um 93,9% (laut Stepwise-Verfahren auf das 0,088 fache bzw. um 91,2%).

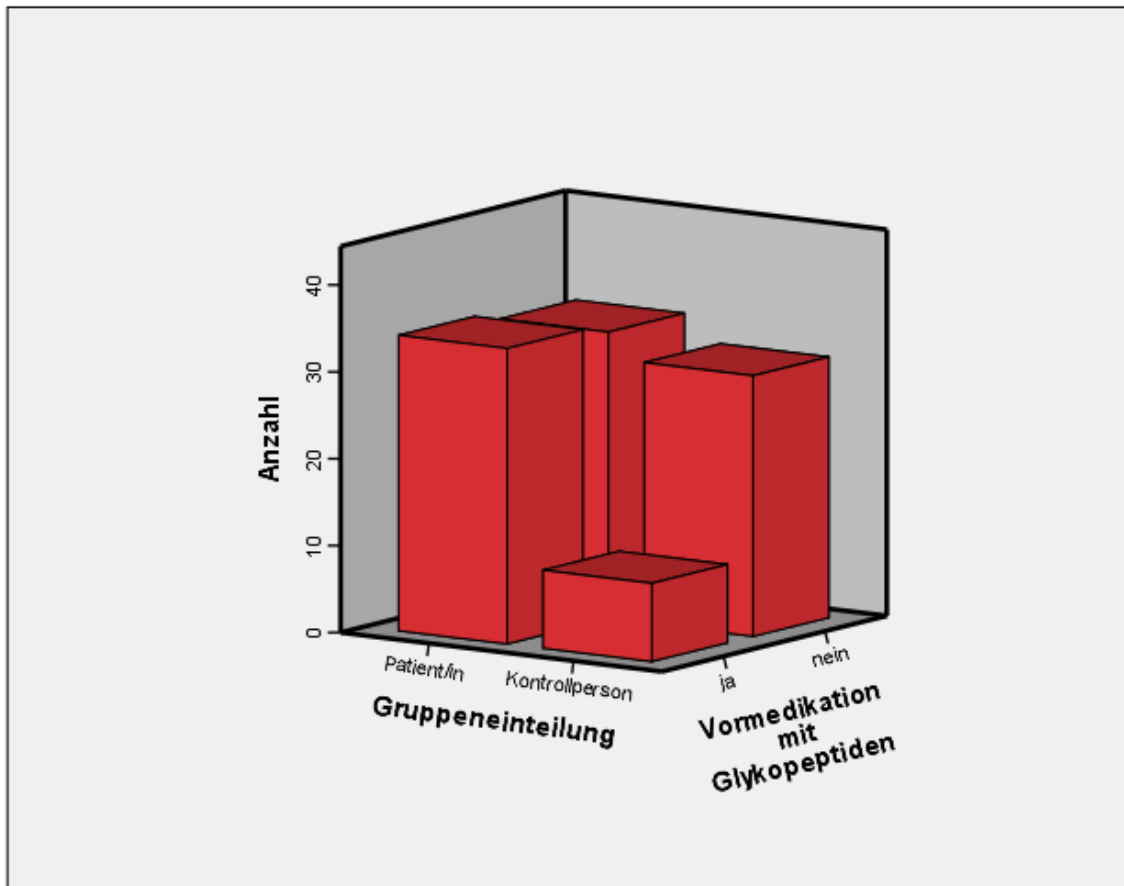
Vormedikation mit Glykopeptiden in den vorausgegangenen 4 Wochen

Abbildung 3.2.2.1.5 Vortherapie mit Glykopeptiden in den vorausgegangenen 4 Wochen

Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich einer Vortherapie mit Glykopeptiden in den vorausgegangenen 4 Wochen, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm

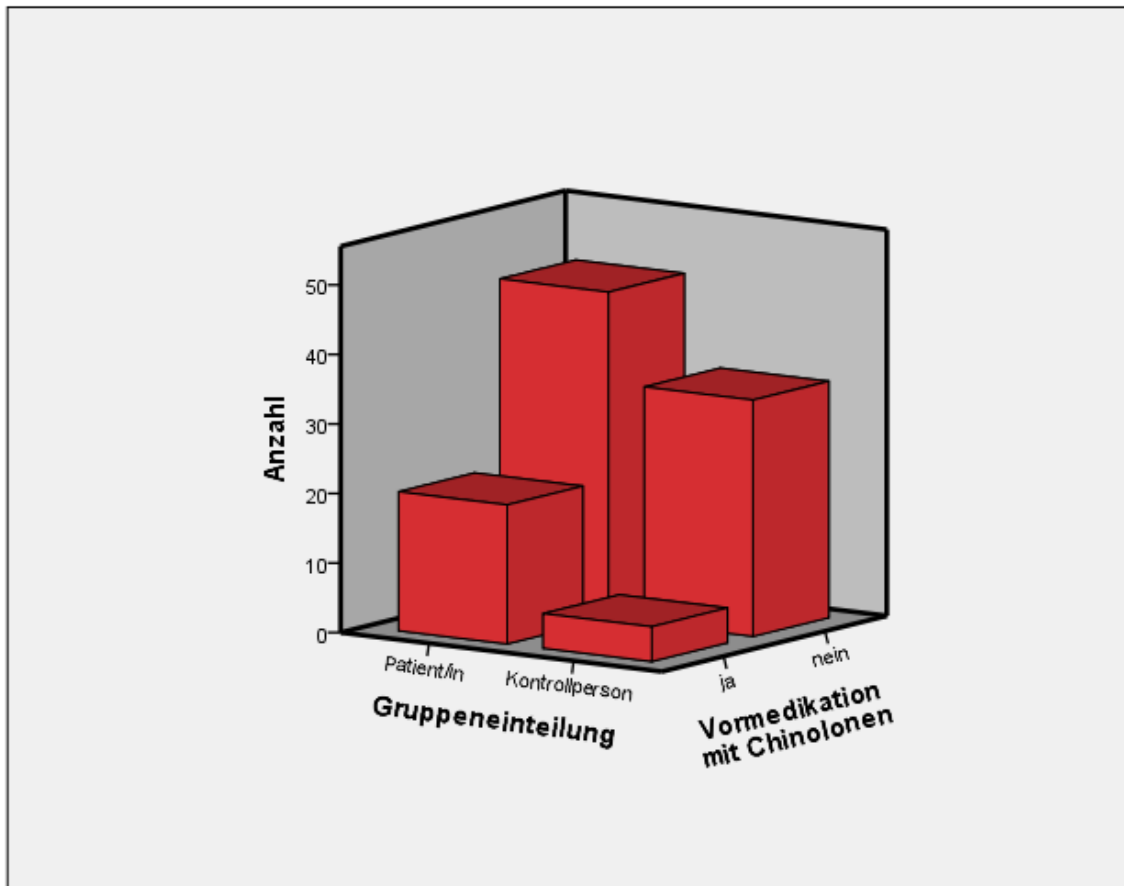
Vormedikation mit Chinolonen in den vorausgegangenen 4 Wochen

Abbildung 3.2.2.1.6 Vortherapie mit Chinolonen in den vorausgegangenen 4 Wochen

Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich einer Vortherapie mit Chinolonen in den vorausgegangenen 4 Wochen, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm

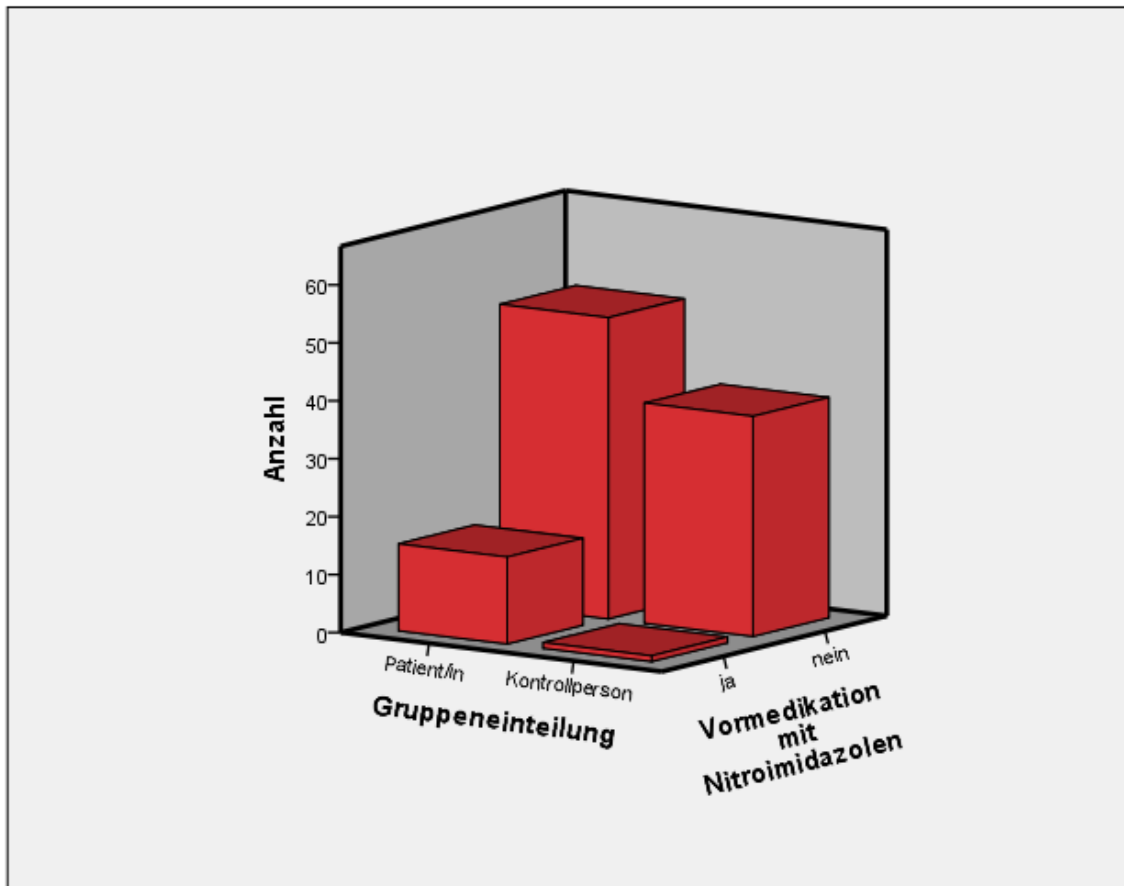
Vormedikation mit Nitroimidazolen in den vorausgegangenen 4 Wochen

Abbildung 3.2.2.1.7 Vortherapie mit Nitroimidazolen in den vorausgegangenen 4 Wochen

Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich einer Vortherapie mit Nitroimidazolen in den vorausgegangenen 4 Wochen, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm

3.2.2.2 Immunsuppressiva

Tabelle 3.2.2.1 Therapie mit Immunsuppressiva:

Darstellung der Häufigkeit einer Therapie mit Immunsuppressiva in den vorausgegangenen 6 Monaten bzw. 24 Wochen bezogen auf das Gesamtkollektiv, die Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe. Angabe von Häufigkeitsraten.

Therapie mit Immunsuppressiva in den vorausgegangenen 6 Monaten bzw. 24 Wochen	Gesamtkollektiv	C. diff. Gruppe	Kontrollgruppe
	N=155 (100%)	N=80 (100%)	N=75 (100%)
Ja	N=45 (29,0%)	N=25 (31,2%)	N=20 (26,7%)
Nein	N=110 (71,0%)	N=55 (68,8%)	N=55 (73,3%)

Bezogen auf das Gesamtkollektiv wurden 45 Personen (29,0%) in den vorausgegangenen 24 Wochen mit Immunsuppressiva behandelt und 110 Personen (71,0%) nicht.

In der Clostridium difficile Gruppe gab es bei 25 Personen (31,2%) innerhalb der vorausgegangenen 24 Wochen eine Vortherapie mit Immunsuppressiva, während die übrigen 55 Personen der Gruppe (68,8%) keine Immunsuppressiva erhalten hatten.

Die Kontrollgruppe bestand aus 20 Personen (26,7%) mit und 55 Personen (73,3%) ohne immunsuppressive Vortherapie innerhalb der vorausgegangenen 24 Wochen.

Anhand der exakten Signifikanz (2-seitig) von $p=0,597$ im exakten Test nach Fisher lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich einer immunsuppressiven Vortherapie zwischen der Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe ableiten.

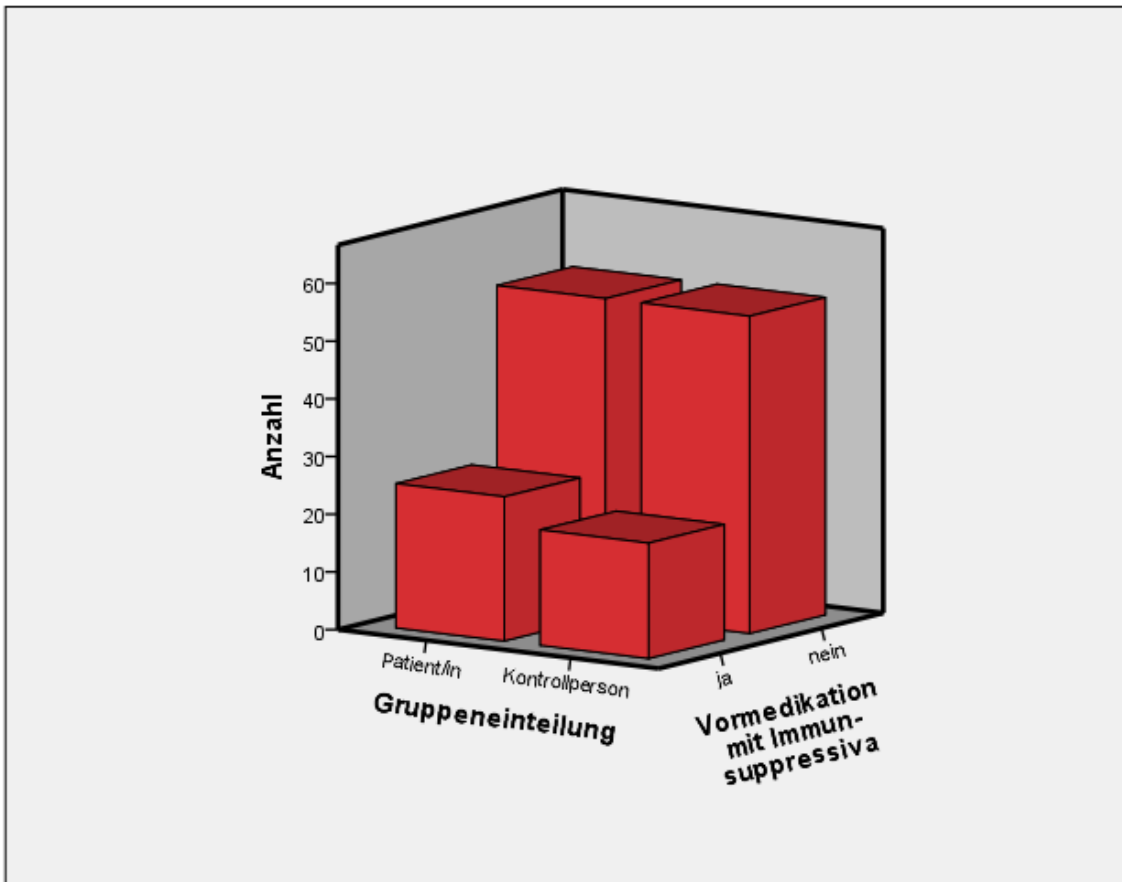
Vormedikation mit Immunsuppressiva in den vorausgegangenen 24 Wochen

Abbildung 3.2.2.2.2 Vortherapie mit Immunsuppressiva in den vorausgegangenen 24 Wochen

Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich einer Vortherapie mit Immunsuppressiva in den vorausgegangenen 24 Wochen, dargestellt als dreidimensionales Balkendiagramm

Tabelle 3.2.2.2.3 Immunsuppressiva-Untergruppen

Darstellung der Häufigkeit einer immunsuppressiven Therapie bezogen auf die verschiedenen Immunsuppressiva-Untergruppen im Bereich des Gesamtkollektivs, der Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe. Angabe von Häufigkeitsraten. Mehrfache immunsuppressive Therapien pro Patient bzw. pro Kontrollperson waren möglich und wurden bei den Häufigkeitsangaben berücksichtigt.

Therapie mit Immunsuppressiva (bezogen auf die verschiedenen Immunsuppressiva-Untergruppen) in den vorausgegangenen 6 Monaten bzw. 24 Wochen	Gesamtkollektiv	C. diff. Gruppe	Kontrollgruppe
	N=155 (100%)	N=80 (100%)	N=75 (100%)
Ciclosporin A	N=4 (2,6%)	N=1 (1,25%)	N=3 (4,0%)
Tacrolimus	N=2 (1,3%)	N=2 (2,5%)	N=0 (0,0%)
Sirolimus	N=3 (1,9%)	N=2 (2,5%)	N=1 (1,3%)
Mycophenolat Mofetil	N=4 (2,6%)	N=2 (2,5%)	N=2 (2,7%)
Glukokortikoide	N=31 (20,0%)	N=17 (21,25%)	N=14 (18,7%)
Andere zytotoxische Substanzen	N=19 (12,3%)	N=9 (11,25%)	N=10 (13,3%)

Tabelle 3.2.2.2.4 Exakter Test nach Fisher bezogen auf die verschiedenen Immunsuppressiva-Untergruppen

Darstellung der Ergebnisse des exakten Tests nach Fisher bezüglich einer Vortherapie mit den verschiedenen Immunsuppressiva-Untergruppen im Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Angabe der exakten Signifikanz (2-seitig).

Immunsuppressiva-Untergruppe	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Ciclosporin A	$p=0,309$
Tacrolimus	$p=0,495$
Sirolimus	$p=1,000$
Mycophenolat Mofetil	$p=1,000$
Glukokortikoide	$p=1,000$
Andere zytotoxische Substanzen	$p=0,379$

Der exakte Test nach Fisher erbrachte, wie der oben aufgeführten Tabelle zu entnehmen ist, für keine der Immunsuppressiva-Untergruppen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe.

Auch im Rahmen einer logistischen Regression mit der abhängigen Variablen „Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status“ und der Therapie mit den oben genannten Immunsuppressiva-Untergruppen als unabhängige Variablen (siehe Tabelle 7.2.8 des Anhangs) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe errechnet werden. Die bereits oben erwähnte logistische Regression mit der abhängigen Variablen „Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status“ und den in Tabelle 7.2.1, 7.2.2 und 7.2.3 des Anhangs aufgelisteten unabhängigen Variablen ergab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe im Hinblick auf eine Vortherapie mit Immunsuppressiva ($p=0,604$ bzw. unter Anwendung des Stepwise-Verfahrens $p=0,655$).

3.2.3 Weitere mögliche Einflussfaktoren zur Begünstigung einer Infektion mit *Clostridium difficile*

3.2.3.1 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

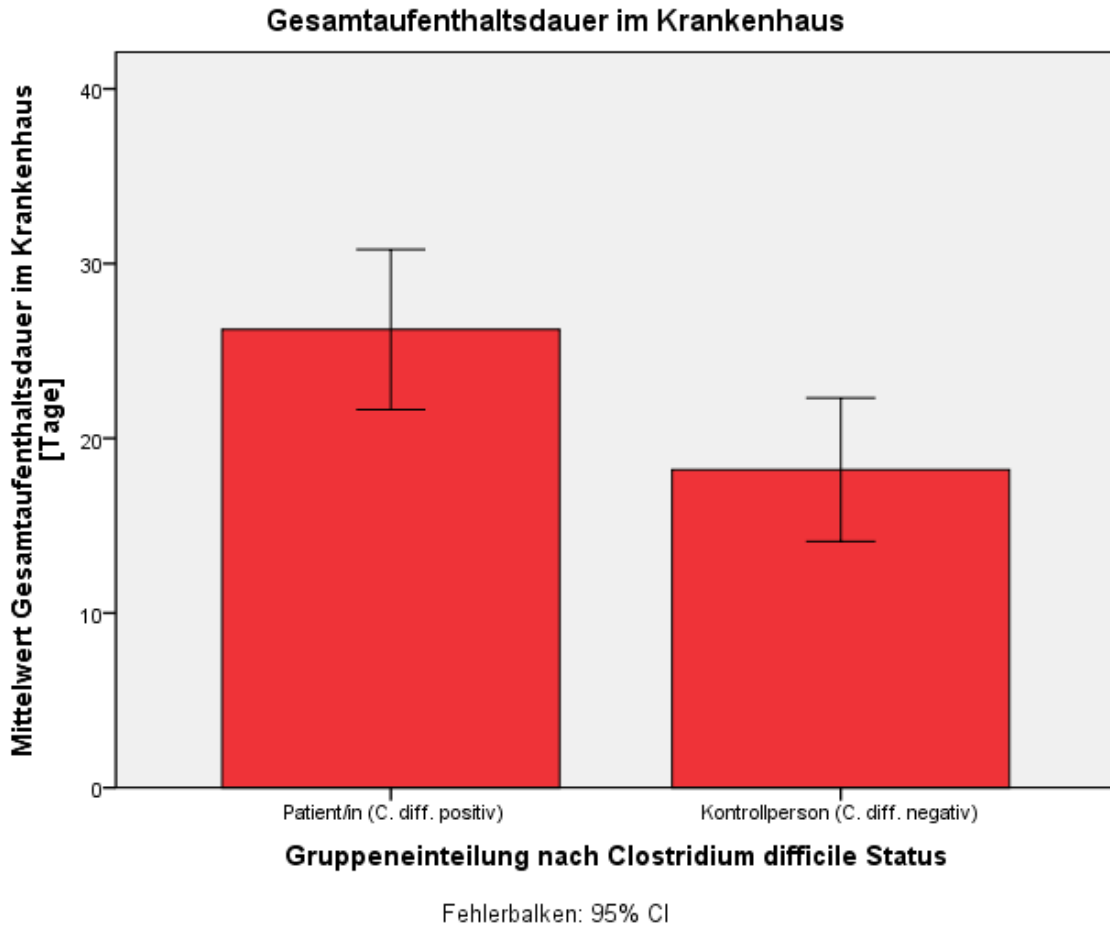


Abbildung 3.2.3.1.1 Gesamtaufenthaltsdauer des Untersuchungskollektives

Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich der Gesamtaufenthaltsdauer (in Tagen), dargestellt als Balkendiagramm mit Fehlerbalken (bezogen auf das 95% Konfidenzintervall)

Betrachtet man alle 155 Personen unserer Studie, dann beträgt der Mittelwert für die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus 23,34 Tage mit einer Standardabweichung von 19,68 Tagen. Der Median kann mit 18,0 Tagen, das Minimum mit 0 Tagen und das Maximum mit 90 Tagen angegeben werden.

Personen aus der Gruppe mit positivem *Clostridium difficile* Nachweis wurden durchschnittlich 26,23 Tage (Mittelwert) lang im Krankenhaus behandelt (Standardabweichung: 20,61 Tage und Median 22,50 Tage). Die kürzeste Gesamtaufenthaltsdauer (Minimum) betrug 0 und die längste (Maximum) 90 Tage.

In der Kontrollgruppe errechnet sich eine durchschnittliche Gesamtaufenthaltsdauer (Mittelwert) von 18,20 Tagen mit einer Standardabweichung von 17,86 Tagen. Der Median lag hier bei 14,0 Tagen, das Minimum bei 0 Tagen und das Maximum bei 75 Tagen.

Die Gesamtaufenthaltsdauer war also im Durchschnitt in der Clostridium difficile Gruppe 8,03 Tage länger als in der Kontrollgruppe. Da bezüglich der Gesamtaufenthaltsdauer keine Normalverteilung vorlag, wurde zum Vergleich der Mittelwerte der Mann-Whitney-Test verwendet. Dieser ergab eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von $p=0,005$. Dies bedeutet, dass es sich hierbei um einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Gesamtaufenthaltsdauer der Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe handelt.

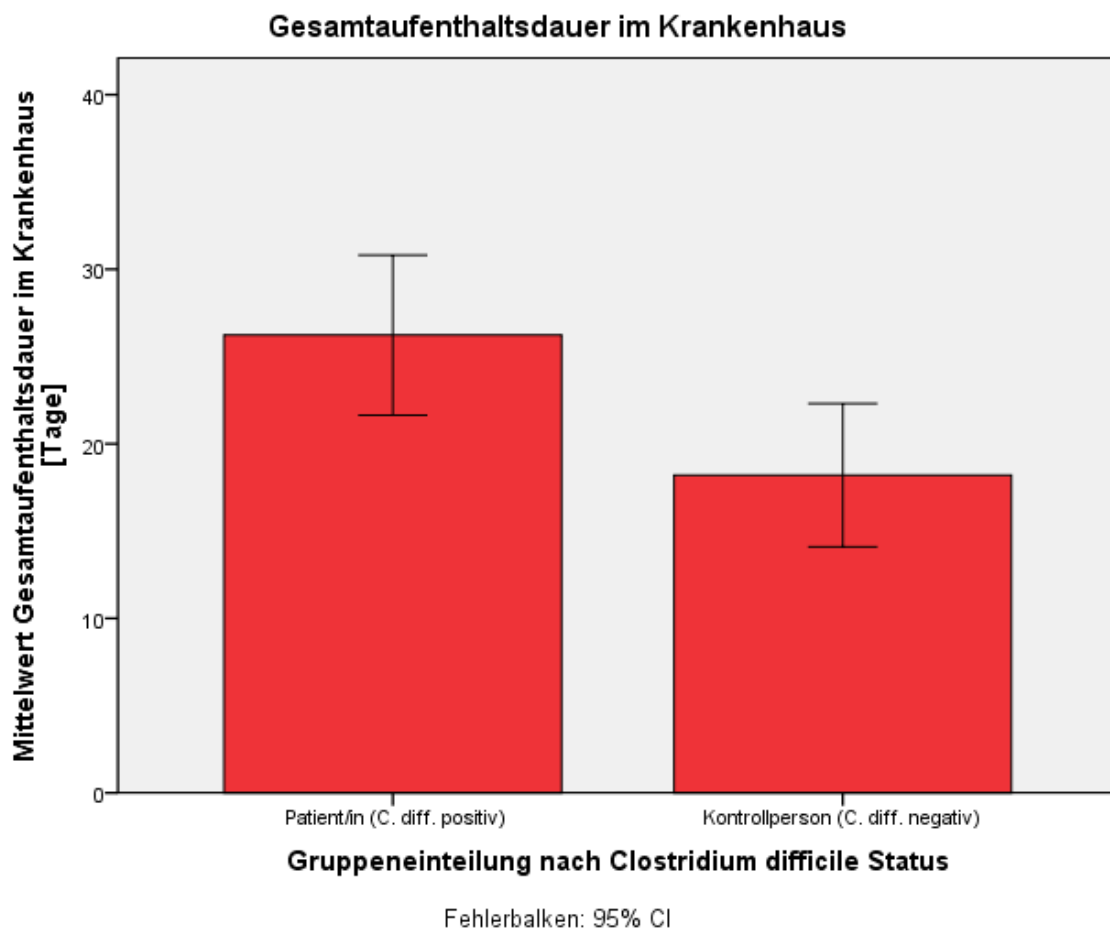


Abbildung 3.2.3.1.2 Gesamtaufenthaltsdauer des Untersuchungskollektives

Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich der Gesamtaufenthaltsdauer (in Tagen), dargestellt als Balkendiagramm mit Fehlerbalken (bezogen auf das 95% Konfidenzintervall)

4 Diskussion

Seit seiner Erstbeschreibung im Jahr 1935 wurde das Bakterium *Clostridium difficile* weltweit mit vielen Erkrankungs- und Todesfällen in Verbindung gebracht. Es verursacht häufig nosokomiale Durchfallerkrankungen, hat aber in den vergangenen Jahren auch zunehmend sogenannte „community“-assoziierte Diarrhoen ausgelöst. Daher stellen die Prävention und Therapie einer *Clostridium difficile* Infektion für das Gesundheitswesen eine große Herausforderung dar. In der Literatur werden verschiedene Risikofaktoren für eine Infektion mit *Clostridium difficile* aufgeführt. Einige dieser Risikofaktoren wurden in unserem Patientenkollektiv untersucht und die Resultate der Auswertung werden im Kapitel 3 beschrieben. Diese Ergebnisse sollen nun diskutiert und mit denen von anderen Studien verglichen werden.

4.1 Individuelle Risikofaktoren

4.1.1 Alter

Erhöht ein höheres Lebensalter das Risiko, sich mit *Clostridium difficile* zu infizieren?

Die logistischen Regressionen mit der abhängigen Variablen „Gruppeneinteilung nach *Clostridium difficile* Status“ und den Tabellen 7.2.1, 7.2.2 und 7.2.3 (siehe Anhang) zu entnehmenden unabhängigen Variablen ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied im Bezug auf das Alter der Patienten- und Kontrollgruppe ($p=0,202$ bzw. $p=0,275$). Da in unserer Studie jedoch im Vorfeld ein Matching der Patienten und zugehörigen Kontrollpersonen hinsichtlich des Alters erfolgte, war dieses Ergebnis gewünscht und erwartet. Mit Hilfe des Matchings sollte gewährleistet sein, dass andere Risikofaktoren zwischen den beiden Personenkollektiven besser verglichen werden konnten.

In der Literatur findet man verschiedene Studien, die ein höheres Lebensalter als einen Risikofaktor für eine Infektion mit *Clostridium difficile* ermittelt haben (Flagg et al. 2014, Theriot und Young 2014, Trifilio et al. 2013). In einer Untersuchung während eines Ausbruchs mit *Clostridium difficile* Infektionen fand man beispielsweise heraus, dass das Personenkollektiv über 65 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten ein ca. 10-mal höheres Risiko für eine Infektion mit *Clostridium difficile* aufwies (Leffler und Lamont 2015). Dieses Ergebnis könnte auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sein. Zum einen geht man davon aus, dass es im Rahmen des Alterungsprozesses zu einer Verminderung der humoralen Immunabwehr sowie der Phagozytose durch neutrophile Granulozyten (Simor et al. 2002) und auf diese Weise zu einer höheren Anfälligkeit für

Infektionen mit *Clostridium difficile* kommt. Andererseits haben ältere Menschen im Vergleich zu jüngeren in der Regel mehr Komorbiditäten (Simor et al. 2002), welche, wie in Kapitel 1 beschrieben, ebenfalls mit einer höheren Gefahr für eine *Clostridium difficile* Infektion assoziiert sind.

4.1.2 Geschlecht

Gibt es einen geschlechtsspezifischen Unterschied hinsichtlich einer *Clostridium difficile* Infektion?

Der Vergleich zwischen der *Clostridium difficile* Gruppe und der Kontrollgruppe zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Verteilung der Geschlechter in den beiden Personenkollektiven ($p=0,626$). Bisherige Studien bezüglich der Fragestellung, ob das Geschlecht einen Risikofaktor für die Entwicklung einer *Clostridium difficile* Infektion darstellt, lieferten widersprüchliche Ergebnisse. Die Untersuchungen von Boone et al. und Masclee et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie wir in unserer Studie, da keine Assoziation zwischen der Erkrankung und dem Geschlecht bzw. keine Unterschiede hinsichtlich der Infektionsraten zwischen Männern und Frauen ermittelt werden konnten (Boone et al. 2012, Masclee et al. 2013). Auch bei Betrachtung der prädisponierenden Faktoren für eine schwere *Clostridium difficile* assoziierte Infektion fanden Henrich et al. heraus, dass keine Verbindung zwischen der Krankheit und dem männlichen oder weiblichen Geschlecht bestand (Henrich et al. 2009). Es gibt allerdings andere Publikationen, die einen geschlechterspezifischen Unterschied beschreiben. Im Bericht über die „Voluntary surveillance of *Clostridium difficile*, England, Wales and Northern Ireland: 2014“ wird beispielsweise angegeben, dass bei Frauen im Vergleich zu Männern eine höhere durchschnittliche Infektionsrate zu verzeichnen war (25,4 versus 18,3 pro 100.000 Einwohner) (Public Health England 2014). Die Ursache für diesen Unterschied konnte die zuständige Behörde des Public Health Systems in England nicht eindeutig klären (Public Health England 2014). Auch die Studie von Fekety et al. über wiederkehrende *Clostridium difficile* Infektionen ergab, dass bei Frauen diesbezüglich eine höhere Gefahr besteht (Fekety et al. 1997). Im Gegensatz dazu wurde in einer iranischen Publikation das männliche Geschlecht als einer der primären Risikofaktoren für eine Infektion mit *Clostridium difficile* aufgeführt (Goudarzi et al. 2014).

Zusammenfassend scheint es keine bedeutsamen Unterschiede bezüglich der Verteilung von *Clostridium difficile* Infektionen zwischen den Geschlechtern zu geben. Sofern in Studien ein geschlechterspezifischer Unterschied gefunden werden konnte, wurde überwiegend das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für die Erkrankung

ermittelt. Der Grund hierfür ist bislang nicht eindeutig geklärt worden. Möglicherweise könnte der Unterschied bezüglich der Infektionsraten zum Teil darauf zurückzuführen sein, dass Frauen durchschnittlich eine höhere Lebenserwartung als Männer haben und, wie bereits oben erwähnt, ein höheres Lebensalter mit einer erhöhten Gefahr für eine Clostridium difficile Infektion einhergeht. Daher wäre es interessant, in den o.g. Untersuchungen die Altersverteilung der weiblichen Patienten zu betrachten. Auch der Risikofaktor Gravidität spielt nur beim weiblichen Geschlecht eine Rolle.

4.1.3 Body Mass Index (BMI)

Geht ein niedriger oder hoher Body Mass Index mit einem erhöhten Risiko für eine Clostridium difficile Infektion einher?

Die Korrelation nach Spearman zeigt im Hinblick auf den Body Mass Index (BMI) einen signifikanten Unterschied zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe ($p=0,005$). Personen mit einem höheren BMI hatten eine größere Chance, der Kontrollgruppe anzugehören. Ein ähnliches Ergebnis lieferten auch die logistischen Regressionen mit der abhängigen Variablen „Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status“ und den in Tabelle 7.2.1, 7.2.2 und 7.2.3 (siehe Anhang) aufgeführten unabhängigen Variablen ($p=0,003$ und gemäß Stepwise-Verfahren $p=0,006$). Pro höherer BMI-Klasse konnte ein Anstieg der Chance, in die Kontrollgruppe zu gelangen, um 66,1% verzeichnet werden.

Es gibt einige Studien, die sich explizit mit dem BMI als Risikofaktor für eine Clostridium difficile Infektion beschäftigt haben. Die Untersuchung von Thornton et al. ergab, dass 13,5% der Personen mit niedrigem BMI eine Clostridium difficile Infektion entwickelten, während es in der Gruppe mit normalem BMI nur 7,5% bzw. in der Gruppe mit hohem BMI nur 7,8% waren (Thornton et al. 2015). Hinsichtlich einer schweren Infektion stellten Thornton et al. darüber hinaus fest, dass eine solche Infektion vor allem Patienten mit niedrigem BMI betraf (38,5% in der Gruppe mit niedrigem, 20% in der Gruppe mit normalem und 13,3% in der Gruppe mit hohem BMI) (Thornton et al. 2015). Wong et al. kamen in ihrer Studie über die Prävalenz einer Malnutrition bei Patienten mit Clostridium difficile Infektion zu dem Ergebnis, dass 57% dieser Patienten eine Unterernährung aufwiesen (Wong et al. 2009). Insgesamt hatten 26% der untersuchten Patienten einen BMI von $<20 \text{ kg/m}^2$ (Wong et al. 2009). Einen interessanten Erklärungsansatz für das Resultat unserer Studie, dass ein höherer BMI offenbar mit einem niedrigeren Risiko für eine Clostridium difficile Infektion verbunden ist, liefert die Publikation von Madan et al. über die Bedeutung einer Leptin-vermittelten Inflammation des Kolons. Bei adipösen Patienten findet man typischerweise hohe

Leptinspiegel (Ahima 2008). Leptin wird von Adipozyten produziert (Ahima 2008) und gehört zu den Interleukinen (IL-6-Gruppe) (Madan et al. 2014). Den Leptinrezeptor findet man außer im Bereich des Hypothalamus auch auf Immun- und Epithelzellen (Madan et al. 2014). In ihren Untersuchungen fanden Madan et al. heraus, dass Leptin die Sekretion von schützenden Mucinen bewirkt und auf diese Weise die intestinale Barrierefunktion gegen das Eindringen von Pathogenen verstärkt (Madan et al. 2014). Die Wissenschaftler konnten außerdem in einem Mausmodell zeigen, dass die Leptin-vermittelte Immunantwort des Wirtsorganismus die Bakterienlast von *Clostridium difficile* im Darm verringerte (Madan et al. 2014). Dies könnte darauf hinweisen, dass auch Menschen mit einem höheren Leptinspiegel (also vor allem adipöse Personen) eher eine gegenüber *Clostridium difficile* protektiv wirkende Leptin-vermittelte Inflammation des Darmes entwickeln als normal- oder untergewichtige Individuen.

Es gibt jedoch auch eine Reihe von Publikationen, die zu einem vollständig anderen Ergebnis kommen. So fanden Leung et al. in ihrer Untersuchung heraus, dass Patienten mit einer sogenannten „community-onset“-Infektion (Beginn außerhalb von Einrichtungen des Gesundheitswesens) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung von Massachusetts nahezu doppelt so häufig adipös waren (Leung et al. 2013). Auch die Studie von Bishara et al. ergab eine Verbindung zwischen dem Vorliegen einer Adipositas und einer *Clostridium difficile* Infektion (Bishara et al. 2013). In dieser Studie betrug der durchschnittliche BMI-Wert in der Patientengruppe 33,6 kg/m², während er in der Kontrollgruppe bei 28,9 kg/m² lag (Bishara et al. 2013). Man muss bei der Untersuchung von Bishara et al. jedoch berücksichtigen, dass das Patientenkollektiv nicht sehr viele Personen mit einem niedrigen BMI umfasste (Bishara et al. 2013).

Prinzipiell ist es durchaus vorstellbar, dass sowohl ein hoher als auch ein geringer BMI mit einer erhöhten Gefahr für eine *Clostridium difficile* Infektion assoziiert sein können. Infolge einer Mangelernährung kann es zu einer Immunsuppression mit erhöhter Anfälligkeit für Infektionen wie einer *Clostridium difficile* assoziierten Erkrankung kommen. Darüber hinaus kann ein niedriger BMI z.B. im Rahmen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung oder chronischen Lungenerkrankung (mit pulmonaler Kachexie) vorliegen, wobei diese beiden Erkrankungen selbst ebenfalls als Risikofaktoren für eine *Clostridium difficile* Infektion gelten. Auf der anderen Seite kann jedoch auch eine Adipositas mit Komorbiditäten, wie einer koronaren Herzerkrankung oder einem Diabetes mellitus, in Verbindung stehen, die wiederum ebenfalls Risikofaktoren für eine solche Infektion darstellen. Im Rahmen von Untersuchungen der bakteriellen Zusammensetzung der Darmflora fand man heraus, dass adipöse Menschen mehr Firmicutes und weniger Bacteroidetes aufwiesen als dünne Personen

(Bishara et al. 2013). Daher wird angenommen, dass adipöse Patienten durch diese Besonderheit ihrer Darmflora anfälliger für eine Clostridium difficile Infektion sind. Wenn man jedoch ebenfalls die Ergebnisse der Studien von Madan et al. über die Rolle des Leptins bei einer Clostridium difficile Infektion berücksichtigt, dann kommt man zu dem Schluss, dass ein hoher Body Mass Index offenbar sowohl einen Risikofaktor als auch einen protektiven Faktor darstellen könnte. Daher sind weitere diesbezügliche Studien zu empfehlen.

4.1.4 Soziale Verhältnisse und Lebensumstände

Sind Personen, die in Pflegeeinrichtungen leben oder zu Hause gepflegt werden, häufiger von einer Clostridium difficile Infektion betroffen?

Im Rahmen unserer Studie wurde untersucht, ob es hinsichtlich der Selbständigkeit im Alltag Unterschiede zwischen der Clostridium difficile Gruppe und der Kontrollgruppe gab. Dabei erfolgte eine Einteilung in zwei Kategorien: Personen, die in einem eigenen Haushalt lebten und bei den Aktivitäten des alltäglichen Lebens selbständig waren, und Personen, die zu Hause von Angehörigen oder ambulanten Pflegediensten betreut wurden oder in einer Pflegeeinrichtung lebten. Der Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe ergab, dass in der Clostridium difficile Gruppe mehr Personen auf Hilfe im Alltag angewiesen waren als in der Gruppe der Kontrollpatienten [exakte Signifikanz laut exaktem Test nach Fisher: $p=0,002$, logistische Regression (siehe Anhang: Tabelle 7.2.1): $p=0,022$ und logistische Regression gemäß Stepwise-Verfahren (siehe Anhang: Tabelle 7.2.2): $p=0,008$].

Unser Ergebnis stimmt gut mit der bisherigen Studienlage überein. Es gibt mehrere Publikationen über das Vorkommen einer Besiedlung oder Infektion mit Clostridium difficile bei Bewohnern von Pflegeheimen, denn auch der Aufenthalt in einer solchen Institution gilt als Risikofaktor für eine Clostridium difficile assoziierte Erkrankung. So geht man davon aus, dass ein Teil der Bewohner bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Pflegeeinrichtung Carrier des Pathogens ist (Simor et al. 2002). Während des Aufenthaltes im Pflegeheim scheinen weitere 10 bis 20% der Bewohner eine Besiedlung mit dem Bakterium zu entwickeln (Simor et al. 2002). Simor gibt die Prävalenz von Clostridium difficile in Langzeitpflegeeinrichtungen mit bis zu 15% an (Simor o.J.). Allerdings wurden in einer Studie über die Entwicklung einer Kolonisierung mit dem Pathogen während der Follow-up Zeit von einem Jahr nur bei einem kleinen Teil der Pflegeheimbewohner klinische Symptome einer Clostridium difficile Infektion beobachtet (Simor et al. 2002). Al-Tureihi et al. fanden in ihrer Untersuchung heraus, dass eine Clostridium difficile assoziierte Erkrankung vor allem

während des ersten Jahres nach der Aufnahme in die Pflegeeinrichtung auftrat (Al-Tureihi et al. 2005). Das größere Risiko von Pflegeheimbewohnern für die Entwicklung einer Clostridium difficile assoziierten Erkrankung ist auf verschiedene Ursachen zurückzuführen. Prinzipiell stellt das Zusammenleben vieler Menschen in einer Umgebung mit eingeschränkten Infektionskontrollmöglichkeiten eine Gefahr für das Auftreten von Infektionskrankheiten, wie einer Clostridium difficile Infektion, dar (Simor o.J.). Untersuchungen von Infektionsausbrüchen in Langzeitpflegeeinrichtungen zeigten, dass eine Übertragung des Pathogens möglicherweise mittels kontaminierter Möbel, Telefone und Fieberthermometer erfolgte (Simor et al. 2002). Außerdem ist es oftmals durch die begrenzte Raumkapazität in Pflegeheimen schwierig, mutmaßlich infizierte Personen zu isolieren und somit eine weitere Krankheitsausbreitung zu unterbinden (Simor et al. 2002). Zudem muss man berücksichtigen, dass es sich bei den Bewohnern solcher Institutionen in der Regel um ältere Menschen mit mehreren Komorbiditäten handelt (Simor et al. 2002), wobei, wie bereits oben erwähnt, ein höheres Lebensalter und das Vorliegen bestimmter Vorerkrankungen mit einer erhöhten Gefahr für eine Clostridium difficile Infektion verbunden sind. Darüber hinaus machen das erhöhte Alter und die Komorbiditäten oftmals häufige antibiotische Therapien und/oder Hospitalisationen notwendig (Simor et al. 2002). Laut Simor konnte man bei 8 bis 33% der mit Antibiotika behandelten Pflegeheimbewohner Clostridium difficile nachweisen (Simor). Stationäre Aufenthalte und Antibiosen stehen wiederum ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Clostridium difficile Infektion in Verbindung (siehe Kapitel 1). Auch die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren oder Histaminantagonisten scheint bei älteren Menschen relativ hoch zu sein und daher ebenfalls zu einem Anstieg der Infektionsgefahr beizutragen (Simor o.J.).

Bezüglich der Assoziation zwischen einer Infektion mit Clostridium difficile und einer ambulanten Pflege durch Angehörige und/oder ambulante Pflegedienste findet man weniger Angaben in der Literatur. Auch bei diesem Personenkollektiv bestehen oftmals durch ein erhöhtes Alter, Komorbiditäten, häufige Antibiotikatherapien und Krankenhausaufenthalte multiple Risikofaktoren für eine Clostridium difficile Infektion. Zudem hat man herausgefunden, dass in Krankenhäusern und Pflegeheimen eine Übertragung des Pathogens über das Pflegepersonal möglich ist (Simor et al. 2002). Daher liegt der Schluss nahe, dass dies auch auf Angestellte von ambulanten Pflegediensten zutreffen kann und die von ihnen betreuten Patienten dadurch zusätzlich gefährdet sind. Die Verwendung von kontaminierten medizinischen Geräten wie Blutdruckmanschetten oder Fieberthermometern bei Besuchen des ambulanten

Pflegedienstes könnte ebenfalls zur Übertragung des Bakteriums beitragen. Zwecks Prävention sollte das Personal ambulanter Pflegedienste deshalb eine gründliche Reinigung und Desinfektion der Hände und der medizinischen Instrumente durchführen.

Generell sollte man bei Patienten, die in Langzeitpflegeeinrichtungen oder zu Hause gepflegt werden, beim Auftreten von Diarrhoen an eine Clostridium difficile Infektion denken. Vor allem Pflegeheimbewohner sollten, falls möglich, bei Diarrhoen frühzeitig isoliert werden und Stuhlproben abgeben, um eine Clostridium difficile Infektion schneller zu erkennen und eine weitere Verbreitung des Pathogens zu verhindern.

4.1.5 Ernährungssituation

Gibt es Hinweise darauf, dass Patienten, die Hilfe durch das Pflegepersonal bei der Einnahme ihrer Mahlzeiten benötigen, häufiger von einer Clostridium difficile Infektion betroffen sind? Spielt die Ernährungsform (enteral versus parenteral) für die Entwicklung der Infektion eine Rolle?

Der Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich einer Unterstützung bei der Einnahme der Mahlzeiten durch das Pflegepersonal zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied [exakte Signifikanz (2-seitig) gemäß exaktem Test nach Fisher: $p=0,069$, logistische Regression: $p=0,586$, logistische Regression gemäß Stepwise-Verfahren: $p=0,768$]. Auch hinsichtlich einer parenteralen bzw. enteralen Ernährung fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Personenkollektiven [exakte Signifikanz (2-seitig) gemäß exaktem Test nach Fisher: $p=0,249$ für die parenterale und $p=0,064$ für die enterale Ernährung].

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen bezüglich Hilfe bei der Nahrungsaufnahme und der Ernährungsform (enteral versus parenteral) gibt es eine Reihe von Studien, die eine enterale Ernährung als Risikofaktor für eine Clostridium difficile Infektion identifiziert haben. Allerdings beziehen sich diese Studien auf eine spezielle Form der enteralen Ernährung, nämlich die Ernährung über Sondensysteme. Da in unserer Untersuchung jedoch nur wenige Patienten eine Sondenkost erhielten, differenzierten wir bei der Auswertung der Daten nicht explizit zwischen einer enteralen Ernährung auf normalem oralen Weg und einer enteralen Ernährung über Sondensysteme.

Bereits 1998 fanden Bliss et al. heraus, dass stationäre Patienten, die mittels Sonden (insbesondere postpylorischen Sonden) ernährt wurden, ein erhöhtes Risiko für eine Clostridium difficile assoziierte Erkrankung aufwiesen (Bliss et al. 1998). In einer anderen Studie konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Gefahr des Auftretens

einer Infektion mit dem Pathogen durch eine enterale Sondenernährung von 1% auf 9% anstieg (Riddle und Dubberke 2009). In der Literatur findet man verschiedene Theorien, warum eine Sondenernährung mit einem erhöhten Risiko für eine Clostridium difficile Infektion einhergeht. Man vermutet z.B., dass beim Bedienen des SONDENSYSTEMS Sporen durch die kontaminierten Hände von Mitgliedern des Pflegepersonals in den Gastrointestinaltrakt der Patienten gelangen könnten (Gerding et al. 2008). Darüber hinaus wird angenommen, dass in einigen Fällen bereits im Vorfeld eine Verunreinigung der Sondennahrung oder der SONDENSYSTEME mit Bakteriensporen vorliegen könnte (Gerding et al. 2008). Ferner wurde diskutiert, ob ein Mangel an Ballaststoffen in den Nahrungssuspensionen zu einer für Clostridium difficile günstigen Umgebung im Bereich des Intestinums führt und so das Wachstum des Bakteriums fördert (Gerding et al. 2008). Andere Wissenschaftler sehen diese Erklärungsansätze kritischer. So geht O'Keefe in seiner Publikation davon aus, dass Patienten, die eine Sondenernährung benötigen, in der Regel ohnehin in einem schlechteren Allgemeinzustand sind und öfter eine antibiotische Therapie erhalten als andere Patienten und bereits dadurch gefährdeter für eine Clostridium difficile Infektion sein könnten (O'Keefe 2010).

Bezüglich einer „normalen“ enteralen Ernährung (ohne SONDENSYSTEM) als möglichem Risikofaktor für eine Infektion mit Clostridium difficile findet man dagegen weniger Untersuchungen. Da das Bakterium bzw. seine Sporen auf fäkal-oralem Weg übertragen werden (Gie et al. 2014, Young und Hanna 2014) und Nahrungsmittel wie Fleisch oder Gemüse (Heinlen und Ballard 2010, Soes et al. 2014) als Medien für die Übertragung diskutiert wurden, können sicherlich auch durch eine „normale“ enterale Ernährung Infektionen mit dem Pathogen hervorgerufen werden. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Studie von Landelle et al. aus dem Jahr 2014. Die Wissenschaftler konnten in dieser Untersuchung dokumentieren, dass 24% des medizinischen Personals nach dem Umgang mit Clostridium difficile positiven Patienten eine Kontamination ihrer Hände mit Bakteriensporen aufwies, vor allem wenn sie Kontakt mit den Fäkalien des Patienten hatten und keine Schutzhandschuhe trugen (Landelle et al. 2014). Die höchste Kontaminationsrate der Hände wurde mit 42% bei den sogenannten „nursing assistants“ nachgewiesen (Landelle et al. 2014). Dies wurde in der Studie damit erklärt, dass die „nursing assistants“ im Vergleich zu den examinierten Krankenschwestern und den Ärzten mehr sogenannte „Hochrisiko-Kontakte“ mit den Clostridium difficile positiven Patienten als die anderen Berufsgruppen hatten (Landelle et al. 2014). Sie übernahmen z.B. häufiger das Waschen der Patienten oder den Wechsel der Windeln (Landelle et al. 2014). Im

Krankenhausalltag sind es vor allem auch die Krankenpflegehelfer/innen und Krankenpflegeschüler/innen, also die „nursing assistants“, die den Patienten das Essen anreichen. Die Kombination von Tätigkeiten, die den Kontakt mit Fäkalien und Nahrungsmitteln beinhalten, könnte dazu führen, dass Bakteriensporen von infizierten oder besiedelten Patienten über die Kontamination der Hände des Pflegepersonals und der Lebensmittel auf andere Patienten übertragen werden.

Auch wenn wir in unserer Studie nicht statistisch belegen konnten, dass eine Unterstützung durch das Pflegepersonal bei der Einnahme der Mahlzeiten und/oder eine enterale Ernährungsform die Gefahr einer *Clostridium difficile* Infektion erhöhen, sollte man das Infektionsrisiko durch diese beiden Faktoren nicht unterschätzen. Um einer Übertragung über Nahrungsmittel bzw. Sondenernährung vorzubeugen, sollte das Pflegepersonal, wie schon von Gerding et al. in ihrer Publikation empfohlen, daher Schutzhandschuhe tragen (Gerding et al. 2008). Des Weiteren sollte man nach allen Patientenkontakten auf eine anschließende gründliche Reinigung und Desinfektion der Hände achten.

4.2 Medikamentöse Therapie

4.2.1 Antibiotika

Stellt eine antibiotische Therapie in den vorausgegangenen 4 Wochen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer *Clostridium difficile* Infektion dar? Sind bestimmte Antibiotika-Untergruppen mit einem höheren diesbezüglichen Risiko verbunden als andere?

Unsere Datenauswertung zeigte, dass in der Patientengruppe mehr Personen in den vorausgegangenen 4 Wochen eine Antibiose erhalten hatten als in der Kontrollgruppe. Der exakte Test nach Fisher ergab, dass es sich um einen statistisch hochsignifikanten Unterschied handelt [exakte Signifikanz (2-seitig): $p=0,000$]. Die logistischen Regressionen mit den in Tabelle 7.2.1, 7.2.2 und 7.2.3 (siehe Anhang) aufgeführten Variablen zeigten ähnliche Ergebnisse ($p=0,001$ und gemäß Stepwise-Verfahren $p=0,000$).

Unsere Ergebnisse stimmen gut mit den Resultaten anderer Publikationen, die eine Assoziation zwischen einer Antibiose und einer *Clostridium difficile* Infektion untersuchten, überein (Freeman et al. 2010, Heinlen und Ballard 2010, Theriot und Young 2014). Eine antibiotische Therapie wird sogar als wichtigster Risikofaktor für eine Infektion mit dem Bakterium angesehen (Bartlett und Gerding 2008). In einer Studie von Oleastro et al. über einen Infektionsausbruch in Portugal hatten

beispielsweise 89% der betroffenen *Clostridium difficile* Patienten vor Beginn der Erkrankung eine Antibiose erhalten (Oleastro et al. 2014). Laut Bartlett und Gerding beträgt im Falle einer Antibiotikatherapie das relative Risiko für eine *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhoe 5,9 und für einen *Clostridium difficile* Carrierstatus 4,2 (Bartlett und Gerding 2008). Ghose erwähnt in seiner Übersicht über *Clostridium difficile* Infektionen im 21. Jahrhundert sogar, dass bei manchen Patienten bereits eine einzige Antibiotikaapplikation eine solche Infektion auslösen kann (Ghose 2013). Wie im Kapitel Einleitung beschrieben, erklärt man sich das gehäufte Auftreten von Infektionen mit *Clostridium difficile* unter bzw. nach einer antibiotischen Therapie damit, dass diese Substanzen die normale Darmflora stören (Buffie et al. 2015) und auf diese Weise dem Bakterium die Möglichkeit eröffnen, den Darm zu kolonisieren (Ghose 2013) und durch seine Virulenzfaktoren eine Infektion auszulösen (Heinlen und Ballard 2010).

Bei der Betrachtung der einzelnen Antibiotikauntergruppen fiel auf, dass die Anzahl der Personen, die eine Therapie mit Glykopeptiden und Nitroimidazolen erhalten hatte, in der Patientengruppe höher war als in der Kontrollgruppe. Auch hier erbrachte der exakte Test nach Fisher einen statistisch signifikanten Unterschied [exakte Signifikanz (2-seitig) für Glykopeptide $p=0,007$ und für Nitroimidazole $p=0,005$]. In einer logistischen Regression mit den Antibiotika-Untergruppen als unabhängige Variablen (siehe Tabelle 7.2.6 des Anhangs) errechnete sich zusätzlich zu den Glykopeptiden und Nitroimidazolen auch bezüglich einer Vormedikation mit Chinolonen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen *Clostridium difficile* Gruppe und Kontrollgruppe (Glykopeptide: $p=0,014$, Chinolone: $p=0,013$, Nitroimidazole: $p=0,020$).

Man findet in der Literatur diverse Untersuchungen, die bestimmte Antibiotikagruppen identifizierten, welche mit einem besonders hohen Risiko für eine *Clostridium difficile* Infektion verbunden zu sein scheinen. Unser Ergebnis, dass es sich bei einer dieser Antibiotikagruppen um die Gruppe der Chinolone handelt, stimmt mit den Resultaten verschiedener anderer Studien überein. In einer Publikation von O'Connor et al. werden z.B. neben den Cephalosporinen auch die Fluorchinolone (Levofloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin und Ciprofloxacin) als bedeutsamste Risikofaktoren für eine Infektion mit dem BI/NAP1/027 Stamm genannt (O'Connor et al. 2009). Obwohl die Fluorchinolone seit 1988 eingesetzt werden, hat man jedoch erst im 21. Jahrhundert eine gehäufte Assoziation zwischen diesen Substanzen und einer *Clostridium difficile* Infektion festgestellt (Bartlett und Gerding 2008). Es gibt aber auch Wissenschaftler, die in ihren Untersuchungen bezüglich der Rolle der Fluorchinolone bei der Entwicklung einer *Clostridium difficile* Infektion zu einem anderen Ergebnis kommen. Laut Slimings und Riley sollte die Bedeutung der Fluorchinolone bezüglich der Erkrankung nicht

überbewertet werden, besonders nicht in Fällen ohne epidemische Stämme mit Resistenzen gegen Fluorchinolone (Slimings und Riley 2014).

Die Tatsache, dass in unserer Studie mehr Personen aus der *Clostridium difficile* Gruppe als aus der Kontrollgruppe zuvor eine Therapie mit Glykopeptiden und Nitroimidazolen erhalten hatten, kann möglicherweise auf folgendem Weg erklärt werden: Obwohl wir darauf geachtet haben, nur die antibiotischen Therapien vor dem positiven Toxinnachweis in unsere Auswertung miteinzubeziehen, ist es natürlich möglich, dass die behandelnden Ärzte bereits vor Erhalt der mikrobiologischen Ergebnisse aufgrund der klinischen Symptome des Patienten eine *Clostridium difficile* Infektion vermuteten und eine kalkulierte Antibiose mit z.B. Vancomycin (Vertreter der Gruppe der Glykopeptide) oder Metronidazol (Vertreter der Gruppe der Nitroimidazole) einleiteten. Beide Substanzen werden nämlich, wie bereits im Kapitel Einleitung erwähnt, oft zur Therapie einer *Clostridium difficile* assoziierten Erkrankung eingesetzt. Um dies sicher auszuschließen, hätten wir den genauen Beginn der klinischen Symptome und der Antibiotikagabe miterfassen müssen. Andererseits gibt es jedoch auch Publikationen, die eine vorherige Antibiose mit diesen beiden Medikamenten als Risikofaktor für das Auftreten einer *Clostridium difficile* Infektion nennen. Metronidazol wird schließlich nicht nur zur Behandlung einer *Clostridium difficile* assoziierten Erkrankung verwendet, sondern z.B. auch zur Therapie von anderen abdominalen Infektionen (u.a. Divertikulitis, infektiöse Kolitis, *Helicobacter pylori* positive Gastritis/Ulcera) sowie Genital-, Atemwegs-, Knochen-, Zahn-Mund-Kiefer-Infektionen und Endokarditiden (Ruß und Endres 2011, S. 170). Vancomycin wird zusätzlich zu einer durch *Clostridium difficile* ausgelösten Enterokolitis bei Knochen- und Weichteilinfektionen, Pneumonien oder Endokarditiden eingesetzt (Ruß und Endres 2011, S. 171). Die Studie von Pakyz et al. ergab z.B. einen Zusammenhang zwischen einer *Clostridium difficile* assoziierten Erkrankung und einer antibiotischen Therapie mit Betalactam/Betalactamaseinhibitor-Kombinationen, Cephalosporinen, Carbapenemen und Vancomycin (Odds Ratio für Vancomycin: 1,73) (Pakyz et al. 2014). Als bedeutsamen Risikofaktor für eine *Clostridium difficile* Infektion identifizierten Thibault et al. u.a. auch Metronidazol (exposure odds ratio 5,7) (Thibault et al. 1991). Kazanowski et al. führten bezüglich des Bakteriums eine umfangreiche Suche in den Datenbanken Pubmed und Cochrane durch und fanden heraus, dass die beiden Antibiotika Vancomycin und Metronidazol zwar im Vergleich zu anderen Substanzen (Fluorchinolone, Clindamycin, Penicilline und Cephalosporine) seltener eine *Clostridium difficile* Infektion verursachen, aber trotzdem mit einem diesbezüglichen Risiko verbunden sein können (Kazanowski et al. 2014). Dies erscheint auf den ersten

Blick erstaunlich, da vor allem diese beiden Medikamente häufig zur Therapie der Erkrankung verwendet werden. Allerdings muss man bedenken, dass beide Antibiotika neben ihrer mangelnden Wirkung gegenüber den Sporen des Pathogens nur eine geringe Selektivität bezüglich des Bakteriums *Clostridium difficile* besitzen (Chen et al. 2014). Daher können sie, ebenso wie andere Antibiotikagruppen, die normale Darmflora schädigen und die Besiedlungsresistenz gegenüber *Clostridium difficile* reduzieren.

Die Tatsache, dass wir im Gegensatz zu der oben erwähnten Studien von Pakyz et al. und Kazanowski et al. keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich einer Vortherapie mit Penicillinkombinationen, Cephalosporinen und Clindamycin nachgewiesen haben, könnte eventuell durch unsere begrenzte Patientenzahl zu erklären sein. Möglicherweise ist das Risiko für *Clostridium difficile* Infektionen durch Chinolone mittlerweile aber auch größer geworden als durch die anderen Substanzen, da diese Antibiotikagruppe zunehmend bei den oft im klinischen Alltag vorkommenden Infektionen (Atemwegs-, Abdominal- und Harnwegsinfektionen) eingesetzt wird und unter den *Clostridium difficile* Stämmen immer mehr Resistenzen gegen diese Medikamentengruppe aufgetreten sind. Im Rahmen seiner Studie über einen epidemischen Ausbruch mit *Clostridium difficile* in Quebec stellten Pepin et al. nämlich fest, dass nahezu ein Viertel aller stationären Patienten eine Antibiose mit Chinolonen erhielt (Pepin et al. 2005).

Um das Risiko einer *Clostridium difficile* Infektion zu reduzieren, sollte daher auf eine nicht unbedingt notwendige Antibiotikatherapie verzichtet werden. Insbesondere im ambulanten Bereich wird bei fieberhaften Infekten nämlich oftmals eine kalkulierte Antibiose eingeleitet, da aus Kostengründen häufig keine weiterführende Diagnostik möglich ist. Daher kann man davon ausgehen, dass außerhalb von Krankenhäusern immer wieder auch bei viralen Infekten eine Antibiotikatherapie initiiert wird, die der Patient jedoch nicht benötigt. Sofern eine bakterielle Infektion vorliegt und eine antibiotische Therapie notwendig ist, sollte man bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren für eine *Clostridium difficile* assoziierte Erkrankung eine Antibiotikagruppe wählen, die laut Studienlage nicht so häufig mit einer *Clostridium difficile* Infektion einhergeht, d.h., man sollte u.a. möglichst keine Chinolone geben.

4.2.2 Immunsuppressiva

Sind Patienten, die in den vorausgegangenen 6 Monaten eine immunsuppressive Therapie erhielten, gefährdeter für eine Infektion mit Clostridium difficile? Gibt es Immunsuppressiva-Untergruppen, die mit einem höheren diesbezüglichen Infektionsrisiko einhergehen als andere?

Im Hinblick auf eine immunsuppressive Therapie in den vorausgegangenen 6 Monaten konnten wir anhand des exakten Tests nach Fisher keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe nachweisen [exakte Signifikanz (2-seitig) von $p=0,597$]. Auch die logistischen Regressionen (siehe Tabelle 7.2.1, 7.2.2 und 7.2.3 des Anhangs) zeigten beim Vergleich von Clostridium difficile Gruppe und Kontrollgruppe bezüglich einer Therapie mit Immunsuppressiva keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Personenkollektiven ($p=0,604$ bzw. nach Stepwise-Verfahren $p=0,655$). Ähnliche Ergebnisse lieferten auch der exakte Test nach Fisher (siehe Kapitel 3) und die logistische Regression für die einzelnen Immunsuppressiva-Untergruppen (siehe Tabelle 7.2.8 des Anhangs).

Das Immunsystem des Wirtsorganismus spielt bei der Besiedlung und Infektion des Darms durch Clostridium difficile eine wichtige Rolle. Im Falle einer Exposition bzw. Infektion versucht der Wirtsorganismus sich mit Hilfe verschiedener Mechanismen vor dem Pathogen zu schützen, während das Bakterium bzw. seine Toxine in die Epithelzellen des Kolons eindringen (Solomon 2013). Dies führt u.a. zu einer Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren mit einer daraus resultierenden akuten inflammatorischen Reaktion, zur Einwanderung von Neutrophilen und Monozyten aus dem peripheren Blut, zur Degranulation und Histaminfreisetzung aus Mastzellen, zur Entstehung von Immunglobulin-produzierenden Plasmazellen und B-Gedächtniszellen aus naiven B-Lymphozyten (durch Zytokinfreisetzung) und zur Bildung von IgA-, IgM- und IgG-Antikörpern (Solomon 2013). Interessanterweise konnte noch nicht eindeutig geklärt werden, ob diese Immunreaktionen dem Wirtsorganismus bei der Bekämpfung der Infektion helfen oder auch die negativen Auswirkungen des Bakteriums verstärken (Madan und Petri 2012). Die in unserer Studie ausgewerteten immunsuppressiven Substanzen haben nun alle mittels verschiedener Mechanismen Auswirkungen auf das menschliche Immunsystem. Da sie z.B. eine Hemmung des Zellzyklus der Lymphozyten, eine verminderte Produktion und Freisetzung von Zytokinen sowie eine reduzierte Antikörperbildung auslösen (Ruß und Endres 2011, S. 115-116 und 191-192), ist es durchaus vorstellbar, dass eine Therapie mit diesen Medikamenten die oben beschriebene Immunantwort des Wirtes verändert und den Organismus anfälliger für eine Clostridium difficile Infektion macht.

Möglicherweise konnten wir aufgrund der begrenzten Patientenzahl unserer Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich einer immunsuppressiven Medikation zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe nachweisen. Es gab insgesamt nur 7 Clostridium difficile positive Patienten, die eine immunsuppressive Therapie mit den Substanzen Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus oder Mycophenolat Mofetil erhalten hatten, so dass schon aus statistischen Gründen aufgrund dieser geringen Anzahl kein signifikanter Unterschied hätte gefunden werden können. Daher wäre eine Überprüfung des möglichen Risikos durch eine immunsuppressive Therapie in einem Kollektiv mit einer größeren Zahl von Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, sinnvoll.

In der Literatur findet man interessante Untersuchungen bezüglich der Frage, ob eine Therapie mit immunsuppressiven Substanzen eine erhöhte Gefahr für eine Clostridium difficile assoziierte Erkrankung darstellt. Allerdings erscheint es schwierig, die genaue Inzidenz von Clostridium difficile Infektionen bei Patienten mit einer chemotherapeutischen Medikation anzugeben, da diese Patienten auch häufig zur gleichen Zeit mit Antibiotika behandelt werden (Schaier et al. 2004). Ward und Dubberke untersuchten das Auftreten von Clostridium difficile Infektionen bei Patienten mit vorausgegangener Transplantation eines soliden Organs und fanden heraus, dass die Inzidenz der Infektion während der ersten drei Monate nach der Operation am höchsten ist (Ward und Dubberke o.J.). Dieses Ergebnis erklärten sie z.B. mit der immunsuppressiven Therapie, die die betroffenen Patienten nach dem Eingriff erhielten (Ward und Dubberke o.J.). Die sogenannte late-onset Infektion tritt dagegen erst Monate oder Jahre nach der Transplantation auf, was Ward und Dubberke u.a. auf eine intensivierete immunsuppressive Therapie zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung zurückführen (Ward und Dubberke o.J.). Schaier et al. und Thalhammer et al. gehen in ihren Publikationen davon aus, dass eine Therapie mit chemotherapeutischen Substanzen wie Adriamycin, Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Doxorubicin, Cisplatin und Chlorambucil eine Infektion mit Clostridium difficile verursachen kann (Schaier et al. 2004, Thalhammer et al. 2014). Darüber hinaus erwähnen Schaier et al., dass auch eine Behandlung mit Tacrolimus durch seine ausgeprägte immunsuppressive Wirkung das Risiko für eine Clostridium difficile assoziierte Erkrankung zu erhöhen scheint (Schaier et al. 2004). In einer Befragung bezüglich des Managements einer Clostridium difficile Infektion bei immunsupprimierten Patienten gab Binion an, dass 34% der Patienten mit vorausgegangener Lungentransplantation kurz nach dem Eingriff eine symptomatische Infektion mit Clostridium difficile entwickelten, wobei eine der Ursachen hierfür die

notwendige immunsuppressive Therapie sein könnte (Binion 2011). Darüber hinaus betont der Wissenschaftler, dass bei Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung eine Verbindung zwischen einer Fortführung der immunsuppressiven Medikation mit Purinanaloga, Methotrexat sowie Steroiden und dem Auftreten einer Infektion mit *Clostridium difficile* festgestellt werden konnte (Binion 2011). Eine Therapie mit Steroiden ließ laut Binion sogar während des folgenden Jahres das Risiko für diese Infektion auf das Dreifache ansteigen (Binion 2011). Eine Untersuchung in British Columbia zeigte ebenfalls ein dreifach erhöhtes Risiko für eine Infektion mit *Clostridium difficile* bei Patienten, die Kortikosteroide einnahmen (unabhängig von einer zusätzlichen immunmodulatorischen Therapie) (Sinh et al. 2011). Es ließ sich dabei jedoch nicht eindeutig klären, ob eine zusätzliche Therapie mit Immunmodulatoren (z.B. Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat) das Infektionsrisiko noch weiter erhöhte (Sinh et al. 2011). Eine andere Studie mit Patienten, die an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung litten, ergab hingegen keine Verbindung zwischen Immunmodulatoren und der Gefahr für eine *Clostridium difficile* Infektion (Sinh et al. 2011). Bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse einer Studie mit COPD-Patienten, die Dr. A. Wojciechowski 2013 auf der „53. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy“ vorstellte. Diese Studie hatte eine Assoziation zwischen einem verringerten Risiko für eine *Clostridium difficile* Infektion und dem Vorliegen einer COPD sowie der Einnahme von Kortikosteroiden während einer Antibiose ergeben (Kling 2013). Obwohl man bislang immer befürchtet hatte, dass Steroide als Immunsuppressiva eine größere Anfälligkeit für sekundäre Infektionen bewirken, stellt sich laut Dr. Wojciechowski nun die Frage, ob Patienten mit einer *Clostridium difficile* Infektion nicht von einer Behandlung mit diesen Substanzen profitieren könnten (Kling 2013). Die Wissenschaftlerin vermutete außerdem, dass eine kurzzeitige Immunsuppression durch Steroide vor einer symptomatischen *Clostridium difficile* assoziierten Erkrankung schützen könnte (Wojciechowski et al. 2014). Allerdings muss man berücksichtigen, dass diese Ergebnisse sich nur auf eine Patientengruppe mit COPD beziehen und nicht zwangsläufig auch auf andere Patientenkollektive übertragen werden können. Da die Studienlage hinsichtlich einer Kortikosteroidtherapie noch unklar erscheint, sind weitere diesbezügliche Untersuchungen zu empfehlen. Es gibt allerdings auch Wissenschaftler, die bezüglich einer immunsuppressiven Medikation ebenso wie wir generell keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe finden konnten (Thibault et al. 1991).

Anders als bei der Antibiotikatherapie kann man davon ausgehen, dass Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, diese in der Regel auch benötigen. Ein Verzicht auf eine Behandlung mit diesen Substanzen ist daher schwierig zu realisieren. Bei Patienten mit chronischen Lungen- bzw. Atemwegserkrankungen (Asthma, COPD) oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen kann man z.T. eine orale Kortikosteroidgabe reduzieren bzw. ausschleichen. Ob diese Maßnahme das Auftreten einer *Clostridium difficile* Infektion reduziert, ist unter Berücksichtigung der Studienergebnisse von Wojciechowski et al. jedoch fraglich. Aus diesem Grund sollte man immunsupprimierte Patienten im Falle von Hospitalisationen großzügiger umkehrisolieren und beim Auftreten einer Diarrhoe eine schnelle diagnostische Abklärung anstreben.

4.3 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Unterscheidet sich die Dauer des Krankenhausaufenthaltes zwischen *Clostridium difficile* Patienten und Kontrollpersonen?

Die Auswertung unserer Daten ergab, dass Patienten mit *Clostridium difficile* Infektion im Vergleich zu den Kontrollpersonen im Mittelwert 8,03 Tage länger im Krankenhaus verbrachten (Gesamtaufenthaltsdauer der Patienten: 26,23 Tage, Gesamtaufenthaltsdauer der Kontrollpersonen: 18,20 Tage). Im Rahmen des Mann-Whitney-Testes zeigte sich eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von $p=0,005$, was darauf hinweist, dass diesbezüglich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen *Clostridium difficile* Gruppe und Kontrollgruppe vorliegt.

Unser Ergebnis entspricht weitgehend den Resultaten von anderen Untersuchungen, die sich mit der Hospitalisationsdauer von *Clostridium difficile* Patienten beschäftigt haben. Bignardi und Fashner et al. führen beispielsweise in ihren Publikationen die Dauer des Krankenhausaufenthaltes als Risikofaktor für eine Infektion mit *Clostridium difficile* auf (Bignardi 1998, Fashner et al. 2011). Je länger die Hospitalisation, desto höher die Gefahr, sich mit dem Pathogen zu infizieren (Bignardi 1998, Fashner et al. 2011). Laut Fraser und Swiencicki steigt die Inzidenz einer *Clostridium difficile* assoziierten Kolitis proportional mit der Länge des stationären Aufenthaltes (Fraser und Swiencicki 2013). Im Jahr 2012 führten Foster et al. eine Studie bezüglich der Auswirkung einer „hospital-acquired“ Infektion mit *Clostridium difficile* auf die Länge des stationären Aufenthaltes durch und fanden heraus, dass die von einer *Clostridium difficile* Infektion betroffenen Patienten länger im Krankenhaus behandelt wurden als andere Patienten ohne diese Erkrankung (Foster et al. 2012). Während die Gesamtaufenthaltsdauer von *Clostridium difficile* Patienten im Median bei 34 Tagen

lag, betrug der Median der Gesamtaufenthaltsdauer bei Patienten ohne Clostridium difficile assoziierte Erkrankung nur 8 Tage (Foster et al. 2012). Dies bedeutet, dass eine nosokomiale Clostridium difficile Infektion die Dauer des stationären Aufenthaltes signifikant verlängerte (Foster et al. 2012). Zum gleichen Schluss kamen Eckmann et al. in ihrer Untersuchung von Patienten in England, Deutschland, Spanien und den Niederlanden, welche 4 verschiedene Komorbiditäten aufwiesen (Eckmann et al. 2013). Auch Kyne et al. zeigten in ihrer Publikation, dass die Gesamtaufenthaltsdauer der hospitalisierten Patienten mit einer Clostridium difficile Infektion im Vergleich zu Patienten ohne diese Erkrankung im Median 7 Tage länger war (Kyne et al. 2002). Diese Feststellungen sind gut nachzuvollziehen, wenn man die im Kapitel Einleitung beschriebenen Übertragungswege des Bakteriums berücksichtigt. Im Rahmen eines längeren Krankenhausaufenthaltes bestehen durch die häufigeren Kontakte mit dem Pflegepersonal oder mit anderen stationären Patienten mehr Möglichkeiten für eine Personal-zu-Patient- oder Patient-zu-Patient-Übertragung. Da in der Klinik außerdem Kontaminationen von Oberflächen und/oder medizinischen Geräten vorkommen, kann mit der Dauer des stationären Aufenthaltes auch die Expositionsdauer gegenüber dem Bakterium bzw. seiner Sporen ansteigen.

Einerseits führt ein längerer stationärer Aufenthalt also zu einem Anstieg des Risikos, an einer nosokomialen Clostridium difficile Infektion zu erkranken. Andererseits verlängert sich der Krankenhausaufenthalt, wenn im Rahmen der Hospitalisation als Komplikation eine Infektion mit Clostridium difficile auftritt, da oftmals eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden muss. Daher ist es sinnvoll, darauf zu achten, Patienten generell nicht länger als nötig im Krankenhaus zu behandeln. Darüber hinaus sollte man bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren für eine Clostridium difficile Infektion (z.B. Immunsuppression) überprüfen, ob im Falle einer bestimmten Erkrankung ein stationärer Aufenthalt zwingend notwendig ist oder ob auch eine ambulante Diagnostik und Therapie als Alternative in Frage käme.

4.4 Limitierung der Studie

Da im Rahmen unserer Studie ein Matching zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe hinsichtlich des Alters und der Station, auf der die Personen behandelt wurden, erfolgte, konnte der Einfluss des Alters auf das Risiko für eine Clostridium difficile Infektion nicht untersucht werden. Die Vorgabe unserer Ein- und Ausschlusskriterien, dass Patient und zugehörige Kontrollperson u.a. immer von derselben Station stammen mussten, führte darüber hinaus dazu, dass wir für 5 Patienten keine geeigneten Kontrollpersonen fanden und in die Studie aufnehmen konnten. Die Kriterien bewirkten außerdem, dass Patient und Kontrollperson des

Öfteren ähnliche Krankheitsbilder bzw. Komorbiditäten aufwiesen und dadurch teilweise auch mit vergleichbaren Medikamenten behandelt wurden. Dies muss man berücksichtigen, wenn man Patienten- und Kontrollgruppe beispielsweise bezüglich ihrer Vormedikation mit Antibiotika und Immunsuppressiva vergleicht.

Die Begrenzung der Patientenzahl auf 80 Patienten bringt das Problem mit sich, dass bei der statistischen Auswertung Einflussfaktoren mit geringeren Auswirkungen nicht adäquat herausgefiltert werden können.

Außerdem wurden die Daten der Patienten und Kontrollpersonen jeweils nur zu einem bestimmten Zeitpunkt erhoben, so dass wir keine Aussage bezüglich einer wiederkehrenden *Clostridium difficile* Infektion und der möglichen damit verbundenen Risikofaktoren treffen können.

5 Zusammenfassung/Summary

Surveillance von *Clostridium difficile* im Hinblick auf die patientenbezogenen Risikofaktoren: Einführung

Die *Clostridium difficile* assoziierte Erkrankung (CDAD) stellt weltweit eine der häufigsten nosokomialen Infektionskrankheiten dar. Besonders gefährdet sind ältere Patienten mit häufigen Hospitalisationen, Antibiosen und multiplen Komorbiditäten. Unsere Studie untersuchte an einem Universitätsklinikum eine *C. difficile* positive Patientengruppe und eine Kontrollgruppe ohne *C. difficile* Nachweis hinsichtlich möglicher Risikofaktoren für eine CDAD [Vergleich von Alter, Geschlechterverteilung, Ernährungszustand und -form, Wohn- und Versorgungssituation, medikamentöser Therapie (Antibiotika, Immunsuppressiva), stationärer Gesamtaufenthaltsdauer].

Vorgehensweise und Methoden

In der Studie wurden alle Patienten mit Nachweis von *C. difficile* Toxin in der Stuhlprobe berücksichtigt, die zwischen 09/2007 und 10/2008 ambulant (Dialysestation) oder stationär behandelt wurden. Die Datenerhebung erfolgte mittels Fragebogen, Patientenakte und Pflegepersonal.

Ergebnisse

Unsere Studie umfasste 80 Patienten mit und 75 Kontrollpersonen ohne *C. difficile* Nachweis (Matching bezüglich Alter und Station). Der Anteil der Personen mit einer Präadipositas/Adipositas war in der Patientengruppe deutlich niedriger (n=30 bzw. 37,5% vs. n=44 bzw. 58,6%, p=0,005). Sie umfasste zudem mehr Pflegebedürftige (n=40 bzw. 50% vs. n=19 bzw. 25,3%, p=0,002) und mehr Personen, die in den vorangegangenen 4 Wochen antibiotisch behandelt wurden (n=67 bzw. 83,8% vs. n=39 bzw. 52,0%, p=0,000; Antibiotika-Untergruppen: Glykopeptide: p=0,014, Chinolone: p=0,013, Nitroimidazole: p=0,020). Ferner war die stationäre Gesamtaufenthaltsdauer der Patienten wesentlich länger als die der Kontrollpersonen (Mittelwert: 26,23 Tage vs. 18,20 Tage).

Schlussfolgerung

Als Risikofaktoren für eine CDAD sind ein BMI <24,9 kg/m², eine Pflegebedürftigkeit, eine vorherige Antibiose und eine längere stationäre Gesamtaufenthaltsdauer anzusehen. Patienten mit einem entsprechenden Risikoprofil sollten daher beim Auftreten einer Diarrhoe frühzeitig isoliert und einer Diagnostik zugeführt werden.

Summary

Surveillance of *Clostridium difficile* concerning the patient-related risk factors:

Introduction

Clostridium difficile-associated disease (CDAD) is one of the most common hospital-acquired infections worldwide. Elderly patients with frequent hospital stays, repeated antibiotic therapies and multiple comorbidities are considered to be at a particularly high risk for a CDAD. In our study at a university hospital we compared a group of *Clostridium difficile* positive patients with a control group of patients without any evidence of a CDAD in order to detect possible risk factors for a CDAD [comparison concerning age, gender ratio, nutritional condition, way of ingestion, living conditions, medication (antibiotics, immunosuppressive agents), length of hospital stay].

Methods

In this study we included all the patients with *C. difficile* toxin in their feces who were treated as outpatients (dialysis ward) or inpatients on all the other wards from 09/2007 to 10/2008. All data was collected with the help of a standardised questionnaire, the patients' health reports and the hospital staff.

Results

Our study included 80 *C. difficile* positive patients and 75 control patients without any evidence of a *C. difficile* infection (matching concerning age and ward). The percentage of obese people was significantly lower in the patient group (n=30 respectively 37,5% vs. n=44 respectively 58,6%, p=0,005). The patient group also included more people in need of care (n=40 respectively 50% vs. n=19 respectively 25,3%, p=0,002) and more people who had received antibiotics within the last 4 weeks (n=67 respectively 83,8% vs. n=39 respectively 52,0%, p=0,000; groups of antibiotics: glycopeptides: p=0,014, quinolones: p=0,013, nitroimidazoles: p=0,020). Furthermore, the length of hospital stay of the patient group was significantly longer than that of the control patients (arithmetic mean: 26,23 days vs. 18,20 days).

Conclusion

A body mass index <24,9 kg/m², the need for permanent care, a previous antibiotic therapy and the length of hospital stay must be regarded as risk factors for the development of a CDAD. Therefore, patients with such a risk profile should be isolated and receive a diagnosis at an early stage.

6 Verzeichnisse

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
BI	Clostridium difficile Stamm B1
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDAD	Clostridium difficile associated disease
C. diff.	Clostridium difficile
C. difficile	Clostridium difficile
CDT	Clostridium difficile (binäres) Toxin
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DNA	Deoxyribonucleic acid/Desoxyribonukleinsäure
EIA	Enzymimmunoassay
ESGCD	European Study Group of Clostridium difficile
ggf.	gegebenenfalls
GTPase	Guanosintriphosphatase
ID-Nummer	Identifikationsnummer
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
Kb	Kilobasen
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System

min.	Minute(n)
MLST	Multilocus-Sequenz-Typisierung
MLVA	Multi-Locus-Variable-Number-Tandem Repeats Analyse
NAP1	North American pulsed field type 1
o.g.	oben genannt
o.J.	ohne Jahr
PCR	Polymerase Chain Reaction/Polymerasekettenreaktion
PFGE	Pulsed Field Gelelektrophorese
SPSS	Superior Performing Software System
Tcd	Clostridium difficile Toxin
u.a.	unter anderem
USA	United States of America
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

6.2 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 3.1.1.1 Altersverteilung des Untersuchungskollektives
- Abbildung 3.1.1.2 Altersverteilung des Untersuchungskollektives
- Abbildung 3.1.1.3 Geschlechter- und Altersverteilung des Untersuchungskollektives
- Abbildung 3.1.1.5 Geschlechterverteilung des Untersuchungskollektives
- Abbildung 3.1.1.8 Behandlungsart (ambulant versus stationär) des Untersuchungskollektives
- Abbildung 3.2.1.3.2 Verteilung des Body Mass Index (BMI) des Untersuchungskollektives
- Abbildung 3.2.1.3.3 Prozentualer Anteil der Patienten bezüglich Geschlecht und Adipositas
- Abbildung 3.2.1.3.4 Prozentualer Anteil der Kontrollpersonen bezüglich Geschlecht und Adipositas
- Abbildung 3.2.1.4.2 Wohn- und Versorgungssituation des Untersuchungskollektives
- Abbildung 3.2.1.5.2 Notwendigkeit der Hilfe durch das Pflegepersonal bei der Einnahme der Mahlzeiten
- Abbildung 3.2.1.5.4 Parenterale Ernährung
- Abbildung 3.2.1.5.5 Enterale Ernährung
- Abbildung 3.2.2.1.2 Vortherapie mit Antibiotika in den vorausgegangenen 4 Wochen
- Abbildung 3.2.2.1.5 Vortherapie mit Glykopeptiden in den vorausgegangenen 4 Wochen
- Abbildung 3.2.2.1.6 Vortherapie mit Chinolonen in den vorausgegangenen 4 Wochen
- Abbildung 3.2.2.1.7 Vortherapie mit Nitroimidazolen in den vorausgegangenen 4 Wochen
- Abbildung 3.2.2.2.2 Vortherapie mit Immunsuppressiva in den vorausgegangenen 24 Wochen
- Abbildung 3.2.3.1.1 Gesamtaufenthaltsdauer des Untersuchungskollektives

Abbildung 3.2.3.1.2 Gesamtaufenthaltsdauer des Untersuchungskollektives

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1.1	Einschlusskriterien für die Patientengruppe
Tabelle 2.1.2	Ausschlusskriterien für die Patientengruppe
Tabelle 2.1.3	Einschlusskriterien für die Kontrollgruppe
Tabelle 2.1.4	Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe
Tabelle 3.1.1.4	Geschlechterverteilung
Tabelle 3.1.1.6	Toxinnachweis
Tabelle 3.1.1.7	Behandlungsart
Tabelle 3.2.1.3.1	Body Mass Index (BMI) Klassen
Tabelle 3.2.1.4.1	Wohn- und Versorgungssituation
Tabelle 3.2.1.5.1	Hilfe durch das Pflegepersonal bei der Einnahme der Mahlzeiten
Tabelle 3.2.1.5.3	Parenterale versus enterale Ernährung
Tabelle 3.2.2.1.1	Therapie mit Antibiotika
Tabelle 3.2.2.1.3	Antibiotika-Untergruppen
Tabelle 3.2.2.1.4	Exakter Test nach Fisher bezogen auf die verschiedenen Antibiotika-Untergruppen
Tabelle 3.2.2.2.1	Therapie mit Immunsuppressiva
Tabelle 3.2.2.2.3	Immunsuppressiva-Untergruppen
Tabelle 3.2.2.2.4	Exakter Test nach Fisher bezogen auf die verschiedenen Immunsuppressiva-Untergruppen

6.4 Literaturverzeichnis

1. Ahima, RS (2008) Revisiting leptin's role in obesity and weight loss. *J Clin Invest.* 118(7):2380-3. doi: 10.1172/JCI36284.
2. Alam, MJ, Anu, A, Walk, ST, Garey, KW (2014) Investigation of potentially pathogenic *Clostridium difficile* contamination in household environs. *Anaerobe.* 27:31-3. doi: 10.1016/j.anaerobe.2014.03.002.
3. Al-Tureihi, FI, Hassoun, A, Wolf-Klein, G, Isenberg, H (2005) Albumin, length of stay, and proton pump inhibitors: key factors in *Clostridium difficile*-associated disease in nursing home patients. *J Am Med Dir Assoc.* 6(2):105-8. doi: 10.1016/j.jamda.2005.01.003.
4. Arvand, M, Vollandt, D, Bettge-Weller, G, Harmanus, C, Kuijper, EJ (2014) Increased incidence of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Hesse, Germany, 2011 to 2013. *Euro Surveill.* 19(10). pii: 20732.
5. Bagdasarian, N, Rao, K, Malani, PN (2015) Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA.* 313(4):398-408. doi: 10.1001/jama.2014.17103.
6. Bartlett, JG, Gerding, DN (2008) Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 46(1):12-8. doi: 10.1086/521863.
7. Bartlett, JG, Chang, TW, Gurwith, M, Gorbach, SL, Onderdonk, AB (1978) Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med.* 298(10):531-4.
8. Behnke, M, Hansen, S, Leistner, R, Diaz, LA, Gropmann, A, Sohr, D, Gastmeier, P, Piening, B (2013) Nosocomial infection and antibiotic use—a second national prevalence study in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 110(38): 627-33; doi: 10.3238/arztebl.2013.0627.
9. Bignardi, GE (1998) Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 40(1):1-15. doi: S0195-6701(98)90019-6 [pii].
10. Binion, DG (2011) Strategies for management of *Clostridium difficile* infection in immunosuppressed patients. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 7(11):750-2.

11. Bishara, J, Farah, R, Mograbi, J, Khalaila, W, Abu-Elheja, O, Mahamid, M, Nseir, W (2013) Obesity as a Risk Factor for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis.* 57(4):489-93. doi: 10.1093/cid/cit280.
12. Bliss, DZ, Johnson, S, Savik, K, Clabots, CR, Willard, K, Gerding, DN (1998) Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med.* 129(12):1012-9.
13. Boone, JH, Goodykoontz, M, Rhodes, SJ, Price, K, Smith, J, Gearhart, KN, Carman, RJ, Kerkering, TM, Wilkins, TD, Lyerly, DM (2012) *Clostridium difficile* prevalence rates in a large healthcare system stratified according to patient population, age, gender, and specimen consistency. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 31(7):1551-9. doi: 10.1007/s10096-011-1477-6.
14. Borody, TJ, Peattie, D, Kapur, A (2014) Could fecal microbiota transplantation cure all *Clostridium difficile* infections? *Future Microbiol.* 9(1):1-3. doi: 10.2217/fmb.13.146.
15. Buffie, CG, Bucci, V, Stein, RR, McKenney, PT, Ling, L, Gobourne, A, No, D, Liu, H, Kinnebrew, M, Viale, A, Littmann, E, van den Brink, MR, Jenq, RR, Taur, Y, Sander, C, Cross, JR, Toussaint, NC, Xavier, JB, Pamer, EG (2015) Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature.* 517(7533):205-8. doi: 10.1038/nature13828.
16. Burke, KE, Lamont, JT (2014) *Clostridium difficile* infection: a worldwide disease. *Gut Liver.* 8(1):1-6. doi: 10.5009/gnl.2014.8.1.1.
17. Callejas-Diaz, A, Gea-Banacloche, JC (2014) *Clostridium difficile*: deleterious impact on hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Hematol Malig Rep.* 9(1):85-90. doi: 10.1007/s11899-013-0193-y.
18. Chen, C, Dolla, NK, Casadei, G, Bremner, JB, Lewis, K, Kelso, MJ (2014) Diarylacylhydrazones: *Clostridium*-selective antibacterials with activity against stationary-phase cells. *Bioorg Med Chem Lett.* 24(2):595-600. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.12.015.
19. Cho, SM, Lee, JJ, Yoon, HJ (2012) Clinical risk factors for *Clostridium difficile*-associated diseases. *Braz J Infect Dis.* 16(3):256-61. doi: S1413-86702012000300007 [pii]

20. Corbellini, S, Piccinelli, G, De Francesco, MA, Ravizzola, G, Bonfanti, C (2014) Molecular epidemiology of *Clostridium difficile* strains from nosocomial-acquired infections. *Folia Microbiol (Praha)*. 59(2):173-9. doi: 10.1007/s12223-013-0281-3.
21. Diebel, LN, Liberati, DM (2014) Reinforcement of the intestinal mucus layer protects against *Clostridium difficile* intestinal injury in vitro. *J Am Coll Surg*. 219(3):460-8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.05.005.
22. Dingle, KE, Elliott, B, Robinson, E, Griffiths, D, Eyre, DW, Stoesser, N, Vaughan, A, Golubchik, T, Fawley, WN, Wilcox, MH, Peto, TE, Walker, AS, Riley, TV, Crook, DW, Didelot, X (2014) Evolutionary history of the *Clostridium difficile* pathogenicity locus. *Genome Biol Evol*. 6(1):36-52. doi: 10.1093/gbe/evt204.
23. Eckmann, C, Wasserman, M, Latif, F, Roberts, G, Beriot-Mathiot, A (2013) Increased hospital length of stay attributable to *Clostridium difficile* infection in patients with four co-morbidities: an analysis of hospital episode statistics in four European countries. *Eur J Health Econ*. 14(5):835-46. doi: 10.1007/s10198-013-0498-8.
24. Eddi, R, Malik, MN, Shakov, R, Baddoura, WJ, Chandran, C, Debari, VA (2010) Chronic kidney disease as a risk factor for *Clostridium difficile* infection. *Nephrology (Carlton)*. 15(4):471-5. doi: 10.1111/j.1440-1797.2009.01274.x.
25. Fashner, J, Garcia, M, Ribble, L, Crowell, K (2011) Clinical inquiry: what risk contribute to *C difficile* diarrhea? *J Fam Pract*. 60(9):545-7. doi: jfp_6009i [pii].
26. Fekety, R, McFarland, LV, Surawicz, CM, Greenberg, RN, Elmer, GW, Mulligan, ME (1997) Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis*. 24(3):324-33.
27. Flagg, A, Koch, CG, Schiltz, N, Chandran Pillai, A, Gordon, SM, Pettersson, GB, Soltesz, EG (2014) Analysis of *Clostridium difficile* infections after cardiac surgery: epidemiologic and economic implications from national data. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 148(5):2404-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.04.017.
28. Foster, AJ, Taljaard, M, Oake, N, Wilson, K, Roth, V, van Walraven, C (2012) The effect of hospital-acquired infection with *Clostridium difficile* on length of stay in hospital. *CMAJ*. 184(1): 37-42. doi:10.1503/cmaj.110543.

29. Fraser, TG, Swiencicki, JF (2013) Clostridium difficile [Internet]. 02/2013 [zitiert 02.11.2015].

URL:
<http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/infectious-disease/clostridium-difficile-infection/>
30. Freeman, J, Bauer, MP, Baines, SD, Corver, J, Fawley, WN, Goorhuis, B, Kuijper, EJ, Wilcox, MH (2010) The changing epidemiology of Clostridium difficile infections. Clin Microbiol Rev. 23(3):529-49. doi: 10.1128/CMR.00082-09.
31. Garneau, JR, Valiquette, L, Fortier, LC (2014) Prevention of Clostridium difficile spore formation by sub-inhibitory concentrations of tigecycline and piperacillin/tazobactam. BMC Infect Dis. 14:29. doi: 10.1186/1471-2334-14-29.
32. Gerding, DN (2009) Clostridium difficile 30 years on: what has, or has not, changed and why? Int J Antimicrob Agents. 33(1):2-8. doi: 10.1016/S0924-8579(09)70008-1.
33. Gerding, DN, Muto, CA, Owens, RC Jr. (2008) Measures to control and prevent Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 46(1):43-9. doi: 10.1086/521861.
34. Gerding, DN, Johnson, S, Rupnik, M, Aktories, K (2014) Clostridium difficile binary toxin CDT: mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. Gut Microbes. 5(1):15-27. doi: 10.4161/gmic.26854.
35. Ghose, Chandrabali (2013) Clostridium difficile infection in the twenty-first century. Emerging Microbes and Infections. 2, e62. doi:10.1038/emi.2013.62.
36. Gie, O, Clerc, D, Giulieri, S, Demartines, N (2014) Clostridial colitis: diagnosis and strategies for management. Rev Med Suisse. 10(434):1309-13.
37. Goudarzi, M, Seyedjavadi, SS, Goudarzi, H, Mehdizadeh Aghdam, E, Nazeri, S (2014) Clostridium difficile Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. Scientifica (Cairo). 2014:916826. doi: 10.1155/2014/916826.
38. Gould, CV, McDonald, LC (2008) Bench-to-bedside review: Clostridium difficile colitis. Crit Care. 12(1):203. doi: 10.1186/cc6207.
39. Heinlen, L, Ballard, JD (2010) Clostridium difficile infection. Am J Med Sci. 340(3):247-52. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181e939d8.

40. Henrich, TJ, Krakower, D, Bitton, A, Yokoe, DS (2009) Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease. *Emerg Infect Dis.* 15(3):415-22. doi: 10.3201/eid1503.080312.
41. Hourigan, S, Oliva-Hemker, M, Hutfless, S (2014) The prevalence of *Clostridium difficile* infection in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 59(9):2222-7. doi: 10.1007/s10620-014-3169-4.
42. Justus-Liebig-Universität Gießen: Umfragesystem ArXepi [Internet] o.J. [zitiert am 15.06.2015]. URL: <http://www.umfrage.xenet.de/>
42. Kazanowski, M, Smolarek, S, Kinnarney, F, Grzebieniak, Z (2014) *Clostridium difficile*: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities-a systematic review. *Tech Coloproctol.* 18(3):223-32. doi: 10.1007/s10151-013-1081-0.
43. Kelly, CP, LaMont, JT (2008) *Clostridium difficile*--more difficult than ever. *N Engl J Med.* 359(18):1932-40. doi: 10.1056/NEJMra0707500.
44. Kelly, CR, Ihunnah, C, Fischer, M, Khoruts, A, Surawicz, C, Afzali, A, Aroniadis, , Barto, A, Borody, T, Giovanelli, A, Gordon, S, Gluck, M, Hohmann, EL, Kao, D, Kao, JY, McQuillen, DP, Mellow, M, Rank, KM, Rao, K, Ray, A, Schwartz, MA, Singh, N, Stollman, N, Suskind, DL, Vindigni, SM, Youngster, I, Brandt, L (2014) Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol.* 109(7):1065-71. doi: 10.1038/ajg.2014.133.
45. Keshavamurthy, S, Koch, CG, Fraser, TG, Gordon, SM, Houghtaling, PL, Soltesz, EG, Blackstone, EH, Pettersson, GB (2014) *Clostridium difficile* infection after cardiac surgery: prevalence, morbidity, mortality, and resource utilization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 148(6):3157-65.e1-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.017.
46. Kinnebrew, MA, Lee, YJ, Jenq, RR, Lipuma, L, Littmann, ER, Gobourne, A, No, D, van den Brink, M, Pamer, EG, Taur, Y (2014) *Clostridium difficile* infection during allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *PLoS One.* 9(3):e90158. doi: 10.1371/journal.pone.0090158. eCollection 2014.
47. Kling, Jim (2013) Corticosteroids May Counter *C difficile* Diarrhea. *Medscape Medical News from the: 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)* [Internet]. 09/2013 [zitiert am 01.11.2015]. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/810983>

48. Konijeti, GG, Sauk, J, Shrimel, MG, Gupta, M, Ananthakrishnan, AN (2014) Cost-effectiveness of competing strategies for management of recurrent *Clostridium difficile* infection: a decision analysis. *Clin Infect Dis.* 58(11):1507-14. doi: 10.1093/cid/ciu128.
49. Koo, HL, Van, JN, Zhao, M, Ye, X, Revell, PA, Jiang, ZD, Grimes, CZ, Koo, DC, Lasco, T, Kozinetz, CA, Garey, KW, DuPont, HL (2014) Real-time polymerase chain reaction detection of asymptomatic *Clostridium difficile* colonization and rising *C. difficile*-associated disease rates. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 35(6):667-73. doi: 10.1086/676433.
50. Kuehne, SA, Collery, MM, Kelly, ML, Cartman, ST, Cockayne, A, Minton, NP (2014) Importance of toxin A, toxin B, and CDT in virulence of an epidemic *Clostridium difficile* strain. *J Infect Dis.* 209(1):83-6. doi: 10.1093/infdis/jit426.
51. Kuntz, JL, Yang, M, Cavanaugh, J, Saftlas, AF, Polgreen, PM (2010) Trends in *Clostridium difficile* infection among peripartum women. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 31(5):532-4. doi: 10.1086/652454.
52. Kyne, L, Hamel, MB, Polavaram, R, Kelly, CP (2002) Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis.* 34(3):346-53. doi: 10.1086/338260.
53. Landelle, C, Verachten, M, Legrand, P, Girou, E, Barbut, F, Brun-Buisson, C (2014) Contamination of healthcare workers' hands with *Clostridium difficile* spores after caring for patients with *C. difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 35(1):10-5. doi: 10.1086/674396.
54. Lee, CH, Belanger, JE, Kassam, Z, Smieja, M, Higgins, D, Broukhanski, G, Kim, PT (2014) The outcome and long-term follow-up of 94 patients with recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection using single to multiple fecal microbiota transplantation via retention enema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 33(8):1425-8. doi: 10.1007/s10096-014-2088-9.
55. Leffler, DA, Lamont, JT (2015) *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med.* 372(16):1539-48. doi: 10.1056/NEJMra1403772.
56. Leung, J, Burke, B, Ford, D, Garvin, G, Korn, C, Sulis, C, Bhadelia, N (2013) Possible association between obesity and *Clostridium difficile* infection. *Emerg Infect Dis.* 19(11):1791-8. doi: 10.3201/eid1911.130618.

57. Locher, HH, Seiler, P, Chen, X, Schroeder, S, Pfaff, P, Enderlin, M, Klenk, A, Fournier, E, Hubschwerlen, C, Ritz, D, Kelly, CP, Keck, W (2014) In vitro and in vivo antibacterial evaluation of cadazolid, a new antibiotic for treatment of *Clostridium difficile* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 58(2):892-900. doi: 10.1128/AAC.01830-13.
58. Luciano, JA, Zuckerbraun, BS (2014) *Clostridium difficile* infection: prevention, treatment, and surgical management. *Surg Clin North Am.* 94(6):1335-49. doi: 10.1016/j.suc.2014.08.006.
59. Madan, R, Petri, WA Jr. (2012) Immune responses to *Clostridium difficile* infection. *Trends Mol Med.* 18(11):658-66. doi: 10.1016/j.molmed.2012.09.005.
60. Madan, R, Guo, X, Naylor, C, Buonomo, EL, Mackay, D, Noor, Z, Concannon, P, Scully, KW, Pramoonjago, P, Kolling, GL, Warren, CA, Duggal, P, Petri, WA Jr. (2014) Role of leptin-mediated colonic inflammation in defense against *Clostridium difficile* colitis. *Infect Immun.* 82(1):341-9. doi: 10.1128/IAI.00972-13.
61. Martinez, FJ, Leffler, DA, Kelly, CA (2012) *Clostridium difficile* outbreaks: prevention and treatment strategies. *Risk Management and Healthcare Policy.* 5:55-64. doi: 10.2147/RMHP.S13053.
62. Masclee, GM, Penders, J, Jonkers, DM, Wolffs, PF, Pierik, MJ (2013) Is *clostridium difficile* associated with relapse of inflammatory bowel disease? results from a retrospective and prospective cohort study in the Netherlands. *Inflamm Bowel Dis.* 19(10):2125-31. doi: 10.1097/MIB.0b013e318297d222.
63. McEllistrem, CM, McGraw, M, Sahud, AG, Chan-Tompkins, NH, Goswami, R, Bhanot, N (2014) High frequency of nonadherence to *Clostridium difficile* treatment guidelines. *South Med J.* 107(9):597-9. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000167.
64. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (Berlin) (2015) Modul CDAD-KISS. Referenzdaten (Berechnungszeitraum: 1. Januar bis 31. Dezember 2014) [Internet]. 05/2015 [zitiert am 02.11.2015].

URL: http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/cdad/CDAD_Referenzdaten2014.pdf

65. O'Connor, JR, Johnson, S, Gerding, DN (2009) Clostridium difficile infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology*. 136(6):1913-24. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.073.
66. O'Horo, JC, Jindai, K, Kunzer, B, Safdar, N (2014) Treatment of recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review. *Infection*. 42(1):43-59. doi: 10.1007/s15010-013-0496-x.
67. O'Keefe, SJ (2010) Tube feeding, the microbiota, and Clostridium difficile infection. *World J Gastroenterol*. 16(2):139-42.
68. Oleastro, M, Coelho, M, Giao, M, Coutinho, S, Mota, S, Santos, A, Rodrigues, J, Faria, D (2014) Outbreak of Clostridium difficile PCR ribotype 027--the recent experience of a regional hospital. *BMC Infect Dis*. 14:209. doi: 10.1186/1471-2334-14-209.
69. Orth, P, Xiao, L, Hernandez, LD, Reichert, P, Sheth, PR, Beaumont, M, Yang, X, Murgolo, N, Ermakov, G, DiNunzio, E, Racine, F, Karczewski, J, Secore, S, Ingram, RN, Mayhood, T, Strickland, C, Therien, AG (2014) Mechanism of action and epitopes of Clostridium difficile toxin B-neutralizing antibody bezlotoxumab revealed by X-ray crystallography. *J Biol Chem*. 289(26):18008-21. doi: 10.1074/jbc.M114.560748.
70. Pakyz, AL, Jawahar, R, Wang, Q, Harpe, SE (2014) Medication risk factors associated with healthcare-associated Clostridium difficile infection: a multilevel model case-control study among 64 US academic medical centres. *J Antimicrob Chemother*. 69(4):1127-31. doi: 10.1093/jac/dkt489.
71. Paredes-Sabja, D, Shen, A (2014) Clostridium difficile spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends Microbiol*. 22(7):406-16. doi: 10.1016/j.tim.2014.04.003.
72. Pepin, J, Saheb, N, Coulombe, MA, Alary, ME, Corriveau, MP, Authier, S, Leblanc, M, Rivard, G, Bettez, M, Primeau, V, Nguyen, M, Jacob, CE, Lanthier, L (2005) Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*. 41(9):1254-60.
73. Pettit, LJ, Browne, HP, Yu, L, Smits, WK, Fagan, RP, Barquist, L, Martin, MJ, Goulding, D, Duncan, SH, Flint, HJ, Dougan, G, Choudhary, JS, Lawley, TD (2014) Functional genomics reveals that Clostridium difficile Spo0A coordinates

- sporulation, virulence and metabolism. *BMC Genomics*. 15:160. doi: 10.1186/1471-2164-15-160.
74. Piekarska, M, Wandalowicz, AD, Miigoc, H (2014) Clostridium difficile infection--diagnostics, prevention and treatment. *Pol Merkur Lekarski*. 36(214):278-82.
75. Pires, RN, Monteiro, AA, Carneiro, LC, Baethgen, LF, Tavares, R, Lincho, CS, Park, S, Perlin, D, Rodrigues Filho, EM, Pasqualotto, AC (2014) Clostridium difficile infection in Brazil: a neglected problem? *Am J Infect Control*. 42(4):459-60. doi: 10.1016/j.ajic.2013.10.012.
76. Public Health England (2014) Voluntary surveillance of Clostridium difficile, England, Wales and Northern Ireland 2014 [Internet]. 06/2015 [zitiert am 31.10.2015].
- URL:
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/436569/hpr2115_cdff.pdf
77. Qu, HQ, Jiang, ZD (2014) Clostridium difficile infection in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 105(3):285-94. doi: 10.1016/j.diabres.2014.06.002.
78. Rahimi, E, Jalali, M, Weese, JS (2014) Prevalence of Clostridium difficile in raw beef, cow, sheep, goat, camel and buffalo meat in Iran. *BMC Public Health*. 14:119. doi: 10.1186/1471-2458-14-119.
79. Ramanathan, S, Johnson, S, Burns, SP, Kralovic, SM, Goldstein, B, Smith, B, Gerding, DN, Evans, CT (2014) Recurrence of Clostridium difficile infection among veterans with spinal cord injury and disorder. *Am J Infect Control*. 42(2):168-73. doi: 10.1016/j.ajic.2013.08.009.
80. Raza, S, Baig, MA, Russell, H, Gourdet, Y, Berger, BJ (2010) Clostridium difficile infection following chemotherapy. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 5(1):1-9.
81. Rea, MC, Alemayehu, D, Casey, PG, O'Connor, PM, Lawlor, PG, Walsh, M, Shanahan, F, Kiely, B, Ross, RP, Hill, C (2014) Bioavailability of the anti-clostridial bacteriocin thuricin CD in gastrointestinal tract. *Microbiology*. 160(Pt 2):439-45. doi: 10.1099/mic.0.068767-0.
82. Riddle, DJ, Dubberke, ER (2009) Clostridium difficile infection in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*. 23(3):727-43. doi: 10.1016/j.idc.2009.04.011.

83. Robert Koch Institut (RKI) (2009) Clostridium difficile: RKI-Ratgeber für Ärzte [Internet]. 08/2011 [zitiert am 31.10.2011]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html;jsessionid=7E4C9CA0811F1B3E6AFAB49D8FA3204B.2_cid381
84. Rodriguez, C, Taminiou, B, Avesani, V, Van Broeck, J, Delmee, M, Daube, G (2014) Multilocus sequence typing analysis and antibiotic resistance of Clostridium difficile strains isolated from retail meat and humans in Belgium. Food Microbiol. 42:166-71. doi: 10.1016/j.fm.2014.03.021.
85. Roeder, M, Nestorovich, EM, Karginov, VA, Schwan, C, Aktories, K, Barth, H (2014) Tailored cyclodextrin pore blocker protects mammalian cells from clostridium difficile binary toxin CDT. Toxins (Basel). 6(7):2097-114. doi: 10.3390/toxins6072097.
86. Rogers, MA, Micic, D, Blumberg, N, Young, VB, Aronoff, DM (2014) Storage duration of red blood cell transfusion and Clostridium difficile infection: a within person comparison. PLoS One. 9(2):e89332. doi: 10.1371/journal.pone.0089332. eCollection 2014.
87. Romano, MR, Leuzzi, R, Cappelletti, E, Tontini, M, Nilo, A, Proietti, D, Berti, F, Costantino, P, Adamo, R, Scarselli, M (2014) Recombinant Clostridium difficile toxin fragments as carrier protein for PSII surface polysaccharide preserve their neutralizing activity. Toxins (Basel). 6(4):1385-96. doi: 10.3390/toxins6041385.
88. Ruß, A, Endres, S (2011) Arzneimittelpocket plus. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag GmbH, 115-116; 170-171; 191-192.
89. Sabau, L, Meybeck, A, Gois, J, Devos, P, Patoz, P, Boussekey, N, Delannoy, PY, Chiche, A, Georges, H, Leroy, O (2014) Clostridium difficile colitis acquired in the intensive care unit: outcome and prognostic factors. Infection. 42(1):23-30. doi: 10.1007/s15010-013-0492-1.
90. Santino, I, Alari, A, Bono, S, Teti, E, Marangi, M, Bernardini, A, Magrini, L, Di Somma, S, Teggi, A (2014) Saccharomyces cerevisiae fungemia, a possible consequence of the treatment of Clostridium difficile colitis with a probioticum. Int J Immunopathol Pharmacol. 27(1):143-6.
91. Schaier, M, Wendt, C, Zeier, M, Ritz, E (2004) Clostridium difficile diarrhoea in the immunosuppressed patient--update on prevention and management. Nephrol Dial Transplant. 19(10):2432-6. doi: 10.1093/ndt/gfh428.

92. Sekulovic, O, Garneau, JR, Neron, A, Fortier, LC (2014) Characterization of temperate phages infecting *Clostridium difficile* isolates of human and animal origins. *Appl Environ Microbiol.* 80(8):2555-63. doi: 10.1128/AEM.00237-14.
93. Seril, DN, Shen, B (2014) *Clostridium difficile* infection in patients with ileal pouches. *Am J Gastroenterol.* 109(7):941-7. doi: 10.1038/ajg.2014.22.
94. Shivashankar, R, Khanna, S, Kammer, PP, Scott Harmsen, W, Zinsmeister, AR, Baddour, LM, Pardi, DS (2014) Clinical predictors of recurrent *Clostridium difficile* infection in out-patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 40(5):518-22. doi: 10.1111/apt.12864.
95. Simor, Andrew (o.J) *Clostridium difficile* - A Challenge in Long Term Care. University of Toronto: A Webber Training Teleclass [Internet]. o.J. [zitiert am 29.10.2015]. URL: <http://www.webbertraining.com/files/library/docs/197.pdf>
96. Simor, AE, Bradley, SF, Strausbaugh, LJ, Crossley, K, Nicolle, LE (2002) *Clostridium difficile* in long-term-care facilities for the elderly. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 23(11):696-703. doi: 10.1086/501997.
97. Sinh, P, Barrett, TA, Yun, L (2011) *Clostridium difficile* Infection and Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterol Res Pract.* 2011:136064. doi: 10.1155/2011/136064.
98. Slimings, C, Riley, TV (2014) Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 69(4):881-91. doi: 10.1093/jac/dkt477.
99. Slimings, C, Armstrong, P, Beckingham, WD, Bull, AL, Hall, L, Kennedy, KJ, Marquess, J, McCann, R, Menzies, A, Mitchell, BG, Richards, MJ, Smollen, PC, Tracey, L, Wilkinson, IJ, Wilson, FL, Worth, LJ, Riley, TV (2014) Increasing incidence of *Clostridium difficile* infection, Australia, 2011-2012. *Med J Aust.* 200(5):272-6.
100. Soes, LM, Holt, HM, Bottiger, B, Nielsen, HV, Andreasen, V, Kemp, M, Olsen, , Ethelberg, S, Molbak, K (2014) Risk factors for *Clostridium difficile* infection in the community: a case-control study in patients in general practice, Denmark, 2009-2011. *Epidemiol Infect.* 142(7):1437-48. doi: 10.1017/S0950268813002380.

101. Solomon, K (2013) The host immune response to *Clostridium difficile* infection. *Ther Adv Infect Dis.* 1(1):19-35. doi: 10.1177/2049936112472173.
102. Sooklal, S, Khan, A, Kannangara, S (2014) Hospital *Clostridium difficile* outbreak linked to laundry machine malfunction. *Am J Infect Control.* 42(6):674-5. doi: 10.1016/j.ajic.2014.02.012.
103. Spencer, J, Leuzzi, R, Buckley, A, Irvine, J, Candlish, D, Scarselli, M, Douce, GR (2014) Vaccination against *Clostridium difficile* using toxin fragments: Observations and analysis in animal models. *Gut Microbes.* 5(2):225-32. doi: 10.4161/gmic.27712.
104. Sun, C, Du, P, Wu, XR, Queener, E, Shen, B (2014) Preoperative *Clostridium difficile* infection is not associated with an increased risk for the infection in ileal pouch patients. *Dig Dis Sci.* 59(6):1262-8. doi: 10.1007/s10620-014-3047-0.
105. Tedesco, FJ, Barton, RW, Alpers, DH (1974) Clindamycin-associated colitis. A prospective study. *Ann Intern Med.* 81(4):429-33.
106. Tejero-Sarinena, S, Barlow, J, Costabile, A, Gibson, GR, Rowland, I (2013) Antipathogenic activity of probiotics against *Salmonella Typhimurium* and *Clostridium difficile* in anaerobic batch culture systems: is it due to synergies in probiotic mixtures or the specificity of single strains? *Anaerobe.* 24:60-5. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.09.011.
107. Thalhammer, F, Weiss, G, Allerberger, F, Apfalter, P, Gattringer, R (2014) *Clostridium-difficile*-Infection (CDI) – Prävention, Diagnostik, Therapie. *Österreichische Ärztezeitung (ÖÄZ)* März 2014:2-12.
108. Theriot, CM, Young, VB (2014) Microbial and metabolic interactions between the gastrointestinal tract and *Clostridium difficile* infection. *Gut Microbes.* 5(1):86-95. doi: 10.4161/gmic.27131.
109. Thibault, A, Miller, MA, Gaese, C (1991) Risk factors for the development of *Clostridium difficile*-associated diarrhea during a hospital outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 12(6):345-8.
110. Thomson Reuters EndNote Training [Internet]. 2014 [zitiert am 29.10.2015]. URL: <http://endnote.com/training>

110. Thornton, A, Patts, G, Weinberg, J, Bhadelia, N (2015) The effect of body mass index on the risk of Clostridium difficile infection in persons with inflammatory bowel disease. Poster Abstract Session: Clostridium difficile Infections: Epidemiology and Diagnostics [Internet]. 10/2015 [zitiert am 30.10.2015]. URL: <https://idsa.confex.com/idsa/2015/webprogram/Paper51035.html>
111. Tissot, F, Maillard, MH (2014) Clostridium difficile infections: update on new European recommendations. Rev Med Suisse. 10(427):913-6, 918-9.
112. Tokarski, AT, Karam, JA, Zmistowski, B, Deirmengian, CA, Deirmengian, GK (2014) Clostridium difficile is common in patients with postoperative diarrhea after hip and knee arthroplasty. J Arthroplasty. 29(6):1110-3. doi: 10.1016/j.arth.2014.01.002.
113. Trifilio, SM, Pi, J, Mehta, J (2013) Changing epidemiology of Clostridium difficile-associated disease during stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 19(3):405-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.10.030.
114. Vojtilova, L, Pychova, M, Freiberggerova, M, Jurankova, J, Bortlicek, Z, Husa, P (2013) Risk factors for relapsing and severe colitis caused by Clostridium difficile infection. Vnitr Lek. 59(1):23-30.
115. Vyas, D, L'esperance, HE, Vyas, A (2013) Stool therapy may become a preferred treatment of recurrent Clostridium difficile? World J Gastroenterol. 19(29):4635-7. doi: 10.3748/wjg.v19.i29.4635.
116. Ward, SE, Dubberke, ER (o.J.) Clostridium difficile Infection in Solid Organ Transplant Patients [Internet]. o.J. [zitiert am 01.11.2015]. URL: <http://www.antimicrobe.org/t40.asp>
117. Weber, DJ, Anderson, DJ, Sexton, DJ, Rutala, WA (2013) Role of the environment in the transmission of Clostridium difficile in health care facilities. Am J Infect Control. 41(5 Suppl):S105-10. doi: 10.1016/j.ajic.2012.12.009.
118. Weingarden, AR, Chen, C, Bobr, A, Yao, D, Lu, Y, Nelson, VM, Sadowsky, MJ, Khoruts, A (2014) Microbiota transplantation restores normal fecal bile acid composition in recurrent Clostridium difficile infection. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 306(4):G310-9. doi: 10.1152/ajpgi.00282.2013.
119. Wendt, JM, Cohen, JA, Mu, Y, Dumyati, GK, Dunn, JR, Holzbauer, SM, Winston, LG, Johnston, HL, Meek, JI, Farley, MM, Wilson, LE, Phipps, EC,

- Beldavs, ZG, Gerding, DN, McDonald, LC, Gould, CV, Lessa, FC (2014) Clostridium difficile infection among children across diverse US geographic locations. *Pediatrics*. 133(4):651-8. doi: 10.1542/peds.2013-3049.
120. Winslow, BT, Onysko, M, Thompson, KA, Caldwell, K, Ehlers, GH (2014) Common questions about Clostridium difficile infection. *Am Fam Physician*. 2014 Mar 15;89(6):437-42.
121. Wiuff, C, Murdoch, H, Coia, JE (2014) Control of Clostridium difficile infection in the hospital setting. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 12(4):457-69. doi: 10.1586/14787210.2014.894459.
122. Wojciechowski, AL, Parameswaran, GI, Mattappallil, A, Mergenhagen, KA (2014) Corticosteroid use is associated with a reduced incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea: a retrospective cohort study. *Anaerobe*. 30:27-9. doi: 10.1016/j.anaerobe.2014.07.010.
123. Wong, SS, O'Driscoll, J, Weldon, M, Yau, CY (2009) A pilot study to evaluate the prevalence of malnutrition in patients with Clostridium difficile (C. diff) infection. *Proceedings of the Nutrition Society* (2009). 68 (OCE1), E19. doi:10.1017/S0029665109001608.
124. Wu, ZJ, DU, X, Zheng, J (2013) Role of Lactobacillus in the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J (Engl)*. 126(21):4154-61.
125. Yacyshyn, MB, Yacyshyn, B (2013) The role of gut inflammation in recurrent Clostridium difficile-associated disease. *Clin Infect Dis*. 56(12):1722-3. doi: 10.1093/cid/cit151.
126. Yakob, L, Riley, TV, Paterson, DL, Clements, AC (2014) Clostridium difficile exposure as an insidious source of infection in healthcare settings: an epidemiological model. *BMC Infect Dis*. 13(1):376. doi: 10.1186/1471-2334-13-376.
127. Xu, C, Weese, JS, Flemming, C, Odumeru, J, Warriner, K (2014) Fate of Clostridium difficile during wastewater treatment and incidence in Southern Ontario watersheds. *J Appl Microbiol*. 117(3):891-904. doi: 10.1111/jam.12575.
128. You, E, Song, H, Cho, J, Lee, J (2014) Reduction in the incidence of hospital-acquired Clostridium difficile infection through infection control interventions

- other than the restriction of antimicrobial use. *Int J Infect Dis.* 22:9-10. doi: 10.1016/j.ijid.2014.01.011.
129. Young, VB, Hanna, PC (2014) Overlapping roles for toxins in *Clostridium difficile* infection. *J Infect Dis.* 209(1):9-11. doi: 10.1093/infdis/jit461.
130. Youngster, I, Sauk, J, Pindar, C, Wilson, RG, Kaplan, JL, Smith, MB, Alm, EJ, Gevers, D, Russell, GH, Hohmann, EL (2014) Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis.* 58(11):1515-22. doi: 10.1093/cid/ciu135.
131. Zhang, Z, Park, M, Tam, J, Auger, A, Beilhartz, GL, Lacy, DB, Melnyk, RA (2014) Translocation domain mutations affecting cellular toxicity identify the *Clostridium difficile* toxin B pore. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111(10):3721-6. doi: 10.1073/pnas.1400680111.
132. Zucca, M, Scutera, S, Savoia, D (2013) Novel avenues for *Clostridium difficile* infection drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 8(4):459-77. doi: 10.1517/17460441.2013.770466.
133. Zur Nieden, Anja (2008/2009) (Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen): mündliche Informationen bezüglich der Programme Arxepi und SPSS.

7 Anhang

7.1 Fragebogen

Surveillance von Clostridium difficile Infektionen im Krankenhaus

1. ID-Nummer: [_____]
2. Datum der Datenerhebung:
[_____]
3. Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status:
 - Patient/in (Clostridium difficile positiv)
 - Kontrollperson (Clostridium difficile negativ)
4. Toxinnachweis (bei Patienten):
 - Nachweis von Clostridium difficile Toxin A
 - Nachweis von Clostridium difficile Toxin B
 - Nachweis von Clostridium difficile Toxin A und B
5. Datum des Toxinnachweises in der Stuhlprobe (bei Patienten):
[_____]
6. Datum der stationären Aufnahme bzw. bei ambulanten Dialysepatienten Datum der nächsten geplanten Dialysebehandlung:
[_____]
7. Station, auf der der Patient/die Kontrollperson behandelt wird:
[_____]
8. Geschlecht des Patienten/der Kontrollperson:
 - Weiblich
 - Männlich
9. Alter des Patienten/der Kontrollperson (in Jahren und Monaten):
[_____]
10. Body Mass Index des Patienten/der Kontrollperson (in kg/m²):
[_____]
11. 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
12. Ernährungsform des Patienten/der Kontrollperson:
 - Enterale Ernährung

- **Parenterale Ernährung**

13. Hilfe durch das Pflegepersonal bei der Einnahme der Mahlzeiten:

- **Ja**
- **Nein**

14. Therapie mit Antibiotika während der vorausgegangenen 4 Wochen:

- **Ja**
- **Nein**

**15. Im Falle einer vorausgegangenen antibiotischen Behandlung:
Therapie mit folgenden Antibiotika-Untergruppen:**

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

**16. Therapie mit Immunsuppressiva während der vorausgegangenen 6
Monate bzw. 24 Wochen:**

- **Ja**
- **Nein**

**17. Im Falle einer vorausgegangenen immunsuppressiven Behandlung:
Therapie mit folgenden Immunsuppressiva-Untergruppen:**

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

18. Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus (in Tagen):

[_____]

7.2 Logistische Regressionen: Ergebnistabellen

Es folgt eine Zusammenstellung der logistischen Regressionsanalysen, auf die im Ergebnisteil Bezug genommen wurde.

Tabelle 7.2.1 Logistische Regression

Abhängige Variable: cd001 Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status

Unabhängige Variablen: cd010 Geschlecht, cd041 Therapie mit Antibiotika in den vorausgegangenen 4 Wochen, cd063 Therapie mit Immunsuppressiva in den vorausgegangenen 6 Monaten bzw. 24 Wochen, cd007a Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus, cd079 parenterale Ernährung, cd082 Hilfe durch das Pflegepersonal bei der Einnahme der Mahlzeiten, BMI Klasse (Body Mass Index Klasse), selbständig wohnen und Alter in Jahren

Variablen in der Gleichung

		Regressions koeffizientB	Standard fehler	Wald	df	Sig.
Schritt 1 ^a	cd010	-,614	,394	2,428	1	,119
	cd041	-1,506	,447	11,364	1	,001
	cd063	,221	,426	,269	1	,604
	cd007a	-,010	,010	,941	1	,332
	cd079	-,624	,701	,793	1	,373
	cd082	,228	,418	,297	1	,586
	BMI Klasse	,588	,196	9,040	1	,003
	Selbständig wohnen	-,984	,431	5,215	1	,022
	Alter in Jahren	-,017	,013	1,628	1	,202
	Konstante	1,835	1,222	2,257	1	,133

Tabelle 7.2.2 und 7.2.3 Logistische Regression auf Basis des Stepwise-Verfahrens
 Abhängige Variable: cd001 Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status

Unabhängige Variablen: cd010 Geschlecht, cd041 Therapie mit Antibiotika in den vorausgegangenen 4 Wochen, cd063 Therapie mit Immunsuppressiva in den vorausgegangenen 6 Monaten bzw. 24 Wochen, cd007a Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus, cd079 parenterale Ernährung, cd082 Hilfe durch das Pflegepersonal bei der Einnahme der Mahlzeiten, BMI Klasse (Body Mass Index Klasse), selbständig wohnen und Alter in Jahren

Variablen in der Gleichung

		Regressions koeffizientB	Standard fehler	Wald	df	Sig.
Schritt 1 ^a	cd041	-1,560	,381	16,746	1	,000
	Konstante	1,019	,324	9,909	1	,002
Schritt 2 ^b	cd041	-1,651	,392	17,692	1	,000
	BMI Klasse	,461	,172	7,139	1	,008
	Konstante	-,175	,541	,105	1	,746
Schritt 3 ^c	cd041	-1,533	,401	14,612	1	,000
	BMI Klasse	,508	,184	7,646	1	,006
	Selbständig wohnen	-1,002	,380	6,968	1	,008
	Konstante	-,011	,564	,000	1	,984

Variablen nicht in der Gleichung

		Wert	df	Sig.
Schritt 1 Variablen	cd010	,471	1	,492
	cd063	,038	1	,846
	cd007a	1,062	1	,303
	cd079	,863	1	,353

	cd082	,912	1	,339
	BMI Klasse	7,612	1	,006
	Selbständig wohnen	6,438	1	,015
	Alter in Jahren	2,943	1	,086
	Gesamtstatistik	19,037	8	,015
Schritt 2	cd010	,896	1	,344
	cd063	,328	1	,567
	cd007a	1,089	1	,297
	Variablen cd079	,862	1	,353
	cd082	,413	1	,520
	Selbständig wohnen	7,188	1	,007
	Alter in Jahren	3,385	1	,066
	Gesamtstatistik	12,301	7	,091
Schritt 3	cd010	1,495	1	,221
	cd063	,200	1	,655
	cd007a	,864	1	,353
	Variablen cd079	,776	1	,378
	cd082	,087	1	,768
	Alter in Jahren	1,193	1	,275
	Gesamtstatistik	5,424	6	,491

Tabelle 7.2.4 Logistische Regression

Abhängige Variable: cd001 Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status

Unabhängige Variablen: cd010 Geschlecht, cd053 Therapie mit Glykopeptiden in den vorausgegangenen 4 Wochen, cd056 Therapie mit Chinolonen in den vorausgegangenen 4 Wochen, cd057 Therapie mit Nitroimidazolen in den vorausgegangenen 4 Wochen, cd063 Therapie mit Immunsuppressiva in den

vorausgegangenen 6 Monaten bzw. 24 Wochen, cd007a Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus, cd079 parenterale Ernährung, cd082 Hilfe durch das Pflegepersonal bei der Einnahme der Mahlzeiten, BMI Klasse (Body Mass Index Klasse), selbständig wohnen und Alter in Jahren

Variablen in der Gleichung

		Regressions koeffizientB	Standard fehler	Wald	df	Sig.
Schritt 1 ^a	cd010	-,618	,424	2,123	1	,145
	cd063	-,480	,460	1,088	1	,297
	cd007a	-,003	,012	,052	1	,820
	cd079	-,291	,765	,145	1	,703
	cd082	,293	,475	,380	1	,537
	BMI Klasse	,503	,217	5,367	1	,021
	Selbständig wohnen	-,991	,471	4,427	1	,035
	Alter in Jahren	-,031	,015	4,255	1	,039
	cd053	-1,710	,538	10,102	1	,001
	cd056	-1,987	,652	9,287	1	,002
	cd057	-2,794	1,151	5,895	1	,015
	Konstante	2,861	1,363	4,403	1	,036

Tabelle 7.2.5 Logistische Regression auf Basis des Stepwise-Verfahrens

Abhängige Variable: cd001 Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status

Unabhängige Variablen: cd010 Geschlecht, cd053 Therapie mit Glykopeptiden in den vorausgegangenen 4 Wochen, cd056 Therapie mit Chinolonen in den vorausgegangenen 4 Wochen, cd057 Therapie mit Nitroimidazolen in den vorausgegangenen 4 Wochen, cd063 Therapie mit Immunsuppressiva in den vorausgegangenen 6 Monaten bzw. 24 Wochen, cd007a Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus, cd079 parenterale Ernährung, cd082 Hilfe durch das Pflegepersonal bei

der Einnahme der Mahlzeiten, BMI Klasse (Body Mass Index Klasse), selbständig wohnen und Alter in Jahren

Variablen in der Gleichung

		Regressions koeffizientB	Standard fehler	Wald	df	Sig.
Schritt 1 ^a	cd053	-1,690	,421	16,101	1	,000
	Konstante	,361	,192	3,533	1	,060
Schritt 2 ^b	cd053	-1,788	,433	17,074	1	,000
	cd056	-1,696	,551	9,491	1	,002
	Konstante	,632	,215	8,639	1	,003
Schritt 3 ^c	cd053	-1,693	,446	14,376	1	,000
	cd057	-2,724	1,073	6,445	1	,011
	cd056	-1,723	,561	9,444	1	,002
	Konstante	,796	,227	12,260	1	,000
	Selbständig wohnen	-,931	,392	5,646	1	,018
Schritt 4 ^d	cd053	-1,620	,457	12,560	1	,000
	cd057	-2,692	1,079	6,223	1	,013
	cd056	-1,658	,574	8,346	1	,004
	Konstante	1,110	,273	16,518	1	,000
Schritt 5 ^e	BMI Klasse	,436	,201	4,707	1	,030
	Selbständig wohnen	-1,044	,407	6,595	1	,010
	cd053	-1,617	,465	12,096	1	,001
	cd057	-2,429	1,084	5,021	1	,025
	cd056	-1,759	,593	8,786	1	,003
	Konstante	-,031	,570	,003	1	,957

Tabelle 7.2.6 Logistische Regression

Abhängige Variable: cd001 Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status

Unabhängige Variablen: cd043 Therapie mit Penicillinen, cd044 Therapie mit Cephalosporinen der 1. und 2. Generation, cd045 Therapie mit Cephalosporinen der 3. und 4. Generation, cd046 Therapie mit Carbapenemen, cd048 Therapie mit Aminoglykosiden, cd049 Therapie mit Tetrazyklinen, cd051 Therapie mit Makroliden, cd052 Therapie mit Lincosamiden, cd053 Therapie mit Glykopeptiden, cd056 Therapie mit Chinolonen, cd057 Therapie mit Nitroimidazolen, cd060 Therapie mit Cotrimoxazol (jeweils in den vorausgegangenen 4 Wochen)

Variablen in der Gleichung

		Regressions koeffizientB	Standard fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	cd043(1)	,008	,575	,000	1	,988	1,008
	cd044(1)	-,402	,852	,223	1	,637	,669
	cd045(1)	-,080	,539	,022	1	,882	,923
	cd046(1)	-,208	,720	,083	1	,773	,812
	cd048(1)	-,007	1,318	,000	1	,996	,993
	cd049(1)	,870	1,039	,701	1	,402	2,387
	cd051(1)	1,184	1,444	,672	1	,412	3,268
	cd052(1)	-,503	,754	,445	1	,505	,604
	cd053(1)	1,429	,579	6,089	1	,014	4,174
	cd056(1)	1,572	,636	6,106	1	,013	4,816
	cd057(1)	2,566	1,107	5,372	1	,020	13,011
	cd060(1)	-,494	,719	,473	1	,492	,610
	Konstante	-5,506	3,446	2,553	1	,110	,004

Tabelle 7.2.7 Logistische Regression auf Basis des Stepwise-Verfahrens

Abhängige Variable: cd001 Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status

Unabhängige Variablen: cd043 Therapie mit Penicillinen, cd044 Therapie mit Cephalosporinen der 1. und 2. Generation, cd045 Therapie mit Cephalosporinen der 3. und 4. Generation, cd046 Therapie mit Carbapenemen, cd048 Therapie mit Aminoglykosiden, cd049 Therapie mit Tetrazyklinen, cd051 Therapie mit Makroliden, cd052 Therapie mit Lincosamiden, cd053 Therapie mit Glykopeptiden, cd056 Therapie mit Chinolonen, cd057 Therapie mit Nitroimidazolen, cd060 Therapie mit Cotrimoxazol (jeweils in den vorausgegangenen 4 Wochen)

Variablen in der Gleichung

		Regressions koeffizientB	Standard fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	cd053(1)	1,234	,452	7,457	1	,006	3,434
	Konstante	-1,329	,375	12,572	1	,000	,265
Schritt 2 ^b	cd053(1)	1,224	,466	6,908	1	,009	3,400
	cd057(1)	2,380	1,066	4,984	1	,026	10,808
	Konstante	-3,477	1,099	10,015	1	,002	,031
Schritt 3 ^c	cd053(1)	1,470	,492	8,931	1	,003	4,349
	cd056(1)	1,509	,593	6,489	1	,011	4,524
	cd057(1)	2,545	1,081	5,543	1	,019	12,745
	Konstante	-4,970	1,282	15,037	1	,000	,007

Tabelle 7.2.8 Logistische Regression

Abhängige Variable: cd001 Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status

Unabhängige Variablen: cd065 Therapie mit Ciclosporin A, cd066 Therapie mit Tacrolimus, cd067 Therapie mit Sirolimus, cd068 Therapie mit Mycophenolat Mofetil, cd069 Therapie mit Glukokortikoiden, cd071 Therapie mit anderen zytotoxischen Substanzen (jeweils in den vorausgegangenen 6 Monaten bzw. 24 Wochen)

Variablen in der Gleichung

		Regressions koeffizientB	Standard fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	cd065	1,279	1,454	,774	1	,379	3,594
	cd066	-21,256	27807,680	,000	1	,999	,000
	cd067	,308	1,787	,030	1	,863	1,361
	cd068	,618	1,735	,127	1	,722	1,855
	cd069	,627	,979	,411	1	,522	1,873
	cd071	1,104	,870	1,610	1	,205	3,016
	Konstante	-1,221	1,097	1,238	1	,266	,295

Tabelle 7.2.9 Logistische Regression

Abhängige Variable: cd001 Gruppeneinteilung nach Clostridium difficile Status

Unabhängige Variablen: BMI Klasse (Body Mass Index Klasse): Klasse 1: < 18,5 kg/m², Klasse 2: 18,5-24,9 kg/m², Klasse 3: 25,0-29,9 kg/m², Klasse 4: 30,0-34,9 kg/m², Klasse 5: 35,0-39,9 kg/m², Klasse 6: ≥ 40,0 kg/m²

Variablen in der Gleichung

		Regressions koeffizientB	Standard fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	BMI Klasse	,399	,162	6,056	1	,014	1,490
	Konstante	-1,147	,466	6,053	1	,014	,317

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.“

Gießen, 10.01.2016

Katja Lottermann

Danksagung

Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Andreas Knaust für die Betreuung und Unterstützung während der gesamten Dissertation.

Herrn Prof. Dr. med. Thomas Eikmann danke ich für die Überlassung des Themas der Dissertation.

Mein Dank gilt auch Frau Dipl. Ing. Anja zur Nieden für ihre Hilfe bei der Erstellung des Fragebogens mittels des Programms ArXepi und für die Informationen bezüglich des Programms SPSS.

Ganz besonders herzlich danke ich Herrn Dr. Manfred Hollenhorst für seine unermüdliche Geduld und Zeit bei der statistischen Beratung sowie meiner Kollegin Jennifer Mendes-Herzog, die mir während der gesamten Dissertation mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Außerdem bedanke ich mich bei meinem Vater Helmut Lottermann für das Korrekturlesen der Promotionsarbeit bezüglich der Rechtschreibung.

