

Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende
Förderkennzeichen:	01VSF16059
Akronym:	ReToCdiff
Projekttitel:	Reduktion von Infektionen mit Toxin-bildenden Clostridium difficile in Geriatrischen Kliniken
Autoren:	Roland Nau, Steffen Unkel, Manfred Wappler, Jürgen Sasse, Simone Scheithauer, Martin Kaase, Jana Seele
Förderzeitraum:	1. März 2017 – 28. Februar 2021

1. Zusammenfassung.....	2
2. Beteiligte Projektpartner	3
3. Einleitung	4
4. Projektdurchführung	6
5. Methodik	7
6. Projektergebnisse und Schlussfolgerungen.....	10
Analyse der Stuhlproben asymptomatischer Patienten.....	15
7. Beitrag für die Weiterentwicklung der GKV-Versorgung und Fortführung nach Ende der Förderung.....	22
8. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen	22
9. Anlagen.....	22

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Toxin-bildende *Clostridioides (C.) difficile* (TCD) stellen bei der Behandlung alter Menschen eine große krankenhaushygienische Herausforderung dar. Die Inzidenz und Letalität manifester Infektionen (klinische Symptomatik Diarrhö, Komplikationen Ileus, pseudomembranöse Colitis, toxisches Megakolon, Darmperforationen, Sepsis) weisen eine starke Altersabhängigkeit auf. In Europa traten 63% aller TCD-Infektionen (CDI) bei Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre auf (1). Eine durchgemachte TCD-Infektion erhöhte das Risiko, im Jahr danach zu versterben, um den Faktor 2,33 (2). Ziel des durchgeführten Versorgungsforschungsprojektes war die Reduktion von Infektionen mit TCD in geriatrischen Kliniken.

Methodik

Es wurde zunächst eine monozentrische Cross-over-Studie mit drei Interventionsgruppen und einer Kontrollgruppe im Zeitraum 05/2017 bis 08/2019 innerhalb der Regelversorgung durchgeführt. Nach erfolgter Interimsanalyse der monozentrischen Projektphase schloss sich daran eine multizentrische Phase im Zeitraum 09/2019 bis 02/2020 mit einer Interventionsgruppe des kombinierten Maßnahmenbündels und einer historischen Kontrollgruppe an. Folgende Interventionen wurden durchgeführt: A) sporizide Reinigungen der Stationen, B) Angebot eines Probiotikums an alle Patienten, C) Verbesserung der persönlichen Hygiene für TCD-Infizierte. Während der monozentrischen Phase wurden Stuhlproben aller Patienten gesammelt und auf TCD untersucht. Zudem wurden im Vergleich von 98 CDI-Fällen mit alters- und geschlechtsadjustierten Kontrollpatienten individuelle Risikofaktoren für die Entwicklung einer CDI während der monozentrischen Projektphase ermittelt.

Ergebnisse

Zeitreihenanalysen der CDI-Fälle ergaben eine Reduktion der CDI-Prävalenz in allen drei geriatrischen Zentren vor Durchführung der multizentrischen Phase. In der monozentrischen Phase konnte kein Effekt der einzelnen Interventionen auf die CDI-Prävalenz festgestellt werden. In einer aggregierten Analyse der CDI-Fälle vor Beginn der monozentrischen Phase und der multizentrischen Phase konnte allerdings eine signifikante Reduktion der CDI-Prävalenz in allen Zentren ermittelt werden. TCD wurde in Stuhlproben von 6,2% der asymptomatischen geriatrischen Patienten isoliert. Risikofaktoren für die Entwicklung einer CDI beinhalteten u.a. den Gebrauch von Antibiotika und Antikoagulantien, einen vorherigen Aufenthalt in einer Langzeitpflegeeinrichtung, einen vorherigen Krankenhausaufenthalt, Herz- und Niereninsuffizienz, Mangelernährung und Anämie.

Schlussfolgerung

Die beobachtete Reduktion von CDI-Fällen lässt sich vermutlich auf eine gesteigerte Aufmerksamkeit der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sowie auf die Mitarbeiterschulungen zurückführen. Alle Interventionen zur Bekämpfung von CDI und das begleitende Mitarbeiter-Training reduzierten gemeinsam die Inzidenz und Prävalenz von CDI in allen 3 Zentren um ca. 40%, während die einzelnen Maßnahmen ineffektiv erschienen. Ob das Bündel an Interventionen wirklich wirksam war oder ob die Reduktion der CDI-Inzidenz v.a. durch eine gesteigerte Aufmerksamkeit der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter bzgl. CDI

erzielt wurde, lässt sich durch die vorliegende Untersuchung nicht beantworten. Die Wirksamkeit des Bündels an Interventionen ließe sich mit einer multizentrischen Studie mit Cluster-Randomisierung und Stepped-Wedge-Design überprüfen.

2. Beteiligte Projektpartner

Tabelle 1: Angaben zu den beteiligten Projektpartnern.

Name Einrichtung	Name Institut	Fachlicher Ansprechpartner	Telefon, Fax, E-Mail	Verantwortlichkeit/Rolle
Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende (EKW); Universitätsmedizin Göttingen (UMG)	Geriatrisches Zentrum; Institut für Neuropathologie	Prof. Dr. Roland Nau	Tel. 0551-5034 1560 Fax 0551-5034 1562 E-Mail rnau@gwdg.de	Projektleitung/ Konsortialführung Chefarzt Geriatrie, Organisation der Studie in Klinik 1
UMG	Institut für Medizinische Statistik	Prof. Dr. Tim Friede, PD Dr. Steffen Unkel	Tel. 0551 39 4990 Fax 0551 39 4995 E-Mail tim.friede@med.uni-goettingen.de steffen.unkel@med.uni-goettingen.de	Biometrie/statistische Planung und Auswertung
UMG	Zentralabteilung Krankenhaus-hygiene und Infektiologie (IKHI)	Prof. Dr. Simone Scheithauer, Dr. Martin Kaase	Tel. 0551-39 4375 Fax 0551-39 4964 E-Mail simone.scheithauer@med.uni-goettingen.de	Mikro- und Molekularbiologie/Typi- sierung isolierter Clostridienstämme, Molekularbiologie
UMG	Institut für Medizinische Mikrobiologie	Prof. Dr. Dr. Helmut Eiffert	Tel. 0551-39 5823 Fax 0551-39 5861 E-Mail heiffer@gwdg.de	Mikrobiologie/ Typisierung isolierter Clostridienstämme
Evangelisches Krankenhaus Gesundbrunnen Hofgeismar (EKH)	Klinik für Geriatrie	Dr. Manfred Wappler	Tel. 05671/5072 8100 E-Mail Wappler@ekh-gesundbrunnen.de	Organisation der Studie in Klinik 2/ Chefarzt Geriatrie
DRK-Kliniken Nordhessen Standort Kaufungen (DRKK)	Klinik für Geriatrie	Dr. Jürgen Sasse	Tel. 05605/9450 E-Mail sasse@drk-klinik-kaufungen.de	Organisation der Studie in Klinik 3/Chefarzt Geriatrie
EKW	Krankenhaus-hygiene	Dr. Volker Meier	Tel. 0551-5034 1933 E-Mail meier@ekweende.de	Hygienbeauftragter Arzt/ Beratung der Kliniken 1- 3

3. Einleitung

Ausgangslage des Projektes

Infektionen durch TCD stellen bei der Behandlung alter Menschen derzeit die größte krankenhaushygienische Herausforderung dar. Das Center of Disease Control der USA (CDC) identifizierte TCD-Infektionen (CDI) als "urgent threat" (3). Die Raten asymptomatisch Kolonisierter liegen bei gesunden Erwachsenen bei bis 5%, steigen mit dem Alter an und liegen besonders hoch bei Pflegeheimbewohnern (bis 40%). Die Inzidenz und Letalität manifester Infektionen (klinische Symptomatik Diarrhö, Komplikationen Ileus, pseudomembranöse Colitis, toxisches Megakolon, Darmperforationen, Sepsis) weisen eine starke Altersabhängigkeit auf. Bei 85-Jährigen und älteren wird in den USA mittlerweile bei etwa jedem 50sten bei einem Krankenhausaufenthalt die Haupt- oder Nebendiagnose CDI gestellt (4). In Europa traten 63% aller CDI bei Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre auf (1). Eine durchgemachte CDI erhöhte das Risiko, im Jahr danach zu versterben, um den Faktor 2,33 (2). Im EKW stieg in den vergangenen Jahren wie in vergleichbaren Einrichtungen die Inzidenz von CDI stark an, wobei die Geriatrie besonders betroffen war (Inzidenz 2015: 4,4 Fälle/100 Patienten).

Die Übertragung von TCD erfolgt in der Regel durch orale Aufnahme der Sporen. Die Sporen befinden sich in der Umgebung und werden insbesondere durch symptomatisch und asymptomatisch infizierte Personen ausgeschieden (5). Es wurden unterschiedliche Ansätze zur Reduktion von Infektionen mit *C. difficile* (CDI) beschrieben.

Für Interventionen in den Bereichen A (kontinuierliche Schulung der Reinigungskräfte verbunden mit einer 12stündlichen Flächendesinfektion unter Anwendung von Oxidantien), B (Einnahme eines Probiotikums), C (tägliches Wechseln der Bettwäsche Erkrankter) lagen vor Projektbeginn Hinweise für eine Wirksamkeit vor (6). Die genannten Maßnahmen wurden aber bisher nicht unter Routinebedingungen großer geriatrischer Kliniken erprobt. Insbesondere die Verabreichung von Probiotika an möglichst alle Patienten stellt in einer geriatrischen Klinik eine große Herausforderung dar. Die Notwendigkeit der professionellen Reinigung der Patientenkleidung nach überstandener CDI wurde bisher vernachlässigt.

Die Rolle asymptomatischer TCD-Träger bei der Weiterverbreitung der Infektion ist bislang nicht ausreichend untersucht. In einer kanadischen Studie in einem großen Akutkrankenhaus führte die Isolation asymptomatischer TCD-Träger zu einer langsamen Reduktion von TCD-Infektionen in einem 17-Monats-Zeitraum (7). Ein solches Vorgehen würde den rehabilitativen Ansatz geriatrischer Kliniken erheblich beeinträchtigen. Wir hofften, durch die Intervention A (tägliches Reinigen der gesamten Station mit einem sporoziden Reinigungsmittel) einen ähnlichen Effekt zu erzielen.

Zielsetzungen und Fragestellungen

Ziel des durchgeführten Projektes war die Reduktion von Infektionen mit Toxin-bildenden *Clostridioides difficile* (TCD) in geriatrischen Kliniken.

Folgende drängende hygienische Probleme ergeben sich bei der Versorgung alter multimorbider Patienten:

A) Erkrankte scheiden große Mengen von Bakterien und Sporen aus. Die Sporen von TCD behalten jahrelang ihre Infektiosität und werden von den üblicherweise verwendeten alkoholischen Desinfektionsmitteln nicht abgetötet. Flächen müssen mit Desinfektionsmitteln, die freie Radikale bilden, behandelt werden (8).

B) Das innate und adaptive Immunsystem des Wirts und seine Darmflora scheinen von Bedeutung zu sein für die Verhinderung einer Erkrankung bei Kolonisierten. *Lactobacillus* spp., *Saccharomyces boulardii* und eine Mischung verschiedener Probiotika scheinen das Risiko von antibiotisch behandelten Patienten, an einer TCD-Enteritis zu erkranken, zu verringern (9, 10).

C) Die Bettwäsche und Kleidung von Erkrankten ist mit TCD kontaminiert (11) und stellt wahrscheinlich eine wichtige Quelle für die Ausbreitung in die Umgebung dar. Insbesondere die Kontamination der privaten Kleidung der Infizierten wurde bisher ungenügend berücksichtigt.

Projektstruktur

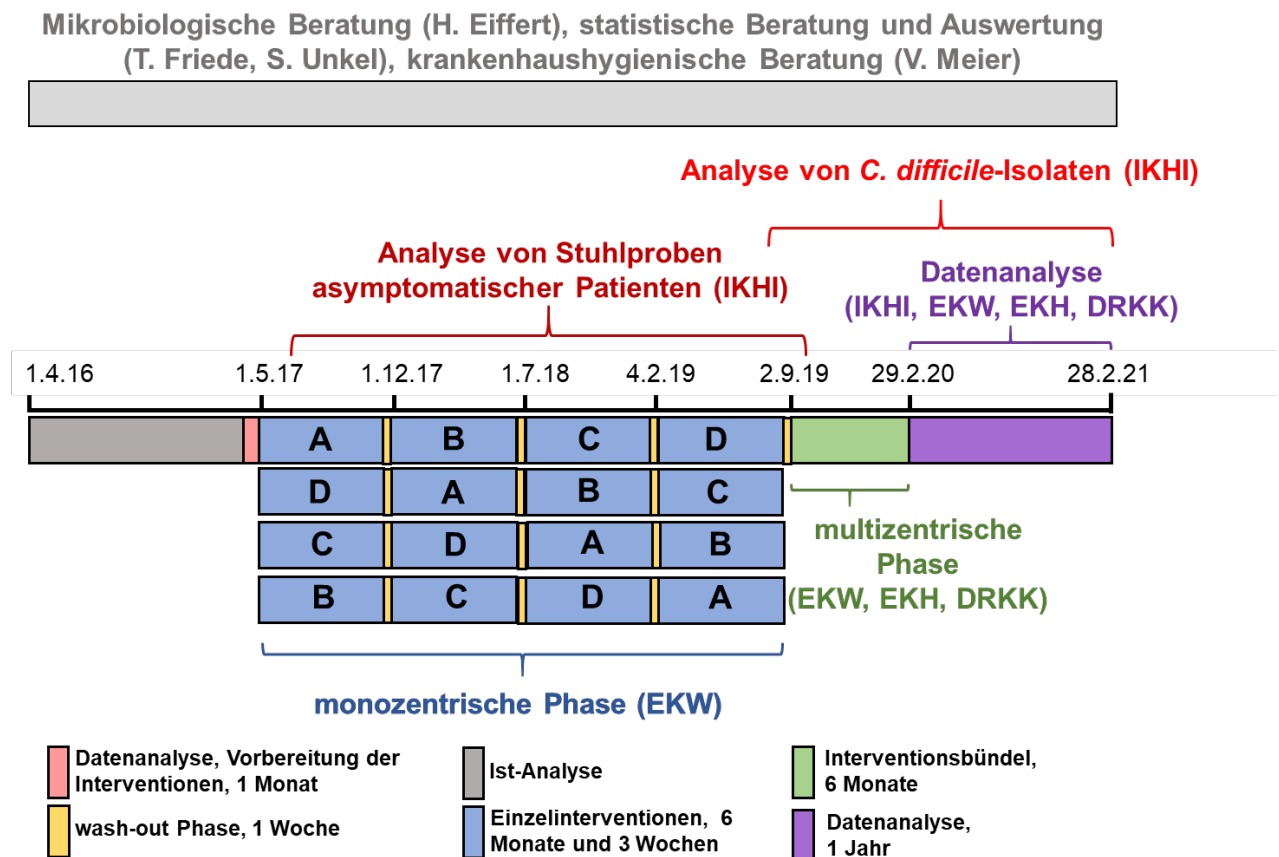


Abbildung 1: Aufbau des Projektes ReToCdiff mit Verantwortlichkeiten.

Die monozentrische Phase des Projektes wurde von 05/2017 bis 08/2019 im Geriatrischen Zentrum des EKW durchgeführt. Die Interventionen (A) sporizide Reinigung, (B) Angebot eines probiotischen Joghurts und (C) Verbesserung der persönlichen Hygiene bei TCD-Infizierten wurden einzeln auf den vier geriatrischen Stationen des EKW für 6 Monate und 3 Wochen mit einer darauffolgenden einwöchigen Wash-out Phase im Vergleich zur (D) Standardkrankenhaushygiene umgesetzt. Anschließend erfolgte eine Rotation der Interventionen, sodass am Ende der monozentrischen Projektphase jede Station jede Intervention durchgeführt hatte. In der multizentrischen Projektphase (09/2019-02/2020) wurde ein Bündel bestehend aus den Interventionen A, B und C in der Geriatrie des EKW und den geriatrischen Kliniken Evangelisches Krankenhaus Gesundbrunnen Hofgeismar (EKH) und DRK-Kliniken Nordhessen Standort Kaufungen (DRKK) durchgeführt.

Zusammenarbeit mit den Kooperationspartnern

Während der gesamten Projektlaufzeit fanden wöchentliche Team-Besprechungen statt, in denen neben Problemen und Ereignissen in der Projektdurchführung, die wissenschaftlichen Analysen geplant und besprochen wurden sowie Ergebnisse präsentiert wurden. Zu den Teambesprechungen wurden von Prof. Nau (Konsortialführung) der Projektpartner IKHI (Prof. Dr. Simone Scheithauer, Dr. Martin Kasse, B.Sc. Diana Fenz), Dr. Volker Meier (hygienebeauftragter Arzt EKW), Prof. Dr. Helmut Eiffert (mikrobiologische Beratung) und Herr PD Dr. Steffen Unkel (statistische Planung und Auswertung), Cynthia Bunker (Administration) sowie die Projektkoordinatorin Dr. Jana Seele und am Projekt beteiligte medizinische Doktoranden eingeladen.

Mit den Kooperationspartnern EKH und DRKK fanden regelmäßige Telefonate sowie mehrere Besprechungen in Kaufungen, Hofgeismar und Göttingen statt, um die multizentrische Phase zu planen und durchzuführen sowie insbesondere über die Problematik der Flächendesinfektion zu diskutieren. Auch nach Beendigung der klinischen Phase des Projektes wurde der Kontakt zu den Projektpartnern sehr eng gehalten, um Daten auszutauschen und an einem gemeinsamen Manuskript zu arbeiten.

4. Projektdurchführung

Das Projekt gliederte sich in eine monozentrische und eine multizentrische Phase. Während der monozentrischen Phase wurden die folgenden Interventionen auf den vier geriatrischen Stationen des EKW durchgeführt:

- A) Schulung der Reinigungskräfte, 12stündliche Flächendesinfektion in Zimmern mit TCD-Infizierten, 24stündliche Desinfektion der übrigen Zimmer mit einem Sauerstoffradikale freisetzenden Desinfektionsmittel
- B) Angebot eines *Lactobacillus* sp.-haltigen Probiotikums an alle Patienten
- C) tägliches Wechseln der Bettwäsche bei Infizierten, Angebot der kostenlosen professionellen Reinigung der Patientenkleidung nach überstandener TCD-Infektion
- D) Standardhygiene nach KRINKO(RKI)-Empfehlungen (Kontrollgruppe)

Die Interventionen wurden einzeln auf den vier geriatrischen Stationen des EKW für 6 Monate und 3 Wochen mit einer darauffolgenden einwöchigen Wash-out Phase im Vergleich zur (D) Standardkrankenhaushygiene umgesetzt. Anschließend erfolgte eine Rotation der Interventionen, sodass am Ende der monozentrischen Projektphase jede Station jede Intervention durchgeführt hatte.

Die Rolle asymptomatischer TCD-Träger bei der Weiterverbreitung der Infektion wurde bislang nicht ausreichend untersucht. Daher wurden wöchentlich Stuhlproben von den Patienten der vier geriatrischen Stationen gesammelt und auf TCD untersucht. Verbunden mit einer detaillierten genetischen Untersuchung isolierter TCD-Stämme sollte die Verbreitung von einzelnen TCD-Stämmen in der Geriatrie des EKW beschrieben werden. Zudem wurden die Stuhlproben symptomatisch infizierter CDI-Patienten gesammelt, um den krankheitsverursachenden *C. difficile*-Stamm genetisch zu untersuchen.

Zur Identifikation von Risikofaktoren, die für die Entwicklung einer CDI prädisponieren, wurden die Daten von Patienten, die symptomatisch an einer CDI erkrankten, mit alters- und geschlechtsadjustierten Kontrollpatienten verglichen.

In der multizentrischen Projektphase (09/2019 bis 02/2020) wurde ein Bündel bestehend aus den Interventionen A, B und C in der Geriatrie des EKW und den geriatrischen Kliniken EKH und DRKK durchgeführt. Stuhlproben wurden in dieser Projektphase nicht gesammelt.

5. Methodik

Berechnung der Inzidenz und Prävalenz

Die Inzidenz und Prävalenz wurden wie folgt berechnet: Inzidenz = [(CDI-Fälle/Belegungstage)*1000], Prävalenz = [(CDI-Fälle/Gesamt-Fälle)*100]

Falldefinition

Ein CDI-Fall wurde durch i) das Auftreten einer ungeformten Stuhlprobe und ii) einem positiven Ergebnis im Enzymimmunosorbent-Assay (EIA) zum Nachweis der Glutamatdehydrogenase (GDH) und einem Nachweis des Toxins B in einer Polymerasekettenreaktion (PCR) definiert. Entwickelte der Patient Symptome einer CDI in den ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf einer geriatrischen Station, wurde der Fall als „außerhalb des Krankenhauses erworben“ definiert. Traten spezifische CDI-Symptome 48 Stunden nach Aufnahme auf, wurde der Fall als nosokomial definiert. Wird im Folgenden von „gesamten CDI-Fällen“ gesprochen, sind damit nosokomiale + außerhalb des Krankenhauses erworbene Fälle gemeint.

Studiendesign

Es wurde zunächst eine monozentrische Cross-over-Studie mit drei Interventionsgruppen und einer Kontrollgruppe im Zeitraum 05/2017 bis 08/2019 innerhalb der Regelversorgung durchgeführt. Nach erfolgter Interimsanalyse der monozentrischen Projektphase (Phase 1) schloss sich daran eine multizentrische Phase 2 im Zeitraum 09/2019 bis 02/2020 mit einer Interventionsgruppe des kombinierten Maßnahmenbündels und einer historischen Kontrollgruppe an.

Monozentrische Phase 1

Das Geriatrie Zentrum des EKW umfasst 4 Stationen mit je 21-25 Betten. Jede dieser Stationen fungierte in Phase 1 einmalig als Kontrollgruppe (D) und durchlief die drei folgenden Interventionen (A-C):

A) Schulung der Reinigungskräfte, 12stündliche Flächendesinfektion in Zimmern mit TCD-Infizierten, 24stündliche Desinfektion der übrigen Zimmer mit einem Sauerstoffradikale freisetzenden Desinfektionsmittel

B) Angebot eines *Lactobacillus sp.*-haltigen Probiotikums an alle Patienten

C) tägliches Wechseln der Bettwäsche bei Infizierten, Angebot der kostenlosen professionellen Reinigung der Patientenkleidung nach überstandener TCD-Infektion

Die Reihenfolge der Zuteilung der Stationen zu den einzelnen Sequenzen (ABCD, DABC, CDAB, BCDA) wurde per Zufallsgenerator bestimmt. Zwischen jeder der Interventionsphasen (Dauer 6 Monate und 3 Wochen) fand eine einwöchige interventionsfreie Phase (Wash-out Phase) statt. Diese sollte die Kontamination der Daten der einzelnen Interventionen durch andere wirksame Interventionen begrenzen und für Zwischenanalysen (stationsbezogene Infektionsraten) dienen. Eine vollständige Unabhängigkeit der Daten der einzelnen Interventionen war mit dem gewählten Studiendesign nicht möglich und wurde auch nicht angestrebt, da Lerneffekte der Mitarbeiter im Verlauf der Phase 1 (monozentrische Phase) durchaus erwünscht waren.

In der Phase 1 wurde geplant, dass bei Patientenaufnahme und danach wöchentlich von allen (asymptomatischen und symptomatischen) Patienten der Stuhl mittels Kultur auf Toxin-bildende pathogene *C. difficile*-Stämme untersucht werden sollte. Parallel dazu wurde von

jeder Stuhlprobe ein Aliquot asserviert und für ggf. nötige spätere Untersuchungen (zusätzliche genetische Untersuchungen der TCD-Stämme, Charakterisierung des gesamten Mikrobioms) bei -80°C eingefroren. Konnte *C. difficile* angezüchtet werden, wurde mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) detektiert, ob es sich um einen TCD-Stamm handelt. Alle isolierten TCD-Stämme wurden für infektionsepidemiologische Untersuchungen ribotypisiert. Wenn Hinweise für eine Erregerübertragung vorlagen (gleicher Ribotyp bei mehreren Patienten, die Kontakt miteinander hatten oder nacheinander im selben Zimmer behandelt wurden), wurde die Übereinstimmung bzw. Nichtübereinstimmung der Stämme mit der Analyse des gesamten TCD-Genoms geklärt [next generation sequencing (NGS)].

Bei Patienten mit Durchfall und klinischem Verdacht auf eine TCD-Infektion wurde der Stuhl entsprechend der klinischen Indikation sofort mittels EIA auf GDH untersucht. Ohne den Zwischenschritt Kultur wurde die PCR durchgeführt, um die Anwesenheit von TCD nachzuweisen. Parallel dazu wurde ein Aliquot des Stuhls bei -80°C eingefroren und in der Kultur versucht, TCD anzuzüchten. Das weitere Vorgehen war identisch zu dem oben bei asymptomatischen Patienten beschriebenen.

Multizentrische Phase

Im Anschluss an die monozentrische Phase wurde in allen Zentren die Kombination der drei Interventionen A, B und C auf allen vier Stationen des EKW und in den geriatrischen Kliniken EKH und DRKK umgesetzt und evaluiert (Phase 2). Hier war der primäre Endpunkt die Häufigkeit der nosokomialen TCD-Infektionen im Vergleich zu einer historischen Kontrolle. In dieser Phase sollten keine Stuhlproben gesammelt werden.

Stichprobenplanung

Es fand eine Vollerhebung auf vier geriatrischen Stationen des EKW (Phase 1) bzw. in den drei teilnehmenden Kliniken (Phase 2) statt.

Für die statistische Berechnung der Power basierend auf den vor Studienbeginn definierten Endpunkten wurden folgende Erwartungen angenommen:

Monozentrische Phase: Die Zahl der mit TCD-Besiedelten wurde während der Studienplanung auf 400/Jahr geschätzt, d.h., pro Periode und pro Station wurden 50 TCD-Besiedlungen erwartet. Unter Annahme einer Geriatrie-typischen medianen Liegezeit von 20 Tagen würden in den 6 Monaten einer Intervention während der Phase 1 auf jeder Station des EKW somit etwa 225 Patienten, also insgesamt in Phase 1 3600 Patienten, behandelt werden. Wir nahmen an, dass durch eine wirksame Einzelintervention die Häufigkeit von TCD-Neubesiedlungen bzw. Infektionen um etwa ein Viertel gesenkt werden könnte. Mit der gegebenen Fallzahl und unter den beschriebenen Annahmen ergab sich zum üblichen Signifikanzniveau von 5% eine statistische Power von 81%.

Multizentrische Phase: Vor der Intervention sind wir von 60 symptomatischen TCD-Infektionen/Jahr/100 Betten ausgegangen, d.h. in einem Halbjahreszeitraum von etwa 90 Infektionen in allen Zentren. Unter Annahme einer Geriatrie-typischen mittleren Liegezeit von 20 Tagen sind wir davon ausgegangen, dass in den 6 Monaten einer Intervention während der Phase 2 in allen 3 Zentren zusammen etwa 2700 Patienten behandelt werden. Mit der gegebenen Fallzahl und unter den beschriebenen Annahmen (Senkung der Häufigkeit von TCD-Infektionen durch das Bündel von wirksamen Interventionen auf etwa die Hälfte) ergab sich eine statistische Power von über 95%.

Erhebung von Patientendaten

Klinische Daten von Patienten mit einer CDI wurden mit Daten geschlechts- und altersadjustierter Kontrollpatienten verglichen, die im Studienzeitraum ebenfalls in der Geriatrie akut oder rehabilitativ stationär behandelt wurden, aber nicht an einer CDI erkrankt waren. Es fand ein 1:1-Matching statt.

Statistische Auswertungen

Phase 1: Das gewählte Design erlaubte es, die einzelnen Interventionen zu vergleichen und dabei etwaige Effekte der Stationen und den Teilperioden zu berücksichtigen. Der Endpunkt CDI (ja/nein) wurde hierbei durch die Ermittlung von Inzidenzraten und Odds ratios als Effektschätzer für Inzidenz und Prävalenz mit 95%-Konfidenzintervallen evaluiert. Dabei wurde der Einfluss der Interventionsgruppe und anderer potentieller Variablen auf den Endpunkt untersucht.

Phase 2: Primärer Endpunkt war die Infektionsrate während der multimodalen Intervention im Vergleich zum Zeitraum vor Studienbeginn. Für die einzelnen Stationen in den verschiedenen Zentren wurden Vorher-Nachher-Vergleiche mit dem Odds ratio als Effektmaß durchgeführt.

Eine univariate Analyse individueller Risikofaktoren zum Vergleich von Merkmalen von CDI-Patienten und Merkmalen gematchter Kontrollen sowie eine Subgruppenanalyse, die nur nosokomiale Fälle und deren Kontrollen beinhaltet, wurde durchgeführt. Dichotome Variablen wurden mittels Fisher's exact Test miteinander verglichen. Kategorische Variablen (mit mehr als zwei Kategorien) wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen, nachdem sie entsprechend ihres Schweregrades geordnet wurden. Stetige Variablen wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für gepaarte Werte oder mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen, wenn es sich um ungepaarte Werte handelte. Strukturbruchanalysen wurden durchgeführt, um einen Strukturbruch in der monatlichen CDI-Prävalenz und -Inzidenz zu identifizieren. Für alle verwendeten Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5% gewählt. Statistische Analysen wurden mit R Version 4.0.1. [15] und GraphPad Prism, Version 6.01 (2012) durchgeführt.

Endpunkt der Phase 1 war der Einfluss der Interventionen A, B und C im Vergleich zur Standard-Krankenhaushygiene (D) auf die Häufigkeit einer CDI sowie einer nosokomialen CDI. Sekundäre Endpunkte in Phase 1 waren der Einfluss der Interventionen A, B und C auf die Infektionsrate und die Gesamtbesiedlungsrate mit TCD.

Primärer Endpunkt in Phase 2 war die Infektionsrate während der multimodalen Intervention im Vergleich zum Zeitraum vor Studienbeginn als für den Kliniker entscheidenden Endpunkt. In den Zentren diente als Kontrollgruppe der Zeitraum 04/2016 bis 03/2017.

Sekundäre Endpunkte in Phase 1 waren die Abhängigkeit der TCD-Kolonisations- und – Infektionsrate 1. vom Immunstatus (Bakterien-Phagozytose durch Leukozyten, IgA-, IgG- und IgM-Konzentration im Serum), 2. von der Dauer des Krankenhaus-Aufenthalts, 3. von der Behandlung mit Antibiotika, Protonenpumpen-Hemmern/H₂-Blockern oder Immunsuppressiva (aufgeschlüsselt nach Präparat, Dosis, Dauer), 4. von Grund- oder Begleiterkrankungen, 5. von dem Umstand, ob ein Patient zeitweise sein Zimmer mit einem TCD-Besiedelten teilte. Hierzu zählten asymptomatische Kolonisierte, die nicht isoliert wurden, sowie klinisch manifest Infizierte vor Beginn oder nach Aufhebung ihrer Isolation.

6. Projektergebnisse und Schlussfolgerungen

Ergebnisse Strukturbruch-Analysen

Ziel des vorliegenden Projektes war die Reduktion von Infektionen mit *C. difficile* in geriatrischen Kliniken durch Interventionen in den Bereichen (A) Reinigungsmaßnahmen, (B) Ernährung und (C) persönliche Hygiene.

Die nosokomiale und gesamte CDI-Prävalenz und -Inzidenz wurde von 01/2015 (16 Monate vor Beginn der monozentrischen Phase) bis 02/2020 (Ende der multizentrischen Phase) verfolgt. Die Strukturbruchanalysen zeigten, dass die Prävalenz von nosokomialen und Gesamt-CDI-Fällen (nosokomial + außerhalb des Krankenhauses erworbene CDI) zwischen März und April 2015 signifikant in der Geriatrie des EKW gesunken ist, im EKH zwischen März und April 2017 und in der DRKK zwischen April und Mai 2017 (Abbildung 2). Ein Strukturbruch in der Inzidenz der CDI-Fälle war nur für die Gesamt-CDI-Fälle des EKW festzustellen (Abbildung 3).

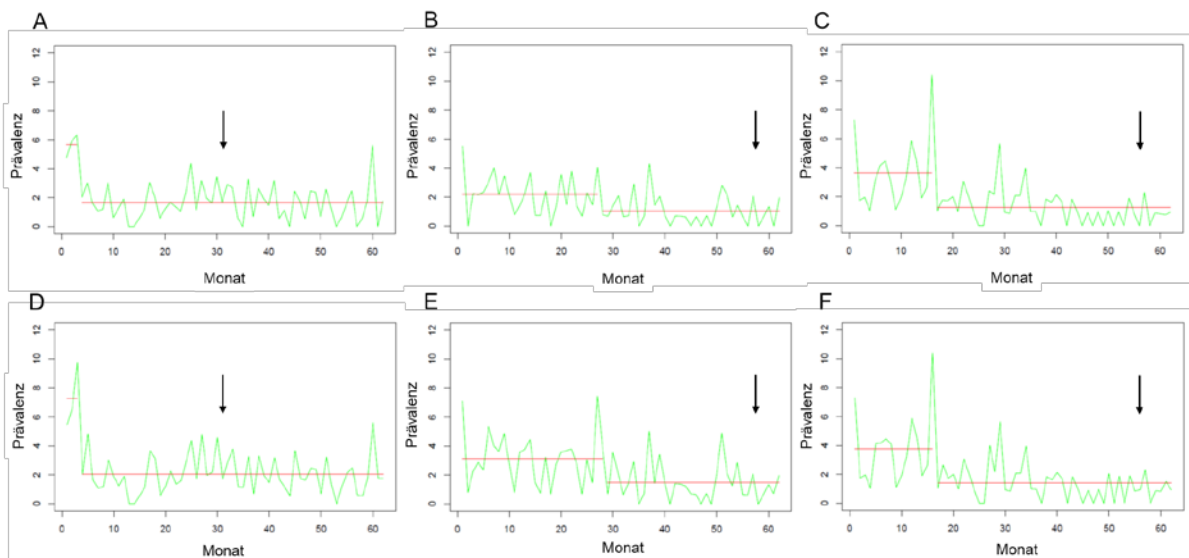


Abbildung 2: Strukturbruchanalysen der nosokomialen (A, B, C) and gesamten (D, E, F) CDI-Prävalenz von 01/2015 (Monat 0) bis 02/2020 (Monat 60) in den geriatrischen Zentren des EKW (A, D), des EKH (B, E) und der DRKK (C, F). Die Prävalenz wurde wie folgt berechnet: CDI-Fälle/Gesamt-Fälle*100. Rot dargestellt sind die Mittelwerte der Prävalenzen der Zeitreihen. Grün dargestellt sind die monatlichen Prävalenzen. Die Pfeile zeigen den Beginn der Interventionen in den jeweiligen Kliniken an.

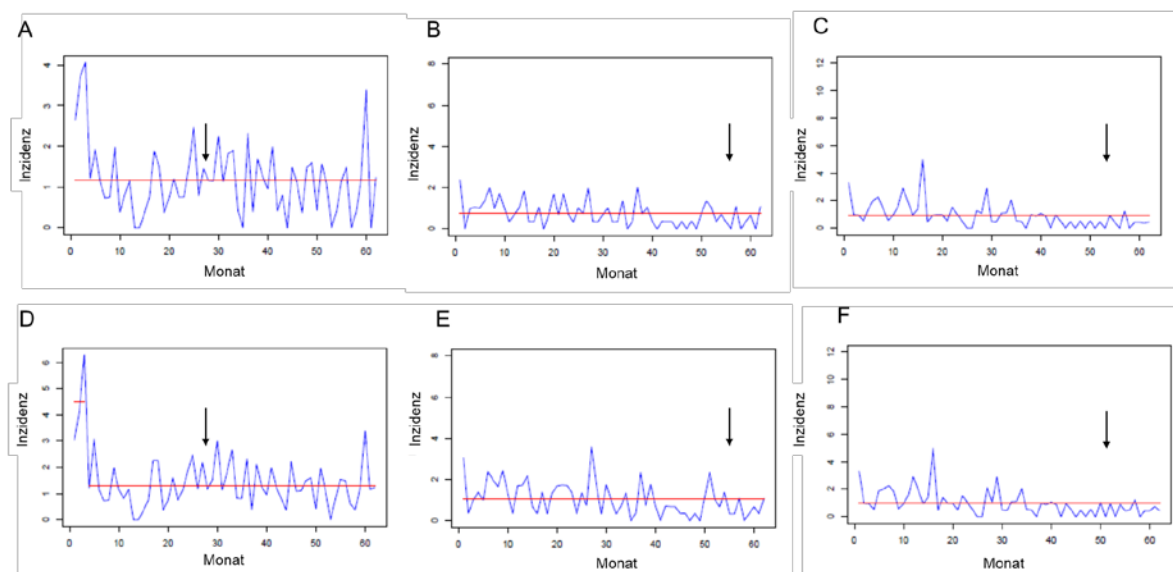


Abbildung 3: Strukturbruchanalysen der nosokomialen (A, B, C) und gesamten (D, E, F) CDI-Inzidenz von 01/2015 (Monat 0) bis 02/2020 (Monat 60) in den geriatrischen Zentren des EKW (A, D), des EKH (B, E) und der DRKK (C, F). Die Inzidenz wurde wie folgt berechnet: (CDI-Fälle/Belegungstage)*1000. Rot dargestellt ist der Mittelwert der Inzidenzen. Blau dargestellt sind die monatlichen Inzidenzen. Die Pfeile zeigen den Beginn der Interventionen in den jeweiligen Kliniken an.

Einfluss der Einzelinterventionen auf die CDI-Infektionsrate (monozentrische Phase)

Während der monozentrischen Phase wurden die Interventionen A-D als Einzelinterventionen auf den vier geriatrischen Stationen des EKW von 05/2017 bis 08/2019 mit einer Rotation der Interventionen nach 6 Monaten und 3 Wochen, getrennt durch eine einwöchige Wash-out-Phase, durchgeführt. Die Analyse der CDI-Fälle am Ende der monozentrischen Phase zeigte, dass keine der Interventionen A, B oder C (CDI-Inzidenz gesamt: A: 1.37, B: 1.99, C: 1.33; CDI-Inzidenz nosokomial: A: 1.20, B: 1.29, C: 1.04) die CDI-Infektionsrate im Vergleich zur Standardkrankenhausversorgung D (CDI-Inzidenz gesamt: 0.86, CDI-Inzidenz nosokomial: 0.59) reduzierte. Aufgrund der Unterschiede im Patientenkollektiv der einzelnen Stationen, war die CDI-Inzidenz nicht gleich. Die Inzidenz der gesamten CDI-Fälle bewegte sich auf den einzelnen Stationen zwischen 1.02 und 1.97 und die der nosokomialen Fälle zwischen 0.91 und 1.42. Dies bestätigt die Auswahl des verwendeten Studiendesigns (jede Station führte jede Intervention durch, Bestimmung der Reihenfolge der Zuteilung der Stationen zu den einzelnen Sequenzen ABCD, DABC, CDAB, BCDA per Zufallsgenerator).

Individuelle Risikofaktoren, die für die Entwicklung einer CDI prädisponieren

Während der monozentrischen Phase wurden die Daten von 98 CDI-Patienten und deren geschlechts- und altersadjustierten Kontrollen in Bezug auf individuelle Risikofaktoren, die für die Entwicklung einer CDI prädisponieren, analysiert. Es wurden alle bestätigten CDI-Fälle während der monozentrischen Phase in die Analyse aufgenommen. Das mediane Alter beider Gruppen betrug 82 Jahre. Von den 98 CDI-Fällen waren 88,8 % nosokomiale Infektionen und 11,2 % rezidivierende Episoden und 4,3% erfüllten die Kriterien für eine schwere CDI. Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes war 6,5 Tage länger für CDI-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen, und CDI-Patienten wurden mit einem schlechteren Behandlungsergebnis entlassen. Die CDI war signifikant assoziiert mit einem vorherigen Krankenhausaufenthalt, einem vorherigen Aufenthalt in einer Langzeitpflegeeinrichtung,

invasiver Ernährung und schlechteren Scores im geriatrischen Assessment (z.B. Charlson Comorbidity Index). CDI-Patienten litten häufiger unter Herzfehlern, Mangelernährung, Anämie, Hypothyreose, Niereninsuffizienz und Dialyse, während die Parkinsonerkrankung und konservativ behandelte Frakturen häufiger in der Kontrollgruppe vorhanden waren.

CDI-Patienten wiesen höhere Immunglobulin A (IgA)-Spiegel, Infektionsparameter (sowohl zum Zeitpunkt der Aufnahme als auch bei Entnahme der positiven Stuhlprobe) und höhere Werte der Plasma-Alanin-Transaminase auf, wohingegen das Gesamt-Kalzium im Plasma aufgrund der niedrigeren Gesamtprotein- und Albuminkonzentrationen niedriger war. Wurde das Plasma-Kalzium unter Einbeziehung des Albumins mithilfe der Formel nach Payne (12) normalisiert, konnte kein erniedrigter Kalziumspiegel bei CDI-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt werden. Die Plasma-Kalium-Werte sanken bei CDI-Patienten von der Aufnahme auf der Station bis zur Probengewinnung als Folge der Diarrhö ab.

Folgende Medikamente waren mit dem Auftreten einer CDI assoziiert: Antikoagulantien, Schleifendiuretika, Antiepileptika, Motilitätshemmer und signifikant nur für nosokomiale CDI-Fälle Benzodiazepine. Kalziumkanalblocker wurden häufiger in der Kontrollgruppe verschrieben. Die Verwendung von Protonenpumpeninhibitoren und Immunsuppressiva war nicht signifikant unterschiedlich. Die Anzahl der insgesamt verordneten Medikamente war während des Aufenthalts in der Geriatrie höher in der Gruppe der nosokomialen CDI-Patienten. Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer CDI beinhalteten die Verwendung von Antibiotika, die Einnahme unterschiedlicher Antibiotika und eine höhere Anzahl an Tagen, an denen Antibiotika verschrieben wurden. Die Odds ratios (OR) waren gleich für die unterschiedlichen Verabreichungswege der Antibiotika.

Tabelle 2: Merkmale der CDI-Patienten und der gepaarten Kontrollpatienten während der monozentrischen Projektphase.

Variable	CDI, Median (IQR) (N=98)	Kontrolle, Median (IQR) (N=98)	OR	p-Wert	Nosokomial CDI, Median (IQR) (N=87)	Kontrolle, Median (IQR) (N=87)	OR	p-Wert
Länge des Aufenthalts in der Geriatrie [Tage]	22.5 (16; 35.25)	16 (14; 20)		<0.0001†	27 (17; 36)	16 (14; 20)		<0.0001†
Vorherige Krankenhausaufnahmen in den letzten 4 Wochen, Anz. (%)	72 (73.5%)	56 (57.1%)	2.08	0.024*	63 (72.4%)	50 (57.5%)	1.94	0.056*
CCI ‡	4 (2; 5)	2 (1; 4)		0.0002†	4 (2; 5)	2 (1; 4)		0.003†
Herzinsuffizienz, Anz. (%)	54 (55%)	31 (32%)	2.65	0.0015*	46 (53%)	29 (33%)	2.24	0.014*
Dialyse, Anz. (%)	12 (12%)	0 (0%)	n.a.	0.0003*	11 (13%)	0 (0%)	n.a.	0.0007*
Parkinson, Anz. (%)	11 (11%)	34 (35%)	0.24	0.0001*	9 (10%)	32 (37%)	0.2	<0.0001*
Frakturen (konservative Behandlung), Anz. (%)	4 (4%)	16 (16%)	0.22	0.008*	4 (5%)	13 (15%)	0.27	0.038*
Ernährung, Anz. (%)	oral	83 (84.7%)	94 (95.9%)	0.028†	73 (83.9%)	83 (95.4%)	0.046†	
	nasogastrale Sonde	1 (1%)	0 (0%)		1 (1.1%)	0 (0%)		
	PEG	2 (2%)	0 (0%)		2 (2.3%)	0 (0%)		
	parenteral	12 (12.2%)	4 (4.1%)		11 (12.6%)	4 (4.6%)		
Wohnform, Anz. (%)	privat	45 (46.4%)	56 (58.3%)	0.018†	43 (50%)	48 (56.5%)	0.103†	
	privat mit Pflegedienst/betreutes Wohnen	26 (26.8%)	27 (28.1%)		23 (26.7%)	27 (31.8%)		
	Pflegeeinrichtung	26 (26.8%)	13 (13.5%)		20 (23.3%)	10 (11.8%)		
Schilddrüsenstatus**, Mittelwert (IQR)	3.23 (3; 3)	2.99 (3; 3)		0.025†	3.25 (3; 3)	3.00 (3; 3)		0.038†
IgG [mg/dl]	906 (685; 1137)	881 (678; 1092)		0.75†	904 (685; 1101)	887 (676; 1101)		0.62†
IgM [mg/dl]	73 (50; 110)	61 (38.5; 92.5)		0.087†	73 (50.5; 110)	59 (38; 92)		0.067†
IgA [mg/dl]	281 (194; 372)	212 (156; 317)		0.026†	276 (197; 371.5)	209 (155; 321)		0.016†
Gesamtprotein [g/dl]	6.3 (5.6; 6.75)	6.6 (6.2; 7.1)		0.005†	6.35 (5.6; 6.73)	6.55 (6.2; 7.1)		0.016†
Albumin [g/l]	26.05 (23.13; 29.73)	31.8 (27.15; 35.5)		<0.0001†	26.2 (23.4; 29.8)	31.5 (26.93; 35.03)		<0.0001†
Kreatinin t ₀ [mg/dl]	1.14 (0.83; 1.65)	0.97 (0.77; 1.19)		0.0008†	1.14 (0.83; 1.63)	0.96 (0.78; 1.2)		0.002†
Hämoglobin t ₀ [g/dl]	10.3 (8.9; 11.55)	11.5 (9.5; 13.1)		0.0005†	10.2 (8.7; 11.5)	11.4 (9.5; 13.1)		0.001†
Leukozyten t ₀ [10 ³ /µl]	9.5 (7.15; 12.74)	8.07 (6.82; 9.57)		0.0007†	9.26 (7.13; 12.26)	8.29 (6.95; 9.6)		0.004†
Leukozyten t ₁ [10 ³ /µl]	9.305 (6.98; 12.52)	6.56 (5.40; 8.16)		<0.0001†	8.96 (6.8; 11.95)	6.895 (5.45; 8.17)		<0.0001†

OR = Odds ratio, IQR = Interquartile Range, CCI = Charlson Comorbidity Index, PEG = Perkutane endoskopische Gastrostomie
t₀ = Zeitpunkt Aufnahme Geriatrie, t₁ = Zeitpunkt der TCD-positiven Probenentnahme (Kontrollen: 12 Tage nach Aufnahme auf eine geriatrische Station oder Zeitpunkt der Entlassung von einer geriatrischen Station, wenn der Aufenthalt kürzer als 12 Tage war), Δ = t₁ - t₀

* p-Werte berechnet mit dem exakten Test nach Fisher

† p-Werte berechnet mit dem Wilcoxon Rangsummentest

‡ CCI berechnet ohne Berücksichtigung des Alters

**Klassifikation des Schilddrüsenstatus: 1 = manifeste Hyperthyreose, 2 = latente Hyperthyreose, 3 = euthyreosis,

4 = nicht behandlungsbedürftige latente Hypothyreose, 5 = behandlungsbedürftige latente Hypothyreose

6 = manifeste Hypothyreose

Tabelle 3: Verwendung von Antibiotika und anderer Medikamente bei CDI-Patienten und den gepaarten Kontrollpatienten.

Variable	CDI vs. Kontrollen				Nosokomiale CDI vs. Kontrollen			
	CDI, Anz. (%) (N=98)	Kontrollen, Anz. (%) (N=98)	OR	p-Wert	Nosokomiale CDI, No. (%) (N=87)	Kontrollen, No. (%) (N=87)	OR	p-Wert
Antibiotika	74 (76%)	50 (51%)	2.96	0.0006*	68 (78%)	46 (53%)	3.19	0.0007*
Aminopenicilline	48 (49%)	23 (23%)	3.13	0.0003*	43 (49%)	21 (24%)	3.07	0.0009*
Piperacillin/Tazobactam	32 (33%)	12 (12%)	3.47	0.001*	31 (36%)	11 (13%)	3.82	0.0006*
Linezolid	6 (6%)	0 (0%)	n.a.	0.029*	6 (7%)	0 (0%)	n.a.	0.029*
Tage Antibiotikaeinnahme, Median (IQR)	6 (0.75; 12)	1 (0; 6)		<0.0001†	8 (1; 12)	1 (0; 6)		<0.0001†
Anzahl unterschiedlicher Antibiotika, median (IQR)	1 (0.75; 3)	1 (0; 1.25)		<0.0001†	2 (1; 3)	1 (0; 2)		<0.0001†
Antikoagulantien	57 (58%)	35 (36%)	2.50	0.003*	55 (63%)	35 (40%)	2.55	0.004*
niedermolekulares Heparin	19 (19%)	7 (7%)	3.13	0.019*	19 (22%)	7 (8%)	3.19	0.018*
unfraktioniertes Heparin	8 (8%)	1 (1%)	8.62	0.035*	8 (9%)	1 (1%)	8.71	0.034*
Schleifendiuretika	61 (62%)	48 (49%)	1.72	0.084*	58 (67%)	44 (51%)	1.95	0.045*
Kalziumkanalblocker	25 (26%)	41 (42%)	0.48	0.023*	24 (28%)	38 (44%)	0.49	0.039*
Benzodiazepine	14 (14%)	7 (7%)	2.17	0.165*	14 (16%)	4 (5%)	3.98	0.023*
Antiepileptika	23 (23%)	11 (11%)	2.43	0.037*	20 (23%)	10 (11%)	2.30	0.070*
Anzahl der verordneten Medikamente, Median (IQR)	9 (7; 12)	9 (6; 11)		0.145	10 (7; 12)	9 (6; 11)		0.029†

OR = Odds ratio, IQR = Interquartile range

* p-Werte berechnet mit dem exakten Test nach Fisher

† p-Werte berechnet mit dem Wilcoxon Rangsummentest

Einfluss des Interventionsbündels auf die CDI-Prävalenz (multizentrische Phase)

Da die Einzelinterventionen während der monozentrischen Phase die CDI-Inzidenz nicht reduzierten, entschloss sich die Projektgruppe nach erfolgter Interimsanalyse, alle Interventionen als Interventionsbündel kombiniert zusätzlich zur Regelversorgung durchzuführen. Die Durchführung erfolgte in allen drei geriatrischen Zentren gleichzeitig für 6 Monate. Eine aggregierte Analyse der nosokomialen und gesamten CDI-Fälle aller drei geriatrischen Kliniken ergab beim Vergleich des Zeitraums vor Studienbeginn (04/2016 – 03/2017) mit der multizentrischen Phase (09/2019-02/2020), dass eine signifikante Reduktion der CDI-Fälle erfolgte (nosokomial: OR 0.60, 95% CI 0.40-0.90; gesamt: OR 0.56, 95% CI 0.39-0.81; Abbildung 4). Wurden die CDI-Fälle jedes geriatrischen Zentrums einzeln analysiert, war die Reduktion der Odds signifikant für das EKH (nosokomial: OR 0.53, 95% CI 0.25-1.11; gesamt: OR 0.40, 95% CI 0.20-0.79) und die DRKK (nosokomial: OR 0.39, 95% CI 0.16-0.95; gesamt: OR 0.41, 95% CI 0.18-0.94), jedoch nicht für das EKW (nosokomial: OR 0.83, 95% CI 0.46-1.50; gesamt: OR 0.84, 95% CI 0.49-1.42; Abbildung 4). Der Kontrollzeitraum wurde vor Studienbeginn bestimmt.

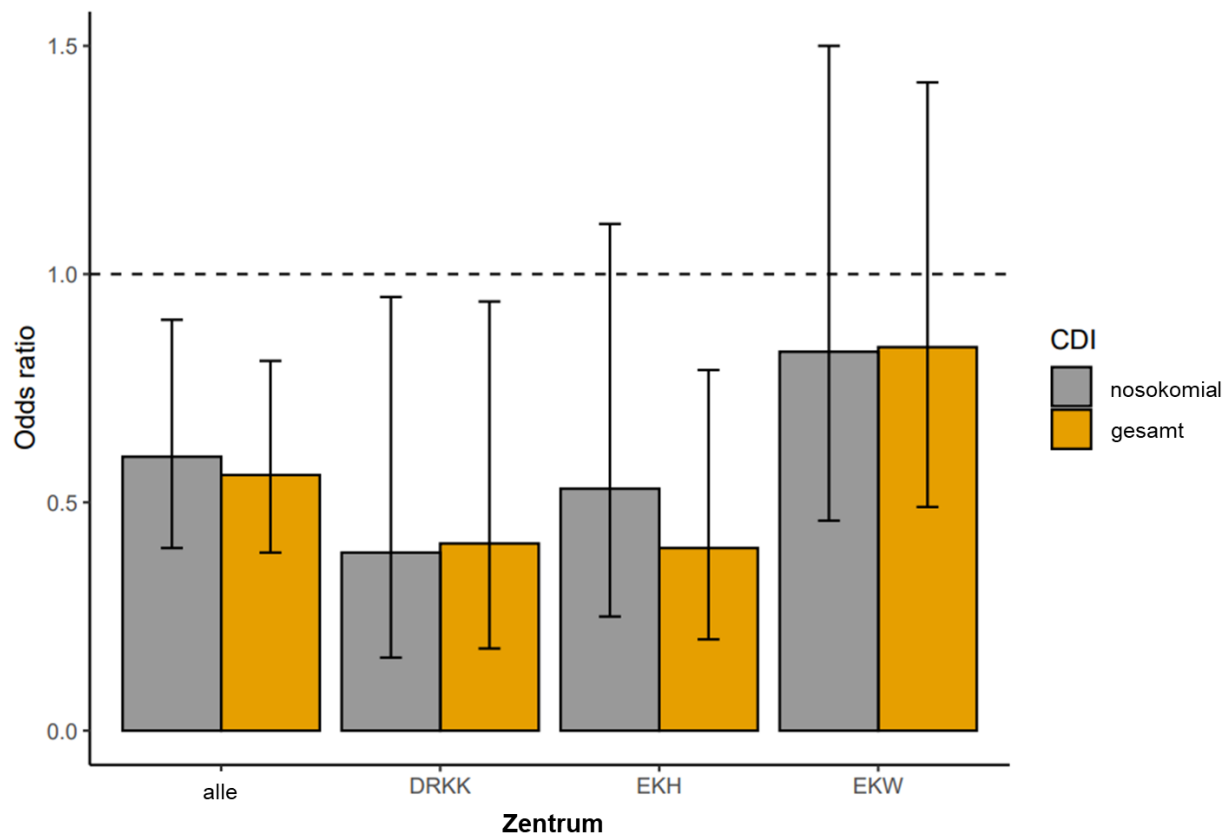


Abbildung 4: Analyse der nosokomialen und gesamten CDI-Fälle in den drei teilnehmenden Zentren. Die CDI-Prävalenz vor Studienbeginn (04/2016-03/2017) wurde mit der CDI-Prävalenz während der multizentrischen Phase (09/2020-02/2020) verglichen. Die Odds ratio wurde für jedes Zentrum und in einer aggregierten Analyse für alle Zentren berechnet. Dargestellt sind die Odds ratio und das 95%-Konfidenzintervall.

Analyse der Stuhlproben asymptomatischer Patienten

Während der monozentrischen Phase wurden durch die Untersuchung von Stuhlproben Patienten identifiziert, die asymptomatisch mit *C. difficile* besiedelt waren (M. Kaase & S. Scheithauer, UMG). Um Infektionswege aufzuklären, erfolgte eine Ribotypisierung aller Isolate. Beim Auftreten gleicher Ribotypen wurden die Isolate mittels *Next Generation Sequencing* analysiert, da dies die derzeit genaueste Methode zum Vergleich von Stämmen darstellt. Die Ergebnisse sind im Folgenden zusammengefasst:

Es wurden insgesamt 4915 Stuhlproben mittels Kultur unter Verwendung eines chromogenen Selektivnähragars auf das Vorhandensein von Kolonien, die die Morphologie von *C. difficile* aufweisen, untersucht. In 357 Proben (7,3%) wurde *C. difficile* mittels einer PCR, die die *C. difficile*-spezifische Glutamatdehydrogenase (GluD) nachweist, identifiziert. Das Toxin B wurde mittels PCR in 306 Proben (85,7% der *C. difficile*-Isolate) nachgewiesen. Die Ribotypisierung der Toxin B-positiven Stämme ergab folgendes Ergebnis:

Tabelle 4: Nachweis der Ribotypen der Toxin B-positiven Stämme.

Ribotyp	Anzahl	Prozentsatz
001	76	24,8
002	22	7,2
005	17	5,6
014	29	9,5
015	18	5,9
020	24	7,8
027	24	7,8
046	3	1,0
078	13	4,2
081	5	1,6
G001	16	5,2
G002	10	3,3
G003	1	0,3
G004	1	0,3
G005	2	0,7
G006	3	1,0
G007	2	0,7
G008	7	2,3
G009	2	0,7
G010	6	2,0
G011	3	1,0
G012	1	0,3
G013	1	0,3
G014	2	0,7
G015	3	1,0
G016	2	0,7
G017	1	0,3
G018	4	1,3
G019	1	0,3
G020	1	0,3
G021	1	0,3
G022	1	0,3
G023	1	0,3
G024	1	0,3
G025	1	0,3
G026	1	0,3

G= der Ribotyp ist nicht in der Datenbank hinterlegt.

Die hypervirulenten Ribotypen 027 und 078 konnten 24- bzw. 13-mal nachgewiesen werden.

Die Ganzgenomsequenzierung der Stämme wurde nach Library-Präparation auf einem MiSeq vorgenommen. Zur bioinformatischen Auswertung wurde Ridom SeqSphere+ verwendet und

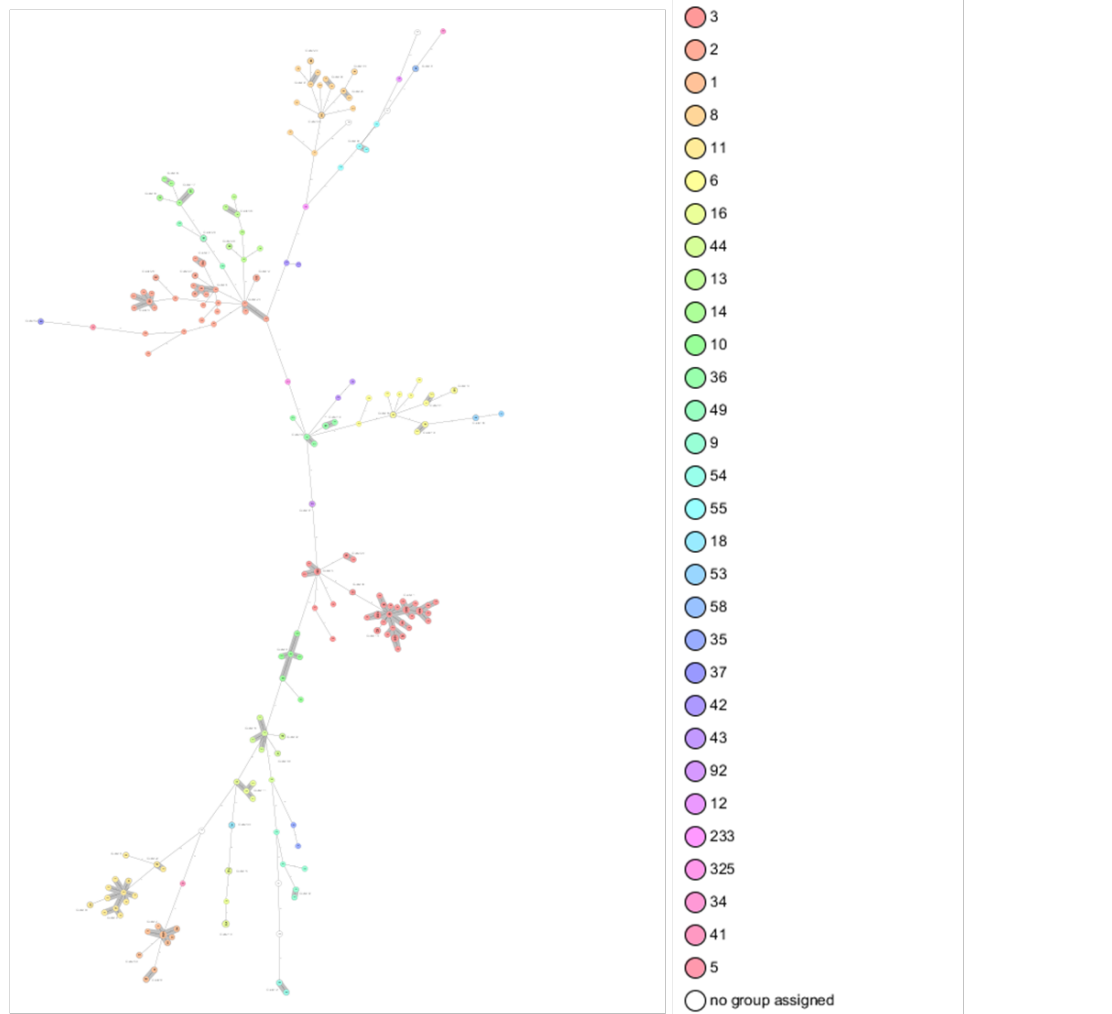
eine core genome multilocus sequence typing (cgMLST) durchgeführt. Dabei erfolgt auf Basis von Fastq-Daten ein Assembly und die resultierenden Contigs werden auf 2147 Gene untersucht, denen jeweils ein Alleltyp zugeordnet wird. Basierend auf diesen Mustern aus Alleltypen ermittelt das Programm dann sogenannte Complex Types, die eine eng verwandte phylogenetische Gruppe repräsentieren. Ferner wurde der Multilocus Sequence Type (MLST) ermittelt, der sich aus dem Allelmuster von 7 Housekeeping-Genen (adk, atpA, dxr, glyA, recA, sodA, tpi) zusammensetzt.

Die Ganzgenomsequenzierung mit Ermittlung des Typs in den Methoden MLST und gcMLST war in allen Fällen erfolgreich. Die acht häufigsten MLST-Typen in absteigender Reihenfolge waren sequence type (ST)3 (25%), ST2 (13%), ST1 (8%), ST11 (8%), ST8 (7%), ST6 (6%), ST44 (5%), ST16 (4%).

In Abbildung 5 sind die phylogenetischen Zusammenhänge der mittels cgMLST untersuchten *C. difficile*-Stämme in Form eines Minimum Spanning Tree dargestellt.

Im Datensatz wurden 128 unterschiedliche Complex Types gefunden. Dies verdeutlicht die deutlich höhere Diskriminationsfähigkeit der Ganzgenomsequenzierung verglichen sowohl mit der Ribotypisierung als auch der klassischen MLST.

Die vier häufigsten Complex Types waren 5033 (15%), 5030 (5%), 5636 (3%) und 5642 (2%). Die zahlreichen weiteren Complex Types liegen in der Häufigkeit bei jeweils 1% oder weniger.



Task Templates: C. difficile cgMLST v2 v2.0, C. difficile MLST v1.0

C. difficile cgMLST v2 Complex Type / Cluster-Alert distance: 6

Comparison Table Retrieval: C. difficile UMG [unstored]

Comparison Table created: 30.07.2021 13:47 (v7.6.1_(2021-05))

Ridom SeqSphere+ MST for 325 Samples based on 2147 columns, pairwise ignoring missing values, logarithmic scale

Distance based on columns from C. difficile cgMLST v2 (2147)

For citing correctly in publications the tools used for this analysis see menu Help | Citations and Licenses.

Cluster distance threshold: 6

Color grouped by column "ST":

Abbildung 5: Phylogenetische Darstellung der Ganzgenomsequenzierung.

Algorithmische Analyse auf potenzielle Transmissionen

Die Strukturierung der unterschiedlichen Datenquellen von Labordaten, Typisierungsdaten und Bewegungsdaten wurde mittels Python und den Paketen NumPy, Pandas und datetime in Jupyter Notebooks vorgenommen. Für die Analyse auf potenzielle Transmissionen wurde zusätzlich das Paket NetworkX verwendet.

Es erfolgte dabei eine Selektion aller Bewegungsdaten von Patienten mit demselben Complex Type. Ein identischer Complex Type diente dabei als Surrogat für eine so enge Stammverwandtschaft, dass eine Transmission prinzipiell möglich wäre. Diese Bewegungsdaten wurden sodann auf epidemiologischen Zusammenhang überprüft, ob es also zeitlich überlappende Aufenthalte an derselben Lokalität gab, beispielsweise im selben

Patientenzimmer oder auf derselben Station. Um der Umweltpersistenz von *C. difficile* Rechnung zu tragen, wurde der Code so gestaltet, dass auch die Angabe eines Zeitintervalls möglich ist, innerhalb dessen nach Beendigung des Aufenthaltes an einer Lokalität weiterhin diese Lokalität für die Ermittlung eines epidemiologischen Zusammenhangs Berücksichtigung findet.

Die zugrundeliegende Netzwerk-Analyse ist exemplarisch in Abbildung 6 dargestellt: Im Beispiel wird für den Complex Type 5030 untersucht, welche Patienten mit diesem Complex Type sich epidemiologisch verknüpfen lassen. Die Punkte repräsentieren Patienten, Verbindungslinien repräsentieren einen epidemiologischen Zusammenhang. Die Einstellungen wurden im Beispiel so gewählt, dass für die Herstellung eines epidemiologischen Zusammenhangs ein überlappender Aufenthalt im selben Patientenzimmer erforderlich ist und der Zeitraum von sieben Tagen nach Beendigung des Aufenthaltes in einem Zimmer immer noch in die Definition der zeitlichen Überlappung einbezogen wird. Im Beispiel zeigt sich also lediglich bei drei Patienten ein unter den obigen Prämissen definierter epidemiologischer Zusammenhang während bei der überwiegenden Zahl der Patienten mit diesem Complex Type kein epidemiologischer Zusammenhang hergestellt werden kann. Trotz des eng verwandten *C. difficile*-Stammes bei den Patienten gibt es im Beispiel also nur für einen kleinen Anteil der Patienten die epidemiologische Möglichkeit einer Übertragung durch Zimmerkontakt, mithin ist bei der Mehrzahl der Patienten trotz gleichem Complex Type eine Übertragung auf den in die Studie eingeschlossenen Stationen wenig wahrscheinlich.

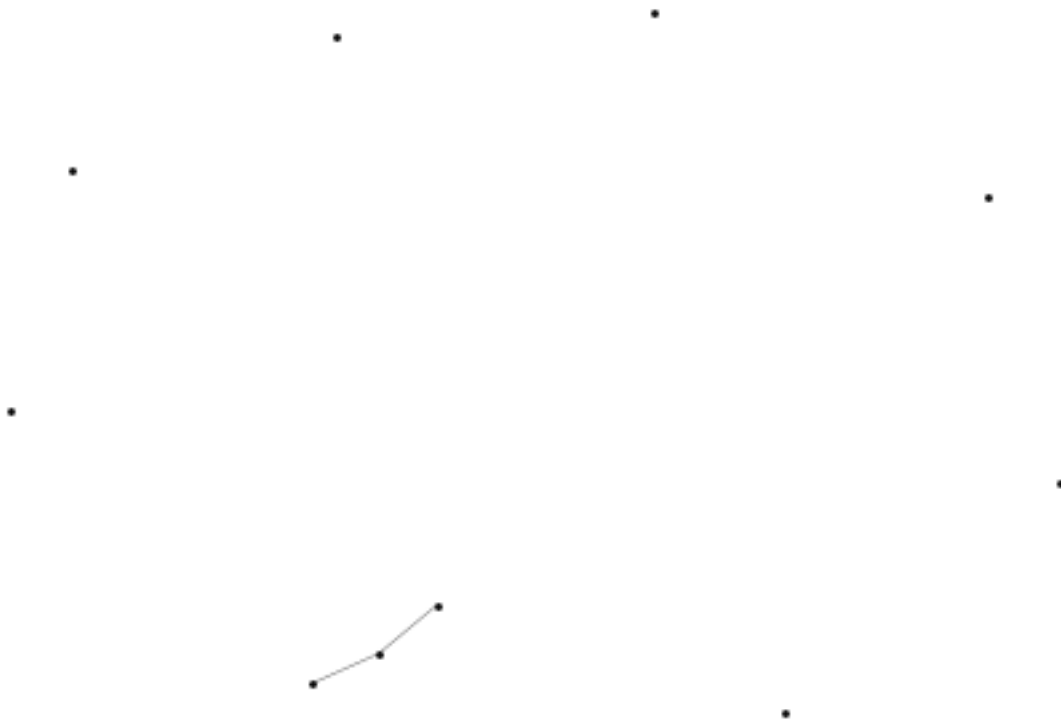


Abbildung 6: Exemplarische Netzwerkanalyse.

Wird zur Definition eines epidemiologischen Zusammenhangs ein überlappender Aufenthalt im selben Patientenzimmer verwendet können bezogen auf die Gesamtzahl von Patienten mit *C. difficile* und unterschiedlichem Complex Types in 93,2% keine epidemiologischen Zusammenhänge beim identischen Complex Type gefunden werden. Dieser Anteil erniedrigt

sich erwartungsgemäß, wenn zur Berücksichtigung der Umweltpersistenz von *C. difficile* noch nach Verlassen des Zimmers Zeiträume von 7 Tagen (91,7%) oder 21 Tagen (91,3%) für die Definition eines epidemiologischen Zusammenhangs herangezogen werden.

Wird zur Definition eines epidemiologischen Zusammenhangs nicht notwendigerweise ein überlappender Aufenthalt im selben Patientenzimmer verwendet, sondern reicht bereits ein überlappender Aufenthalt auf derselben Station aus, erniedrigt sich naturgemäß der Anteil der Patienten mit *C. difficile* und unterschiedlichem Complex Types ebenfalls und liegt bei 73,8%. Auch hier erniedrigt sich der Anteil weiter, wenn nach Verlassen der Station noch Zeiträume von 7 Tagen (70,9%) oder 21 Tagen (69,9%) zur Definition eines epidemiologischen Zusammenhangs herangezogen werden.

Die Ergebnisse demonstrieren die Bedeutung der Ganzgenomsequenzierung als hochdiskriminierende molekulare Typisierungsmethode zum besseren Verständnis der Epidemiologie von toxischen *C. difficile* auf geriatrischen Stationen. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass nur ein Teil der Nachweise von toxischen *C. difficile* durch Transmissionereignisse innerhalb der geriatrischen Stationen erklärt werden kann. Damit bieten die Ergebnisse wichtige Erkenntnisse zur Priorisierung von Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung der *C. difficile*-assoziierten Diarrhoe.

Schlussfolgerung

In Zeiten des Pflegenotstands und der massiven Belastung des Pflegedienstes sowie privatisierter Reinigungsdienste mit z.T. rasch wechselnden Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ist eine Umsetzung der oben beschriebenen Interventionen als Bündel (Trinkjoghurt, Wäscheservice & häufiges Wechseln der Bettwäsche, tägliche Flächendesinfektion mit sporiziden Desinfektionsmitteln) mit (in Abhängigkeit der Arbeitsorganisation der Station) erheblichen Widerständen von Pflege- und Reinigungsdienst verbunden.

Die tägliche Flächendesinfektion aller im Projektantrag vorgesehenen Flächen mit einem sporiziden Desinfektionsmittel konnte während der monozentrischen Phase im EKW durchgeführt werden (es wurde jeweils nur eine Station sporizid gereinigt), jedoch ließ sich diese Intervention während der multizentrischen Phase, in der alle Stationen der drei geriatrischen Zentren sporizid gereinigt werden sollten, nicht vollständig umsetzen. Die Durchführung dieser Intervention ging mit einer Belastung des Reinigungsdienstes, aber auch des Pflegepersonals einher. Es wurde über Atemwegsprobleme und Schleimhautreizungen berichtet. Zudem führte die tägliche sporizide Reinigung zu einer Aufräumung der Flächen, die einen höheren Kraft- und Zeitaufwand für das Wischen der Flächen verursachte. Die Flächen, die täglich mit einem sporiziden Reinigungsmittel gereinigt wurden, mussten daher deutlich gegenüber dem ursprünglichen Plan reduziert werden. Die Ursache dieser Belastung von Reinigungskräften und Patienten konnte auch durch Hinzuziehen der Fa. Dr. Schumacher (Produzent der verwendeten sporiziden Desinfektionsmittel) letztlich nicht geklärt werden. Die Projektleitung vermutet eine Interaktion des sporiziden Reinigungsmittels mit Oberflächenbestandteilen der (alten) Böden bzw. eine Interaktion mit Rückständen zuvor verwendeter Reinigungsmittel.

Der Wäscheservice wurde im EKW nur von insgesamt 10% der Patienten angenommen, im EKH und der DRKK leider gar nicht. Grund ist die geringe Neigung zahlreicher alter Menschen, Teile ihres Besitzes wegzugeben, und die mangelnde Werbung für den Wäscheservice durch das Pflegepersonal.

Im Projekt „ReToCdiff“ hat sich herausgestellt, dass insbesondere die Intervention „probiotischer Joghurt“ gern von Patienten angenommen wird. Der probiotische Trinkjoghurt wurde von ca. 80% aller Patienten getrunken und wird aufgrund seiner Konsistenz auch von

Patienten mit leichten bis mäßigen Schluckstörungen komplikationslos geschluckt, ohne dass Hilfsmittel nötig sind. Ein Fläschchen probiotischer Joghurt (= 100ml) hat einen Brennwert von 76,0 kcal / 318,0 kJ und eignet sich hervorragend als Zwischenmahlzeit, weshalb auch nach Beendigung des Projektes der Trinkjoghurt weiter an die Patienten verteilt wird.

Bei der beobachteten Reduktion von CDI-Fällen spielte vermutlich eine gesteigerte Aufmerksamkeit der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sowie die Mitarbeiterschulungen eine wichtige Rolle. Alle Interventionen zur Bekämpfung von CDI und das begleitende Mitarbeiter-Training reduzierten gemeinsam die Inzidenz und Prävalenz von CDI in allen 3 Zentren um ca. 40%, während die einzelnen Maßnahmen ineffektiv erschienen. Ob das Bündel an Interventionen wirklich wirksam war oder ob die Reduktion der CDI-Inzidenz v.a. durch eine gesteigerte Aufmerksamkeit der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter bzgl. CDI erzielt wurde, lässt sich durch die vorliegende Untersuchung nicht beantworten. Deshalb lässt sich das Ergebnis unserer Untersuchung am besten mit dem Sprichwort "Gefahr erkannt, Gefahr gebannt" zusammenfassen.

Wie auch in anderen Studien, die in Akutkrankenhäusern durchgeführt wurden, haben wir ebenfalls in der multizentrischen Phase ein einfaches prae- und post-Interventionsdesign verwendet und eine Vollerhebungsstudie durchgeführt. Die Wirksamkeit des Bündels an Interventionen ließe sich mit einer multizentrischen Studie mit Cluster-Randomisierung und Stepped-Wedge-Design überprüfen und würde die Qualität der Daten steigern. Die Ergebnisse der Ganzgenomanalyse der bei asymptomatischen Patienten gesammelten Stuhlproben legen nahe, dass nur ein Teil der Nachweise von toxischen *C. difficile* durch Transmissionsergebnisse innerhalb der geriatrischen Stationen erklärt werden kann.

7. Beitrag für die Weiterentwicklung der GKV-Versorgung und Fortführung nach Ende der Förderung

In Zeiten des Pflegenotstands und der massiven Belastung des Pflegedienstes ist eine Umsetzung der oben beschriebenen Interventionen als Bündel (Trinkjoghurt, Wäscheservice & häufiges Wechseln der Bettwäsche, tägliche Flächendesinfektion mit sporiziden Desinfektionsmitteln) mit erheblichen Widerständen von Pflege- und Reinigungsdienst verbunden. Wie oben erwähnt, kann die sporizide Reinigung der gesamten Station mit den von uns erprobten Mitteln nicht empfohlen werden, da sowohl Mitarbeiter als auch Patienten über Schleimhautreizungen klagten, die Böden angegriffen wurden und der Reinigungsdienst erheblich mehr Kraft aufwenden musste, die aufgerauten Böden zu säubern. Der Wäscheservice wurde nur von einem Bruchteil der Patienten angenommen, da zum einen eine große Angst bestand, die Wäsche zu verlieren und zum anderen nicht ausreichend für den Service geworben wurde. Hingegen erfreute sich der probiotische Trinkjoghurt großer Beliebtheit bei den Patienten. Der probiotische Trinkjoghurt wurde von ca. 80% aller Patienten gern getrunken und wird aufgrund seiner Konsistenz auch von Patienten mit leichter bis mäßiger Schluckstörung komplikationslos geschluckt, ohne dass Hilfsmittel nötig sind. Ein Fläschchen probiotischer Joghurt (= 100ml) hat einen Brennwert von 76,0 kcal / 318,0 kJ und eignet sich hervorragend als Zwischenmahlzeit, weshalb auch nach Beendigung des Projektes der Trinkjoghurt weiter an die Patienten verteilt wird. Auch wenn der Trinkjoghurt als Einzelintervention nicht zu einer Reduktion der CDI-Fälle geführt hat, empfiehlt es sich insbesondere in der Geriatrie, aber auch in anderen Bereichen, in denen Mangelernährung ein häufiges Problem darstellt, einen Trinkjoghurt als Zwischenmahlzeit anzubieten.

8. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Carla Maria Dohrendorf, Steffen Unkel, Simone Scheithauer, Martin Kaase, Volker Meier, Diana Fenz, Jürgen Sasse, Manfred Wappler, Jutta Schweer-Herzig, Tim Friede, Utz Reichard, Helmut Eiffert, Roland Nau, Jana Seele, Reduced Clostridioides difficile infections in hospitalised older people through multiple quality improvement strategies, Age and Ageing, Volume 50, Issue 6, November 2021, Pages 2123–2132, <https://doi.org/10.1093/ageing/afab169>

9. Anlagen

- Ergebnisse Kontrollzeitraum
- Merkblatt Desinfektion
- Merkblatt Wäsche
- Merkblatt Joghurt
- Desinfektionsplan monozentrische Phase
- Desinfektionsplan multizentrische Phase

Referenzen:

1. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ; ECDIS Study Group. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377: 63-73
2. Reacher M, Verlander NQ, Roddick I, Trundle C, Brown N, Farrington M, Jones P. Excess mortality attributable to Clostridium difficile and risk factors for infection in an historic cohort of hospitalised patients followed up in the United Kingdom Death Register. *PLoS One* 2016;11:e0149983
3. Evans CT, Safdar N. Current trends in the epidemiology and outcomes of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2015 May 15;60 Suppl 2:S66-71
4. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current status of Clostridium difficile infection epidemiology. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2: S65-70. doi: 10.1093/cid/cis319
5. Yoshikawa TT, Norman DC. Geriatric Infectious Diseases: Current Concepts on Diagnosis and Management. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:631–41.
6. Goldstein EJ, Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, Trick W, Dresser L, Millette M, Mazloum H, Low DE. Pathway to prevention of nosocomial Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2015;60 Suppl 2: S148-58
7. Longtin Y, Paquet-Bolduc B, Gilca R, Garenc C, Fortin E, Longtin J, Trottier S, Gervais P, Roussy JF, Lévesque S, Ben-David D, Cloutier I, Loo VG. Effect of detecting and isolating Clostridium difficile carriers at hospital admission on the incidence of C. difficile infections: A quasi-experimental controlled study. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 796-804
8. Vohra P, Poxton IR. Efficacy of decontaminants and disinfectants against Clostridium difficile. *J Med Microbiol* 2011 Aug;60(Pt 8):1218-24
9. Solomon K. The host immune response to Clostridium difficile infection. *Ther Adv Infect Dis* 2013; 1: 19-35
10. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med* 2016;9:27-37
11. 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: 906-908
12. Payne RB, Little AJ, Williams RB *et al.* Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 1973;4:643–46.

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Aufbau des Projektes ReToCdiff mit Verantwortlichkeiten.

Abbildung 2: Strukturbruchanalysen der nosokomialen (A, B, C) and gesamten (D, E, F) CDI-Prävalenz von 01/2015 (Monat 0) bis 02/2020 (Monat 60) in den geriatrischen Zentren des EKW (A, D), des EKH (B, E) und der DRKK (C, F).

Abbildung 3: Strukturbruchanalysen der nosokomialen (A, B, C) and gesamten (D, E, F) CDI-Inzidenz von 01/2015 (Monat 0) bis 02/2020 (Monat 60) in den geriatrischen Zentren des EKW (A, D), des EKH (B, E) und der DRKK (C, F).

Abbildung 4: Analyse der nosokomialen und gesamten CDI-Fälle in den drei teilnehmenden Zentren.

Abbildung 5: Phylogenetische Darstellung der Ganzgenomsequenzierung.

Abbildung 6: Exemplarische Netzwerkanalyse.

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Angaben zu den beteiligten Projektpartnern.

Tabelle 2: Merkmale der CDI-Patienten und der gepaarten Kontrollpatienten während der monozentrischen Projektphase.

Tabelle 3: Verwendung von Antibiotika und anderer Medikamente bei CDI-Patienten und den gepaarten Kontrollpatienten.

Tabelle 4: Nachweis der Ribotypen der Toxin B-positiven Stämme.

Abkürzungsverzeichnis:

CCI	Charlson Comorbidity Index
CDC	Center of Disease Control der USA
CDI	TCD-Infektionen
cgMLST	core genome multilocus sequence typing (cgMLST)
DRKK	DRK-Kliniken Nordhessen Standort Kaufungen
EIA	Enzymimmunosorbent-Assay
EKH	Evangelisches Krankenhaus Gesundbrunnen Hofgeismar
EKW	Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende
GDH	Glutamatdehydrogenase
IgA	Immunglobulin A
IQR	Interquartile Range
MLST	Multilocus Sequence Type (MLST)
NGS	next generation sequencing
OR	Odds ratios
PCR	Polymerasekettenreaktion
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
ST	sequence type
TCD	Toxin-bildende <i>Clostridioides (C.) difficile</i>
UMG	Universitätsmedizin Göttingen

Anlage: Ergebnisse Kontrollzeitraum

Tabelle 1: Merkmale der CDI-Patienten und der gepaarten Kontrollpatienten während des Kontrollzeitraums.

Variable	CDI, Median (IQR) (N=62)	Kontrolle, Median (IQR) (N=62)	OR	p-Wert	Nosokomial CDI, Median (IQR) (N=56)	Kontrolle, Median (IQR) (N=56)	OR	p-Wert
Länge des Aufenthalts in der Geriatrie [Tage]	39(26,25)	17 (7,25)		<0,0001†	33,5 (16,5)	17(7)		<0,0001†
Vorherige Krankenhausaufnahmen in den letzten 4 Wochen, Anz. (%)	1(2)	1(1)	2,66	0,03*	1(0)	1(1)	3,08	0,02*
CCI ‡	2 (2)	2 (2)		0,64†	2,5 (2)	2(2)		0,41 †
Herzinsuffizienz, Anz. (%)	28 (45%)	33 (53%)	0,72 (0,36 - 1,47)	0,47*	24 (43%)	29 (52%)	0,69 (0,33 - 1,47)	0,45*
Dialyse, Anz. (%)	5 (8%)	2 (3%)	2,63 (0,49 - 14,11)	0,44*	5 (9%)	2 (4%)	2,65 (0,49 - 14,26)	0,44*
Parkinson, Anz. (%)	3 (5%)	6 (10%)	0,47 (0,11 - 1,99)	0,49*	3 (5%)	5 (9%)	0,57 (0,13 - 2,54)	0,72*
Frakturen (konservative Behandlung), Anz. (%)	5 (8%)	9 (15%)	0,51 (0,16 - 1,64)	1,93*	5 (9%)	9 (16%)	0,51 (0,16 - 1,64)	0,39*
Ernährung, Anz. (%)	oral	58 (94%)	58 (94%)	0,61†	52 (93%)	53 (95%)	0,5†	
	nasogastrale Sonde	0 (0%)	1 (2%)		0 (0%)	1 (2%)		
	PEG	1 (2%)	2 (3%)		1 (2%)	1 (2%)		
	parenteral	3 (5%)	1 (2%)		3 (5%)	1 (2%)		
Wohnform, Anz. (%)	privat	43 (69%)	31 (50%)	0,09†	39 (70%)	29 (52%)	0,09†	
	privat mit Pflegedienst/betreutes Wohnen	11 (18%)	19 (31%)		11 (20%)	17 (30%)		
	Pflegeeinrichtung	8 (13%)	12 (19%)		6 (11%)	10 (18%)		
Schilddrüsenstatus**, Mittelwert (IQR)	3 (3;3) (n=58)	3 (3;3) (n=49)		0,99†	3 (3;3) (n=53)	3 (3;3) (n=46)		0,99†
IgG [mg/dl]	1043 (431) (n=4)				1145 (0) (n=1)			
IgM [mg/dl]	83 (73,5) (n=4)				110 (0) (n=1)			
IgA [mg/dl]	267 (114,3) (n=4)				290 (0) (n=1)			
Gesamtprotein [g/dl]	5,5 (1,6) (n=13)	5,7 (1,4) (n=9)		0,81^	5,4 (1,75) (n=10)	5,7 (1,4) (n=9)		0,95^
Albumin [g/l]	23 (7,9) (n=11)	21,8 (8,5) (n=7)		0,34^	22 (5,55) (n=8)	21,8(8,5) (n=7)		0,79^
Kreatinin t ₀ [mg/dl]	1,105 (0,65)	0,905 (0,458)		0,06†	1,105 (0,65)	0,895 (0,463)		0,03†
Hämoglobin t ₀ [g/dl]	10,25 (2,95)	11,35 (3,25)		0,03†	10,15 (2,85)	11,35 (3,35)		0,02†
Leukozyten t ₀ [10 ³ /µl]	9,04 (7,09)	8,73 (3,97)		0,15†	8,925 (5,79)	8,73 (3,76)		0,29†
Leukozyten t ₁ [10 ³ /µl]	10,63 (6,01)	7,63 (3,43)		< 0,0001†	10,38 (5,61)	7,68 (3,48)		< 0,0001†

OR = Odds ratio, IQR = Interquartile Range, CCI = Charlson Comorbidity Index, PEG = Perkutane endoskopische Gastrostomie
t₀ = Zeitpunkt Aufnahme Geriatrie, t₁ = Zeitpunkt der TCD-positiven Probenentnahme (Kontrollen: 12 Tage nach Aufnahme auf eine geriatrische Station oder Zeitpunkt der Entlassung von einer geriatrischen Station, wenn der Aufenthalt kürzer als 12 Tage war), Δ = t₁ - t₀

* p-Werte berechnet mit dem exakten Test nach Fisher

† p- Werte berechnet mit dem Wilcoxon Rangsummentest

[^]p-Werte berechnet mit Mann-Whitney-Test

[‡] CCI berechnet ohne Berücksichtigung des Alters

^{**} Klassifikation des Schilddrüsenstatus: 1 = manifeste Hyperthyreose, 2 = latente Hyperthyreose, 3 = euthyreosis,

4 = nicht behandlungsbedürftige latente Hypothyreose, 5 = behandlungsbedürftige latente Hypothyreose

6 = manifeste Hypothyreose

Liebe Pflegekräfte der Station 6.1!

Trotz krankenhaushygienischer Maßnahmen ist die Häufigkeit von *Clostridium difficile*-Infektionen in unserer Klinik hoch. Die Infektionswege sind nicht genau bekannt. *Clostridium difficile*-Sporen bleiben monatelang infektiös. Wir versuchen deshalb, mit Maßnahmen, die über die bisherige krankenhaushygienische Routine hinausgehen, die Zahl von *Clostridium difficile*-Infektionen zu verringern.

Auf Ihrer Station wird derzeit die folgende Maßnahme über die krankenhaushygienische Routine hinaus erprobt:

Desinfektion der **kompletten Station** mit einem Mittel, welches auch in der Lage ist, die Sporen abzutöten; zusätzlich werden die Zimmer der Patienten mit einer manifesten *Clostridium difficile* Infektion am Nachmittag ein zweites Mal desinfizierend gereinigt. Die meisten Arbeiten werden von der KGWS übernommen (siehe Anhang).

Das Ihnen bekannte Perform[®] wird aufgrund einer starken Geruchsbelästigung gegen ULTRASOL[®] active ausgetauscht. Das ULTRASOL[®] active wurde bereits durch die KGWS getestet und führt nahezu zu keiner Geruchsbelästigung.

Das aus den dezentralen Dosierautomaten entnommene Mikrobac[®] forte sowie die Mikrobac[®] tissues haben keine Sporen abtötende Wirkung, daher werden Wipes-Eimer als auch die Mikrobac[®] tissues während der Dauer der Maßnahme (6 Monate) von Ihrer Station entfernt. Als Ersatz für die Mikrobac[®] tissues stehen Ihnen die CLEANISEPT[®] WIPES surface zur Verfügung, sprich alles was vorher von Ihnen mit Hilfe der Mikrobac[®] tissues desinfiziert wurde, erfolgt jetzt mit den CLEANISEPT[®] WIPES surface. Bei der Verwendung von CLEANISEPT[®] WIPES surface sind Schutzhandschuh zu tragen.

Für Fragen und bei Problemen ist die Abteilung Krankenhaushygiene oder auch die Studienkordinatorin Frau Dr. Seele jederzeit für Sie ansprechbar.

Mit Dank für Ihre Mühe und besten Grüßen

Dr. V. Meier
(Ltd. Hygienebeauftragter Arzt)

Prof. Dr. Roland Nau
(Chefarzt)

Anlage: Merkblatt Wäsche

Sehr geehrte Patientin! Sehr geehrter Patient!

Sie leiden an einer durch das Bakterium Clostridium difficile verursachten Durchfallerkrankung. Diese Erkrankung kann ohne antibiotische Behandlung lebensbedrohlich werden. Sie werden deshalb mit einem Antibiotikum behandelt. Erkrankte scheiden die Bakterien bzw. ihre Sporen aus. Sie werden deshalb isoliert, bis die Durchfälle 48 bis 72 Stunden abgeklungen sind.

Wenn die Isolation aufgehoben wird, können Ihre persönlichen Kleidungsstücke durch Clostridium difficile-Bakterien bzw. ihre Sporen verunreinigt sein. Hierdurch könnte das Risiko, einen Rückfall zu erleiden, vergrößert sein. Deshalb werden Sie vor der Aufhebung der Isolation entkleidet und gründlich gewaschen. Sie werden im Anschluss daran mit sauberer Wäsche neu eingekleidet.

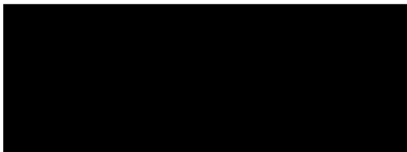
Die Wäsche, die Sie während der Isolation trugen, muss gründlich gewaschen werden:

wir bieten Ihnen an und empfehlen Ihnen, dass von Ihnen vor und während der Infektion getragene Kleidungsstücke kostenlos durch die Wäscherei Puschendorf Textilservice, Leinegasse 12, 37308 Heilbad Heiligenstadt, gereinigt werden. Hierfür stecken Sie die zu reinigende Wäsche in einen Beutel, den Sie von uns erhalten, und verständigen bitte die Sie betreuende Pflegekraft. Die Wäscherei Puschendorf holt Ihre Wäsche ab und bringt sie 2 Werkstage später gereinigt zurück. Angehörige, die die Reinigung der Wäsche selbst übernehmen, stellen bitte beim Waschen eine möglichst hohe Temperatur ein und benutzen bitte keine Wasser-Sparprogramme.

Wir hoffen, dass Sie Ihre Clostridium difficile-Darminfektion rasch überwinden und verbleiben

Mit freundlichen Grüßen

Ihr Pflege- und Ärzteteam des Geriatrischen Zentrums



*Prof. Dr. Roland Nau
Chefarzt*

Liebe Pflegekräfte der Station 6.2!

Trotz krankenhaushygienischer Maßnahmen ist die Häufigkeit von Clostridium difficile-Infektionen in unserer Klinik hoch. Die Infektionswege sind nicht genau bekannt. C. difficile-Sporen bleiben monatelang infektiös. Wir versuchen deshalb, mit Maßnahmen, die über die bisherige krankenhaushygienische Routine hinausgehen, die Zahl von C. difficile-Infektionen zu verringern.

Auf Ihrer Station werden derzeit folgende Maßnahmen über die krankenhaushygienische Routine hinaus erprobt:

1. Bei Infizierten werden während der Isolation täglich die Bettwäsche und die Nachthemden gewechselt.

2. Vor der Aufhebung der Isolation werden Patienten nach Clostridien-Infektion entkleidet und gründlich gewaschen. Sie werden im Anschluss daran mit sauberer Wäsche neu eingekleidet.

3. Patienten empfehlen wir, bei Aufhebung der Isolation das Angebot der kostenlosen professionellen Reinigung der Patientenkleidung nach überstandener TCD-Infektion (bitte nutzen Sie hierfür beiliegendes Patienten-Merkblatt) anzunehmen. Hierbei arbeiten wir mit dem Textilservice Puschendorf, Heiligenstadt, zusammen. Um Patientenwäsche abholen zu lassen, beauftragen Sie bitte die Wäscherei unter der Telefon-Nr. 03606-555012 und benutzen den beiliegenden Abholauftrag.

Das tägliche Wechseln der Bettwäsche und der Nachthemden soll dazu dienen, die Bakterien- und Sporenkonzentration in der unmittelbaren Umgebung des Patienten zu vermindern. Diesem Ziel dient auch die zweite Intervention in dieser Gruppe, die Reinigung der von den Patienten vor und während der Infektion getragenen Kleidungsstücke kostenlos durch eine professionelle Wäscherei. Angehörige, die die Reinigung der Wäsche selbst übernehmen, bitten wir, dass sie beim Waschen eine möglichst hohe Temperatur einstellen und keine Wasser-Sparprogramme benutzen.

Mit Dank für Ihre Mühe und besten Grüßen

Prof. Dr. Roland Nau

Chefarzt

Anlage: Merkblatt Joghurt

Liebe Pflegekräfte der Station 5.1!

Trotz krankenhaushygienischer Maßnahmen ist die Häufigkeit von Clostridium difficile-Infektionen in unserer Klinik hoch. Die Infektionswege sind nicht genau bekannt. C. difficile-Sporen bleiben monatelang infektiös. Wir versuchen deshalb, mit Maßnahmen, die über die bisherige krankenhaushygienische Routine hinausgehen, die Zahl von C. difficile-Infektionen zu verringern.

Auf Ihrer Station wird derzeit die folgende Maßnahme über die krankenhaushygienische Routine hinaus erprobt:

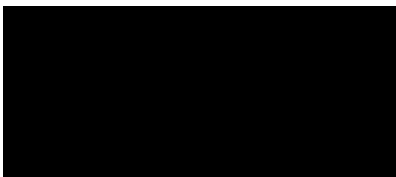
Angebot von Trinkjoghurt-Fläschchen Actimel^R, Danone, zu je 100ml (probiotisches Lebensmittel mit einer hohen Konzentration von Lactobacillus casei) an alle Patienten. *Zahlreiche unserer Patienten leiden unter Appetitmangel oder/und Schluckstörungen. Trinkfläschchen mit einem geringen Volumen und verschiedenen Geschmacksrichtungen werden am besten angenommen.*

*Eine Flasche des Probiotikums wird **täglich zum Frühstück oder Mittag** allen Patienten der jeweiligen Station angeboten und bitte nicht mit dem Frühstück oder Mittagessen wieder abgeräumt. Die Patienten sollen die Gelegenheit bekommen; Actimel^R als Zwischenmahlzeit einzunehmen. **Bitte ermuntern Sie Ihre Patienten, die Flasche vollständig auszutrinken. Bitte dokumentieren Sie auf einem gesonderten Blatt, welche Patienten von Ihnen Actimel^R erhalten haben.***

Actimel^R ist kein Arzneimittel, sondern ein Nahrungsergänzungsmittel, welches die Immunantwort stärken soll.

Die Patienten erhalten zusätzlich im Rahmen ihres Kranken-Speiseplans den Joghurt, der von der Küche bereitgestellt wird.

Mit Dank für Ihre Mühe und besten Grüßen



*Prof. Dr. Roland Nau
Chefarzt*

Intervention A
Desinfektion der Station



Medizin für mich!

Desinfektion mit ULTRASOL® active / CLEANISEPT® WIPES surface:															
Raum	Fußboden	Naßzelle	Tisch	Stühle	Patientenliege	Patientenbett ¹⁾	Handkontaktflächen ²⁾	Arbeitsflächen	Pflegeutensilien ³⁾	Toilettenstuhl	Rollstuhl	Pflegewagen	Visitenwagen	Lagerungshilfen ⁴⁾	Therapiematerial Physio/Ergo
Patientenzimmer*)	x	x	x	x		x	x								
Stationsflur	x		x	x			x								
Sozialbereich Patienten	x		x	x			x	x							
Pflegearbeitsraum (unrein)	x						x	x							
Stationszimmer	x						x	x							
Lager	x						x	x							
Arztzimmer	x						x	x							
Behandlungsraum	x		x	x	x		x	x							
Station									x	x	x	x	x	x	x

1) Bettgalgen und -Reling

2) Türklingen, Handläufe, Schwesternrufanlage

3) z.B. Stethoskop, RR-Manchette

4) abwischbare Lagerungshilfen z.B. Knierolle

*) 2x proTag (Gilt für: Zimmer mit an CDAD erkrankten Patienten)

Durchführung:

KGWS

Pflege

Pflege + KGWS

Physio/Ergo

Intervention A
Desinfektion der Station



Medizin für mich!

Desinfektion mit ULTRASOL® active / CLEANISEPT® WIPES MAXI Forte :															
Raum	Fußboden	Naßzelle	Tisch	Stühle	Patientenliege	Patientenbett ¹⁾ / Nachttisch	Handkontaktflächen ²⁾	Arbeitsflächen	Pflegeutensilien ³⁾	Toilettenstuhl	Rollstuhl	Pflegewagen	Visitenwagen	Lagerungshilfen ⁴⁾	Therapiematerial Physio/Ergo
Patientenzimmer*)	x	x	x	x		x	x								
Stationsflur							x								
Sozialbereich Patienten			x	x			x	x ⁵⁾							
Pflegearbeitsraum (unrein)	x						x	x ⁵⁾							
Stationszimmer							x	x ⁵⁾							
Lager							x								
Arztzimmer							x								
Behandlungsraum						x ⁵⁾	x								
Station									x ⁵⁾	x ⁵⁾	x ⁵⁾	x ⁵⁾	x ⁵⁾	x ⁵⁾	x ⁵⁾

1) Bettgalgen und -Reling

2) Türklingen, Handläufe, Schwesternrufanlage

3) z.B. Stethoskop, RR-Manchette

4) abwischbare Lagerungshilfen z.B. Knierolle

***) 2x proTag (Gilt für: Zimmer mit an *Clostridium difficile* erkrankten Patienten)**

5) Cleanisept Wipes Maxi forte

Durchführung:

KGWS

Pflege

Pflege + KGWS

Physio/Ergo