

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Inzidenz der nosokomialen Clostridioides difficile Infektion in  
Assoziation mit Antibiotikaverbräuchen auf Stationsebene in der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin:  
eine ökologische Studie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marina Kipnis

aus Lwow, Ukraine

Datum der Promotion: 17.09.2021

## Vorwort

**Teilergebnisse dieser Dissertation wurden bereits in folgender Publikation vorveröffentlicht:**

Kipnis M, Schwab F, Kramer TS, Stegemann MS, Isner C, Pilarski G, Martin N, Bui MT, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Rohde AM. Incidence of healthcare-associated *Clostridioides difficile* infections and association with ward-level antibiotic consumption in a German university hospital: an ecological study. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Aug 1;74(8):2400-2404. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz195>

## Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung .....	3
2. Abstract.....	5
3 Manteltext .....	7
3.1 Einführung .....	7
3.2 Materialien und Methoden.....	11
3.3 Ergebnisse .....	15
3.4 Diskussion .....	23
3.5 Literaturverzeichnis .....	29
4 Eidesstattliche Versicherung.....	34
5 Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation.....	35
6 Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge) .....	36
7 Publikation .....	37
8 Lebenslauf .....	43
9 Publikationsliste .....	45
10 Danksagung.....	45

# 1. Zusammenfassung

## Hintergrund

Die *Clostridioides difficile* (vormals *Clostridium difficile*, *C. difficile*) - Infektion (CDI) ist eine der häufigsten nosokomialen Infektionen weltweit. Das Ziel dieser Studie war es, die Inzidenzdichte der nosokomialen CDI in der Charité, Deutschlands größtem Universitätsklinikum, und den Antibiotikaverbrauch auf Stationsebene zu bestimmen, sowie eine mögliche Assoziation zu untersuchen.

## Materialien und Methoden

Retrospektiv wurden für den Zeitraum Januar 2014 bis Dezember 2017 CDI Surveillance Daten und Antibiotikaverbrauchsdaten untersucht. Es wurden Spearman-Korrelation, univariable und multivariable Regressionsanalysen durchgeführt.

## Ergebnisse

Daten von 77 Stationen mit 404998 Patienten und 1850862 Patiententagen wurden in die Analysen einbezogen. Darunter wurden insgesamt 671 nosokomiale CDI-Fälle identifiziert und der gepoolte Mittelwert der Inzidenzdichte betrug 0.36 pro 1000 Patiententage (IQA 0.34-0.39). In der multivariablen Analyse war im Vergleich mit den chirurgischen Stationen (IRR 1; Referenzwert) das Inzidenzdichteverhältnis der Intensivstationen (IRR 3.00, 95% CI 1.96–4.60) und der hämato-onkologischen Stationen (IRR 2.78, 95% CI 1.88–4.11) deutlich höher. Der Verbrauch von Cephalosporinen der 3. Generation wurde als einziger unabhängiger Risikofaktor für die nosokomiale CDI Inzidenzdichte identifiziert (IRR 1.02, 95% CI 1.01-1.04). Folgende weitere unabhängige Risikofaktoren wurden für die nosokomiale CDI identifiziert: mitgebrachte CDI auf Station im laufenden Monat (IRR 1.32, 95% CI 1.07–1.63) und nosokomiale CDI auf Station einen Monat vor Aufnahme (IRR 1.27, 95% CI 1.07–1.51). Zudem konnte eine signifikante Reduktion der nosokomialen CDI im Jahr 2017 im Vergleich zum Jahr 2014 beobachtet werden (IRR 0.68, 95% CI 0.54–0.86).

## Schlussfolgerungen

Die in dieser Studie festgestellte Inzidenzdichte der nosokomialen CDI war höher als der gepoolte Mittelwert der EU. Die Ergebnisse der multivariablen Analyse zeigen, dass der Antibiotikaverbrauch auf Stationsebene einen Einfluss auf die nosokomiale

CDI hat. Zudem wurde der Stationsverbrauch von Cephalosporinen der 3. Generation als Risikofaktor identifiziert. Folgend könnten Maßnahmen, wie eine Reduktion des Einsatzes von Cephalosporinen der 3. Generation, sowie die Implementierung eines Antibiotic-Stewardship-(ABS)-Programmes abgezielt auf Antibiotikaverbrauch und Stationsspezifika dazu beitragen, die Zahl nosokomialer CDI in der Charité zu verringern.

## **2. Abstract**

### **Background**

*Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*, *C. difficile*) – Infection (CDI) is one of the most important nosocomial infections worldwide. The aim of this study was to determine the incidence density of healthcare-associated CDI (HA-CDI) in Germany's largest university hospital and to analyze antimicrobial consumption on ward-level in order to identify possible associations.

### **Methods**

In the period of January 2014 to December 2017 surveillance data on CDI and on the consumption of systemic antimicrobials has been used retrospectively. Spearman correlation analysis, univariable and multivariable regression analyses have been conducted.

### **Results**

77 wards with 404998 admitted patients and 1850862 patient-days (pd) were included in the study. Overall, 671 HA-CDI cases were identified. The pooled mean incidence density was 0.36 per 1000 pd (IQR 0.34–0.39). In the multivariable analysis compared to surgical wards (IRR 1 = reference) the incidence rate ratio on ICU (IRR 3.00, 95% CI 1.96–4.60) and haematological-oncological (IRR 2.78, 95% CI 1.88–4.11) wards were noticeably higher. Only ward-level consumption of 3rd generation cephalosporins has been identified as independent risk factor for HA-CDI (IRR 1.02, 95% CI 1.01–1.04). The following other risk factors were identified: contemporaneous community-associated CDI cases (IRR 1.32, 95% CI 1.07–1.63) and CDI cases in the previous month (IRR 1.27, 95% CI 1.07–1.51). Additionally a significant decrease in HA-CDI in 2017 compared with 2014 (IRR 0.68 95% CI 0.54–0.86) has been observed.

### **Conclusion**

The reported HA-CDI incidence density in this study was higher than the reported pooled mean of the EU. The results of the multivariable analysis confirm that ward-level antimicrobial use influences HA-CDI. Specifically, third-generation cephalosporin consumption has been identified as a risk factor. Thus the reduction of third-generation cephalosporin prescriptions and Antimicrobial stewardship (AMS)

measures targeting antimicrobial consumption and considering ward specifics may help decrease HA-CDI burden in our institution.

## 3 Manteltext

### 3.1 Einführung

#### Erregereigenschaften und Krankheitsbild

*Clostridioides difficile* (vormals *Clostridium difficile*, *C. difficile*) ist ein obligat anaerobes, grampositives Stäbchenbakterium. *C. difficile* besitzt die Fähigkeit aerotolerante Sporen zu bilden. Sie sind sehr umweltstabil und resistent gegen Hitze, Sauerstoff und Ethanol-basierte Desinfektionsmittel.<sup>1</sup> Gelangt die Spore in den Magen-Darm-Trakt beginnt sie schließlich im Dickdarm auszukeimen und wird damit in eine für den Menschen pathogene Form überführt. Die Übertragung von *C. difficile* erfolgt also über die Ausscheidung der Erreger durch Schmierinfektion und über verunreinigte Gegenstände. Krankheitsauslösend wirken die Virulenzfaktoren Enterotoxin A und Zytotoxin B. Diese Toxine sind Monoglykosyltransferasen, welche Rho-GTPasen (Regulatoren der Signaltransduktion) der intestinalen Zellen irreversibel inaktivieren. Das führt zu einer Zellschädigung, Zerstörung des Zytoskelettes, Trennung von Tight Junctions und Störung der Barrierefunktion und folglich zu einem massiven Flüssigkeitsaustritt aus dem Gewebe in das Darmlumen.<sup>2,3</sup> Eine Infektion mit *C. difficile* manifestiert sich daher typischerweise als akut wässrige Diarrhö mit erhöhter Temperatur, Leukozytose im Blut und Leukozyten im Stuhl. Das klinische Spektrum reicht von einer leichten Diarrhö, über eine Kolitis unterschiedlicher Ausprägung mit Bildung von Pseudomembranen. Eine schwere Komplikation ist das toxische Megakolon mit Perforations- und Sepsisrisiko. Der Zusammenhang einer Toxin-produzierenden *C. difficile* Infektion mit einer pseudomembranösen antibiotikaassoziierten Kolitis wurde erstmals 1978 identifiziert.<sup>4</sup>

#### Epidemiologie und Bedeutung von nosokomialer *C. difficile* Infektion (CDI)

Mit dem Anstieg der Inzidenz und dem Schweregrad der Erkrankung im 21. Jahrhundert, einhergehend mit einer erhöhten Mortalität und erhöhten Krankenhauskosten, änderte sich die Einschätzung der Bedeutung dieses Erregers.<sup>5,6</sup> Gegenwärtig ist die *C. difficile* Infektion eine der häufigsten nosokomialen Infektionen weltweit.<sup>5</sup> 2003 wurde in Kanada, Quebec, der Ausbruch eines hochvirulenten Stammes, dem sogenannten Ribotyp 027, in Zusammenhang mit der zunehmenden Inzidenz von schweren CDI gebracht.<sup>7</sup> Seit 2005 konnte eine

Verbreitung dieses Stammes auch in Deutschland festgestellt werden.<sup>8</sup> Aktuell überwiegen bei nosokomialen Infektionen die Ribotypen 027 und 001 in Deutschland und Europa.<sup>9,10</sup> Ein Vergleich von zwei nationalen Punktprävalenzstudien zeigte einen Anstieg nosokomialer CDI in deutschen Krankenhäusern von 0,34 auf 0,48/100 Patienten in den Jahren 2011 bis 2016.<sup>11</sup> Für Europa berechnete das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) eine nosokomiale Inzidenzdichte der CDI von 0,24 Fällen pro 1000 Patiententage im Jahr 2016.<sup>12</sup> Daten zu der Inzidenzdichte in Deutschland sind hier nicht enthalten. Seit dem 1. Januar 2007 können Krankenhäuser in Deutschland eine krankenhaushausweite systematische Datenerfassung von CDI-Fällen im CDAD-KISS Modul (*Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö – Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System) des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen durchführen. Gemäß dieser Daten betrug die nosokomiale Inzidenzdichte der CDI-Fälle im gepoolten arithmetischen Mittel 0,39/1000 Patiententage im Jahr 2014 und 0,34/1000 Patiententage im Jahr 2017. In Deutschland sind zudem schwer verlaufende CDI seit 2007 gemäß dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) meldepflichtig.<sup>13</sup> Im Jahr 2017 betrug die bundesweite Inzidenz schwerer meldepflichtiger Verläufe einer CDI 3,4 (2016: 2,8) Erkrankungen pro 100.000 Einwohner, mit regionalen Unterschieden von 0,8 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner im Saarland und 9,3 in Sachsen-Anhalt.<sup>14</sup> Mit der IfSG-Meldepflicht-Anpassungsverordnung (IfSG-MeldAnpV) vom 01.05.2016 wurde ein Kriterium der Falldefinition geändert („Stationäre Wiederaufnahme aufgrund einer rekurrenten *C. difficile* Erkrankung“ wurde ersetzt durch „Stationäre Aufnahme aufgrund einer ambulant erworbenen *C. difficile* Erkrankung“). Der Anstieg der Inzidenz im Vergleich zu 2016 ist auf diese Änderung zurückzuführen.<sup>14</sup>

### **Risikofaktoren für eine *C. difficile* Infektion**

Der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten der Infektion durch *C. difficile* ist eine vorangegangene Antibiotikabehandlung.<sup>15</sup> Diese zerstört die intestinale Darmflora und setzt die Infektionsresistenz gegenüber standortfremden Mikroorganismen herab.<sup>16–18</sup> Mehrere Mechanismen sind ursächlich für die Infektionsresistenz. Die Bakterien der Darmflora können primäre in sekundäre Gallensäuren konvertieren. Damit inhibieren sie einerseits das Wachstum von *C. difficile* durch die Reduktion primärer Gallensäuren,<sup>18</sup> welche eine Auskeimung induzieren können und andererseits

durch die Erhöhung sekundärer Gallensäuren, die ein Wachstum verhindern können.<sup>19</sup> Ist dies nicht mehr gegeben, können die Sporen von *C. difficile* im unteren Intestinaltrakt zu anaeroben Toxin-produzierenden Bakterien auskeimen und eine Infektion verursachen.<sup>20</sup> Als CDI induzierende Antibiotika wurden die sogenannten 4C-Antibiotika (Cephalosporine, Clindamycin, Fluorchinolone und Aminopenicilline mit Betalaktamase-Inhibitoren wie z.B. Amoxicillin/Clavulansäure) beschrieben,<sup>21-25</sup> aber auch Makrolide und Carbapeneme sind mit einem höheren Infektionsrisiko in Verbindung gebracht worden.<sup>26,27</sup> Das CDI Risiko erhöht sich insbesondere bei Einnahme von hohen Dosierungen oder einer Kombinationstherapie mit mehreren Antibiotikaklassen, sowie einer langen Therapiedauer<sup>28,29</sup>. Zudem konnte in multivariablen Analysen gezeigt werden, dass die Antibiotikaverabreichung auf Stationsebene und die Antibiotikaeinnahme durch den zuvor im Bett befindlichen Patienten unabhängige Risikofaktoren darstellen.<sup>30,31</sup> Zu erwähnen ist außerdem, dass der vermehrte Einsatz eines Antibiotikums nicht nur das Risiko einer CDI erhöht, sondern auch, abhängig von der Prävalenz lokaler *C. difficile* Stämme, die Selektion antibiotikaresistenter, potentiell hochvirulenter Stämme begünstigen kann. Zum Beispiel wurde Clindamycin in Zusammenhang mit den *C. difficile* Ausbrüchen in den 1990er Jahren, insbesondere dem Ausbruch von dem "J strain" (REA type J7/9), welcher resistent gegen Clindamycin ist, in Verbindung gebracht.<sup>32</sup> Nach dem Ausbruch des hochvirulenten *C. difficile* Stammes Ribotyp 027 durchgeführte epidemiologische Studien identifizierten Fluorchinolone, als die mit dem CDI-Risiko am stärksten assoziierte Wirkstoffklasse.<sup>33,34</sup> In der Mehrzahl der untersuchten Ausbruchstämme konnte eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen nachgewiesen werden.<sup>10</sup>

Das Risiko an einer CDI zu erkranken steigt zusätzlich bei Einnahme von PPI wegen der verringerten H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration im Magensaft, zudem gilt ein hohes Lebensalter (> 65 Jahre) als Surrogatmarker für Komorbiditäten und daher als begünstigend für eine Infektion.<sup>35</sup> Mögliche Risikogruppen sind folglich auch Patienten mit Immunsuppression und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, schließlich spielen noch Unterbringungen in Alten- und Pflegeheimen, sowie langer Krankenhausaufenthalt eine Rolle.<sup>15</sup>

## **Zielsetzung dieser Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist es, die Epidemiologie der nosokomialen CDI in Deutschlands größtem Universitätsklinikum auf Stationsebene zu beschreiben und diese mit dem Verbrauch von Antibiotika der einzelnen Stationen zu korrelieren, um eine mögliche Assoziation zu erkennen.

## **3.2 Materialien und Methoden**

### **Studiendesign und Studienaufbau**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine ökologische Studie, welche an der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde.

### **Setting**

CDI Surveillance und Antibiotikaverbrauchsdaten wurden in der Charité – Universitätsmedizin Berlin an den Standorten Campus Benjamin Franklin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum untersucht. Insgesamt umfassen diese Standorte ca. 3000 Betten. Der Erfassungszeitraum lag zwischen Januar 2014 und Dezember 2017.

### ***Einschluss- und Ausschlusskriterien***

Die eingeschlossenen Stationen wurden in die folgenden Fachbereiche eingeordnet: Intensivstation, Hämatologie/Onkologie, Chirurgie (inklusive Allgemeinchirurgie, Unfallchirurgie, Gefäßchirurgie, Mund-Kiefer-Gesichts Chirurgie, Neurochirurgie und Orthopädie) und Innere Medizin (inklusive Neurologie und Gynäkologie). Ausgeschlossen wurden die Stationen der Psychiatrie, Dermatologie, Pädiatrie, Augenheilkunde und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.

### **Falldefinition und Datenerhebung**

Es wurde die Falldefinition des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) angewandt.<sup>36,37</sup> Wenn eines oder mehr der folgenden Kriterien zutrafen, wurde ein Patient als Fall mit *C. difficile* Infektion (CDI) gewertet:

1. Diarrhoe oder ein toxisches Megakolon, und ein positiver ELISA Nachweis von *C.-difficile* Toxinen (TcdA und/oder TcdB) in Stuhlproben oder der Nachweis von Toxin-produzierenden *C.-difficile* im Stuhl mittels Kultur oder PCR,
2. Pseudomembranöse Kolitis nachgewiesen durch eine Endoskopie,
3. Histopathologischer Nachweis von *C.-difficile*-Infektion (mit oder ohne Durchfall) in einer Endoskopie, Kolektomie oder Autopsie.

Wenn es innerhalb von 2 Wochen nach der Erstdetektion von einer CDI zu weiteren positiven Befunden kam, wurden diese nicht als neuer CDI-Fall gezählt. Ein Fall galt als Rezidiv, wenn im Zeitraum von 2 bis 8 Wochen zuvor bereits eine CDI aufgetreten war.<sup>37</sup> Diese wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Nicht als CDI-Fälle klassifiziert wurden asymptomatische Patienten mit positiver Kultur oder Toxin. Die Unterscheidung von nosokomialen zu mitgebrachten CDI erfolgte anhand der zeitlichen Einordnung des CDI-Nachweises zu Aufnahme oder Entlassung. Wenn sich erste Symptome mehr als drei Tage nach Aufnahme (Tag 1 = Aufnahmetag)<sup>38</sup> zeigten oder der Patient Symptome innerhalb von vier Wochen nach der Entlassung entwickelte,<sup>37</sup> wurde eine Erkrankung als nosokomiale CDI gewertet. Wenn der Beginn der Symptome bereits vor stationärer Aufnahme oder innerhalb der ersten drei Tage nach stationärer Aufnahme (Tag 1 = Aufnahmetag) zu verzeichnen war, wurde eine mitgebrachte CDI festgestellt. Die Daten wurden von den Hygienefachkräften in ihrer Arbeitsroutine erhoben.

Die Erfassung monatlicher Antibiotikaverbräuche auf Stationsebene wurde mit Hilfe der Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance (AVS)-Daten durchgeführt. Die Klassifizierung fand gemäß des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystems (ATC) statt. Die Umwandlung in definierte Tagesdosen (DDD, Defined Daily Doses), sowie die Darstellung in DDD's/ 100 Patiententage erfolgte unter Zuhilfenahme des nationalen Surveillance Systems.<sup>39</sup> Dabei handelt es sich um ein gemeinsames Projekt des RKI und der Charité, Berlin (Nationales Referenzzentrum (NRZ) für nosokomiale Infektionen), bei dem ein elektronisches web-basiertes Surveillance System für Antibiotikaverbrauch etabliert wurde.

Zudem wurden die Verbrauchsdaten der systemischen Antibiotika ATC-code (J01), der intestinalen Antiinfektiva (A07A) und der Nitroimidazol Derivate (P01AB) erhoben. Von der Analyse ausgeschlossen wurden antivirale und antifungale Substanzen (J02, J04 und J05).

### **Mikrobiologische Methoden**

Die Stuhlprobenanalyse auf *C. difficile* wurde durch die Stationsärzte initiiert. Der Stuhl wurde mittels eines Enzymimmunoassays (ELISA) Kit (RIDASCREEN®) für den Nachweis des Glutamat-Dehydrogenase-Enzyms (GDH-EAI) auf *C. difficile* getestet. Bei einem positiven GDH Nachweis wurde der Toxinnachweis mittels eines *C. difficile* toxin A/B Enzymimmunoassays (ELISA) Kit (RIDASCREEN® und R-

Biopharm AG) durchgeführt. Bei Vorliegen einer Diskrepanz der beiden Testergebnisse erfolgte eine 48-stündige kulturelle Anzucht toxigener Kulturen auf Selektivagarmedien chromID® *C. difficile* Agarplatten (bioMérieux) und ein erneuter Test auf Toxin A/B wurde durchgeführt. Alle Testungen erfolgten im Labor Berlin.<sup>40</sup>

### **Statistische Analyse**

In dieser Arbeit werden sowohl die Daten für alle Stationen zusammengefasst berichtet, als auch nach den oben genannten Fachbereichen (Chirurgie, Innere Medizin, Intensivmedizin, Hämatologie/Onkologie) unterteilt. Der Kruskal Wallis Test wurde verwendet, um die Unterschiede zwischen den verschiedenen Fachabteilungen zu untersuchen. Um den Zusammenhang zwischen der Inzidenzdichte von nosokomialen CDI und den Verbräuchen der Antibiotikagruppen darzustellen, wurden diese über die gesamte Laufzeit pro Station aggregiert und der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet.

Es wurden univariable und multivariable Regressionsanalysen als generalisiertes lineares Modell (GLM) berechnet. Dabei wurde die Wirkung des monatlichen Antibiotikaverbrauchs und anderen, weiter unten genannten, unabhängigen Variablen auf die primäre kontinuierliche Zielvariable: Inzidenz von nosokomialen CDI untersucht. Als unabhängige Variablen wurden die Antibiotikagruppen (5-digit level in ATC-Code) im laufenden Monat in die Regression einbezogen.

Als weitere potentielle Einflussfaktoren wurden: Durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten, Bettenbelegung (Patiententage/ verfügbare Betten), Fachbereich, mindestens ein Patient mit einer mitgebrachten CDI im laufenden Monat und mindestens ein Patient mit einer CDI im vorangegangenen Monat,<sup>41</sup> in den Regressionsanalysen berücksichtigt.

Zur internen Validierung wurden zusätzlich die für die Therapie von CDI verwendeten Antibiotika Metronidazol (oral, P01AB01) und Fidaxomylin (oral, A07AA12) in das Modell aufgenommen.

Die CDI Ereignisse auf einer Station sind abhängig voneinander. Gründe dafür sind einheitliche Diagnostik- und Managementrichtlinien und vor allem die Anzahl der mikrobiologischen Testungen. Zur Kontrolle dieses Clustereffekts wurden die Berechnungen auf Basis von GEE-Modellen getätigt. Indem eine austauschbare Korrelationsstruktur verwendet wurde, wurden die *Incidence Rate Ratios* (IRR) mit

95%igen Konfidenzintervallen berechnet. Da die Varianz größer war als der Mittelwert und eine Überdispersion beobachtet wurde, wurde eine negative binominale Verteilung anstelle einer Poissonverteilung eingesetzt. Zusätzlich wurde mithilfe des Lagrange Multiplier Modells berechnet, ob ein signifikanter Unterschied zwischen dem Modell als negative binominale Verteilung und dem Modell als Poissonverteilung besteht. Der Offset des Modells wurde durch die Lognummer der Patiententage pro Monat verwendet.

Zunächst wurden alle Parameter, die im univariablen Regressionsmodell signifikant gewesen sind ( $p < 0.01$ ), in das multivariable Modell aufgenommen und dann schrittweise ausgeschlossen (stepwise backward selection). Die Selektionskriterien waren dabei der kleinste Chi-Quadrat-Wert und ein  $p \geq 0.05$  in der Typ III Statistik. Als Kriterium für die Güte des GEE-Modells wurde das Quasi-Likelihood Information Criterion (QIC) als Modifikation des Akaike Information Criterion (AIC) verwendet.

Es wurden nur Verbräuche der Antibiotikagruppen (*5-stellige* ATC-Codes) im selben Monat der Inzidenzdichte von CDI in allen Modellen betrachtet. Das Signifikanzniveau betrug  $p < 0.05$ . Alle Analysen wurden in SPSS [IBM SPSS statistics, Somers, NY, USA] and SAS 9.4 [SAS Institute, Cary, NC, USA] durchgeführt.

## **Richtlinien**

Die Erfassung der Daten erfolgte mit Hilfe des nationalen Surveillance Systems, und die Antibiotikaverbrauchsdaten wurden gemäß des deutschen Infektionsschutzgesetzes (IfSG) <sup>42-44</sup> erhoben. Aus diesem Grund bestand weder die Notwendigkeit eines positiven Ethikvotums der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin, noch der Einwilligung von Patienten. Die Identifikation einzelner Patienten war nicht möglich.

## **3.3 Ergebnisse**

### **Basisdaten**

Von 2014 bis 2017 wurden Antibiotikaverbrauchsdaten und CDI Daten für 77 Stationen erhoben. Darunter sind 26 chirurgische, 26 internistische, 9 hämatologisch-onkologische Stationen und 16 Intensivstationen. Insgesamt gingen innerhalb von 2879 Beobachtungsmonaten 404.998 Patienten und 1.850.862 Patiententagen in die Analysen ein.

### **Inzidenz nosokomialer CDI**

In der Erhebungsphase wurden 671 nosokomialen CDI Fälle detektiert. Die höchste Inzidenzdichte wurde mit 0.73/1000 Patiententage (IQA 0.62-0.84) auf den Intensivstationen beobachtet, gefolgt von den hämato-onkologischen Stationen (0.59/1000 Patiententage (IQA 0.50-0.70)). Wohingegen die Inzidenzdichte auf den internistischen Stationen (0.32/1000 Patiententage (IQA 0.27-0.36)) und auf den chirurgischen Stationen (0.19/1000 Patiententage (IQA 0.11-0.24)) deutlich geringer war. Der Mittelwert der Inzidenzdichte der nosokomialen CDI über den gesamten Zeitraum betrug 0.36/1000 Patiententage (IQA 0.34-0.39). Die Inzidenzdichte der CDI nahm im Jahr 2017 (0.26/1000 Patiententage (IQA 0.22-0.31)) verglichen mit dem Jahr 2014 (0.36/1000 Patiententage (IQA 0.31-0.42)) um 28% ab, während sie in den dazwischenliegenden Jahren noch anstieg. Diese Reduktion war auf allen Fachbereichen zu beobachten, auf hämato-onkologischen Stationen und auf Intensivstationen aber am höchsten ausgeprägt. Der Mittelwert der Inzidenz von mitgebrachten CDI betrug 0.11/100 Patienten (IQA 0.10-0.12).

### **Antibiotikaverbrauchsdaten**

Der Median der Antibiotikaverbrauchsichte im Jahr 2014 betrug 62.7 DDD/100 Patiententage (IQA 48.7-114.2). Bei Betrachtung der Fachbereiche zeigen sich starke Unterschiede. Auf den Intensivstationen betrug diese 143.06 DDD/100 Patiententage (IQA 126.65-160.15), auf hämato-onkologischen Stationen 99.86 DDD/100 Patiententage (IQA 50.67-114.19), auf den chirurgischen Stationen 57.68 DDD/100 Patiententage (IQA 49.64-75.55) und auf den internistischen Stationen 50.77 DDD/100 Patiententage (IQA 26.87-62.53). Mit einem Anstieg der Antibiotikaverbrauchsichte im Jahr 2015 auf 71.94 DDD/100 Patiententagen gefolgt von einer Reduktion in den Jahren 2016 auf 65.58 DDD/100 Patiententagen und

2017 auf 59.73 DDD/100 Patiententagen war ein ähnlicher Verlauf wie bei der Inzidenzdichte zu beobachten. Dies ist zum Großteil auf die signifikante Reduktion des Antibiotikaverbrauchs von Fluorchinolonen und Carbapenemen zurückzuführen (Abbildung 1).

Insgesamt wurde häufiger die Kombinationen von Penicillinen inklusive  $\beta$ -Lactamase Inhibitoren (J01CR) als Fluorchinolone (J01MA), Carbapeneme (J01DH) und Cephalosporine der 3. Generation (J01DD) verordnet.

In Tabelle 1 sind die Inzidenzen von CDI und Antibiotikaverbräuchen insgesamt und stratifiziert nach den Fachbereichen aufgeführt.

**Tabelle 1. Deskriptive Statistik von 77 Stationen mit dem kompletten Datensatz (CDI und Antibiotikaverbrauchs Surveillance) in mindestens einem Monat .**

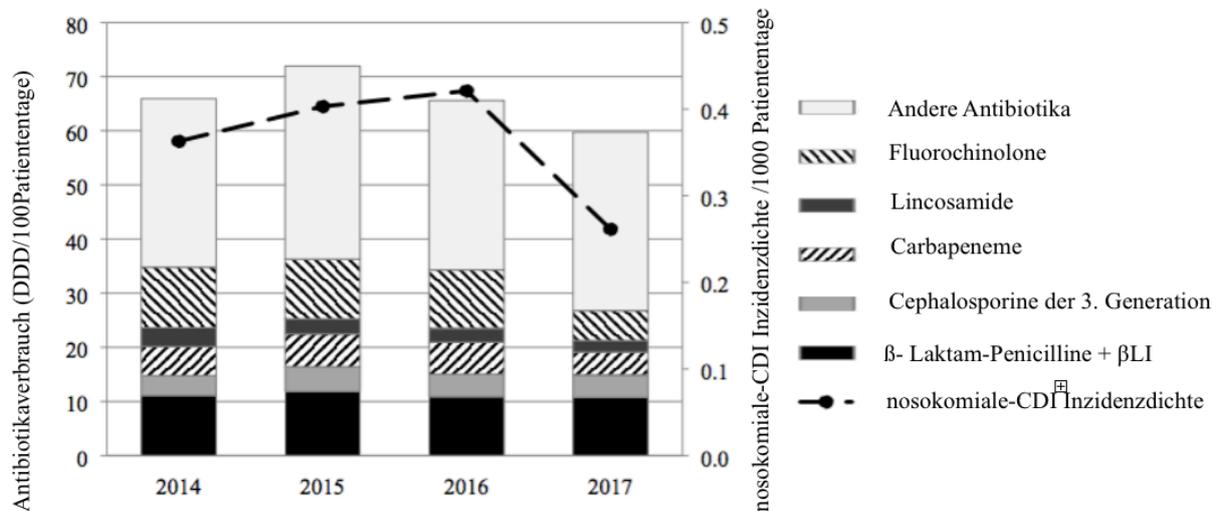
*Tabelle 1 wurde modifiziert nach Tabelle 1 der Publikation von Kipnis et al. <sup>45</sup> (siehe Kapitel 7 Publikation).*

<b>Parameter</b>	<b>Gesamt (A=77)</b>	<b>Chirurgie (A=26)</b>	<b>Hämato-Onkologie (A=9)</b>	<b>Intensivstation (A=16)</b>	<b>Innere Medizin (A=26)</b>
<i>Patienten &amp; Patiententage (Summe / gepoolter Mittelwert, 95% CI)</i>					
Patienten	404998	157864	40884	44274	161976
Patiententage	1850862	673300	248931	249422	679209
Dauer des Aufenthaltes	4.54 (3.78-5.76)	4.25 (3.65-5.14)	6.25 (4.93-7.86)	5.87 (5.18-7.41)	4.08 (3.54-4.64)
Bettbelegung (Patiententage/ verfügbare Betten)	84.38 (79.79-92.36)	80.8 (73.98-84.49)	91.62 (81.6-94.35)	96.37 (88.01-97.51)	84.17 (80.32-89.02)
<i>Frequenz von CDI Fällen (Summe / gepoolter Mittelwert, 95% CI)</i>					
CDI	1128				
ambulante-CDI	457				
nosokomiale-CDI	671				
CDI Inzidenz	0.28 (0.26-0.30)				
mitgebrachte-CDI Inzidenz	0.11 (0.10-0.12)				
nosokomiale-CDI Inzidenz	0.17 (0.15-0.18)				
nosokomiale-CDI Inzidenzdichte	0.36 (0.34-0.39)	0.19 (0.16-0.22)	0.59 (0.50-0.70)	0.73 (0.62-0.84)	0.32 0.31 (0.27-0.36)
in 2014	0.36 (0.31-0.42)	0.17 (0.11-0.24)	0.58 (0.41-0.80)	0.86 (0.66-1.11)	0.3 (0.22-0.39)
in 2015	0.40 (0.35-0.46)	0.24 (0.17-0.32)	0.7 (0.51-0.93)	0.69 (0.51-0.92)	0.35 (0.27-0.44)
in 2016	0.42 (0.37-0.48)	0.19 (0.13-2.65)	0.82 (0.61-1.07)	0.78 (0.59-1.02)	0.37 (0.29-0.48)
in 2017	0.26 (0.22-0.31)	0.16 (0.10-0.23)	0.3 (0.19-0.46)	0.54 (0.37-0.76)	0.25 (0.19-0.25)
<i>Antibiotikaverbrauch (DDD/100Patiententage) (Median + IQA)</i>					
Alle Antibiotikaklassen (J01)	62.7 (48.67-114.19)	57.68 (49.64-75.55)	99.86 (50.67-114.19)	143.06 (126.65-160.15)	50.77 (26.87-62.53)
in 2014	65.93 (48.85-122.31)	57.23 (47.49-73.83)	103.75 (56.08-124.18)	130.83 (122.31-151.23)	56.63 (34.82-65.93)
in 2015	71.94 (55.33-110.69)	62.66 (51.97-75.51)	89.96 (58.92-109.7)	148.83 (121.58-168.88)	56.3 (27.39-70.42)
in 2016	65.58 (56.34-124.28)	59.48 (50.44-67.08)	71.44 (66.36-116.73)	151.5 (128.33-169.06)	58.08 (45.43-62.44)
in 2017	59.73 (40.2-97.7)	59.35 (48.03-84.06)	102.79 (40.2-118.68)	146.66 (99.55-157.63)	46.12 (27.04-58.32)

Tetracycline (J01A)	1.48 (0.73-2.52)	1.66 (0.75-2.52)	2.03 (1.01-2.38)	3.3 (0.94-5.07)	0.97 (0.58-1.75)
β-Laktam-Antibiotika, Penicilline (J01C)	14.91 (10.93-22.38)	14.37 (10.92-21.32)	16.21 (12.06-17.32)	28.06 (21.88-32.49)	12.37 (8.34-14.91)
Penicilline ohne β-Lactamase Inhibitoren (J01CA+J01CE+J01CF)	3.3 (2.03-6.69)	2.93 (1.56-3.65)	1.65 (1.26-2.03)	9.97 (6.09-16.08)	3.9 (2.17-6.16)
Kombinationen von Penicillinen, inklusive β-Lactamase Inhibitoren (J01CR)	10.56 (7.33-16.19)	10.59 (7.33-18.55)	14.13 (10.56-15.3)	16.47 (11.58-19.76)	7.63 (3.73-9.95)
Andere Beta-Lactam-Antibiotika (J01D)	18.43 (12.87-32.49)	18.7 (10.88-28.07)	15.5 (14.37-23.55)	45.4 (40.62-53.12)	14.81 (7.33-18.36)
Cephalosporine der 1. Generation (J01DB)	0.31 (0.08-1.36)	0.25 (0.05-1.53)	0.09 (0-0.14)	1.37 (0.14-1.8)	0.34 (0.2-0.75)
Cephalosporine der 2. Generation (J01DC)	3.21 (2.11-9.89)	7.94 (2.64-22.4)	2.7 (1.85-3.15)	3.96 (1.95-11.22)	2.72 (2.06-5.14)
Cephalosporine der 3. Generation (J01DD)	3.99 (2.07-7.42)	2.24 (1.03-3.71)	5.28 (3.36-6.37)	11.21 (7.53-13.15)	3.2 (1.72-7.44)
Cephalosporine der 4. Generation (J01DE)	0.02 (0-0.17)	0 (0-0.15)	0 (0-0.02)	0.69 (0.19-1.26)	0 (0-0.07)
Carbapeneme (J01DH)	5.15 (1.2-11.77)	2.37 (0.82-5.41)	8.37 (7.52-16.03)	29.53 (21.47-33.61)	1.71 (1.06-5.64)
Sulfonamide und Trimethoprim (J01E)	2.51 (1.31-4.86)	2.39 (1.58-3.74)	12.7 (2.01-13.47)	4.87 (2.84-7.6)	1.32 (0.74-2.51)
Mackolide, Lincosamide, Streptogramine (J01F)	5.78 (4.05-8.33)	5.07 (2.93-6.94)	8.24 (6.45-9.57)	8.15 (5.07-10.31)	4.81 (2.73-6.88)
Makrolide (J01FA)	2.27 (0.74-4.18)	0.57 (0.24-1.28)	3.26 (2.49-4.14)	5.11 (3.1-7.84)	3.15 (1.13-4.22)
Lincosamide (J01FF), nur Clindamycin (J01FF01)	2.48 (1.18-4.7)	3.89 (1.82-6.14)	4.7 (3.6-6.09)	1.95 (0.83-2.39)	1.89 (0.95-2.88)
Aminoglykoside (J01G)	0.39 (0.16-1.01)	0.25 (0.14-0.44)	0.36 (0.32-0.66)	5.51 (3.44-8.72)	0.22 (0.11-0.56)
Chinolone (J01M), nur Fluorchinolone (J01MA)	8.47 (4.62-14.23)	6.64 (3.45-12.01)	13.27 (8.39-42.09)	15.93 (11.72-17.81)	4.93 (2.37-9.5)
Andere Antibiotika (J01X)	8.35 (3.42-14.04)	8.15 (3.5-10.36)	9.15 (5.54-12.45)	27.65 (23.01-38.18)	3.13 (1.81-6.72)
Glykopeptid-Antibiotika (J01XA)	2.54 (1.35-7.05)	2.09 (1.35-4.45)	5.69 (4.45-10.58)	15.16 (10.22-16.97)	1.47 (0.61-2.45)
Polymyxine (J01XB)	0.01 (0-0.24)	0 (0-0.01)	0.01 (0-0.04)	1.68 (1.26-2.24)	0 (0-0.04)
Imidazol-Derivative (J01XD)	1.16 (0.39-2.88)	1.17 (0.21-2.93)	0.99 (0.78-1.54)	2.37 (1.48-4.33)	0.5 (0.27-1.6)
Nitrofurant-Derivative (J01XE)	0.05 (0-0.15)	0.04 (0-0.2)	0.05 (0-0.15)	0 (0-0.1)	0.08 (0-0.21)
Andere Antibiotika (J01XX)	1.56 (0.74-4.39)	1.87 (0.98-4.16)	0.74 (0.65-1.56)	11.06 (6.92-14.25)	0.96 (0.47-1.51)
Fidaxomycin, oral (A07AA12)	0 (0-0.11)	0 (0-0)	0.03 (0-0.11)	0.16 (0.04-0.29)	0 (0-0.03)
Metronidazol oral (P01AB01)	0.4 (0.19-1.07)	0.58 (0.22-1.55)	1.07 (0.83-1.5)	0.26 (0.15-0.46)	0.32 (0.13-1.07)

ATC= Anatomical Therapeutic Chemical Classification System DDD=daily defined doses, IQA= Interquartilsabstand; A=Anzahl; CI= Konfidenzintervall.

**Abbildung 1: Jährlicher Antibiotikaverbrauch (Median des jährlichen Mittelwerts der Fachbereiche) und nosokomiale-CDI Inzidenzdichte in 77 Stationen von 2014-2017. (Abkürzung:  $\beta$ LI =  $\beta$ -Lactamase Inhibitoren)**



## Risikofaktorenanalyse für eine nosokomiale CDI

### Antibiotikaverbrauch als Risikofaktor

Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient zeigte eine moderate Korrelation zwischen dem Verbrauch von Carbapenemen (J01DH), Piperacillin und Beta-lactamase Inhibitoren (J01CR05), Cephalosporinen der 3. Generation (J01DD), Polymyxinen (J01XB), Makroliden (J01FA) und Fluorchinolonen (J01MA) und der Inzidenzdichte der nosokomialen CDI (Tabelle 2).

Im multivariablen Regressionsmodell wurden Antibiotikagruppen als unabhängige Variablen getestet. Dabei wurde der Verbrauch von Cephalosporinen der 3. Generation als einziger unabhängiger Risikofaktor für die Inzidenzdichte der nosokomialen CDI identifiziert (IRR 1.02 DDD/ 100 Patiententage) (Spearman Korrelation in Abbildung 2).

In den unterschiedlichen Fachbereichen wurde im multivariablen Modell jeweils eine spezifische Antibiotikagruppe als unabhängiger Risikofaktor festgestellt: Glycopeptide (IRR 1.02, 95% CI 1.01-1.03) für die Intensivstationen, Carbapeneme (IRR 1.04, 95% CI 1.03-1.05) für die hämato-onkologischen Stationen, Imidazol-Derivate (IRR 1.10, 95% CI 1.03-1.17) für die chirurgischen Stationen und Makrolide (IRR 1.03, 95% CI 1.01-1.06) für die internistischen Stationen. Die signifikanten Ergebnisse der multivariablen Analyse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

## Andere Risikofaktoren

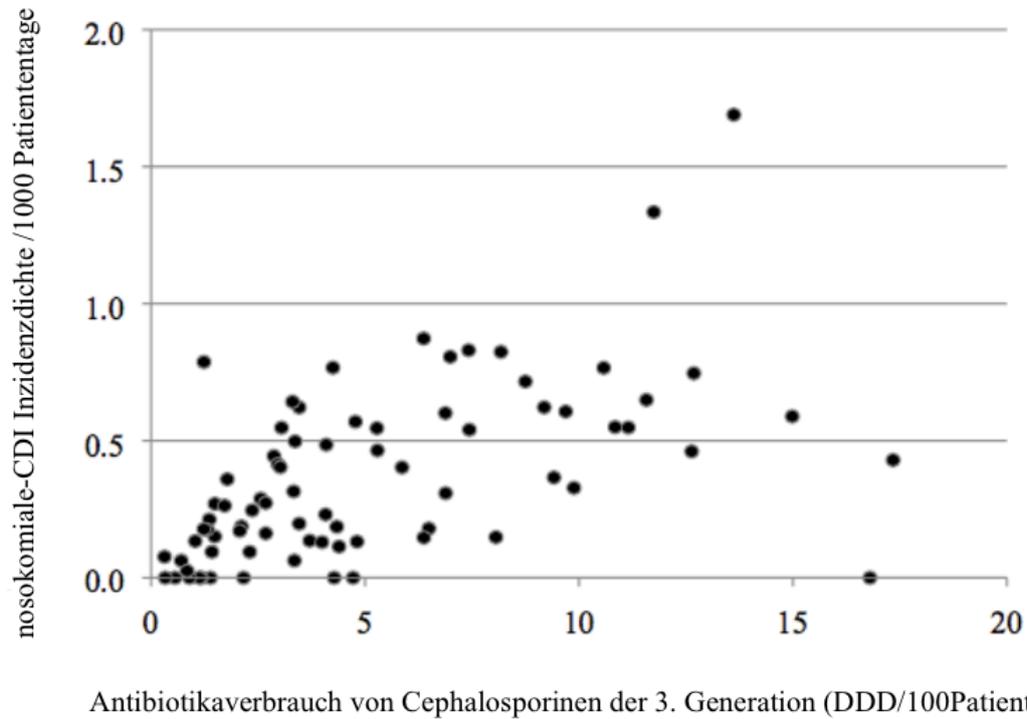
Im Gesamtmodell konnten zusätzlich zum Antibiotikaeinsatz folgende unabhängige Risikofaktoren ermittelt werden: mitgebrachte CDI auf Station im laufenden Monat (IRR 1.32, 95% CI 1.07–1.63) und nosokomiale CDI auf Station einen Monat vor Aufnahme (IRR 1.27, 95% CI 1.07–1.51), sowie die Fachbereiche und das Surveillance-Jahr. Im Vergleich mit den chirurgischen Stationen (IRR 1; Referenzwert) war das Inzidenzdichteverhältnis der Intensivstationen (IRR 3.00, 95% CI 1.96–4.60) und der hämato-onkologischen Stationen (IRR 2.78, 95% CI 1.88–4.11) deutlich höher. Zudem konnte eine signifikante Reduktion der nosokomialen CDI im Jahr 2017 im Vergleich zum Jahr 2014 beobachtet werden (IRR 0.68, 95% CI 0.54–0.86). Keinen Einfluss zeigten die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten und die Bettenbelegung (Patiententage/ verfügbare Betten).

In der stratifizierten Analyse für Fachbereiche, ließen sich nur für die internistischen Stationen weitere unabhängige Risikofaktoren feststellen, nämlich mitgebrachte CDI auf Station im laufenden Monat (IRR 1.73, 95% CI 1.38–2.15), sowie nosokomiale CDI auf der gleichen Station einen Monat vor Aufnahme (IRR 1.37, 95% CI 1.09–1.72).

**Tabelle 2: Spearman-Korrelationskoeffizienten basierend auf den Daten von 77 Stationen. Nosokomiale-CDI Inzidenz pro 1000 Patiententage in Zusammenhang mit dem Antibiotikaverbrauch in DDD/100 Patiententage (J01 auf einem 5-digit ATC code level, 7-digit level nur bei Verbrauch >5 DDD/100 Patiententage). Signifikante Koeffizienten (p-Werte <0.01) mit mindestens moderater Korrelation (p-Werte <0.05) werden gezeigt.**

Antibiotikaklasse (ATC code)	Spearman Korrelationskoeffizient
Makrolide (J01FA)	0.515
Fluorchinolone (J01MA)	0.534
Polymyxine (J01XB)	0.534
Cephalosporine der 3. Generation (J01DD)	0.596
Piperacillin und Beta-Lactamase- Inhibitoren (J01CR05)	0.604
Carbapeneme (J01DH)	0.637

**Abbildung 2: Zusammenhang zwischen nosokomialer-CDI Inzidenzdichte und dem Verbrauch von Cephalosporinen der 3. Generation in DDD/100 Patiententagen (J01DD, Spearman-Korrelationskoeffizient 0.60,  $p < 0.01$ ) in 77 Stationen (Punkte) 2014-2017.**



**Tabelle 3. Ergebnisse der multivariable Regressionsanalyse zur Identifizierung von Risikofaktoren für die nosokomiale-CDI Inzidenzdichte**  
**Tabelle 3 wurde modifiziert nach Tabelle 2 in der Publikation von Kipnis et al. <sup>45</sup>(siehe Kapitel 7 Publikation).**

		Gesamt IRR (95% CI)	Chirurgie IRR (95% CI)	Hämato- Onkologie IRR (95% CI)	Intensivstation IRR (95% CI)	Innere Medizin IRR (95% CI)
<b>Cephalosporine der 3. Generation (J01DD)</b>	pro DDD/100Patiententage	1.02 (1.01-1.04)				
<b>Carbapeneme (J01DH)</b>	pro DDD/100Patiententage			1.04 (1.03-1.05)		
<b>Makrolide (J01FA)</b>	pro DDD/100Patiententage					1.03 (1.01-1.06)
<b>Glykopeptid Antibiotika (J01XA)</b>	pro DDD/100Patiententage				1.02 (1.01-1.03)	
<b>Imidazol-Derivative (J01XD)</b>	pro DDD/100Patiententage		1.10 (1.03-1.17)			
<b>Jahr</b>	2014	1=Reference				
	2015	1.07 (0.86-1.34)				
	2016	1.12 (0.91-1.39)				
	2017	0.68 (0.54-0.86)				
<b>CDI Fälle auf Station</b>	ambulante-CDI Fälle auf Station im laufenden Monat	1.32 (1.07-1.63)				1.73 (1.38-2.15)
	CDI Fälle auf Station in einem Monat vor dem laufenden Monat	1.27 (1.07-1.51)				1.37 (1.09-1.72)
<b>Fachbereiche</b>	Chirurgie	1=Referenz				
	Hämatologie-Onkologie	2.78 (1.88-4.11)				
	Intensivstation	3.00 (1.96-4.60)				
	Innere Medizin	1.45 (0.96-2.19)				

Table 3: Ergebnisse des multivariablen Modells, gezeigt werden nur statistisch signifikante Risikofaktoren ( $p \geq 0.05$  in der Typ III Statistik) für die nosokomiale CDI. Ergebnisse werden für alle Stationen gezeigt (Gesamt, A = 2879 Surveillance-Monate) und stratifiziert nach Fachrichtung und *Incidence Rate Ratio* (IRR) mit 95% Konfidenzintervallen (95% CI). Chirurgie (A = 948 Surveillance-Monate); hämatologisch-onkologische Stationen (A = 427 Surveillance-Monate); Intensivstation (n = 622 Surveillance-Monate); Innere Medizin (A = 882 Surveillance-Monate).

## 3.4 Diskussion

### Inzidenzdichte von nosokomialer CDI innerhalb des Erfassungszeitraums

Insgesamt wurde in dieser Arbeit für 2014 eine höhere Inzidenzdichte nosokomialer CDI (0.36/1000 Patiententage, IQA 0.34-0.39) im Vergleich zum gepoolten Mittelwert in Europa im Jahr 2016 (0.24/1000 Patiententage) festgestellt.<sup>12</sup> Eine mögliche Ursache dieser Diskrepanz könnte sein, dass ein europaweites Surveillance-System erst kürzlich etabliert wurde und die Anzahl teilnehmender Krankenhäuser in einigen europäischen Ländern gering ist, sodass noch keine repräsentativen Daten für die jeweiligen Länder und schließlich für Europa angenommen werden können.<sup>12</sup> In deutschen Krankenhäusern erfolgt auf nationaler Ebene eine Datenerfassung einerseits durch das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen im CDAD-KISS Modul, sowie durch das Robert-Koch-Institut (RKI) über die Meldepflicht von CDI mit klinisch schwerem Verlauf nach dem Infektionsschutzgesetz. Die Ergebnisse dieser Arbeit können nicht mit den Daten des RKI verglichen werden, da bei der Erhebung nicht nach Schwere der CDI differenziert wurde, sie sind jedoch vergleichbar mit dem gepoolten Mittelwert der Inzidenzdichte von nosokomialen CDI angegeben im CDAD-KISS Modul (0.39/1000 Patiententage in 2014).<sup>46</sup> Die im Rahmen dieser Studie beobachtete Reduktion der Inzidenzdichte von CDI (0.26/1000 Patiententage in 2017, IQA 0.22-0.31) zeigte sich auch in den Referenzdaten im CDAD-KISS Modul (von 0.41/1000 Patiententage in 2015 zu 0.34/1000 Patiententage in 2017).<sup>46</sup> Auffällig ist eine zeitliche Überschneidung mit der Etablierung von Antibiotic-Stewardship (ABS)-Programmen in deutschen Krankenhäusern, ein solches wurde 2015 in der Charité implementiert und 2017 verstärkt umgesetzt. In diesem Rahmen wurden unter anderem wöchentliche Treffen mit ärztlichen Kollegen durchgeführt, um den lokalen Antibiotikaverbrauch zu evaluieren und für restriktiven Antibiotikaeinsatz zu sensibilisieren. Mittels Erstellung von Behandlungsempfehlungen, Schulungen in ABS-Strategien und interdisziplinären Diskussionen (prospektives Audit und Feedback) wurde also auf eine Reduktion auch von CDI hingewirkt. Beispielsweise erfolgte der Einsatz von Clindamycin und Fluorchinolonen unter sehr strenger Indikationsstellung. Andere Studien berichten über eine Korrelation von ABS-Programmen und einer Reduktion von nosokomialer CDI, so konnte etwa in einer Meta-analyse von Baur und Kollegen gezeigt werden, dass ABS-Interventionen die

Inzidenz bis zu 32% reduzieren können.<sup>47</sup> Eine solche Reduktion konnte in zwei weiteren Studien in Großbritannien auf nationalem Level beobachtet werden: Dingle und Kollegen erhoben Daten für die Jahre 1998-2013, wobei die Implementierung des ABS-Programmes im Jahr 2006 stattfand und Lawes und Kollegen erhoben Daten für die Jahre 1997-2012 mit einer Implementierung im Jahr 2009. Hier korrelierte eine starke Reduktion der Gruppe der 4C-Antibiotika (Fluorchinolone, Cephalosporine der 3. Generation, Clindamycin und  $\beta$ -Laktam-Antibiotika) mit der Reduktion von CDI, insbesondere bei Fällen von hypervirulenten, multiresistenten *C. difficile* Ribotypen (z.B. 001 und 027).<sup>48,49</sup> Analysen von Daten aus der US Veterans Health Administration (US VHA) zeigten eine Reduktion des standardisierten Inzidenzverhältnisses von nosokomialer CDI, sowie der Prävalenz von Ribotyp 027 im Zeitraum von 2013 bis 2016.<sup>50,51</sup> Als potentiellen Erklärungsansatz nannten Giancola und Kollegen Bemühungen der US VHA ABS-Programme zu fördern.<sup>51,52</sup> Es liegt nahe, dass die Implementierung des ABS-Programmes an der Charité, unter anderem durch die Reduktion des Antibiotikaverbrauchs von Fluorchinolonen und Carbapenemen, Auswirkungen auf die im Rahmen dieser Arbeit erhobene nosokomiale CDI Inzidenzdichte hatte (Abbildung 1).

### **Antibiotika als unabhängige Risikofaktoren für eine nosokomiale CDI**

In der Korrelationsanalyse ergaben sich eine Assoziation von drei der 4C-Antibiotika (Fluorchinolone, Cephalosporine der 3. Generation und Aminopenicilline mit Betalaktamase-Inhibitoren) und Carbapenemen mit der Inzidenzdichte von nosokomialen CDI, sowie eine moderate Korrelation von Makroliden und Polymyxinen. Die zuletzt genannten Antibiotika stellen am ehesten einen Surrogatparameter für Patientencharakteristika dar: Makrolide werden häufig in Kombination bei schweren bakteriellen Erkrankungen genutzt und Polymyxine, wie Colisitrn, werden ausschließlich bei Patienten mit multiresistenten bakteriellen Erkrankungen eingesetzt.

In dieser Arbeit wurde der stationsweite Verbrauch von Cephalosporinen der 3. Generation als der einzige antimikrobielle Risikofaktor für eine CDI, unabhängig von Fachbereich, Surveillance-Jahr und mitgebrachte CDI auf Station identifiziert (Tabelle 3). Dieses Ergebnis ergänzt den bisherigen wissenschaftlichen Stand, im

Rahmen dessen Cephalosporine der 3. Generation ebenfalls als patientenbasierter Risikofaktor identifiziert werden konnte.<sup>17–19,23–25</sup>

Entgegen der Ergebnisse anderer Studien, konnten weitere Antibiotika der sogenannten 4C-Antibiotika, sowie Carbapeneme nicht als unabhängige Risikofaktoren unabhängig vom Fachbereich identifiziert werden.<sup>21–23,27–29</sup> Dies könnte auf das ökologische Studiendesign zurückzuführen sein: Es wurde ausschließlich der Antibiotikaverbrauch auf Stationsebene erfasst, nicht die Antibiotikaeinnahme individueller Patienten. In patientenbasierten Studien hingegen konnten andere Antibiotika der 4C-Antibiotika als Risikofaktor identifiziert werden.<sup>21–23,27–30</sup>

Metronidazol (oral, P01AB01) und Fidaxomylin (oral, A07AA12) werden beide zur Therapie von CDI eingesetzt und wurden deshalb zur internen Validierung des Modells eingeschlossen. Sie zeigten eine signifikante Assoziation mit der Inzidenzdichte der CDI.

### **Fachbereich als Risikofaktor und Einflussgröße**

Darüber hinaus konnte im Gesamtmodell, wie bereits in anderen Studien, der Fachbereich als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden,<sup>29,31</sup> zudem wurde dabei eine hohe Variabilität der Verteilung von nosokomialer CDI Inzidenzdichte beobachtet. Vor allem hämatologisch-onkologische Stationen und Intensivstationen zeigten eine hohe Inzidenzdichte. Weiterhin auffällig war, dass der Antibiotikaverbrauch auf den Intensivstationen höher war als in den anderen Fachbereichen.

Zusätzlich zum Gesamtmodell, wurde für jeden Fachbereich eine eigene multivariable Analyse durchgeführt. Stratifiziert nach den einzelnen Fachbereichen wurden jeweils unterschiedliche Antibiotikagruppen als unabhängiger Risikofaktor für die nosokomiale CDI Inzidenz eruiert: auf chirurgischen Stationen Imidazol-Derivate, auf hämatologisch-onkologischen Stationen Carbapeneme, auf Intensivstationen Glykopeptide und auf internistischen Stationen Makrolide (Tabelle 3), wobei diese in den jeweiligen Fachbereichen nicht zu den am meisten verschriebenen Substanzen gehörten (Tabelle 1).

Anzunehmen ist also, dass die Fachbereiche einen Surrogatparameter für andere Confounder, wie beispielsweise Diagnose und Komorbidität darstellen.

Carbapeneme werden zum Beispiel häufig auf hämato-onkologischen Stationen, unter anderem bei Fieber in der Neutropenie verschrieben. Nach Empfehlungen der European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) Guidelines (2011) sollte bei dem therapeutischen Management zwischen zwei Strategien, Eskalation und De-eskalation, unterschieden werden. Bei der ersten Strategie wird mit einer Monotherapie, zum Beispiel mit Ceftazidim, Cefepim oder Piperacillin/Tazobactam, begonnen. Verschlechtert sich der Gesundheitszustand des Patienten, wird die Therapie mit einem Breitbandantibiotikum oder einer Kombination eskaliert. Empfohlen werden Carbapeneme, zum Beispiel kombiniert mit Aminoglykosiden. Wenn Carbapeneme verabreicht werden, wurde also zuvor möglicherweise bereits mit einem Antibiotikum therapiert und Carbapeneme werden ggf. in Kombination mit anderen Antibiotika verabreicht.<sup>53</sup> Zudem werden Glykopeptide, welche unter anderem auch zur Therapie von CDI eingesetzt werden, auf Intensivstationen häufig in Kombination mit anderen Antibiotika verabreicht, sodass auch hier die Kombinationstherapie, kumulative Dosis und lange Therapiedauer möglicherweise einen negativen Einfluss haben.<sup>54</sup> Makrolide werden auf internistischen Stationen zum Beispiel bei der Therapie einer Pneumonie, in Kombination mit anderen Antibiotika eingesetzt.<sup>55</sup>

### **Weitere Risikofaktoren für eine nosokomiale CDI**

Mitgebrachte CDI sowie nosokomiale CDI-Fälle einen Monat vor Aufnahme konnten ebenso als Risikofaktoren identifiziert werden. Vor allem auf internistischen Stationen führten mitgebrachte CDI zu einem Anstieg der nosokomialen CDI Inzidenzdichte (IRR 1.73, 95% CI 1.38-2.15), was mit ähnlichen Ergebnissen vorausgegangener Studien vereinbar war.<sup>15,31</sup> In einer Studie von Freedberg und Kollegen konnte zudem gezeigt werden, dass eine Antibiotikaeinnahme des Patienten der vormals im Bett gelegen hat, einen unabhängigen Risikofaktor für eine CDI bei dem Folgepatienten darstellt.<sup>31</sup>

### **Limitationen**

Das ökologische Design der Studie ist eine Limitation, da keine Datenerfassung auf Patientenebene möglich war. Direkte Schlüsse auf die Qualität der Antibiotikaverordnung, ob diese zum Beispiel rational und leitliniengerecht erfolgte, können nicht gezogen werden. Nur durch den Surrogatparameter „Fachbereich“ wurden patientenbasierte Confounder, wie Alter, Grunderkrankungen,

patientenbezogene Antibiotikatherapie, repräsentiert. Das Studiendesign lässt eine Assoziation zwischen dem Antibiotikaverbrauch und der Inzidenzdichte von nosokomialen CDI zu, erlaubt jedoch keine Schlussfolgerungen bezüglich einer kausalen Beziehung.

Durch die Nutzung von ATC-kodierten Antibiotikagruppen aus der Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance, lassen sich nicht alle im klinischen Alltag angewandten Strategien, wie beispielsweise Kombinationstherapien, abbilden. Weitere Risikofaktoren, wie etwa der Verbrauch von Protonenpumpeninhibitoren, konnte aufgrund der Datenquelle nicht analysiert werden.<sup>56</sup>

Weiterhin beschränkt sich diese Studie auf die Erfassung von symptomatischen CDI, wobei Studien zeigen konnten, dass 29% der nosokomialen CDI-Fälle auf asymptomatische Patienten zurückzuführen sind. Diese stellen wahrscheinlich durch die Verbreitung von Sporen einen Risikofaktor dar.<sup>57</sup> Für das Vorhandensein von asymptomatischen Patienten, sowie von *C. difficile* Sporen in der Umgebung konnten die Daten nicht bereinigt werden. Unterschiede in der Durchführung von Infektionspräventionsmaßnahmen auf den Stationen wurden nicht erfasst, sodass über mögliches Confounding diesbezüglich keine Aussage getroffen werden kann. Aufgrund fehlender Informationen über vorangegangene Krankenhausaufenthalte in anderen Krankenhäusern könnte die Inzidenzdichte nosokomialer CDI unterschätzt worden sein.

Obwohl das Vorliegen von Symptomen bei einem CDI-Fall durch direkten Kontakt zu den Stationen bestätigt wurde, kann nicht garantiert werden, dass ausschließlich ungeformte Stuhlproben eingesandt wurden. Die Inzidenzdichte von CDI könnte also überschätzt worden sein. Zudem wurde der Ribotyp nicht routinemäßig bestimmt, sodass die Beurteilung, ob eine zeitliche Überschneidung der Reduktion der Inzidenzdichte von nosokomialen CDI mit einer Reduktion von multiresistenten, hypervirulenten Ribotypen (wie in den Interventionsstudien aus Großbritannien berichtet wurde) einhergeht, nicht erfolgen kann.<sup>48,49</sup>

### **Schlussfolgerung und Ausblick**

Aus den oben genannten Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die Implementierung von intensiven ABS-Programmen einen positiven Effekt zeigt. Folglich ist für die Prävention von CDI mit ihren potentiellen Folgen (Mortalitätsrate,

Resistenzen, Kosten) die Förderung von ABS-Programmen im stationären, sowie ambulanten Sektor dringend erforderlich. Zudem erscheint es weiterhin sinnvoll, Unterschiede von Antibiotikaverbrauch auf Stationsebenen bei der Durchführung von ABS-Programmen zu berücksichtigen. Insgesamt sollten diese basierend auf Antibiotikaverbrauchs-, Antibiotikaresistenz- und Krankenhausinfektionsdaten erfolgen und durch kontinuierliches Monitoring re-evaluiert werden.

Die Epidemiologie von CDI ist noch immer nicht vollständig verstanden. Für ein differenziertes Verständnis von Antibiotikaverbrauch als möglichen Risikofaktor für CDI, sowie der Effektstärke von ABS-Programmen, sind weitere Studien in diesem Gebiet notwendig.

### 3.5 Literaturverzeichnis

1. Lawley TD, Clare S, Deakin LJ, Goulding D, Yen JL, Raisen C, Brandt C, Lovell J, Cooke F, Clark TG, Dougan G. Use of purified *Clostridium difficile* spores to facilitate evaluation of health care disinfection regimens. *Appl Environ Microbiol.* 2010 Oct;76(20):6895-900.
2. Just I, Wilm M, Selzer J, Rex G, von Eichel-Streiber C, Mann M, Aktories K. The enterotoxin from *Clostridium difficile* (ToxA) monoglucosylates the Rho proteins. *J Biol Chem.* 1995 Jun 9;270(23):13932-6.
3. Just I, Selzer J, Wilm M, von Eichel-Streiber C, Mann M, Aktories K. Glucosylation of Rho proteins by *Clostridium difficile* toxin B. *Nature.* 1995 Jun 8;375(6531):500-3.
4. George RH, Symonds JM, Dimock F, Brown JD, Arabi Y, Shinagawa N, Keighley MR, Alexander-Williams J, Burdon DW. Identification of *Clostridium difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. *Br Med J.* 1978 Mar 18;1(6114):695.
5. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, Kuijper EJ, Wilcox MH. The Changing Epidemiology of *Clostridium difficile* Infections. *2 Clin Microbiol Rev.* 2010 Jul;23(3):529-49.
6. Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, Schwab F, Zindler S, Gastmeier P. Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect.* 2008 Sep;70(1):15-20.
7. Gilca, R., Hubert, B., Fortin, E., Gaulin, C. & Dionne, M. Epidemiological Patterns and Hospital Characteristics Associated with Increased Incidence of *Clostridium difficile* Infection in Quebec, Canada, 1998–2006. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 31 939–947 (2010).
8. Steglich M, Nitsche A, von Müller L, Herrmann M, Kohl TA, Niemann S, Nübel U.T Tracing the Spread of *Clostridium difficile* Ribotype 027 in Germany Based on Bacterial Genome Sequences. *PLoS one* 2015; 10: e0139811.
9. von Müller L, Mock M, Halfmann A, Stahlmann J, Simon A, Herrmann M. Epidemiology of *Clostridium difficile* in Germany based on a single center long-term surveillance and German-wide genotyping of recent isolates provided to the advisory laboratory for diagnostic reasons. *Int J Med Microbiol.* 2015 Oct;305(7).
10. Freeman J, Vernon J, Pilling S, Morris K, Nicholson S, Shearman S, Longshaw C, Wilcox MH. The CloSER study: results from a three-year pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes 2011-2014. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Jul;24(7):724-731.
11. Behnke M, Aghdassi SJ, Hansen S, Diaz LAP, Gastmeier P, Piening B. The Prevalence of Nosocomial Infection and Antibiotic Use in German Hospitals. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 851-7.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. *Clostridium difficile* infections. In: ECDC, ed. Annual Epidemiological Report for 2016. Stockholm: ECDC 2018.
13. Jansen A, Kleinkauf N, Weiss B, Zaiss NH, Witte W, Bornhofen B, Kist M, von Eichel-Streiber C, Neumann M, Michels H, Eckmanns T. [Emergence of *clostridium difficile* ribotype 027 in Germany: epidemiological and clinical characteristics]. *Z Gastroenterol.* 2010 Sep;48(9):1120-5.
14. Robert Koch-Institut. *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017.* Berlin: Robert Koch-Institut 2017.

15. Dubberke ER1, Reske KA, Yan Y, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ. Clostridium difficile--associated disease in a setting of endemicity: identification of novel risk factors. *Clin Infect Dis*. 2007 Dec 15;45(12):1543-9.
16. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008 Nov 18;6(11):e280.
17. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 Suppl 1: 4554-61.
18. Francis MB, Allen CA, Shrestha R, Sorg JA. Bile acid recognition by the Clostridium difficile germinant receptor, CspC is important for establishing infection. *PLoS Pathog*. 2013 May;9(5):e1003356.
19. Theriot CM, Bowman AA, Young VB. Antibiotic-Induced Alterations of the Gut Microbiota Alter Secondary Bile Acid Production and Allow for Clostridium difficile Spore Germination and Outgrowth in the Large Intestine. *mSphere*. 2016 Jan 6;1(1). pii: e00045-15.
20. Paredes-Sabja D, Shen A, Sorg JA. Clostridium difficile spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends Microbiol*. 2014 Jul;22(7):406-16.
21. McFarland LV1, Clarridge JE, Beneda HW, Raugi GJ. Fluoroquinolone use and risk factors for Clostridium difficile-associated disease within a Veterans Administration health care system. *Clin Infect Dis*. 2007 Nov 1;45(9):1141-51.
22. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann MC. Fluoroquinolone Use and Clostridium difficile--Associated Diarrhea. *Emerg Infect Dis*. 2003 Jun; 9(6): 730-733.
23. Yip C, Loeb M, Salama S, Moss L, Olde J. Quinolone use as a risk factor for nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001 Sep;22(9):572-5.
24. Khanafer N, Vanhems P, Barbut F, Luxemburger C. Factors associated with Clostridium difficile infection: A nested case-control study in a three year prospective cohort. *Anaerobe* 2017; 44: 117-23.
25. Pakyz AL, Jawahar R, Wang Q, Harpe SE.. Medication risk factors associated with healthcare-associated Clostridium difficile infection: a multilevel model case-control study among 64 US academic medical centres. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Apr;69(4):1127-31.
26. Kaier K1, Hagist C, Frank U, Conrad A, Meyer E. Two time-series analyses of the impact of antibiotic consumption and alcohol-based hand disinfection on the incidences of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection and Clostridium difficile infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Apr;30(4):346-53.
27. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Mar;67(3):742-8.
28. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis*. 2011 Jul 1;53(1):42-8.
29. Brown KA, Fisman DN, Moineddin R, Daneman N. The Magnitude and Duration of Clostridium difficile Infection Risk Associated with Antibiotic Therapy: A Hospital Cohort Study. *PLoS One*. 2014; 9(8): e105454.
30. Brown K, Valenta K, Fisman D, Simor A, Daneman N. Hospital ward antibiotic prescribing and the risks of Clostridium difficile infection. *JAMA Intern Med*.

- 2015 Apr;175(4):626-33.
31. Freedberg DE, Salmasian H, Cohen B, Abrams JA, Larson EL. Receipt of Antibiotics in Hospitalized Patients and Risk for *Clostridium difficile* Infection in Subsequent Patients Who Occupy the Same Bed. *JAMA Intern Med.* 2016 Dec 1;176(12):1801-1808.
  32. Johnson S, Samore MH, Farrow KA, Killgore GE, Tenover FC, Lyras D, Rood JI, DeGirolami P, Baltch AL, Rafferty ME, Pear SM, Gerding DN. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med.* 1999 Nov 25;341(22):1645-51.
  33. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, Roberts T, Croyle K, Krystofiak S, Patel-Brown S, Pasculle AW, Paterson DL, Saul M, Harrison LH. A Large Outbreak of Proportion of Deaths and Colectomies at a Teaching Hospital Following Increased Fluoroquinolone Use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005 Mar;26(3):273-80.
  34. Lmsssidk, L. S. et al. The emergence of *clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Denmark – a possible link with the increased consumption of fluoroquinolones and cephalosporins? *Eurosurveillance* 14 (2007).
  35. Olsen MA, Stwalley D, Demont C, Dubberke ER. Increasing Age Has Limited Impact on Risk of *Clostridium difficile* Infection in an Elderly Population. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Jul; 5(7): ofy160.
  36. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006 Oct;12 Suppl 6:2-18.
  37. European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of *Clostridium difficile* infections. Surveillance protocol version 2.2. In: ECDC, ed. Stockholm 2015.
  38. Centers for Disease Control and Prevention. Multidrug-Resistant Organism & *Clostridium difficile* Infection (MDRO/CDI) Module. [https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/12pscmdro\\_cdadcurrent.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/12pscmdro_cdadcurrent.pdf) (24th October 2017 date last accessed).
  39. Schweickert B, Behnke M, Pena Diaz LA, Claus H, Gastmeier P, Richter D, Blank HP, Schneider M, Missa E, Eckmanns T. Antibiotic consumption in German acute care hospitals: first data of a new web-based national surveillance system. *European Congress of 2017.*
  40. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Aug;22 Suppl 4:S63-81.
  41. Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, McMullen KM, Mayfield JL, McDonald LC, Fraser VJ. Evaluation of *Clostridium difficile*-associated disease pressure as a risk factor for *C difficile*-associated disease. *Arch Intern Med.* 2007 May 28;167(10):1092-7.
  42. Federal Ministry of Justice and Consumer Protection. German Infection Protection Act §23. 2001.
  43. Robert Koch Institut. [Definition of data on the nature and extent of antibiotic consumption in hospitals by 23 paragraph 4 sentence 2 IfSG]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung G* 2013; 56: 996-1002.
  44. Robert Koch Institut. [Surveillance of nosocomial infections as well as the detection of pathogens with special resistance and multi-resistance]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung G* 2013; 56: 580-3.
  45. Kipnis M, Schwab F, Kramer TS, Stegemann MS, Isner C, Pilarski G, Martin N,

- Bui MT, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Rohde AM. Incidence of healthcare-associated *Clostridioides difficile* infections and association with ward-level antibiotic consumption in a German university hospital: an ecological study. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Aug 1;74(8):2400-2404.
46. National Reference Center for Surveillance of nosocomial Infections. Reference data of CDI surveillance in Germany 2007-2017. [https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/cdad/201701\\_201712\\_CDADRef.pdf](https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/cdad/201701_201712_CDADRef.pdf).
  47. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, Tacconelli E. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017 Sep;17(9):990-1001.
  48. Dingle KE, Didelot X, Quan TP, Eyre DW, Stoesser N, Golubchik T, Harding RM, Wilson DJ, Griffiths D, Vaughan A, Finney JM, Wyllie DH, Oakley SJ, Fawley WN, Freeman J, Morris K, Martin J, Howard P, Gorbach S, Goldstein EJC, Citron DM, Hopkins S, Hope R, Johnson AP, Wilcox MH, Peto TEA, Walker AS, Crook DW. Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: an observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017 Apr;17(4):411-421.
  49. Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Wares KD, Sinclair C, Gould IM. Effect of a national 4C antibiotic stewardship intervention on the clinical and molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infections in a region of Scotland: a non-linear time-series analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017 Feb;17(2):194-206.
  50. Evans ME, Kralovic SM, Simbartl LA, Jain R, Roselle GA. Effect of a *Clostridium difficile* Infection Prevention Initiative in Veterans Affairs Acute Care Facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016 Jun;37(6):720-2.
  51. Giancola SE, Williams RJ, Gentry CA. Prevalence of the *Clostridium difficile* BI/NAP1/027 strain across the United States Veterans Health Administration. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Aug;24(8):877-881.
  52. Kelly AA, Jones MM, Echevarria KL, Kralovic SM, Samore MH, Goetz MB, Madaras-Kelly KJ, Simbartl LA, Morreale AP, Neuhauser MM, Roselle GA. A Report of the Efforts of the Veterans Health Administration National Antimicrobial Stewardship Initiative. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017 May;38(5):513-520.
  53. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, and Akova M, European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica.* 2014 Feb; 99(2): 400.
  54. Hung YP, Tsai PJ, Hung KH, Liu HC, Lee CI, Lin HJ, Wu YH, Wu JJ, Ko WC. Impact of Toxigenic *Clostridium difficile* Colonization and Infection among Hospitalized Adults at a District Hospital in Southern Taiwan. *PLoS One.* 2012; 7(8): e42415.
  55. Chalmers JD, Akram AR, Singanayagam A, Wilcox MH, Hill AT. Risk factors for *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2016 Jul;73(1):45-53.
  56. Arriola V, Tischendorf J, Musuuza J, Barker A, Rozelle JW, Safdar N. Assessing the Risk of Hospital-Acquired *Clostridium Difficile* Infection With Proton Pump Inhibitor Use: A Meta-Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016 Dec;37(12):1408-1417.

57. Curry SR, Muto CA, Schlackman JL, Pasculle AW, Shutt KA, Marsh JW, Harrison LH. Use of multilocus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers in *Clostridium difficile* transmission. *Clin Infect Dis*. 2013 Oct;57(8):1094-102.

## 4 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marina Kipnis, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Inzidenz der nosokomialen Clostridioides difficile Infektion in Assoziation mit Antibiotikaverbräuchen auf Stationsebene in der Charité – Universitätsmedizin Berlin: eine ökologische Studie, Incidence of healthcare-associated Clostridioides difficile infections and association with ward-level antibiotic consumption in a German university hospital: an ecological study*, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum

---

Unterschrift

## 5 Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

**Marina Kipnis hatte folgenden Anteil an der nachfolgenden Publikation:**

**Kipnis M**, Schwab F, Kramer TS, Stegemann MS, Isner C, Pilarski G, Märtin N, Bui MT, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Rohde AM. Incidence of healthcare-associated Clostridioides difficile infections and association with ward-level antibiotic consumption in a German university hospital: an ecological study. J Antimicrob Chemother. 2019 Aug 1;74(8):2400-2404. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz195>

### **Beitrag im Einzelnen:**

Planung: Zuarbeit und Entwicklung der Forschungsfrage, Entwicklung des Studienkonzepts, Planung der Durchführung und Einarbeitung in die Literatur.

Durchführung: Qualitätskontrolle der CDI Surveillancedaten. Erhebung und Pflege der Nennerdaten (Patienten, Patiententage), sowie Stationsparameter (z.B. Bettenzahl). Zuordnung der Antibiotikaverbrauchsdaten zu den Stationen über Kostenstellen. Vorbereitung der Daten in Microsoft Excel. Zuarbeit für die Analysen/Datenauswertung anhand von Tabellen.

Publikation: Selbstständige, umfassende Literaturrecherche. Maßgebliche Verfassung des ersten Entwurfs des Manuskripts, inklusive der Tabellen 1,2 und des Abstractes, der Publikation. Mithilfe bei Überarbeitung des eingereichten Papers anhand der Kommentare der Reviewer.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers / der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden / der Doktorandin

## 6 Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)

Das Journal of Antimicrobial Chemotherapy erfüllt die Kriterien der geltenden Definition eines Top-Journals bezüglich Publikationen (siehe Abbildung 1).

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"MICROBIOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 125 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE REVIEWS MICROBIOLOGY	26,627	31.851	0.055490
2	CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS	18,070	20.642	0.020230
3	Cell Host & Microbe	15,851	17.872	0.064740
4	Nature Microbiology	2,510	14.174	0.013670
5	MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY REVIEWS	11,301	13.439	0.012060
6	TRENDS IN MICROBIOLOGY	11,344	11.776	0.020970
7	FEMS MICROBIOLOGY REVIEWS	11,237	11.392	0.016410
8	Annual Review of Microbiology	9,814	9.808	0.009790
9	ISME Journal	19,791	9.520	0.056720
10	Microbiome	2,532	9.133	0.010840
11	CLINICAL INFECTIOUS DISEASES	61,618	9.117	0.120010
12	CURRENT OPINION IN MICROBIOLOGY	9,437	6.710	0.018220
13	mBio	12,940	6.689	0.059030
14	PLoS Pathogens	40,344	6.158	0.122380
15	Emerging Microbes & Infections	1,318	6.032	0.005910
16	Current Topics in Microbiology and Immunology	5,633	5.829	0.011740
17	mSystems	428	5.750	0.002010
18	CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION	15,983	5.394	0.039650
19	JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY	29,292	5.217	0.050730
20	JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES	45,662	5.186	0.075270
21	ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY	20,320	4.974	0.033240
22	CRITICAL REVIEWS IN MICROBIOLOGY	2,307	4.738	0.003450

**Abbildung 1:** Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge) des Jahres 2017. Die Fachzeitschriften sind für das Fachgebiet „Micobiology“ nach Impact Factor in absteigender Reihenfolge gelistet. Das Journal of Antimicrobial Chemotherapy (gelb hinterlegt) befindet sich auf Platz 19 von insgesamt 125 gelisteten Journalen und gehört somit zu den oberen 30 Prozent der gelisteten Journale. Es besitzt zudem einen Eigenfaktor von mindestens 0,01. *Abbildung 1* entstammt untenstehender Internetadresse. Das entsprechende Journal wurde gelb hinterlegt.

[https://intranet.charite.de/fileadmin/user\\_upload/microsites/sonstige/medbib/Impact\\_Faktoren\\_2017/ISI-WEB-Liste-Kategorie-Multidisciplinary\\_Sciences.pdf](https://intranet.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/sonstige/medbib/Impact_Faktoren_2017/ISI-WEB-Liste-Kategorie-Multidisciplinary_Sciences.pdf) [Zugriffdatum: 10. Mai 2019]

## 7 Publikation

**Die Publikation ist auf den folgenden Seiten (Seite 38-42) abgebildet:**

Kipnis M, Schwab F, Kramer TS, Stegemann MS, Isner C, Pilarski G, Märtin N, Bui MT, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Rohde AM. Incidence of healthcare-associated *Clostridioides difficile* infections and association with ward-level antibiotic consumption in a German university hospital: an ecological study. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Aug 1;74(8):2400-2404.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dkz195>











## **8 Lebenslauf**

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."



## 9 Publikationsliste

1) **Kipnis M**, Schwab F, Kramer TS, Stegemann MS, Isner C, Pilarski G, Märtin N, Bui MT, Boldt AC, Behnke M, Denkel LA, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Rohde AM. Incidence of healthcare-associated Clostridioides difficile infections and association with ward-level antibiotic consumption in a German university hospital: an ecological study. J Antimicrob Chemother. 2019 Aug 1;74(8):2400-2404. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz195>

2) Boldt A-C, Schwab F, Rohde AM, Kola A, Bui MT, Märtin N, **Kipnis M**, Schröder C, Leistner R, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Denkel LA. Admission prevalence of colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and subsequent infection rates in a German university hospital. PloS one. 2018 Aug 1;13(8):e0201548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201548>

## 10 Danksagung

Zu aller erst möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Gastmeier bedanken für die Vergabe dieses interessanten Promotionsthemas sowie die Möglichkeit, als Teil Ihres Institutes bei der Forschungsarbeit mitzuwirken.

Ebenfalls möchte ich mich bei meiner Betreuerin, Dr. rer. nat. A. Rohde bedanken, für die hervorragende Betreuung und Unterstützung, ihr stets konstruktives Feedback und die hilfreiche Bearbeitung meiner Fragen.

Ich danke allen Mitautoren für die angenehme Zusammenarbeit.

Außerdem danke ich Dr. rer. medic. Frank Schwab für die Unterstützung bei der statistischen Analyse.

Meiner Familie danke ich für Ihre Unterstützung und das fortwährende Interesse an meiner Arbeit.