

Aus dem Geriatrischen Zentrum
(Prof. Dr. med. R. Nau)
des Evangelischen Krankenhauses Göttingen-Weende

**Individuelle Risikofaktoren für
C.-difficile-Infektionen bei stationären
geriatrischen Patienten im
Ev. Krankenhaus Göttingen-Weende**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Carla Maria Dohrendorf

aus

Emmendingen

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. med. R. Nau

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H Eiffert

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. R. Nau

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. Christine von Arnim

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. Ralf Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 19.12.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel " Individuelle Risikofaktoren für *C.-difficile*-Infektionen bei stationären geriatrischen Patienten im Ev. Krankenhaus Göttingen-Weende " eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	7
1.1 Besiedlung mit <i>C. difficile</i>	8
1.2 Pathogenese der <i>C.-difficile</i> -Infektion.....	9
1.2.1 Exposition	9
1.2.2 Mikrobiom.....	10
1.2.3 Immunsystem.....	11
1.3 Risikofaktoren.....	12
1.3.1 Vorerkrankungen und funktioneller Status	12
1.3.2 Umgebungsfaktoren.....	12
1.3.3 Antibiotika.....	13
1.3.4 Weitere Medikamente	14
1.3.5 Alter	15
1.4 Prävention.....	16
1.5 Fragestellung und Ziel	17
2 Patienten und Methoden	19
2.1 Studiendesign	20
2.2 Ort der Datenerhebung.....	21
2.3 Patientenkollektiv	21
2.3.1 CDI-Patienten und asymptomatisch Besiedelte	21
2.3.2 Kontrollpatienten	22
2.4 Datenerhebung	23
2.4.1 Erhebung der Daten zu <i>C.-difficile</i> -Infektion und TCD-Besiedlung.....	24
2.4.2 Erhebung von Diagnosen und Daten zum funktionellen Status.....	25
2.4.3 Erhebung der Daten zum Krankenhausaufenthalt.....	26
2.4.4 Erhebung der Laborwerte und Vitalparameter	27
2.4.5 Erhebung der Antibiotika und weiterer Medikamente.....	28
2.5 Datenauswertung.....	30
2.5.1 Auswertung der Daten zur <i>C.-difficile</i> -Infektion und TCD-Besiedlung.....	30
2.5.2 Auswertung von Diagnosen und Daten zum funktionellen Status.....	32
2.5.3 Auswertung der Daten zum Krankenhausaufenthalt	33
2.5.4 Auswertung der Laborwerte und Vitalparameter.....	34
2.5.5 Auswertung der Antibiotika.....	36
2.5.6 Auswertung der weiteren Medikamente	37
2.6 Datenschutz und Genehmigung durch die Ethikkommission.....	38
3 Ergebnisse.....	39
3.1 Stichprobe.....	39

3.2	<i>C.-difficile</i> -Infektion und TCD-Besiedlung.....	40
3.2.1	TCD-Screening.....	44
3.3	Vorerkrankungen und funktioneller Status.....	47
3.4	Krankenhausaufenthalt.....	57
3.4.1	Interventionen.....	60
3.5	Laborwerte und Vitalparameter.....	62
3.6	Antibiotika.....	72
3.7	Weitere Medikamente.....	76
4	Diskussion.....	81
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	81
4.2	Stärken und Schwächen der Studie.....	83
4.3	<i>C.-difficile</i> -Infektionen im Geriatrischen Zentrum des EKW.....	84
4.3.1	Therapie und Outcome.....	85
4.4	Individuelle Risikofaktoren, die für eine <i>C.-difficile</i> -Infektion prädisponieren.....	87
4.4.1	Vorerkrankungen und funktioneller Status.....	87
4.4.2	Krankenhausaufenthalt.....	89
4.4.3	Laborwerte und Vitalparameter.....	90
4.4.4	Antibiotika.....	93
4.4.5	Weitere Medikamente.....	95
4.5	Rolle der Besiedlung.....	98
4.5.1	Nosokomiale Besiedlung.....	98
4.5.2	TCD-Besiedlung als Risikofaktor für eine <i>C.-difficile</i> -Infektion?.....	98
4.5.3	Risikofaktoren für die <i>C.-difficile</i> -Infektion im Vergleich mit Besiedelten.....	99
4.6	Effekt der Interventionen und Präventionsmöglichkeiten.....	100
5	Zusammenfassung.....	103
6	Anhang.....	106
7	Literaturverzeichnis.....	141

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Schilddrüsenstatus nach Schilddrüsenwerten.....	36
Tabelle 2: Grenzen der Messbereiche einzelner Laborwerte.....	36
Tabelle 3: Altersverteilung.....	39
Tabelle 4: Geschlechterverteilung.....	40
Tabelle 5: Einfluss der Anzahl vorheriger CDI-Episoden auf das CDI-Risiko.....	41
Tabelle 6: Intervall von der letzten CDI-Episode bis zur Probenentnahme.....	41
Tabelle 7: Häufigkeit der schweren CDI und ihrer Kriterien.....	42
Tabelle 8: Ausgewählte Intervalle zu CDI und TCD-Besiedlung.....	43
Tabelle 9: Therapie der CDI.....	44
Tabelle 10: Intervalle zur Therapie der CDI.....	44
Tabelle 11: Ergebnisse des TCD-Screenings.....	41
Tabelle 12: Ergebnisse des TCD-Screenings bei CDI-Patienten und TCD-Besiedelten.....	46
Tabelle 13: Einfluss der Wohnform auf das CDI-Risiko.....	48
Tabelle 14: Einfluss der Ernährung auf das CDI-Risiko.....	49
Tabelle 15: Einfluss des BMI und funktioneller Scores auf das CDI-Risiko.....	50
Tabelle 16: Häufigste Hauptdiagnosen.....	52
Tabelle 17: Einfluss von Diagnosen auf das CDI-Risiko.....	54
Tabelle 18: Median und arithmetischer Mittelwert des Charlson Comorbidity Index bei CDI- und Kontrollpatienten nach Diagnose Parkinson-Syndrom.....	55
Tabelle 19: Einfluss von Operationen auf das CDI-Risiko.....	55
Tabelle 20: Aufenthalte im EKW im letzten Jahr vor Aufnahme in die Geriatrie.....	56
Tabelle 21: Krankenhausaufenthalte in den vier Wochen vor Aufnahme in die Geriatrie und ihr Einfluss auf das CDI-Risiko.....	57
Tabelle 22: Liegezeiten.....	58
Tabelle 23: Entlassungsart und Anzahl der Aufenthalte auf der Intensivstation.....	59
Tabelle 24: Anzahl der Infizierten nach Intervention und Zeitraum.....	60
Tabelle 25: Einfluss der Interventionen auf das CDI-Risiko.....	61
Tabelle 26: Median des Charlson Comorbidity Index in der Kontrollgruppe nach Intervention und Zeitraum.....	62
Tabelle 27: Einfluss der Laborwerte auf das CDI-Risiko.....	63
Tabelle 28: IgA-Werte aufgeschlüsselt nach Antibiotika-Erhalt.....	65
Tabelle 29: IgA-Werte aufgeschlüsselt nach Tod während des EKW-Aufenthaltes.....	65
Tabelle 30: Häufigkeit von Prokalzitoninuntersuchungen.....	65
Tabelle 31: Einfluss von Laborwerten (mit Delta) auf das CDI-Risiko.....	66
Tabelle 32: Einfluss der Vitalparameter auf das CDI-Risiko.....	69
Tabelle 33: Einfluss des Differentialblutbilds auf das CDI-Risiko.....	70
Tabelle 34: Einfluss des Schilddrüsenstatus auf das CDI-Risiko.....	71
Tabelle 35: Einfluss von Antibiotika auf das CDI-Risiko.....	74
Tabelle 36: Einfluss von Antibiotika auf das CDI-Risiko.....	75
Tabelle 37: Anzahl erhobener Medikamente vor der TCD-positiven Probenentnahme.....	76
Tabelle 38: Einfluss von Medikamenten auf das CDI-Risiko.....	77
Tabelle 39: Median und arithmetischer Mittelwert des Charlson Comorbidity Index bei CDI- und Kontrollpatienten nach Antikoagulation.....	80
Tabelle A1: Liste der erhobenen Medikamente mit Codierung und geordnet nach Gruppen.....	106
Tabelle A2: Liste der erhobenen Antibiotika mit Codierung, geordnet nach Gruppen.....	108

Tabelle A3: Diagnosen (mit Kontingenztafeln; CDI/Kontrollgruppe gesamt und Besiedelte).....	109
Tabelle A4: Diagnosen (mit Kontingenztafeln; CDI/Kontrollgruppe nosokomial).....	111
Tabelle A5: Operationen (mit Kontingenztafeln; CDI/Kontrollgruppe gesamt und Besiedelte) ...	113
Tabelle A6: Operationen (mit Kontingenztafeln; CDI/Kontrollgruppe nosokomial)	114
Tabelle A7: Häufigkeit von CDI-Fällen nach Stationen und Zimmern	115
Tabelle A8: Laborwerte (CDI/Kontrolle gesamt)	117
Tabelle A9: Laborwerte (CDI/Kontrollgruppe nosokomial)	119
Tabelle A10: Laborwerte (Besiedelte)	121
Tabelle A11: Antibiotika (mit Kontingenztafeln; CDI/Kontrollgruppe gesamt und Besiedelte)....	124
Tabelle A12: Antibiotika (mit Kontingenztafeln; CDI/Kontrollgruppe nosokomial).....	126
Tabelle A13: Medikamente (mit Kontingenztafeln; CDI/Kontrollgruppe gesamt und Besiedelte)	129
Tabelle A14: Medikamente (mit Kontingenztafeln; CDI/Kontrollgruppe nosokomial)	135

Abkürzungsverzeichnis

ABS	<i>Antibiotic Stewardship</i>
ADL	<i>Activities of Daily Living</i>
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
B-PE	Entnahme der TCD-positiven Probe, durch die die Besiedlung festgestellt wurde
CCI	Charlson Comorbidity Index
CDI	<i>Clostridioides-difficile</i> -Infektion
CDI-PE	Entnahme der TCD-positiven Probe, die die CDI bestätigte
CRP	C-reaktives Protein
DEMMI	De-Morton-Mobility-Index
eGFR	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
EKW	Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende
GABA	γ -Amino-Buttersäure
GGT	γ -Glutamyltransferase
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LDH	Laktatdehydrogenase
M	Median
max	Maximum
min	Minimum
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MW	Arithmetischer Mittelwert
n	Anzahl
n.a.	nicht anwendbar
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
P25	25. Perzentile
P75	75. Perzentile
PCT	Prokalzitonin
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PPI	Protonenpumpen-Inhibitoren
ReToCdiff	Reduktion von Infektionen mit Toxin-bildenden <i>C. difficile</i> in Geriatrischen Kliniken
RKI	Robert-Koch-Institut
TCD	Toxin-bildende <i>Clostridioides difficile</i>
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon

1 Einleitung

Clostridioides difficile (*C. difficile*, bis 2016 *Clostridium* (Lawson et al. 2016)) ist ein obligat anaerob wachsendes, grampositives Stäbchenbakterium, dessen umweltresistente Sporen auch viele Desinfektionsmittel überdauern können. Entdeckt wurde es 1935 in der Darmflora von gesunden Neugeborenen (Hall und O’Toole 1935). Auch bei Erwachsenen kann *C. difficile* als Teil des Darmmikrobioms vorkommen, ohne Symptome zu verursachen. Stämme, die die Toxine A, B oder das erst später entdeckte binäre Toxin produzieren (Toxin-bildende *C. difficile*, TCD), sind allerdings fakultativ humanpathogen und typische Erreger nosokomialer Durchfallerkrankungen (RKI 2018). Der charakteristische Zusammenhang der Darmerkrankung mit der vorherigen Einnahme von Antibiotika, insbesondere Clindamycin, wurde erstmals 1974 beschrieben (Tedesco et al. 1974). Vier Jahre später konnten Bartlett et al. (1978) dann *C. difficile* mit seinen Toxinen als verantwortlichen Erreger ausmachen. Die durch sie verursachte zytotoxische Schädigung der Darmepithelzellen führt zu Entzündung und Diarrhoe. Die klinische Symptomatik der *C.-difficile*-Infektion (CDI) reicht von selbstlimitierenden Durchfällen bis hin zur fulminanten pseudomembranösen Colitis, Sepsis und Tod (RKI 2018).

In den letzten 25 Jahren ist die CDI deutlich häufiger geworden. Von 1996 bis 2003 zeigte sich eine Verdoppelung der Fallzahlen in den USA (McDonald et al. 2006). Dieser Trend ließ sich ab der Jahrtausendwende auch in Deutschland beobachten: Zwischen 2000 und 2006 stieg die Anzahl der Patienten mit der ICD-10-Diagnose CDI (A04.7) von 1,3 auf 97,5 pro 100.000 Entlassungen vollstationär behandelter Patienten (Vonberg und Gastmeier 2008). In zwei vom Bundesgesundheitsministerium in Auftrag gegebenen repräsentativen Erhebungen an deutschen Akutkrankenhäusern ergab sich ein weiterer signifikanter Anstieg in der Punktprävalenz der CDI zwischen 2011 (0,34%) und 2016 (0,48%). Die Autoren erklären diesen weiteren Anstieg auch mit einem stärkeren Bewusstsein für die CDI und dadurch vermehrter Diagnostik bei verdächtigen Durchfällen. So sind im Gegenzug die Zahlen unspezifischer gastrointestinaler Infekte gefallen. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass die CDI mittlerweile eine der häufigsten nosokomialen Infektionen ist (NRZ/RKI 2016).

Eine weitere Entwicklung ist die Ausbreitung neuer Stämme wie des hypervirulenten Ribotyps 027, der neben einer stärkeren Toxinproduktion auch vermehrt Resistenzen gegen Fluorchinolone aufweist und durch große nosokomiale Ausbrüche mit ungewöhnlich hoher Morbidität und Mortalität auffiel (RKI 2018). Damit einher ging eine Erweiterung der betroffenen Patientengruppen. So wurden vermehrt auch Fälle ambulanter Infektionen bei jüngeren Patienten und bei Patienten ohne vorherige Antibiotika-Exposition oder sonstigen bekannten Risikofaktoren beschrieben. Nichtsdestotrotz tritt die CDI weiterhin meist im Zusammenhang mit Krankenhausaufenthalten und vorwiegend bei älteren Menschen auf (DePestel and Aronoff 2013).

Dabei sollte die Gefahr durch die CDI nicht unterschätzt werden. Bei Patienten mit einer CDI ist die 30-Tages-Mortalität etwa 2.5-fach erhöht im Vergleich mit Kontrollpatienten ohne Diarrhoe nach Korrektur für Alter, Geschlecht und Komorbiditäten (Hensgens et al. 2013). Zudem zeigte sich in einer Kohortenstudie mit US-amerikanischen Intensivpatienten bei TCD-Infizierten eine höhere Wahrscheinlichkeit, nach dem Krankenhausaufenthalt in eine Pflegeeinrichtung entlassen zu werden als bei Patienten ohne CDI (Lawrence et al. 2007).

Zuletzt bedeuten die längeren Krankenhausaufenthalte, sowie zusätzlich notwendige Diagnostik und Therapie auch eine Belastung des Gesundheitssystems. So zeigten Kyne et al. (2002a), dass bei Patienten, die im Verlauf eine nosokomiale CDI entwickelten, 54% höhere Kosten für den Krankenhausaufenthalt entstanden als bei Patienten derselben Kohorte ohne CDI.

1.1 Besiedlung mit *C. difficile*

Häufig führt der Kontakt mit toxischen *C.-difficile*-Stämmen (TCD) nicht zu einer Infektion, sondern zu einer Besiedlung (synonym Kolonisation). Das bedeutet, es können zwar TCD-Stämme im Stuhl nachgewiesen werden, der Patient entwickelt jedoch keinerlei CDI-Symptome (z.B. Diarrhoen, Ileus, toxisches Megakolon)(Crobach et al. 2018).

Je nach untersuchtem Kollektiv wird die Prävalenz dabei unterschiedlich angegeben. Während für die erwachsene Allgemeinbevölkerung von einer Besiedlungsprävalenz unter 5% ausgegangen wird (RKI 2018), liegt sie in Gesundheitseinrichtungen oft höher. Eine Meta-Analyse zu Pflegeheimen in Nordamerika und Europa fand 14,8% TCD-Besiedelte unter den Bewohnern. Dabei schwanken die Zahlen zwischen einzelnen Einrichtungen und können in Ausbruchssituationen auch deutlich höher liegen (Ziakas et al. 2015). Bei Aufnahme in ein Krankenhaus sind laut einer Meta-Analyse 8,1% der Patienten mit TCD besiedelt (Zacharioudakis et al. 2015). Dort sind die Zahlen wiederum abhängig vom Patientenkollektiv der jeweiligen Abteilung und steigen im Laufe des Krankenhausaufenthaltes weiter an (McFarland et al. 1989). In einer Untersuchung an stationär behandelten geriatrischen Patienten in Deutschland fanden Nissle et al. eine Prävalenz von 16,4% (2016).

Bei den erwähnten Studien ist zu beachten, dass in der Regel Punktprävalenzen erhoben wurden. Währenddessen zeigte sich in einigen kleineren Longitudinalstudien, in denen derselbe Proband mehrfach untersucht wurde, dass eine Besiedlung in der Mehrzahl der Fälle nicht dauerhaft ist, sondern nur transient, also vorübergehender Natur. Da die dortigen Patientenkollektive allerdings vergleichsweise jung und gesund waren, bleibt bisher unklar, ob diese Beobachtung auch auf ältere und kränkere Menschen übertragbar ist (Crobach et al. 2018).

Das Verhältnis zwischen Infektion und Besiedlung ist bisher nicht abschließend geklärt (Schäffler und Breitrück 2018). So wurde zunächst davon ausgegangen, dass eine Besiedlung

protektive Wirkung habe, nachdem eine Meta-Analyse von vier Studien mit zusammen 810 Patienten ergab, dass die Besiedelten ein leicht erniedrigtes Risiko hatten, an einer CDI zu erkranken. Allerdings wurden hierbei auch Patienten mit einer Kolonisation durch nicht-toxische *C.-difficile*-Stämme miteinbezogen (Shim et al. 1998). Dieses Detail ist wichtig, da letztere keine CDI auslösen können und Hinweise auf einen protektiven Effekt existieren, weshalb eine orale Gabe nicht-toxischer *C.-difficile*-Stämme sogar als Präventions- und Therapieoption erforscht wird (Natarajan et al. 2013).

Dieser älteren Arbeit steht nun eine größere Meta-Analyse von Zacharioudakis et al. (2015) mit 19 Studien und insgesamt 8.725 Patienten gegenüber, in der nur Kolonisationen mit toxischen Stämmen berücksichtigt wurden. Dort wurde für Kolonisierte ein fast sechsfach höheres Risiko festgestellt, im Verlauf eine CDI zu entwickeln.

Nach dem aktuellen Stand ist also davon auszugehen, dass die TCD-Besiedlung einen relevanten Risikofaktor für die Entwicklung einer CDI darstellt. In Kapitel 1.2.1 wird zudem die Rolle der Besiedelten als Überträger näher erläutert.

1.2 Pathogenese der *C.-difficile*-Infektion

Es wird angenommen, dass zu einer Infektion mit *C. difficile* mehrere Faktoren zusammenkommen müssen. Voraussetzung ist einerseits eine Exposition gegenüber dem Erreger. Oral aufgenommene Sporen können die Magensäure unbeschadet überstehen und im anaeroben Milieu des Kolons zur vegetativen Form von *C. difficile* auskeimen. Diese kann durch die protektive Schleimschicht bis zum Darmepithel vordringen und sich an die Oberflächen der Epithelzellen anheften (Furuya-Kanamori et al. 2015). In der Regel verhindern jedoch Barriere Mechanismen des Darms, insbesondere sein Mikrobiom, dass *C. difficile* sich weiter ausbreiten kann. Ebenso spielt auch das Immunsystem des betroffenen Patienten eine Rolle, indem es *C. difficile* selbst oder die schädlichen Toxine bekämpft.

Auf die Rollen von Exposition, Mikrobiom und Immunsystem soll im Folgenden näher eingegangen werden.

1.2.1 Exposition

Da *C. difficile* ein anaerobes Bakterium ist, findet eine Übertragung hauptsächlich durch die wesentlich umweltresistenteren Sporen statt. In einem Versuch an Ferkeln konnte gezeigt werden, dass das Infektionsrisiko dabei abhängig von der Dosis der aufgenommenen Sporen ist (Arruda et al. 2013). Diese sind in unserer Umwelt ubiquitär vorhanden und können dort monatelang persistieren (Saif und Brazier 1996).

Besonders häufig kommt *C. difficile* jedoch in Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen vor. Infektionsquellen sind mit TCD infizierte oder besiedelte Patienten, die Sporen mit dem Stuhl ausscheiden. Es ist bekannt, dass sich bei beiden Gruppen die Erreger nicht nur im Darm, sondern häufig auch auf der Haut und in ihrer unmittelbaren Umgebung befinden,

wo sie leicht auf die Hände des Personals übertragen werden können. So waren in einer Studie von 1989 die Hände von 59% der Mitarbeiter kontaminiert, die besiedelte oder infizierte Patienten gepflegt hatten. Von dort können die Sporen leicht auf Oberflächen der gesamten Station und damit auch zu bisher unbesiedelten Patienten verbreitet werden (Riggs et al. 2007; Fekety et al. 1981; McFarland et al. 1989).

Es wird davon ausgegangen, dass ein CDI-Patient deutlich mehr Sporen verbreitet als ein TCD-Besiedelter (Guerrero et al. 2013). Insbesondere während der symptomatischen Phase, aber auch nach erfolgreicher Therapie können häufig noch TCD-Sporen im Stuhl nachgewiesen werden (Sethi et al. 2010). Allerdings ist die Prävalenz der Besiedelten deutlich höher als die der Infizierten, sodass ihr Einfluss auf die Übertragung des Erregers nicht unterschätzt werden sollte (Guerrero et al. 2013). Geht man zudem von einer effektiven Isolierung der Infizierten nach Diagnosestellung aus, so verwundert es nicht, dass Clabots et al. (1992) nachweisen konnten, dass 84% der nosokomialen Neuinfektionen in ihrer Studie durch Stämme verursacht wurden, die zuvor durch asymptomatisch Besiedelte in die Station eingetragen worden waren. Im Umkehrschluss führte eine Interventionsstudie mit einem TCD-Screening bei Aufnahme und der anschließenden Isolation von Besiedelten zu einer Reduktion der nosokomialen Infektionen auf 37,6% der erwarteten Fallzahl (Longtin et al. 2016).

1.2.2 Mikrobiom

Der menschliche Darm ist von zahlreichen unterschiedlichen Mikroorganismen besiedelt. Das Darmmikrobiom bezeichnet die Gesamtheit dieser Organismen, ihrer Gene und Funktionen (Marchesi et al. 2016). Normalerweise wird durch das eigene Mikrobiom eine sogenannte Kolonisationsresistenz vermittelt, die vor einer Ausbreitung von pathogenen Erregern wie *C. difficile* schützt (Crobach et al. 2018).

Wird die Diversität des Mikrobioms allerdings z.B. durch Antibiotika reduziert, kann diese Barrierefunktion beeinträchtigt sein, sodass es nach Exposition zu einer Kolonisation oder Infektion mit TCD kommt. Der genaue Mechanismus dieser Kolonisationsresistenz ist noch nicht verstanden, vermutlich spielen dabei mehrere Faktoren eine Rolle.

Einer dieser Faktoren ist die Zusammensetzung der Gallensäuren: So können einige primäre Gallensäuren ein Auskeimen der Sporen von *C. difficile* stimulieren, während sekundäre Gallensäuren, die durch bakterielle Verstoffwechslung daraus entstehen, für die vegetative Form von *C. difficile* toxisch wirken. Werden die verantwortlichen Bakterienstämme durch Antibiotika reduziert, wird eine Ausbreitung von *C. difficile* also erleichtert. Ein anderer Mechanismus ist die Konkurrenz um Nährstoffe und die Besetzung der Nische durch eine effizientere Verwertung von z.B. Kohlenstoffquellen, auf die *C. difficile* angewiesen ist. Auch Bakteriozine, also von Bakterien gebildete Toxine, die gegen andere Bakterienstämme wirksam sind, sind vermutlich Teil des Abwehrprinzips. Zuletzt scheint auch die Interaktion von

Darmbakterien mit dem Immunsystem des Wirts eine Rolle zu spielen, indem eine unspezifische Immunreaktion hervorgerufen wird, welche auch gegen *C. difficile* wirksam ist (Britton und Young 2012).

1.2.3 Immunsystem

Es wird angenommen, dass es nach einer TCD-Exposition auch von der Immunreaktion abhängt, ob Patienten an einer CDI erkranken. Dabei spielt neben der unspezifischen Immunantwort (Anstieg neutrophiler Granulozyten im Blut, Infiltration des Darmgewebes, Aktivierung von Monozyten und Makrophagen) auch das humorale Immunsystem eine Rolle. Am besten untersucht sind spezifische Antikörper gegen das Toxin A. Da die Infektion an den Schleimhäuten des Darms stattfindet, kommt dem sekretorischen Immunglobulin A (IgA) eine große Bedeutung zu (Kelly und Kyne 2011; Shin et al. 2016).

Die Rolle der Immunantwort bei der Entwicklung einer CDI oder Besiedlung mit *C. difficile* ist allerdings noch immer unklar, da die Studienlage hierzu bislang widersprüchlich ist (Rees und Steiner 2018).

So zeigen mehrere Studien bei besiedelten Patienten ein bis zwei Wochen nach dem TCD-Nachweis eine stärkere spezifische Immunantwort (Serum-IgG und -IgA) gegen Antigene von *C. difficile* als bei Infizierten. Hieraus wird geschlossen, dass eine ausreichende Immunantwort protektiv wirken und eine Infektion verhindern kann, sodass es stattdessen bei einer Besiedlung bleibt (Mulligan et al. 1993). Kyne et al. (2000) konnten in einer prospektiven Untersuchung mit Stuhl- und Blutprobenentnahmen alle drei Tage sogar eine unterschiedliche Kinetik der IgG gegen das Toxin A feststellen: Während die 19 Patienten, bei denen im Verlauf eine Besiedlung auftrat, bereits bei Aufnahme tendenziell höhere IgG-Level gegen Toxin A aufwiesen, die zum Zeitpunkt der Kolonisation stark anstiegen, kam es bei den 28 Infizierten dagegen zu einem signifikanten Abfall zwischen Aufnahme und TCD-Nachweis.

Demgegenüber stehen allerdings Studien, in denen CDI-Patienten eine vergleichbare oder stärkere Immunantwort zeigten als Besiedelte und Kontrollen. Gemessen wurden dabei ebenfalls Serum-IgG und -IgA gegen Toxin A, sowie fäkales IgA, jeweils in der akuten Phase der Erkrankung und vier bis acht Wochen später (Johnson et al. 1992) bzw. Serum-IgG- und IgM gegen eine Reihe unterschiedlicher TCD-Antigene, darunter wiederum Toxin A (Sánchez-Hurtado et al. 2008). Sánchez-Hurtado et al. (2008) vermuten daher, dass CDI-Patienten zwar in der Regel eine Immunantwort ausbilden, diese jedoch z.B. durch schwerere Vorerkrankungen und/oder Mechanismen der Immunoseneszenz (vgl. Kapitel 1.3.5) nicht rechtzeitig oder nicht spezifisch genug ist, um die Infektion zu verhindern.

1.3 Risikofaktoren

In der Analyse von Risikofaktoren für eine CDI finden sich die drei oben beschriebenen Faktoren Exposition, Mikrobiom und Immunsystem, die die Pathogenese einer CDI beeinflussen, wieder. So bewirken manche Risikofaktoren eine verstärkte Exposition gegenüber dem Erreger (z.B. durch Nähe zu Infizierten oder Besiedelten), andere begünstigen eine Infektion des Wirtes durch die Beeinflussung des Darmmikrobioms und anderer Barrieren im Gastrointestinaltrakt oder durch eine Beeinträchtigung der Immunreaktion (Lawrence et al. 2007). Während dieses Schema zum Verständnis der Infektion beitragen kann, lassen sich viele der beobachteten Risikofaktoren allerdings nicht klar einordnen, sondern wirken teilweise über mehrere Mechanismen oder beeinflussen sich gegenseitig.

1.3.1 Vorerkrankungen und funktioneller Status

Es ist bekannt, dass der Verlust von Mobilität und ein niedriger funktioneller Status bei älteren Menschen nicht nur das Ergebnis von Infektionen sein können, sondern deren Risiko, insbesondere für Atemwegsinfektionen, selbst erhöhen können (High et al. 2005). Für die CDI konnte gezeigt werden, dass geringe Fähigkeiten zur selbstständigen Bewältigung von Alltagsaufgaben (*Activities of Daily Living*, ADL) auch unter Berücksichtigung von Alter und Komorbiditäten ein eigener Risikofaktor für schwere Verläufe sind (Rao et al. 2013).

Zur Einschätzung von Komorbiditäten gibt es Daten für unterschiedliche Scores, bei denen höhere Werte mit einem höheren CDI-Risiko korrelieren: der Horn's Index (Kyne et al. 2002b), die Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (Ticinesi et al. 2015), und der am weitesten verbreitete Charlson Comorbidity Index (CCI) (Davis et al. 2018).

Für viele einzelne Erkrankungen sind Assoziationen mit der CDI beschrieben, auch wenn Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Zu den Diagnosen, die häufiger mit der CDI in Verbindung gebracht wurden, zählen Herz- und Niereninsuffizienz, Hypalbuminämie sowie das Tragen einer nasogastralen Sonde (Na'amni et al. 2017; Dubberke et al. 2007b; Freedberg et al. 2016).

1.3.2 Umgebungsfaktoren

Die Exposition gegenüber TCD lässt sich in der Krankenhausumgebung vergleichsweise einfach quantifizieren. Dubberke et al. (2007a) wandten dort das Konzept des Kolonisationsdrucks, das für andere nosokomiale Erreger wie MRSA gebräuchlicher ist, mit einigen Abwandlungen auch auf die CDI an. Der Kolonisationsdruck wurde berechnet mithilfe der Summe der infizierten Mitpatienten auf derselben Station pro Tag im Krankenhaus und soll die Sporenlast beschreiben, der der Patient ausgesetzt ist. In einer großen retrospektiven Kohortenstudie bestätigte sich, dass unter höherem Kolonisationsdruck tatsächlich ein höheres CDI-Risiko besteht (Dubberke et al. 2007b).

Ebenso zeigte sich, dass kürzliche Krankenhausaufenthalte vor der Aufnahme und Aufenthalte auf einer Intensivstation das Risiko für die Entwicklung einer CDI erhöhten. Auch bei Patienten, die in einer Pflegeeinrichtung lebten, trat die CDI häufiger auf als bei Patienten, die in einer Privatunterkunft wohnten. Die Ursache kann bei diesen Beobachtungen sowohl in einer erhöhten Sporenlast durch die höheren Besiedlungszahlen als auch im schlechteren Allgemeinzustand vermutet werden (Freedberg et al. 2016; Na'amnih et al. 2017; Vesteinsdottir et al. 2012).

1.3.3 Antibiotika

Wie bereits beschrieben, spielen Antibiotika eine wichtige Rolle in der Pathogenese der CDI, da sie auch apathogene Bakterien abtöten, so die Kolonisationsresistenz des Darms schwächen und eine Ausbreitung von *C. difficile* ermöglichen (vgl Kapitel 1.2.2).

Dabei steigt das Risiko mit der Anzahl der erhaltenen Antibiotika-Dosen, obwohl bereits weniger als 3 Dosen zu einem erhöhten Risiko führen. Dieses ist zwar zu Beginn der antibiotischen Therapie am höchsten, bleibt jedoch auch im dritten Monat nach Therapieende noch erhöht (OR 2.72) (Hensgens et al. 2012). Die Anwendung mehrerer unterschiedlicher Antibiotika scheint das Risiko weiter zu erhöhen (Bignardi 1998).

Auch wenn mittlerweile die meisten Antibiotika mit der CDI in Verbindung gebracht wurden, zeigen sich Unterschiede zwischen einzelnen Antibiotika-Klassen und -Substanzen.

So war in einer großen Meta-Analyse von Slimings und Riley (2014) mit 15.938 Patienten das Antibiotikum mit dem größten Einfluss Clindamycin. Auch für Cephalosporine, Carbapeneme, Sulfonamide/Trimethoprim sowie Fluorchinolone und Penicillinkombinationen mit β -Lactamase-Inhibitor zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang. Für die übrigen Antibiotikaklassen (Aminoglykoside, Makrolide, Tetrazykline, übrige Penicilline) ergaben sich nur Tendenzen ohne statistische Signifikanz.

Die Bedeutung der Fluorchinolone als Risikofaktor für eine CDI hat in den letzten Jahren zugenommen, was auf das vermehrte Auftreten von TCD-Stämmen mit Fluorchinolone-Resistenzen, wie BI/NAP1/027, zurückgeführt wird (Vardakas et al. 2012).

Mittlerweile ist deutlich geworden, dass Antibiotika nicht nur einen individuellen endogenen Risikofaktor darstellen, sondern auch Auswirkungen über den einzelnen Patienten hinaus haben. So konnte nachgewiesen werden, dass ein höherer Antibiotika-Verbrauch auf Stationsebene auch unabhängig von der individuellen Antibiotika-Exposition das Risiko einer CDI erhöht (Brown et al. 2015). Ein weiterer faszinierender Nachweis gelang 2016, als Freedberg et al. zeigen konnten, dass sich das Risiko, an einer CDI zu erkranken, um 22% erhöht, wenn der Vorgänger, der in demselben Bett lag, Antibiotika erhalten hatte – auch wenn dieser selbst dadurch keine CDI entwickelt hatte (Freedberg et al. 2016). Die Erklärung für diese Phänomene könnte darin liegen, dass Antibiotika zu einer häufigeren oder stärkeren Kolonisation mit TCD führen, wodurch die Sporenlast in der Umgebung der Behandelten

steigt und damit auch das Risiko anderer Patienten, ihrerseits kolonisiert oder infiziert zu werden. Einen Hinweis darauf gibt eine experimentelle Mausstudie, in der TCD-kolonisierte Mäuse mit Clindamycin behandelt wurden. Daraufhin kam es zu einem „*supershedding state*“, in dem die TCD-Konzentration im Kot um den Faktor 1.000.000 anstieg, teilweise für mehrere Monate nach Beendigung der Antibiotikagabe (Lawley et al. 2009).

1.3.4 Weitere Medikamente

Auch andere Medikamente stehen im Verdacht, die Wahrscheinlichkeit einer CDI zu erhöhen. Dabei könnte das Mikrobiom ebenfalls eine wichtige Rolle spielen. So konnte in einer großen Laborstudie nachgewiesen werden, dass etwa ein Viertel der über tausend untersuchten Medikamente in Standarddosierungen antibakterielle Wirkung gegen häufige Darmbakterien zeigt und somit die Zusammensetzung des Mikrobioms beeinflussen dürfte (Maier et al. 2018).

Schon lange diskutiert wurde der Einfluss von Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI). Ein neueres systematisches Review mit Meta-Analyse stellte eine etwa zweifach höhere Chance für die Entwicklung einer CDI fest, wenn die Patienten PPI erhielten. Dieser Effekt zeigte sich auch in der Altersgruppe ≥ 65 Jahren. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass nur Beobachtungsstudien in die Auswertung mit eingeflossen sind, sodass eine Kausalität nicht bewiesen werden konnte und Confounding, z.B. durch Indikationen der PPI-Therapie, möglich bleibt (Trifan et al. 2017).

Theorien zum Mechanismus gibt es dabei mehrere. Zwar überstehen die Sporen als Hauptquelle der Infektion die Magensäure unbeschadet, allerdings konnte bei PPI-Gebrauch eine Reduktion der mikrobiellen Diversität in distaleren Darmabschnitten nachgewiesen werden. Diese könnte auf der pH-Erhöhung im Magen durch die PPI beruhen, wodurch mehr Bakterien aus der Nahrung und der oralen Flora bis in den Darm gelangen, ohne durch die Säure abgetötet zu werden, sodass sie sich dort ausbreiten und andere Stämme verdrängen könnten (Le Bastard et al. 2018; Freeman et al. 2010).

Auch Histamin-2-Rezeptorantagonisten, die ebenfalls zur Hemmung der Säuresekretion im Magen eingesetzt werden, wurden bereits mit der CDI in Verbindung gebracht (Dubberke et al. 2007b). Allerdings zeigte eine Meta-Analyse, dass PPI das Risiko stärker erhöhen als Histamin-2-Rezeptorantagonisten, wobei die Qualität der untersuchten Studien als niedrig eingeschätzt wurde (Azab et al. 2017).

Eine weitere Medikamentengruppe, die mit der CDI in Verbindung gebracht wurde, sind Immunsuppressiva und Zytostatika (Freedberg et al. 2016; Dubberke et al. 2007b). Dieser Zusammenhang erklärt sich durch die protektive Rolle des Immunsystems in der Pathogenese der CDI (vgl. Kapitel 1.2.3).

Ebenso fiel in mehreren Kohortenstudien auf, dass CDI-Patienten häufiger Medikamente gegen gastrointestinale Beschwerden erhalten hatten, darunter Medikamente mit konträren

Wirkungen wie Prokinetika, Laxantien und Motilitätshemmer (McFarland et al. 1990; Dubberke et al. 2007b). Vermutet wird, dass sie alle das Mikrobiom beeinflussen, indem sie z.B. durch veränderte Osmolarität oder durch kürzere bzw. längere Passagezeiten die Umweltbedingungen der Bakterien verändern.

Zuletzt wurden auch nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) mehrfach mit der CDI in Verbindung gebracht. Ein systematisches Review mit Meta-Analyse zeigte eine Odds Ratio von 1.41 ($p < 0.01$) (Permpalung et al. 2016).

1.3.5 Alter

Ein wichtiger unveränderlicher Risikofaktor für die CDI ist das Alter. Schon früh fiel auf, dass ältere Menschen überdurchschnittlich oft an einer CDI erkrankten und häufiger unter schweren Verläufen oder Rezidiven litten (Abou Chakra et al. 2014). So sind in Europa etwa zwei Drittel der CDI-Patienten 65 Jahre oder älter (Bauer et al. 2011). In dieser Altersgruppe, also dem Patientenklitel der Geriatrie, kommen viele der bereits beschriebenen Faktoren zusammen.

So werden im Alter eine Reihe von Veränderungen des Immunsystems beobachtet, die unter dem Begriff Immunoseneszenz zusammengefasst werden. Für die CDI relevant sind dabei vermutlich sowohl Veränderungen der humoralen als auch der unspezifischen Immunantwort. Dazu gehören einerseits eine eingeschränkte B-Zell-Diversität sowie Schwierigkeiten in der Produktion hochaffiner Antikörper und beim Antikörper-Klassenwechsel. Andererseits ist auch die Funktion der neutrophilen Granulozyten mit zunehmendem Alter beeinträchtigt. So konnte beobachtet werden, dass Chemotaxis (die gezielte Bewegung der Zellen entlang eines Gradienten von z.B. Zytokinen) und damit die Einwanderung Neutrophiler in entzündete Gewebe ebenso wie Phagozytose und Zytokinproduktion bei älteren Patienten nur noch eingeschränkt ablaufen (Shin et al. 2016).

Neben den direkten Auswirkungen einer schwächeren Immunantwort führen die dadurch häufigeren schweren Infektionen sowie die insgesamt erhöhte Morbidität im Alter zu vermehrtem Einsatz von Antibiotika und häufigeren Krankenhausaufenthalten – wichtigen CDI-Risikofaktoren (Schäffler und Breitrück 2018).

Auch die Zusammensetzung des Mikrobioms scheint sich mit zunehmendem Alter zu verändern. Neben einer insgesamt reduzierten mikrobiellen Diversität konnte z. B. nachgewiesen werden, dass insbesondere die Anzahl der Bifidobakterien abnimmt. Gründe könnten u. a. die oft eingeschränkte Darmmotilität im Alter mit dadurch längerer Transitzeit des Stuhls, veränderte Essgewohnheiten, verminderte Produktion von Magensäure und die angesprochenen Veränderungen in der Reaktivität des Immunsystems sein (Woodmansey 2007; Shin et al. 2016).

Angesichts der demographischen Entwicklung in Deutschland mit einem erwarteten Zuwachs der Menschen im Alter ab 67 Jahren in den nächsten 20 Jahren von etwa 15,9 Millionen auf mindestens 20,9 Millionen ist daher davon auszugehen, dass die CDI in Zukunft noch an Relevanz gewinnen wird (Destatis 2019).

1.4 Prävention

Zur Prävention der CDI gibt es Ansätze auf unterschiedlichen Ebenen, die sich aus den bekannten Risikofaktoren ergeben. Die empfohlenen Standard-Hygienemaßnahmen zielen vor allem darauf ab, eine Verbreitung der Erreger-Sporen über die unmittelbare Umgebung des betroffenen Patienten hinaus zu vermeiden und die Sporenlast für andere Patienten niedrig zu halten.

Zu den von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des Robert-Koch-Instituts (RKI) empfohlenen Maßnahmen gehören u. a. die Einzelzimmerisolierung von CDI-Patienten bis mindestens 48 Stunden nach Sistieren der Symptomatik, die tägliche Wischdesinfektion von Oberflächen mit einem sporoziden Reinigungsmittel sowie nach Aufhebung der Isolierung eine sorgfältige sporozide Schlussdesinfektion des Zimmers, die auch das Bett und den Matratzenschutzbezug umfasst. Das Personal sollte bei direktem Kontakt zu Patient oder Umgebung Schutzkittel und Einmalhandschuhe tragen. Zudem wird – zusätzlich zur Händedesinfektion – anschließend gründliches Händewaschen empfohlen, da das übliche alkoholische Handdesinfektionsmittel gegen die Sporen nicht wirksam ist (RKI 2019).

Dumfordt et al. (2009) konnten zeigen, dass während eines Ausbruchs trotz Isolierung der CDI-Patienten auch andere Bereiche der Station mit TCD kontaminiert waren. So konnten auch in 23% der Proben aus Fluren und Arbeitsräumen, in 16% der übrigen Patientenzimmer sowie an tragbaren Geräten (z.B. Pulsoxymeter) TCD nachgewiesen werden. Daher empfiehlt die KRINKO, bei CDI-Ausbrüchen auch Flure und Arbeitsräume der Station mit einem sporoziden Mittel zu desinfizieren (RKI 2019). Angesichts der großen Rolle der asymptomatisch Besiedelten in der Übertragung (vgl. 1.1) könnte dieses Vorgehen in Bereichen mit höherer CDI-Inzidenz wie der Geriatrie auch außerhalb von Ausbrüchen einen Effekt zeigen.

Eine weitere potenzielle Schwachstelle im Hygienekonzept ist die private Kleidung des CDI-Patienten. So ist davon auszugehen, dass diese ebenso wie das übrige Patientenumfeld viele Sporen enthält. Ob sie nach der Entisolierung ausreichend gereinigt oder wiedergenutzt wird, bleibt allerdings in der Regel dem Patienten und seinen Angehörigen überlassen. Eine vom Personal veranlasste Reinigung könnte diese Lücke möglicherweise schließen.

Eine stärker patientenzentrierte Herangehensweise ist der Einsatz von Probiotika in der Primärprävention. Dem liegt die Vorstellung zugrunde, das aus dem Gleichgewicht geratene Darmmikrobiom durch Zufuhr günstiger Bakterien wieder so zu stabilisieren, dass *C. difficile*

in seiner Ausbreitung begrenzt wird. Dazu liegen mehrere Meta-Analysen vor, die bei einer mittleren Datenqualität protektive Effekte von Probiotika mit Reduktionen der CDI-Inzidenzraten zwischen 61% und 70% zeigen. Allerdings stellte die Cochrane-Untersuchung fest, dass diese Effekte nur in Populationen mit einem CDI-Risiko von über 5% auftraten (Johnston et al. 2012; Johnson et al. 2012; Goldenberg et al. 2017).

Ein weiterer Ansatz, der ebenfalls von der KRINKO empfohlen wird, besteht in der Implementation von *Antibiotic-Stewardship*-Programmen (ABS). Dies sind koordinierte Interventionen mit dem Ziel, Antibiotika möglichst gezielt einzusetzen, um das Behandlungsergebnis zu verbessern und Nebenwirkungen (wie die CDI oder Resistenzentwicklungen) zu verhindern (Fishman et al. 2012). Teil dessen kann sein, dass Abteilungen eigene Standards zur Therapie häufigerer Infektionserkrankungen entwickeln und dabei Antibiotika mit einem niedrigeren CDI-Risiko bevorzugen (Barlam et al. 2016). Mehrere systematische Reviews und Meta-Analysen zeigen für ABS-Interventionen eine Reduktion der CDI-Inzidenz um 32% (Baur et al. 2017) bzw. 52% und besonders gute Ergebnisse in der Geriatrie (Feazel et al. 2014). Eine Cochrane-Meta-Analyse kommt auf eine Reduktion um 48,6%, beurteilt die Qualität der Evidenz allerdings als sehr niedrig (Davey et al. 2017).

1.5 Fragestellung und Ziel

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Risikofaktoren für Infektionen mit *C. difficile* im Geriatrischen Zentrum des Evangelischen Krankenhauses Göttingen-Weende (EKW) zu ermitteln. Dabei stehen folgende Fragestellungen im Vordergrund:

Welche individuellen Risikofaktoren für eine CDI lassen sich in der Geriatrie des EKW nachweisen?

- Welche Vorerkrankungen, Laborwerte und weitere patientenbezogene Faktoren prädisponieren für eine CDI?
- Welchen Einfluss haben Antibiotika und sonstige Medikamente auf die Entwicklung einer CDI?
- Gibt es Antibiotika, die ein besonders hohes Risiko aufweisen?
- Beeinflusst die Art der Antibiotika-Einnahme (oral vs. i.v.) das CDI-Risiko?

Eine wichtige Frage, die sich im Rahmen des Projektes „Reduktion von Infektionen mit Toxin-bildenden *C. difficile* in Geriatrischen Kliniken“ (ReToCdiff) stellt, ist zudem, ob eine oder mehrere der durchgeführten Interventionen (sporozide Flächendesinfektion auf der gesamten Station, Angebot von Probiotika an alle Patienten, Wäscheservice für CDI-Patienten) einen präventiven Effekt zeigte.

Um das Auftreten der CDI näher zu untersuchen, werden auch folgende Punkte untersucht:

- Wie hoch war der Anteil schwerer Verläufe?
- Erfolgte die Therapie leitliniengerecht?
- Gab es Zimmer, in denen überdurchschnittlich viele CDI-Fälle auftraten?

Weitere Fragen hängen mit der Rolle der Besiedlung zusammen:

- In welchen Charakteristika (Vorerkrankungen, Laborwerte, sonstige patientenbezogene Faktoren, Antibiotika, Medikamente) unterschieden sich Besiedelte und Infizierte?
- Wie viele CDI-Patienten waren vor ihrer Infektion bereits besiedelt?

2 Patienten und Methoden

Diese Doktorarbeit entstand im Rahmen der ersten Phase des Projektes ReToCdiff. Das Projekt wurde in einer Kooperation zwischen dem Evangelischen Krankenhaus Göttingen-Weende, den Instituten für Krankenhaushygiene und Infektiologie sowie Neuropathologie der Universitätsmedizin Göttingen, den DRK-Kliniken Nordhessen und dem Evangelischen Krankenhaus Gesundbrunnen in Hofgeismar durchgeführt.

Wichtige Kooperationspartner waren dabei PD Dr. Steffen Unkel (Institut für Medizinische Statistik, Universitätsmedizin Göttingen), Dr. med. Volker Meier (Krankenhaushygiene, EKW), Prof. Dr. med. Simone Scheithauer, Dr. med. Martin Kaase und Diana Fenz (Institut für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Universitätsmedizin Göttingen), Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helmut Eiffert (MVZ Wagnerstibbe für Medizinische Mikrobiologie in Göttingen, amedes-Gruppe), Dr. med. Jürgen Sasse (DRK-Kliniken Nordhessen), sowie Dr. med. Manfred Wappler und Jutta Schweer-Herzig (Evangelisches Krankenhaus Gesundbrunnen, Hofgeismar).

Das Projekt ReToCdiff wurde vom Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschuss gefördert (Projektnummer 01VSF16059). Es bestand aus einer mono- und einer multizentrischen Phase. Den Kern der ersten, monozentrischen Phase bildete eine vierarmige kontrollierte Interventionsstudie im Crossover-Design. Auf den vier geriatrischen Stationen des EKW wurde dazu knapp sechs Monate und drei Wochen lang je eine der folgenden Interventionen zusätzlich zu den Empfehlungen der KRINKO durchgeführt:

- A) Schulung der Reinigungskräfte, Intensivierung der Flächendesinfektion auf Sauerstoffradikal-Basis
- B) tägliches Angebot eines Probiotikums mit *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* und *Lactobacillus casei* an alle Patienten
- C) tägliches Wechseln der Bettwäsche bei Infizierten, professionelle Reinigung der Patientenkleidung nach überstandener CDI
- D) Standard nach KRINKO-Empfehlungen (Kontrollgruppe)

Nach einer einwöchigen Washout-Phase rotierten die Interventionen, sodass am Ende des Studienzeitraumes jede Intervention auf jeder Station stattgefunden hatte.

Primärer Endpunkt der monozentrischen Phase war die Neuinfektionsrate. Zudem sollte die Neubesiedlungsrate ermittelt werden. Hierzu wurden von den geriatrischen Patienten jeweils bei Aufnahme und anschließend einmal wöchentlich Stuhlproben durch das Pflegepersonal gesammelt und auf TCD untersucht. Dazu wurde durch das Institut für Krankenhaushygiene und Infektiologie von jeder Probe eine Kultur auf zwei Selektivnährböden (ein bluthaltiger und ein chromogener) angelegt. War die Kultur morphologisch positiv, wurde sie zunächst kryokonserviert und im Verlauf eine weitere Kultur daraus angelegt, aus der dann wiederum DNA für eine Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) zum Nachweis der Gene, die für die Glutamatdehydrogenase und das Toxin B kodieren, gewonnen wurde. Wenn sowohl die Kultur als auch die PCRs positiv waren, galt dies als TCD-Nachweis.

Die Diagnostik bei Verdacht auf eine CDI lief weiterhin über das MVZ Wagnerstibbe für Medizinische Mikrobiologie. Dort wurde neben Anlage einer Kultur direkt ein Enzymimmunoassay zum Nachweis der Glutamatdehydrogenase zur Überprüfung, ob es sich um *C. difficile* handelt und eine PCR für das Toxin B zur Überprüfung, ob es sich um einen toxischen Stamm handelt, durchgeführt.

Im Anschluss folgte eine zweite, multizentrische Phase, in der die Interventionen aus der monozentrischen Phase in drei geriatrischen Kliniken (EKW, Evangelisches Krankenhaus Gesundbrunnen Hofgeismar und DRK Klinik Kaufungen) als Bündelintervention gemeinsam über einen Zeitraum von sechs Monaten umgesetzt wurden, um sie so in einer größeren Patientengruppe auf ihre Wirksamkeit zu überprüfen. Endpunkt der multizentrischen Phase war die CDI-Inzidenz während der multizentrischen Phase, die mit einem Einjahres-Zeitraum vor Beginn der monozentrischen Phase verglichen wurde.

Neben der beschriebenen Interventionsstudie wurden im Rahmen von ReToCdiff auch mehrere Fall-Kontroll-Studien durchgeführt, um Risikofaktoren für eine CDI zu ermitteln:

Für den Zeitraum vor Beginn der monozentrischen Phase wurden retrospektiv sowohl für das EKW als auch für die beiden anderen teilnehmenden Kliniken Patienten, die an CDI erkrankten, mit alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen verglichen (Feudim 2022; Barske 2022).

Die vorliegende Arbeit untersucht den Zeitraum der monozentrischen Phase im EKW und vergleicht die CDI-Erkrankten einerseits mit Kontrollpatienten und andererseits mit den asymptomatisch mit TCD Besiedelten in einer univariaten Analyse.

In einer weiteren Doktorarbeit sollen zudem die asymptomatisch Besiedelten mit eigenen nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollpatienten verglichen werden (Groenewald 2022).

2.1 Studiendesign

In dieser Fall-Kontroll-Studie wurden drei Gruppen miteinander verglichen: *C.-difficile*-Infizierte, dazu alters- und geschlechtsgematchte Kontrollpatienten ohne CDI sowie mit TCD asymptomatisch Besiedelte. Dazu wurden Patienten identifiziert, die im Verlaufe ihres Aufenthaltes in der Geriatrie des EKW eine CDI erlitten. Nach Alter und Geschlecht wurden ihnen passende Kontrollpatienten zugeordnet. In einer dritten Gruppe wurden Patienten untersucht, bei denen im Rahmen des ReToCdiff-Projektes eine Besiedlung mit TCD festgestellt werden konnte.

Mithilfe der Patientenakten wurden für diese Patienten in einer Excel-Tabelle umfassende Daten u. a. zum Krankenhausaufenthalt, Vorerkrankungen, Laborwerten und erhaltenen Medikamenten erhoben.

Der Studienzeitraum umfasste die Zeit vom 1.5.2017 bis zum 24.8.2019. Die Datenerhebung fand von April 2018 bis Juni 2020 statt.

2.2 Ort der Datenerhebung

Die Daten wurden im Evangelischen Krankenhaus Göttingen-Weende erhoben, einem Haus der Grund- und Regelversorgung mit etwa 600 Betten an drei Standorten: Göttingen-Weende, Göttingen/Neu-Mariahilf und Bovenden-Lenglern.

Schwerpunkt der Datenerhebung war das Geriatrie-Zentrum, das sich in eine Akutklinik mit 52 Betten, eine Rehabilitationsklinik mit 44 Betten und eine rehabilitative Tagesklinik gliedert. In die Studie miteinbezogen wurden nur die stationär behandelten Patienten, um ein möglichst kontrolliertes Umfeld der Patienten zu gewährleisten.

2.3 Patientenkollektiv

2.3.1 CDI-Patienten und asymptomatisch Besiedelte

CDI-Fälle werden der Hygieneabteilung im EKW über das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) gemeldet, ein Werkzeug zur standardisierten Erfassung hygienerelevanter Daten. Die darüber identifizierten Patienten wurden auf die Einschlusskriterien überprüft. Auch die über das TCD-Screening ermittelten Patienten wurden auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft.

Maßgeblich für eine Einstufung als CDI-Fall waren einerseits eine Stuhlprobe mit TCD-Nachweis (wie oben beschrieben) im Studienzeitraum 1.5.2017-24.8.2019 und andererseits die typische Symptomatik. Als symptomatisch und damit infiziert galten Patienten, wenn eine CDI diagnostiziert und im Arztbrief vermerkt war oder in der Pflegedokumentation breiiger oder flüssiger Stuhlgang bei oder vor der Probenentnahme dokumentiert waren. Grund für die Auswahl der Kriterien war einerseits die etwas lückenhafte Dokumentation des Stuhlgangs und andererseits die Tatsache, dass bei sehr langen und komplikationsreichen Aufenthalten, wie sie in der Geriatrie gelegentlich auftreten, eine milde verlaufende Infektion u. U. beim Schreiben des Arztbriefes keine Erwähnung fand.

Patienten mit TCD-Nachweis, aber ohne Symptomatik, galten als asymptomatisch besiedelt. Hatten sie vor Aufnahme in die Geriatrie in einer anderen Abteilung bereits eine CDI entwickelt, wurden sie aus der Gruppe der Besiedelten ausgeschlossen.

Im Datensatz des TCD-Screenings fielen zwei Patienten auf, die ärztlicherseits als CDI-Fall eingeschätzt und mit Vancomycin behandelt wurden, aber nicht über das KISS erfasst worden waren. Bei einem Patienten war in der Diagnostik beim MVZ Wagnerstibbe kein TCD-Nachweis gelungen, in einer zwei Tage zuvor entnommenen Screening-Stuhlprobe allerdings

schon. Für den anderen Patienten war bei eindeutiger Klinik und bereits einem Monat zuvor erlittener CDI keine Probe zur Diagnostik eingeschickt worden.

Auf der anderen Seite wurden vier über das KISS gemeldete Patienten als asymptomatisch besiedelt eingestuft, da bei ihnen zwar ein TCD-Nachweis vorlag, aber weder eine CDI im Arztbrief erwähnt oder behandelt wurde noch Hinweise auf eine Symptomatik aus der Pflegedokumentation hervorgingen.

Derartige Grenzfälle wurden detailliert im interdisziplinären Labmeeting besprochen und über ihre Einordnung entschieden.

Es ergaben sich die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien CDI

- TCD-Nachweis
- Probenentnahme während des stationären geriatrischen Aufenthalts im Zeitraum 1.5.2017-24.8.2019
- Symptomatik: ärztlich festgestellt oder Diarrhoe dokumentiert

Einschlusskriterien Besiedelte

- TCD-Nachweis
- Probenentnahme während des stationären geriatrischen Aufenthalts im Zeitraum 1.5.2017-24.8.2019

Ausschlusskriterien Besiedelte

- CDI während des Aufenthaltes im EKW
- Diarrhoe dokumentiert

2.3.2 Kontrollpatienten

Für die Kontrollgruppe wurden in einem 1:1-Matching Patienten gleichen Geschlechts ausgewählt, die im Studienzeitraum ebenfalls in der Geriatrie akut oder rehabilitativ stationär behandelt wurden, aber nicht an einer CDI erkrankt waren. Dabei wurde darauf geachtet, den Altersunterschied so gering wie möglich zu halten, indem der Kontrollpatient gewählt wurde, mit dem die Differenz der Geburtsdaten am kleinsten war. Gab es mehrere Patienten, die den gleichen Altersunterschied zum CDI-Patienten aufwiesen, so wurde dazwischen mithilfe einer in Excel ausgegebenen Zufallszahl über den Befehl ZUFALLSBEREICH gewählt. Hatte ein gewählter Kontrollpatient im Studienzeitraum mehrere Krankenhausaufenthalte, so wurde wiederum mithilfe einer in Excel ausgegebenen Zufallszahl gewählt.

Patienten, die während ihres Aufenthaltes im EKW eine CDI erlitten hatten oder bei denen eine Besiedlung mit TCD festgestellt wurde, wurden aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen. Dauerte der Aufenthalt eines Patienten kürzer als zwei Tag, wurde der Patient ebenfalls als ungeeignet betrachtet, da in einem so kurzen Zeitraum nur begrenzt Daten erhoben werden konnten.

Einschlusskriterien Kontrollgruppe

- stationärer geriatrischer Aufenthalt im Zeitraum 1.5.2017-24.8.2019
- mind. zweitägiger Aufenthalt auf einer geriatrischen Station

Ausschlusskriterien Kontrollgruppe

- CDI während des Aufenthaltes im EKW
- Besiedlung (TCD-Nachweis in der Geriatrie)
- Geriatrischer Aufenthalt kürzer als zwei Tage

2.4 Datenerhebung

Die im Folgenden beschriebenen Daten wurden mithilfe einer Excel-Tabelle erhoben. Dabei war das Ziel, möglichst viele potentielle Risikofaktoren zu erfassen, daher der große Umfang der Datenerhebung.

Die Daten wurden pro Patient, Patientenaufenthalt und CDI-Episode erhoben.

Ein geriatrischer Patientenaufenthalt wurde definiert als der Zeitraum, den ein Patient in der Fachrichtung Geriatrie verbrachte, unterbrochen durch Aufenthalte von höchstens 48 Stunden in anderen Fachrichtungen oder Krankenhäusern bzw. Entlassung und Wiederaufnahme binnen 48 Stunden. Dabei war unerheblich, auf welchen Stationen der Patient sich befand.

Damit konnten in einem Krankenhausaufenthalt mehrere geriatrische Aufenthalte stattfinden. Für CDI-Patienten und Besiedelte wurde der geriatrische Aufenthalt untersucht, in dem die TCD-positive Stuhlprobe entnommen wurde, für Kontrollpatienten der letzte während des Krankenhausaufenthaltes, da das Risiko einer CDI als typischer nosokomialer Erkrankung mit der Länge des Aufenthaltes steigt und so eher gegen Ende eines Aufenthaltes auftritt (Bignardi 1998).

Ein Rezidiv wurde definiert als erneuter Beginn der Symptome ab sieben Tagen nach Absetzen der CDI-Therapie (Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin). Das weicht ab von der Definition des RKI, das den Stichtag sieben Tage nach Ende der Symptome setzt (2018). Dies setzt allerdings eine zuverlässige Stuhldokumentation voraus, die so leider nicht vorlag.

Die Daten wurden über eine dreiteilige ID nach dem Muster 001X2X3 miteinander verknüpft. Die erste Zahl steht dabei für den Patienten, die zweite für die Anzahl der bisherigen untersuchten Aufenthalte in der Geriatrie innerhalb des Studienzeitraums und die dritte für die bisherigen CDI-Episoden während dieses Aufenthalts. Daten zur ersten CDI-Episode des Patienten 1 wurden also unter der ID 001X0X0 gespeichert. So konnten auch Rezidive gesondert erfasst werden, die im selben Aufenthalt wie die vorige CDI-Episode (001X0X1) oder in einem späteren geriatrischen Aufenthalt im EKW (001X1X0) auftraten.

Da Patienten, für die eine weitere CDI-Episode im Studienzeitraum erhoben wurde, nur für die erste Episode einen Kontrollpatienten zugeordnet bekamen, fand für weitere Episoden kein gepaarter Vergleich statt.

Da einige Daten bei CDI-Patienten und Besiedelten mit Bezug auf die TCD-positive Probenentnahme erhoben wurden (z.B. Laborwerte, Medikamente vor der Probenentnahme, etc.), wurde für die Kontrollgruppe ein vergleichbarer Stichtag benötigt. Hierzu wurde der Tag zwölf Tage nach Aufnahme auf die geriatrische Station gewählt, da dies dem Median der Zeit zwischen Aufnahme und Probenentnahme entsprach, den die Doktorandin Cinzia Feudim in einer Vorauswertung von CDI-Patientenakten für das Jahr 2016 ermittelt hatte (Feudim 2022). Wenn im Folgenden ohne nähere Erläuterung der Ausdruck Probenentnahme verwendet wird, ist damit bei Infizierten der TCD-Nachweis gemeint, durch den die CDI festgestellt wurde (CDI-PE), bei den Besiedelten der erste, durch den die Besiedlung festgestellt wurde (B-PE) und bei den Kontrollpatienten der entsprechende Tag zwölf Tage nach Aufnahme.

Qualitative Daten wurden in der Excel-Tabelle mit Zahlen kodiert.

Durch die Datenerhebung mithilfe bereits bestehender Akten konnten Informationen, die nicht dokumentiert (z.B. Gewicht, nur unvollständig ausgefüllte Pflegeaufnahmebögen), nicht eingescannt oder unleserlich (z.B. manche handschriftlichen Vermerke oder farbkodierte Eintragungen in einem Schwarz-Weiß-Scan) waren, nicht erhoben werden.

2.4.1 Erhebung der Daten zu *C.-difficile*-Infektion und TCD-Besiedlung

Bei der Definition der nosokomialen CDI diente die Definition des RKI als Orientierung: eine CDI galt dann als nosokomial, wenn die CDI-PE frühestens am dritten Tag des Aufenthaltes auf der geriatrischen Station erfolgt war (NRZ/RKI 2017). Vorhergehende Aufenthalte auf anderen Stationen des EKW wurden in dieser Definition nicht berücksichtigt, um eine homogene Subgruppe zu schaffen, für die möglichst vollständige Daten zu den Tagen vor Probenentnahme erhoben werden konnten.

Auch mehrere Kriterien eines schweren Verlaufes nach RKI-Definition (2018) wurden erfasst. Dazu gehören:

1. Verlegung auf eine Intensivstation wegen der CDI oder
2. Operation wegen der CDI oder
3. Tod, mitverursacht durch die CDI, innerhalb von 30 Tagen nach TCD-positiver Probenentnahme.

Das Kriterium der Krankenhauseinweisung aufgrund einer ambulant erworbenen CDI wurde nicht berücksichtigt, da in der Regel erst die Kombination mehrerer Erkrankungen und nicht die Schwere der einzelnen Infektion zu einer Aufnahme in die Geriatrie führt.

Da bei der CDI häufig Rezidive auftreten, wurde auch die Zahl der bisher erlittenen CDI sowie das Datum der letzten Episode vor Aufnahme in die Geriatrie erfasst (RKI 2018). Dabei wurden die Daten dem Arztbrief entnommen.

Eine wichtige Rolle spielte das Datum der CDI-PE. Es wurde, ebenso wie das Datum des Endbefundes, dem Befundbogen entnommen. Daten über Symptombeginn und -ende

stammten aus der Pflegekurve. Dabei zählten breiige oder dünnflüssige Stuhlgänge als symptomatisch. War kein solcher Stuhlgang dokumentiert, wurde der Tag der Probenentnahme als Symptombeginn gewertet – in der Annahme, dass die Diagnostik auf Basis einer klinischen Beobachtung erfolgte. Als erster symptomfreier Tag wurde der Tag des ersten dokumentierten festen Stuhlgangs gewertet. Leider zeigte sich, dass die Dokumentation recht lückenhaft war: Es konnte nicht für alle Patienten ein solches Datum ermittelt werden. Da Tage ohne jegliche Stuhldokumentation noch nicht als ‚symptomfrei‘ galten, wurde die Dauer des Durchfalls tendenziell überschätzt.

Informationen über die antibiotische Therapie der CDI stammten aus den Medikationsplänen und wurden mit den anderen Antibiotika gemeinsam erfasst (s. Kapitel 2.4.5). Als Therapie der CDI wurden orale Gaben von Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin gewertet.

Die Ergebnisse des TCD-Screenings, das im Studienzeitraum routinemäßig bei möglichst vielen Patienten durchgeführt wurde, wurden durch das Institut für Krankenhaushygiene und Infektiologie bereitgestellt. Über die pseudonymisierte Fallnummer ließen sich die Daten (Entnahmedatum und TCD-Status) der untersuchten Stuhlproben mit den Patienten der Fall-Kontroll-Studie in Verbindung bringen.

2.4.2 Erhebung von Diagnosen und Daten zum funktionellen Status

Der Wohnort eines Patienten wurde erfasst als privat, mit Pflegedienst bzw. im Betreuten Wohnen oder in einer Pflegeeinrichtung. Mithilfe des jeweils ersten in der geriatrischen Pflegekurve dokumentierten Gewichts und Größe wurde der Body-Mass-Index berechnet.

Außerdem wurden die Ernährungsformen erhoben, die der Patient vor seiner Probenentnahme erhielt: oral, per nasogastraler Magensonde, perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG) und/oder parenteral.

Es wurde jeweils das erste Ergebnis mehrerer gängiger Tests und Scores des geriatrischen Assessments erfasst: Der Barthel-Index beschreibt, inwieweit ein Patient Aktivitäten des täglichen Lebens selbstständig ausführen kann (Mahoney und Barthel 1965). Der Mini-Mental-Status-Test ist ein Maß für kognitive Einschränkungen, z.B. im Rahmen einer Demenz (Folstein et al. 1975). Der De-Morton-Mobility-Index misst Mobilität anhand einer Reihe von Bewegungsaufgaben wie freiem Sitzen, Gehen, Stehen auf den Zehenspitzen und Springen (Morton et al. 2008). Auch der Timed-Up-and-Go-Test dient der Einschätzung der Mobilität im Alter. Hierbei wird die Zeit gestoppt, die der Patient braucht, um aus einem Stuhl aufzustehen, drei Meter zu gehen, umzudrehen und sich wieder zu setzen, das Ergebnis wird in Sekunden festgehalten (Podsiadlo und Richardson 1991). War ein Patient hierzu nicht in der Lage, wurde das gesondert dokumentiert.

Die folgenden Diagnosen wurden dem Arztbrief und dem DRG-Codierungs-Bereich des Krankenhaus-Informationen-Systems ORBIS entnommen:

- Parkinson-Syndrom
- Diabetes mellitus
- Chronisch entzündlicher Darmerkrankungen
- Herzinsuffizienz
- Demenz
- Hirnischämie
- Hirnblutung
- Kolonkarzinom
- Magen-/Duodenalulkus
- Anus praeter
- sonstige gastrointestinale Erkrankungen
- chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Delir
- Exsikkose
- Dialyse
- Plasmozytom/monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)
- Fraktur (konservativ behandelt)
- Chemotherapie
- Stuhlinkontinenz

Zudem wurde der Charlson Comorbidity Index (CCI) berechnet, ein Maß für die Schwere von Komorbiditäten, in den eine Reihe unterschiedlich gewichteter Diagnosen eingehen (Charlson et al. 1987). Da das Alter bereits im Matching berücksichtigt wurde, wurde die CCI-Version ohne Einrechnung des Alters verwendet.

Für die DRG-Hauptdiagnose wurde der entsprechende Code der International Classification of Diseases, Version 10 (ICD-10) erfasst. Eine Reihe einzelner Diagnosen wurde als binäre Variablen erhoben (0 = nein, 1 = ja). Für Patienten mit Herzinsuffizienz wurde, wenn dokumentiert, auch das Stadium nach Einteilung der New York Heart Association (NYHA) erfasst. Ob eine Stuhlinkontinenz vorlag, wurde der Pflegedokumentation entnommen und ebenfalls binär erfasst.

Operationen der letzten vier Wochen vor Probenentnahme wurden nach betroffener Region erfasst: Arm, Bein oder Hüfte, Wirbelsäule, Becken, Kopf oder Hals, Thorax, Abdomen.

Zudem wurde die im ORBIS dokumentierte Anzahl der Aufenthalte im EKW im letzten Jahr sowie in den letzten 4 Wochen erhoben, wobei auch ein Aufenthalt auf anderen Stationen vor Verlegung in die Geriatrie gezählt wurde. In einer weiteren Variable wurden auch Aufenthalte der letzten vier Wochen in anderen Krankenhäusern eingerechnet, sofern diese im Arztbrief dokumentiert waren.

2.4.3 Erhebung der Daten zum Krankenhausaufenthalt

Die Verlegungshistorie des Patienten wurde dem Programm ORBIS entnommen und in einem separaten Datenblatt erfasst. Hier wurden alle Liegeorte innerhalb des EKW (inklusive

der Standorte Neu-Mariahilf und Lenglern) mit Fachrichtung, Station, Zimmer und Bett dokumentiert. Mit Zeitstempel erhoben wurden Aufnahme und Entlassung aus dem EKW sowie alle Verlegungen auf den geriatrischen Stationen. Aus dem Datum und der Station ergab sich dann die dort durchgeführte Intervention. Weiterhin wurde dem Arztbrief entnommen, ob die Aufnahme direkt aus einem anderen stationären Krankenhausaufenthalt erfolgt war. Dann wurde auch das Aufnahmedatum dieses Voraufenthaltes mithilfe des dazugehörigen Arztbriefs aus der Akte dokumentiert.

Auch die Entlassungsart wurde mithilfe des Arztbriefes erfasst und in Zahlen kodiert. Es wurde unterschieden in: Entlassung ins häusliche Umfeld, Entlassung in eine Rehabilitationseinrichtung, Entlassung in eine Pflegeeinrichtung, interne Verlegung, Verlegung in ein anderes Krankenhaus, Entlassung in ein Hospiz, Tod und Behandlung gegen ärztlichen Rat beendet.

2.4.4 Erhebung der Laborwerte und Vitalparameter

Die folgenden Laborwerte wurden für jeden Patienten zu zwei Zeitpunkten erhoben: bei Aufnahme auf die geriatrische Station (Z_0) und zum Zeitpunkt der Probenentnahme (Z_1).

- Hämoglobin
- Leukozyten
- Thrombozyten
- Differentialblutbild
- Kreatinin
- Natrium
- Kalium
- Kalzium
- C-reaktives Protein (CRP)
- Prokalzitonin (PCT)
- Transaminasen (GOT/GPT)
- γ -Glutamyltransferase (GGT)
- Alkalische Phosphatase (AP)
- Laktatdehydrogenase (LDH)
- Bilirubin
- Glucose
- Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)
- fT3/fT4
- Immunglobuline A, G, M
- Gesamteiweiß
- Albumin
- Vitamin B12
- Folsäure

Wenn Werte an dem jeweiligen Datum nicht bestimmt worden waren, wurden auch Werte bis zu drei Tage vor der Aufnahme (bei Verlegung aus einer anderen Fachrichtung) und Werte bis zu 7 Tage nach dem jeweiligen Zeitpunkt (Z_0 oder Z_1) berücksichtigt.

Für Immunglobuline, Gesamteiweiß, Albumin, Vitamin B₁₂ und Folsäure wurden auch Werte außerhalb dieses Fensters erfasst, weil sich die Konzentrationen relativ langsam ändern und um trotz der selteneren Bestimmung für möglichst viele Patienten einen Wert zu dokumentieren.

Für nicht-nosokomiale CDI-Patienten konnten die Labore für Z₀ und Z₁ auch identisch sein, wenn die Zeit zwischen Aufnahme und Probenentnahme so kurz war, dass kein aktuelleres Labor für Z₁ verfügbar war.

Für Kontrollpatienten wurde Z₁ als der Tag zwölf Tage nach Aufnahme definiert. War ein Patient kürzer als zwölf Tage auf der geriatrischen Station, wurde das letzte abgenommene Labor verwendet.

Die Laborwerte wurden mithilfe von Ixserv, der im EKW genutzten Plattform für Laborbefunde, ermittelt. Die Vitalparameter wurden den Pflegekurven der Patientenakte entnommen.

2.4.5 Erhebung der Antibiotika und weiterer Medikamente

Für jeden Patienten wurden die Antibiotika und ein Großteil der übrigen Medikamente erfasst, die er im Verlauf des Aufenthaltes erhalten hatte.

Antibiotika wurden wegen der vorbeschriebenen großen Relevanz für die CDI detailliert erhoben (Thomas et al. 2003). So wurden Antibiotikagaben für den gesamten Aufenthalt im EKW erfasst, während für die übrigen Medikamente nur diejenigen dokumentiert wurden, die der Patient während des untersuchten geriatrischen Aufenthaltes (sowie Zwischenaufenthalten unter 48 Stunden in anderen Fachrichtungen) erhalten hatte. Die Daten darüber wurden den Medikamentenplänen entnommen, wobei nicht die Anordnung, sondern die Dokumentation der Pflege, dass das angeordnete Medikament auch tatsächlich gestellt worden war, maßgeblich war. Auch OP-Protokolle wurden berücksichtigt, um perioperative Antibiotikaphylaxen mitzuerfassen.

Antibiotika und andere Medikamente wurden in zwei separaten Datenblättern erfasst, die über die ID mit den übrigen Daten verknüpft waren. So konnten pro Patient beliebig viele Medikamente und Antibiotikagaben erhoben werden. Dabei wurden die Mittel mit Zahlen kodiert (siehe Tabelle A1 und Tabelle A2 im Anhang). Zu den niedermolekularen Heparinen ist anzumerken, dass die Thromboseprophylaxe nicht miterfasst wurde, da diese fast alle geriatrischen Patienten erhalten. Eine Differenzierung war möglich, da auf den geriatrischen Stationen je nach Indikation Heparine unterschiedlicher Hersteller verwendet werden.

Jedes Antibiotikum wurde mit Tagesdosis, Applikationsform (i.v./oral/i.m.) und Daten der ersten und der letzten Gabe erfasst. Auch Änderungen von Dosis oder Applikationsform wurden genau erhoben.

Für die übrigen Medikamente wurde neben der Tagesdosis nur dokumentiert, ob sie noch vor oder erst nach der Probenentnahme gegeben wurden. Bei Dosisänderungen wurde nur

eine Dosis erfasst: diejenige, die zuletzt vor der TCD-positiven Probenentnahme gegeben worden war. Falls das Medikament erst nach der Probenentnahme angesetzt wurde, zählte die letzte Dosis vor Entlassung aus der Geriatrie. Für herz-/kreislaufwirksame Medikamente wurde keine Dosis erhoben, da Dosisanpassungen in diesem Bereich so häufig waren, dass die Aussagekraft eingeschränkt war und den erheblichen Aufwand nicht rechtfertigte.

Weiterhin wurde dokumentiert, ob das Medikament in der angegebenen Dosis auf der PRISCUS-Liste als potenziell inadäquat für geriatrische Patienten eingestuft ist. Die PRISCUS-Liste ist eine Liste von Medikamenten, die wegen des Risikos von Nebenwirkungen und Interaktionen als potenziell ungeeignet für ältere Menschen eingeschätzt werden (Holt et al. 2010). Für diese Arbeit wurde die Liste in ihrer aktuellen Version vom 1.2.2011 verwendet (Holt et al. 2011).

Problematisch bei der Datenerfassung war, dass die handschriftlich geführten Medikamen-tenpläne in seltenen Fällen durch das Einscannen unleserlich wurden.

2.5 Datenauswertung

Die Auswertung erfolgte mithilfe des Statistikprogramms GraphPad Prism, Version 6.01 (2012). Für die deskriptive Statistik wurde die-Funktion „Column Statistics“ verwendet.

Von Patienten mit mehreren untersuchten CDI-Episoden während des Studienzeitraums wurde nur jeweils die erste einem Kontrollpatienten zugeordnet und entsprechend ausgewertet. Da nur wenige solcher Rezidive auftraten, wurden sie auch nicht separat analysiert, sodass die Daten dieser weiteren Episoden in der Auswertung letztendlich nicht berücksichtigt wurden.

In der univariaten Analyse wurden für die erhobenen Variablen grundsätzlich drei Vergleiche durchgeführt: zwischen den CDI-Patienten und der Kontrollgruppe, zwischen der Subgruppe der nosokomialen Infizierten und den ihnen zugeordneten Kontrollpatienten und zuletzt zwischen den CDI-Patienten und den Besiedelten.

In der Regel wurden quantitative Merkmale mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für die gepaarten Vergleiche (CDI vs. Kontrolle, nosokomiale CDI vs. deren Kontrolle) oder dem Mann-Whitney-U-Test für den ungepaarten Vergleich (CDI vs. Besiedelte) ausgewertet. Beide Tests sind nicht-parametrische Verfahren (für verbundene bzw. unverbundene Stichproben), die mithilfe von Rangsummen die Mediane zweier Stichproben vergleichen. Sie erfordern keine Normalverteilung der Daten und sind robust gegen einzelne Ausreißer (Wilcoxon 1945; Mann und Whitney 1947). Lagen nicht für alle Infizierten und Kontrollpatienten Werte vor, wurde auch zwischen diesen gepaarten Gruppen der Mann-Whitney-U-Test verwendet, um keine Daten ausschließen zu müssen, weil der entsprechende Wert des zugeordneten Patienten fehlte.

Einige qualitative Werte (Wohnort, Ernährung, Entlassungsart) wurden mittels einer Rangliste als Zahlen kodiert und ebenfalls mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Die übrigen qualitativen Merkmale wurden mithilfe von Kreuztabellen, Odds Ratios und dem Fisher-Exakt-Test ausgewertet, einem Test, der die Unabhängigkeit von Merkmalen in Kontingenztafeln prüft und auch bei kleinen Stichproben angewendet werden kann (Fisher 1922).

Für alle verwendeten Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5% gewählt.

2.5.1 Auswertung der Daten zur *C.-difficile*-Infektion und TCD-Besiedlung

Um die CDI näher zu beschreiben, wurde zunächst jeweils der Zeitraum zwischen dem Aufnahmedatum und der Probenentnahme berechnet. Dabei kamen drei Intervalle zustande, da als Ausgangspunkt jeweils einmal die Aufnahme auf die geriatrische Station, die Aufnahme ins EKW und die Aufnahme ins erste Krankenhaus (wenn Patienten direkt von einem anderen stationären Aufenthalt ins EKW verlegt worden waren) gewertet wurden.

Weitere Intervalle wurden berechnet zwischen:

- letzter CDI-Episode und Probenentnahme (bei Patienten mit vorheriger CDI)
- Aufnahme auf die geriatrische Station und Symptombeginn
- Symptombeginn und Probenentnahme
- Probenentnahme und Befundmitteilung
- Symptombeginn und erstem symptomfreien Tag (Symptombdauer)
- Probenentnahme und erstem Tag der CDI-Therapie
- erstem Tag der CDI-Therapie und erstem symptomfreien Tag
- erstem und letztem Tag der CDI-Therapie (Therapiedauer)

Es wurde differenziert, ob Patienten eine CDI-Therapie erhalten hatten und wenn nicht, ob sich die Symptome auch ohne spezifische Therapie wieder zurückbildeten. Bei Patienten mit CDI-Therapie wurde unterteilt, ob sie leitliniengerecht für mindestens zehn Tage erfolgt war, bzw. bis höchstens einen Tag vor Entlassung, sodass eine ausreichende Fortführung der Therapie im häuslichen Umfeld zumindest zu vermuten war (DGVS 2015).

Deskriptiv ausgewertet wurden zudem die Zahl der im Rahmen des TCD-Screenings untersuchten sowie die der TCD-positiven Stuhlproben pro Patient.

Bei den Infizierten und Besiedelten wurde zudem eine Einteilung nach der Abfolge der Probenergebnisse vorgenommen. Für CDI-Patienten mit ausschließlich negativen Screening-Ergebnissen vor der CDI-PE sowie für jene mit der Abfolge negativ → positiv → CDI-PE, wurde das Intervall von Entnahme der letzten negativen Probe bis zur CDI-PE berechnet. Für CDI-Patienten mit ausschließlich positiven Screening-Ergebnissen vor der CDI-PE sowie für jene mit der Abfolge negativ → positiv → CDI-PE, wurde das Intervall von Entnahme der ersten positiven Probe bis zur CDI-PE berechnet. Da bei den Besiedelten die erste positive Probe definitionsgemäß die B-PE war, wurde nur unterschieden, ob zuvor negative Proben entnommen worden waren oder nicht.

Weiterhin wurde ausgewertet, bei wie vielen der CDI-Patienten und Besiedelten die letzte entnommene Probe TCD-negativ war, sofern nach der CDI-PE/B-PE noch weitere entnommen worden waren.

Zuletzt wurde gezählt, wie viele Stuhlproben in der symptomatischen Phase von CDI-Patienten entnommen wurden und in wie vielen davon ein TCD-Nachweis gelang. Hintergrund war die Überlegung, daraus einen Hinweis auf die Sensitivität der TCD-Nachweismethode zu erhalten, indem Proben von symptomatischen Patienten mit nachgewiesener CDI als grobe Positivkontrolle genutzt wurden.

2.5.2 Auswertung von Diagnosen und Daten zum funktionellen Status

Die Variable Wohnort wurde in einem Ranking nach absteigender Selbstständigkeit sortiert:

0 = privat

1 = privat mit Pflegedienst/Betreutes Wohnen

2 = Pflegeeinrichtung

Danach erfolgte eine Auswertung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test/Mann-Whitney-U-Test.

In einem weiteren Schritt wurde die Unterstützung durch Pflegedienste, Betreutes Wohnen und die Unterbringung in einer Pflegeeinrichtung zusammengefasst und dem selbstständig-privaten Wohnen gegenübergestellt. Die resultierenden Vierfeldertafeln wurden wiederum mithilfe von Odds Ratios und dem Fisher-Exakt-Test ausgewertet.

Auch die Ernährung wurde nach einer Rangliste mit steigender Invasivität geordnet, bevor die Gruppen mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test/Mann-Whitney-U-Test verglichen wurden:

1 = oral

2 = nasogastral

3 = PEG

4 = parenteral

Neben dem BMI und dem CCI wurden auch die Scores des geriatrischen Assessments mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test/Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. War die Durchführung des Timed-Up-and-Go-Tests für den Patienten nicht möglich, so wurde dies mit dem ansonsten nicht aufgetretenen Ergebnis von >100 Sekunden gewertet. So wurde ein Datenverlust vermieden, auch wenn die deskriptive Statistik dadurch teilweise verzerrt wurde. Da nicht-parametrische Signifikanz-Tests verwendet wurden, kam es bei deren Ergebnis zu keiner Verzerrung.

Für die Hauptdiagnose wurden jeweils die drei häufigsten Diagnosen und die drei häufigsten Diagnosegruppen nach ICD-10 ermittelt.

Für die einzelnen Diagnosen und Operationen (gesamt und nach Gebiet aufgeschlüsselt) wurden mithilfe von Vierfeldertafeln Odds Ratios berechnet und Fisher-Exakt-Tests durchgeführt. Auch die Aufenthalte in den letzten vier Wochen wurden dichotom (keine vs. mindestens einer) ausgewertet, da mehr als ein Aufenthalt selten war und wenig Aussagekraft hatte – ein ununterbrochener mehrwöchiger Aufenthalt bedeutet nicht unbedingt einen besseren Gesundheitszustand oder eine längere Krankenhausliegezeit als drei einzelne Aufenthalte z. B. wegen unerwarteter Verschlechterungen jeweils nach Entlassung.

Das NYHA-Stadium wurde ebenso wie die Anzahl der EKW-Aufenthalte im letzten Jahr mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Zusätzlich wurden CDI- und Kontroll-Patienten aufgeteilt in Gruppen mit und ohne die Diagnose Parkinson-Syndrom und für die so entstehenden Untergruppen jeweils Median und Mittelwert des CCI berechnet. Schließlich wurden mittels Mann-Whitney-U-Test die CCI-Werte der Patienten mit Parkinson-Syndrom mit denen ohne die Diagnose verglichen.

2.5.3 Auswertung der Daten zum Krankenhausaufenthalt

Um den Krankenhausaufenthalt näher zu beschreiben, wurden Liegezeiten berechnet. Neben der Dauer des geriatrischen Aufenthaltes wurde auch die Liegezeit im EKW und die Gesamtliegezeit berechnet, für die auch stationäre Voraufenthalte in anderen Krankenhäusern hinzugezählt wurden, wenn der Patient von dort direkt ins EKW verlegt worden war. Die Zeiträume wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test/Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Die Auswertung der Entlassungsart erfolgte durch ein Ranking nach absteigendem Outcome für den Patienten mit anschließendem Wilcoxon-Rang-Test:

- 1 = Entlassung ins häusliche Umfeld
- 2 = Entlassung in eine Rehabilitationseinrichtung
- 3 = Entlassung in eine Pflegeeinrichtung
- 4 = interne Verlegung
- 5 = Verlegung in ein anderes Krankenhaus
- 6 = Tod

Die Option „Entlassung in ein Hospiz“ wurde ausgelassen, da sie keinen der untersuchten Patienten betraf. Ein besiedelter Patient, der gegen ärztlichen Rat entlassen worden waren, wurde hierbei nicht berücksichtigt, da das Outcome durch die vorzeitige Entlassung unklar blieb.

Weiterhin wurde die Anzahl der Aufenthalte auf einer Intensivstation während des Aufenthaltes im EKW vor der Probenentnahme gezählt und mithilfe von Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test/Mann-Whitney-U-Test ausgewertet.

Um zu ermitteln, ob bestimmte Zimmer einen negativen Einfluss hatten, wurden auch die Zimmer nach Stationen getrennt untersucht. Die Patienten mit CDI wurden dem Zimmer zugeordnet, in dem ihre *C.-difficile*-positive Stuhlprobe entnommen worden war. So wurde für jedes Zimmer die Anzahl der CDI im Studienzeitraum festgestellt. Durch Subtraktion von den Belegungszahlen der einzelnen Zimmer (Daten bereitgestellt von Herrn Dr. Volker Meier, Krankenhaushygiene EKW) wurde die Zahl der Patienten ermittelt, die im Studienzeitraum im Zimmer gelegen, sich aber nicht infiziert hatten. Dabei wurden die Zimmer 5

bis 9 auf Station 5.1 ausgeschlossen, da sie nicht durchgehend mit geriatrischen Patienten belegt waren, sondern zwischenzeitlich von der chirurgischen Abteilung genutzt worden waren (vgl. Tabelle A7). Dann wurden die Zahlen mit einem Faktor multipliziert, um die unterschiedliche Bettenanzahl auszugleichen (Faktor 1 für Vierbettzimmer, 2 für Zweibettzimmer und 4 für Einzelzimmer). Schließlich wurde als Vergleichsgröße die Summe der Infizierten und der Nicht-Infizierten aller anderen Zimmer der Station gebildet, jeweils mit dem genannten Faktor multipliziert. Aus den so erhaltenen vier Zahlen wurde für jedes Zimmer eine Odds Ratio berechnet und ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt, der die Unabhängigkeit zweier Merkmale über eine Approximation berechnet, die bei großen Stichproben verlässliche Ergebnisse liefert (Pearson 1900).

Die Auswertung der Interventionen erfolgte, indem für Infizierte und Kontrollpatienten die Intervention bestimmt wurde, die zum Zeitpunkt der Probenentnahme auf der Station durchgeführt wurde, auf der der Patient sich befand. Lag der Zeitpunkt in einer Washout-Phase, so wurde die Intervention betrachtet, die er zuvor erhalten hatte. Für die sich so ergebenden Kontingenztafeln (jeweils für die gesamten Fälle und für die Subgruppe der nosokomialen CDI-Patienten und den ihnen zugeordneten Kontrollen) wurden für jede Intervention Odds Ratios sowie Signifikanzen mittels des Fisher-Exakt-Tests errechnet. Dazu wurde jede Intervention einzeln der Summe aller anderen Interventionen gegenübergestellt. Zudem wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt, um zu prüfen, ob eine der Interventionen insgesamt einen signifikanten Effekt zeigte. In einem weiteren Schritt wurde der mediane CCI der Kontrollpatienten pro Intervention und Zeitraum ermittelt.

2.5.4 Auswertung der Laborwerte und Vitalparameter

Für die Auswertung wurden die Laborwerte zu mehreren Gruppen zusammengefasst. Werte, die in der Regel sowohl bei Aufnahme als auch mehrmals im Verlauf erfasst werden, wurden zu beiden Zeitpunkten zwischen den Gruppen verglichen. Zusätzlich wurde das Delta zwischen den beiden Werten ermittelt und ebenfalls verglichen. Zu diesen Werten gehörten Kreatinin, Natrium, Kalium, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, CRP sowie die Vitalparameter.

Aus den Kreatinin-Werten wurde zudem mithilfe der CKD-EPI-Formel, die auch Geschlecht und Alter berücksichtigt, die eGFR (*Estimated Glomerular Filtration Rate*) berechnet (Levey et al. 2009).

Auf der anderen Seite standen Werte, die typischerweise nur ein einziges Mal bestimmt werden, wie Immunglobuline, Gesamteiweiß, Albumin, Vitamin B12 und Folsäure. Hier waren nicht für jeden Patienten ein Wert bei Aufnahme und nur wenige Daten zum Zeitpunkt der Probenentnahme vorhanden. Da diese Parameter sich zudem eher träge verhalten, wurden die Daten beider Zeitpunkte gepoolt, um mehr Werte zu erhalten. Falls zu beiden Zeitpunkten ein Wert vorlag, wurde dabei der Aufnahmewert gewählt.

Die IgA-Spiegel wurden zusätzlich für die nosokomial Infizierten in zwei Gruppen getrennt ausgewertet, je nachdem, ob die Patienten vor der CDI-PE Antibiotika erhielten oder nicht. Die Werte der beiden so entstandenen Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Zudem wurden die IgA-Spiegel der nosokomial Infizierten, die während des Aufenthaltes verstorben waren, mit denen der überlebenden nosokomial Infizierten verglichen, ebenfalls mittels dem Mann-Whitney-U-Test.

Die Werte für Transaminasen, γ -Glutamyltransferase, Alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase, Kalzium, Bilirubin, Glucose und TSH wurden nur bei Aufnahme verglichen. Aus dem Serum-Kalzium und dem Albuminspiegel wurde zudem das korrigierte Kalzium berechnet (Payne et al. 1973).

Selten bestimmte Werte wie PCT, fT_3 , fT_4 und das Differentialblutbild wurden gesondert ausgewertet.

Da PCT und das Differentialblutbild nicht routinemäßig und daher seltener bestimmt werden, wurden die Werte hier für beide Zeitpunkte mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen, für den sie nicht gepaart vorliegen müssen. Die Daten des Differentialblutbilds wurden zusätzlich einmal gepoolt ausgewertet.

Zudem wurde für PCT zu beiden Zeitpunkten dichotom unterschieden, ob ein PCT-Wert vorlag oder nicht. Für die sich ergebende Vierfeldertafel wurden Odds Ratios und ein p-Wert mithilfe des Fisher-Exakt-Testes berechnet.

Aus den Werten für TSH, fT_3 und fT_4 bei Aufnahme wurde die Schilddrüsenstoffwechsellage bestimmt. Dazu wurde das Schema in Tabelle 1 verwendet, das die überwiegende Mehrzahl der Schilddrüsenwerte richtig einordnet. Die Grenze von 10 mU/l zwischen behandlungsbedürftiger und nicht behandlungsbedürftiger latenter Hypothyreose entspricht der Empfehlung von Herold (2017), die anderen Grenzwerte entsprechen den Referenzwerten des Labors, das die Untersuchungen durchgeführt hat.

Diese Einordnung wurde, kodiert nach Zahlen und nach einem Ranking von höchster zu niedrigster Schilddrüsenaktivität (s. Tabelle 1), mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht. Außerdem erfolgte eine Dichotomisierung in manifeste Schilddrüsenfunktionsstörungen einerseits und Euthyreose oder latente Schilddrüsendysfunktionen andererseits, die mithilfe einer Vierfeldertafel, Odds Ratios und dem Fisher-Exakt-Test ausgewertet wurde.

Tabelle 1: Einteilung des Schilddrüsenstatus nach Schilddrüsenwerten

	TSH [mU/l]	fT ₄ [ng/l]		fT ₃ [ng/l]	Ranking
manifeste Hyperthyreose	<0,27	>17	oder	>6,8	1
latente Hyperthyreose	<0,27	<17	und	<6,8	2
Euthyreose	>0,27 und <4,2				3
nicht behandlungsbedürftige latente Hypothyreose (TSH < 10)	>4,2 und <10	>9,3			4
behandlungsbedürftige latente Hypothyreose (TSH > 10)	>10	>9,3			5
manifeste Hypothyreose	>4,2	<9,3			6

Für einige Laborwerte kamen Daten außerhalb des messbaren Bereichs vor. Um diese Daten berücksichtigen zu können und einen Datenverlust zu vermeiden, wurden sie durch den Wert eine Einheit ober- bzw. unterhalb der Grenze des Messbereiches ersetzt (vgl. Tabelle 2). Da die Auswertung nicht-parametrisch erfolgte, wurde eine Verzerrung vermieden.

Tabelle 2: Grenzen der Messbereiche einzelner Laborwerte

Laborwert	Einheit	Grenze des Messbereichs	verwendeter Wert
GPT	U/l	<6	5
Bilirubin	mg/dl	<0,15	0,14
CRP	mg/dl	<0,04	0,03
Vitamin B12	ng/l	<100	99
		>2000	2001
Folsäure	µg/l	>20	21
Procalcitonin	ng/ml	<0,02	0,01

2.5.5 Auswertung der Antibiotika

Für die Auswertung der Antibiotika wurde zunächst eine binäre Variable gebildet, die beschrieb, ob der Patient vor der Probenentnahme Antibiotika erhalten hatte oder nicht. Dies wurde mit Odds Ratios und dem Fisher-Exakt-Test ausgewertet.

In einem nächsten Schritt wurden die Anzahl der vor der Probenentnahme erhaltenen Antibiotika sowie die Zahl der Behandlungstage mit mindestens einem Antibiotikum, ebenfalls vor der Probenentnahme, ermittelt und mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test/Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Dann wurden die einzelnen Antibiotika zu Gruppen zusammengefasst und ebenfalls binär ausgewertet. Dabei erfolgte die Gruppierung weitgehend nach dem Vorbild von Slimings und Riley (2014), allerdings wurden Cephalosporine neben der Gliederung in Generationen zusätzlich als eine große Gruppe zusammengefasst und die unterschiedlichen (Acyl-)Aminopenicilline auch einzeln ausgewertet, um einen Vergleich der einzelnen Substanzen zu ermöglichen.

Für die Substanzen und Gruppen, deren Einfluss als signifikant erschien, wurden ebenfalls die Behandlungstage vor der Probenentnahme gezählt und mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test/Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Auch die Applikationsform wurde verglichen, indem die Patienten eingeteilt wurden in vier Gruppen, je nachdem, ob sie während ihres Aufenthaltes Antibiotika i.v., oral, beides oder überhaupt nicht erhalten hatten. Mithilfe einer Kreuztabelle wurden drei Odds Ratios, jeweils im Vergleich zur Gruppe ohne Antibiotika berechnet.

Weiterhin wurden für die CDI-Patienten die Intervalle zwischen der ersten bzw. letzten Antibiotika-Gabe vor der Probenentnahme und dem Datum der Probenentnahme errechnet und deskriptiv ausgewertet.

2.5.6 Auswertung der weiteren Medikamente

In der Auswertung der übrigen Medikamente wurde zunächst die Anzahl der für den Zeitraum vor Probenentnahme erhobenen Medikamente ermittelt und mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test/Mann-Whitney-U-Test verglichen. Die Antibiotika wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Im nächsten Schritt wurden die Medikamente analog zu den Antibiotika nach Gruppen (siehe Tabelle A1 und Tabelle A2 im Anhang) binär mithilfe von Odds Ratios und Fisher-Exakt-Test ausgewertet. In Gruppen, für die sich ein signifikanter p-Wert ergab, wurden die dazugehörigen Substanzen zusätzlich einzeln ausgewertet.

Eine weitere binäre Variable wurde erstellt, die angab, ob ein Patient ein Medikament erhalten hatte, das auf der PRISCUS-Liste als potenziell ungeeignet für ältere Patienten gekennzeichnet war. Auch hierfür wurden Odds Ratios berechnet und der Fisher-Exakt-Test verwendet.

Zuletzt wurden die Patienten danach eingeteilt, ob sie Antikoagulantien erhalten hatten oder nicht und für diese Gruppen jeweils Median und Mittelwert des CCI errechnet, sowie ein Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

2.6 Datenschutz und Genehmigung durch die Ethikkommission

Während der Datenerhebung befanden sich die erhobenen Daten passwortgeschützt auf eigenen Servern des EKW. Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Daten anonymisiert.

Vor Beginn der Datenerhebung wurde das Projekt von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen geprüft und als ethisch unbedenklich eingeordnet. Das entsprechende Aktenzeichen lautet 22/2/17.

3 Ergebnisse

In diesem Kapitel erfolgt zunächst eine Stichprobenbeschreibung, bevor auf wesentliche Kennzahlen der CDI und der TCD-Besiedlung eingegangen wird. Darunter fällt auch eine eingehende Betrachtung der TCD-Screening-Ergebnisse der Besiedelten. Darauf folgt eine Darstellung der Ergebnisse aus dem Vergleich der drei untersuchten Gruppen (CDI-Patienten, Kontrollgruppe, TCD-Besiedelte).

Zunächst werden die Vorerkrankungen und der funktionelle Status der Patienten betrachtet. Darauf folgt ein Vergleich von allgemeineren Daten zum Krankenhausaufenthalt, bevor die Laborwerte und Vitalparameter verglichen werden. Zuletzt erfolgt eine Beschreibung der erhaltenen Antibiotika und weiterer Medikamente in den unterschiedlichen Gruppen.

3.1 Stichprobe

Insgesamt wurden Akten von 334 Patienten ausgewertet, darunter je 98 CDI- und Kontrollpatienten und 138 TCD-Besiedelte. Die Subgruppe der nosokomial Infizierten umfasste 87 Patienten.

Da das Matching der Kontrollpatienten nach Alter und Geschlecht stattfand, waren die Häufigkeiten dieser Merkmale in beiden Gruppen (nahezu) identisch. Kleinere Ungleichheiten beim Alter kamen dadurch zustande, dass das Matching nach Geburtsdatum vorgenommen wurde, nicht nach dem Alter bei Aufnahme.

Das mediane Alter bei Aufnahme lag in allen drei Gruppen bei 82 Jahren. In der Subgruppe der nosokomial Infizierten lag es bei 83 Jahren, während deren Kontrollpatienten ebenfalls ein medianes Alter von 82 Jahren hatten. Dass dieser Unterschied allerdings zu vernachlässigen ist, zeigt die Differenz der arithmetischen Mittelwerte von nur 0,04 Jahren zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Altersverteilung

	Alter [Jahre]							p-Wert
	n	min	P25	M	P75	max	MW	
CDI	98	65	78	82	88	97	82,33	0,7428 ¹
Kontrolle	98	66	78	82	88,3	97	82,36	
CDI (nosokomial)	87	65	78	83	88	97	82,57	0,7359 ¹
Kontrolle (nosokomial)	87	66	78	82	89	97	82,61	
Besiedelte	138	54	77,8	82	87,3	99	82,01	0,5952 ²

n = Anzahl, min = Minimum, P25 = 25. Perzentile, M = Median, P75 = 75. Perzentile, max = Maximum, MW = arithmetischer Mittelwert

¹ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

² Mann-Whitney-U-Test

Auch die Geschlechterverteilung war in den drei Gruppen ähnlich: So waren unter Infizierten und Kontrollen je 63,3% ($n = 62$) weiblich, in der Subgruppe mit der nosokomialen CDI 64,4% ($n = 56$) und unter den Besiedelten 66,7% ($n = 92$) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Geschlechterverteilung

	Geschlecht	CDI	Kontrolle	OR	p-Wert ¹	Besiedelte	OR	p-Wert ²
gesamt	weiblich	62 (63,3%)	62 (63,3%)	1	1	92 (66,7%)	1,16	0,6775
	männlich	36 (36,7%)	36 (36,7%)			46 (33,3%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
nosokomial	weiblich	56 (64,4%)	56 (64,4%)	1	1			
	männlich	31 (35,6%)	31 (35,6%)					
	Summe	87 (100%)	87 (100%)					

¹ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

² Mann-Whitney-U-Test

3.2 *C.-difficile*-Infektion und TCD-Besiedlung

Von den 98 untersuchten TCD-Infektionen waren 11,2% ($n = 11$) Rezidive, davon etwa die Hälfte bereits das zweite Rezidiv ($n = 6$). Im Median war die Diagnose der letzten CDI-Episode bei den Infizierten 41 Tage vor der aktuellen Probenentnahme gestellt worden. In der Kontrollgruppe gab es mit 1% ($n = 1$) signifikant weniger Patienten, die zuvor eine CDI durchlitten hatten ($p = 0,002$). Zudem lag sie mit 1042 Tagen deutlich weiter entfernt als der mittlere Wert der Infizierten, auch wenn der Unterschied aufgrund der geringen Anzahl nicht auf Signifikanz getestet wurde. Auch der Anteil mit vorheriger CDI unter den Besiedelten war mit 4,3% ($n = 6$) signifikant niedriger als unter den Infizierten ($p = 0,0259$). Unter ihnen lag der Zeitraum im Median bei 81 Tagen, wobei der Unterschied zum medianen Intervall bei den Infizierten nicht signifikant war ($p = 0,4895$) (Tabelle 5 und Tabelle 6).

Tabelle 5: Einfluss der Anzahl vorheriger CDI-Episoden auf das CDI-Risiko

	Anzahl vorheriger CDI-Episoden	CDI	Kontrolle	p-Wert ¹	Besiedelte	p-Wert ²
gesamt	0	87 (88,8%)	97 (99%)	0,002	132 (95,7%)	0,0259
	1	5 (5,1%)	0 (0%)		6 (4,3%)	
	2	6 (6,1%)	1 (1%)		0 (0%)	
	Summe	98 (100%)	98 (100%)		138 (100%)	
nosokomial	0	77 (88,5%)	86 (98,9%)	0,0039		
	1	4 (4,6%)	0 (0%)			
	2	6 (6,9%)	1 (1,1%)			
	Summe	87 (100%)	87 (100%)			

¹Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

²Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 6: Intervall von der letzten CDI-Episode bis zur Probenentnahme

	Intervall letzte CDI-Episode bis Probenentnahme [Tage]						
	n	min	P25	M	P75	max	p-Wert
CDI	10	27	30,3	41	117	1124	-
Kontrolle	1	1042	1042	1042	1042	1042	
CDI (nosokomial)	9	27	30	45	144	1124	-
Kontrolle (nosokomial)	1	1042	1042	1042	1042	1042	
Besiedelte	6	16	34,8	81	211	338	0,4895

p-Wert nach Mann-Whitney-U-Test

Innerhalb des Studienzeitraums wurden bei vier (4,1%) CDI-Patienten Rezidive beobachtet, davon zwei noch während des geriatrischen Aufenthalts und zwei, die nach Entlassung zu einer Wiederaufnahme führten.

Die Kriterien einer schweren CDI erfüllten vier (4,1%) der Infizierten, darunter eine (1%), die infolge der CDI auf eine Intensivstation verlegt wurde und vier (4,1%), die im Verlauf der Infektion verstarben. Dabei addieren sich die Prozentsätze nicht, da eine Patientin beide Kriterien erfüllte. Wegen seiner CDI operiert wurde keiner der Patienten (Tabelle 7).

Tabelle 7: Häufigkeit der schweren CDI und ihrer Kriterien

		CDI	CDI (nosokomial)
schwere CDI	nein	94 (95,9%)	84 (96,6%)
	ja	4 (4,1%)	3 (3,4%)
ITS wegen CDI	nein	97 (99%)	86 (98,9%)
	ja	1 (1%)	1 (1,1%)
OP wegen CDI	nein	98 (100%)	87 (100%)
	ja	0 (0%)	0 (0%)
Tod durch CDI	nein	94 (95,9%)	84 (96,6%)
	ja	4 (4,1%)	3 (3,4%)

Im Median dauerte es von der Aufnahme in die Geriatrie bis zur positiven Probenentnahme bei CDI-Patienten neun Tage, in der Subgruppe der nosokomialen CDI-Fälle waren es elf Tage, unter den Besiedelten neuneinhalb. Wurde die Aufnahme ins EKW als Ausgangspunkt gewertet, verlängerte sich die mediane Zeit auf 14,5 (CDI), 15 (CDI nosokomial) bzw. 13 Tage (Besiedelte) und wenn auch Aufenthalte in anderen Häusern mitbetrachtet wurden, auf 19 (CDI), 20 (CDI nosokomial) bzw. 21 Tage (Besiedelte).

Die Probenentnahme erfolgte bei den Infizierten im Median einen Tag nach Symptombeginn. Die mittlere Symptombdauer lag bei fünf Tagen. Zwischen Probenentnahme und Befund war die mediane Dauer vier Tage (Tabelle 8).

Tabelle 8: Ausgewählte Intervalle zu CDI und TCD-Besiedlung

Zeitraum (in Tagen)	CDI						CDI (nosokomial)					
	n	min	P25	M	P75	max	n	min	P25	M	P75	max
Aufnahme Geriatrie bis CDI-PE	98	0	4	9	15,25	58	87	2	5	11	17	58
Aufnahme EKW bis CDI-PE	98	0	4	14,5	29,75	94	87	2	8	15	32	72
Aufnahme gesamt bis CDI-PE	98	0	8	19	35	100	87	2	11	20	35	100
Symptombeginn bis CDI-PE	96	1	4	5	6	10	86	1	4	5	6,25	10
CDI-PE bis Befund	96	1	3	4	5	10	86	1	3	4	5	10
Symptomdauer	81	1	3	5	8,5	29	71	1	3	5	9	18
	Besiedelte											
Aufnahme Geriatrie bis B-PE	138	-1	5	9,5	17	64						
Aufnahme EKW bis B-PE	138	-1	7	13	24,25	76						
Aufnahme gesamt bis B-PE	138	-1	10,75	21	32,25	126						

Von den Infizierten erhielten 90,8% eine antibiotische Therapie zur Behandlung der CDI (Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin). Bei 8,2% waren die Symptome bei Erhalt des Befundes schon so weit abgeklungen, dass keine Therapie mehr erforderlich war. Bei einer Patientin wurde aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes eine palliative Behandlung vereinbart und im Einvernehmen mit Patientin und Angehörigen auf eine antibiotische Therapie verzichtet.

Wurde eine antibiotische CDI-Therapie eingeleitet, so wurde sie im Median für elf Tage durchgeführt. Davon dauerten 62,9% der Therapien mindestens zehn Tage, weitere 31,5% zwar unter zehn Tagen, wurden aber bis zum Tag vor Entlassung durchgeführt, sodass eine ausreichende Fortführung der Therapie im häuslichen Umfeld zumindest zu vermuten ist. Nur 5,6% der Therapien blieben unterhalb der empfohlenen Therapiedauer von mindestens 10 Tagen (Tabelle 9).

Begonnen wurde die Therapie im Median einen Tag nach der Probenentnahme, also bereits vor Erhalt des Befundes. Von Therapiebeginn bis zur Symptombefreiheit dauerte es im Median drei Tage (Tabelle 10).

Tabelle 9: Therapie der CDI

		CDI	CDI (nosokomial)
Therapie?	CDI wurde therapiert (Vancomycin/Fidaxomicin/Metronidazol oral)	89 (90,8%)	80 (92%)
	symptomfrei ohne Therapie	8 (8,2%)	7 (8%)
	palliativ, daher Therapieverzicht	1 (1%)	0 (0%)
	Summe	98 (100%)	87 (100%)
Therapiedauer	≥ 10 Tage	56 (62,9%)	50 (62,5%)
	< 10 Tage; Therapieende frühestens einen Tag vor Entlassung	28 (31,5%)	25 (31,3%)
	< 10 Tage; Therapieende über einen Tag vor Entlassung	5 (5,6%)	5 (6,3%)
	Summe	89 (100%)	80 (100%)

Tabelle 10: Intervalle zur Therapie der CDI

Zeitraum	Einheit	CDI						CDI (nosokomial)					
		n	min	P25	M	P75	max	n	min	P25	M	P75	max
Probenentnahme bis Therapiebeginn	Tage	89	-8	1	1	1,5	5	80	-8	1	1	1,75	5
Therapiebeginn bis Symptombefreiheit	Tage	75	-4	1	3	7	26	66	-4	1	3	7	17
Therapiedauer	Tage	89	1	7	11	15	33	80	1	7	11	15	33

3.2.1 TCD-Screening

Für das TCD-Screening war geplant, unabhängig von CDI-Symptomen bei allen stationär behandelten Patienten bei Aufnahme sowie danach einmal wöchentlich Stuhlproben zu entnehmen. Im Rahmen dessen wurden bei den Infizierten im Median zwei Stuhlproben entnommen, darunter im Median keine TCD-positive, bei den Kontrollpatienten eine Probe (definitionsgemäß kein TCD-Nachweis) und bei den Besiedelten ebenfalls zwei Proben, darunter eine positive (Tabelle 11).

Vor dem symptomatischen TCD-Nachweis waren bei 34% der Patienten mit nosokomialer CDI ausschließlich TCD-negative Stuhlproben entnommen worden. Bei 20% der nosokomial Infizierten waren dagegen alle vor der CDI entnommenen Proben TCD-positiv, zusätzlich wurde bei 8% ein Wechsel von TCD-negativ zu -positiv beobachtet. Hier ist zu erwähnen, dass die Screening-Proben pseudonymisiert untersucht wurden und keine Mitteilung des Ergebnisses an die behandelnden Ärzte erfolgte. Von den Besiedelten hatten 33% vor dem ersten TCD-Nachweis eine TCD-negative Probe abgegeben (Tabelle 12).

Die mediane Dauer zwischen Entnahme der letzten negativen Probe und der CDI-PE lag unter den nosokomial Infizierten bei 7 Tagen. Zwischen der ersten positiven Screening-Probe und der CDI-PE waren es im Median 6,5 Tage (Tabelle 11).

Aus den symptomatischen Phasen der Infizierten wurden insgesamt 29 Stuhlproben gesammelt, von denen in 20 ein TCD-Nachweis gelang, was einen Anteil von 69% ergibt. Weitere Hinweise auf eine etwas eingeschränkte Sensitivität der Nachweismethoden waren negative Screeningproben von Patienten, bei denen davor und danach jeweils ein TCD-Nachweis gelang. Eine derartige Konstellation zeigte sich bei sechs Besiedelten und fünf Infizierten.

Wurden diejenigen Patienten betrachtet, bei denen nach dem TCD-Nachweis noch weitere Proben untersucht worden waren (CDI: $n = 45$; B: $n = 67$), so konnten bei 87% der Infizierten in der letzten entnommenen Probe keine TCD-Stämme mehr nachgewiesen werden, demgegenüber nur bei 58% der Besiedelten (Tabelle 12).

Tabelle 11: Ergebnisse des TCD-Screenings

		CDI (gesamt)						Kontrolle (gesamt)					
Merkmal	Einheit	n	min	P25	M	P75	max	n	min	P25	M	P75	max
Zahl der Proben (pro Patient)		98	0	1	2	3	10	98	0	0	1	2	5
Zahl positiver Proben (pro Patient)		98	0	0	0	1	4						
Intervall letzte negative Probe bis CDI-PE ¹	Tage	38	1	3,8	7	13	37						
Intervall erste positive Probe bis CDI-PE ²	Tage	24	1	2	6,5	14	30						
		CDI (nosokomial)						Kontrolle (nosokomial)					
Zahl der Proben (pro Patient)		87	0	1	2	3	10	87	0	0	1	2	5
Zahl positiver Proben (pro Patient)		87	0	0	0	1	4						
Intervall letzte negative Probe bis CDI-PE ¹	Tage	37	1	3,5	7	11	37						
Intervall erste positive Probe bis CDI-PE ²	Tage	24	1	2	6,5	13,8	30						
		Besiedelte											
Zahl der Proben (pro Patient)		138	0	1	2	3	8						
Zahl positiver Proben (pro Patient)		138	0	1	1	2	5						

¹untersucht, wenn nur negative Screening-Proben vor CDI-PE oder negativ → positiv, vgl. Tabelle 12

Geplant war, bei allen stationär behandelten Patienten unabhängig von CDI-Symptomen jeweils bei Aufnahme sowie im Verlauf einmal wöchentlich Stuhlproben zu entnehmen.

Tabelle 12: Ergebnisse des TCD-Screenings bei CDI-Patienten und TCD-Besiedelten

Merkmals	Ausprägung	CDI	CDI (nosokomial)	Besiedelte
Abfolge der Probenergebnisse vor CDI-PE/B-PE	negativ	31 (32%)	30 (34%)	45 (33%)
	positiv	17 (17%)	17 (20%)	n.a.
	negativ → positiv	7 (7%)	7 (8%)	n.a.
	positiv → negativ	2 (2%)	2 (2%)	n.a.
	negativ → positiv → negativ	1 (1%)	1 (1%)	n.a.
	keine vorher entnommen	40 (41%)	30 (34%)	93 (67%)
	Summe	98 (100%)	87 (100%)	138 (100%)
Zahl der Stuhlproben mit Entnahme in der symptomatischen Phase	negativ	9 (31%)	8 (31%)	
	positiv	20 (69%)	18 (69%)	
	Summe	29 (100%)	26 (100%)	
Wenn weitere Probenentnahmen nach CDI-PE/B-PE: Ergebnis der letzten Probe	negativ	39 (87%)	35 (95%)	39 (58%)
	positiv	6 (13%)	2 (5%)	28 (42%)
	Summe	45 (100%)	37 (100%)	67 (100%)

n.a. = nicht anwendbar

3.3 Vorerkrankungen und funktioneller Status

Bei der Untersuchung der Wohnform vor Aufnahme zeigten sich Unterschiede im Sinne einer geringeren Eigenständigkeit der Infizierten. So wohnten etwa doppelt so viele Infizierte in einer Pflegeeinrichtung wie Kontrollen (26,8% vs. 13,5%). Bei den Besiedelten waren es mit 23,7% ähnlich viele. Ohne professionelle pflegerische Unterstützung wohnten deutlich mehr Kontrollpatienten (58,3% vs. 46,4%). Auch hier ordneten sich die Besiedelten mit 51,1% dazwischen ein.

Signifikant war dabei nur der Vergleich zwischen der CDI-Gruppe und den Kontrollpatienten ($p = 0,0181$). Wurden nur die nosokomialen CDI-Fälle betrachtet ($p = 0,1033$) oder die Gruppen privates Wohnen, betreutes Wohnen und Unterstützung durch einen Pflegedienst zusammengefasst (gesamt: $p = 0,1135$; nosokomial: $p = 0,4448$), war der Unterschied nicht mehr signifikant. Der Unterschied zwischen Infizierten und Besiedelten war ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,4824$) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Einfluss der Wohnform auf das CDI-Risiko

	Wohnform	CDI	Kontrolle	OR	p-Wert	Besiedelte	OR	p-Wert
gesamt	0 = privat	45 (46,4%)	56 (58,3%)	n.a.	0,0181 ¹	69 (51,1%)	n.a.	0,4824 ²
	1 = privat mit Pflegedienst/ betreutes Wohnen	26 (26,8%)	27 (28,1%)			34 (25,2%)		
	2 = Pflegeeinrichtung	26 (26,8%)	13 (13,5%)			32 (23,7%)		
	Summe	97 (100%)	96 (100%)			135 (100%)		
	0 = privat	45 (46,4%)	56 (58,3%)	1,62	0,1135 ³	69 (51,1%)	1,21	0,3103 ³
	1 = pflegerische Unterstüt- zung	52 (53,6%)	40 (41,7%)			66 (48,9%)		
Summe	97 (100%)	96 (100%)	135 (100%)					
nosokomial	0 = privat	43 (50%)	48 (56,5%)	n.a.	0,1033 ¹			
	1 = privat mit Pflegedienst/ betreutes Wohnen	23 (26,7%)	27 (31,8%)					
	2 = Pflegeeinrichtung	20 (23,3%)	10 (11,8%)					
	Summe	86 (100%)	85 (100%)					
	0 = privat	43 (50%)	48 (56,5%)	1,30	0,4448 ³			
	1 = pflegerische Unterstüt- zung	43 (50%)	37 (43,5%)					
Summe	86 (100%)	85 (100%)						

¹ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

² Mann-Whitney-U-Test

³ Fisher-Exakt-Test

Bei der Ernährung zeigte sich, dass die CDI-Patienten signifikant häufiger invasivere Formen der Ernährung erhielten als die Kontrollpatienten ($p = 0,0282$). So wurden 12,2% der Infizierten in den vier Wochen vor der Probenentnahme parenteral ernährt, demgegenüber nur 4,1% der Kontrollen. Zwischen den Infizierten und den Besiedelten war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,139$). Nasogastrale Magensonden und PEG-Sonden waren in allen drei Gruppen selten (Tabelle 14).

Tabelle 14: Einfluss der Ernährung auf das CDI-Risiko

	Invasivste erhaltene Ernährungsform	CDI	Kontrolle	p-Wert ¹	Besiedelte	p-Wert ²
gesamt	1 = oral	83 (84,7%)	94 (95,9%)	0,0282	125 (90,6%)	0,139
	2 = nasogastral	1 (1%)	0 (0%)		3 (2,2%)	
	3 = PEG	2 (2%)	0 (0%)		3 (2,2%)	
	4 = parenteral	12 (12,2%)	4 (4,1%)		7 (5,1%)	
nosokomial	1 = oral	73 (83,9%)	83 (95,4%)	0,0456		
	2 = nasogastral	1 (1,1%)	0 (0%)			
	3 = PEG	2 (2,3%)	0 (0%)			
	4 = parenteral	11 (12,6%)	4 (4,6%)			

¹ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

² Mann-Whitney-U-Test

Beim BMI gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Der mediane BMI der Infizierten lag bei 25,4 kg/m², bei den Kontrollpatienten waren es 26,2 kg/m² ($p = 0,3776$), und bei den Besiedelten 26,18 kg/m² ($p = 0,0892$) (Tabelle 15).

In den meisten geriatrischen Assessments schnitten die Infizierten am schlechtesten ab, gefolgt von den Besiedelten, während die Kontrollgruppe die besten Ergebnisse erzielte (Tabelle 15).

Für den Barthel-Index ergab sich ein klarer Unterschied: während die CDI-Patienten einen medianen Wert von 30 Punkten erlangten, lag der Medianwert der Kontrollen bei 45 Punkten ($p < 0,0001$). Der Unterschied zu den Besiedelten mit einem medianen Ergebnis von 40 Punkten war ebenfalls signifikant ($p = 0,0003$).

Beim MMST erreichte die Gruppe der Infizierten ein medianes Ergebnis von 20 Punkten, die Kontrollen 22,5 Punkte, was zwar einen Trend zeigt, die Differenz war aber nicht statistisch signifikant ($p = 0,0994$). Die Besiedelten erreichten im Median einen Punktwert von 24, was einen signifikanten Unterschied zu den Infizierten darstellt ($p = 0,0032$).

Auch im DEMMI schnitten die Infizierten signifikant schlechter ab als die beiden anderen Gruppen. Sie erreichten ein medianes Ergebnis von 30 Punkten, während die Kontrollpatienten im Median 39 Punkte erzielten ($p = 0,0001$) und die Besiedelten 33 Punkte ($p = 0,0433$).

Es fiel auf, dass in allen Gruppen die Mehrzahl der Patienten nicht in der Lage war, den Timed-up-and-go-Test zu absolvieren, weswegen der Median in allen Gruppen bei >100s lag, dem für diesen Fall gewählten Ersatzwert. Der Test konnte bei 14,1% der Infizierten, 38,4% der Kontrollen und 31% der Besiedelten durchgeführt werden, wobei der Vergleich der Infizierten mit den Kontrollen signifikant war ($p = 0,0003$) und der Vergleich mit den

Besiedelten das Signifikanzniveau zwar nicht unterschritt, jedoch einen deutlichen Trend zeigte ($p = 0,0621$). Im Vergleich der für den Timed-up-and-go-Test benötigten Zeit, inklusive des gewählten Ersatzwertes, schnitten die Infizierten signifikant schlechter ab als Kontrollen ($p < 0,0001$) und die Besiedelten ($p = 0,0318$).

Im CCI zeigten die CDI-Patienten mit im Median 4 Punkten schlechtere Ergebnisse im Sinne einer größeren Komorbiditätslast als die Kontrollen mit 2 Punkten ($p = 0,0002$) und die Besiedelten mit 3 Punkten ($p = 0,0482$).

Tabelle 15: Einfluss des BMI und funktioneller Scores auf das CDI-Risiko

		CDI (gesamt)				Kontrolle (gesamt)				p-Wert ¹
Merkmal	Einheit	n	P25	M	P75	n	P25	M	P75	
BMI	kg/m ²	67	20,6	25,4	28,3	69	22,5	26,2	30,6	0,3776
MMST	Punkte	64	16	20	26	66	16,8	22,5	26	0,0994
DEMMI	Punkte	84	24	30	36	86	27	39	49,3	0,0001
Barthel Index	Punkte	98	15	30	45	96	31,3	45	73,8	<0,0001
Timed-Up-and-Go	s	92	>100	>100	>100	83	23,75	>100	>100	<0,0001
CCI	Punkte	98	2	4	5	98	1	2	4	0,0002
		CDI (nosokomial)				Kontrolle (nosokomial)				p-Wert ¹
BMI	kg/m ²	60	20,6	25,5	29	61	22,4	26,6	31,2	0,2885
MMST	Punkte	56	14,5	20	25	58	17	23	26	0,0406
DEMMI	Punkte	76	24	28,5	36	77	24	39	48	0,0006
Barthel Index	Punkte	87	15	30	45	85	30	45	65	<0,0001
Timed-Up-and-Go	s	83	>100	>100	>100	77	24	>100	>100	0,0004
CCI	Punkte	87	2	4	5	87	1	2	4	0,0028
		Besiedelte								p-Wert ²
BMI	kg/m ²	101	22,8	26,2	30,4					0,0892
MMST	Punkte	88	21	24	26,8					0,0032
DEMMI	Punkte	119	24	33	41					0,0433
Barthel Index	Punkte	137	20	40	60					0,0003
Timed-Up-and-Go	s	126	765	>100	>100					0,0318
CCI	Punkte	138	2	3	5					0,0482

¹ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

² Mann-Whitney-U-Test

Die häufigsten Hauptdiagnosen der Infizierten waren Enterokolitis durch *C. difficile* (9%), pertrochantäre Femurfrakturen (4%), sowie Inter- und Subtrochantäre Femurfrakturen (je 3%). Bei den Kontrollpatienten wurden als häufigste Hauptdiagnosen Pneumonien (6%), pertrochantäre Femurfrakturen (4%) und intrakapsuläre Oberschenkelhalsfrakturen (4%) angegeben. Für die Besiedelten waren am häufigsten intertrochantäre Femurfrakturen (8%) und subkapitale Oberschenkelhalsfrakturen (4%) angegeben.

Zusammengefasst zu den übergeordneten ICD-10-Gruppen traten Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen in allen drei Gruppen am häufigsten auf (CDI: 22%, Kontrolle: 34%, Besiedelte: 36%). Ebenfalls häufig waren Krankheiten des Kreislaufsystems (CDI: 12%, Kontrolle: 9%, Besiedelte: 17%). Bei den Infizierten wurden entsprechend häufig Hauptdiagnosen aus der Gruppe bestimmter infektiöser und parasitärer Krankheiten (16%) gestellt, während in den beiden anderen Gruppen Krankheiten des Atmungssystems (Kontrolle: 9%, Besiedelte: 10%) eine größere Rolle spielten (Tabelle 16).

Tabelle 16: Häufigste Hauptdiagnosen

CDI (gesamt)			Kontrolle (gesamt)		
Einzeldiagnosen	ICD-10-Code	Anteil	Einzeldiagnosen	ICD-10-Code	Anteil
Enterokolitis durch Clostridium difficile	A04.70	9%	Pneumonie	J18.9	6%
Pertrochantäre Femurfraktur	S72.10	4%	Pertrochantäre Femurfraktur	S72.10	4%
Intertrochantäre Femurfraktur	S72.11	3%	Intrakapsuläre Oberschenkelhalsfraktur	S72.01	4%
Subtrochantäre Femurfraktur	S72.2	3%			
Diagnosegruppen			Diagnosegruppen		
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen		22%	Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen		34%
Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten		16%	Krankheiten des Kreislaufsystems		9%
Krankheiten des Kreislaufsystems		12%	Krankheiten des Atmungssystems		9%
CDI (nosokomial)			Kontrolle (nosokomial)		
Einzeldiagnosen	ICD-10-Code	Anteil	Einzeldiagnosen	ICD-10-Code	Anteil
Pertrochantäre Femurfraktur	S72.10	5%	Pneumonie	J18.9	7%
Intertrochantäre Femurfraktur	S72.11	3%	Pertrochantäre Femurfraktur	S72.10	3%
Enterokolitis durch Clostridium difficile	A04.70	3%	Intrakapsuläre Oberschenkelhalsfraktur	S72.01	3%
Subtrochantäre Femurfraktur	S72.2	3%			
Diagnosegruppen			Diagnosegruppen		
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen		24%	Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen		32%
Krankheiten des Kreislaufsystems		14%	Krankheiten des Kreislaufsystems		10%
Krankheiten des Urogenitalsystems		10%	Krankheiten des Atmungssystems		10%
Besiedelte					
Einzeldiagnosen			ICD-10-Code		Anteil
Intertrochantäre Femurfraktur			S72.11		8%
Subkapitale Oberschenkelhalsfraktur			S72.03		4%
Fraktur der Lendenwirbelsäule und des Beckens			S32.89		3%
Fraktur des Femurschaftes			S72.3		3%
Pertrochantäre Femurfraktur			S72.10		3%
Sekundäre Rechtsherzinsuffizienz			I50.01		3%
Intrakapsuläre Oberschenkelhalsfraktur			S72.01		3%
Diagnosegruppen					Anteil
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen					36%
Krankheiten des Kreislaufsystems					17%
Krankheiten des Atmungssystems					10%

Die Ergebnisse der Auswertung der einzelnen Diagnosen werden detailliert in Tabelle A3 im Anhang dargestellt. Eine Zusammenfassung der Odds Ratios und p-Werte findet sich in Tabelle 17. Im Folgenden werden zudem die wichtigsten Ergebnisse herausgestellt.

Manche Diagnosen traten in einer Gruppe überhaupt nicht auf. Für diese Diagnosen konnte zwar keine Odds Ratio berechnet werden, der p-Wert ist jedoch angegeben.

Es zeigte sich, dass die Infizierten signifikant häufiger unter einer Herzinsuffizienz litten (55%) als Kontrollpatienten (32%; $p = 0,0015$) und Besiedelte (38%; $p = 0,0115$). Ein NYHA-Stadium wurde bei CDI-Patienten mit 22,4% ebenfalls häufiger dokumentiert als bei den Kontrollen mit 9,2% und den Besiedelten mit 15,2%. Ein signifikanter Unterschied der diagnostizierten Stadien ergab sich jedoch weder zwischen Infizierten und Kontrollen ($p > 0,9999$) noch im Vergleich mit den Besiedelten ($p = 0,3897$).

Weiterhin erhielten die Infizierten mit 12% auffällig oft eine Dialyse, während in der Kontrollgruppe kein dialysepflichtiger Patient war. Auch wenn dadurch keine Odds Ratio berechnet werden konnte, ergab der Fisher-Exakt-Test mit $p = 0,0003$ einen Wert unterhalb des Signifikanzniveaus. Unter den Besiedelten wurden mit 7% ebenfalls weniger Patienten mittels Dialyse behandelt, der Unterschied zu den Infizierten war jedoch nicht signifikant ($p = 0,2559$).

Unter Stuhlinkontinenz litten mit 80% der CDI-Patienten deutlich mehr als bei den Kontrollen (30%; $p < 0,0001$) und den Besiedelten (44%; $p < 0,0001$).

Patienten mit einem Magen- oder Duodenalulkus gab es unter den Infizierten (11%) mehr als doppelt so viele wie in den Gruppen der Kontrollpatienten (4%; $p = 0,1043$) und der Besiedelten (5%; $p = 0,0875$), wobei die Unterschiede nicht signifikant waren.

Eine Exsikkose wurde bei den Infizierten etwa doppelt so häufig wie bei den Besiedelten festgestellt ($p = 0,0198$), während der Unterschied zur Kontrollgruppe nicht signifikant war ($p = 0,263$).

Konservativ behandelte Frakturen waren bei den Infizierten deutlich seltener als bei den Kontrollpatienten ($p = 0,008$) und den Besiedelten ($p = 0,0358$). Auch Parkinson-Syndrome waren unter den Infizierten weniger verbreitet als bei den Kontrollen ($p = 0,0001$), der Unterschied zu den Besiedelten war nicht signifikant ($p = 1$).

Für die übrigen Diagnosen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 17: Einfluss von Diagnosen auf das CDI-Risiko

Diagnosen	CDI vs. Kontrolle		CDI nosokomial vs. Kontrolle nosokomial		CDI vs. Besiedelte	
	OR	p-Wert	OR	p-Wert	OR	p-Wert
Parkinson-Syndrom	0,238	0,0001	0,198	<0,0001	0,964	1
Diabetes	0,956	1	0,905	0,8743	1,049	0,889
CED	n.a.	0,4974	n.a.	0,4971	1,417	1
Herzinsuffizienz	2,652	0,0015	2,244	0,0141	2,03	0,0115
NYHA-Stadium	n.a.	1 ¹	n.a.	1 ¹	n.a.	0,3897 ¹
Demenz	1,233	0,6277	1,197	0,7294	1,723	0,0858
Hirnfarkt	1,061	1	0,938	1	0,959	1
Hirnblutung	0,49	0,6826	0,488	0,682	0,554	0,7025
Kolonkarzinom	0,388	0,4446	0,386	0,4435	0,458	0,4747
Magen-/Duodenalulkus	2,971	0,1043	2,695	0,1616	2,366	0,0875
Anus praeter	0,192	0,2115	0,191	0,2106	0,464	0,6434
sonstige GI-Erkrankungen	1,064	1	1,071	1	1,025	1
COPD	1,724	0,2399	2,105	0,1355	1,036	1
Delir	1,278	0,8054	1,282	0,8042	1,093	0,8281
Exsikkose	1,509	0,263	1,525	0,2989	2,091	0,0198
Dialyse	n.a.	0,0003	n.a.	0,0007	1,786	0,2559
Plasmozytom/MGUS	n.a.	0,25	n.a.	0,25	4,326	0,3101
Fraktur (konservativ)	0,218	0,008	0,274	0,0384	0,303	0,0358
Chemotherapie	n.a.	1	n.a.	1	0,463917526	0,6434
Stuhlinkontinenz	9,279	<0,0001	8,077	<0,0001	4,923	<0,0001

p-Werte nach Fisher-Exakt-Test, soweit nicht anders gekennzeichnet

¹ Mann-Whitney-U-Test

Patienten mit der Diagnose Parkinson-Syndrom wiesen tendenziell einen niedrigeren CCI auf als Patienten ohne Parkinson-Syndrom. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (M: 2,5 vs. 3, $p = 0,5286$, Tabelle 18).

Tabelle 18: Median und arithmetischer Mittelwert des Charlson Comorbidity Index bei CDI- und Kontrollpatienten nach Diagnose Parkinson-Syndrom

		CDI	Kontrollgruppe	Gesamt	p-Wert
Parkinson-Syndrom?	ja	4 (3,364; n = 11)	2 (2,143; n = 7)	2,5 (2,889; n = 18)	0,5286
	nein	4 (3,862; n = 87)	2 (2,714; n = 91)	3 (3,275; n = 178)	
Gesamt		4 (3,806; n = 98)	2 (2,673; n = 98)		

Darstellung: Median (arithmetischer Mittelwert)

p-Wert nach Mann-Whitney-U-Test

Eine ausführliche Darstellung der Auswertungsergebnisse zu erhaltenen Operationen in den letzten vier Wochen vor der TCD-positiven Probenentnahme ist in Tabelle A5 im Anhang zu finden, während Tabelle 19 eine Zusammenfassung bietet.

Insgesamt hatten Patienten mit einer CDI zwar etwas häufiger zuvor Operationen erhalten als die Kontrollen (OR: 1,5; $p = 0,2247$) und seltener als die Besiedelten (OR: 0,79; $p = 0,4215$), die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Bei der Aufteilung nach einzelnen Operationsgebieten zeigte sich, dass in allen drei Gruppen Eingriffe an Bein und Hüfte mit Abstand am häufigsten waren (CDI: 24%; Kontrolle: 17%; Besiedelte: 17%), während Operationen anderer Körperregionen höchstens bei je 6% der Patienten durchgeführt wurden. Eine signifikante Differenz zeigte sich für keinen der Eingriffe.

Tabelle 19: Einfluss von Operationen auf das CDI-Risiko

Operationsgebiet	CDI vs. Kontrolle		CDI nosokomial vs. Kontrolle nosokomial		CDI vs. Besiedelte	
	OR	p-Wert	OR	p-Wert	OR	p-Wert
Operation (gesamt)	1,52	0,2247	1,51	0,2642	0,79	0,4215
Arm-Operation	n.a.	0,2462	n.a.	0,2457		1
Bein-/Hüft-Operation	1,55	0,292	1,53	0,3495	0,89	0,7635
Wirbelsäulen-Operation	0,66	1	0,66	1	0,46	0,4747
Becken-Operation	n.a.	1	n.a.	1	n.a.	1
Kopf-/Hals-Operation	n.a.	1	n.a.	1	n.a.	1
Thorax-Operation	n.a.	0,1212	n.a.	0,1207	1,43	0,7215
Abdomen-Operation	1,26	1	1,27	1	1,01	1

p-Werte nach Fisher-Exakt-Test

Bei der Untersuchung der Voraufenthalte zeigte sich, dass Patienten aller drei Gruppen im Median einmal im letzten Jahr vor dem betrachteten geriatrischen Aufenthalt stationär im EKW behandelt wurden. Trotzdem ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Infizierten und Kontrollen ($p = 0,0136$), da mehrfache Aufenthalte bei den Infizierten noch häufiger waren (Tabelle 20).

Tabelle 20: Aufenthalte im EKW im letzten Jahr vor Aufnahme in die Geriatrie

Anzahl der Aufenthalte im EKW im letzten Jahr vor Aufnahme in die Geriatrie						
	n	P25	M	P75	MW	p-Wert
CDI	98	0	1	2	1,224	0,0136 ¹
Kontrolle	98	0	1	1	0,7755	
CDI (nosokomial)	87	0	1	1	1,195	0,0449 ¹
Kontrolle (nosokomial)	87	0	1	1	0,7816	
Besiedelte	138	0	1	2	1,123	0,7397 ¹

¹ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

² Mann-Whitney-U-Test

Auch für die Krankenhausaufenthalte in den letzten vier Wochen vor Aufnahme in die Geriatrie (inklusive direkter Verlegungen) zeigte sich, dass Voraufenthalte bei den CDI-Patienten häufiger waren als in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war noch deutlicher, wenn im Arztbrief erwähnte Aufenthalte in anderen Häusern miteinbezogen wurden (OR: 2,08; $p = 0,024$) statt nur die Aufenthalte im EKW zu zählen (OR: 1,45; $p = 0,253$).

Zwischen Infizierten und Besiedelten zeigten sich weder für das EKW ($p = 1$) noch für die gesamten Aufenthalte ($p = 0,6456$) ein signifikanter Unterschied (Tabelle 21).

Tabelle 21: Krankenhausaufenthalte in den vier Wochen vor Aufnahme in die Geriatrie und ihr Einfluss auf das CDI-Risiko

Krankenhausaufenthalt in den vier Wochen vor Aufnahme in die Geriatrie			CDI	Kontrolle	OR	p-Wert	Besiedelte	OR	p-Wert
gesamt	EKW	nein	44 (44,9%)	53 (54,1%)	1,45	0,253	63 (45,7%)	1,03	1
		ja	54 (55,1%)	45 (45,9%)			75 (54,3%)		
	gesamt	nein	26 (26,5%)	42 (42,9%)	2,08	0,024	32 (23,2%)	0,84	0,6456
		ja	72 (73,5%)	56 (57,1%)			106 (76,8%)		
nosokomial	EKW	nein	39 (44,8%)	46 (52,9%)	1,38	0,3629			
		ja	48 (55,2%)	41 (47,1%)					
	gesamt	nein	24 (27,6%)	37 (42,5%)	1,94	0,0561			
		ja	63 (72,4%)	50 (57,5%)					

p-Werte nach Fisher-Exakt-Test

3.4 Krankenhausaufenthalt

In der Auswertung der Liegezeiten zeigten sich für die CDI-Patienten signifikant längere Aufenthalte als für die Kontrollpatienten, während die Besiedelten Werte dazwischen aufwiesen, deren Unterschiede zu den Infizierten jedoch nicht signifikant waren (Tabelle 22).

Die mediane Aufenthaltsdauer in der Geriatrie betrug für die Infizierten 22,5 Tage, in der Kontrollgruppe war sie mit 16 Tagen signifikant kürzer ($p < 0,0001$), während der Unterschied zu den Besiedelten mit 21 Tagen nicht signifikant war ($p = 0,1237$).

Wurden Aufenthalte auf anderen Stationen im EKW miteingerechnet, so verlängerte sich die Liegezeit auf 32 Tage (CDI), 25 Tage (Besiedelte) und 20 Tage (Kontrolle). Wurden zusätzlich Voraufenthalte in anderen Krankenhäusern miteinbezogen, ergaben sich Liegezeiten von 37 Tagen (CDI), 32 Tagen (Besiedelte) und 21 Tagen (Kontrolle).

Tabelle 22: Liegezeiten

		CDI				Kontrolle				p-Wert ¹
Bezugsrahmen	Einheit	n	P25	M	P75	n	P25	M	P75	
Geriatric	Tage	98	16	22,5	35,3	98	14	16	20	<0,0001
EKW	Tage	98	17,8	32	44,3	98	15	20	26	<0,0001
gesamt	Tage	98	20,8	37	53,3	98	15	21	33,3	<0,0001
		CDI (nosokomial)				Kontrolle (nosokomial)				p-Wert ¹
Geriatric	Tage	87	17	27	36	87	14	16	20	<0,0001
EKW	Tage	87	20	34	45	87	15	20	27	<0,0001
gesamt	Tage	87	21	38	53	87	15	21	34	<0,0001
		Besiedelte								p-Wert ²
Geriatric	Tage	138	15	21	32					0,1237
EKW	Tage	138	18,8	25	39,3					0,1533
gesamt	Tage	138	22	32	47,5					0,3493

¹ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

² Mann-Whitney-U-Test

Zur Art der Entlassung fiel auf, dass die Infizierten ein schlechteres Outcome hatten als die Kontrollpatienten ($p = 0,0052$) und die Besiedelten ($p = 0,0451$). So gab es unter den Infizierten insbesondere mehr Todesfälle (CDI: 8,2%; Besiedelte: 5,1%; Kontrolle: 5,1%) und mehr Verlegungen in Pflegeeinrichtungen (CDI: 48%; Besiedelte: 37,2%; Kontrolle: 22,4%). Entlassungen in andere Rehabilitationseinrichtungen oder Krankenhäuser sowie interne Verlegungen nach Entlassung aus der Geriatric kamen eher selten vor. (Tabelle 23)

Vorhergehende Aufenthalte auf der Intensivstation waren bei den Infizierten zwar etwas häufiger als bei den Kontrollpatienten (CDI: 21,4%; Kontrolle: 15,3%), ebenso mehrfache Intensivaufenthalte, allerdings blieben die Unterschiede im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test oberhalb des Signifikanzniveaus ($p = 0,1902$). Besiedelte hatten mit 23,9%; geringfügig öfter zuvor auf der Intensivstation gelegen, dafür waren mehrfache Aufenthalte seltener, wobei die Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test ebenfalls nicht signifikant waren ($p = 0,7586$) (Tabelle 23).

Tabelle 23: Entlassungsart und Anzahl der Aufenthalte auf der Intensivstation

	Ausprägung	CDI	Kon- trolle	p- Wert ¹	CDI (noso- komial)	Kon- trolle (noso- komial)	p- Wert ²	Besie- delte	p- Wert ³
Entlassungsart	1 = Entlassung ins häusliche Umfeld	37 (37,8%)	65 (66,3%)	0,0052	32 (36,8%)	58 (66,7%)	0,0046	70 (51,1%)	0,0451
	2 = Entlassung in eine Rehabilitations-einrichtung	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		1 (0,7%)	
	3 = Entlassung in eine Pflegeeinrichtung	47 (48%)	22 (22,4%)		42 (48,3%)	20 (23%)		51 (37,2%)	
	4 = interne Verlegung	5 (5,1%)	3 (3,1%)		5 (5,7%)	3 (3,4%)		6 (4,4%)	
	5 = Verlegung in ein anderes Krankenhaus	1 (1%)	3 (3,1%)		1 (1,1%)	1 (1,1%)		2 (1,5%)	
	6 = Tod	8 (8,2%)	5 (5,1%)		7 (8%)	5 (5,7%)		7 (5,1%)	
	Summe	98 (100%)	98 (100%)		87 (100%)	87 (100%)		137 (100%)	
Anzahl ITS-Aufenthalte vor Probenentnahme	0	77 (78,6%)	83 (84,7%)	0,1902	67 (77%)	72 (82,8%)	0,3082	105 (76,1%)	0,7586
	1	15 (15,3%)	12 (12,2%)		15 (17,2%)	12 (13,8%)		28 (20,3%)	
	2	4 (4,1%)	3 (3,1%)		4 (4,6%)	3 (3,4%)		4 (2,9%)	
	3	1 (1%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		1 (0,7%)	
	4	1 (1%)	0 (0%)		1 (1,1%)	0 (0%)		0 (0%)	
	Summe	98 (100%)	98 (100%)		87 (100%)	87 (100%)		138 (100%)	

ITS = Intensivstation

¹ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test² Mann-Whitney-U-Test³ Fisher-Exakt-Test

Die Verteilung der Fälle auf die einzelnen Stationen und Zimmer ist im Anhang in Tabelle A7 dargestellt. Es zeigte sich, dass zwar einzelne Zimmer mit besonders vielen CDI-Fällen für ihre Belegungszahl hervorstachen, allerdings ergab sich kein übergeordnetes Muster.

Auf Station 6.1 traten Infektionen am häufigsten in Zimmer 7 (OR: 1,77; $p = 0,0012$) und 10 (OR: 1,77; $p = 0,0012$) auf. Auf Station 6.2 gab es kein Zimmer mit überzufällig vielen Fällen. Auf der Station 6.3 fiel das Zimmer 3 (OR: 2,38; $p = 0,0445$) mit signifikant häufigeren Fällen auf, auf der Station 5.1 das Zimmer 2 (OR: 3,61; $p = 0,0007$). Alle genannten Zimmer sind Zweibettzimmer.

3.4.1 Interventionen

In Tabelle 24 ist die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen CDI-Patienten nach Interventionen und jeweiligem Zeitraum aufgeschlüsselt. Die meisten CDI-Patienten hatten die Intervention B (probiotischer Trinkjoghurt) erhalten, die wenigsten die Intervention D (Standardhygienemaßnahmen ohne weitere Intervention).

Tabelle 24: Anzahl der Infizierten nach Intervention und Zeitraum

		Zeitraum				Summe Infizierter 1-4	Summe Infizierter 1-3
		1	2	3	4		
Intervention	A	11	5	5	3	24	21
	B	12	4	6	12	34	22
	C	4	10	6	4	24	20
	D	6	4	5	1	16	15
Summe		33	23	22	20	98	78

A: sporozide Flächendesinfektion, B: Probiotikum, C: Wäscheservice für Infizierte, D: Standardhygienemaßnahmen
 Zeitraum 1: 1.5.17-23.11.17, 2: 1.12.17-24.6.18, 3: 2.7.18-27.1.19, 4: 4.2.19-24.8.19

Abfolge der Interventionen auf den einzelnen Stationen: 6.1: ABCD, 6.2: DABC, 6.3: BCDA, 5.1: CDAB

Im Gesamtvergleich der Interventionen zwischen Infizierten und Kontrollpatienten mittels Chi-Quadrat-Test zeigten sich keine signifikanten Differenzen. In der Untersuchung der einzelnen Interventionen mittels Fisher-Exakt-Test fiel allerdings auf, dass die Infizierten etwa doppelt so häufig die Intervention B (probiotischer Trinkjoghurt) erhalten hatten. Dieser Zusammenhang war in der Gesamtgruppe signifikant (OR: 2,21; $p = 0,0238$), in der nosokomialen Subgruppe jedoch nicht (OR: 2,02; $p = 0,0615$). Intervention D, also die Kontrolle unter Durchführung der Standardhygienemaßnahmen, zeigte hingegen eine (allerdings nicht signifikant) erniedrigte Chance für die Entwicklung einer CDI (OR: 0,57; $p = 0,1595$; Tabelle 25).

Tabelle 25: Einfluss der Interventionen auf das CDI-Risiko

Intervention	CDI	Kontrolle	OR	p-Wert	CDI (noso-komial)	Kontrolle (noso-komial)	OR	p-Wert
A	24 (24,5%)	30 (30,6%)	0,74	0,4242 ¹	23 (26,4%)	26 (29,9%)	0,84	0,7363 ¹
B	34 (34,7%)	19 (19,4%)	2,21	0,0238 ¹	30 (34,5%)	18 (20,7%)	2,02	0,0615 ¹
C	24 (24,5%)	24 (24,5%)	1	1 ¹	21 (24,1%)	22 (25,3%)	0,94	1 ¹
D (Kontrolle)	16 (16,3%)	25 (25,5%)	0,57	0,1595 ¹	13 (14,9%)	21 (24,1%)	0,55	0,1803 ¹
Summe	98 (100%)	98 (100%)		0,0756 ²	87 (100%)	87 (100%)		0,1654 ²

A: sporozide Flächendesinfektion, B: Probiotikum, C: Wäscheservice für Infizierte, D: Standardhygienemaßnahmen

¹ Fisher-Exakt-Test, jeweils einzelne Intervention gegen die Summe der übrigen

² Chi-Quadrat-Test für alle Interventionen

Dabei fällt auf, dass die Unterschiede vor allem im letzten Zeitraum entstanden sind, als auf der Station 6.1 mit der Intervention D nur ein einziger Patient mit TCD infiziert war (rote Markierung in Tabelle 24), während auf der Station 5.1, auf der die Intervention B durchgeführt wurde, zwölf Patienten erkrankten.

Dazu ist zu erwähnen, dass in diesem letzten Zeitraum die Station 6.1 in eine reine Reha-Station mit dadurch wahrscheinlich stabileren Patienten umgewandelt wurde. Um diese Hypothese näher zu untersuchen, wurde der mediane CCI der Kontrollpatienten ebenfalls pro Intervention und Zeitraum ermittelt. Darin zeigt sich tatsächlich ein sehr niedriger medianer CCI-Wert von 1,5 auf der Station 6.1 im letzten Zeitraum (rote Markierung in Tabelle 26). Allerdings setzt sich dieser aus den Daten von nur zwei Kontrollpatienten zusammen, die in diesem Zeitraum auf der 6.1 waren.

Tabelle 26: Median des Charlson Comorbidity Index in der Kontrollgruppe nach Intervention und Zeitraum

		Zeitraum				
		1	2	3	4	Mittelwert
Intervention	A	2 (n = 10)	2 (n = 7)	2 (n = 6)	5 (n = 7)	2,75 (n = 30)
	B	1 (n = 7)	2 (n = 7)	2 (n = 3)	3 (n = 2)	2 (n = 19)
	C	2,5 (n = 4)	3 (n = 7)	3 (n = 3)	2 (n = 10)	2,625 (n = 24)
	D	3 (n = 11)	3 (n = 1)	2 (n = 11)	1,5 (n = 2)	2,375 (n = 25)
Mittelwert		2,125 (n = 32)	2,5 (n = 22)	2,25 (n = 23)	2,875 (n = 21)	2,4375 (n = 98)

A: sporozide Flächendesinfektion, B: Probiotikum, C: Wäscheservice für Infizierte, D: Standardhygienemaßnahmen
 Abfolge der Interventionen auf den einzelnen Stationen: 6.1: ABCD, 6.2: DABC, 6.3: BCDA, 5.1: CDAB

3.5 Laborwerte und Vitalparameter

Im Folgenden werden zunächst die nur zu einem Zeitpunkt untersuchten Laborwerte aufgeführt.

Es zeigte sich, dass die Infizierten im Vergleich zu den Kontrollpatienten um etwa ein Drittel erhöhte IgA-Level aufwiesen ($p = 0,0259$). Dabei zeigten nosokomial Infizierte im Median ein höheres IgA, wenn sie vor der CDI-PE Antibiotika erhielten, auch wenn der Unterschied zu denen, die keine Antibiotika erhalten hatten, nicht signifikant war ($p = 0,3275$). Ebenso waren die IgA-Spiegel tendenziell bei den nosokomial infizierten CDI-Patienten, die im Laufe des Aufenthaltes im EKW verstarben, höher als bei denen, die nicht verstarben, allerdings ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,2249$). Auch die Werte für IgG und IgM waren unter den Infizierten höher als unter den Kontrollpatienten, die Differenz war allerdings nicht statistisch signifikant. Die Vergleiche mit den Besiedelten waren für keine der Immunglobuline signifikant (Tabelle 27; Tabelle 28; Tabelle 29).

Gesamteiweiß und Albumin als Parameter für Mangelernährung waren beide signifikant niedriger unter den Infizierten als in der Kontrollgruppe ($p = 0,0054$; $p < 0,0001$). Das Albumin war auch im Vergleich zu den Besiedelten erniedrigt ($p = 0,015$), während es für das Gesamteiweiß keinen solchen Unterschied gab ($p = 0,2713$).

Ein weiterer signifikanter Unterschied fand sich für die Alanin-Aminotransferase (ALT), die bei den CDI-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe etwas erniedrigt war ($p = 0,0359$). In der Subgruppe der nosokomialen CDI-Patienten verwischte dieser Effekt ($p = 0,1404$).

Auch für das Serum-Kalzium ergaben sich leicht erniedrigte Werte bei den Infizierten verglichen mit den Kontrollpatienten ($p = 0,0037$), während die Werte der Besiedelten nur we-

nig von denen der Infizierten abweichen ($p = 0,2767$). Nach Korrektur für den Albuminspiegel zeigten hingegen die Gesamtgruppe der Infizierten leicht höhere Kalziumspiegel ($p = 0,0177$) als die Kontrollgruppe.

Die LDH der CDI-Patienten war sowohl im Vergleich zur Kontrollgruppe als auch zu den Besiedelten erhöht, jedoch waren diese Unterschiede knapp nicht statistisch signifikant ($p = 0,0756$; $0,0551$).

Die übrigen Laborwerte, die nur zu einem Zeitpunkt untersucht worden waren (Folsäure, Vit. B₁₂, Aspartat-Aminotransferase (AST), GGT, AP, Bilirubin, Glucose, TSH), zeigten keine signifikanten Differenzen zwischen Infizierten und Kontrollgruppe bzw. Besiedelten (Tabelle 27).

Das Prokalzitonin wurde insgesamt selten untersucht. Allerdings zeigte sich, dass es bei den Infizierten bei Aufnahme mehr als sechsmal häufiger als bei den Kontrollpatienten (Z_0 ; $p = 0,0028$) und zum Zeitpunkt der Probenentnahme fast dreimal häufiger (Z_1 ; $p = 0,081$) abgenommen wurde. In der Subgruppe der nosokomialen CDI-Patienten ergaben sich ähnliche Ergebnisse, hier waren die Differenzen der PCT-Abnahmehäufigkeit zwischen Infizierten und Kontrollgruppe zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant (Z_0 : $p = 0,0049$; Z_1 : $p = 0,0384$; Tabelle 28). Die Prokalzitonin-Werte selbst zeigten keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 27).

Unter den Besiedelten wurde das Prokalzitonin bei Aufnahme geringfügig seltener bestimmt als bei den Infizierten ($p = 0,5835$) und die Werte lagen signifikant niedriger ($p = 0,0487$). Bei der Probenentnahme unterschied sich die Häufigkeit deutlicher, wenn auch noch nicht signifikant ($p = 0,0627$), allerdings unterschieden sich die Werte hier weniger voneinander ($p = 0,6071$) (Tabelle 27 und Tabelle 30).

Tabelle 27: Einfluss der Laborwerte auf das CDI-Risiko

		gesamt			nosokomial			Besiedelte	
		CDI	Kon- trolle	p-Wert ¹	CDI	Kon- trolle	p-Wert ¹		
Merkmal	Einheit	M (IQR)	M (IQR)		M (IQR)	M (IQR)		M (IQR)	M (IQR)
IgG	mg/dl	906 (452)	881 (414)	0,7449	904 (416)	887 (425)	0,6145	942 (399,5)	0,9649
IgM	mg/dl	73 (60)	61 (54)	0,0865	73 (59,5)	59 (54)	0,0669	62 (58)	0,3166
IgA	mg/dl	281 (178)	212 (161)	0,0259	276 (174,5)	209 (166)	0,0158	243 (176,5)	0,4683
Gesamtei- weiß	g/dl	6,3 (1,15)	6,6 (0,90)	0,0054	6,35 (1,125)	6,55 (0,90)	0,016	6,3 (0,8)	0,2713
Albumin	g/l	26,05 (6,6)	31,8 (8,35)	<0,0001	26,2 (6,4)	31,5 (8,1)	<0,0001	28 (7,27)	0,015

		gesamt			nosokomial			Besiedelte	
		CDI	Kon- trolle	p-Wert ¹	CDI	Kon- trolle	p-Wert ¹		
Merkmal	Einheit	M (IQR)	M (IQR)		M (IQR)	M (IQR)		M (IQR)	M (IQR)
Folsäure	µg/l	4,1 (5,7)	4,15 (3,55)	0,7571	4,2 (5,7)	4 (3,975)	0,5006	4,4 (7,55)	0,1573
Vit. B12	ng/l	432 (335,5)	366 (354)	0,1206	441 (358,5)	365 (322)	0,0626	427,5 (343,3)	0,4501
GOT/AST Z ₀	U/l	25,5 (16,25)	27 (14,75)	0,6862	26 (17)	27 (14,5)	0,6074	24 (16)	0,2757
GPT/ALT Z ₀	U/l	14 (15,5)	18,5 (14)	0,0359	14 (17)	18 (14)	0,1404	17 (11)	0,0961
GGT Z ₀	U/l	52 (61,75)	37 (49,75)	0,1809	51,5 (63,25)	36 (48,5)	0,2468	48 (83)	0,6419
AP Z ₀	U/l	92 (44,55)	85 (39,55)	0,6963	90,5 (47,25)	86 (36,5)	0,9714	98 (49)	0,6075
LDH Z ₀	U/l	242 (124,5)	229 (90,7)	0,0756	249,5 (121,5)	231 (95)	0,1318	222,5 (96,5)	0,0551
Kalzium Z ₀	mmol/l	2,2 (0,195)	2,265 (0,202)	0,0037	2,2 (0,19)	2,26 (0,185)	0,0035	2,22 (0,18)	0,2767
Korrigiertes Kalzium Z ₀	mmol/l	2,545 (0,191)	2,47 (0,154)	0,0177	2,538 (0,177)	2,473 (0,17)	0,0523	2,518 (0,175)	0,2812
Bilirubin Z ₀	mg/dl	0,375 (0,29)	0,405 (0,3875)	0,0684	0,375 (0,2975)	0,39 (0,36)	0,1143	0,355 (0,285)	0,7792
Glucose Z ₀	mg/dl	125 (48,8)	126 (42)	0,9005	126 (49,5)	127 (42)	0,6879	127 (43)	0,8564
TSH Z ₀	µU/ml	1,68 (1,985)	1,585 (1,268)	0,102	1,68 (1,953)	1,605 (1,3075)	0,1294	1,53 (1,625)	0,0904
PCT Z ₀	ng/ml	0,345 (2,383)	0,29 (0,16)	0,6502 ²	0,4 (2,61)	0,29 (0,16)	0,5907 ²	0,16 (0,15)	0,0487
PCT Z ₁	ng/ml	0,31 (1,4)	0,23 (0,835)	0,6181 ²	0,31 (1,4)	0,475 (0,8875)	0,7676 ²	0,22 (0,3925)	0,6071

IQR = Interquartile Range, Z₀ = Aufnahmezeitpunkt, Z₁ = Zeitpunkt der Probenentnahme, vgl. S. 21

Eine detaillierte Darstellung der Laborwerte findet sich in Tabelle 47, Tabelle 48 und Tabelle 49 im Anhang.

¹ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (soweit nicht anders gekennzeichnet)

² Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 28: IgA-Werte aufgeschlüsselt nach Antibiotika-Erhalt

		CDI (nosokomial) mit Antibiotikum vor CDI-PE				CDI (nosokomial) ohne Antibiotikum vor CDI-PE				p-Wert
	Einheit	n	P25	M	P75	n	P25	M	P75	
IgA	mg/dl	60	195	284	428,8	17	186,5	221	342,5	0,3275

p-Werte nach Mann-Whitney-UWilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Tabelle 29: IgA-Werte aufgeschlüsselt nach Tod während des EKW-Aufenthaltes

		CDI (nosokomial): während EKW-Aufenthalt verstorben				CDI (nosokomial): nicht verstorben				p-Wert
	Einheit	n	P25	M	P75	n	P25	M	P75	
IgA	mg/dl	6	216	358,5	588,3	71	193	274	371	0,2249

p-Werte nach Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 30: Häufigkeit von Prokalzitoninuntersuchungen

		CDI	Kontrolle	OR	p-Wert	Besiedelte	OR	p-Wert
gesamt	Z ₀ : PCT nicht untersucht	82 (83,7%)	95 (96,9%)	6,18	0,0028	119 (86,2%)	1,22	0,5835
	Z ₀ : PCT untersucht	16 (16,3%)	3 (3,1%)			19 (13,8%)		
	Z ₁ : PCT nicht untersucht	85 (86,7%)	93 (94,9%)	2,84	0,081	130 (94,2%)	2,49	0,0627
	Z ₁ : PCT untersucht	13 (13,3%)	5 (5,1%)			8 (5,8%)		
nosokomial	Z ₀ : PCT nicht untersucht	72 (82,8%)	84 (96,6%)	5,83	0,0049			
	Z ₀ : PCT untersucht	15 (17,2%)	3 (3,4%)					
	Z ₁ : PCT nicht untersucht	74 (85,1%)	83 (95,4%)	3,65	0,0384			
	Z ₁ : PCT untersucht	13 (14,9%)	4 (4,6%)					

Z₀ = Aufnahmezeitpunkt, Z₁ = Zeitpunkt der TCD-positiven Probenentnahme, vgl. S. 21

p-Werte nach Fisher-Exakt-Test

Im Folgenden werden die Werte aufgeführt, die sowohl bei Aufnahme (Z₀) als auch zum Zeitpunkt der Probenentnahme (Z₁) untersucht wurden, dazu das berechnete Delta Δ .

Das Kreatinin war zu beiden Zeitpunkten in der CDI-Gruppe signifikant höher als bei Kontrollpatienten (Z₀: p = 0,0008; Z₁: p = 0,0014). Im Vergleich zu den Besiedelten war es zu Z₀ ebenfalls signifikant höher, zu Z₁ zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Trend (Z₀: p = 0,032;

Z₁: p = 0,0574). Im Median sank der Wert bei den Infizierten um 0,02 mg/dl ab, ähnlich bei Kontrollen (p = 0,6434) und Besiedelten (p = 0,9265). Die Auswertung der eGFR führte zu ähnlichen Ergebnissen.

Die Kaliumwerte zeigten bei Aufnahme keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen, allerdings sank er bei den Infizierten um im Median 0,3 mmol/l, während die anderen Gruppen weniger Veränderung zeigten (beide: p < 0,0001). Damit lag das Kalium zum Zeitpunkt der Probenentnahme deutlich niedriger als in Kontroll- und Besiedeltengruppe (beide: p < 0,0001).

Das Hämoglobin lag bei den CDI-Patienten zu beiden Zeitpunkten signifikant niedriger, im Median um mehr als 1 mg/dl, als bei der Kontrolle (Z₀: p = 0,0005; Z₁: p < 0,0001), während der Unterschied zu den Besiedelten wesentlich geringer und nicht signifikant ausfiel.

Für die Entzündungsparameter Leukozyten und CRP ergaben sich ähnliche Verläufe: Die Infizierten hatten zu beiden Zeitpunkten im Median signifikant höhere Werte als die anderen Gruppen, zudem fielen die Werte dazwischen weniger stark ab. Einzig der Vergleich des CRP-Deltas zwischen Infizierten und Besiedelten war nicht signifikant.

Die Vergleiche der Natriumspiegel und Thrombozytenzahlen der einzelnen Gruppen waren nicht signifikant (Tabelle 31).

Tabelle 31: Einfluss von Laborwerten (mit Delta) auf das CDI-Risiko

Merkmal	Einheit	gesamt			nosokomial			Besiedelte	
		CDI	Kon- trolle	p-Wert ¹	CDI	Kon- trolle	p-Wert ¹	M (IQR)	p-Wert ²
		M (IQR)	M (IQR)		M (IQR)	M (IQR)			
Kreatinin Z ₀	mg/dl	1,14 (0,815)	0,965 (0,4175)	0,0008	1,14 (0,8)	0,96 (0,42)	0,0021	1,02 (0,78)	0,032
Kreatinin Z ₁	mg/dl	1,13 (0,77)	0,93 (0,48)	0,0014	1,13 (0,87)	0,955 (0,4755)	0,0051	0,995 (0,7355)	0,0574
Kreatinin Δ	mg/dl	-0,02 (0,435)	-0,03 (0,18)	0,6434	-0,02 (0,52)	0 (0,155)	0,8329	-0,005 (0,2525)	0,9265
eGFR Z ₀	ml/min/ 1,73 m ²	49,14 (43,66)	59,06 (29,74)	0,0012	48,51 (43,55)	58,95 (29,68)	0,0038	57,03 (44,7)	0,0423
eGFR Z ₁	ml/min/ 1,73 m ²	49,76 (38,7)	64,92 (32,79)	0,0024	49,89 (38,7)	61,66 (34,01)	0,0124	59,25 (42,17)	0,0566
eGFR Δ	ml/min/ 1,73 m ²	0,425 (16,77 3)	1,5 (10,24)	0,7882	0,99 (18,18)	0 (10,42)	0,8505	0,14 (11,706)	>0,9999
Kalium Z ₀	mmol/l	4,1 (0,73)	4,05 (0,7)	0,7206	4,1 (0,7)	4,1 (0,7)	0,8412	4,1 (0,90)	0,5904
Kalium Z ₁	mmol/l	3,8 (0,73)	4,2 (0,5)	<0,0001	3,8 (0,7)	4,2 (0,525)	<0,0001	4,1 (0,825)	<0,0001

Merkmal	Einheit	gesamt			nosokomial			Besiedelte	
		CDI	Kon- trolle	p-Wert ¹	CDI	Kon- trolle	p-Wert ¹	M (IQR)	p-Wert ²
		M (IQR)	M (IQR)		M (IQR)	M (IQR)			
Kalium Δ	mmol/l	-0,3 (0,9)	0 (0,8)	<0,0001	-0,3 (1)	0 (0,825)	<0,0001	0,1 (0,9)	<0,0001
Natrium Z ₀	mmol/l	137 (8)	138 (4)	0,9866	137 (8)	138 (4)	0,9404	139 (5,30)	0,2587
Natrium Z ₁	mmol/l	140 (6)	139 (5)	0,6573	140 (6)	139,5 (5)	0,7974	140 (5)	0,1788
Natrium Δ	mmol/l	1,5 (7)	2 (5)	0,9384	1 (7)	2 (5)	0,5926	1 (5)	0,8697
Hämo- globin Z ₀	g/dl	10,3 (2,65)	11,5 (3,6)	0,0005	10,2 (2,8)	11,4 (3,6)	0,0013	10,35 (2,53)	0,7496
Hämo- globin Z ₁	g/dl	10 (2,3)	11,1 (3,05)	<0,0001	9,9 (2)	10,95 (3,1)	<0,0001	10,1 (2,3)	0,7679
Hämo- globin Δ	g/dl	0 (1,725)	0 (1,35)	0,2714	-0,2 (1,9)	0 (1,6)	0,4054	-0,1 (1,4)	0,8821
Leukozyten Z ₀	Tsd./ μ l	9,5 (5,595)	8,07 (2,752)	0,0007	9,26 (5,13)	8,29 (2,65)	0,0043	8 (3,822)	0,0003
Leukozyten Z ₁	Tsd./ μ l	9,305 (5,542)	6,56 (2,76)	<0,0001	8,96 (5,15)	6,895 (2,717)	<0,0001	6,89 (3,112)	<0,0001
Leukozyten Δ	Tsd./ μ l	-0,245 (5,408)	-1,23 (2,685)	0,0214	-0,28 (5,28)	-1,365 (2,803)	0,0111	-0,73 (2,813)	0,2781
Throm- bozyten Z ₀	Tsd./ μ l	280,5 (142,2)	267 (125,3)	0,3821	281 (143)	276 (121)	0,6958	270 (145,7)	0,2317
Throm- bozyten Z ₁	Tsd./ μ l	287 (150,7)	281 (141)	0,6331	288 (156)	287,5 (147,3)	0,3306	285 (147,2)	0,8654
Throm- bozyten Δ	Tsd./ μ l	-3 (91,5)	12 (77)	0,0557	-5 (100)	12 (76,75)	0,0647	4,5 (104,25)	0,1264
CRP Z ₀	mg/dl	4,235 (5,118)	2,02 (4,2305)	0,0002	4,17 (4,25)	2,22 (4,21)	0,0011	3,2 (5,625)	0,0125
CRP Z ₁	mg/dl	5,335 (7,817)	1,11 (2,375)	<0,0001	4,47 (7,907)	1,14 (2,245)	<0,0001	2,06 (3,54)	<0,0001
CRP Δ	mg/dl	0 (7,803)	-0,26 (2,98)	0,012	0,01 (8,836)	-0,27 (2,865)	0,0179	-0,92 (5,2255)	0,0051

IQR = Interquartile Range, Z₀ = Aufnahmetag, Z₁ = Tag der TCD-positiven Probenentnahme, vgl. S. 21, Δ = Z₁-Z₀

Eine detaillierte Darstellung der Laborwerte findet sich in Tabelle A8, Tabelle A9 und Tabelle A10 im Anhang.

¹ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

² Mann-Whitney-U-Test

Die medianen Vitalparameter befanden sich im Normbereich und unterschieden sich bis auf wenige Ausnahmen nicht signifikant zwischen den Infizierten und der Kontrollgruppe bzw. den Besiedelten. So hatten Besiedelte im Vergleich mit den Infizierten eine geringfügig niedrigere Herzfrequenz zu Z₁ (Differenz: 2/min; p = 0,0127) und ein leicht negatives Delta

zwischen Z_1 und Z_0 (Differenz: 2/min; $p = 0,0409$), sowie eine im Median um $0,1^\circ\text{C}$ abgefallene Körpertemperatur, während sie bei den Infizierten um $0,1^\circ\text{C}$ anstieg ($p = 0,0021$, Tabelle 32).

Tabelle 32: Einfluss der Vitalparameter auf das CDI-Risiko

		gesamt			nosokomial			Besiedelte	
		CDI	Kon- trolle	p- Wert ¹	CDI	Kon- trolle	p- Wert ¹	M (IQR)	p- Wert ²
Merkmal	Ein- heit	M (IQR)	M (IQR)		M (IQR)	M (IQR)			
RR systolisch Z ₀	mmHg	130 (30)	130 (20)	0,4518	130 (30)	130 (20)	0,2724	130 (27,5)	0,876
RR systolisch Z ₁	mmHg	130 (22,5)	130 (20)	0,5454	130 (21,2)	130 (20)	0,7393	130 (20)	0,8474
RR systolisch Δ	mmHg	0 (32,5)	0 (30)	0,6868	0 (40)	0 (26,25)	0,2185	0 (40)	0,1479
RR diastolisch Z ₀	mmHg	70 (20)	70 (20)	0,8437	70 (20)	70 (20)	0,8502	70 (20)	0,4481
RR diastolisch Z ₁	mmHg	70 (20)	70 (20)	0,9262	70 (20)	70 (20)	0,979	70 (20)	0,9421
RR diastolisch Δ	mmHg	0 (20)	0 (20)	0,9831	0 (20)	0 (20)	0,8005	0 (20)	0,1898
Herzfrequenz Z ₀	/min	76 (16)	74 (14,5)	0,211	78 (13,5)	74 (16)	0,1173	73 (12,5)	0,1355
Herzfrequenz Z ₁	/min	74 (14)	74 (14)	0,5697	74 (12)	73 (16)	0,7106	72 (11)	0,0127
Herzfrequenz Δ	/min	0 (15,5)	0 (12,75)	0,5038	0 (14)	0 (14)	0,3539	-2 (17)	0,0409
Temperatur Z ₀	°C	36,5 (0,6)	36,4 (0,43)	0,3059	36,5 (0,6)	36,4 (0,4)	0,4548	36,4 (0,53)	0,1821
Temperatur Z ₁	°C	36,4 (0,6)	36,4 (0,48)	0,6848	36,4 (0,58)	36,4 (0,45)	0,412	36,4 (0,4)	0,4935
Temperatur Δ	°C	0,15 (0,7)	0 (0,6)	0,1045	0,2 (0,8)	0 (0,6)	0,2672	-0,1 (0,8)	0,0021

RR = Blutdruck, Z₀ = Aufnahmezeitpunkt, Z₁ = Zeitpunkt der TCD-positiven Probenentnahme (vgl. S. 21), Δ = Z₁-Z₀
 Eine detaillierte Darstellung der Vitalparameter findet sich in Tabelle 47, Tabelle 48 und Tabelle 49 im Anhang.

¹ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

² Mann-Whitney-U-Test

Ein Differentialblutbild wurde erwartungsgemäß selten angefertigt, sodass in allen Gruppen nur ein niedriges n zustande kam. Dadurch waren nur wenige der beobachteten Unterschiede statistisch signifikant. Bemerkenswert war allerdings, dass bei Aufnahme die Konzentration der neutrophilen Granulozyten bei den Infizierten mehr als doppelt so hoch war wie bei den Kontrollpatienten ($p = 0,0167$) und etwa fünfmal so hoch wie die der Besiedelten ($p = 0,1667$). Ebenso hatten die Infizierten bei Aufnahme etwa dreifach höhere Monozytenkonzentration als die Kontrollpatienten ($p = 0,0667$) und die Besiedelten ($p = 0,381$). Bei Auswertung der gepoolten Differentialblutbild-Werte lag die Monozytendichte bei CDI-Patienten etwa doppelt so hoch wie bei den Kontrollpatienten. ($p = 0,049$, Tabelle 33).

Tabelle 33: Einfluss des Differentialblutbilds auf das CDI-Risiko

	Merkmal	Einheit	CDI		Kontrolle		p-Wert	Besiedelte		p-Wert
			n	M (IQR)	n	M (IQR)		n	M (IQR)	
gepooilt	Lymphozyten	Tsd./ μ l	4	1,365 (0,78)	8	1,31 (2,623)	0,9253	13	1,26 (0,795)	0,6235
	Neutrophile Granulozyten	Tsd./ μ l	4	12,08 (19,882)	8	5,94 (4,195)	0,1091	13	4,23 (8,12)	0,2454
	Basophile Granulozyten	Tsd./ μ l	4	0,035 (0,06)	8	0,035 (0,0575)	>0,9999	12	0,03 (0,0275)	0,7813
	Eosinophile Granulozyten	Tsd./ μ l	4	0,075 (0,125)	8	0,15 (0,35)	0,897	13	0,08 (0,35)	0,5664
	Monozyten	Tsd./ μ l	4	1,05 (1,903)	8	0,51 (0,4675)	0,0485	13	0,59 (0,94)	0,2017
Z_0	Lymphozyten	Tsd./ μ l	3	1,59 (0,89)	7	1,08 (2,96)	>0,9999	6	0,945 (0,843)	0,1667
	Neutrophile Granulozyten	Tsd./ μ l	3	15 (18,13)	7	6,15 (4,9)	0,0167	6	3,06 (10,767)	0,1667
	Basophile Granulozyten	Tsd./ μ l	3	0,05 (0,07)	7	0,03 (0,06)	0,825	6	0,02 (0,025)	0,4048
	Eosinophile Granulozyten	Tsd./ μ l	3	0,13 (0,13)	7	0,01 (0,37)	0,9667	6	0,02 (0,1425)	0,4167
	Monozyten	Tsd./ μ l	3	1,42 (2,25)	7	0,48 (0,49)	0,0667	6	0,65 (1,393)	0,381
Z_1	Lymphozyten	Tsd./ μ l	1	1,14 (0)	2	0,985 (1,11)		7	1,33 (0,79)	
	Neutrophile Granulozyten	Tsd./ μ l	1	2,73 (0)	2	2,5 (4,52)		7	5,89 (6,69)	
	Basophile Granulozyten	Tsd./ μ l	1	0,02 (0)	2	0,035 (0,05)		6	0,035 (0,1575)	
	Eosinophile Granulozyten	Tsd./ μ l	1	0,02 (0)	2	0,16 (0,28)		7	0,2 (0,37)	
	Monozyten	Tsd./ μ l	1	0,64 (0)	2	0,34 (0,64)		7	0,54 (1,1)	

IQR = Interquartile Range, gepooilt = vgl. S. 28, Z_0 = Aufnahmetag, Z_1 = Tag der TCD-positiven Probenentnahme, vgl. S. 21

Eine detaillierte Darstellung der Laborwerte findet sich in Tabelle 47, Tabelle 48 und Tabelle 49 im Anhang.
p-Werte nach Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 34: Einfluss des Schilddrüsenstatus auf das CDI-Risiko

	Schilddrüsenstatus	CDI	Kontrolle	OR	p-Wert	Besiedelte	OR	p-Wert	
gesamt	1 = manifeste Hyperthyreose	0 (0%)	4 (4,3%)		0,0252 ¹	1 (0,8%)		0,4226 ²	
	2 = latente Hyperthyreose	3 (3,2%)	6 (6,5%)			2 (1,5%)			
	3 = Euthyreose	77 (81,9%)	75 (81,5%)			116 (87,2%)			
	4 = nicht behandlungsbedürftige latente Hypothyreose	6 (6,4%)	2 (2,2%)			8 (6%)			
	5 = behandlungsbedürftige latente Hypothyreose	5 (5,3%)	4 (4,3%)			5 (3,8%)			
	6 = manifeste Hypothyreose	3 (3,2%)	1 (1,1%)			1 (0,8%)			
	Summe	94 (100%)	92 (100%)			133 (100%)			
	Euthyreose/ latente Hypo-/Hyperthyreose	91 (96,8%)	87 (94,6%)		0,57	131 (98,5%)	2,16	0,6513 ³	
	manifeste Hypo- oder Hyperthyreose	3 (3,2%)	5 (5,4%)			2 (1,5%)			
	Summe	94 (100%)	92 (100%)			133 (100%)			
nosokomial	1 = manifeste Hyperthyreose	0 (0%)	4 (4,9%)		0,0376 ¹				
	2 = latente Hyperthyreose	3 (3,6%)	5 (6,1%)						
	3 = Euthyreose	68 (81%)	66 (80,5%)						
	4 = nicht behandlungsbedürftige latente Hypothyreose	5 (6%)	2 (2,4%)						
	5 = behandlungsbedürftige latente Hypothyreose	5 (6%)	4 (4,9%)						
	6 = manifeste Hypothyreose	3 (3,6%)	1 (1,2%)						
	Summe	84 (100%)	82 (100%)						
		Euthyreose/ latente Hypo-/Hyperthyreose	81 (96,4%)	77 (93,9%)		0,57			
		manifeste Hypo- oder Hyperthyreose	3 (3,6%)	5 (6,1%)			0,493 ³		
Summe		84 (100%)	82 (100%)						

¹ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test² Mann-Whitney-U-Test³ Fisher-Exakt-Test

Die Einteilung nach Schilddrüsenstatus mit einem Ranking von hyper- zu hypothyreot zeigte einen signifikanten Trend der Infizierten zu einer hypothyreoteren Stoffwechsellage im Vergleich zu den Kontrollpatienten ($p = 0,0252$). So waren manifeste Hypothyreosen etwa doppelt so häufig unter den Infizierten (CDI: 3,2%; Kontrolle: 1,1%), während das Verhältnis bei latenten Hyperthyreosen umgekehrt war (CDI: 3,2%; Kontrolle: 6,5%) und manifeste

Hyperthyreosen überhaupt nur in der Kontrollgruppe festzustellen waren (CDI: 0%; Kontrolle: 4,3%). Eine binäre Einteilung in euthyreot bzw. latent dysthyreot einerseits und manifesten Schilddrüsenfunktionsstörungen andererseits erbrachte kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,4946$). Im Vergleich mit den Besiedelten ließen sich weder nach dem Ranking ($p = 0,4226$) noch in der binären Einteilung ($p = 0,6513$) signifikante Unterschiede feststellen (Tabelle 34).

3.6 Antibiotika

Etwa drei Viertel der Infizierten hatten vor der Probenentnahme Antibiotika erhalten, deutlich mehr als die 51% in der Kontrollgruppe (OR: 2,96; $p = 0,0006$). Der Vergleich mit den Besiedelten (63,8%) zeigte ein ähnliches Bild, wobei die Differenz nicht statistisch signifikant war (OR: 1,75; $p = 0,0646$; Tabelle 35).

Auch die Anzahl unterschiedlicher Antibiotika zeigte einen signifikanten Einfluss auf das CDI-Risiko, sowohl im Vergleich mit der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$) als auch mit den Besiedelten ($p = 0,0023$). Ebenso war die Anzahl der Behandlungstage mit mindestens einem Antibiotikum bei den Infizierten signifikant höher als bei Kontrollpatienten ($p < 0,0001$) und Besiedelten ($p = 0,0005$; Tabelle 36).

In der Betrachtung einzelner Antibiotikagruppen zeigten sich signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe für (Acyl-)Aminopenicilline (OR: 3,13; $p = 0,0003$), insbesondere Piperacillin/Tazobactam (OR: 3,47; $p = 0,001$). Auch Ampicillin/Sulbactam wies mit einer OR von 2,1 und einem p -Wert von 0,0547 einen deutlichen Trend in dieselbe Richtung auf. Die Auswertung nach Behandlungstagen bestätigte die gefundenen Effekte für (Acyl-)Aminopenicilline ($p = 0,0003$) und Piperacillin/Tazobactam ($p = 0,0003$; Tabelle 36). Der Vergleich der Infizierten mit den Besiedelten führte zu ähnlichen Ergebnissen.

Für Linezolid ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen CDI-Patienten (6%) und Kontrollen (0%; $p = 0,0289$). Eine Odds Ratio konnte nicht berechnet werden, da in der Kontrollgruppe kein Patient Linezolid erhalten hatte. Der Vergleich mit den Besiedelten deutete zwar in dieselbe Richtung, die beiden Gruppen unterschieden sich aber nicht statistisch signifikant (OR: 2,93; $p = 0,1685$).

Cephalosporine, neben den (Acyl-)Aminopenicillinen die andere sehr häufig eingesetzte Antibiotikagruppe in dieser Studie, waren bei den Infizierten ebenfalls häufiger zum Einsatz gekommen, signifikant war der Trend aber weder im Vergleich mit der Kontrollgruppe (OR: 1,83; $p = 0,0683$) noch mit den Besiedelten (OR: 1,28; $p = 0,411$). Den größten Einfluss hatten hierbei die Cephalosporine der Generation 3a.

Ähnliche Trends zeigten sich für Carbapeneme, Fluorchinolone und Cotrimoxazol, mit Odds Ratios zwischen 3 und 1,5, aber die p -Werten aller Gruppenvergleiche lagen über 0,05.

Für Makrolide lagen nur geringfügige Unterschiede zwischen Infizierten und den anderen Gruppen vor. Die übrigen Antibiotikagruppen (Penicilline, Tetracykline, Aminoglykoside, Clindamycin, Fosfomycin und Nitrofurantoin) wurden nur sehr selten gegeben, sodass hierfür keine aussagekräftigen Daten erhoben werden konnten (Tabelle 35 und Tabelle 36).

Im Vergleich der einzelnen Applikationsformen der Antibiotika (i.v., oral oder beides) mit den Patienten, die keine Antibiotika erhalten hatten, ergaben sich keine deutlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Odds Ratios (Tabelle 35).

Im Median dauerte es von der ersten Antibiotikagabe während des Aufenthaltes im EKW bis zur Probenentnahme mit dem TCD-Nachweis 15 Tage. Bei den Infizierten lag die letzte Gabe zum Zeitpunkt der Probenentnahme im Median zwei Tage zurück, bei den Besiedelten sieben Tage (Tabelle 36).

Tabelle 35: Einfluss von Antibiotika auf das CDI-Risiko

		CDI vs. Kontrolle		CDI nosokomial vs. Kontrolle nosokomial		CDI vs. Besiedelte	
		OR	p-Wert	OR	p-Wert	OR	p-Wert
Antibiotika-Exposition							
Antibiotika gesamt		2,96	0,0006	3,19	0,0007	1,75	0,0646
Penicillin ohne β -Lactamasehemmer		n.a.	1	n.a.	1	n.a.	1
penicillinasefestes Penicillin		n.a.	0,2462	n.a.	0,4971	4,33	0,3101
(Acyl-)Aminopenicilline		3,13	0,0003	3,07	0,0009	1,86	0,0228
	Amoxicillin/Clavulansäure	n.a.	0,2462	n.a.	0,4971	0,51	0,3696
	Ampicillin/Sulbactam	2,10	0,0547	2,17	0,063	1,56	0,16
	Piperacillin/Tazobactam	3,47	0,001	3,82	0,0006	2,56	0,0044
Cephalosporine (gesamt)		1,83	0,0683	1,84	0,0812	1,28	0,411
	1. Generation (Cefazolin)	1,54	0,3457	1,59	0,328	0,85	0,6363
	2. Generation (Cefuroxim/Cefoxitin)	1,00	1	0,79	1	1,80	0,4952
	3a Generation (Cefotaxim/Ceftriaxon)	2,17	0,1647	2,01	0,2341	2,13	0,0849
	3b Generation (Ceftazidim)	n.a.	1	n.a.	1	n.a.	0,4153
Carbapeneme		2,97	0,1043	3,00	0,1025	2,78	0,0709
Tetrazykline		n.a.	1	n.a.	1	n.a.	1
Makrolide		1,28	0,8054	1,14	1	1,85	0,2231
Fluorchinolone		2,67	0,1637	2,39	0,2482	1,63	0,338
Aminoglykoside		n.a.	1	n.a.	1	n.a.	0,4153
Clindamycin		0,66	1	0,66	1	0,70	1
Cotrimoxazol		1,64	0,459	1,32	0,7939	2,05	0,1498
Fosfomycin		1,00	1	n.a.	1	0,27	0,405
Nitrofurantoin		n.a.	1	n.a.	1	1,41	1
Linezolid		n.a.	0,0289	n.a.	0,0286	2,93	0,1685
Darreichungsform ¹	i.v.	2,81		3,15		1,55	
	oral	3,00		3,08		2,27	
	beides	3,20		3,31		1,92	

Die zugehörigen Kontingenztafeln finden sich in Tabelle 50 und Tabelle 51 im Anhang.

p-Werte nach Fisher-Exakt-Test

¹ Odds Ratios berechnet in Bezug zur Gruppe ohne jegliche Antibiotika-Exposition

Tabelle 36: Einfluss von Antibiotika auf das CDI-Risiko

		CDI				Kontrolle				p-Wert ¹	
Merkmals	Einheit	n	P25	M	P75	n	P25	M	P75		
Anzahl unterschiedlicher Antibiotika		98	0,75	1	3	98	0	1	1,25	<0,0001	
Behandlungstage	Antibiotika	Tage	98	0,75	6	12	98	0	1	6	<0,0001
	(Acyl-)Aminopenicilline	Tage	98	0	0	8	98	0	0	0	0,0003
	Piperacillin/Tazobactam	Tage	98	0	0	4,25	98	0	0	0	0,0003
erste Antibiotika-Gabe vor CDI-PE bis CDI-PE		Tage	74	6	15	31,75					
letzte Antibiotika-Gabe vor CDI-PE bis CDI-PE		Tage	74	0,75	2	9,25					
		CDI (nosokomial)				Kontrolle (nosok.)				p-Wert ¹	
Anzahl unterschiedlicher Antibiotika		87	1	2	3	87	0	1	2	<0,0001	
Behandlungstage	Antibiotika	Tage	87	1	8	12	87	0	1	6	<0,0001
	(Acyl-)Aminopenicilline	Tage	87	0	0	8	87	0	0	0	0,0002
	Piperacillin/Tazobactam	Tage	87	0	0	5	87	0	0	0	0,0003
erste Antibiotika-Gabe vor CDI-PE bis CDI-PE		Tage	68	7,25	15,5	33,25					
letzte Antibiotika-Gabe vor CDI-PE bis CDI-PE		Tage	68	1	2,5	10,75					
		Besiedelte								p-Wert ²	
Anzahl unterschiedlicher Antibiotika		138	0	1	2					0,0023	
Behandlungstage	Antibiotika	Tage	138	0	1	8				0,0005	
	(Acyl-)Aminopenicilline	Tage	138	0	0	4				0,0179	
	Piperacillin/Tazobactam	Tage	138	0	0	0				0,0026	
erste Antibiotika-Gabe vor B-PE bis B-PE		Tage	88	8	15,5	23					
letzte Antibiotika-Gabe vor B-PE bis B-PE		Tage	88	1	7,5	14					

¹ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test² Mann-Whitney-U-Test

3.7 Weitere Medikamente

Da die Medikamente erst ab der Aufnahme auf die geriatrische Station erhoben wurden, werden im Folgenden für den Vergleich zwischen Infizierten und Kontrollgruppe jeweils die Werte aus der Subgruppenanalyse der nosokomialen CDI-Patienten genannt. In Tabelle 37 und Tabelle 38 sind auch die Daten der gesamten Gruppe sowie die Kontingenztafeln aufgeführt.

Bei der Untersuchung der erhobenen Medikamente (Liste s. Tabelle A1 im Anhang) zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Anzahl unterschiedlicher erhaltener Medikamente und der CDI (Median CDI: 10; Kontrolle: 9; $p = 0,0285$). Auch die Besiedelten erhielten im Median neun der erhobenen Medikamente, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,4253$; Tabelle 37).

Tabelle 37: Anzahl erhobener Medikamente vor der TCD-positiven Probenentnahme

CDI				Kontrolle				p-Wert ¹
n	P25	M	P75	n	P25	M	P75	
98	7	9	12	98	6	9	11	0,145
CDI (nosokomial)				Kontrolle (nosokomial)				p-Wert ¹
87	7	10	12	87	6	9	11	0,0285
Besiedelte								p-Wert ²
138	7	9	11					0,4253

¹ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

² Mann-Whitney-U-Test

In der Betrachtung einzelner Medikamentengruppen zeigten sich signifikante Einflüsse von Motilitätshemmer (OR: 8,71; $p = 0,0343$), Antikoagulantien (OR: 2,55; $p = 0,0038$), Schleifendiuretika (OR: 1,95; $p = 0,045$), und Benzodiazepinen (OR: 3,98; $p = 0,0228$). Der Vergleich mit den Besiedelten brachte ähnliche Ergebnisse, allerdings war der p-Wert bei den Benzodiazepinen nicht mehr signifikant (OR: 1,60; $p = 0,3005$) und Schleifendiuretika waren sogar etwas häufiger gegeben worden als bei den Infizierten (OR: 0,94; $p = 0,8912$).

Bei der Untersuchung der Einzelsubstanzen zeigten sich Effekte für drei der am häufigsten verschriebenen Antikoagulantien: niedermolekulares Heparin (OR: 3,19; $p = 0,018$), unfraktioniertes Heparin (OR: 8,71; $p = 0,0343$) und zumindest im Vergleich mit den Besiedelten auch für Apixaban (OR: 2,03; $p = 0,0408$).

Unter den Benzodiazepinen hatte keines einen signifikanten Zusammenhang mit der CDI, wobei die meisten auch deutlich zu selten verschrieben wurden, um eine Aussage treffen zu können. Erwähnenswert ist das Lorazepam, das mit einer Odds Ratio von 4,90 und einem p-Wert von 0,0572 einen deutlichen, wenn auch nicht signifikanten Trend zeigt.

Weitere Trends ergaben sich für PPI (OR: 1,88; $p = 0,0913$), die 78% der nosokomial Infizierten und 66% von deren Kontrollpatienten erhalten hatten. Unter den Besiedelten waren es ebenfalls 78%, was (im Vergleich mit den gesamten Infizierten) eine Odds Ratio von 0,80 und einen p-Wert von 0,5376 ergab.

Ebenso waren Antiepileptika tendenziell häufiger bei den Infizierten als in der Kontrollgruppe gegeben worden (OR: 2,30; $p = 0,0697$), darunter vor allem die mehrheitlich eingesetzten neueren Antiepileptika (OR: 2,30; $p = 0,0697$). Im Vergleich mit den Besiedelten ergab die Auswertung auch für harnansäuernde Mittel einen solchen Trend (OR: 2,37; $p = 0,0875$), während der Unterschied zu den Kontrollpatienten wesentlich schwächer war (OR: 1,43; $p = 0,6279$). Geringere Unterschiede zeigten sich zudem für Eisen, Metamizol und Anticholinergika.

Demgegenüber gab es einige Substanzen, die in der Kontrollgruppe öfter eingesetzt worden waren, darunter Kalziumantagonisten (OR: 0,49; $p = 0,0392$) und, wenn auch nicht signifikant, Laxantien (OR: 0,57; $p = 0,094$).

Die übrigen Medikamente zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Einsatzhäufigkeit zwischen den drei Gruppen. Dabei waren viele (z.B. H2-Blocker) nur sehr selten verabreicht worden, sodass ihre Effekte durch die niedrigen Zahlen möglicherweise unterschätzt werden.

Potentiell inadäquate Medikamente nach der PRISCUS-Liste waren bei den nosokomialen CDI-Patienten zwar öfter eingesetzt worden (CDI: 6%; Kontrolle: 1%), dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant (OR: 5,24; $p = 0,2106$). Die Besiedelten hatten sogar noch etwas öfter eine entsprechende Medikation erhalten (OR: 0,75; $p = 0,7991$; Tabelle 38).

Tabelle 38: Einfluss von Medikamenten auf das CDI-Risiko

Medikamente	CDI vs. Kontrolle		CDI nosokomial vs. Kontrolle nosokomial		CDI vs. Besiedelte	
	OR	p-Wert	OR	p-Wert	OR	p-Wert
Potentiell inadäquate Medikamente nach PRISCUS-Liste	2,07	0,4975	5,24	0,2106	0,75	0,7991
Antidiabetika	0,95	1	0,84	0,7363	1,01	1
H2-Blocker	n.a.	0,4974	n.a.	0,4971	n.a.	1
PPI	1,47	0,2779	1,88	0,0913	0,80	0,5376
Antazida	1,00	1	1,00	1	n.a.	0,4153
Eisen	1,46	0,2823	1,59	0,2	1,15	0,6761
harnansäuernde Mittel	1,11	1	1,43	0,6279	2,37	0,0875
Prokinetika	1,48	0,613	1,48	0,6108	0,93	1

	CDI vs. Kontrolle		CDI nosokomial vs. Kontrolle nosokomial		CDI vs. Besiedelte	
	OR	p-Wert	OR	p-Wert	OR	p-Wert
Medikamente						
Laxantien	0,58	0,0825	0,57	0,094	0,61	0,0824
Motilitätshemmer	8,62	0,0348	8,71	0,0343	6,04	0,0182
Anticholinergika	2,14	0,2154	2,62	0,1235	1,79	0,2559
Alpha-Blocker (urologisch)	1,30	0,6791	1,33	0,6662	1,48	0,3279
5-alpha-Reduktase-Hemmer	n.a.	1	n.a.	1	n.a.	1
sonstige Urologika	1,00	1	1,00	1	n.a.	0,4153
Antikoagulantien	2,50	0,0026	2,55	0,0038	1,70	0,0486
Phenprocoumon	1,21	1	1,21	1	0,63	0,4687
Apixaban	1,66	0,2144	1,50	0,359	2,03	0,0408
Edoxaban	0,66	1	0,66	1	0,94	1
Rivaroxaban	2,04	0,6826	2,05	0,682	1,43	0,7215
Dabigatran	0,49	1	0,49	1	0,70	1
niedermolekulares Heparin	3,13	0,0192	3,19	0,018	1,97	0,0896
unfraktioniertes Heparin	8,62	0,0348	8,71	0,0343	1,96	0,2679
ACE-Hemmer	0,66	0,1938	0,71	0,3525	0,83	0,5099
Sartane	1,21	0,6422	1,23	0,6266	0,80	0,4908
Schleifendiuretika	1,72	0,0842	1,95	0,045	0,94	0,8912
Thiaziddiuretika	0,55	0,3345	0,60	0,4561	0,74	0,6387
Betablocker	1,05	1	1,19	0,7363	1,10	0,7811
Alphablocker (kardiologisch)	n.a.	1	n.a.	1	n.a.	1
Kalziumantagonisten	0,48	0,023	0,49	0,0392	0,84	0,6576
Herzglykoside	1,57	0,4799	1,43	0,6279	1,79	0,2559
sonstige herz-/kreislaufwirksame Medikamente	0,70	0,456	0,69	0,4396	0,78	0,6014
Paracetamol	1,00	1	1,19	0,8369	1,20	0,7041
Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)	0,49	1	0,49	1	0,23	0,2441
Metamizol	1,40	0,3123	1,62	0,1639	1,18	0,5921
Coxibe	n.a.	1	n.a.	1	n.a.	1
Opioide (ohne Naloxon)	0,96	1	1,00	1	0,84	0,5903

	CDI vs. Kontrolle		CDI nosokomial vs. Kontrolle nosokomial		CDI vs. Besiedelte	
	OR	p-Wert	OR	p-Wert	OR	p-Wert
Medikamente						
Opioide mit Naloxon	0,94	1	1,14	0,8546	0,65	0,2222
Glukokortikoide (systemisch)	0,91	1	1,11	1	0,96	1
Glukokortikoide (inhalativ)	0,59	0,7208	0,59	0,7201	0,51	0,3696
Glukokortikoide (oral-topisch)	1,00	1	1,00	1	n.a.	0,1714
klassische Immunsuppressiva	2,02	1	2,02	1	2,85	0,5717
Immunsuppressiva (monoklonale Antikörper)	1,00	1	1,00	1	1,41	1
Benzodiazepine	2,17	0,1647	3,98	0,0228	1,60	0,3005
Oxazepam	2,26	1	2,02	1	n.a.	0,1714
Diazepam	n.a.	1	n.a.	1	n.a.	0,4153
Lorazepam	3,31	0,1335	4,90	0,0572	1,34	0,6324
Bromazepam	n.a.	1	n.a.	1	n.a.	1
Lormetazepam	2,26	1	n.a.	0,4971	3,19	0,5717
Temazepam	n.a.	1	n.a.	1	n.a.	1
sonstige Benzodiazepine	n.a.	1	n.a.	1	n.a.	0,5123
klassische Antipsychotika	1,00	1	1,20	0,832	0,86	0,7246
atypische Antipsychotika	2,35	0,1116	2,38	0,1087	1,38	0,4381
Z-Substanzen	1,53	0,7474	1,27	1	1,22	0,777
Trizyklische Antidepressiva	0,66	1	1,00	1	1,42	1
Tetrazyklische Antidepressiva	1,10	0,879	1,29	0,5253	1,16	0,6707
SSRI	1,00	1	1,23	0,8201	0,66	0,3587
SSNRI	1,16	1	1,16	1	2,36	0,1545
MAO-Hemmer	n.a.	1	n.a.	1	n.a.	1
Sedativa	n.a.	1	n.a.	1	n.a.	1
Antiepileptika	2,43	0,0369	2,30	0,0697	1,10	0,7543
klassische Antiepileptika	n.a.	0,2462	n.a.	0,4971	0,84	1
neuere Antiepileptika	2,29	0,0551	2,30	0,0697	1,14	0,7473

Die zugehörigen Kontingenztafeln finden sich in Tabelle A13 und Tabelle A14 im Anhang.
p-Werte nach Fisher-Exakt-Test

Patienten, die während des Aufenthaltes Medikamente zur Antikoagulation erhielten, wiesen einen signifikant höheren CCI auf als Patienten ohne Antikoagulation (M: 3,5 vs. 3, MW: 3,69 vs. 2,85, $p = 0,0114$, Tabelle 39).

Tabelle 39: Median und arithmetischer Mittelwert des Charlson Comorbidity Index bei CDI- und Kontrollpatienten nach Antikoagulation

		CDI	Kontrollgruppe	Gesamt	p-Wert
Antikoagulation?	ja	4 (4,05, n = 57)	2 (3,09, n = 35)	3,5 (3,69, n = 92)	0,0114
	nein	3 (3,46, n = 41)	2 (2,44, n = 63)	3 (2,85, n = 104)	
Gesamt		4 (3,81, n = 98)	2 (2,67, n = 98)		

Darstellung: Median (arithmetischer Mittelwert)

p-Wert nach Mann-Whitney-U-Test

4 Diskussion

In diesem Kapitel sollen nach einer kritischen Betrachtung von Stärken und Schwächen der vorliegenden Studie zunächst allgemeine Aspekte der CDI im Geriatrischen Zentrum des EKW beleuchtet und mit Daten aus anderen Studien verglichen werden. Daran schließt sich eine Diskussion der ermittelten individuellen CDI-Risikofaktoren vor dem Hintergrund der Fachliteratur an. Ferner sollen Erkenntnisse zur TCD-Besiedlung und schließlich Möglichkeiten der CDI-Prävention diskutiert werden.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt wurden je 98 CDI- und Kontrollpatienten und 138 TCD-Besiedelte untersucht. Das mediane Alter bei Aufnahme lag in allen drei Gruppen bei 82 Jahren. Von den Infizierten und Kontrollen waren je 63,3% weiblich, von den Besiedelten 66,7%. Von den 98 untersuchten TCD-Infektionen waren 11,2% Rezidive, im Median 41 Tage nach der letzten CDI, und 4,1% erfüllten die Kriterien eines schweren Verlaufes.

Die CDI-PE erfolgte bei den Infizierten im Median neun Tage nach Aufnahme in die Geriatrie (nosokomial: elf Tage) und einen Tag nach Symptombeginn. Die mittlere Symptombdauer lag bei fünf Tagen. Bei 90,8% der Infizierten wurde die CDI antibiotisch behandelt, im Median ab einem Tag nach der Probenentnahme und für im Median insgesamt elf Tage.

Im Rahmen des TCD-Screenings wurden bei Infizierten und Besiedelten im Median zwei Stuhlproben entnommen, bei den Kontrollpatienten eine. Vor der CDI-PE waren bei 34% der Patienten mit nosokomialer CDI ausschließlich TCD-negative Stuhlproben entnommen worden, bei 20% nur positive, bei 8% fand ein Wechsel von TCD-negativ zu -positiv statt. In 69% der Proben aus der symptomatischen Phase der Infizierten gelang ein TCD-Nachweis. Bei 87% der Infizierten und 58% der Besiedelten, die nach dem TCD-Nachweis weitere Proben abgegeben hatten, war die letzte Probe TCD-negativ.

Infizierte lebten zuvor weniger eigenständig, insbesondere häufiger in Pflegeheimen, und wurden häufiger invasiv ernährt als die Kontrollpatienten. Sie schnitten schlechter im Barthel-Index, DEMMI, Timed-Up-and-Go-Test und CCI ab als die beiden Vergleichsgruppen, außerdem im MMST schlechter als die Besiedelten. Die CDI-Patienten litten häufiger an Herzinsuffizienz und Stuhlinkontinenz als Patienten der beiden anderen Gruppen sowie häufiger an Exsikkose als die Besiedelten und erhielten häufiger eine Dialyse als Patienten der Kontrollgruppe. Die Infizierten litten seltener an konservativ behandelten Frakturen als die Patienten der anderen Gruppen und seltener an einem Parkinson-Syndrom als die Besiedelten. Dabei hatten Patienten mit Parkinson-Syndrom tendenziell niedrigere CCI-Werte als Patienten ohne diese Diagnose. Infizierte waren zudem sowohl im letzten Jahr als auch in den letzten vier Wochen vor Aufnahme in die Geriatrie häufiger stationär im Krankenhaus aufgenommen worden als die Kontrollpatienten.

Die Liegedauer der CDI-Patienten war mit im Median 22,5 Tagen in der Geriatrie, 32 Tagen im EKW und 37 Tagen unter Einbezug von Voraufenthalten in anderen Krankenhäusern signifikant länger als die der Kontrollgruppe. Das Outcome im Sinne der Entlassungsart war bei den Infizierten ebenfalls deutlich schlechter als in den beiden anderen Gruppen. Es fielen auf drei der vier Stationen einzelne Zimmer mit überdurchschnittlich vielen CDI auf, es zeigte sich jedoch kein übergeordnetes Muster.

Im Gesamttest der Interventionsverteilung mittels Chi-Quadrat-Test zeigten sich keine Auffälligkeiten. Allerdings hatten die Infizierten häufiger die Intervention B (probiotischen Trinkjoghurt) erhalten als die Kontrollgruppe, was im Fisher-Exakt-Test dieser Intervention gegen die Summe der übrigen Interventionen signifikant war. Im letzten Zeitraum, in dem der größte Teil dieses Unterschieds zustande kam, hatte die Station 6.3, auf der die Intervention B durchgeführt wurde, einen sehr niedrigen medianen CCI-Wert in der Kontrollgruppe.

Die CDI-Patienten wiesen zudem niedrigere Albuminspiegel, ein höheres Kreatinin (und damit eine niedrigere eGFR) und zum Zeitpunkt der Probenentnahme ein niedrigeres Serum-Kalium auf als die beiden anderen Gruppen. Auch Infektparameter (CRP, Leukozyten, PCT) waren bei den Infizierten sowohl bei Aufnahme als auch bei der CDI-PE erhöht. Zudem zeigten die CDI-Patienten niedrigere Werte für das Gesamteiweiß und Hämoglobin, höhere IgA-, und ALT-Spiegel, sowie eine eher hypothyreote Stoffwechsellage im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Während das Gesamt-Kalzium im Serum etwas niedriger war als in der Kontrollgruppe, zeigte sich für das korrigierte Kalzium leicht höhere Spiegel bei den Infizierten.

Mit 75,5% hatten die Infizierten vor der Probenentnahme deutlich häufiger Antibiotika erhalten als die beiden anderen Gruppen, darunter insbesondere (Acyl-)Aminopenicilline, v.a. Piperacillin/Tazobactam. Das wurde bestätigt durch Vergleiche der Anzahl der jeweiligen Behandlungstage. Zudem hatten die CDI-Patienten mehr unterschiedliche Antibiotika erhalten. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe hatten sie außerdem häufiger Linezolid erhalten.

Weiterhin erhielten die CDI-Patienten im Median mehr Medikamente als die Patienten der anderen beiden Gruppen. In der Betrachtung einzelner Medikamentengruppen zeigte sich, dass Infizierte häufiger als die Kontrollpatienten Motilitätshemmer, Antikoagulantien, darunter insbesondere Heparine, sowie Schleifendiuretika und Benzodiazepinen erhalten hatten, Kalziumantagonisten hingegen seltener. Antiepileptika hatten sie nur unter Einbezug der nicht-nosokomialen Fälle signifikant häufiger erhalten. Auch im Vergleich mit den Besiedelten waren Motilitätshemmer und Antikoagulantien, v.a. Apixaban, häufiger gegeben worden. Patienten, die während des Aufenthaltes Medikamente zur Antikoagulation erhielten, wiesen einen signifikant höheren CCI auf als Patienten ohne Antikoagulation.

4.2 Stärken und Schwächen der Studie

Eine Stärke der vorliegenden Studie ist die detaillierte Erfassung sehr vieler potentieller Risikofaktoren, darunter Diagnosen, Ergebnisse des geriatrischen Assessments, Verlegungsdaten, Laborwerte, sowie eine umfassende Erhebung von Medikamenten inklusive sämtlicher während des Aufenthaltes erhaltenen Antibiotika. Um eine hohe Genauigkeit zu erreichen, wurden nicht die ärztlich angeordneten, sondern nur die tatsächlich pflegerisch ausgegebenen und abgezeichneten Dosen berücksichtigt und auch Einmalgaben erhoben.

Die Durchführung in einem Haus der Regelversorgung mittlerer Größe mit einem großen Geriatrischen Zentrum, das sowohl Akutbehandlung als auch Rehabilitation leistet, lässt vermuten, dass die Ergebnisse repräsentativ für geriatrische Kliniken in Deutschland sind. Durch die Dauer von 28 Monaten konnten Verzerrungen durch kurzfristige Ausbrüche vermieden werden. Es wurden nur stationäre Patienten eingeschlossen und in einer Subgruppenanalyse die nosokomialen CDI-Fälle gesondert ausgewertet, sodass eine möglichst homogene Gruppe entstand, für die belastbare Aussagen getroffen werden können.

Ein grundsätzliches Problem in Fall-Kontroll-Studien ist, dass sie zwar Korrelationen aufzeigen, aber keine Kausalität nachweisen können, u. a. da ein Confounding nicht auszuschließen ist. Ein Confounder ist ein „Risikofaktor für die interessierende Erkrankung, der mit der interessierenden Exposition assoziiert ist und nicht in der Kausalkette zwischen der Exposition und dem Endpunkt steht.“ (Hammer et al. 2009)

Eine bei der Untersuchung von Medikamenten wichtige Unterart des Confounding ist das *Confounding by indication*. Dabei ist die Indikation (z.B. eine bestimmte Erkrankung) einer Behandlung der Confounder, also der Grund für die Assoziation dieser Behandlung mit dem Outcome (z.B. der CDI) (Psaty et al. 1999). So ist es denkbar, dass der statistisch signifikante Einfluss von Schleifendiuretika auf das CDI-Risiko tatsächlich daran liegt, dass deren Indikation, die Herzinsuffizienz, zur CDI prädisponiert – womit die Herzinsuffizienz einen Confounder darstellen würde.

Faktoren, die den Effekt der interessierenden Exposition vermitteln, also in der Kausalkette zwischen ihr und dem Endpunkt stehen, werden hingegen Mediatoren genannt (Psaty et al. 1999). Wenn in einem Beispiel CDI-Patienten deutlich häufiger bei Aufnahme unter Atemwegsinfektionen gelitten hatten, könnte es sein, dass dieser Effekt durch die zur Behandlung eingesetzten Antibiotika vermittelt wurde. In diesem Fall wären die Antibiotika der Mediator.

Zwei wichtige potentielle Confounder sind Geschlecht und insbesondere Alter, daher wurde ein Matching nach diesen Variablen durchgeführt. Ein weiterer Schritt, um dem Confounding zu begegnen, wäre eine multivariate Analyse mithilfe eines Regressionsmodells, die allerdings aufgrund des Umfangs der untersuchten Daten in dieser Arbeit nicht mehr erfolgt ist. Daher ist das Risiko des Confoundings bei allen vorgestellten Ergebnissen zu beachten.

Eine weitere Einschränkung waren unvollständige Daten, da sich die Arbeit auf die retrospektive Auswertung vorhandener Patientenakten stützt. Was nicht dokumentiert war,

konnte also nicht ausgewertet werden. So wurden nur CDI-Fälle aufgenommen, die mikrobiologisch untersucht und der Hygieneabteilung gemeldet worden waren. Da kein Follow-up nach der Entlassung stattfand, konnten spätere Rezidive und Todesfälle nicht mit einfließen. Auch die Erfassung von Medikamenten bezog sich auf den begrenzten Zeitraum während des geriatrischen Aufenthaltes, während Antibiotika auch bei Verlegungen aus anderen Abteilungen erhoben wurden. Heimmedikation wurde nicht erfasst. Zuletzt stellte die teils mangelhafte Dokumentation in den Pflegekurven (z.B. von Stuhlgang und Gewicht) ein Hindernis dar.

Da die Daten aus der monozentrischen Phase des Projektes ReToCdiff stammen, ist eine Verzerrung durch die auf den geriatrischen Stationen durchgeführten Interventionen möglich, durch die wenig einschneidenden Maßnahmen jedoch eher unwahrscheinlich.

Die Daten zur Besiedlung basieren auf dem TCD-Screening. Als Näherungswert für die Sensitivität des TCD-Nachweises wurde der Anteil der positiven Proben betrachtet, die bei CDI-Patienten in der symptomatischen Phase entnommen wurden. Dieser betrug 69%. Einschränkung muss erwähnt werden, dass die Symptombdauer nur sehr ungenau erhoben werden konnte und durch den Umgang mit fehlenden Angaben zum Stuhlgang vermutlich die tatsächliche Symptombdauer und damit auch der Anteil falsch-negativer Proben überschätzt wurden. Trotzdem ist es wichtig, die Sensitivität der Diagnostik kritisch zu hinterfragen. Auch wenn die Anzucht auf Selektivnährböden als sensitivste Nachweismethode gilt, gibt es z.B. Schwierigkeiten mit der Überwucherung durch andere Bakterienspezies, sodass das Vorhandensein von *C. difficile* nicht immer zweifelsfrei ausgeschlossen werden kann (RKI 2018). Bei mehreren Patienten (fünf Infizierten und sechs asymptomatisch Besiedelten) konnte zudem beobachtet werden, dass zwischen mehreren positiven Proben auch eine Probe negativ blieb. Dies könnte durch transiente Besiedlung (vgl. Kapitel 1.1) erklärt werden, oder aber ein weiterer Hinweis auf falsch-negative Ergebnisse sein.

4.3 *C.-difficile*-Infektionen im Geriatrischen Zentrum des EKW

Von den Infizierten hatten 89% eine nosokomiale CDI, die Probenentnahme war also mindestens 48 Stunden nach Aufnahme in die Geriatrie erfolgt. Das entspricht den Ergebnissen bisheriger Forschung, die zeigt, dass die CDI trotz eines vermehrten Auftretens auch bei Menschen ohne Krankenhauskontakt weiterhin eine vorwiegend nosokomiale Erkrankung bleibt (DePestel und Aronoff 2013). Dass der weit überwiegende Anteil der TCD-Infektionen in der Geriatrie auch dort erworben wird, lässt vermuten, dass Maßnahmen, die sich auf den stationären Aufenthalt konzentrieren, die wirksamste Prävention darstellen.

11% der Infizierten hatten bereits zuvor eine CDI erlitten, die im Median 41 Tage, jedoch im Einzelfall bis zu 3 Jahre zurücklag. Dass Rezidive nicht nur direkt im Anschluss an eine erfolgte antibiotische Behandlung auftreten, passt zum aktuellen Verständnis der Pathogenese. Auch wenn der Erreger der ersten Episode durch eine gezielte Behandlung z.B. mit

Vancomycin abgetötet werden konnte, kann durch eine weiterbestehende Dysbalance des Darmmikrobioms und/oder Einschränkung des Immunsystems weiterhin eine Anfälligkeit für die CDI vorliegen. Bei einer erneuten TCD-Exposition kommt es dann leicht zu einem Rezidiv. So konnte in einer Studie an 551 Patienten mit einem CDI-Rezidiv in der zweiten Episode bei zwei Dritteln derselbe, bei einem Drittel jedoch ein anderer TCD-Ribotyp als in der ersten nachgewiesen werden (Alfayyadh et al. 2019).

Die mediane Dauer von Aufnahme in die Geriatrie bis zur CDI-PE war mit neun Tagen um drei Tage kürzer als in einer vorläufigen Auswertung im Vorjahr. Eine mögliche Erklärung ist eine vermehrte Wachsamkeit seitens des Personals durch das Projekt ReToCdiff.

4.3.1 Therapie und Outcome

In der Betrachtung der CDI-Therapie fällt auf, dass 8,2% der Infizierten auch ohne antibiotische Therapie der CDI wieder symptomfrei wurden. Das bestätigt die Leitlinienempfehlungen, die eine Beobachtung ohne spezifische Therapie bei leichten Verläufen für angemessen erklärt, da die CDI in solchen Fällen auch selbstlimitierend verlaufen kann. Dabei ist allerdings zu beachten, dass das auslösende Antibiotikum abgesetzt werden sollte (DGVS 2015).

Weiterhin wurde die spezifische CDI-Therapie (Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin) im Median bereits einen Tag nach der Probenentnahme begonnen und nur bei 5,6% der behandelten Patienten früher beendet als in der Leitlinie empfohlen (DGVS 2015). Das ist ein zufriedenstellendes Ergebnis und spricht für eine gewissenhafte Therapie der CDI. Interessant dürfte hier der Vergleich zum Vorjahr sein, das in einer anderen Dissertation (Feudim 2022) untersucht wird – die Schulung der Mitarbeiter könnte dazu geführt haben, dass sich die Therapie verbessert hat.

In der Regel wird der Behandlungserfolg klinisch definiert. Mikrobiologische Kontrollen werden nicht empfohlen, da auch nach Sistieren der Durchfälle noch in bis zu 30% der Stuhlproben TCD nachgewiesen werden kann (RKI 2018). Aufgrund des Studiendesigns mit wöchentlichen Screening-Stuhlproben konnte allerdings gezeigt werden, dass bei 87% der Infizierten, die nach dem Nachweis der TCD-Infektion noch weitere Stuhlproben abgegeben hatten, in der letzten Probe keine TCD mehr nachweisbar waren. Demgegenüber standen 58% der Besiedelten, bei denen in der letzten Stuhlprobe ebenfalls keine TCD mehr nachweisbar waren – ein Unterschied, der ebenfalls für eine gute Wirksamkeit der Therapie spricht.

Häufige Laborveränderungen durch die von der CDI verursachten Durchfälle umfassen Dehydratation, Elektrolytentgleisungen und Hypoproteinämie (Schneider et al. 2007). In der vorliegenden Studie ließ sich bei den Infizierten im Vergleich mit den Kontrollpatienten ein signifikanter Abfall des Serum-Kaliums feststellen ($\Delta = -0,3\text{mmol/l}$; $p < 0,0001$). Allerdings zeigte sich weder ein Anstieg des Hämoglobins ($\Delta = 0\text{g/dl}$; $p = 0,2714$) noch ein Anstieg

des Kreatinins ($\Delta = -0,02\text{mg/dl}$; $p = 0,6434$). Dies ist ein Hinweis darauf, dass Flüssigkeitsverluste durch die Durchfälle rechtzeitig ausgeglichen wurden und so eine Nierenschädigung verhindert werden konnte.

Insgesamt wurden innerhalb des Studienzeitraums bei 4,1% der CDI-Patienten Rezidive beobachtet, davon zwei noch während des geriatrischen Aufenthalts und zwei nach Entlassung mit einer Wiederaufnahme. Die Rezidivrate hängt unter anderem vom Patientenalter und dem zur Therapie verwendeten Antibiotikum ab (Louie et al. 2013). In einer Phase-3-Studie für Fidaxomicin, ein neueres Antibiotikum zur Behandlung der CDI, zeigten sich Rezidivraten von 15,4% für Fidaxomicin gegenüber 25,3% für Vancomycin, wobei das mediane Alter etwa zehn Jahre unter dem dieser Studie lag (Louie et al. 2011). In der vorliegenden Studie waren die meisten Patienten leitliniengerecht mit oralem Vancomycin (4x 250mg tgl.) behandelt worden (DGVS 2015). Insofern ist hier die beobachtete Rezidivrate bemerkenswert niedrig. Allerdings sind die erhobenen Daten nur lückenhaft und unterschätzen die tatsächliche Rezidivrate vermutlich, da keine systematische Nachverfolgung stattfand. Dadurch wurden Rezidive nach Ende des Studienzeitraumes sowie jene, die im häuslichen Umfeld behandelt werden konnten oder zur Aufnahme in ein anderes Krankenhaus als das EKW führten, nicht erkannt. Letzteres dürfte jedoch nur eine kleine Rolle spielen, da erfahrungsgemäß viele der Patienten im EKW aus der Region kommen und geriatrische Patienten durch ihre Komorbiditäten bei einer erneuten Krankenhausaufnahme häufig wieder im Geriatrischen Zentrum behandelt werden.

CDI-Patienten wurden mit einem signifikant schlechteren Outcome entlassen als die Kontrollgruppe ($p = 0,0052$). Dabei fiel insbesondere die Entlassung in eine Pflegeeinrichtung ins Gewicht (CDI: 48%; Kontrolle: 22,4%) – nur zu einem Teil dadurch bedingt, dass sie bereits zuvor öfter dort gelebt hatten. So wurden von den CDI-Patienten 27% aus einem Pflegeheim aufgenommen und 48% dorthin entlassen, was einen Anstieg von 21 Prozentpunkten bedeutet, während der Unterschied in der Kontrollgruppe nur 8 Prozentpunkte betrug. Diese Verschlechterungen decken sich mit Beobachtungen aus anderen Studien (Lawrence et al. 2007; Reveles et al. 2019).

Die Mortalität während des Aufenthaltes betrug unter den Infizierten 8,2%, in der Kontrollgruppe 5,1%. In einer kanadischen Studie mit einem ähnlichen medianen Alter wurde eine 60-Tages-Mortalität von 12% bei Infizierten festgestellt (Loo et al. 2011). Einschränkend muss bei dem Vergleich allerdings wieder die fehlende Nachverfolgung beachtet werden. Insgesamt lässt sich jedoch feststellen, dass die CDI in der Geriatrie des EKW in der Regel adäquat und erfolgreich behandelt wird.

4.4 Individuelle Risikofaktoren, die für eine *C.-difficile*-Infektion prädisponieren

4.4.1 Vorerkrankungen und funktioneller Status

Dass ein schlechter Allgemeinzustand und schwere Komorbiditäten das Risiko einer CDI erhöhen, wurde schon früh festgestellt (McFarland et al. 1990). Das bestätigte sich auch in der vorliegenden Studie. So zeigten die Infizierten signifikant höhere **CCI**-Werte als die Kontrollpatienten ($p = 0,0002$). Auch die Auswertung des **Geriatrischen Assessments** ergab, dass schlechtere Ergebnisse im DEMMI ($p = 0,0001$), im Barthel Index ($p < 0,0001$) und im Timed-Up-and-Go-Test ($p < 0,0001$) mit einem höheren CDI-Risiko einhergingen. Da nach Möglichkeit der Status bei Aufnahme erhoben wurde, ist das nicht als Verschlechterung des Allgemeinzustandes während oder nach der CDI zu deuten, die jedoch ebenfalls zu erwarten wäre (High et al. 2005). Als Risikofaktor für schwere Verläufe ist ein schlechter funktioneller Zustand bereits vorbeschrieben (Rao et al. 2013). Gründe könnten neben dem allgemein verschlechterten körperlichen Zustand auch eine vermehrte Exposition gegenüber TCD-Sporen durch die verminderte Selbstständigkeit und dadurch vermehrte Kontakte zu ambulant oder in Pflegeeinrichtungen tätigen Pflegekräften sein.

Die Infizierten wurden schon vor der Aufnahme etwas häufiger durch einen **Pflegedienst** betreut und wohnten insbesondere öfter in **Pflegeeinrichtungen** ($p = 0,0181$). Dabei scheint besonders das Leben in einer Pflegeeinrichtung (CDI: 26,8%; Kontrolle: 13,5%) ein Risikofaktor zu sein, was Beobachtungen anderer Fall-Kontroll-Studien bestätigt (Vesteinsdottir et al. 2012).

Die Aufnahme in ein Pflege- oder Altenheim erfolgt in der Regel dann, wenn Menschen nicht mehr in der Lage sind, sich selbstständig zu versorgen. Damit ist anzunehmen, dass deren Bewohner im Mittel kränker und somit anfälliger für die CDI sind als Patienten, die privat wohnen. Zudem steigt die Wahrscheinlichkeit einer Exposition gegenüber TCD durch den Kontakt mit anderen Bewohnern, die in Pflegeeinrichtungen zu etwa 15% kolonisiert sind, sowie durch das Pflegepersonal, das eine wichtige Funktion als V+ektor einnimmt (Donskey et al. 2018; McFarland et al. 1989).

Ebenso zeigten **Krankenhausvoraufenthalte** einen Einfluss, sowohl im letzten Jahr ($p = 0,0136$) als auch in den letzten vier Wochen vor Aufnahme (OR: 2,08; $p = 0,024$). Auch das wurde bereits in einer retrospektiven Kohortenstudie beschrieben und lässt sich vermutlich auf dieselben Faktoren zurückführen wie für Pflegeeinrichtungen: schlechterer Allgemeinzustand der Patienten und vermehrte TCD-Exposition (Brown et al. 2015).

Auch die Form der **Ernährung** hatte einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer CDI: Infizierte waren deutlich häufiger enteral oder parenteral ernährt worden als die Kontrollpatienten ($p = 0,0282$). Dabei ist zu beachten, dass invasivere Formen der Ernährung nur dann eingesetzt werden, wenn eine orale Nahrungsaufnahme nicht ausreichend möglich

ist, in der Regel aufgrund schwerer Komorbiditäten oder kurzfristig stark eingeschränktem Allgemeinzustand (DGEM 2013). Nasogastrale Sonden sind bereits als eigenständiger Risikofaktor beschrieben worden (OR 8,5, $p < 0,0001$), was in dem hier untersuchten Patientenkollektiv jedoch keine große Rolle spielte, da sie nur selten verwendet wurden (Na'amnih et al. 2017).

Für parenterale Ernährung konnte gezeigt werden, dass sie schon nach wenigen Tagen zu einer reduzierten Diversität des Mikrobioms führt. Das erklärt sich dadurch, dass den kommensalen Darmbakterien mit der Umgehung der physiologischen Darmpassage keine oder nur noch wenig Nährstoffe mehr zugeführt werden. (Pierre 2017) Im Darm neugeborener Schweine wurden nach sieben Tagen total parenteraler Ernährung häufiger TCD nachgewiesen als bei enteral ernährten Kontrolltieren (Harvey et al. 2006). Auch das im Darm angesiedelte Immunsystem scheint durch die Ernährungsform beeinflusst zu werden: bei parenteral ernährten Mäusen verringerte sich die Lymphozytenzahl in den Peyer-Plaques des Dünndarms innerhalb von drei Tagen um 50-75% (Li et al. 1995). Das lässt insgesamt vermuten, dass pathogene Keime sich leichter im Darm ausbreiten und zu einer Infektion führen können.

Als Einzeldiagnosen zeigten sowohl die **Herzinsuffizienz** (OR: 2,65; $p = 0,0015$) als auch eine **Dialyse** ($p = 0,0003$) einen signifikanten Zusammenhang mit der CDI. Sowohl Herz- als auch Niereninsuffizienz wurden bereits mehrfach als Risikofaktoren für die CDI beschrieben (Dubberke et al. 2007b; Miller et al. 2016; Phatharacharukul et al. 2015). Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz konnten ähnliche Beeinträchtigungen des angeborenen und adaptiven Immunsystems gezeigt werden wie physiologischerweise auch durch das Altern auftreten (vgl. Kapitel 1.3.5) (Betjes 2013). Zudem konnte in einer kleinen Studie eine Hypochlorhydrie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz festgestellt werden (Muto et al. 1985). Sollte das der Fall sein, wären Veränderungen des Mikrobioms ähnlich denen einer PPI-Therapie zu erwarten (vgl. Kapitel 1.3.4). Wenn die Dialysepflichtigkeit schon vor dem untersuchten Krankenhausaufenthalt bestand, können die regelmäßigen Dialysetermine zudem eine häufige Exposition gegenüber TCD-Sporen bedeuten.

Die **Stuhlinkontinenz** war zwar ebenfalls bei Patienten mit CDI signifikant häufiger, ist jedoch eher als Symptom zu sehen, da in der Datenerhebung eine im Verlauf dokumentierte Stuhlinkontinenz miterhoben wurde und bei Durchfällen auch eine sonst nicht klinisch relevante Inkontinenz auffällig werden kann.

Konservativ behandelte Frakturen waren in der Kontrollgruppe signifikant häufiger (OR: 0,22; $p = 0,008$), ebenso wie **Parkinson-Syndrome** (OR: 0,238; $p = 0,0001$). Hinweise auf einen tatsächlich protektiven Effekt gibt es in der Literatur nicht. Dahinter könnte vielmehr stehen, dass diese Patienten gesünder waren als der durchschnittliche geriatrische Patient und weniger internistische Begleiterkrankungen hatten. So werden Parkinson-Patienten häufig zur Einstellung auf eine neue Medikation stationär aufgenommen. Diese Vermutung wird dadurch gestützt, dass Patienten mit Parkinson-Syndrom tendenziell einen niedrigeren CCI

aufwiesen als Patienten ohne diese Diagnose. Dieser Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,5286$). Eine andere Möglichkeit wäre ein Einfluss von Parkinsonmedikamenten wie z.B. L-DOPA, die jedoch in der vorliegenden Studie nicht erfasst wurden, auf das CDI-Risiko. In der Literatur gibt es dazu bisher keine Hinweise. Um einen solchen Effekt zu untersuchen, wäre eine weitere Studie nötig, in der Parkinsonmedikamente detailliert erfasst werden.

Operationen gelten – vor allem aufgrund der perioperativen Antibiotikaphylaxe – als Risikofaktor für die CDI (Vaishnavi 2009). Dies bestätigte sich in den vorliegenden Daten nicht. Grund dafür könnte sein, dass im EKW das Schmalspektrum-Cephalosporin Cefazolin verwendet wird, das als Low-risk-Antibiotikum beschrieben wird (vgl. Kapitel 4.4.4). So zeigte sich in einer retrospektiven Kohortenstudie an chirurgischen Patienten ein deutlich niedrigeres CDI-Risiko, wenn Cefazolin zur perioperativen Prophylaxe verwendet worden war im Vergleich zu dem anderen häufig eingesetzten Mittel, Cefoxitin, einem Cephalosporin der zweiten Generation (Carignan et al. 2008).

4.4.2 Krankenhausaufenthalt

Die Krankenhaus-**Liegezeit** von Patienten, die an einer CDI litten, war im Median mehr als zwei Wochen länger als bei Kontrollpatienten ($p < 0,0001$). Diese Beobachtung wurde auch in anderen Studien gemacht, allerdings mit etwas weniger ausgeprägten Unterschieden (Freedberg et al. 2016). Das könnte sowohl Ursache als auch Folge der CDI sein. In der Regel ist ein längerer Aufenthalt einerseits auf einen schlechteren Gesundheitszustand zurückzuführen, bedeutet also eine größere CDI-Anfälligkeit, und führt andererseits selbst zu einer stärkeren TCD-Exposition. Zudem kann eine behandlungsbedürftige CDI den Aufenthalt über das geplante Entlassungsdatum hinaus verlängern – und bindet damit wertvolle Ressourcen des Gesundheitssystems.

Auch vorherige Aufenthalte auf **Intensivstationen** sind als Risikofaktor vorbeschrieben (Freedberg et al. 2016). In dieser Studie gab es zwar eine derartige Tendenz, allerdings waren die Unterschiede zwischen Infizierten und Kontrollgruppe nicht signifikant ($p = 0,1902$). Eine mögliche Erklärung wäre, dass die dortige TCD-Exposition in einem geriatrischen Patientenkollektiv weniger ins Gewicht fällt, da Patienten auch auf der geriatrischen Normalstation durch die dortigen Kolonisations- und Infektionszahlen einer vergleichbar hohen Sporenbelastung ausgesetzt sind.

Die Analyse der Infektionshäufigkeiten aufgeschlüsselt nach **einzelnen Zimmern** ergab auf drei von vier Stationen Hotspot-Zimmer, in denen signifikant mehr Infektionen aufgetreten waren als in den übrigen. Darüber, ob und wie diese miteinander in Zusammenhang stehen, könnte eine Transmissionsanalyse mit Ribotypisierung und Sequenzierung der auslösenden TCD-Stämme Aufschluss geben, die im Rahmen des Projektes ReToCdiff ebenfalls durchgeführt wird. So könnten etwaige Schwachstellen in den Abläufen bei Isolation und Endreinigung aufgedeckt und behoben werden.

Der Effekt der für ReToCdiff durchgeführten Interventionen wird im Kapitel 4.6 diskutiert.

4.4.3 Laborwerte und Vitalparameter

Die Analyse der Infektparameter **CRP** und **Leukozytenzahl** ergab sowohl bei Aufnahme als auch zum Zeitpunkt der Probenentnahme signifikant höhere Werte bei den CDI-Patienten als in der Kontrollgruppe. Zum Zeitpunkt der Probenentnahme erklären sich die erhöhten Werte durch die CDI selbst (Debast et al. 2009). Für den Unterschied bei Aufnahme lassen sich mehrere Erklärungsansätze finden. Einerseits können erhöhte Entzündungswerte für andere akute Infektionen stehen, die der CDI vorausgegangen sind. In einer anderen Fall-Kontroll-Studie wurden solche Infektionen bereits als Risikofaktor für die CDI beobachtet (Baxter et al. 2008). Diese Infektionen könnten wiederum Anlass für eine Antibiotikatherapie oder Ausdruck eines geschwächten Immunsystems sein, welche dann zur Genese der CDI beitragen.

Andere Ursachen der erhöhten Entzündungswerte könnten chronische Entzündungen sein. Für die rheumatoide Arthritis wurde bisher kein Zusammenhang mit der CDI festgestellt. Eine andere Möglichkeit ist das sogenannte *Inflamm-ageing*, ein chronischer leichter Entzündungszustand, der bei den meisten alten Menschen beobachtet werden kann und durch erhöhte Spiegel pro-inflammatorischer Zytokine gekennzeichnet ist. *Inflamm-ageing* trägt zu Entstehung und Progredienz vieler alterstypischer Erkrankungen bei, darunter Demenz, kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Niereninsuffizienz und Gebrechlichkeit (engl. *Frailty*), von denen mehrere auch in den vorliegenden Daten einen Risikofaktor für die CDI darstellten. Ein Zusammenhang scheint also möglich, auch wenn der Mechanismus unklar bleibt. Mit den Daten dieser Studie kann er weder belegt noch ausgeschlossen werden, sodass weitere Arbeiten zum Zusammenhang zwischen *Inflamm-ageing* und Infektneigung, insbesondere bei der CDI abzuwarten bleiben (Ferrucci und Fabbri 2018).

Auch das **PCT** weist auf eine Entzündung hin. Zwar waren die bei TCD-Infizierten gemessenen PCT-Werte nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe, jedoch wurde es bei den CDI-Patienten zu beiden Zeitpunkten signifikant häufiger abgenommen. Hier ist von einem Selektionsbias auszugehen, da das PCT kein Routineparameter ist, sondern vor allem dann angefordert wird, wenn unklar ist, ob eine bakterielle Infektion vorliegt – etwa, weil das CRP mäßig erhöht ist, aber noch kein Infektfokus gefunden wurde. Insofern kann bereits die häufigere Bestimmung des PCT als Hinweis auf vermehrte Infektionen verstanden werden.

Die Daten des **Differentialblutbildes** weisen in dieselbe Richtung. Zu bedenken ist, dass nur sehr wenige und wahrscheinlich nicht repräsentative Werte vorliegen, da auch das Differentialblutbild nicht Teil der Standarddiagnostik ist, sondern v.a. bei bekannten hämatologischen Vorerkrankungen, dahingehendem klinischem Verdacht oder auffälligen Leukozytenzahlen bestimmt wird. Trotz dieser Einschränkung passen die signifikant erhöhten Zahlen der neutrophilen Granulozyten bei Aufnahme und der Monozyten in den gepoolten Daten beider Zeitpunkte zu den vermuteten Infektionen als Grund der Antibiotikatherapie und

damit der nachfolgenden CDI. Da die CDI typischerweise mit einer Aktivierung von Monozyten, Makrophagen und neutrophilen Granulozyten einhergeht, wären die beobachteten Unterschiede auch zum Zeitpunkt der Probenentnahme zu erwarten, dazu liegen allerdings nicht genügend Daten vor (Kelly und Kyne 2011).

Weiterhin waren die **IgA**-Level der Infizierten signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p = 0,0259$). Für die beiden anderen Antikörperklassen zeigten sich ähnliche Tendenzen, allerdings keine signifikanten Unterschiede (IgM: $p = 0,0865$, IgG: $p = 0,7449$). Dieser Zusammenhang ist bisher nicht beschrieben worden.

IgA ist eine Antikörperklasse, die in zwei weitgehend unabhängig voneinander synthetisierten Formen vorkommt: einerseits das Serum-IgA als Monomer in Blut und Extrazellularraum, andererseits das sekretorische IgA als Dimer v.a. auf Schleimhäuten. Man geht davon aus, dass das sekretorische „IgA bei der Aufrechterhaltung des homöostatischen Gleichgewichts zwischen dem Wirt und der kommensalen Mikroflora eine [...] wichtige Funktion“ erfüllt. Währenddessen ist die Funktion des Serum-IgA bisher noch weitgehend unbekannt (Murphy und Weaver 2018; Thomas 1998).

Erhöhte Antikörperspiegel einer oder mehrerer Ig-Klassen im Serum können auf sehr unterschiedliche entzündliche Erkrankungen hinweisen, insbesondere Infektionen. Die einzige typische Ursache einer isolierten IgA-Erhöhung sind Lebererkrankungen mit toxischer Ursache, worauf es im untersuchten Patientenkollektiv allerdings keine Hinweise gab. Erhöhungen von zwei und mehr Ig-Klassen sind eher unspezifisch (Thomas 1998).

Bisherige IgA-Forschung im Zusammenhang mit der CDI oder TCD-Besiedlung konzentrierte sich vor allem auf fäkales IgA und spezifisches Serum-IgA gegen *C. difficile*-Antigene, z. B. Toxin A. Unspezifisches Serum-IgA wurde nur in einer Studie an CDI-Patienten untersucht, kurz nach Erhalt ihres TCD-positiven Befundes. Dabei zeigte sich eine Korrelation zwischen höheren IgA-Werten und der Mortalität. Zudem korrelierten die IgA-Level mit den übrigen untersuchten Infektionszeichen (CRP, Leukozytenzahlen) (Azrad et al. 2018). Im Unterschied dazu wurde das IgA in der vorliegenden Studie mehrheitlich bei Aufnahme, also vor der CDI untersucht. Auch hier wurde bei nosokomialen CDI-Patienten tendenziell ein höheres IgA festgestellt, wenn sie im Laufe des Aufenthaltes verstarben ($n = 6$) als wenn sie überlebten. Dass der Unterschied nicht signifikant war, könnte durch das niedrige n bedingt sein. Da die übrigen Entzündungsparameter bei Aufnahme ebenfalls erhöht waren, scheint es plausibel, dass das erhöhte Serum-IgA Teil der humoralen Immunantwort auf eine vorhergehende Infektion ist.

Die Latenzzeit zwischen Infektionszeitpunkt und Anstieg spezifischer Immunglobuline im Serum ist je nach Antikörperklasse und Pathogen unterschiedlich. Während für IgG und IgM Daten für viele Erkrankungen vorliegen, weil die Antikörperspiegel diagnostisch genutzt werden, gibt es für das Serum-IgA weitaus weniger Daten. Im Beispiel der Influenzainfektion beträgt die Latenzzeit für IgA wenige Tage (Rothbarth et al. 1999). Bis Patienten wegen einer

Infektion hospitalisiert werden, liegt der Beginn in der Regel schon einige Tage zurück, so dass bei der CDI von genug Zeit für einen Anstieg des IgA auszugehen ist, wenn eine ähnliche Latenzzeit wie bei der Influenza angenommen wird.

Diese These wird dadurch unterstützt, dass nosokomial Infizierte mit Antibiotika-Therapie vor der CDI-PE im Median ein höheres IgA aufwiesen als diejenigen ohne Antibiotikatherapie, auch wenn der Unterschied nicht signifikant war. Die Antibiotika können hier als indirektes Zeichen einer Infektion gesehen werden.

Weiterhin war bei den CDI-Patienten das **Kreatinin** erhöht ($p = 0,0008$) und die **eGFR** dementsprechend niedriger als bei den Kontrollen ($p = 0,0012$). Das entspricht Beobachtungen aus anderen Studien und der beschriebenen Assoziation mit Niereninsuffizienz (vgl. Kapitel 4.4.1) (Freedberg et al. 2016).

Infizierte hatten zu beiden Zeitpunkten ein signifikant niedrigeres **Hämoglobin** ($p = 0,0005$). Das deckt sich mit den Ergebnissen von zwei Studien mit geriatrischem Patientenkollektiv, in denen Anämie einen unabhängigen Risikofaktor für die CDI darstellte (Depoorter et al. 2016; Bovonratwet et al. 2018).

Zudem zeigte die Analyse des **Schilddrüsenstatus** bei CDI-Patienten vermehrte Hypothyreosen und weniger Hyperthyreosen. Dieser Zusammenhang wurde bisher nicht beschrieben. Pathophysiologisch ist an vielfach beschriebene Einflüsse der Schilddrüsenhormone auf Zellen des Immunsystems zu denken, die allerdings zu komplex sind, um eine eindeutige Kausalkette zwischen der Hypothyreose und TCD-Infektionen zu bilden (Montesinos und Pellizas 2019). Eine andere Möglichkeit wäre ein Einfluss auf das Mikrobiom durch die bei Hypothyreose verminderte Darmperistaltik (Kasper et al. 2017).

Bei den TCD-Infizierten zeigten sich sowohl signifikant niedrigere **Gesamteiweiß-** ($p = 0,0054$) als auch **Albuminspiegel** ($p < 0,0001$). Beides kann als Zeichen einer Proteinmangelernährung interpretiert werden (Thomas 1998), die bereits in anderen Studien als CDI-Risikofaktor beschrieben wurde (Dubberke et al. 2007b; Na'amnih et al. 2017). Proteinmangelernährung ist unter älteren Menschen weit verbreitet. So zeigte eine Meta-Analyse aus 15 Studien in deutschen Krankenhäusern bei 33,9% (KI: 26,4%-41,8%) der Patienten ab 65 ein hohes Risiko für Mangelernährung (Leij-Halfwerk et al. 2019). Dies stellt ein Problem dar, da Proteinmangel und Alter kumulative Effekte in der Beeinträchtigung des Immunsystems haben und Infektionen so weiter begünstigt werden (Lesourd 1997).

Das ebenfalls signifikant niedrigere Serum-**Kalzium** bei CDI-Patienten ($p = 0,0359$) kann als Folge dieses niedrigen Albuminspiegels gedeutet werden, da ca. 50% des Kalziums im Blut an Albumin gebunden vorliegt. Wird nicht das physiologisch relevante freie Kalzium gemessen, sondern das Gesamt-Kalzium im Serum, führen niedrigere Albuminspiegel zu – klinisch allerdings nicht relevanten – erniedrigt gemessenen Kalziumwerten (Thomas 1998). Diese Vermutung bestätigt sich nach rechnerischer Korrektur mithilfe der Formel von Payne et al., wodurch sich ein gegenteiliger Trend zeigte: Infizierte hatten nach Korrektur sogar

leicht erhöhte Kalziumspiegel verglichen mit den Kontrollen (1973). Interessant ist hierbei, dass eine Hyperkalzämie ebenso wie die Hyperthyreose (s.o.) zu verminderter Darmperistaltik führt (Kasper et al. 2017). Insofern wären ein Einfluss auf die Zusammensetzung des Mikrobioms und ein dadurch erhöhtes CDI-Risiko denkbar, wenn auch eher spekulativ. Ansonsten besteht für einen Zusammenhang zwischen Hyperkalzämie und der CDI im beschriebenen Patientenkollektiv keine plausible Hypothese.

Auch die bei Infizierten leicht niedrigeren Werte der **GPT/ALT** ($p = 0,0359$) sind bisher nicht beschrieben worden und eine erklärende pathophysiologische Hypothese fehlt.

4.4.4 Antibiotika

Die Bedeutung von Antibiotika für die Entwicklung der CDI ist seit 1974 bekannt und wurde seitdem immer wieder bestätigt (Tedesco et al. 1974; Johnson und Gerding 1998; Dubberke et al. 2007b; Slimings und Riley 2014). Auch in der hier vorliegenden Studie zeigte sich ein signifikanter Einfluss von Antibiotika auf die Entstehung einer CDI (OR: 2,96; $p = 0,0006$).

Die Analyse der unterschiedlichen Antibiotika-Gruppen und -Einzelsubstanzen ergab allerdings einige überraschende Ergebnisse. Signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer CDI zeigten die Gruppe der **(Acyl-)Aminopenicilline** sowie **Piperacillin/Tazobactam** und Linezolid. Der signifikante Einfluss von Penicillinkombinationen mit β -Lactamase-Inhibitor auf die Häufigkeit des Auftretens einer CDI wurde bereits in der Meta-Analyse von Slimings und Riley (2014) gezeigt. Die beiden eingeschlossenen Studien, die nur Piperacillin/Tazobactam untersucht hatten, zeigten dabei tendenziell stärkere Effekte als diejenigen, die Penicillinkombinationen ohne weitere Differenzierung betrachtet hatten. Allerdings gab es in der bisherigen Forschung auch gegenteilige Hinweise – darauf, dass Piperacillin/Tazobactam durch eine TCD-inhibierende Wirkung nur ein niedriges Risiko für eine CDI bergen oder sogar protektiv wirken könnte (Kundrapu et al. 2016). Insbesondere der Unterschied zu den **Cephalosporinen der dritten Generation**, die das Risiko in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant erhöhten, eigentlich aber als wichtige Risikofaktoren für die CDI bekannt sind, verwundert zunächst.

Vermutungen, dass Piperacillin/Tazobactam das Risiko für eine CDI mindern könnte, ergaben sich insbesondere durch Arzneimittel-Engpässe, durch die Piperacillin/Tazobactam zeitweise nicht verfügbar war. Dabei konnte mehrfach gezeigt werden, dass die CDI-Inzidenz anstieg und nach Ende des Engpasses wieder abfiel. Allerdings ist zu beachten, dass sich dabei die Menge der insgesamt eingesetzten Antibiotika nicht veränderte, Piperacillin/Tazobactam also durch andere Mittel ersetzt wurde. In der Arbeit von Wilcox et al. wurde während des Engpasses vermehrt Cefotaxim eingesetzt, ein Cephalosporin der dritten Generation, das für eine starke Erhöhung des CDI-Risikos bekannt ist (Wilcox et al. 2004; Slimings und Riley 2014). Auch eine weitere Studie, die Daten aus 88 von Piperacillin/Tazobactam-Engpässen betroffenen Krankenhäusern zusammenfasst, kommt zu dem

Schluss, dass nicht die Reduktion von Piperacillin/Tazobactam selbst, sondern erst die Umstellung auf Hochrisiko-Antibiotika zu einem signifikanten Anstieg der CDI-Inzidenz führt (Gross et al. 2017). Zwei weitere Studien fanden bei Patienten, die mit Piperacillin/Tazobactam behandelt wurden, ebenfalls niedrigere CDI-Inzidenzen im direkten Vergleich mit Drittgenerations-Cephalosporinen, wiesen aber mit $n = 48$ bzw. 40 beide nur niedrige Patientenzahlen auf (Settle et al. 1998; Lalla et al. 1989).

Demgegenüber steht eine neuere, sehr große Kohortenstudie mit Daten aus 150 US-amerikanischen Krankenhäusern und über 1,2 Mio. Patienten. Dort wird neben anderen Antibiotika der Erhalt von Piperacillin/Tazobactam als einer der Risikofaktoren mit dem größten Einfluss bewertet (OR = 2,011, $p < 0,001$), signifikant größer als der von Cephalosporinen der dritten Generation. Trotz der beeindruckenden Patientenzahl ist anzumerken, dass zwar das Alter, aber weder Komorbiditäten noch Krankheitsschwere in das Modell einfließen, sodass ein Bias nicht ausgeschlossen werden kann (Watson et al. 2018).

Ein solcher Bias ist nicht zu unterschätzen, denn die Auswahl der empirischen Antibiotikatherapie erfolgt neben dem erwarteten Erregerspektrum auch nach Schwere der Infektion. So gibt es mehrere Eskalationsstufen, die im Geriatrischen Zentrum häufig eingesetzt werden: von Amoxicillin bei leichteren Infektionen über Ceftriaxon zu Piperacillin/Tazobactam und schließlich Meropenem, welches das breiteste Erregerspektrum abdeckt. Das führt vermutlich dazu, dass Patienten, die Piperacillin/Tazobactam erhielten, im Mittel schwerer erkrankt sind und damit anfälliger für eine CDI als diejenigen, die Ceftriaxon erhielten. Dieser Zusammenhang könnte auch in den vorliegenden Daten ein *Confounding by indication* verursacht haben.

Dass der Einfluss von Cephalosporinen der Generation 3a in den vorliegenden Daten nicht signifikant war (OR: 2,17; $p = 0,1647$), könnte sich durch die vergleichsweise niedrigen Patientenzahlen erklären, bei denen diese Substanzen eingesetzt worden waren.

Obwohl das Verhältnis zwischen Piperacillin/Tazobactam und Drittgenerations-Cephalosporinen also nicht abschließend beurteilt werden kann, ist vor dem Hintergrund der beschriebenen Ergebnisse von einer relevanten Erhöhung des CDI-Risikos durch Piperacillin/Tazobactam auszugehen.

Dass auch die **Cephalosporine** insgesamt trotz höherer Fallzahlen keinen signifikanten Einfluss zeigten (OR: 1,83; $p = 0,0683$), könnte darauf zurückzuführen sein, dass Cefazolin darunter den größten Anteil ausmachte, weil es im EKW der Standard für die einmalige perioperative Prophylaxe ist. Als ein Cephalosporin der ersten Generation mit schmalen Wirkungsspektrum hat es in bisherigen Studien einen eher geringen Einfluss auf die Entwicklung einer CDI gezeigt, was sich hier bestätigte (OR: 1,54; $p = 0,3457$) (Slimings und Riley 2014).

Neben den Cephalosporinen sind auch Clindamycin, Fluorchinolone, Carbapeneme und Sulfonamide/Trimethoprim bekannte Hochrisikoantibiotika, die in der vorliegenden Studie allerdings keinen signifikanten Einfluss zeigten (Slimings und Riley 2014). Auch hier könnte der Grund dafür sein, dass sie nur selten eingesetzt wurden.

Zu **Linezolid** gibt es mit Bezug auf die CDI bisher weniger Daten. Eine Meta-Analyse von fünf randomisierten kontrollierten Studien, die Linezolid mit anderen gegen Gram-positive Erreger wirksamen Antibiotika (Vancomycin und Teicoplanin) verglichen, fand keinen signifikanten Unterschied für den Endpunkt CDI (Vardakas et al. 2016). Eine kleine Fall-Kontrollstudie an 91 Patienten mit beatmungsassoziierten Pneumonien stellte sogar einen protektiven Effekt von Linezolid fest (Valerio et al. 2012). Der in der vorliegenden Arbeit beobachtete gegenteilige Effekt ist insofern bemerkenswert. Allerdings wurden auch hier nur sehr wenige Patienten mit Linezolid behandelt (CDI: 6%, Kontrolle: 0%). Zudem könnte, ähnlich wie bei Piperacillin/Tazobactam beschrieben, das *Confounding by indication* eine Rolle spielen, da Linezolid nur als Reserveantibiotikum eingesetzt wird. Das bedeutet zudem, dass Patienten, die Linezolid erhielten, in der Regel bereits andere Antibiotika bekommen hatten, die aber keine ausreichende Wirkung zeigten. Insofern könnte der beobachtete Effekt von Linezolid damit zusammenhängen, dass sich das CDI-Risiko auch mit steigender Anzahl unterschiedlicher Antibiotika erhöht, wie bereits in anderen Arbeiten gezeigt werden konnte (Chang und Nelson 2000).

4.4.5 Weitere Medikamente

Von den untersuchten Medikamenten erhöhten die folgenden die Chance, eine CDI zu entwickeln: Motilitätshemmer, Antikoagulantien (insbesondere Heparine), Schleifendiuretika, Benzodiazepine und Antiepileptika. Kalziumantagonisten waren mit einem niedrigeren CDI-Risiko assoziiert. Odds Ratios und p-Werte stammen im Folgenden wieder aus dem Vergleich der nosokomialen CDI-Patienten mit ihren Kontrollen, sofern nicht anders angegeben.

Auch eine höhere **Gesamtzahl erhaltener Medikamente** ging mit höherem CDI-Risiko einher ($p = 0,0285$), was die Ergebnisse anderer Studien bestätigt (McFarland et al. 2007). Dieser Zusammenhang erscheint auch unabhängig vom Zustand des Patienten nachvollziehbar, da belegt werden konnte, dass etwa ein Viertel aller Arzneimittel das Mikrobiom beeinflusst (Maier et al. 2018). Bei älteren Menschen ist Polypharmazie keine Seltenheit. So nehmen 58% der Patienten ab 75 Jahren bereits mehr als 6 Medikamente ein (Schuler et al. 2008). Auch wenn nicht alle dieser Substanzen direkt zu günstigeren Bedingungen für *C. difficile* führen und Wechselwirkungen unterschiedlicher Medikamenten mit Auswirkungen auf das Mikrobiom noch weitgehend unbekannt sind, ist davon auszugehen, dass hohe Medikamentenzahlen das Mikrobiom stärker aus dem Gleichgewicht bringen und so die Ausbreitung pathogener Keime begünstigen können. Damit scheint Zurückhaltung beim Verschreiben

von Medikamenten (soweit möglich) neben Gründen wie der Sturzprophylaxe auch mit Blick auf die Prävention der CDI sinnvoll.

Untersuchungen zum Einfluss von **Benzodiazepinen** auf das CDI-Risiko sind noch neu und die Datenlage dementsprechend unsicher. Hintergrund sind Erkenntnisse zur Rolle des Neurotransmitters γ -Amino-Buttersäure (GABA), dessen Wirkung am GABA_A-Rezeptor durch Benzodiazepine verstärkt wird (Brunton et al. 2011). Mittlerweile ist belegt, dass GABA auch eine immunmodulierende Funktion besitzt und von Bakterien des Darmmikrobioms sowohl hergestellt als auch verstoffwechselt werden kann (Barragan et al. 2015; Strandwitz et al. 2019). Erst kürzlich wurde in einer großen Fall-Kontroll-Studie an US-amerikanischen Veteranen eine signifikante Risikoerhöhung für CDI festgestellt, wenn die Patienten Benzodiazepine erhalten hatten (OR: 1,91; 95% KI: 1,77–2,07). Dabei wiesen die Autoren allerdings darauf hin, dass wichtige mögliche Confounder wie Indikation, Erkrankungsschwere und ambulante/stationäre Behandlung nicht ausgeschlossen werden konnten (Lalani et al. 2020). Der Effekt von Benzodiazepinen konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden (OR: 3,98; $p = 0,0228$). Da nach Alter und Geschlecht gematcht wurde und alle Patienten stationär in der Geriatrie waren, konnten deren Einflüsse ausgeschlossen werden. Ob der Zusammenhang auch in Studien mit einem Matching nach Erkrankungsschwere reproduziert werden kann, bleibt abzuwarten.

Motilitätshemmer wurden bereits mit erhöhtem CDI-Risiko in Verbindung gebracht (Dubberke et al. 2007b), und auch in dieser Studie konnte der Zusammenhang beobachtet werden (OR: 8,71; $p = 0,0343$). Eine wichtige Einschränkung ist allerdings, dass diese Substanzen auch als symptomatische Therapie bei Durchfall eingesetzt werden. Da der Symptombeginn im Median einen Tag vor der Probenentnahme lag, könnte also auch die umgekehrte Kausalität vorliegen. In diesem Fall handelt es sich um klinische Fehlentscheidungen, da bei der CDI die Gabe von Motilitätshemmern relativ kontraindiziert ist. Hintergrund ist die vermehrte Retention der Toxine im Darmlumen, die zu einem schwereren Verlauf führen könnte (DGVS 2015).

Antikoagulantien wurden bisher nicht mit der CDI in Verbindung gebracht, waren in dieser Studie aber signifikant mit ihr assoziiert (OR: 2,55; $p = 0,0038$). In einer 2015 im Geriatrischen Zentrum des EKW durchgeführten Studie waren Vorhofflimmern und -flattern mit fast 85% die Hauptindikation für eine Antikoagulation (Djukic et al. 2018). Vorhofflimmern ist mit einer Vielzahl anderer Erkrankungen, darunter Herzinsuffizienz und einer erhöhten Mortalität assoziiert (Haywood et al. 2009). Daher ist davon auszugehen, dass antikoagulierte Patienten insgesamt in einem schlechteren Allgemeinzustand sind, eine höhere Krankheitslast aufweisen und daher ein höheres Risiko für die Entwicklung einer CDI haben. Damit läge ein *Confounding by indication* vor. Diese Hypothese wird dadurch unterstützt, dass Patienten, die während des Aufenthaltes Medikamente zur Antikoagulation erhielten, einen signifikant höheren CCI aufwiesen als Patienten ohne Antikoagulation (M: 3,5 vs. 3, $p = 0,0114$).

Insbesondere fallen unter den Antikoagulantien niedermolekulares (OR: 3,19; $p = 0,018$) und unfraktioniertes (OR: 8,71; $p = 0,0343$) **Heparin** auf. Da die Heparine, die im Geriatrischen Zentrum zur Thromboseprophylaxe eingesetzt werden, nicht mit erhoben wurden, ist zu vermuten, dass vor allem diejenigen Patienten dazuzählen, die zu instabil für die Therapie mit oralen Antikoagulantien sind, z. B. nach Operationen, Blutungen oder Dialysepatienten. Diese komplizierenden Faktoren könnten wiederum Confounder sein.

Für **Schleifendiuretika** (OR: 1,95; $p = 0,045$) ist die Situation ähnlich: Sie werden häufig bei Herzinsuffizienz eingesetzt und bisher gibt es noch keine Daten zu ihrem Einfluss auf das CDI-Risiko.

Kalziumantagonisten dagegen senkten in dieser Studie das Risiko für eine CDI (OR: 0,49; $p = 0,0392$). Dazu gehören Dihydropyridine, die in der Therapie der Hypertonie eingesetzt werden und bei Herzinsuffizienz ab dem NYHA-Stadium III kontraindiziert sind, sowie Verapamil und Diltiazem, die vor allem als Antiarrhythmikum dienen und bei der dekompensierten Herzinsuffizienz kontraindiziert sind (Karow 2019). Durch diesen inversen Zusammenhang mit der schweren Herzinsuffizienz könnte die umgekehrte Verzerrung eintreten.

Antiepileptika zeigten nur im Gesamtvergleich einen Einfluss (OR: 2,43; $p = 0,0369$), in der – für die Medikamente genaueren – Untersuchung der nosokomialen Fälle war er nicht statistisch signifikant. Hierzu existieren bisher keine Untersuchungen oder Hypothesen.

PPI zeigten nur einen Trend, keinen signifikanten Einfluss auf das CDI-Risiko (OR: 1,88; $p = 0,0913$). Wie bereits beschrieben ist der Einfluss von PPI viel diskutiert worden und trotz vieler Untersuchungen sind die Studienergebnisse uneinheitlich. Stellenweise wurde diskutiert, ob die häufige Hypo- und Achlorhydrie bei älteren Patienten den Effekt abmildert (Schmidt et al. 2010). Eine große Meta-Analyse von 56 Beobachtungsstudien konnte allerdings auch für die Altersgruppe ab 65 Lebensjahren eine Risikoerhöhung bei Patienten mit PPI feststellen (OR = 1,93; $p < 0,0001$) (Trifan et al. 2017). In jedem Fall ist allerdings die Häufigkeit bemerkenswert, mit der PPI eingesetzt wurden (nosokomial Infizierte: 78%; Kontrollen: 66%). In einer multizentrischen Studie in akutergeriatrischen Abteilungen in Frankreich wurde festgestellt, dass bei 74% der Patienten ab 75 Jahren mit PPI-Medikation keine evidenzbasierte Indikation bestand (Delcher et al. 2015). Vor diesem Hintergrund scheint eine kritische Überprüfung des Einsatzes von PPI gerade bei älteren Patienten sinnvoll – auch unabhängig von einem möglichen Einfluss auf Infektionen mit *C. difficile*.

4.5 Rolle der Besiedlung

4.5.1 Nosokomiale Besiedlung

Bei etwa zwei Dritteln der Patienten mit TCD-Kolonisierung und 20% der nosokomial Infizierten war bereits die erste untersuchte Stuhlprobe positiv. Das deutet zunächst auf einen beträchtlichen Anteil außerhalb der Geriatrie erworbener Besiedlungen hin. Allerdings ist zu beachten, dass durch das lückenhafte Sammeln der Stuhlproben im Median nur zwei Proben pro Patient (bzw. eine bei Kontrollpatienten) untersucht wurden und die erste Probenentnahme in der Regel nicht am Aufnahmetag, sondern später erfolgte: Insgesamt wurde die Besiedlung im Median erst 9,5 Tage nach Aufnahme festgestellt. Da das kumulierte Risiko einer Besiedlung mit zunehmender Dauer eines stationären Krankenhausaufenthaltes ansteigt, ist davon auszugehen, dass die Besiedlung bei einem Teil dieser Patienten in den Tagen zwischen Aufnahme und Probenentnahme, also ebenfalls nosokomial, erworben wurde (Loo et al. 2011). Das hätte jedoch nur mit einer engmaschigeren Testung nachgewiesen werden können.

Genauere Aussagen zur nosokomialen Übertragung inklusive Transmissionskettenanalysen könnten mithilfe der Ribotypisierung und Genom-Analyse durch *Next Generation Sequencing* (NGS) der isolierten TCD-Stämme im weiteren Verlauf des Projektes ReToCdiff getroffen werden.

4.5.2 TCD-Besiedlung als Risikofaktor für eine *C.-difficile*-Infektion?

Bei etwa einem Drittel der CDI-Patienten konnte vor der Infektion eine TCD-Besiedlung festgestellt werden. Da von einem weiteren Drittel der Patienten keine Probe vor der CDI-PE untersucht wurde, ist auch hier davon auszugehen, dass der wahre Anteil an Vorbesiedlungen höher liegt.

Der Einfluss einer Besiedlung auf das CDI-Risiko ist noch umstritten. Während frühere Studien einen protektiven Effekt zeigten (Shim et al. 1998), ergab eine Meta-Analyse von 19 Studien an über 8.000 Krankenhauspatienten zur Prävalenz der TCD-Besiedlung ein fast sechsfach höheres Risiko für die Entwicklung einer CDI, wenn Patienten zuvor besiedelt waren (Zacharioudakis et al. 2015). Der hohe Anteil an Infizierten mit vorheriger Besiedlung in der vorliegenden Studie unterstützt dieses Ergebnis. Da besiedelte Patienten aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen worden waren und aufgrund der lückenhaften Stuhlprobensammlung keine Prävalenz der Besiedlung im untersuchten Zeitraum bekannt ist, lässt sich der Effekt jedoch nicht quantifizieren.

Eine spannende Frage, die sich ebenfalls erst mithilfe der Ribotypisierung und NGS-Analyse klären lassen wird, ist, ob die Kolonisation und die spätere Infektion jeweils durch dieselben Stämme erfolgten.

4.5.3 Risikofaktoren für die *C.-difficile*-Infektion im Vergleich mit Besiedelten

Insgesamt fällt in der Betrachtung der Ergebnisse auf, dass die Werte der Besiedelten bei den meisten untersuchten Parametern zwischen denen der Infizierten und der Kontrollpatienten liegen. Das könnte als Hinweis darauf verstanden werden, dass die Besiedlung möglicherweise eine Art Zwischenstufe auf dem Weg zur Infektion bildet – auch wenn längst nicht alle Besiedelten eine Infektion entwickeln, weil bei ihnen die protektiven Faktoren überwiegen und eine Infektion zu diesem Zeitpunkt verhindern. Diese Interpretation würde zur erwähnten Beobachtung von Zacharioudakis et al. (2015) passen, dass Besiedelte fast sechsmal häufiger eine symptomatische Infektion entwickeln als Nicht-Besiedelte. Fasst man die beobachteten signifikanten Unterschiede zwischen CDI-Patienten und Besiedelten entsprechend der in der Einleitung eingeführten Einteilung der Risikofaktoren (vgl. Kapitel 1.3) zusammen, können weitere Schlüsse über das Verhältnis zwischen Infizierten und Besiedelten gezogen werden.

Einige Parameter bilden **Folgen der CDI** ab, sodass die signifikanten Unterschiede zwischen Erkrankten und Besiedelten erwartbar sind. Dazu gehören die häufigere Stuhlinkontinenz, ein niedrigeres Serum-Kalium zum Zeitpunkt der Probenentnahme, die Exsikkose, der Gebrauch von Motilitätshemmern sowie ein schlechteres Outcome bei der Entlassungsart.

Variablen, die vor allem für die **TCD-Exposition** stehen, wie der Wohnort, die Liegezeit und Voraufenthalte, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Das liegt nahe, da eine Exposition Voraussetzung sowohl für die Besiedlung als auch für die Infektion ist.

Hingegen hatten CDI-Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse im geriatrischen Assessment als die Besiedelten ohne nachfolgende Infektion, schwerere Vorerkrankungen nach dem CCI, häufiger eine Herzinsuffizienz und seltener konservativ behandelte Frakturen, niedrigere Serum-Albumin- und Gesamteiweißspiegel, eine schlechtere Nierenfunktion und wurden häufiger mit Antikoagulantien behandelt. Diese Parameter können zusammengefasst als Zeichen eines schlechteren **Allgemeinzustandes** und einer möglicherweise eingeschränkten **Immunfunktion** gewertet werden.

Der Erhalt einer Antibiotika-Therapie zeigte zwar als binäre Variable nur eine Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,0646$), CDI-Patienten hatten jedoch signifikant häufiger (Acyl-)Aminopenicilline und Piperacillin/Tazobactam erhalten, waren an mehr Tagen und mit insgesamt mehr unterschiedlichen Antibiotika behandelt worden als die Besiedelten. Da der CDI-begünstigende Effekt der Antibiotika maßgeblich über eine Störung des **Darmmikrobioms** vermittelt wird, bestätigt diese Beobachtung die protektive Wirkung eines intakten Mikrobioms auf dem Weg von der Besiedlung zur Infektion.

Zuletzt zeigten sich signifikante Unterschiede in mehreren Parametern, die die **Immunreaktion** beschreiben. Der CRP-Spiegel und die Leukozytenzahlen waren sowohl bei Aufnahme als auch zum Zeitpunkt der Probenentnahme bei den Infizierten signifikant erhöht

im Vergleich zu den Besiedelten. Das lässt sich ähnlich interpretieren wie im Vergleich mit den Kontrollpatienten: Bei Aufnahme könnten wieder Antibiotika als Mediator wirken, indem die Besiedelten weniger häufig Infektionen aufwiesen und somit auch weniger Anlass zur Antibiotika-Therapie boten, die erst den tatsächlich risikosteigernden Effekt vermittelte.

Zum Zeitpunkt der Probenentnahme lassen die höheren Infektwerte sich durch die akute Infektion der CDI-Patienten erklären. Da davon ausgegangen wird, dass Besiedelte eine protektive Immunantwort aufbieten, durch die sie trotz Kontakt mit TCD keine Infektion erleiden, deuten die beobachteten niedrigeren Entzündungswerte darauf hin, dass diese Antwort so früh und so spezifisch ist, dass eine größere systemische Entzündungsreaktion nicht mehr notwendig wird (Kyne et al. 2000).

Während es nur wenig Daten zum Vergleich von TCD-Besiedelten und -Infizierten hinsichtlich Risikofaktoren für die CDI gibt, liegen mittlerweile mehrere größere Beobachtungsstudien vor, die Besiedelte mit Patienten ohne Besiedlung verglichen haben, sowohl unter Krankenhauspatienten als auch in Pflegeheimen. Variablen, die dort immer wieder als Risikofaktor für eine Besiedlung auftauchen, sind eine vorherige CDI, vorherige Krankenhausaufenthalte sowie der Erhalt von Antibiotika. Letztere wurden allerdings in einer großen Studie von Loo et al. zwar als signifikanter Risikofaktor für die CDI bestätigt, nicht aber für die TCD-Besiedlung. Auch Medikamente zur Magensäurehemmung werden mehrfach als Risikofaktor für die Besiedlung genannt (Ziakas et al. 2015; Nissle et al. 2016; Crobach et al. 2018; Loo et al. 2011).

Das ergänzt das in dieser Studie beobachtete Muster. Ob eine Besiedlung stattfindet, hängt demnach von der Exposition (z.B. in Krankenhausaufenthalten) und der Vulnerabilität des mikrobiellen Gleichgewichts im Darm (beeinflusst durch Antibiotika, Magensäurehemmer) ab. Ob es daraufhin auch zu einer Infektion kommt, wird ebenfalls durch Antibiotika und die Wehrhaftigkeit des Immunsystems bestimmt.

Weitere Klärung der Risikofaktoren für eine Besiedlung verspricht die Dissertation, die für das Projekt ReToCdiff den Vergleich der Besiedelten mit einer eigenen gematchten nicht-besiedelten Kontrollgruppe anstellt (Groenewald 2022).

4.6 Effekt der Interventionen und Präventionsmöglichkeiten

In der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie zeigte sich kein signifikanter Effekt der durchgeführten Interventionen A (sporozyde Flächendesinfektion), B (probiotischer Joghurt) oder C (Wäscheservice) auf die Entwicklung einer nosokomialen CDI. Wurden die nicht-nosokomialen Infektionen miteinbezogen, so schien die Intervention B das Risiko einer CDI sogar signifikant zu erhöhen.

Das entspricht den übrigen Ergebnissen aus der monozentrischen Phase, für die mithilfe der Belegungszahlen Inzidenzen und Prävalenzen berechnet wurden. So zeigte keine der Interventionen einen signifikanten Einfluss auf Inzidenz oder Prävalenz der nosokomialen oder Gesamt-CDI (Dohrendorf et al. 2021).

Angesichts der guten Evidenz für Probiotika in der Primärprävention der CDI überrascht dieses Ergebnis zunächst (Johnston et al. 2012; Johnson et al. 2012; Goldenberg et al. 2017). Auch wenn nicht vollständig auszuschließen ist, dass wirtschaftliche Interessen zu einer positiven Verzerrung in der Literatur geführt haben (*Publication bias* durch Unterdrückung negativer Studienergebnisse), scheint eine tatsächliche Risiko-Erhöhung durch den probiotischen Joghurt eher unplausibel. Zudem wurde der Effekt nur unter Einbeziehung der nicht-nosokomialen Fälle signifikant, auf die während des Aufenthaltes durchgeführte Interventionen nur sehr wenig bis keinen Einfluss haben dürften.

Allerdings lag das Basis-Risiko, an einer CDI zu erkranken, in der Geriatrie des EKW unter 5%. Eine Cochrane-Meta-Analyse zeigte, dass die protektive Wirkung der Probiotika bisher nur in Populationen mit einem CDI-Risiko >5% beobachtet werden konnte. Dieselbe Arbeit zeigte keine belastbaren Hinweise, dass die Auswahl der im Probiotikum enthaltenen Spezies einen Effekt auf die Wirksamkeit hatte (Goldenberg et al. 2017). Dass ein anderes Probiotikum bessere Wirkung als der gewählte Trinkjoghurt mit *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* und *Lactobacillus casei* gezeigt hätte, erscheint damit unwahrscheinlich.

Während die Interventionen A und B in der monozentrischen Phase weitgehend reibungslos durchgeführt werden konnten, wurde das Angebot des Wäscheservice für die patienteneigene Kleidung nur von wenigen Infizierten angenommen. Damit ist der Effekt, den eine konsequente Durchführung dieser Maßnahme erbracht hätte, nur schlecht zu beurteilen. Da viele Patienten aus Sorge um den Verlust ihres Eigentums nicht einwilligten, scheint sie aber praktisch ohnehin nicht umsetzbar.

Einen letzten Erklärungsansatz bietet die Tatsache, dass die Station 6.1 während der Studie zu einer reinen Reha-Station umfunktioniert wurde, wodurch sich Auswirkungen auf die Zusammensetzung des Patientenlientels aller vier Stationen ergeben haben könnten. Da Reha-Patienten nicht mehr akut erkrankt und damit in der Regel stabiler sind als akutergeriatrische Patienten, ist zu vermuten, dass dadurch das CDI-Risiko auf der Station 6.1 gesunken ist. Das würde die auffällig niedrige Infektionszahl im letzten Interventionszeitraum erklären. Einen Hinweis auf diesen Mechanismus gibt der niedrige mediane CCI-Wert (Abbildung geringer Komorbiditäten), den die Kontrollpatienten im letzten Interventionszeitraum auf der 6.1 hatten. Ob diese Stichprobe von zwei Patienten allerdings repräsentativ für die Station ist, bleibt fraglich. Und auch ohne Einbezug der Daten des letzten Interventionszeitraumes bleiben die Infektionszahlen der Interventionen A-C höher als die der Kontrollgruppe D. Allein durch die Umwandlung der Station 6.1 zur Reha-Station wurde also kein protektiver Effekt maskiert.

Aus den untersuchten Daten der monozentrischen Phase lässt sich nicht schließen, dass eine der Interventionen zur Primärprävention der CDI in geriatrischen Kliniken geeignet ist. Im Vergleich der CDI-Inzidenz vor Studienbeginn (April 2016 bis März 2017) mit der multi-zentrischen Phase (September 2019 bis Februar 2020) ergab sich jedoch eine Reduktion, die mittels Change-Point-Analyse etwa auf den Zeitpunkt der Studienplanung datiert werden konnte. Das lässt vermuten, dass bereits die Auseinandersetzung mit dem Thema CDI zu einer wirksamen Prävention führen kann, wenn sie z.B. Diskussionen um adäquate Händehygiene und den Einsatz risikoärmerer Antibiotika umfasst (Dohrendorf et al. 2021).

Aufgrund der guten Evidenzlage ist es durchaus möglich, dass der Einsatz der Probiotika in Situationen mit einem höheren CDI-Basisrisiko auch einen statistisch messbaren Erfolg erbracht hätte (Goldenberg et al. 2017). Allerdings wäre ein dynamischer Einsatz der Probiotika nur in Ausbruchssituationen zwar theoretisch denkbar, aber aufgrund des logistischen Aufwands (separater Kühlschrank, Bestellung des Joghurts) wohl nur schwer umzusetzen.

Eine andere Möglichkeit wäre, das Probiotikum gezielt an Patienten mit erhöhtem Risiko abzugeben. Dazu könnte ein Score verwendet werden, der sich aus beobachteten Risikofaktoren ergibt. Ein Beispiel ist der relativ einfache Risiko-Index für nosokomiale CDI von Davis et al., in den Hochrisiko-Antibiotika, CCI, Alter und PPI einfließen. Damit gelang in der dort untersuchten Kohorte eine Risikostratifizierung mit CDI-Inzidenzen von 0,1% bis 20,4% je nach Punktwert. (2018) Die in der vorliegenden Studie ermittelten Risikofaktoren könnten dazu dienen, den an einer vergleichsweise jungen Population entwickelten Score an die Gegebenheiten in der Geriatrie des EKW anzupassen. Auch dieses Vorgehen würde allerdings einen höheren Aufwand im Klinikalltag (zusätzliches Screening des Patienten auf Risikofaktoren) bedeuten. Etwas pragmatischer könnte eine Verteilung auch nur an Patienten mit einer Antibiotikatherapie erfolgen.

Da durch den probiotischen Joghurt keine unerwünschten Wirkungen zu erwarten sind und er auch von Patienten mit Appetitlosigkeit oder Schluckstörungen gut angenommen wurde, ist der weitere flächendeckende Einsatz auch bei fraglichem Nutzen für die CDI-Reduktion zu rechtfertigen und im Geriatrischen Zentrum des EKW auch nach Beendigung der Untersuchung geplant.

Die in dieser Studie ermittelten Risikofaktoren bestätigen, dass eine Stabilisierung und Verbesserung des Allgemeinzustandes, das Erhalten der Eigenständigkeit sowie eine kritische Prüfung der Indikationen von Medikamenten auch im Hinblick auf die CDI-Prävention beim einzelnen Patienten eine wichtige Rolle spielen. Besonderes Augenmerk sollte auf einer rationalen Antibiotika-Therapie liegen, die bei gefährdeten Patienten im Rahmen der Möglichkeiten Substanzen mit hohem CDI-Risiko vermeidet.

5 Zusammenfassung

Hintergrund

Die *C.-difficile*-Infektion (CDI) ist eine der häufigsten nosokomialen Erkrankungen weltweit. Sie wird fäkal-oral durch Sporen von toxinbildenden *Clostridioides difficile* (TCD) übertragen, die in Krankenhäusern besonders stark verbreitet sind. Abwehrmechanismen des Wirtes umfassen die humorale und zelluläre Immunantwort sowie eine Kolonisationsresistenz, die durch das Darmmikrobiom vermittelt wird. Abhängig von der Effektivität dieser Mechanismen, der aufgenommenen Sporendosis und der Virulenz des TCD-Stamms kann eine TCD-Exposition folgenlos bleiben, zu asymptomatischer Besiedlung oder zu einer Infektion führen. Die klinische Ausprägung der CDI reicht von leichter Diarrhoe über das toxische Megakolon bis zum Tod. Als Risikofaktoren für eine CDI konnten hohes Alter, lange Hospitalisierung, Aufenthalte in Pflegeeinrichtungen, Antibiotikaeinnahme und Komorbiditäten wie Mangelernährung und chronische Niereninsuffizienz beobachtet werden. Damit sind stationär geriatrische Patienten eine der Gruppen mit dem höchsten CDI-Risiko.

Methoden

Im Rahmen der Interventionsstudie „Reduktion von Infektionen mit Toxin-bildenden *C. difficile* in Geriatrischen Kliniken“ (ReToCdiff) wurde eine Fall-Kontroll-Studie im Geriatrischen Zentrum des Ev. Krankenhauses Göttingen-Weende (EKW) durchgeführt. Dazu wurden 98 CDI-Patienten mit 98 alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen ohne CDI oder bekannte Kolonisierung sowie mit 138 durch ein Stuhl-Screening ermittelten TCD-besiedelten Patienten verglichen. Dazu wurden ihre Krankenakten im Hinblick auf potentielle Risikofaktoren (u.a. Vorerkrankungen, Laborwerte, Antibiotika und sonstige Medikamente) ausgewertet und mittels univariater Analyse untersucht. Weitere Analysen umfassten u.a. Daten zur CDI-Therapie, Charakteristika der Besiedlung bei den untersuchten Patienten sowie den Einfluss von vier Interventionen (probiotischer Joghurt, Wäscheservice, sporozide Flächen-desinfektion, Standard) auf das CDI-Risiko.

Ergebnisse

Das mediane Alter war in den drei Gruppen 82 Jahre. Unter den CDI-Fällen waren 88,8% nosokomiale Infektionen, 11,2% Rezidive und 4,1% schwere Verläufe. Das Outcome im Sinne der Entlassungsart (nach Hause, in eine Pflegeeinrichtung, Tod, etc.) war bei den CDI-Patienten deutlich schlechter als in den beiden anderen Gruppen.

Auch zuvor hatten Infizierte häufiger in Pflegeheimen gelebt und wurden häufiger invasiv ernährt als die Kontrollpatienten. Sie schnitten schlechter im Barthel-Index, De-Morton-Mobility-Index, Timed-Up-and-Go-Test und Charlson-Comorbidity-Index (CCI) ab und litten häufiger an Herzinsuffizienz als die beiden Vergleichsgruppen. Eine Exsikkose wurde bei ihnen häufiger als bei Besiedelten festgestellt und sie erhielten häufiger eine Dialyse als die Kontrollgruppe. Die Infizierten litten seltener an konservativ behandelten Frakturen als

die anderen Gruppen und seltener an Parkinson-Syndromen als die Besiedelten. Im letzten Jahr und den letzten vier Wochen waren CDI -Patienten häufiger stationär im Krankenhaus gewesen als die Kontrollpatienten und ihre Liegedauer während des untersuchten Aufenthaltes war signifikant länger als die der Kontrollgruppe. Weiterhin wiesen die CDI-Patienten niedrigere Albuminspiegel, ein höheres Serum-Kreatinin (und damit eine niedrigere *estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR)), erhöhte Infektparameter bei Aufnahme und den die Diagnose sichernden Probenentnahmen sowie ein niedrigeres Serum-Kalium zum Zeitpunkt der Probenentnahme auf als die anderen Gruppen. Zudem zeigten sie niedrigere Werte für das Gesamteiweiß und Hämoglobin, höhere Immunglobulin-A-(IgA)-Spiegel, sowie eine eher hypothyreote Stoffwechsellage im Vergleich mit der Kontrollgruppe. 75,5% der Infizierten hatten vor der Probenentnahme Antibiotika erhalten, deutlich mehr als in den beiden anderen Gruppen, insbesondere (Acyl-)Aminopenicilline, darunter v.a. Piperacillin/Tazobactam. Zudem hatten die CDI-Patienten mehr unterschiedliche Antibiotika erhalten. Weiterhin erhielten die CDI-Patienten im Median mehr Medikamente als die Patienten der anderen beiden Gruppen. Häufiger als die Kontrollpatienten hatten Infizierte Motilitätshemmer, Antikoagulantien, darunter insbesondere Heparine, sowie Schleifendiuretika und Benzodiazepinen erhalten, Kalziumantagonisten hingegen seltener. Auch im Vergleich mit den Besiedelten waren Motilitätshemmer und Antikoagulantien, v.a. Apixaban häufiger gegeben worden.

Im Rahmen des TCD-Screenings wurden bei Infizierten im Median während des gesamten Aufenthaltes zwei Proben entnommen. Bei etwa einem Drittel der CDI-Patienten konnte vor der Infektion eine Besiedlung festgestellt werden, bei einem weiteren Drittel wurde im Rahmen des Screenings keine Probe entnommen.

In der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie zeigte sich kein signifikanter Effekt der im Rahmen des Projektes ReToCdiff durchgeführten Interventionen (probiotischer Joghurt, sporozide Flächendesinfektion, Wäscheservice) auf die Entwicklung einer nosokomialen CDI.

Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse entsprechen in großen Teilen der bisherigen Forschung zu Risikofaktoren und Pathogenese der CDI. Wichtige Risikofaktoren wie Antibiotikaexposition, Aufenthalte in Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen, hohe Komorbiditätslast und Vorerkrankungen wie Mangelernährung und Niereninsuffizienz zeigten sich auch in der untersuchten Gruppe stationär geriatrischer Patienten im EKW. Ein schlechteres Abschneiden der CDI-Patienten im Geriatrischen Assessment wurde bisher nicht beschrieben, ist angesichts der benannten Risikofaktoren jedoch plausibel. Weitere beobachtete Assoziationen der CDI mit Antikoagulation und Schleifendiuretika waren bisher ebenfalls nicht bekannt, lassen sich aber durch Komorbiditäten wie die Herzinsuffizienz erklären.

Bisher nicht beschrieben wurden erhöhte IgA-Spiegel bei CDI-Patienten. Diese könnten auf vorhergehende Infektionen als mögliches Zeichen einer Immunschwäche und Anlass einer Antibiotikatherapie hindeuten, welche beide das Risiko einer CDI erhöhen.

Ob auch die asymptomatische TCD-Kolonisation einen Risikofaktor für die CDI darstellt, lässt sich anhand der Ergebnisse nicht feststellen. Dazu könnten die Ergebnisse der Ribotypisierung und *Next-Generation-Sequencing*-Analyse im Rahmen des ReToCdiff-Projektes weitere Hinweise liefern.

Während keine der durchgeführten Interventionen einen signifikanten Effekt auf die nosokomiale CDI zeigte, bekräftigen die Ergebnisse die Notwendigkeit einer rationalen, zurückhaltenden Antibiotikatherapie v.a. bei Risikopatienten, um die schädlichen Auswirkungen auf das Mikrobiom zu vermeiden.

6 Anhang

Tabelle A1: Liste der erhobenen Medikamente mit Kodierung und geordnet nach Gruppen

Antidiabetika	Laxantien	64 = Schleifendiuretikum
1 = Metformin	33 = Natriumpicosulfat	65 = Thiaziddiuretikum
2 = Sulfonylharnstoff	34 = Bisacodyl	71 = Betablocker
3 = Glinid	35 = Macrogol	72 = Alphablocker
4 = Acarbose	36 = Lactulose	73 = Kalziumantagonist
5 = Glitazon	Motilitätshemmer	74 = Digitalispräparat
6 = Exenatid	37 = Loperamid	75 = sonstiges herz- oder kreislaufwirksames Medikament
7 = Gliptin	38 = Aplona	81 = Paracetamol
8 = Guargranulat	39 = Ipratropiumbromid (systemisch)	82 = NSAR
9 = sonstiges Antidiabetikum	40 = sonstiges Antiperistaltikum	83 = Metamizol
10 = langwirksames Insulin	Anticholinergika	84 = Coxib
11 = kurzwirksames Insulin	41 = Trosipium	Opioide ohne Naloxon
H2-Blocker	42 = sonstiges Anticholinergikum (systemisch)	85 = Tramadol
15 = Ranitidin	Alphablocker (urologisch)	87 = Oxycodon
16 = sonstiger H2-Blocker	43 = Tamsulosin	89 = Hydromorphon (oral)
Protonenpumpeninhibitoren	44 = sonstiger urologischer Alphablocker	90 = Hydromorphon (parenteral)
17 = Pantoprazol	45 = 5-alpha-Reduktasehemmer	91 = Morphin (oral)
18 = Omeprazol	46 = sonstiges Urologikum	92 = Morphin (parenteral)
19 = sonstiger Protonenpumpeninhibitor	Antikoagulantien	93 = Fentanyl (transdermal)
Antazida	51 = Phenprocoumon	94 = Buprenorphin (transdermal)
21 = Magnesiumhydroxid	52 = Warfarin	95 = sonstiges Opioid
22 = Magnesiumtrisilikat	53 = Apixaban	Opioide mit Naloxon
23 = Aluminiumhydroxid	54 = Edoxaban	86 = Tilidin/Naloxon
24 = sonstiges Antazidum	55 = Rivaroxaban	88 = Oxycodon/Naloxon
Eisen	56 = Dabigatran	Glukokortikoide (systemisch)
25 = Eisen (oral)	57 = niedermolekulares Heparin	101 = Prednisolon
26 = Eisen (i.v.)	58 = unfraktioniertes Heparin	102 = Prednison
harnansäuernde Medikamente	59 = sonstiges Antikoagulans	103 = Dexamethason
27 = Cranberry-Extrakt	61 = ACE-Hemmer	104 = Cortisol
28 = Methionin	62 = Sartan	105 = sonstiges Glukokortikoid (systemisch)
Prokinetika	Kaliumsparende Diuretika	
31 = Metoclopramid	63 = Aldosteronantagonist	
32 = Domperidon	66 = sonstiges kaliumsparendes Diuretikum	

Glukokortikoide (inhalativ)	klassische Antipsychotika	SSRI
106 = Budesonid (inhalativ)	141 = Promethazin	170 = Escitalopram
107 = sonstiges Glukokortikoid (inhalativ)	142 = Levomepromazin	171 = Citalopram
Glukokortikoide (topisch-oral)	143 = Fluphenazin	172 = Fluoxetin
108 = Budesonid (oral)	145 = Haloperidol	173 = Sertralin
109 = sonstiges nicht-resorbierbares Glukokortikoid (oral)	146 = Melperon	174 = sonstiger SSRI
Immunsuppressiva (klassisch)	147 = Pipamperon	SSNRI
111 = Azathioprin	148 = sonstiges klassisches Neuroleptikum	175 = Venlafaxin
112 = Methotrexat	atypische Antipsychotika	176 = Duloxetin
113 = Cyclophosphamid	149 = Clozapin	177 = sonstiger SSNRI
114 = Ciclosporin A	150 = Olanzapin	MAO-Hemmer
115 = Tacrolimus	151 = Risperidon	180 = Moclobemid
116 = Sirolimus	152 = Amisulprid	181 = sonstiger MAO-Hemmer
117 = Mycophenolat Mofetil	153 = Quetiapin	Sedativa
Immunsuppressiva (MAB)	154 = sonstiges atypisches Neuroleptikum	182 = Chloralhydrat
118 = Muromonab	Z-Substanzen	183 = L-Tryptophan
119 = Basiliximab	155 = Zolpidem	184 = Diphenhydramin
120 = Daclizumab	156 = Zopiclon	185 = Doxylamin
122 = Lymphoglobulin	trizyklische Antidepressiva	186 = sonstiges Sedativum
123 = Thymoglobulin	161 = Amitriptylin	klassische Antiepileptika
124 = sonstiges Immunsuppressivum	162 = Nortriptylin	187 = Carbamazepin
Benzodiazepine	163 = Trimipramin	188 = Ethosuximid
130 = Triazolam	164 = Desipramin	189 = Phenobarbital/Primidon
131 = Oxazepam	165 = Omipramol	190 = Phenytoin
132 = Diazepam	166 = Doxepin	191 = Valproinsäure
133 = Lorazepam	167 = sonstiges trizyklisches Antidepressivum	192 = sonstiges klassisches Antiepileptikum
134 = Tetrazepam	tetrazyklische Antidepressiva	neuere Antiepileptika
135 = Bromazepam	178 = Mirtazapin	193 = Pregabalin
136 = Lormetazepam	168 = Maprotilin	194 = Gabapentin
137 = Dikaliumclorazepat	169 = sonstiges tetrazyklisches Antidepressivum	195 = Levetiracetam
138 = Temazepam		196 = Oxcarbazepin
139 = sonstiges Benzodiazepin		197 = Lamotrigin
		198 = Topiramat
		199 = sonstiges neues Antiepileptikum

Tabelle A2: Liste der erhobenen Antibiotika mit Kodierung, geordnet nach Gruppen

1 = Penicillin ohne β -Laktamase-Hemmer	41 = Aminoglykoside
2 = Penicillinasefestes Penicillin	Makrolide
(Acyl-)Aminopenicilline	51 = Clarithromycin
3 = Amoxicillin/Clavulansäure	52 = Erythromycin
4 = Ampicillin/Sulbactam	53 = Azithromycin
5 = Piperacillin/Tazobactam	61 = Clindamycin
Cephalosporine	71 = Metronidazol
11 = Cefazolin (1. Generation)	Fluorchinolone
12 = Cefuroxim/Cefoxitin (2. Generation)	81 = Ciprofloxacin
13 = Cefotaxim/Ceftriaxon (Generation 3a)	82 = Levofloxacin
14 = Ceftazidim (Generation 3b)	83 = Ofloxacin
15 = sonstige Cephalosporine	84 = Moxifloxacin
Carbapeneme	91 = Cotrimoxazol
21 = Meropenem	92 = Fosfomycin
22 = Imipenem/Cilastatin	93 = Nitrofurantoin
23 = Ertapenem	94 = Linezolid
Tetrazykline	95 = Vancomycin
31 = Doxycyclin	96 = Fidaxomicin
32 = Minocyclin	99 = sonstige Antibiotika
33 = Tetracyclin	

Tabelle A3: Diagnosen (mit Kontingenztafeln; CDI/Kontrollgruppe gesamt und Besiedelte)

Diagnose	Ausprägung	CDI	Kontrolle	OR	p-Wert	Besiedelte	OR	p-Wert
Parkinson-Syndrom	nein	87 (89%)	64 (65%)	0,24	0,0001	122 (88%)	0,96	1
	ja	11 (11%)	34 (35%)			16 (12%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Diabetes	nein	65 (66%)	64 (65%)	0,96	1	93 (67%)	1,05	0,889
	ja	33 (34%)	34 (35%)			45 (33%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
CED	nein	96 (98%)	98 (100%)	n.a.	0,4974	136 (99%)	1,42	1
	ja	2 (2%)	0 (0%)			2 (1%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Herzinsuffizienz	nein	44 (45%)	67 (68%)	2,65	0,0015	86 (62%)	2,03	0,0115
	ja	54 (55%)	31 (32%)			52 (38%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
NYHA-Stadium	II	5 (22,7%)	1 (11,1%)	n.a.	> 0,9999	6 (28,6%)	n.a.	0,3897
	III	6 (27,3%)	4 (44,4%)			8 (38,1%)		
	IV	11 (50%)	4 (44,4%)			7 (33,3%)		
	Summe	22 (100%)	9 (100%)			21 (100%)		
Demenz	nein	70 (71%)	74 (76%)	1,23	0,6277	112 (81%)	1,72	0,0858
	ja	28 (29%)	24 (24%)			26 (19%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Hirnfarkt	nein	76 (78%)	77 (79%)	1,06	1	106 (77%)	0,96	1
	ja	22 (22%)	21 (21%)			32 (23%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Hirnblutung	nein	96 (98%)	94 (96%)	0,49	0,6826	133 (96%)	0,55	0,7025
	ja	2 (2%)	4 (4%)			5 (4%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Kolonkarzinom	nein	96 (98%)	93 (95%)	0,39	0,4446	132 (96%)	0,46	0,4747
	ja	2 (2%)	5 (5%)			6 (4%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Magen-/ Duodenalulkus	nein	87 (89%)	94 (96%)	2,97	0,1043	131 (95%)	2,37	0,0875
	ja	11 (11%)	4 (4%)			7 (5%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		

Diagnose	Ausprägung	CDI	Kontrolle	OR	p-Wert	Besiedelte	OR	p-Wert
Anus praeter	nein	97 (99%)	93 (95%)	0,19	0,2115	135 (98%)	0,46	0,6434
	ja	1 (1%)	5 (5%)			3 (2%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
sonstige GI-Erkrankungen	nein	77 (79%)	78 (80%)	1,06	1	109 (79%)	1,03	1
	ja	21 (21%)	20 (20%)			29 (21%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
COPD	nein	79 (81%)	86 (88%)	1,72	0,2399	112 (81%)	1,04	1
	ja	19 (19%)	12 (12%)			26 (19%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Delir	nein	88 (90%)	90 (92%)	1,28	0,8054	125 (91%)	1,09	0,8281
	ja	10 (10%)	8 (8%)			13 (9%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Exsikkose	nein	67 (68%)	75 (77%)	1,51	0,263	113 (82%)	2,09	0,0198
	ja	31 (32%)	23 (23%)			25 (18%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Dialyse	nein	86 (88%)	98 (100%)	n.a.	0,0003	128 (93%)	1,79	0,2559
	ja	12 (12%)	0 (0%)			10 (7%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Plasmozytom/ MGUS	nein	95 (97%)	98 (100%)	n.a.	0,25	137 (99%)	4,33	0,3101
	ja	3 (3%)	0 (0%)			1 (1%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Fraktur (konservativ)	nein	94 (96%)	82 (84%)	0,22	0,008	121 (88%)	0,3	0,0358
	ja	4 (4%)	16 (16%)			17 (12%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Chemotherapie	nein	97 (99%)	98 (100%)	n.a.	1	135 (98%)	0,46	0,6434
	ja	1 (1%)	0 (0%)			3 (2%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Stuhlinkontinenz	nein	20 (20%)	69 (70%)	9,28	<0,0001	77 (56%)	4,92	<0,0001
	ja	78 (80%)	29 (30%)			61 (44%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		

p-Werte aus Fisher-Exakt-Test

Tabelle A4: Diagnosen (mit Kontingenztafeln; CDI/Kontrollgruppe nosokomial)

Diagnose	Ausprägung	CDI (nosokomial)	Kontrolle (nosokomial)	OR	p-Wert
Parkinson-Syndrom	nein	78 (90%)	55 (63%)	0,2	<0,0001
	ja	9 (10%)	32 (37%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Diabetes	nein	57 (66%)	55 (63%)	0,9	0,8743
	ja	30 (34%)	32 (37%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
CED	nein	85 (98%)	87 (100%)	n.a.	0,4971
	ja	2 (2%)	0 (0%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Herzinsuffizienz	nein	41 (47%)	58 (67%)	2,24	0,0141
	ja	46 (53%)	29 (33%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
NYHA-Stadium	II	4 (20%)	1 (11,1%)	n.a.	> 0,9999
	III	6 (30%)	4 (44,4%)		
	IV	10 (50%)	4 (44,4%)		
	Summe	20 (100%)	9 (100%)		
Demenz	nein	63 (72%)	66 (76%)	1,2	0,7294
	ja	24 (28%)	21 (24%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Hirnfarkt	nein	67 (77%)	66 (76%)	0,94	1
	ja	20 (23%)	21 (24%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Hirnblutung	nein	85 (98%)	83 (95%)	0,49	0,682
	ja	2 (2%)	4 (5%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Kolonkarzinom	nein	85 (98%)	82 (94%)	0,39	0,4435
	ja	2 (2%)	5 (6%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Magen-/Duodenalulkus	nein	77 (89%)	83 (95%)	2,69	0,1616
	ja	10 (11%)	4 (5%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		

Diagnose	Ausprägung	CDI (nosokomial)	Kontrolle (nosokomial)	OR	p-Wert
Anus praeter	nein	86 (99%)	82 (94%)	0,19	0,2106
	ja	1 (1%)	5 (6%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
sonstige GI-Erkrankungen	nein	68 (78%)	69 (79%)	1,07	1
	ja	19 (22%)	18 (21%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
COPD	nein	70 (80%)	78 (90%)	2,1	0,1355
	ja	17 (20%)	9 (10%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Delir	nein	77 (89%)	79 (91%)	1,28	0,8042
	ja	10 (11%)	8 (9%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Exsikkose	nein	61 (70%)	68 (78%)	1,53	0,2989
	ja	26 (30%)	19 (22%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Dialyse	nein	76 (87%)	87 (100%)	n.a.	0,0007
	ja	11 (13%)	0 (0%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Plasmozytom/MGUS	nein	84 (97%)	87 (100%)	n.a.	0,25
	ja	3 (3%)	0 (0%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Fraktur (konservativ)	nein	83 (95%)	74 (85%)	0,27	0,0384
	ja	4 (5%)	13 (15%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Chemotherapie	nein	86 (99%)	87 (100%)	n.a.	1
	ja	1 (1%)	0 (0%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Stuhlinkontinenz	nein	18 (21%)	59 (68%)	8,08	<0,0001
	ja	69 (79%)	28 (32%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		

p-Werte aus Fisher-Exakt-Test

Tabelle A5: Operationen (mit Kontingenztafeln; CDI/Kontrollgruppe gesamt und Besiedelte)

Operationsgebiet	Ausprägung	CDI	Kontrolle	OR	p-Wert	Besiedelte	OR	p-Wert
Operation (gesamt)	nein	61 (62%)	70 (71%)	1,52	0,2247	78 (57%)	0,79	0,4215
	ja	37 (38%)	28 (29%)			60 (43%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Arm	nein	98 (100%)	95 (97%)	n.a.	0,2462	138 (100%)	n.a.	1
	ja	0 (0%)	3 (3%)			0 (0%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Bein/Hüfte	nein	74 (76%)	81 (83%)	1,55	0,292	101 (73%)	0,89	0,7635
	ja	24 (24%)	17 (17%)			37 (27%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Wirbelsäule	nein	96 (98%)	95 (97%)	0,66	1	132 (96%)	0,46	0,4747
	ja	2 (2%)	3 (3%)			6 (4%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Becken	nein	98 (100%)	97 (99%)	n.a.	1	137 (99%)	n.a.	1
	ja	0 (0%)	1 (1%)			1 (1%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Kopf/Hals	nein	98 (100%)	98 (100%)	n.a.	1	137 (99%)	n.a.	1
	ja	0 (0%)	0 (0%)			1 (1%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Thorax	nein	94 (96%)	98 (100%)	n.a.	0,1212	134 (97%)	1,43	0,7215
	ja	4 (4%)	0 (0%)			4 (3%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Abdomen	nein	93 (95%)	94 (96%)	1,26	1	131 (95%)	1,01	1
	ja	5 (5%)	4 (4%)			7 (5%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		

Tabelle A6: Operationen (mit Kontingenztafeln; CDI/Kontrollgruppe nosokomial)

Operationsgebiet	Ausprägung	CDI (nosokomial)	Kontrolle (nosokomial)	OR	p-Wert
Operation (gesamt)	nein	53 (61%)	61 (70%)	1,51	0,2642
	ja	34 (39%)	26 (30%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Arm	nein	87 (100%)	84 (97%)	n.a.	0,2457
	ja	0 (0%)	3 (3%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Bein/Hüfte	nein	66 (76%)	72 (83%)	1,53	0,3495
	ja	21 (24%)	15 (17%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Wirbelsäule	nein	85 (98%)	84 (97%)	0,66	1
	ja	2 (2%)	3 (3%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Becken	nein	87 (100%)	86 (99%)	n.a.	1
	ja	0 (0%)	1 (1%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Kopf/Hals	nein	87 (100%)	87 (100%)	n.a.	1
	ja	0 (0%)	0 (0%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Thorax	nein	83 (95%)	87 (100%)	n.a.	0,1207
	ja	4 (5%)	0 (0%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Abdomen	nein	82 (94%)	83 (95%)	1,27	1
	ja	5 (6%)	4 (5%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		

Tabelle A7: Häufigkeit von CDI-Fällen nach Stationen und Zimmern

Station	Zimmer	Bettenanzahl	Patientenzahl	CDI-Fälle	OR	p-Wert
6.1	1	4	343	1	0,28	0,2834
	2	2	199	2	1,02	0,822
	3	2	186	1	0,52	0,5215
	4	2	166	0	n.a.	0,1084
	5	2	185	3	1,77	0,3066
	6	2	161	0	n.a.	0,1164
	7	2	185	5	3,37	0,0012
	8	2	154	2	1,36	0,7804
	9	2	154	0	n.a.	0,1286
	10	2	157	4	3,02	0,0088
	11	2	168	1	0,58	0,6405
	12	1	97	1	1,05	0,8615
6.2	1	4	347	5	1,75	0,391
	2	2	158	3	2,42	0,0901
	3	2	154	0	n.a.	0,1571
	4	2	160	1	0,68	0,8345
	5	2	147	2	1,62	0,5614
	6	2	165	1	0,66	0,7944
	7	2	163	1	0,67	0,8102
	8	2	137	2	1,75	0,4725
	9	2	150	2	1,58	0,5884
	10	2	157	1	0,70	0,8593
	11	2	160	1	0,68	0,8345
	12	1	69	0	n.a.	0,1941

6.3	1	4	347	5	1,33	0,7396
	2	2	169	0	n.a.	0,0771
	3	2	169	4	2,38	0,0445
	4	2	181	3	1,56	0,4464
	5	2	174	2	1,03	0,8364
	6	2	162	1	0,53	0,5379
	7	2	165	2	1,09	0,9189
	8	2	186	1	0,46	0,3922
	9	2	177	2	1,01	0,8101
	10	2	166	3	1,72	0,3299
	11	2	175	1	0,49	0,4539
	12	1	103	1	0,86	0,9595
5.1	1	2	171	2	0,82	0,9101
	2	2	173	6	3,61	0,0007
	3	2	169	0	n.a.	0,0345
	4	2	201	2	0,67	0,6183
	5	2	191	2	0,72	0,7078
	6	2	181	3	1,25	0,8052
	7 ¹	3	400	1	n.a.	n.a.
	8 ¹	3	505	3	n.a.	n.a.
	9 ¹	2	676	3	n.a.	n.a.

Berechnung der Odds Ratio: vgl. S.27: Auswertung der Daten zum Krankenhausaufenthalt
p-Werte aus Chi-Quadrat-Test

¹ Zimmer nicht durchgehend von der geriatrischen Abteilung belegt, daher keine Auswertung

Tabelle A8: Laborwerte (CDI/Kontrolle gesamt)

		CDI (gesamt)				Kontrolle (gesamt)				p-Wert
Laborwerte	Einheit	n	P25	M	P75	n	P25	M	P75	
IgG	mg/dl	83	685	906	1137	89	678	881	1092	0,7449
IgM	mg/dl	83	50	73	110	89	38,5	61	92,5	0,0865
IgA	mg/dl	83	194	281	372	89	156	212	317	0,0259
Gesamteiweiß	g/dl	85	5,6	6,3	6,75	89	6,2	6,6	7,1	0,0054
Albumin	g/l	86	23,13	26,05	29,73	89	27,15	31,8	35,5	<0,0001
Folsäure	µg/l	75	2,3	4,1	8	70	2,65	4,15	6,2	0,7571
Vit. B12	ng/l	77	328,5	432	664	69	268	366	622	0,1206
GOT/AST Z ₀	U/l	94	19	25,5	35,25	92	20	27	34,75	0,6862
GPT/ALT Z ₀	U/l	94	9	14	24,5	92	13	18,5	27	0,0359
GGT Z ₀	U/l	94	28	52	89,75	92	22	37	71,75	0,1809
AP Z ₀	U/l	94	73,75	92	118,3	92	70,25	85	109,8	0,6963
LDH Z ₀	U/l	94	198,8	242	323,3	92	182,8	229	273,5	0,0756
Kalzium Z ₀	mmol/l	97	2,09	2,2	2,285	96	2,173	2,265	2,375	0,0037
Korrigiertes Kalzium Z ₀	mmol/l	85	2,438	2,545	2,629	88	2,396	2,47	2,55	0,0177
Bilirubin Z ₀	mg/dl	96	0,25	0,375	0,54	94	0,27	0,405	0,6575	0,0684
Glucose Z ₀	mg/dl	96	102	125	150,8	95	106	126	148	0,9005
TSH Z ₀	µU/ml	94	1,128	1,68	3,113	92	0,98	1,585	2,248	0,102
PCT Z ₀	ng/ml	16	0,155	0,345	2,538	3	0,16	0,29	0,32	0,6502 ¹
PCT Z ₁	ng/ml	13	0,15	0,31	1,55	5	0,095	0,23	0,93	0,6181 ¹
Kreatinin Z ₀	mg/dl	98	0,83	1,14	1,645	98	0,7675	0,965	1,185	0,0008
Kreatinin Z ₁	mg/dl	98	0,815	1,13	1,585	97	0,745	0,93	1,225	0,0014
Kreatinin Δ	mg/dl	98	-0,1825	-0,02	0,2525	97	-0,11	-0,03	0,07	0,6434
eGFR Z ₀	ml/min/ 1.73 m ²	98	27,3	49,14	70,96	98	49,25	59,06	78,99	0,0012
eGFR Z ₁	ml/min/ 1.73 m ²	98	34,48	49,76	73,18	97	47,09	64,92	79,88	0,0024
eGFR Δ	ml/min/ 1.73 m ²	98	-7,21	0,425	9,563	97	-3,66	1,5	6,58	0,7882
Kalium Z ₀	mmol/l	98	3,8	4,1	4,525	98	3,7	4,05	4,4	0,7206
Kalium Z ₁	mmol/l	98	3,4	3,8	4,125	97	3,9	4,2	4,4	<0,0001
Kalium Δ	mmol/l	98	-0,7	-0,3	0,2	97	-0,4	0	0,4	<0,0001
Natrium Z ₀	mmol/l	98	134	137	142	98	136	138	140	0,9866

		CDI (gesamt)				Kontrolle (gesamt)				p-Wert
Laborwerte	Einheit	n	P25	M	P75	n	P25	M	P75	
Natrium Z ₁	mmol/l	98	136	140	142	97	137	139	142	0,6573
Natrium Δ	mmol/l	98	-2	1,5	5	97	-1	2	4	0,9384
Hämoglobin Z ₀	g/dl	98	8,9	10,3	11,55	98	9,5	11,5	13,1	0,0005
Hämoglobin Z ₁	g/dl	98	9	10	11,3	97	10,05	11,1	13,1	<0,0001
Hämoglobin Δ	g/dl	98	-1,025	0	0,7	97	-0,6	0	0,75	0,2714
Leukozyten Z ₀	Tsd./μl	98	7,145	9,5	12,74	98	6,818	8,07	9,57	0,0007
Leukozyten Z ₁	Tsd./μl	98	6,978	9,305	12,52	97	5,395	6,56	8,155	<0,0001
Leukozyten Δ	Tsd./μl	98	-3,295	-0,245	2,113	97	-2,64	-1,23	0,045	0,0214
Thrombozyten Z ₀	Tsd./μl	98	215,8	280,5	358	98	209	267	334,3	0,3821
Thrombozyten Z ₁	Tsd./μl	98	203,8	287	354,5	97	219	281	360	0,6331
Thrombozyten Δ	Tsd./μl	98	-47	-3	44,5	97	-17	12	60	0,0557
CRP Z ₀	mg/dl	98	2,33	4,235	7,448	98	0,5575	2,02	4,788	0,0002
CRP Z ₁	mg/dl	90	2,843	5,335	10,66	65	0,49	1,11	2,865	<0,0001
CRP Δ	mg/dl	90	-2,765	0	5,038	65	-2,145	-0,26	0,835	0,012
Lymphozyten gepoolt	Tsd./μl	4	1,08	1,365	1,86	8	0,54	1,31	3,163	0,9253 ¹
Neutrophile Granulozyten gepoolt	Tsd./μl	4	4,338	12,08	24,22	8	3,155	5,94	7,35	0,1091 ¹
Basophile Granulozyten gepoolt	Tsd./μl	4	0,005	0,035	0,065	8	0,0025	0,035	0,06	
Eosinophile Granulozyten gepoolt	Tsd./μl	4	0,0125	0,075	0,1375	8	0,0025	0,15	0,3525	0,897 ¹
Monozyten gepoolt	Tsd./μl	4	0,65	1,05	2,553	8	0,1775	0,51	0,645	0,0485¹
Lymphozyten Z ₀	Tsd./μl	3	1,06	1,59	1,95	7	0,49	1,08	3,45	>0,9999 ₁
Neutrophile Granulozyten Z ₀	Tsd./μl	3	9,16	15	27,29	7	2,62	6,15	7,52	0,0167¹
Basophile Granulozyten Z ₀	Tsd./μl	3	0	0,05	0,07	7	0	0,03	0,06	0,825 ¹

		CDI (gesamt)				Kontrolle (gesamt)				p-Wert
Laborwerte	Einheit	n	P25	M	P75	n	P25	M	P75	
Eosinophile Granulozyten Z ₀	Tsd./ μ l	3	0,01	0,13	0,14	7	0	0,01	0,37	0,9667 ¹
Monozyten Z ₀	Tsd./ μ l	3	0,68	1,42	2,93	7	0,11	0,48	0,6	0,0667 ¹
Lymphozyten Z ₁	Tsd./ μ l	1	1,14	1,14	1,14	2	0,43	0,985	1,54	
Neutrophile Granulozyten Z ₁	Tsd./ μ l	1	2,73	2,73	2,73	2	0,24	2,5	4,76	
Basophile Granulozyten Z ₁	Tsd./ μ l	1	0,02	0,02	0,02	2	0,01	0,035	0,06	
Eosinophile Granulozyten Z ₁	Tsd./ μ l	1	0,02	0,02	0,02	2	0,02	0,16	0,3	
Monozyten Z ₁	Tsd./ μ l	1	0,64	0,64	0,64	2	0,02	0,34	0,66	
RR systolisch Z ₀	mmHg	97	110	130	140	95	120	130	140	0,4518
RR systolisch Z ₁	mmHg	97	117,5	130	140	96	120	130	140	0,5454
RR systolisch Δ	mmHg	97	-20	0	12,5	94	-20	0	10	0,6868
RR diastolisch Z ₀	mmHg	97	60	70	80	95	60	70	80	0,8437
RR diastolisch Z ₁	mmHg	97	60	70	80	96	60	70	80	0,9262
RR diastolisch Δ	mmHg	97	-10	0	10	94	-10	0	10	0,9831
Herzfrequenz Z ₀	/min	91	68	76	84	90	68	74	82,5	0,211
Herzfrequenz Z ₁	/min	91	70	74	84	87	68	74	82	0,5697
Herzfrequenz Δ	/min	90	-7,25	0	8,25	86	-6,25	0	6,5	0,5038
Temperatur Z ₀	°C	91	36,3	36,5	36,9	90	36,2	36,4	36,63	0,3059
Temperatur Z ₁	°C	91	36,2	36,4	36,8	88	36,2	36,4	36,68	0,6848
Temperatur Δ	°C	90	-0,2	0,15	0,5	87	-0,3	0	0,3	0,1045

gepoolt = vgl. S. 28, Z₀ = Aufnahmetag, Z₁ = Tag der TCD-positiven Probenentnahme, vgl. S. 21, Δ = Z₁-Z₀,

RR = Blutdruck

p-Werte nach Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, soweit nicht anders gekennzeichnet

¹ Mann-Whitney-U-Test

Tabelle A9: Laborwerte (CDI/Kontrollgruppe nosokomial)

		CDI (nosokomial)				Kontrolle (nosokomial)				p-Wert ¹
Merkmal	Einheit	n	P25	M	P75	n	P25	M	P75	
IgG	mg/dl	77	685	904	1101	79	676	887	1101	0,6145
IgM	mg/dl	77	50,5	73	110	79	38	59	92	0,0669
IgA	mg/dl	77	197	276	371,5	79	155	209	321	0,0158
Gesamteiweiß	g/dl	78	5,6	6,35	6,725	80	6,2	6,55	7,1	0,016

		CDI (nosokomial)				Kontrolle (nosokomial)				p-Wert ¹
Merkmal	Einheit	n	P25	M	P75	n	P25	M	P75	
Albumin	g/l	79	23,4	26,2	29,8	80	26,93	31,5	35,03	<0,0001
Folsäure	µg/l	67	2,3	4,2	8	64	2,425	4	6,4	0,5006
Vit. B12	ng/l	70	325	441	683,5	63	265	365	587	0,0626
GOT/AST Z ₀	U/l	84	19	26	36	81	20	27	34,5	0,6074
GPT/ALT Z ₀	U/l	84	9	14	26	81	13	18	27	0,1404
GGT Z ₀	U/l	84	28	51,5	91,25	81	22	36	70,5	0,2468
AP Z ₀	U/l	84	70,75	90,5	118	81	72	86	108,5	0,9714
LDH Z ₀	U/l	84	199,5	249,5	321	81	187,5	231	282,5	0,1318
Kalzium Z ₀	mmol/l	87	2,09	2,2	2,28	85	2,175	2,26	2,36	0,0035
Korrigiertes Kalzium Z ₀	mmol/l	79	2,438	2,538	2,615	79	2,403	2,473	2,573	0,0523
Bilirubin Z ₀	mg/dl	86	0,2475	0,375	0,545	83	0,27	0,39	0,63	0,1143
Glucose Z ₀	mg/dl	86	102,8	126	152,3	84	106	127	148	0,6879
TSH Z ₀	µU/ml	84	1,13	1,68	3,083	82	0,9775	1,605	2,285	0,1294
PCT Z ₀	ng/ml	15	0,15	0,4	2,76	3	0,16	0,29	0,32	0,5907 ¹
PCT Z ₁	ng/ml	13	0,15	0,31	1,55	4	0,0875	0,475	0,975	0,7676 ¹
Kreatinin Z ₀	mg/dl	87	0,83	1,14	1,63	87	0,78	0,96	1,2	0,0021
Kreatinin Z ₁	mg/dl	87	0,79	1,13	1,66	86	0,7575	0,955	1,233	0,0051
Kreatinin Δ	mg/dl	87	-0,21	-0,02	0,31	86	-0,0825	0	0,0725	0,8329
eGFR Z ₀	ml/min/ 1,73 m ²	87	27,35	48,51	70,9	87	47,64	58,95	77,32	0,0038
eGFR Z ₁	ml/min/ 1,73 m ²	87	34,55	49,89	73,25	86	45,31	61,66	79,32	0,0124
eGFR Δ	ml/min/ 1,73 m ²	87	-7,99	0,99	10,19	86	-3,855	0	6,565	0,8505
Kalium Z ₀	mmol/l	87	3,8	4,1	4,5	87	3,7	4,1	4,4	0,8412
Kalium Z ₁	mmol/l	87	3,4	3,8	4,1	86	3,9	4,2	4,425	<0,0001
Kalium Δ	mmol/l	87	-0,8	-0,3	0,2	86	-0,325	0	0,5	<0,0001
Natrium Z ₀	mmol/l	87	134	137	142	87	136	138	140	0,9404
Natrium Z ₁	mmol/l	87	136	140	142	86	137	139,5	142	0,7974
Natrium Δ	mmol/l	87	-2	1	5	86	-1	2	4	0,5926
Hämoglobin Z ₀	g/dl	87	8,7	10,2	11,5	87	9,5	11,4	13,1	0,0013
Hämoglobin Z ₁	g/dl	87	9	9,9	11	86	10	10,95	13,1	<0,0001
Hämoglobin Δ	g/dl	87	-1,1	-0,2	0,8	86	-0,8	0	0,8	0,4054
Leukozyten Z ₀	Tsd./µl	87	7,13	9,26	12,26	87	6,95	8,29	9,6	0,0043

Merkmal	Einheit	CDI (nosokomial)				Kontrolle (nosokomial)				p-Wert ¹
		n	P25	M	P75	n	P25	M	P75	
Leukozyten Z ₁	Tsd./ μ l	87	6,8	8,96	11,95	86	5,448	6,895	8,165	0,0001
Leukozyten Δ	Tsd./ μ l	87	-3,05	-0,28	2,23	86	-2,743	-1,365	0,06	0,0111
Thrombozyten Z ₀	Tsd./ μ l	87	215	281	358	87	216	276	337	0,6958
Thrombozyten Z ₁	Tsd./ μ l	87	200	288	356	86	219,5	287,5	366,8	0,3306
Thrombozyten Δ	Tsd./ μ l	87	-51	-5	49	86	-17,25	12	59,5	0,0647
CRP Z ₀	mg/dl	87	2,27	4,17	6,52	87	0,56	2,22	4,77	0,0011
CRP Z ₁	mg/dl	80	2,423	4,47	10,33	57	0,44	1,14	2,685	<0,0001
CRP Δ	mg/dl	80	-3,043	0,01	5,793	57	-2,145	-0,27	0,72	0,0179
RR systolisch Z ₀	mmHg	86	110	130	140	84	120	130	140	0,2724
RR systolisch Z ₁	mmHg	86	118,8	130	140	85	120	130	140	0,7393
RR systolisch Δ	mmHg	86	-20	0	20	74	-10	0	16,25	0,2185
RR diastolisch Z ₀	mmHg	86	60	70	80	75	60	70	80	0,8502
RR diastolisch Z ₁	mmHg	86	60	70	80	85	60	70	80	0,979
RR diastolisch Δ	mmHg	86	-10	0	10	83	-10	0	10	0,8005
Herzfrequenz Z ₀	/min	80	70,5	78	84	79	68	74	84	0,1173
Herzfrequenz Z ₁	/min	80	70	74	82	76	68	73	84	0,7106
Herzfrequenz Δ	/min	79	-4	0	10	75	-6	0	8	0,3539
Temperatur Z ₀	°C	80	36,3	36,5	36,9	79	36,2	36,4	36,6	0,4548
Temperatur Z ₁	°C	80	36,2	36,4	36,78	77	36,2	36,4	36,65	0,412
Temperatur Δ	°C	79	-0,2	0,2	0,6	76	-0,3	0	0,3	0,2672

gepoolt = vgl. S. 28, Z₀ = Aufnahmezeit, Z₁ = Tag der TCD-positiven Probenentnahme, vgl. S. 21, Δ = Z₁-Z₀,

RR = Blutdruck

p-Werte nach Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, soweit nicht anders gekennzeichnet

¹ Mann-Whitney-U-Test

Tabelle A10: Laborwerte (Besiedelte)

Laborwerte	Einheit	Besiedelte				p-Wert
		n	P25	M	P75	
IgG	mg/dl	129	700,5	942	1100	0,9649
IgM	mg/dl	129	47	62	105	0,3166
IgA	mg/dl	129	184,5	243	361	0,4683
Gesamteiweiß	g/dl	129	6	6,3	6,8	0,2713
Albumin	g/l	130	24,13	28	31,4	0,015

Laborwerte	Einheit	Besiedelte				p-Wert
		n	P25	M	P75	
Folsäure	µg/l	106	2,9	4,4	10,45	0,1573
Vit. B12	ng/l	104	304	427,5	647,3	0,4501
GOT/AST Z ₀	U/l	134	18	24	34	0,2757
GPT/ALT Z ₀	U/l	135	12	17	23	0,0961
GGT Z ₀	U/l	135	26	48	109	0,6419
AP Z ₀	U/l	135	75	98	124	0,6075
LDH Z ₀	U/l	134	187,8	222,5	284,3	0,0551
Kalzium Z ₀	mmol/l	136	2,12	2,22	2,3	0,2767
Korrigiertes Kalzium Z ₀	mmol/l	129	2,431	2,518	2,606	0,2812
Bilirubin Z ₀	mg/dl	134	0,2675	0,355	0,5525	0,7792
Glucose Z ₀	mg/dl	135	103	127	146	0,8564
TSH Z ₀	µU/ml	133	0,835	1,53	2,46	0,0904
PCT Z ₀	ng/ml	19	0,1	0,16	0,25	0,0487
PCT Z ₁	ng/ml	8	0,1025	0,22	0,495	0,6071
Kreatinin Z ₀	mg/dl	138	0,735	1,02	1,515	0,032
Kreatinin Z ₁	mg/dl	138	0,7475	0,995	1,483	0,0574
Kreatinin Δ	mg/dl	138	-0,1425	-0,005	0,11	0,9265
eGFR Z ₀	ml/min/1.73 m ²	138	35,94	57,03	80,64	0,0423
eGFR Z ₁	ml/min/1.73 m ²	138	38,16	59,25	80,33	0,0566
eGFR Δ	ml/min/1.73 m ²	138	-4,773	0,14	6,933	>0,9999
Kalium Z ₀	mmol/l	138	3,7	4,1	4,6	0,5904
Kalium Z ₁	mmol/l	138	3,775	4,1	4,6	<0,0001
Kalium Δ	mmol/l	138	-0,4	0,1	0,5	<0,0001
Natrium Z ₀	mmol/l	138	136	139	141,3	0,2587
Natrium Z ₁	mmol/l	138	138	140	143	0,1788
Natrium Δ	mmol/l	138	-1	1	4	0,8697
Hämoglobin Z ₀	g/dl	138	9,2	10,35	11,73	0,7496
Hämoglobin Z ₁	g/dl	138	9	10,1	11,3	0,7679
Hämoglobin Δ	g/dl	138	-0,9	-0,1	0,5	0,8821
Leukozyten Z ₀	Tsd./µl	138	6,328	8	10,15	0,0003
Leukozyten Z ₁	Tsd./µl	138	5,463	6,89	8,575	<0,0001
Leukozyten Δ	Tsd./µl	138	-2,418	-0,73	0,395	0,2781
Thrombozyten Z ₀	Tsd./µl	138	201,8	270	347,5	0,2317
Thrombozyten Z ₁	Tsd./µl	138	217,8	285	365	0,8654

Laborwerte	Einheit	Besiedelte				p-Wert
		n	P25	M	P75	
Thrombozyten Δ	Tsd./ μ l	138	-37,25	4,5	67	0,1264
CRP Z_0	mg/dl	137	1,185	3,2	6,81	0,0125
CRP Z_1	mg/dl	107	0,83	2,06	4,37	<0,0001
CRP Δ	mg/dl	106	-4,248	-0,92	0,9775	0,0051
Lymphozyten gepoolt	Tsd./ μ l	13	0,615	1,26	1,41	0,6235
Neutrophile Granulozyten gepoolt	Tsd./ μ l	13	2,05	4,23	10,17	0,2454
Basophile Granulozyten gepoolt	Tsd./ μ l	12	0,0125	0,03	0,04	0,7813
Eosinophile Granulozyten gepoolt	Tsd./ μ l	13	0,015	0,08	0,365	0,5664
Monozyten gepoolt	Tsd./ μ l	13	0,19	0,59	1,13	0,2017
Lymphozyten Z_0	Tsd./ μ l	6	0,365	0,945	1,208	0,1667
Neutrophile Granulozyten Z_0	Tsd./ μ l	6	1,563	3,06	12,33	0,1667
Basophile Granulozyten Z_0	Tsd./ μ l	6	0,0075	0,02	0,0325	0,4048
Eosinophile Granulozyten Z_0	Tsd./ μ l	6	0	0,02	0,1425	0,4167
Monozyten Z_0	Tsd./ μ l	6	0,38	0,65	1,773	0,381
Lymphozyten Z_1	Tsd./ μ l	7	1,28	1,33	2,07	
Neutrophile Granulozyten Z_1	Tsd./ μ l	7	4,03	5,89	10,72	
Basophile Granulozyten Z_1	Tsd./ μ l	6	0,0225	0,035	0,18	
Eosinophile Granulozyten Z_1	Tsd./ μ l	7	0,06	0,2	0,43	
Monozyten Z_1	Tsd./ μ l	7	0,06	0,54	1,16	
RR systolisch Z_0	mmHg	137	112,5	130	140	0,876
RR systolisch Z_1	mmHg	137	120	130	140	0,8474
RR systolisch Δ	mmHg	137	-20	0	20	0,1479
RR diastolisch Z_0	mmHg	137	60	70	80	0,4481
RR diastolisch Z_1	mmHg	137	60	70	80	0,9421
RR diastolisch Δ	mmHg	137	-10	0	10	0,1898
Herzfrequenz Z_0	/min	130	68	73	80,5	0,1355
Herzfrequenz Z_1	/min	129	66	72	77	0,0127
Herzfrequenz Δ	/min	129	-12	-2	5	0,0409
Temperatur Z_0	°C	130	36,2	36,4	36,73	0,1821
Temperatur Z_1	°C	129	36,2	36,4	36,6	0,4935
Temperatur Δ	°C	129	-0,5	-0,1	0,3	0,0021

gepoolt = vgl. S. 28, Z_0 = Aufnahmetag, Z_1 = Tag der TCD-positiven Probenentnahme, vgl. S. 21, Δ = $Z_1 - Z_0$,

RR = Blutdruck

p-Werte nach Mann-Whitney-U-Test

Tabelle A11: Antibiotika (mit Kontingenztafeln; CDI/Kontrollgruppe gesamt und Besiedelte)

Antibiotika	Ausprägung	CDI (gesamt)	Kontrolle (gesamt)	OR	p-Wert	Besiedelte	OR	p-Wert	
Antibiotika gesamt	nein	24 (24,5%)	48 (49%)	2,96	0,0006	50 (36,2%)	1,75	0,0646	
	ja	74 (75,5%)	50 (51%)			88 (63,8%)			
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
Penicillin ohne β -Lactamasehemmer	nein	98 (100%)	98 (100%)	n.a.	1	138 (100%)	n.a.	1	
	ja	0 (0%)	0 (0%)			0 (0%)			
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
penicillinasefestes Penicillin	nein	95 (97%)	98 (100%)	n.a.	0,2462	137 (99%)	4,33	0,3101	
	ja	3 (3%)	0 (0%)			1 (1%)			
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
(Acyl-)Aminopenicilline (gesamt)	nein	50 (51%)	75 (77%)	3,13	0,0003	91 (66%)	1,86	0,0228	
	ja	48 (49%)	23 (23%)			47 (34%)			
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
	Amoxicillin/ Clavulansäure	nein	95 (97%)	98 (100%)	n.a.	0,2462	130 (94%)	0,51	0,3696
		ja	3 (3%)	0 (0%)			8 (6%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
	Ampicillin/ Sulbactam	nein	71 (72%)	83 (85%)	2,10	0,0547	111 (80%)	1,56	0,16
		ja	27 (28%)	15 (15%)			27 (20%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
	Piperacillin/ Tazobactam	nein	66 (67%)	86 (88%)	3,47	0,001	116 (84%)	2,56	0,0044
		ja	32 (33%)	12 (12%)			22 (16%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Cephalosporine (gesamt)	nein	59 (60%)	72 (73%)	1,83	0,0683	91 (66%)	1,28	0,411	
	ja	39 (40%)	26 (27%)			47 (34%)			
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
	1. Generation (Cefazolin)	nein	78 (80%)	84 (86%)	1,54	0,3457	106 (77%)	0,85	0,6363
		ja	20 (20%)	14 (14%)			32 (23%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
	2. Generation (Cefuroxim/ Cefoxitin)	nein	93 (95%)	93 (95%)	1,00	1	134 (97%)	1,80	0,4952
		ja	5 (5%)	5 (5%)			4 (3%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		

Antibiotika	Ausprägung	CDI (gesamt)	Kontrolle (gesamt)	OR	p-Wert	Besiedelte	OR	p-Wert
3a Generation (Cefotaxim/ Ceftriaxon)	nein	84 (86%)	91 (93%)	2,17	0,1647	128 (93%)	2,13	0,0849
	ja	14 (14%)	7 (7%)			10 (7%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
	nein	97 (99%)	98 (100%)	n.a.	1	138 (100%)	n.a.	0,4153
	ja	1 (1%)	0 (0%)			0 (0%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
3b Generation (Ceftazidim)	nein	87 (89%)	94 (96%)	2,97	0,1043	132 (96%)	2,78	0,0709
	ja	11 (11%)	4 (4%)			6 (4%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Carbapeneme	nein	89 (100%)	89 (100%)	n.a.	1	89 (100%)	n.a.	1
	ja	0 (0%)	0 (0%)			0 (0%)		
	Summe	89 (100%)	89 (100%)			89 (100%)		
Tetrazykline	nein	88 (90%)	90 (92%)	1,28	0,8054	130 (94%)	1,85	0,2231
	ja	10 (10%)	8 (8%)			8 (6%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Fluorchinolone	nein	88 (90%)	94 (96%)	2,67	0,1637	129 (93%)	1,63	0,338
	ja	10 (10%)	4 (4%)			9 (7%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Aminoglykoside	nein	97 (99%)	98 (100%)	n.a.	1	138 (100%)	n.a.	0,4153
	ja	1 (1%)	0 (0%)			0 (0%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Clindamycin	nein	96 (98%)	95 (97%)	0,66	1	134 (97%)	0,70	1
	ja	2 (2%)	3 (3%)			4 (3%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Cotrimoxazol	nein	87 (89%)	91 (93%)	1,64	0,459	130 (94%)	2,05	0,1498
	ja	11 (11%)	7 (7%)			8 (6%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Fosfomycin	nein	97 (99%)	97 (99%)	1,00	1	133 (96%)	0,27	0,405
	ja	1 (1%)	1 (1%)			5 (4%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Nitrofurantoin	nein	97 (99%)	98 (100%)	n.a.	1	137 (99%)	1,41	1
	ja	1 (1%)	0 (0%)			1 (1%)		

Antibiotika	Ausprägung	CDI (gesamt)	Kontrolle (gesamt)	OR	p-Wert	Besiedelte	OR	p-Wert
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Linezolid	nein	92 (94%)	98 (100%)	n.a.	0,0289	135 (98%)	2,93	0,1685
	ja	6 (6%)	0 (0%)			3 (2%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Darreichungsform ¹	keines	24 (24%)	48 (49%)			50 (36%)		
	i.v.	38 (39%)	27 (28%)	2,81		51 (37%)	1,55	
	oral	12 (12%)	8 (8%)	3,00		11 (8%)	2,27	
	beides	24 (24%)	15 (15%)	3,20		26 (19%)	1,92	
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		

p-Werte nach Fisher-Exakt-Test

¹ Odds Ratios berechnet in Bezug zur Gruppe ohne jegliche Antibiotika-Exposition

Tabelle A12: Antibiotika (mit Kontingenztafeln; CDI/Kontrollgruppe nosokomial)

Antibiotika	Ausprägung	CDI (nosokomial)	Kontrolle (nosokomial)	OR	p-Wert
Antibiotika gesamt	nein	19 (21,8%)	41 (47,1%)	3,19	0,0007
	ja	68 (78,2%)	46 (52,9%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Penicillin ohne β -Lactamasehemmer	nein	87 (100%)	87 (100%)	n.a.	1
	ja	0 (0%)	0 (0%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
penicillinasefestes Penicillin	nein	85 (98%)	87 (100%)	n.a.	0,4971
	ja	2 (2%)	0 (0%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
(Acyl-)Aminopenicilline (gesamt)	nein	44 (51%)	66 (76%)	3,07	0,0009
	ja	43 (49%)	21 (24%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Amoxicillin/Clavulansäure	nein	85 (98%)	87 (100%)	n.a.	0,4971
	ja	2 (2%)	0 (0%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Ampicillin/Sulbactam	nein	63 (72%)	74 (85%)	2,17	0,063
	ja	24 (28%)	13 (15%)		

Antibiotika		Ausprägung	CDI (nosokomial)	Kontrolle (nosokomial)	OR	p-Wert
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
	Piperacillin/Tazobactam	nein	56 (64%)	76 (87%)	3,82	0,0006
		ja	31 (36%)	11 (13%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Cephalosporine (gesamt)		nein	50 (57%)	62 (71%)	1,84	0,0812
		ja	37 (43%)	25 (29%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
	1. Generation (Cefazolin)	nein	68 (78%)	74 (85%)	1,59	0,328
		ja	19 (22%)	13 (15%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
	2. Generation (Cefuroxim/Cefoxitin)	nein	83 (95%)	82 (94%)	0,79	1
		ja	4 (5%)	5 (6%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
	3a Generation (Cefotaxim/Ceftriaxon)	nein	74 (85%)	80 (92%)	2,01	0,2341
		ja	13 (15%)	7 (8%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
	3b Generation (Ceftazidim)	nein	86 (99%)	87 (100%)	n.a.	1
		ja	1 (1%)	0 (0%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Carbapeneme		nein	76 (87%)	83 (95%)	3,00	0,1025
		ja	11 (13%)	4 (5%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Tetrazykline		nein	89 (100%)	89 (100%)	n.a.	1
		ja	0 (0%)	0 (0%)		
		Summe	89 (100%)	89 (100%)		
Makrolide		nein	78 (90%)	79 (91%)	1,14	1
		ja	9 (10%)	8 (9%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Fluorchinolone		nein	78 (90%)	83 (95%)	2,39	0,2482
		ja	9 (10%)	4 (5%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Aminoglykoside		nein	86 (99%)	87 (100%)	n.a.	1
		ja	1 (1%)	0 (0%)		

Antibiotika	Ausprägung	CDI (nosokomial)	Kontrolle (nosokomial)	OR	p-Wert
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Clindamycin	nein	85 (98%)	84 (97%)	0,66	1
	ja	2 (2%)	3 (3%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Cotrimoxazol	nein	78 (90%)	80 (92%)	1,32	0,7939
	ja	9 (10%)	7 (8%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Fosfomycin	nein	87 (100%)	86 (99%)	n.a.	1
	ja	0 (0%)	1 (1%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Nitrofurantoin	nein	86 (99%)	87 (100%)	n.a.	1
	ja	1 (1%)	0 (0%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Linezolid	nein	81 (93%)	87 (100%)	n.a.	0,0286
	ja	6 (7%)	0 (0%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Darreichungsform ¹	keines	19 (22%)	41 (47%)		
	i.v.	35 (40%)	24 (28%)	3,15	
	oral	10 (11%)	7 (8%)	3,08	
	beides	23 (26%)	15 (17%)	3,31	
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		

p-Werte nach Fisher-Exakt-Test

¹ Odds Ratios berechnet in Bezug zur Gruppe ohne jegliche Antibiotika-Exposition

Tabelle A13: Medikamente (mit Kontingenztafeln; CDI/Kontrollgruppe gesamt und Besiedelte)

Medikamente	Ausprägung	CDI (gesamt)	Kontrolle (gesamt)	OR	p-Wert	Besiedelte	OR	p-Wert
Potentiell inadäquate Medikamente nach PRISCUS-Liste	nein	92 (94%)	95 (97%)	2,07	0,4975	127 (92%)	0,75	0,7991
	ja	6 (6%)	3 (3%)			11 (8%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Antidiabetika	nein	73 (74%)	72 (73%)	0,95	1	103 (75%)	1,01	1
	ja	25 (26%)	26 (27%)			35 (25%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
H2-Blocker	nein	98 (100%)	96 (98%)	n.a.	0,4974	138 (100%)	n.a.	1
	ja	0 (0%)	2 (2%)			0 (0%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
PPI	nein	26 (27%)	34 (35%)	1,47	0,2779	31 (22%)	0,80	0,5376
	ja	72 (73%)	64 (65%)			107 (78%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Antazida	nein	97 (99%)	97 (99%)	1,00	1	138 (100%)	n.a.	0,4153
	ja	1 (1%)	1 (1%)			0 (0%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Eisen	nein	63 (64%)	71 (72%)	1,46	0,2823	93 (67%)	1,15	0,6761
	ja	35 (36%)	27 (28%)			45 (33%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
harnansäuernde Mittel	nein	87 (89%)	88 (90%)	1,11	1	131 (95%)	2,37	0,0875
	ja	11 (11%)	10 (10%)			7 (5%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Prokinetika	nein	88 (90%)	91 (93%)	1,48	0,613	123 (89%)	0,93	1
	ja	10 (10%)	7 (7%)			15 (11%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Laxantien	nein	63 (64%)	50 (51%)	0,58	0,0825	72 (52%)	0,61	0,0824
	ja	35 (36%)	48 (49%)			66 (48%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Motilitätshemmer	nein	90 (92%)	97 (99%)	8,62	0,0348	136 (99%)	6,04	0,0182
	ja	8 (8%)	1 (1%)			2 (1%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		

Medikamente	Ausprägung	CDI (gesamt)	Kontrolle (gesamt)	OR	p-Wert	Besiedelte	OR	p-Wert	
Anticholinergika	nein	86 (88%)	92 (94%)	2,14	0,2154	128 (93%)	1,79	0,2559	
	ja	12 (12%)	6 (6%)			10 (7%)			
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
Alpha-Blocker (urologisch)	nein	83 (85%)	86 (88%)	1,30	0,6791	123 (89%)	1,48	0,3279	
	ja	15 (15%)	12 (12%)			15 (11%)			
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
5-alpha-Reduktase-Hemmer	nein	98 (100%)	97 (99%)	n.a.	1	138 (100%)	n.a.	1	
	ja	0 (0%)	1 (1%)			0 (0%)			
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
sonstige Urologika	nein	97 (99%)	97 (99%)	1,00	1	138 (100%)	n.a.	0,4153	
	ja	1 (1%)	1 (1%)			0 (0%)			
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
Antikoagulantien	nein	41 (42%)	63 (64%)	2,50	0,0026	76 (55%)	1,70	0,0486	
	ja	57 (58%)	35 (36%)			62 (45%)			
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
Antikoagulantien	Phenprocoumon	nein	92 (94%)	93 (95%)	1,21	1	125 (91%)	0,63	0,4687
		ja	6 (6%)	5 (5%)			13 (9%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
	Apixaban	nein	74 (76%)	82 (84%)	1,66	0,2144	119 (86%)	2,03	0,0408
		ja	24 (24%)	16 (16%)			19 (14%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
	Edoxaban	nein	96 (98%)	95 (97%)	0,66	1	135 (98%)	0,94	1
		ja	2 (2%)	3 (3%)			3 (2%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
	Rivaroxaban	nein	94 (96%)	96 (98%)	2,04	0,6826	134 (97%)	1,43	0,7215
		ja	4 (4%)	2 (2%)			4 (3%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
	Dabigatran	nein	97 (99%)	96 (98%)	0,49	1	136 (99%)	0,70	1
		ja	1 (1%)	2 (2%)			2 (1%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
	niedermolekulares Heparin	nein	79 (81%)	91 (93%)	3,13	0,0192	123 (89%)	1,97	0,0896
		ja	19 (19%)	7 (7%)			15 (11%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		

Medikamente		Ausprägung	CDI (gesamt)	Kontrolle (gesamt)	OR	p-Wert	Besiedelte	OR	p-Wert
	unfraktioniertes Heparin	nein	90 (92%)	97 (99%)	8,62	0,0348	132 (96%)	1,96	0,2679
		ja	8 (8%)	1 (1%)			6 (4%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
	sonstige Antikoagulantien	nein	94 (96%)	96 (98%)	2,04	0,6826	129 (93%)	0,61	0,566
		ja	4 (4%)	2 (2%)			9 (7%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
ACE-Hemmer		nein	47 (48%)	37 (38%)	0,66	0,1938	60 (43%)	0,83	0,5099
		ja	51 (52%)	61 (62%)			78 (57%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Sartane		nein	66 (67%)	70 (71%)	1,21	0,6422	86 (62%)	0,80	0,4908
		ja	32 (33%)	28 (29%)			52 (38%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Schleifendiuretika		nein	37 (38%)	50 (51%)	1,72	0,0842	50 (36%)	0,94	0,8912
		ja	61 (62%)	48 (49%)			88 (64%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Thiaziddiuretika		nein	91 (93%)	86 (88%)	0,55	0,3345	125 (91%)	0,74	0,6387
		ja	7 (7%)	12 (12%)			13 (9%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Betablocker		nein	32 (33%)	33 (34%)	1,05	1	48 (35%)	1,10	0,7811
		ja	66 (67%)	65 (66%)			90 (65%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Alphablocker (kardiologisch)		nein	98 (100%)	98 (100%)	n.a.	1	137 (99%)	n.a.	1
		ja	0 (0%)	0 (0%)			1 (1%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Kalziumantagonisten		nein	73 (74%)	57 (58%)	0,48	0,023	98 (71%)	0,84	0,6576
		ja	25 (26%)	41 (42%)			40 (29%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Herzglykoside		nein	86 (88%)	90 (92%)	1,57	0,4799	128 (93%)	1,79	0,2559
		ja	12 (12%)	8 (8%)			10 (7%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
sonstige herz-/ kreislaufwirksame Medikamente		nein	83 (85%)	78 (80%)	0,70	0,456	112 (81%)	0,78	0,6014
		ja	15 (15%)	20 (20%)			26 (19%)		
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		

Medikamente	Ausprägung	CDI (gesamt)	Kontrolle (gesamt)	OR	P-Wert	Besiedelte	OR	p-Wert
Paracetamol	nein	83 (85%)	83 (85%)	1,00	1	120 (87%)	1,20	0,7041
	ja	15 (15%)	15 (15%)			18 (13%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
NSAR	nein	97 (99%)	96 (98%)	0,49	1	132 (96%)	0,23	0,2441
	ja	1 (1%)	2 (2%)			6 (4%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Metamizol	nein	38 (39%)	46 (47%)	1,40	0,3123	59 (43%)	1,18	0,5921
	ja	60 (61%)	52 (53%)			79 (57%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Coxibe	nein	98 (100%)	98 (100%)	n.a.	1	138 (100%)	n.a.	1
	ja	0 (0%)	0 (0%)			0 (0%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Opiode (ohne Naloxon)	nein	61 (62%)	60 (61%)	0,96	1	80 (58%)	0,84	0,5903
	ja	37 (38%)	38 (39%)			58 (42%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Opiode mit Naloxon	nein	78 (80%)	77 (79%)	0,94	1	99 (72%)	0,65	0,2222
	ja	20 (20%)	21 (21%)			39 (28%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Glukokortikoide (systemisch)	nein	87 (89%)	86 (88%)	0,91	1	122 (88%)	0,96	1
	ja	11 (11%)	12 (12%)			16 (12%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Glukokortikoide (inhalativ)	nein	95 (97%)	93 (95%)	0,59	0,7208	130 (94%)	0,51	0,3696
	ja	3 (3%)	5 (5%)			8 (6%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Glukokortikoide (oral-topisch)	nein	96 (98%)	96 (98%)	1,00	1	138 (100%)	n.a.	0,1714
	ja	2 (2%)	2 (2%)			0 (0%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
klassische Immunsuppressiva	nein	96 (98%)	97 (99%)	2,02	1	137 (99%)	2,85	0,5717
	ja	2 (2%)	1 (1%)			1 (1%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Immunsuppressiva (monoklonale Antikörper)	nein	97 (99%)	97 (99%)	1,00	1	137 (99%)	1,41	1
	ja	1 (1%)	1 (1%)			1 (1%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		

Medikamente		Aus- prä- gung	CDI (gesamt)	Kontrolle (gesamt)	OR	p- Wert	Besiedelte	OR	p-Wert	
Benzodiazepine		nein	84 (86%)	91 (93%)	2,17	0,1647	125 (91%)	1,60	0,3005	
		ja	14 (14%)	7 (7%)			13 (9%)			
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
	Oxazepam	nein	86 (98%)	97 (99%)	2,26	1	138 (100%)	n.a.	0,1714	
		ja	2 (2%)	1 (1%)			0 (0%)			
		Summe	88 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
	Diazepam	nein	86 (99%)	98 (100%)	n.a.	1	138 (100%)	n.a.	0,4153	
		ja	1 (1%)	0 (0%)			0 (0%)			
		Summe	87 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
	Lorazepam	nein	86 (91%)	95 (97%)	3,31	0,1335	128 (93%)	1,34	0,6324	
		ja	9 (9%)	3 (3%)			10 (7%)			
		Summe	95 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
	Bromazepam	nein	86 (100%)	97 (99%)	n.a.	1	138 (100%)	n.a.	1	
		ja	0 (0%)	1 (1%)			0 (0%)			
		Summe	86 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
	Lormetazepam	nein	86 (98%)	97 (99%)	2,26	1	137 (99%)	3,19	0,5717	
		ja	2 (2%)	1 (1%)			1 (1%)			
		Summe	88 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
	Temazepam	nein	86 (100%)	98 (100%)	n.a.	1	137 (99%)	n.a.	1	
		ja	0 (0%)	0 (0%)			1 (1%)			
		Summe	86 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
	sonstige Benzodiazepine	nein	86 (100%)	97 (99%)	n.a.	1	136 (99%)	n.a.	0,5123	
		ja	0 (0%)	1 (1%)			2 (1%)			
		Summe	86 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
	klassische Antipsychotika		nein	83 (85%)	83 (85%)	1,00	1	114 (83%)	0,86	0,7246
			ja	15 (15%)	15 (15%)			24 (17%)		
			Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
atypische Antipsychotika		nein	83 (85%)	91 (93%)	2,35	0,1116	122 (88%)	1,38	0,4381	
		ja	15 (15%)	7 (7%)			16 (12%)			
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			
Z-Substanzen		nein	92 (94%)	94 (96%)	1,53	0,7474	131 (95%)	1,22	0,777	
		ja	6 (6%)	4 (4%)			7 (5%)			
		Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)			

Medikamente	Ausprägung	CDI (gesamt)	Kontrolle (gesamt)	OR	p-Wert	Besiedelte	OR	p-Wert
Trizyklische Antidepressiva	nein	96 (98%)	95 (97%)	0,66	1	136 (99%)	1,42	1
	ja	2 (2%)	3 (3%)			2 (1%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Tetrazyklische Antidepressiva	nein	65 (66%)	67 (68%)	1,10	0,879	96 (70%)	1,16	0,6707
	ja	33 (34%)	31 (32%)			42 (30%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
SSRI	nein	86 (88%)	86 (88%)	1,00	1	114 (83%)	0,66	0,3587
	ja	12 (12%)	12 (12%)			24 (17%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
SSNRI	nein	90 (92%)	91 (93%)	1,16	1	133 (96%)	2,36	0,1545
	ja	8 (8%)	7 (7%)			5 (4%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
MAO-Hemmer	nein	98 (100%)	98 (100%)	n.a.	1	137 (99%)	n.a.	1
	ja	0 (0%)	0 (0%)			1 (1%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Sedativa	nein	98 (100%)	98 (100%)	n.a.	1	138 (100%)	n.a.	1
	ja	0 (0%)	0 (0%)			0 (0%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
Antiepileptika	nein	75 (77%)	87 (89%)	2,43	0,0369	108 (78%)	1,10	0,7543
	ja	23 (23%)	11 (11%)			30 (22%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
klassische Antiepileptika	nein	95 (97%)	98 (100%)	n.a.	0,2462	133 (96%)	0,84	1
	ja	3 (3%)	0 (0%)			5 (4%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		
neuere Antiepileptika	nein	76 (78%)	87 (89%)	2,29	0,0551	110 (80%)	1,14	0,7473
	ja	22 (22%)	11 (11%)			28 (20%)		
	Summe	98 (100%)	98 (100%)			138 (100%)		

p-Werte nach Fisher-Exakt-Test

Tabelle A14: Medikamente (mit Kontingenztafeln; CDI/Kontrollgruppe nosokomial)

Medikamente	Ausprägung	CDI (nosokomial)	Kontrolle (nosokomial)	OR	p-Wert
Potentiell inadäquate Medikamente nach PRISCUS-Liste	nein	82 (94%)	86 (99%)	5,24	0,2106
	ja	5 (6%)	1 (1%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Antidiabetika	nein	64 (74%)	61 (70%)	0,84	0,7363
	ja	23 (26%)	26 (30%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
H2-Blocker	nein	87 (100%)	85 (98%)	n.a.	0,4971
	ja	0 (0%)	2 (2%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
PPI	nein	19 (22%)	30 (34%)	1,88	0,0913
	ja	68 (78%)	57 (66%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Antazida	nein	86 (99%)	86 (99%)	1,00	1
	ja	1 (1%)	1 (1%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Eisen	nein	53 (61%)	62 (71%)	1,59	0,2
	ja	34 (39%)	25 (29%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
harnansäuernde Mittel	nein	76 (87%)	79 (91%)	1,43	0,6279
	ja	11 (13%)	8 (9%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Prokinetika	nein	77 (89%)	80 (92%)	1,48	0,6108
	ja	10 (11%)	7 (8%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Laxantien	nein	53 (61%)	41 (47%)	0,57	0,094
	ja	34 (39%)	46 (53%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Motilitätshemmer	nein	79 (91%)	86 (99%)	8,71	0,0343
	ja	8 (9%)	1 (1%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		

Medikamente		Ausprägung	CDI (nosokomial)	Kontrolle (nosokomial)	OR	p-Wert
Anticholinergika	nein		75 (86%)	82 (94%)	2,62	0,1235
	ja		12 (14%)	5 (6%)		
	Summe		87 (100%)	87 (100%)		
Alpha-Blocker (urologisch)	nein		73 (84%)	76 (87%)	1,33	0,6662
	ja		14 (16%)	11 (13%)		
	Summe		87 (100%)	87 (100%)		
5-alpha-Reduktase-Hemmer	nein		87 (100%)	86 (99%)	n.a.	1
	ja		0 (0%)	1 (1%)		
	Summe		87 (100%)	87 (100%)		
sonstige Urologika	nein		86 (99%)	86 (99%)	1,00	1
	ja		1 (1%)	1 (1%)		
	Summe		87 (100%)	87 (100%)		
Antikoagulantien	nein		32 (37%)	52 (60%)	2,55	0,0038
	ja		55 (63%)	35 (40%)		
	Summe		87 (100%)	87 (100%)		
	Phenprocoumon	nein	81 (93%)	82 (94%)	1,21	1
		ja	6 (7%)	5 (6%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
	Apixaban	nein	65 (75%)	71 (82%)	1,50	0,359
		ja	22 (25%)	16 (18%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
	Edoxaban	nein	85 (98%)	84 (97%)	0,66	1
		ja	2 (2%)	3 (3%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
	Rivaroxaban	nein	83 (95%)	85 (98%)	2,05	0,682
		ja	4 (5%)	2 (2%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
	Dabigatran	nein	86 (99%)	85 (98%)	0,49	1
		ja	1 (1%)	2 (2%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
	niedermolekulares Heparin	nein	68 (78%)	80 (92%)	3,19	0,018
		ja	19 (22%)	7 (8%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		

Medikamente		Ausprägung	CDI (nosokomial)	Kontrolle (nosokomial)	OR	p-Wert
	unfraktioniertes Heparin	nein	79 (91%)	86 (99%)	8,71	0,0343
		ja	8 (9%)	1 (1%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
	sonstige Antikoagulantien	nein	83 (95%)	85 (98%)	2,05	0,6826
		ja	4 (5%)	2 (2%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
ACE-Hemmer		nein	38 (44%)	31 (36%)	0,71	0,3525
		ja	49 (56%)	56 (64%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Sartane		nein	57 (66%)	61 (70%)	1,23	0,6266
		ja	30 (34%)	26 (30%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Schleifendiuretika		nein	29 (33%)	43 (49%)	1,95	0,045
		ja	58 (67%)	44 (51%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Thiaziddiuretika		nein	80 (92%)	76 (87%)	0,60	0,4561
		ja	7 (8%)	11 (13%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Betablocker		nein	23 (26%)	26 (30%)	1,19	0,7363
		ja	64 (74%)	61 (70%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Alphablocker (kardiologisch)		nein	87 (100%)	87 (100%)	n.a.	1
		ja	0 (0%)	0 (0%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Kalziumantagonisten		nein	63 (72%)	49 (56%)	0,49	0,0392
		ja	24 (28%)	38 (44%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Herzglykoside		nein	76 (87%)	79 (91%)	1,43	0,6279
		ja	11 (13%)	8 (9%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		
sonstige herz-/kreislaufwirk- same Medikamente		nein	73 (84%)	68 (78%)	0,69	0,4396
		ja	14 (16%)	19 (22%)		
		Summe	87 (100%)	87 (100%)		

Medikamente	Ausprägung	CDI (nosokomial)	Kontrolle (nosokomial)	OR	p-Wert
Paracetamol	nein	72 (83%)	74 (85%)	1,19	0,8369
	ja	15 (17%)	13 (15%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
NSAR	nein	86 (99%)	85 (98%)	0,49	1
	ja	1 (1%)	2 (2%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Metamizol	nein	30 (34%)	40 (46%)	1,62	0,1639
	ja	57 (66%)	47 (54%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Coxibe	nein	87 (100%)	87 (100%)	n.a.	1
	ja	0 (0%)	0 (0%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Opioide (ohne Naloxon)	nein	51 (59%)	51 (59%)	1,00	1
	ja	36 (41%)	36 (41%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Opioide mit Naloxon	nein	67 (77%)	69 (79%)	1,14	0,8546
	ja	20 (23%)	18 (21%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Glukokortikoide (systemisch)	nein	76 (87%)	77 (89%)	1,11	1
	ja	11 (13%)	10 (11%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Glukokortikoide (inhalativ)	nein	84 (97%)	82 (94%)	0,59	0,7201
	ja	3 (3%)	5 (6%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Glukokortikoide (oral-topisch)	nein	85 (98%)	85 (98%)	1,00	1
	ja	2 (2%)	2 (2%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
klassische Immunsuppressiva	nein	85 (98%)	86 (99%)	2,02	1
	ja	2 (2%)	1 (1%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Immunsuppressiva (monoklonale Antikörper)	nein	86 (99%)	86 (99%)	1,00	1
	ja	1 (1%)	1 (1%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		

Medikamente		Ausprägung	CDI (nosokomial)	Kontrolle (nosokomial)	OR	p-Wert	
Benzodiazepine		nein	73 (84%)	83 (95%)	3,98	0,0228	
		ja	14 (16%)	4 (5%)			
		Summe	87 (100%)	87 (100%)			
	Oxazepam	nein	85 (98%)	86 (99%)	2,02	1	
		ja	2 (2%)	1 (1%)			
		Summe	87 (100%)	87 (100%)			
	Diazepam	nein	86 (99%)	87 (100%)	n.a.	1	
		ja	1 (1%)	0 (0%)			
		Summe	87 (100%)	87 (100%)			
	Lorazepam	nein	78 (90%)	85 (98%)	4,90	0,0572	
		ja	9 (10%)	2 (2%)			
		Summe	87 (100%)	87 (100%)			
	Bromazepam	nein	87 (100%)	87 (100%)	n.a.	1	
		ja	0 (0%)	0 (0%)			
		Summe	87 (100%)	87 (100%)			
	Lormetazepam	nein	85 (98%)	87 (100%)	n.a.	0,4971	
		ja	2 (2%)	0 (0%)			
		Summe	87 (100%)	87 (100%)			
	Temazepam	nein	87 (100%)	87 (100%)	n.a.	1	
		ja	0 (0%)	0 (0%)			
		Summe	87 (100%)	87 (100%)			
	sonstige Benzodiazepine	nein	87 (100%)	86 (99%)	n.a.	1	
		ja	0 (0%)	1 (1%)			
		Summe	87 (100%)	87 (100%)			
	klassische Antipsychotika		nein	73 (84%)	75 (86%)	1,20	0,832
			ja	14 (16%)	12 (14%)		
			Summe	87 (100%)	87 (100%)		
atypische Antipsychotika		nein	72 (83%)	80 (92%)	2,38	0,1087	
		ja	15 (17%)	7 (8%)			
		Summe	87 (100%)	87 (100%)			
Z-Substanzen		nein	82 (94%)	83 (95%)	1,27	1	
		ja	5 (6%)	4 (5%)			
		Summe	87 (100%)	87 (100%)			

Medikamente	Ausprägung	CDI (nosokomial)	Kontrolle (nosokomial)	OR	p-Wert
Trizyklische Antidepressiva	nein	85 (98%)	85 (98%)	1,00	1
	ja	2 (2%)	2 (2%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Tetrazyklische Antidepressiva	nein	54 (62%)	59 (68%)	1,29	0,5253
	ja	33 (38%)	28 (32%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
SSRI	nein	75 (86%)	77 (89%)	1,23	0,8201
	ja	12 (14%)	10 (11%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
SSNRI	nein	79 (91%)	80 (92%)	1,16	1
	ja	8 (9%)	7 (8%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
MAO-Hemmer	nein	87 (100%)	87 (100%)	n.a.	1
	ja	0 (0%)	0 (0%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Sedativa	nein	87 (100%)	87 (100%)	n.a.	1
	ja	0 (0%)	0 (0%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
Antiepileptika	nein	67 (77%)	77 (89%)	2,30	0,0697
	ja	20 (23%)	10 (11%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
klassische Antiepileptika	nein	85 (98%)	87 (100%)	n.a.	0,4971
	ja	2 (2%)	0 (0%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		
neuere Antiepileptika	nein	67 (77%)	77 (89%)	2,30	0,0697
	ja	20 (23%)	10 (11%)		
	Summe	87 (100%)	87 (100%)		

p-Werte nach Fisher-Exakt-Test

7 Literaturverzeichnis

Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L (2014): Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Plos One* 9, e98400

Alfayyadh M, Collins DA, Tempone S, McCann R, Armstrong PK, Riley TV, Cook A (2019): Recurrence of *Clostridium difficile* infection in the Western Australian population. *Epidemiol Infect* 147, e153

Arruda PH, Madson DM, Ramirez A, Rowe E, Lizer JT, Songer JG (2013): Effect of age, dose and antibiotic therapy on the development of *Clostridium difficile* infection in neonatal piglets. *Anaerobe* 22, 104–110

Azab M, Doo L, Doo DH, Elmofiti Y, Ahmed M, Cadavona JJ, Liu XB, Shafi A, Joo MK, Yoo JW (2017): Comparison of the Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection Risk of Using Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists for Prophylaxis and Treatment of Stress Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver* 11, 781–788

Azrad M, Hamo Z, Tkhawkho L, Peretz A (2018): Elevated serum immunoglobulin A levels in patients with *Clostridium difficile* infection are associated with mortality. *Pathog Dis* 76, fty066

Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO et al. (2016): Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 62, e51-77

Barragan A, Weidner JM, Jin Z, Korpi ER, Birnir B (2015): GABAergic signalling in the immune system. *Acta Physiol (Oxf)* 213, 819–827

Barske L: Retrospektive Ist-Analyse zweier Geriatrien in Nordhessen im Rahmen des Re-ToCdiff-Projektes. Manuskript unveröffentlichter Dissertation, Göttingen 2022

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, 531–534

Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BHB, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ (2011): *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 377, 63–73

Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, Tacconelli E (2017): Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 17, 990–1001

- Baxter R, Ray GT, Fireman BH (2008): Case-control study of antibiotic use and subsequent *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29, 44–50
- Betjes MGH (2013): Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 9, 255–265
- Bignardi GE (1998): Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 40, 1–15
- Bovonratwet P, Bohl DD, Russo GS, Ondeck NT, Nam D, Della Valle CJ, Grauer JN (2018): How Common-and How Serious- Is *Clostridium difficile* Colitis After Geriatric Hip Fracture? Findings from the NSQIP Dataset. *Clin Orthop Relat Res* 476, 453–462
- Britton RA, Young VB (2012): Interaction between the intestinal microbiota and host in *Clostridium difficile* colonization resistance. *Trends Microbiol* 20, 313–319
- Brown KA, Valenta K, Fisman DN, Simor A, Daneman N (2015): Hospital Ward Antibiotic Prescribing and the Risks of *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern Med* 175, 626–633
- Brunton LL, Goodman LS, Gilman A, Chabner BA (eds.) (2011): *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12. ed; McGraw-Hill Medical, New York, NY 2011
- Carignan A, Allard C, Pépin J, Cossette B, Nault V, Valiquette L (2008): Risk of *Clostridium difficile* infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hypervirulent strain. *Clin Infect Dis* 46, 1838–1843
- Chang VT, Nelson K (2000): The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis* 31, 717–722
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR (1987): A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40, 373–383
- Clabots CR, Johnson S, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN (1992): Acquisition of *Clostridium Difficile* by Hospitalized Patients: Evidence for Colonized New Admissions as a Source of Infection. *J Infect Dis* 166, 561–567
- Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG, Kong LY, Péchiné S, Wilcox MH, Kuijper EJ (2018): Understanding *Clostridium difficile* Colonization. *Clin Microbiol Rev* 31, i6-i15
- Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S (2017): Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003543
- Davis ML, Sparrow HG, Ikwuagwu JO, Musick WL, Garey KW, Perez KK (2018): Multicentre derivation and validation of a simple predictive index for healthcare-associated *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 24, 570–575

- Debast SB, Vaessen N, Choudry A, Wiegers-Ligtvoet EAJ, van den Berg RJ, Kuijper EJ (2009): Successful combat of an outbreak due to *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 and recognition of specific risk factors. *Clin Microbiol Infect* 15, 427–434
- Delcher A, Hily S, Boureau AS, Chapelet G, Berrut G, Decker L de (2015): Multimorbidities and Overprescription of Proton Pump Inhibitors in Older Patients. *Plos One* 10, e0141779
- DePestel DD, Aronoff DM (2013): Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *J Pharm Pract* 26, 464–475
- Depoorter L, Verhaegen J, Joosten E (2016): Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Nosocomial *Clostridium Difficile* Infection in Hospitalized Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc* 64, 667–669
- Destatis - Statistisches Bundesamt: Bevölkerung im Wandel: Annahmen und Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Wiesbaden 2019
- DGEM - Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin: S3-Leitlinie: Klinische Ernährung in der Geriatrie 2013
- DGVS - Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen: S2k-Leitlinie: Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple 2015
- Djukic M, Braun LM, Unkel S, Jacobshagen C, Nau R (2018): Introduction of Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants Strongly Increased the Rate of Anticoagulation in Hospitalized Geriatric Patients with Atrial Fibrillation. *Drugs Aging* 35, 859–869
- Dohrendorf CM, Unkel S, Scheithauer S, Kaase M, Meier V, Fenz D, Sasse J, Wappler M, Schweer-Herzig J, Friede T et al. (2021): Reduced *Clostridioides difficile* infections in hospitalised older people through multiple quality improvement strategies. *Age and Ageing* 50, 2123–2132
- Donskey CJ, Sunkesula VCK, Stone ND, Gould CV, McDonald LC, Samore M, Mayer J, Pacheco SM, Jencson AL, Sambol SP et al. (2018): Transmission of *Clostridium difficile* from asymptotically colonized or infected long-term care facility residents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 39, 909–916
- Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, McMullen KM, Mayfield JL, McDonald LC, Fraser VJ (2007a): Evaluation of *Clostridium difficile* - Associated disease pressure as a risk factor for *C difficile* - Associated disease. *Arch Intern Med* 167, 1092–1097
- Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ (2007b): *Clostridium difficile*-associated disease in a setting of endemicity: Identification of novel risk factors. *Clinical Infectious Diseases* 45, 1543–1549

- Dumford DM, Nerandzic MM, Eckstein BC, Donskey CJ (2009): What is on that keyboard? Detecting hidden environmental reservoirs of *Clostridium difficile* during an outbreak associated with North American pulsed-field gel electrophoresis type 1 strains. *Am J Infect Control* 37, 15–19
- Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML (2014): Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 69, 1748–1754
- Fekety R, Kim KH, Brown D, Batts DH, Cudmore M, Silva J (1981): Epidemiology of Antibiotic-Associated Colitis: Isolation of *Clostridium Difficile* from the Hospital Environment. *Am J Med* 70, 906–908
- Ferrucci L, Fabbri E (2018): Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol* 15, 505–522
- Feudim C: Retrospektive Analyse mit Charakterisierung der Ist-Zustandes vom Jahr 2016 bis zum ersten Tertial des Jahres 2017 im Rahmen des ReToCDiff-Projektes im Evangelischen Krankenhaus Weende. Manuskript unveröffentlichter Dissertation, Göttingen 2022
- Fisher RA: On the Interpretation of χ^2 from Contingency Tables, and the Calculation of P 1922
- Fishman NO, Society for Healthcare Epidemiology of America - Infectious Diseases Society of America - Pediatric Infectious Diseases Society - (2012): Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 33, 322–327
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): “Mini-mental state”. *Journal of Psychiatric Research* 12, 189–198
- Freedberg DE, Salmasian H, Cohen B, Abrams JA, Larson EL (2016): Receipt of Antibiotics in Hospitalized Patients and Risk for *Clostridium difficile* Infection in Subsequent Patients Who Occupy the Same Bed. *JAMA Intern Med* 176, 1801–1808
- 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, 529–549
- Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L, Riley TV, Paterson DL, Foster NF, Huber CA, Clements ACA (2015): Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: epidemiology and clinical implications. *Bmc Infectious Diseases* 15, 516
- Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC (2017): Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 12, CD006095

Groenewald A: Vergleichende Analyse von geriatrischen Patienten mit einer TCD-Besiedlung und einer gematchten Kontrollgruppe. Manuskript unveröffentlicher Dissertation, Göttingen 2022

Gross AE, Johannes RS, Gupta V, Tabak YP, Srinivasan A, Bleasdale SC (2017): The Effect of a Piperacillin/Tazobactam Shortage on Antimicrobial Prescribing and *Clostridium difficile* Risk in 88 US Medical Centers. *Clin Infect Dis* 65, 613–618

Guerrero DM, Becker JC, Eckstein EC, Kundrapu S, Deshpande A, Sethi AK, Donskey CJ (2013): Asymptomatic carriage of toxigenic *Clostridium difficile* by hospitalized patients. *J Hosp Infect* 85, 155–158

Hall I, O'Toole E (1935): Intestinal flora in new-born infants: With a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* , 390–402

Hammer GP, Du Prel J-B, Blettner M (2009): Vermeidung verzerrter Ergebnisse in Beobachtungsstudien: Teil 8 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl* 106, 664–668

Harvey RB, Andrews K, Droleskey RE, Kansagra KV, Stoll B, Burrin DG, Sheffield CL, Anderson RC, Nisbet DJ (2006): Qualitative and quantitative comparison of gut bacterial colonization in enterally and parenterally fed neonatal pigs. *Curr Issues Intest Microbiol* 7, 61–64

Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, Davis BR, Massie BM, Einhorn PT, Williard A (2009): Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol* 54, 2023–2031

Hensgens MPM, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ (2012): Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 67, 742–748

Hensgens MPM, Goorhuis A, Dekkers OM, van Benthem BH, Kuijper EJ (2013): All-cause and disease-specific mortality in hospitalized patients with *Clostridium difficile* infection: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis* 56, 1108–1116

Herold G: Innere Medizin; Gerd Herold Verlag, Köln 2017

High KP, Bradley S, Loeb M, Palmer R, Quagliarello VJ, Yoshikawa TT (2005): A New Paradigm for Clinical Investigation of Infectious Syndromes in Older Adults: Assessment of Functional Status as a Risk Factor and Outcome Measure. *Clin Infect Dis* 40, 114–122

Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA (2010): Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 107, 543–551

Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA (2011): PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen. http://priscus.net/download/PRISCUS-Liste_PRISCUS-TP3_2011.pdf, abgerufen am: 3.7.2020

- Johnson S, Gerding DN (1998): Clostridium difficile–Associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 26, 1027–1034
- Johnson S, Gerding DN, Janoff EN (1992): Systemic and Mucosal Antibody Responses to Toxin A in Patients Infected with Clostridium difficile. *J Infect Dis* 166, 1287–1294
- Johnson S, Maziade JP, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, Low DE, Goldstein EJ (2012): Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis* 16, e786–e792
- Johnston BC, Ma SSY, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, Guyatt GH (2012): Probiotics for the Prevention of Clostridium difficile–Associated Diarrhea A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 157, 878–U225
- Karow T: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2020, 28. Auflage; Verlag Thomas Karow, Köln 2019
- Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrisons Innere Medizin, 19. Auflage, in Zusammenarbeit mit der Charité; ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2017
- Kelly CP, Kyne L (2011): The host immune response to Clostridium difficile. *J Med Microbiol* 60, 1070–1079
- Kundrapu S, Sunkesula VCK, Jury LA, Cadnum JL, Nerandzic MM, Musuuza JS, Sethi AK, Donskey CJ (2016): Do piperacillin/tazobactam and other antibiotics with inhibitory activity against Clostridium difficile reduce the risk for acquisition of C. difficile colonization? *Bmc Infect Dis* 16, 159
- Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP (2002a): Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to Clostridium difficile. *Clin Infect Dis* 34, 346–353
- Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CF (2002b): Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial Clostridium difficile diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23, 653–659
- Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP (2000): Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 342, 390–397
- Lalani F, Young EH, Panchal RM, Reveles KR (2020): GABAergic but not Antidepressant Medications Increase Risk for Clostridioides difficile Infection in a National Cohort of Veterans. *Open Forum Infect Dis* 7, ofaa353
- Lalla F de, Privitera G, Ortisi G, Rizzardini G, Santoro D, Pagano A, Rinaldi E, Scarpellini P (1989): Third generation cephalosporins as a risk factor for Clostridium difficile-associated disease: a four-year survey in a general hospital. *J Antimicrob Chemother* 23, 623–631

- Lawley TD, Clare S, Walker AW, Goulding D, Stabler RA, Croucher N, Mastroeni P, Scott P, Raisen C, Mottram L et al. (2009): Antibiotic treatment of clostridium difficile carrier mice triggers a supershedder state, spore-mediated transmission, and severe disease in immunocompromised hosts. *Infect Immun* 77, 3661–3669
- Lawrence SJ, Puzniak LA, Shadel BN, Gillespie KN, Kollef MH, Mundy LM (2007): Clostridium difficile in the intensive care unit: epidemiology, costs, and colonization pressure. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28, 123–130
- Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM (2016): Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioides difficile (Hall and O’Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe* 40, 95–99
- Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Grégoire M, Chapelet G, Javaudin F, Dailly E, Batard E, Knights D, Montassier E (2018): Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther* 47, 332–345
- Leij-Halfwerk S, Verwijns MH, van Houdt S, Borkent JW, Guaitoli PR, Pelgrim T, Heymans MW, Power L, Visser M, Corish CA et al. (2019): Prevalence of protein-energy malnutrition risk in European older adults in community, residential and hospital settings, according to 22 malnutrition screening tools validated for use in adults ≥ 65 years: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 126, 80–89
- Lesourd BM (1997): Nutrition and immunity in the elderly: modification of immune responses with nutritional treatments. *Am J Clin Nutr* 66, 478S-484S
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, van Lente F, Greene T et al. (2009): A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150, 604–612
- Li J, Kudsk KA, Gocinski B, Dent D, Glezer J, Langkamp-Henken B (1995): Effects of parenteral and enteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue. *J Trauma* 39, 44-51
- Longtin Y, Paquet-Bolduc B, Gilca R, Garenc C, Fortin E, Longtin J, Trottier S, Gervais P, Roussy J-F, Levesque S et al. (2016): Effect of Detecting and Isolating Clostridium difficile Carriers at Hospital Admission on the Incidence of C difficile Infections A Quasi-Experimental Controlled Study. *JAMA Intern Med* 176, 796–804
- Loo VG, Bourgault A-M, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, Toye B, Beaudoin A, Frost EH, Gilca R et al. (2011): Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. *N Engl J Med* 365, 1693–1703
- Louie TJ, Miller MA, Crook DW, Lentnek A, Bernard L, High KP, Shue Y-K, Gorbach SL (2013): Effect of age on treatment outcomes in Clostridium difficile infection. *J Am Geriatr Soc* 61, 222–230

- Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach SL, Sears P, Shue Y-K (2011): Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 364, 422–431
- Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, Brochado AR, Fernandez KC, Dose H, Mori H et al. (2018): Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 555, 623–628
- Mann HB, Whitney DR (1947): On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Ann Math Statist* 18, 50–60
- Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, Quraishi MN, Kinross J, Smidt H, Tuohy KM et al. (2016): The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 65, 330–339
- McDonald LC, Owings M, Jernigan DB (2006): *Clostridium difficile* Infection in Patients Discharged from US Short-stay Hospitals, 1996–2003. *Emerg Infect Dis* 12, 409
- McFarland LV, Clarridge JE, Beneda HW, Raugi GJ (2007): Fluoroquinolone use and risk factors for *Clostridium difficile*-associated disease within a Veterans Administration health care system. *Clin Infect Dis* 45, 1141–1151
- McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RYY, Stamm WE (1989): Nosocomial Acquisition of *Clostridium-Difficile* Infection. *N Engl J Med* 320, 204–210
- McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE (1990): Risk Factors for *Clostridium difficile* Carriage and *C difficile*-Associated Diarrhea in a Cohort of Hospitalized Patients. *J Infect Dis* 162, 678–684
- Miller AC, Polgreen LA, Cavanaugh JE, Polgreen PM (2016): Hospital *Clostridium difficile* infection (CDI) incidence as a risk factor for hospital-associated CDI. *Am J Infect Control* 44, 825–829
- Montesinos MDM, Pellizas CG (2019): Thyroid Hormone Action on Innate Immunity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10, 350
- Morton NA de, Davidson M, Keating JL (2008): The de Morton Mobility Index (DEMMI): An essential health index for an ageing world. *Health Qual Life Outcomes* 6, 1–15
- Mulligan ME, Miller SD, McFarland LV, Fung HC, Kwok RYY (1993): Elevated Levels of Serum Immunoglobulins in Asymptomatic Carriers of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 16, 239–244
- Murphy K, Weaver C: *Janeway Immunologie*, 9. Auflage; Springer-Verlag, Berlin 2018
- Muto S, Murayama N, Asano Y, Hosoda S, Miyata M (1985): Hypergastrinemia and achlorhydria in chronic renal failure. *Nephron* 40

- Na'amnih W, Adler A, Miller-Roll T, Cohen D, Carmeli Y (2017): Incidence and Risk Factors for Community and Hospital Acquisition of *Clostridium difficile* Infection in the Tel Aviv Sourasky Medical Center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 38, 912–920
- Natarajan M, Walk ST, Young VB, Aronoff DM (2013): A clinical and epidemiological review of non-toxigenic *Clostridium difficile*. *Anaerobe* 22, 1–5
- Nissle K, Kopf D, Rösler A (2016): Asymptomatic and yet *C. difficile*-toxin positive? Prevalence and risk factors of carriers of toxigenic *Clostridium difficile* among geriatric in-patients. *BMC Geriatr* 16, 185
- NRZ/RKI - Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert-Koch-Institut: Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung, Abschlussbericht 2016
- NRZ/RKI - Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert-Koch-Institut: Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-Definitionen), Berlin 2017
- Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR (1973): Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 4, 643–646
- Pearson K (1900): On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 50, 157–175
- Permpalung N, Upala S, Sanguankeo A, Sornprom S (2016): Association between NSAIDs and *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016, 7431838
- Phatharacharukul P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Edmonds PJ, Mahaparn P, Bruminhent J (2015): The Risks of Incident and Recurrent *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 60, 2913–2922
- Pierre JF (2017): Gastrointestinal immune and microbiome changes during parenteral nutrition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 312, G246-G256
- Podsiadlo D, Richardson S (1991): The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 39, 142–148
- Psaty BM, Koepsell TD, Lin D, Weiss NS, Siscovick DS, Rosendaal FR, Pahor M, Furberg CD (1999): Assessment and control for confounding by indication in observational studies. *J Am Geriatr Soc* 47, 749–754

- Rao K, Micic D, Chenoweth E, Deng L, Galecki AT, Ring C, Young VB, Aronoff DM, Malani PN (2013): Poor Functional Status as a Risk Factor for Severe *Clostridium difficile* Infection in Hospitalized Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 61, 1738–1742
- Rees WD, Steiner TS (2018): Adaptive immune response to *Clostridium difficile* infection: A perspective for prevention and therapy. *Eur J Immunol* 48, 398–406
- Reveles KR, Dotson KM, Gonzales-Luna A, Surati D, Endres BT, Alam MJ, Garey KW (2019): *Clostridioides* (Formerly *Clostridium*) *difficile* Infection During Hospitalization Increases the Likelihood of Nonhome Patient Discharge. *Clin Infect Dis* 68, 1888-1893
- Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RLP, Donskey CJ (2007): Asymptomatic Carriers Are a Potential Source for Transmission of Epidemic and Nonepidemic *Clostridium difficile* Strains among Long-Term Care Facility Residents. *Clin Infect Dis* 45, 992–998
- RKI - Robert Koch-Institut (2018): *Clostridioides* (früher *Clostridium*) *difficile*: RKI-Ratgeber. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html, abgerufen am: 18.06.2019
- RKI - Robert Koch-Institut - (2019): Hygienemaßnahmen bei *Clostridioides difficile*-Infektion (CDI) - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2019, 906–923
- Rothbarth PH, Groen J, Bohnen AM, Groot R de, Osterhaus AD (1999): Influenza virus serology—a comparative study. *J Virol Methods* 78, 163–169
- Saif N al, Brazier JS (1996): The distribution of *Clostridium difficile* in the environment of South Wales. *J Med Microbiol* 45, 133–137
- Sánchez-Hurtado K, Corretge M, Mutlu E, McIlhagger R, Starr JM, Poxton IR (2008): Systemic antibody response to *Clostridium difficile* in colonized patients with and without symptoms and matched controls. *J Med Microbiol* 57, 717–724
- Schäffler H, Breitrück A (2018): *Clostridium difficile* - From Colonization to Infection. *Front Microbiol* 9, 646
- Schmidt R, Lang F, Heckmann M: *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, 31. Auflage; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2010
- Schneider T, Eckmanns T, Ignatius R, Weist K, Liesenfeld O (2007): *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö: Ein zunehmendes klinisches Problem durch neue hochvirulente Erreger. *Dtsch Arztebl* 104, 1588–1594
- Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M (2008): Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 120, 733-741

- Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ (2010): Persistence of Skin Contamination and Environmental Shedding of *Clostridium difficile* during and after Treatment of *C. difficile* Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31, 21–27
- Settle CD, Wilcox MH, Fawley WN, Corrado OJ, Hawkey PM (1998): Prospective study of the risk of *Clostridium difficile* diarrhoea in elderly patients following treatment with cefotaxime or piperacillin-tazobactam. *Aliment Pharmacol Ther* 12, 1217–1223
- Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN (1998): Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet* 351, 633–636
- Shin JH, High KP, Warren CA (2016): Older Is Not Wiser, Immunologically Speaking: Effect of Aging on Host Response to *Clostridium difficile* Infections. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 71, 916–922
- Slimings C, Riley TV (2014): Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 69, 881–891
- Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, Liu JK, Sharma A, Levering J, McDonald D, Dietrich D, Ramadhar TR, Lekbua A et al. (2019): GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat Microbiol* 4, 396–403
- Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH (1974): Clindamycin-associated colitis. A prospective study. *Ann Intern Med* 81, 429–433
- Thomas C, Stevenson M, Riley TV (2003): Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 51, 1339–1350
- Thomas, L. (Hrsg.) (1998): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 5. Auflage; TH-Books, Frankfurt/Main 1998
- Ticinesi A, Nouvenne A, Folesani G, Prati B, Morelli I, Guida L, Turrone F, Ventura M, Lauretani F, Maggio M et al. (2015): Multimorbidity in elderly hospitalised patients and risk of *Clostridium difficile* infection: a retrospective study with the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS). *BMJ Open* 5, e009316
- Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, Chiriac SA, Ciobica A, Boiculese L (2017): Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 23, 6500–6515
- Vaishnavi C (2009): Established and potential risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Indian J Med Microbiol* 27, 289–300
- Valerio M, Pedromingo M, Muñoz P, Alcalá L, Marin M, Peláez T, Giannella M, Bouza E (2012): Potential protective role of linezolid against *Clostridium difficile* infection. *Int J Antimicrob Agents* 39, 414–419

- Vardakas KZ, Konstantelias AA, Loizidis G, Rafailidis PI, Falagas ME (2012): Risk factors for development of *Clostridium difficile* infection due to BI/NAP1/027 strain: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 16, e768-73
- Vardakas KZ, Trigkidis KK, Boukouvala E, Falagas ME (2016): *Clostridium difficile* infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 48, 1–10
- Vesteinsdottir I, Gudlaugsdottir S, Einarsdottir R, Kalaitzakis E, Sigurdardottir O, Bjornsson ES (2012): Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive diarrhea: a population-based prospective case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31, 2601–2610
- Vonberg RP, Gastmeier P (2008): *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö: Zunehmende Inzidenz in Deutschland. *Epid Bull* 15, 119
- Watson T, Hickok J, Fraker S, Korwek K, Poland RE, Septimus EJ (2018): Evaluating the Risk Factors for Hospital-Onset *Clostridium difficile* Infections in a Large Healthcare System. *Clin Infect Dis* 66, 1957-1959
- Wilcox MH, Freeman J, Fawley W, MacKinlay S, Brown A, Donaldson K, Corrado O (2004): Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillin-tazobactam prescribing and incidence of *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 54, 168–172
- Wilcoxon F (1945): Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics* 1, 80
- Woodmansey EJ (2007): Intestinal bacteria and ageing. *J Appl Microbiol* 102, 1178–1186
- Zacharioudakis IM, Zervou FN, Pliakos EE, Ziakas PD, Mylonakis E (2015): Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 110, 381–390
- Ziakas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Grigoras C, Pliakos EE, Mylonakis E (2015): Asymptomatic carriers of toxigenic *C. difficile* in long-term care facilities: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Plos One* 10, e0117195

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Roland Nau, Chefarzt der geriatrischen Abteilung des EKW, und Dr. Jana Seele, Projektkoordinatorin von ReToCdiff, für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Erstellung meiner Arbeit, sowie Dr. med. Volker Meier (Hygiene EKW) für Unterstützung bei der Datenerhebung und PD Dr. Steffen Unkel (Institut für medizinische Statistik, UMG) für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.