

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
im Städtischen Krankenhaus Kiel
des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Kneba)
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

INZIDENZ NOSOKOMIALER *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFEKTIONEN
VOR UND WÄHREND DER ORGANISIERTEN VERABREICHUNG EINES
LACTOBACILLUS-HALTIGEN PROBIOTIKUMS (ACTIMEL®)

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
LISA HAMEL
aus Kiel

Kiel 2013

1. Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. med. Christian Hoffmann
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. Helmut Fickenscher
Tag der mündlichen Prüfung: 02. Mai 2013
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 02. Mai 2013

gez.: Professor Dr. med. Matthias Laudes
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	6
1.1 <i>Clostridium difficile</i>	6
1.2 Probiotika	8
1.3 Actimel®	10
1.4 Ziel der Arbeit	11
2. MATERIAL UND METHODEN	12
2.1 Zeitraum	13
2.2 Teilnehmer	13
2.2.1 Kriterien für die Teilnahme und Durchführung der Behandlung mit Actimel®	13
2.2.2 Beurteilung der Komorbidität	14
2.3 Risikofaktoren	16
2.3.1 Antibiotika-Verbrauch	16
2.3.2 Protonenpumpenhemmer-Verbrauch	17
2.3.3 Alter der Patienten	17
2.4 Diagnostik	17
2.5 Statistische Auswertung	18
3. ERGEBNISSE	19
3.1 Fallzahlen	19
3.1.1 Nosokomiale <i>Clostridium difficile</i> Infektionen	19
3.1.2 Ambulant erworbene <i>Clostridium difficile</i> Infektionen	22
3.1.3 Rezidivierende <i>Clostridium difficile</i> Infektionen	22
3.2 Risikofaktoren	22
3.2.1 Antibiotika-Verbrauch	22
3.2.2 Protonenpumpenhemmer-Verbrauch	24
3.2.3 Alter der Patienten	25
3.3 Komorbidität	26

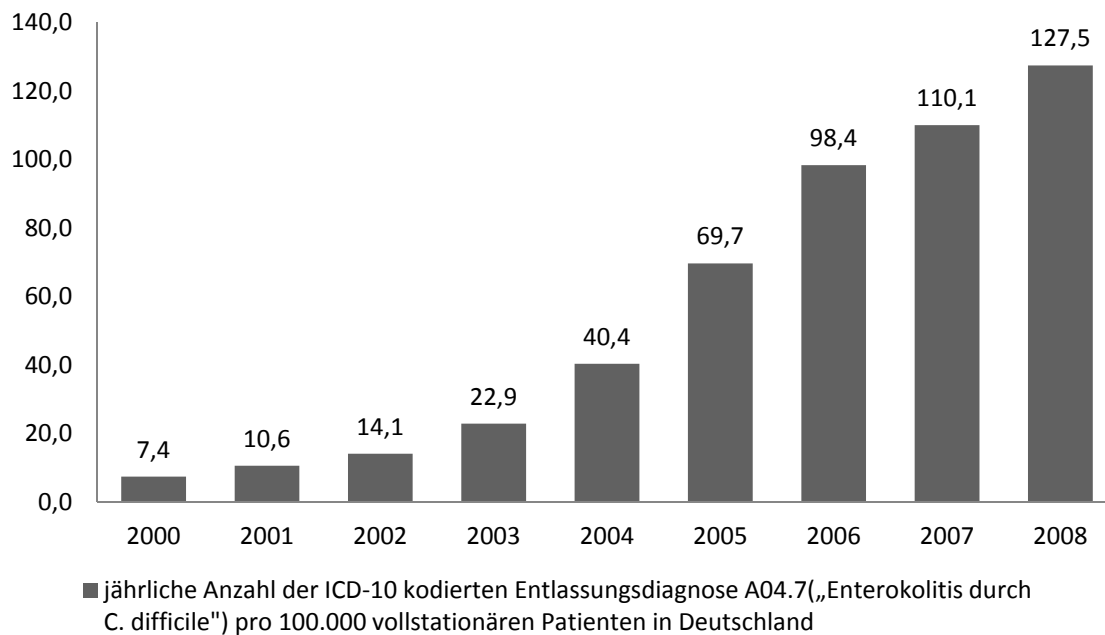
3.4 Anzahl der Untersuchungen	28
3.5 Mittlere Verweildauer	29
3.6 Actimel®-Order	30
4. DISKUSSION	32
4.1 Einleitung	32
4.2 Inzidenz	32
4.3 Einfluss der Risikofaktoren	35
4.3.1 Antibiotika-Verbrauch	35
4.3.2 Protonenpumpenhemmer-Verbrauch	35
4.3.3 Alter der Patienten	36
4.4 Patientenkollektiv und Komorbidität	36
4.5 Anzahl der Untersuchungen	39
4.6 Actimel®-Verbrauch	40
4.7 Jahreszeitliche Einflüsse	41
4.8 Studiendesign	42
4.9 Hawthorne Effekt	46
4.10 Auswirkungen auf die Gesundheitskosten	47
5. ZUSAMMENFASSUNG	49
6. LITERATURVERZEICHNIS	50
7. TABELLENVERZEICHNIS	58
8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	59
9. DANKSAGUNG	60
10. LEBENSLAUF	61

11. ANHANG	63
11.1 Handzettel für das Personal über die Durchführung der Verteilung von Actimel®	63
11.2 Veröffentlichung der Arbeit	65
11.2.1 Abstract	65
11.2.2 Poster	66

1. EINLEITUNG

In den letzten Jahren wurde ein Anstieg der Morbidität und Mortalität der Infektionen mit *Clostridium difficile* in Europa und Nordamerika beobachtet. Das folgende Diagramm zeigt die Inzidenz der *Clostridium difficile* Infektionen (CDI) in der Bundesrepublik Deutschland:

Abbildung 1: Inzidenz von CDI in Deutschland (2000–2008) nach den Zahlen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de)



In Studien wird von Krankheitsausbrüchen mit schwereren Verläufen und einem erhöhten Risiko für Rezidive und Komplikationen wie das toxische Megakolon, Peritonitis und Sepsis berichtet (1-4). Die finanziellen Auswirkungen auf das Gesundheitssystem sind beträchtlich. Nach Kuijper et al. können die potentiellen Kosten in der Europäischen Union mit 3 Milliarden Euro pro Jahr veranschlagt werden. Bei steigender Morbidität und Mortalität wird eine Verdoppelung der Kosten in den nächsten vier Jahrzehnten erwartet (2). Aufgrund dieser Entwicklung werden vermehrt alternative Behandlungs- und Präventionsstrategien entwickelt (5-8).

1.1 *Clostridium difficile*

Clostridium difficile wurde 1935 von Hall und O'Toole bei der Untersuchung der Darmflora von Neugeborenen entdeckt. Dieses 3-8 µm lange, grampositive, anaerobe und sporenbildende Stäbchenbakterium ist für nahezu alle Fälle von pseudomembranöser Kolitis und in 15-25 % der Fälle

für Antibiotika-assoziierte Diarrhö verantwortlich (9). Es ist somit der bedeutendste Erreger nosokomialer Diarrhöen und damit Verursacher erhöhter Kosten im Gesundheitssystem, besonders durch einen verlängerten Krankenhausaufenthalt (10-11).

Clostridium difficile ist ubiquitär in der Umwelt sowie im Darmtrakt von Tier und Mensch verbreitet (12). Über 50 % der gesunden Neugeborenen sind asymptomatische Träger von *Clostridium difficile* (13). Es sind zwar weniger als 1 % der gesunden Erwachsenen Träger, aber McFarland et al. konnte in einer Studie mit 428 Patienten zeigen, dass 21 % der Patienten im stationären Verlauf einen Befall mit *Clostridium difficile* entwickelten, der jedoch meist asymptomatisch blieb (14). Asymptomatische Träger sind ein wichtiges Reservoir für *Clostridium difficile*, besonders in medizinischen Einrichtungen. Die Übertragung erfolgt durch fäkal-orale Schmierinfektion. Das Bakterium ist in der Lage hitzeresistente, aerotolerante Sporen zu bilden, die über Monate und Jahre in der Umwelt überleben können. Sie sind resistent gegen eine Reihe chemischer Substanzen und vieler Desinfektionsmittel (14-15). Werden die Sporen oral aufgenommen, überleben sie das saure Milieu des Magens, konvertieren im Kolon in ihre vegetative Lebensform und produzieren Toxine.

Durch eine Störung der physiologischen Darmflora kommt es zu einer übermäßigen Besiedlung mit *Clostridium difficile* und zur Freisetzung von Toxinen. Diese schädigen die Schleimhaut und führen so zur *Clostridium difficile*-assoziierten Diarrhö. Die Gabe von Antibiotika, die eine hohe Konzentration im intestinalen Lumen erreichen und aktiv gegen die Darmflora vorgehen, insbesondere Aminopenicilline, Cephalosporine und Clindamycin, gehört zu den Hauptrisikofaktoren (16). Weitere Risikofaktoren sind die Einnahme von Protonenpumpenhemmern oder H₂-Rezeptor-Antagonisten (17), sowie Behandlungen mit Zytostatika oder Immunsuppressiva (18). Außerdem sind klassische Risikofaktoren wie hohes Alter, gastrointestinale Erkrankungen, langer Krankenhausaufenthalt, schwere Grunderkrankungen und vorangegangene abdominal-chirurgische Eingriffe zu nennen (19-21).

Die mikrobiologische Diagnostik von *Clostridium difficile* Infektionen erfolgt mit dem Nachweis der Toxine im Stuhl. Dabei sollte immer auf beide Toxine, Toxin A und B, untersucht werden, da in 2–5 % der Fälle ausschließlich Toxin B produziert wird (22-23). Für den Nachweis haben sich kommerzielle Enzymimmunoassays (EIA) etabliert, die in wenigen Stunden ein Ergebnis mit guter Sensitivität (69 bis 87 %) und Spezifität (99 bis 100 %) liefern (24-25).

Das klinische Spektrum von *Clostridium difficile* variiert zwischen asymptomatischen Trägern bis hin zu fulminanter Kolitis mit Ausbildung eines toxischen Megakolons (26). Asymptomatische Träger bedürfen keiner antibiotischen Therapie. Bei milden Verläufen kann das sofortige Absetzen der

Therapie ausreichend sein. Die Behandlung mit Metronidazol oder Vancomycin ist das Mittel der Wahl bei persistierenden und schweren Verläufen einer *Clostridium difficile* Infektion (27).

Der Prävention von *Clostridium difficile* Infektionen kommt bei hospitalisierten Patienten eine entscheidende Bedeutung zu. Maßnahmen, um der nosokomialen Übertragung entgegen zu wirken, sind eine schnelle Diagnosesicherung, Überwachung der positiven *Clostridium difficile* Fälle, Aufklärung des Personals, angemessene Isolierungsmaßnahmen, vorsichtiger, verantwortungsvoller Umgang mit Antibiotika, Hygienemaßnahmen, wie das Tragen von Handschuhen, Desinfektion und Gebrauch von Einwegartikeln, und standardisierte Handlungspläne im Falle eines Ausbruchs von *Clostridium difficile* (27-28). Zudem wird derzeit intensiv nach einem Impfstoff zur passiven oder aktiven Immunisierung geforscht (6, 29). Weitere, mögliche Präventionsmaßnahmen beinhalten toxinbindende Agenzien, die Kolonisierung mit nicht-toxinbildenden *Clostridium difficile* Stämmen, die fäkale Transplantation und die Behandlung mit Ionenaustauschharzen (5, 7). Ob Probiotika einen präventiven Effekt auf die Inzidenz *Clostridium difficile*-assoziierter Diarrhö haben, ist Gegenstand dieser Untersuchung.

1.2 Probiotika

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Probiotika als lebende Mikroorganismen, die, wenn sie in ausreichender Menge und in aktiver Form in den Darm gelangen, positive gesundheitliche Wirkungen erzielen (30). Produkte, die als probiotische Lebensmittel klassifiziert werden, müssen folgende Kriterien aufweisen: Der probiotische Organismus muss vollständig bekannt sein, für die Nahrungsaufnahme unbedenklich sein und im Magen-Darm-Trakt überleben können; er sollte sich an die Mukosa anheften und den Darm besiedeln können; er muss gesicherte gesundheitliche Vorteile erbringen, und die Mikroorganismen müssen bis zum Ablauf des Mindesthaltbarkeitsdatums in der erforderlichen Anzahl lebens- und funktionsfähig bleiben (31). Ein entscheidender Faktor ist die Mindestorganismenmenge in der verzehrfertigen Zubereitung. Die optimale Menge ist jedoch unbekannt. Studien, die die Wirkung in Abhängigkeit der Dosis untersuchen, fehlen. Nach Tierversuchen wird eine tägliche Dosis von 10^8 - 10^9 cfu (colony forming units) vorausgesetzt, um eine probiotische Wirkung im menschlichen Körper zu erzielen (32). Die Wirkung einer probiotischen Kultur ist immer stammspezifisch, und der Nachweis eines positiven gesundheitlichen Effektes muss am Endprodukt erbracht werden, da durch Kombination mehrerer probiotischer Kulturen oder durch die Zubereitung (Joghurt, Milch) Wirkung und Anzahl der Kulturen verändert werden könnten (30, 32). Wie lange ein Probiotika bei welchen Patienten gegeben werden sollte und wie lange ein positiver Effekt anhält, ist weitgehend unerforscht (30).

Auch der genaue Wirkmechanismus von Probiotika ist nicht endgültig geklärt (30). Wahrscheinliche Mechanismen beinhalten: Stimulierung des Immunsystems im Darm durch veränderte Cytokinausschüttung und Downregulation von proinflammatorischen Abläufen oder durch Induktion eines stammspezifischen Regulationsmechanismus; Entfernung und Verhinderung der Adhäsion der pathogenen Keime an Mukosazellen; Veränderung der Bakterienflora durch Ansäuern des Darms durch Gärung; Verbesserung der epithelialen Barrierefunktion; Induktion von Opioid- und Cannabinoid-Rezeptoren in den intestinalen Epithelzellen; Reduktion von viszeraler Überempfindlichkeit und Stressantwort bei Belastung (30-31).

Probiotische Lebensmittel sind keine Arzneimittel. Wegen ihrer potentiellen positiven Effekte können sie aber präventiv oder unterstützend eingesetzt werden. So zeigten Vrese et al., dass Probiotika durch erhöhte Produktion von Virus-neutralisierenden Antikörpern einen verbesserten systemischen Schutz von Zellen bei einer generalisierten Virusinfektion bewirken könnten (33). Auf die Inzidenz von Erkältungskrankheiten haben Probiotika zwar keinen Effekt, aber die Dauer und Schwere der Erkrankungen kann signifikant reduziert werden (34). Bei Neugeborenen wurden langfristige präventive Wirkungen im Hinblick auf Allergien und Neurodermitis beobachtet (35). Im gynäkologischen Bereich werden Probiotika zur Sanierung und Aufrechterhaltung des physiologischen Vaginalmilieus routinemäßig eingesetzt. Auch bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen werden vermehrt Probiotika verwendet (30).

Ein weiteres potentielles Anwendungsgebiet von Probiotika liegt im Bereich der gastrointestinalen Erkrankungen. In randomisierten Studien zeigte sich die Wirksamkeit von Milchsäurebakterien auf die Inzidenz von Antibiotika-assoziiertes Diarrhö (36), die Wirksamkeit eines Gemisches aus Milchsäure- und Bifidobakterien auf Pouchitis (37) und die Wirksamkeit von *Bifidobacterium infantis* 35624 auf das Reizdarmsyndrom (38). Eine Cochrane-Analyse von 23 randomisierten kontrollierten Studien ergab, dass durch Probiotika die Dauer der Symptome bei akuten infektiösen Durchfallerkrankungen verkürzt werden kann (39). Einem aktuellen Review zufolge sind probiotische Produkte, welche *E. coli* Nissle 1917, *Lactobacillus* GG und das probiotische Mischpräparat VSL #3[®] enthalten, genauso effektiv wie die Standardtherapie (Mesalazin) in der Induktion oder Aufrechterhaltung einer Remission bei Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn. Wenn Probiotika zu einer Standardtherapie hinzugefügt werden, zeigt sich jedoch kein additiver Effekt. Die meisten Probiotika, die getestet wurden, zeigten jedoch einen ähnlichen Effekt wie Placebos (30).

Im Hinblick auf *Clostridium difficile* Infektionen ergab eine Cochrane-Analyse 2008 keinen sicheren Beweis für einen therapeutischen Effekt (40). Auch weiteren Reviews zufolge wurde ebenfalls kein einheitlicher präventiver Effekt durch Probiotika gesehen (27, 30, 41-43). Dieser konnte lediglich in einer Studie aus London gezeigt werden (8). In dieser doppel-blind randomisierten Studie erhielten

insgesamt 113 Patienten über 50 Jahre entweder zweimal täglich den probiotischen Drink Actimel® vom Hersteller Danone oder zweimal täglich den Milchshake Yazoo®, hergestellt von Campina, innerhalb von 48 Stunden nach Beginn einer antibiotischen Therapie, für die Zeit dieser Therapie und für folgende sieben Tage. Der primäre Endpunkt war das Auftreten von Diarrhö, der sekundäre Endpunkt war der Nachweis von *Clostridium difficile* Toxin im Stuhl von Patienten mit Diarrhö. Insgesamt entwickelten zwölf Prozent der Actimel®-Gruppe eine Antibiotika-assoziierte Diarrhö, verglichen mit 34 % im Placebo-Arm. In der Probiotika-Gruppe entwickelte kein Patient eine *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö, in der Placebo-Gruppe hingegen 17 % (8).

Zu beachten bei Therapie und Prophylaxe mit Probiotika ist die Gefahr einer probiotischen Sepsis, insbesondere bei immunkompromittierten Patienten (30, 44). Fallstudien berichten von Endokarditis (45) und Bakteriämie durch *Lactobacillus* (46-47), Fungämie durch *Saccharomyces boulardii* (48-50) und einem tödlichen Ausgang einer probiotischen Sepsis nach Gabe von *Saccharomyces boulardii* (51). Weitere Vorbehalte, besonders bei Neugeborenen und Schwangeren, gibt es hinsichtlich der immunmodulatorischen Wirkung von Probiotika. Die Langzeitwirkung ist schwer voraussagbar und bleibende nachteilige Effekte auf das Immunsystem wären möglich (44). Große klinische Studien gibt es nicht.

1.3 Actimel®

Actimel® ist ein probiotischer Joghurtdrink (100 g/Flasche) der Firma Danone GmbH, einem multinationalen Getränke- und Lebensmittelkonzern mit Hauptsitz in Paris, Frankreich. Die Danone Deutschland GmbH ist führend im deutschen Milchfrischemarkt (52). Actimel® wurde erstmals 1994 in Belgien verkauft. Im Jahr 1996 erfolgte die Markteinführung in Deutschland. Heute hat Actimel® einen Marktanteil von 14 % in der Kategorie Joghurt drinks auf dem deutschen Markt (53). Der Name „Actimel“ leitet sich vom Flämischen „aktieve melk“ ab, was so viel wie „aktive Milch“ bedeutet. Es gibt Actimel® in zwölf verschiedenen Geschmacksrichtungen sowie eine fett- und kalorienreduzierte Variante Actimel® 0,1 % mit 0,1 % Fett und 28 Kalorien (kcal). In der nachfolgenden Tabelle sind die Nährwertangaben für Actimel® Classic angegeben:

	Pro Flasche/ 100 g
Brennwert (kJ/ kcal)	301/ 71
Eiweiß (g)	2,8
Kohlenhydrate (g)	10,5
Davon Zucker (g)	10,5
Fett (g)	1,6
Davon gesättigte Fettsäuren (g)	1,1
Ballaststoffe (g)	0
Natrium (g)	0,04
Vitamin B6 (mg)	0,21

Tabelle 1: durchschnittliche Nährwertangaben von Actimel® Classic

Der Drink enthält neben den herkömmlichen Joghurtkulturen *Lactobacillus bulgaricus* (10^7 colony forming units/ml) und *Streptococcus thermophilus* (10^8 /ml) auch die probiotische Kultur *Lactobacillus casei defensis* DN- 114 001 (10^8 /ml) (54). Leplingard et al. konnte in einer Studie zeigen, dass die Überlebensraten von *L. casei* DN- 114 001 bei der Magen-Darm-Passage gut sind und eine probiotisch-wirksame Konzentration im Darm und Fäzes erreicht wird (55).

1.4 Ziel der Arbeit

Nach der oben zitierten randomisierten Studie von Hickson et al. wurde eine mögliche Verringerung der Morbidität, Mortalität und Kosten bei routinemäßigem Gebrauch von Probiotika vermutet (8).

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob die routinemäßige Verabreichung eines probiotischen Drinks wie Actimel® Auswirkungen auf die Morbidität von nosokomialer *Clostridium difficile*-assoziierter Diarrhö bei antibiotisch behandelten Patienten in einem Schwerpunktkrankenhaus hat. Mögliche Einflussfaktoren, wie der Gebrauch von Antibiotika und Protonenpumpenhemmer, Alter und Komorbidität der Patienten sowie jahreszeitliche Einflüsse werden dabei berücksichtigt.

2. MATERIAL UND METHODEN

Im Städtischen Krankenhaus Kiel wurde eine steigende Inzidenz der *Clostridium difficile* Infektionen registriert: von im Jahr 2005 mit 11,06 Infektionen pro 1000 Patienten-Aufnahmen auf 18,97 Infektionen pro 1000 Patienten-Aufnahmen im Jahr 2006. Aufgrund dieser Zahlen wurde nach der Publikation der Studie von Hickson et. al im British Medical Journal (8) durch eine Arbeitsgruppe der Arzneimittel-Kommission des Städtischen Krankenhauses Kiel am 02.08.2007 die Verteilung von Actimel® Classic an antibiotisch behandelte Patienten der III. Medizinischen Klinik zunächst für den Zeitraum von 3 Monaten beschlossen. Da die Erkrankungsfälle von *Clostridium difficile* Infektionen in der Folge rückläufig waren, wurde der Versuch auf 146 Tage in der III. Medizinischen Klinik verlängert. Die kontinuierliche Beobachtung der Erkrankungsfälle zeigte weiter positive Entwicklungen, so dass eine Ausweitung der Verteilung von Actimel® auf das gesamte Haus beschlossen wurde. Jedem Patienten, der antibiotisch behandelt wurde, wurde Actimel® Classic als Nahrungsergänzungsmittel angeboten.

Die Mehrkosten dieser Actimel®-Intervention wurden nach Beschluss der Arzneimittel-Kommission durch die Service GmbH des Städtischen Krankenhauses Kiel getragen. Angestellte des Herstellers wurden weder über die Untersuchung informiert, noch waren sie zu irgendeinem Zeitpunkt in die Auswertung der Daten involviert. Die an der Auswertung beteiligten Personen hatten zu keinem Zeitpunkt einen finanziellen oder sonstigen Interessenkonflikt.

Das Städtische Krankenhaus Kiel ist ein akademisches Lehrkrankenhaus des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein sowie ein Akutkrankenhaus der Schwerpunktversorgung in Kiel und verfügt über insgesamt 640 Betten. Das Krankenhaus ist gegliedert in ein Zentrum für Innere Medizin, ein Zentrum für operative Medizin, die Kinder- und Jugendklinik, die Geriatrische Klinik und eine HNO-Klinik. Das Zentrum für Innere Medizin umfasst drei internistische Kliniken mit den speziellen Schwerpunkten Kardiologie (I. Medizinische Klinik), Hämatologie/Onkologie (II. Medizinische Klinik) und Gastroenterologie (III. Medizinische Klinik). Im operativen Zentrum werden allgemein-, viszeral- und unfallchirurgische Operationen neben gynäkologischen und urologischen Eingriffen ambulant und stationär durchgeführt. Die Fallzahlen des gesamten Städtischen Krankenhauses Kiel betragen im Jahr 2008 23 889 stationäre und 21 110 ambulante Patienten (56).

	Vollstationäre Fallzahl	Teilstationäre Fallzahl	Bettenzahl
I. Med. Klinik	4 277	20	115
II. Med. Klinik	3 309	127	97
III. Med. Klinik	4 159	0	106

Tabelle 2: Fallzahlen der internistischen Kliniken des Städtischen Krankenhauses Kiel 2008

2.1 Zeitraum

Zunächst wurde die Anzahl der Erkrankungsfälle mit *Clostridium difficile* des sogenannten Vorversuches von insgesamt 146 Tagen (vom 08.08. bis 31.12.2007) der III. Medizinischen Klinik, als den antibiotisch behandelten Patienten erstmals Actimel® angeboten wurde, ausgewertet und mit der Anzahl der registrierten Erkrankungen in der III. Medizin des Zeitraumes vom 15.03. bis 07.08.2007, ebenfalls 146 Tage, verglichen.

Aufgrund der positiven Entwicklung der Erkrankungszahlen in diesem Vorversuch wurde eine Actimel®-Intervention 2008 im gesamten Städtischen Krankenhaus Kiel durchgeführt. Es erfolgte für diese Arbeit eine Analyse der Daten für die I. und II. Medizinische Klinik unter Berücksichtigung von Risikofaktoren, wie der Gebrauch von Antibiotika und Protonenpumpenhemmer, Alter und Komorbidität der Patienten sowie jahreszeitliche Einflüsse. Die Anzahl der *Clostridium difficile* Infektionen vom 01.04. bis 31.12.2008 wurde der Anzahl der Erkrankungsfälle des Zeitraumes vom 01.04. bis 31.12.2007, als den antibiotisch behandelten Patienten noch kein Actimel® angeboten wurde, gegenübergestellt.

Die Erfassung der *Clostridium difficile* Infektionen erfolgte über das Laborinformationssystem der Mikrobiologie des Städtischen Krankenhauses Kiel. Jeder Patient mit einem positiven Toxin A/B-Nachweis wird durch die Mitarbeiter des bakteriologischen Instituts mit Name, Geburts-, Aufnahme-, Entlassungs- und Diagnosedatum in einer Excel-Tabelle registriert. Ebenfalls notiert wurde, ob ein Patient schon einmal während eines stationären Aufenthaltes im Städtischen Krankenhaus Kiel an einer *Clostridium difficile* Infektion erkrankt war. Diese Fälle wurden als Rezidive in der Tabelle markiert. Über diese Tabelle erfolgte die Auswertung der positiven *Clostridium difficile* Fälle.

2.2 Teilnehmer

2.2.1 Kriterien für die Teilnahme und Durchführung der Behandlung mit Actimel®

Das ärztliche Personal wurde in morgendlichen Frühbesprechungen über die Untersuchung informiert und in die Durchführung eingewiesen. Es wurden Handzettel an die Ärzte ausgeteilt, auf

denen vermerkt war, welchen Patienten, auf welche Art und Weise und zu welchem Zeitpunkt Actimel® anzubieten sei. Das Pflegepersonal wurde nachfolgend von den Stationsärzten informiert. Die Patienten erhielten keine speziellen Informationen über die Untersuchung. Ihnen wurde Actimel® lediglich als Nahrungsergänzungsmittel zu den Mahlzeiten bei einer Antibiotika-Therapie angeboten.

Patienten, die eine antibiotische Therapie erhielten, bekamen morgens und abends zusätzlich zu den Mahlzeiten einen Actimel®-Drink von je 100 ml angeboten. Jeden Tag wurden die Patienten vom Pflegepersonal nach ihrem Stuhlgang befragt. Trat eine Diarrhö, definiert als mindestens drei flüssige Stühle am Tag, bei einem Patienten auf, wurde eine Stuhlprobe auf das Vorhandensein von *Clostridium difficile*-Toxinen untersucht. Die erste Gabe des Actimel®-Drinks fand nicht später als 48 Stunden nach Beginn der Antibiotika-Therapie statt und die Prophylaxe wurde sieben Tage über die Dauer der antibiotischen Therapie hinaus fortgeführt, vorausgesetzt die Patienten verblieben stationär.

Ausschlusskriterien für die Prophylaxe mit Actimel® waren bei Aufnahme bestehende Durchfallerkrankungen, Grunderkrankungen des Darmes, die mit Diarrhöen einhergehen können, wie zum Beispiel Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, sowie schwere Immunsuppression, gemessen an einer neutrophilen Granulozytenzahl von weniger als 1 500/ μ l. Es wurden ebenfalls nur nosokomial erworbene *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhöen berücksichtigt. Bei einem positiven *Clostridium difficile*-Nachweis innerhalb von 72 Stunden nach stationärer Aufnahme wurde die Infektion als ambulant erworben bewertet und nicht berücksichtigt. Rezidivierende *Clostridium difficile* Infektionen, wenn ein Patient in demselben oder in einem vorangegangenen stationären Zeitraum schon einmal an einer Infektion erkrankt war, wurden in die Auswertung mit einbezogen. Dadurch, dass alle positiven *Clostridium difficile* Fälle jedoch bis zu einem negativen Stuhlergebnis getestet wurden, wurde sichergestellt, dass es sich auch bei jeder rezidivierenden Erkrankung um eine nosokomiale Neuinfektion handelte.

Die benötigten Actimel®-Flaschen wurden von den Stationen in der Küche des Städtischen Krankenhauses Kiel geordert. Die Anzahl der geordneten Actimel®-Flaschen wurde dort registriert und in die Betrachtung der Ergebnisse mit einbezogen. Der tatsächliche Verbrauch der Actimel®-Flaschen und die Compliance der Patienten wurden nicht registriert.

2.2.2 Beurteilung der Komorbidität

Komorbidität, das Auftreten zusätzlicher Erkrankungen im Rahmen einer definierten Grunderkrankung, bedingt oft einen schwereren Krankheitsverlauf, eine komplexere

Behandlungsstrategie und steigende Gesundheitskosten (57). Der Charlson-Score-Index ist eine Methode die Komorbidität eines Patienten zu messen (58-61).

Der Charlson Komorbiditäts-Score-Index berechnet das Mortalitätsrisiko für einen Patienten, der eine Reihe von Begleiterkrankungen wie zum Beispiel Herzinsuffizienz, AIDS oder Karzinomerkrankung hat. Insgesamt werden 19 verschiedene Erkrankungen abgefragt. Jeder Erkrankung wird eine Punktzahl von 1, 2, 3 oder 6 zugeteilt, abhängig von dem Risiko an der Erkrankung zu versterben. Die Punktzahlen werden zusammengezählt und so ergibt sich eine Gesamtzahl, die die Mortalität des Patienten voraussagt (Tab. 3).

Punktzahl	1	2	3	6
Erkrankung	Myokardinfarkt	Hemiplegie	Mäßig schwere Lebererkrankung	Metastasierte solide Tumorerkrankung
	Herzinsuffizienz	Mäßig schwere Nierenerkrankung		AIDS
	Periphere Gefäßerkrankung	Diabetes mellitus mit Organschäden		
	Zerebrale Gefäßerkrankung	Tumorerkrankung (der letzten 5 Jahre)		
	Demenz	Lymphom		
	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	Leukämie		
	Bindegewebserkrankung			
	Magen- und Darmulkus			
	Leichte Lebererkrankung			
	Diabetes mellitus			

Tabelle 3: Charlson Komorbiditäts-Score-Index

In längeren Verlaufsuntersuchungen konnte Charlson et al. zeigen, dass das Lebensalter ebenfalls Einfluss auf die Mortalität hat, so dass in dem Score die Lebensdekaden der Patienten vom 50. Lebensjahr an ebenfalls mit Punkten aufsteigend von 1 bis 6 bewertet werden (Tab. 4).

Punktzahl	0	1	2	3	4	5	6
Lebensdekade	0–49	50–59	60–69	70–79	80–89	90–99	100+

Tabelle 4: Score je Lebensdekade

Je höher die so errechnete Score-Punktzahl ist, desto höher ist die Belastung des Patienten durch Komorbidität (62).

Die teilnehmenden Patienten dieser Untersuchung, die an *Clostridium difficile*-assoziierter Diarrhö erkrankten, wurden retrospektiv nach den DRG-Schlüsseln (Diagnosis Related Groups), welche im elektronischen Abrechnungssystem des Krankenhauses verzeichnet sind, mit Hilfe des Charlson Komorbiditäts-Score-Index bewertet. Somit wurde eine bessere Vergleichbarkeit der erkrankten Patienten der verschiedenen Zeiträume erreicht.

Um auch eine Vergleichbarkeit des gesamten Patientenkollektivs, dass heißt auch unter Berücksichtigung der nicht-erkrankten Patienten, zu ermöglichen, wurde durch Nachfrage beim Controlling des Städtischen Krankenhauses Kiel der Case Mix Index der I. und II. Medizin in den jeweiligen Zeiträumen ermittelt und verglichen. Der Case Mix Index beschreibt die durchschnittliche Schwere der Patientenfälle. Durch das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) wird für jede DRG ein Relativgewicht als Erlösäquivalent kalkuliert. Die Summe dieser Relativgewichte aller innerhalb einer Zeiteinheit erbrachten DRGs, geteilt durch die Anzahl der Patientenfälle, ergibt den Case Mix Index der Kliniken (63).

2.3 Risikofaktoren

2.3.1 Antibiotika-Verbrauch

Zur Analyse des Hauptrisikofaktors für eine *Clostridium difficile* Infektion, die antibiotischen Therapie, wurden für die Quartale II bis IV im Jahr 2007 und 2008 die Anzahl der verbrauchten antibiotischen Einzeldosen (Antibiotika-Einheiten) der I. und II. Medizinischen Klinik durch die Verbrauchsstatistik der Apotheke des Städtischen Krankenhauses Kiel registriert. Eine Einzeldosis beziehungsweise Antibiotika-Einheit ist die einmalige Gabe eines Antibiotikums, zum Beispiel eine Tablette oder eine

Infusionslösung, an einen Patienten. Bezogen auf die Fallzahlen in den entsprechenden Zeiträumen der jeweiligen Klinik wurde ein durchschnittlicher Antibiotika-Verbrauch pro Fall errechnet.

2.3.2 Protonenpumpenhemmer-Verbrauch

In gleicher Weise wurde der Verbrauch der Protonenpumpenhemmer (Einzeldosen), Esomeprazol 20 mg oder 40 mg, in den Quartalen II bis IV im Jahr 2007 und 2008 für die I. und II. Medizinische Klinik registriert und in die Beurteilung der Daten mit einbezogen. Mithilfe der jeweiligen Fallzahl in den betreffenden Zeiträumen wurde ein durchschnittlicher Protonenpumpenhemmer-Verbrauch pro Fall errechnet.

2.3.3 Alter der Patienten

Das Alter der Patienten ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö (19). Um auch die nicht-erkrankten Patienten beurteilen zu können und so einen Eindruck über das Gesamtkollektiv aller Patienten zu erhalten, wurden mithilfe des Datensystems des Städtischen Krankenhauses Kiel die Geburtsdaten aller stationären Patienten in den Quartalen II bis IV im Jahr 2007 und 2008 der I. und II. Medizinischen Klinik ermittelt und das jeweilige Alter zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes berechnet.

2.4 Diagnostik

Die Diagnose einer *Clostridium difficile*-assoziierten Diarrhö wurde mittels Nachweis der Toxine A und B im Stuhl betroffener Patienten in der Bakteriologie des Städtischen Krankenhauses Kiel gestellt. Die mit diesem Test betrauten Mitarbeiter der Bakteriologie wurden nicht über die laufende Untersuchung informiert.

Der Nachweis der Toxine erfolgte durch den RIDASCREEN® *Clostridium difficile* Toxin A/B Test (R-Biopharm AG, D-64293 Darmstadt, Art. Nr.: C 0801), einem Enzymimmunoassay, der unter Verwendung monoklonaler Antikörper einen qualitativen Nachweis der Toxine nach mindestens zwei Stunden erbringt. Der Hersteller des Testsystems gibt eine Sensitivität von 91,7 % und eine Spezifität von 100 % für diesen Test an. Der Test reagiert positiv, sollte auch nur eines der beiden Toxine in der Stuhlprobe vorhanden sein. Eine Unterscheidung zwischen Toxin A-positiven, Toxin B-positiven oder Toxin A- und B-positiven Stuhlproben kann somit nicht gemacht werden. Das Testsystem von R-Biopharm wurde während der gesamten Beobachtungszeiträume eingesetzt.

Die zu untersuchende Stuhlprobe der Patienten wird mit einem Probenverdünnungspuffer suspendiert, bei Raumtemperatur (20–25°C) in die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte pipettiert und

für 60 Minuten inkubiert. An der Oberfläche dieser Vertiefungen der Mikrotiterplatte sind monoklonale Antikörper gegen die Toxine A und B von *Clostridium difficile* gebunden.

Nach einer sorgfältigen Waschung werden mit Peroxidase konjugierte Antikörper gegen die beiden Toxine dazugegeben und die Platte wird erneut bei Raumtemperatur 30 Minuten lang inkubiert.

Bei Anwesenheit von Toxinen in der Stuhlprobe bildet sich ein Sandwich-Komplex aus immobilisierten Antikörpern, Toxinen und konjugierten Antikörpern. In einem weiteren Waschschrift werden nicht gebundene enzymmarkierte Antikörper entfernt.

Zum Schluss wird Substrat in alle Vertiefungen dazugegeben und die Platte wird für 15 Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubiert. Das gebundene Protein wandelt dadurch die farblose Lösung in den Vertiefungen in eine blaue Lösung um. Durch Zugabe einer Stopp-Reagenz wird diese Farbreaktion gestoppt und es erfolgt ein Farbumschlag von blau nach gelb. Nach vorsichtigem Mischen wird die Extinktion bei 450 nm gemessen. Sie ist proportional zur Konzentration der in der Probe vorhandenen Toxine A und B von *Clostridium difficile* (64).

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm SPSS für Windows (SPSS, Version 16.0, 2007, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Mithilfe des Fisher's Exact-Test wurden die Inzidenzen in den verschiedenen Zeiträumen verglichen. Der Fisher's Exact-Test wurde gewählt, da bei hohen Gesamtfallzahlen in den verschiedenen Zeiträumen der Kliniken die Anzahl der erkrankten Patienten relativ gering ist. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von kleiner als 0,05 festgelegt. Da eine positive Wirkung von Actimel® erwartet wurde, wurde der einseitige Fisher's Exact Test gewählt.

Die Ergebnisse wurden als absolute und relative beziehungsweise prozentuale Häufigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen zusammengefasst. Mithilfe der Inzidenzraten in den jeweiligen Zeiträumen wurde das relative Risiko der Patienten, die Actimel® erhalten haben, an einer *Clostridium difficile* Infektion zu erkranken, berechnet und mit 95 %-Konfidenzintervallen angegeben.

3. ERGEBNISSE

3.1 Fallzahlen

3.1.1 Nosokomiale *Clostridium difficile* Infektionen

In dem Zeitraum des Vorversuchs vom 08.08 bis 31.12.2007 (146 Tage) betrug die Fallzahl 1 314 Patienten in der III. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Kiel. Von diesen 1 314 Patienten erkrankten 14 Patienten, also 1,1 % (95 %-Konfidenzintervall 0,6–1,8 %) an einer nosokomialen *Clostridium difficile* Infektion (CDI). In dem direkt davor gelegenen Zeitraum von ebenfalls 146 Tagen, als noch kein Actimel® angeboten wurde, wurden 28 Erkrankungsfälle einer *Clostridium difficile* Infektion (CDI) registriert. Bei einer Gesamtfallzahl von 1 261 Patienten sind somit 2,2 % (95 %-Konfidenzintervall 1,5–3,2 %) erkrankt. Ein p-Wert von 0,015 wurde mit Hilfe des einseitigen Fisher's Exact-Test errechnet. Das relative Risiko einer symptomatischen *Clostridium difficile* Infektion betrug im Actimel®-Zeitraum 0,480 (95 %-Konfidenzintervall 0,258–0,894) im Vergleich zu den Patienten, die kein Actimel® angeboten bekamen (Tab. 5).

Zeitraum	Actimel® angeboten	Absolute (Anzahl) und relative Häufigkeit (%) nosokomialer CDI [95 %-Konfidenzintervall]	Kein Nachweis einer nosokomialen CDI (Anzahl)	Gesamtfallzahl der III. Medizin
15.03.– 07.08.2007	Nein	28; 2,2 % [1,5–3,2 %]	1 233	1 261
08.08.– 31.12.2007	Ja	14; 1,1 % [0,6–1,8 %]	1 300	1 314

p-Wert (Fisher's Exact-Test, einseitig) 0,015
relatives Risiko 0,480 (95 %-Konfidenzintervall 0,258–0,894)

Tabelle 5: Fallzahlen III. Medizin, Vorversuch

Im Jahr 2008 wurde die Untersuchung auf das gesamte Haus ausgeweitet. Im Vergleich der Quartale II bis IV von 2007 und 2008 konnte in der I. Medizinischen Klinik während der Verabreichung von Actimel® im Jahr 2008 eine Reduktion nosokomialer *Clostridium difficile* Infektionen (CDI) von 2,1 % (95 %-Konfidenzintervall 1,6–2,8 %) auf 1,3 % (95 %-Konfidenzintervall 0,9–1,8 %) beobachtet werden. Das relative Risiko an einer *Clostridium difficile*

Infektion zu erkranken lag in dem Interventionszeitraum bei 0,595 (95 %-Konfidenzintervall 0,390–0,907) (Tab. 6).

Zeitraum	Actimel® angeboten	Absolute (Anzahl) und relative Häufigkeit (%) nosokomialer CDI [95 %-Konfidenzintervall]	Kein Nachweis einer nosokomialer CDI (Anzahl)	Gesamtfallzahl der I. Medizin
01.04.– 31.12.2007	Nein	51; 2,1 % [1,6–2,8 %]	2 340	2 391
01.04.– 31.12.2008	Ja	35; 1,3 % [0,9–1,8 %]	2 725	2 760
p-Wert (Fisher's Exact-Test, einseitig) 0,011				
relatives Risiko 0,595 (95 %-Konfidenzintervall 0,390–0,907)				

Tabelle 6: Fallzahlen I. Medizin

Auch in der II. Medizinischen Klinik wurde eine Reduktion der Fallzahlen nosokomialer *Clostridium difficile* Infektionen während der Actimel®-Intervention beobachtet. Der prozentuale Anteil der erkrankten Patienten an der Gesamtfallzahl fiel von 2,0 % (95 %-Konfidenzintervall 1,4–2,6 %) auf 1,1 % (95 %-Konfidenzintervall 0,8–1,6 %). Durch den einseitigen Fisher's Exact Test konnte ein p-Wert von 0,013 ermittelt werden. Für den Interventionszeitraum betrug das relative Risiko an einer *Clostridium difficile* Infektion zu erkranken 0,582 (95 %-Konfidenzintervall 0,371–0,915) (Tab. 7).

Zeitraum	Actimel® angeboten	Absolute (Anzahl) und relative Häufigkeit (%) nosokomialer CDI [95 %-Konfidenzintervall]	Kein Nachweis einer nosokomialer CDI (Anzahl)	Gesamtfallzahl der II. Medizin
01.04.– 31.12.2007	Nein	48; 2,0 % [1,4–2,6 %]	2 405	2 453
01.04.– 31.12.2008	Ja	29; 1,1 % [0,8–1,6 %]	2 517	2 546

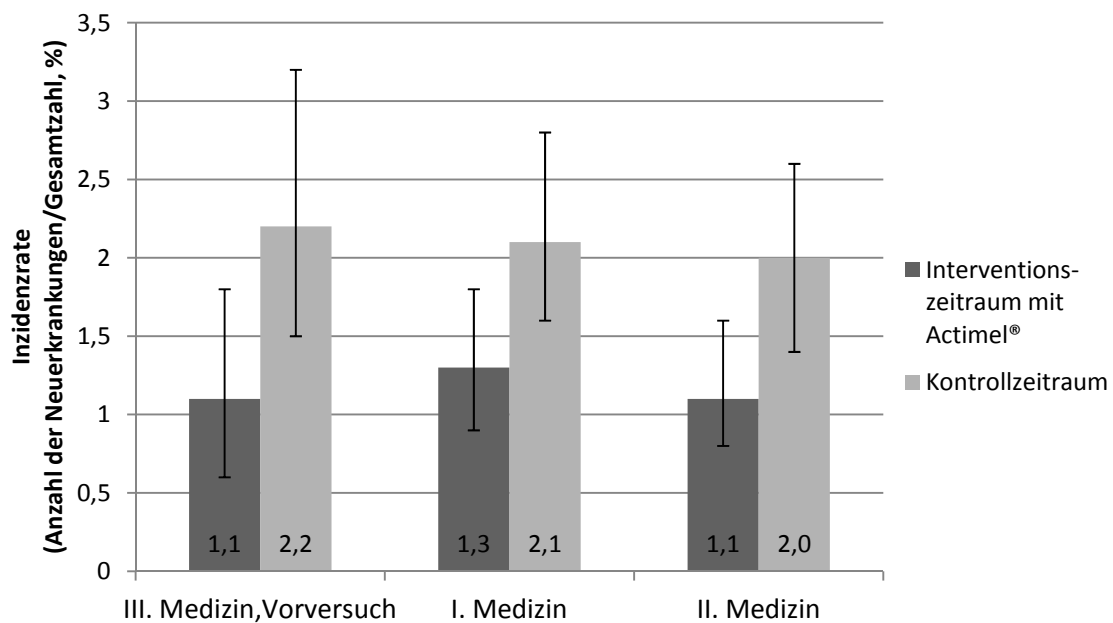
p-Wert (Fisher's Exact-Test, einseitig) 0,013

relatives Risiko 0,582 (95 %-Konfidenzintervall 0,371–0,915)

Tabelle 7: Fallzahlen II. Medizin

In dem folgenden Diagramm sind die Inzidenzen der *Clostridium difficile* Infektionen (CDI) der verschiedenen Kliniken in den jeweiligen Zeiträumen mit Angabe der 95 %-Konfidenzintervalle graphisch dargestellt.

Abbildung 2: Inzidenz von CDI in den verschiedenen Kliniken mit 95 %-Konfidenzintervallen



3.1.2 Ambulant erworbene *Clostridium difficile* Infektionen

Bei dieser Untersuchung wurden nur nosokomial erworbene *Clostridium difficile* Infektionen berücksichtigt. Bei einem positiven *Clostridium difficile*-Nachweis innerhalb von 72 Stunden nach stationärer Aufnahme wurde die Infektion als ambulant erworben gewertet. Zur Anschaulichkeit wie viele Fälle somit ausgeschlossen wurden, sind in der folgenden Tabelle die Anzahl der ambulanten *Clostridium difficile* Infektionen der verschiedenen Kliniken in den jeweiligen Zeiträumen aufgelistet:

Zeitraum	III. Medizin, Vorversuch	I. Medizin	II. Medizin
Kontrollzeitraum	17	15	6
Interventionszeitraum	7	18	19

Tabelle 8: Fallzahlen der ambulanten *Clostridium difficile* Infektionen

3.1.3 Rezidivierende *Clostridium difficile* Infektionen

Erkrankte ein Patient mehrfach an einer *Clostridium difficile* Infektion wurde diese Erkrankung ebenfalls in der Auswertung berücksichtigt. In der nachfolgenden Tabelle ist die Anzahl der rezidivierenden Infektionen der jeweiligen Zeiträume und Kliniken aufgeführt:

Zeitraum	III. Medizin, Vorversuch	I. Medizin	II. Medizin
Kontrollzeitraum	3	7	3
Interventionszeitraum	2	2	6

Tabelle 9: Anzahl der rezidivierenden *Clostridium difficile* Infektionen

3.2 Risikofaktoren

3.2.1 Antibiotika-Verbrauch

Nach der Verbrauchsstatistik der Apotheke des Städtischen Krankenhauses Kiel war der Antibiotika-Verbrauch in der I. Medizin in den Quartalen II bis IV im Jahr 2007 wie folgt:

Zeitraum	Fallzahl	Antibiotika-Verbrauch (Einzeldosen, gesamt)	Antibiotika-Einzeldosen pro Fall (gesamt)
Kontrollzeitraum 01.04.–31.12.2007	2 391	18 493	7,73
Interventionszeitraum 01.04.–31.12.2008	2 760	20 411	7,40

Tabelle 10: Gesamter Antibiotika-Verbrauch, I. Medizin

Der Antibiotika-Verbrauch nahm um 4,3 % im Interventionszeitraum ab.

In diesen Daten sind bis auf die orale Gaben von Vancomycin sowie die oralen und intravenösen Metronidazol-Gaben, die in der Therapie gegen *Clostridium difficile* eingesetzt werden (27), alle Klassen von Antibiotika, die im betreffenden Zeitraum in der I. Medizinischen Klinik gegeben worden sind, enthalten. Da jedoch Aminopenicilline, Cephalosporine und Clindamycin die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer *Clostridium difficile* Infektion sind (16), wird in der folgenden Tabelle der Verbrauch speziell dieser Antibiotika dargestellt (Tab. 10). Der Verbrauch dieser Antibiotika verringerte sich um 7,7 % im Interventionszeitraum im Vergleich zu dem Kontrollzeitraum.

Zeitraum	Fallzahl	Aminopenicillin-, Cephalosporin-, Clindamycin-Verbrauch (Einzeldosen)	Einzeldosen pro Fall
Kontrollzeitraum 01.04.–31.12.2007	2 391	10 819	4,52
Interventionszeitraum 01.04.–31.12.2008	2 760	11 498	4,17

Tabelle 11: Aminopenicillin-, Cephalosporin- und Clindamycin-Verbrauch, I. Medizin

In der II. Medizinischen Klinik war der Antibiotika-Verbrauch, bedingt durch den Schwerpunkt auf hämatologische Patienten, deutlich höher. Der Verbrauch stellt sich wie folgt dar:

Zeitraum	Fallzahl	Antibiotika-Verbrauch (Einzeldosen, gesamt)	Antibiotika-Einzeldosen pro Fall (gesamt)
Kontrollzeitraum 01.04.–31.12.2007	2 453	40 907	16,68
Interventionszeitraum 01.04.–31.12.2008	2 546	38 614	15,17

Tabelle 12: Gesamter Antibiotika-Verbrauch, II. Medizin

Im Vergleich zum Kontrollzeitraum nahm der Gesamt-Antibiotika-Verbrauch im Interventionszeitraum um 9,1 % in der II. Medizin ab.

Auch aus diesen Daten wurden die Verbrauchszahlen der Hoch-Risiko-Antibiotika, die eine *Clostridium difficile* Infektion auslösen können, gesondert betrachtet. Dabei lässt sich eine Abnahme des Verbrauches um 29,5 % im Interventionszeitraum beobachten:

Zeitraum	Fallzahl	Aminopenicillin-, Cephalosporin-, Clindamycin-Verbrauch (Einzeldosen)	Einzeldosen pro Fall
Kontrollzeitraum 01.04.–31.12.2007	2 453	11 619	4,74
Interventionszeitraum 01.04.–31.12.2008	2 546	8 572	3,34

Tabelle 13: Aminopenicillin-, Cephalosporin- und Clindamycin-Verbrauch, II. Medizin

3.2.2 Protonenpumpenhemmer-Verbrauch

In der folgenden Tabelle ist die Anzahl der Protonenpumpenhemmer (PPI), die täglich in der I. Medizinischen Klinik an die Patienten ausgegeben worden sind (Tagestherapiedosen), für die Quartale II bis IV der Jahre 2007 und 2008 aufgelistet. Es wurden im Interventionszeitraum 6,0 % weniger Protonenpumpenhemmer pro Fall verbraucht als im Kontrollzeitraum.

Zeitraum	Fallzahl	PPI-Verbrauch (Tagestherapiedosen)	PPI-Verbrauch pro Fall (Tagestherapiedosen)
Kontrollzeitraum 01.04.–31.12.2007	2 391	16 300	6,82
Interventionszeitraum 01.04.–31.12.2008	2 760	17 694	6,41

Tabelle 14: Protonenpumpenhemmer-Verbrauch, I. Medizin

In der II. Medizinischen Klinik wurden in den Quartalen II bis IV im Jahr 2007 insgesamt 26 010 Tagestherapiedosen und in denselben Monaten des Jahres 2008 insgesamt 25 270 Tagestherapiedosen von Protonenpumpenhemmer (PPI) an die Patienten ausgegeben. Der Verbrauch der Protonenpumpenhemmer verringerte sich somit um 6,3 % im Interventionszeitraum:

Zeitraum	Fallzahl	PPI-Verbrauch (Tagestherapiedosen)	PPI-Verbrauch pro Fall (Tagestherapiedosen)
Kontrollzeitraum 01.04.–31.12.2007	2 453	26 010	10,60
Interventionszeitraum 01.04.–31.12.2008	2 546	25 270	9,93

Tabelle 15: Protonenpumpenhemmer-Verbrauch, II. Medizin

3.2.3 Alter der Patienten

Das Alter aller Patienten der I. Medizinischen Klinik variierte in den Quartalen II bis IV im Jahr 2007 von 17 bis 100 Jahre. Das mittlere Alter der Patienten der I. Medizin dieses Zeitraumes betrug 70,05 Jahre, wohingegen das mittlere Alter der Patienten in denselben Monaten des Jahres 2008 69,20 Jahre betrug (Tab. 16).

Zeitraum	Fallzahl	Alter mittel	Alter median	Alter max.	Alter min.	Anteil der Pat. >50 Jahre (%)	Anteil der Pat. >65 Jahre (%)
Kontrollzeitraum 01.04.–31.12.2007	2 391	70,05	73,00	100,00	17,00	88,26 %	71,02 %
Interventionszeitraum 01.04.–31.12.2008	2 760	69,20	71,00	99,00	17,00	88,43 %	69,37 %

Tabelle 16: Alter der Patienten, I. Medizin

In der II. Medizinischen Klinik betrug das Alter wie folgt:

Zeitraum	Fallzahl	Alter mittel	Alter median	Alter max.	Alter min.	Anteil der Pat. >50 Jahre (%)	Anteil der Pat. >65 Jahre (%)
Kontrollzeitraum 01.04.–31.12.2007	2 453	65,21	67,00	99,00	18,00	84,62 %	59,17 %
Interventionszeitraum 01.04.–31.12.2008	2 546	65,73	68,00	97,00	18,00	85,31 %	61,51 %

Tabelle 17: Alter der Patienten, II. Medizin

3.3 Komorbidität

Die Patienten, die an der Untersuchung teilgenommen und eine *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö entwickelt haben, wurden mithilfe des Charlson-Komorbiditäts-Score-Index bewertet. Die ermittelten Score-Werte wurden in vier Gruppen zusammengefasst. In der nachfolgenden Tabelle sind für jeden betrachteten Zeitraum die Anzahl der erkrankten Patienten in den verschiedenen Score-Wert-Gruppen und ihr prozentualer Anteil, gemessen an der Gesamtzahl der erkrankten Patienten im jeweiligen Zeitraum, aufgeführt (Tab. 18).

Patientenanzahl in den verschiedenen Zeiträumen						
Zeiträume	15.03.– 07.08.07 III. Med.	08.08.– 31.12.07 III. Med.	01.04.– 31.12.07 I. Med.	01.04.– 31.12.08 I. Med.	01.04.– 31.12.07 II. Med.	01.04.– 31.12.08 II. Med.
Gesamtzahl Pat.	28	14	51	35	48	29
Score-Wert						
0-4	8 (29%)	5 (36%)	10(20%)	5 (14%)	13(27%)	4 (14%)
5-9	14(50%)	6 (43%)	21(41%)	22(63%)	24(50%)	18(62%)
10-14	5 (18%)	3 (21%)	19(37%)	8 (23%)	9 (19%)	7 (24%)
15-17	1 (4%)	0	1 (2%)	0	2 (4%)	0
Actimel® angeboten	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	ja

Tabelle 18: Komorbiditäts-Score der erkrankten Patienten

In der folgenden Tabelle sind die ermittelten Score-Werte der einzelnen Patienten je Zeitraum addiert. Anhand der Gesamtzahl der Patienten wurde ein durchschnittlicher Score-Wert pro Fall für jeden Zeitraum ermittelt (Tab. 19). Dadurch wird ersichtlich, ob im Interventionszeitraum oder im Kontrollzeitraum ein höherer Score-Wert pro Fall vorlag, das heißt, die betrachteten Patienten eine höhere Komorbidität besaßen.

Komorbiditäts-Score der Patienten in den verschiedenen Zeiträumen						
Zeiträume	15.03.– 07.08.07 III. Med.	08.08.– 31.12.07 III. Med.	01.04.– 31.12.07 I. Med.	01.04.– 31.12.08 I. Med.	01.04.– 31.12.07 II. Med.	01.04.– 31.12.08 II. Med.
Gesamtzahl Pat.	28	14	51	35	48	29
Score-Wert gesamt	201	93	408	258	335	213
Score-Wert pro Fall	7,18	6,64	8,00	7,37	6,98	7,34
Actimel® angeboten	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja

Tabelle 19: durchschnittlicher Komorbiditäts-Score pro Fall der erkrankten Patienten

Zur Vergleichbarkeit der gesamten Patientenkollektive, der erkrankten und auch der nicht-erkrankten Patienten, wurde der Case Mix Index der I. und II. Medizin in den verschiedenen Zeiträumen verglichen.

Zeitraum	Case Mix Index
Kontrollzeitraum 01.04.–31.12.2007	1,026
Interventionszeitraum 01.04.–31.12.2008	0,981

Tabelle 20: Case Mix Index in der I. Medizin

Zeitraum	Case Mix Index
Kontrollzeitraum 01.04.–31.12.2007	1,263
Interventionszeitraum 01.04.–31.12.2008	1,191

Tabelle 21: Case Mix Index in der II. Medizin

3.4 Anzahl der Untersuchungen

Im Jahr 2007 wurden in der Bakteriologie des Städtischen Krankenhauses Kiel 4 276 mikrobiologische Untersuchungen auf das Vorhandensein von Toxin A und B von *Clostridium difficile* durchgeführt. Im Jahr 2008 waren es 4 859 Untersuchungen. Betrachtet man die Anzahl der positiven Nachweise der Toxine ergibt sich eine Rate von positiven *Clostridium difficile*-Nachweisen von 10,36 % im Jahr 2007 und 9,92 % im Jahr 2008 (Tab. 22).

Jahr	Untersuchungen auf <i>Clostridium difficile</i>	Positiver Toxin A/B- Nachweis	Rate der positiven CDI- Nachweise
2007	4 276	443	10,36 %
2008	4 859	482	9,92 %

Tabelle 22: Anzahl der Untersuchungen im gesamten Städtischen Krankenhaus Kiel

3.5 Mittlere Verweildauer

Die mittlere Verweildauer (VWD) aller Patienten im Städtischen Krankenhaus betrug in den Jahren 2007 und 2008 durchschnittlich 7,18 Tage. In derselben Zeit wurde eine mittlere Verweildauer für Patienten mit nosokomialer *Clostridium difficile* Infektion (CDI-Patienten) der drei Medizinischen Kliniken von 28,02 Tagen ermittelt. In den unten angeführten Tabellen sind die Daten für die I. und II. Medizinische Klinik in den Zeiträumen vom 01.04. bis 31.12.2007 und vom 01.04. bis 31.12.2008 für alle Patienten und für die an *Clostridium difficile*-assoziiertes Diarrhö erkrankten Patienten aufgelistet (Tab. 23 und 24).

Zeitraum	Alle Patienten (I. Med.)		CDI-Patienten (I. Med.)		
	Fallzahl	Mittlere VWD (Tage)	Fallzahl	Mittlere/ mediane VWD (Tage)	VWD _{min.-max.} (Tage)
Kontrollzeitraum 01.04.–31.12.2007	2 391	9,31	51	32,47/ 25,08	6–117
Interventionszeitraum 01.04.–31.12.2008	2 760	7,45	35	28,82/ 25,01	4–87

Tabelle 23: Verweildauer (VWD), I. Medizin

Zeitraum	Alle Patienten (II. Med.)		CDI-Patienten (II. Med.)		
	Fallzahl	Mittlere VWD (Tage)	Fallzahl	Mittlere/ mediane VWD (Tage)	VWD _{min.-max.} (Tage)
Kontrollzeitraum 01.04.–31.12.2007	2 453	10,41	48	31,54/ 24,89	7–98
Interventionszeitraum 01.04.–31.12.2008	2 546	9,56	29	35,75/ 29,0	9–84

Tabelle 24: Verweildauer (VWD), II. Medizin

3.6 Actimel®-Order

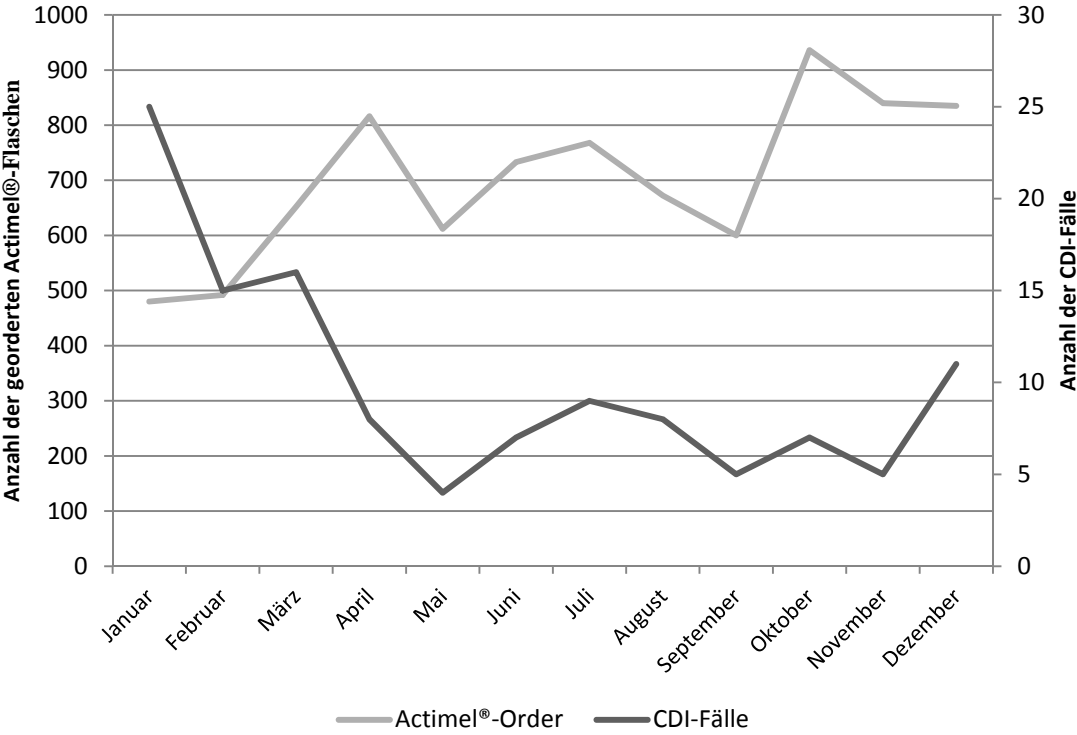
Im Jahr 2007, zu Beginn der Untersuchung vom 08.08. bis 31.12.2007, wurden insgesamt 4 838 Flaschen Actimel® von der III. Medizinischen Klinik aus der Küche des Städtischen Krankenhauses Kiel geordert. Die folgende Ergebnistabelle zeigt die Actimel®-Order der I. und II. Medizinischen Klinik der Quartale II bis IV des Jahres 2008 (Tab. 25).

	Städt. Krankenhaus Kiel gesamt	I. Medizinische Klinik	II. Medizinische Klinik
Actimel®-Order (Flaschen)	27 812	5 101	1 711
Patienten-Fallzahl		2 760	2 546

Tabelle 25: Actimel®-Order vom 01.04. bis 31.12.2008 der I. und II. Medizin

In dem nachfolgenden Diagramm sind die monatlich geordneten Actimel®-Flaschen der I. und II. Medizinischen Klinik im Jahr 2008 im Verhältnis zu den diagnostizierten nosokomialen *Clostridium difficile* Infektionen (CDI-Fälle) der einzelnen Monate in den Kliniken aufgeführt (Abb. 2).

Abbildung 3: Actimel®-Order und nosokomiale CDI-Fälle aufgeschlüsselt nach Monaten im Jahr 2008 der I. und II. Medizinischen Klinik



4. DISKUSSION

4.1 Einleitung

In dieser Arbeit zeigte sich während einer organisierten Verabreichung des probiotischen Drinks Actimel® an hospitalisierte Patienten, die in drei verschiedenen internistischen Abteilungen des Städtischen Krankenhauses Kiel mit Antibiotika behandelt wurden, eine Abnahme der Inzidenz nosokomialer *Clostridium difficile*-assoziierter Diarrhöen. In allen betrachteten Zeiträumen der verschiedenen medizinischen Kliniken war diese Abnahme statistisch signifikant. Die Berechnung des relativen Risikos für die Patienten der Actimel®-Interventionszeiträume ergab in allen drei Medizinischen Kliniken ein etwa halb so großes Risiko an einer *Clostridium difficile* Infektion zu erkranken, wie im Vergleich zu den korrespondierenden Zeiträumen, in denen kein Actimel® angeboten wurde. Neben einem tatsächlichen Effekt durch Actimel® ist eine zufällige Schwankung oder eine Vielzahl von Einflussfaktoren auf diese Ergebnisse denkbar, die im Folgenden diskutiert wird.

4.2 Inzidenz

Seit einigen Jahren wird weltweit von einer ansteigenden Morbidität und Mortalität der Infektionen mit *Clostridium difficile* berichtet (1-4). Häufig ist dies mit dem Auftreten eines neuen hypervirulenten Stammes, dem NAP1/PCR Ribotyp 027/Toxinotyp III, assoziiert. Dieser Stamm hat in Nordamerika und Europa nosokomiale Krankheitsausbrüche mit schweren Verläufen verursacht (3, 65-66).

Nach den Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) ist auch in Deutschland bis zum Jahr 2008 eine steigende Inzidenz der *Clostridium difficile* Infektionen zu verzeichnen (Abb. 1). So ergab eine Analyse der Daten, dass sich die Inzidenz von CDI gegenüber 2004 im Jahr 2006 mehr als verdoppelt hat (Epidemiologisches Bulletin 15/2008, Robert Koch Institut). Die jährliche Anzahl der ICD-10 kodierten Entlassungsdiagnosen A04.7 („Enterokolitis durch *C. difficile*“) pro 100.000 vollstationären Patienten in Deutschland stieg von 40,4 im Jahr 2004 auf 98,4 im Jahr 2006.

Inwieweit diese Inzidenzen von *Clostridium difficile* den tatsächlichen Inzidenzen der Erkrankung entsprechen, kann nicht sicher beurteilt werden. Bei den Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes handelt es sich um die ICD-10 kodierten Entlassungsdiagnosen der deutschen Krankenhäuser. Je nach Genauigkeit im Kodierverhalten, beziehungsweise nach erlösrelevanten DRGs, ist eine Schwankung zur tatsächlichen Inzidenz in den Krankenhäusern anzunehmen. Nur für schwerverlaufende Fälle bei labordiagnostisch beziehungsweise endoskopisch/ histologisch

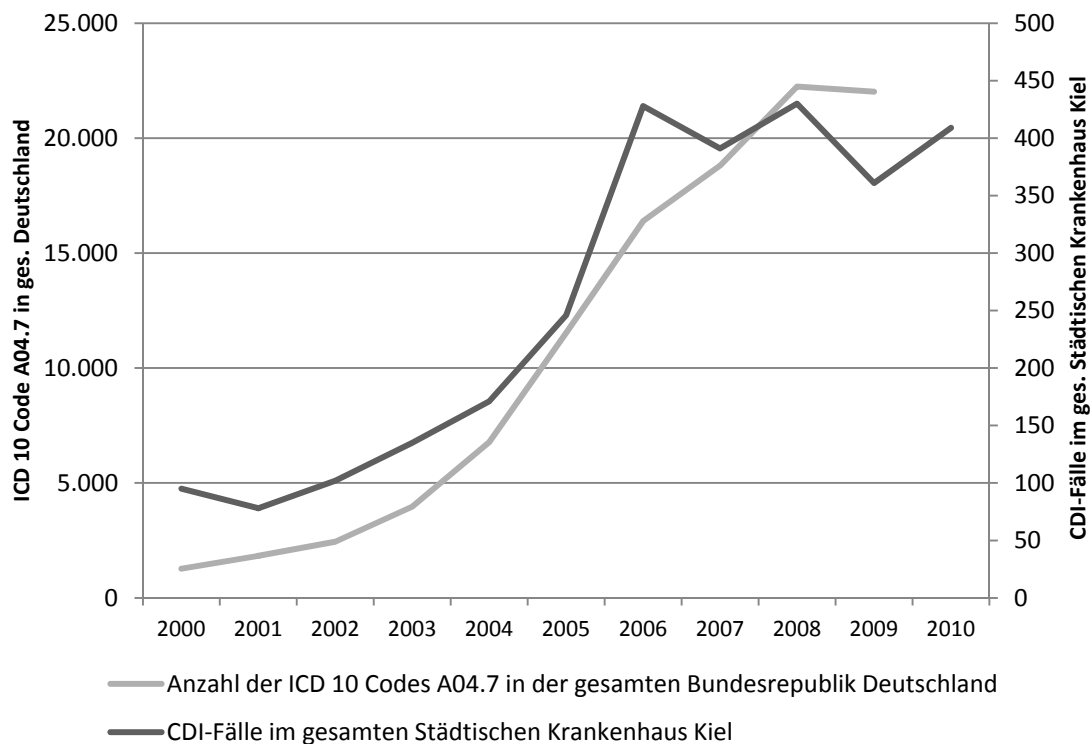
gesicherter Infektion mit *Clostridium difficile* besteht seit Ende 2007 eine Meldepflicht gemäß § 6 Absatz 1 Nr. 5 a des Infektionsschutzgesetzes (IfSG). Bei diesen Fällen muss mindestens eins der vier folgenden Kriterien erfüllt sein: Notwendigkeit einer Wiederaufnahme aufgrund einer rekurrenten Infektion; Verlegung auf eine Intensivstation zur Behandlung der Infektion oder ihrer Komplikationen; chirurgischer Eingriff (Kolektomie) aufgrund eines Megakolons, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis; Tod nach weniger als 30 Tagen nach Diagnosestellung und *Clostridium difficile* Infektion als Ursache oder zum Tod beitragende Erkrankung und/ oder Nachweis des Ribotyps 027 (Epidemiologisches Bulletin 10/2010, Robert Koch Institut).

Im Städtischen Krankenhaus Kiel ist dem deutschen Bundestrend folgend eine steigende Inzidenz der *Clostridium difficile* Infektionen in den Jahren 2000 bis 2006 zu verzeichnen, die sich in den Jahren 2007 mit 16 Infektionen und 2008 mit 17,45 Infektionen pro 1000 Aufnahmen auf hohem Niveau stabilisiert. Im Januar und Februar 2008 kam es durch den Austausch der sonst gebräuchlichen Händedesinfektionsmittel durch Sterilium®Virugard bei gehäuften Infektionen mit dem Norovirus zu einem sprunghaften Anstieg der *Clostridium difficile* Infektionen. Diese Erkrankungsfälle könnten Einfluss auf die, im Jahr 2008 wieder leicht ansteigende Inzidenz gehabt haben. Ebenfalls sind nicht nur die als „Enterokolitis durch *Clostridium difficile* (A04.7)“ kodierte Fälle, sondern alle bakteriologisch nachgewiesenen Infektionen aller Abteilungen des Städtischen Krankenhauses Kiel berücksichtigt worden. Da im Städtischen Krankenhaus Kiel jeder Patient mit Diarrhö auf eine Infektion mit *Clostridium difficile* im Rahmen der bakteriologischen Profilanforderung „Stuhl auf pathogene Keime“ getestet wird, ist anzunehmen, dass die Inzidenz der *Clostridium difficile* Infektionen im Städtischen Krankenhaus Kiel höher ist, als in anderen Krankenhäusern, in denen es gezielte Untersuchungen bei bestimmter Fragestellung gibt. Im Vergleich zu Daten aus den USA zeigen sich ähnlich hohe Erkrankungszahlen. In einer Studie zur Prävalenz von *Clostridium difficile* Infektionen in den USA ermittelten Jarvis et al. eine Prävalenz von 13,1 pro 1000 stationären Patienten. An dieser Befragung im Jahr 2008 nahmen 648 Krankenhäuser teil. Diese entsprechen einem Anteil von 12,5 % aller amerikanischen Akut-Krankenhäuser. Die Zahlen wurden als Minimalschätzung angesehen, da nicht alle Patienten mit Diarrhö auf eine *Clostridium difficile* Infektion getestet wurden und die meisten Krankenhäuser Enzymimmunoassays mit geringerer Sensitivität zum Nachweis von *Clostridium difficile* benutzen (67).

Die Vergabe von Actimel® an antibiotisch behandelte Patienten wurde im gesamten Städtischen Krankenhaus Kiel über die in dieser Untersuchung genannten Beobachtungszeiträume auch in den Jahren 2009 und 2010 weiter fortgeführt. Vergleicht man die Anzahl der registrierten *Clostridium difficile* Infektionen im gesamten Städtischen Krankenhaus Kiel mit den Diagnosedaten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) für eine Enterokolitis durch

Clostridium difficile (ICD 10-Code A04.7) in der gesamten Bundesrepublik Deutschland, zeigt sich ein ähnlicher Trend. Die Anzahl der Erkrankungsfälle im gesamten Bundesland steigt bis zum Jahr 2008 weiter an und verbleibt dann aber im Jahr 2009 konstant. Eine ähnliche Entwicklung der Erkrankungsfälle ist im Städtischen Krankenhaus Kiel allerdings schon ab dem Jahr 2007 zu erkennen. Bis zum Jahr 2006 ist eine steigende Anzahl der Erkrankungsfälle mit *Clostridium difficile* auf 428 Fälle zu beobachten. Im Jahr 2007 ist die Anzahl erstmals auf 391 Erkrankungsfälle zurückgegangen und verblieb in den folgenden Jahren auf vergleichbarem Niveau (Abb. 4). Interessant wäre bei fortgeführter Actimel®-Verteilung ein weiterer Datenvergleich in den kommenden Jahren, um einen Einfluss von Actimel® auf die Inzidenz der *Clostridium difficile* Erkrankungen besser beurteilen zu können.

Abbildung 4: Vergleich der Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes mit der Anzahl der CDI-Fälle im gesamten Städtischen Krankenhaus Kiel in den Jahren 2000 bis 2010



4.3 Einfluss der Risikofaktoren

4.3.1 Antibiotika-Verbrauch

Die Entwicklung *Clostridium difficile* assoziierter Diarrhöen hängt wesentlich von der Einnahme von Antibiotika ab, insbesondere Aminopenicilline, Cephalosporine und Clindamycin (16). Eine Verringerung der Fallzahl von *Clostridium difficile*-assoziiertes Diarrhö könnte somit durch einen verringerten Gebrauch von Antibiotika bedingt sein.

Um den Einfluss eines veränderten Antibiotika-Verbrauchs auf die Untersuchungsergebnisse beurteilen zu können, wurde für die I. und II. Medizinische Klinik die Zahl der verbrauchten Antibiotika-Einzeldosen der betrachteten Zeiträume der Jahre 2007 und 2008 aufgelistet und miteinander verglichen. Aus der Ergebnistabelle 10 wird ersichtlich, dass sich der gesamte Antibiotika-Verbrauch in der I. Medizinischen Klinik um 4,3 % reduziert hat. In diesen Daten sind alle Antibiotika enthalten. Lediglich die oralen Vancomycin- sowie intravenösen und oralen Metronidazol-Gaben wurden bei dieser Betrachtung heraus gerechnet, da man diese Antibiotika zur Therapie von *Clostridium difficile* Infektionen einsetzt (27). Um auch die Vergabe der Hoch-Risiko-Antibiotika Aminopenicillin, Cephalosporin und Clindamycin beurteilen zu können, wurden die Verbrauchsdaten speziell dieser Antibiotika gesondert aufgelistet. Hier zeigt sich für die I. Medizin ein Rückgang des Verbrauchs im Actimel®-Interventionszeitraum um 7,7 % (Tab 11).

Auch in der II. Medizinischen Klinik wurde ein Rückgang des Gesamt-Antibiotika-Verbrauchs im Actimel®-Interventionszeitraum 2008 um 9,1 % beobachtet (Tab. 12). Bei Betrachtung des Aminopenicillin-, Cephalosporin- und Clindamycin-Verbrauches lässt sich sogar ein deutlicher Rückgang um 29,5 % verzeichnen (Tab 13).

Eine Beeinflussung der Inzidenz der *Clostridium difficile* Infektionen durch einen reduzierten Antibiotika-Verbrauch, insbesondere in der II. Medizinischen Klinik, ist somit möglich.

4.3.2 Protonenpumpenhemmer-Verbrauch

Cunningham et al. zeigte 2003, dass die Behandlung mit Protonenpumpenhemmern durch die Verringerung der H⁺-Ionenkonzentration ein zusätzlicher Risikofaktor für die Entwicklung *Clostridium difficile*-assoziiertes Diarrhö ist (17). Die häufige Verordnung von Protonenpumpenhemmern in der Prophylaxe des Stressulkus in Akutkrankenhäusern könnte mit zur ansteigenden Inzidenz von *Clostridium difficile* beigetragen haben (68). Im Hinblick auf die vorliegende Untersuchung ist jedoch auch ein positiver Effekt durch die Einnahme von Protonenpumpenhemmern zu diskutieren. Für einige Probiotika wurden verbesserte Überlebensraten bei der Magen-Darm-Passage bei höherem pH-Wert der Magensäure beschrieben (69).

In der I. und II. Medizinischen Klinik zeigte sich im Actimel®-Interventionszeitraum 2008 ein Rückgang des Protonenpumpenhemmer-Verbrauchs um 6,0 % in der I. Medizin, beziehungsweise um 6,3 % in der II. Medizin (Tab. 14 und 15). Ein Einfluss auf die Inzidenz der *Clostridium difficile* Infektionen durch den veränderten Protonenpumpenhemmer-Verbrauch ist nicht auszuschließen.

4.3.3 Alter der Patienten

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung *Clostridium difficile*-assoziierter Diarrhö ist das Alter der Patienten. So wurde nachgewiesen, dass mit zunehmendem Alter das Risiko für eine Infektion steigt (19). Besonders mit einem Alter von über 50 beziehungsweise 65 Jahren kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Inzidenz. Bartlett und Gerding sprechen in einem Review von einer mehr als 20-fach höheren Erkrankungsrate der über 65 Jahre alten Patienten gegenüber jüngeren Patienten (70). In einer Veröffentlichung der Daten von 1993 bis 2005 der amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) wird berichtet, dass zwei Drittel der Patienten mit einer *Clostridium difficile* Infektion 65 Jahre oder älter waren (21). In einer prospektiven Studie an zwölf Krankenhäusern der Region Quebec in Kanada wurde im Jahr 2004 ebenfalls eine deutlich ansteigende Inzidenz der nosokomialen *Clostridium difficile* Infektionen mit zunehmenden Alter nachgewiesen. Es wird von einem merklichen Anstieg der Inzidenz bei einem Alter von über 50 Jahren gesprochen (71).

Bei der Analyse der Geburtsdaten der Patienten, die in den Monaten April bis Dezember im Jahr 2007 und 2008 in der I. und II. Medizinischen Klinik stationär waren, fiel keine wesentliche Varianz der Altersdaten in den verschiedenen Zeiträumen auf. Auch bei der Betrachtung der prozentualen Anteile der Patienten, die über 50 beziehungsweise 65 Jahre alt waren und somit ein hohes Risiko hatten, an einer *Clostridium difficile* Infektion zu erkranken, fällt keine große Veränderung im Interventionszeitraum im Vergleich zum Kontrollzeitraum in beiden Kliniken auf (Tab. 16 und 17). Somit ist anzunehmen, dass die Untersuchungsergebnisse der I. und II. Medizinischen Klinik wahrscheinlich nicht durch ein verändertes Alter der Patientenkollektive beeinflusst wurden.

4.4 Patientenkollektiv und Komorbidität

In dieser Untersuchung wurden die Daten von Patienten aller drei medizinischen Kliniken, der gastroenterologischen (III. Medizin), der hämato-onkologischen (II. Medizin) und der kardiologischen Klinik (I. Medizin), ausgewertet. Bis auf bei Aufnahme bestehenden Durchfallerkrankungen, Grunderkrankungen des Darms, die mit Diarrhö einhergehen können, und schwere Immunsuppression (Granulozytenzahl $<1\ 500/\mu\text{l}$) wurde keine Alterseinschränkung oder Auswahl an Grund- bzw. Vorerkrankungen vorgenommen. Patienten mit ambulant erworbener *Clostridium*

difficile Infektion wurden bei der Auswertung der Daten nicht berücksichtigt, da nur nosokomial erworbene Fälle beurteilt wurden.

Patienten der geriatrischen Klinik wurden in diese Untersuchung nicht mit einbezogen, da diese Patienten in der Mehrzahl Voraufenthalte in anderen Kliniken hatten, in denen sie antibiotisch vorbehandelt wurden. Auch die operativen Kliniken wurden bei der Untersuchung nicht berücksichtigt. Die Mehrzahl dieser Patienten erhält perioperativ eine antibiotische Prophylaxe, häufig ein Cephalosporin, so dass auch hier eine Verfälschung der Daten angenommen wurde.

Neben den bekannten medikamentösen Risikofaktoren wie antibiotische Therapie, Behandlung mit Protonenpumpenhemmer, Zytostatika oder Immunsuppressiva (16-18) gibt es weitere Faktoren, welche eine *Clostridium difficile* Infektion begünstigen können. Neben dem steigenden Alter ist eine hohe Komorbidität der Patienten ein Risikofaktor eine *Clostridium difficile* Infektion zu entwickeln. Daten von amerikanischen Krankenhäusern der Jahre 1993 bis 2005, erhoben durch die Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), zeigen, dass Patienten mit einer *Clostridium difficile* Infektion (CDI-Patienten) durchschnittlich über zehn weitere Diagnosen hatten. Im Vergleich dazu hatten Patienten ohne *Clostridium difficile* Infektion im Durchschnitt hingegen sechs weitere Diagnosen. Verglichen mit allen Patienten war die Komorbidität doppelt so hoch und auch der Schweregrad der Erkrankungen war wesentlich höher bei den CDI-Patienten. Bei den Patienten, die eine *Clostridium difficile* Infektion als Zweitdiagnose entwickelten, wurden die Erstdiagnosen registriert und verglichen. Dabei wurde festgestellt, dass bei zwei Drittel der Fälle die gleichen 20 Erstdiagnosen auftraten. Vier dieser 20 häufigsten Diagnosen sind Infektionen (Sepsis, Pneumonie, Harnwegsinfektion und Hautinfektion), bei denen ein Antibiotika-Gebrauch nur schwer zu vermeiden ist. Viele der anderen Diagnosen sind schwere Erkrankungen, wie zum Beispiel Nieren- und Herzinsuffizienz, Lungenversagen und akuter Myokardinfarkt, welche den hohen Krankheitsgrad der CDI-Patienten widerspiegeln (21). Auch Kyne et al. zeigte in einer Studie, dass schwere Grunderkrankungen ein großes Risiko für *Clostridium difficile* Infektionen sind. Mit Hilfe des Horn-Indexes zur Beurteilung der Schwere der Grunderkrankungen wurde versucht, Patienten zu identifizieren, die eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine nosokomiale *Clostridium difficile* Infektion als Komplikation unter antibiotischer Therapie hatten. Das Odds Ratio an einer *Clostridium difficile* Infektion zu erkranken, war für Patienten mit extrem schweren Grunderkrankungen 17,6. Mit einer Sensitivität von 79 % und einer Spezifität von 73 % konnte bei einem Horn-Score von mehr als zwei Punkten (schwere bis extrem schwere Grunderkrankungen) eine nosokomiale *Clostridium difficile* Infektion bei den Patienten vorausgesagt werden (20). Auch Organtransplantationen zählen zu den Risikofaktoren. Stelzmueller et al. berichtet in einer Untersuchung von 1996 bis 2005, in der 2 474 organtransplantierte Patienten analysiert wurden, dass *Clostridium difficile* der häufigste

Grund für eine Diarrhö bei diesen Patienten ist (72). Ein zunehmender Risikofaktor sind zudem chirurgische Eingriffe. In einer retrospektiven Analyse der Daten der amerikanischen Behörde Agency of Healthcare Research and Quality (AHRQ) von 1993 bis 2005, welche eine geschichtete Stichprobe von 20 % der Krankenhäuser in den USA repräsentieren, war eine *Clostridium difficile* Infektion bei 0,52 % der Patienten, die einen chirurgischen Eingriff hatten, als Entlassungsdiagnose gemeldet. Die Inzidenz stieg im Jahr 2002 um 34 % verglichen mit dem Jahr 2001. Patienten mit Notoperationen hatten ein größeres Risiko gegenüber den Patienten mit elektiven Eingriffen (0,8 % versus 0,3 %). Das größte Risiko hatten Patienten, bei denen eine Kolektomie (1,11 %), eine Darmteilresektion (1,17 %) oder eine Magenresektion (1,02 %) durchgeführt werden musste (73).

In dieser Arbeit wurden die CDI-Patienten mithilfe des Charlson-Komorbiditäts-Score-Index beurteilt. Dies ist eine Methode das Alter und die Grunderkrankungen der Patienten zu bewerten. Patienten mit einem hohen Score haben ein größeres Risiko unter antibiotischer Therapie eine Infektion mit *Clostridium difficile* zu entwickeln, als Patienten mit einem niedrigerem Score.

Wie in der Ergebnistabelle 18 und 19 ersichtlich, lassen sich in der III. Medizin und in der I. Medizin ähnliche Komorbiditätswerte der erkrankten Patienten ermitteln. In der Untersuchung der Fallzahlen der II. Medizin lässt sich ein gering höherer durchschnittlicher Score-Wert pro Fall im Actimel®-Interventionszeitraum als in dem Zeitraum, in dem keine Verabreichung von Actimel® erfolgte, errechnen.

Um nachzuweisen, dass eine veränderte Komorbidität keinen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse der Kliniken gehabt hat, müssten alle Patienten, die erkrankten, aber auch die nicht-erkrankten Patienten der verschiedenen Zeiträume analysiert werden und den zugehörigen Score-Wert-Gruppen zugeteilt werden. Bleibt die Komorbidität aller Patienten weiterhin nahezu gleich, beziehungsweise ist sie womöglich in den Actimel®-Interventionsgruppen höher, wird der Verdacht bestätigt, dass der positive Effekt nicht durch eine Veränderung der Komorbidität beeinflusst wurde.

Bei der Betrachtung des Case-Mix-Indexes (CMI) in den jeweiligen Zeiträumen der I. und II. Medizinischen Klinik fällt eine Varianz der Werte auf (Tab. 20 und 21). Eine Abnahme der Komorbidität der Patienten in beiden Kliniken ist daher im Interventionszeitraum zu diskutieren. Allerdings könnte auch eine Beeinflussung des Case-Mix-Indexes durch verändertes Kodierverhalten beziehungsweise durch veränderte Kodierrichtlinien im Jahr 2008 gegenüber 2007 vorgelegen haben. Desweiteren ist in der I. Medizin die Fallzahl im Jahr 2008 deutlich angestiegen, welches bei Zunahme der kleineren Fälle zu einer Reduktion des Gesamt-CMI geführt haben könnte.

In der II. Medizinischen Klinik wurde bei einem höheren Verbrauch von Antibiotika und Protonenpumpenhemmer ähnlich viele *Clostridium difficile* Infektionen registriert wie in der I. Medizin. Dies kommt wahrscheinlich durch die unterschiedlichen Schwerpunkte und damit dem unterschiedlichen Patientengut zustande. Es handelt sich bei der II. Medizinischen Klinik um eine internistische Klinik mit hämato-onkologischem Schwerpunkt und einem, wie die Analyse der Altersdaten zeigt (Tab. 16 und 17), jüngerem Patientenkollektiv, welches somit ein niedrigeres Risiko hat, an einer *Clostridium difficile* Infektion zu erkranken. Ein weiterer Aspekt sind die Grunderkrankungen der Patienten. Wie bereits oben angeführt, ermittelte die amerikanische Agency for Healthcare Research and Quality 20 Grunddiagnosen, welche in zwei Drittel der Fälle bei nosokomialen *Clostridium difficile* Infektionen auftraten. Viele der Patienten, die unter diesen Erkrankungen leiden, werden auf Grund der fachlichen Schwerpunkte in andere Kliniken des Hauses aufgenommen. Die I. Medizinische Klinik behandelt vorwiegend kardiologische Patienten. Auch die Infektionsstation ist der I. Medizin zugehörig. In der III. Medizinischen Klinik werden gastroenterologische Patienten behandelt. In dieser Klinik befindet sich außerdem eine Diabetes- und Schlaganfall-Schwerpunktstation. Desweiteren ist wichtig zu beachten, dass zwar ein höherer Antibiotika-Verbrauch registriert wurde, da jedoch nur Einzeldosen registriert wurden, kann man keinen Rückschluss auf die Anzahl der antibiotischen Therapien ziehen. In der II. Medizinischen Klinik werden häufig mehrere Antibiotika in Kombination an einen Patienten verabreicht. Außerdem fällt auf, dass zwar der Gesamt-Verbrauch der Antibiotika in der II. Medizin höher war, aber der Verbrauch der Hoch-Risiko-Antibiotika Aminopenicillin, Cephalosporin und Clindamycin ähnlich hoch wie in der I. Medizin war (Tab 11 und 13). So könnte sich erklären lassen, warum die Inzidenz der Infektionen in der I. und II. Medizinischen Klinik trotz des erhöhten Verbrauchs von Antibiotika und Protonenpumpenhemmer in der II. Medizin nahezu gleich in den beiden Kliniken ist.

4.5 Anzahl der Untersuchungen

Anhand der Anzahl der durchgeführten Stuhluntersuchungen im Jahr 2007 und 2008 konnte gezeigt werden, dass die Verringerung der Erkrankungsfälle mit *Clostridium difficile* nicht durch eine Reduktion der Anzahl der Untersuchungen verursacht worden ist. Es wurden nahezu gleich viele Untersuchungen auf das Vorhandensein von Toxin A/B von *Clostridium difficile* durchgeführt (Tab. 21). Da auch die Rate der positiven Toxin A/B-Nachweise nahezu gleich blieb, kann von einer gleichbleibenden Qualität der Stuhluntersuchungen ausgegangen werden. Auch eine Beeinflussung durch das Personal ist nicht anzunehmen. Die Stationsärzte wurden zwar mit dem Beginn der Actimel®-Verteilung über die Untersuchung informiert, aber dass deswegen vermehrt oder weniger Stuhluntersuchungen angeordnet wurden, ist bei nahezu gleich vielen Untersuchungen im Jahr 2007

und 2008 nicht anzunehmen. Die Mitarbeiter der Bakteriologie, die mit dem Testen der Stuhlproben beauftragt waren, waren nicht über die Untersuchung informiert.

4.6 Actimel®-Verbrauch

Während der Untersuchungen in den verschiedenen Zeiträumen wurde die Anzahl der geordneten Actimel®-Flaschen registriert. Die exakte Anzahl der teilnehmenden Patienten und der tatsächliche Verbrauch eines jeden Patienten wurden jedoch nicht registriert. So könnten die Daten durch Non-Compliance der Patienten, Verlust von Flaschen durch Einnahme vom Personal oder Angehörigen oder durch andere Vorkommnisse verfälscht worden sein. Da auch die Dauer einer antibiotischen Therapie und die Dauer der stationären Aufenthalte nicht berücksichtigt wurden, lässt sich nur abschätzen, wie viele Patienten eine Prophylaxe mit Actimel® erhielten. Geht man von einer zehntägigen Antibiotika-Therapie mit nachfolgend sieben weiteren stationären Tagen aus, würde ein Patient 34 Actimel®-Flaschen für eine Prophylaxe verbrauchen.

In der Ergebnistabelle der Verweildauer der mit *Clostridium difficile* erkrankten Patienten erkennt man, welche große Varianz in der Verweildauer, zum Beispiel von vier bis 87 Tage in der I. Medizin im Actimel®-Interventionszeitraum 2008, des einzelnen Patienten vorherrschen kann (Tab. 23). Es wurden jedoch nur die Liegezeiten der erkrankten Patienten registriert. Interessant wäre zu wissen, wie lange ein Patient, der eine antibiotische Therapie und zusätzlich den probiotischen Drink Actimel® erhielt und nicht an einer nosokomialen *Clostridium difficile* Infektion erkrankte, stationär im Krankenhaus verblieb. Wurde die Prophylaxe bei den Patienten wie geplant vollendet, oder kann man von einer besseren oder schlechteren Wirksamkeit von Actimel® ausgehen, weil viele Patienten die Klinik vorzeitig, noch vor Beendigung der antibiotischen Therapie beziehungsweise vor Beendigung der Prophylaxe mit nachfolgenden sieben Tagen nach einer antibiotischen Therapie, verließen?

Vergleicht man die Zahlen der geordneten Actimel®-Flaschen der I. und II. Medizinischen Klinik (Tab. 25) fällt eine deutlich geringere Order der II. Medizin bei ähnlich hoher Patientenfallzahl jedoch deutlich erhöhtem Gesamt-Antibiotika-Verbrauch auf. Dies lässt sich durch die verschiedenen Patientenkollektive der beiden Kliniken erklären. Durch den hämato-onkologischen Schwerpunkt der II. Medizin ist anzunehmen, dass mehr Patienten von der Untersuchung auf Grund einer Immunsuppression ausgeschlossen wurden. Auch werden häufig in der II. Medizin Antibiotika in Kombination gegeben. Somit bedeutet der erhöhte Gesamt-Antibiotika-Verbrauch nicht, dass mehr Patienten antibiotisch behandelt wurden.

In dem Diagramm (Abb. 2), in dem die monatlich geordneten Actimel®-Flaschen der I. und II. Medizinischen Klinik im Jahr 2008 im Verhältnis zu den diagnostizierten nosokomialen *Clostridium*

difficile Infektionen (CDI-Fälle) der einzelnen Monate in den Kliniken aufgeführt sind, erkennt man, dass es einige Zeit gedauert hat, einen Rückgang der Infektionen zu registrieren. Die Freigabe für die Ausweitung der Untersuchung auf das ganze Krankenhaus wurde erst im Januar 2008 von der Hygiene-Kommission erteilt. Die Order der Actimel®-Flaschen lief gut an, ein Rückgang der nosokomialen *Clostridium difficile* Infektionen ist allerdings erst im April 2008 zu sehen. Auch aus diesem Grund, neben dem Ziel jahreszeitliche Einflüsse zu verhindern, wurden die Daten erst ab April 2008 analysiert und in die Betrachtung mit einbezogen.

4.7 Jahreszeitliche Einflüsse

Es gibt nur wenige Studien, die das Auftreten von *Clostridium difficile*-assoziierten Infektionen in Abhängigkeit von der Jahreszeit untersuchten. Da die antibiotische Therapie einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung der *Clostridium difficile*-assoziierten Diarrhö ist (16), ist jedoch anzunehmen, dass in Jahreszeiten, in denen durch andere Infektionen ein erhöhter Antibiotika-Verbrauch bekannt ist, auch die Inzidenz von *Clostridium difficile* Infektionen zunimmt. So konnte Polgreen et al. in einer Untersuchung nachweisen, dass die Inzidenz von *Clostridium difficile* Infektionen einem saisonalen Muster folgt, welches an das Auftreten der saisonalen Grippe und damit dem erhöhten Verbrauch von antimikrobiellen Substanzen gekoppelt ist. Es wurden circa 23 % mehr CDI-Fälle in den drei Wintermonaten registriert als in den Sommermonaten (74). Auch in einer Untersuchung von Archibald et al in den Jahren von 1987 bis 2001 konnte ein signifikanter Anstieg der Erkrankungen mit *Clostridium difficile* in den Wintermonaten gegenüber den Sommermonaten registriert werden (75).

Es ist anzunehmen, dass in dieser Untersuchung jahreszeitliche Einflüsse auf die Inzidenzrate der *Clostridium difficile* Infektionen nur von geringer Bedeutung sind. Zu Beginn der Untersuchung im Jahr 2007 in der III. Medizinischen Klinik wurden zwar die kälteren Monate wie November und Dezember mit in die Betrachtung einbezogen, allerdings handelte es sich hier um den Interventionszeitraum, in dem der probiotische Drink Actimel® ausgeteilt wurde. Der Vergleichszeitraum umfasste die wärmeren Monate vom 15.03 bis 07.08.2007. Die Inzidenz von *Clostridium difficile*-assoziiierter Diarrhö war im Interventionszeitraum trotzdem niedriger als im Kontrollzeitraum. Als die Untersuchung auf das ganze Haus ausgeweitet wurde, wurden die beobachteten Zeiträume der I. und II. Medizinischen Klinik so gewählt, dass saisonale Einflüsse reduziert werden konnten, indem die gleichen Monate der Jahre 2007 und 2008 miteinander verglichen wurden.

4.8 Studiendesign

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine Korrelationsstudie. Es wurde untersucht, ob die organisierte Verabreichung von Actimel® einen Einfluss auf die Erkrankungsrate von *Clostridium difficile* Infektionen hat, indem die Anzahl der nosokomialen *Clostridium difficile* Erkrankungen während der Verteilung registriert wurde und mit vorangegangenen Zeiträumen verglichen wurde. Die Auswahl der Zeiträume erfolgte willkürlich. So wurde in der III. Medizinischen Klinik in dem sogenannten Vorversuch, als die Verteilung von Actimel® erstmals begonnen wurde, die Erkrankungsfälle vom 08.08. bis 31.12.2007 registriert und mit der Anzahl des vorangegangenen Zeitraumes von ebenfalls 146 Tagen, vom 15.03. bis 07.08.2007 verglichen. Bei der Analyse der Daten für die I. und II. Medizinische Klinik wurde ebenfalls der Beginn der Verteilung von Actimel® gewählt. Da die Verteilung weiter fortgeführt wurde, wurde ebenfalls der vorangegangene Zeitraum zum Vergleich herangezogen. Um jahreszeitliche Einflüsse zu minimieren wurde auf die Auswahl der gleichen Monate geachtet. Externe Einflüsse auf die Ergebnisse, wie der Einsatz verschiedener Händedesinfizienzien, konnten bei der Auswahl der Zeiträume ebenfalls reduziert werden. So wurden im Januar und Februar 2008 vermehrt Infektionen durch Noroviren im Städtischen Krankenhaus Kiel registriert. Um einer weiteren Übertragung vorzubeugen und nosokomiale Infektionen mit dem Norovirus zu verhindern, wurde, nach Empfehlung des Robert Koch Instituts, das Standardhändedesinfektionsmittel (Propanol 70%) gegen ein viruzides Mittel (Äthanol 95%) ausgetauscht. Daraufhin kam es jedoch zu einem sprunghaften Anstieg der nosokomialen *Clostridium difficile* Infektionen (CDI-Fälle) im gesamten Städtischen Krankenhaus Kiel. So wurden im Dezember 2007 noch 18 CDI-Fälle, im Januar dann 41, im Februar 30 und im März 2008 36 CDI-Fälle im gesamten Haus registriert. Nach erneuter Umstellung der Händedesinfektionsmittel wurden dann im April 2008 wiederum 22 nosokomiale CDI-Fälle im gesamten Haus gezählt. Eine Beeinflussung des Ergebnisses dieser Untersuchung wurde jedoch minimiert, indem das erste Quartal des Jahres 2008, in dem andere Desinfektionsmittel benutzt wurden, nicht in die Untersuchung mit einbezogen wurde.

Registriert wurden alle nosokomialen Infektionen in den genannten Zeiträumen. War ein Patient in einem vorherigen oder demselben stationären Aufenthalt schon einmal an einer *Clostridium difficile* Infektion erkrankt, wurden diese rezidivierenden Infektionen nicht aus der Auswertung ausgeschlossen. Es wurde jedoch sicher gestellt, dass es sich um eine Neuinfektion handelte, da alle Patienten bis zu einem negativen Stuhlergebnis getestet wurden. In der Ergebnistabelle 9 ist die Anzahl der rezidivierenden Erkrankungen in den jeweiligen Zeiträumen aufgeführt.

Ebenfalls ausgeschlossen wurden Infektionen, die innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme diagnostiziert und damit als ambulant erworben bewertet wurden. Wie in der Ergebnistabelle 8

ersichtlich, variieren die ausgeschlossenen Fallzahlen in den Kliniken und Zeiträumen deutlich. Eine Beeinflussung des Ergebnisses, besonders in der II. Medizin, in der relativ viele ambulante Fälle im Interventionszeitraum ausgeschlossen wurden, könnte somit vorgelegen haben.

Es wurde nicht bestimmt, wie viele Patienten tatsächlich an der Untersuchung teilgenommen haben und ob die Prophylaxe auch ordnungsgemäß durchgeführt wurde. Nur die Anzahl der geordneten Actimel®-Flaschen wurde registriert, nicht die tatsächliche Einnahme. Desweiteren wurde die unterschiedliche Dauer einer antibiotischen Therapie und die Länge des stationären Aufenthaltes nicht berücksichtigt. Dadurch könnte das Untersuchungsergebnis ebenfalls beeinflusst worden sein.

Auch wenn in der vorliegenden Untersuchung die individuellen Faktoren, die die Ergebnisse beeinflusst haben könnten, nicht vollständig analysiert wurden, bestätigen die Untersuchungsergebnisse die Daten der Studie von Hickson et al.

In dieser randomisierten, Doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie wurde das gleiche prophylaktische probiotische Regime genutzt wie in der vorliegenden Arbeit. Eine signifikante Reduktion von Antibiotika-assoziiertes und *Clostridium difficile*-assoziiertes Diarrhö konnte in dieser Studie gezeigt werden (8). Allerdings gibt es verschiedene Kritikpunkte an der Studie von Hickson et al. So ist es schwierig ein Placebo herzustellen, welches sich geschmacklich von Actimel® nicht unterscheidet. Auch konnten insgesamt weniger als 7 % (113 Patienten) von 1760 rekrutierten Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden und in Verlaufskontrollen beobachtet werden. Es gab zahlreiche Ein- und Ausschlusskriterien. Die Patienten mussten über 50 Jahre alt sein und Antibiotika erhalten. Die Ausschlusskriterien waren: bei Aufnahme bestehende oder in der vorangegangenen Woche durchgemachte, beziehungsweise bekannte rezidivierende Durchfallerkrankungen; Grunderkrankungen des Darms, die mit Diarrhö einhergehen können; Gabe von Hoch-Risiko-Antibiotika wie Aminopenicillin, Cephalosporin und Clindamycin oder mehr als zwei Therapien mit anderen Antibiotika in den letzten vier Wochen; schwere lebensbedrohliche Erkrankung; Immunsuppression; Darmoperation; künstliche Herzklappen; amnestische rheumatische Herzerkrankung oder infektiöse Endokarditis; probiotische Behandlung vor Aufnahme; Laktoseintoleranz oder Intoleranz gegen Milchprodukte. Ebenfalls kritisiert wurde, dass eine Behandlung mit Protonenpumpenhemmer nicht bei der Analyse berücksichtigt wurde. Diese Faktoren könnten die Verallgemeinerung der Ergebnisse der Studie eventuell limitiert haben und die Ergebnisse können nicht auf den Routineeinsatz von Probiotika extrapoliert werden (76-78). In der vorliegenden Untersuchung wurden lediglich Patienten mit bei Aufnahme bestehender Durchfallerkrankung, mit Grunderkrankungen des Darms, die mit Diarrhö einhergehen können, und mit schwerer Immunsuppression (Granulozytenzahl $<1\ 500/\mu\text{l}$) ausgeschlossen. Ansonsten wurden alle Patienten jedweden Alters, die eine Antibiotika-Therapie in den betrachteten Zeiträumen

erhalten haben, in die Untersuchung mit einbezogen. Dies könnte bedeuten, dass der von Hickson et al. beobachtete Effekt auch auf ein breites Spektrum von internistischen Patienten zutreffen könnte.

Neben der Arbeit von Hickson et al. gibt es noch eine Reihe anderer Studien, die sich mit dem Thema der Wirksamkeit von Probiotika auf *Clostridium difficile* Infektionen beschäftigt haben. Zum einen wurde in verschiedenen Studien untersucht, ob die Behandlung mit Probiotika allein oder in der Kombination mit Antibiotika einen Nutzen zeigt. Eine Cochrane Datenanalyse dieser Studien von 1966 bis Juli 2007 durch Pillai und Nelson ergab keinen sicheren Beweis. Insgesamt konnten nur vier randomisierte prospektive Studien in diese Analyse eingeschlossen werden. Nur eine Studie von McFarland et al. 1994 zeigte einen statistisch signifikanten, positiven Effekt in der Behandlung mit Probiotika (*Saccharomyces boulardii*) in Kombination mit antibiotischer Therapie (79). Bei allen vier Studien wurden Qualitätsmängel kritisiert. So wurde zum Beispiel kritisiert, dass nur in der Studie von Wullt et al. 2003 ein standardisiertes Regime für die Antibiotika-Therapie genutzt wurde. Allerdings war in dieser Studie die Abbrecherquote mit 28 % relativ hoch (80). Eine weitere Studie von Lawrence, Korzenik und Mundy wurde kritisiert, da die Studienprotokolle nicht detailliert beschrieben wurden und die Methoden zur verborgenden Zuweisung der Patienten und der Verblindung unklar geblieben sind (81). Ebenfalls wurde die geringe Fallzahl in den Studien kritisiert, so dass deduziert wurde, dass es nur einen insuffizienten Beweis für die Wirksamkeit von Probiotika in Kombination mit antibiotischer Therapie in der Behandlung von *Clostridium difficile* gebe und es keinen Beweis für einen Nutzen einer alleinigen Probiotika-Therapie gebe (40).

In Studien, die sich mit der Prävention von *Clostridium difficile* Infektion durch Probiotika befassen, wurde, aktuellen systemischen Reviews zufolge, kein einheitlicher Effekt gesehen. So wird in einer Pilotstudie 2009 von Graul, Cain und Karpa berichtet, dass eine Kombination aus Bifidobakterien und Lactobacillus effektiv in der Verhinderung einer *Clostridium difficile* Infektion sind. Da diese Daten jedoch nicht, wie auch in dieser Untersuchung, Placebo-kontrolliert sind, kann man nicht von einem definitiven Beweis sprechen (82). In einer Doppel-blinden Placebo-kontrollierten Studie von Plummer et al. 2004 wurde hingegen kein Unterschied zwischen dem Prozentsatz von Patienten der Placebo- und der Probiotika-Gruppe, die nach Behandlung positiv auf *Clostridium difficile* Infektion getestet wurden, gesehen (83). Nur in einer randomisierten kontrollierten Studie, der Studie von Hickson et al., konnte ein positiver Effekt in der Prävention gezeigt werden (8). Wie oben angeführt, wird diese Studie jedoch wegen verschiedener Kritikpunkte beanstandet. Immer wieder wird bei der Analyse, auch der randomisierten, kontrollierten Studien, von Qualitätsmängeln, wie zum Beispiel zu kleine Fallzahlen, Unterschiede in der Wahl und Dosis der Probiotika, Dauer der Probiotika-Gabe und Unterschiede in der Diagnostik einer *Clostridium difficile* Infektion berichtet, so dass eine Verallgemeinerung der Ergebnisse nicht angenommen und der Gebrauch von Probiotika nicht auf

den Routineeinsatz übertragen werden kann (27, 30, 41-43). McFarland et al. kritisiert in einem Review von 2009 zwar ebenfalls das Fehlen standardisierter Studiendesigns, geringe Qualitätskontrollen für die Produkte und seltene schwere Nebenwirkungen, zieht aber dennoch das Fazit, dass Probiotika eine erfolgsversprechende Strategie in der Prävention und Therapie für Antibiotika-assoziierte und *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö darstellen (84). In einem Review von randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien, die die Wirksamkeit von *Saccharomyces boulardii* in der Prävention von *Clostridium difficile* Infektionen beurteilen, ziehen Tung, Dolovich und Lee das Fazit, dass *S. boulardii* gut verträglich zu sein scheint und effektiv in der sekundären Prävention von CDI-Rezidiven bei Patienten mit wiederholter antibiotischer Therapie sein könnte. Die Rolle von *Saccharomyces boulardii* in der primären Prävention ist jedoch ungenügend untersucht und daher kann der Einsatz in der Praxis nicht empfohlen werden (85). In der Clinical Practice Guideline for *Clostridium difficile* Infection in Adults 2010 der Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) und der Infectious Diseases Society of America (IDSA) wird eine Behandlung mit den zur Zeit auf dem Markt befindlichen Probiotika zur primären Prävention einer *Clostridium difficile* Infektion nicht empfohlen, da die Daten diesen Behandlungsansatz nur begrenzt absichern und ein potentielles Risiko für Infektionen durch Bakteriämie besteht (C-III). Die Expertengruppe fordert größere Studien, bevor die Behandlung mit Probiotika empfohlen werden kann (27).

Die Ergebnisse dieser Untersuchung reihen sich somit in die Schlussfolgerungen der aktuellen Studien ein. Ein positiver Effekt lässt sich zwar andeuten, jedoch ist kein sicherer Beweis erbracht, so dass, wie auch in den genannten Reviews gefordert, größere Studien mit besser strukturierten, einheitlichen Studiendesigns benötigt werden, um einen Einsatz von Probiotika in der Prävention von *Clostridium difficile* Infektionen abzusichern.

Des Weiteren ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass nur die Wirksamkeit speziell von Actimel® bei dieser Untersuchung getestet wurde. Der Drink enthält neben zwei Joghurtkulturen auch die probiotische Kultur *Lactobacillus casei defensis* DN- 114 001 (52), für die gute Überlebensraten bei der Magen-Darm-Passage gezeigt worden sind und eine probiotisch-wirksame Konzentration im Darm und Fäzes erreicht wird (55). Es lässt sich jedoch nicht mit genauer Sicherheit sagen, welche der drei Kulturen für einen positiven Effekt von Actimel® verantwortlich sein könnte und ob nicht genau das Zusammenspiel der drei Kulturen eine Wirksamkeit bedingt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung können somit nicht auf andere probiotische Drinks übertragen werden.

4.9 Hawthorne Effekt

Zu diskutieren ist, ob das Untersuchungsergebnis durch die vermehrte Aufmerksamkeit für *Clostridium difficile* Infektionen und damit einhergehende Verhaltensänderungen, dem sogenannten Hawthorne-Effekt, beeinflusst wurde.

Der Hawthorne-Effekt beschreibt ein Phänomen, welches bei Beobachtungsstudien erstmals in den 1920er Jahren entdeckt wurde. Man versteht darunter den Effekt, dass durch die Durchführung einer Untersuchung teilnehmende Personen, Patienten, aber auch Pflegepersonal ihr Verhalten ändern können, und somit Einfluss auf das Ergebnis einer Studie nehmen können (86). In verschiedenen medizinischen Studien konnte tatsächlich ein positiver Effekt durch die alleinige Beobachtung, beziehungsweise durch die Aufmerksamkeit und damit Zuwendung auf das zu untersuchende Ereignis, beschrieben werden (87-88). In dieser Untersuchung wäre speziell die Verhaltensänderung im Bereich der Hygiene anzusprechen. So könnte man annehmen, dass das Pflegepersonal durch die vermehrte Aufmerksamkeit für *Clostridium difficile* Infektionen durch die Intervention mit Actimel® gründlicher in der Verhinderung der Übertragung von Krankheitserregern von Patient zu Patient durch Verhaltensänderungen, wie zum Beispiel vermehrte Händedesinfektion, ist und so Einfluss auf die Anzahl der Erkrankungsfälle mit *Clostridium difficile* nimmt. So wurde in einer Studie durch Eckmanns et al. ein wesentlicher Einfluss des Hawthorne-Effektes auf die Compliance im Gebrauch von Händedesinfektionsmitteln, mit einem 55 % Anstieg der Compliance durch offenkundige Beobachtung der Probanden, nachgewiesen (89). Allerdings ist der Hawthorne-Effekt auch umstritten in der Literatur. Neben nachgewiesenen methodischen Mängeln der Originalarbeit wird kritisiert, dass noch andere Faktoren, zum Beispiel die Angst vor dem Arbeitsplatzverlust zum Zeitpunkt der großen Depression in den 1920er Jahren, Einfluss auf das Untersuchungsergebnis hatten und nicht berücksichtigt wurden (90-91). Ebenso ist zu diskutieren, ob sich ein möglicher Hawthorne-Effekt mit zunehmender Dauer einer Untersuchung wieder verringert. So wurde durch Leonard und Masatu eine Verbesserung in der Versorgung von Patienten durch ein Beobachtungsteam nachgewiesen und somit der Hawthorne-Effekt bestätigt. Allerdings wurde ebenso beobachtet, dass dieser positive Effekt nach einiger Zeit wieder nachlässt und die Qualität der Versorgung auf das Ausgangsniveau zurücksinkt (88).

In dieser Untersuchung wurde das Pflegepersonal nicht direkt und offenkundig in ihrem Verhalten beobachtet. Lediglich die Verteilung des Actimel®-Drinks könnte zu einer bewussteren Wahrnehmung des eigenen Verhaltens bei der Verhinderung der Übertragung von Krankheitserregern und somit zur Verbesserung geführt haben. Die Verteilung war zeitlich nicht begrenzt, sondern wurde weiter fortgeführt, ohne dass dem Pflegepersonal ein zeitlicher Rahmen der Untersuchung genannt wurde. Somit ist die Verteilung von Actimel® an antibiotisch behandelte

Patienten in die Routine-Versorgung übergegangen. Eine Auswirkung auf das Untersuchungsergebnis ist somit höchstens zu Beginn der Verteilung von Actimel® durch den Hawthorne-Effekt zu diskutieren.

4.10 Auswirkungen auf die Gesundheitskosten

Ein wichtiger Faktor, den es in der heutigen Zeit zu beachten gilt, ist die finanzielle Auswirkung auf die Gesundheitskosten. Kuijper, Coignard und Tull veranschlagen die potentiellen Kosten durch *Clostridium difficile* Infektionen in der Europäischen Union, mit einer geschätzten Population von 457 Millionen Bürgern, mit drei Milliarden Euro pro Jahr. In den USA geht man von 1,1 Milliarden Dollar pro Jahr aus. Bei der steigenden Morbidität und Mortalität wird eine Verdoppelung der Kosten in den nächsten vier Jahrzehnten erwartet (2).

Ein wichtiger Grund für die hohen Kosten bei einer *Clostridium difficile* Infektion könnte die verlängerte Liegedauer der erkrankten Patienten sein. So wurde in verschiedenen Untersuchungen gezeigt, dass die durchschnittliche Liegedauer der mit *Clostridium difficile* erkrankten Patienten länger war als bei Kontrollpatienten (10-11, 92-93). Zum Beispiel zeigte Song et al. in einer retrospektiven Studie, dass die *Clostridium difficile* Patienten (CDI-Patienten) durchschnittlich 5,5 Tage länger im Krankenhaus verblieben als die Kontrollpatienten. Die Kontrollpatienten wurden nach Alter, Station, Verweildauer, Komorbidität und Krankheitsschwere passend zu den erkrankten Patienten ausgewählt (10). Vonberg et al. ermittelte in einer Fall-Kontroll-Studie eine Verlängerung der durchschnittlichen Liegedauer von 7 Tagen unter Berücksichtigung derselben DRGs im gleichen Jahr, einer Aufenthaltsdauer von mindestens genauso so vielen Tagen wie die Aufenthaltsdauer der CDI-Patienten vor der Infektion und unter Berücksichtigung eines Charlson-Komorbiditäts-Score von +/-1 (11). In einer Untersuchung im Städtischen Krankenhaus Kiel 2004 wurde eine durchschnittliche Liegedauer von 23,5 Tagen für an *Clostridium difficile* erkrankten Patienten ermittelt. Dem gegenüber steht eine Liegedauer von durchschnittlich 10,8 Tagen bei den Kontrollpatienten. Allerdings wurden die Kontrollpatienten nur nach Abteilung, Zeitpunkt der Aufnahme, Alter (maximal +/- 5 Jahre) und Geschlecht ausgewählt. Grunderkrankungen der Patienten wurden nicht berücksichtigt (94). Bei dieser Untersuchung, im Jahr 2007 und 2008, wurde sogar eine durchschnittliche Verweildauer der an nosokomialer *Clostridium difficile* Infektion erkrankten Patienten der Medizinischen Kliniken von 28,02 Tagen errechnet. Die mittlere Verweildauer aller Patienten des Städtischen Krankenhauses Kiel betrug dagegen nur 7,18 Tage. Hierbei bleibt aber zu berücksichtigen, dass es sich bei dem Vergleich nicht um Kontrollpatienten mit ähnlichen Voraussetzungen wie bei den CDI-Patienten handelt. Zudem ist die Länge der Krankenhausverweildauer ebenfalls ein wichtiger Risikofaktor, um überhaupt eine *Clostridium difficile* Infektion zu entwickeln (19).

Die Kosten einer Antibiotika-Therapie speziell gegen *Clostridium difficile* und erforderliche Diagnostik im stationären Verlauf, wie zum Beispiel Laboruntersuchungen oder eventuelle Isolierungsmaßnahmen und Verlegungen auf Intensivstationen, tragen ebenfalls zu den erheblichen Mehrkosten einer *Clostridium difficile*-assoziierten Infektion bei (92). Aufgrund dieser hohen Kosten werden Strategien zur Eindämmung und Prävention der *Clostridium difficile* Infektionen gefordert, um Auswirkungen auf das Gesundheitssystem entgegenzuwirken (11, 92, 94).

Im Vergleich zu den zu erwartenden Mehrkosten bei einer Infektion sind die Kosten der Actimel®-Intervention zur Prävention der Erkrankung als gering einzustufen. Nach den Zahlen der Service GmbH des Städtischen Krankenhauses Kiel wurden im Jahr 2007 1 403,10 Euro (zzgl. 19 % MwSt.) und im Jahr 2008, als die Untersuchung auf das ganze Haus ausgedehnt wurde, 8 554,27 Euro (zzgl. 19 % MwSt.) für die geordneten Actimel®-Flaschen ausgegeben. Im Vergleich dazu hat Wilcox et al. 1996 in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie mit 50 Fällen, die eine *Clostridium difficile* Infektion entwickelt haben, und 92 Kontrollfällen im Addenbrooke's Hospital Cambridge Mehrkosten bei einer *Clostridium difficile* Infektion von 4 000 Pfund Sterling pro Fall, das sind umgerechnet etwa 4 870 Euro pro Fall, ermittelt (92). Dass heißt, bereits die Verhinderung von zwei Fällen einer *Clostridium difficile* Infektion, bei angenommenen Mehrkosten von 4 870 Euro pro Fall, würde die Kosten des Einkaufs der Actimel®-Flaschen für eine gesamte Klinik mit etwa 640 Betten (Gesamtbettenzahl des Städtischen Krankenhauses Kiel) aufwiegen. Jeder weitere verhinderte Fall einer *Clostridium difficile* Infektion würde zu einer deutlichen Entlastung bei den Gesundheitskosten führen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In den letzten Jahren wurde ein Anstieg der Morbidität und Mortalität der Infektionen mit *Clostridium difficile* in Europa und Nordamerika beobachtet. Steigende Gesundheitskosten werden erwartet. Aufgrund dieser Entwicklung wird vermehrt nach Präventionsmaßnahmen wie die Gabe von Probiotika an antibiotisch behandelte Patienten geforscht. Es wird vermutet, dass Probiotika die Darmflora, die insbesondere durch die Behandlung mit Antibiotika zerstört wird, schützen beziehungsweise reparieren und so eine *Clostridium difficile* Infektion verhindern können. Diese These wurde in dieser Arbeit mit einer Korrelationsstudie, angelehnt an die Studie von Hickson et al. im British Medical Journal (8), untersucht.

Antibiotisch behandelte Patienten der internistischen Kliniken des Städtischen Krankenhauses Kiel wurde eine Prophylaxe mit dem probiotischen Drink Actimel® angeboten. Die Anzahl der *Clostridium difficile* Infektionen wurde registriert und mit vorangegangenen Zeiträumen, in denen keine Prophylaxe erfolgte, verglichen. Der Einfluss von Risikofaktoren, wie der Gebrauch von Antibiotika, Protonenpumpenhemmer, Alter und Komorbidität der Patienten sowie jahreszeitliche Einflüsse wurde in die Betrachtung der Ergebnisse mit einbezogen.

Während der organisierten Verabreichung des probiotischen Drinks Actimel® zeigte sich in allen medizinischen Abteilungen des Städtischen Krankenhauses Kiel eine Reduktion der Inzidenz nosokomialer *Clostridium difficile* Infektionen. Diese Reduktion war in allen drei medizinischen Abteilungen statistisch signifikant. Das relative Risiko im Interventionszeitraum betrug für eine *Clostridium difficile* Infektion 0,57 (95 %-Konfidenzintervall 0,43–0,75) im Vergleich zu den Kontrollzeiträumen.

Eine Beeinflussung des Ergebnisses durch veränderte Risikofaktoren, wie zum Beispiel dem Verbrauch von Antibiotika und Protonenpumpenhemmern ist allerdings nicht auszuschließen. Beeinflussungen durch erhöhte Komorbidität, Alter oder durch jahreszeitliche Einflüsse erscheinen nach den vorliegenden Daten dagegen unwahrscheinlich. Angesichts der vorliegenden Ergebnisse sind größere kontrollierte Studien notwendig, um einen tatsächlichen protektiven Effekt von Actimel® zu beweisen. Sollte sich dieser bestätigen, wäre eine prophylaktische Intervention kostengünstig.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Borgmann S, Kist M, Jakobiak T, Reil M, Scholz E, von Eichel-Streiber C, Gruber H, Brazier JS, Schulte B. Increased number of Clostridium difficile infections and prevalence of Clostridium difficile PCR ribotype 001 in southern Germany. Euro Surveill 2008; 13.
2. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2006; 12: S 2-18.
3. Deneve C, Janoir C, Poilane I, Fantinato C, Collignon A. New trends in Clostridium difficile virulence and pathogenesis. Int J Antimicrob Agents 2009; 33: S 24-28.
4. Gerding DN. Clostridium difficile 30 years on: what has, or has not, changed and why? Int J Antimicrob Agents 2009; 33: S 2-8.
5. Bauer MP, van Dissel JT. Alternative strategies for Clostridium difficile infection. Int J Antimicrob Agents 2009; 33: S 51-56.
6. Giannasca PJ, Warny M. Active and passive immunization against Clostridium difficile diarrhea and colitis. Vaccine 2004; 22: S 848-856.
7. Senok AC, Rotimi VO. The management of Clostridium difficile infection: antibiotics, probiotics and other strategies. J Chemother 2008; 20 :S 5-13.
8. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C, Bulpitt CJ. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. BMJ 2007; 335: S 80.
9. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. N Engl J Med 1994; 330: S 257-262.
10. Song X, Bartlett JG, Speck K, Naegeli A, Carroll K, Perl TM. Rising economic impact of clostridium difficile-associated disease in adult hospitalized patient population. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29: S 823-828.
11. Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, Schwab F, Zindler S, Gastmeier P. Costs of nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhoea. J Hosp Infect 2008; 70: S 15-20.
12. al Saif N, Brazier JS. The distribution of Clostridium difficile in the environment of South Wales. J Med Microbiol 1996; 45: S 133-137.
13. Larson HE, Barclay FE, Honour P, Hill ID. Epidemiology of Clostridium difficile in infants. J Infect Dis 1982; 146: S 727-733.
14. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. N Engl J Med 1989; 320: S 204-210.
15. Fekety R, Kim KH, Brown D, Batts DH, Cudmore M, Silva J, Jr. Epidemiology of antibiotic-associated colitis; isolation of Clostridium difficile from the hospital environment. Am J Med 1981; 70: S 906-908.

16. Job ML, Jacobs NF, Jr.
Drug-induced Clostridium difficile-associated disease. *Drug Saf* 1997; 17: S 37-46.
17. Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for Clostridium difficile diarrhoea. *J Hosp Infect* 2003; 54: S 243-245.
18. Raza S, Baig MA, Russell H, Gourdet Y, Berger BJ. Clostridium difficile infection following chemotherapy. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2010; 5: S 1-9.
19. Bignardi GE. Risk factors for Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect* 1998 Sep;40(1):1-15.
20. Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP.
Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial Clostridium difficile diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: S 653-659.
21. Elixhauser A, Jhung M. Clostridium Difficile-Associated Disease in U.S. Hospitals, 1993-2005: Statistical Brief #50. 2006.
22. Johnson S, Kent SA, O'Leary KJ, Merrigan MM, Sambol SP, Peterson LR, Gerding DN.
Fatal pseudomembranous colitis associated with a variant clostridium difficile strain not detected by toxin A immunoassay. *Ann Intern Med* 2001; 135: S 434-438.
23. Borriello SP, Wren BW, Hyde S, Seddon SV, Sibbons P, Krishna MM, Tabaqchali S, Manek S, Price AB. Molecular, immunological, and biological characterization of a toxin A-negative, toxin B-positive strain of Clostridium difficile. *Infect Immun* 1992; 60: S 4192-4199.
24. De Girolami PC, Hanff PA, Eichelberger K, Longhi L, Teresa H, Pratt J, Cheng A, Letourneau JM, Thorne GM. Multicenter evaluation of a new enzyme immunoassay for detection of Clostridium difficile enterotoxin A. *J Clin Microbiol* 1992; 30: S 1085-1088.
25. DiPersio JR, Varga FJ, Conwell DL, Kraft JA, Kozak KJ, Willis DH.
Development of a rapid enzyme immunoassay for Clostridium difficile toxin A and its use in the diagnosis of C. difficile-associated disease. *J Clin Microbiol* 1991; 29: S 2724-2730.
26. Kyne L, Farrell RJ, Kelly CP.
Clostridium difficile. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: S 753-777.
27. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH.
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* 2010; 31: S 431-455.
28. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tull P, Gastmeier P, van den Broek PJ, Colville A, Coignard B, Daha T, Debast S, Duerden BI, van den Hof S, van der Kooi T, Maarleveld HJ, Nagy E, Notermans DW, O'Driscoll J, Patel B, Stone S, Wiuff C. Infection control measures to limit the spread of Clostridium difficile. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: S 2-20.

29. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP.
Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001; 357: S 189-193.
30. Verna EC, Lucak S. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend?
Therap Adv Gastroenterol 2010; 3: S 307-319.
31. Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME.
Probiotics and immunity. *J Gastroenterol* 2009; 44: S 26-46.
32. Meuer S. Thieme-Refresher Ernährungsmedizin - Probiotika in Prophylaxe und Therapie.
Grundsätzliche Bedeutung und Anwendungsrelevanz. Thieme Refresher 2006.
33. de Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeir J.
Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr* 2005; 44: S 406-413.
34. de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, Ott S, Hampe J, Schreiber S, Heller K, Schrezenmeir J. Probiotic bacteria reduced duration and severity but not the incidence of common cold episodes in a double blind, randomized, controlled trial.
Vaccine 2006; 24: S 6670-6674.
35. Kalliomaki M, Antoine JM, Herz U, Rijkers GT, Wells JM, Mercenier A.
Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics. *J Nutr* 2010; 140: S 713-721.
36. McFarland LV.
Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812-822.
37. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: S 1202-1209.
38. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS.
The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: S 1033-1049.
39. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF.
Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD003048.
40. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD004611.
41. Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy JM. Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review.
CMAJ 2005; 173: S 167-170.

42. Miller M. The fascination with probiotics for *Clostridium difficile* infection: lack of evidence for prophylactic or therapeutic efficacy. *Anaerobe* 2009; 15: S 281-284.
43. Miller MA. Clinical management of *Clostridium difficile*-associated disease. *Clin Infect Dis* 2007; 45: S 122-128.
44. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: S 1256-1264.
45. Cannon JP, Lee TA, Bolanos JT, Danziger LH. Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: a retrospective review of over 200 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: S 31-40.
46. De Groote MA, Frank DN, Dowell E, Glode MP, Pace NR. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S 278-280.
47. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 115: S 178-181.
48. Cherifi S, Robberecht J, Miendje Y. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an elderly patient with *Clostridium difficile* colitis. *Acta Clin Belg* 2004; 59: S 223-224.
49. Henry S, D'Hondt L, Andre M, Holemans X, Canon JL. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a head and neck cancer patient: a case report and review of the literature. *Acta Clin Belg* 2004; 59: S 220-222.
50. Cassone M, Serra P, Mondello F, Girolamo A, Scafetti S, Pistella E, Venditti M. Outbreak of *Saccharomyces cerevisiae* subtype *boulardii* fungemia in patients neighboring those treated with a probiotic preparation of the organism. *J Clin Microbiol* 2003; 41: S 5340-5343.
51. Lestin F, Pertschy A, Rimek D. [Fungemia after oral treatment with *Saccharomyces boulardii* in a patient with multiple comorbidities]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: S 2531-2533.
52. Schlamp S. Fact Sheet Danone Deutschland GmbH_04.11.2011 [aktualisiert 21.06.2011, Zugriffsdatum 10.11.2011]. Verfügbar unter: http://www.danone.de/danone/autark/presse/danone/downloads/Fact_Sheet_Danone_Deutschland_GmbH.pdf.
53. Schlamp S. Factsheet Actimel_04.11.2011 [aktualisiert 07.04.2011, Zugriffsdatum 10.11.2011]. Verfügbar unter: http://www.danone.de/danone/autark/presse/actimel/downloads/Factsheet_Actimel.pdf.
54. Danone Deutschland GmbH. Actimel Produktmonographie 2008: S 31.
55. Oozeer R, Leplingard A, Mater DD, Mogenet A, Michelin R, Seksek I, Marteau P, Dore J, Bresson JL, Corthier G. Survival of *Lactobacillus casei* in the human digestive tract after consumption of fermented milk. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72: S 5615-5617.

56. Ventzke R, Hückstaedt A, Kühl A. Strukturierter Qualitätsbericht gemäß §137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 6 SGBV für das Berichtsjahr 2008. Kiel: Städtisches Krankenhaus Kiel; 2009 [aktualisiert 27.08.2009, Zugriffsdatum 05.11.2011]; Verfügbar unter: <http://www.kliniken.de/qualitaetsberichte/download/24116-Kiel-Staedt-Krankenhaus-260100089-00-2008.pdf>.
57. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med* 2009; 7: S 357-363.
58. Schneeweiss S, Maclure M. Use of comorbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases. *Int J Epidemiol* 2000; 29: S 891-898.
59. Olsson T, Terent A, Lind L. Charlson Comorbidity Index can add prognostic information to Rapid Emergency Medicine Score as a predictor of long-term mortality. *Eur J Emerg Med* 2005; 12: S 220-224.
60. Fried L, Bernardini J, Piraino B. Comparison of the Charlson Comorbidity Index and the Davies score as a predictor of outcomes in PD patients. *Perit Dial Int* 2003; 23: S 568-573.
61. Sundararajan V, Quan H, Halfon P, Fushimi K, Luthi JC, Burnand B, Ghali WA. Cross-national comparative performance of three versions of the ICD-10 Charlson index. *Med Care* 2007; 45: S 1210-1215.
62. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: S 373-383.
63. Medizinische Informatik: DRG. WIKIBOOKS; 2010 [aktualisiert 01.10.2010, Zugriffsdatum 05.11.2011]; Verfügbar unter: http://de.wikibooks.org/wiki/Medizinische_Informatik:_DRG.
64. AG R-B. Ridascreen Clostridium difficile Toxin A/B (Art. Nr.: 0801). R-Biopharm AG; [aktualisiert 26.09.2006, Zugriffsdatum 29.04.2011]; Verfügbar unter: http://www.r-biopharm.com/product_site.php?&product_class_one=QW50aWdlbiBEZXRIY3Rpb24=&product_class_two=VG94aW5z&product_class_three=&product_id=347&.
65. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, Kleinkauf N, Eckmanns T, Lambert ML, Drudy D, Fitzpatrick F, Wiuff C, Brown DJ, Coia JE, Pituch H, Reichert P, Even J, Mossong J, Widmer AF, Olsen KE, Allerberger F, Notermans DW, Delmee M, Coignard B, Wilcox M, Patel B, Frei R, Nagy E, Bouza E, Marin M, Akerlund T, Virolainen-Julkunen A, Lyytikäinen O, Kotila S, Ingebretsen A, Smyth B, Rooney P, Poxton IR, Monnet DL. Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill* 2008; 13.
66. O'Connor JR, Johnson S, Gerding DN. Clostridium difficile infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology* 2009; 136: S 1913-1924.

67. Jarvis WR, Schlosser J, Jarvis AA, Chinn RY. National point prevalence of *Clostridium difficile* in US health care facility inpatients, 2008. *Am J Infect Control* 2009; 37: S 263-270.
68. Jayatilaka S, Shakov R, Eddi R, Bakaj G, Baddoura WJ, DeBari VA. *Clostridium difficile* infection in an urban medical center: five-year analysis of infection rates among adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors. *Ann Clin Lab Sci* 2007; 37: S 241-247.
69. Verdenelli MC, Ghelfi F, Silvi S, Orpianesi C, Cecchini C, Cresci A. Probiotic properties of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus paracasei* isolated from human faeces. *Eur J Nutr* 2009; 48: S 355-363.
70. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S 12-18.
71. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, Rene P, Monczak Y, Dascal A. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353: S 2442-2449.
72. Stelzmueller I, Goegele H, Biebl M, Wiesmayr S, Berger N, Tabarelli W, Ruttman E, Albright J, Margreiter R, Fille M, Bonatti H. *Clostridium difficile* colitis in solid organ transplantation-- a single-center experience. *Dig Dis Sci* 2007; 52: S 3231-3236.
73. Zerey M, Paton BL, Lincourt AE, Gersin KS, Kercher KW, Heniford BT. The burden of *Clostridium difficile* in surgical patients in the United States. *Surg Infect (Larchmt)* 2007; 8: S 557-566.
74. Polgreen PM, Yang M, Bohnett LC, Cavanaugh JE. A time-series analysis of *clostridium difficile* and its seasonal association with influenza. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: S 382-387.
75. Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR. Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987-2001. *J Infect Dis* 2004; 189: S 1585-1589.
76. Wilcox MH, Sandoe JA. Probiotics and diarrhea: Data are not widely applicable. *BMJ* 2007; 335: S 171.
77. Billyard T. Probiotics and diarrhea: No high risk antibiotics? *BMJ* 2007; 335: S 171.
78. Konfortov MB. Probiotics and diarrhea: No proton pump inhibitors? *BMJ* 2007; 335: S 171.
79. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox JL, Noorani Z, et al.

- A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994; 271: S 1913-1918.
80. Wullt M, Hagslatt ML, Odenholt I.
Lactobacillus plantarum 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: S 365-367.
 81. Lawrence SJ, Korzenik JR, Mundy LM.
Probiotics for recurrent *Clostridium difficile* disease. *J Med Microbiol* 2005; 54: S 905-906.
 82. Graul T, Cain AM, Karpa KD.
Lactobacillus and bifidobacteria combinations: a strategy to reduce hospital-acquired *Clostridium difficile* diarrhea incidence and mortality. *Med Hypotheses* 2009; 73: S 194-198.
 83. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J.
Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. *Int Microbiol* 2004; 7: S 59-62.
 84. McFarland LV. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe* 2009.
 85. Tung JM, Dolovich LR, Lee CH. Prevention of *Clostridium difficile* infection with *Saccharomyces boulardii*: a systematic review. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: S 817-821.
 86. Hawthorne-Effect. Wikipedia; [aktualisiert 28.07.2009, Zugriffsdatum 12.08.2009];
Verfügbar unter: <http://de.wikipedia.org/wiki/Hawthorne-Effekt>.
 87. McCarney R, Warner J, Iliffe S, van Haselen R, Griffin M, Fisher P.
The Hawthorne Effect: a randomised, controlled trial. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: S 30.
 88. Leonard K, Masatu MC. Outpatient process quality evaluation and the Hawthorne Effect. *Soc Sci Med* 2006; 63: S 2330-2340.
 89. Eckmanns T, Bessert J, Behnke M, Gastmeier P, Ruden H.
Compliance with antiseptic hand rub use in intensive care units: the Hawthorne effect. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: S 931-934.
 90. Wickstrom G, Bendix T. The "Hawthorne effect"--what did the original Hawthorne studies actually show? *Scand J Work Environ Health* 2000; 26: S 363-367.
 91. Kompier MA. The "Hawthorne effect" is a myth, but what keeps the story going? *Scand J Work Environ Health* 2006; 32: S 402-412.
 92. Wilcox MH, Cunniffe JG, Trundle C, Redpath C. Financial burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1996; 34: S 23-30.
 93. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2002; 34: S 346-353.

94. Raig SC. Ökonomische und epidemiologische Aspekte von nosokomialen *Clostridium difficile* assoziierten Erkrankungen 2006: S 7+13.

7. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: durchschnittliche Nährwertangaben von Actimel® Classic	11
Tabelle 2: Fallzahlen der internistischen Kliniken des Städtischen Krankenhauses Kiel 2008	13
Tabelle 3: Charlson Komorbiditäts-Score-Index	15
Tabelle 4: Score je Lebensdekade	16
Tabelle 5: Fallzahlen III. Medizin, Vorversuch	19
Tabelle 6: Fallzahlen I. Medizin	20
Tabelle 7: Fallzahlen II. Medizin	21
Tabelle 8: Fallzahlen der ambulanten <i>Clostridium difficile</i> Infektionen	22
Tabelle 9: Anzahl der rezidivierenden <i>Clostridium difficile</i> Infektionen	22
Tabelle 10: Gesamter Antibiotika-Verbrauch, I. Medizin	23
Tabelle 11: Aminopenicillin-, Cephalosporin- und Clindamycin-Verbrauch, I. Medizin	23
Tabelle 12: Gesamter Antibiotika-Verbrauch, II. Medizin	24
Tabelle 13: Aminopenicillin-, Cephalosporin- und Clindamycin-Verbrauch, II. Medizin	24
Tabelle 14: Protonenpumpenhemmer-Verbrauch, I. Medizin	25
Tabelle 15: Protonenpumpenhemmer-Verbrauch, II. Medizin	25
Tabelle 16: Alter der Patienten, I. Medizin	26
Tabelle 17: Alter der Patienten, II. Medizin	26
Tabelle 18: Komorbiditäts-Score der erkrankten Patienten	27
Tabelle 19: durchschnittlicher Komorbiditäts-Score pro Fall der erkrankten Patienten	27
Tabelle 20: Case Mix Index in der I. Medizin	28
Tabelle 21: Case Mix Index in der II. Medizin	28
Tabelle 22: Anzahl der Untersuchungen im gesamten Städtischen Krankenhaus Kiel	29
Tabelle 23: Verweildauer (VWD), I. Medizin	29
Tabelle 24: Verweildauer (VWD), II. Medizin	30
Tabelle 25: Actimel®-Order vom 01.04. bis 31.12.2008 der I. und II. Medizin	30

8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Inzidenz von CDI in Deutschland (2000–2008) nach den Zahlen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de)	6
Abbildung 2: Inzidenz von CDI in den verschiedenen Kliniken mit 95 %-Konfidenzintervallen	21
Abbildung 3: Actimel®-Or der und nosokomiale CDI-Fälle aufgeschlüsselt nach Monaten im Jahr 2008 der I. und II. Medizinischen Klinik	31
Abbildung 4: Vergleich der Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes mit der Anzahl der CDI-Fälle im gesamten Städtischen Krankenhaus Kiel in den Jahren 2000 bis 2010	34

9. DANKSAGUNG

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Kneba, Leiter der II. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Kiel, für die Möglichkeit diese Arbeit in seiner Abteilung zu erstellen.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Dr. med. Michael Siemann, Oberarzt der Bakteriologie des Städtischen Krankenhauses Kiel, für die Überlassung des Themas, seine gute Betreuung und für seine tatkräftige Unterstützung während der Arbeit.

Desweiteren gilt ein großer Dank Herrn Privat-Dozent Dr. med. Christian Hoffmann für die gute Betreuung und die Hilfestellung bei der Arbeit.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Frau Diplom-Statistikerin Dr. rer. nat. Sandra Freitag-Wolf für die Hilfe bei der Statistik und bei Frau Mareike Fischer, Mitarbeiterin im Controlling des Städtischen Krankenhauses Kiel, für die schnelle Bereitstellung gewünschter Daten.

Ein weiterer Dank gilt allen Mitarbeitern des Bakteriologischen Instituts und den Mitarbeitern auf den Stationen des Städtischen Krankenhauses Kiel.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, meiner Tochter Freda Hamel, meinem Ehemann Kristian Hamel, meiner Schwester Lena Salden und meinem Vater Manfred Salden bedanken, die mir jederzeit mit Verständnis, viel Hilfsbereitschaft und Rat und Tat zur Seite standen.

10. LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name	Lisa Hamel, geb. Salden
Geburtstag und -ort	22.08.1979, Kiel
Nationalität	Deutsch
Familienstand	Verheiratet
Wohnort	Schauenburgerstr. 31a, 24105 Kiel
Telefon, E-Mail	0431/6910708, lhamel@gmx.net

Ausbildung/ Studium

08/1990- 07/1999	Gymnasium Altenholz Stift, Abitur
10/1999- 09/2001	Studium der Humanmedizin an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
27.08.2001	Physikum
10/2001- 07/2006	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
25.03.2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
15.03.2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
19.06.2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

07- 09/2002	Praxis Dr. med. A. Leybold, Allgemeinmedizin
07- 08/2003	III. Medizinische Klinik des Städtischen Krankenhauses Kiel Prof. Dr. med. W. B. Schwerk
02/2004	Pädiatrische Klinik des Städtischen Krankenhauses Kiel Priv.-Doz. Dr. med. A. Claaß
07/2004	Klinik für Unfallchirurgie des UKSH, Campus Kiel Priv.-Doz. Dr. med. H.-J. Egbers

Praktisches Jahr

04- 08/2005	Chirurgische Klinik des Städtischen Krankenhauses Kiel Prof. Dr. med. I. Vogel
08- 09/2005	III. Medizinische Klinik des Städtischen Krankenhauses Kiel Prof. Dr. med. W. B. Schwerk
10- 11/2005	Dep. of Gastroenterology, Wellington Hospital, Neuseeland Dr. med. J. Wyeth
11/2005- 03/2006	Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH, Campus Kiel Prof. Dr. med. W. Jonat

Aktuelle Tätigkeit

01.07.2006 bis dato	Assistenzärztin der Städtischen Frauenklinik Kiel Chefarzt Dr. med. M. Kuther
Seit Dezember 2008	Arbeit an der vorliegenden Dissertation

11. ANHANG

11.1 Handzettel für das Personal über die Durchführung der Verteilung von Actimel®

Prophylaktischer Einsatz von probiotischem Joghurt (Actimel®) bei Patienten und Patientinnen mit Antibiotikatherapie zur Prophylaxe von Antibiotika-assoziiertes Diarrhöe (AAD)

Ausgangssituation:

1. Im Jahr 2006 wurden im SKK 434 Fälle mit *Clostridium difficile* assoziertes Diarrhöe (CDAD) und 35 Rezidive einer CDAD behandelt.
2. Die mittlere Liegedauer der ersten 200 Fälle des Jahres 2007 (1.1. bis 15.5.) betrug 25 Tage (plus 15 d gegenüber gleichaltrigen Fällen ohne CDAD).
3. Die CFR von CDAD-Fällen im SKK beträgt 12 %.
4. Im BMJ vom 29.06.2007* wurde der prophylaktische Effekt von Actimel® belegt. In der Analyse konnte gezeigt werden, dass bei „Behandlung“ von 5 Fällen mit Actimel® eine AAD verhindert wird und auch die Fallzahlen von CDAD (6:1) reduziert wurden.
5. Die mittleren Kosten zur Prävention einer AAD in der Studie betragen ca. 74 €. (Die Kosten für einen CDAD-Fall im SKK liegen bei ca. 2.800 €).
6. In einer internen Fallkontrollstudie über einen Zeitraum von 240 Tagen konnte in der 3. Med. Klinik die Zahl der nosokomialen CDAD-Fälle durch den Einsatz von Actimel® um 55 % gesenkt werden ($p = 0,028$ im Chi²-Test). Im gleichen Zeitraum nahm die Fallzahl nosokomialer CDAD im SKK (ohne Fälle der 3. Med.) um 7 % zu (als externe Kontrollgruppe (alle Fälle) diente die Klinik Preetz: Veränderung plus 69 %).

Beschluss der Arbeitsgruppe der AMK vom 11.12.2007:

Ab KW01/2008 können alle Stationen des SKK (vorerst unbefristet) Actimel® in der Küche ordern. Die Entwicklung der Fallzahlen von CDAD wird für die Kliniken unseres Hauses weiter dokumentiert und in 90 Tagen erneut ausgewertet (verantwortlich: Mikrobiologie). Die Hygiene-Kommission kann den Abbruch der Intervention beschließen, wenn die Maßnahme zu keiner Reduktion der Anzahl der CDAD-Fälle führt.

Die Mehrkosten (im fünfstelligen € - Bereich) werden von der Service-GmbH getragen. Die Kosten des Programms werden in Zusammenarbeit mit dem Controlling überwacht.

* Hickson et al.: Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. BMJ online 29.06.2007

Prophylaxe der Antibiotika-assoziierten Diarrhöe mit Actimel®

Einschlusskriterien und Durchführung der „Behandlung“ mit Actimel®:

1. Fälle mit Antibiotika-Therapie bekommen morgens und abends zusätzlich zu den Mahlzeiten je 100 ml Actimel® (1-0-1).
2. Die Gabe von Actimel® wird nicht später als 2 Tage nach Start der Antibiotika-Therapie begonnen.
3. Die Prophylaxe wird 7 Tage über die Dauer der Antibiotika-Therapie hinaus fortgeführt (sofern die Fälle weiter im SKK verbleiben).
4. Die Gabe von Actimel® wird **ärztlich angeordnet** und in der Kurve dokumentiert.

Ausschlusskriterien:

1. Bei Aufnahme bestehende Durchfallerkrankungen.
2. Grunderkrankungen des Darmes, die mit Diarrhöen einhergehen.
3. Schwere Immunsuppression (-kompromittierung) ist eine generelle Kontraindikation für Probiotika (auch für Perenterol®)

Abbruch der Prophylaxe

1. Diagnose einer *Clostridium difficile* -assoziierten Diarrhöe während der Prophylaxe (Ersatz von Actimel® durch Perenterol®).
2. Diagnose einer Septischen Erkrankung während der laufenden Prophylaxe mit Actimel® .

11.2 Veröffentlichung der Arbeit

11.2.1 Abstract

Veröffentlicht in der Zeitschrift für Gastroenterologie (Ausgabe September 2011, Seite 1352)

Efficacy of *Lactobacillus casei defensis* in preventing *Clostridium difficile* infections

Lisa Hamel, Sandra Freitag-Wolf, Christian Hoffmann, Michael Siemann

Background: Probiotics such as *Lactobacillus casei defensis* (LBCD) are discussed to prevent *Clostridium difficile* infections (CDI).

Methods: In a prospective case-control study of the medical departments of the Städtisches Krankenhaus Kiel, a prophylaxis with LBCD was offered to patients who were treated with antibiotics during their hospital stay. The CDI incidence during the intervention period from 01.04.2008 to 31.12.2008 was compared with the incidence during a previous period of the same months in 2007. Risk factors with a potential impact on CDI incidence were considered.

Results: The numbers of CDI were:

Department	Intervention period	Control period	p-value
I. Medical Dpt	35/ 2,760 (1.3 %, 95 %CI 0.9-1.8)	51/ 2,391 (2.1 %, 95 %CI 1.6-2.8)	0.011
II. Medical Dpt	29/ 2,546 (1.1 %, 95 %CI 0.8-1.6)	48/ 2,453 (2.0 %, 95 %CI 1.4-2.6)	0.013
III. Medical Dpt	14/ 1,314 (1.1 %, 95 %CI 0.6-1.8)	28/ 1,261 (2.2 %, 95 %CI 1.5-3.2)	0.015

During the intervention period, the relative risk of CDI was 0.57 (95 %CI 0.43-0.75) compared to the control period. However, when potential risk factors were analyzed, a slightly lower use of antibiotics and of proton pump inhibitors was observed during the intervention period. Age or comorbidity showed no differences.

Conclusions: During a period of organized administration of LBCD, a significant reduction of the incidence of CDI was observed. Although a potential impact of changing risk factors for CDI cannot be ruled out, these results may merit further investigation.

Wirkung von Probiotika auf die Erkrankungsrate *Clostridium difficile* assoziierter Diarrhö

Efficacy of *Lactobacillus casei* *defensis* in preventing *Clostridium difficile* infections

Lisa Hamel¹, Sandra Freitag-Wolf², Christian Hoffmann³, Michael Siemann¹

(1) Städtisches Krankenhaus Kiel, (2) UKSH, Campus Kiel, (3) Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg

Hintergrund

In den letzten Jahren wurde weltweit ein Anstieg der Morbidität und Mortalität mit *Clostridium difficile* beobachtet. Steigende Gesundheitskosten werden erwartet (1).

Im British Medical Journal wurde 2007 eine Studie von Hickson et al. veröffentlicht, in der bei routinemäßigem Gebrauch von Probiotika an antibiotisch behandelte Patienten eine Verringerung der Morbidität, Mortalität und Kosten einer *Clostridium difficile* Infektion (CDI) vermutet wurde (2).

Methoden

In einer prospektiven Fall-Kontrollstudie am Städtischen Krankenhaus Kiel wurde antibiotisch behandelten Patienten eine Prophylaxe mit *Lactobacillus casei* *defensis* (LBCE) angeboten.

Material

Der probiotische Drink Actimel®, der LBCE enthält, wurde den Patienten innerhalb von 48 Stunden nach Beginn, für die Dauer und für weitere sieben Tage nach Beendigung der antibiotischen Therapie zweimal täglich angeboten.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Diarrhö bei Aufnahme, Grunderkrankungen des Darms, die mit Diarrhö einhergehen können, wie zum Beispiel Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, und schwere Immunsuppression, gemessen an einer neutrophilen Granulozytenzahl von weniger als 1500/µl. Es wurden nur nosokomial erworbene Infektionen berücksichtigt.

Zeitraum/Vorgehensweise

Im ersten Schritt, dem sogenannten Vorversuch, wurde die Inzidenz von CDI der 146 Tage bevor und nach der Einführung des probiotischen Drinks mit LBCE der III. Medizinischen Klinik verglichen.

In einem zweiten Schritt wurden die CDI Inzidenzen der I. und II. Medizinischen Klinik während des Interventionszeitraumes vom 01. April bis 31. Dezember 2008 mit der Inzidenz des vorangegangenen Zeitraumes der gleichen Monate des Jahres 2007 verglichen.

Einflussfaktoren

Der Gebrauch von Antibiotika und Protonenpumpenhemmern, Alter und Komorbidität der Patienten und jahreszeitliche Einflüsse wurde im zweiten Schritt analysiert und in der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt.

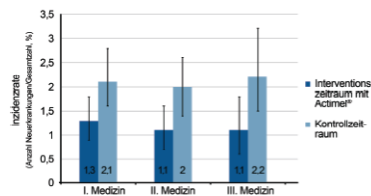
Resultate

Inzidenz

In den Interventionszeiträumen betrug das relative Risiko eine nosokomiale CDI zu entwickeln 0,57 (95% KI: 0,43-0,75) im Vergleich zu den Kontrollzeiträumen.

Abteilung	Interventionszeitraum	Kontrollzeitraum	p-Wert	Rel. Risiko
I. Medizin	35/2.760 1,3% (0,9-1,8)	51/2.391 2,1% (1,6-2,8)	0,011	0,595 (0,39-0,907)
II. Medizin	29/2.546 1,1% (0,8-1,6)	48/2.453 2,0% (1,4-2,6)	0,013	0,582 (0,371-0,915)
III. Medizin	14/1.314 1,1% (0,6-1,8)	28/1.261 2,2% (1,5-3,2)	0,015	0,48 (0,258-0,894)

Inzidenz von CDI in den verschiedenen Kliniken mit 95%-Konfidenzintervallen



Gesamter Antibiotikaverbrauch pro Fall

Abteilung	Interventionszeitraum	Kontrollzeitraum	Veränderung (%)
I. Medizin	7,4	7,70	-4,3%
II. Medizin	15,17	16,68	-9,1%

High-risk Antibiotikaverbrauch pro Fall (Aminopenicillin, Cephalosporin und Clindamycin)

Abteilung	Interventionszeitraum	Kontrollzeitraum	Veränderung (%)
I. Medizin	4,17	4,52	-7,7%
II. Medizin	3,34	4,74	-29,5%

Protonenpumpenhemmer-Verbrauch pro Fall

Abteilung	Interventionszeitraum	Kontrollzeitraum	Veränderung (%)
I. Medizin	6,41	6,82	-6%
II. Medizin	9,93	10,60	-6,3%

Medianes Alter der Patienten

Abteilung	Interventionszeitraum	Kontrollzeitraum
I. Medizin	71	73
II. Medizin	68	67

Der prozentuale Anteil der Patienten >50 bzw. >65 Jahre blieb mit 88,43% bzw. 69,37% in der I. Medizin und mit 85,31% bzw. 61,51% in der II. Medizin in den Interventionszeiträumen ähnlich hoch wie in den Kontrollzeiträumen mit 88,20% bzw. 71,02% in der I. Medizin und mit 84,02% bzw. 59,17% in der II. Medizin.

Komorbidität der Patienten

Die erkrankten Patienten wurden mit Hilfe des Charlson-Komorbiditäts-Score-Index bewertet und ein durchschnittlicher Score-Wert pro Fall errechnet.

Abteilung	Interventionszeitraum	Kontrollzeitraum
I. Medizin	7,37	8
II. Medizin	7,34	6,98

Um das gesamte Patientenkollektiv einzuschätzen, wurde der Case Mix-Index der Zeiträume betrachtet.

Abteilung	Interventionszeitraum	Kontrollzeitraum
I. Medizin	0,981	1,026
II. Medizin	1,191	1,263

Jahreszeitliche Einflüsse

Durch Analyse der gleichen Monate des Jahres 2007 und 2008 in der I. und II. Medizin wurden jahreszeitliche Einflüsse vermieden.

Schlussfolgerung

Während der organisierten Verabreichung des probiotischen Drinks mit LBCE an antibiotisch behandelte Patienten zeigte sich in den medizinischen Abteilungen des Städtischen Krankenhauses Kiel eine **signifikante Reduktion der Inzidenz nosokomialer *Clostridium difficile* Infektionen.**

Eine Beeinflussung des Ergebnisses durch den Gebrauch von Antibiotika und Protonenpumpenhemmern ist nicht sicher auszuschließen; eine Beeinflussung durch erhöhte Komorbidität und Alter der Patienten oder durch jahreszeitliche Einflüsse erscheinen nach vorliegenden Daten unwahrscheinlich.

Angesichts vorliegender Daten sind größere kontrollierte Studien notwendig um einen tatsächlichen Effekt von LBCE zu beweisen. Sollte sich dieser bestätigen, wäre eine prophylaktische Intervention kostengünstig.

Kontakt/Danksagung

Lisa Hamel, Mail hamel@gmx.net, Tel. 0431/6910708 Schauenburgerstr. 31 a. 24105 Kiel
Mein Dank gilt Lena Salden, allen, die mich unterstützt haben, und den Patienten für die Bereitschaft, die Studie zu unterstützen.

Literatur

(1) Kujper EJ, Colgnard B, Tull P: Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2006; Oct; 12 Suppl 6:2-18.

(2) Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C, Bulpitt CJ: Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. BMJ 2007 Jul 14;335(7610):80.