

Aus dem Institut für Krankenhaushygiene, Klinikum Stuttgart

Institutsleiter: Prof. Dr. med. M. Trautmann

**Diagnostik der Clostridium-difficile-
Infektion:
Klinische Konsequenzen der Umstellung auf
eine PCR-basierte Diagnostik**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Bettina Elisa Mayer

Ulm

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Matthias Trautmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Manfred Weiß

Tag der Promotion: 18.10.2019

für meine Oma

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Aktueller Wissensstand zur Clostridium-difficile-Infektion	1
1.1.1 Bedeutung der nosokomialen CDI	1
1.1.2 Entwicklung der Erregerepidemiologie	2
1.1.3 Erregereigenschaften und Grundzüge der Pathogenese	3
1.1.4 Klinische Bedeutung	5
1.1.5 Überblick zur aktuellen Diagnostik	8
1.1.6 Vorstellung beispielhafter Krankheitsverläufe	10
1.2 Fragestellungen und Zielsetzung der Arbeit	14
2 Patientenkollektiv und Methoden	16
2.1 Studiendesign und Patienten	16
2.2 CD-Diagnostik im Klinikum Stuttgart	18
2.2.1 CD-Toxin A/B- ELISA-basierende Verfahren	18
2.2.2 CD-Toxingennachweis durch Real-time PCR	20
2.3 Erfassung und Auswertung der Daten: ELISA vs. PCR	22
2.3.1 Qualität der diagnostischen Verfahren	22
2.3.2 Klinischer Verlauf und Hygienemanagement	24
2.3.3 Kosten der Diagnostik und Behandlung	30
2.3.4 Umfrage zur aktuellen CD-Diagnostik an Universitätskliniken	32

3	Ergebnisse	33
3.1	Demografische Grunddaten	33
3.2	Qualität der diagnostischen Verfahren	39
3.3	Klinischer Verlauf und Hygienemanagement	43
3.4	Kosten der Diagnostik und Behandlung	53
3.5	Umfrage zur aktuellen CD–Diagnostik an Universitätskliniken	60
4	Diskussion	61
4.1	Kontext der Ergebnisse und Limitationen der Erhebung	61
4.1.1	Qualitative Veränderungen zwischen den Zeiträumen	61
4.1.2	Überblick demografischer Aspekte	65
4.1.3	Kostenökonomische Betrachtung einer CDI	79
4.1.4	Übersicht aktueller Methoden der Universitätskliniken	83
4.2	Offene Fragestellungen und Ausblick	85
5	Zusammenfassung	86
6	Literaturverzeichnis	88
	Anhang	95
Anhang 1:	Vollständige Anamnesen der vorgestellten Patienten	95
Anhang 2:	Charlson-Komorbiditäts-Index	96
Anhang 3:	Übersicht der Einweisungsdiagnosen	97
Anhang 4:	Umfrage zur Erhebung der aktuellen CD-Diagnostik I	98
Anhang 5:	Umfrage zur Erhebung der aktuellen CD-Diagnostik II	99
	Danksagung	100
	Lebenslauf	101

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCCNA	cell culture cytotoxicity neutralization assay
CCI	Charlson comorbidity index, Charlson-Komorbiditäts-Index
CD	Clostridium difficile/ Clostridioides difficile
CDI	Clostridium difficile/ Clostridioides difficile - Infektion
CRP	c-reaktives Protein
CT	Computertomographie
d	Tage
dl	Deziliter
DNA	desoxy-riboneuclein-acid, Desoxyribonukleinsäure
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
etc.	et cetera
et al.	et alii, und andere
GDH	Glutamat-Dehydrogenase
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunden
InEK	Institut für Entgeltkalkulationen
inkl.	inklusive
ITS	Intensivstation
i. v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
M.	Mittelwert
Max.	Maximum

Med.	Median
mg	Milligramm
Min.	Minimum
MRSA	Methicillin-resistente Staphylococcus aureus
MWU	U- Test nach Mann und Whitney
Nr.	Nummer
NT	Nachtestungen
o. g.	oben genannte/ genannter/ genannten
PCR	polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion
PD	Privatdozent
p. o.	per os
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
RKI	Robert-Koch-Institut
SD	Standardabweichung
sog.	so genannte/ genannter/ genannten
T	Tausend
Tab.	Tabelle
μl	Mikroliter
v. a.	vor allem
vgl.	vergleiche
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Aktueller Wissensstand zur Clostridium-difficile-Infektion

1.1.1 Bedeutung der nosokomialen CDI

Infektionen mit im Krankenhaus erworbenen Erregern spielen in der modernen Intensivmedizin, jedoch genauso auch im normalstationären und ambulanten Bereich eine zunehmend relevante Rolle für den klinischen Verlauf, sprich Behandlungserfolg bzw. Misserfolg der Patienten. Neben bereits in der Allgemeinbevölkerung bekannten Bakterienspezies wie z. B. Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) werden in den letzten Jahren auch multiresistente Gram-negative Hospitalismuserreger, Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und Clostridium difficile, bzw. korrekterweise Clostridioides difficile (CD) nach aktuellster Taxonomie mit wachsender Häufigkeit isoliert und rücken vermehrt in den klinischen Fokus [80, 46].

Eine CD-Infektion (CDI) gilt heute als die wichtigste Ursache einer nosokomialen Diarrhoe. CD hat sich demnach in den letzten Jahren und Jahrzehnten zu einem hochrelevanten Problemkeim entwickelt [78].

Mit etwa 100.000 Krankenhausbehandlungen pro Jahr verursacht CD nicht nur einen massiv erhöhten Betreuungs-, sondern auch einen erheblichen finanziellen Mehraufwand pro Patient mit Kostensteigerungen bis auf das Doppelte [5, 24].

Neben einer deutlichen Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes des einzelnen Patienten führt eine CDI vor allem zu erhöhten Komplikations- und Sterberaten [5, 82].

1.1.2 Entwicklung der Erregerepidemiologie

Weltweit zeichnet sich in den letzten Jahrzehnten sowohl eine deutliche Zunahme der CDI-Häufigkeit als auch ein Anstieg in der Anzahl der schwer verlaufenden Infektionen ab [37, 51, 67].

Gleiches gilt für Deutschland. Nachdem hier keine generelle CDI-Meldepflicht besteht, bleibt eine genaue Inzidenz schwer nachzuvollziehen. Eine Erhebung aus dem Jahr 2014 befragte 329 deutsche Krankenhäuser bzgl. des Vorhandenseins spezifischer nosokomialer Keime und konnte so anonymisierte Daten von über 70.000 Patienten generieren. Hier zeigte sich eine Eintagespunktprävalenz für den Nachweis von CD von 0,74%. Zum Vergleich: damit rangiert die CDI hinter einer MRSA-Kolonisation mit einer Prävalenz von 1,64 % und vor einer Kolonisation mit VRE mit 0,25 % [36]. Anhand einer Analyse von Entlassdiagnosen aus deutschen Krankenhäusern lässt sich zwischen den Jahren 2000-2006 ein Anstieg von sieben über 39 auf ca. 80 CDI pro 100 000 Patienten pro Jahr erheben [67].

Zunehmend werden sowohl in Deutschland als auch international die Verbreitung hypervirulenter Stämme (z. B. Ribotyp 027, Ribotyp 078 etc.) beobachtet, die mit erhöhten Komplikations- und Sterberaten durch zum Teil bis zu 20-fach gesteigerten Toxin- und Sporenmengen assoziiert werden [2].

Obwohl der Großteil der CDI als nosokomial eingestuft werden kann (~80-85 %), geraten in den letzten Jahrzehnten ambulant erworbene Krankheitsverläufe zunehmend in den Fokus. Obwohl deren Anteil mit 15-20 % und einer Inzidenz von drei-16 Fällen pro 100.000 Einwohner deutlich hinter der Zahl der nosokomialen CDI zurückliegt, ist deren Bedeutung nicht zu vernachlässigen. Von ambulanten Infektionen sind oftmals gesunde und jüngere Patienten ohne die klassischen Risikofaktoren für eine CDI betroffen [5, 11, 52, 67, 78].

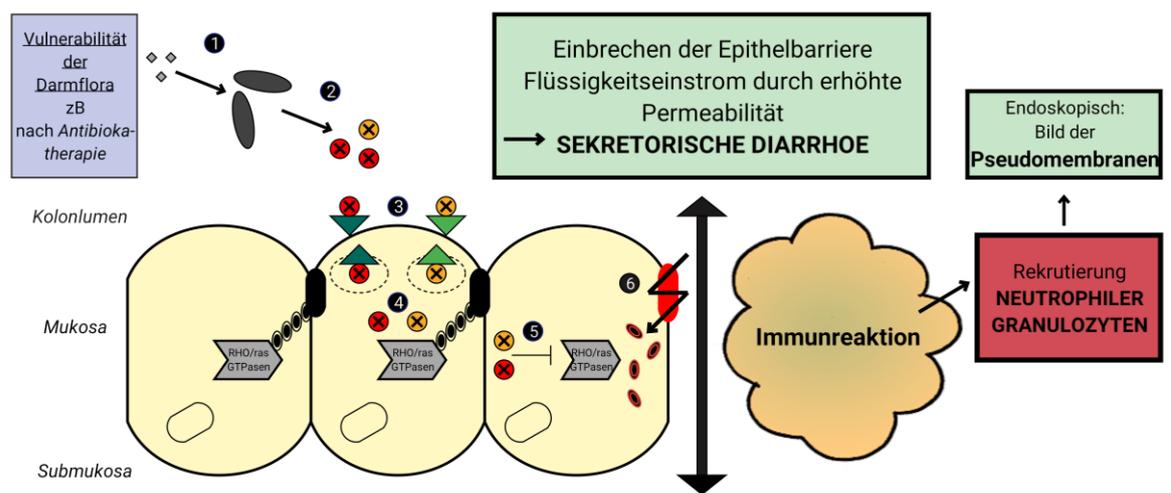
1.1.3 Erregereigenschaften und Grundzüge der Pathogenese

CD zählt zu den obligat anaeroben, gram-positiven, peritrich begeißelten Stäbchenbakterien, welche ubiquitär in der Umwelt sowie physiologisch im Darmtrakt von Mensch und Tier vorkommen [24, 28, 67, 78]. Die Fähigkeit zur Bildung aerotoleranter Sporen ermöglicht es dem Erreger, für Wochen oder Monate unter widrigen Lebensbedingungen zu persistieren [1, 24, 69]. Eine widerstandsfähige äußere Schicht aus Glykoproteinen verleiht den Sporen eine ausgeprägte Resistenz gegenüber externen Einflüssen wie Hitze oder Alkohole und in der Folge einem Großteil der gängigen, krankenhausblichen, alkoholbasierten Flächendesinfektionsmittel (z. B. Glukoprotamin, quartäre Verbindungen) [1]. Die Sporen werden oral aufgenommen, passieren das saure Milieu des Magens und gehen in den oberen Darmabschnitten wieder in die vegetative Form über. Unter den anaeroben Bedingungen des Kolons kommt es zu einer starken Erregervermehrung. Die Elimination von Konkurrenzflora durch Antibiotika erlaubt den gegen die meisten Breitspektrumantibiotika resistenten CD-Erregern eine ungehemmte Vermehrung [4]. Im zeitlichen Bezug zu einer vorangegangenen Antibiose tritt eine CDI meist vier bis neun Tage nach deren erster Gabe auf [24, 67].

Verschiedene Virulenzfaktoren der CD-Bakterien bestimmen das klinische Bild einer Infektion. Für die typische Symptomatik sind dabei vor allem die Exotoxine A und B verantwortlich [1, 53]. TcdB weist laut Literatur eine bis zu 100-fach höhere Toxizität als TcdA auf, so dass ihm die führende Rolle in der CDI-Pathologie zugeschrieben wird [1, 61]. TcdA und TcdB greifen in den Epithelzellen des Kolons an bestimmten Signalwegen an und führen zur Aufhebung von Zell-Zell-Kontakten, der Zerstörung der epithelialen Barriere und letztendlich zum Zelltod [75]. Konsekutiv entsteht durch die Schädigung der Kolonschleimhaut und der Verschiebung des Elektrolythaushaltes mit daraus resultierenden Flüssigkeitsverlusten und Funktionsstörungen des Darmes das klinische Bild einer wässrigen, bei schweren Formen auch blutigen, Diarrhoe (vgl. Abb. 1) [24, 28]. TcdA und TcdB werden nach Bindung an jeweils spezifische Rezeptoren der Zellmembran endosomal in die Kolonepithelzelle aufgenommen und schlussendlich ins Zytosol freigesetzt. Dort führen sie zu einer Funktionsbeeinträchtigung des Zellzyklus und der Bildung und Aufrechterhaltung

des Zytoskeletts. In der Folge verliert das Aktinskelett seine Stabilität und „tight junctions“ zwischen benachbarten Zellen lösen sich auf. Dies führt wiederum zu einer Erhöhung der vaskulären Permeabilität. Die Zelle geht letztendlich durch Aktivierung klassischer Signalwege in Apoptose (vgl. Abb. 1) [1, 15, 16, 60, 69]. Des Weiteren induzieren sowohl TcdA als auch TcdB über die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren und die dadurch stattfindende Rekrutierung von Zellen des Immunsystems die Kaskade einer klassischen Entzündungsreaktion. Diese nachfolgende Reaktion des Immunsystems hat dabei für die klinische Symptomatik einen höheren Stellenwert als die eigentliche Menge an vorhandenem Bakterientoxin. Das typische, makroskopische Bild der Pseudomembranen als gelblich erhobene Plaques entsteht durch Ansammlung neutrophiler Granulozyten in kleinen Abszessen auf der Kolonschleimhaut (= pseudomembranöse Kolitis). [59, 76].

Ein weiterer Virulenzfaktor ist das binäre Toxin, auch als CD-Transferase (CDT) beschrieben, dessen Stellenwert in der Pathogenese bisher nicht eindeutig geklärt ist. Häufig wird CDT von hypervirulenten Stämmen wie Ribotyp 027 produziert und ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert [1].



Powered by DrawExpress

Abb. 1: Vereinfachte schematische Darstellung der CD-Pathogenese

Nach Zerstörung des mikrobiellen Gleichgewichts der Darmflora, z. B. nach stattgefundenen Antibiose, gestaltet sich die CD-Infektion wie folgt: (1) Auskeimung der CD-Sporen zu vitalen Bakterien (2) und Produktion von Toxin A (rot) und Toxin B (gelb). Aufnahme dieser über (3) rezeptorvermittelte Endozytose, mit nachfolgender (4) Toxinfreisetzung ins Zytosol. Dort kommt es zur (5) Glykosylierung und damit Inaktivierung der RHO/ras GTPasen und folglich zur (6) Destabilisierung des Aktinskeletts und Auflösung der Zell-Zell-Verbindungen (tight-junctions). In Folge geht die Integrität des Kolonepithels verloren und es kommt zum Einstrom von Flüssigkeit und zur sekretorischen Diarrhoe. Die parallel stattfindende Immunreaktion gipfelt in der Rekrutierung neutrophiler Granulozyten, die zusammen mit Fibrinmolekülen und zellulärem Debris die klassischen markanten Pseudomembranen ausbilden.

1.1.4 Klinische Bedeutung

Eine klassische CDI manifestiert sich mit plötzlich einsetzenden wässrig-schleimigen Diarrhoen mit einer Stuhlfrequenz bis zu zehn Mal pro Tag, oftmals verbunden mit einem charakteristisch fauligen Geruch und kolikartigen Bauchschmerzen [67]. Das Spektrum der Klinik variiert dabei vom asymptomatischen Träger bis hin zu fulminanten Verläufen, verbunden mit der Gefahr, ein toxisches Megakolon zu entwickeln oder zu versterben [38, 51]. Die betroffenen Patienten sind zumeist über 65 Jahre alt und multimorbide [51]. Typischerweise geht der Symptomatik eine antibiotische Therapie voraus [28]. Diese Medikamente verändern die bestehende Darmflora und verursachen ein Ungleichgewicht der Bakterien, so dass sich CD ansiedeln und vermehren kann [21, 69].

Das Risiko, eine CDI zu entwickeln, erhöht sich außerdem mit der Abnahme der Protonenkonzentration im Magen, wie sie physiologisch im Alter, aber v. a. auch durch die Gabe sog. Protonenpumpeninhibitoren auftritt [67]. Daneben gelten gastrointestinale Grundkrankheiten, ein langer Krankenhausaufenthalt und Immunsuppression z. B. durch Chemotherapie als wichtige Risikofaktoren [20, 50]. Studien belegen, dass schon ein einwöchiger Krankenhausaufenthalt das Risiko eine CDI zu entwickeln, um das fünffache erhöht [5].

Als Komplikationen einer CDI sind ein Ileus, eine pseudomembranöse Kolitis oder die Ausbildung eines toxischen Megakolons mit Gefahr der Darmperforation, Sepsis und Tod zu nennen. Knapp 5 % der Patienten entwickeln derart fulminante Verläufe [38, 67]. Das toxische Megakolon ist eine seltene systemische Komplikation mit hoher Letalität (bis 80 %) [6]. Die CDI ist mit einem Anteil von 95 % die Hauptursache einer pseudomembranösen Kolitis [24]. Für schwere Fälle einer CDI gilt in Deutschland eine generelle Arzt-Meldepflicht. Die Kriterien hierfür sind die Notwendigkeit einer stationären Therapie einer ambulant erworbenen CDI, die Verlegung eines nosokomial erkrankten Patienten auf eine Intensivstation aufgrund der CDI, eine aufgrund der CDI notwendige chirurgische Maßnahme (z. B. Kolektomie) oder der Tod des Betroffenen innerhalb von 30 Tagen nach Symptombeginn [24, 66, 67].

Das Auftreten rezidivierender Infektionen nach einer initialen Episode ist häufig und stellt heute eines der Kernprobleme bei der Behandlung einer CDI dar [24]. Innerhalb der ersten Wochen kommt es bei ca. einem Viertel der Patienten nach zunächst erfolgreicher Therapie zum Aufflammen erneuter Symptome [24]. Als mögliche Ursachen dieser Rezidive kommen eine mangelhafte Immunantwort des Betroffenen (hohes Alter, schwere Komorbiditäten) sowie eine destabilisierte Darmflora mit persistierenden CD-Sporen, die sich erneut zu vegetativen Bakterien entwickeln können, in Betracht. Untersuchungen zeigen außerdem, dass fast die Hälfte der Rezidive durch Neuinfektionen mit einem anderen Bakterienstamm hervorgerufen wird, was die Bedeutung einer strikten Isolation unterstreicht [7].

Hauptübertragungsweg stellt der direkte oder indirekte Kontakt mit den CD-Sporen dar, die von symptomatischen Patienten in großer Zahl ausgeschieden werden. Aufgrund deren hoher Umweltresistenz können diese gerade auch in Krankenhäusern oft monatelang persistieren [24]. Daher empfehlen sich die konsequente Einzelisolation und entsprechende Schutzmaßnahmen im Umgang mit Betroffenen schon bei Verdacht auf das Vorliegen einer CDI bei typischer Klinik [78]. Aufgrund der hohen Resistenz der Sporen gegenüber alkoholischer Händedesinfektionsmittel müssen bei dieser Erkrankung zudem zusätzlich die Hände gewaschen werden [24].

Der Ausgleich von Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen bei einer sekretorischen Diarrhoe ist obligat [40]. Sollte bis zum Ausbruch der Symptome noch eine andere, nicht CD-wirksame Antibiose erfolgt sein, wird empfohlen, diese abzusetzen [41]. Die klassischen therapeutischen Optionen sind die Gabe von Vancomycin p. o. oder Metronidazol p. o. (vgl. Tab. 1). Diese führen meist innerhalb der ersten 24 - 48 h zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik [51]. Bei leichten Verläufen einer CDI sind Metronidazol und Vancomycin als gleichwertige Alternativen anzusehen. Aufgrund der höheren Therapiekosten bei Vancomycin und dessen potentieller Gefahr der Selektion Vancomycin-resistenter Enterokokken empfiehlt die Literatur bei leichten Verläufen die Therapie mit Metronidazol [5, 9, 22].

Rezidivierende Infektionen können mit dem bei der Erstinfektion verwendeten Antibiotikum therapiert werden, da in diesem Fall eher von einem Therapieversagen als von einer Resistenz auszugehen ist [41]. Sollte es zum Auftreten weiterer Rezidive kommen, empfiehlt die Literatur eine spezifische mikrobielle Intervalltherapie mit Vancomycin in absteigender Dosierung über mehrere Wochen und/oder den Einsatz alternativer Medikamente und Verfahren (z. B. Bezlotoxumab, ein monoklonaler Antitoxin-B-Antikörper, oder Stuhltransplantationen) [51, 68]. Fidaxomicin, ein Makrolid, stellt im Falle rezidivierender Infektionen eine – wenn auch deutlich teurere – Behandlungsalternative dar [29]. Es greift sehr selektiv nur CD an und lässt im Gegensatz zu Metronidazol und Vancomycin die übrige Mikroflora des Darmes weitgehend unbeeinflusst. Nachdem es nicht resorbiert wird, treten kaum systemische Nebenwirkungen auf [49]. Fidaxomicin gilt bei rezidivierenden Infektionen als überlegene Therapieoption [4, 49]. Resistenzen sind ebenfalls keine bekannt [84].

Sollte es zum Auftreten von schweren Komplikationen wie dem toxischen Megakolon kommen, empfiehlt die Literatur eine subtotale Kolektomie mit Anlage eines endständigen Ileostoma. Ein hinauszögerndes und abwartendes Verhalten mit alleiniger Antibiose führt zu erhöhten Mortalitätsraten. Aus diesem Grund sollte eine operative Therapie entsprechend früh im Krankheitsverlauf in Betracht gezogen werden [5, 22].

Tab. 1: Leitliniengerechte Therapie der CD-assoziierten Diarrhoe

CD= Clostridium difficile, i. v.= intravenös, d= Tage, Tx= Transplantation, VRE= Vancomycin-resistente Enterokokken; mg= Milligramm. Zusammenstellung nach [22, 51, 67].

	Therapieempfehlung	Dosierung	Anmerkung
Leichter Verlauf	Metronidazol	4x 250 mg oder 3x 500 mg oral/ i. v. für 10 d	Empfehlung zu Metronidazol da bei gleicher Wirksamkeit Selektionsdruck für VRE durch Vancomycin besteht
	oder Vancomycin	4x 125 mg oral für 10 d	
Schwerer Verlauf	Vancomycin oder	4x 125 mg - 4x 500 mg oral für 10 d	cave: hohe Therapiekosten
	Fidaxomicin	2x 200 mg oral für 10 d	
	ggf. plus Metronidazol	3x 500 mg i. v.	
	Operative Maßnahmen	frühzeitig erwägen	
1. Rezidiv	wie Erstinfektion		
Multiple Rezidive	Spez. Intervalltherapie		
	ggf. Stuhl-Tx erwägen		

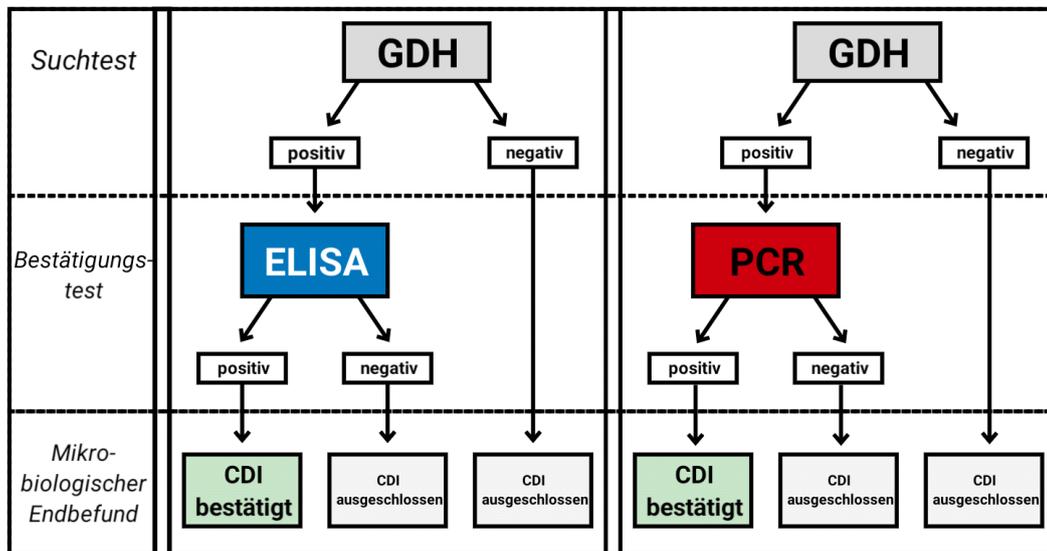
1.1.5 Überblick zur aktuellen Diagnostik

Zur Verifikation des klinischen Verdachts auf eine CD-assoziierten Diarrhoe stehen aktuell verschiedene Routineverfahren der mikrobiologischen Diagnostik zur Verfügung. Um in diesem Fall schnelles Handeln der behandelnden Ärzte zu ermöglichen und den Beginn einer CD-wirksamen Therapie und die Einleitung entsprechender Hygienemaßnahmen zum Schutz vor weiterer Verbreitung der Bakterien zu gewährleisten, sollten in möglichst kurzer Zeit valide Befundergebnisse vorliegen [79].

Als die klassischen Referenzverfahren zur CDI-Diagnostik sind die sog. „toxigene Kultur“ und der direkte Toxinnachweis aus dem Stuhl in einer Zellkultur zu nennen. In der „toxigenen Kultur“ wird CD zunächst auf Spezialnährböden, wie z. B. Cycloserin-Cefotixin-Fructose-Agar oder entsprechenden kommerziell vertriebenen Äquivalenten kulturell angezüchtet. Im nachfolgenden Schritt kann ein in den Kulturen ggf. vorhandenes Toxin mittels ELISA oder Alternativmethoden nachgewiesen werden. Demgegenüber erfolgt der direkte Toxinnachweis (cell culture cytotoxicity neutralization assay, CCCNA) indem die Patientenprobe mit evtl. enthaltenem CD-Toxin nach Sterilfiltration direkt auf eine Zellkultur z. B. aus Vero- oder Hamster-Ovar-Zellen aufgetragen wird. Nach Inkubation kann der zytopathische Effekt des CD-Toxins anhand der morphologischen Veränderungen direkt an den Zellen abgelesen werden. Der CCCNA gilt als der Goldstandard der CD-Diagnostik, da er nicht nur wie die toxigene Kultur oder eine Toxingen-PCR die grundsätzliche Fähigkeit zur Toxinbildung des jeweiligen Stammes nachweist, sondern direkt das reell im Patienten gebildete Toxin. Damit weist der CCCNA am ehesten die tatsächliche Toxinmenge im Darm des Patienten nach. Toxigene Kultur und CCCNA sind zeitaufwändig und arbeitsintensiv und somit für die Routinediagnostik nicht geeignet. Für den CCCNA müssen zudem spezifische Zellkulturen vorrätig gehalten werden. Dies setzt außerdem speziell qualifiziertes Personal für die Arbeit an Zellkulturen voraus [51, 67, 79].

In der Routinediagnostik kommen bevorzugt schnellere und gut in den labormedizinischen Arbeitsalltag zu integrierende Methoden zum Einsatz. Aktuell empfehlen die europäischen Leitlinien eine mehrstufige Diagnostik, bestehend aus einem Suchtest mit hoher Sensitivität und im Falle eines positiven Resultats, der

Ergänzung mittels eines Bestätigungstests mit hoher Spezifität (vgl. Abb. 2) [24, 51, 67].



Powered by DrawExpress

Abb. 2: Übersicht des Ablaufs und der Befundinterpretation der mikrobiologischen Routinediagnostik einer Clostridium difficile Infektion (CDI) im Klinikum Stuttgart:

Ist der Suchtest, sprich die GDH, negativ, gilt eine CDI als ausgeschlossen. Fällt die GDH positiv aus, wird ein entsprechender Bestätigungstest (ELISA/ PCR) durchgeführt und je nach dessen Ergebnis eine CDI bestätigt oder ausgeschlossen.

GDH= Glutamat-Dehydrogenase, ELISA= Enzymimmunoassay, PCR= Polymerasekettenreaktion.

Als vorgeschalteter Suchtest eignet sich ein Enzymimmunoassay (ELISA) auf ein spezielles Bakterienenzym, die Glutamat-Dehydrogenase (GDH). Neben CD sind auch weitere Keime wie beispielsweise Clostridium sporogenes zur Bildung der GDH in der Lage, weswegen ein positiver Befund noch nicht als CD-Nachweis gewertet werden darf [78]. Eine negative Testung auf GDH schließt allerdings eine floride CDI mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit aus (negativ prädiktiver Wert von 97 %), so dass auf eine weiterführende Diagnostik verzichtet werden kann [3,4, 24, 62, 67].

Enzymimmunoassays (ELISA) auf Toxin A und B sowie Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAAT) wie die Realtime-Polymerasekettenreaktion (PCR) stellen im laboratorischen Alltag schnelle und anerkannte Bestätigungstests nach positiver Testung auf GDH dar [24, 51].

Alternativ können während einer Koloskopie die makroskopisch sichtbaren Pseudomembranen identifiziert werden, was das Vorliegen einer CDI beweist. Diese sollte jedoch nicht als Primärdiagnostik genutzt werden, da es über die Endoskope potentiell zu einer Übertragung des Erregers kommen kann [51, 67].

1.1.6 Vorstellung beispielhafter Krankheitsverläufe

Beispielhaft sollen zwei Patienten des Klinikums Stuttgart vorgestellt werden, um die klinische Bedeutung einer CD-Kolitis zu betonen. Die vollständigen Anamnesen der Patienten mit allen relevanten Nebendiagnosen sind im Anhang gelistet (siehe Anhang 1, S. 95).

Die Aufnahme von Herrn M., 74 Jahre, erfolgte initial aufgrund einer schwerwiegenden Pneumonie. Nach zunächst erfolgloser Therapie mit diversen Antibiotika (Piperacillin/ Tazobactam, Meropenem, Levofloxacin) gelang schließlich der Nachweis von *Pneumocystis jirovecii* in der bronchoalveolären Lavage, so dass die Therapie auf Cotrimoxazol umgestellt wurde. Im Verlauf des stationären Aufenthaltes stürzte der Patient und zog sich dabei multiple instabile Halswirbelkörperfrakturen zu. Diese führten zu einer hochgradigen Querschnittssymptomatik und mussten im weiteren Verlauf mehrfach operativ stabilisiert werden.

Wenige Tage darauf fieberte der Patient mit Temperaturen bis zu 39,2°C auf und es kam innerhalb von Stunden zu einem deutlichen Anstieg der Infektparameter: Leukozyten: 20.000/ dl, CRP: 25 mg/ dl. Klinisch erfüllte Herr M. die Kriterien eines septischen Schocks. Der Fokus lag dabei auf dem Abdomen, welches massiv gebläht und gespannt imponierte. Es traten gehäuft wässrige Diarrhoen auf. Die mikrobiologische Diagnostik bestätigte am Folgetag den Verdacht einer CDI. Innerhalb eines Tages verschlechterte sich der Zustand von Herrn M. zusehends. Er war zunehmend somnolent, wurde beatmungspflichtig und kreislaufinstabil. Im daraufhin durchgeführten CT-Abdomen konnte ein massiv dilatiertes Kolon mit aufgeweiteten Darmschlingen bis zu 7 cm nachgewiesen werden. Aufgrund dieses schweren Verlaufs einer CDI fiel die Entscheidung zur Mehrfachantibiose mit Vancomycin oral (4x 125 mg) und Metronidazol (500mg i. v.).

Am Folgetag wurde eine Koloskopie zur Entlastung des Darmes durchgeführt. Die Untersuchung bestätigte den ausgeprägten Befund einer schweren pseudomembranösen CD-Kolitis. Aufgrund dessen entschieden sich die behandelnden Chirurgen zur notfallmäßigen subtotalen Kolektomie und protektiven Ileostomaanlage. Dies hatte die zunehmende Stabilisierung von Herrn M. zur Folge. Histologisch bestätigte sich die Diagnose eines toxischen

Megakolons bei CDI mit pseudomembranösen Fibrinauflagerungen und dilatiertem Durchmesser des Kolon- und Rektumresektats.

Nach elf Monaten konnte das Ileostoma letztlich rückverlagert und der Patient rollstuhlmobil nach Hause entlassen werden. Damit hatte sich Herr M. - u. a. auch wegen multipler, nicht-CD-bedingter Komplikationen - für über ein Jahr durchgehend in stationärer oder rehabilitativer Behandlung befunden.

Der Krankheitsverlauf von Frau S. (70 Jahre) stellt die Problematik rezidivierender CDI in den Vordergrund. Ursprünglicher Aufnahmegrund in die Urologie des Katharinenhospitals war die planmäßige Resektion eines Onkozytoms der Niere (vgl. Tab. 2). Die Operation verlief komplikationslos. Intraoperativ hatte Frau S. eine single-shot-Antibiotikaprophylaxe mit Cefuroxim erhalten. Am vierten postoperativen Tag traten erstmals Diarrhoen verbunden mit Fieberschüben bis 38,5° C auf. Durch das mikrobiologische Labor wurde noch am selben Tag die Diagnose einer CDI gestellt, so dass umgehend die Therapie mit Vancomycin oral (4x 125 mg) begonnen wurde. Eine Stabilisierung und Sistieren der Diarrhoen gelang erst nach Eskalation der Antibiose auf Vancomycin 4x 250 mg. Der behandelnde Radiologe hatte zu diesem Zeitpunkt schon den Verdacht auf ein toxisches Megakolon geäußert (vgl. Abb. 3). Der klinische Zustand von Frau S. hatte sich deutlich gebessert, so dass sie nach Hause entlassen werden konnte. In einer unabhängig von der CDI durchgeführten Koloskopie kurz vor Entlassung zeigte sich kein Hinweis mehr auf ein infektiöses Geschehen.

Zwei Monate später stellte sich Frau S. mit seit Wochen bestehenden unklaren Diarrhoen vor, die zu einem ungewollten Gewichtsverlust von 8 kg geführt hatten (entspricht 10 % des Körpergewichts in weniger als 3 Monaten). Bei Aufnahme zeigten sich nur leicht erhöhte Infektparameter. Trotz eingeschränkten Sichtverhältnissen stellte sich die Schleimhaut in der daraufhin durchgeführten Koloskopie unauffällig dar. Das histologische Bild der dabei entnommenen Probe der Schleimhaut wurde als infektiöse Sigmoiditis interpretiert. Der Pathologe beschrieb die Probe als floride, herdförmige Entzündungsreaktionen mit Kryptenabszessen und mit einer deutlich vermehrten Anzahl an neutrophilen Granulozyten. Die erste CD-wirksame Therapie erfolgte allerdings erst, nachdem

die CDI auch im mikrobiologischen Labor nachgewiesen werden konnte. Hier war Frau S. zuvor mehrfach negativ auf die CD-Toxine getestet worden. Die Patientin konnte nach Therapieende ohne Durchfallsymptomatik, wenn auch in einem deutlich geschwächten Allgemeinzustand, entlassen werden.

Der dritte stationäre Aufenthalt der Patientin erfolgte zehn Tage danach mit erneut seit Tagen bestehenden dünnflüssigen Diarrhoen, verbunden mit Unterleibsschmerzen und Übelkeit. Die vom Hausarzt in die Wege geleitete Diagnostik hatte bereits den Nachweis eines CD-Rezidives geliefert, so dass innerklinisch unverzüglich eine Therapie mit Metronidazol 3x 500 mg i. v. begonnen wurde. Sonografisch und computertomografisch imponierten die Kolonschlingen massiv dilatiert (bis zu 9,6 cm). Die Darmschleimhaut war wandverdickt bei insgesamt stark herabgesetzter Darmperistaltik. Am Tag nach Aufnahme verschlechterte sich der Zustand der Patientin rapide. Ein rasanter Anstieg der Infektparameter ließ sich zusätzlich mit dem positiven Nachweis von E.coli in den Blutkulturen erklären. Trotz Erweiterung der CD-spezifischen Antibiose um Vancomycin (oral 4x 125 mg) entschieden sich die behandelnden Ärzte bei fehlender Besserung der Gesamtsituation zur Kolektomie aufgrund eines zunehmend septischen Krankheitsbildes und Multiorganversagen. Postoperativ gelang keine ausreichende Stabilisierung der Patientin. Das Fieber und die Entzündungsparameter stiegen trotz Eskalation der Antibiose (Meropenem i. v., Tigecyclin i. v., Vancomycin p. o., Metronidazol i. v.) weiter an. Der Kreislauf blieb selbst unter hohen Katecholamindosen massiv instabil. Trotz zunehmend invasiver Beatmung konnte nur eine unzureichende Sauerstoffsättigung erreicht werden. Bei der zu diesem Zeitpunkt bereits komatösen Patientin traten vier Tage nach Aufnahme mehrfach reanimationspflichtige, nicht kontrollierbare Herzrhythmusstörungen auf. Im Sinne des mutmaßlichen Patientenwillens verzichteten die behandelnden Ärzte auf weitere Maßnahmen. Infolgedessen erlag Frau S. innerhalb weniger Stunden, insgesamt ca. 4 Monate nach dem erstmaligen CD-Nachweis, ihrer Erkrankung.

Im Sektionsbericht hieß es: „[...] die Patientin verstarb unter dem Bild eines Multiorganversagens bei septischem Schock im Rahmen eines toxischen Megakolons, dass sich durch eine rezidivierende Clostridienenteritis entwickelte [...]“.

Tab. 2:

Zeitlicher Verlauf und Übersicht der stationären Aufenthalte Frau S. (Fall 2)
AZ= Allgemeinzustand, CDI= Clostridium difficile Infektion.

11.05. - 08.06.:	Aufnahme zur Resektion Nierentumor
15.05.:	erstmalige Diarrhoen , Beginn: Vancomycin
25.08. - 08.09.:	Aufnahme wegen unklarer Diarrhoen mit AZ-Minderung
02.09.:	Nachweis 1. Rezidiv CDI , Beginn Metronidazol
18.09. - 22.09.:	Aufnahme: 2. Rezidiv CDI , Beginn Metronidazol
19.09.:	Erweiterung mit Vancomycin
20.09.:	Kolektomie
22.09.:	Exitus letalis

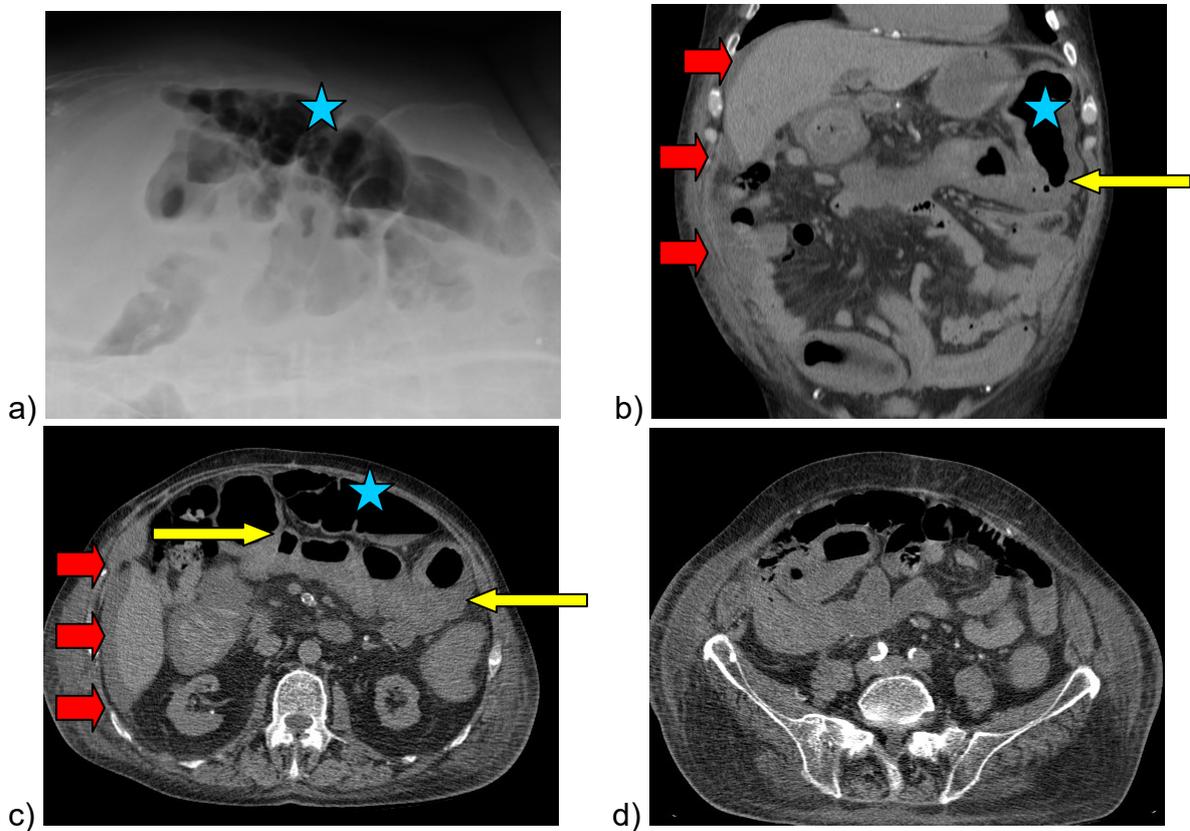


Abb. 3: Typischer radiologischer Befund eines Patienten mit Clostridium difficile-Kolitis

Röntgen (Rö) – Abdomen a) in Linksseitenlage zeigt ein distendiertes gasgefülltes Kolon (vgl. Markierungen: *blauer Stern*)
Computertomografie (CT) des Abdomens in b) coronarer und c) transversaler Schnittbildgebung : Darstellung dilatierter und luftgefüllter Kolonschlingen (*blauer Stern*), sowie einer ödematös verdickten Darmschleimhaut (vgl. *gelbe Pfeile*). Nachweis von Aszites perihepatisch und entlang der parakolischen Rinne (vgl. *rote Blockpfeile*).
d) zeigt eine Verlaufskontrolle nach Rückgang der Infektion: im Vergleich zu Voraufnahmen normalisiertes Kolonlumen, Aszites rückläufig.

Bildquelle:

Radiologische Klinik des Werner Forßmann Krankenhaus, Klinikum Barnim GmbH

Chefarzt: Dr. med. Jörg Seemann

(Sitz: Eberswalde, Rudolf-Breitscheid-Straße 100, 16225 Eberswalde;

Handelsregister Amtsgericht: Frankfurt/Oder, HRB 1850, FF;

Geschäftsführung: Dr. Steffi Miroslau, Aufsichtsratsvorsitzender: Landrat Bodo Ihrke,

Homepage: <http://www.klinikum-barnim.de>)

1.2 Fragestellungen und Zielsetzung der Arbeit

Mit der vorliegenden Dissertationsarbeit sollte festgestellt werden, ob die Umstellung der CDI-Diagnostik von einem GDH-ELISA-Algorithmus zu einem GDH-PCR-Algorithmus im Klinikum Stuttgart mit erkennbaren Vorteilen hinsichtlich der Qualität der Diagnostik, der Behandlung einer CDI sowie des klinischen Verlaufs der Patienten, des Hygienemanagements und der Labor- und Behandlungskosten assoziiert war. Hierzu wurden zwei einjährige Zeiträume vor und nach der Umstellung der Diagnostik betrachtet (01.11.2014- 31.10.2015 sowie 01.11.2015- 31.10.2016). Die beiden Zeitspannen werden nachfolgend als ELISA-, bzw. PCR-Zeitraum bezeichnet. Im Einzelnen wurden folgende Endpunkte, jeweils separat für beide zeitlichen Intervalle, analysiert.

a) Grunddaten

- Demografie: Anzahl der untersuchten Patienten, Alters- und Geschlechterverteilung, Schwere der Komorbiditäten und Grund der Einweisung: diese Daten ermöglichten es uns, die Vergleichbarkeit der zu untersuchenden Zeiträume zu erfassen.
- Risikofaktoren und Anamnese: Quelle der CDI, Art und Anzahl der stattgehabten Antibiotikatherapie und Dauer der vorausgegangenen Hospitalisation

b) Qualität der Diagnostik

- Absolute und relative Häufigkeiten positiver CD-Befunde bezogen auf alle eingesandten Stuhlproben bzw. alle untersuchten Patienten
- CDI-Inzidenz im untersuchten Zeitraum
- Häufigkeiten von Parallel- und Wiederholungseinsendungen (am gleichen Tag, am Folgetagen 2-5), bei positivem vs. negativem Erstbefund
- Häufigkeit abweichender Ergebnisse bei Paralleleinsendungen
- Zeitdauer bis zur Fertigstellung des Endbefundes

c) Klinischer Verlauf und Hygienemanagement

- Klinischer Umgang und Symptomatik:
 - Zeitdauer bis Beginn und Art der CD-spezifischen Antibiose
 - Symptomatik und Laborwerte
 - Liegedauer im Krankenhaus ab CDI-Diagnose
 - Schwere Verläufe, Notwendigkeit und Dauer intensivmedizinischer Maßnahmen oder chirurgischer Intervention aufgrund einer CDI
 - Mortalität
 - Rückfallraten
- Hygienemanagement
 - Zeitdauer bis zur Entisolierung

d) Kosten der Diagnostik und der Behandlung

- Material- und Laborkosten
- Abgerechnete Krankheitskosten

Abschließend wurde zur Ergänzung der Studie eine Abfrage der aktuell angewandten CDI-Diagnostik an deutschen Universitätskliniken durchgeführt.

2 Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Studiendesign und Patienten

Ziel der Arbeit war es, die klinischen Konsequenzen der Umstellung der mikrobiologischen Diagnostik der CDI vom CD- ELISA auf den Nachweis des CD-Toxingens mittels PCR zu erfassen.

Der im November 2015 erfolgte Wechsel von ELISA- auf PCR-basierte Testung im Stuttgarter Kliniklabor stellte den Anlass zu der hier vorliegenden Studie dar. In dieser Arbeit sollten zwei zu vergleichende Patientenkollektive generiert werden. Jeweils im Zeitraum eines Jahres wurden alle Patienten erfasst, von denen eine mikrobiologische Diagnostik auf CD im Stuhl angefordert wurde, um sie einer retrospektiven, nicht-interventionellen Datenanalyse zu unterziehen.

Im Einzelnen entsprach dies dem Zeitrahmen vom 01.11.2014 – 31.10.2015 für den Nachweis mittels Toxin- ELISA und den 01.11.2015 – 31.10.2016 für die Toxingen-PCR. Einzelne Patienten, deren Testung während der Umstellungsphase erfolgte, wurden nachträglich dem jeweils zutreffenden Zeitraum zugeteilt.

Alle Patienten wurden im Klinikum Stuttgart behandelt. Es handelt sich um ein Haus der Maximalversorgung und zugleich akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen. In den Einrichtungen Katharinenhospital, Olgahospital/ Frauenklinik und Krankenhaus Bad Cannstatt werden jährlich knapp 90.000 stationäre Patienten mit 2.200 Planbetten und über 500.000 ambulante Patienten versorgt [43].

Im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse wurden alle personenspezifischen Daten aus dem elektronischen Archiv des Hauses nach Zustimmung durch den Datenschutzbeauftragten des Klinikums Stuttgarts anonymisiert erfasst und verarbeitet. Dementsprechend nahm die Arbeit keinen Einfluss auf die Betreuung oder Behandlung von Patienten. Die Autorin verpflichtete sich zudem schriftlich zum Datenschutz und zur Verschwiegenheit mit einem im Klinikum Stuttgart üblichen Formular. Eine Stellungnahme der Ethikkommission der Universität Ulm liegt vor.

Sowohl die Auswertungen als auch die Erstellung verschiedener Diagramme erfolgte mittels Microsoft-Excel 2007 (Microsoft Corporation, Version 12.0, Redmond, USA) und SPSS-Statistics für Windows (Version 24.00, IBM, SPSS Inc., Chicago, USA). Zur Veranschaulichung komplexer Zusammenhänge wurden Grafiken und tabellarische Übersichten unter Zuhilfenahme von DrawExpress Diagram Lite (Android-Version 1.8.6, DrawExpress Inc., 2013, Mississauga ON, Kanada) erstellt.

Die in dieser Arbeit verwendeten Bilder (u. a. Fotografien aus dem Stuttgarter Labor) stammen aus privater Hand. Die Aufnahme derer erfolgte im Einverständnis mit PD. Dr. Shneh Sethi, Leiter des Mikrobiologischen Kliniklabors.

Die radiologischen Bilder wurden freundlicherweise zur Verfügung gestellt von der radiologischen Klinik des Werner Forßmann Krankenhauses, Eberswalde.

2.2 CD-Diagnostik im Klinikum Stuttgart

Der Nachweis der GDH erfolgt wie der CD-Toxin-Test mittels eines Enzymimmunoassays. Nachdem sich dieser in der Methodik nicht vom Toxin-ELISA unterscheidet, wird auf die entsprechenden Erklärungen im folgenden Abschnitt (2.2.1) verwiesen.

2.2.1 CD-Toxin A/B- ELISA- basierende Verfahren

Der direkte Enzymimmunoassay (EIA, englisch: enzyme immunoassay) oder direkter enzymgekoppelter Immunadsorptionstest (ELISA, englisch: enzyme-linked immunosorbent assay) ist ein sensitiver immunologischer Test zum Nachweis eines bestimmten Antigens. In der CD-Diagnostik fungieren dessen Toxine A und B als pathogenspezifische Marker.

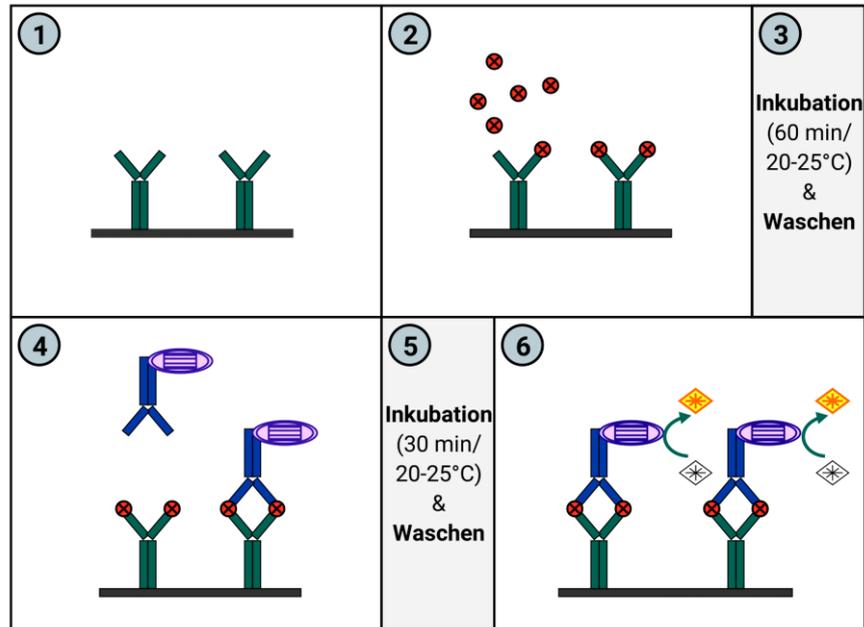
Grundlage dieses Verfahrens stellt die Ausbildung spezifischer Antigen-Antikörper-Komplexe mit kovalent an Antikörper gebundenen Enzymen dar. Die enzymatische Aktivität ermöglicht letztendlich den spektroskopischen Nachweis einer Farbreaktion, zu der es nur kommen kann, wenn die Probe Bakterientoxine enthält.

Antikörper gegen die CD-Toxine A und B befinden sich oberflächlich gebunden in Vertiefungen von Mikrotiterplatten, in welche die zu untersuchenden verdünnten Stuhlproben pipettiert und anschließend inkubiert werden. In der Probe enthaltene Toxine bilden mit den fixierten Antikörpern spezifische Komplexe aus (vgl. Abb. 4, Schritt 1-3).

Nach einem Waschschrift gibt der Untersucher einen weiteren Antikörper gegen Toxin A/ B hinzu. Dieser ist kovalent mit einem Enzym, z. B. Peroxidase, verbunden.

Enthält die Patientenprobe CD-Toxine, so werden die Enzym-gekoppelten Antikörper gebunden (vgl. Abb. 4, Schritt 4-5). Nach erneuter Waschung wird das gebundene Enzym durch eine Farbreaktion nachgewiesen (vgl. Abb. 4, Schritt 6 und Abb. 5). Die Extinktion verhält sich proportional zur vorhandenen Antigenkonzentration. Die finale Auswertung findet photometrisch mit Hilfe eines Spektrometers statt.

Enthält die Patientenprobe keine Toxine A/B, können die Enzym-gekoppelten Antikörper nicht binden. Folglich werden diese im zwischengeschalteten Waschschrift abgespült, so dass schlussendlich kein Farbumschlag im Reagenz nachgewiesen werden kann. Parallel werden zur Qualitätssicherung standardmäßig Negativ- und Positiv-Kontrollen durchgeführt [56, 62, 63].



DrawExpress

Abb. 4: Schematischer Ablauf eines Enzymimmunoassays (ELISA)

1. Spezifische Antikörper (grün) liegen fixiert am Boden von vorgefertigten Mikrotiterplatten vor.
2. Nach Zugabe der Patientenprobe bildet das darin enthaltene Antigen (Toxin A/B, rote Kreise mit Kreuz) Komplexe mit den gebundenen Antikörpern aus.
3. Nach 60-minütiger Inkubation bei Raumtemperatur werden die ungebundenen Bakterientoxine abgewaschen.
4. Hinzufügen eines weiteren spezifischen Antikörpers gegen Toxin A/B (blau), welcher an ein Enzym (lila) gekoppelt wurde und der zusammen mit den angehefteten Antikörpern eine Art geschichteten Antigen-Antikörper-Komplex ausbildet.
5. Erneute Inkubation der Probe für 30 Minuten bei 20-25°C mit anschließendem Abwaschen aller ungebundenen Moleküle.
6. Im letzten Schritt wird ein farbloses Substrat in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte gefüllt. Das gebundene Enzym katalysiert nun die Umwandlung des Substrats in ein farbiges, in diesem Fall gelbes, Molekül. Die Intensität der Färbung ermittelt ein Spektrometer (nicht dargestellt).



Abb. 5: Ausschnitt einer Mikrotiterplatte nach Abschluss der CD-Testung

Hier dargestellt sind fünf Vertiefungen einer Mikrotiterplatte nach abgeschlossener Testung auf CD-Toxin. Von links nach rechts: Positivkontrolle, Negativkontrolle, Patientenprobe 1-3.

Beachte: Patientenprobe Nummer 2. Hier ist ein kräftiger Farbumschlag der Reagenzien zu erkennen. CD= Clostridium difficile.

2.2.2 CD-Toxingennachweis durch Real-time PCR

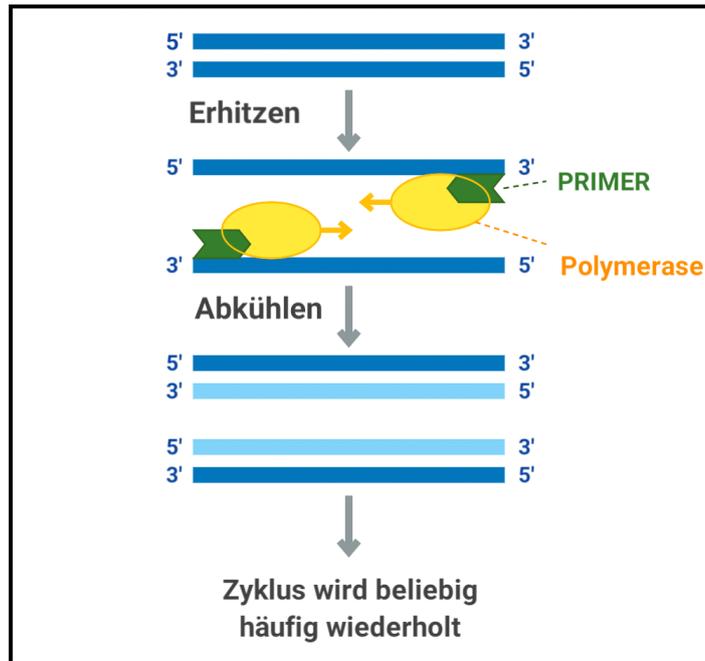
Die PCR nutzt die natürlichen Abläufe der DNA-Replikation zur enzymatischen In-vitro Amplifikation von Nukleinsäuren. Minimale Mengen an Genmaterial, im Fall der CD-Infektion die für CD-Toxine A und B kodierenden Abschnitte, werden innerhalb weniger Stunden zigfach vervielfältigt. Nach 20-30 Durchläufen erhält man die 10^6 - 10^9 -fache Menge der ursprünglichen DNA-Segmente.

In vollautomatischen Apparaturen (vgl. Abb. 6 und 7) laufen die Teilschritte der PCR nach Befüllen der Probenröhrchen mit der verdünnten Stuhlprobe des Patienten selbstständig ab.

Durch Erhitzen wird die zu amplifizierende DNA in ihre Einzelstränge gespalten. Im Überschuss hinzugefügte spezifische Oligonukleotide, sog. Primer, binden beim daraufhin folgenden Abkühlen der Reagenzien an zu ihnen komplementären DNA-Abschnitten. Eine spezielle hitzestabile Polymerase ergänzt den Genbereich zum Doppelstrang. Die Ziel-DNA wird auf diese Weise verdoppelt (vgl. Abb. 6).

Dieser wenige Minuten dauernde Zyklus wird in so genannten Thermocyclern, die die Temperaturwechsel selbstständig steuern, wiederholt.

Zur Diagnostik der CDI kommen quantitative real-time PCRs zum Einsatz. Mittels fluoreszenzmarkierter Sonden kann der proportionale Anstieg der amplifizierten DNA indirekt sichtbar gemacht werden [54, 55].



Powered by DrawExpress

Abb. 6: Prinzip einer Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)

Die zu amplifizierenden Desoxyribonukleinsäure-(DNA)- Abschnitte (blau dargestellt) werden durch das Erwärmen aufgetrennt. In Folge binden die spezifischen Primer an das Erbmateriale. Die Polymerase ergänzt dabei die DNA-Einzelstränge erneut zu Doppelsträngen (hellblau entspricht dabei dem neu hinzugekommenen DNA-Abschnitt).

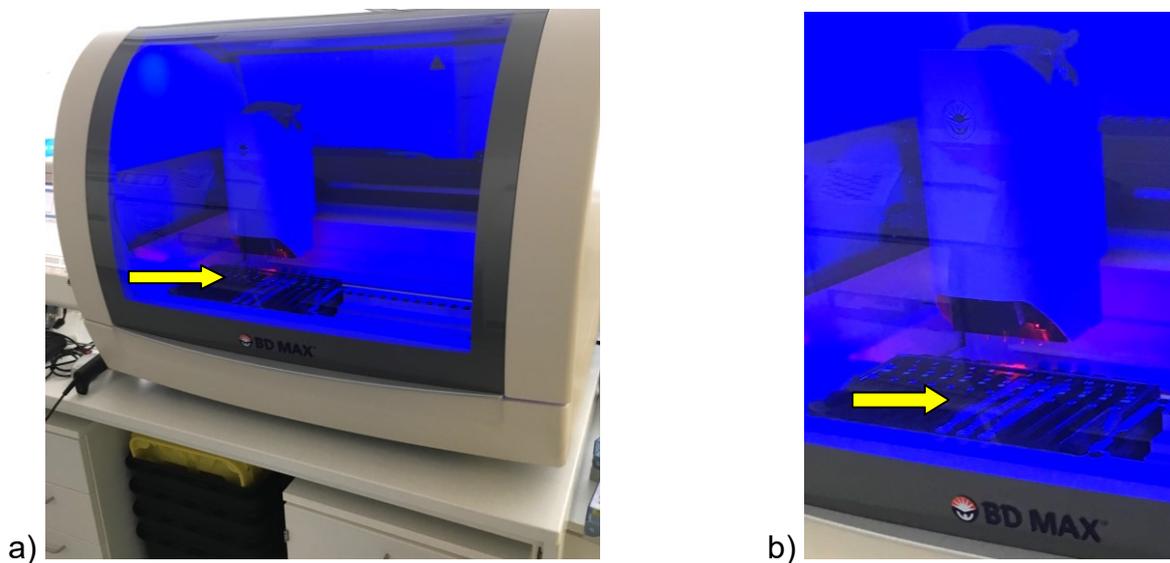


Abb. 7: Anlage zur Durchführung einer vollautomatisierten real-time PCR (BD Max)

a) zeigt die gesamte Apparatur im Labor während der laufenden PCR. Die hier mit drei zu untersuchenden Proben (vgl. gelber Pfeil) beladenen Schienen sind unter b) vergrößert abgebildet. Die Maschine übernimmt selbstständig das Pipettieren der einzelnen Substanzen sowie die Temperaturregulation und abschließende photometrische Auswertung der fluoreszierenden Endprodukte. PCR: Polymerasekettenreaktion.

2.3 Erfassung und Auswertung der Daten: ELISA vs. PCR

2.3.1 Qualität der diagnostischen Verfahren

Grundlage der Ausarbeitung der statistischen Parameter waren Fall-Patientenlisten aller auf CD getesteten Patienten im mikrobiologischen Labor des Klinikums Stuttgart, welche von Frau Angela Pollitt (Master of Public Health) als Mitarbeiterin des Instituts für Krankenhaushygiene in Stuttgart, geführt und zur Verfügung gestellt wurden. Laut §23 des Infektionsschutzgesetzes der Bundesrepublik Deutschland sind alle Krankenhäuser verpflichtet, das Vorkommen bestimmter nosokomialer Infektionserreger patientenbezogen (namentlich) zu erfassen. Diese Datensammlung erfolgt im Klinikum Stuttgart bereits seit über 10 Jahren [13, 14].

Anhand dieser Aufstellung konnte erfasst werden, wie viele Untersuchungsaufträge zur CDI- Diagnostik im Krankenhaus Stuttgart in den jeweiligen Zeiträumen im Labor eingingen. Außerdem konnte dadurch die Anzahl aller positiv getesteten Proben ermittelt werden. Daraus wurde ferner die Rate aller positiven Endbefunde (= Anzahl aller positiv befundeten Stuhlproben dividiert durch die Gesamtzahl aller eingesandten Patientenproben) jeweils für den ELISA- und PCR-Zeitraum errechnet.

Zudem wurde die Inzidenz der CDI im erfassten Zeitraum, definiert als die Anzahl der CD-Erstfälle pro 1.000 Patientenliegetage, erhoben.

Des Weiteren wurde die jeweilige Anzahl der getesteten Patienten ermittelt. Daraus stellte sich dar, ob z. B. mehrere Proben desselben Patienten eingeschickt wurden, und wenn ja, in welchem Zusammenhang. Differenziert wurde, ob weitere Proben am Tag der ersten Untersuchung eingingen oder an anderen, sprich nachfolgenden Tagen. Dabei wurden mehrere Arten von Nachtestungen unterschieden: Nachtestungen aufgrund von primär nicht ausreichenden Materialmengen, versus Nachtestungen nach zunächst positivem bzw. negativem Erstbefund. Es wurden zusätzlich die Proben, die innerhalb von fünf Tagen erneut eingesandt wurden, erfasst.

Die Ergebnisse von Befunden, die innerhalb kürzester Zeit (bei gleichzeitig abgegebenen Patientenproben oder Befundanforderungen innerhalb von 24h) erstellt wurden, wurden auf abweichende Resultate untersucht. Dies galt uns als ein Maß der Reproduzierbarkeit der Testverfahren.

Die Frage ob und wenn ja, um welchen Faktor sich die Verarbeitungszeit im Labor unterschied, konnte anhand der Zeitdauer bis zur Befundübermittlung erhoben werden. Dabei wurde dieser Zeitraum mittels der angegebenen Daten auf dem Laborbefund vom Eingang der Probe ins Labor bis zum fertig validierten Endbefund in ganzen Tagen definiert.

Oben genannte Daten wurden sowohl für den ELISA, als auch für den PCR-Zeitraum erhoben.

Die positiv getesteten Patienten in den beiden untersuchten Zeiträumen bildeten die Grundlage der unten beschriebenen weiteren demografischen und kostenökonomischen Analysen.

2.3.2 Klinischer Verlauf und Hygienemanagement

Alle positiv getesteten Patienten des ELISA- und PCR-Zeitraums wurden anhand verschiedener Parameter verglichen, um so einen eventuellen Unterschied in der Labordiagnostik und der daraus resultierenden Abläufe und Krankheitsverläufe feststellen zu können. Aus dem elektronischen Datenarchiv und krankenhauseigenen SAP-System des Klinikums Stuttgart wurden spezifische Parameter anonymisiert und standardisiert erfasst sowie in Variablen umcodiert. Tab. 3 fasst alle Daten zusammen, die pro CD-positivem Patienten erhoben wurden.

Die Daten zum klinischen Verlauf wurden anschließend deskriptiv ausgewertet und ermittelt, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Zeiträumen bestand. Dabei kamen folgende Verfahren zum Einsatz: Chi²- und Fisher's exact-Test (im Falle kleinerer Stichproben) zum Vergleich qualitativer Merkmale, T-Test bei quantitativ normalverteilten Parametern und den U-Test nach Mann-Whitney-U (MWU) bei schief verteilten Stichproben. Insgesamt sollen p-Werte (zweiseitig) von $p < 0,05$ als Signifikanzhürde gelten.

Zum nachträglichen Ausschluss aus der Datenanalyse führten sowohl ein zu geringes Alter (<12 Monate) als auch der gleichzeitige Nachweis weiterer gastrointestinaler Infektionserreger, wie beispielsweise Noroviren oder Salmonellen.

Tab. 3: Tabellarische Übersicht der erfassten Patientendaten aller CD-positiven Personen

im Klinikum Stuttgart im Erhebungszeitraum 01.11.2014-31.10.2016, geordnet in die erhobenen Variablen inkl. deren Ausprägung. Im Fall von fehlenden Informationen wurde dies als „keine Angabe“ erfasst.
 CD= Clostridium difficile, CDI= Clostridium difficile- Infektion.

Patientenspezifische Grunddaten	
Lebensalter	in Jahren
Geschlecht	männlich/ weiblich
Charlson-Komorbiditätsindex (CCI)	Zahlenwert
Hauptgrund der Einweisung	geordnet nach Fachrichtungen
Anamnese und Risikofaktoren	
Quelle der CDI	ambulant vs. nosokomial
Antibiose vor CDI	<ul style="list-style-type: none"> ▶ keine Antibiose in den 3 Monaten vor CDI erhalten ▶ in den 3 Monaten vor CDI Antibiose erhalten inkl. Dokumentation der verabreichten Antibiose
Krankenhausaufenthaltsdauer vor CDI-Beginn	in ganzen Tagen
Patientenparameter zur Qualität der CDI- Diagnostik	
Dauer bis zur Befunderstellung/ Verarbeitungszeit im Labor	in ganzen Tagen (vgl. 2.3.1)
Klinischer Verlauf und Hygienemanagement	
Dauer bis Beginn einer CDI-wirksamen Antibiose nach Befunderhalt	in Vierteltagen
Dauer von Beginn der Symptomatik bis Beginn CDI-wirksame Antibiose - gesamt	in Vierteltagen
CD-Antibiose	Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomycin
Körpertemperatur während CDI	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Normothermie ▶ Fieber, inkl. Dokumentation der Dauer bis zur Normalisierung der Körpertemperatur (in ganzen Tagen)
Leukozyten	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Leukozytenwerte im Normbereich ▶ Leukozytose über 15.000/ µl, inkl. Dokumentation der Dauer bis zur Normalisierung (in ganzen Tagen)
Serumkreatinin	<ul style="list-style-type: none"> ▶ normwertiges Serumkreatinin ▶ Kreatinin erhöht (über 1,5 mg/dl), inkl. Dokumentation der Dauer bis zur Normalisierung (in ganzen Tagen)
C-reaktives Protein (CRP)	normwertig / erhöhtes CRP (> 0,5mg/dl)
Serumalbumin	normwertig (34-50 g/l)/ Hyper- (>50 g/l) oder Hypalbuminämie (<34 g/l)
Krankenhauserweildauer nach CDI	in ganzen Tagen
Verlegung des Patienten auf Intensivstation aufgrund CDI	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung inkl. Dokumentation der Dauer (in ganzen Tagen) ▶ Behandlung durchgehend auf Normalstation
Chirurgie (Kolektomie u.a.) aufgrund CDI	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Patient erhält chirurgische Therapie ▶ CDI ohne Operation behandelt
Gesamt- Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Patient im stationären Verlauf nicht verstorben ▶ Patient verstorben
Mortalität im direkten Zusammenhang mit CDI	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Tod unmittelbar mit CDI oder dessen Komplikationen assoziiert ▶ Tod aufgrund anderer Ursachen
CD- Rezidive	<ul style="list-style-type: none"> ▶ keine Rezidive einer CDI dokumentiert ▶ Patient erleidet CD-Rezidive, inkl. Dokumentation der Anzahl an wiederholten Infektionen
Dauer der Isolationsmaßnahmen	in ganzen Tagen / keine Isolation des Patienten erfolgt
zusätzlich	
Vollständigkeit der Akten	„vollständig mit und ohne Laborwerte“ „teilweise vollständig“ oder „unvollständig“

Nachfolgend werden einzelne Parameter detailliert erklärt und definiert.

Um die Morbidität der Patienten quantifizieren und vergleichen zu können, erhoben wir den Charlson-Komorbiditäts-Index (charlson- comorbidity-index, CCI). Die Berechnung erfolgte mittels dem „Charlson Comorbidity Scoring System – Estimating Prognosis for Dialysis Patients“ [85]. Das System verwendet das Alter und eventuell vorhandene Erkrankungen sowie die Höhe des Serumalbumins zur Berechnung eines Punktwertes, wobei ein hoher Wert für ein schwer morbides Krankheitsbild spricht. So wurde ein Morbiditäts-Score mit Werten von 0 bis 18 generiert (siehe Anhang 2, S. 96) [17].

Außerdem wurde erhoben, welche Diagnose der Patienten den stationären Krankenhausaufenthalt notwendig machte und den verschiedenen Fachdisziplinen des Klinikums Stuttgart zugeordnet (siehe Anhang 3, S.97).

Es wurde ermittelt, ob eine CDI nosokomial oder ambulant erworben wurde. Laut Vorgaben des Robert-Koch-Instituts (RKI) wird eine nosokomiale CDI als eine Erkrankung mit einem Symptombeginn von mindestens 48 h nach Aufnahme in ein Krankenhaus definiert. Dabei wurden nicht nur Patienten des Klinikums Stuttgart erfasst, sondern auch Patienten aus Pflegeheimen, stationärer Kurzzeitpflege oder nach Verlegung aus einem externen Krankenhaus berücksichtigt. Als eine ambulante CDI galt die Erkrankung dagegen, wenn der Beginn der Symptome vor oder am Tag der Aufnahme in eine stationäre Betreuung begann und in den drei vorangegangenen Monaten kein weiterer Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung nachzuweisen war [67].

Dokumentiert wurde außerdem, ob die Patienten innerhalb von drei Monaten vor Beginn der CD-Symptome eine Antibiose erhalten hatten. Wenn ja, wurden darüber hinaus die Summe und die Art der verabreichten Medikamente bzw. Wirkstoffe jeweils erfasst. Im Gesamtüberblick aller Patienten wurde zudem die Anzahl der verabreichten Antibiotikaklassen erhoben. Des Weiteren sollte eine Übersicht der Einzelsubstanzen eine grobe Vorstellung der hier häufigsten Antibiotika darstellen.

Die Zeitdauer der vorangegangenen Hospitalisation, sprich die Dauer des bis dahin erfolgten Krankenhausaufenthaltes wurde definiert als der Tag der Aufnahme (einschließlich) bis zum Tag der Abnahme einer Stuhlprobe bei Verdacht auf CDI.

Zudem wurde der Zeitraum bis zum Beginn einer CD-wirksamen Antibiose ermittelt. Dieser galt als der Zeitraum von der Fertigstellung des mikrobiologischen Befundes bis Beginn der Therapie in Vierteltagen (jeweils festgelegt auf morgens/mittags/abends/nachts, bezogen auf die gängigen Zeiten der Medikamentengaben in deutschen Krankenhäusern. Die Validierung und Befundausgabe erfolgten in der Regel um ca. 14.00 Uhr. Wir legten daher 14.00 Uhr als Befunderstellungszeit für den jeweiligen Tag fest. Um ein detaillierteres Bild der Situation im klinischen Alltag zu bekommen, wurden die Zeitdauer bis zum Beginn einer Antibiose und die Bearbeitungszeit im Labor anschließend zusammengefasst: von Beginn der Durchfallsymptome bis zum eigentlichen Beginn einer Antibiose gegen CDI (siehe 2.3.1).

Des Weiteren wurde die CD-spezifische Antibiose erhoben, die zur Therapie des Patienten eingesetzt wurde.

Die CDI-Symptomatik wurde gesondert aufgeführt. Zum einen wurde das Auftreten von Fieber, definiert als eine Körperkerntemperatur von über 38,5° C, erfasst und zum anderen die Zeitdauer bis zum Erreichen einer normalen Körpertemperatur (Normothermie). Alle Laborwerte (Leukozyten, CRP, Kreatinin) wiesen das Datum des Tages des Auftretens der Symptome oder des Folgetages auf. Werte, die zeitlich weiter entfernt bestimmt wurden, konnten nicht sicher auf die CDI zurückgeführt werden und wurden daher nicht berücksichtigt. Einzige Ausnahme war das Albumin, bei dem aufgrund deutlich geringerer Schwankungen des Wertes der Zeitraum auf bis drei Tage nach Anforderung der CD-Diagnostik erweitert wurde. Neben der Erfassung der pathologischen Werte, wurde gesondert sowohl bei den Leukozyten als auch beim Kreatinin die Zeitdauer bis zur Normalisierung der Laborparameter ermittelt. Als pathologisch definierten wir eine Leukozytose von über 15 T/ μ l, ein Kreatinin von über 1,5 mg/dl und ein CRP von größer 0,5 mg/dl. Ein Serumalbumin von 34-50 mg/dl galt als normwertig, wobei

kleinere bzw. größere Werte kleiner als Hypo-, bzw. Hyperalbuminämie eingestuft wurden.

Der Zeitraum nach Auftreten erster CDI- Symptome mit Abnahme der Stuhlprobe bis zum Tag der Entlassung wurde für jeden Patienten erfasst und als Dauer der Krankenhausbehandlung definiert.

Für beide Zeiträume wurde dokumentiert, ob der Patient auf die Intensivstation verlegt wurde und wenn ja, zusätzlich die Anzahl der Tage bis zur Verlegung auf Normalstation bzw. ggf. Entlassung oder Verlegung in rehabilitationsmedizinische Einrichtungen. Die Ursache für die Verlegung auf die Intensivstation musste dabei in der CDI oder deren Komplikationen begründet sein. Dies war jeweils eine Einzelfallentscheidung anhand der individuellen Krankengeschichte.

Selbiges gilt für die Erfassung der Notwendigkeit chirurgischer Maßnahmen, die in direktem Zusammenhang mit der CDI oder deren Komplikation stehen mussten.

Die Gesamt-Mortalität galt als die Anzahl der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen verstarben bezogen auf alle hier untersuchten CD-positiven Patienten. Um Rückschlüsse auf die CDI zu ermöglichen, wurde außerdem die CDI-assoziierte Mortalität definiert, sprich die Anzahl an Patienten, die ebenfalls innerhalb eines Monats und in direktem Zusammenhang mit einer CDI oder an deren Folgen und Komplikationen und Rezidiven verstarben. Dies war ebenfalls jeweils eine Einzelfallentscheidung anhand der individuellen Krankengeschichte unter Zuhilfenahme entsprechender Dokumente (z. B. Arztbrief, Totenschein, Befundberichte der Pathologie etc.).

Zusätzlich wurden für jeden Patienten ein Jahr nach Erstdiagnose das erneute Auftreten und die CDI-Rezidive aufgeführt. In Korrelation zu den Richtlinien des RKI ist ein Rezidiv als das Auftreten CDI-typischer Symptome und der positive Nachweis im Stuhl nach zunächst erfolgtem Sistieren der Durchfälle und einem symptomfreien Intervall von zwei Monaten definiert.

Der Zeitpunkt der Entisolation wurde aus den Akten entnommen. Die Isolationsdauer war der Zeitraum zwischen dem Beginn der Symptome bis zur Entisolierung. Diese ist laut Literatur- und Expertenempfehlung 48 h nach Sistieren der Symptomatik möglich und im Klinikum Stuttgart in den Richtlinien des Instituts für Krankenhaushygiene vorgegeben.

Erfasst werden sollte außerdem, ob sich ein Unterschied zwischen den beiden Zeiträumen dahingehend zeigt, ob Patienten durch bessere/schnellere Diagnostik weniger schwer an einer CDI erkranken. Als Richtlinien gelten hierbei die Definitionen des IfSG §6 für meldepflichtige Fälle. Als schwere Infektionen sind Krankheitsverläufe definiert, bei welchen eine ambulant erworbene CDI die Aufnahme in ein Krankenhaus notwendig macht oder aufgrund einer CDI bzw. deren Komplikationen eine Verlegung auf Intensivstation notwendig wird. Des Weiteren liegt ein meldepflichtiger Krankheitsverlauf vor, wenn eine operative Maßnahme durchgeführt werden muss oder wenn der Patient innerhalb von 30 Tagen an der CDI oder Folgekomplikationen verstirbt. Traten keine der genannten Punkte zu, galt der Verlauf als eine leichte bzw. blande Infektion [13, 14].

2.3.3 Kosten der Diagnostik und Behandlung

Eine Aufstellung relevanter Elemente kostenökonomischer Daten erfolgte mittels Auswertung der spezifischen Fallkalkulationen nach dem Institut für Entgeltkalkulationen (InEK), die von den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Controllings des Klinikums Stuttgart zur Verfügung gestellt wurden.

Auskunft über Materialkosten erteilte das Mikrobiologische Labor des Klinikums Stuttgart (Stand: Januar 2016). Es wurden ausschließlich die Materialkosten der jeweiligen Tests betrachtet, da (1) die entsprechenden Geräte (z. B. PCR-Gerät) ohnehin im Klinikum vorhanden waren und sie so auch für andere PCR-Tests routinemäßig genutzt werden konnten. (2) Zudem war die Zahl der Mitarbeiter im Kliniklabor nur in sehr begrenztem Maße von der Frequenz durchgeführter Einzeltests abhängig. Zusatzuntersuchungen fanden während der üblichen Labordienstzeiten statt, so dass kein Einfluss der Testmethodik auf die Personalkosten gegeben war.

Unter Zuhilfenahme der zuvor erstellten Listen bzgl. Anzahl und Ergebnisse der angeforderten Diagnostik im jeweiligen Erhebungszeitsraum (s. o.) ergab sich jeweils eine Gesamtsumme der Laborkosten für ELISA-basierte und PCR-basierte Testung. Die finanziellen Mittel für die Wiederholungseinsendungen wurden in unterschiedlichen Teilbereichen erfasst: Nachttestungen nach positivem sowie negativem Erstbefund und bei Einsendungen innerhalb eines Tages jeweils bezüglich der diagnostischen Verfahren.

Mittels der Abrechnungsdaten der Controlling-Abteilung wurden die gegenüber den Krankenkassen abgerechneten Behandlungskosten der an einer CDI erkrankten Patienten verglichen. Dazu wurden zwei Gruppen generiert, in denen wir jeweils einem Patienten aus dem ELISA-Zeitraum genau einen Patienten aus dem analogen PCR-Zeitraum zuordneten. Dabei wurde ein maximaler Altersunterschied von fünf Jahren toleriert. Hauptdiagnose und ggf. vorhandene relevante Nebendiagnosen mussten übereinstimmen (z. B. Einweisungsgrund „Pneumonie bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz“). Außerdem sollten die Patienten einen vergleichbaren Schweregrad an Grundkrankheiten vorweisen, welcher hier als maximaler Unterschied im Charlson Komorbiditätsindex von drei

Punkten definiert war [85]. Anhand dieser Patientenpaare war eine statistische Gegenüberstellung der Gesamtkosten des ELISA-Zeitraums mit denen des PCR-Zeitraumes möglich. Weiterhin wurde die prozentuale Verteilung der Kosten eines CD-Patienten ungeachtet des diagnostischen Verfahrens auf die verschiedenen Funktionsbereiche der Klinik ermittelt. Ferner fand eine Analyse der tatsächlich abgerechneten gesamten Laborkosten (CD-Testung, inkl. anderer mikrobiologischer Testung, Verarbeitung von Blut-, Urin- und sonstigen Proben) im Vergleich zwischen ELISA- und PCR-Zeitraum statt.

2.3.4 Umfrage zur aktuellen CD-Diagnostik an Universitätskliniken

Um den aktuellen Stand der Diagnostik in Deutschland mit den Vorgaben der aktuell gültigen Leitlinie abgleichen und einordnen zu können, wurden im Frühjahr 2017 alle 32 mikrobiologischen Laboratorien der deutschen Universitätskliniken zu deren derzeitigem Vorgehen in der CD-Diagnostik befragt. Dazu fand ein standardisierter Fragebogen Verwendung (Original-Fragebogen plus Anschreiben und Liste aller angeschriebenen Kliniken siehe Anhang 4 und 5, Seite 98 und 99) mit der Bitte um Rückantwort per Post oder Fax innerhalb eines Zeitraumes von sechs Wochen.

Die verwendeten Auswahlmöglichkeiten zeigt Abb. 8.

Derzeit erfolgt in unserem Kliniklabor die Diagnostik der Clostridium difficile Infektion mittels (bitte nur EINE Option auswählen):

- 2-stufiges Testverfahren:
Glutamat-Dehydrogenase (GDH)- Suchtest mit anschließendem Clostridium difficile Toxin- Enzymimmunoassay (ELISA) als Bestätigungstestung
- 2-stufiges Testverfahren:
Glutamat-Dehydrogenase (GDH)- Suchtest mit anschließendem Clostridium difficile Toxingen- Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion- (PCR)
- 3-stufiges Testverfahren:
Glutamat-Dehydrogenase (GDH)- Suchtest mit anschließendem Clostridium difficile Toxin- Enzymimmunoassay (ELISA), plus ggf. weiterführende Diagnostik mittels Toxingen-Nachweis durch PCR
- 3-stufiges Testverfahren:
Glutamat-Dehydrogenase (GDH)- Suchtest mit anschließendem Clostridium difficile Toxin- Enzymimmunoassay (ELISA) oder mittels Toxingen-Nachweis durch PCR , plus ggf. Bestätigung durch Toxinnachweis aus angezüchteten Erregerkulturen
- keine der oben genannten Vorgehensweisen trifft zu (bitte ergänzen):

Abb. 8: Ausschnitt aus dem hier verwendeten Fragebogen zur aktuellen Lage der Clostridium difficile- Diagnostik
Sollte keine der gegebenen Antwortmöglichkeiten zutreffen, findet sich außerdem die Möglichkeit zur Freitextantwort.

Die Auswertung inklusive der Verfahren aus den Freitextmöglichkeiten erfolgte tabellarisch und grafisch und nach Häufigkeiten geordnet.

3 Ergebnisse

3.1 Demografische Grunddaten

Im Folgenden werden zunächst einige relevante demografische Aspekte erläutert, sowie wichtige Risikofaktoren und CD-spezifische Details der Anamnese vorgestellt.

Die Ergebnisse der demografischen Analyse sind in Tab. 4 zusammengefasst. Die Bettenzahl des Klinikums Stuttgart, die Anzahl der jährlich stationär behandelten Patienten und die Zahl der Liegetage waren im zweiten Zeitraum minimal geringer, wohingegen die Liegedauer geringfügig zunahm. Die Verteilung der CD-Erkrankten auf die einzelnen Fachabteilungen des Krankenhauses blieb im Wesentlichen gleich (vgl. Abb. 9). Ebenso fanden sich keine relevanten Unterschiede bzgl. des durchschnittlichen Patientenalters, der Geschlechterverteilung und der Schwere der Komorbiditäten (CCI). Daher waren die beiden untersuchten Zeiträume vom Grundsatz her als vergleichbar anzusehen.

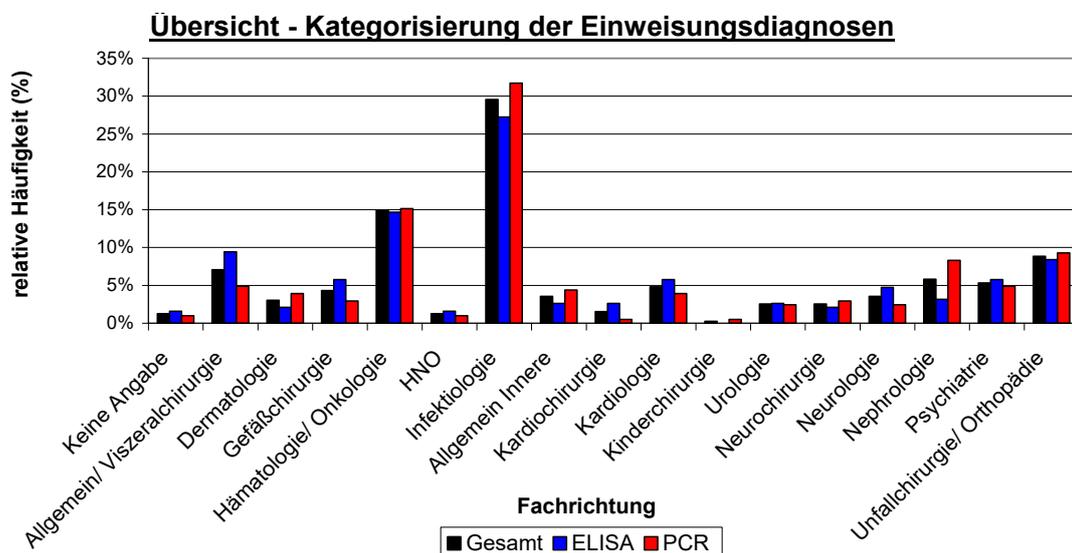


Abb. 9: Verteilung der erfassten CD-positiven Patienten auf die verschiedenen Fachdisziplinen und Stationen des Klinikums Stuttgarts von Okt. 2014- Nov. 2016.
Alle Angaben in % (relative Häufigkeiten)/ Gesamtkollektiv (schwarz)/ ELISA (blau)/ PCR(rot).
ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR: Polymerasekettenreaktion.

Tab. 4: Zusammenstellung der demografischen Grunddaten der hier untersuchten CD-positiven Patienten im Vergleich zwischen ELISA- vs. PCR-Zeitraum sowie wichtiger Charakteristika des Klinikums Stuttgart. Angaben jeweils als Mittelwert (= M.) bzw. der absoluten und relativen Häufigkeiten in % (in Klammer). CD = Clostridium difficile, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion, CCI = Charlson-Komorbiditäts-Index, d = Tage, SD = Standardabweichung.

	ELISA	PCR
Bettenzahl des Klinikums Stuttgart	1920	1854
Anzahl vollstationärer Patienten	89.608	84.505
Anzahl Liegetage	575.335	553.835
Mittlere Liegedauer in d	6,42	6,61
Gesamtzahl erfasster Patienten	191	205
Mittleres Alter in Jahren (M± SD)	68,98 ± 18,66	69,75 ± 18,7
Geschlechterverteilung (%- Anteil am ELISA-, bzw. PCR-Zeitraum)		
weiblich	98 (51,3)	106 (51,7)
männlich	93 (48,7)	99 (48,3)
CCI in Punkten (M)	6,85	6,97
<u>Einweisungsdiagnosen:</u> (%- Anteil am ELISA-, bzw. PCR-Kollektiv)		
keine Angabe	3 (1,6)	2 (1,0)
Allgemein/Viszeralchirurgie	8 (9,4)	10 (4,9)
Dermatologie	4 (2,1)	8 (3,9)
Gefäßchirurgie	11 (5,8)	6 (2,9)
Hämatologie/ Onkologie	28 (14,7)	31 (15,1)
HNO	3 (1,6)	2 (1,0)
Infektiologie	52 (27,2)	65 (31,7)
Innere Medizin (allgemein)	5 (2,6)	9 (4,4)
Kardiochirurgie	5 (2,6)	1 (0,5)
Kardiologie	11 (5,8)	8 (3,9)
Kinderchirurgie	0 (0,0)	1 (0,5)
Urologie	5 (2,6)	5 (2,4)
Neurochirurgie	4 (2,1)	6 (2,9)
Neurologie	9 (4,7)	5 (2,4)
Nephrologie	6 (3,1)	17 (8,3)
Psychiatrie	11 (5,8)	10 (4,9)
Unfallchirurgie/ Orthopädie	16 (8,4)	19 (9,3)

Bzgl. wichtiger Risikofaktoren für das Auftreten einer CDI (vgl. Tab. 5) wurden zudem – auch im Vergleich zwischen ELISA- und PCR-Zeitraum - die Quelle der CDI, die ggf. vorausgegangene Antibiose sowie die Liegedauer im Krankenhaus vor Beginn der Durchfallsymptomatik erfasst.

Tab. 5: Anamnese und Risikofaktoren der untersuchten Patienten im Klinikum Stuttgart von Okt. 2014 - Nov. 2016 im Vergleich ELISA vs. PCR unter Angabe der statistischen Testverfahren und der damit ermittelten P-Werte. Angaben in absoluten und relativen Häufigkeiten (%).
 CDI= Clostridium difficile Infektion, ELISA= Enzyme Linked Immunosorbent Assay,
 PCR= Polymerasekettenreaktion, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, MWU= Mann-Whitney-U-Test.

	ELISA	PCR	P-Wert	Testverfahren
Quelle der CDI, n (% aller CDI-Pat.)			0,376	Chi ² : $\chi^2 (1, n= 389) =0,78$
ambulant	9 (4,7)	14 (6,8)		
nosokomial	178 (93,2)	188 (91,7)		
keine Angabe	4 (2,1)	3 (1,5)		
Antibiose im Vorfeld erhalten n (% aller CDI-Pat.)	176 (92,1)	190 (92,7)	0,840	Chi ² : $\chi^2 (1, n= 396) =0,041$
Anzahl Antibiotikagabe(n), n (% aller Pat, die Antibiose erhielten)				
Monotherapie	102 (58,0)	76 (40,0)		
2-fach Antibiose	42 (23,9)	61 (32,1)		
3-fach Antibiose	23 (13,1)	49 (25,8)		
keine Angabe	9 (5,1)	4 (2,1)		
Dauer der vorangegangenen Hospitalisation in d (M±SD)	15,25 ± 16,24	12,89 ± 16,58	0,060	MWU: $U(191,205) = 17.354, z = -1,88$

Patienten im ELISA-Zeitraum verbrachten bis zum Erkrankungsbeginn mit CD im Durchschnitt 15,25 Tage im Krankenhaus [*Median*= 10,0, *SD*= 16,24, *n*= 191]. Im PCR-Zeitraum betrug diese Dauer nur 12,89 Tage [*Median*= 7,0, *SD*= 16,58, *n*= 205]. Ungeachtet dessen konnte hier in der vergleichenden Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Zeiträumen gezeigt werden [*Mann-Whitney-U-Test/ U(191,205)*= 17.354,00, *z*= -1,88, *p*= 0,06].

178 Patienten des ELISA-Zeitraums (93,2 %) erwarben die CDI nosokomial und neun Patienten (4,7 %) auf ambulantem Weg. Bei vier Patienten (2,1 %) war keine Angabe möglich. Im PCR-Zeitraum infizierten sich 188 Patienten (91,7 %) mit der CDI in Krankenhäusern oder anderen medizinischen Einrichtungen, wohingegen sich 14 Personen (6,8 %) im „ambulanten Setting“ infizierten. Bei weiteren 1,5% (n= 3) waren keine Rückschlüsse aufgrund mangelnder Aktenvollständigkeit möglich (vgl. Abb. 10). Anhand dieser Daten ließ sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der Infektionsquelle einer CDI zwischen dem ELISA- und dem PCR-Zeitraum nachweisen [*Chi-Quadrat*, $\chi^2(1, n= 389) = 0,78, p= 0,376$].

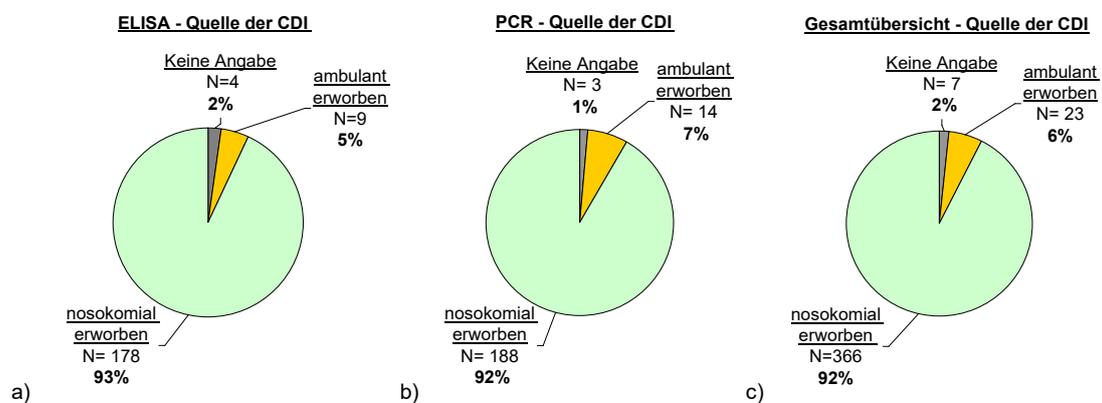


Abb. 10: Art der Erwerbung einer CDI (nosokomial vs. ambulant) aller CD-positiven Patienten im Klinikum Stuttgart von Okt.2014-Nov.2016 im Vergleich zwischen ELISA- (a) und PCR-Zeitraum (b) sowie einer Gesamtübersicht (c) unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (%).
 CD= Clostridium difficile, CDI= Clostridium difficile- Infektion, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR= Polymerasekettenreaktion.

92,1 % der Patienten (n= 176) im ELISA-Zeitraum standen in den drei Monaten vor Beginn der CD-Symptomatik unter Antibiotikatherapie. Im Gegensatz dazu hatten 7,9 % (n= 15) kein Antibiotikum im besagtem Zeitraum erhalten. Von 176 ELISA Patienten kann bei neun Personen trotz einer sicher erfolgten CD-Therapie nicht nachvollzogen werden, welches Antibiotikum verabreicht wurde. In 102 Fällen war eine antibiotische Monotherapie dokumentiert, was einem Anteil von 58 % bezogen auf die behandelten Patienten entsprach. In Summe bekamen 42 Patienten (23,9 %) zwei CD-wirksame Medikamente und 13,1 % erhielten drei oder mehr Antibiotika (n= 23). Im PCR-Zeitraum erhielten 92,7 % der Patienten (n= 190) mindestens ein Antibiotikum wohingegen 7,3 % (n= 15) nie antibiotisch therapiert wurden. Dabei blieb es bei vier der 190 Patienten (2,1 %) wiederum unklar, welche Antibiose verabreicht wurde. Bei 76 Patienten (40,0 %) war eine Monotherapie ausreichend, wohingegen bei 61 Erkrankten (32,1 %) die

Behandlung auf ein zweites Antibiotikum erweitert wurde. Auf drei oder mehr Substanzen wurde die Therapie bei 49 Betroffenen (25,8 %) eskaliert (vgl. Abb. 11).

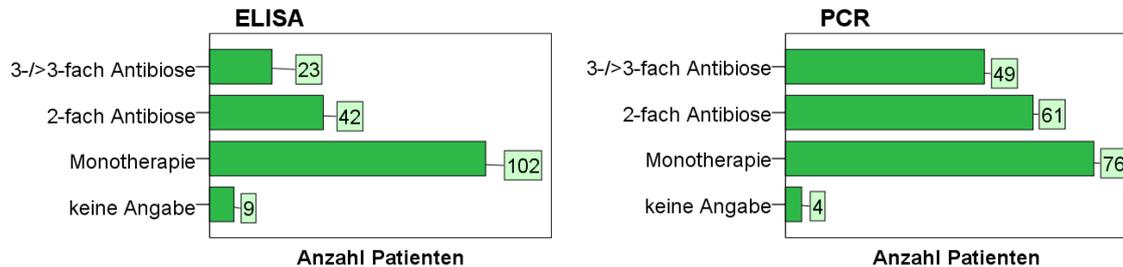


Abb. 11: Anzahl der verabreichten Antibiose innerhalb von 3 Monaten vor Ausbruch der CD-Symptomatik im Vergleich der Patienten des ELISA- vs. PCR-Zeitraums im Klinikum Stuttgart zwischen Okt. 2014-Nov. 2016 (absolute Häufigkeit). Die Unterteilung erfolgte hier je nachdem ob dem Patienten in der Vorgeschichte jeweils genau ein Antibiotikum (Monotherapie), genau zwei verschiedene Antibiotika (2-fach Antibiose) oder mindestens drei unterschiedliche Antibiotika verabreicht worden waren (3-/ >3-fach Antibiose).
CD= Clostridium difficile, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR= Polymerasekettenreaktion.

Betrachtet man die Substanzklassen der vorausgegangenen Antibiose genauer, ließ sich erkennen, dass in 55 % der Fälle Cephalosporine der CDI vorausgingen. Dahinter folgten Penicilline (44,2 %), Carbapeneme (19,2 %) und Fluorchinolone (17,2 %). Mit einem jeweiligen Anteil von weniger als 10 % waren weitere Antibiotikaklassen wie Makrolide, Nitroimidazole und Glykopeptide vertreten (vgl. Abb. 12).

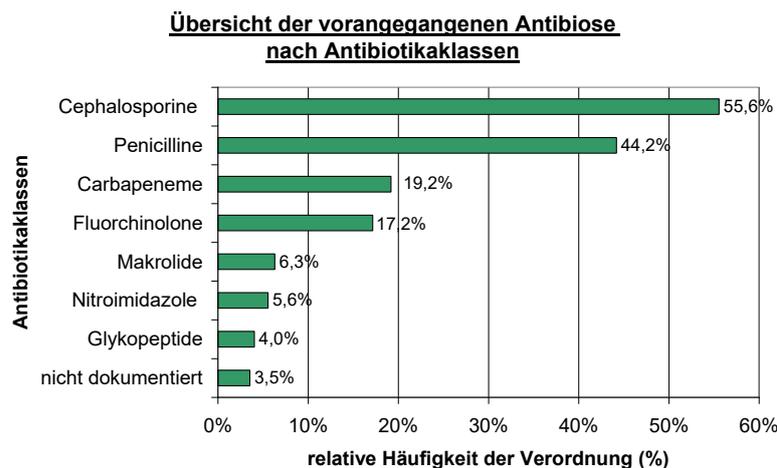


Abb. 12: Vorangegangene Antibiotikatherapie vor Beginn der CD-Symptomatik geordnet nach Antibiotikaklassen bezogen auf alle CD-positiven Patienten des Klinikums Stuttgart im Zeitraum Okt. 2014- Nov. 2016 ungeachtet der diagnostischen Vorgehensweise. Mehrfachnennungen möglich. Angaben in relativen Häufigkeiten (%).
CD= Clostridium difficile.

Eine genauere Aufschlüsselung in die verabreichten Einzelsubstanzen erfolgte in Abb. 13. Spitzenreiter waren hierbei Piperacillin/ Tazobactam mit einem prozentualen Anteil von ca. 25% (ELISA-Zeitraum) versus 35 % (PCR-Zeitraum), gefolgt von Ceftriaxon und Cefuroxim (jeweils ca. 20 %). Alle angewandten Antibiotika stellt Abb. 13 dar.

Übersicht der vorangegangenen Antibiose nach Einzelsubstanzen

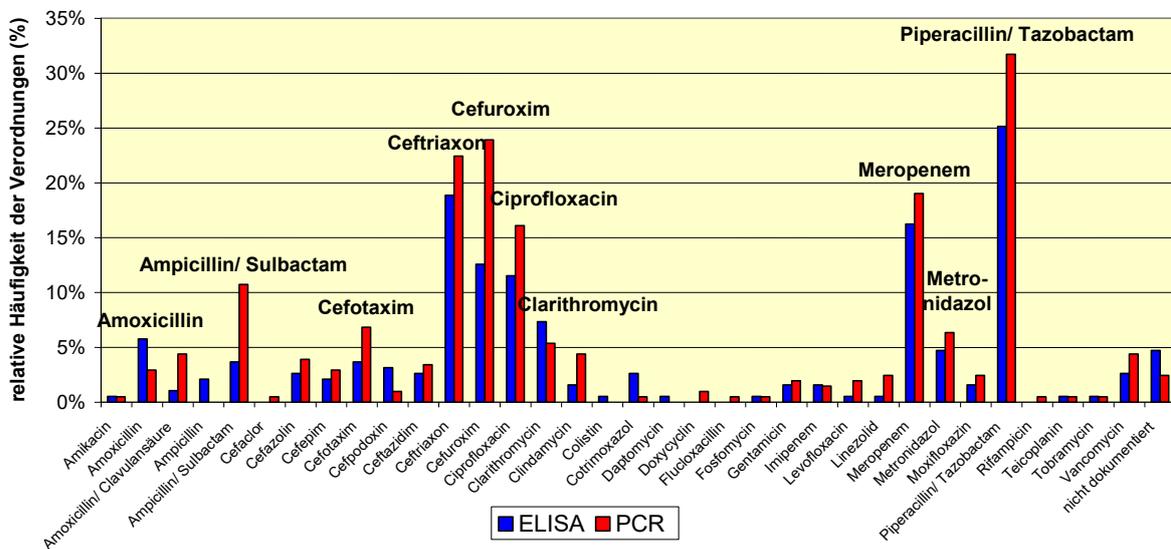


Abb. 13: Antibiotikatherapie in den letzten drei Monate vor der CD-Symptomatik geordnet nach Einzelsubstanzen bezogen auf alle CD-Patienten im Erhebungszeitraum im Stuttgarter Klinikum ungeachtet der diagnostischen Vorgehensweise. Mehrfachnennungen möglich. ELISA (blau)/ PCR (rot).
CD= Clostridium difficile, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion.

3.2 Qualität der diagnostischen Verfahren

Da kein Goldstandard einer CDI-Diagnostik mitgeführt wurde, war es nicht möglich, die Sensitivität, Spezifität oder positiv und negativ prädiktive Werte der beiden Verfahrensalgorithmen zu ermitteln.

Als Marker der Qualität der Diagnostik wurden daher praktisch wichtige Zielparameter, die sich sowohl auf die Patientenbehandlung als auch auf die Laborkosten auswirken konnten, aus den Patientenakten ermittelt. Diese Ergebnisse fasst Tab. 6 zusammen.

Tab. 6: Tabellarische Übersicht der angeforderten CD-Diagnostik im Klinikum Stuttgart von Okt. 2014 - Nov. 2016 im Vergleich zwischen ELISA- und PCR-Zeitraum, sowie Zeitdauer bis zur Fertigstellung des Befundes unter Angabe der statistischen Testverfahren und der ermittelten p-Werte.

Angaben in absoluten und relativen Häufigkeiten (%).

CD= Clostridium difficile, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion
Pat.= Patienten, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

	ELISA	PCR	P-Wert	Testverfahren
Anzahl angeforderter Untersuchungen auf CDI, n	2812	2243		
Anzahl CD-positiver Befunde n (% aller Untersuchungsanforderungen)	362 (12,9)	354 (15,8)	0,003	Chi ² : $\chi^2 (1, n= 5055) = 8,685$
Anzahl der auf CD gestester Pat., n	1629	1400		-
Anzahl der mindestens einmal positiv getesteten Pat. n (% aller getester Pat.)	202 (12,4)	206 (14,7)	0,063	Chi ² : $\chi^2 (1, n= 3029) = 3,459$
CDI-Inzidenz (Erstfälle pro 1.000 Patientenliegetage)	0,35	0,37		
Zeitdauer bis zur Fertigstellung des Endbefundes in d (M ± SD)	1,29 ± 0,9	1,08 ± 0,92	0,002	MWU: U(191,205)= 15.638,5, z= -3,12, schwacher Effekt nach Cohen, r= 0,1518
Anzahl der Pat. mit Befund am Einsendetag n (% aller positiv getesteten Pat.)	59 (30,9)	92 (44,9)	0,004	Chi ² : $\chi^2 (1, n= 389) = 8,468$

Die Rate der positiv getesteten Patientenproben bezogen auf alle untersuchten Patientenproben erhöhte sich damit signifikant von 12,9 % im ELISA-Zeitraum auf 15,8 % im PCR- Zeitraum [*Chi-Quadrat*, $\chi^2 (1, n= 5055) = 8,685, p= 0,003$].

Demgegenüber ließ sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der Anzahl der tatsächlich positiv getesteten Patienten bezogen auf alle untersuchten Patienten erkennen (ELISA-Zeitraum: 12,4 % vs. PCR-Zeitraum: 14,7 %) [*Chi-Quadrat*, $\chi^2 (1, n= 5055) = 3,459, p= 0,063$].

Die Inzidenz der CDI, definiert als Erstfälle einer CDI bezogen auf 1.000 Patientenliegetage, blieb mit 0,35 (ELISA-Zeitraum) und 0,37 (PCR-Zeitraum) annähernd gleich in beiden Zeiträumen.

Auffallend oft wurden pro Patient mehrere Stuhlproben innerhalb kürzester Zeit zur mikrobiologischen Testung auf CD in das Stuttgarter Kliniklabor eingesandt. Um deren Hintergrund genauer zu beleuchten, erfolgte eine detaillierte Aufschlüsselung nach Ursachen (vgl. Tab. 7).

Tab. 7: Parallel- und Wiederholungseinsendungen im Klinikum Stuttgart von Okt. 2014 - Nov. 2016 im Vergleich zwischen ELISA- und PCR- Zeitraum unter Angabe des angewandten statistischen Testverfahrens und der damit ermittelten p-Werte. Angaben in absoluten und relativen Häufigkeiten (%).
ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion.

	ELISA	PCR	P-Wert	Testverfahren
Anzahl Wiederholungseinsendungen insgesamt n (% aller Untersuchungsanforderungen)	1183 (42,1)	843 (37,6)	0,001	Chi ² : χ^2 (1, n= 5055) = 10,456
Anzahl Paralleleinsendungen am gleichen Tag n (% aller Untersuchungsanforderungen)	366 (13,0)	207 (9,2)	<0,001	Chi ² : χ^2 (1, n= 5055) = 17,804
Anzahl aller Wiederholungseinsendungen, n (% aller Untersuchungsanforderungen)				
bei <u>positivem</u> Erstbefund insgesamt	243 (8,6)	160 (7,1)	0,049	Chi ² : χ^2 (1, n= 5055) = 3,869
bei <u>positivem</u> Erstbefund nach Tag 2-5 nach Ersttestung	34 (12,1)	29 (12,9)	0,790	Chi ² : χ^2 (1, n= 5055) = 0,071
bei <u>negativem</u> Erstbefund insgesamt	570 (20,2)	474 (21,1)	0,452	Chi ² : χ^2 (1, n= 5055) = 0,566
bei <u>negativem</u> Erstbefund nach Tag 2-5 nach Ersttestung	190 (6,8)	153 (6,8)	0,928	Chi ² : χ^2 (1, n= 5055) = 0,008
bei zu geringer Materialmenge initial	4 (0,1)	2 (0,1)	0,586	Chi ² : χ^2 (1, n= 5055) = 0,297
Anzahl diskrepanter Befunde zwischen Erst- und Wiederholungseinsendungen, n (% aller Untersuchungsanforderungen)	5 (0,2)	8 (0,4)	0,215	Chi ² : χ^2 (1, n= 5055) = 1,540

Insgesamt gesehen sank die Zahl der Wiederholungseinsendungen (ungeachtet der Ursache) im PCR-Zeitraum signifikant ab. Während im ELISA-Zeitraum bei 42,1 % der Proben eine Nachtestung durch den Kliniker angefordert wurde, waren es im PCR-Zeitraum nur noch 37,6 % [*Chi-Quadrat*, χ^2 (1, n= 5055) = 10,456, $p= 0,001$].

Der Anteil der Paralleleinsendungen sank ebenfalls signifikant von 13,0 % (ELISA-Zeitraum) auf 9,2 % (PCR-Zeitraum) ab [*Chi-Quadrat*, χ^2 (1, n= 5055) = 17,804, $p < 0,001$].

Ein signifikanter Rückgang der Nachtestungen konnte zudem bei den Proben nachgewiesen werden, die infolge eines zunächst positiv getesteten Erstbefundes erfolgten (ELISA-Zeitraum: 8,6 %, PCR-Zeitraum: 7,1 %) [*Chi-Quadrat*, χ^2 (1, n= 5055) = 3,869, $p= 0,048$]. Betrachtet man jedoch nur noch die Einsendungen, die innerhalb der ersten fünf Tage nach Erstbefund erfolgten, ließ sich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen ELISA- und PCR-Zeitraum nachweisen.

Bzgl. Nachtestungen nach negativem Erstbefund (generell und innerhalb von fünf Tagen) und denen aufgrund geringer Materialmenge, zeigte sich keine signifikant nachweisbare Abweichung zwischen den untersuchten Zeiträumen. Die genauen Zahlen fasst Tab. 7 zusammen.

Zusätzlich nahmen wir die Tatsache, dass in etlichen Fällen pro Patient zum gleichen Zeitpunkt mehrere Proben eingesandt wurden, zum Anlass, diese auf diskrepante Ergebnisse zu untersuchen. Die Anzahl abweichender Ergebnisse interpretierten wir als Maß der Reproduzierbarkeit der Tests. Im ELISA-Zeitraum entsprach dieses fünf Proben (0,18 % bezogen auf alle untersuchten Proben), wohingegen im PCR-Zeitraum acht Befunde (0,36 %) mit unterschiedlichen Ergebnissen generiert wurden (Unterschied nicht signifikant [*Chi-Quadrat*, χ^2 (1, $n= 5055$) = 1,540, $p= 0,215$]).

Während die Bearbeitung der Stuhlprobe im ELISA-Zeitraum bis zur Fertigstellung des Befundes 1,29 Tage (=MW) in Anspruch nahm [*Median*= 1,0, *SD*= 0,9, *n*= 191], stand ein fertiges Ergebnis im PCR-Zeitraum innerhalb von 1,08 Tagen (= MW) zur Verfügung [*Median*= 1,0, *SD*= 0,92, *n*= 205]. Damit war die Verarbeitungszeit der Proben im PCR-Zeitraum signifikant kürzer als die entsprechende im ELISA-Zeitraum [*Mann-Whitney-U-Test/ U* (191,205)= 15 638,5, *z*= - 3,12, *p*= 0,002, *Effektstärke nach Cohen r* = 0,1518, *schwacher Effekt*].

30,9 % der Patienten im ELISA-Zeitraum erhielten den fertigen Endbefund innerhalb eines Tages. 38,7 % konnten am Folgetag mit einem Ergebnis der CD-Testung rechnen. Demgegenüber wurden ca. 44,9 % der Befunde im PCR-Zeitraum am ersten Tag übermittelt und weitere 34,1 % innerhalb der nächsten 24 Stunden (vgl. Abb. 14). Im PCR-Zeitraum erhielten demnach signifikant mehr Patienten schon am selben Tag ein Ergebnis der mikrobiologischen Testung [*Chi-Quadrat, χ^2* (1, *n*= 389) = 8,468, *p*= 0,004].

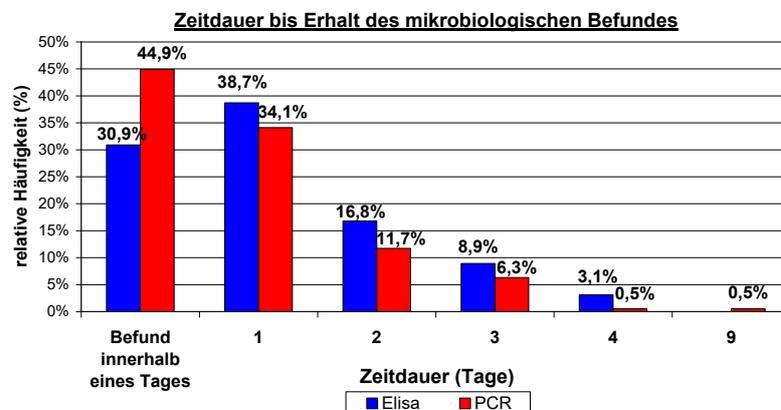


Abb. 14: Zeitdauer bis zur Fertigstellung des validierten CD-Enbefundes im Vergleich ELISA- vs. PCR-Zeitraum im Labor des Klinikums Stuttgart von Okt. 2014 - Nov. 2016 in Tagen. ELISA (blau) / PCR (rot). CD= Clostridium difficile, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion.

3.3 Klinischer Verlauf und Hygienemanagement

Die unter 3.1 genannten 191 Patienten des ELISA- und 205-Patienten des PCR-Zeitraums wurden im Folgenden bzgl. des klinischen Verlaufs, der Symptome und des Hygienemanagements untersucht.

Bis zum Beginn einer CD-wirksamen Antibiose vergingen im ELISA-Zeitraum ab Symptombeginn 0,14 Tage (= MW) [*Median*= 0,25, *SD*= 1,60, *n*= 191], dagegen im PCR-Zeitraum 0,39 Tage [*Median*= 0,25, *SD*= 2,28, *n*= 205] (vgl. Abb. 15). In der Zeitdauer bis zum Beginn einer CD-wirksamen Antibiose (vgl. Tab. 8) erkannten wir hier keine signifikante Differenz der Zeitspanne zwischen ELISA- und PCR-Zeitraum [*Mann-Whitney-U-Test/ U* (191,205)= 12 127,0, *z*= - 0,44, *p*= 0,662].

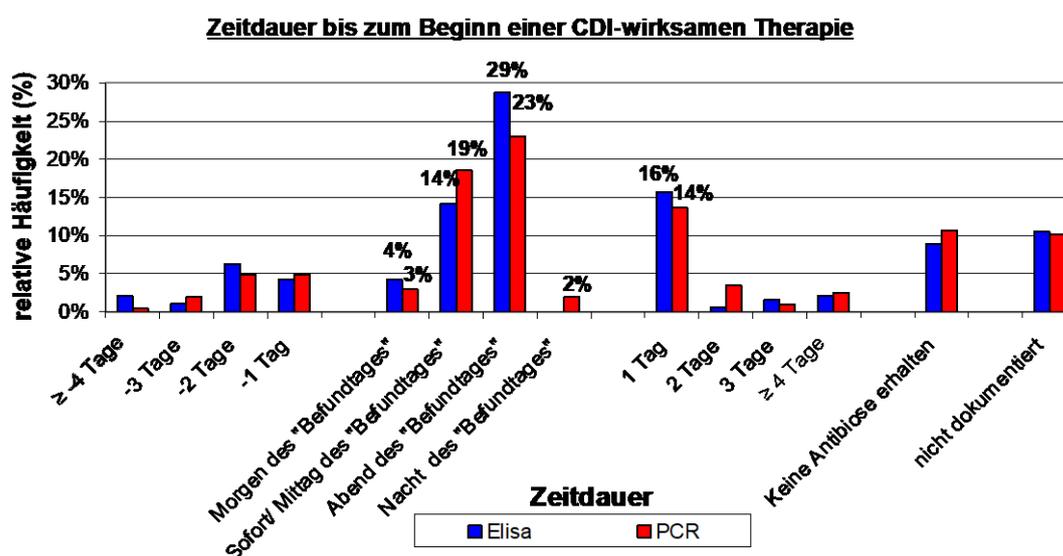


Abb. 15: Zeitdauer bis zum Beginn einer CD-wirksamen Therapie durch behandelnde Klinikärzte

bezogen auf die CD-Patienten des Klinikums Stuttgart von Okt. 2014 - Nov. 2016. Die Unterteilung erfolgte in ganzen Tagen vor und nach Erhalt des mikrobiologischen Befundes. Am Tag des Erhalts des positiven CD-Befundes wurde außerdem zwischen den gängigen Zeitpunkten einer Medikamentengabe in Vierteltagen unterschieden. Alle Angaben entsprechen relativen Häufigkeiten (%) / ELISA (blau) / PCR (rot).
 CD= Clostridium difficile, CDI= Clostridium difficile- Infektion, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR= Polymerasekettenreaktion.

Betrachtete man die tatsächlich beanspruchte Zeit vom Beginn der CD-Symptomatik (respektive der Abnahme der Stuhlprobe) bis zum Start der CD-Antibiose, nahm dies im ELISA-Zeitraum im Durchschnitt 1,27 Tage in Anspruch [*Median*= 1,25, *SD*= 1,7, *n*= 191] versus 1,42 Tage (= MW) im PCR-Zeitraum [*Median*= 1,0, *SD*= 2,23, *n*= 205]. Vergleich man diese Zeitdauern (vgl. Tab. 8), ließ sich kein signifikanter Unterschied erkennen [*Mann-Whitney-U-Test/ U* (191,205)= 13 232,0, *z*= - 0,244, *p*= 0,807].

Tab. 8: Zeiträume bis zur Gabe einer CD-wirksamen Antibiose nach Befunderhalt, sowie Dauer vom Beginn der CD-spezifischen Symptomatik bis zum Beginn der Antibiose im untersuchten Patientenkollektiv im Klinikum Stuttgart von Okt. 2014 - Nov. 2016 .
 CD= Clostridium difficile, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, MWU= Mann-Whitney-U-Test.

	ELISA	PCR	P-Wert	Testverfahren
Beginn Antibiose in d (M±SD)	0,14 ± 1,6	0,39 ± 2,28	0,662	MWU: U(191,205)= 12.127, z= -0,44
Dauer Symptombeginn bis Start Antibiose in d (M±SD)	1,27 ± 1,7	1,42 ± 2,23	0,807	MWU: U(191,205)= 13.232, z= -0,244

Von insgesamt 191 untersuchten Patienten im ELISA-Zeitraum erhielten 92 Patienten (48,2 %) Metronidazol, 60 Erkrankte (31,4 %) Vancomycin und vier Personen (2,1 %) Fidaxomicin. Im Falle von elf CD-positiven Patienten (5,8 %) war nicht nachzuvollziehen, welches Antibiotikum verordnet wurde. In weiteren 24 Fällen (12,6 %) erhielten die Patienten keine CD-wirksame Antibiose. Im PCR-Zeitraum wurden 93 Patienten (45,4 %) mit Metronidazol, 78 Personen (38,0 %) mit Vancomycin und weitere sechs Betroffene (2,9 %) mit Fidaxomicin therapiert. Bei sechs Patienten (2,9 %) fand keine Dokumentation der verabreichten Medikamente statt und insgesamt 22 Patienten (10,7 %) erhielten im Verlauf keine CD-Antibiose. Abb. 16 fasst die CD-wirksame Therapie für alle Patienten, ungeachtet des diagnostischen Verfahrens zusammen.

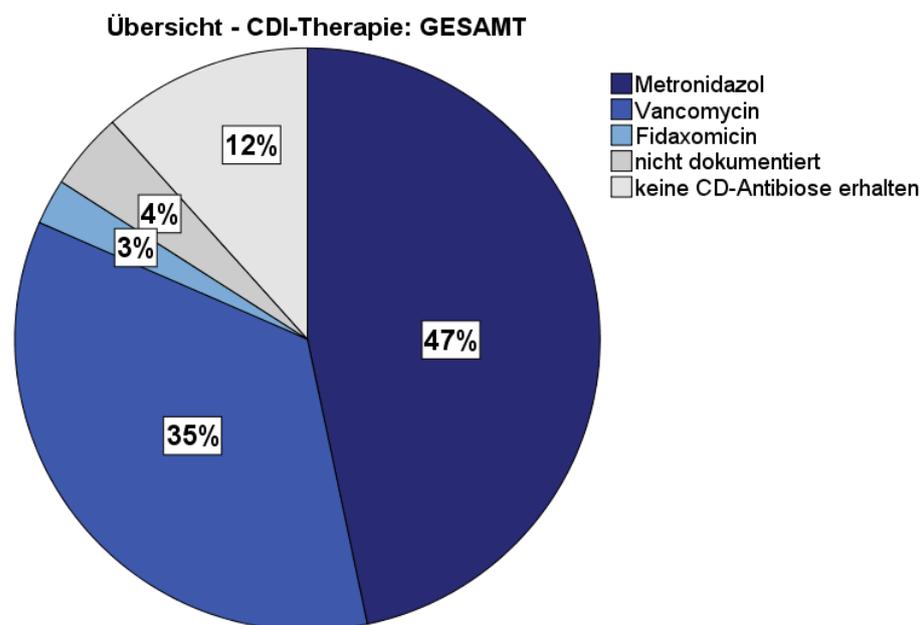


Abb. 16: Übersicht der verabreichten CD-Antibiose aller erfassten Patienten im Klinikum Stuttgart im Erhebungszeitraum (Okt. 2014- Nov. 2016). Angaben % (relative Häufigkeit).
 [Metronidazol= 185 Patienten, Vancomycin= 138 Patienten, Fidaxomicin= 10 Patienten, nicht dokumentiert= 17 Patienten, keine CD-Antibiose erfolgt= 46 Patienten].
 CD= Clostridium difficile, CDI= Clostridium difficile Infektion.

Tab. 9 fasst die CD-spezifische Symptomatik und relevante Laborparameter zum Zeitpunkt der floriden CDI unter Angabe aller relevanten statistischen Parameter zusammen. Insgesamt konnten bzgl. „Fieber“ und der erfassten Blutwerte keine relevanten Unterschiede zwischen ELISA- und PCR-Zeitraum erhoben werden. Einzig die Leukozyten-Werte wichen ab. Im ELISA-Zeitraum fanden sich signifikant mehr Patienten mit einer Leukozytose als im PCR-Zeitraum (ELISA: 25 % vs. PCR: 16 %) [Chi-Quadrat, χ^2 (1, n= 352) = 7,124, p= 0,008]. Die Dauer bis zum Ende des Fiebers und der Leukozytose zeigt Abb. 17.

Tab. 9: Tabellarische Übersicht der erhobenen Laborparameter zum Zeitpunkt der CD-Symptomatik unter Angabe der statistischen Testverfahren anhand der untersuchten Patientengruppen im Vergleich zwischen ELISA- und PCR-Zeitraum im Klinikum Stuttgart von Okt. 2014- Nov. 2016. Angaben in absoluten und relativen Häufigkeiten (%). CD= Clostridium difficile, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, MWU= Mann-Whitney-U-Test, CRP= C-reaktives Protein.

	ELISA	PCR	P-Wert	Testverfahren
Pat. mit Fieber (=Körperkerntemperatur >38,5°C) n (% aller CDI-Pat.)	25 (13,1)	22 (10,7)	0,444	Chi ² : χ^2 (1, n= 350) = 0,59
Zeitdauer bis Rückgang des Fiebers in d (M±SD)	3,04 ± 2,61	3,95 ± 4,50	0,766	MWU: U(191,205)= 261,5, z= -0,298
Pat. mit erhöhten Leukozytenzahlen (>15.000/µl) n (% aller CDI-Pat.)	47 (24,6)	32 (15,6)	0,008	Chi ² : χ^2 (1, n= 352) = 7,124
Zeitdauer bis Rückgang initial erhöhter Leukozytenwerte in d (M±SD)	6,64 ± 6,96	4,92 ± 5,15	0,331	MWU: U(191,205)= 527,5, z= -0,973
Pat. mit erhöhtem Kreatininwert (>1,5 mg/dl) n (% aller CDI-Pat.)	41 (21,5)	41 (20,0)	0,562	Chi ² : χ^2 (1, n= 341) = 0,340
Zeitdauer bis Rückgang initial erhöhter Kreatininwerte in d (M±SD)	12,2 ± 12,1	11,1 ± 9,5	0,938	MWU: U(191,205)= 962,5, z= -0,080
Pat. mit erhöhtem CRP-Wert (>0,5 mg/dl) n (% aller CDI-Pat.)	135 (70,7)	165 (80,5)	0,531	Chi ² : χ^2 (1, n= 313) = 0,390
Pat. mit Hypoalbuminämie (<34mg/dl) n (% aller CDI-Pat.)	26 (13,6)	54 (26,3)	0,562	Exakter Test nach Fisher

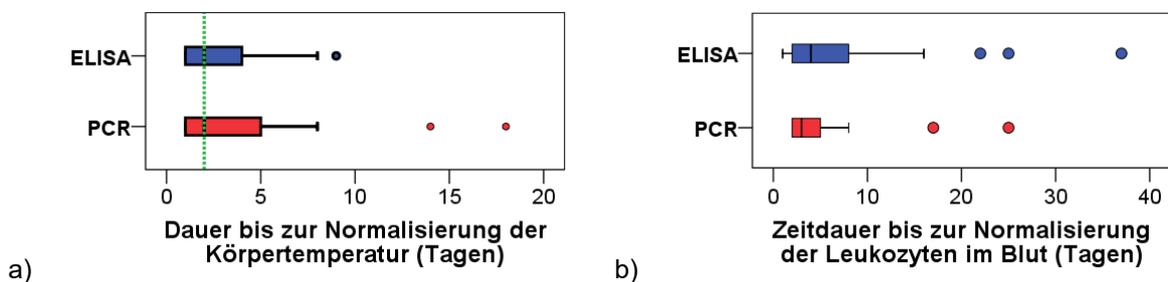


Abb. 17: a) Box-Plot der Zeitdauer bis Normalisierung der Körpertemperatur auf <38,5°C und b) Box-Plot der Zeitdauer bis Normalisierung der Leukozyten im peripheren Blutbild. Bezogen auf die CD-positiven Patienten des Klinikums Stuttgart von Okt. 2014- Nov. 2016 im Stuttgarter Krankenhaus jeweils im Vergleich ELISA- vs. PCR-Zeitraum. Alle Angaben in Tagen. Grüne Linie= Median. ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion.

Zu a) ELISA (blau): M.= 3,04, Med.= 2, Min.= 1, Max.= 9, unteres Quantil= 1, oberes Quantil= 4, SD= 2,61
PCR (rot): M.= 3,95, Med.= 2, Min.= 1, Max.= 18, unteres Quantil= 1, oberes Quantil= 5, SD= 4,50

Zu b) ELISA (blau): M.= 6,64, Med.= 4, Min.= 1, Max.= 37, unteres Quantil= 2, oberes Quantil= 8, SD= 6,96
PCR (rot): M.= 4,92, Med.= 3,0, Min.= 2, Max.= 25, unteres Quantil= 2, oberes Quantil= 5, SD= 5,15

Nach Beginn der CD-Symptomatik verbrachten Patienten des ELISA-Zeitraums im Durchschnitt 14,36 Tage (=MW) [*Median*= 10,0, *SD*= 12,85, *n*= 191] in stationärer Behandlung (vgl. Abb. 18). Im PCR-Zeitraum dauerte die Krankenhausbehandlung im Schnitt 14,74 Tage (= MW) [*Median*= 10,0, *SD*= 15,93, *n*= 205]. Es lag hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ELISA- und PCR-Zeitraum bzgl. der Dauer des Krankenhausaufenthaltes vor [*Mann-Whitney-U-Test/ U* (191,205)= 19.131,0, *z*= - 0,39, *p*= 0,695].

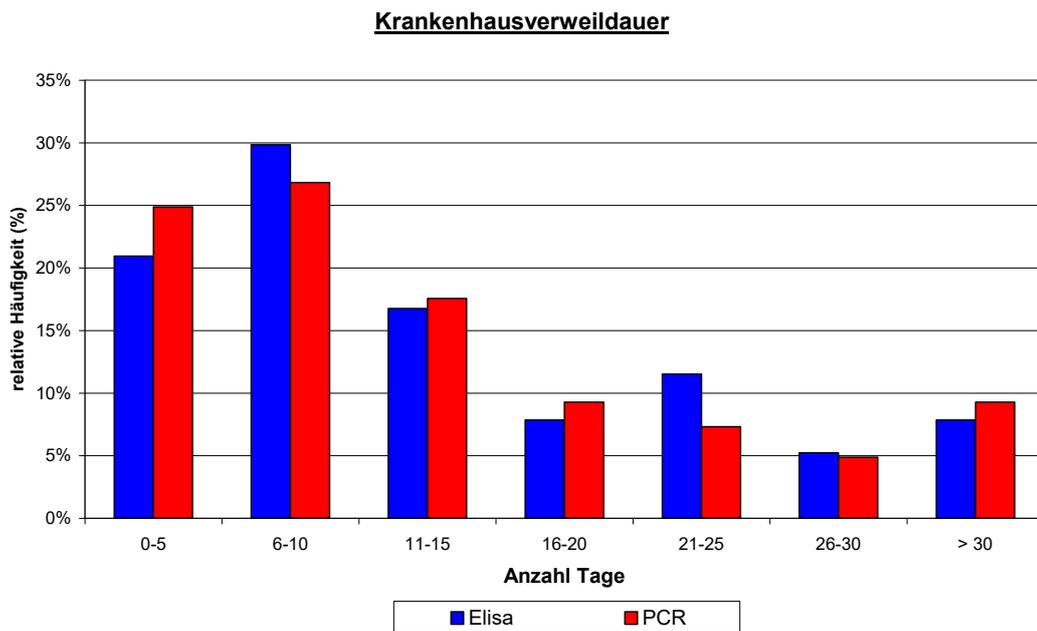


Abb. 18: Prozentuale Verteilung der Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach Beginn der CD-Diarrhoe der Patienten im Klinikum Stuttgart von Okt. 2014- Nov. 2016. ELISA-Zeitraum (blau)/ PCR-Zeitraum (rot). ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion.

Tab. 10: Gegenüberstellung der klinischen Verläufe einer CDI bei Patienten des ELISA- vs. PCR-Zeitraums im Klinikum Stuttgart zwischen Okt. 2014 - Nov. 2016 inkl. der angewandten Testverfahren sowie der P-Werte. Angaben in absoluten und relativen Häufigkeiten (%). Pat.= Patienten. CDI = Clostridium difficile Infektion, IfSG= Infektionsschutzgesetz, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion.

	ELISA	PCR	P-Wert	Testverfahren
Pat. mit schwerem Verlauf gemäß IfSG-Definition n (% aller CDI-Pat.)	14 (7,3)	22 (10,7)	0,239	Chi ² : $\chi^2 (1, n= 396) = 1,39$
Notwendigkeit intensivmed. Maßnahmen aufgrund CDI n (% aller CDI-Pat.)	6 (3,1)	2 (1,0)	0,162	Exakter Test nach Fisher
Notwendigkeit chirurgischer Maßnahmen aufgrund CDI n (% aller CDI-Pat.)	1 (0,5)	1 (0,5)	0,733	Exakter Test nach Fisher
30-Tages-Gesamtmortalität n (% aller CDI-Pat.)	23 (12,0)	29 (14,1)	0,536	Chi ² : $\chi^2 (1, n= 396) = 0,384$
30-Tages-CDI-assoziierte Mortalität n (% aller CDI-Pat.)	9 (4,7)	12 (5,9)	0,870	Chi ² : $\chi^2 (1, n= 396) = 0,027$
Rezidivierende CDI-Verläufe n (% aller CDI-Pat.)	32 (16,8)	37 (18,0)	0,734	Chi ² : $\chi^2 (1, n= 396) = 1,120$
Anzahl der Rezidive n (% aller CDI-Pat.)				
1 Rezidiv	25 (13,1)	31 (15,1)	0,562	Chi ² : $\chi^2 (1, n= 396) = 0,334$
2 Rezidive	3 (1,6)	4 (2,0)	0,774	Chi ² : $\chi^2 (1, n= 396) = 0,083$
3 Rezidive	4 (2,1)	2 (1,0)	0,363	Chi ² : $\chi^2 (1, n= 396) = 0,829$

Tab. 10 fasst den klinischen Verlauf der CDI in den beiden Zeiträume zusammen. Nach Zusammenschau der Datenlage verliefen 92,7 % der CDI im ELISA-Zeitraum eher blande (n= 177) und nur 7,3 % der Patienten erkrankten an einer schweren CDI (n=14). Demgegenüber standen 10,7 % (n= 22) schwer verlaufender und 89,3 % (n= 183) leicht verlaufender CDI im PCR-Zeitraum (vgl. Abb. 19). Die vergleichende Analyse ergab mit einer Signifikanz von $p = 0,239$ [*Chi-Quadrat*, $\chi^2 (1, n= 396) = 1,39, p = 0,239$] keinen festzustellenden statistischen Unterschied zwischen den beiden Zeiträumen.

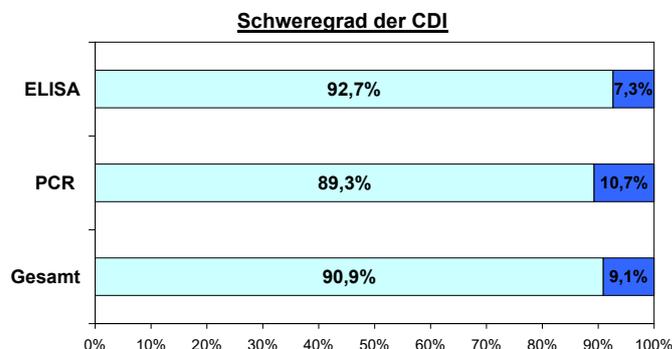


Abb. 19: Relative Häufigkeit schwerer und leichter Verläufe einer CDI im Vergleich zwischen ELISA- und PCR-Zeitraum sowie im Gesamten bezogen auf die an einer CDI Erkrankten Patienten im Klinikum Stuttgart von Okt. 2014- Nov. 2016 in %. Hellblau= leichter Verlauf, dunkelblau= schwerer Verlauf. CDI= Clostridium difficile Infektion, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion.

Im ELISA-Zeitraum war bei 24 Personen (12,6 %) eine Betreuung auf Intensivstation notwendig. 166 Personen (86,9 %) konnten durchgehend auf den peripheren Normalstationen versorgt werden. 25 Erkrankte (12,2 %) des PCR-Zeitraums wurden intensivmedizinisch versorgt, wohingegen 179 Patienten (87,3 %) durchweg auf Normalstation lagen. Jeweils im Falle genau eines Patienten (jeweils 0,5 %) konnte aufgrund der mangelnden Dokumentation in den Akten nicht nachvollzogen werden, auf welcher Station die beiden Patienten betreut wurden. Bzgl. der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung zeigen unsere Daten keinen signifikanten Unterschied bzgl. der beiden Zeiträume [*Chi-Quadrat*, $\chi^2(1, n=394) = 0,013, p = 0,911$]. Die Liegedauer auf Intensivstation betrug im ELISA-Zeitraum 12,83 Tage (= MW) [*Median*= 7,0, *SD*= 11,61, *n*= 191] und im PCR-Zeitraum 13,96 Tage (= MW) [*Median*= 11,0, *SD*= 11,41, *n*= 205] (vgl. Abb. 20). Im statistischen Vergleich erkannte man hier keine signifikanten Differenzen bzgl. der Liegedauer zwischen den beiden Zeiträumen [*Mann-Whitney-U-Test/ U* (191,205)= 273,0, *z*= -0,54, *p*= 0,588].

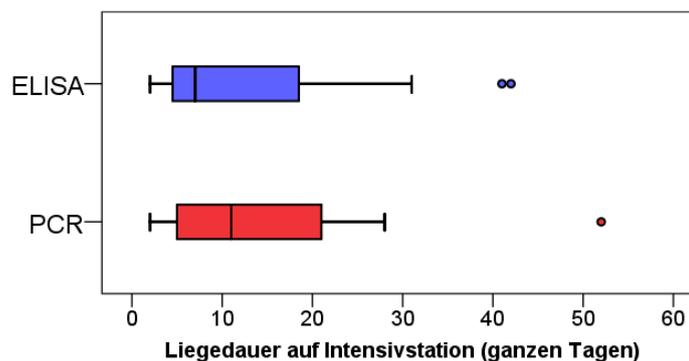


Abb. 20: Box-Plot der Liegedauer auf Intensivstation der CD-Patienten im Stuttgarter Klinikum im hier erfassten Zeitraum im Vergleich der diagnostischen Verfahren (in Tagen). CD= Clostridium difficile Infektion, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion.
 ELISA (blau): M.= 12,83, Med.= 7,0, Min.= 2, Max.= 42, unteres Quantil= 4,25, oberes Quantil= 19,25, SD= 11,61
 PCR (rot): M.= 13,96, Med.= 11,0, Min.= 2, Max.= 52, unteres Quantil= 4,50, oberes Quantil= 21, SD= 11,41.

Aufgrund der CDI bestand bei sowohl im ELISA-, als auch im PCR-Zeitraum jeweils genau bei einem Patienten (jeweils 0,5 % aller Patientengruppen) die Notwendigkeit einer operativen Maßnahme. 190 Patienten (99,5 %) im ELISA-Zeitraum und 204 Patienten (99,5 %) im PCR-Zeitraum erhielten keine komplikationsbedingte Operation. Anhand dieser Datenlage ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Zeiträumen hinsichtlich der Notwendigkeit operativer Maßnahmen [*Exakter Test nach Fisher/ p*= 0,733].

Im ELISA-Zeitraum verstarben im Zeitraum von 30 Tagen nach Symptombeginn der CDI in Summe 23 Patienten (12,0 %). Ein direkter Zusammenhang mit der bakteriellen Infektion konnte bei neun Personen (4,7 % bezogen auf alle Patienten des ELISA-Zeitraums) identifiziert werden. Im Gegensatz dazu verstarben 14 Erkrankte (7,3 %) ohne einen erkennbaren Zusammenhang mit der CDI. Die 30-Tages Mortalität im PCR-Zeitraum belief sich auf 29 Personen (14,1 %). zwölf Infizierte (5,9 % aller Patienten im PCR-Zeitraum) verstarben an der CDI-Kolitis oder deren Folgen. Bei den 17 restlichen Betroffenen (8,3 %) führten andere Erkrankungen zum Tod (vgl. Abb. 21). Damit kann weder in der Gesamtmortalität noch in der CDI-assoziierten Mortalität ein signifikanter Unterschied bzgl. der Zeiträume nachgewiesen werden [*Chi-Quadrat*, χ^2 (1, $n= 396$)= 0,384, $p= 0,536$ für die Gesamtmortalität bzw. *Chi-Quadrat*, χ^2 (1, $n=396$)= 0,027, $p= 0,870$ für die CDI-assoziierte Mortalität].

30-Tages Mortalität

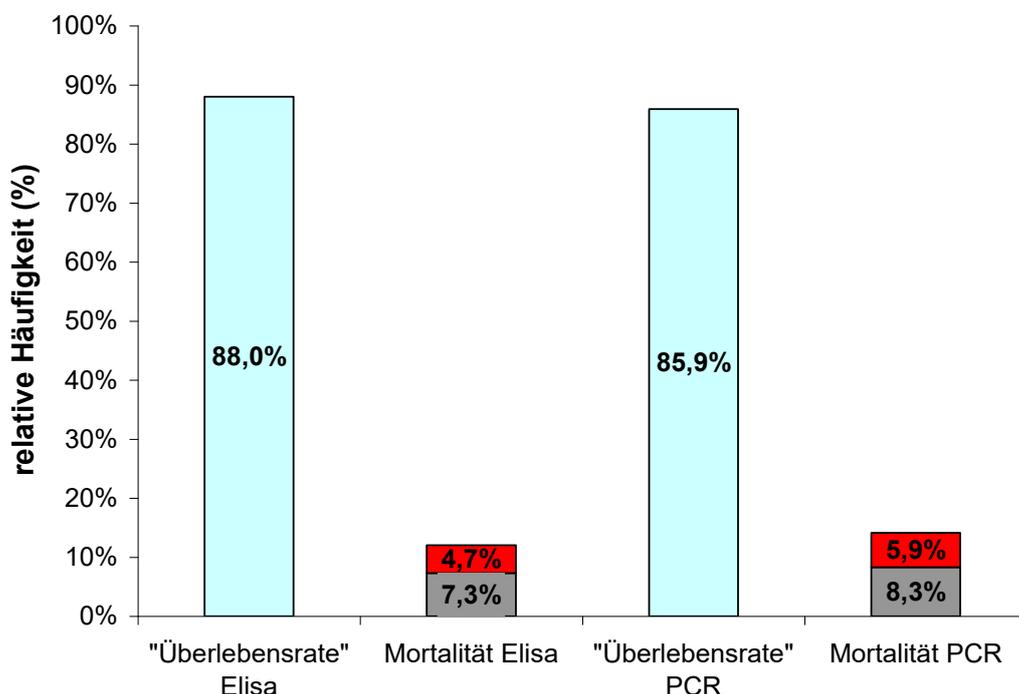


Abb. 21: Mortalitätsraten

Übersicht der relativen Häufigkeiten (%) lebender (türkis) vs. verstorbener Patienten zwischen den Zeiträumen. Weitere Unterteilung bzgl. CDI-assoziiierter Sterblichkeit (rot) vs. Mortalität ohne Zusammenhang mit CDI (grau). Der Zeitraum bezog sich dabei jeweils auf den Folgemonat der CDI. Erfasst wurden alle CD-positiven Patienten des Stuttgarter Klinikums von Okt. 2014- Nov. 2016. CDI= Clostridium difficile Infektion, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion.

Bei 159 der Patienten im ELISA-Zeitraum (83,2 %) fanden sich keine Rückfälle einer CDI, wohingegen 32 Personen (16,8 %) Rezidive erlitten. Dabei kam es bei 25 Erkrankten zu genau einem Rezidiv (13,1 %, bezogen auf alle CDI-positiven Patienten im ELISA-Zeitraum). Weitere drei Patienten (1,6 %) durchlebten im Verlauf zwei Rezidive und vier Personen (2,1 %) litten an drei Rückfällen (vgl. Abb. 21). Im PCR-Zeitraum blieb es bei 168 der Patienten (82,0 %) bei genau einer Episode einer CDI, während 37 Patienten (18,0 %) an rezidivierenden Infektionen erkrankten. Von denen bekamen 31 Personen (15,1 %) genau ein Rezidiv, vier Personen (2,0 %) zwei weitere Rezidive und wiederum zwei Patienten (1,0 %) insgesamt drei Rückfälle (vgl. Abb. 22).

Vergleich man das Auftreten von rezidivierenden CDI zwischen den untersuchten Zeiträumen, ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen [Chi-Quadrat, $\chi^2 (1, n= 396)= 1,12, p= 0,734$].

Übersicht der Anzahl an Rezidiven im Vergleich Elisa vs. PCR

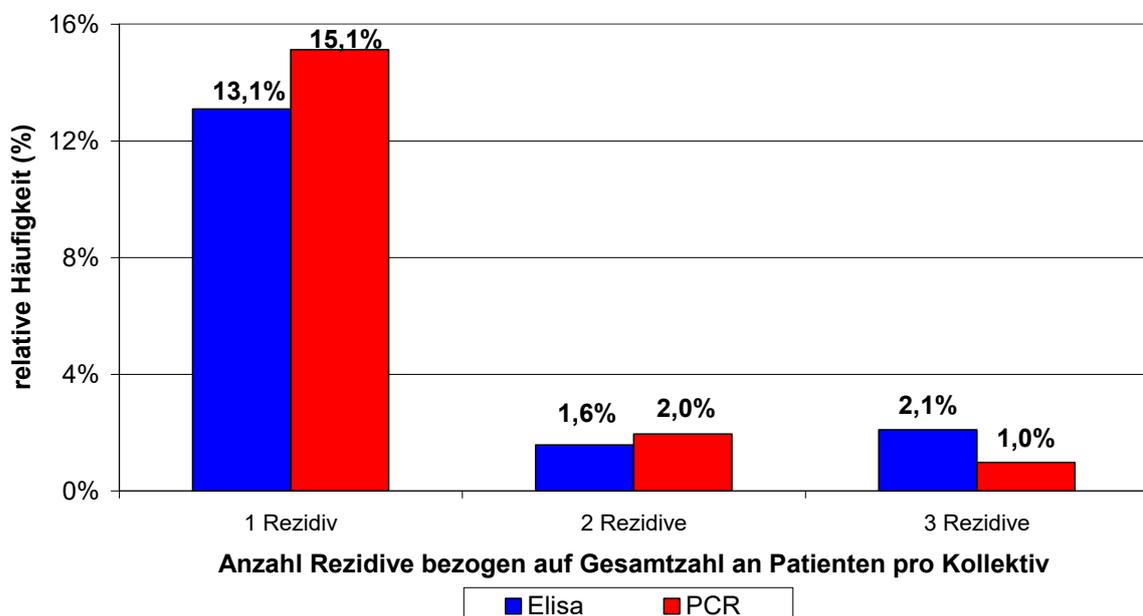


Abb. 22: Anzahl der stattgefundenen Rezidive einer CDI bei den hier untersuchten CD-Patienten im Vergleich zwischen ELISA- (blau) vs. PCR-Zeitraum (rot). Bezogen auf das Klinikum Stuttgart von Okt. 2014- Nov. 2016. Angaben in % (relative Häufigkeiten). CD= Clostridium difficile, CDI= Clostridium difficile Infektion
ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion.

Die Isolationsmaßnahmen dauerten im ELISA-Zeitraum 9,36 Tage (= MW) an [Median= 8,0, SD= 6,98, n= 191], während sie im PCR-Zeitraum für 10,65 Tage (=MW) aufrechterhalten wurden [Median= 9,0, SD= 7,94, n= 205] (vgl. Abb. 23). Bzgl. der Dauer der Isolationsmaßnahmen fanden wir hier keinen signifikanten Unterschied der beiden untersuchten Zeiträume [Mann-Whitney-U-Test/ $U(191,205) = 11\,410,5$, $z = -1,41$, $p = 0,158$].

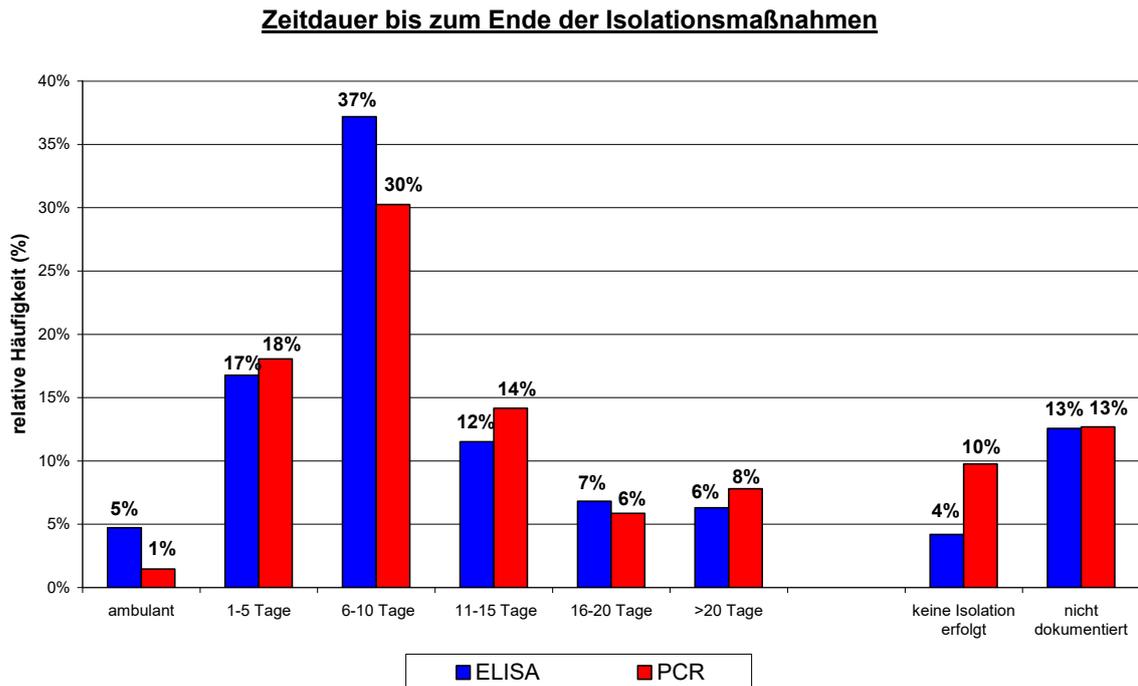


Abb. 23: Säulendiagramm zur Darstellung Dauer der Isolationsmaßnahmen in Tagen bezogen auf CD-Erkrankte des Klinikums Stuttgart von Okt. 2014- Nov. 2016 (in %). ELISA-Zeitraum (blau)/ PCR-Zeitraum (rot). CD= Clostridium difficile, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion.

Die Vollständigkeit der zu erhebenden Daten soll in unten stehenden Kreisdiagrammen zur Darstellung kommen (vgl. Abb. 24). Ungeachtet des diagnostischen Verfahrens, ergaben sich für alle Patienten 45 (11 %) komplett vollständige, 266 (67 %) vollständige, 66 (17 %) teilweise vollständige und 19 (5 %) massiv unvollständige Akten.

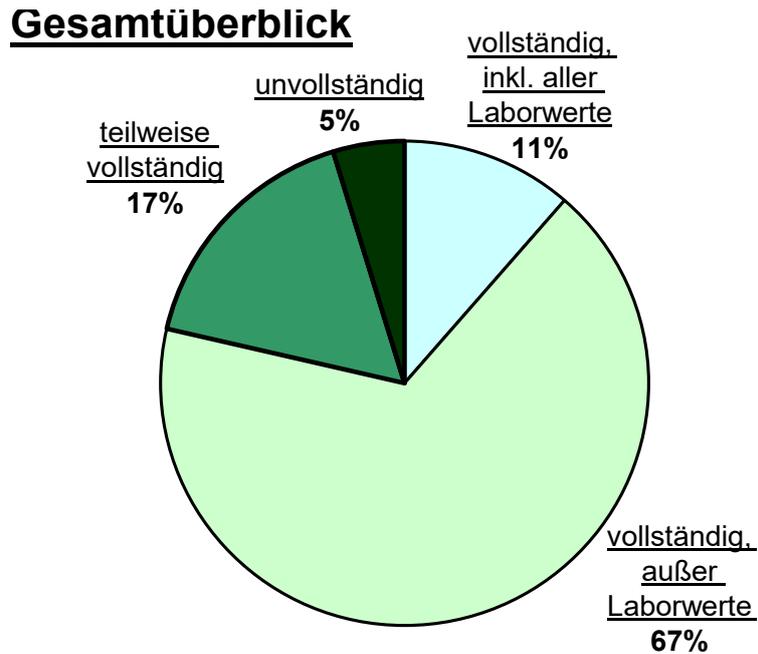


Abb. 24: Vollständigkeit der Akten (%) der hier untersuchten CD-Patienten des Klinikums Stuttgart von Okt. 2014- Nov. 2016 im Gesamtüberblick. CD= Clostridium difficile.

ELISA: komplett vollständig= 8 (4%), vollständig= 141 (74%), teilweise vollständig= 29 (15%), unvollständig= 13 (7%)
 PCR: komplett vollständig= 37 (18%), vollständig= 125 (61%), teilweise vollständig= 37 (18%), unvollständig= 6 (3%)

3.4 Kosten der Diagnostik und Behandlung

Tab. 11: Tabellarische Übersicht der finanziellen Aufwendungen in der CD-Diagnostik im Klinikum Stuttgart im Zeitraum von Okt. 2014- Nov. 2016. (*= Prozentualer Anteil jeweils bezogen auf Gesamtkosten).
NT= Nachtstungen, InEK= Institut für Entgeltkalkulationen, CD= Clostridium difficile, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion, GDH= Glutamat-Dehydrogenase.

	Kosten	Gewichteter Mittelwert	Anteil	
Materialkosten				
GDH-Enzymimmunoassay	2,23 €	-		
C.diff. Toxin A/B Enzymimmunoassay	1,98 €	-		
PCR in BD Max C.diff.	23,80 €	-		
ELISA:				
Kosten pro positivem Endbefund (GDH_pos/Tox_pos)	4,21 €	-		
Kosten pro negativem Endbefund (GDH_neg/kein_Toxin)	2,23 €			
oder (GDH_pos/Tox_neg)	4,21 €	2,56 €		
PCR:				
Kosten pro positivem Endbefund (GDH_pos/PCR_pos)	26,03 €	-		
Kosten pro negativem Endbefund (GDH_neg/keine_PCR)	2,23 €			
oder (GDH_pos/PCR_neg)	26,03 €	8,11 €		
Gesamte Laborkosten der CD-Diagnostik				
ELISA: Erfassungszeitraum Nov.2014- Okt.2015 (2812 Proben, 362 positiv/ 2450 negativ)	6.987,52 - 11.838,52 €	7.777,57 €		
PCR: Erfassungszeitraum Nov.2015 - Okt.2016 (2243 Proben, 354 positiv/ 1889 negativ)	13.427,09 - 58.385,29 €	24.541,69 €		
Kosten durch Ersteinsendungen				
ELISA:	4.032,63 - 6.858,09 €	4.480,36 €	58% *	
PCR:	8.024,80 - 36.442 €	15.011,42 €	62% *	
Kosten: wiederholte Einsendungen pro Patient				
ELISA: Gesamt	2.954,89 - 4.980,43 €	3.297,21 €	42% *	
NT bei negativem Erstbefund	1.328,52 - 2.399,70 €	1.555,51 €	20% *	
NT bei positivem Erstbefund	722,07 - 1.023,03 €	730,9 €	9% *	
NT aufgrund geringer Materialmengen	8,92 - 16,84 €	10,21 €	<1% *	
Wiederholungseinsendungen desselben Tages	895,38 - 1.540,86 €	1.000,59 €	13% *	
PCR: Gesamt	5.402,29 - 21.943,29 €	9.530,27 €	38% *	
NT bei negativem Erstbefund	2.056,62 - 12.338,22 €	4.908,34 €	20% *	
NT bei positivem Erstbefund	2.237,00 - 4.164,80 €	2.451,48 €	9% *	
NT aufgrund geringer Materialmengen	4,46 - 52,06 €	8,10 €	<1% *	
Wiederholungseinsendungen desselben Tages	1.104,21 - 5.388,21 €	2.162,35 €	9% *	
	Mittelwert	95% Konfidenzintervall	Median	p-Wert
Abrechnungskosten pro CD-Patient anhand InEK-Daten (Mann-Whitney-U)				
ELISA:	8.222,92 €	3.408,44-13.037,40€	3.484,00 €	0,343
PCR:	10.540,54 €	6.168,63-14.912,45€	8.792,00 €	-
Laborkosten pro CD-Patient anhand InEK-Daten (Mann-Whitney-U)				
ELISA:	375,92 €	206,79 - 545,06 €	310,00 €	-
PCR:	587,85 €	248,40 - 927,30 €	394,00 €	-

Einen Gesamtüberblick über alle finanziellen Aufwendungen liefert Tab. 11.

Die Durchführung eines GDH-ELISA kostete das mikrobiologische Labor 2,23 €. Der CD-Toxin A/B- ELISA lag bei 1,98 € Einkaufspreis. Die Materialkosten für die Testung einer Patientenprobe mittels PCR in der BD Max C.diff. beliefen sich auf 23,80 €.

Damit ergaben sich folgende Summen (vgl. Abb. 25): für eine CD-Diagnostik mittels ELISA-Verfahren von 2,23 €, wenn bereits die negative GDH eine weitere Testung unnötig machte (negativer Endbefund) und 4,21 €, wenn GDH und Toxinnachweis durchgeführt wurde. Letzteres war sowohl bei CD-positiv getesteten Patientenproben (GDH: positiv/ Toxintest: positiv) der Fall, als auch bei letztlich CD-negativen Endbefunden (GDH: positiv/ Toxintest: negativ).

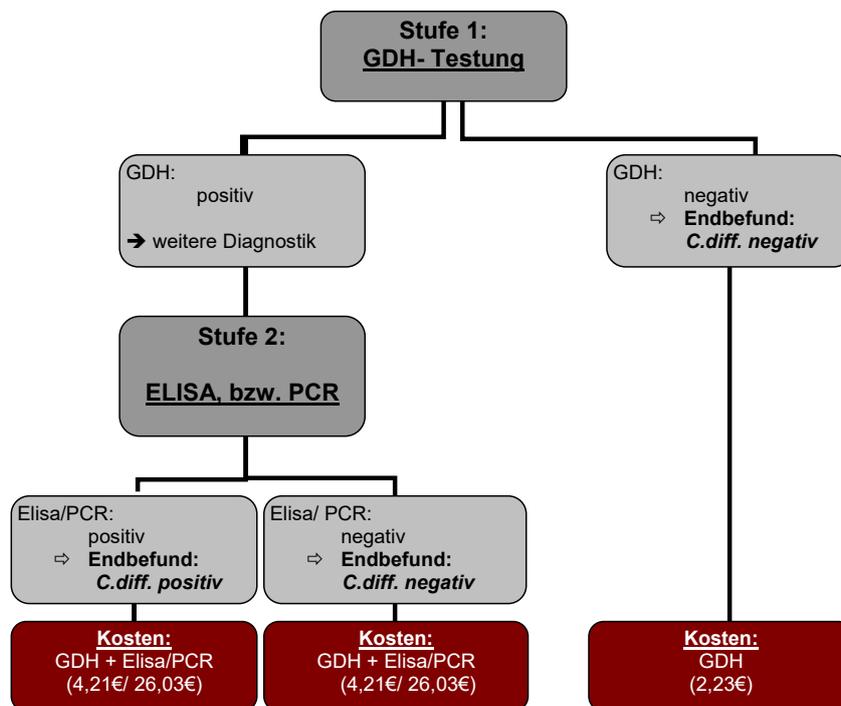


Abb. 25: Kosten der CD-Diagnostik anhand des diagnostischen Schemas.

CD= Clostridium difficile, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion, GDH= Glutamat-Dehydrogenase.

Die Kosten einer mittels ELISA positiv befundenen Stuhlprobe lagen demnach bei 4,21 €, wohingegen die negative befundene ELISA-Testung Kosten zwischen 2,23 – 4,21 € [gewichteter Mittelwert = 2,56 €] pro Anforderung verursachte. Die PCR-Diagnostik erforderte respektive 26,03 € für eine im Endbefund positive und zwischen 2,23 – 26,03 € [gewichteter Mittelwert = 8,11 €] für eine negative Patientenprobe.

Da anhand der vorliegenden Laborbefunde nicht nachvollzogen werden konnte, wie viele der Proben nur mittels GDH und wie viele mit einem zweiten Test, respektive ELISA bzw. PCR verarbeitet wurden, konnten anhand von Literaturdaten ein gewichteter Mittelwert etabliert werden (vgl. Tab. 12 und 13). Die Literaturdaten zeigen, dass bei ELISA-basierten Testungen im Schnitt 83,7 % der Proben nach negativem GDH-ELISA nicht mehr weiter getestet werden müssen, während 16,3 % der Proben erst nach zusätzlicher Testung mittels Toxin-ELISA als negativ befundet werden können (vgl. Tab. 12). Für die PCR zeigte die Literatur entsprechende Raten von 78,2 % versus 21,8 % (vgl. Tab. 13). Alle im Folgenden als gewichtete Mittelwerte bezeichneten Kosten nehmen Bezug auf diese Verteilungen. Der Vollständigkeit halber erfolgt zudem die Angabe der minimal und maximal möglichen Ausgaben.

Tab. 12: Übersicht von Literaturquellen zur Häufigkeit der Verteilung von mittels GDH getesteten Proben (GDH_neg/kein_ELISA) zu GDH positiven, aber ELISA negativen Stuhlproben (GDH_pos/ELISA_neg) im ELISA-basierten Erhebungszeitraum in absoluten und relativen Angaben (%). ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion, GDH= Glutamat-Dehydrogenase.

ELISA:			
Referenz	GDH_neg/ kein_ELISA n (%)	GDH_pos/ ELISA_neg n (%)	Gesamtzahl n (%)
Johansson, 2016 [39]	337 (90,6)	35 (9,4)	372 (100)
Kim, 2014 [42]	471 (83,5)	93 (16,5)	546 (100)
Kvach, 2010 [44]	200 (60,8)	129 (39,2)	329 (100)
Larson, 2010 [45]	585 (87,2)	86 (12,8)	671 (100)
Makriththis, 2017 [57]	262 (93,2)	19 (6,8)	281 (100)
Summe	1855 (83,7)	362 (16,3)	2217 (100)

Tab. 13: Übersicht von Literaturquellen zur Häufigkeit der Verteilung von nur mittels GDH getesteten Proben (GDH_neg/keine_PCR) zu GDH positiven, aber PCR negativen Stuhlproben (GDH_pos/PCR_neg) im PCR-basierten Erhebungszeitraum in absoluten und relativen Angaben (%).ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion, GDH= Glutamat-Dehydrogenase.

PCR:			
Referenz	GDH_neg/ keine_PCR n (%)	GDH_pos/ PCR_neg n (%)	Gesamtzahl n (%)
Cheng, 2015 [18]	282 (75,4)	92 (24,6)	374 (100)
Goldenberg, 2010 [31]	400 (86,2)	64 (13,8)	464 (100)
Kvach, 2010 [44]	200 (65,1)	107 (34,9)	307 (100)
Shin, 2016 [74]	214 (84,6)	39 (15,4)	253 (100)
Yoldas, 2016 [83]	67 (75,3)	22 (24,7)	89 (100)
Summe	1163 (78,2)	324 (21,8)	1487 (100)

Daraus ließen sich die Gesamtkosten der CD-Diagnostik im mikrobiologischen Kliniklabor ableiten (vgl. Abb. 26). Während sich im ELISA-Zeitraum (insgesamt 2812 Anforderungen einer CD-Diagnostik, davon 362 positive und 2450 negative Endbefunde) damit Kosten von 6.987,52 - 11.838,52 € [gewichteter Mittelwert = 7.777,57 €] ergaben, kostete die PCR-basierte Diagnostik im Folgejahr 13.427,09 - 58.385,29 € [gewichteter Mittelwert = 24.541,69 €] (2243 Anforderungen, 354 positive und 1889 negative Endbefunde). Die Laborkosten für die CDI-Diagnostik mittels PCR waren damit ca. 3,5- fach höher als im ELISA-Zeitraum.

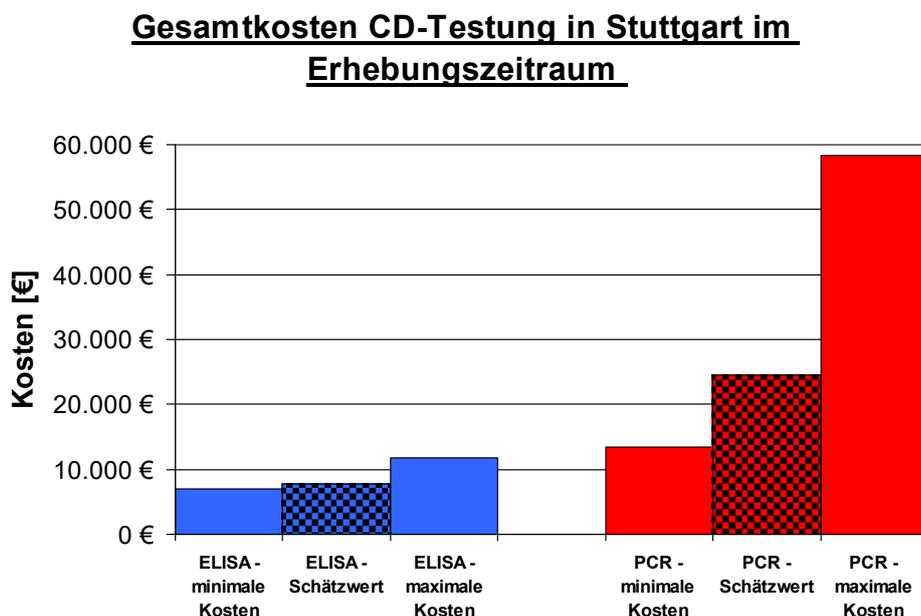


Abb. 26: Gesamtkosten im jeweils einjährigen Erfassungszeitraum der ELISA, bzw. PCR-Diagnostik im Klinikum Stuttgart. Angabe der jeweils minimal und maximal möglichen Geldbeträge sowie der Kosten im gewichteten Mittel (kariert). ELISA (blau)/ PCR (rot).
 CD= Clostridium difficile, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion.

Unterteilt man die Gesamtzahl der Einsendungen nach Ersteinsendungen und nachgeforderter Diagnostik, kamen folgende finanzielle Aufwendungen zu Tage (vgl. Abb. 27). Im ELISA-Zeitraum entstanden durch Ersteinsendungen Kosten von 4.032,63 – 6.858,09 € [gewichteter Mittelwert = 4.480,36 €] und durch nachgeforderte und wiederholte Testungen Kosten von 2.954,89 – 4.980,43 € [gewichteter Mittelwert = 3.297,21 €]. Im PCR-Zeitraum beliefen sich die Zahlen auf 8.024,80 – 36.442 € [gewichteter Mittelwert = 15.011,42 €] für Ersteinsendungen und 5.402,29 – 21.943,29 € [gewichteter Mittelwert = 9.9530,27 €] für Wiederholungseinsendungen. Im Durchschnitt entsprach dies

einem prozentualen Anteil der Kosten durch Ersteinsendungen von 58 % (ELISA), respektive 62 % (PCR) an den geschätzten Gesamtkosten.

Nachtestungen aufgrund eines negativen Erstbefundes lagen dabei im gewichteten Mittel bei 1.555,51 € [zwischen 1.328,52 – 2.399,70 €] im ELISA-Zeitraum. Selbiges im PCR-Zeitraum entsprach 4.908,34 € [2.056,62 – 12.338,22 €]. Nach positivem Endbefund wurden Nachtestungen angefordert, deren Summe im ELISA-Zeitraum bei 730,90 € (=gewichteter Mittelwert) [722,07 – 1.023,03 €] und im PCR-Zeitraum bei 2.451,48 € (=gewichteter Mittelwert) [2.237,00 – 4.164,80 €] lagen. Aufgrund zu geringer Materialmengen in den ersten Stuhlproben, die eine CD-Diagnostik nicht zuließen, entstanden Kosten in der Höhe von 10,21 € (=gewichteter Mittelwert) [8,92 – 16,84 €] im ELISA-Zeitraum und 8,10 € (=gewichteter Mittelwert) [4,46 – 52,06 €] im PCR-Zeitraum.

Für Einsendungen, bei denen zeitgleich mehrere Proben ins Labor gingen, die alle bearbeitet wurden, entstanden finanzielle Aufwendungen von 1.000,59 € (=gewichteter Mittelwert) [895,38 – 1540,86 €] für den ELISA-Zeitraum und 2.162,35 € (=gewichteter Mittelwert) [1.104,21 – 5.388,21 €] für den PCR-Zeitraum.

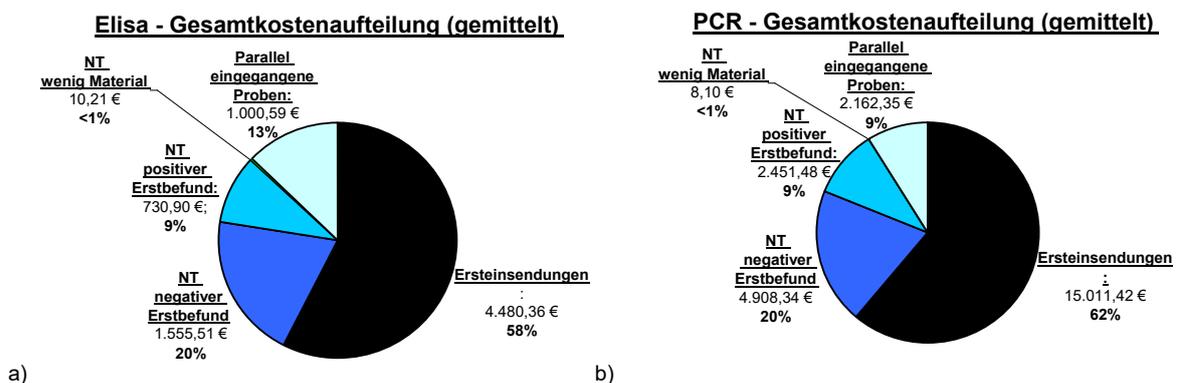


Abb. 27: Gewichtete Mittelwerte der Gesamtkosten der CD-Diagnostik innerhalb eines Jahres im Klinikum Stuttgart verteilt auf Erst- und Wiederholungseinsendungen pro Patient, unter Angabe der konkreten Kosten [€] und des jeweiligen prozentualen Anteils. CD= Clostridium difficile, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion, NT= Nachtestungen.

Anhand von Alter, CCI und Hauptdiagnose konnten insgesamt 26 Patienten zu 13 vergleichbaren Patientenpaaren gematched werden, wobei die CD-Diagnostik bei den korrespondierenden Paaren bei einem Betroffenen mittels ELISA-Toxinnachweis und dem anderen mittels Toxingennachweis durch PCR erfolgte.

Die durchschnittliche Fallsumme (= gegenüber den Krankenkassen abgerechnete Gesamtkosten) eines Patienten aus dem ELISA-Zeitraum betrug demnach 8.222,92 € (= M) [95% Konfidenzintervall (= KI) 3.408,44-13.037,40 €; Med.= 3.484,0 €]. Ein Patient mit einer CDI im PCR-Zeitraum kostete im Mittelwert 10.540,54 € [95% KI 6.168,63-14.912,45 €; Med. 8.792,0 €] (vgl. Abb. 28). In einer vergleichenden Analyse konnte damit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Abrechnungssummen der beiden Zeiträume nachgewiesen werden [Mann-Whitney-U-Test/ $U(13/13)= 66,0$, $z= -0,95$, $p= 0,343$].

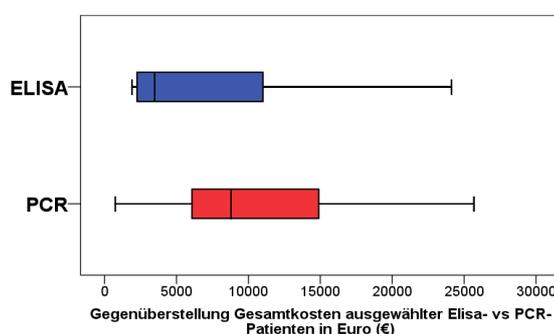


Abb. 28: Box-Plot zur Gegenüberstellung der Gesamtkosten nach den Abrechnungssummen des Instituts für Entgeltkalkulationen ausgewählter Patientenpaare in Euro (€). Die entstandenen Kosten beziehen sich auf CD-positive Patienten des Klinikums Stuttgart im Erfassungszeitraum (Okt. 2014- Nov.2016) [alle Angaben in €]. CD= Clostridium difficile, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion.

ELISA (blau): M= 8.222,92, Med.= 3.484, Min.= 1.904, Max= 24.119, unteres Quantil= 2.093, oberes Quantil= 13.209, SD= 7.967,12

PCR (rot): M= 10.540,54, Med.= 8.792, Min.= 742, Max= 25.685, unteres Quantil= 4.715, oberes Quantil= 15.126,5, SD= 7.234,74

Analysierte man die interne Verteilung der Ausgaben auf die Funktionsbereiche der Klinik aller 26 o.g. Patienten, nahm die stationäre Betreuung den Großteil in Anspruch (vgl. Abb. 29). Mit 55,6 % und einer Gesamtsumme von durchschnittlich 5.215 € stellte sie vor der intensivmedizinischen Behandlung mit 1.171 € (12,5 %) und operativen und apparativen Maßnahmen mit 954 € (10,2 %) anteilig den größten Kostenfaktor dar. Die radiologische, endoskopische und restliche Diagnostik nahm 989 € (10,6 %), bzw. 99 € (1,1 %) der Gesamtsumme in Anspruch. Weitere 5 % (473 €) teilten sich verschiedene Bereiche wie die Patientenannahme, bestimmte therapeutische Maßnahmen (Physio-/Logotherapie, Nierenersatzverfahren etc.). Die Labormedizinische Diagnostik, die neben der CD-Testung auch die Verarbeitung und Befundung von Urin-, Blut- und sonstigen Proben beinhaltete, verursachte 5,1 % der Gesamtkosten (482 €).

Prozentuale Verteilung der In-EK-Gesamtkosten ausgewählter Patienten

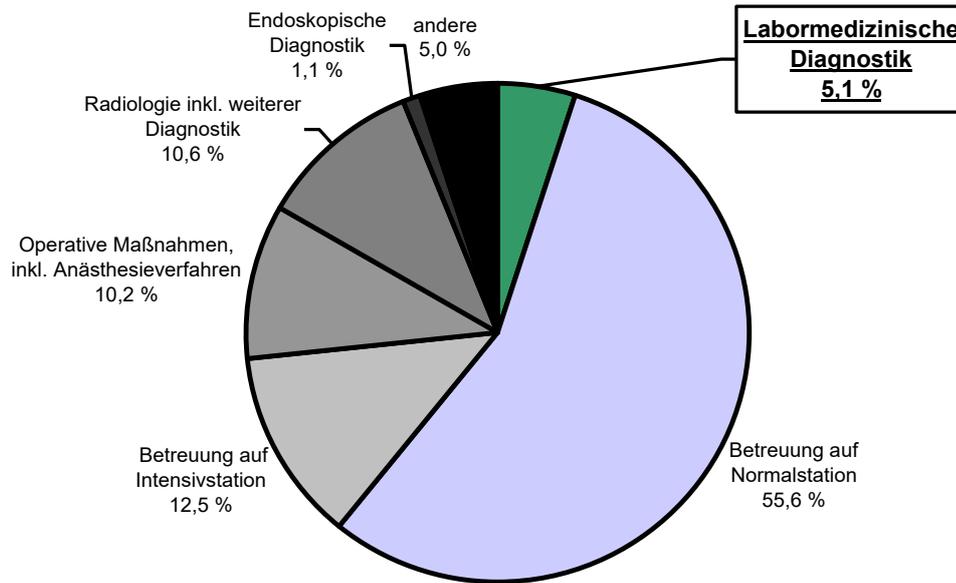


Abb. 29: Verteilung der prozentualen Kosten auf jeweilige Klinikbereiche pro Fall

anhand der Zahlen des Instituts für Entgeltkalkulationen [In-EK]. Dabei beziehen sich die Daten auf ausgewählte CD-Patienten des Klinikums Stuttgart von Okt. 2014- Nov. 2016. Hierbei erfolgte keine weitere Unterscheidung zwischen ELISA- und PCR-Zeitraum. Grün hervorgehoben der Anteil der Labormedizinischen Diagnostik. ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion.

Die Gesamtkosten für alle Laboruntersuchungen eines Patienten des ELISA-Zeitraums betragen 375,92 € (= M.) [95%KI= 206,79 - 545,06 €, Med.= 310,00 €] und für Erkrankte im PCR-Zeitraum 587,85 € (= M.) [95%KI= 248,40-927,30 €, Med. = 394,00 €] (vgl. Abb. 30). Bezüglich der Höhe der Laborkosten fand sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zeiträumen [Mann-Whitney-U-Test/ $U(13/13)= 69,0$, $z= -0,795$, $p= 0,427$].

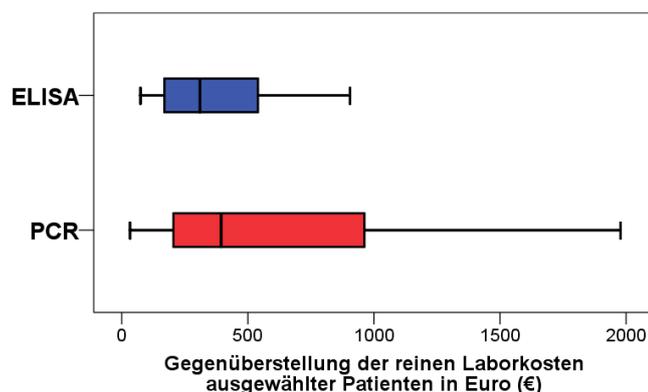


Abb. 30: Gegenüberstellung der Laborkosten nach den Abrechnungssummen des Instituts für Entgeltkalkulationen am Beispiel ausgewählter Patientenpaare in Euro (€) im Vergleich zwischen ELISA- und PCR-Zeiträumen n in der CD-Diagnostik. Alle Daten beziehen sich auf Patienten des Klinikums Stuttgart von Okt. 2014- Nov. 2016 [alle Angaben in €]. ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion.

ELISA (blau): M= 375,92, Med.= 310, Min= 74, Max= 905, unteres Quantil= 137, oberes Quantil= 574,5, SD= 279,89
 PCR (rot): M= 587,85, Med.= 394, Min= 33, Max= 1.978, unteres Quantil= 178,5, oberes Quantil= 1.015, SD= 561,73

3.5 Umfrage zur aktuellen CD-Diagnostik an Universitätskliniken

Die Fragebögen bzgl. des routinemäßigen Vorgehens in der CD-Diagnostik wurden an alle 32 mikrobiologischen Labore der deutschen Universitätskliniken versendet. Innerhalb der vorgegebenen sechs Wochen erreichten uns 14 Antworten, was einem Rücklauf von 43,75 % entsprach. Abb. 31 stellt die vielfältigen Möglichkeiten der CD-Diagnostik in etlichen Kombinationen dar. Dabei verwendeten 20 % der Laboratorien ein zweistufiges Verfahren, bestehend aus einer Kombination eines GDH-Tests und im Fall eines positiven Resultats der nachfolgenden Verifikation mittels PCR. Weitere 20 % begannen ebenfalls mit einer GDH-Suchdiagnostik und schlossen einen ELISA-Toxinnachweis aus der Patientenprobe an. Bei unklaren Ergebnissen wurde hier ergänzend außerdem ein Toxingennachweis mittels PCR durchgeführt. Ein dreistufiges Vorgehen, bei dem zunächst ebenfalls ein GDH-Suchtest durchgeführt wurde inkl. anschließender spezifischer CD-Testung mittels ELISA oder PCR sowie ggf. einer nachfolgenden kulturellen Erregeranzucht und daraus erfolgtem ELISA-Toxinnachweis, gaben weitere 20 % der mikrobiologischen Labore als Testmethode an. Mit Hilfe der alleinigen PCR-Methode arbeiteten 13 % der Kliniken, während die restlichen Testmöglichkeiten von jeweils weniger als 10 % der Institute durchgeführt wurden.

Angewandte Verfahren in der CD-Diagnostik

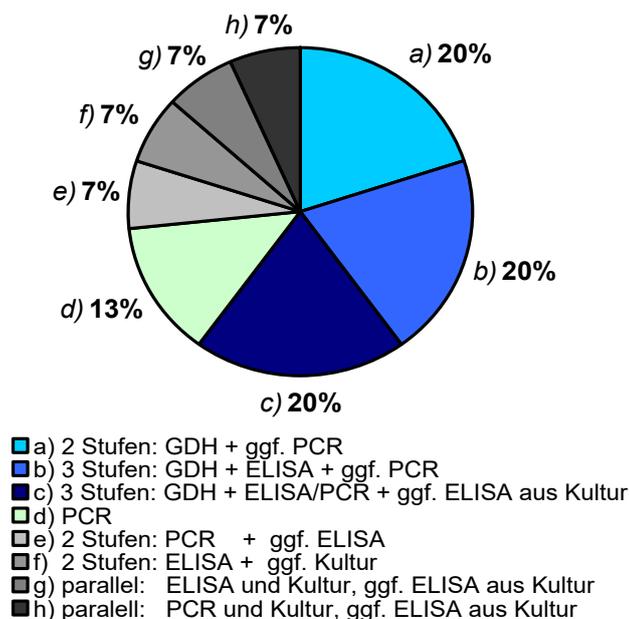


Abb. 31: Aktuell angewandte Verfahren der CD-Diagnostik in Deutschlands Universitätskliniken.

Alle Angaben in %. Prozentangaben jeweils aufgerundet.

CD= Clostridium difficile, GDH= Glutamat-Dehydrogenase, ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay, PCR = Polymerasekettenreaktion.

4 Diskussion

4.1 Kontext der Ergebnisse und Limitationen der Erhebung

4.1.1 Qualitative Veränderungen zwischen den Zeiträumen

Diverse Literaturquellen beschreiben einen massiven Anstieg der CDI-Indizienz von zum Teil über 50 % durch die Umstellung von Toxin-A/B-ELISA auf PCR-basierte diagnostische Verfahren. Aufgrund der Tatsache, dass die dort erfassten PCR-Patienten weniger schwer an der CDI erkrankt waren und geringere Komplikationsraten aufwiesen, wurde dieser Anstieg als eine Überdiagnostik der CDI durch das neu eingeführte Nukleinsäureamplifikationsverfahren interpretiert. Ursächlich wurde dieser auf die höhere Sensitivität der PCR und auf möglicherweise im Darm nach früherer durchgemachter CDI vorhandene minimale Toxinproduktionen bzw. zurückgebliebene Toxingene zurückgeführt [32, 48].

Betrachtet man die Raten aller CD-positiven Befunde dieser Studie im Verhältnis zur Gesamtheit der jeweils untersuchten Population, so stieg diese signifikant um ca. 3 % von 12,9 % im ELISA-Zeitraum auf 15,8 % im PCR-Zeitraum ($p < 0,001$). Ebenfalls nahm die Zahl der positiv getesteten Patienten zu (von 12,2 % auf 14,7 %, $p = 0,063$, nicht signifikant). Bei einer in etwa gleich bleibenden CDI-Indizienz von 0,35 (ELISA) bzw. 0,37 (PCR), die mit vergleichbaren Literaturangaben von ca. 0,4 übereinstimmen, konnte damit auch in dieser Arbeit ein leichter Anstieg der positiven Befunde im PCR-Zeitraum erfasst werden. Allerdings bleibt dieser weit hinter Literaturangaben zurück, die zum Teil eine Zunahme der CDI um mehr als 50 % beschreiben [32, 48].

Dies lässt sich möglicherweise auf die Tatsache zurückzuführen, dass im Klinikum Stuttgart die CD-Testung mittels einer Stufendiagnostik mit vorgeschaltetem GDH-ELISA erfolgte. Die Arbeiten, in welchen eine 1,5-fache CDI-Inzidenz und gleichzeitig leichtere Erkrankungsverläufe beschrieben wurden, verglichen den CD-ELISA jeweils mit dem alleinigen PCR-Verfahren ohne GDH [32]. Bestärkt wird diese Hypothese durch eine Arbeit von Guerrero et al., in welcher Patientenkollektive gegenübergestellt wurden, die jeweils mit GDH+ELISA oder GDH+PCR untersucht wurden. Im ELISA-Zeitraum wurden zwar ein Drittel an CD-Patienten weniger detektiert, allerdings unterschieden sich die beiden

Patientengruppen im Schweregrad der Erkrankung nicht [33]. Möglicherweise „schützt“ ein vorgeschalteter GDH-ELISA vor einer PCR-bedingten CD-Überdiagnostik.

Außerdem wurde die Anzahl der Patienten erhoben, bei denen mehrere Proben innerhalb kürzester Zeit ins Labor gingen und deren Endbefunde sich voneinander unterschieden. Dies galt uns als Maß der Reproduzierbarkeit der Testverfahren. Anhand dessen ließ sich hier kein signifikanter Unterschied in der Reproduzierbarkeit beider Verfahren erheben. Mit Raten von <0,2 % im ELISA-Zeitraum und <0,4 % im PCR-Zeitraum konnten nur sehr wenige abweichende Befunde detektiert werden [vgl. Tab. 7]. Hier müssen jedoch u.a. folgende Faktoren bedacht werden: Eine mögliche Erklärung für abweichende Testungen innerhalb weniger Tage wäre eine im ersten Test-Durchlauf zu geringe und damit nicht detektierbare Toxinmenge. So lässt sich hier in der Folge lediglich eine Tendenz für zwei größtenteils stabile und reproduzierbare Verfahren erkennen.

Auffallend war die hohe Zahl multipler Testungen pro Patient. Es entfielen ca. 60% der Tests auf Ersteinsendungen und ca. 40 % auf Nachtestungen nach verschiedenen Erstbefunden. Diese Nachtestungen waren nur in Einzelfällen gerechtfertigt.

Im Falle eines zunächst positiven CD-Befundes gab es keinen Grund für weitere Probenabnahmen zur Diagnostik. Dennoch kam es in 8,6 % (ELISA) und 7,1 % (PCR) der Fälle zu mindestens einer Wiederholungseinsendung nach positivem Erstbefund. Im Studium der Akten fiel auf, dass in etlichen Fällen anhand dieses Vorgehens Rückschlüsse u. a. auf die Wirksamkeit der Therapie und die Infektiösität des Patienten gezogen werden sollten. Im Falle einer CDI korrelieren die mikrobiologischen Befunde jedoch nicht mit dem Vorhandensein einer aktiven Infektion. Sowohl die PCR als auch der CD-ELISA liefern ggf. auch nach ausgeheilter Infektion noch positive Befunde. Grund dafür kann das Verbleiben von Resten der CD-Toxinen bzw. (avitalen) Clostridien und damit nachweisbarem Genmaterial im Darm des Patienten sein. Während beispielsweise im Falle einer Tuberkulose der Betroffene erst nach erfolgter Sputum-Konversion als nicht mehr infektiös eingestuft werden kann, gilt dies nicht für eine CDI. Nach allgemeiner Übereinkunft kann 48 h nach Sistieren der Diarrhoe von einer relevanten Abnahme der Infektiösität ausgegangen werden und so u. a. eine Entisolierung

erfolgen. Aus Sicht der Hygiene sind Nachtestungen bei zunächst positiv-getesteten Fällen damit nicht sinnvoll [8,19, 51, 67, 70, 78].

Fraglich erschien auch die Sinnhaftigkeit von mehreren gleichzeitig eingesandten Proben pro Patient. In Einzelfällen wurden innerhalb von drei aufeinanderfolgenden Tagen mehr als zehn Stuhlproben eingeschickt. Hier muss von einer unzureichenden Kommunikation zwischen den Berufsgruppen oder ggf. uneinheitlicher Dokumentation ausgegangen werden [19].

Das RKI gibt vor, dass im Falle von negativ getesteten Patienten, bei denen weiterhin der klinisch hochgradige Verdacht auf eine CDI besteht, in Einzelfällen erneute Untersuchungen sinnvoll sein können. Durch das erneute Testen soll die Wahrscheinlichkeit erhöht werden, einen CD-positiven Patienten zu detektieren, sprich die Sensitivität indirekt zu erhöhen. Allerdings war bei den hier untersuchten Zeiträumen mit Anteilen von jeweils ca. 20 % der mehrfach eingesandten Proben nicht von o. g. Szenario auszugehen, sondern wie oben beschrieben eher von unklarer Kommunikation im hektischen Klinikalltag [67].

Der Anteil der Nachtestungen und Wiederholungseinsendungen sank in den hier untersuchten Zeiträumen ab. Während im ELISA-Zeitraum noch 42,1 % aller CD-Untersuchungsanforderungen wiederholten Einsendungen entsprachen, nahm dieser Anteil im entsprechenden PCR-Zeitraum auf 37,6 % ab, was einer signifikanten Differenz ($p= 0,001$) entsprach. Ob dieser Rückgang sich tatsächlich damit begründen lässt, dass die PCR als möglicherweise sensitiveres Verfahren schon frühzeitig validere Ergebnisse liefert, die mehr dem klinischen Bild des Patienten entsprechen und so zu einer geringeren Zahl an Nachtestungen durch die behandelnden Kliniker führt, muss in weitergehenden Arbeiten ausführlich analysiert werden. Die Überlegung dazu wäre, dass in diesem Falle die Ärzte keinen Grund für weitere Befundanforderungen sehen, da das Laborergebnis mit dem Symptomkomplex des Erkrankten ausreichend korreliert. Ob dieser Zusammenhang tatsächlich besteht bleibt Gegenstand weiterer Forschung. Bei einem Anteil von ca. 40 % an der gesamten CD-Diagnostik konnte in jedem Fall von unnötigem Arbeitsaufwand und wirtschaftlichen Konsequenzen ausgegangen werden (vgl. dazu auch 4.4.3 Kostenanalyse). Präventiv könnten Schulungen aller Mitarbeiter der Ärzteschaft und des Pflegepersonal zum korrekten Umgang mit den mikrobiologischen CD-Verfahren angeboten werden, bzw. klare Absprachen

bzgl. entsprechender Dokumentationen getroffen werden. Alternativ sind Lösungsansätze innerhalb des mikrobiologischen Labors oder ggf. Anmerkungen oder Erklärungen direkt auf den CD-Befunden möglich. Wären die Mitarbeiter des Labors berechtigt, eigenverantwortlich Testungen bei schon vorhandenen eindeutigen Befunden innerhalb einer bestimmten Zeit zurückzustellen oder zumindest erst nach Rücksprache mit den Stationen eine Diagnostik einzuleiten, ließe sich die Zahl unnötiger Testverfahren reduzieren.

Die reine Bearbeitungszeit im Labor bis zu Fertigstellung eines validierten Endbefundes verkürzte sich im PCR-Zeitraum. Die Testung einer Probe mittels ELISA nahm 1,29 Tage in Anspruch, während eine PCR innerhalb von 1,08 Tagen einen Befund lieferte. Dieser Unterschied war statistisch signifikant mit $p=0,002$. Dabei wurde durch beide Verfahren bei mehr als 70% aller Anforderungen noch innerhalb desselben oder am Folgetag ein fertiger Befund erstellt. Die Diagnostik mittels ELISA lieferte den Großteil aller Befunde am ersten Tag nach Einsendung (39 %) und weitere 31 % noch am Tag der Anforderung. Im PCR-Verfahren zeigte sich ein gegenteiliges Bild. Hier wurden die meisten Befunde (45 %) am Tag der Einsendung und weitere 34 % am ersten Folgetag fertig gestellt. Die zum Großteil vollautomatisierten Abläufe der PCR mit nur geringem Arbeitsaufwand der Labormedizinischen Fachangestellten schienen folglich eine geringfügige Zeitersparnis zur Folge zu haben. Laut den Mitarbeitern des Stuttgarter Labors dauerte die PCR mit 1,5 h ähnlich lange wie die ELISA-Verfahren (30-120 min), lieferte dabei jedoch pro Durchgang eine größere Anzahl an fertigen Befunden [79]. Während also in beiden Zeiträumen spätestens am Tag nach Einsenden der Stuhlproben ein fertiger Befund zur Verfügung stand, konnte im PCR-Zeitraum mit einem deutlich höheren Anteil an validierten Endbefunden schon innerhalb des ersten Tages eine signifikante Zeitersparnis erreicht werden.

4.1.2 Überblick demografischer Aspekte

Nach Zusammenschau der gewonnenen Daten kam es bzgl. der demografischen Parameter nur in Einzelfällen zu signifikanten Unterschieden zwischen ELISA- und PCR-Zeitraum. In der Folge sollen verstärkt charakteristische Merkmale einer CDI diskutiert werden, ohne dabei den Fokus auf die Umstellung in der Diagnostik zu legen.

Um die Summe der erhobenen Patientenparameter übersichtlich darzustellen, wurde folgende Untergliederung gewählt:

- a) Bedeutende Charakteristika der Patientenklientel
- b) Relevanz der vorangegangenen Antibiose als Risikofaktor für CDI
- c) Unterschiede der diagnostischen Verfahren im Krankenhausalltag
- d) Klinische Symptomatik und Verlauf einer CDI im Überblick

a) Bedeutende Charakteristika der Patientenklientel

Der Großteil der Patienten, die an einer CDI erkrankten, hatte bereits ein fortgeschrittenes Lebensalter von über 65 Jahren erreicht. So wiesen auch die Patienten des ELISA- und des PCR-Zeitraums dieser Arbeit ein durchschnittliches Alter von 75 Jahren (Median) auf. Die Hälfte aller Betroffenen war zwischen 64-81 Jahre alt. Dies deckt sich mit dem aktuellen Wissensstand. Personen über 65 Jahre sind demnach einem 20-fach erhöhten Risiko, an einer CDI zu erkranken, ausgesetzt [5, 25, 65].

Lübbert et al. beschreibt aufgrund einer Bevorzugung des weiblichen Geschlechts (mehr als 60 % der Erkrankten sind Frauen) den klassischen CDI-Patienten als eine Frau im Alter von 80-84 Jahren. Wir fanden jedoch ein nahezu ausgewogenes Geschlechterverhältnis mit nur geringfügig mehr erkrankten Frauen sowohl im ELISA- als auch im PCR-Zeitraum. Das Stuttgarter Klinikum behandelte im gesamten Erfassungsrahmen 48,5 % Männer und 51,5 % Frauen. Demnach ließ sich in dieser Arbeit keine Geschlechterpräferenz erkennen [52].

Als Maß für die Erfassung der Komorbiditäten der untersuchten Personen diente uns der Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI). Im Mittel erreichten alle hier untersuchten Patienten einen Punktwert von 7. Ab einem CCI > 5 liegt die Wahrscheinlichkeit, innerhalb des nächsten Jahres zu versterben, laut den Autoren bei 85 % [17]. Neben einem hohen Alter gelten auch die Summe der Grundkrankheiten und Gebrechlichkeit als relevante Risikofaktoren für den Erwerb einer CDI [5, 41]. Ein vergleichsweise hoher CCI war folglich für unser Patientenkollektiv zu erwarten. Die ursprüngliche Funktion des CCI die Mortalität von Probanden für Longitudinalstudien vorherzusagen, stand in dieser Arbeit nicht im Vordergrund. Ziel war es, die Patienten bzgl. ihrer Morbidität vergleichen zu können. Kritisch betrachtet werden muss die Tatsache, dass Erkrankungen, die zum Teil erheblich zur Gebrechlichkeit der Patienten beitragen, nicht erfasst werden. So werden z. B. neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson uvm. nicht gewertet.

Betrachtet man die Verteilung der CD-positiven Patienten auf die einzelnen Stationen des Klinikums Stuttgart, gelangt man zu folgendem Schluss: Nahezu alle Fachbereiche waren in unterschiedlich starker Ausprägung gezwungen, sich mit dem Krankheitsbild einer CDI auseinanderzusetzen, was die Relevanz dieses nosokomialen Erregers unterstreicht. Mit in Summe ca. 15 % bzw. 30 % aller Patienten waren dabei vor allem die internistisch-infektiologischen und hämatologisch-onkologischen Stationen betroffen. Eine mögliche Erklärung hierzu liefert folgende Annahme: Wichtiger Risikofaktor, an einer CDI zu erkranken, sind nach der Gabe von Antibiotika auch die Therapie mit Chemotherapeutika und Immunsuppressiva. Patienten der o. g. Fachbereiche stehen mit hoher Wahrscheinlichkeit unter derartiger Medikation, auch wenn das nicht Gegenstand der hier vorliegenden Arbeit war und daher nicht im Einzelnen erfasst wurde [27, 60]. Knapp ein Viertel aller Patienten wurde auf chirurgischen Stationen betreut. Mit hoher Wahrscheinlichkeit konnte also von einer stattgehabten Operation inklusive intraoperativer Antibiose ausgegangen werden. Bereits die einmalige Medikamentengabe kann die Darmflora derart destabilisieren, dass sich das Risiko einer CDI relevant erhöht, so dass sich auch die hohe Anzahl chirurgischer Patienten in unserer untersuchten Patientenklientel erklärt [53, 78].

Die allermeisten Infektionen mit CD standen dabei im Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt. So konnten in dieser Arbeit sowohl im ELISA- als auch im PCR-Zeitraum jeweils über 90 % der Erkrankungen als eine nosokomiale Infektion eingestuft werden. Somit lag eine noch ausgeprägtere Tendenz zur nosokomialen Infektion als in vergleichbarer Literatur vor, die deren Anteil mit 73-80 % angibt [27, 78]. Im Klinikum Stuttgart wurden damit erheblich weniger ambulante Infektionen therapiert als in anderen Zentren (6 % vs. 20 %). Möglicherweise stellte das untersuchte Haus der Maximalversorgung schlichtweg nicht die erste Anlaufstelle für derartige Patienten dar, so dass deren Anteil geringer ist [78].

In der retrospektiven Datenanalyse waren nicht alle Anamnesen der Patienten im Detail nachträglich aus den Archiven zu erheben. Eventuell vorausgegangene Krankenhausaufenthalte wurden zum Teil nicht erfasst und könnten in einem prospektiven Studiendesign beispielsweise mit standardisierten Fragebögen genauer erhoben werden.

b) Relevanz der vorausgegangenen Antibiotikatherapie als Risikofaktor einer CDI

Einer der stärksten Risikofaktoren für die Entwicklung einer CDI ist eine zuvor stattgehabte Therapie mit Antibiotika. Wie demnach erwartet, wurden über 90 % aller hier erfassten Patienten in den drei Monaten vor Beginn der CDI antibiotisch behandelt (92 %) [24, 27, 51, 67]. Im Fall der restlichen knappen 8 % der Patienten wurde keine antibiotische Behandlung dokumentiert. Jedoch muss betont werden, dass eine vorab erfolgte Antibiose damit keineswegs ausgeschlossen werden kann. Sie war lediglich aus der Datenlage in dem hier durchgeführten retrospektiven Studienaufbau nicht zu erfassen.

Betrachtet man die Anzahl der verabreichten Medikamente pro Patient, wurden in einer Vielzahl der Fälle mehrere verschiedene Substanzen in den drei Monaten vor der CDI verabreicht. Während 58 % (ELISA) und 40 % (PCR) mit genau einem Antibiotikum therapiert wurden, erhielten ca. 35 % (ELISA) bzw. ca. 60 % (PCR) mindestens zwei antibiotisch wirksame Medikamente. Dabei wissen wir, dass sowohl mit der Menge und Dauer als auch mit der Anzahl der unterschiedlichen Antibiotika das Risiko, eine CDI zu entwickeln, steigt [34].

Besonders die Substanzklassen der Cephalosporine der zweiten und dritten Generation sowie Penicilline vor Fluorchinolonen und Clindamycin werden als starke Risikofaktoren einer CDI genannt. Durch den Einsatz von Cephalosporinen steigt die Wahrscheinlichkeit, eine CDI zu entwickeln, beispielsweise um das drei- bis fünffache an. Gleiches gilt für die Klasse der Carbapeneme (OR= 4,7) [24, 34]. Übereinstimmend mit diesen Erkenntnissen, erhielten 56 % aller hier untersuchten Patienten im Vorfeld der CDI Cephalosporine. Weitere 44 % standen unter Penicillin-Therapie und mit jeweils knapp 20 % reihen sich die Substanzklassen der Carbapeneme (19 %) und Fluorchinolone (17 %) ein. Demgegenüber fielen die restlichen Antibiotikaklassen mit jeweils < 7 % zurück. So decken sich unsere Ergebnisse mit oben genannten Literaturangaben.

Bei der Anordnung in die jeweiligen Einzelsubstanzen erreichte Piperacillin/Tazobactam mit $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ den größten Anteil am Gesamtkollektiv aller erfassten Patienten. Dahinter reihten sich die Cephalosporine Ceftriaxon und Cefuroxim mit jeweils ca. 20 %, gefolgt von Meropenem (ca. 17 %) und Ciprofloxacin (ca. 15 %).

Diese Verteilung entspricht im Wesentlichen der Einsatzhäufigkeit von Antibiotika in deutschen Krankenhäusern. Diese sind (prozentualer Anteil jeweils am

Gesamtverbrauch der Antibiotika in Deutschland): Cefuroxim (15 %) vor Piperacillin/ Tazobactam (9 %) und Ciprofloxacin und Ceftriaxon (beide ca. 8 %). Im ambulanten Setting werden deutschlandweit hauptsächlich Penicilline und orale Cephalosporine eingesetzt [12].

Schlussfolgernd muss kritisch bedacht werden: die unseren Patienten verabreichten Antibiotika entsprechen im Wesentlichen den in Deutschland am häufigsten eingesetzten Substanzen. So konnte hier kein direkter kausaler Zusammenhang mit den Substanzklassen und deren relativen Risiken eine CDI zu begünstigen, bestätigt oder generalisiert übernommen werden.

Fest steht jedoch, dass praktisch alle gängigen Antibiotikaklassen mit einer CDI in Zusammenhang gebracht werden können. Bei plötzlich einsetzenden Diarrhoen nach jeglicher erfolgter antimikrobieller Therapie muss differentialdiagnostisch immer eine CDI in Betracht gezogen werden [27, 34].

Ein bedachter Antibiotika-Einsatz ist erforderlich. In einer retrospektiven Analyse aus den USA aus den Jahren 2004-2006 kommen die Autoren zu dem Schluss, dass 25% aller verabreichten Antibiotikabehandlungen medizinisch nicht zu rechtfertigen waren und damit Patienten einem unnötigen und vermeidbaren Risiko einer CDI ausgesetzt wurden [73].

Die Erkenntnis, dass es mittels Schulungen der Ärzteschaft und einem kontrollierteren Einsatz der Antibiotika gelang, die CDI-Inzidenz um bis auf die Hälfte zu reduzieren, schafft Ansporn für die Umsetzung entsprechender Maßnahmen [26, 77].

c) Unterschiede der diagnostischen Verfahren im Krankenhausalltag

Im Folgenden sollen die Parameter diskutiert werden, die in einem direkten oder indirekten Zusammenhang mit der Änderung zur PCR-basierten Diagnostik stehen.

Dem lag folgende hypothetische Annahme zugrunde: die als sensitiveres Verfahren bekannte PCR-Methode detektiert eine CDI im Krankheitsverlauf früher (Hospitalisation) als die bislang verwendete ELISA-Diagnostik. Gleichzeitig ermöglicht sie eine schnellere Befunderstellung im Labor durch vereinfachte Arbeitsabläufe. Konsekutiv würden Patienten dadurch möglicherweise früher mit CD-spezifischen Antibiotika therapiert werden, wodurch eine kürzere Krankenhausverweildauer resultieren könnte. Eine schnellere Diagnostik und Therapiebeginn könnte durch eine frühzeitige Intervention dazu führen, dass weniger Patienten schwer erkranken und/oder versterben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass anhand der hier gewonnen Daten dieses Gedankenkonstrukt nicht bestätigt werden konnte.

Die reine Bearbeitungszeit der Proben im Labor schien im PCR-Zeitraum weniger Zeit in Anspruch zu nehmen, allerdings blieb das in dieser Arbeit ohne Einfluss auf den klinischen Verlauf der Patienten. Die Dauer bis zum Ausbruch der CDI (Hospitalisation), die Zeitdauer bis zum Beginn der Antibiose und ebenso Isolationsdauer und Krankenhausverweildauer wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen ELISA- und PCR-basierter Diagnostik auf.

Auch bzgl. der Anzahl schwerer Verläufe und rezidivierender Infektionen oder an der Anzahl intensivmedizinisch betreuter Patienten zeigte sich kein Unterschied zwischen den untersuchten Zeiträumen. Notwendige Operations- und Mortalitätsraten wiesen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied auf. Diese bleiben an dieser Stelle nur der Vollständigkeit halber erwähnt und sollen später eingehend diskutiert werden.

Im Folgenden sollen die einzelnen Parameter vorgestellt werden.

Vor der Feststellung der CDI hielten sich Patienten des ELISA-Zeitraums ca. 15 Tage in stationärer Behandlung auf. Patienten des PCR-Zeitraums fielen durchschnittlich 2-3 Tage früher, sprich nach ca. 13 Tagen, durch einen positiven Befund in der Stuhldiagnostik auf. Diese Differenz bleibt jedoch statistisch nicht signifikant. Die sensitivere PCR detektiert demnach möglicherweise eine schon bestehende CDI zu einem früheren Zeitpunkt, in diesem Fall von mindestens zwei Tagen [10, 21]. Allerdings erfassten wir damit nicht den eigentlichen Beginn der Symptome, sondern den Zeitraum von Beginn der Krankenhausbehandlung bis zum ersten positiven CD-Befund. Um die oben getroffene Aussage zu verifizieren, müsste die CDI-Symptomatik separat erfasst werden. Ob die PCR damit tatsächlich schon früher im Krankheitsverlauf eine CDI nachweisen konnte oder nur zufälligerweise die Erkrankung zu einem früheren Zeitpunkt auftrat, konnte an dieser Stelle nicht endgültig geklärt werden.

Die Verarbeitungszeit der Proben verkürzte sich durch das PCR-Verfahren deutlich von 1,29 Tagen auf nunmehr 1,08 Tage (vgl. 4.1.1). Im Schnitt erhielten die Patienten des ELISA-Zeitraums nach 0,14 Tagen die erste CDI-wirksame antibiotische Therapie. Im Zeitraum der PCR-Diagnostik erfolgte nach 0,4 Tagen die erste Medikamentengabe. Dieser geringfügige Unterschied war statistisch nicht signifikant. Knapp die Hälfte aller Patienten (ELISA: 47 %, bzw. PCR: 46 %) erhielten noch am Tag des Endbefundes die erste Antibiotika-Gabe. In beiden Zeiträumen begann bei den meisten Patienten die Therapie noch am selben Abend (29 % bzw. 23 %). 14 %, bzw. 19 % der Erkrankten erhielten sofort, nachdem ein validierter Befund zur Verfügung stand, von ihren behandelnden Ärzten eine entsprechende Therapie. Bei weiteren 16 % (ELISA) und 14 % (PCR) fiel der Behandlungsbeginn auf den Folgetag. In beiden zu vergleichenden Zeiträumen wurde bei dem Großteil der Patienten innerhalb von 6 h und spätestens 24 h nach Erhalt des mikrobiologischen Befundes mit einer CDI-wirksamen Antibiose begonnen.

Addiert man die beiden oben beschriebenen Zeiträume, in Summe also vom Zeitpunkt der Abnahme der Stuhlprobe bis zum Beginn der antibiotischen Therapie, zeigte sich kein Vorsprung mehr im Zeitraum des PCR-Verfahrens.

ELISA-Patienten erhielten nach ca. 1,3 Tagen und PCR-Patienten nach 1,4 Tagen eine adäquate Behandlung ($p= 0,807$).

Beeinflusst wurde dies dadurch, dass 18 % (ELISA) und 15 % (PCR) der behandelnden Ärzte im jeweiligen Zeitraum selbstständig, sprich bevor ein mikrobiologischer Befund zur Verfügung stand, mit einer Therapie begannen. Nachdem die Befunde eigenständig von den Ärzten im entsprechenden Laborprogramm abgefragt werden, blieb ein früherer Befund möglicherweise dadurch unentdeckt und letztlich ohne Konsequenz für den Patienten. Für den Chirurgen beispielsweise, der in der Regel erst im späteren Tagesverlauf nach seiner Tätigkeit im Operationssaal wieder Laborergebnisse erfragt, wird sich ein CDI-Befund der wenige Stunden früher zur Verfügung stand, nicht auswirken. Hier würde sich möglicherweise erst ein Vorteil für den Patienten ergeben, wenn positive Befunde evtl. telefonisch zwischen Labor und behandelndem Ärzteteam, wie es heute bei hochrelevanten Befunden, wie z. B. dem Erregernachweis in Blutkulturen oder im Liquor gängige Praxis ist. Ob eine CDI bzgl. der Brisanz mit den genannten Beispielen gleichzusetzen ist, muss stark angezweifelt werden. Kritisch bedacht werden muss hierbei auch die Frage, ob und inwiefern sich ein so minimaler Unterschied bzgl. des Therapiebeginns auf den Krankheitsverlauf überhaupt auswirken kann.

Auch in der Dauer der Isolationsmaßnahmen durch die CDI konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen dem ELISA- und PCR-Zeitraum erkennen. In beiden Zeiträumen lag die Dauer bei 9-11 d. Der Großteil der Patienten verblieb ca. eine Woche in Einzelzimmer-Isolierung und verursachte damit einen doch erheblichen pflegerischen Mehraufwand. Bzgl. der Isolation müssen Lücken in der Dokumentation, gerade was die Dauer anbelangt, kritisiert werden. In der Regel wurde zwar der Beginn der Isolation konsequent dokumentiert, deren Ende jedoch oftmals nicht vermerkt. Ggf. war der Rückschluss indirekt möglich, aber insgesamt muss davon ausgegangen werden, dass die hier erhobenen Daten nicht einheitlich waren. Ebenso bestanden bei einigen Patienten gleichzeitig noch andere isolationsbedürftige Infektionen, die hier nicht klar abgegrenzt dargestellt werden konnten. Unter diesen Aspekten mussten auch die 4 % (ELISA) bzw. 10 % (PCR) aller Patienten, die laut unseren Daten nie isoliert wurden, kritisch bewertet werden.

Die Zeitdauer, die Patienten nach Ausbruch der CDI im Krankenhaus verblieben, wiesen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen ELISA- und PCR-Zeitraum auf. In beiden betrug die Dauer der stationären Betreuung ca. 14,5 Tage (ELISA: 14,36 d/ PCR: 14,74 d). Damit lagen die in Stuttgart betreuten Patienten in der Spanne vergleichbarer wissenschaftlicher Arbeiten. Durch eine CDI verlängerte sich der Krankenhausaufenthalt im Schnitt um eine Woche im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne CDI auf insgesamt 9-24 Tage. Die Überlegung, dass durch die PCR letztlich auch der Krankheitsverlauf dahingehend beeinflusst werden kann, dass die Patienten früher entlassen werden, wurde damit nicht bestätigt [24, 52, 82].

So blieb es abschließend fraglich, ob die Umstellung auf eine PCR-basierte Diagnostik für den einzelnen Patienten Konsequenzen hatte. Aus unseren Daten ließ sich kein Vorteil gegenüber dem ELISA- Verfahren erkennen.

Möglicherweise war der minimale Unterschied in der Dauer der Befunderstellung zu gering, um sich auf den klinischen Verlauf der Erkrankten auszuwirken.

d) Klinische Symptomatik und Verlauf einer CDI im Überblick

Bezüglich der nun folgenden Parameter zeigte sich in unseren Ergebnissen kein Unterschied zwischen ELISA- und PCR-Zeitraum. Daher entschieden wir uns, den Schwerpunkt der Erläuterungen auf die Eigenschaften der CDI an sich und weniger auf die Abweichungen zwischen den beiden Verfahren zu legen.

Knapp die Hälfte der in Stuttgart an einer CDI erkrankten Patienten erhielt zur Behandlung Metronidazol. Mehr als ein Drittel wurde mit Vancomycin therapiert. Nur in 3 % der Fälle kam das Makrolid Fidaxomicin zum Einsatz. Damit orientierte sich das Klinikum Stuttgart an aktuellen Vorgaben und Leitlinien u.a. des Robert-Koch-Instituts für die Therapie der CDI [67]. Demnach sind Metronidazol und Vancomycin bzgl. der Wirksamkeit und dem Auftreten von Rezidiven als gleichwertig einzustufen. Nachdem in Deutschland praktisch keinerlei Resistenzen gegenüber diesen Substanzen bekannt sind, spricht nichts gegen diese Standardtherapie [64, 75]. Fidaxomicin gilt dabei als Medikament mit ähnlich guter Wirksamkeit bei kaum systemischen Nebenwirkungen und einer geringeren Rate an Rezidiven, so dass dieses vor allem bei rezidivierenden Infektionen eingesetzt werden sollte [50].

Der Anteil an Patienten, die keine CDI-wirksame Antibiose im Verlauf erhielten, erschien zunächst mit 12 % recht hoch. Allerdings war in einigen Fällen schon das Absetzen der initial erfolgten Antibiose ausreichend, um eine klinische Besserung der Patienten zu erzielen, so dass hier nicht von Versäumnissen des Klinikpersonals ausgegangen werden konnte [28]. Anhand von Korrelationsanalysen könnte weitergehend erforscht werden, wie gut die Wirksamkeit etc. der einzelnen Medikamente ist.

Fieberhafte Verläufe mit Temperaturen über 38,5°C dokumentierten wir bei 13 % der Patienten im ELISA- und 11 % derer im PCR-Zeitraum. Jeweils ca. 75 % der Erkrankten litten nicht unter Fieber und in 11-12 % der Fälle wurde die Temperatur nicht gemessen. Im Schnitt sank diese nach 3-4 d wieder auf die normale Körpertemperatur. Der Anteil der Patienten mit Fieber lag damit unter Standardliteratur, in der etwa 30 % der Patienten unter Fieber litten. Allerdings muss an dieser Stelle die unzureichende Dokumentation dieses Parameters eingeräumt und damit die Vergleichbarkeit der Daten angezweifelt werden. Des Weiteren wurde in dieser Arbeit nur erfasst, ob Temperaturen über 38,5°C

vorlagen. Typisch für eine CDI sind in vielen Fällen auch subfebrile Werte, die in der Folge nicht erhoben wurden. Dem Hinweis, dass gerade auch Fieber ein prognostisch entscheidender Marker für den weiteren Verlauf der Erkrankung sein kann, müsste in weiteren Arbeiten detaillierter nachgegangen werden [51, 67].

Die systemische Entzündungsreaktion zeichnete sich bei 25 % der ELISA- und 15 % der PCR-Patienten anhand einer Leukozytose ab. Mit einer Wahrscheinlichkeit von $p=0,008$ konnten wir hier einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden diagnostischen Verfahren erheben. Dementsprechend benötigten Betroffene im ELISA-Zeitraum geringfügig länger, bis sich die Entzündungsparameter normalisierten (~6-7 d vs. ~5 d). Auch hier mussten wir die unvollständige Dokumentation kritisch einräumen. So wurden in anderen Arbeiten bei der Hälfte aller Patienten erhöhte Leukozyten erfasst. Laut aktuellem Wissenstand gelten Leukozyten über $20.000/\mu\text{l}$ als sicherster Parameter für einen tödlichen CDI-Verlauf. Der Anteil der Patienten, deren Tod ursächlich auf eine CDI zurückgeführt werden konnte, lag in unserem Kollektiv bei ca. 5 % und damit deutlich unter den Betroffenen mit einer nachweisbaren Leukozytose [8, 67].

Die bakterielle Infektion spiegelte sich wie erwartet bei 71% (ELISA) bzw. 81% (PCR) der Patienten in pathologischen CRP-Werten wieder. Normwertige Parameter fanden sich nur bei 4 % (ELISA) /3 % (PCR). Während ca. 65 % aller Patienten eine ausreichend gute Nierenfunktion aufwiesen, zeigten sich ca. 20 % mit erhöhten Serumkreatininspiegeln. Die Zeit bis zur Normalisierung dauerte mit ca. 11-12 Tagen lang. Hier müssen allerdings weitere Störfaktoren bedacht werden. Zum einen wurde in dieser Arbeit nicht unterschieden, ob die hohen Retentionsparameter erst durch die CDI auftraten oder durch eventuelle Nierenfunktionsstörungen schon zuvor bestanden hatten. Zum anderen verblieben gerade Patienten mit hohem Kreatininspiegel für längere Zeiträume in stationärer Behandlung und fielen dadurch hier möglicherweise schwerer ins Gewicht als sonst gesunde Patienten, deren einmalig erhöhter Wert ohne Konsequenzen blieb. Diese wurden somit ggf. entlassen, ohne dass sich das Serumkreatinin normalisiert hatte und wurden daher hier nicht entsprechend gewertet. Nichtsdestotrotz gilt eine Niereninsuffizienz als Risikofaktor im Verlauf einer CDI, was zu dementsprechender Sorgfalt im Umgang mit diesen Patienten führen sollte [20].

Ähnliches galt für das Serumalbumin der Patienten. In einem Großteil der untersuchten Patienten wurde im betreffenden Zeitraum kein Albumin bestimmt (86 % der ELISA- und 70 % der PCR-Patienten). Damit war umso auffälliger, dass unter allen Patienten, bei denen eine Albumin-Diagnostik stattfand, so gut wie kein Betroffener Normwerte aufwies (kein Patient im ELISA-Zeitraum, 7 im PCR-Rahmen). Alle anderen Untersuchten zeigten im Blutbild eine pathologische Hypalbuminämie (ELISA: 14 %, PCR: 26 %). Während in früheren Arbeiten der Albuminmangel eher als prognostisch relevante Folge einer CDI gewertet wurde, weisen neuere Studien auf den protektiven Effekt des Proteins während der Infektion hin. Patienten mit vorbestehendem Albuminmangel seien aufgrund dessen nicht nur generell einem erhöhten Risiko an einer CDI zu erkranken ausgesetzt, sondern dabei auch mit einer größeren Wahrscheinlichkeit von schweren Verläufen betroffen [23, 51].

Im Gesamtkollektiv der Stuttgarter CD-Patienten wurde ein prozentualer Anteil von 12 % aufgrund der Infektion auf eine Intensivstation verlegt und verblieb dort im Schnitt für knapp 2 Wochen. Thalhammer et al. beschreiben in ihrer Arbeit einen deutlich geringeren Anteil von 4,7 % [76]. Möglicherweise liegt dieser Unterschied darin begründet, dass das hier untersuchte Kollektiv mit einem durchschnittlichen CCI von sieben als schwer multimorbide angesehen werden konnte. Eine CDI mochte bei derart kranken Patienten leichter zu schwerwiegenden Komplikationen führen.

Demgegenüber war der Anteil chirurgischer Maßnahmen aufgrund der CDI, sprich Kolektomien und anderer vergleichbarer Operationen, mit jeweils einem operierten Patienten pro Zeitraum (jeweils 0,5 %), sehr gering. In Übersichtsarbeiten wurde die Rate an Kolektomien mit 0,5-2,6 % angegeben, so dass die Ergebnisse an vergleichbare Literaturangaben anschließen [5, 78].

Die Relevanz der CDI unterstrichen auch die Mortalitätsraten. Betrachtet man die Gesamtsterblichkeit der Patienten im Folgemonat nach einer CDI, lag diese bei 12 % (ELISA) und 14 % (PCR), was sich sicherlich mit dem insgesamt hohen Alter (im Median 75 Jahre) und der multimorbiden Patienten Klientel erklären ließ (CCI von 7 mit errechneten Mortalitätsraten innerhalb eines Jahres von bis zu 85 %). Die 30-Tages-Mortalität, die sich kausal auf die CDI zurückführen ließ, lag dabei ebenfalls recht hoch bei 4,7 % (ELISA) und 5,9 % (PCR). Einer von 20 erkrankten Patienten starb folglich an den direkten Folgen einer CDI. Während ältere Studien recht einheitlich Sterblichkeitsraten von 1-2 % der Erkrankten angeben, finden sich in aktuellen Studien auch Anteile verstorbener Patienten innerhalb eines Jahres von 13-24 %. Gerade beim gehäuften Auftreten einer CDI, bei alten oder schwerstkranken Patienten, als auch bei hypervirulenten Erregerstämmen, erhöht sich das Risiko an einer CDI zu versterben [24, 52, 60, 78].

16,8 % (ELISA)/ 18 % (PCR) aller Patienten litten unter rezidivierenden CDI-Verläufen. In den meisten Fällen erkrankten die Betroffenen an genau einem weiteren Rezidiv. Nur wenige (jeweils ~3 % bezogen auf das Gesamtkollektiv) erlitten zwei oder mehr Rückfälle und keiner der hier erfassten Patienten erlebte mehr als drei Episoden innerhalb eines Jahres nach Erstdiagnose. Bei einem klassischen Verlauf kommt es laut Literatur bei 20 - 30 % der Betroffenen zumeist innerhalb der ersten Wochen (Maximum nach 42 d) nach CDI zum erneuten Aufflammen der Symptome. Als Gründe dafür werden ein hohes Patientenalter und schwere Komorbiditäten wie z. B. eine Niereninsuffizienz als patientenabhängige Risikofaktoren sowie außerdem das Fortführen der nicht CD-wirksamen Antibiose und die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren genannt. Zudem kommt es gerade bei Patienten, die schwer von der ersten CDI-Episode betroffen waren, zu Rezidiven. Barbut et al. erfassten wie wir in unseren Daten den Großteil der Patienten mit genau einem Rezidiv (Stuttgart: 57 von 93 Patienten, sprich 61 % aller rezidivierenden Infektionen) [7]. Prozentual erkrankten in deren Arbeit deutlich mehr Betroffene an zwei oder mehr Episoden. Zum Vergleich hier die Daten von Barbut et al.: 25 von 93 Patienten (27 %) erlitten zwei Rezidive, elf Patienten (12 %) sogar mehr als zwei [7]. Stellt man diese prozentualen Anteile gegenüber, kam es in der hier untersuchten Stuttgarter Patienten Klientel zu einer deutlich geringeren Anzahl rezidiverer Infektionen. Hier

lag die Verteilung am Anteil der Rezidive bei ca. 80 % für einen Rückfall sowie grob 10 % für zwei und 5-10 % für mehr als zwei Episoden [7, 24, 41, 51]. Die Ursachen dafür ließen sich nur spekulieren. Eine mögliche Erklärung wäre beispielsweise, dass nicht alle Rezidive konsequent erfasst wurden, da sich Patienten ggf. in externen Krankenhäusern behandeln ließen und wir hier nur auf Archivdaten des Stuttgarter Klinikums selbst zugreifen konnten.

Nachstehend soll noch einmal zusammengefasst werden, wie groß der Anteil der schweren und damit meldepflichtigen CDI war. Hier ließ sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen ELISA- und PCR-Zeitraum erheben. So stufen wir in Summe ca. 9 % aller Verläufe als schwer und ca. 91 % als leicht ein (ELISA: 7 % schwer/ 93 % leicht, PCR: 11 % schwer, 89 % leicht). Damit lagen wir gering über den Werten des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen von Januar 2017, die den Anteil schwerer Verläufe mit ca. 7 % angab. Das etwas höhere Abschneiden der hier erfassten Patienten mag wie auch schon oben genannt am hohen Patientenalter oder der Erregersituation liegen. Dies ergab sich aus der Tatsache, dass das Stuttgarter Klinikum als Haus der Maximalversorgung ein selektiertes, ggf. kränkeres Patientengut betreut. Vergleichbare Quellen älteren Datums geben einen Anteil von bis zu 8 % an [27, 58]. Dies unterstrich nochmals die Relevanz einer nosokomialen CDI. Immerhin erkrankte fast einer von zehn Patienten schwerwiegend. Weiterführend könnten Korrelationsanalysen zum Einsatz kommen, um beispielsweise zu erfassen, welche Patienten schwer erkranken und welche Risikofaktoren in diesem Fall vorliegen.

4.1.3 Kostenökonomische Betrachtung einer CDI

Betrachtet man die reinen Materialkosten im Labor für die ELISA- und PCR-basierte Stufentestung im Klinikum Stuttgart, verursachte ein CD-Toxigen-Nachweis mittels PCR die ca. 10-fache Summe an Kosten (1,98 € vs. 23,80 €), ungeachtet der Aufwendungen für einen vorgeschalteten GDH-ELISA. In der Folge ergab sich für die Diagnostik dieses Erregers im Klinikum Stuttgart innerhalb des jeweils einjährigen Erhebungszeitraumes eine Steigerung der gesamten Laborkosten durch die PCR trotz einer geringfügig kleineren Anzahl an Anforderungen einer CD-Befundung. Für grob 2.800 Testungen wurden im ELISA-Zeitraum geschätzt ca. 7.500€ ausgegeben, wohingegen 2.200 PCR-Tests Kosten von ungefähr 24.500 € verursachten. Dies entsprach einer geschätzten Kostensteigerung um das ca. 3,5-fache der ursprünglichen Aufwendungen.

Anhand der Gegenüberstellung ausgewählter Patientenpaare mit ähnlichem Alter, Diagnosen und Schwere der Morbiditäten jeweils aus dem ELISA- und PCR-Zeitraum, ließen sich die durchschnittlich benötigten finanziellen Mittel eines realen Falles erheben. Die Abrechnungssummen betragen ca. 8.200 € pro Fall im ELISA-Zeitraum und 10.540 € pro Fall im PCR-Zeitraum (Unterschied nicht signifikant). Über beide Zeiträume gesamt gesehen beliefen sich die mittleren Gesamtkosten eines CD-positiven Patienten auf ca. 9.400€. Damit rangierten die untersuchten Stuttgarter Patienten innerhalb vergleichbarer Literaturangaben, in welchen die Kosten eines CDI-Patienten mit ca. 5.000- ca. 35.000 € pro stationärem Aufenthalt angegeben werden [30, 72, 82]. Im Vergleich zu ähnlich erkrankten Patienten ohne CDI wird in diesen Arbeiten der nosokomialen Diarrhoe ein finanzieller Mehraufwand von ca. 7.147-8.822 € (jeweils Median) zugeschrieben [47, 82]. Diesen Mehraufwand konnten wir mangels entsprechender Diagnose-spezifischer Abrechnungsdaten für das Klinikum Stuttgart nicht darstellen.

Betrachtet man die intern ermittelte Verteilung der Kosten auf die verschiedenen Arbeitsbereiche der Klinik, nahm der Anteil der gesamten Labormedizinischen Diagnostik inkl. CD-Testung mit 482 € nur 5,1 % der Gesamtkosten eines Patienten in Anspruch. Wesentlich größere Summen fielen auf die stationäre Betreuung in Normal- oder ggf. Intensivstation (gesamt: 68,1 %) und andere Fachbereiche. Dies deckt sich mit Daten von van Beurden et al., die nach einem CD-Ausbruch die zusätzlich entstandenen Kosten analysierten und unterschiedlichen Teilbereichen der Kliniken zuordneten. Die zusätzlich notwendigen Aufwendungen des mikrobiologischen Labors beliefen sich auf ca. 6% bezogen auf die Gesamtsumme, wohingegen der Großteil (85 %) der Kosten durch eine verlängerte Krankenhausverweildauer und aufgrund von Isolationsmaßnahmen durch gesperrte Betten sowie andere Aspekte entsteht [81]. Eine ähnliche Erhebung der Zusatzkosten von Hübner et al., die durch eine CDI entstehen, beschreibt einen Anteil der zusätzlich entstehenden Laborkosten von 0,33 % (17,44 €) an den zusätzlich auftretenden Gesamtkosten von 5.262,56 €. Hauptsächlich (94 %) fallen diese auch hier auf Erlösausfälle, die aufgrund von längeren Krankenhausaufenthalten und isolationsbedingter Bettensperrungen entstehen [35]. Schechner et al. argumentiert in seiner Arbeit, dass die Diagnostik einen tendenziell geringen Einfluss auf die Kostenbilanz hat und vor allem andere Faktoren, wie eine verbesserte Isolation mit konsekutiv weniger erkrankten Personen zu einer relevanten Kostenersparnis führen [71].

Ein in dieser Arbeit aufgefallener und aufgegriffener Aspekt soll im Folgenden diskutiert werden. Wir unterteilten alle eingesandten Proben pro Patient in Erst- und Wiederholungseinsendungen. Wie oben beschrieben, ist der klinische Nutzen vor allem von Nachtestungen nach positivem Erstbefund und von zum gleichen Zeitpunkt eingesandten Stuhlproben fraglich. Nahm man diese beiden Punkte zusammen, entstanden im ELISA-Zeitraum 1.731,49 € und im Folgejahr der PCR-Testung 4.613,83 € an unnötigen Kosten, was einem prozentualen Anteil an den gemittelten Gesamtausgaben der CD-Diagnostik von ca. 22 %, bzw. 18 % entsprach. Damit soll Folgendes betont werden: in Relation zu den ökonomischen Umsätzen, die innerhalb eines Jahres in einem derart großen Krankenhaus entstehen, waren sowohl die Kosten für unnötige ELISA-Testungen mit ca. 1.700€ als auch ca. 4.600 € für nicht zu rechtfertigende PCR-Diagnostik verschwindend gering. Allerdings ist trotzdem auf einen vernünftigen und zielgerichteten Einsatz

der mikrobiologischen und labormedizinischen Verfahren zu achten. So entspricht die CD-Diagnostik einer vergleichsweise seltenen Fragestellung, z.B. gegenüber der Auswertung von Blutproben. Entstehen derartige unnötige Kosten auch in anderen Bereichen des klinischen Arbeitens, summieren sich die Ausgaben mit nicht ausbleibenden finanziellen Konsequenzen. Ein korrekter und bedachter Umgang mit den zur Verfügung stehenden, knappen Ressourcen sollte im klinischen Alltag umgesetzt und berücksichtigt werden.

Beispielsweise wäre es denkbar hierzu eine Lösung innerhalb des Labors zu etablieren, in welcher den dortigen Mitarbeitern dazu mehr Verantwortung eingeräumt wird. So könnten ggf. gleichzeitig eingesandte Proben zurückgestellt werden oder Anforderungen innerhalb weniger Stunden oder Tage nur nach individueller Rücksprache mit den Klinikärzten getestet werden. Damit ließe sich die Zahl potentiell unnötiger Testungen wirksam verringern.

Zusammenfassend lässt sich sagen: die Umstellung auf die zunächst kostenaufwändigere PCR-Methode schien zwar zunächst auch eine höhere Summe an Materialkosten des Labors zu verbrauchen, jedoch blieb ein Einfluss auf die Fallkosten der Patienten in der hier erhobenen Arbeit aus. Weder in der Gegenüberstellung der Gesamtkosten noch bzgl. der Laborkosten konnte ein signifikanter Unterschied zwischen ELISA- und PCR-basierter Testmethode erhoben werden. Daraus ließ sich im Endeffekt kein Nachteil einer teureren PCR erfassen, allerdings konnte auch kein Vorteil im Sinne einer Kostenersparnis durch das neu etablierte Verfahren erkannt werden. Die Überlegung, dass die Umstellung auf das teurere PCR-Verfahren einen nachfolgenden Effekt dahingehend hat, dass durch eventuell schnellere Diagnostik und in Folge schnellere Behandlung mit frühzeitigerer Genesung und Entlassung möglich werden, was gleichzeitig zu geringerer Isolationsdauer und Krankenhausaufenthalten führen könnte und so ggf. geringere Gesamtkosten entstehen, konnte in der hier vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Allerdings bestehen durchaus Zweifel an der Repräsentativität der betrachteten-Fall-Gruppen aufgrund der geringen Größe. So konnten in dieser Arbeit nur 13 Paare mit insgesamt 26 Patienten aus untersuchter Gesamtpopulation von ca. 400 Personen erfasst werden, die alle zuvor definierten Kriterien erfüllten. Des Weiteren ist zu beachten, dass sich alle hier erhobenen Kosten auf die Routineabläufe im Labor bezogen. Um ein umfassendes Bild der finanziellen Lage darzustellen, hätten auch Anschaffungs- und Wartungskosten sowie die Aufwendungen durch Materialverschleiß etc. berücksichtigt werden müssen. Dabei wäre anzunehmen, dass diese in Bezug auf das PCR-Verfahren deutlich über den Kosten des Toxin-ELISA liegen, die nur sehr geringe Summen und im Gegensatz zur PCR keine kostspieligen Geräte benötigen. Für eine umfassendere ökonomische/wirtschaftliche Aufstellung wären diese jedoch unabdingbar.

4.1.4 Übersicht aktueller Methoden der Universitätskliniken

In der hier erhobenen Umfrage zum routinemäßigen Verfahren der CD-Diagnostik in den Laboren der deutschen Universitätskliniken zeigte sich ein uneinheitliches Bild. Die Standardverfahren GDH-ELISA, CD-Toxin-ELISA, Toxingen-PCR und die kulturelle Anzucht des CD auf Spezialnährmedien wurden in unterschiedlichen Varianten kombiniert und ergänzt. Anhand der hier gewonnenen Daten konnte sich keine der Methoden als Favorit herauskristallisieren.

Das Robert-Koch-Institut und führende Leitlinien raten zu einer 2- oder 3-stufigen Diagnostik, bestehend aus einem initialen Suchtest mit hohem negativ prädiktivem Wert gekoppelt mit einem oder ggf. mehreren Bestätigungstests einer CDI. In der Routinediagnostik kommen sowohl CD-Toxin A und B-ELISA als auch Nukleinsäureamplifikationsverfahren (PCR) als CD-spezifische diagnostische Mittel zum Einsatz [51, 67]. 75 % aller Befragten gaben die Verwendung eines derartigen Stufensystems an, wobei 60 % mit einem vorgeschalteten GDH-ELISA als Suchtest arbeiteten. CD-ELISA und PCR wurden dabei als gängige, schnell durchzuführende Methoden der Routinediagnostik genannt, wohingegen die kulturelle Erregeranzucht in Kombination mit anschließendem Toxinnachweis (ELISA oder PCR) besonderen Situationen vorbehalten war. Als solche sind eine angeforderte Resistenztestung, eine Ribotypisierung des Erregers ggf. bei endemischem Auftreten einer CDI oder die Infektion kritisch kranker Patienten zu nennen, denn nur hier kann auf Basis der Bakterienkultur eine weitere differenzierte Untersuchung stattfinden.

Im Kontext ließ sich erkennen, dass immerhin ein Fünftel der befragten Labore nach demselben Verfahren wie das Klinikum Stuttgart (GDH+PCR) vorging. Das „alte“ und inzwischen ersetzte Vorgehen (GDH+ELISA) wurde nicht mehr eingesetzt [vgl. Abb. 31].

Derzeit besteht keine Empfehlung für das alleinige standardmäßige Durchführen eines einzelnen Bestätigungstests, beispielsweise einer PCR, ohne weitere Vortestungen, wie von 13 % der befragten Kliniken angegeben [51, 67].

Die Beschränkung auf die Universitätskliniken wurde bewusst gewählt, da hier von der Umsetzung der aktuellsten Lehrmeinung auszugehen ist. Möglicherweise selektierten wir dadurch jedoch eine Gruppe, deren Hauptaugenmerk nicht primär auf der Routinediagnostik liegt. Universitätskliniken sind ggf. eher mit spezifischen Fragestellungen betraut. In immerhin 40 % der klinischen Labore basierte die CD-Diagnostik auf der kulturellen Erregeranzucht, wodurch anschließende beispielsweise Resistenztestungen möglich werden bei hier eventuell vorzugsweise schwerstkranken behandelten Patienten mit komplizierten Verläufen. Eine weitere mögliche Erklärung wäre das wissenschaftliche Interesse beispielsweise zur Verteilung und zum Auftreten bestimmter Ribotypen des *Clostridium difficile*.

Insgesamt muss die eingeschränkte Repräsentativität der Daten aufgrund recht geringer Fallzahlen betont werden. Mit einer Rücklauf-Quote von ca. 44 % (14 Fragebögen) bei auch nur 32 befragten Kliniken konnten nur schwache Aussagen über die Gesamtsituation getroffen werden und bestenfalls eine Tendenz herausgearbeitet werden.

4.2 Offene Fragestellungen und Ausblick

Um ELISA- und PCR-Verfahren genauer vergleichen zu können, sollten beide Methoden einer direkten Gegenüberstellung unter Berücksichtigung einer Referenzmethode wie beispielsweise dem kulturellen Erregernachweis und/oder einer Beurteilung eines Expertengremiums unterzogen werden. Anhand der Ausarbeitung eines klinischen Goldstandards könnten wichtige Gütekriterien der einzelnen Testverfahren wie Sensitivität, Spezifität sowie positiv und negativ prädiktive Werte, die in dieser Arbeit aufgrund des retrospektiven Designs nicht dargestellt werden konnten, ermittelt werden. Dementsprechend würde sich ein prospektives Studiendesign anbieten.

In der vorliegenden Studie bleiben an einigen Stellen die Zusammenhänge einzelner Parameter unvollständig geklärt. So würde sich eine Vielzahl an Korrelationsanalysen anbieten. Beispielsweise könnten auf diese Weise weitere Risikofaktoren identifiziert werden und so letztlich dazu beitragen, dass diese im klinischen Arbeitsalltag entsprechende Beachtung finden.

Des Weiteren würde sich eine genauere molekulargenetische Analyse der Erreger anbieten. Die Verteilung und Häufigkeit bestimmter Ribotypen des CD-Bakteriums im Raum Stuttgart könnten weitere Erkenntnisse offenlegen, die letztlich für die Prävention der Verbreitung des nosokomialen Keimes elementare Grundlagen darstellten.

Denkbar wäre auch die Umsetzung und Ausarbeitung eines CDI-spezifischen Schulungskonzepts für das Klinikpersonal sowohl für behandelnde Ärzte als auch für die Pflegekräfte. Ein möglicher Gegenstand könnte die sinnvolle und zielgerichtete Diagnostik darstellen, um so die Anzahl medizinisch unbegründeter Testungen zu verringern, die letztlich nur einer finanziellen Mehrbelastung des Klinikums führen. Zudem wäre auch die Implementierung bestimmter Maßnahmen zur Reduktion und zum zielgerichteten Umgang mit Antibiotika im Klinikum Stuttgart eine mögliche Option. Ziel dessen wäre es, so die Inzidenz der CDI selbst zu senken. In weiteren Studien könnte in der Folge die Wirksamkeit dieser Interventionen geprüft werden.

5 Zusammenfassung

Clostridium difficile (CD) hat sich in den letzten Jahren zu einem der häufigsten nosokomialen Erreger entwickelt. Die Diagnostik dieser Infektion ist uneinheitlich und vielfältig je nach Fragestellung: Erregertypisierung/ Resistenztestung vs. Routinediagnostik. Keine Variante gilt in Fachkreisen einheitlich als überlegen. So sollten in dieser Arbeit zwei Routineverfahren verglichen und im klinischen Kontext bewertet werden. Anlass dazu gab die Umstellung des CD-Toxin-A/B-Enzymimmunoassay (ELISA) auf die CD-Toxigen- Polymerasekettenreaktion (PCR), jeweils als zweistufiges Verfahren mit vorgeschaltetem Glutamatdehydrogenase- (GDH)-ELISA, im Klinikum Stuttgart im November 2015. Anhand der CD-positiven Patienten aus den Zeiträumen jeweils ein Jahr vor und nach dem Wechsel, sollten Testeigenschaften und Qualitätskriterien von ELISA und PCR ermittelt, Charakteristika der CD-Infektion (CDI) deskriptiv erhoben sowie kostenökonomische Gesichtspunkte analysiert werden. Abschließend wurden mittels einer Umfrage die aktuell angewandten Verfahren der CDI-Diagnostik in den deutschen Universitätskliniken erfasst, die ein uneinheitliches und vielfältiges Bild an Methoden und Kombinationsmöglichkeiten aufzeigte.

Die Inzidenz der CDI lag mit 0,35 (ELISA) bzw. 0,37 (PCR) pro 1.000 Patientenliegetage im Rahmen vergleichbarer Literaturquellen. Auch in dieser Arbeit konnte mit ca. 3 % ein höherer Anteil positiver Befunde bezogen auf alle Untersuchungseinsendungen im PCR-Zeitraum gegenüber des ELISA- Zeitraums erhoben werden. Eine in der Literatur beschriebene Überdiagnostik durch die PCR von mehr als 50 % ließ sich hier jedoch nicht erfassen. Die Ursache dafür lag vermutlich im vorausgegangenen GDH-ELISA in beiden Zeiträumen, der zunächst lebende Clostridien in der Probe aufzeigte und so den Nachweis von (z. B. zurückgebliebener) „toter DNA“ durch die PCR vermeiden konnte.

Die Eigenschaften der untersuchten 191 ELISA- und 205 PCR-Patienten stimmten weitgehend mit aktuellen Literaturangaben überein: fortgeschrittenes Alter von ca. 69 Jahren, mehrfach vorerkrankt, CDI als nosokomiale Infektion. Zudem ging zumeist eine Antibiotikatherapie voraus, die als bekannter Risikofaktor einer CDI gilt. Das unterstrich die Relevanz eines korrekten, zielgerichteten Einsatzes von Antibiotika - gerade, aber nicht ausschließlich, in Risikokollektiven.

Obwohl die PCR geringfügig schnellere Befunde lieferte (ELISA= 1,29 d vs. PCR= 1,08 d, $p= 0,002$), schien sich dieser Vorteil nicht auf die klinische Behandlung des Patienten auszuwirken. In der Folge ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied durch diese Umstellung in Bezug auf Zeitdauer bis zum spezifischen Therapiebeginn, Krankenhausverweildauer, Isolationsdauer, und Mortalität erheben. Im Schnitt verblieben die Patienten noch für weitere zwei Wochen in stationärer Behandlung (davon ca. 10 Tage in Isolation). Von rezidivierenden Infektionen (zumeist ein Rezidiv) waren dabei knapp 20 % aller Patienten betroffen. Ein Anteil von ca. 7-10 % aller CDI entsprach schweren, sprich meldepflichtigen Verläufen. Die CDI-bedingte Sterblichkeit innerhalb eines Monats lag bei ca. 5 %.

Die durchschnittlichen Gesamtbehandlungskosten eines CD-Patienten lagen bei 9.400 €. Die reinen Laborkosten im PCR-Zeitraum lagen um das 3-4-fache höher als die im ELISA-Zeitraum. Ein erheblicher Teil von jeweils ca. 40 % aller Anforderungen entstand durch klinisch zumeist unnötige Nachtestungen. Derartige Mehrfacheinsendungen könnten beispielsweise dadurch vermieden werden, indem das Labor zur Zurückweisung von Doppel-Beprobungen ermächtigt wird. Übereinstimmend mit den demografischen Analysen konnte keine signifikante Kostenersparnis im klinischen Verlauf z. B. durch kürzere Krankenhausaufenthalte oder ein anderweitiger Vorteil für den einzelnen Patienten aufgezeigt werden. Der Anteil der Routinediagnostik (ohne Anschaffungs- und Materialkosten) schien dabei so gering im Verhältnis zu anderen Ausgaben im Klinikalltag, dass die primär teurere PCR nicht entscheidend ins Gewicht fiel. Die Mehrkosten sollten jedoch in Zukunft bedacht und in einem höheren Maße als das bisher im Klinikum Stuttgart der Fall war, für einen klinischen Behandlungsvorteil zugunsten des Patienten genutzt werden (z. B. durch frühe telefonische Befundübermittlung an den behandelnden Arzt und dadurch schnelleren Therapiebeginn).

Obwohl das retrospektive Studiendesign dieser Vorher-Nachher-Arbeit es nicht erlaubt, kausale Bezüge herzustellen, können mit aller Zurückhaltung positive Effekte der GDH-PCR-Diagnostik bzgl. der klinischen Sensitivität und schnelleren Verarbeitungszeit im Labor vermutet werden. Zudem ist zu bedenken, dass die PCR heute in vielen Großlaboren generell verfügbar ist und sich aufgrund ihrer Praktikabilität inzwischen immer mehr zu einem Standardverfahren etabliert hat.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Abt MC, McKenney PT, Pamer EG: Clostridium difficile colitis: pathogenesis and host defence. Nat Rev Microbiol 14: 609–620 (2016)
- (2) Akerlund T, Persson I, Unemo M, Noren T, Svenungsson B, Wullt M, Burman LG: Increased sporulation rate of epidemic Clostridium difficile type 027/NAP1. J Clin Microbiol 46: 1530–1533 (2008)
- (3) Alcalá L, Sánchez-Cambronero L, Catalán MP, Sánchez-Somolinos M, Peláez MT, Marín M, Bouza E: Comparison of three commercial methods for rapid detection of Clostridium difficile toxins A and B from fecal specimens. J Clin Microbiol 46: 3833–3835 (2008)
- (4) Allen CA, Babakhani F, Sears P, Nguyen L, Sorg JA: Both fidaxomicin and vancomycin inhibit outgrowth of Clostridium difficile spores. Antimicrob Agents and Chemother 57: 664–667(2013)
- (5) Ananthakrishnan AN: Clostridium difficile infection: epidemiology, risk factors and management. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol 8: 17–26 (2011)
- (6) Autenrieth DM, Baumgart DC: Toxic megacolon. Inflamm Bowel Dis 18: 584 - 591 (2012)
- (7) Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC: Epidemiology of recurrences or reinfections of Clostridium difficile-associated diarrhea. J Clin Microbiol 38: 2386–2388 (2000)
- (8) Bartlett JG: Clostridium difficile: progress and challenges. Ann N.Y. Acad Sci 1213: 62-69 (2010)
- (9) Bauer MP, van Dissel JT, Kuijper EJ: Clostridium difficile: controversies and approaches to management. Curr Opin Infect Dis 22: 517–524 (2009)
- (10) Berry N, Sewell B, Jafri S, Puli C, Vagia S, Lewis AM, Davies D, Rees E, Ch'ng C L: Real-time polymerase chain reaction correlates well with clinical diagnosis of Clostridium difficile infection. J hosp Infect 87: 109–114 (2014)
- (11) Bloomfield LE, Riley TV: Epidemiology and risk factors for community-associated Clostridium difficile infection: a narrative review. Infect Dis Ther 5: 231–251 (2016)
- (12) Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Rheinbach: GERMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence (2016)
- (13) Bundesministerium für Gesundheit (20.07.2000): Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen. (Infektionsschutzgesetz - IfSG). unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/index.html> (zuletzt geprüft: 14.03.2017)

- (14) Bundesministerium für Gesundheit (2016): Verordnung zur Anpassung der Meldepflichten nach dem Infektionsschutzgesetz an die epidemische Lage. (IfSG-Meldepflicht-Anpassungsverordnung - IfSGMeldAnpV), vom 18.03.2016. unter:
<https://www.gesetze-im-internet.de/ifsgmeldanpv/BJNR051500016.html>
(zuletzt geprüft: 14.03.2017)
- (15) Carter GP, Chakravorty A, Pham Nguyen TA, Mileto S, Schreiber F, Li L, Howarth P, Clare S, Cunningham B, Sambol S P, Cheknis A, Figueroa I, Johnson S, Gerding D, Rood JI, Dougan G, Lawley TD, Lyras D, Ballard JD, Collier RJ: Defining the roles of tcdA and tcdB in localized gastrointestinal disease, systemic organ damage, and the host response during clostridium difficile infections. *mBio* 6: e00551-15 (2015)
- (16) Chandrasekaran R, Kenworthy AK, Lacy D, Borden, Blanke SR: Clostridium difficile toxin A undergoes clathrin-independent, PACSIN2-dependent endocytosis. *PLoS Pathogens* 12: 1-30 (2016)
- (17) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40: 373–383 (1987)
- (18) Cheng JW, Xiao M, Kudinha T, Xu ZP, Sun LY, Hou X, Zhang L, Fan X, Kong F, Xu YC: The role of glutamate dehydrogenase (GDH) testing assay in the diagnosis of Clostridium difficile infections: a high sensitive screening test and an essential step in the proposed laboratory diagnosis workflow for developing countries like China. *PloS One* 10: 1-9 (2015)
- (19) Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG: Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 31: 431–455 (2010)
- (20) Cózar-Llistó A, Ramos-Martinez A, Cobo J: Clostridium difficile infection in special high-risk populations. *Infect Dis Ther* 5: 253–269 (2016)
- (21) Crobach MJT, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ: European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID). *CMI* 15: 1053–1066 (2009)
- (22) Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ on behalf of the Committee: European society of clinical microbiology an infectius diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *CMI* 20: 1–26 (2014)
- (23) Di Bella S, Di Masi A, Turla S, Ascenzi P, Gouliouris T, Petrosillo N: The protective role of albumin in Clostridium difficile infection: a step toward solving the puzzle. *Infect Control Hosp Epidemiol* 36: 1478–1479 (2015)
- (24) Dormann A, Weinke Th: Clostridium-difficile-Infektionen. *Klinikarzt* 39: 2–10 (2015)
- (25) Eyre DW, Cule ML, Wilson DJ, Griffiths D, Vaughan A, O'Connor L, Ip CLC, Golubchick T, Batty EM, Finney JM, Whyllie DH, Didelot X: Diverse sources of C. difficile infection identified on whole-genome sequencing. *N Engl J Med* 369: 1195-1205 (2013)

- (26) Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML: Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 69: 1748–1754 (2014)
- (27) 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). *J Antimicrob Agents* 33: 19-23 (2009)
- (28) Geginat G, Hof H, Schlüter D, Wendt C, Bob A, Bob K: Kap: 2.6.1 Clostridien, In: Dörries R, Medizinische Mikrobiologie, 5. Aufl., Thieme Verlagsgruppe, S.365-366 (2014)
- (29) Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V (04.07.2013): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fidaxomicin unter:
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1763/2013-07-04_AM-RL-XII_Fidaxomicin_BAnz.pdf (zuletzt geprüft: 15.10.2015)
- (30) Ghantaji SS, Sail K, Lairson DR, DuPont HL, Garey KW: Economic healthcare costs of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Hosp Infect* 74: 309–318 (2010)
- (31) Goldenberg SD, Cliff PR, Smith S, Milner M, French GL: Two-step glutamate dehydrogenase antigen real-time polymerase chain reaction assay for detection of toxigenic *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 74: 48-54 (2010)
- (32) Gould CV, Edwards JR, Cohen J, Bamberg WM, Clark LA, Farley MM, Johnston H, Nadle J, Winston L, Gerding DN, McDonald LC, Lessa FC: Effect of nucleic acid amplification testing on population-based incidence rates of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 57: 1304–1307 (2013)
- (33) Guerrero DM, Chou C, Jury LA, Nerandzic MM, Cadnum JC, Donskey CJ: Clinical and infection control implications of *Clostridium difficile* infection with negative enzyme immunoassay for toxin. *Clin Infect Dis* 53: 287–290 (2011)
- (34) Hensgens MPM, Goorhuis A, Dekkers O, Kuijper EJ: Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Ther* 67: 742–748 (2012)
- (35) Hübner C, Hübner NO, Muhr M, Claus F, Leesch H, Kramer A, Fleßa S: Kostenanalyse der stationär behandelten *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö (CDAD). *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 18: 80–85 (2013)
- (36) Hübner NO, Dittmann K, Henck V, Wegner C, Kramer A: Epidemiology of multidrug resistant bacterial organisms and *Clostridium difficile* in German hospitals in 2014: Results from a nationwide one-day point prevalence of 329 German hospitals. *BMC Infect Dis* 16: 467 (2016)

- (37) Indra A, Huhulescu S, Fiedler A, Kernbichler S, Blaschitz M, Allerberger F: Outbreak of *Clostridium difficile* 027 infection in Vienna, Austria. *Euro Surveill* 14: 1-2 (2008-2009)
- (38) Isenmann R, Gebhardt H, Dürig M: Kap. 1.7 Kolon und Rektum. In: Henne-Bruns D: *Duale Reihe Chirurgie*, 4. Aufl., Thieme Verlagsgruppe, S. 375 (2012)
- (39) Johansson K, Karlsson H, Norén T: *Clostridium difficile* infection diagnostics – evaluation of the C.DIFF Quick Check Complete assay, a rapid enzyme immunoassay for detection of toxigenic *C. difficile* in clinical stool samples. *APMIS* 124: 1016-1020 (2016)
- (40) Karow T, Lang-Roth R: *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 22. aktualisierte Aufl., Karow, Kap. 4.1.1.3, Protonenpumpenhemmer (-inhibitoren) ≈ PPI, S.375-378 (2014)
- (41) Kelly CP, LaMont JT: *Clostridium difficile* — more difficult than ever. *N Engl J Med* 359: 1932–1940 (2008)
- (42) Kim H, Kim WH, Kim M, Jeong SH, Lee K: Evaluation of a Rapid Membrane Enzyme immunoassay for the simultaneous detection of glutamate dehydrogenase and toxin for the diagnosis of *Clostridium difficile* Infection. *Ann Lab Med* 34: 235-239 (2014)
- (43) Klinikum Stuttgart unter <http://www.klinikum-stuttgart.de/ueberuns/struktur/traeger/> (zuletzt geprüft: 12.03.2017)
- (44) Kvach EJ, Ferguson D, Riska PF, Landry ML: Comparison of BD GeneOhm Cdiff real-time PCR assay with a two-step algorithm and a toxin A/B enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of toxigenic *Clostridium difficile* infection. *J Clin Microbiol* 48: 109-114 (2010)
- (45) Larson AM, Fung AM, Fang FC: Evaluation of tcdB real-time- PCR in a three-step diagnostic algorithm for detection of toxigenic *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 48: 124-130 (2010)
- (46) Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM: Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O’Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe* 40: 95-99 (2016)
- (47) Le Monnier A, Duburcq A, Zahar JR, Corvec S, Guillard, Cattoir V, Woerther PL, Fihman V, Lalande V, Jacquier H, Mizrahi A, Farfour E, Morand P, Marcadé G, Coulomb S, Torreton E, Fagnani F, Barbut F: Hospital cost of *Clostridium difficile* infection including the contribution of recurrences in French acute-care hospitals. *J Hosp Infect* 91: 117–122 (2015)
- (48) Longtin Y, Trottier S, Brochu G, Paquet-Bolduc B, Garenc C, Loungnarath V, Beaulieu C, Goulet D, Longtin J: Impact of the type of diagnostic assay on *Clostridium difficile* infection and complication rates in a mandatory reporting program. *Clin Infect Dis* 56: 67–73 (2013)
- (49) Louie TJ, Miller MA, Mullane K, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK.: Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 364: 422–431 (2011)

- (50) Lübbert C, Johann C, Kekulé AS, Worlitzsch D, Weis S, Mössner J, Behl S, Seufferlein T: Immunsuppressive Behandlung als Risikofaktor für das Auftreten einer Clostridium-difficile-Infektion (CDI). *Z Gastroenterol* 51: 1251–1258 (2013)
- (51) Lübbert C, John E, von Müller L: Clostridium difficile infection— guideline-based diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 111: 723–731 (2014)
- (52) Lübbert C, Zimmermann L, Borchert J, Hörner B, Mutters R, Rodloff AC: Epidemiology and recurrence rates of Clostridium difficile infections in Germany: a secondary data analysis. *Infect Dis Ther* 5: 545–554 (2016)
- (53) Madan R, Petri WA: Immune responses to Clostridium difficile infection. *Trends Mol Med* 18: 658–666 (2012)
- (54) Madigan MT, Martinko JM, Stahl DA, Clark DP, Brock TD, Thomm M, Wirth R: Brock Mikrobiologie, 13. aktualisierte Aufl., Pearson, Kap. 6.3.4, Die Polymerasekettenreaktion, S.240-242 (2013)
- (55) Madigan MT, Martinko JM, Stahl DA, Clark DP, Brock TD, Thomm M, Wirth R: Brock Mikrobiologie, 13. aktualisierte Aufl., Pearson, Kap. 31.3.2 Die Nukleinsäureamplifikationsverfahren, S.1337-1338 (2013)
- (56) Madigan MT, Martinko JM, Stahl DA, Clark DP, Brock T, Thomm M, Wirth R: Brock Mikrobiologie, 13. aktualisierte Aufl., Pearson, Kap. 31.2.6, Enzymimmunoassay und Radioimmunoassay, S.1325-1330 (2013)
- (57) Makristathis A, Zeller I, Mitteregger D, Kundi M, Hirschl AM: Comprehensive evaluation of chemiluminescent immunoassays for the laboratory diagnosis of Clostridium difficile infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 36: 1253-1259 (2017)
- (58) Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen Januar 2017 – CDAD KISS unter:
http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/cdad/CDAD_Referenzdaten_2016_DE.pdf
zusammen mit:
http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/cdad/Interpretationshilfe_CDAD-KISS_2015.pdf (beide zuletzt geprüft: 18.10.2017)
- (59) Péchiné S, Collignon A: Immune responses induced by Clostridium difficile. *Clostr Path* 41: 68–78 (2016)
- (60) Poutanen S M, Simor A E: Clostridium difficile-associated diarrhea in adults *CMAJ* 171: 51–58 (2004)
- (61) Poxton IR, McCoubrey J, Blair G: The pathogenicity of Clostridium difficile. *Clin Microbiol Infect* 7: 421–427 (2001)
- (62) R-Biopharm – RIDASCREEN® Clostridium difficile GDH unter:
<http://www.r-biopharm.com/de/produkte/klinische-diagnostik/antigennachweis/bakterien/item/ridascreenclostridium-difficile-gdh> (zuletzt geprüft: 21.09.2017)

- (63) R-Biopharm – RIDASCREEN® Clostridium difficile Toxin A/B unter: <http://www.r-biopharm.com/de/produkte/klinische-diagnostik/antigennachweis/toxine/item/ridascreen-clostridium-difficile-toxin-ab> (zuletzt geprüft: 29.09.2017)
- (64) RKI: Aktuelles zur Epidemiologie von Clostridium difficile. Epidemiol Bull 26: 241–244 (2013)
- (65) RKI. Burckhardt F, Friedrich A, Beier D, Eckmanns T: Clostridium difficile Surveillance Trends, Saxony, Germany. Emerg Infect Dis 14: 691–692 (2008)
- (66) RKI: Schwer verlaufende Clostridium-difficile-Infektionen. Epidemiol Bull 25: 233–240 (2013)
- (67) Robert-Koch-Institut Juni 2009 – Clostridium difficile. Ratgeber für Ärzte unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html (zuletzt geprüft: 16.02.2017)
- (68) Rosien U: Bezlotoxumab zur Vorbeugung rekurrenter Infektionen mit Clostridium difficile: Stärken und Schwächen der Zulassungsstudien MODIFY I und MODIFY II. AVP 45: 44-47(2018)
- (69) Rupnik M, Wilcox M H, Gerding D N: Clostridium difficile infection. Nat Rev Microbiol 7: 526–536 (2009)
- (70) Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, Diel R, Feiterna-Sperling C, Haas W, Hartmann P, Hauer B, Heyckendorf J, Lange C, Nienhaus A, Otto-Knapp R, Priwitzer M, Richter E, Rumetshofer R, Schenkel K, Schoch OD, Schönfeld N, Stahlmann R: S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. Pneumologie 71: 325–397 (2012)
- (71) Schechner V, Carmeli Y, Leshno M, Vedantam G: A mathematical model of Clostridium difficile transmission in medical wards and a cost-effectiveness analysis comparing different strategies for laboratory diagnosis and patient isolation. PLoS One 12: 1-12 (2017)
- (72) Shah DN, Aitken SL, Barragan LF, Bozorgui S, Goddu S, Navarro ME, Xie Y, DuPont HL, Garey KW: Economic burden of primary compared with recurrent Clostridium difficile infection in hospitalized patients: a prospective cohort study. J Hosp Infect 93: 286–289 (2016)
- (73) Shaughnessy MK, Amundson WH, Kuskowski MA, DeCarolis DD, Johnson JR, Drekonja DM: Unnecessary antimicrobial use in patients with current or recent Clostridium difficile infection. Infect Control Hosp Epidemiol 34: 109–116 (2013)
- (74) Shin BM, Lee EJ, Moon JW, Lee SY: Evaluation of the VIDAS glutamate dehydrogenase assay for the detection of Clostridium difficile. Anaerobe 40: 68-72 (2016)
- (75) Stevens VW, Nelson RE, Schwab-Daugherty EM, Khader K, Jones MM, Brown KA, Greene T, Croft LD, Neuhauser M, Glassman P, Goetz MB, Samore MH, Rubin MA: Comparative effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the prevention of recurrence and death in patients with Clostridium difficile infection. JAMA Intern Med 4: 546-553 (2017)

- (76) Sun X, Hirota SA: The roles of host and pathogen factors and the innate immune response in the pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *Mol Immunol* 63: 193–202 (2014)
- (77) 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 Ther* 66: 2168–2174 (2011)
- (78) Thalhammer F, Weiss, Allerberger F, Apfalter P, Gattringer R, Glehr R, Grisold A, Hell M, Högenauer C, Janata O, Krause R, Madl C, Peck-Radosavljevic M, Petritsch W, Sauermann R, Tilg H, Wechsler-Fördös A, Wenisch C: *Clostridium difficile*- Infektion. Consensus Statement, Österreichische Ärztezeitung Supplementum: 1-12 (2014)
- (79) Trautmann M, Reiter W, Regnath T, Weinke T: Labordiagnose der *Clostridium difficile*-Colitis. *Mikrobiologe* 24: 6–12 (2014)
- (80) Usacheva EA, Jin JP, Peterson LR: Host response to *Clostridium difficile* infection: Diagnostics and detection. *JGAR* 7: 93–101 (2016)
- (81) van Beurden YH, Bomers MK, van der Werff SD, Pompe EAPM, Spiering S, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Mulder CJJ: Cost analysis of an outbreak of *Clostridium difficile* infection ribotype 027 in a Dutch tertiary care centre. *J Hosp Infect* 4: 421-425 (2017)
- (82) Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, Schwab F, Zindler S, Gastmeier P: Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect* 70: 15–20 (2008)
- (83) Yoldas Ö, Altindis M, Cufali D, Asik G, Kesli R: A diagnostic algorithm for the detection of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Balkan Med J* 33: 80-86 (2016)
- (84) Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Januar 2013 – Difclear Fachinformationen , Fidaxomicin 200mg unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002087/WC500119705.pdf (zuletzt geprüft: 18.10.2017)
- (85) Zusammenschau eines Charlson Comorbidity Scoring System – Estimating Prognosis for Dialysis Patients (programmed by Stephen Z. Fadem, M.D., FACP, FASN) , unter: http://touchcalc.com/calculators/cci_js“ (zuletzt geprüft: 22.03.2017)

Anhang

Anhang 1: Vollständige Anamnesen der vorgestellten Patienten

Nebendiagnosen Herr M.:

- COPD (chronic obstructive pulmonary disease)
- Arterielle Hypertonie
- Morbus Bechterew mit Z.n. mehreren Spondylodiszitiden
- Thalassämie
- Morbus Basedow (Substitution: L-Thyroxin)
- Leberzirrhose (Child-Pugh Stadium B) mit Leberzysten, Z.n. Hepatitis B
- Niereninsuffizienz
- Tuberkulose im Kindesalter

Nebendiagnosen Frau S.:

- Z.n. Hemivulvektomie bei mäßiggradig differenziertem Plattenepithel-Carcinom der Vulva (pT1b N0, G2) (2014)
- Z.n. Entfernung eines tubulären Adenoms des Kolons mit lowgrade intraepithelialer Neoplasie im Gesunden (2014)
- Diabetes Mellitus Typ 2
- Arterielle Hypertonie
- Hypothyreose (L-Thyroxin-Substitution)
- Presbyakusis mit Z.n. Trochleaimplantatversorgung rechts, Hörgeräteversorgung links
- Hypokaliämie, Hypoalbuminämie
- Antrumgastritis

Anhang 2: Charlson-Komorbiditäts-Index

Zusammenfassung des CCI-Score nach [17, 85]

Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI)	
1 Punkt	Z.n. Myokardinfarkt
	Herzinsuffizienz
	Erkrankung der peripheren Gefäße (z. B. periphere arterielle Verschlusskrankheit, thorakales/abdominelles Aortenaneurysma \geq 6 cm)
	Erkrankung der zerebralen Gefäße (Ischämie/Infarkte)
	Demenz
	chronische Lungenerkrankung
	Bindegewebserkrankung
	Gastrointestinaler Reflux und/oder Ulzerationen
	leichte Erkrankung der Leber (z. B. Zirrhose ohne portalvenöse Stauungszeichen, chronische Hepatitiden)
	medikamentös behandlungspflichtiger Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)
2 Punkte	Hemiplegie oder -Parese (Ätiologie irrelevant)
	mittlere oder schwere Nierenerkrankung (Insuffizienz mit Kreatinin \geq 3 mg/dl, Dialysepflicht, Z. n. Transplantation)
	Diabetes mellitus (mit Endorganschäden: diabetische Retino-, Neuro- oder Nephropathie)
	nicht metastasierte Tumorerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre
	akute oder chronische Leukämie
	Lymphom (z.B. Hodgkin-Lymphom etc.)
3 Punkte	mittlere oder schwere Erkrankung der Leber (inkl. portaler Hypertension)
6 Punkte	metastasierte Tumorerkrankung
	AIDS-Erkrankung (nicht nur HIV-Infektion), mit Vorliegen einer AIDS-definierenden Erkrankung

Anhang 3: Übersicht der Einweisungsdiagnosen

Zusammenstellung relevanter Einweisungsdiagnosen und deren jeweilige Zuordnung zu den Fachabteilungen des Klinikums Stuttgart

<p><u>Allgemein- & Viszeralchirurgie:</u> Akute Gastrointestinale Blutungen/ Abklärung Teerstuhl Akutes Abdomen/ Ileus/ (akut inkarzerierte) Hernien Akut exazerbierte Sigmadivertikulitis Operation eines Meckel-Divertikels Anlage eines Ileostoma (traumatische) Milzruptur, etc.</p>	<p><u>Kardiologie:</u> Kardiale Dekompensation bei Herzinsuffizienz Abklärung und Therapie von Herzrhythmusstörungen Chronisch Arterielle Hypertonie sowie akute Hypertensive Entgleisung/Notfälle, etc.</p>
<p><u>Dermatologie:</u> Pyoderma gangraenosum Erysipel Herpes Zoster Dermatitis, etc.</p>	<p><u>Kinderchirurgie:</u> Hypospadie Verbrennungen Lippenkiefergaumenspalten, etc.</p>
<p><u>Gefäßchirurgie:</u> Behandlung der Folgen u. Komplikation der peripheren Arteriellen Verschlusskrankheit wie z.B. die Einlage von Stents und Amputation von Gliedmaßen akute Gefäßverschlüsse, etc.</p>	<p><u>Nephrologie:</u> Diagnostik und Therapie Niereninsuffizienz/ -ersatzverfahren Immunologische und andere Erkrankungen der Niere, etc.</p>
<p><u>Hämatologie/ Onkologie:</u> Behandlung hämatologischer u. onkologischer Erkrankungen Chemotherapie/ Strahlentherapie, etc.</p>	<p><u>Urologie:</u> operative Nieren(teil)resektion Prostataresektion Benigne Prostatahyperplasie, etc.</p>
<p><u>HNO:</u> Anlage und Betreuung von Tracheostomas Stimmlippenparese, etc.</p>	<p><u>Neurochirurgie:</u> Schädelhirntraumata Subarachnoidalblutungen/ Epiduralblutungen/ Hirnblutungen jeglicher Genese, etc.</p>
<p><u>Infektiologie:</u> Fieber/ Fieber unklarer Genese, erhöhte Infektparameter akute Diarrhoe/ Gastroenteritiden Pneumonie Infizierte/nicht heilende Wunden, Abszesse Harnwegsinfekte Spondylodiszites Sepsis/SIRS, etc.</p>	<p><u>Neurologie:</u> Apoplex Anfallsgeschehen und –Leiden Behandlung und Diagnostik neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson etc. Koma/ Hirntod, etc.</p>
<p><u>Internistische Station:</u> Internistisch schwer multimorbide Patienten mit nicht zuzuordnenden Symptomen ohne infektiologischen Fokus Nicht infektiologische Erkrankungen Lunge: COPD/ Asthma</p>	<p><u>Pädiatrie:</u> Abklärung Globale Retardierung Wachstumsstörungen, etc.</p>
<p><u>Kardiochirurgie:</u> Einsetzen künstlicher Herzklappen Einlegen arterio-venöser Bypässe am Herzen, etc.</p>	<p><u>Psychiatrie:</u> Depression Delirante Zustände/ Demenz Schizophrenie, etc.</p> <p><u>Unfallchirurgie/ Orthopädie:</u> Frakturen wie beispielsweise Schenkelhalsfrakturen Anlage von Endoprothesen, z.B. Hüft-Totalendoprothesen etc.</p>

Anhang 4:

Umfrage zur Erhebung der aktuellen CD-Diagnostik in Deutschland

Teil I: Anschreiben

Herrn/Frau

*Anschrift aus Gründen des
Datenschutzes entfernt*

Betreff: Erhebung Daten zur Clostridium difficile Diagnostik

Sehr geehrte Damen und Herren,

Im Rahmen meiner Promotion unter Prof. Dr. med. Matthias Trautmann untersuche ich in einer retrospektiven Datenerhebung die klinischen Konsequenzen einer Umstellung und Neuorganisation der Clostridium difficile Diagnostik im Klinikum Stuttgart auf Polymerasekettenreaktion- (PCR) basierte Verfahren.

Aktuell stehen grundsätzlich verschiedene Testverfahren und deren Kombinationen zur Auswahl. Als Ergänzung meiner Doktorarbeit würde ich gerne die derzeitige Situation der Clostridium difficile Diagnostik in Deutschlands Universitätskliniken erheben.

Daher bitte ich Sie herzlichst um die Beantwortung und Rücksendung des beigefügten Fragebogens. Selbstverständlich erfolgt sowohl die Erfassung, als auch die Auswertung und Veröffentlichung anonymisiert.

Vielen Dank für Ihre Zeit und Unterstützung!

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. med. M. Trautmann

Bettina Mayer

Anhang 5:

Umfrage zur Erhebung der aktuellen CD-Diagnostik in Deutschland

Teil II: standardisierter Fragebogen

Erhebung der aktuellen Clostridium difficile Diagnostik in Deutschlands Universitätskliniken:

Im Rahmen der Doktorarbeit von Bettina Mayer (Studentin Humanmedizin, Universität Ulm) mit dem Titel: Clostridium difficile Diagnostik – Klinische Konsequenzen der Umstellung auf PCR-basierte Verfahren

Derzeit erfolgt in unserem Kliniklabor die Diagnostik der Clostridium difficile Infektion mittels (bitte nur EINE Option auswählen):

- 2-stufiges Testverfahren:
Glutamat-Dehydrogenase (GDH)- Suchtest mit anschließendem Clostridium difficile Toxin- Enzymimmunassay (ELISA) als Bestätigungstestung
- 2-stufiges Testverfahren:
Glutamat-Dehydrogenase (GDH)- Suchtest mit anschließendem Clostridium difficile Toxingen- Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR)
- 3-stufiges Testverfahren:
Glutamat-Dehydrogenase (GDH)- Suchtest mit anschließendem Clostridium difficile Toxin- Enzymimmunassay (ELISA), plus ggf. weiterführende Diagnostik mittels Toxingen-Nachweis durch PCR
- 3-stufiges Testverfahren:
Glutamat-Dehydrogenase (GDH)- Suchtest mit anschließendem Clostridium difficile Toxin- Enzymimmunassay (ELISA) oder mittels Toxingen-Nachweis durch PCR , plus ggf. Bestätigung durch Toxinnachweis aus angezüchteten Erregerkulturen
- keine der oben genannten Vorgehensweisen trifft zu (bitte ergänzen):

Herzlichen Dank!!

Bitte den ausgefüllten Fragebogen bis zum 30.04.2017 zurück an:

**Institut für Krankenhaushygiene
Prof. Dr. med. Matthias Trautmann**

*Anschrift aus Gründen des
Datenschutzes entfernt*

Für eventuelle Rückfragen stehen wir Ihnen gerne unter: b *Emailadresse aus Gründen des Datenschutzes entfernt* · Verfügung.

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Teile dieser Dissertation wurden bereits in folgenden Fachartikeln veröffentlicht:

Mayer B, Pollitt A, Sethi S, Trautmann M:
Clostridioides (Clostridium-)difficile-Infektion: Klinische Verläufe und
Hygienemanagement nach Umstellung auf eine PCR-basierte Diagnostik.
HygMed 44: 92-97 (2019)