

Aus der Medizinischen Klinik III

des Klinikums Aschaffenburg-Alzenau

ehemaliger Chefarzt: Professor Dr. med. Wolfgang Fischbach

**Clostridioides difficile Infektionen im Klinikum Aschaffenburg-Alzenau
- Retrospektive Analyse des Zeitraums 01/2013-05/2015 -**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Monika Anna Ullmann

aus Ober-Ramstadt

Würzburg, November 2021

Referent: apl. Prof. i.R. Dr. med. Wolfgang Fischbach

Koreferent: Univ.- Prof. Dr. med. Alexander Meining

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11.09.2023

Die Promovendin ist Ärztin

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Historische Daten.....	1
1.2. Clostridioides difficile Bakterium.....	2
1.3. Toxinbildung, Übertragung und Pathogenese der CDI.....	2
1.3.1. Toxinbildung.....	2
1.3.2. Übertragung von Clostridioides difficile.....	3
1.4. Diagnostik und Toxinnachweis.....	3
1.4.1. Kultureller Nachweis.....	4
1.4.2. Kultureller Zytotoxizitätstest.....	4
1.4.3. Glutamatdehydrogenase (GDH) – EIA.....	4
1.4.4. Toxin-A und B-EIA.....	4
1.4.5. NAAT.....	5
1.4.6. Endoskopie.....	6
1.4.7. Meldepflicht.....	7
1.5. Risikofaktoren, klinisches Bild und Behandlung der CDI.....	7
1.5.1 Risikofaktoren.....	7
1.5.2. Klinisches Bild.....	7
1.5.3. Behandlung.....	7
1.6. Rezidivtherapie.....	8
1.7. Neue Therapieoptionen der CDI.....	10
1.7.1. Neue Antibiotika.....	10
1.7.2. Monoklonale Antikörper, Toxinbinder und Toxoidimpfstoffe.....	10
1.8. Das Mikrobiom und fäkaler Mikrobiomtransfer.....	11
1.9. Antibiotic Stewardship.....	13
1.9.1. Ziele der Arbeit.....	15
2. Material und Methoden	16
2.1. Ethik-, und Tierversuchsvotum.....	17
2.2. Detektion der Patienten und Patientinnen.....	17
2.3. Tabellarische Erfassung der Patienten und Patientinnen.....	17
2.4. Kontaktaufnahme Hausärzte/Hausärztinnen.....	18
2.5. Statistik und Literaturrecherche.....	20

3. Ergebnisse	21
3.1. Charakteristika der Patienten und Patientinnen.....	21
3.2. Hauptdiagnosen der Patienten und Patientinnen.....	23
3.3. Antibiotische Vortherapie.....	24
3.3.1. Antibiotische Vorbehandlung versus keine Vorbehandlung im Hinblick auf das Geschlecht.....	26
3.3.2. Antibiotische Vorbehandlung versus keine Vorbehandlung im Hinblick auf das Alter der Erkrankten.....	27
3.3.3. Antibiotische Vorbehandlung versus keine Vorbehandlung im Hinblick auf Komorbiditäten.....	28
3.4. Initialtherapie der CDI.....	28
3.5. Ambulante Rezidivtherapie.....	30
3.6. Stationäre Rezidivtherapie.....	31
3.7. Gruppe mit mehreren CDI-Rezidiven.....	33
3.7.1. Merkmale der Rezidivgruppe.....	35
3.8. Komplikationen und Todesfälle.....	36
3.9. Stationäre CDI-Fälle unter ABS am Klinikum Aschaffenburg-Alzenau.....	38
4. Diskussion	39
4.1. Charakteristika der Patienten und Patientinnen und Risikofaktoren der CDI.....	39
4.2. Antibiotische Initialtherapie der CDI, ambulante Stuhlkontrolle.....	42
4.3. Rezidivfälle.....	42
4.4. Vergleich möglicher Faktoren auf die Rezidivhäufigkeit.....	43
4.5. Todesfälle.....	44
4.6. ABS und CDI.....	45
4.7. Weitere Präventionsmaßnahmen.....	46
5. Zusammenfassung	48
6. Literaturverzeichnis	50

I Abkürzungsverzeichnis

II Abbildungsverzeichnis

III Danksagung

1. Einleitung

In den letzten Jahren hat die Zahl der Clostridioides difficile-Infektionen weltweit deutlich zugenommen. Häufig sind diese assoziiert mit der Ausbreitung hoch virulenter Epidemiestämme. Clostridioides difficile zählt zu den häufigsten Erregern nosokomialer sowie ambulant erworbener Durchfallerkrankungen.¹ Bezogen auf Deutschland wird eine Inzidenz von 5-20/100 000 Einwohner geschätzt.² Vergleicht man die Daten mit einem Review von Krankenakten aus den USA, so kommt man zu der gleichen Datenlage.³ Die an das Gesundheitssystem anfallenden Kosten sind nicht zu unterschätzen.⁴ Nicht nur die CDI, sondern auch ihre Rezidive und die schwere CDI, belasten das Gesundheitssystem zusätzlich.⁵ Dabei werden Kosten pro stationärem Fall bis 33 000 Euro beschrieben.⁶ Hinzu kommt eine deutlich längere Hospitalisierungsphase für die betroffenen Patienten und Patientinnen sowie ein Anstieg von Morbidität und Mortalität.⁷

1.1. Historische Daten

Beschrieben wurde das Bakterium erstmalig 1935 von Hall O'Toole als Bestandteil der intestinalen Flora bei über 50% untersuchter gesunder Säuglinge (Kommensalen); bei Erwachsenen wurde es nicht gefunden.⁸ Da sich Clostridioides difficile nur unter anaeroben Bedingungen vermehren können, war eine Kultivierung entsprechend schwierig. Man benannte das Clostridioides difficile zunächst als „Bacillus difficilis“. 1974 beschrieben Tedesco et al, dass bei 41 von 200 Personen, die Clindamycin eingenommen hatten, Diarrhoen auftraten. 20 der 41 Personen erkrankten an einer pseudomembranösen Kolitis.⁹ 1978 konnte durch Bartlett et al erstmalig ein Zusammenhang zwischen der antibiotikaassoziierten pseudomembranösen Colitis und Clostridioides hergestellt werden.¹⁰ In den darauffolgenden Jahren wurden die von den Clostridioides gebildeten Endotoxine als krankheitsauslösender Faktor entdeckt.¹¹

1.2. Clostridioides difficile Bakterium

Laut Definition des Robert Koch Instituts ist Clostridioides difficile ein obligat anaerob wachsendes, sporenbildendes und grampositives Stäbchenbakterium. Es hat die Fähigkeit, sich gegen diverse Umwelteinflüsse und chemische Substanzen sowie Desinfektionsmittel zu schützen.¹² Es ist häufig als Kommensale in der Darmflora von gesunden Lebewesen nachweisbar (apathogen), kann aber unter bestimmten Bedingungen Infektionen verursachen.¹³ Beim Menschen ist der Erreger häufig im Darm von Kleinkindern (bis zu 80%) aber selten im Darm von Erwachsenen ($\leq 5\%$) zu finden.¹⁴ Man nimmt an, dass das Fehlen von toxinbindenden Rezeptoren auf der Oberfläche der Darmzellen bei Neugeborenen oder Säuglingen für die geringe Inzidenz von Clostridioides difficile assoziierten Diarrhoen trotz der hohen Kolonisationsprävalenz verantwortlich ist.¹⁵

1.3. Toxinbildung, Übertragung und Pathogenese der CDI

1.3.1 Toxinbildung

Seit der Sequenzierung des Genoms weiß man, dass sich die Hauptvirulenzfaktoren von Clostridioides difficile auf einem fünf Gene umfassenden Pathogenitätslokus befinden. Die Enterotoxine A und Zytotoxin B werden in ihrer Expression durch einen positiven (TcdR) und einen negativen Regulator (TcdC) gesteuert. Circa 11 % der Informationen befinden sich auf mobilen Genabschnitten. Dadurch könnten genetische Veränderungen im Hinblick auf Pathogenität und Wirtsanpassung erleichtert werden.¹⁶ In den letzten Jahren wurde eine Zunahme von fulminant verlaufenden Clostridioides difficile Infektionen in Nordamerika und Europa beschrieben, ausgelöst durch hochvirulente Stämme wie Ribotyp 027, Toxinotyp III und PFGE NAP1, die ein weiteres binäres Toxin besitzen. Man vermutet als Ursache der erhöhten Virulenz eine gesteigerte Toxinproduktion als Folge einer 18 bp Deletion in TcdC. Bekannt sind auch apathogene Stämme, die keinen Pathogenitätslokus besitzen und somit kein Toxin produzieren (atoxinogene Isolate).^{17,18}

1.3.2. Übertragung von Clostridioides difficile

Die Übertragung von Clostridioides difficile kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, entweder durch fäkal-orale Aufnahme der Sporen oder über kontaminierte Hände, Gegenstände, Instrumente und Oberflächen. Gerade kontaminierte Hände des Pflege- und medizinischen Personals sind ein wichtiger Faktor für die Übertragung von Clostridioides difficile. Entsprechende Hygienemaßnahmen (Einzelzimmer/Kohortenisolierung mit eigener Nasszelle, Kittel-Handschuhpflege und sporozide Desinfektionsmaßnahmen) sollten unbedingt eingehalten werden. Das Desinfizieren der Hände reicht nicht aus, da die Sporen häufig resistent gegen Alkohol oder Desinfektionsmittel sind. Händewaschen mit Seife ist somit obligat.¹⁹

1.3.3. Pathogenese der CDI

Clostridioides sind säurestabil, d.h. die mit der Nahrung aufgenommenen Erreger werden von der Magensäure nicht abgetötet und gelangen in den Darm. Unter antibiotischer oder zytostatischer Therapie oder bei allgemein abwehrgeschwächten Patienten und Patientinnen kommt es zu einer Überwucherung der normalen Darmflora. Zytotoxisch ist nicht das Bakterium selbst sondern sein gebildetes Toxin(e). Enterotoxin A führt zu einer Gewebeschädigung durch Veränderung des Zytoskeletts. Zytotoxin B ist zwar nicht enterotoxisch aber vielfach potenter als Toxin A. Es greift in die tieferen Zellschichten ein und führt dort zu einer Entzündungsreaktion und Schädigung des Gewebes. Häufig werden beide Toxine produziert.²⁰

1.4. Diagnostik und Toxinnachweis

Besteht klinisch der V.a. eine Infektion mit Clostridioides difficile, sollte eine frische Stuhlprobe umgehend ins Labor verschickt werden. Die Proben sollten innerhalb von zwei Stunden im Labor angekommen sein, da das Toxin bei Raumtemperatur zerfällt und nach zwei Stunden nicht mehr nachweisbar ist. Bei asymptomatischen Menschen hat der positive Erreger-, oder Toxinnachweis keinen Stellenwert. Daher sollen ausschließlich symptomatische Patienten und Patientinnen untersucht werden.²¹

Einleitung

1.4.1. Kultureller Nachweis

Empfohlen werden mehrstufige Diagnostikalgorithmien. Der kulturelle Nachweis erfolgt unter anaeroben Bedingungen mittels speziell entwickelter Selektivnährböden (George et al, CCFA (Cycloserin-Cefoxitin-Fruktose-Agar), 500 mg/l Cycloserin, 16 mg/l Cefoxitin) und einer Bebrütungszeit von 24-28 Stunden.²² Liegt ein positives Kulturergebnis vor, erfolgt in einer zweiten Teststufe die Evaluation des Toxinnachweis. Das Verfahren gilt als der diagnostische Goldstandard und ist Voraussetzung für nachfolgende Spezialuntersuchungen wie die Antibiotikaresistenztestung oder die Ribotypisierung. Nachteil ist die lange Zeitdauer bis zum Erhalt des Ergebnisses (TAT > 72 Stunden).²³

1.4.2. Kultureller Zytotoxizitätstest

Das Filtrat des Stuhls wird mit einer Schicht Monolayer Zellrasenschicht inkubiert. Der Test ist hoch sensitiv und spezifisch und weist Toxin B nach. Aufgrund des hohen Zeitaufwands und der Kostenintensität wird der Test als Routineverfahren kaum noch eingesetzt.²³

1.4.3. Glutamatdehydrogenase (GDH) - EIA

Dieses Verfahren ist zwar hoch sensitiv aber wenig spezifisch, da auch andere Bakterienspezies und Clostridioidesstämme detektiert werden. Positive Testergebnisse bedürfen eines weiteren Bestätigungstests für die toxische Infektion. Bei hohem negativ prädiktivem Wert und schnellem Ergebnis (TAT < zwei Stunden) kann der Test als Screeningverfahren eingesetzt werden.²³

1.4.4. Toxin-A und B-EIA

Dieser Test ist das am häufigsten verwendete Nachweisverfahren und kann als Bestätigungstest bei positiven GDH-Proben verwendet werden. Vorteilhaft ist ein schnelles Ergebnis (TAT < zwei Stunden). Fällt der Toxinnachweis negativ aus, wird zusätzlich ein NAAT empfohlen.²³

Einleitung

1.4.5. NAAT

Das Nukleinsäureamplifikationsverfahren gehört zu den molekularbiologischen Testverfahren und gilt als Bestätigungstest für die CDI. Als Suchtest ist der Test nicht geeignet, da auch asymptomatische Patienten und Patientinnen bzw. asymptomatische *Clostridioides difficile* Träger detektiert werden. Nachgewiesen werden Gene, kein freies Toxin. Der Test hat eine hohe Sensitivität und liefert ein schnelles Ergebnis (TAT < vier Stunden).²³

Abbildung 1 gibt einen Überblick über den mehrstufigen Diagnostikalgorithmus.

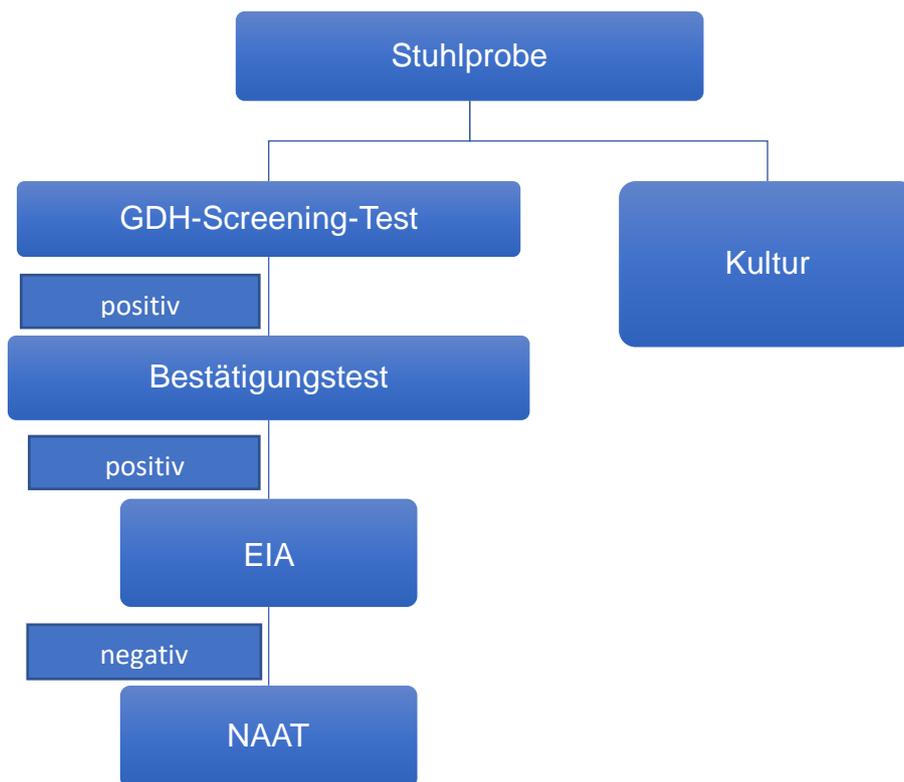


Abbildung 1: Mehrstufiger Diagnostikalgorithmus der CDI, modifiziert nach Lübbert C et al.²³

Einleitung

1.4.6. Endoskopie

Die endoskopische Diagnostik ist aufgrund der möglichen Risiken mit erhöhter Perforationsgefahr kein Standardverfahren in der Diagnosestellung einer akuten CDI. Ist die Diagnose mikrobiologisch gesichert, ergibt sich durch die Endoskopie keine zusätzliche Behandlungsoption. Bei fehlendem Labornachweis, schwerstem Krankheitsbild, das einer schnellen Therapie bedarf, oder atypischem Verlauf können endoskopische Verfahren wie z.B. eine Sigmoideoskopie eingesetzt werden. Makroskopisch finden sich erhabene gelbliche Knötchen oder Pseudomembranen. Ergänzt werden kann die Diagnostik durch bildgebende Verfahren (CT, MRT).²⁴

Abbildung 2 zeigt das endoskopische Bild einer pseudomembranösen Colitis.



Abbildung 2: Endoskopisches Bild einer pseudomembranösen Kolitis
Mit freundlicher Genehmigung von Professor Dr. med. Wolfgang Fischbach

1.4.7. Meldepflicht

Nach § 6 des Infektionsschutzgesetzes ist eine CDI mit klinisch schwerem Verlauf sowie der tödliche Ausgang seit Ende 2007 meldepflichtig.²⁵

1.5. Risikofaktoren, klinisches Bild und Behandlung der CDI

1.5.1. Risikofaktoren

Als einer der größten Risikofaktoren für die Entstehung einer CDI gilt der Einsatz von Antibiotika. In einer Studie von 2011 konnten Talpaert et al zeigen, dass v.a. Cephalosporine und Fluorchinolone zu den Hauptrisikoantibiotika zählen.²⁶ Als weitere Risikofaktoren, auch im Hinblick auf die Rekurrenz, werden in der Literatur u.a. höheres Lebensalter > 65 Jahre, Komorbiditäten und die Hospitalisierung von drei Monaten sowie die Unterbringung in Pflegeeinrichtungen beschrieben.²⁷

1.5.2. Klinisches Bild

Das klinische Bild manifestiert sich in Form von wässrigen, übelriechenden Diarrhoen, häufig begleitend mit abdominellen Schmerzen und (sub)febrilen Temperaturen bis hin zu fulminanten Verläufen mit der Ausbildung einer pseudomembranösen Kolitis, eines Ileus, eines toxischen Megakolon, Perforation oder einer Sepsis.²⁸

1.5.3. Behandlung

2021 aktualisierte die European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases die Behandlungsleitlinie für CDI bei Erwachsenen. Man unterscheidet nun zwischen der refraktären, der schweren und der fulminanten CDI mit entsprechenden Behandlungsansätzen.²⁹ Metronidazol sollte in der Standardtherapie nicht mehr als Primärantibiotikum eingesetzt werden, und nur dann verabreicht werden, wenn Fidaxomicin oder Vancomycin nicht verfügbar sind. Zunächst sollte neben einer symptomatischen Therapie, sofern möglich, die antibiotische Therapie beendet werden.

Einleitung

Als Initialtherapie wird die Behandlung mit Fidaxomicin in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich über zehn Tage empfohlen. Die zweite Wahl ist Vancomycin mit einer Dosierung von 125 mg viermal täglich über zehn Tage.²⁹ Die ESCMID spricht in der Leitlinie auch den wirtschaftlichen Aspekt in der Umsetzung der Empfehlungen an. Es werden Risikostratifizierungsstrategien erwähnt, falls eine Umsetzung nicht verfügbar oder durchführbar sein sollte.²⁹

Die S2k-Leitlinie "Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple" der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten von 2015 wird zum jetzigen Zeitpunkt aktualisiert. Bislang gilt die Empfehlung der Behandlung mit Metronidazol dreimal täglich 4-500 mg p.o. bei leichtem bis moderatem Verlauf und bei fehlenden Risikofaktoren. Bei schwerem Krankheitsverlauf und bei hohem Rezidivrisiko sollte die Behandlung mit Vancomycin viermal täglich 125 – 250 mg durchgeführt bzw. mit Fidaxomicin zweimal täglich 200 mg p.o. erwogen werden.³⁰

1.6. Rezidivtherapie

Kommt es nach der Behandlung mit Vancomycin zu einem ersten Rezidiv, wird Fidaxomicin in der o.g. Dosierung empfohlen. Nach der initialen Behandlung mit Fidaxomicin und einem ersten Rezidiv, wird die Gabe des Antikörpers Bezlotoxumab zusätzlich zur Standardantibiose empfohlen. Ab dem zweiten Rezidiv wird die zuletzt erwähnte Kombination oder der fäkale Stuhltransfer eingesetzt. Bei Nichtverfügbarkeit der Optionen wird die Einnahme von Metronidazol oder Vancomycin empfohlen.²⁹

Einleitung

Einen schematischen Überblick über die aktuellen Therapieempfehlungen der ESCMID liefert folgender Algorithmus:

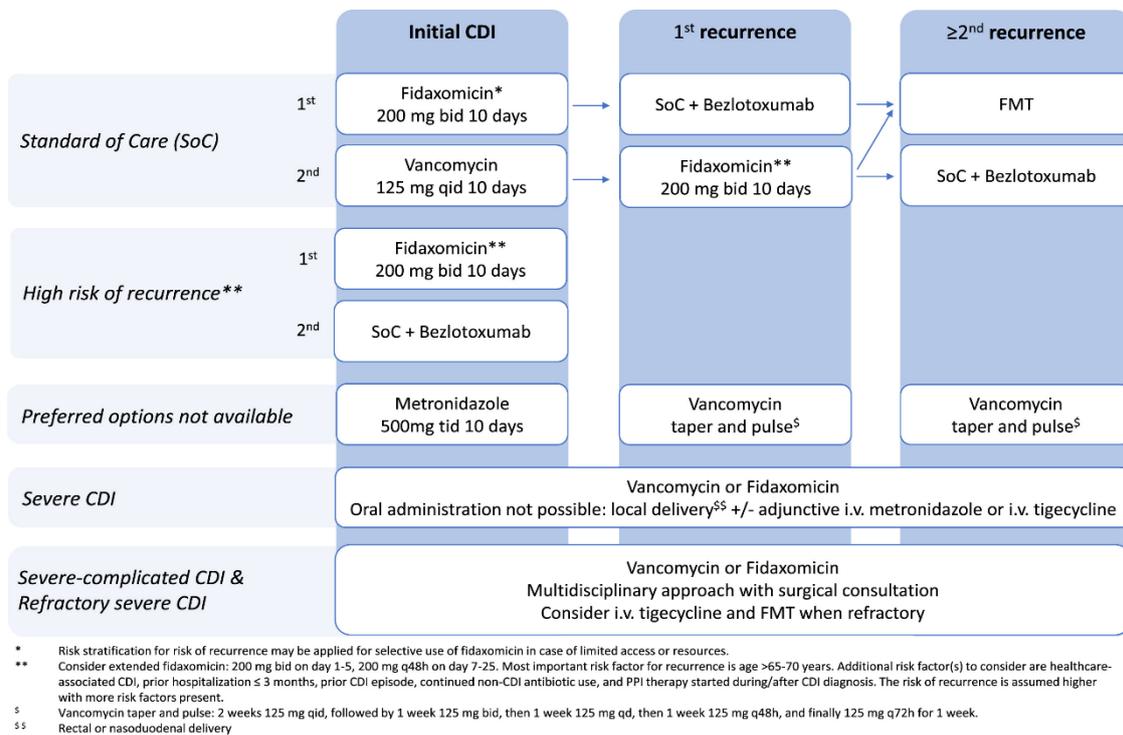


Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus der CDI, aktuelle Empfehlungen der ESCMID ²⁹
 Mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags

1.7. Neue Therapieoptionen der CDI

1.7.1. Neue Antibiotika

Als neue Antibiotika in der Behandlung von CDI wurden Cadazolid, Ridinilazol und Surotomycin untersucht. Cadazolid ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Oxazolidinone und hemmt die bakterielle Proteinsynthese. Die Entwicklung wurde nach Abschluss der Phase III bei nicht nachgewiesener Überlegenheit zu Vancomycin eingestellt.³¹ Ridinilazol ist ein „small-molecule“- Antibiotikum. In Phase I und II konnte eine Überlegenheit zu Vancomycin und in Bezug auf die Rezidivrate innerhalb der ersten 30 Tage nach Beendigung der Therapie nachgewiesen werden. Die Phase III-Studie ist noch nicht abgeschlossen.³² Surotomycin ist ein zyklisches Lipopeptid. Mittlerweile wurde die Entwicklung eingestellt.³³

1.7.2. Monoklonale Antikörper, Toxinbinder und Toxoidimpfstoffe

Entwickelt wurden bislang zwei monoklonale Antikörper: Acetoxumab und Bezlotoxumab. Acetoxumab richtet sich gegen das Enterotoxin A und Bezlotoxumab gegen das Zytotoxin B. Letzteres ist für eine Kombinationstherapie mit Antibiotika zugelassen. Bezlotoxumab wird einmalig intravenös appliziert, bindet Zytotoxin B und neutralisiert es. In zwei Phase-III-Studien konnte durch die zusätzliche einmalige Gabe von Bezlotoxumab zur antibiotischen Therapie in der Gruppe der Patienten und Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko die Rezidivrate signifikant gesenkt werden.³⁴ Auch die DGVS hat in einer schriftlichen Stellungnahme den Einsatz von Bezlotoxumab befürwortet.³⁵

Eine weitere Therapieoption ist der Toxinbinder Tolevamer. Das wasserlösliche Homopolymer hat toxinbindende Eigenschaften. Laut aktueller Datenlage ist der alleinige Einsatz von Tolevamer der antibiotischen Therapie mit Metronidazol oder Vancomycin in der Initialbehandlung der CDI unterlegen. Gezeigt werden konnte in einer prospektiven Studie die signifikant niedrigere Rate an Rezidiven.³⁶

Der Nutzen von Toxoidimpfstoffen hat sich bisher nicht bewährt. Die Phase-III-Studie wurde abgebrochen.³⁷

Einleitung

1.8. Das Mikrobiom und fäkaler Mikrobiomtransfer

Als Mikrobiom wird die Gesamtheit aller mikrobiellen Gene im menschlichen Körper bezeichnet. Diese setzen sich zusammen aus Kommensalen, symbiotischen und pathogenen Mikroorganismen. Abzugrenzen davon ist die Mikrobiota als Gesamtheit aller Mikroorganismen eines Habitats.³⁸

Das Human Microbiome Project, gegründet 2008 als Initiative der amerikanischen National Institutes of Health, setzte sich die Aufgabe, Mikrobiota des menschlichen Körpers von Gesunden und Kranken an unterschiedlichen Lokalisationen zu charakterisieren. Das Project Metagenomics of the Human Intestinal Tract existiert ebenfalls seit 2008 und erstellte anhand von 124 Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen einen sogenannten Atlas der Gene intestinaler Mikrobiota. Es umfasst etwa 10 Millionen Gene. Ziel war und ist es anhand vergleichender metagenomischer Sequenzierungen eine Assoziation zu abweichenden Zusammensetzungen und der Entstehung von Krankheiten wie den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Adipositas sowie metabolischen Erkrankungen herzustellen. Außerdem ist es möglich, Variationen populationsübergreifend zu untersuchen. Bereits bei der Geburt wird abhängig von der Form der Entbindung (vaginal oder Sectio) und der weiteren Ernährung die initiale mikrobielle Besiedlung festgelegt. Diese stabilisiert sich in den Folgejahren. Der Gastrointestinaltrakt ist mit etwa 10^{13} der am dichtesten mikrobiell besiedelte Ort des menschlichen Körpers. Das Mikrobiom erfüllt wichtige Funktionen im Hinblick auf die Entwicklung des Immunsystems, den Schutz vor Pathogenen und liefert wichtige Stoffwechselprodukte. Abhängig von Ernährungsgewohnheiten und der Fettleibigkeit wird die Zusammensetzung der Mikrobiota beeinflusst. Es gibt Hinweise darauf, dass u.a. eine Dysbiose, d.h. ein Ungleichgewicht in der Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota, mit der Entstehung von verschiedenen Erkrankungen, z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Fettleberhepatitis oder dem kolorektalen Karzinom, assoziiert sein kann. Verstärkt wird die Entstehung durch Umwelteinflüsse, Stress, Medikamente, genetische Faktoren und v.a. durch Antibiotika.³⁹⁻⁴¹

Einleitung

Als **fäkalen Mikrobiomtransfer** bezeichnet man die Übertragung von Stuhlmikroorganismen (Bakterien, Pilze, Viren) eines gesunden menschlichen Spenders oder einer Spenderin in den GI-Trakt einer erkrankten Person mit dem Ziel der Wiederherstellung eines normalen Mikrobioms des Darms.

Die ersten Therapieansätze des fäkalen Mikrobiomtransfers finden sich bereits im 4. Jahrhundert in der traditionellen chinesischen Medizin. Der chinesische Arzt Ge-Hong beschrieb in einem Notfallmedizin-Lehrbuch erstmalig gute Therapieerfolge mit Fäzesanwendungen.⁴² Im 17. Jahrhundert wurde von dem deutschen Thüringer Arzt Christian Franz Paullini die Anwendung weiterer Rezepturen in seinem Buch „Heylsame Dreck-Apotheke“ beschrieben.⁴³ Die erste Stuhltransplantation fand 1958 in den USA in Denver bei einem Patienten mit einer fulminanten pseudomembranösen Enterokolitis erfolgreich statt.⁴⁴ 2013 erschien im The New England Journal of Medicine ein Artikel über eine erstmalig antegrad durchgeführte Stuhltransplantation über eine Magensonde in den Dünndarm einer erkrankten Person. Diese randomisierte kontrollierte Studie zeigte eine signifikante Überlegenheit der Stuhltransplantation verglichen mit der konventionellen antibiotischen Therapie mit Vancomycin bei Patienten und Patientinnen mit mehreren Rezidiven.⁴⁵

In Deutschland fällt der fäkale Mikrobiomtransfer unter das Arzneimittelgesetz mit Anzeigenpflicht (§ 2 Abs. 1 Nr. 1 und Nummer 2A und § 13 Abs. 2b des AMG). Die Kostenübernahme muss beim Kostenträger beantragt werden.⁴⁶

Als einzige strenge Indikation zum fäkalen Mikrobiomtransfer zählt bislang die rezidivierende CDI ab dem zweiten Rezidiv. In der Literatur liefern diverse Studien positive Daten bezogen auf die Heilungsraten. So zeigte eine randomisierte kontrollierte Studie von Cammarota et al, 2014 bei 536 Patienten und Patientinnen mit rezidivierenden CDI eine Heilungsrate von 86% mittels fäkalem Mikrobiomtransfer im Vergleich zur konventionellen antibiotischen Therapie. Ein nichtsignifikanter Vorteil von 93% wird erzielt, wenn der Mikrobiomtransfer in das Coecum oder Colon ascendens erfolgt.⁴⁷

Einleitung

Verbindliche nationale Standards für das Spenderscreening und die Methode der Transfermethode sind bislang noch nicht festgelegt. Daher wurde für die Dokumentation des Stuhltransfers bundesweit in der Uniklinik Jena und Köln je ein Mikrotrans-Register gegründet, um langfristig Wirkungen und Nebenwirkungen zu erfassen.⁴⁸ Diskutiert wird auch der Einsatz des fäkalen Mikrobiomtransfers bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, metabolischen Erkrankungen oder Adipositas. Hierbei gibt es noch viele offene Fragen auf Langzeiteffekte im Hinblick auf mögliche Veränderungen des intestinalen Mikrobioms.⁴⁹

1.9. Antibiotic Stewardship

Als Antibiotic Stewardship bezeichnet man ein Konzept zum rationalen und verantwortungsvollen Umgang mit Antibiotika in Krankenhäusern. Die Herausforderungen an die Mediziner und Medizinerinnen nehmen hinsichtlich der Therapieplanung mit der Zunahme der Resistenzentwicklung und dem oft unkritischen Einsatz von Antibiotika zu. Auch in Bezug auf die steigende Zahl an CDI bedarf es an Strategien zum Einsatz von rationalen Antibiotikaregimes.

Die 2018 erschienene Neuauflage der deutsch-österreichischen S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften fasst die evidenzbasierten Empfehlungen von Antibiotic Stewardship Programmen in Krankenhäusern zusammen.⁵⁰ Gefordert wird demnach ein multidisziplinäres ABS-Team bestehend aus einem Infektiologen oder einer Infektiologin, einem in ABS fortgebildeten Apotheker oder Apothekerin und einem Facharzt, einer Fachärztin für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie. Für die Funktion ist eine Vollzeitstelle pro 500 Betten notwendig. Für die Förderung gibt es spezielle Fortbildungen, die durch die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie unterstützt werden.⁵¹ Mit den Empfehlungen soll der Umgang mit Antibiotika verbessert werden. Es werden Strategien genannt zur Optimierung des Verordnungs-, und Therapieverhaltens. Demnach soll die Therapiedauer der Antibiotikagabe verkürzt, die Dosierung optimiert und die Behandlung gezielt früh durchgeführt werden, also Erreger so früh wie möglich spezifisch behandelt werden.

Einleitung

Bezogen auf *Clostridioides difficile* soll die Reduktion von Cephalosporinen und Fluorchinolonen die Häufigkeit von *Clostridioides difficile*- Infektionen halbieren. Neben dem geschulten Fachpersonal werden Daten benötigt zur Antibiotikaresistenz, der Infektionsinzidenz und zum Antibiotikaverbrauch. Basierend darauf kann durch Antibiotikavisiten oder Konsildienste der umsichtige Umgang mit Antibiotika verbessert werden und langfristig Behandlungsergebnisse sowie Kosten günstig beeinflusst werden.

Einleitung

1.9.1. Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, einen Überblick über die klinikeigenen Fälle der CDI des Klinikums Aschaffenburg-Alzenau zu erhalten. Im Fokus standen:

- Häufigkeit einer CDI
- Patienten und Patientinnen-Charakteristika
- Klinische Manifestation
- Therapie
- Rezidivhäufigkeit
- Poststationäres Management

2. Material und Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 299 Patienten und Patientinnen erfasst, die in dem Zeitraum vom 01.01.2013 bis 27.05.2015 in den verschiedenen Fachbereichen des Klinikums Aschaffenburg-Alzenau stationär waren und bei denen eine CDI festgestellt und antibiotisch behandelt wurde.

Das Klinikum Aschaffenburg-Alzenau ist ein Haus mit 900 Betten an zwei Standorten mit insgesamt 22 Kliniken, Abteilungen und Instituten. Es ist ein Lehrkrankenhaus der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Jährlich werden etwa 100 000 Patienten und Patientinnen an beiden Standorten medizinisch versorgt.

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten wurden aus den einzelnen Fachbereichen am Standort Aschaffenburg erhoben (ausgenommen Kinderklinik).

Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Fachbereiche.

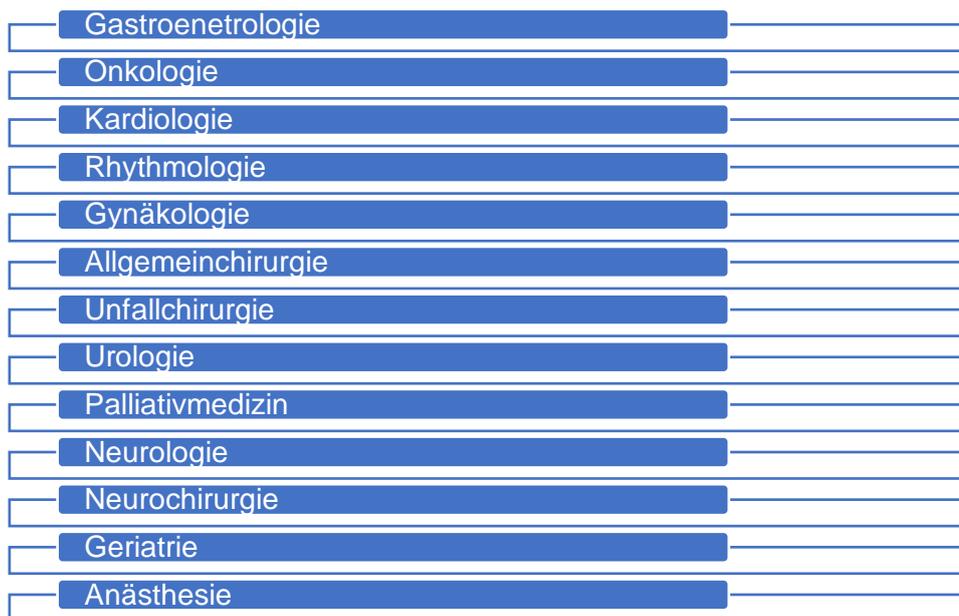


Abbildung 4: Fachbereiche des Klinikums Aschaffenburg-Alzenau

2.1. Ethik-, und Tierversuchsvotum, Aktenzeichen 2021021502

Die Ethik-Kommission der Universität Würzburg sprach am 12.03.2021 keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Auswertung der angeführten Daten für den Zeitraum 01/2013 – 5/2015 aus.

2.2. Detektion der Patienten und Patientinnen

Die Detektion der Patienten und Patientinnen erfolgte über das Programm Meierhofer® Clinical Competence (MCC). Die im o.g. Zeitraum an einer CDI Erkrankten wurden mir im Vorfeld durch das Medizincontrolling des Hauses zur Verfügung gestellt. Die weitere Datenerhebung wurde mithilfe der Entlassungsbriefe durchgeführt. Für die Diagnose einer CDI wurde ein positiver Toxinnachweis in der Stuhlkultur vorausgesetzt.

2.3. Tabellarische Erfassung der Patienten und Patientinnen

Die Patienten und Patientinnen wurden nach Alter, Geschlecht und Hauptdiagnosen, die zur stationären Aufnahme geführt hatten, chronologisch in einer Microsoft® Excel-Tabelle erfasst. Weitere dokumentierte Fakten waren Nebendiagnosen und anamnestische Angaben, inwieweit eine und gegebenenfalls welche antibiotische Therapie dem Auftreten der CDI vorausgegangen war.

Ein Teil der Patienten und Patientinnen wurde bereits mit einem Rezidiv aufgenommen. Die Mehrheit erkrankte indessen im Rahmen einer eingeleiteten antibiotischen Therapie während des stationären Aufenthalts mit konsekutivem Nachweis des Clostridioides difficile Toxins im Stuhl.

2.4. Kontaktaufnahme Hausärzte und Hausärztinnen

Im nächsten Schritt wurden die Hausärzte/Hausärztinnen anhand der Entlassungsbriefe aus den verschiedenen Abteilungen ermittelt. In einem Anschreiben und mittels Fragebogen wurden diese gebeten anzugeben, ob nach Abschluss der antibiotischen CDI-Behandlung im ambulanten Bereich durch sie eine Stuhlkontrolle veranlasst worden war oder nicht, und gegebenenfalls mit welchem Ergebnis. Des Weiteren wurde gefragt, ob es im weiteren Verlauf zu einem Rezidiv gekommen war, und welches Antibiotikum wie lange eingesetzt worden war. Bei den Patienten und Patientinnen, die während des stationären Aufenthalts an einem Rezidiv erkrankten oder bereits mit einem CDI-Rezidiv aufgenommen worden waren, wurde anhand der Entlassungsbriefe ermittelt, welche Antibiotika zum Einsatz kamen. Auf der Basis des Fragebogens wurden die Daten in einer Tabelle erfasst. Anhand der Antwort der Hausärzte/Hausärztinnen und der vorliegenden Entlassungsbriefe aus den jeweiligen Fachbereichen wurde außerdem notiert, ob Patienten und Patientinnen im Rahmen der CDI clostridioidesbedingt stationär oder im weiteren ambulanten Verlauf verstarben oder unabhängig davon.

Material und Methoden

Anschreiben und Fragebogen an den Hausarzt, die Hausärztin:

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

im Rahmen meiner Doktorarbeit bei Prof. Fischbach soll u.a. die Rezidivrate einer Infektion mit *Clostridioides difficile* erfasst werden. Dafür habe ich einen Fragebogen erstellt um dessen Beantwortung per Fax ich Sie bitte.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. W. Fischbach

Monika Ullmann

Fragebogen:

Name des Patienten und der Patientin: Max Mustermann

Geburtsdatum: 01.01.1945

Stationär: 01.01.2015-15.01.2015, Gastroenterologie

Haben Sie nach der Entlassung eine Stuhlkontrolle veranlasst? Ja Nein

Wenn ja, mit welchem Ergebnis? Stuhlkontrolle pos. neg.

Trat im weiteren Verlauf ein Rezidiv der *Clostridioides*infektion auf? Ja Nein

Wurde dies erneut ambulant behandelt? Ja Nein

Wenn ja, womit? Metronidazol Vancomycin Dificlir

Wie lange? 7 Tage 14 Tage Tage

Erfolgreich Ja Nein

2. Rezidiv? Ja Nein

Material und Methoden

Abbildung 5 fasst schematisch die Datenerhebung zusammen.

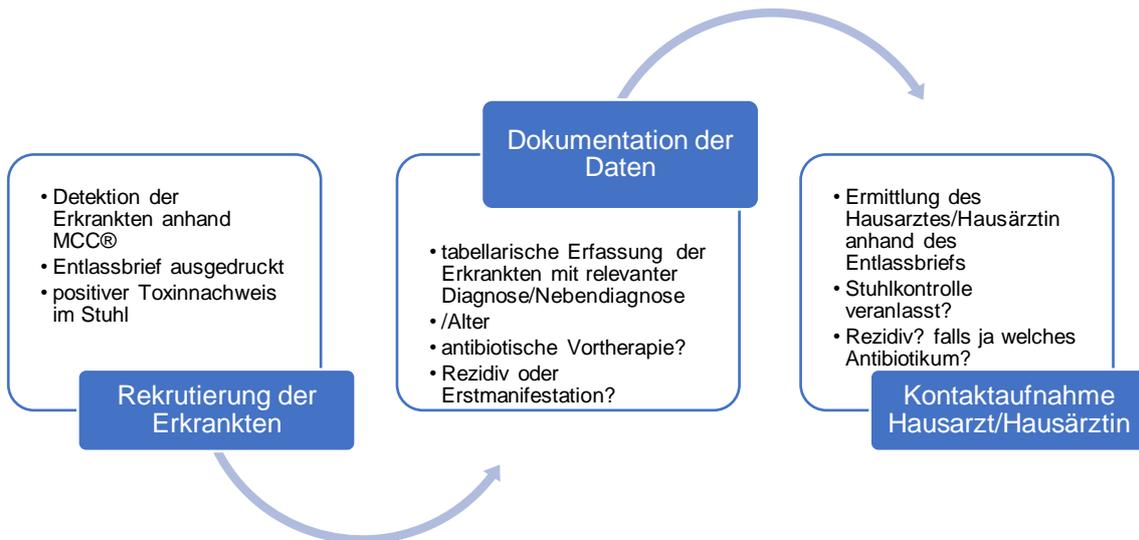


Abbildung 5: Datenerhebung

2.5. Statistik und Literaturrecherche

Die Daten wurden zunächst anhand des Programm Meierhofer® Clinical Competence (MCC) gewonnen und anschließend mit dem mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel 2007 erfasst und durch mich ausgewertet.

Die Literatursichtung erfolgte über die medizinische Datenbank PubMed mit den Schlagworten: CDI, CDI-Rezidive und anschließend über die Literatur zu dem Thema.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika der Patienten und Patientinnen

Erfasst wurden insgesamt 299 Patienten und Patientinnen (männlich 139, mittleres Alter 72,45 Jahre; weiblich 160, mittleres Alter 75,14 Jahre), bei denen im Rahmen des Zeitraums 01.01.2013 – 05/2015 im Klinikum Aschaffenburg-Alzenau eine CDI festgestellt wurde.

Das mittlere Alter aller Betroffenen lag bei 73,8 Jahren.

Die Altersspanne der weiblichen und männlichen Erkrankten lag bei 18-97 Jahren. Der Anteil der weiblichen/männlichen Erkrankten betrug 54/46%.

Einen Überblick über die Geschlechterverteilung gibt Abbildung 6.

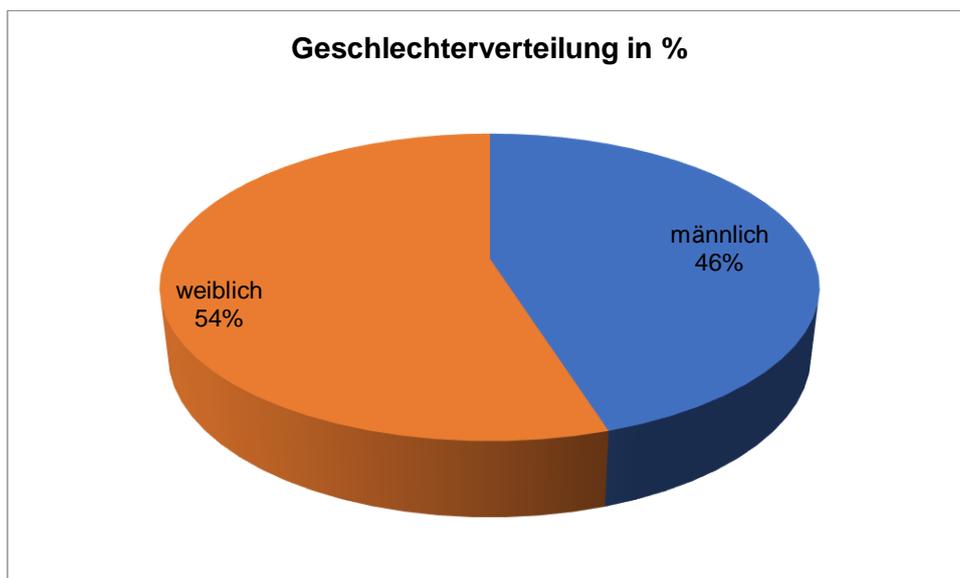


Abbildung 6: Prozentualer Anteil der weiblichen/männlichen Erkrankten

Ergebnisse

Abbildung 7 fasst das Alter und die Anzahl der Patienten und Patientinnen zusammen.

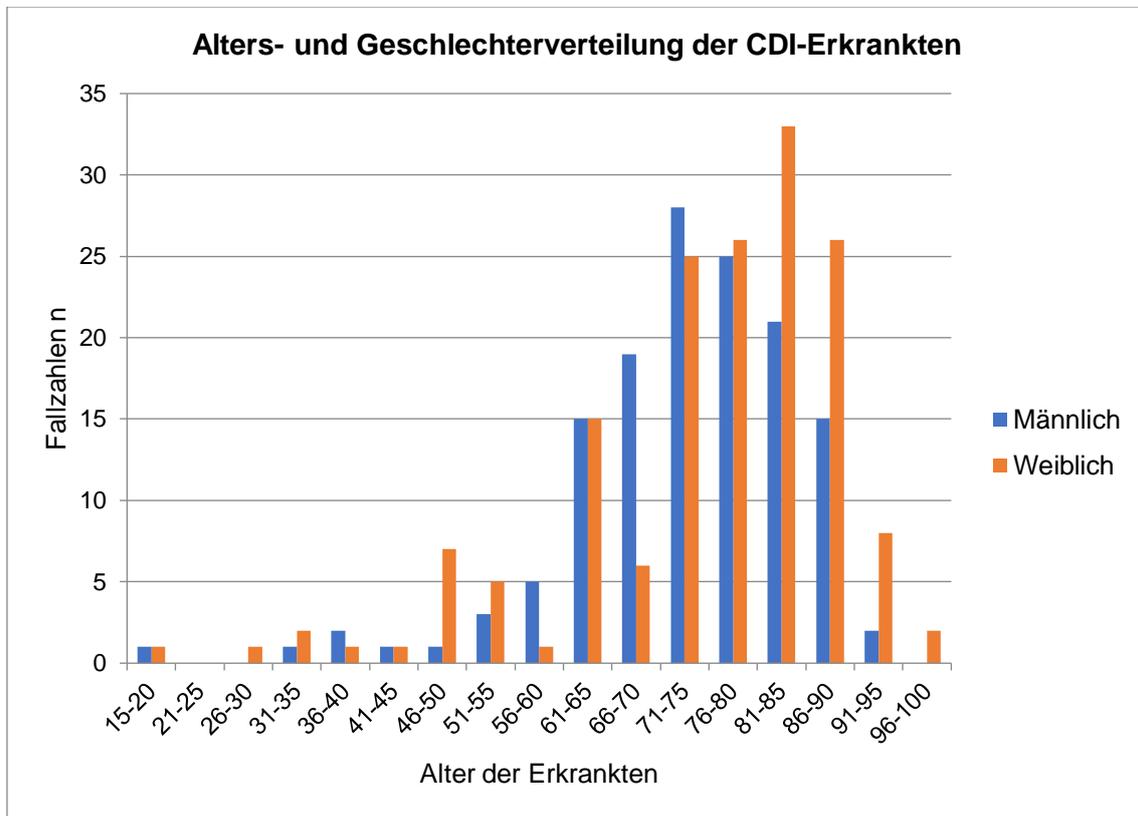


Abbildung 7: Säulendiagramm CDI-Erkrankung, Alter und Anzahl beider Geschlechter

Ergebnisse

3.2. Hauptdiagnosen der Patienten und Patientinnen

Unfallchirurgische Krankheitsbilder, chronische Erkrankungen und Tumor- Herz- und Nierenerkrankungen machten den Großteil der Hauptdiagnosen aus, die zum stationären Aufenthalt der Patienten und Patientinnen führten. Da die meisten von ihnen multimorbide waren, überschneiden sich die Diagnosen bei einer Vielzahl.

Abbildung 8 gibt einen Überblick über die Hauptdiagnosen der Patienten und Patientinnen.

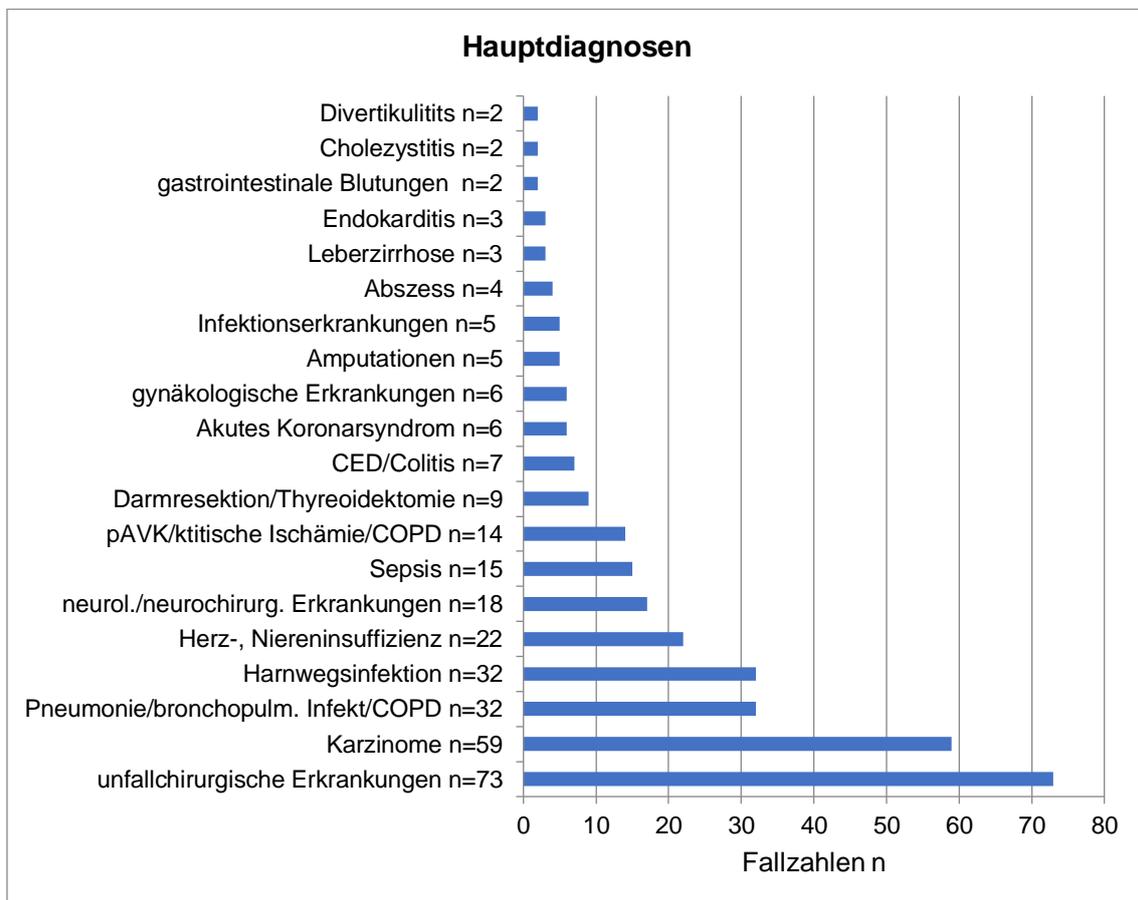


Abbildung 8: Hauptdiagnosen der CDI-Erkrankten

Ergebnisse

3.3. Antibiotische Vortherapie

Bei insgesamt 105 der 299 Erkrankten (35%) konnte ermittelt werden, welches Antibiotikum im Rahmen der Grunderkrankung oder im Rahmen der Akuterkrankung, die zur stationären Aufnahme führte, vor oder während des stationären Aufenthalts eingenommen worden war. Die vier am häufigsten verwendeten Antibiotika waren:

- Ampicillin/Sulbactam (21%)
- Piperacillin/Tazobactam (15%)
- Ceftriaxon (12%)
- Ciprofloxacin (10%)

Bei 39 Erkrankten (13%) konnte zwar nachvollzogen werden, dass ein Antibiotikum eingenommen worden war, allerdings konnte nicht ermittelt werden, welcher Wirkstoff dies war.

Bei 101 (34%) Erkrankten konnte anhand der mir vorliegenden Unterlagen keine Aussage darüber gemacht werden, ob vor oder während des stationären Aufenthalts eine antibiotische Therapie durchgeführt wurde.

39 Patienten und Patientinnen (13%) hatten eine antibiotische Therapie bestehend aus bis zu fünf verschiedenen Antibiotika erhalten.

Zehn Patienten und Patientinnen (3%) hatten vor Auftreten einer CDI definitiv kein Antibiotikum eingenommen.

Bei fünf Patienten und Patientinnen (2%) wurde zuvor eine Chemotherapie appliziert. Ein Antibiotikum wurde nicht eingenommen.

Ergebnisse

Abbildung 9 fasst die antibiotische Vortherapie zusammen.

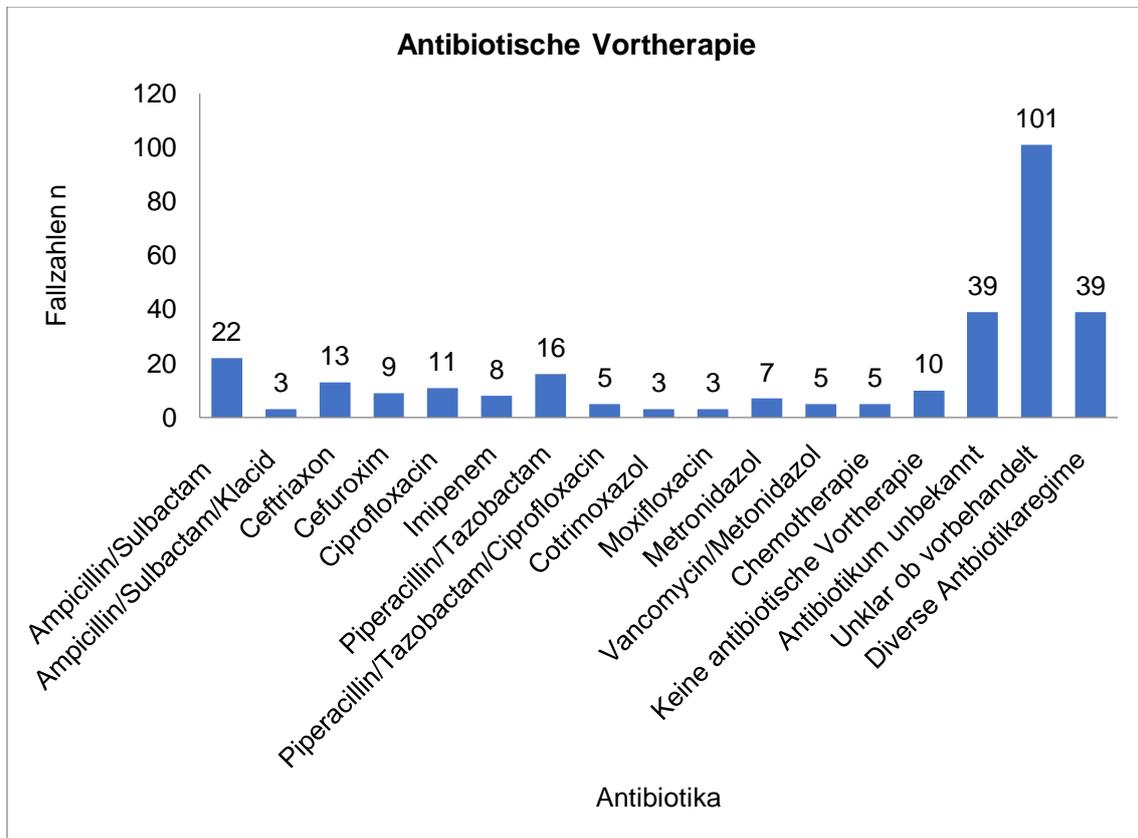


Abbildung 9: antibiotische Vortherapie

Ergebnisse

3.3.1. Antibiotische Vorbehandlung vs. keine Vorbehandlung im Hinblick auf das Geschlecht

Antibiotisch vorbehandelt waren 183 Patienten und Patientinnen (61%), davon 94 Männer (51%) und 89 Frauen (49%). Sicher antibiotisch nicht vorbehandelt waren 10 Patienten und Patientinnen (3%), davon drei Männer (3%) und sieben Frauen (70%).

Abbildung 10 gibt einen Überblick.

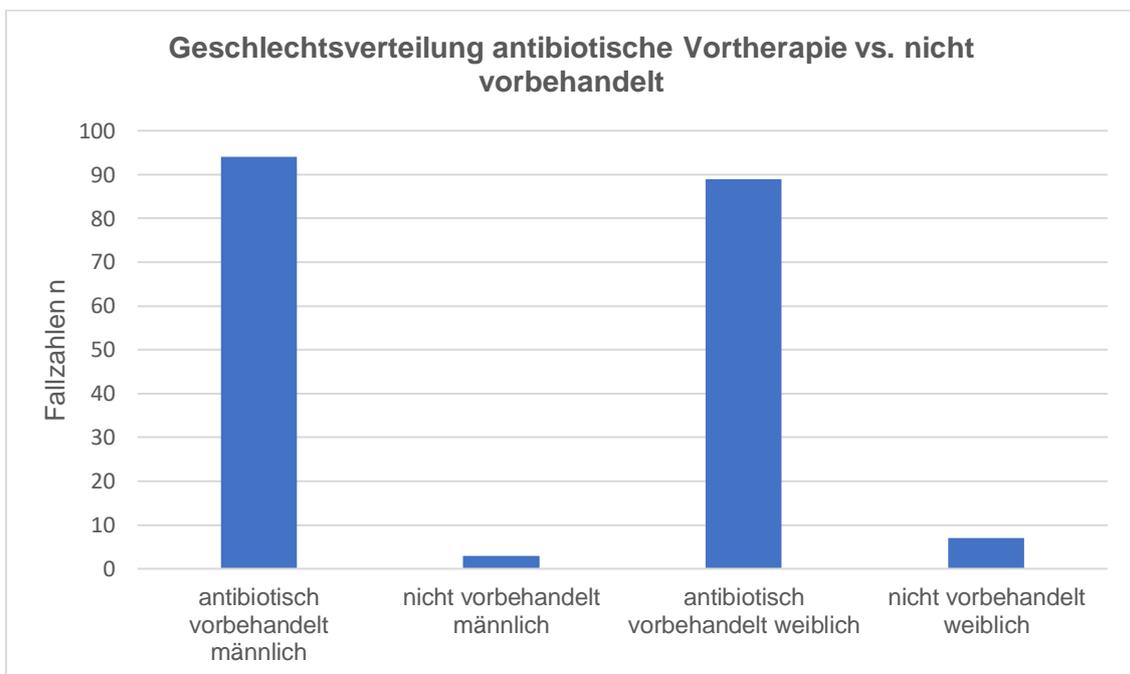


Abbildung 10: Geschlechtsverteilung antibiotische Vortherapie vs. nicht vorbehandelt

Ergebnisse

3.3.2. Antibiotische Vorbehandlung vs. keine Vorbehandlung im Hinblick auf das Alter der Erkrankten

Bei den antibiotisch vorbehandelten Patienten und Patientinnen lag das durchschnittliche Alter bei 75,8 Jahren, bei den nicht Vorbehandelten bei 64,7 Jahren.

Abbildung 11 fasst dies zusammen.

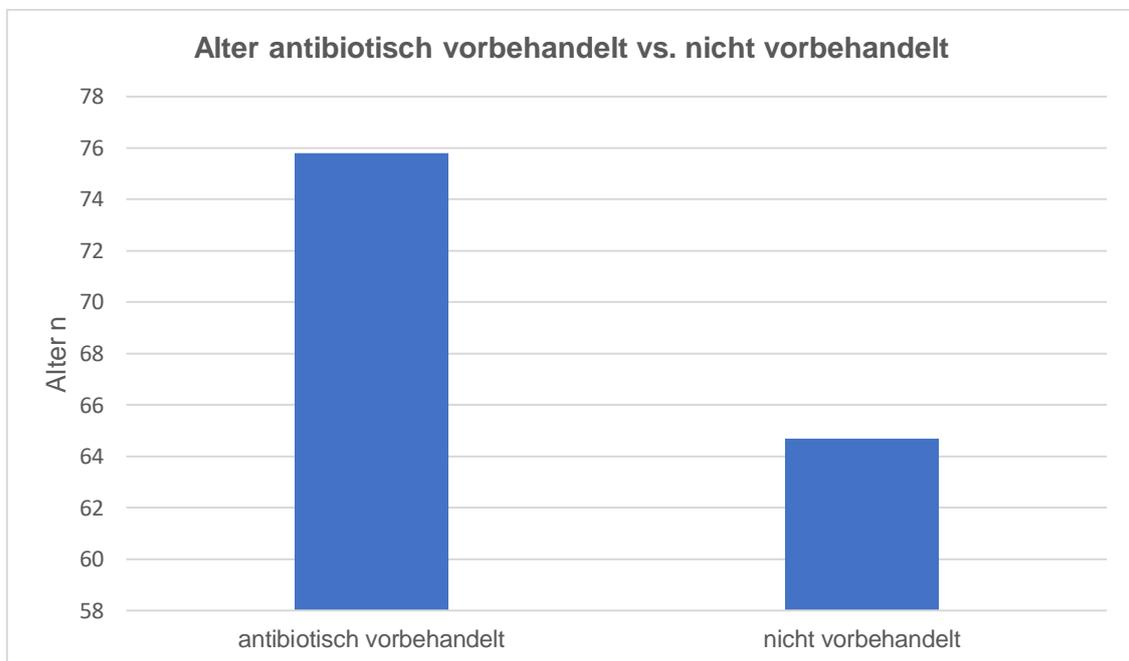


Abbildung 11: Altersverteilung antibiotisch vorbehandelt vs. nicht vorbehandelt

3.3.3. Antibiotische Vorbehandlung vs. keine Vorbehandlung im Hinblick auf Komorbiditäten

Hinsichtlich der Komorbiditäten gab es keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen. Alle Patienten und Patientinnen waren vorerkrankt. Sowohl in der Gruppe der antibiotisch Vorbehandelten als auch in der Gruppe der nicht antibiotisch Vorbehandelten bestanden folgende Begleiterkrankungen: chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Demenz, kardiale Erkrankungen, postoperative Zustände und Tumorerkrankungen.

3.4. Initialtherapie der CDI

Angeschrieben und mit einem Fragebogen versehen wurden 87 Hausärzte/Hausärztinnen. Die Rücklaufquote lag bei 33 %. Die antibiotische Behandlung der CDI erfolgte stationär oder bereits zuvor im ambulanten Bereich durch den Hausarzt oder die Hausärztin bei 139 Patienten und Patientinnen mit Metronidazol (47%) und bei 34 Patienten und Patientinnen mit Vancomycin (11%). Bei 99 Erkrankten wurde eine Kombination aus Metronidazol und Vancomycin gegeben (33%). Bei den übrigen 27 (9%) war nicht eindeutig zu ermitteln welches Antibiotikum gegeben wurde.

Ergebnisse

Abbildung 12 gibt einen Überblick über die Initialtherapie der CDI.

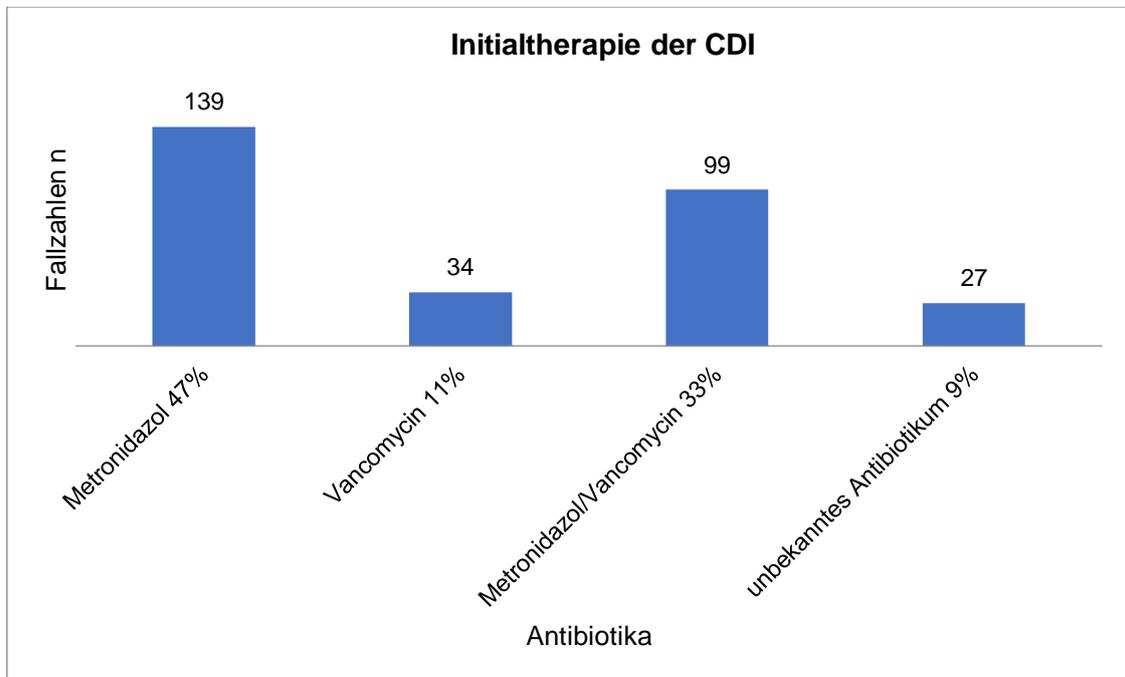


Abbildung 12: Initialtherapie der CDI

Nach Abklingen der Diarrhoen wurde bei insgesamt 141 der entlassenen Patienten und Patientinnen (48%) eine Stuhlkontrolle durchgeführt. Bei sieben von ihnen (5%) zeigte sich ein positives Ergebnis, also ein noch nachweisbares Toxin in der Stuhlkultur. Die Behandlung erfolgte daraufhin bei je einem der drei Erkrankten mit

- Vancomycin
- Metronidazol/Vancomycin und
- Doxycyclin

erfolgreich ohne weiteres Auftreten eines Rezidivs. Zu den übrigen vier Erkrankten gab es keine Rückmeldung durch die Hausärzte/Hausärztinnen. Eine schwangere Patientin konnte detektiert werden, die mittels Metronidazol erfolgreich antibiotisch behandelt wurde. In der ambulanten Stuhlkontrolle war kein Toxin mehr nachweisbar.

Ergebnisse

3.5. Ambulante Rezidivtherapie

Bei 12 der entlassenen Patienten und Patientinnen (4%) kam es im ambulanten Verlauf zu einem Rezidiv. Die Rezidivtherapie wurde bei je zwei von ihnen mit Metronidazol oder Vancomycin durchgeführt. Eine erkrankte Person erhielt eine Kombination aus Metronidazol und Vancomycin, eine weitere nahm Fidaxomicin ein. Zu den übrigen sechs verbliebenen Patienten und Patientinnen gab es keine Rückmeldung durch die Hausärzte/Hausärztinnen bzgl. der verabreichten Antibiose.

Einen Überblick über die ambulante Rezidivtherapie der CDI liefert Abbildung 13:

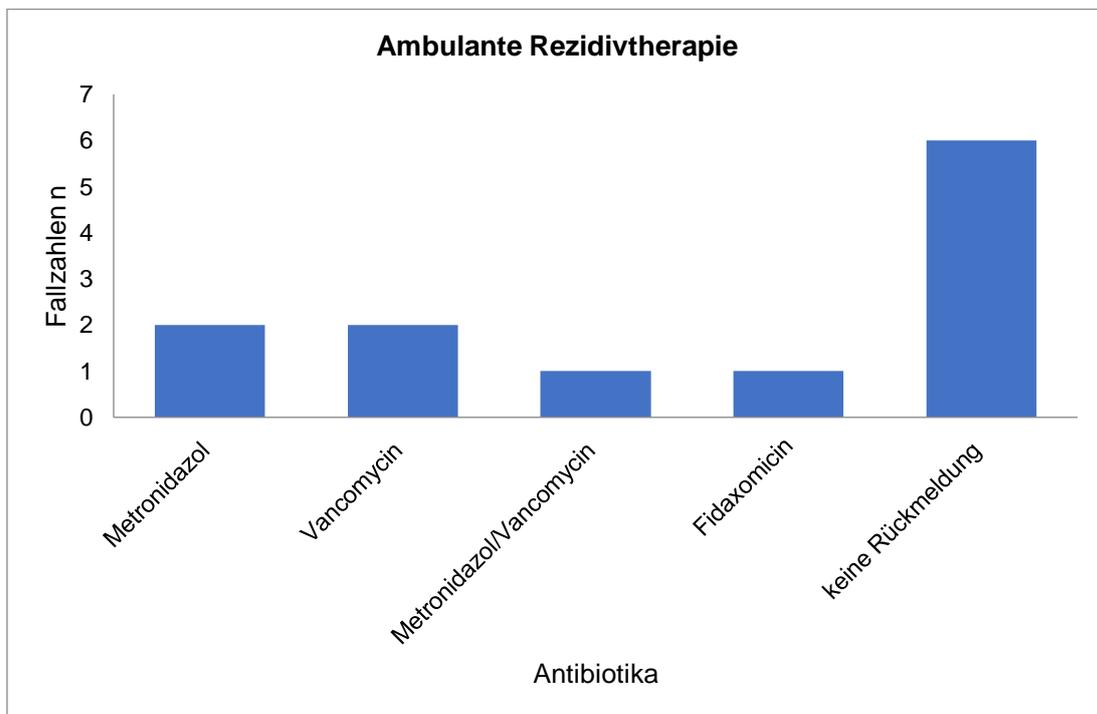


Abbildung 13: ambulante Rezidivtherapie der CDI

Ergebnisse

3.6. Stationäre Rezidivtherapie

49 der 299 Patienten und Patientinnen (16%) erlitten entweder im gleichen oder im nächsten stationären Aufenthalt ein CDI-Rezidiv.

Sechs (12%) wurden erfolgreich mit Metronidazol therapiert, 13 (27%) mit Vancomycin, 16 (33%) mit einer Kombination aus Metronidazol/ Vancomycin und sechs (12%) mit Fidaxomicin. Zwei Erkrankte (4%) erhielten Fidaxomicin in Verbindung mit *Saccharomyces boulardii*.

Jeweils eine von sechs erkrankten Personen erhielt folgende Antibiotikakombinationen:

- Fidaxomicin/Metronidazol
- Fidaxomicin/Metronidazol/Vancomycin
- Vancomycin/Ciprofloxacin
- Vancomycin/Fidaxomicin
- Metronidazol/Fidaxomicin
- Doxycyclin

Eine erkrankte Person wurde mit folgenden Antibiotikakombinationen behandelt:

Vancomycin/Fidaxomicin, Metronidazol/Fidaxomicin,
Metronidazol/Vancomycin/Fidaxomicin, Vancomycin/Ciprofloxacin.

Ergebnisse

Folgende Abbildung zeigt die verwendeten Antibiotika bzw. Antibiotikakombinationen:

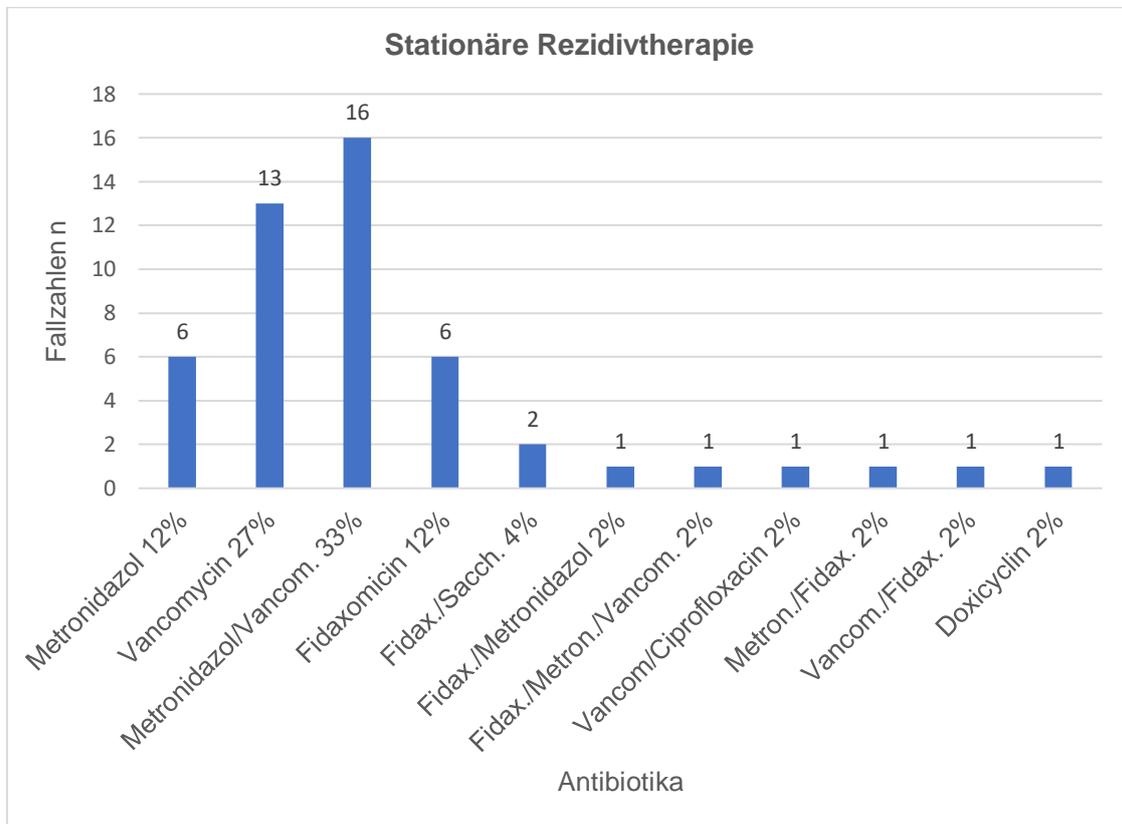


Abbildung 14: stationäre Rezidivtherapie

Ergebnisse

3.7. Gruppe mit mehreren CDI-Rezidiven

17 der 299 Patienten und Patientinnen (5,7%) erlitten mehr als ein Rezidiv. Bei 11 von ihnen (65%) kam es nach der antibiotischen Therapie mit Metronidazol und/oder Vancomycin zu zwei Rezidiven.

Eine erkrankte Person, die mit Metronidazol, Vancomycin und *Saccharomyces boulardii* behandelt worden war, erlitt ein zweites Rezidiv. Eine erkrankte Person, deren erstes Rezidiv laut Unterlagen mit Imipenem/Cilastatin behandelt worden war, erlitt ebenfalls ein zweites CDI-Rezidiv. Bei einer weiteren betroffenen Person, die zuvor mit einer nachvollziehbaren Dreifach-Antibiose therapiert wurde, trat auch ein zweites Rezidiv auf, das klinisch erfolgreich mit Metronidazol und Fidaxomycin behandelt werden konnte. Eine Stuhlkontrolle wurde nicht durchgeführt.

Drei Patienten und Patientinnen (18%) erlitten drei Rezidive nach einer antibiotischen Therapie mit Metronidazol, Vancomycin und Fidaxomicin. Davon war eine erkrankte Person nach erneuter Therapie mit Vancomycin schließlich rezidivfrei. Der Therapieerfolg wurde bei dieser Person durch eine negative Stuhlkontrolle bestätigt. Die beiden anderen Erkrankten verstarben u.a. an einem Tumorleiden.

Zwei Patienten und Patientinnen (12%) erlitten vier Rezidive, davon wurde eine Patientin zuvor mit Metronidazol, Vancomycin und Fidaxomycin behandelt. Diese multimorbide Patientin verstarb im Verlauf. Bei der anderen erkrankten Person war die antibiotische Vortherapie aus den vorliegenden Unterlagen nicht nachvollziehbar. Eine Stuhlkontrolle nach antibiotischer Therapie mit Vancomycin erfolgte nicht durch den Hausarzt. Zum weiteren Verlauf gab es seitens des Hausarztes keine Rückmeldung.

Eine betroffene Person, bei welcher in den Unterlagen mehrere Rezidive beschrieben wurden, verstarb nach einer Behandlung der CDI mit Metronidazol/Vancomycin und Rifaximin.

Es handelte sich in dieser Gruppe um multimorbide und/oder immunsupprimierte Patienten und Patientinnen.

Ergebnisse

Abbildung 15 gibt einen Überblick über die CDI-Rezidive.

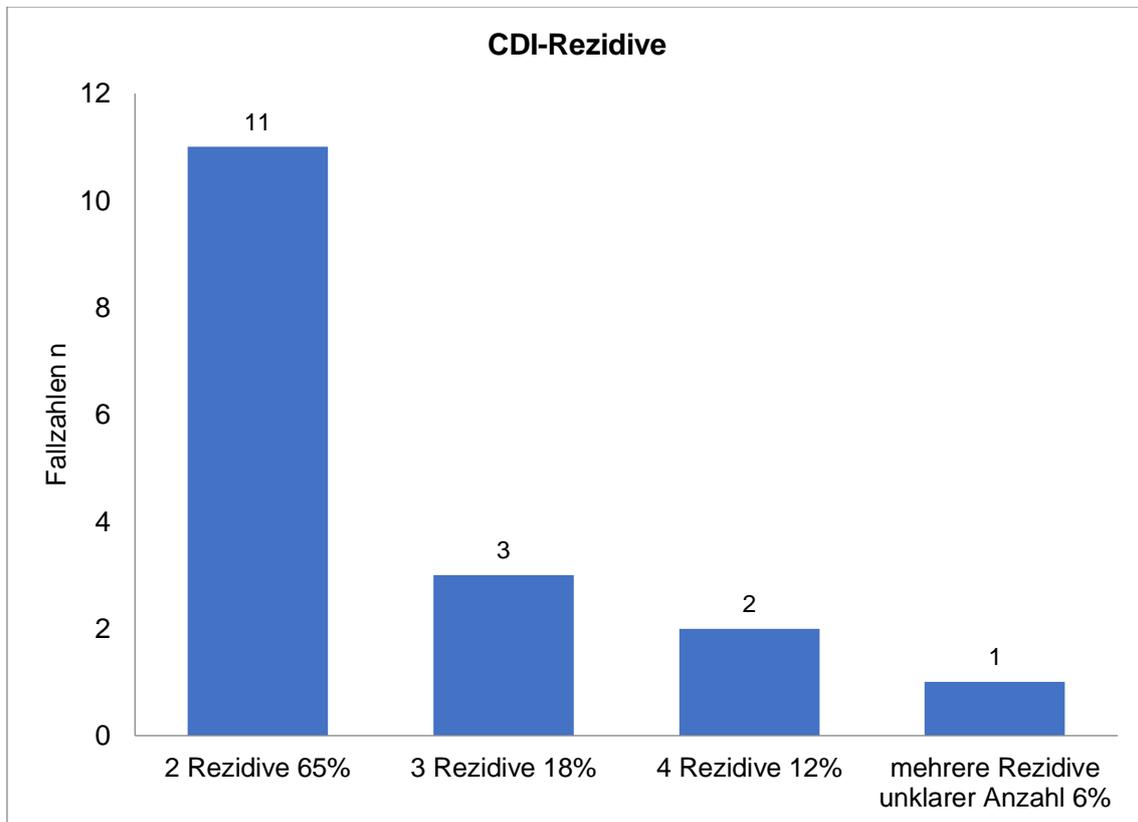


Abbildung 15: mehrfache CDI-Rezidive

Ergebnisse

3.7.1. Merkmale der Rezidivgruppe

In der Rezidivgruppe fiel auf, dass bei allen Patienten und Patientinnen in den letzten drei Monaten eine CDI vorangegangen war. Ebenfalls waren alle in den letzten drei Monaten hospitalisiert und multimorbide bzw. immunsupprimiert. Bei $\frac{3}{4}$ der Patienten und Patientinnen war eine antibiotische Behandlung vorausgegangen. Das mittlere Alter in dieser Gruppe lag bei 70 Jahren.

Folgende Abbildung liefert einen Überblick über die Merkmale in dieser Gruppe:

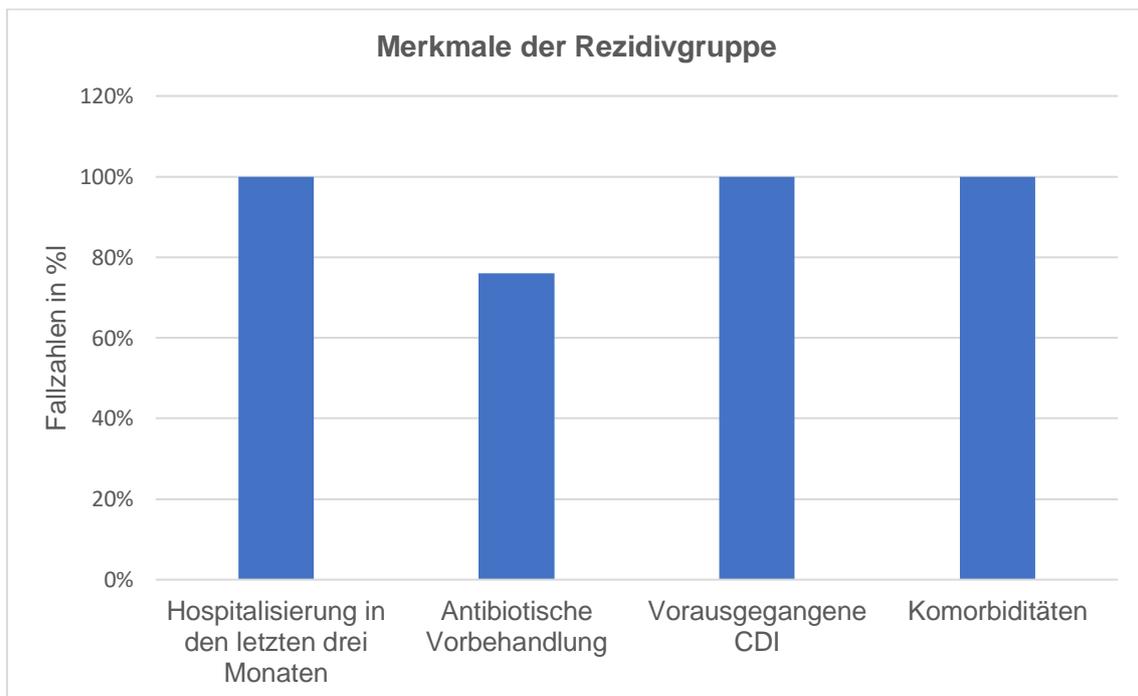


Abbildung 16: Merkmale der CDI-Rezidivgruppe

Ergebnisse

3.8. Komplikationen und Todesfälle

Komplikationen in Form eines toxischen Megacolons traten nicht auf. Bei fünf Patienten und Patientinnen (2%) kam es zu einer Sepsis, die letal endete. Insgesamt verstarben 71 der 299 Patienten und Patientinnen (24%). 12 der 71 Patienten und Patientinnen (17%) verstarben an einer clostridioidesbedingten Ursache, 83% verstarben an anderen Todesursachen.

Die nachfolgende Abbildung gibt einen Überblick über alle verstorbenen Patienten und Patientinnen:

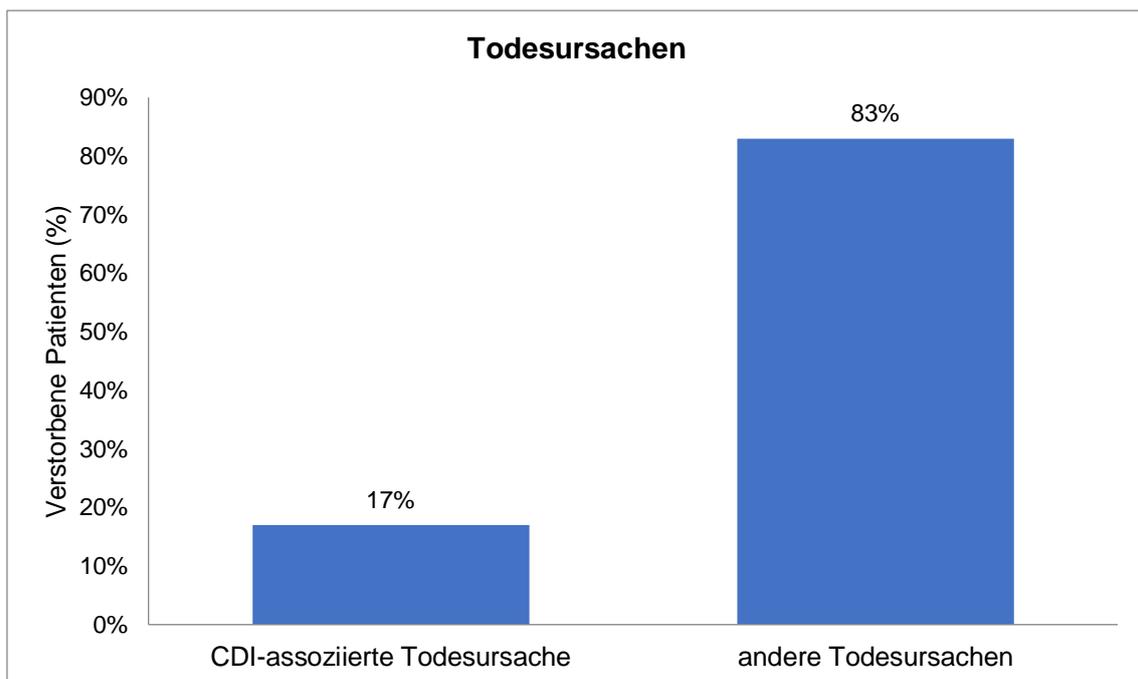


Abbildung 17: Todesursachen

Ergebnisse

Abbildung 18 zeigt abschließend das Flussdiagramm:

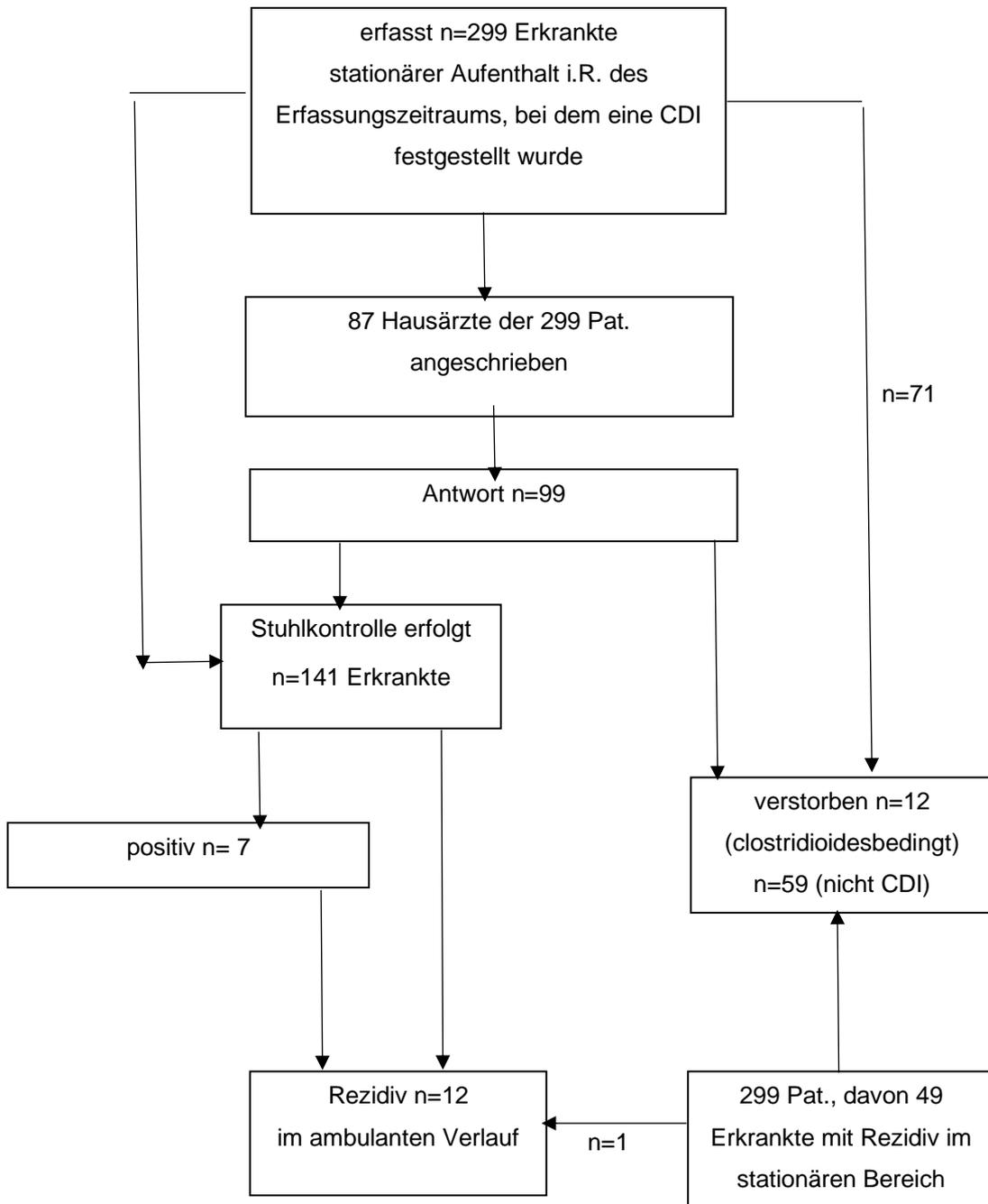


Abbildung 18: Flussdiagramm

Ergebnisse

3.9. Stationäre CDI-Fälle unter ABS am Klinikum Aschaffenburg-Alzenau

Seit der Umsetzung des ABS am Klinikum Aschaffenburg-Alzenau 2017 kann man einen Rückgang der CDI-Fälle auf zuletzt 117 Fälle im Jahr 2020 und 92 Fälle im Jahr 2021 verzeichnen.

Folgende Darstellung gibt eine Übersicht:

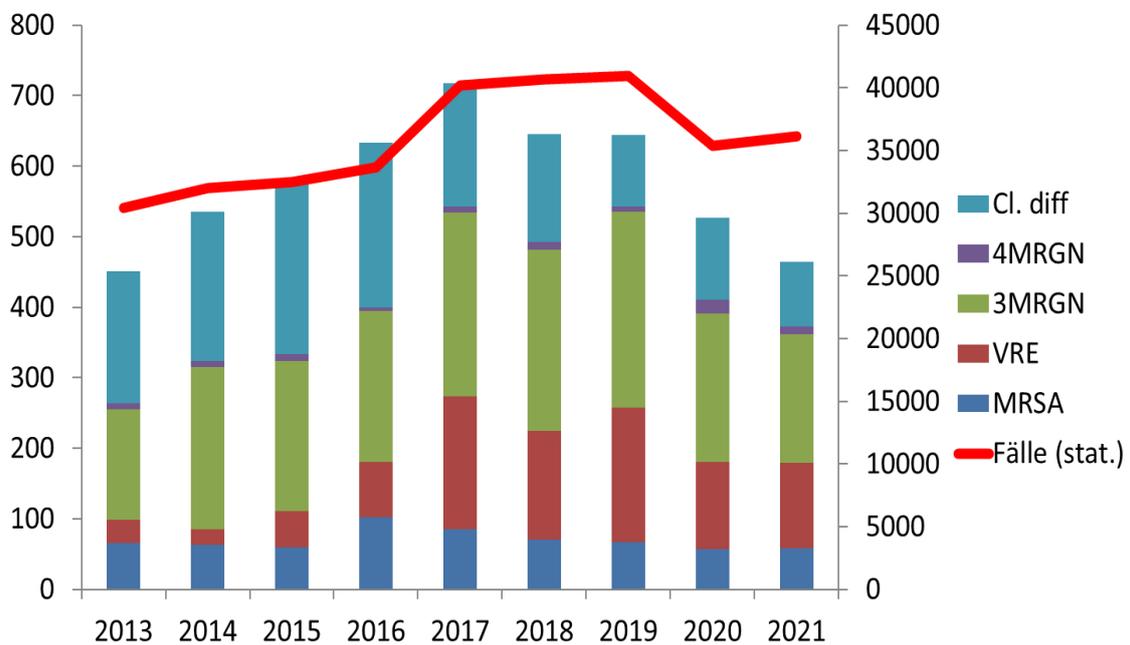


Abbildung 19: Erregernachweis aus Nicht-Screening-Materialien bis 2016 nur Standort Aschaffenburg, ab 2017 Aschaffenburg-Alzenau, 2021 annualisiert

Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Schneider, Hygiene Klinikum Aschaffenburg-Alzenau

4. Diskussion

In dieser Arbeit über die CDI im Klinikum Aschaffenburg-Alzenau wurden insgesamt 299 Patienten und Patientinnen erfasst. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv im Zeitraum 01/2013 - 05/2015 aus allen Fachabteilungen am Standort Aschaffenburg (ausgenommen Kinderklinik). Ziel war es, die an einer CDI-Erkrankten zu detektieren, die initiale Antibiotikatherapie zu ermitteln und die Rezidivrate mitsamt der Folgetherapie festzuhalten sowie die Komplikationen und die Todesursachen zu dokumentieren.

4.1. Charakteristika der Patienten und Patientinnen und Risikofaktoren der CDI

Die Altersspanne aller CDI-Erkrankten reichte von 18-97 Jahren. Das mittlere Alter aller erkrankten Patienten und Patientinnen betrug 73,8 Jahre. Die Altersgruppe der 60-90-jährigen Patienten und Patientinnen war mit 254 CDI-Betroffenen (85%) am häufigsten vertreten. Zu den Hauptdiagnosen, die initial zur stationären Aufnahme führten, zählten Tumor- Herz- und Nierenerkrankungen sowie unfallchirurgische Krankheitsbilder mit einer hohen Rate an multimorbiden, immunsupprimierten und chronisch kranken Patienten und Patientinnen.

In der Gruppe der 76-90-jährigen war der Frauenanteil höher, bei den 66-75-jährigen dominiert das männliche Geschlecht. In der Gruppe der 61-65-jährigen war das weibliche und männliche Geschlecht ausgewogen vertreten. Betrachtet man alle Altersgruppen zusammen, so zeigt sich ein mit 56% nicht signifikant höherer Anteil von weiblich Erkrankten (54% weiblich, 46% männlich). Vergleicht man die antibiotisch vorbehandelten mit den nicht vorbehandelten Patienten und Patientinnen in Bezug auf das Geschlecht, so hat das Geschlecht keinen Einfluss auf die Erkrankung und ist auch nicht als Risikofaktor für eine CDI anzusehen.

In der Literatur findet man zu diesem Aspekt unterschiedliche Angaben. In einer Studie von Younas et al aus dem Jahr 2020 fanden sich im Jahr 2015 bei Frauen in South Carolina höhere CDI-Inzidenzraten aber auch höhere Verschreibungsraten von Antibiotika im ambulanten Bereich als bei Männern. Nachdem die Verschreibungsraten

Diskussion

angepasst wurden, wurde kein Unterschied mehr festgestellt.⁵² Indessen konnten Henrich et al, 2009, in einer Studie keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Erkrankung feststellen.⁵³ Eine 2014 veröffentlichte Rezension aus dem Iran sieht wiederum das männliche Geschlecht als einen Risikofaktor für die CDI an.⁵⁴

Eine antibiotische Therapie war sicher bei 61% der Patienten und Patientinnen vorangegangen. Bei 105 der Erkrankten (35%) konnte ermittelt werden, welches Antibiotikum vor Erkrankungsbeginn entweder im häuslichen oder stationären Umfeld eingenommen worden war. Das Zeitintervall von der Einnahme des Antibiotikums bis zur Erkrankung wurde dabei nicht untersucht. Es zeigte sich, dass die Patienten und Patientinnen vor der Erkrankung am häufigsten mit Ampicillin/Sulbactam (21%), Piperacillin/Tazobactam (15%), Ceftriaxon (12%) und Ciprofloxacin (10%) vorbehandelt waren. Indikationen für die vorangegangene Antibiotikatherapie waren bronchopulmonale Infekte/Pneumonien, Infektionen mit unklarem Focus, Harnwegsinfektionen aber auch postoperative Antibiotikabehandlungen aus dem unfall- und viszeralchirurgischen Bereich. 13% der Erkrankten waren mit mehreren Antibiotika (bis zu fünf) vortherapiert. In dieser Gruppe waren schwerstkranke und immunsupprimierte Patienten und Patientinnen vertreten. 2% nahmen mit der vorangegangenen Applikation einer Chemotherapie eine Sonderstellung ein, da sie keine Antibiotikatherapie erhielten. Interessanterweise erhielten 4% im Vorfeld Metronidazol bzw. Metronidazol in Kombination mit Vancomycin aufgrund abdomineller Infekte oder Weichteilinfektionen. Erklärt werden kann dies dadurch, dass Metronidazol und Vancomycin ebenfalls Einfluss auf das intestinale Mikrobiom haben können. In Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass alle Antibiotika ein unterschiedliches Risiko für die Entstehung einer CDI haben.⁵⁵ Abzugrenzen ist die antibiotikaassoziierte Diarrhoe von nichtinfektiöser Natur. Diese wird durch Antibiotika hervorgerufen bedingt durch Veränderungen und Sekretionsstörungen der Mikroflora.⁵⁶ Bei den untersuchten Patienten und Patientinnen wurde daher ein positiver Toxinnachweis vorausgesetzt. Es werden „4C“-Antibiotika (Clindamycin, Chinolone, Cephalosporine, Amoxicillin-Clavulansäure) von weniger kolitogen wirkenden Substanzen (z.B. Tetracykline) unterschieden.⁵⁷ Pakyz et al, 2014 stellten in einer Studie den Zusammenhang zwischen

Diskussion

der Einnahme von Carbapenemen, Cephalosporinen der 4. Generation, β -Lactam/ β -Lactamaseinhibitorekombinationen und dem Auftreten einer CDI fest.⁵⁸

Als Risikofaktoren für eine CDI gelten heute:^{27,59,60}

- Alter > 65 Jahre
- Zwei oder mehr Komorbiditäten
- Antibiotikatherapie
- Hospitalisierung innerhalb der letzten drei Monate oder Unterbringung in einer Pflegeeinrichtung
- Durchgemachte CDI

4.2. Antibiotische Initialtherapie der CDI, ambulante Stuhlkontrolle

47% der symptomatisch Erkrankten wurden bei der Erstdiagnose ausschließlich mit Metronidazol und 11% mit Vancomycin behandelt. 33% der Patienten und Patientinnen erhielten eine Kombination aus Metronidazol und Vancomycin. Die Indikation für die Gabe der Kombination und die Therapiedauer war aus den Unterlagen nicht ersichtlich. Nach Entlassung wurde bei 48% der Erkrankten im ambulanten Bereich durch den Hausarzt/Hausärztin eine Stuhlkontrolle auf das Vorliegen des Toxins veranlasst, die bei 5% der Fälle positiv ausfiel. Ob die Erkrankten weiterhin symptomatisch waren oder nicht ist unklar, da hierzu seitens der Hausärzte/Hausärztinnen keine Rückmeldung erfolgte. Drei Erkrankte wurden nach positiver Stuhlkontrolle antibiotisch mit Metronidazol, Vancomycin und Doxycyclin behandelt ohne Auftreten eines Rezidivs im Verlauf.

Nach den neuesten Empfehlungen der Leitlinie der ESCMID wird bei der initialen CDI neben symptomatischen Maßnahmen und dem Absetzen des mutmaßlich verantwortlichen Antibiotikums als Firstlinetherapie nun Fidaxomicin, und in der Secondlinetherapie die Behandlung mit Vancomycin empfohlen. Den Behandlungsalgorithmus beschreibt Abbildung 3. Die S2k-Leitlinie "Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple" der DGVS empfiehlt bei leichtem bis moderatem Verlauf und fehlenden Risikofaktoren die Behandlung mit Metronidazol und erst bei

Diskussion

schwerem Verlauf und hohem Rezidivrisiko die Gabe von Vancomycin bzw. Fidaxomicin. Die Aktualisierung der Leitlinie ist in Arbeit.³⁰ Blickt man auf die Therapieempfehlungen des RKI, wird bei unkompliziertem Verlauf die Gabe von Metronidazol oder Vancomycin über zehn Tage empfohlen und bei schwerem Verlauf der primäre Einsatz von Vancomycin.⁶¹

Retrospektiv betrachtet und bezogen auf den untersuchten Zeitraum und die damals geltenden Empfehlungen zeigt dies, dass knapp die Hälfte der Patienten und Patientinnen in der Initialtherapie der CDI leitlinienkonform behandelt wurden, ein Drittel nicht. Die Behandlung mit Doxycyclin, wie sie bei einer Person nach positiver Stuhlkontrolle ambulant durchgeführt wurde, spielt in der Behandlung der CDI keine Rolle.

Das Ansprechen auf die Therapie wird klinisch bewertet und täglich reevaluiert. Die Stuhlkontrolle ist kein Kriterium für eine erfolgreiche Behandlung der CDI. Ein Sistieren der Diarrhoen, ein geformter oder breiiger Stuhl, ein Rückgang der Infektionsparameter oder auch die klinische Besserung des Allgemeinzustandes der betroffenen Person sind Zeichen, dass die Behandlung anspricht. Die Erkrankten, die sich in stationärer Behandlung befinden, werden bei diesen Kriterien nach 48 h klinischer Besserung im Klinikum entisoliert. Eine Stuhlkontrolle wird nicht mehr durchgeführt, dennoch von einigen Pflegeeinrichtungen vor Entlassung immer noch gefordert. Trotz erfolgreicher Sanierung kann die *Clostridioides difficile*-DNA noch mehrere Wochen ausgeschieden werden und liefert dann „falsch positive“-Ergebnisse in der Stuhlprobe. Auch kann sich die Konsistenz des Stuhls erst nach einigen Wochen normalisieren.^{62,63}

4.3. Rezidivfälle

Die Auswertung der Daten zeigte mit insgesamt 20% eine hohe Rezidivrate (4% ambulant, 16% stationär). Diese Zahlen decken sich indessen mit Daten aus der Literatur, die mit 20-30% beschrieben werden. So beschreibt eine Arbeit von N. Petrosillo aus dem Jahr 2017 Rezidivraten von 20%.⁶⁴ Klinisch ist die Unterscheidung zwischen einer Rekurrenz oder einer Neuinfektion mit einem neuen Stamm nicht möglich und bedarf vor allem bei Mehrfachrezidiven einer Genotypisierung, die in keinem Fall durchgeführt wurde.

Diskussion

Die Behandlung des ersten CDI-Rezidivs im ambulanten Bereich erfolgte mit Metronidazol, Vancomycin oder auch durch eine Kombination beider Medikamente. Fidaxomicin wurde nur einer Person verordnet. Bei den übrigen 50% ist unbekannt, ob und mit welchem Antibiotikum behandelt wurde.

33% der stationär behandelten Patienten und Patientinnen erhielten zeitgleich eine Kombination aus Metronidazol und Vancomycin gefolgt von Vancomycin mono bei 27%. 12% wurden ausschließlich mit Fidaxomicin behandelt. 4% erhielten Fidaxomicin in Verbindung mit Sacch. Die übrigen Patienten und Patientinnen wurden zeitgleich und in Folge mit diversen Antibiotikaregimen, bestehend aus Metronidazol/Vancomycin/Fidaxomicin/Ciprofloxacin und Doxycyclin, therapiert.

In Anlehnung an die aktuellen Therapieempfehlungen der ESCMID wurden beim ersten Rezidiv 1/3 der Patienten und Patientinnen mit Fidaxomicin oder Vancomycin behandelt. Die Gabe von Bezlotumab erfolgte nicht, war zum damaligen Zeitpunkt durch die geltende Leitlinie aber auch nicht vorgesehen. Inwieweit die Therapiedauer von zehn Tagen und die Dosierung konsequent eingehalten wurden, war anhand der Unterlagen nicht ersichtlich. Die diffuse Zusammenstellung und Verwendung von Mehrfachkombinationen von Antibiotika wurden ausschließlich bei Patienten und Patientinnen in den operativen Fächern beobachtet. Es handelte sich dabei um sehr alte oder moribunde und immunsupprimierte Patienten und Patientinnen. Dies unterstreicht die klinische Notwendigkeit einer ABS als wichtige Voraussetzung für eine rationale, adäquate und leitliniengerechte antibiotische Therapie.

4.4. Vergleich möglicher Faktoren auf die Rezidivhäufigkeit

Bei insgesamt 5,7% der entlassenen Patienten und Patientinnen kam es im Verlauf zu mehreren Rezidiven. 65% davon erlitten zwei, 18% drei und 12% vier Rezidive nach antibiotischer Vorbehandlung mit Metronidazol, Vancomycin und Fidaxomicin. Eine erkrankte Person hatte Rifaximin erhalten. Saccharomyces wurden in Einzelfällen vorher eingenommen.

Betrachtet man die Rezidivgruppe, so fallen bestimmte Charakteristika auf: alle Patienten und Patientinnen waren multimorbide bzw. immunsupprimiert, alle hatten eine

Diskussion

CDI durchgemacht und alle waren in den letzten drei Monaten hospitalisiert. $\frac{3}{4}$ der Patienten und Patientinnen war antibiotisch vorbehandelt. Das mittlere Alter lag bei 70 Jahren.

Als gesicherte Risikofaktoren für die rezidivierende CDI gelten:⁶⁵⁻⁶⁷

- Alter > 65 Jahre
- Antibiotische (Vor)behandlung
- Vorausgegangenes Rezidiv

Eine Assoziation von Immunsuppression und Niereninsuffizienz mit einem erhöhten CDI Rezidivrisiko wird angenommen, die Evidenzlage zu diesem Punkt ist schwach. Die ESCMID sieht das Alter > 65 Jahre und das Vorhandensein von Komorbiditäten als die beiden wichtigsten prognostischen Faktoren für eine schwere CDI an. In Bezug auf die rezidivierende CDI stellen das Alter > 65 Jahre und die durchgemachte Infektion die wichtigsten Prognosefaktoren dar.²⁹ Es gibt Hinweise auf einen begünstigenden Einfluss von Protonenpumpeninhibitoren auf die rezidivierende CDI.⁶⁸ Probiotika wurden in den operativen Fächern regelmäßig gegeben. Die Verwendung von Probiotika zur Prophylaxe der CDI wird routinemäßig nicht empfohlen.⁶⁹

4.5. Todesfälle

Insgesamt verstarben 24% der Patienten und Patientinnen, davon 17% an CDI-assoziierten und 83% an CDI-unabhängigen Todesfolgen. Daraus kann man entnehmen, dass die Mortalität der CDI nicht unterschätzt werden sollte. In einer kanadischen Studie von Oake et al aus dem Jahr 2010 konnte gezeigt werden, dass sich das Mortalitätsrisiko bei hospitalisierten Patienten und Patientinnen durch eine CDI verdreifachte.⁷⁰

4.6. ABS und CDI

2017 wurde das ABS am Klinikum Aschaffenburg-Alzenau in Anlehnung an das IfSG, § 23, und die S3-Leitlinie "Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus", umgesetzt.^{50,71} Ziel ist die Prävention nosokomialer Infektionen und der rationale Einsatz von Antibiotika zur Verhütung, Entstehung und Ausbreitung resistenter Erreger und der Therapie von Infektionen. Es wurde ein Projektteam gebildet bestehend aus einem Fachapotheker, einem Facharzt für Mikrobiologie und Virologie, einer Fachärztin mit Erfahrung in der Therapie schwerer Infektionen und einem Krankenhaushygieniker. Erweitert wird das Team durch eine(n) hygienebeauftragte(n) Arzt/Ärztin aus jeder bettenführenden Klinik und der Zentralen Notaufnahme sowie durch weitere beratende Mitarbeiter*innen, z.B. eine leitende Hygienefachkraft. Die wichtigsten Aufgaben des ABS-Teams umfassen:

- Mikrobiologische Visiten
- Entwicklung und Erstellung von Therapieempfehlungen, -strategien und Begleitung, Beratung und Umsetzung dieser
- Konsiliarischer Dienst
- Peer-Review
- Schulung der Mitarbeiter*innen
- Erfassung, Bewertung des Antiinfektivaverbrauchs in der jeweiligen Klinik
- Entwicklung und Bewertung von Resistenzstatistiken
- Durchführung von Punkt-Prävalenz-Analysen

Mindestens viermal jährlich findet eine Sitzung des ABS-Teams statt. Das Ergebnisprotokoll wird an alle Chef- und Oberärzte sowie an die Mitglieder des ABS-Teams weitergeleitet. Werden infektiologische Auffälligkeiten festgestellt oder treten therapeutische Probleme auf, werden Verbesserungsmaßnahmen getroffen, diese zeitnah umgesetzt und reevaluiert. Die Geschäftsordnung zum ABS ist im Intranet des Klinikum Aschaffenburg-Alzenau hinterlegt und für alle Mitarbeiter*innen einsehbar.

Diskussion

Seit der Umsetzung des ABS konnte ein Rückgang der CDI-Fälle auf zuletzt 92 CDI-Erkrankte im Jahr 2021 dokumentiert werden (Abbildung 17). Das entspricht einem Rückgang von 21% und unterstreicht die Wichtigkeit und Notwendigkeit eines ABS zur Senkung der nosokomialen CDI. Dieses konnte in einer retrospektiven Studie von Talpaert et al aus dem Jahr 2011 belegt werden.²⁶

4.7. Weitere Präventionsmaßnahmen

Neben dem ABS ist die Surveillance ein weiterer wichtiger Faktor in der Prävention der CDI. Hierbei werden deutschland- und krankenhausesweit nosokomiale und bereits symptomatisch erkrankte Patienten und Patientinnen in einem Modul erfasst. Das Modul CDAD-KISS generiert innerhalb des Nationalen Referenzzentrums für Infektionssurveillance jährlich die Infektionsdaten der teilnehmenden Krankenhäuser.⁷² Demnach können wichtige epidemiologische Daten über die CDI gewonnen und veröffentlicht werden.⁷³ Eine europaweite Erfassung besteht ebenfalls und kann über das European Centre for Disease Prevention and Control eingesehen werden. Die erfassten Daten werden jährlich durch das ABS-Team des Klinikum Aschaffenburg-Alzenau an CDAD-KISS übertragen.

Weitere spezifische Maßnahmen in der Infektionsprävention beinhalten die frühzeitige Diagnostik und das Erkennen von CDI-Patienten und -Patientinnen, die Schaffung von Barrieremaßnahmen und das Hygienemanagement. Hierzu ist im Intranet des Klinikums für alle Mitarbeiter*innen unter dem Punkt "Hygiene" eine Seite im Intranet abrufbar, die über die CDI informiert und den Übertragungsweg sowie die Diagnostik beschreibt. Diese wird regelmäßig aktualisiert. In Anlehnung an die Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut werden Schutz- und Isoliermaßnahmen genannt und das Hygienemanagement vorgegeben.⁷⁴ Es erfolgen Kontaktisolierungsmaßnahmen mit Unterbringung der Patienten und Patientinnen in Einzelzimmern. Im Vergleich zu Nichterkrankten konnten bei den Betroffenen hohe Kontaminierungsraten nachgewiesen werden.⁷⁵ Eine Isolierung der Patienten und Patientinnen mit CDI ist daher zur Verhinderung einer nosokomialen Übertragung sinnvoll und wird im Klinikum umgesetzt. Dabei können zwei

Diskussion

Infizierte in einem Zimmer untergebracht werden, falls eine Einzelisolierung nicht möglich ist. Die Schutzmaßnahmen beinhalten die Verwendung von Einmalhandschuhen und Schutzkitteln mit langen Ärmeln, die vor dem Verlassen des Zimmers entsprechend gesammelt und entsorgt werden.⁷⁶ Die Schutzkleidung liegt vor den Zimmern bereit und wird dort vor dem Betreten angezogen. Die hygienische Händedesinfektion und Körperwaschung besteht aus Waschung mit Wasser und Seife. Dadurch werden die Sporen effektiv entfernt.⁷⁷ Eine alleinige alkoholische Händedesinfektion ist nicht ausreichend, dennoch ein wichtiger Bestandteil jeder Basishygiene.⁷⁸

Ein essenzieller Bestandteil in der Prävention der CDI ist die regelmäßige Fort- und Weiterbildung des medizinischen Personals (Pfleger und Ärzte), des Reinigungspersonals und die Aufklärung der Erkrankten und Angehörigen über die Infektion und die Einhaltung der Hygienemaßnahmen. Jedes Zimmer wird entsprechend beschriftet mit dem Vermerk, dass sich Besucher*innen vor dem Betreten des Zimmers beim Pflegepersonal melden sollen. Entsprechend angefertigte Flyer zum Thema CDAD liegen für jeden Besucher und jede Besucherin sowie für die Patienten und Patientinnen auf den Stationen aus. In Studien führten Fortbildungsmaßnahmen beim Reinigungspersonal zu einer signifikanten Verbesserung der Reinigungsleistung.⁷⁹ Die tägliche mechanische Flächendesinfektion erfolgt mit einem gegen *Clostridioides difficile* wirksamen Desinfektionsmittel. Der ärztliche Dienst wird im Klinikum einmal jährlich in einer Pflichtfortbildung durch die Hygiene, u.a. auch zum Thema CDI, geschult. Besteht der Verdacht auf einen Ausbruch, muss dieser nach §6 IfSG beim Gesundheitsamt gemeldet werden.²⁵ Die genannten Präventionsmaßnahmen werden im Klinikum Aschaffenburg-Alzenau strikt umgesetzt.

5. Zusammenfassung

Die CDI ist weltweit die häufigste Ursache der antibiotikaassoziierten nosokomialen Diarrhoe. Sie geht mit steigender Inzidenz, Hospitalisierung und hohen Behandlungskosten in Milliardenhöhe einher. Auch im ambulanten Sektor werden steigende Infektionszahlen gemeldet, die nicht nur ein Problem für die Krankenhäuser, sondern auch für die Pflegeeinrichtungen darstellen.

Ziel dieser Arbeit war es, retrospektiv die CDI-Fälle des Klinikums Aschaffenburg-Alzenau (ausgenommen Kinderklinik) im Zeitraum 01.01.2013 - 25.05.2015 zu erfassen und die antibiotische Initialtherapie zu ermitteln. Für die Diagnose einer CDI wurde ein positiver Toxinnachweis in der Stuhlkultur vorausgesetzt. Im weiteren Fokus standen die Rezidivhäufigkeit, die antibiotische Folgetherapie, die Komplikationen bis hin zu den Todesursachen sowie Präventionsmaßnahmen.

Im o.g. Zeitraum waren 299 Patienten und Patientinnen mit einer CDI hospitalisiert. Das mittlere Alter lag bei 73,8 Jahren. Es handelte sich in der Mehrzahl um multimorbide und immunsupprimierte Patienten und Patientinnen. 61% waren antibiotisch vorbehandelt. Am häufigsten verwendet wurden Breitbandpenicilline (36%), Cephalosporine der 3. Generation (12%) und Fluorchinolone (10%). Über 1/3 der Patienten und Patientinnen wurde mit Mehrfachkombinationen behandelt und bei 2% war eine zytostatische Behandlung vorausgegangen. In der Initialtherapie der CDI kam bei fast der Hälfte Erkrankten (47%) Metronidazol zur Anwendung. Die Rezidivrate lag bei 20%, Mehrfachrezidive traten bei 5,7% auf. Die antibiotische Folgetherapie der CDI erfolgte bei 39% der Patienten und Patientinnen mit Vancomycin oder Fidaxomicin entsprechend den damals geltenden Empfehlungen leitlinienkonform. Rund ¼ aller Erkrankten verstarben, davon 17% CDI-assoziiert. Der fäkale Stuhltransfer, der ab dem 2. Rezidiv empfohlen wird, und die Genotypisierung bei Mehrfachrezidiven wurde in keinem Fall durchgeführt.

2021 wurde die CDI-Behandlungsleitlinie der ESCMID aktualisiert. Statt dem Einsatz von Metronidazol werden nun Fidaxomicin oder Vancomycin, in Rezidivsituationen die Standardantibiose um den Antikörper Bezlotoxumab ergänzt. 06/2023 erschien die Konsultationsfassung der S2k-Leitlinie "Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple" der DGVS. Die Empfehlungen gleichen sich.

Zusammenfassung

Es kann festgehalten werden, dass die CDI auch im Klinikum Aschaffenburg-Alzenau ein ernstes Problem darstellt, das Präventionsmaßnahmen bedarf. Die Rezidiv- und Todesraten sind hoch.

In dieser Arbeit konnte bestätigt werden, dass der unbedachte Einsatz von Antibiotika ein wichtiger Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer CDI ist. Daher sollte die Indikation für eine antibiotische Therapie streng gestellt werden. Die Daten zeigen ferner, dass die Umsetzung aktueller Leitlinienempfehlungen nicht oder zeitlich verzögert, erfolgte.

Seit der Etablierung und Umsetzung des ABS 2017 am Klinikum Aschaffenburg-Alzenau konnte ein Rückgang der CDI um 21% verzeichnet werden. Ein ABS ist eine Möglichkeit die konsequente Anwendung aktueller Empfehlungen im klinischen Alltag umzusetzen und so zu einer höheren Erfolgsrate der Behandlung und einer niedrigeren Rezidivrate beizutragen. Die Umsetzung einer gezielten frühen Diagnostik, Schutz- und Isoliermaßnahmen, Surveillance und regelmäßige Fort- und Weiterbildung der Mitarbeiter*innen sind weitere wichtige Bausteine, die zur Prävention der CDI beitragen.

6. Literaturverzeichnis

1. Müller L von, Halfmann A, Herrmann M. Aktuelle Daten und Trends zur Antibiotikaresistenzentwicklung von *Clostridium difficile*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(11-12):1410-1417. doi:10.1007/s00103-012-1556-6.
2. Stausberg J. Epidemiology of clostridium difficile infection. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(19):345. doi:10.3238/arztebl.2015.0345a.
3. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1198-1208. doi:10.1056/nejmoa1306801.
4. Tresman R, Goldenberg SD. Healthcare resource use and attributable cost of *Clostridium difficile* infection: a micro-costing analysis comparing first and recurrent episodes. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(10):2851-2855. doi:10.1093/jac/dky250.
5. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372(9):825-834. doi:10.1056/NEJMoa1408913.
6. Vonberg R-P, Reichardt C, Behnke M, Schwab F, Zindler S, Gastmeier P. Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect*. 2008;70(1):15-20. doi:10.1016/j.jhin.2008.05.004.
7. Banks A, Moore EK, Bishop J, et al. Trends in mortality following *Clostridium difficile* infection in Scotland, 2010-2016: a retrospective cohort and case-control study. *J Hosp Infect*. 2018;100(2):133-141. doi:10.1016/j.jhin.2018.07.023.
8. HALL IC. INTESTINAL FLORA IN NEW-BORN INFANTS. *Am J Dis Child*. 1935;49(2):390. doi:10.1001/archpedi.1935.01970020105010.

Literaturverzeichnis

9. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1974;81(4):429-433. doi:10.7326/0003-4819-81-4-429.
10. Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology.* 1978;75(5):778-782.
11. Bartlett JG, Chang T, Taylor NS, Onderdonk AB. Colitis induced by *Clostridium difficile*. *Rev Infect Dis.* 1979;1(2):370-378. doi:10.1093/clinids/1.2.370.
12. RKI - RKI-Ratgeber - Clostridioides (früher *Clostridium*) *difficile*.
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html;jsessionid=289591995D2392EBACE6120A69775BEC.internet092#doc2393684bodyText2. Updated June 27, 2022. Accessed June 27, 2022.
13. Grit Ackermann in "Der MIKROBIOLOGE". *Clostridium difficile* - Aktueller Stand, Teil I: Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik, Therapie, Immunologie und Prophylaxe.
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger_ausgewaehlt/Clostridium/Clostridium_pdf_01.pdf?__blob=publicationFile. Accessed June 27, 2022.
14. Larson HE, Barclay FE, Honour P, Hill ID. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. *J Infect Dis.* 1982;146(6):727-733. doi:10.1093/infdis/146.6.727.
15. Just I, Gerhard R. Large clostridial cytotoxins. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2004;152:23-47. doi:10.1007/s10254-004-0033-5.
16. Sebaihia M, Wren BW, Mullany P, et al. The multidrug-resistant human pathogen *Clostridium difficile* has a highly mobile, mosaic genome. *Nat Genet.* 2006;38(7):779-786. doi:10.1038/ng1830.

Literaturverzeichnis

17. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med.* 2006;145(10):758-764. doi:10.7326/0003-4819-145-10-200611210-00008.
18. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2433-2441. doi:10.1056/NEJMoa051590.
19. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *CMAJ.* 2004;171(1):51-58. doi:10.1503/cmaj.1031189.
20. Eichel-Streiber C von, Braun V, Hundsberger T, Moos M, Weidmann M. Pseudomembranöse Kolitis — vom Krankheitsbild zum molekularen Verständnis der Wirkung der *Clostridium difficile* Toxine. In: Kist M, Caspary WF, Lentze MJ, eds. *Ökosystem Darm VII*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1996:73-87.
21. RKI - RKI-Ratgeber - Clostridioides (früher *Clostridium*) *difficile*. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html;jsessionid=ED286904209A14FAAB11F5069F26E1F4.internet091#doc2393684b-odyText13. Updated June 30, 2022. Accessed June 30, 2022.
22. George WL, Sutter VL, Citron D, Finegold SM. Selective and differential medium for isolation of *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol.* 1979;9(2):214-219. doi:10.1128/jcm.9.2.214-219.1979.
23. Lübbert C, John E, Müller L von. *Clostridium difficile* infection: guideline-based diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(43):723-731. doi:10.3238/arztebl.2014.0723.

Literaturverzeichnis

24. RKI - RKI-Ratgeber - Clostridioides (früher Clostridium) difficile.
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html;jsessionid=82E20DE708F781AA8C370AAC09B3CADE.internet111#doc2393684bodyText15. Updated June 30, 2022. Accessed June 30, 2022.
25. § 6 IfSG - Einzelnorm. https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/__6.html. Updated June 30, 2022. Accessed June 30, 2022.
26. Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of Clostridium difficile infection. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2168-2174. doi:10.1093/jac/dkr253.
27. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BHB, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *The Lancet.* 2011;377(9759):63-73. doi:10.1016/S0140-6736(10)61266-4.
28. Schlottmann R, Kaup B, Kaase M, Tannapfel A, Schmidt WE, Schmitz F. Clostridium-difficile-assoziierte Erkrankungen. *Gastroenterologe.* 2007;2(1):53-63. doi:10.1007/s11377-006-0058-1.
29. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27 Suppl 2:S1-S21. doi:10.1016/j.cmi.2021.09.038.
30. Hagel S, Epple H-J, Feurle GE, et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple. *Z Gastroenterol.* 2015;53(5):418-459. doi:10.1055/s-0034-1399337.

Literaturverzeichnis

31. Gerding DN, Cornely OA, Grill S, et al. Cadazolid for the treatment of *Clostridium difficile* infection: results of two double-blind, placebo-controlled, non-inferiority, randomised phase 3 trials. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(3):265-274. doi:10.1016/S1473-3099(18)30614-5.
32. Collins DA, Riley TV. Ridinilazole: a novel, narrow-spectrum antimicrobial agent targeting *Clostridium (Clostridioides) difficile*. *Lett Appl Microbiol*. 2022. doi:10.1111/lam.13664.
33. Boix V, Fedorak RN, Mullane KM, et al. Primary Outcomes From a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Trial of Surotomycin in Subjects With *Clostridium difficile* Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):ofw275. doi:10.1093/ofid/ofw275.
34. Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):649-656. doi:10.1093/cid/ciy171.
35. Kofent D. Stellungnahme der DGVS zum IQWiG-Bericht Nr. 641 Bezlotoxumab (*Clostridium-difficile*-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. *Z Gastroenterol*. 2018;56(09):1173-1175. doi:10.1055/a-0671-6834.
36. Louie TJ, Peppe J, Watt CK, et al. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2006;43(4):411-420. doi:10.1086/506349.
37. Bruyn G de, Gordon DL, Steiner T, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a *Clostridioides difficile* toxoid vaccine candidate: a phase 3 multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(2):252-262. doi:10.1016/S1473-3099(20)30331-5.

Literaturverzeichnis

38. Hpb. Mikrobiom - Facharztwissen.
https://www.medicoconsult.de/Mikrobiom/#cite_note-1. Updated March 17, 2018.
Accessed June 30, 2022.
39. Steinhagen PR, Baumgart DC. Grundlagen des Mikrobioms. *Internist (Berl)*. 2017;58(5):429-434. doi:10.1007/s00108-017-0224-1.
40. Derer S, Lehnert H, Sina C, Wagner AE. Modulation der intestinalen Mikrobiota durch Ernährungsinterventionen. *Internist (Berl)*. 2017;58(5):435-440. doi:10.1007/s00108-017-0217-0.
41. Bischoff SC. Intestinales Mikrobiom und metabolische Erkrankungen : Von der Adipositas zu Diabetes und nichtalkoholischer Steatohepatitis. *Internist (Berl)*. 2017;58(5):441-448. doi:10.1007/s00108-017-0229-9.
42. Fäkaler Mikrobiota-Transfer – „Stuhltransplantation“: Der "goldene Sirup". *Trillium GmbH Medizinischer Fachverlag*. March 29, 2018.
<https://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-diagnostik/ausgaben-2018/td-heft-12018/mikrobiologie/faekaler-mikrobiota-transfer-stuhltransplantation-der-goldene-sirup.html>. Accessed June 30, 2022.
43. Die "heylsame Dreck-Apotheke" des Doktor Paullini. *Pflegez*. 2021;74(5):66. doi:10.1007/s41906-021-1027-5.
44. EISEMAN B, SILEN W, BASCOM GS, KAUVAR AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958;44(5):854-859.
45. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407-415. doi:10.1056/NEJMoa1205037.

Literaturverzeichnis

46. Deutsch E, Lippert H-D. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz). In: Deutsch E, Ratzel R, eds. *Kommentar zum Arzneimittelgesetz (AMG)*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2001:1. *Kommentare*.
47. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(8):693-702. doi:10.1097/MCG.000000000000046.
48. Peri R, Aguilar RC, Tüffers K, et al. The impact of technical and clinical factors on fecal microbiota transfer outcomes for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infections in Germany. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):716-722. doi:10.1177/2050640619839918.
49. Lübbert C, Salzberger B, Mössner J. Fäkaler Mikrobiomtransfer. *Internist (Berl)*. 2017;58(5):456-468. doi:10.1007/s00108-017-0203-6.
50. With K de, Wechsler-Fördös A. Aus der Leitlinienpraxis: AWMF-S3-Leitlinie zu "Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus". *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2015;109(7):515-520. doi:10.1016/j.zefq.2015.09.014.
51. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. Antibiotic Stewardship (ABS) - Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. Updated November 22, 2018. Accessed July 27, 2022.
52. Younas M, Royer J, Weissman SB, et al. *Clostridioides difficile* infection and antibiotic prescription rates in the community: Explaining the gender gap. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(5):622-624. doi:10.1017/ice.2020.1268.

Literaturverzeichnis

53. Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical risk factors for severe Clostridium difficile-associated disease. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(3):415-422. doi:10.3201/eid1503.080312.
54. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Mehdizadeh Aghdam E, Nazeri S. Clostridium difficile Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014:916826. doi:10.1155/2014/916826.
55. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):881-891. doi:10.1093/jac/dkt477.
56. Polage CR, Solnick JV, Cohen SH. Nosocomial diarrhea: evaluation and treatment of causes other than Clostridium difficile. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):982-989. doi:10.1093/cid/cis551.
57. Collier A, McLaren J, Godwin J, Bal A. Is Clostridium difficile associated with the '4C' antibiotics? A retrospective observational study in diabetic foot ulcer patients. *Int J Clin Pract*. 2014;68(5):628-632. doi:10.1111/ijcp.12347.
58. Pakyz AL, Jawahar R, Wang Q, Harpe SE. Medication risk factors associated with healthcare-associated Clostridium difficile infection: a multilevel model case-control study among 64 US academic medical centres. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):1127-1131. doi:10.1093/jac/dkt489.
59. D'Agostino RB, Collins SH, Pencina KM, Kean Y, Gorbach S. Risk estimation for recurrent Clostridium difficile infection based on clinical factors. *Clin Infect Dis*. 2014;58(10):1386-1393. doi:10.1093/cid/ciu107.

Literaturverzeichnis

60. Friedman HS, Navaratnam P, Reardon G, High KP, Strauss ME. A retrospective analysis of clinical characteristics, hospitalization, and functional outcomes in residents with and without *Clostridium difficile* infection in US long-term care facilities. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(6):1121-1130. doi:10.1185/03007995.2014.895311.
61. RKI - RKI-Ratgeber - Clostridioides (früher Clostridium) difficile. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html#doc2393684bodyText17. Updated July 3, 2022. Accessed July 3, 2022.
62. RKI - RKI-Ratgeber - Clostridioides (früher Clostridium) difficile. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html?jsessionid=22BE18994A1C66530CD1B82E83025947.internet081#doc2393684bodyText18. Updated July 3, 2022. Accessed July 3, 2022.
63. Teasley D, Olson M, Gebhard R, et al. PROSPECTIVE RANDOMISED TRIAL OF METRONIDAZOLE VERSUS VANCOMYCIN FOR CLOSTRIDIUM-DIFFICILE-ASSOCIATED DIARRHOEA AND COLITIS. *The Lancet.* 1983;322(8358):1043-1046. doi:10.1016/s0140-6736(83)91036-x.
64. Petrosillo N. Tackling the recurrence of *Clostridium difficile* infection. *Med Mal Infect.* 2018;48(1):18-22. doi:10.1016/j.medmal.2017.10.007.
65. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2008;70(4):298-304. doi:10.1016/j.jhin.2008.08.012.
66. McFarland LV, Surawicz CM, Rubin M, Fekety R, Elmer GW, Greenberg RN. Recurrent *Clostridium difficile* disease: epidemiology and clinical characteristics. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(1):43-50. doi:10.1086/501553.

Literaturverzeichnis

67. Pepin J, Alary M-E, Valiquette L, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2005;40(11):1591-1597. doi:10.1086/430315.
68. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(6):784-791. doi:10.1001/jamainternmed.2017.0212.
69. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD006095. doi:10.1002/14651858.CD006095.pub4.
70. Oake N, Taljaard M, van Walraven C, Wilson K, Roth V, Forster AJ. The effect of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection on in-hospital mortality. *Arch Intern Med*. 2010;170(20):1804-1810. doi:10.1001/archinternmed.2010.405.
71. § 23 IfSG – Nosokomiale Infektionen; Resistenzen; Rechtsverordnungen durch die Länder. <https://lxgesetze.de/ifsg/23>. Updated July 7, 2022. Accessed July 7, 2022.
72. Infektionen, NRZ für Surveillance von nosokomialen. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen > KISS. <https://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/>. Updated July 7, 2022. Accessed July 7, 2022.
73. Gastmeier P, Weitzel-Kage D, Behnke M, Eckmanns T. Surveillance of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea with the German nosocomial infection surveillance system KISS (CDAD-KISS). *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2009;33:S19-S23. doi:10.1016/S0924-8579(09)70011-1.

Literaturverzeichnis

74. Hygienemaßnahmen bei Clostridioides difficile-Infektion (CDI) : Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2019;62(7):906-923. doi:10.1007/s00103-019-02959-1.
75. Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, Arbeit RD, Karchmer AW. Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial Clostridium difficile diarrhea. *The American Journal of Medicine*. 1996;100(1):32-40. doi:10.1016/s0002-9343(96)90008-x.
76. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478-98; quiz 499. doi:10.1038/ajg.2013.4.
77. Bettin K, Clabots C, Mathie P, Willard K, Gerding DN. Effectiveness of liquid soap vs. chlorhexidine gluconate for the removal of Clostridium difficile from bare hands and gloved hands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15(11):697-702. doi:10.1086/646840.
78. Boyce JM, Ligi C, Kohan C, Dumigan D, Havill NL. Lack of association between the increased incidence of Clostridium difficile-associated disease and the increasing use of alcohol-based hand rubs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(5):479-483. doi:10.1086/504362.
79. Guerrero DM, Carling PC, Jury LA, Ponnada S, Nerandzic MM, Donskey CJ. Beyond the Hawthorne effect: reduction of Clostridium difficile environmental contamination through active intervention to improve cleaning practices. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(5):524-526. doi:10.1086/670213.

I Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic Stewardship
AMG	Arzneimittelgesetz
CDAD	Clostridioides difficile assoziierte Diarrhoen
CDI	Clostridioides difficile Infektion
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
d.h.	das heißt
EIA	Enzymimmunoassay
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
GI	gastrointestinal
GI-Blutung	gastrointestinale Blutung
IfSG	Infektionsschutzgesetz
i.R.	im Rahmen
i.v.	intravenös
MCC	Meierhofer Clinical Competence
MRT	Magnetresonanztomographie
NAAT	Nukleinsäure-Amplifikationstest
Neurol.	neurologisch
o.g.	oben genannt
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCR	Polymerasekettenreaktion
p.o.	per os
TAT	turn-around-time
RKI	Robert Koch Institut
u.a.	unter anderem
USD	US-Dollar
u.U.	unter Umständen
vs.	versus
Z.n.	Zustand nach
§	Paragraf

II Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Mehrstufiger Diagnostikalgorithmus der CDI
- Abbildung 2: Endoskopisches Bild einer pseudomembranösen Kolitis
- Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus der CDI, aktuelle Empfehlungen der ESCMID
- Abbildung 4: CDI-Patienten in den Fachbereichen des Klinikums
Aschaffenburg-Alzenau
- Abbildung 5: Datenerhebung
- Abbildung 6: Prozentualer Anteil der weiblichen/männlichen Erkrankten
- Abbildung 7: Säulendiagramm CDI-Erkrankung, Alter und Anzahl beider
Geschlechter
- Abbildung 8: Hauptdiagnosen der CDI-Erkrankten
- Abbildung 9: antibiotische Vortherapie
- Abbildung 10: Geschlechtsverteilung antibiotische Vortherapie vs. nicht vorbehandelt
- Abbildung 11: Altersverteilung antibiotisch vorbehandelt vs. nicht vorbehandelt
- Abbildung 12: Initialtherapie der CDI
- Abbildung 13: ambulante Rezidivtherapie der CDI
- Abbildung 14: stationäre Rezidivtherapie
- Abbildung 15: mehrfache CDI-Rezidive
- Abbildung 16: Merkmale der CDI-Rezidivgruppe
- Abbildung 17: Todesursachen
- Abbildung 19: Flussdiagramm
- Abbildung 18: Erregernachweis aus Nicht-Screening-Materialien bis 2016 nur
Standort Aschaffenburg, ab 2017 Aschaffenburg-Alzenau, 2021
Annualisiert

III Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Fischbach für die Ermöglichung, Unterstützung und Umsetzung der gesamten Arbeit sowie für die zahlreichen Anregungen.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Frau Dr. Claudia Kuhn, Leiterin des Medizinischen Leistungsmanagements des Klinikum Aschaffenburg-Alzenau, und bei Herrn Dr. med. Christian Schneider, stellvertretender Laborleiter des Klinikum Aschaffenburg-Alzenau, für die freundliche und schnelle Bereitstellung aller notwendigen Daten.

Ein weiterer Dank gilt allen niedergelassenen Kollegen aus dem Kreis Aschaffenburg für die freundliche Zusammenarbeit.

Ein persönlicher Dank gilt meiner Familie für die jahrelange Unterstützung.