

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. Gerd Dieter Burchard

Risikofaktoren einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö – Analyse einer multizentrischen klinischen randomisierten Arzneimittelstudie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Sonja Rebecca Hinz
aus Hamburg

Hamburg 2015

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 08.10.2015**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Gerd D. Burchard

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Ralf M. Hagen

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Antibiotika-assoziierte Diarrhö und <i>Clostridium difficile</i> -assoziierte Diarrhö	5
1.1.1. <i>Definition, Bedeutung und Epidemiologie der AAD und CDAD</i>	5
1.1.2. <i>Ätiologie und Pathogenese der AAD und CDAD</i>	7
1.1.3. <i>Risikofaktoren für die Entwicklung einer AAD und CDAD</i>	10
1.2. Zielsetzung und Fragestellung	13
2. Material und Methoden	14
2.1. Studiendesign	14
2.2. Ethik	14
2.3. Patienten	15
2.3.1. <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	15
2.4. Medikamente	16
2.4.1. <i>Antibiotische Behandlung</i>	16
2.4.2. <i>Studienmedikation</i>	17
2.4.3. <i>Randomisierung</i>	17
2.5. Studiendurchführung	18
2.6. Statistische Auswertung	19
2.6.1. <i>Daten und Definitionen zur Auswertung</i>	19
2.6.2. <i>Statistische Methoden</i>	21
3. Ergebnisse	23
3.1. Kumulative Inzidenz der AAD	24
3.2. Verteilung von Patienten und AAD-Fällen	25
3.3. Demografische Faktoren	27
3.3.1. <i>Alter</i>	27
3.3.2. <i>Geschlecht</i>	28
3.3.3. <i>Body Mass Index (BMI)</i>	29
3.3.4. <i>Körpergewicht</i>	30
3.4. Antibiotikum	31
3.4.1. <i>Art der antibiotischen Therapie</i>	31
3.4.2. <i>Art der Applikation</i>	34
3.4.3. <i>Anzahl verabreichter Antibiotika</i>	35
3.4.4. <i>Dauer der Antibiotikatherapie</i>	36
3.4.5. <i>Indikation der Antibiotikatherapie</i>	37
3.4.6. <i>Simultane Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPI)</i>	38

3.5.	Laborparameter	39
3.5.1.	<i>C-reaktives Protein (CRP)</i>	39
3.5.2.	<i>Leukozyten</i>	40
3.6.	Dauer der Hospitalisierung	41
3.7.	Zusammenfassung relevanter Ergebnisse der univariaten Analyse	42
3.8.	Multivariate Regressionsanalyse der Risikofaktoren einer AAD	43
4.	Diskussion	46
4.1.	Kumulative Inzidenz der AAD	46
4.2.	Demografische Faktoren	46
4.2.1.	<i>Alter</i>	46
4.2.2.	<i>Geschlecht</i>	47
4.2.3.	<i>Body Mass Index (BMI)</i>	48
4.2.4.	<i>Körpergewicht</i>	48
4.3.	Antibiotikum	49
4.3.1.	<i>Art der antibiotischen Therapie</i>	49
4.3.2.	<i>Art der Applikation</i>	50
4.3.3.	<i>Anzahl verabreichter Antibiotika</i>	51
4.3.4.	<i>Dauer der Antibiotikatherapie</i>	52
4.3.5.	<i>Indikation der Antibiotikatherapie</i>	53
4.3.6.	<i>Simultane Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPI)</i>	53
4.4.	Laborparameter	54
4.4.1.	<i>C-reaktives Protein (CRP)</i>	54
4.4.2.	<i>Leukozyten</i>	55
4.5.	Dauer der Hospitalisierung	56
4.6.	Einnahme von <i>Saccharomyces boulardii</i> versus Placebo	57
5.	Zusammenfassung	59
6.	Abkürzungsverzeichnis	60
7.	Literaturverzeichnis	62
8.	Danksagung	68
9.	Lebenslauf	69
10.	Eidesstattliche Versicherung	70

1. Einleitung

1.1. Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Clostridium difficile-assoziierte Diarrhö

1.1.1. Definition, Bedeutung und Epidemiologie der AAD und CDAD

Antibiotika haben einen bedeutsamen Stellenwert in der heutigen Medizin und zählen zu den häufigsten Verordnungen von Arzneimitteln in Deutschland. Im Jahre 2010 wurden alleine im ambulanten Bereich hierzulande nahezu 38 Mio. Packungen Antibiotika für ca. 22 Mio. Patienten verordnet (Augustin et al. 2012). Eine besonders relevante Nebenwirkung der Behandlung mit Antibiotika ist die Antibiotika-assoziierte Diarrhö (AAD), welche bereits kurz nach Einführung dieser Medikamentenklasse in den 50er Jahren in Folge eines verstärkten Einsatzes von Breitspektrum-Antibiotika häufig beobachtet wurde und weltweit zunehmend als schwerwiegendes Problem im klinischen Alltag diskutiert wird (McFarland 1998, Cote und Buchman 2006). Bis zu 25% aller antibiotisch behandelten Patienten können eine AAD entwickeln, wobei insbesondere hospitalisierte Patienten betroffen sind (Bergogne-Berezin 2000, Cote und Buchman 2006, Cramer et al. 2008, Bassetti et al. 2012). Als Konsequenz besteht für den Patienten neben dem Risiko von Komplikationen meist die Notwendigkeit, das benötigte Antibiotikum abzusetzen (de La Cochetiere et al. 2010, Ehrhardt et al. 2012).

Der Begriff AAD beschreibt ein weites, durch verschiedene Mechanismen auslösbares Spektrum klinischer Symptome, welche sich von einer leichten Diarrhö über eine Antibiotika-assoziierte Kolitis (AAC) oder auch *C. difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) bis hin zur lebensbedrohlichen pseudomembranösen Kolitis (PMC) und damit einhergehenden Komplikationen präsentieren kann (Cote und Buchman 2006, Viswanathan et al. 2010). Eine Diarrhö liegt gemäß Definition der World Health Organization (WHO) vor, sofern ein Patient mindestens 3 breiig-wässrige Stuhlgänge am Tag absetzt (World Health Organisation 2013). Die Assoziation einer Diarrhö zu einer erfolgten oder bestehenden Antibiotikatherapie kann sich bis zu 8 Wochen nach der letzten Verabreichung eines Antibiotikums manifestieren, wobei über das Vorliegen einer AAD jeweils individuell sowie unter Berücksichtigung anderer möglicher Ursachen einer Diarrhö entschieden werden sollte (Hurley und Nguyen 2002, Cote und Buchman 2006, McFarland 2008a, Viswanathan et al. 2010).

Eine AAC ist symptomatisch geprägt durch eine wässrige Diarrhö, häufig vergesellschaftet mit abdominalen Krämpfen und Fieber, einer Leukozytose in Blut und Stuhl sowie einer Hypoalbuminämie (Bergogne-Berezin 2000, Cote und Buchman 2006, Gould und McDonald 2008). Bei 50-75% der AAC-Patienten lässt sich das Bakterium *Clostridium difficile* (*C. difficile*) als ursächliches Agens der *C. difficile*-assoziierten Diarrhö (CDAD) nachweisen (Bassetti et al. 2012). Eine CDAD beginnt zumeist am vierten bis neunten Tag nach Beginn

der Antibiotikagabe oder fünf bis zehn Tage nach Absetzen dieser, kann aber auch erst Wochen später auftreten (Kelly und LaMont 1998, Cote und Buchman 2006). Insgesamt ist *C. difficile* für etwa 10-25% aller Fälle von AAD und 90-100% aller Fälle von pseudomembranöser Kolitis verantwortlich (Bergogne-Berezin 2000, Barbut und Petit 2001, Cramer et al. 2008, Bassetti et al. 2012). Bei bis zu 35% der behandelten CDAD-Patienten wird die Genesung durch Rezidive kompliziert und 45% dieser Patienten können darüber hinaus eine weitere Infektion durchmachen und entwickeln nach einem zweiten Rezidiv in 50-65% der Fälle eine weitere Episode, so dass bei besonders ungünstigem Verlauf die Symptomatik Monate oder Jahre anhalten kann und so zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führt (Viswanathan et al. 2010, Silva Junior 2012).

Die PMC gilt als schwerste Verlaufsform einer AAC bzw. CDAD und kann, bedingt durch zahlreiche wässrige, zum Teil eitrige oder auch blutige Darmentleerungen zur Dehydrierung der betroffenen Patienten führen. Darüber hinaus birgt sie das Risiko weiterer, teilweise lebensbedrohlicher Komplikationen, die eine chirurgische Intervention erforderlich machen können, wie beispielsweise ein toxisches Megakolon oder eine Darmperforation (Kelly und LaMont 1998, Hurley und Nguyen 2002, Poutanen und Simor 2004, Cote und Buchman 2006, Bassetti et al. 2012).

Mit besonderer Besorgnis wird die Zunahme von Inzidenz, Schwere und Mortalität der CDAD seit dem 20. Jahrhundert in vielen Teilen der Welt beobachtet (Cote und Buchman 2006, Gould und McDonald 2008, Bauer et al. 2011, Robert-Koch-Institut 2011, Jawa und Mercer 2012). Nach einem durch *C. difficile* verursachten Ausbruch in Kanada Ende des Jahres 2002 stieg seit 2003 in Nordamerika die Inzidenz der CDAD um das Fünffache in der Gesamtbevölkerung und um das Achtfache in älteren Patienten (Pepin et al. 2005b, Bassetti et al. 2012). Mit Beginn in England, kam es 2003 auch in Europa zu Ausbruchsgeschehen, welche sich bis 2007 auch in Deutschland und zahlreichen anderen europäischen Ländern ausgebreitet hatten. Besonders besorgniserregend ist die seither andauernde Zunahme der Inzidenz schwerer CDAD-Verlaufsformen (Robert-Koch-Institut 2010, Viswanathan et al. 2010, Bauer et al. 2011, Bassetti et al. 2012, Robert-Koch-Institut 2013b, Robert-Koch-Institut 2014b, Valiente et al. 2014). Zu diesen zählen gemäß Meldepflicht für Deutschland die Rehospitalisierung aufgrund eines CDAD-Rezidivs, der Nachweis des *C. difficile*-Stammes Ribotyp 027 sowie der komplizierte, intensivpflichtige oder letale Verlauf einer durch *C. difficile* bedingten Diarrhö oder PMC. Als Komplikation ist u.a. eine chirurgische Intervention bei Auftreten eines Megakolon, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis zu werten (Robert-Koch-Institut 2014a).

In Assoziation mit diesen dramatischen Änderungen konnten dank molekularer Analytik als hypervirulent geltende *C. difficile*-Stämme identifiziert werden, welche sich anhand von Ribotypisierung insbesondere dem bereits genannten PCR-Ribotypen (RT) 027, seltener

auch RT 078 oder anderen Ribotypen, zuordnen ließen und zunehmend auch Infektionen in Patienten ohne Risikofaktoren verursachen (Pepin et al. 2005b, Gould und McDonald 2008, Viswanathan et al. 2010, Bauer et al. 2011, Badger et al. 2012, Barbut und Rupnik 2012, Bassetti et al. 2012). Während 2011 RT 001 noch eines der häufigsten Isolate bei nosokomialen Fällen der CDAD in einzelnen Bundesländern Deutschlands war, teilte es 2013 diese Position bereits mit RT 027 (Robert-Koch-Institut 2011, Robert-Koch-Institut 2013a).

Für das Jahr 2013 wurden hierzulande insgesamt 1122 schwere Verläufe einer CDAD gemeldet, von denen 48% der Patienten verstarben (Robert-Koch-Institut 2014a). Für die USA besteht die Annahme, dass jährlich etwa 15.000-20.000 Patienten im Rahmen einer CDAD versterben (Rupnik et al. 2009).

Für das Gesundheitssystem entstehen durch die AAD und insbesondere das Management der CDAD sowie assoziierter Komplikationen vermehrt zusätzliche Kosten durch aufwendige Isolationsmaßnahmen und prolongierte Krankenhausaufenthalte. Für die USA wurde 2007 geschätzt, dass in der stationären Versorgung jährlich Kosten von bis zu 3,2 Milliarden USD durch nahezu 250.000 *C. difficile*-Infektionen verursacht werden (O'Brien et al. 2007, Viswanathan et al. 2010). Für Europa wird dieser Kostenfaktor mit 3 Milliarden EUR veranschlagt. Als ein Beispiel für Deutschland ermittelte die Universitätsmedizin Greifswald Gesamtkosten in Höhe von 5262,96 EUR je CDAD-Patient (Hübner 2013).

1.1.2. Ätiologie und Pathogenese der AAD und CDAD

Die AAD kann durch mehrere Faktoren bedingt sein, wobei etwa 70-80% der AAD-Fälle unspezifischer Art und zumeist selbstlimitierend sind (Hurley und Nguyen 2002, Schröder et al. 2006, Cramer et al. 2008). In seltenen Fällen können bei einem frühzeitigen Auftreten einer AAD innerhalb der ersten Tage nach Gabe des Antibiotikums wirkstoffspezifische allergische oder toxische Effekte auf die Darmschleimhaut oder auch pharmakologische Einflüsse auf die Darmmotilität eine Rolle spielen. Häufiger kommt es allerdings zu einem späteren Zeitpunkt, bedingt durch Einwirkungen auf die metabolische Funktion des Darmes, zu einer AAD (Cote und Buchman 2006, Cramer et al. 2008). Hierbei spielt die antibakterielle Wirkung der Antibiotika eine wichtige Rolle, welche das Gleichgewicht der Darmflora, bestehend aus einer Komposition von etwa 15.000 bis 36.000 unterschiedlichen, vorwiegend anaeroben Bakterienspezies, stören (Schröder et al. 2006, Frank et al. 2007). In der gesunden Dickdarmflora werden Kohlenhydrate zu kurzkettigen Fettsäuren metabolisiert und dienen dort als Nährstoff für die Darmschleimhaut sowie der Resorption von Salz und Wasser. Stehen die fermentierenden anaeroben Bakterien aufgrund einer antibiotischen

Therapie nicht zu Verfügung, kann es, bedingt durch den Mangel an kurzkettigen Fettsäuren, aufgrund der großen Menge unverdauter Kohlenhydrate sowie der unzureichenden Versorgung der Darmschleimhaut mit Nährstoffen und der resultierenden Unfähigkeit des Darms, ausreichend Wasser und Elektrolyte zu resorbieren, zu einer voluminösen osmotischen Diarrhö kommen. Teilweise kommt es zur sekretorischen Diarrhö, resultierend aus einem gestörten Gallensäuremetabolismus im Darm (Högenauer et al. 1998, Cote und Buchman 2006, Schröder et al. 2006, Cramer et al. 2008).

Hinzukommend wird selektiv eine Überwucherung pathogener Mikroorganismen begünstigt, die gegenüber der Wirkung des jeweiligen Antibiotikums resistent sind. Der wichtigste Vertreter hierbei ist der gram-positive, obligat anaerobe Sporenbildner *C. difficile*, welcher für 10-25% aller Fälle von AAD verantwortlich ist (Bergogne-Berezin 2000, Barbut und Petit 2001, Cramer et al. 2008, Bassetti et al. 2012). Weitere 2-3% aller AAD-Fälle werden durch andere Erreger verursacht, wie z.B. *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella species* und *Candida species*, obwohl für letztere Hinweise vorliegen, dass eine gesteigerte Besiedelung zwar Resultat einer antibiotischen Therapie aber nicht ursächlich für eine AAD ist (Hurley und Nguyen 2002, Surawicz 2005, Cote und Buchman 2006, Cramer et al. 2008, Gould und McDonald 2008, Jawa und Mercer 2012). Ende der 50er Jahre galt *S. aureus* noch als häufigster Erreger der AAC, wobei bis heute unklar ist, ob der damals erfolgte Nachweis bereits die Rolle als ursächliches Pathogen rechtfertigt, wenngleich einige Daten darauf hinweisen (Ackermann et al. 2005, Iwata et al. 2014).

Die Infektion mit *C. difficile* erfolgt über die orale Aufnahme von Sporen durch fäkal-orale Transmission bzw. kontaminierte Gegenstände oder Oberflächen (Johnson und Gerding 1998, Khanna und Pardi 2012). Im Gesunden liegt *C. difficile* in geringer Zahl und zumeist in seiner inaktiven Sporenform vor und bleibt so in der Regel asymptomatisch. Nach Übergang in seine vegetative Form besiedelt es den Darm, so dass es nach Zerstörung der natürlichen Darmflora im Rahmen einer antibiotischen Behandlung zu einer Vermehrung von *C. difficile* mit gesteigerter Produktion seiner schleimhautschädigenden Toxine A und B kommen kann (Bignardi 1998, Viswanathan et al. 2010). Der als hypervirulent geltende Stamm RT 027 ist darüber hinaus befähigt, das binäre Toxin CDT zu produzieren, welches mit besonders schweren Verlaufsformen der CDAD assoziiert wird. Die *C. difficile*-Toxine bewirken über eine zytoskeletale Umstrukturierung der Darmepithelzellen deren Apoptose und können eine pseudomembranöse Kolitis auslösen. Der Anstieg der Toxinexpression korrespondiert zeitlich mit dem Beginn der Erkrankung (Viswanathan et al. 2010, Lübbert et al. 2013, Rodriguez-Pardo et al. 2013). Als Ursache einer potentiell gesteigerten Virulenz von RT 027 werden Unterschiede in der Sporenbildung sowie der Toxinproduktion diskutiert, während

das Vorliegen einer tatsächlichen Hypervirulenz aktuell teilweise angezweifelt wird (Barbut und Rupnik 2012, Gerding et al. 2014, Valiente et al. 2014).

Oft weisen die verantwortlichen Stämme Resistenzen gegenüber dem verordneten Antibiotikum auf. Während *C. difficile*-Isolate in der Vergangenheit bereits in den meisten Fällen eine Resistenz gegenüber Clindamycin und bzw. oder Erythromycin aufwiesen, führte der großzügige Einsatz von Fluorchinolonen (Gyrasehemmern) sowie Cephalosporinen ebenfalls zu einem Anstieg der Resistenzen gegenüber beiden Antibiotikagruppen in aktuell relevanten Isolaten, wie auch RT 027 (Gould und McDonald 2008, Viswanathan et al. 2010, Spigaglia et al. 2011). 48% der *C. difficile*-Isolate in Europa sollen bereits eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen, insbesondere Moxifloxacin, aufweisen (Spigaglia et al. 2011). Zudem können RT 027-Isolate ein vermindertes Ansprechen auf gängige CDAD-Therapien mit Metronidazol bzw. Vancomycin aufweisen (Bassetti et al. 2012, Tickler et al. 2014).

Die Tatsache, dass der Mensch ein wichtiges natürliches Reservoir von *C. difficile* ist, bestärkt die Annahme, dass die steigende Inzidenz ambulant erworbener Infektionen durch eine erhöhte Prävalenz der Kolonisierung mit *C. difficile* in asymptomatischen Trägern bedingt sein könnte. Hierbei sollte auch bedacht werden, dass asymptomatische Säuglinge und Kleinkinder hohe Kolonisationsraten von bis zu 50% aufweisen können. Aber auch Haus- und Nutztiere konnten als Reservoir humanpathogener und aktuell relevanter Ribotypen des *C. difficile* identifiziert werden. Zudem besteht in Europa eine genetische Homogenität der *C. difficile*-Stämme von Schweinen und Menschen, wodurch die Vermutung nahe liegt, dass eine ambulante Infektion mit *C. difficile* zoonotisch bedingt sein könnte. Darüber hinaus könnten kontaminierte Ackerböden, Wasser, Fleisch oder auch Gemüse mögliche Infektionsquellen darstellen (Kelly und LaMont 1998, Poutanen und Simor 2004, Otten et al. 2010, Viswanathan et al. 2010, Bassetti et al. 2012, Rodriguez-Pardo et al. 2013).

1.1.3. Risikofaktoren für die Entwicklung einer AAD und CDAD

Den größten Risikofaktor einer AAD und einer CDAD stellt eine innerhalb der letzten drei Monate erfolgte Behandlung mit systemischen Antibiotika dar. Diese begünstigt zudem die Besiedelung mit *C. difficile* sowie dessen Produktion von Toxinen, wodurch sich das Risiko einer symptomatischen CDAD verdoppeln oder sogar um ein 16-faches ansteigen kann (Bassetti et al. 2012, Hensgens et al. 2012, Khanna und Pardi 2012).

Eine AAD kann prinzipiell durch jedes Antibiotikum und unabhängig von der Therapiedauer verursacht werden und wurde sogar unter Metronidazol sowie Vancomycin beobachtet, welche beide zur Therapie der CDAD eingesetzt werden (Högenauer et al. 1998, Wistrom et al. 2001, Schröder et al. 2006, Hookman und Barkin 2009, Jawa und Mercer 2012). Besonders häufig treten eine AAD oder CDAD allerdings bedingt durch Cephalosporine der 2. und 3. Generation, Clindamycin, Breitspektrum-Penicilline und Fluorchinolone auf, wobei letztere mit einer AAD-Inzidenz von etwa 4-6% noch das geringste Risiko aufweisen sollen (Cramer et al. 2008, Hookman und Barkin 2009, Jawa und Mercer 2012, Kee 2012, Stahlmann und Lode 2013). Zu einer Antibiotika-assoziierten Kolitis (AAC) soll es vermehrt durch Antibiotika kommen, die in hoher Konzentration das Kolon erreichen. Hier kann am Beispiel des Betalaktam-Antibiotikums Ampicillin eine geringfügige Absorption im oberen Dünndarm ursächlich sein, während andere Antibiotikaklassen via biliärer Exkretion ins Kolon gelangen. Zu dieser Gruppe gehören die für eine AAD prädisponierenden Cephalosporine, Amoxicillin-Clavulansäure und Fluorchinolone, aber auch die seltener mit einer AAD assoziierten Makrolide und Tetracycline (Cote und Buchman 2006).

In den letzten Jahren galt in Zusammenhang mit schweren Fällen und der steigenden Inzidenz einer CDAD die Aufmerksamkeit besonders den Fluorchinolonen, die einst mit einem eher niedrigen CDAD-Risiko behaftet waren (Muto et al. 2005, Pepin et al. 2005a, Spigaglia et al. 2010). Während Ciprofloxacin aufgrund seiner geringfügigen Wirksamkeit gegenüber Anaerobiern ein relativ niedrigeres Risiko für die Entwicklung einer CDAD gegenüber anderen Stoffklassen aufweisen soll, scheinen insbesondere die neueren Fluorchinolone, wie Moxifloxacin und Levofloxacin, durch Abdeckung eines breiteren anaeroben Spektrums mit höheren CDAD-Raten assoziiert zu sein (Cote und Buchman 2006, Gould und McDonald 2008).

Aber nicht nur die Art und Wirkungsweise des Antibiotikums, sondern auch Anzahl und die Kombination unterschiedlicher Antibiotika wie auch wiederholte und insbesondere lange Antibiotikabehandlungen, haben einen Einfluss auf die Entwicklung einer AAD (McFarland und Stamm 1986, McFarland 1995, Johnson und Gerding 1998, McFarland 1998, Bergogne-Berezin 2000, Chang und Nelson 2000, Wistrom et al. 2001, McFarland 2008a, Allen et al. 2013, Haran et al. 2014). Es ist zwar bekannt, dass auch kurze perioperative

Antibiotikaprophylaxen, insbesondere bei oraler Applikation, eine AAD bzw. CDAD verursachen können, allerdings steigt das Risiko deutlich, wenn die Behandlung länger als 3 Tage erfolgt (McFarland 1998, Wistrom et al. 2001, Wren et al. 2005, Cote und Buchman 2006, Gould und McDonald 2008, Bartlett 2010, Jawa und Mercer 2012). Bei einer systemischen antibiotischen Behandlung von mehr als 15 Tagen ist zudem das Risiko der Entwicklung einer PMC erhöht (Cramer et al. 2008).

Darüber hinaus begünstigt eine Hospitalisierung per se, lange oder auch wiederholte Krankenhausaufenthalte sowie eine intensivmedizinische Versorgung die Entstehung einer AAD bzw. einer CDAD. Das Risiko der Infektion mit *C. difficile* soll hierbei direkt proportional zur Dauer der Hospitalisierung stehen (McFarland 1995, Bignardi 1998, McFarland 1998, Chang und Nelson 2000, Barbut und Petit 2001, Surawicz 2005, Cote und Buchman 2006, Gould und McDonald 2008, Bassetti et al. 2012, Khanna und Pardi 2012, Allen et al. 2013, Lübbert et al. 2013). Dieser Effekt geht mit hohen *C. difficile*-Kolonisationsraten bis zu 39% bei hospitalisierten Patienten einher, welche einer Kolonisation von bis zu 5% bei gesunden Erwachsenen gegenüber stehen (Bartlett 2010, Hell et al. 2013). Das Risiko der Entwicklung einer CDAD, aber auch einer nicht infektiösen AAD, ist zudem gesteigert für Patienten, die sich im Rahmen einer Hospitalisierung ein Zimmer mit einem Patienten mit einer AAD oder CDAD teilen (Chang und Nelson 2000, Cote und Buchman 2006). Aber auch bis zu 50% der Bewohner von Langzeit-Pflegeeinrichtungen sollen mit *C. difficile* besiedelt sein und prädisponieren so sich selbst sowie ihre Mitbewohner für die Entwicklung einer CDAD (Cote und Buchman 2006, Kee 2012). Darüber hinaus weisen sie häufig weitere Risikofaktoren wie höheres Alter, häufige antibiotische Behandlungen sowie Hospitalisierungen auf und wohnen zudem auf engem Raum mit limitierten Isolationsmöglichkeiten zusammen (Kee 2012).

Am höchsten sollen bei Betrachtung von Erwachsenen Inzidenz, Schweregrad sowie Mortalität der AAD in Patienten sein, die älter als 65 Jahre sind, wobei diese Daten sich überwiegend auf Untersuchungen der CDAD stützen (Bergogne-Berezin 2000, Pepin et al. 2005a, Bartlett 2006, Gould und McDonald 2008, McFarland 2008a, Hookman und Barkin 2009, Bauer et al. 2011, Bassetti et al. 2012, Khanna und Pardi 2012). Man vermutet, dass u.a. eine altersbedingte Verzögerung und Reduktion der Immunantwort sowie von Regenerationsprozessen der natürlichen Darmflora hierfür ursächlich sind (Viswanathan et al. 2010, Khanna und Pardi 2012). Hinzukommend erhalten Patienten höheren Alters aufgrund vermehrt auftretender Infektionen häufiger Breitspektrum-Antibiotika und werden generell häufiger und länger im Rahmen zahlreicher Komorbiditäten hospitalisiert (Kee 2012).

Es konnte gezeigt werden, dass eine krankheitsbedingte oder medikamentös induzierte Immunsuppression prädisponierend für die Entwicklung einer AAD sowie Kolonisation und Infektion mit *C. difficile* ist und zu gesteigerten Raten an Komplikationen und Rezidiven einer

CDAD führt (Johnson und Gerding 1998, Cote und Buchman 2006, McFarland 2008a, Hookman und Barkin 2009, Khanna und Pardi 2012, Lübbert et al. 2013).

Als weiterer Risikofaktor für die Entwicklung einer AAD und CDAD bei ambulanten sowie hospitalisierten Patienten wird eine Hemmung der Magensäuresekretion diskutiert (Bignardi 1998, Dial et al. 2004, Asha et al. 2006, Deshpande et al. 2012, Janarthanan et al. 2012, Khanna und Pardi 2012, Kwok et al. 2012, Allen et al. 2013, Lübbert et al. 2013).

Zusätzlich konnten zahlreiche weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer AAD oder CDAD identifiziert werden. Zu Ihnen zählen nebst einer bereits durchgemachten AAD bzw. CDAD das Vorliegen entzündlicher Darmerkrankungen, maligner Erkrankungen, einer Hypoalbuminämie oder anderer schwerwiegender Komorbiditäten, zuvor erfolgte gastrointestinale Interventionen oder chirurgische Eingriffe, Organtransplantationen, Sondenernährung, onkologische Chemotherapie sowie ein exzessiver Alkohol- und Nikotinkonsum (Bignardi 1998, McFarland 1998, Barbut und Petit 2001, Surawicz 2005, Bartlett 2006, Gould und McDonald 2008, Hookman und Barkin 2009, Viswanathan et al. 2010, Bassetti et al. 2012, Khanna und Pardi 2012, Lübbert et al. 2013). Darüber hinaus diskutieren einige Publikationen mit uneinheitlichen Ergebnissen das Geschlecht und die Art der Applikation des Antibiotikums als Risikofaktoren (McFarland und Stamm 1986, Wistrom et al. 2001, Surawicz 2005, Asha et al. 2006, Cramer et al. 2008, McFarland 2008b, Varughese et al. 2013, Haran et al. 2014). Kürzlich wurden außerdem im Rahmen einer retrospektiven Fallkontrollstudie erste Hinweise auf ein höheres Risiko für die Entwicklung einer CDAD bei Adipositas gefunden (Bishara et al. 2013).

1.2. Zielsetzung und Fragestellung

Aktuelle Daten zu Risikofaktoren der AAD von Erwachsenen im Allgemeinen sind rar. Die meisten diesbezüglichen Publikationen zitieren die durch McFarland (1998) publizierten Prädiktoren oder konzentrieren sich ausschließlich oder im Schwerpunkt auf die CDAD und vernachlässigen dabei die wesentlich häufiger auftretende nicht infektiöse AAD. Zudem liegen nur wenige publizierte Daten zur AAD bzw. CDAD und ihrer Risikofaktoren aus Deutschland vor (z.B. Ackermann et al. 2005, Arvand et al. 2012), so dass hier zumeist nur auf Basis von nordamerikanischen oder nicht deutschen europäischen Publikationen Annahmen zur Situation hierzulande getätigt werden können.

Vor diesem Hintergrund sollten die im Rahmen der deutschlandweiten klinischen Studie „*Saccharomyces boulardii* zur Prävention der Antibiotika-assoziierten Diarrhö – randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie“ (SacBo) erhobenen Daten zur Evaluation der Risikofaktoren einer AAD im untersuchten Kollektiv genutzt werden.

Ziel dieser Arbeit war es, die Entstehung einer AAD bei erwachsenen hospitalisierten Patienten in Abhängigkeit von bekannten Risikofaktoren wie Alter, Stoffklasse, Darreichungsform und Anzahl der verordneten Antibiotika, Dauer der Therapie sowie der Hospitalisierung zu untersuchen und darüber hinaus zu analysieren, ob aktuell sowie teilweise kontrovers diskutierte Risikofaktoren, wie Adipositas und die Einnahme von einem PPI als Prädiktoren einer AAD identifiziert werden können. Zudem sollte geprüft werden, ob die zugrundeliegende Indikation einer antibiotischen Therapie und eine Erhöhung von CRP oder Leukozyten als subjektiver Indikator für den Schweregrad einer Infektion vor Beginn der Behandlung mit dem Auftreten einer AAD assoziiert sind und ob einzelne Risikogruppen von einer zusätzlichen Gabe von *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) durch Einnahme von Perenterol® forte profitierten. Diese Erkenntnisse könnten im klinischen Kontext Anwendung in der Primärprävention der AAD finden und aufklären, welche Risikogruppen möglicherweise von einer potentiellen Präventionsmaßnahme profitieren könnten.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Die Erhebung der Daten dieser Dissertation erfolgte im Rahmen der Präventionsstudie „*Saccharomyces boulardii* zur Prävention der Antibiotika-assoziierten Diarrhö – randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie“. Diese klinische Phase III-Studie wurde gemäß den Anforderungen des Arzneimittelgesetzes (AMG), der guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice (GCP)) und der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Sponsor der klinischen AMG-Studie war das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin. Dr. med. Stephan Ehrhardt, stellvertretender Leiter der Arbeitsgruppe Klinische Studien am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, war der Leiter der klinischen Prüfung (LKP).

Die Rekrutierung von 321 erwachsenen, hospitalisierten Patienten, die eine systemische antibiotische Behandlung erhielten, erfolgte deutschlandweit vom 26.06.2010 bis zum 24.09.2012 an Kliniken für Innere Medizin (Tabelle 1). Im Rahmen der Studie wurden zwei Gruppen von Patienten verglichen, von denen ein Studienarm Perenterol® forte (*S. boulardii*) und der andere ein Placebo als Kontrollpräparat erhielt. Die Zuweisung eines Patienten zum jeweiligen Studienarm erfolgte doppelblind ohne Kenntnis des Studienarms durch den behandelnden Arzt oder Patienten. Primärer Endpunkt der Studie war die kumulative Inzidenz der AAD, welche mittels Daten zur Frequenz und Konsistenz des Stuhlgangs ermittelt wurde, die durch die Patienten eigenständig in Patiententagebüchern über einen Zeitraum von 7 Wochen, zuzüglich der Dauer der Antibiotikatherapie, dokumentiert wurden.

Im Verlauf der Studie wurde unter Einführung eines adaptiven Studiendesigns eine ungeplante genehmigte Zwischenauswertung durchgeführt, die im Abbruch der Studie resultierte.

2.2. Ethik

Das positive Votum zur Durchführung zur Studie mit dem Aktenzeichen PVN 3440 wurde durch die federführende Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg am 19.04.2010 erteilt. Eine Unbedenklichkeitsbescheinigung über die Verwendung der Daten in anonymisierter Form im Rahmen der Dissertation wurde am 25.06.2013 ebenfalls durch die Ärztekammer Hamburg ausgestellt (WF-017/13).

2.3. Patienten

Für diese Dissertation wurden die anonymisierten Daten von insgesamt 14 Prüfzentren und 321 Patienten zur Verfügung gestellt (Tabelle 1). Es wurden seit Einschluss des ersten Patienten am 09.07.2010 insgesamt 321 Patienten für die Teilnahme an der Studie in den aufgeführten Prüfzentren randomisiert (Tabelle 1). Der letzte Patient beendete die Studie regulär am 30.10.2012.

Tabelle 1: Anzahl randomisierter Patienten in den einzelnen Prüfzentren

Prüfzentrum		n Patienten
A	Diakonieklinikum Agaplesion, Hamburg, Klinik für Innere Medizin	36
B	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik und Poliklinik	57
C	Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abteilung Innere Medizin	59
D	Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Medizinische Klinik I	1
G	Universitätsklinikum Rostock, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin	46
I	Evangelisches Krankenhaus Bethanien Iserlohn	3
J	Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik	11
K	Krankenhaus Reinbek, St. Adolf-Stift	1
L	Klinikum St. Georg , Klinik für Infektiologie, Tropenmedizin und Nephrologie	4
M	Klinikum Bremen Ost, Klinik für Innere Medizin	2
N	Klinikum Saarbrücken, Medizinische Klinik I	38
O	Diakoniekrankenhaus Rotenburg (Wümme) gGmbH, Zentrum für Pneumologie	10
Q	Bethesda Krankenhaus Bergedorf, Klinik für Innere Medizin	51
R	Knappschaftskrankenhaus Bottrop, Medizinische Klinik	2
Summe		321

2.3.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patienten wurden durch Prüfärzte anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 2) hinsichtlich einer Eignung für die Teilnahme an der Studie geprüft. Patienten, die entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie geeignet waren, wurden nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung über alle Studienbelange, Ziele und Risiken sowie schriftlicher Einwilligung in die Studie eingeschlossen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter erfolgte vor dem Einschluss in die Studie nach Aufklärung und Einwilligung noch zusätzlich der Ausschluss einer Schwangerschaft anhand eines Schwangerschaftstests (Ehrhardt et al. 2012).

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium
Patient \geq 18 Jahre
Patient im Prüfzentrum hospitalisiert
Systemische Antibiotikatherapie geplant/max. 1 d bestehend
Patient geschäftsfähig
Patient psychisch und physisch geeignet
Bestehender Empfängnisschutz (weibliche Patienten)
Signierte Einwilligungserklärung
Ausschlusskriterium
Überempfindlichkeit gegenüber Prüfmedikation
Zentraler Venenverweilkatheter bestehend oder geplant
Medikamentöse oder krankheitsbedingte Immunsuppression
Bestehende oder chronische Diarrhö
Perenterol 7 d vor Studienbeginn
Bestehende systemische antimykotische Therapie
Systemische Antibiotikatherapie in den letzten 6 Wochen
Schwangerschaft (weibliche Patienten)
Stillzeit (weibliche Patienten)
Gleichzeitige Teilnahme andere klinische Studien

2.4. Medikamente

2.4.1. Antibiotische Behandlung

Entsprechend der Einschlusskriterien (Tabelle 2) und der jeweiligen Indikation erhielten alle Patienten in beiden Studienarmen eine systemische Antibiotikabehandlung als Monotherapeutikum oder Bestandteil einer Kombination verschiedener Antibiotika. Die Behandlungsdauer und Art des Antibiotikums wurden durch den behandelnden Arzt festgelegt und waren daher beliebig. Für die Teilnahme mussten die Antibiotika den Gruppen 10.B.1 bis 10.B.10 der „Roten Liste“ angehören. Damit waren Antibiotika der folgenden Gruppen zulässig: Betalaktam-Antibiotika, Tetracycline, Aminoglykoside, Makrolid-Antibiotika, Lincosamide, Gyrasehemmer, Sulfonamide und Trimethoprim, Glykopeptid-Antibiotika, Polypeptid-Antibiotika und Nitroimidazol-Derivate (Ehrhardt et al. 2012).

2.4.2. Studienmedikation

Es standen für die zwei Studienarme Perenterol® forte als Verum sowie ein Placebo als Kontrollbehandlung zur Verfügung. Beide Präparate wurden im Zuge der Verblindung durch die Auftragsapotheker als weiße Hartgelatine-Kapseln verpackt. Diese wurden morgens zwischen 6.00 und 10.00 Uhr und abends zwischen 17.00 und 21.00 Uhr unzerkaut vor den Mahlzeiten oral mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Die Einnahme der Studienmedikation wurde simultan mit erstmaliger Gabe der Antibiotikatherapie oder spätestens einen Tag danach begonnen und bis 7 Tage nach letztmaliger Antibiotikagabe fortgesetzt.

Jede Kapsel Perenterol® forte 250 mg Kapseln (UCB GmbH, Monheim, Zul.-Nr. 15843.01.00) enthielt 250 mg Trockenhefe aus *S. boulardii* sowie Laktose 1H₂O, Magnesiumstearat, Gelatine, Natriumdodecylsulfat und Farbstoff Titandioxid (E 171).

Das Medikament war bereits rezeptfrei in Apotheken erhältlich und in Deutschland für die symptomatische Behandlung akuter Durchfallerkrankungen, Vorbeugung und symptomatische Behandlung von Reisediarrhöe sowie Diarrhöe unter Sondenernährung und zur begleitenden Behandlung bei chronischen Formen der Akne zugelassen.

Das Placebo enthielt als Füllstoff mikrokristalline Cellulose PH 102 Ph. Eur. und imitierte als Präparat ohne arzneilich wirksame Inhaltsstoffe das Verum olfaktorisch, gustatorisch, haptisch und optisch (Ehrhardt et al. 2012).

2.4.3. Randomisierung

Die Zuweisung der Randomisierungsnummern zum jeweiligen Studienarm erfolgte per Blockrandomisierung mit einem 1:1-Allokationsverhältnis durch einen unabhängigen Statistiker. Die Vertragsapotheker ordnete die Randomisierungsnummern den Boxen mit der Studienmedikation zu und versendete diese gemeinsam mit den Notfallumschlägen an die Prüfzentren. Die Randomisierung eines Patienten im Prüfzentrum erfolgte durch Aushändigung einer Box mit der jeweils kleinsten verfügbaren Randomisierungsnummer und entsprechender Dokumentation dieses Vorgangs in der Studiendatenbank (Ehrhardt et al. 2012).

2.5. Studiendurchführung

Die Studie gliederte sich in zwei Behandlungsphasen und eine Nachbeobachtungsphase. In allen Phasen führte der Patient ein Patiententagebuch zur Protokollierung seines Stuhlgangs. In Behandlungsphase I wurde zusätzlich zur antibiotischen Therapie sowie entsprechend ihrer Dauer die Studienmedikation eingenommen. Jede Unterbrechung einer antibiotischen Therapie von mehr als einem Tag beendete stets die Behandlungsphase I unabhängig von weiteren antibiotischen Behandlungen. Die Dauer der Behandlungsphase I richtete sich nach der Dauer der fortlaufenden antibiotischen Therapie. Am Tag nach der letzten Einnahme des Antibiotikums begann die Behandlungsphase II, in welcher für die Dauer von 7 Tagen nur noch die Studienmedikation eingenommen wurde. Anschließend ging der Patient in das sechswöchige Follow-up über, in dem keine Studienmedikation mehr eingenommen wurde. Aufgrund einer maximalen Behandlungszeit mit Studienmedikation von 56 Tagen folgte für jeden Patienten unabhängig von der tatsächlichen Dauer der Antibiotikatherapie stets das Follow-up. Somit ergibt sich eine variable Beobachtungszeit für jeden Patienten mit Beginn der Antibiotikatherapie bis zum Ende des Follow-up von maximal 98 Tagen.

Der Patient dokumentierte eigenständig vom Tag des Beginns der antibiotischen Therapie bis zur Beendigung des Follow-up Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz in seinem Patiententagebuch.

Sofern es im Rahmen der Hospitalisierung zu einer Diarrhö kam, wurde der Stuhl für die klinische Diagnostik primär im Labor des Prüfzentrums bezüglich verursachender Erreger bzw. erregerspezifischer Toxine untersucht. Eine zusätzliche Probe (ca. 1 ml Frischstuhl pro Einzelprobe) wurde unverzüglich zur Durchführung einer PCR zum Nachweis sowie zur Ribotypisierung von *C. difficile* an den Sponsor (Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin) versendet und sachgerecht weiterverarbeitet.

Die Dokumentation der Studiendaten erfolgte anhand einer Remote-Data-Entry Datenbank (RDE-Datenbank), welche den Dateneingebnern als Online-Datenbank über das Internet zugänglich war. Während der Hospitalisierung wurden alle zu erhebenden Daten von einem autorisierten Mitglied des Studienteams im Prüfzentrum in die Prüfzentrums-Datenbank (SacBo_PZ) übertragen. Nach Entlassung oder Verlegung des Patienten wurde dieser einmal wöchentlich durch einen Telefoninterviewer des BNI kontaktiert und es wurden die im Patiententagebuch dokumentierten Daten in die Datenbank beim Sponsor (SacBo_TI) übertragen. Die Telefoninterviewer wurden anhand eines Entlassungsfaxes durch das Prüfzentrum über die Entlassung bzw. Verlegung des Patienten informiert (Ehrhardt et al. 2012).

2.6. Statistische Auswertung

2.6.1. Daten und Definitionen zur Auswertung

Es wurden die Daten von 14 Prüfzentren und insgesamt 321 Patienten zur Verfügung gestellt. Die Daten zur Frequenz und Konsistenz des Stuhlgangs wurden anhand von Patiententagebüchern über einen Zeitraum von 7 Wochen, zuzüglich der Dauer der Antibiotikatherapie, erfasst. Eine AAD lag vor, wenn eine Diarrhö gemäß WHO mit mindestens 3 breiig-wässrigen Stuhlgängen innerhalb von 24 Stunden in dem Zeitraum ab erster Einnahme eines Antibiotikums bis 7 Wochen nach Absetzen eines Antibiotikums vorlag. Hierzu wurden dem Patienten zur Dokumentation der Konsistenz 3 unterschiedliche Qualitäten angeboten: Fest, weich oder breiig/flüssig.

Demografische Faktoren: Die demografischen Faktoren, einschließlich des Geschlechts, wurden der Datenbank der Prüfzentren (SacBo_PZ) entnommen. Das Alter der Patienten zum Datum der Randomisierung wurde anhand des Geburtsdatums bestimmt. Nach logistischer Regression und Ermittlung des mittleren Alters für Patienten mit einer AAD im Vergleich zu Patienten ohne AAD wurden alle Patienten mit einem Alter von 65 Jahren oder jünger bezüglich des Auftretens einer AAD mit Patienten über einem Alter von 65 Jahren verglichen. Für 308 Patienten konnte der BMI in kg/m^2 anhand von Angaben bezüglich Körpergewicht und Körpergröße ermittelt werden, die zum Zeitpunkt der Randomisierung gemäß Angabe der Patienten erfasst wurden. Die Einteilung in Gewichtsklassen erfolgte gemäß Angaben der WHO. Dabei ergaben sich 3 Kategorien: Normalgewicht mit einem BMI von 18,5-24,99 kg/m^2 , Übergewicht mit einem BMI von 25-29,99 kg/m^2 und Adipositas mit einem BMI von $> 30 \text{ kg/m}^2$. Ein untergewichtiger Patient mit einem BMI von weniger als 18,5 kg/m^2 ohne AAD wurde für die Analyse der Gruppe der Normalgewichtigen zugeordnet. Es sollte untersucht werden, ob Unterschiede bezüglich der Entwicklung einer AAD in Abhängigkeit des BMI bestehen. Da alle Patienten die gleiche Dosis Prüfmedikation erhielten und auch Antibiotika nur selten gewichtsadaptiert verabreicht werden, sollte zudem untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer AAD in Abhängigkeit des Körpergewichts bestand. Dieses war für 309 Patienten bekannt.

Antibiotikum: Es wurden Substanzklasse, Darreichungsform, Datum der ersten Gabe sowie der voraussichtlichen letzten Antibiotikagabe unter Angabe der jeweiligen Indikation als ICD10-Code protokolliert (SacBo_PZ). Die unterschiedlichen antibiotischen Therapie-Schemata wurden in 8 Gruppen eingeteilt. Es wurde für die Einteilung nicht unterschieden, ob eine Substanzklasse einfach oder mehrfach im Rahmen einer Behandlung verordnet

wurde. Teilweise wurden bei grundsätzlicher Erfüllung der Kriterien für die Zuteilung zu einer Gruppe vereinzelte Kombinationen mit einem weiteren Antibiotikum vernachlässigt. Die Zusammensetzung der einzelnen Gruppen ist der Tabelle 11 zu entnehmen. In der Datenbank der Prüfzentren (SacBo_PZ) wurde für 310 Patienten die Art der Applikation dokumentiert (oral oder intravenös). Eine gemischte Therapie lag vor bei Patienten, die während ihrer fortlaufenden antibiotischen Behandlung einen Wechsel der Applikationsart durchmachten und somit oral und intravenös behandelt wurden. Eine fortlaufende Behandlung bestand aus maximal 7 Antibiotika, wobei nicht differenziert wurde, ob die einzelnen Antibiotika simultan oder nacheinander verabreicht wurden. Patienten, die mehr als 3 Antibiotika erhielten wurden aufgrund der kleinen Anzahl zusammengefasst. Davon erhielten 18 von 321 Patienten 4 Antibiotika und jeweils 1 Patient 6 und 1 Patient 7 Antibiotika. Die Gabe mehrerer Antibiotika der gleichen Substanzklasse wurde jeweils einzeln gewertet. Zusätzlich wurde die Häufigkeit einer AAD unter einer antibiotischen Monotherapie gegenüber der Gabe mehrerer Antibiotika verglichen. Die Dauer der Antibiotikatherapie (AB-Dauer) wurde anhand des Datums der ersten Antibiotikagabe in der Prüfzentren-Datenbank (SacBo_PZ) und des Datums der letzten Einnahme in der Telefoninterviewer-Datenbank (SacBo_TI) bestimmt. Die Dauer konnte für 320 Patienten ermittelt werden. Für einen Patienten fehlte die Angabe zur letzten Einnahme. Die Indikationen für jedes verordnete Antibiotikum lagen als ICD-10-Code ergänzt durch schriftliche Informationen der Prüfärzte vor und wurden vorerst zu einheitlichen Diagnosen und anschließend zu 8 Diagnosegruppen zusammengefasst: Prophylaktische Antibiotikagabe, Sepsis, *Helicobacter pylori*-Eradikation (*H. pylori*), Infektionen der Atemwege, der Bauchorgane, des Urogenitaltraktes, der Haut und andere Infektionen. Für Patienten, die eine antibiotische Therapie zur Eradikation von *H. pylori* erhielten, konnte gemäß standardisierter Eradikationstherapie von einer simultan zur Antibiotikatherapie erfolgten Einnahme von einem PPI ausgegangen werden. Daten zur Dauer, Dosis, Wirkstoff, Compliance oder einer Vorbehandlung mit PPIs lagen nicht vor. Anhand der Indikationen konnten 16 Eradikationstherapien identifiziert werden. Diese Fälle wurden mit allen Patienten verglichen, die ebenfalls eine antibiotische Therapie, vergleichbar mit einer Eradikation, bestehend aus je 1 Makrolid in Kombination mit je 1 Betalaktam oder Nitroimidazol aufgrund einer anderen Indikation erhielten. Für beide Gruppen wurde weder die Dauer noch die Art der Verabreichung berücksichtigt. Darüber hinaus war nicht bekannt, ob bei Patienten der Vergleichsgruppe ohne PPI nicht aufgrund anderer Indikation ein PPI eingenommen wurde.

Laborparameter: Die im Blut erhobenen Entzündungswerte (CRP und Leukozyten) wurden erfasst (SacBo_PZ), sofern sie am Tag der ersten Gabe des Antibiotikums oder bis zu 4 Tage vorher routinemäßig bestimmt wurden. Daten zum CRP lagen für 297 Patienten vor.

Die Leukozyten wurden bei 300 Patienten bestimmt. Das CRP und die Leukozyten wurden in 4 klinisch relevante Kategorien eingeteilt. Eine Erhöhung des CRP galt gemäß gemittelter Referenzwerte beteiligter Prüfzentren bei Werten von mehr als 6 mg/l. Gemäß Angaben in der Literatur werden Werte bis 40 mg/l häufig bei milden Entzündungen oder viralen Infektionen bestimmt, während darüber hinaus erhöhte Werte bis zu 200 mg/l meist bei schweren Entzündungen oder bakteriellen Infektionen vorkommen. Eine Erhöhung über 200 mg/l findet sich in der Regel nur bei schweren Erkrankungen und Verbrennungen (Vermeire et al. 2006). Entsprechend der gemittelten Referenzwerte der Prüfzentren bestand bei unter 4.000 Zellen/l ($\leq 4 \times 10^9/l$) eine Leukopenie und bei über 10.000 Zellen/l ($> 4-10 \times 10^9/l$) eine Leukozytose; dazwischen liegende Werte entsprachen der Norm. Eine besonders ausgeprägte Leukozytose lag bei mehr als 25.000 Zellen/l ($> 25 \times 10^9/l$) vor (Lawrence et al. 2007).

Dauer der Hospitalisierung: Die Dauer der Hospitalisierung wurde anhand der Angaben aus der Datenbank der Prüfzentren (SacBo_PZ) für das Datum der ersten Antibiotikagabe sowie dem Tag der Entlassung ermittelt. Es ist zu berücksichtigen, dass eine Hospitalisierung vor der ersten Antibiotikagabe, z.B. bei Verlegungen, bestanden haben kann und die Datenbank das Datum eines Studienabbruchs mit dem Entlassungsdatum gleichsetzte, so dass die ermittelten Werte nur die Mindestdauer der Hospitalisierung abbilden konnten. Die Einteilung der Aufenthaltsdauer in Kategorien erfolgte in Anlehnung an ein durch Pepin et al. (2005a) publiziertes Schema zur Untersuchung des Auftretens einer CDAD.

2.6.2. Statistische Methoden

Die Auswertung erfolgte anhand eines anonymisierten Datensatzes unter Verwendung von STATA Version 12, SPSS Version 20 und Excel Version 14.4.8. Das Signifikanzniveau (Fehler 1. Art) wurde auf 0,05 festgelegt, d.h. ein statistischer Test war signifikant für $p \leq 0,05$. Ein Trend zur Signifikanz lag vor bei $p > 0,05-0,10$.

Zunächst wurde eine univariate Analyse der Risikofaktoren sowie des Endpunktes anhand geeigneter parametrischer und nicht parametrischer statistischer Hypothesentests durchgeführt. Hierbei kamen zur Darstellung von Zusammenhängen zwischen der Entwicklung einer AAD und den untersuchten Risikofaktoren Kreuztabellen zur Anwendung. Es wurde jeweils das Gesamtkollektiv sowie differenziert unter Gegenüberstellung der beiden Studienarme hinsichtlich eines möglichen Unterschieds zwischen den beiden Behandlungen analysiert und anschließend mittels Chi-Quadrat-Test bzw. dem Exakten Test

nach Fisher statistisch analysiert. Je nach Merkmal wurde der Exakte Test nach Fisher, Cochran oder Mantel-Haenszel verwendet. Für die Identifizierung und als Maß für die Relevanz von Unterschieden in der prozentualen Verteilung der Patienten sowie der AAD-Fälle auf die Studienarme innerhalb der untersuchten Risikogruppen wurde die Ratio bzw. Risk Ratio herangezogen. Als relevant galt eine Abweichung von mehr als 10% entsprechend einer Risk Ratio von kleiner als 0,900 oder größer als 1,100 (Tabelle 5). Für den statistischen Vergleich arithmetischer Mittelwerte numerischer Variablen wurde der T-Test verwendet Innerhalb der binär-logistischen Regressionen wurden die geschätzten Parameter mittels F-Tests auf statistische Signifikanz überprüft.

Im Anschluss an die univariate Analyse erfolgte eine multivariate binär-logistische Regressionsanalyse hinsichtlich möglicher Risikofaktoren bezüglich der Entwicklung einer AAD anhand des Gesamtkollektivs der Studie. Für die Analyse wurden die unveränderlichen demografischen Faktoren der Patienten wie Alter, Geschlecht, BMI und Körpergewicht sowie die Randomisierung zu den beiden Studienarmen berücksichtigt und darüber hinaus Risikofaktoren integriert, die sich in der univariaten Analyse signifikant darstellten oder eine Tendenz zur Signifikanz aufwiesen sowie solche, die gemäß Literatur relevante Risikofaktoren darstellten.

Da der BMI auf Grundlage des Körpergewichts berechnet wird, beide Faktoren allerdings klinisch und pharmakologisch unterschiedliche Inhalte repräsentieren, erfolgte zur Prävention einer Interferenz voneinander abhängiger Faktoren die Analyse jeweils einmal unter Berücksichtigung des BMI und einmal unter Verwendung des Körpergewichts.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 2347 Patienten bezüglich der Eignung für die Teilnahme an der Studie geprüft. 2026 Patienten konnten aufgrund von 2524 Gründen nicht in die Studie eingeschlossen werden (Tabelle 3). Einem verbindlichen Screening zum endgültigen Einschluss in die Studie gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 325 Patienten unterzogen, von denen 321 Patienten letztlich für die Studie randomisiert wurden, während 4 Patientinnen aufgrund einer bestehenden Schwangerschaft nicht eingeschlossen werden konnten (Abbildung 1).

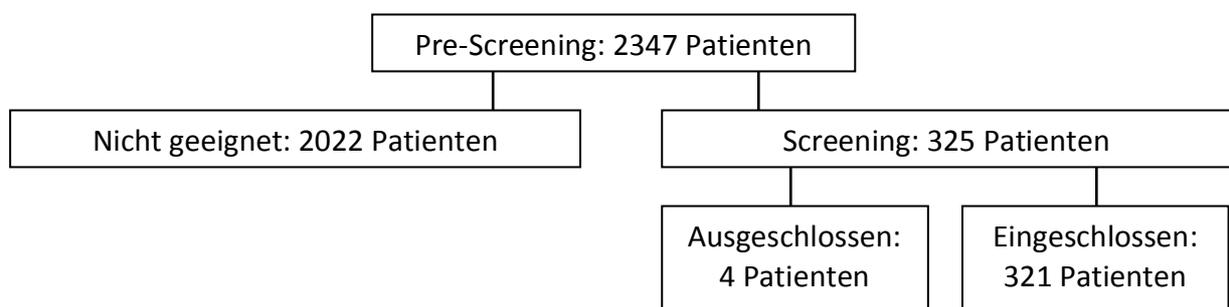


Abbildung 1: Ablaufschema zur Identifizierung geeigneter und ungeeigneter Patienten

Tabelle 3: Für die Studie ungeeignete Patienten im Pre-Screening und Screening

n Gründe für nicht erfolgten Einschluss in 2026 Patienten	
Patient < 18 Jahre	3
Patient nicht im Prüfzentrum hospitalisiert	60
Keine systemische Antibiotikatherapie geplant/bereits seit ≥ 1 d bestehend	3
Patient nicht geschäftsfähig	220
Patient psychisch und physisch nicht geeignet	514
Kein bestehender Empfängnisschutz (weibliche Patienten)	14
Teilnahme nicht erwünscht	376
Überempfindlichkeit gegenüber Prüfmedikation	12
Zentraler Venenverweilkatheter bestehend oder geplant	113
Medikamentöse oder krankheitsbedingte Immunsuppression	559
Bestehende oder chronische Diarrhö	218
Einnahme von <i>S. boulardii</i> 7 d vor Studienbeginn	8
Bestehende systemische antimykotische Therapie	21
Systemische Antibiotikatherapie in den letzten 6 Wochen	375
Schwangerschaft (weibliche Patienten)	4
Stillzeit (weibliche Patienten)	3
Gleichzeitige Teilnahme andere klinische Studien	21
Gesamt	2524

3.1. Kumulative Inzidenz der AAD

Insgesamt lag die kumulative Inzidenz der AAD mit 68 Erkrankungsfällen bezogen auf 321 Patienten während einer Beobachtungszeit von 28 Monaten bei 21,2% (Tabelle 4).

Tabelle 4: Verteilung von Patienten und Häufigkeiten der AAD-Fälle auf die Studienarme sowie das Gesamtkollektiv. *n Pat. (%)*: Anzahl und prozentualer Anteil (%) der Patienten, *AAD (%)*: Anzahl und prozentualer Anteil (%) der Patienten mit AAD.

Studienarm	n Pat. (%)	AAD (%)
Placebo	153 (47,7)	34 (22,2)
<i>S. boulardii</i>	168 (52,3)	34 (20,2)
Gesamt	321 (100)	68 (21,2)

Die Randomisierung führte mit einer Risk Ratio von 1,098 zu einer relativ gleichmäßigen Verteilung der Patienten auf beide Studienarme. Während von 153 Patienten, die ein Placebo erhielten 34 (22,2%) eine AAD entwickelten, kam es bei 34 von 168 (20,2%) Patienten unter *S. boulardii* zu einer AAD. Es liegt also ein marginaler nicht signifikanter Unterschied mit einer Risk Ratio von 0,911 (OR 0,89; 95%-KI 0,5-1,52; *p* 0,68) bezüglich der Entwicklung einer AAD zwischen den Studienarmen vor (Tabelle 4 und 5).

3.2. Verteilung von Patienten und AAD-Fällen

Tabelle 5 (Teil 1): Darstellung der Unterschiede von prozentualer Verteilung der Patienten anhand der Ratio und Häufigkeiten der AAD-Fälle innerhalb der definierten Risikogruppen auf die Studienarme anhand der Risk Ratio (RR) anhand ungerundeter Werte. Als relevante Abweichung gilt eine Ratio bzw. RR < 0,90 oder > 1,10. BMI: Body Mass Index, n: Anzahl, PPI: Protonenpumpeninhibitor, CRP: C-reaktives Protein. Die Fortsetzung der Tabelle folgt auf Seite 26 (Teil 2).

Verteilung auf Studienarme	n Pat.	% Patienten			% AAD-Fälle		
		Placebo	<i>S. boulardii</i>	Ratio	Placebo	<i>S. boulardii</i>	RR
Gesamt	321	47,7	52,3	0,911	22,2	20,2	0,910
Alter (Jahre)							
≤ 65	185	51,9	48,1	0,927	20,8	20,2	0,971
> 65	136	41,9	58,1	1,386	24,6	20,3	0,825
Geschlecht							
Männlich	200	46,0	54,0	1,174	19,6	17,6	0,898
Weiblich	121	50,4	49,6	0,984	26,6	25,0	0,940
BMI							
Normalgewicht	103	48,5	51,5	1,060	18,0	22,6	1,256
Übergewicht	120	50,0	50,0	1,000	28,3	23,3	0,823
Adipositas	85	43,5	56,5	1,297	18,9	16,7	0,884
Körpergewicht (kg)							
≤ 70	67	52,2	47,8	0,914	20,0	31,2	1,560
70-79,99	69	47,8	52,2	1,091	24,2	22,2	0,917
80-89,99	71	45,1	54,9	1,219	31,2	12,8	0,410
90-99,99	56	48,2	51,8	1,074	14,8	24,1	1,628
≥ 100	46	43,5	56,5	1,300	20,0	15,4	0,770
Antibiotikatherapie							
Betalaktam (BL)	124	50,0	50,0	1,000	12,9	12,9	1,000
BL + Makrolid	45	46,7	53,3	1,143	33,3	8,3	0,249
BL + Nitroimidazol (NI)	35	42,9	57,1	1,333	53,3	35,0	0,657
BL + Gyrasehemmer	17	52,9	47,1	0,889	22,2	25,0	1,126
BL + GH + NI	12	25,0	75,0	3,000	0	55,6	0
Gyrasehemmer (GH)	37	54,1	45,9	0,850	20,0	11,8	0,590
GH + NI	23	34,8	65,2	1,875	50,0	40,0	0,800
Sonstige	28	53,6	46,4	0,867	6,7	15,4	2,299
Applikation							
Gemischt	102	39,2	60,8	1,550	27,5	17,7	0,644
Oral	89	56,2	43,8	0,780	14,0	23,1	1,650
Intravenös	119	47,9	52,1	1,088	24,6	21,0	0,854

Tabelle 5 (Teil 2)

Verteilung auf Studienarme	n Pat.	% Patienten			% AAD-Fälle		
		Placebo	<i>S. boulardii</i>	Ratio	Placebo	<i>S. boulardii</i>	RR
n Antibiotika							
1	138	52,2	47,8	0,917	13,9	12,1	0,871
2	183	44,3	55,7	1,259	29,6	25,5	0,861
3	57	36,8	63,2	1,714	33,3	30,6	0,919
> 3	20	20,0	80,0	4,000	50,0	37,5	0,750
Antibiotikadauer (Tage)							
≤ 3	41	36,6	63,4	1,733	20,0	19,2	0,960
4-7	99	50,5	49,5	0,980	16,0	14,3	0,894
8-10	100	53,0	47,0	0,887	28,3	21,3	0,753
> 10	80	42,5	57,5	1,353	23,5	26,1	1,111
PPI							
PPI-Gabe	16	62,5	37,5	0,600	20,0	50,0	2,500
Keine PPI-Gabe	23	43,5	56,5	1,300	30,0	7,7	0,257
Diagnosegruppe							
Infektion Atemwege	97	50,5	49,5	0,980	20,4	10,4	0,510
Infektion Bauchorgane	92	43,5	56,5	1,300	32,5	32,7	1,006
<i>H. pylori</i> -Eradikation	16	62,5	37,5	0,600	20,0	50,0	2,500
Infektion Urogenital	41	48,8	51,2	1,050	5,0	9,5	1,900
Infektion Haut	21	42,9	57,1	1,333	44,4	8,3	0,187
Sepsis	10	40,0	60,0	1,500	0,1	33,3	0
AB-Prophylaxe	28	50,0	50,0	1,000	28,6	21,4	0,748
Andere Infektion	16	43,8	56,3	1,286	0	11,1	0
CRP (mg/l)							
< 6	72	51,4	48,6	0,946	24,3	22,9	0,942
> 6-40	80	47,5	52,5	1,105	23,7	28,6	1,207
40-200	33	48,5	51,5	1,063	43,8	23,5	0,537
> 200	112	44,6	55,4	1,240	14,0	14,5	1,036
Leukozyten (x 10⁹/l)							
≤ 4	6	50,0	50,0	1,000	33,3	0	0
> 4-10	130	41,5	58,5	1,407	16,7	23,7	1,419
> 10-25	158	51,3	48,7	0,951	25,9	19,5	0,753
> 25	6	66,7	33,3	0,500	25,0	0	0
Dauer Hospitalisierung (Tage)							
≤ 3	118	52,5	47,5	0,903	11,3	16,1	1,425
4-7	107	46,7	53,3	1,140	26,0	19,3	0,742
8-14	75	46,7	53,3	1,143	34,0	22,5	0,662
≥ 15	21	28,6	71,4	2,500	33,3	33,3	1,000

3.3. Demografische Faktoren

3.3.1. Alter

Bei Patienten mit einem Alter über 65 Jahre kam es ohne Signifikanz marginal häufiger zu einer AAD als bei jüngeren Patienten und unter Placebo seltener zu einer AAD als unter *S. boulardii*.

Tabelle 6: Verteilung von Patienten und AAD-Fällen auf die Alterskategorien innerhalb der Studienarme sowie im Gesamtkollektiv. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Studienarm innerhalb einer Alterskategorie und im Gesamtkollektiv*. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Alter innerhalb der Studienarme und im Gesamtkollektiv** (Exakter Test nach Fisher). *p*: *p*-Wert, *n*: Anzahl.

Alter	Placebo		<i>S. boulardii</i>		<i>p</i> *	Gesamt	
	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)		<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)
≤ 65	96 (62,7)	20 (20,8)	89 (53,0)	18 (20,2)	1,00	185 (57,6)	38 (20,5)
> 65	57 (37,3)	14 (24,6)	79 (47,0)	16 (20,3)	0,68	136 (42,4)	30 (22,1)
Gesamt	153 (100)	34 (22,2)	168 (100)	34 (20,2)	0,68	321 (100)	68 (21,2)
<i>p</i> **		0,69		1,00			0,78

Im Gesamtkollektiv von 321 Patienten war der Anteil der Patienten mit einem Alter von mehr als 65 Jahren mit 136 Patienten (42,4%) etwas kleiner im Vergleich zum Anteil der jüngeren 185 Patienten (57,6%). Das Risiko einer AAD stieg mit jedem Lebensjahr nicht signifikant um 1% (OR 1,01; 95%-KI 0,50-1,48; *p* 0,42, binär-logistische Regressionsanalyse). Das Risiko für die Entwicklung einer AAD der Patienten mit einem Alter von mehr als 65 Jahren war gegenüber den jüngeren Patienten um etwa 1% erhöht (OR 1,01; 95%-KI 0,64-1,88; *p* 0,74, Chi-Quadrat-Test). Das mittlere Alter der Patienten mit einer AAD lag bei 59,98 (SD 15,24) Jahren gegenüber einem mittleren Alter von 58,20 (SD 18,36) Jahren bei Patienten ohne eine AAD (95%-KI -6,10-2,53; *p* 0,42, T-Test).

Bei differenzierter Betrachtung der Studienarme zeigte sich, dass mit 14 von 57 Patienten (24,6%) ein größerer Teil der Patienten über 65 Jahren unter Placebo eine AAD entwickelte als unter einer Behandlung mit *S. boulardii* mit nur 16 von 79 Patienten (20,3%). Dieser Unterschied mit einer RR von 0,825 stellte sich allerdings nicht signifikant dar. Insbesondere in der Verteilung der Patienten mit einem Alter von mehr als 65 Jahren auf die beiden Studienarme lag eine Asymmetrie mit einer Ratio von 1,386 vor (Tabelle 5).

3.3.2. Geschlecht

Frauen entwickelten etwas häufiger eine AAD als Männer. Es zeigte sich allerdings weder im Gesamtkollektiv noch im Vergleich der Studienarme ein signifikanter Unterschied für die Entwicklung einer AAD in Abhängigkeit vom Geschlecht.

Tabelle 7: Verteilung von Patienten und AAD-Fällen auf die Geschlechter innerhalb der Studienarme sowie im Gesamtkollektiv. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Studienarm innerhalb eines Geschlechts und im Gesamtkollektiv*. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Geschlecht innerhalb der Studienarme und im Gesamtkollektiv** (Exakter Test nach Fisher). *p*: *p*-Wert, *n*: Anzahl.

Geschlecht	Placebo		<i>S. boulardii</i>		<i>p</i> *	Gesamt	
	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)		<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)
Männlich	92 (60,1)	18 (19,6)	108 (64,3)	19 (17,6)	0,72	200 (62,3)	37 (18,5)
Weiblich	61 (39,9)	16 (26,2)	60 (35,7)	15 (25,0)	1,00	121 (37,7)	31 (25,6)
Gesamt	153 (100)	34 (22,2)	168 (100)	34 (20,2)	0,68	321 (100)	68 (21,2)
<i>p</i> **		0,43		0,32			0,16

Im Gesamtkollektiv von 321 Patienten war der Anteil an Männern mit 200 Patienten (62,3%) gegenüber 121 Frauen (37,7%) erhöht. Frauen waren mit 25,6% nicht signifikant häufiger von einer AAD betroffen als Männer mit 18,5%. Das Quotenverhältnis nach Mantel-Haenszel zur Untersuchung der AAD-Fälle zeigte ein um 52% erhöhtes Risiko einer AAD für weibliche im Vergleich zu männlichen Patienten, allerdings ohne signifikant zu sein (OR 1,52; 95%-KI 0,88-2,61; *p* 0,13).

Bei differenzierter Betrachtung der Studienarme ließ sich kein signifikanter geschlechtsabhängiger Unterschied für die Entwicklung einer AAD innerhalb oder zwischen den einzelnen Studienarmen beobachten. Es lag allerdings eine ungleichmäßige Verteilung der Männer mit einer Ratio von 1,174 auf die Studienarme vor (Tabelle 5).

3.3.3. Body Mass Index (BMI)

Übergewichtige entwickelten häufiger eine AAD als adipöse und normalgewichtige Patienten. Es zeigte sich allerdings weder im Gesamtkollektiv noch im Vergleich der Studienarme ein signifikanter Unterschied des AAD-Risikos in Abhängigkeit vom BMI.

Tabelle 8: Verteilung von Patienten und AAD-Fällen auf die BMI-Kategorien innerhalb der Studienarme sowie im Gesamtkollektiv. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Studienarm innerhalb einer BMI-Kategorie und im Gesamtkollektiv*. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und BMI-Kategorie innerhalb der Studienarme und im Gesamtkollektiv** (Exakter Test nach Fisher). *p*: *p*-Wert, *n*: Anzahl. NG: Normalgewicht, BMI 18,5-24,99 kg/m², ÜG: Übergewicht, BMI 25-29,99 kg/m², AP: Adipositas, BMI > 30 kg/m².

BMI	Placebo		<i>S. boulardii</i>		<i>p</i> *	Gesamt	
	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)		<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)
NG	50 (34)	9 (18,0)	53 (32,9)	12 (22,6)	0,63	103 (33,4)	21 (20,4)
ÜG	60 (40,8)	17 (28,3)	60 (37,3)	14 (23,3)	0,68	120 (39,0)	31 (25,8)
AP	37 (25,2)	7 (18,9)	48 (29,8)	8 (16,7)	0,78	85 (27,6)	15 (17,6)
Gesamt	147 (100)	33 (22,4)	161 (100)	34 (21,1)	0,78	308 (100)	67 (21,8)
<i>p</i> **		0,40		0,69			0,35

Im Gesamtkollektiv von 308 Patienten wiesen nur 103 Patienten (33,4%) ein normales Gewicht entsprechend ihrer Körpergröße auf. 120 Patienten (39,0%) waren übergewichtig und 85 Patienten (27,6%) adipös. Während 21 Normalgewichtige (20,4%) eine AAD entwickelten, kam es bei 31 Übergewichtigen (25,8%) und gegensätzlich hierzu nur bei 15 Patienten mit Adipositas (17,6%) zu einer AAD. Der mittlere BMI von 27,44 (SD 5,19) kg/m² der Patienten mit einer AAD unterschied sich nur geringfügig von dem mittleren BMI von 27,77 (SD 5,54) kg/m² der Patienten ohne eine AAD (95%-KI -1,15-1,82; *p* 0,66, T-Test). Das Risiko für die Entwicklung einer AAD sank bei den untersuchten Patienten um jeweils 1% je Anstieg des BMI um 1 kg/m² (OR 0,99; 95%-KI 0,94-1,04; *p* 0,67; binär-logistische Regressionsanalyse). Keiner der Zusammenhänge war statistisch signifikant.

Normalgewichtige entwickelten unter *S. boulardii* mit 12 von 53 Patienten (22,6%) häufiger eine AAD als unter Placebo mit 9 von 50 Patienten (18%) (RR 1,256). Bei Übergewichtigen kam es unter *S. boulardii* mit 14 von 60 Patienten (23,3%) im Vergleich zur Behandlung mit Placebo bei 17 von 60 Patienten (28,3%) seltener zu einer AAD (RR 0,823). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte nicht gezeigt werden. Die adipösen Patienten waren mit einer Ratio von 1,297 asymmetrisch auf die beiden Studienarme verteilt (Tabelle 5).

3.3.4. Körpergewicht (KG)

Mit steigendem Gewicht sank das Risiko einer AAD kontinuierlich, aber nicht signifikant. Patienten mit einem Körpergewicht von 80-89,99 kg entwickelten unter *S. boulardii* mit einem signifikanten Trend seltener eine AAD als unter Placebo.

Tabelle 9: Verteilung von Patienten und AAD-Fällen auf die Körpergewichts-Kategorien innerhalb der Studienarme sowie im Gesamtkollektiv. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Studienarm innerhalb einer Körpergewichts-Kategorie und im Gesamtkollektiv*. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Körpergewichts-Kategorie innerhalb der Studienarme und im Gesamtkollektiv** (Exakter Test nach Fisher). *p*: *p*-Wert, *n*: Anzahl.

KG (kg)	Placebo		<i>S. boulardii</i>		<i>p</i> *	Gesamt	
	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)		<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)
≤ 70	35 (23,8)	7 (20,0)	32 (19,8)	10 (31,2)	0,40	67 (21,7)	17 (25,4)
70-79,99	33 (22,4)	8 (24,2)	36 (22,2)	8 (22,2)	1,00	69 (22,3)	16 (23,2)
80-89,99	32 (21,8)	10 (31,2)	39 (24,1)	5 (12,8)	0,08	71 (23,0)	15 (21,1)
90-99,99	27 (18,4)	4 (14,8)	29 (17,9)	7 (24,1)	0,51	56 (18,1)	11 (19,6)
≥ 100	20 (13,6)	4 (20,0)	26 (16,0)	4 (15,4)	0,71	46 (14,9)	8 (17,4)
Gesamt	147 (100)	33 (22,4)	162 (100)	34 (21,0)	0,78	309 (100)	67 (21,7)
<i>p</i> **		0,66		0,37			0,88

Das Auftreten einer AAD sank im Gesamtkollektiv von 309 Patienten kontinuierlich mit steigendem Körpergewicht. 17 Patienten (25,4%) mit einem Körpergewicht von unter 70 kg entwickelten gegenüber zu nur 8 Patienten (17,4%) mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg eine AAD. Das mittlere Körpergewicht der AAD-Gruppe mit 81,62 (SD 18,56) kg unterschied sich nur diskret von der Gruppe der Patienten ohne AAD mit 83,25 (SD 17,37) kg (95%-KI -3,12-6,42; *p* 0,50; T-Test). Die binär-logistische Regression zeigte keinen Effekt auf das Risiko einer AAD je zusätzlichem kg Körpergewicht (OR <1,00; 95%-KI 0,98-1,01; *p* 0,52).

Unter *S. boulardii*-Gruppe kam es mit einem Trend zur Signifikanz und einer RR von 0,410 in Patienten mit einem Körpergewicht von 80 bis 89,99 kg mit 5 von 39 Patienten (12,8%) wesentlich seltener zu einer AAD als unter Placebo mit 10 von 32 Patienten (31,2%). Es lag eine asymmetrische Verteilung der Patienten mit einem Gewicht von 80 bis 89,99 kg (Ratio 1,219) sowie von mehr als 100 kg (1,300) vor (Tabelle 5).

3.4. Antibiotikum

3.4.1. Art der antibiotischen Therapie

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die Entwicklung einer AAD in Abhängigkeit der verabreichten antibiotischen Substanzklassen im Gesamtkollektiv. Insbesondere führten kombinierte Therapien, die ein Nitroimidazol beinhalteten, zu einer AAD. In der *S. boulardii*-Gruppe kam es im Vergleich zum Placebo unter Kombination von Betalaktamen und Makroliden mit tendenzieller Signifikanz seltener zu einer AAD. Die Zusammensetzung der Gruppen lässt sich der Tabelle 11 entnehmen.

Tabelle 10: Verteilung von Patienten und AAD-Fällen auf die unterschiedlichen Antibiotikatherapien innerhalb der Studienarme sowie im Gesamtkollektiv. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Studienarm innerhalb einer Antibiotikatherapie und im Gesamtkollektiv*. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Antibiotikatherapie innerhalb der Studienarme und im Gesamtkollektiv** (Exakter Test nach Fisher). *p*: *p*-Wert, *n*: Anzahl, BL: Betalaktam, ML: Makrolid, NI: Nitroimidazol, GH: Gyrasehemmer, AB-Therapie: Antibiotikatherapie.

AB-Therapie	Placebo		<i>S. boulardii</i>		<i>p</i> *	Gesamt	
	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)		<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)
BL	62 (40,5)	8 (12,9)	62 (36,9)	8 (12,9)	1,00	124 (38,6)	16 (12,9)
BL + ML	21 (13,7)	7 (33,3)	24 (14,3)	2 (8,3)	0,06	45 (14,0)	9 (20,0)
BL + NI	15 (9,8)	8 (53,3)	20 (11,9)	7 (35,0)	0,32	35 (10,9)	15 (42,9)
BL + GH	9 (5,9)	2 (22,2)	8 (4,8)	2 (25,0)	1,00	17 (5,3)	4 (23,5)
BL + GH + NI	3 (2,0)	0 (0)	9 (5,4)	5 (55,6)	0,21	12 (3,7)	5 (41,7)
GH	20 (13,1)	4 (20,0)	17 (10,1)	2 (11,8)	0,67	37 (11,5)	6 (16,2)
GH + NI	8 (5,2)	4 (50,0)	15 (8,9)	6 (40,0)	0,69	23 (7,2)	10 (43,5)
Sonstige	15 (9,8)	1 (6,7)	13 (7,7)	2 (15,4)	0,58	28 (8,7)	3 (10,7)
Gesamt	153 (100)	34 (22,2)	168 (100)	34 (20,2)	0,68	321 (100)	68 (21,2)
<i>p</i>**		< 0,01		0,01			< 0,01

124 der 321 Patienten (38,6%) des Gesamtkollektivs wurden ausschließlich mit Betalaktam-Antibiotika behandelt. Die restlichen Patienten erhielten größtenteils mindestens ein Betalaktam in Kombination mit wenigstens einem weiteren Antibiotikum, während nur 80 (25%) der Patienten kein Betalaktam erhielten. Der Unterschied für das Auftreten einer AAD in Bezug auf die verabreichten Substanzklassen war signifikant ($p < 0,01$). Es ließ sich beobachten, dass im untersuchten Kollektiv das Risiko einer AAD am höchsten war für

Patienten, die Nitroimidazole in Kombination mit anderen Antibiotika erhielten. Zu einer AAD kam es unter Behandlung mit Nitroimidazolen kombiniert mit Gyrasehemmern bei 10 von 23 Patienten (43,5%), mit Betalaktam-Antibiotika bei 15 von 35 Patienten (42,9%) und mit beiden Antibiotika bei 5 von 12 Patienten (41,7%). Vergleichsweise niedrig war das Risiko unter jenen Patienten, die nur mit Betalaktam-Antibiotika behandelt wurden.

Bei kombinierter Behandlung mit Betalaktamen und Makroliden kam es unter Placebo bei 7 von 21 Patienten (33,3%) zu einer AAD, während dies in der *S. boulardii*-Gruppe bei nur 2 von 24 Patienten (8,3%) der Fall war. Statistisch war dieser Unterschied mit einer RR von 0,249 nahezu signifikant (p 0,06). Patienten, die eine Kombination aus Betalaktam-Antibiotika und Nitroimidazolen erhielten, erlitten unter Placebo häufiger eine AAD als unter *S. boulardii* (RR 0,657), während Patienten bei einer Kombination von Betalaktamen, Gyrasehemmern sowie Nitroimidazolen nur unter *S. boulardii* eine AAD entwickelten. Für beide Behandlungskombinationen zeigte sich allerdings statistisch keine Signifikanz bezüglich eines Unterschieds für das Auftreten einer AAD. Es lag eine Asymmetrie für die Verteilung der Patienten auf die beiden Studienarme in allen Therapieschemata mit Ausnahme der Betalaktame vor (Tabelle 5).

Tabelle 11: Zusammensetzung der Gruppen der Antibiotikatherapie und Häufigkeiten der zusammengefassten Mono-/Kombinationstherapien (n) im gesamten Kollektiv. BL: Betalaktam, ML: Makrolid, NI: Nitroimidazol, GH: Gyrasehemmer.

AB-Therapie	Antibiotika	n
BL	Betalaktam Gesamt	124
	Betalaktam	94
	Betalaktam + Betalaktam	30
BL + ML	Betalaktam + Makrolid Gesamt	45
	Betalaktam + Makrolid	29
	Betalaktam + Betalaktam + Makrolid	12
	Betalaktam + Betalaktam + Betalaktam + Makrolid	2
	Betalaktam + Betalaktam + Makrolid + Makrolid	2
BL + NI	Betalaktam + Nitroimidazol Gesamt	35
	Betalaktam + Nitroimidazol	23
	Betalaktam + Betalaktam + Nitroimidazol	7
	Betalaktam + Betalaktam + Betalaktam + Nitroimidazol	1
	Betalaktam + Betalaktam + Nitroimidazol + Nitroimidazol	3
	Betalaktam + Nitroimidazol + Nitroimidazol	1
BL + GH	Betalaktam + Gyrasehemmer Gesamt	17
	Betalaktam + Gyrasehemmer	12
	Betalaktam + Betalaktam + Gyrasehemmer	5
BL + GH + NI	Betalaktam + Gyrasehemmer + Nitroimidazol Gesamt	12
	Betalaktam + Gyrasehemmer + Nitroimidazol	5
	Betalaktam + Gyrasehemmer + Nitroimidazol + Nitroimidazol	1
	Betalaktam + BL + BL + GH + Gyrasehemmer + Nitroimidazol	1
	Betalaktam + Gyrasehemmer + Gyrasehemmer + Nitroimidazol	1
	Betalaktam + Gyrasehemmer + Nitroimidazol + Makrolid	1
	Betalaktam + Gyrasehemmer + Nitroimidazol + Lincosamid	1
	Betalaktam + BL + BL + GH + Nitroimidazol + NI + Glykopeptid	1
	Betalaktam + Gyrasehemmer + Tetracyclin + Nitroimidazol	1
GH	Gyrasehemmer Gesamt	37
	Gyrasehemmer	31
	Gyrasehemmer + Gyrasehemmer	6
GH + NI	Gyrasehemmer + Nitroimidazol Gesamt	23
	Gyrasehemmer + Nitroimidazol	16
	Gyrasehemmer + Nitroimidazol + Nitroimidazol	1
	Gyrasehemmer + Gyrasehemmer + Nitroimidazol	1
	Gyrasehemmer + Gyrasehemmer + Nitroimidazol + Nitroimidazol	5
Sonstige	Sonstige Gesamt	28
	Lincosamide	5
	Lincosamide + Lincosamide	1
	Sulfonamide/Trimethoprim	5
	Makrolid	1
	Nitroimidazol	1
	Tetracyclin	1
	Makrolid + Gyrasehemmer + Nitroimidazol	1
	Makrolid + Nitroimidazol	5
	Betalaktam + Aminoglykosid	1
	Betalaktam + Betalaktam + Aminoglykosid	1
	Betalaktam + Lincosamid	2
	Betalaktam + Glykopeptid	1
	Betalaktam + Makrolid + Nitroimidazol	2
	Betalaktam + Betalaktam + Makrolid + Nitroimidazol	1
Summe Gesamt		321

3.4.2. Art der Applikation

Am höchsten war das Risiko einer AAD bei Vorliegen einer intravenösen Antibiotikatherapie. Unter *S. boulardii* entwickelten im Vergleich zum Placebo unter intravenöser oder gemischter Therapie weniger Patienten eine AAD, unter oraler Behandlung allerdings häufiger. Statistisch konnten keine Zusammenhänge gezeigt werden.

Table 12: Verteilung von Patienten und AAD-Fällen auf die Applikationsarten innerhalb der Studienarme sowie im Gesamtkollektiv. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Studienarm innerhalb einer Applikationsart und im Gesamtkollektiv*. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Applikationsart innerhalb der Studienarme und im Gesamtkollektiv** (Exakter Test nach Fisher). *p*: *p*-Wert, *n*: Anzahl, gemischt: Applikation oral und intravenös während fortlaufender Behandlung.

Applikationsart	Placebo		<i>S. boulardii</i>		<i>p</i> *	Gesamt	
	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)		<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)
Gemischt	40 (27,2)	11 (27,5)	62 (38,0)	11 (17,7)	0,32	102 (32,9)	22 (21,6)
Oral	50 (34,0)	7 (14,0)	39 (23,9)	9 (23,1)	0,28	89 (28,7)	16 (18,0)
Intravenös	57 (38,8)	14 (24,6)	62 (38,0)	13 (21,0)	0,67	119 (38,4)	27 (22,7)
Gesamt	147 (100)	32 (21,8)	163 (100)	33 (20,2)	0,78	310 (100)	65 (21,0)
<i>p</i> **		0,24		0,78			0,71

Von 310 Patienten des Gesamtkollektivs wurden 89 (28,7%) ausschließlich oral und 119 (38,4%) durchgehend intravenös behandelt. Bei 102 Patienten (32,9%) erfolgte eine „gemischte“ Art der Applikation. Es kam mit 16 AAD-Fällen auf 119 oral behandelte Patienten (18%) seltener zu einer AAD als unter intravenöser Behandlung mit 27 Fällen auf 119 Patienten (22,7%) und unter gemischter Applikationsart mit 22 Fällen auf 102 Patienten (21,6%). Es lag keine signifikante Assoziation vor.

Unter *S. boulardii* kam es im Vergleich zur Placebo-Gruppe unter gemischter (RR 0,644) sowie intravenöser Behandlung (RR 0,854) seltener zu einer AAD, während bei der rein oralen Therapie der Anteil der AAD-Fälle unter *S. boulardii* erhöht war (RR 1,650). Diese Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Es lag eine statistisch signifikante Asymmetrie in der Verteilung der Patienten auf die Studienarme vor (*p* 0,02, Exakter Test nach Fisher), die sich auf die oral (Ratio 0,780) sowie die gemischt behandelten Patienten (Ratio 1,550) zurückführen ließ (Tabelle 5).

3.4.3. Anzahl verabreichter Antibiotika

Mit steigender Anzahl der verabreichten Antibiotika kam es zum signifikanten Anstieg der AAD-Fälle. Bei Gegenüberstellung der Studienarme ließ sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied darstellen.

Tabelle 13: Verteilung von Patienten und AAD-Fällen auf die Gruppen der Anzahl (n) der verabreichten Antibiotika innerhalb der Studienarme sowie im Gesamtkollektiv. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Studienarm innerhalb einer Gruppe der Anzahl (n) der verabreichten Antibiotika und im Gesamtkollektiv*. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Anzahl (n) der verabreichten Antibiotika innerhalb der Studienarme und im Gesamtkollektiv** (Exakter Test nach Fisher). p: p-Wert, n: Anzahl.

n Antibiotika	Placebo		S. boulardii		p*	Gesamt	
	n Pat. (%)	AAD (%)	n Pat. (%)	AAD (%)		n Pat. (%)	AAD (%)
1	72 (47,1)	10 (13,9)	66 (39,3)	8 (12,1)	0,81	138 (43,0)	18 (13,0)
2	60 (39,2)	17 (28,3)	66 (39,3)	15 (22,7)	0,54	126 (39,3)	32 (25,4)
3	17 (11,1)	5 (29,4)	20 (11,9)	5 (25,0)	1,00	37 (11,5)	10 (27,0)
> 3	4 (2,6)	2 (50,0)	16 (9,5)	6 (37,5)	1,00	20 (6,2)	8 (40,0)
Gesamt	153 (100)	34 (22,2)	168 (100)	34 (20,2)	0,68	321 (100)	68 (21,2)
p**		0,06		0,09			< 0,01

Die Behandlung erfolgte innerhalb von 321 Patienten bei 138 (43,0%) mit nur 1 Antibiotikum, bei 126 (39,3%) mit 2 Antibiotika, 37 Patienten (11,5%) erhielten 3 Antibiotika und 20 (6,2%) mehr als 3 Antibiotika. Mit steigender Anzahl verabreichter Antibiotika kam es zum signifikanten Anstieg der AAD-Fälle. Während unter Behandlung mit einem Antibiotikum 18 von 138 Patienten (13,0%) eine AAD entwickelten, kam es bei 8 von 20 Patienten (40,0%), die im Laufe ihrer Behandlung mehr als 3 Antibiotika erhielten, zu einer AAD. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des AAD-Risikos um 57% für jedes zusätzlich verabreichte Antibiotikum (OR 1,57; 95%-KI 1,19-2,07; p 0,01, binär-logistische Regressionsanalyse).

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer AAD und der Anzahl der verabreichten Antibiotika wies auch innerhalb der beiden Studienarme noch einen signifikanten Trend auf, während eine Gegenüberstellung der Studienarme auf keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinwies. Patienten, die mehr als 1 Antibiotikum erhielten, waren asymmetrisch auf die Studienarme verteilt (Tabelle 5).

3.4.4. Dauer der Antibiotikatherapie

Es zeigte sich weder im Gesamtkollektiv noch im Vergleich der Studienarme ein signifikanter Unterschied für die Entwicklung einer AAD in Abhängigkeit der Dauer der Antibiotikatherapie. Das höchste Risiko einer AAD hatten Patienten mit einer Behandlungsdauer von mehr als 7 Tagen.

Tabelle 14: Verteilung von Patienten und AAD-Fällen auf die Kategorien für die Dauer der Antibiotikatherapie innerhalb der Studienarme sowie im Gesamtkollektiv. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Studienarm innerhalb einer Kategorie für die Dauer der Antibiotikatherapie und im Gesamtkollektiv*. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Dauer der Antibiotikatherapie innerhalb der Studienarme und im Gesamtkollektiv** (Exakter Test nach Fisher). *p*: *p*-Wert, *n*: Anzahl.

AB-Dauer (Tage)	Placebo		<i>S. boulardii</i>		<i>p</i> *	Gesamt	
	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)		<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)
≤ 3	15 (9,9)	3 (20)	26 (15,5)	5 (19,2)	1,00	41 (12,8)	8 (19,5)
4-7	50 (32,9)	8 (16,0)	49 (29,2)	7 (14,3)	1,00	99 (30,9)	15 (15,2)
8-10	53 (34,9)	15 (28,3)	47 (28,0)	10 (21,3)	0,49	100 (31,2)	25 (25)
> 10	34 (22,4)	8 (23,5)	46 (27,4)	12 (26,1)	1,00	80 (25)	20 (25)
Gesamt	152 (100)	34 (22,4)	168 (100)	34 (20,2)	0,68	320 (100)	68 (21,2)
<i>p</i> **		0,52		0,56			0,28

Ein großer Teil mit 199 von 320 Patienten (62,1%) wurde 4 bis 10 Tage antibiotisch behandelt. 8 von 41 Patienten (19,5%) mit höchstens 3-tägiger Behandlung entwickelten seltener eine AAD als Patienten mit einer Behandlungsdauer von mehr als 7 Tagen. Eine 8- bis 10-tägige Behandlung führte bei 25 von 100 Patienten (25%) zu einer AAD; bei einer Behandlungsdauer von mehr als 10 Tagen war dies bei 20 von 80 Patienten (25%) der Fall. Am geringsten war das AAD-Risiko bei 4- bis 7-tägiger Behandlung mit 15 Fällen, bezogen auf 99 Patienten (15,2%). Die mittlere Dauer der Antibiotikagabe betrug 9,88 (SD 6,18) Tage für Patienten mit einer AAD und lag damit nur geringfügig über der Dauer von 8,96 (SD 7,22) Tagen bei Patienten ohne AAD (95%-KI 0,34-0,92; *p* 0,58). Je Behandlungstag kam es zu einem Anstieg der AAD-Fälle um 2% (OR 1,02; 95%-KI 0,98-1,05; *p* 0,33, binär-logistische Regression). Statistisch signifikante Zusammenhänge konnten nicht gezeigt werden.

Während Patienten, die 8 bis 10 Tage ein Antibiotikum erhielten im Vergleich zum Placebo unter *S. boulardii* seltener AAD entwickelten (RR 0,753), stellte sich für Patienten, die länger als 10 Tage behandelt wurden, das Gegenteil dar (RR 1,111) (Tabelle 5). Keiner der Unterschiede wies statistische Signifikanz auf.

3.4.5. Indikation der Antibiotikatherapie

Es lag ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Indikation einer antibiotischen Behandlung und dem Auftreten einer AAD vor. Besonders häufig kam es bei Infektionen der Bauchorgane, wie auch einer *H. pylori*-Eradikation, zu einer AAD.

Tabelle 15: Verteilung von Patienten und AAD-Fällen auf die Diagnosegruppen innerhalb der Studienarme sowie im Gesamtkollektiv. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Studienarm innerhalb einer Diagnosegruppe und im Gesamtkollektiv*. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Diagnosegruppe innerhalb der Studienarme und im Gesamtkollektiv** (Exakter Test nach Fisher). Inf.: Infektion, Eradikation: von *H. pylori*, AB: Antibiotika, p: p-Wert, n: Anzahl.

Diagnose- gruppe	Placebo		<i>S. boulardii</i>		p*	Gesamt	
	n Pat. (%)	AAD (%)	n Pat. (%)	AAD (%)		n Pat. (%)	AAD (%)
Inf. Atemwege	49 (32)	10 (20,4)	48 (28,6)	8 (10,4)	0,26	97 (30,2)	15 (15,5)
Inf. Bauchorgan	40 (26,1)	13 (32,5)	52 (31,0)	17 (32,7)	1,00	92 (28,7)	30 (32,6)
Eradikation	10 (6,5)	2 (20,0)	6 (3,6)	3 (50,0)	0,30	16 (5,0)	5 (31,2)
Inf. Urogenital	20 (13,1)	1 (5,0)	21 (12,5)	2 (9,5)	1,00	41 (12,8)	3 (7,3)
Inf. Haut	9 (5,9)	4 (44,4)	12 (7,1)	1 (8,3)	0,12	21 (6,5)	5 (23,8)
Sepsis	4 (2,6)	0 (0)	6 (3,6)	2 (33,3)	0,47	10 (3,1)	2 (20)
AB-Prophylaxe	14 (9,2)	4 (28,6)	14 (8,3)	3 (21,4)	1,00	28 (8,7)	7 (25,0)
Andere Inf.	7 (4,6)	0 (0)	9 (5,4)	1 (11,1)	1,00	16 (5,0)	1 (6,2)
Gesamt	153 (100)	34 (22,2)	168 (100)	34 (20,2)	0,68	321 (100)	68 (21,2)
p**		0,10		0,03			0,01

Der größte Teil der 321 Patienten erhielt mit 189 Patienten (58,9%) eine antibiotische Therapie im Rahmen einer Infektion der Atemwege oder der Bauchorgane. Es lag ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens einer AAD bei Gegenüberstellung der einzelnen Diagnosegruppen vor (p 0,01), der sich insbesondere in der *S. boulardii*-Gruppe zeigte (p 0,03). Das höchste AAD-Risiko bestand mit 30 Fällen auf 92 Patienten (32,6%) bei Vorliegen einer Infektion der Bauchorgane. 5 von 16 Patienten (31,2%) erlitten zudem eine AAD unter einer *H. pylori*-Eradikationstherapie. Aber auch Patienten mit Infektionen der Haut und unter prophylaktischer Antibiotikagabe wiesen ein vergleichsweise hohes Risiko gegenüber anderen Diagnosegruppen auf.

Die Diagnosegruppen verteilten sich teilweise asymmetrisch auf die Studienarme. Unter Behandlung von Infektionen der Atemwege, der Haut und im Rahmen von Antibiotikaprophylaxen, kam es in der *S. boulardii*-Gruppe nicht signifikant seltener zu einer AAD als unter Placebo (RR 0,510, 0,187 und 0,748) (Tabelle 5).

3.4.6. Simultane Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Die Einnahme eines PPI erhöhte nicht signifikant das Risiko für das Auftreten einer AAD. Es zeigte sich ein Trend zur Signifikanz für eine reduzierte AAD-Fallzahl in der *S. boulardii*-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Tabelle 16: Verteilung von Patienten und AAD-Fällen auf Behandlungen mit 1 Makrolid zuzüglich 1 Betalaktam oder 1 Nitroimidazol mit und ohne simultane PPI-Gabe innerhalb der Studienarme sowie im definierten Kollektiv. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und für die Gabe eines PPI und im Gesamtkollektiv*. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und PPI-Gabe innerhalb der Studienarme und im Gesamtkollektiv** (Exakter Test nach Fisher). *p*: *p*-Wert, *n*: Anzahl.

PPI-Gabe	Placebo		<i>S. boulardii</i>		<i>p</i> *	Gesamt	
	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)		<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)
PPI-Gabe	10 (50,0)	2 (20,0)	6 (31,6)	3 (50,0)	0,30	16 (41,0)	5 (31,2)
Kein PPI	10 (50,0)	3 (30,0)	13 (68,4)	1 (7,7)	0,28	23 (59,0)	4 (17,4)
Gesamt	20 (100)	5 (25,0)	19 (100)	4 (21,1)	1,00	39 (100)	9 (23,1)
<i>p</i>**		1,00		0,07			0,44

Das hier definierte Kollektiv von 39 Patienten erhielt eine antibiotische Therapie, die in ihrer Zusammensetzung einer *H. pylori*-Eradikationstherapie entspricht. Davon erhielten 16 Patienten im Rahmen einer *H. pylori*-Eradikation sicher ein PPI und 23 Patienten wurden aufgrund einer anderen Diagnose behandelt. Unter der Behandlung mit einem PPI kam es mit 5 von 16 Patienten (31,2%) nicht signifikant häufiger zu einer AAD als bei 23 Patienten, für die keine PPI-Einnahme bekannt war und nur in 9 Fällen (17,4%) eine AAD entwickelten.

Die Verteilung der Patienten mit einer *H. pylori*-Eradikationstherapie bzw. einer entsprechenden antibiotischen Therapie mit anderer Indikation erfolgte bei geringen Fallzahlen ungleichmäßig auf die Studienarme (Ratio 0,600 und 1,300) und wies große Abweichungen für das Auftreten der AAD zwischen und innerhalb der beiden Studienarme auf. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang für das Auftreten einer AAD im Vergleich der beiden Studienarme zeigte sich nicht, obwohl der Unterschied für die Entwicklung einer AAD unter *S. boulardii* mit einer RR von 2,500 nahezu signifikant war (*p* 0,07).

3.5. Laborparameter

3.5.1. C-reaktives Protein (CRP)

Es zeigte sich ein Trend zur Signifikanz für den Zusammenhang zwischen der Höhe des CRP-Wertes und dem Auftreten einer AAD. Bei Gegenüberstellung der Studienarme zeigte sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 17: Verteilung von Patienten und AAD-Fällen auf die CRP-Kategorien innerhalb der beiden Studienarme sowie im Gesamtkollektiv. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Studienarm innerhalb einer CRP-Kategorie und im Gesamtkollektiv*. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und CRP-Kategorie innerhalb der Studienarme und im Gesamtkollektiv** (Exakter Test nach Fisher). *p*: *p*-Wert, *n*: Anzahl.

CRP (mg/l)	Placebo		<i>S. boulardii</i>		<i>p</i> *	Gesamt	
	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)		<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)
< 6	37 (26,2)	9 (24,3)	35 (22,4)	8 (22,9)	1,00	72 (24,2)	17 (23,6)
> 6-40	38 (27,0)	9 (23,7)	42 (26,9)	12 (28,6)	0,80	80 (26,9)	21 (26,6)
> 40-200	16 (11,3)	7 (43,8)	17 (10,9)	4 (23,5)	0,28	33 (11,1)	11 (33,3)
> 200	50 (35,5)	7 (14,0)	62 (39,9)	9 (14,5)	1,00	112 (37,7)	16 (14,3)
Gesamt	141 (100)	32 (22,7)	156 (100)	33 (21,2)	0,78	297 (100)	65 (21,9)
<i>p</i>**		0,11		0,34			> 0,05

Von 297 Patienten mit bekanntem CRP-Wert wiesen 72 (24,2%) keine CRP-Erhöhung auf, für 80 (26,9%) wurden erhöhte Werte von 6 bis 40 mg/l dokumentiert und bei 33 Patienten (11,1%) fand sich eine Erhöhung von 40 bis 200 mg/l, während ein ausgeprägter Anstieg auf Werte über 200 mg/l bei 112 Patienten (37,7%) vorlag. Es ließ sich mit Anstieg des CRP von normalen Werten auf bis zu 200 mg/l ein kontinuierlicher Anstieg der AAD-Fälle auf zuletzt 11 unter 33 Patienten (33,3%) beobachten, welche dann bei einem CRP von mehr als 200 mg/l auf ein Minimum von 16 Fällen auf 112 Patienten (14,3%) abfielen. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer AAD und der Höhe des CRP war statistisch nahezu signifikant (*p* 0,06). Die logistische Regression zeigte keinen messbaren Einfluss der CRP-Erhöhung je 1 mg/l auf das Auftreten einer AAD (OR 1,00; 95%-KI 1,00-1,00, *p* 0,26).

Die CRP-Kategorien verteilten sich relativ gleichmäßig auf die Studienarme mit Ausnahme der Patienten mit Werten von mehr als 200 mg/l (Ratio 1,240). Patienten mit einem CRP-Wert von mehr als 40 bis zu 200 mg/l entwickelten unter Placebo mit 7 Fällen bezogen auf 16 Patienten (43,8%) mit einer RR von 0,537 nicht signifikant häufiger eine AAD als unter *S. boulardii* mit 4 Fällen bezogen auf 17 Patienten (23,5%) (Tabelle 5).

3.5.2. Leukozyten

Es zeigte sich weder im Gesamtkollektiv noch im Vergleich der Studienarme ein signifikanter Unterschied für die Entwicklung einer AAD in Abhängigkeit der Leukozytenzahl.

Tabelle 18: Verteilung von Patienten und AAD-Fällen auf Kategorien der Leukozyten innerhalb der Studienarme sowie im Gesamtkollektiv. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Studienarm innerhalb einer Leukozyten-Kategorie und im Gesamtkollektiv*. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Leukozyten-Kategorie innerhalb der Studienarme und im Gesamtkollektiv** (Exakter Test nach Fisher). *p*: *p*-Wert, *n*: Anzahl.

Leukozyten (x 10 ⁹ /l)	Placebo		<i>S. boulardii</i>		<i>p</i> *	Gesamt	
	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)	<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)		<i>n</i> Pat. (%)	AAD (%)
≤ 4	3 (2,1)	1 (33,3)	3 (1,9)	0 (0)	1,00	6 (2,0)	1 (16,7)
> 4-10	54 (38,0)	9 (16,7)	76 (48,1)	18 (23,7)	0,39	130 (43,3)	27 (20,8)
> 10-25	81 (57,0)	21 (25,9)	77 (48,7)	15 (19,5)	0,35	158 (52,7)	36 (22,8)
> 25	4 (2,8)	1 (25,0)	2 (1,3)	0 (0)	1,00	6 (2,0)	1 (16,7)
Gesamt	142 (100)	32 (22,5)	158 (100)	33 (20,9)	0,78	300 (100)	65 (21,7)
<i>p</i> **		0,46		0,83			0,97

Insgesamt wiesen von 300 Patienten mit bekannter Leukozytenzahl 6 (2,0%) eine Leukopenie auf. 130 (43,3%) hatten eine normwertige Leukozytenzahl und 164 (54,7%) wiesen eine Leukozytose auf, von denen 6 (2,0% von 300) eine ausgeprägte Erhöhung der Leukozyten auf einen Wert von mehr als 25 x 10⁹/l zeigten. Am häufigsten kam es zu einer AAD bei Patienten mit einer Leukozytose von 10 bis 25 x 10⁹/l mit 36 Fällen auf 158 Patienten (22,8%), gefolgt von normwertigen Patienten mit 27 AAD-Fällen auf 130 Patienten (20,8%). Vergleichsweise selten entwickelten Patienten mit einer Leukopenie oder einer ausgeprägten Leukozytose von mehr als 25 x 10⁹/l eine AAD, mit jeweils nur 1 Fall auf 6 Patienten (16,7%). Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Die logistische Regression zeigte keinen messbaren Unterschied für das Auftreten einer AAD unter Anstieg der Leukozyten je Einheit (OR 1,00; 95%-KI 1,00-1,00; *p* 0,58).

Die Verteilung der Patienten auf die Leukozytenwerte von 4 bis 10⁹/l (Ratio 1,407) sowie mehr als 25 x 10⁹/l (Ratio 0,500) wiesen eine ausgeprägte Disharmonie in der Verteilung auf die Studienarme auf, welche sich als statistisch signifikant darstellte (*p* 0,05, Exakter Test nach Fisher). Signifikante Unterschiede bezüglich der Entwicklung einer AAD für die Studienarme in den einzelnen Wertekategorien für Leukozyten fanden sich nicht (Tabelle 5).

3.6. Dauer der Hospitalisierung

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer AAD und der Hospitalisierungsdauer gezeigt werden. Die Gegenüberstellung der Studienarme wies diskrete, aber nicht signifikante Unterschiede auf.

Tabelle 19: Verteilung von Patienten und AAD-Fällen auf die Kategorien der Dauer der Hospitalisierung innerhalb der Studienarme sowie im Gesamtkollektiv. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Studienarm innerhalb einer Kategorie für die Dauer der Hospitalisierung und im Gesamtkollektiv*. Zusammenhang zwischen Entwicklung einer AAD und Dauer der Hospitalisierung innerhalb der Studienarme und im Gesamtkollektiv** (Exakter Test nach Fisher). Hosp.: Hospitalisierung, p: p-Wert, n: Anzahl.

Dauer Hosp. (Tage)	Placebo		<i>S. boulardii</i>		p*	Gesamt	
	n Pat. (%)	AAD (%)	n Pat. (%)	AAD (%)		n Pat. (%)	AAD (%)
≤ 3	62 (40,5)	7 (11,3)	56 (33,3)	9 (16,1)	0,59	118 (36,8)	16 (13,6)
4-7	50 (32,7)	13 (26,0)	57 (33,9)	11 (19,3)	0,49	107 (33,3)	24 (22,4)
8-14	35 (22,9)	12 (34,3)	40 (23,8)	9 (22,5)	0,31	75 (23,4)	21 (28,0)
≥ 15	6 (03,9)	2 (33,3)	15 (08,9)	5 (33,3)	1,00	21 (06,5)	7 (33,3)
Gesamt	153 (100)	34 (22,2)	168 (100)	34 (20,2)	0,68	321 (100)	68 (21,2)
p**		0,03		0,47			0,04

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer AAD und der Hospitalisierungsdauer (p 0,04) gezeigt werden. Mit steigender Dauer des Krankenhausaufenthalts zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der AAD-Fälle von initial 16 Fällen bezogen auf 118 Patienten (13,6%) bei maximal 3-tägiger Hospitalisierung auf zuletzt 7 Fälle bezogen auf 21 Patienten (33,3%) bei einer Hospitalisierung von mehr als 15 Tagen. Je Tag der Hospitalisierung stieg das Risiko einer AAD nahezu signifikant um 4% (OR 1,04; 95%-KI 1,00-1,09; p 0,08). Mit Tendenz zur Signifikanz stand eine mittlere Dauer der Hospitalisierung für Patienten mit einer AAD von 7,20 (SD 5,16) Tagen einer Dauer von 5,89 (SD 5,49) Tagen für Patienten ohne AAD gegenüber (95%-KI -2,77-0,15; p 0,08).

In der Placebo-Gruppe lag ein signifikanter Zusammenhang für das Auftreten einer AAD im Bezug auf die Kategorien der Hospitalisierungsdauer vor (p 0,03), ohne auf signifikante Unterschiede bei Gegenüberstellung der Studienarme hinzuweisen. Trotzdem zeigte sich im Vergleich zum Placebo, dass Patienten unter Behandlung mit *S. boulardii* bei einer Hospitalisierung von 4 bis 7 sowie 8 bis 14 Tage seltener eine AAD entwickelten (RR 0,742 und 0,662), während Patienten, die höchstens 3 Tage hospitalisiert waren ein erhöhtes AAD-Risiko unter *S. boulardii* hatten (RR 1,425). Die Patienten waren zu ungleichen Teilen auf die Studienarme verteilt (Tabelle 5).

3.7. Zusammenfassung relevanter Ergebnisse der univariaten Analyse

Signifikante Faktoren ($p \leq 0,05$):

- Art der Antibiotikatherapie $p < 0,01$
- Anstieg der verabreichten Antibiotika um jeweils 1 Antibiotikum $p 0,01$
- Anzahl der verabreichten Antibiotika $p < 0,01$
- Indikation der Antibiotikatherapie $p 0,01$
- Dauer der Hospitalisierung $p 0,04$

Faktoren mit einem Trend zur Signifikanz ($p > 0,05-0,10$):

- Studienarmabhängiger Unterschied für Antibiotikatherapien
bestehend aus Betalaktamen und Makroliden $p 0,06$
- Studienarmabhängiger Unterschied für 80 bis 89,99 kg Körpergewicht $p 0,08$
- Höhe des CRP $p > 0,05$
- Anstieg der Dauer der Hospitalisierung um jeweils 1 Tag $p 0,08$
- Mittlere Dauer der Hospitalisierung $p 0,08$

3.8. Multivariate Regressionsanalyse der Risikofaktoren einer AAD

Tabelle 20: Multivariate binär-logistische Regressionsanalyse von Risikofaktoren einer AAD unter Berücksichtigung des Body Mass Index (BMI). vs.: versus, n: Anzahl.

Variable	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
Studienarm: Placebo vs.				
<i>S. boulardii</i>	0,83	0,43	1,60	0,58
Geschlecht: männlich vs.				
weiblich	2,07	1,03	4,16	0,04
Alter: ≤ 65 Jahre vs.				
> 65 Jahre	0,91	0,45	1,82	0,79
BMI: Normalgewicht vs.				
Übergewicht	1,40	0,64	3,06	0,39
Adipositas	0,89	0,37	2,11	0,78
Antibiotikatherapie: Betalaktam vs.				
Betalaktam + Makrolid	0,92	0,24	3,53	0,90
Betalaktam + Nitroimidazol	2,67	0,60	11,83	0,20
Betalaktam + Gyrasehemmer	1,27	0,24	6,63	0,77
Betalaktam + Gyrasehemmer + Nitroimidazol	1,94	0,30	12,62	0,49
Gyrasehemmer	2,12	0,46	9,86	0,34
Gyrasehemmer + Nitroimidazol	4,11	0,85	19,93	0,08
Sonstige	0,34	0,06	1,83	0,21
Hospitalisierungsdauer: ≤ 3 Tage vs.				
4-7 Tage	2,62	0,99	6,97	> 0,05
8-14 Tage	3,97	1,41	11,23	< 0,01
≥ 15 Tage	5,84	1,40	24,41	0,02
n Antibiotika: 1 vs.				
> 1	1,95	0,59	6,47	0,28
Dauer der Antibiotikagabe: ≤ 3 Tage vs.				
4-7 Tage	0,40	0,09	1,76	0,23
8-10 Tage	0,69	0,17	2,82	0,60
> 10 Tage	0,39	0,08	1,84	0,24
Indikation: Infektion Bauchorgane vs.				
Infektion Atemwege	0,66	0,21	2,05	0,47
<i>H. pylori</i> -Eradikation	3,44	0,60	19,59	0,16
Infektion Urogenital	0,22	0,04	1,30	0,09
Infektion Haut	1,35	0,32	5,77	0,68
Sepsis	1,12	0,19	6,67	0,90
AB-Prophylaxe	1,16	0,21	6,44	0,86
Andere Infektion	0,33	0,03	3,12	0,33
C-reaktives Protein (CRP): < 6 mg/l vs.				
> 6-40 mg/l	1,03	0,41	2,60	0,94
> 40-200 mg/l	1,72	0,55	5,43	0,36
> 200 mg/l	0,49	0,18	1,32	0,16

Tabelle 21: Multivariate binär-logistische Regressionsanalyse von Risikofaktoren einer AAD unter Berücksichtigung des Körpergewichts. vs.: versus, n: Anzahl.

Variable	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert	
Studienarm: Placebo vs.				
<i>S. boulardii</i>	0,78	0,41	1,51	0,46
Geschlecht: männlich vs.				
weiblich	1,81	0,85	3,85	0,13
Alter: ≤ 65 Jahre vs.				
> 65 Jahre	0,97	0,49	1,93	0,94
Körpergewicht: ≤ 70 kg vs.				
70-79,99 kg	0,52	0,20	1,41	0,20
80-89,99 kg	0,83	0,30	2,28	0,72
90-99,99 kg	0,52	0,17	1,59	0,25
≥ 100 kg	0,50	0,15	1,66	0,26
Antibiotikatherapie: Betalaktam vs.				
Betalaktam + Makrolid	0,81	0,21	3,23	0,77
Betalaktam + Nitroimidazol	2,92	0,65	13,10	0,16
Betalaktam + Gyrasehemmer	1,17	0,22	6,26	0,85
Betalaktam + Gyrasehemmer + Nitroimidazol	2,14	0,33	13,85	0,43
Gyrasehemmer	2,02	0,44	9,29	0,37
Gyrasehemmer + Nitroimidazol	4,54	0,93	22,28	0,06
Sonstige	0,35	0,06	1,93	0,23
Hospitalisierungsdauer: ≤ 3 Tage vs.				
4-7 Tage	2,48	0,94	6,53	0,07
8-14 Tage	3,77	1,34	10,61	0,01
≥ 15 Tage	5,73	1,36	24,09	0,02
n Antibiotika: 1 vs.				
> 1	2,01	0,60	6,79	0,26
Dauer der Antibiotikagabe: ≤ 3 Tage vs.				
4-7 Tage	0,37	0,08	1,62	0,19
8-10 Tage	0,68	0,17	2,76	0,59
> 10 Tage	0,41	0,09	1,92	0,26
Indikation: Infektion Bauchorgane vs.				
Infektion Atemwege	0,66	0,21	2,10	0,48
<i>H. pylori</i> -Eradikation	3,68	0,63	21,57	0,15
Infektion Urogenital	0,25	0,04	1,42	0,12
Infektion Haut	1,55	0,35	6,85	0,57
Sepsis	1,10	0,18	6,78	0,92
AB-Prophylaxe	1,28	0,23	7,17	0,78
Andere Infektion	0,37	0,04	3,51	0,39
C-reaktives Protein (CRP): < 6 mg/l vs.				
> 6-40 mg/l	1,10	0,44	2,77	0,84
> 40-200 mg/l	1,88	0,59	6,04	0,29
> 200 mg/l	0,54	0,20	1,46	0,23

Bei der multivariaten Analyse unter Berücksichtigung des BMI ließen sich zwei Prädiktoren einer AAD identifizieren. Weibliche Patienten entwickelten gegenüber männlichen Patienten doppelt so häufig eine AAD. Zudem erhöhte sich das Risiko einer AAD mit Anstieg der Hospitalisierungsdauer. Im Vergleich zu einem Krankenhausaufenthalt von höchstens 3 Tagen war das Risiko bei einer Hospitalisierung von 4 bis 7 Tagen mit tendenzieller Signifikanz mehr als doppelt so hoch, mit statistischer Signifikanz bei einer Dauer von 8 bis 14 Tagen nahezu vervierfacht und stieg ab einem Aufenthalt von mehr als 14 Tagen sogar, weiterhin signifikant, fast auf das Sechsfache an.

Darüber hinaus ließ sich ein Trend zur Signifikanz für den Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer AAD und der Art sowie der Indikation der antibiotischen Therapie beobachten. So ist bei der Einnahme von Nitroimidazolen in Kombination mit Gyrasehemmern im Vergleich zur Einnahme von Betalaktamen alleine das Risiko einer AAD um ein Vierfaches erhöht. Zudem entsprach für Patienten, die eine antibiotische Therapie aufgrund einer Infektion des Urogenitaltraktes erhielten, das AAD-Risiko nur 22% dessen, welches im Rahmen der Behandlung einer Infektion der Bauchorgane bestand (Tabelle 20). Hier bestand allerdings nur ein Trend zur Signifikanz.

In der multivariaten Analyse unter Berücksichtigung des Körpergewichts stellte sich nur noch die Dauer der Hospitalisierung als Risikofaktor dar, allerdings mit einer diskret reduzierten Risikosteigerung gegenüber der vorherigen Analyse (Tabelle 21).

4. Diskussion

4.1. Kumulative Inzidenz der AAD

Die zunehmende Bedeutung der AAD im klinischen Alltag führt zu der Frage, welche Patienten aufgrund bestehender Risikofaktoren mit besonderer Vorsicht und Bedacht einer antibiotischen Therapie unterzogen werden sollten und welche Maßnahmen möglicherweise zur Verminderung des Risikos einer AAD führen könnten. Es wurde bereits beschrieben, dass bis zu 25% aller antibiotisch behandelten Patienten eine AAD entwickeln können, wobei 10-25% durch *C. difficile* verursacht werden (Bergogne-Berezin 2000, Barbut und Petit 2001, Cote und Buchman 2006, Cramer et al. 2008, Bassetti et al. 2012). Auch im hier untersuchten Kollektiv hospitalisierter Patienten kam es bei 21,2% zu einer AAD, während allerdings nur 4 Patienten eine CDAD entwickelten (6% der AAD-Fälle, 1,2% des Gesamtkollektivs). Dies könnte durch die Ein- und Ausschlusskriterien der dieser Daten zugrunde liegenden klinischen Studie bedingt sein. Patienten mit einem besonders hohen Risiko für eine CDAD, wie beispielsweise einer schweren oder malignen Grunderkrankung, Immunsuppression oder der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung (Bignardi 1998, Al-Eidan et al. 2000, Bartlett 2006, Viswanathan et al. 2010, Allen et al. 2012, Bassetti et al. 2012), durften zur Gewährleistung der Patientensicherheit nicht in unsere Studie eingeschlossen werden. Zudem waren Patienten, die innerhalb von 6 Wochen zuvor bereits antibiotisch behandelt wurden, nicht für die Teilnahme an der Studie geeignet, da dies eine zeitliche Zuordnung einer auftretenden AAD zur jeweiligen verantwortlichen Antibiotikatherapie erschwert hätte. Zuletzt waren Patienten mit einem erhöhten Alter bei Vorliegen einer Demenz nicht mehr geschäftsfähig und erfüllten somit eines der Einschlusskriterien zur Studie nicht. Es sollte zudem berücksichtigt werden, dass es in dieser Studie keine Kontrollgruppe gibt, die kein Antibiotikum einnimmt.

4.2. Demografische Faktoren

4.2.1. Alter

Trotz der genannten Limitationen durch die Ein- und Ausschlusskriterien hatten ca. 42% der eingeschlossenen Patienten ein Alter von mehr als 65 Jahren und wiesen in der univariaten Analyse ein um 1% erhöhtes statistisch nicht signifikantes Risiko gegenüber den vergleichsweise jüngeren Patienten auf, die eine antibiotische Behandlung während ihres stationären Aufenthaltes erhielten (OR 1,01; 95%-KI 0,64–1,88; p 0,74). Die multivariate

Analyse unter Berücksichtigung des BMI hingegen zeigt ein um etwa 10% erniedrigtes, Vorkommen der AAD bei Patienten mit einem Alter von mehr als 65 Jahren, ebenfalls nicht signifikant (OR 0,91; 95%-KI 0,45-1,82; p 0,79). Obwohl in der Literatur bereits beschrieben wurde, dass ein Alter von über 65 Jahren das Risiko einer AAD erhöhen soll (Bergogne-Berezin 2000, McFarland 2008a), konnte eine Untersuchung aus Schweden anhand von 2462 hospitalisierten Patienten ebenfalls keinen diesbezüglichen statistisch signifikanten Unterschied feststellen (Wistrom et al. 2001).

In unserer Studie unterschied sich das mittlere Alter der Patienten von 59,98 Jahren mit einer AAD nur marginal vom mittleren Alter von 58,20 Jahren in Patienten ohne AAD. Eine ältere Studie zur Untersuchung der nosokomialen Diarrhö anhand von 382 hospitalisierten erwachsenen Patienten wies diesbezüglich ebenfalls keinen signifikanten Unterschied auf. Hier hatten Patienten mit einer iatrogenen Diarrhö, welche eine AAD nicht infektiösen Ursprungs beinhaltete, ein mittleres Alter von 55,1 Jahren im Vergleich zu Patienten ohne Diarrhö mit einem mittleren Alter von 58,5 Jahren, während Patienten mit einer infektiösen AAD, insbesondere einer CDAD, wiederum mit einem mittleren Alter von 70,2 Jahren signifikant älter waren (McFarland 1995). Eine im gleichen Jahr durch McFarland et al. (1995) publizierte multizentrische Placebo-kontrollierte Studie evaluierte anhand von 193 Patienten die Wirksamkeit von *S. boulardii* zur Prävention einer AAD bei Patienten unter Behandlung mit Breitspektrum-Betalaktam-Antibiotika und zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied für das mittlere Alter von Patienten mit AAD (37 Jahre) gegenüber jenen ohne AAD (42 Jahre). In der von Pozzoni et al. (2012) publizierten monozentrischen klinischen italienischen Studie entwickelten von 275 AAD-Patienten jene mit einem Alter ab 80 Jahren nicht signifikant weniger häufig eine AAD als mit einem Alter von 50 bis 80 Jahren (OR 0,62; 95%-KI 0,27-1,42; p 0,26). Aktuellere Daten zur AAD finden sich noch für ambulant behandelte Patienten (Haran et al. 2014).

4.2.2. Geschlecht

Im hier untersuchten Kollektiv war das Risiko einer AAD für weibliche Patienten doppelt so hoch wie für männliche Patienten. Dieser Unterschied war allerdings nur in der multivariaten Analyse unter Berücksichtigung des BMI signifikant, wies aber bei der Analyse unter Berücksichtigung des Körpergewichts immerhin noch einen Trend zur Signifikanz auf.

Die Angaben in der Literatur zum Risiko einer AAD in Abhängigkeit des Geschlechts sind kontrovers. McFarland (2008) führt das weibliche Geschlecht als Risikofaktor einer AAD auf, während Wistrom et al. (2001) zwischen den Geschlechtern keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Entwicklung einer AAD beobachten konnten. Asha et al. (2006) konnten im

Rahmen einer prospektiven Studie zur Untersuchung von Risikofaktoren einer infektiösen AAD anhand von 4659 Stuhlproben von Patienten das weibliche Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor einer AAD durch *C. perfringens* identifizieren (OR 2,08; $p < 0,01$). Weitere Publikationen befassen sich hauptsächlich mit der CDAD (McFarland und Stamm 1986, Al-Eidan et al. 2000, Klingler et al. 2000, Dial et al. 2004, Badger et al. 2012, Citak et al. 2012).

4.2.3. Body Mass Index (BMI)

Die univariate Analyse des BMI als Risikofaktor wies auf ein erhöhtes AAD-Risiko (25,8%) für Patienten mit Übergewicht hin, während eine Adipositas (17,6%) auch im Vergleich zum Normalgewicht (20,4%) einen protektiven Effekt bezüglich der AAD im untersuchten Kollektiv nahelegte, allerdings ohne statistische Signifikanz. Die multivariate Analyse zeigte ebenfalls keine Signifikanz im Bezug auf die Entwicklung einer AAD in Abhängigkeit des BMI.

In der Literatur finden sich bisher keine vergleichbaren Daten, die sich mit einem Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Auftreten einer nicht-infektiösen AAD befassen. Es wurde allerdings eine Assoziation zwischen der Entwicklung einer CDAD und dem Vorliegen einer Adipositas beschrieben (Bishara et al. 2013).

4.2.4. Körpergewicht

Während die multivariate Analyse unter Berücksichtigung des BMI die meisten signifikanten unabhängigen Risikofaktoren im untersuchten Kollektiv zu identifizieren vermochte, kam es unter Berücksichtigung des Körpergewichts zur Abnahme signifikanter Parameter. Diese Tatsache lässt vermuten, dass das Körpergewicht andere Risikofaktoren oder auch die Entwicklung einer AAD beeinflusst. Tatsächlich zeigte die univariate Analyse, dass die Zahl der AAD-Fälle kontinuierlich mit steigendem Körpergewicht sank, obwohl dieser Zusammenhang sich weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse statistisch als signifikant darstellte. Trotzdem könnte dies unter Berücksichtigung der Tatsache, dass antibiotische Therapien bei Erwachsenen nur in seltenen Fällen gewichtsadaptiert erfolgen, auf ein erhöhtes AAD-Risiko für Patienten mit niedrigerem Körpergewicht hinweisen, die im Vergleich zu Patienten mit höherem Körpergewicht mit einer relativ höheren Dosis je kg Körpergewicht behandelt wurden. Vergleichbare Daten zur AAD liefert die Literatur nicht, allerdings weist die Literatur darauf hin, dass eine gewichtsadaptierte Antibiotikabehandlung in Erwachsenen bereits aus pharmakodynamischen Gründen sinnvoll sei, um maximale

Effektivität und Sicherheit gewährleisten zu können (Falagas und Karageorgopoulos 2010). Es wäre interessant im Rahmen weiterer Untersuchungen zu evaluieren, ob eine gewichtsadaptierte Antibiotikatherapie das Risiko einer AAD positiv beeinflussen könnte.

4.3. Antibiotikum

4.3.1. Art der antibiotischen Therapie

Die univariate Analyse wies eine hoch signifikante Assoziation zwischen der Entwicklung einer AAD und der Art der Antibiotikatherapie auf. Mehr als 41% der Patienten, die mit einem Nitroimidazol in Kombination mit einem Gyrasehemmer, einem Betalaktam oder beidem behandelt wurden, entwickelten eine AAD, während dies bei Patienten unter anderen Behandlungsschemata nur 10-20% der Fall war. In der multivariaten Analyse vervierfachte sich mit einem Trend zur Signifikanz das Risiko einer AAD bei einer kombinierten Gabe von Nitroimidazolen und Gyrasehemmern im Vergleich zu einer alleinigen Behandlung mit Betalaktam-Antibiotika.

Während ein erhöhtes Risiko für eine AAD sowie CDAD durch Gyrasehemmer sowie einige Betalaktam-Antibiotika, insbesondere Breitspektrum-Penicilline und Cephalosporine der 2. und 3. Generation, vorbeschrieben ist, gelten Nitroimidazole eher als Antibiotika mit einem niedrigem Risiko für eine AAD (Bartlett 1992, McFarland 1998, Bergogne-Berezin 2000, Cote und Buchman 2006, Schröder et al. 2006, Cramer et al. 2008, Hookman und Barkin 2009, Jawa und Mercer 2012, Kee 2012). Da in unserer Studie für die Monotherapie mit einem Nitroimidazol nur Daten für einen Patienten vorlagen, kann hier kein Vergleich zur Kombinationstherapie vorgenommen werden. Es ist allerdings bekannt, dass insbesondere Kombinationen unterschiedlicher Antibiotika eine AAD bzw. CDAD begünstigen können (McFarland und Stamm 1986, McFarland 1995, Bergogne-Berezin 2000, Wistrom et al. 2001) und unsere univariate Analyse zeigte, dass Patienten, die nur mit Gyrasehemmern behandelt wurden, mit 16,2% AAD-Fällen ein niedrigeres Risiko aufwiesen als Patienten, die mit Gyrasehemmern und Nitroimidazolen behandelt wurden und in 43,5% eine AAD entwickelten. Zudem berichteten auch Wistrom et al. (2001) über eine AAD-Inzidenz von nahezu 8% bei einer kombinierten Gabe von Nitroimidazolen mit anderen Antibiotika und liefern darüber hinaus noch weitere detaillierte Angaben zum Auftreten einer AAD in Abhängigkeit bestimmter Antibiotika, Gruppen bzw. Untergruppen, die im Rahmen unserer Studie aufgrund der Einteilung der Antibiotika in Substanzklassen nicht zur Verfügung standen. Hier kam es bei maximal 6,7% der Patienten unter Monotherapie mit Cephalosporinen, Clindamycin oder Breitbandpenicillinen zu einer AAD. In Kombination mit

anderen Antibiotika erreichten die höchste AAD-Inzidenz. Behandlungen mit Cephalosporinen der 3. Generation mit bis zu annähernd 29% und mit Clindamycin in 11%. Ein Review von Cote und Buchmann (2006) berichtet zudem über AAD-Fälle in 10-25% der Patienten unter Behandlung mit Amoxicillin-Clavulansäure, 15-20% unter Cefixim (Cephalosporin 3. Generation), 5-10% unter Ampicillin (Aminopenicillin), 2-5% unter anderen Cephalosporinen, Gyrasehemmern und weiteren Antibiotika, während ältere Daten das Auftreten einer AAD sogar in 25-50% unter Behandlung mit Aminopenicillinen, Cephalosporinen und Clindamycin beschreiben (McFarland 1998).

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Nitroimidazole ein essentielles Standbein in der Therapie der CDAD darstellen und somit zum Sistieren einer besonders schweren Verlaufsform der AAD beitragen sollen ohne dabei den Übergang in eine nicht-infektiöse AAD zu begünstigen, wäre es sinnvoll, das Risiko einer AAD unter Nitroimidazolen in einem angemessen großen Kollektiv weiter zu untersuchen.

4.3.2. Art der Applikation

Die Art der Applikation eines Antibiotikums konnte in unserer Untersuchung nicht als Prädiktor einer AAD identifiziert werden, obwohl die AAD-Prävalenz in Patienten unter intravenöser Behandlung (22,7%) sowie Patienten, die im Verlauf ihrer Behandlung einen Wechsel zwischen intravenöser und oraler Therapie durchmachten (21,6%), geringfügig höher war als in Patienten, die ausschließlich oral behandelt wurden (18%).

Die Literatur liefert hier teilweise uneinheitliche Angaben und bestätigt in einigen Fällen die Unabhängigkeit des Auftretens einer AAD von der Art der Verabreichung, während andere Publikationen auf einen diesbezüglichen Zusammenhang hinweisen und ein höheres Risiko für die orale Gabe von Clindamycin, Ampicillin und Cephalosporinen gegenüber einer intravenösen Verabreichung beschreiben (McFarland und Stamm 1986, Surawicz 2005, Cramer et al. 2008, Varughese et al. 2013). Für Letztere konnte ja bereits im Rahmen der durch Wistrom et al. (2001) publizierten Studie gezeigt werden, dass eine besonders hohe AAD-Inzidenz von etwa 27% unter einer Kombination anderer Antibiotika mit Cefpodoxiproxetil bzw. von 20% mit Cefitibuten, beides Oralcephalosporine der 3. Generation, vorlag, während andere parenteral verabreichte Cephalosporine der 2. und 3. Generation nur in 5-11% eine AAD verursachten, wenn sie mit anderen Antibiotika kombiniert wurden. Allerdings gab es hier auch verabreichte Cephalosporine, für die eine Art der Applikation anhand der zur Verfügung gestellten Daten nicht reproduzierbar war. In der durch Haran et al. (2014) publizierten Studie kam es bei 45 von 247 Patienten, die in einer Notaufnahme ein Antibiotikum erhielten, zu einer AAD. Bei Patienten, die initial intravenös

behandelt wurden und anschließend mit einer oralen antibiotischen Therapie entlassen wurden, kam es mit 25,7% häufiger zu einer AAD als bei Patienten, die ausschließlich oral behandelt wurden und nur in 12,3% eine AAD entwickelten (OR 2,73, 95%-KI 1,38-5,43).

4.3.3. Anzahl verabreichter Antibiotika

Bei der Untersuchung des Einflusses der Anzahl verabreichter Antibiotika im Laufe einer Behandlung auf die Entwicklung einer AAD stellte sich ein signifikanter Zusammenhang ausschließlich in der univariaten Analyse dar. Im Vergleich zu einer Behandlung mit nur einem Antibiotikum verdoppelte sich die Prävalenz der AAD-Fälle im untersuchten Kollektiv, sobald mehr als 1 Antibiotikum verabreicht wurde auf 27% und verdreifachte sich auf 40% bei Behandlung mit mehr als 3 Antibiotika, während mit jedem zusätzlich verabreichten Antibiotikum das Risiko, eine AAD zu entwickeln, durchschnittlich um 57% anstieg (OR 1,57; 95%-KI 1,19-2,07, $p < 0,01$). Die Tatsache, dass die hochgradige statistische Signifikanz sich in der multivariaten Analyse gar nicht reproduzieren ließ, legt die Vermutung nahe, dass hier Faktoren, die mit der Anzahl der Antibiotika in Wechselbeziehung stehen, einen Einfluss auf den Ausgang der univariaten Analyse genommen haben könnten. Hier kommt beispielsweise, wie oben bereits diskutiert, die Art der Antibiotikatherapie in Frage, die im Falle von Kombinationstherapien mit einem Anstieg der Anzahl der Antibiotika vergesellschaftet sind.

McFarland (1995) konnte wiederum anhand von 382 Patienten, von denen 126 eine nosokomiale Diarrhö hatten, zeigen, dass die Anzahl der verabreichten Antibiotika das Risiko einer nicht-infektiösen (RR 1,13; 95%-KI 0,99-1,28; $p < 0,03$) sowie infektiösen AAD (RR 1,02; 95%-KI 0,83-1,26; $p < 0,01$) steigerte. Darüber hinaus wurde eine Kohorte von 2859 Patienten mit einer Hospitalisierung von mindestens 3 Tagen in einem amerikanischen Krankenhaus retrospektiv auf das Vorhandensein einer nosokomialen Diarrhö untersucht und konnte anhand von 68 CDAD-Fällen und 54 AAD-Fällen ebenfalls die Anzahl der verabreichten Antibiotika als signifikanten Risikofaktor einer AAD (OR 2,01; 95%-KI 1,67-2,40; $p < 0,01$) sowie einer CDAD (OR 1,49; 95%-KI 1,23-1,81; $p < 0,01$) identifizieren (Chang und Nelson 2000). Studien aktuelleren Datums beschäftigten sich nur noch mit der CDAD (Dial et al. 2004, Citak et al. 2012, Hensgens et al. 2012).

4.3.4. Dauer der Antibiotikatherapie

Es konnte insgesamt kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Entwicklung einer AAD in Abhängigkeit der Dauer der Antibiotikagabe nachgewiesen werden, wenn auch kleine Differenzen nach Einteilung der Patienten in Kategorien typischer Behandlungsdauern (≤ 3 , 4-7, 8-10, > 10 Tage) beobachtet wurden. Patienten, die maximal 3 Tage antibiotisch behandelt wurden, entwickelten zwar weniger häufig eine AAD (19,5%) als Patienten, die länger als 7 Tage eine antibiotische Therapie einnahmen (25%), allerdings war das Risiko im untersuchten Kollektiv am geringsten für Patienten, die 4 bis 7 Tage behandelt wurden (15,2%). Es sollte hierbei berücksichtigt werden, dass fast alle AAD-Fälle unter höchstens 3-tägiger Behandlung durch eine prophylaktische Antibiotikagabe bedingt waren, welche zudem 68% der Behandlungsindikationen für diesen Behandlungszeitraum darstellten. Auch die mittlere Behandlungsdauer der Antibiotikagabe mit 9,88 Tagen für Patienten mit AAD unterschied sich nur geringfügig von der mittleren Behandlungsdauer von 8,96 Tagen bei Patienten ohne AAD (95%-KI 0,34-0,92; p 0,58).

In der Literatur wurde bereits über einen Zusammenhang zwischen der Behandlungsdauer und dem Auftreten einer AAD berichtet und ein erhöhtes Risiko für Patienten beschrieben, die länger als 3 Tage antibiotisch behandelt werden (McFarland 1998, Wistrom et al. 2001, Wren et al. 2005, Cote und Buchman 2006, Gould und McDonald 2008, Bartlett 2010, Jawa und Mercer 2012). In der von Haran et al. (2014) veröffentlichten Studie kam es ebenfalls mit steigender Behandlungsdauer zu einem Anstieg der AAD-Fälle. Die gewählten Kategorien unterschieden sich leicht von denen in unserer Untersuchung (≤ 5 , 6-7, 8-13, ≥ 14 Tage). Auch hier kam es in der Gruppe mit der zweitkürzesten Behandlung von 6 bis 7 Tagen mit 12,7% (95%-KI 3,6-21,8) am wenigsten häufig zu einer AAD, gefolgt von einer Behandlung von höchstens 5 Tagen mit 14,6 % (95%-KI 4,9-24,6), 19,3% nach 8 bis 13 Tagen (95%-KI 11,7-26,8) und zuletzt einem Anstieg auf 32,1% für Behandlungen von mindestens 14 Tagen (95%-KI 13,7-50,6). Die mittlere Behandlungsdauer war mit 9,5 Tagen ebenfalls länger in der AAD-Gruppe als mit 8,4 Tagen in der Gruppe ohne AAD. Allerdings erfolgte diese Untersuchung anhand von Patienten, die nach Vorstellung in der Notaufnahme nicht hospitalisiert wurden. Wistrom et al. (2001) nutzten eine vergleichbare Einteilung der Behandlungsdauern in ihrer Studie, differenzierten aber noch zusätzlich zwischen Patienten, die 10-21 und länger als 21 Tage behandelt wurden und konnten zeigen, dass Patienten mit einer Behandlungsdauer von höchstens 3 Tagen mit statistischer Signifikanz seltener eine AAD entwickelten als jene unter längerer Behandlung (RR 2,28; 95%-KI 1,23-4,21, $p < 0,01$). Allen et al. (2013) konnten anhand von 2981 Patienten, darunter 312 mit einer AAD mit insgesamt 29 CDAD-Fällen, einen Anstieg der AAD-Fälle für Patienten mit einer

antibiotischen Behandlungsdauer von mehr als 8 Tagen gegenüber Patienten mit einer kürzeren Behandlung beobachten (OR 0,48; 95%-KI 0,36-0,62).

4.3.5. Indikation der Antibiotikatherapie

Die Untersuchung der Indikation der Antibiotikatherapie als Risikofaktor wies in der univariaten Analyse einen deutlich signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens einer AAD zwischen den einzelnen Diagnosegruppen auf. Das Risiko war im untersuchten Kollektiv am höchsten für Patienten, die eine Infektion der Bauchorgane erlitten (32,4%), während allerdings auch Patienten mit Infektionen der Haut (23,8%) und jene, die eine prophylaktische Antibiotikagabe erhielten (25%), ein relativ hohes Risiko im Vergleich zu anderen Diagnosegruppen zeigten, wie beispielsweise Infektionen des Urogenitaltraktes (7,3%). Mit einem Trend zur Signifikanz in der multivariaten Analyse trugen Patienten im Rahmen der antibiotischen Behandlung einer Infektion des Urogenitaltraktes nur 22% des AAD-Risikos der antibiotischen Behandlung einer Infektion der Bauchorgane.

Haran et al. (2014) untersuchten ebenfalls einzelne Indikationsgruppen bezüglich des Auftretens einer AAD und konnten einige Unterschiede feststellen. Dadurch, dass die Patienten der Studie nicht hospitalisiert wurden, waren, verglichen mit unserer Studie, teilweise andere medizinische Disziplinen vertreten und für vergleichbare Indikationen lagen ausgeprägte Unterschiede in der prozentualen Verteilung der Patienten vor. Es kam hier am häufigsten bei antibiotischer Behandlung mit zahnmedizinischer Indikation (26,6%), gefolgt von Infektionen im Hals-Nasen-Rachen-Raum (20,6%) und Atemwegsinfektionen (20%) zu einer AAD. Eine Aussage zur Signifikanz der Zusammenhänge wird nicht getätigt. Weitere Publikationen beschäftigen sich vorwiegend mit dem Einfluss von Komorbiditäten auf die Entwicklung einer AAD, die im Rahmen unserer Studie nicht untersucht werden konnten (McFarland 1995, McFarland 1998, Wistrom et al. 2001, Surawicz 2005).

4.3.6. Simultane Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Anhand eines limitierten definierten Kollektivs von 16 Patienten wurde im Rahmen dieser Studie versucht, indirekt eine Untersuchung des Einflusses von PPI auf das Auftreten einer AAD durchzuführen. Hierbei kam es bei Patienten, die im Rahmen einer Eradikation von *H. pylori* ein PPI zuzüglich zur Antibiotikatherapie erhielten, mit 31,2% nicht signifikant häufiger zu einer AAD als bei Patienten, die eine Therapie bestehend aus der gleichen Kombination antibiotischer Substanzklassen, allerdings auf Grundlage einer anderen Diagnose, erhielten und in 17,4% eine AAD entwickelten. Insgesamt muss hier berücksichtigt

werden, dass nebst einer sehr kleinen Fallzahl unbekannt war, ob die Patienten der Kontrollgruppe des Kollektivs möglicherweise ebenfalls ein PPI erhielten und somit nicht für eine Kontrolle geeignet waren und ob die Substanzklassen simultan und über einen vergleichbaren Zeitraum verabreicht wurden.

Allen et al. (2013) konnten zeigen, dass die Einnahme Magensäure-hemmender Medikation das Risiko einer AAD erhöht (OR 0,74; 95%-KI 0,58-0,95), ohne dabei detaillierte Angaben zur Art und Dauer der antaziden Behandlung zu machen. Zudem konnte im Rahmen einer Untersuchung in England eine Assoziation einer antaziden Therapie mit dem Auftreten einer AAD bedingt durch *C. perfringens* beobachtet werden (Asha et al. 2006). Einige Studien haben darüber hinaus den Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPIs und der Entstehung einer CDAD untersucht und diskutieren ein übermäßiges Wachstum und sogar die Besiedelung des oberen Gastrointestinaltraktes durch Fäkalbakterien bei Patienten unter Magensäure-hemmender Medikation. Die aktuelle Datenlage dieser Thematik ist allerdings kontrovers. Während einerseits Hinweise auf eine Erhöhung des Risikos einer CDAD um das Doppelte oder Dreifache bei einer Suppression der Magensäure durch Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder Histamin-2-Rezeptorblocker bzw. einer Umgehung der Magenpassage via postpylorischer Sondenernährung vorliegen, konnten andere Untersuchungen diesbezüglich keinen Zusammenhang nachweisen (Dial et al. 2004, Naggie et al. 2011, Deshpande et al. 2012, Janarthanan et al. 2012, Khanna und Pardi 2012, Kwok et al. 2012, Lübbert et al. 2013). Darüber hinaus konnte bisher weder sicher belegt noch ausgeschlossen werden, dass Magensäure *C. difficile*-Sporen abtötet (Wilson et al. 1985, Rao et al. 2006).

4.4. Laborparameter

4.4.1. C-reaktives Protein (CRP)

Es sollte weiterhin untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Erhöhung von CRP sowie Zahl der Leukozyten, sofern vom Tag der ersten Gabe des Antibiotikums bis zu 4 Tage danach untersucht, mit dem Auftreten einer AAD besteht. Die Bestimmung von CRP und Leukozyten im Blut dienen bei der Erstvorstellung eines Patienten als unspezifischer Parameter der ersten Orientierung und können im klinischen Kontext Hinweise auf das Vorhandensein sowie den Schweregrad einer möglichen Infektion liefern, ohne diese sicher zu bestätigen oder auszuschließen (Clyne und Olshaker 1999, Chan et al. 2002, Vermeire et al. 2006, Lawrence et al. 2007, Indino et al. 2008). Diese Analyse sollte

demnach dazu dienen, eine mögliche Assoziation zwischen dem Schweregrad der Infektion und dem Risiko einer AAD zu ermitteln.

Obwohl die multivariate Analyse keine signifikanten Daten liefert, legt die univariate Analyse mit einem Trend zur Signifikanz einen möglichen Zusammenhang zwischen der Höhe des CRP und dem Auftreten einer AAD nahe, welcher aber auch in Abhängigkeit anderer hier untersuchter Risikofaktoren begründet sein könnte. Die Häufigkeit der AAD war bei leicht erhöhtem CRP von 6 bis 40 mg/l (26,6%) bereits gegenüber einem unauffälligen CRP leicht gesteigert (26,6%), stieg dann weiter bei CRP-Anstieg auf mehr als 40 bis 200 mg/l (33,3%), fiel dann allerdings rasant ab für darüber hinaus stark erhöhte CRP-Werte (14,3%). Demnach war das Risiko am höchsten für Patienten mit einem Hinweis auf eine bakterielle Infektion oder eine schwere Entzündung bei Werten um 40 bis 200 mg/l. Insgesamt wurde bei 76% ein erhöhtes CRP bestimmt, während nahezu 40% aller Patienten eine starke CRP-Erhöhung über 200 mg/l aufwiesen, was auf das Vorhandensein besonders schwerer Infektionen hinweisen könnte (Vermeire et al. 2006, Keshet et al. 2009). In der Literatur finden sich keine Daten, die zum Vergleich herangezogen werden könnten.

4.4.2. Leukozyten

Interessanterweise hatten nur etwas mehr als 50% der Patienten eine Leukozytose bei kleinen nicht signifikanten Unterschieden für die einzelnen Kategorien. Patienten mit moderater Leukozytose ($10-25 \times 10^9/l$) entwickelten häufiger (22,8%) eine AAD als Patienten mit normwertigen Leukozyten (20,8%), einer Leukopenie oder ausgeprägter Leukozytose ($> 25 \times 10^9/l$) (16,7%), wie sie beispielsweise auch bei komplizierten Verläufen einer CDAD vorkommen (Hookman und Barkin 2009). Insgesamt zeigte sich bei stark erhöhten Infektionsparametern als Hinweis auf besonders schwere vorliegende Infektionen ein niedrigeres AAD-Vorkommen gegenüber Patienten mit Hinweisen auf weniger schwere Infektionen. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Infektionen der hier untersuchten Patienten trotz laborchemischer Hinweise auf eine schwere Infektion per definierter Ausschlusskriterien keine intensivmedizinische Versorgung erforderlich machten, was wiederum das Risiko einer AAD und insbesondere einer CDAD begünstigt hätte. Auch hier liefert die Literatur keine vergleichbaren Daten.

4.5. Dauer der Hospitalisierung

Unsere Daten weisen darauf hin, dass verlängerte Aufenthalte das Risiko einer AAD steigern. In der univariaten Auswertung der Daten unserer Studie zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang für das Auftreten einer AAD und der Dauer der Hospitalisierung. Ein signifikanter Trend lag zudem vor für die Gegenüberstellung der mittleren Hospitalisierungsdauer von 7,20 (SD 5,16) Tagen für Patienten mit AAD entgegen 5,89 (SD 5,49) Tagen für Patienten ohne AAD (95%-KI -2,77-0,15; p 0,08), sowie für den Anstieg des AAD-Risikos um etwa 0,4% je Hospitalisierungstag (OR 1,04; 95%-KI 1,00-1,09; p 0,08). In der multivariaten Analyse stieg bereits bei Aufenthalten von mehr als 3 Tagen das Risiko einer AAD mit einem Trend zur Signifikanz auf mehr als das Doppelte an, vervierfachte sich nahezu bei Aufenthalten von 8 bis 14 Tagen mit statistischer Signifikanz und hatte sich bei einer Dauer von mehr als 2 Wochen, ebenfalls signifikant, fast versechsfacht.

Die Hospitalisierung und ihre Dauer sind bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer AAD (McFarland 1995, McFarland 1998, Cote und Buchman 2006, Bassetti et al. 2012). Chang und Nelson (2000) konnten ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen der Dauer der Hospitalisierung und dem Auftreten einer AAD (OR 1,02; 95%-KI 1,01-1,03; $p < 0,01$) nachweisen. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden neben Patientendaten internistischer Stationen auch Patienten mit Aufenthalt auf Intensivstationen in der Analyse berücksichtigt, was per se das Risiko einer AAD erhöhte (OR 1,93; 95%-KI 1,05-3,53; $p < 0,04$) und zudem von einer deutlich längeren mittleren Hospitalisierungsdauer für Patienten mit AAD (28 Tage) sowie ohne AAD (12,6 Tage) begleitet war. Allen et al. (2013) zeigten ebenfalls, dass eine Hospitalisierungsdauer von 7 Tagen oder mehr im Vergleich zu weniger als 7 Tagen mit dem Auftreten einer AAD assoziiert ist (OR 0,74; 95%-KI 0,55-0,99).

Obwohl die Daten nahelegen, dass zur Risikominimierung der AAD stets eine möglichst kurze Hospitalisierungsdauer angestrebt werden sollte, ist diese oft nur Ausdruck nicht beeinflussbarer Faktoren, wie beispielsweise Diagnose und Schweregrad einer Erkrankung sowie Allgemeinzustand und Komorbiditäten eines Patienten, welche die Möglichkeit der Verkürzung einer Hospitalisierung limitieren.

4.6. Einnahme von *S. boulardii* versus Placebo

Zuletzt wurde noch untersucht, ob das Studienkollektiv sowie einzelne Risikogruppen von einer präventiven Einnahme von *S. boulardii* während und bis eine Woche nach der antibiotischen Behandlung profitierten. Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein minimaler nicht signifikanter Vorteil gegenüber der Entwicklung einer AAD unter Einnahme von *S. boulardii*. Betrachtete man die Verteilung der AAD-Fälle innerhalb der beiden Studienarme auf die einzelnen hier untersuchten Risikofaktoren, so entwickelten einige Risikogruppen unter *S. boulardii* weniger häufig eine AAD als unter Placebo, allerdings ohne statistische Signifikanz. Ein Trend zur Signifikanz lag vor für Patienten unter Behandlung mit Gyrasehemmern (11,8 vs. 20%; RR 0,590) bzw. Betalaktamen in Kombination mit Makroliden (8,3 vs. 33,3%; RR 0,249), so dass ein Nutzen von einer zusätzlichen Einnahme von *S. boulardii* für diese Behandlungskombination für das untersuchte Kollektiv denkbar ist. Auch für Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 80 und 90 kg (12,8 vs. 31,2%; RR 0,41) wies der Zusammenhang zwischen Studienarm und dem Auftreten einer AAD einen Trend zur Signifikanz auf. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass die im Rahmen der Studie verabreichte Dosis von *S. boulardii* sich am besten auf Patienten mit einem Körpergewicht von 80-90 kg anwenden lässt und daher ggf. gewichtsadaptiert erfolgen sollte, um eine optimale Wirkung zu erreichen oder der Nutzen von *S. boulardii* in dieser Gruppe von Patienten gewichtsabhängig größer ist als der durch die Antibiotikatherapie vermittelte Schaden. Weiterhin kam es bei Patienten mit einem Alter von mehr als 65 Jahren (20,3 vs. 37,3%; RR 0,538), einer Infektion der Atemwege (10,4 vs. 20,4%; RR 0,510) bzw. der Haut (8,3 vs. 44,4%; RR 0,187) und einem moderat erhöhten CRP (40-200 mg/l) (23,5 vs. 43,8%; RR 0,537) unter *S. boulardii* seltener zur AAD als unter Placebo.

In geringfügigerer Ausprägung profitierten von einer präventiven Behandlung mit *S. boulardii* darüber hinaus Männer, Patienten mit Übergewicht oder Adipositas, einem Körpergewicht ab 100 kg, unter intravenöser oder gemischter Therapie, einer Behandlung mit maximal 2 oder mehr als 3 Antibiotika, Betalaktamen in Kombination mit Gyrasehemmern oder Nitroimidazolen sowie der Kombination Letzterer; darüber hinaus bei einer Behandlungsdauer von 4 bis 10 Tagen, Hospitalisierungen von 4 bis 14 Tagen, einer prophylaktischen Antibiotikagabe und dem Vorhandensein einer Leukozytose (Tabelle 5). Eine differenzierte Beobachtung der einzelnen Studienarme im Hinblick auf die Entwicklung einer AAD unter PPI war aufgrund der geringen Fallzahl nicht aussagekräftig.

Einige Gruppen zeigten aber auch einen Anstieg der AAD-Fälle unter *S. boulardii* im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Dies galt besonders für Normalgewichtige gemäß BMI, Patienten mit einem Körpergewicht von bis zu 70 kg sowie zwischen 90 und 100 kg, bei rein oraler antibiotischer Behandlung, einer Behandlungsdauer von mehr als 10 Tagen, im

Rahmen einer *H. pylori*-Eradikationstherapie, einer Hospitalisierung von höchstens 3 Tagen sowie bei leichter CRP-Erhöhung (> 6-40 mg/l) und normwertigen Leukozyten. Für die genannten Gruppen kann also ein nachteiliger Effekt durch die Einnahme von *S. boulardii* angenommen werden.

Ein Grund dafür, dass im Rahmen dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden konnte, könnte das durch Ein- und Ausschlusskriterien selektierte Studienkollektiv sein, welches Patienten mit einem hohen Risiko einer AAD bereits vorab von der Teilnahme disqualifizierte. Außerdem wurde die geplante Fallzahl nicht erreicht, da die Studie nach einer ungeplanten genehmigten Zwischenauswertung auf Empfehlung einer unabhängigen biometrischen Einheit aufgrund der Annahme, dass auch bei Erreichen des Rekrutierungsziels kein anderes Ergebnis zu erwarten sei, vorzeitig abgebrochen wurde. Andererseits konnte eine klinische Placebo-kontrollierte monozentrische Studie in Italien auch keinen Unterschied bezüglich der Entwicklung einer AAD zwischen der Placebo- und der *S. boulardii*-Gruppe feststellen, obwohl hier sogar Patienten mit einem höheren Risiko für eine AAD, beispielsweise mit einer malignen Erkrankung, kognitiven Defiziten oder anderen schweren oder teilweise auch immunkompromittierenden Grunderkrankungen an der Studie teilnahmen (Pozzoni et al. 2012). Die Tatsache, dass die Studie im Vergleich nur an einem Prüfzentrum erfolgte und die Patienten älter waren (≥ 50 Jahre), lässt allerdings nur bedingt eine Vergleichbarkeit der Daten zu. Trotzdem liegen zusammenfassend betrachtet aktuell keine belastbaren Daten vor, die einen Nutzen für den Einsatz von *S. boulardii* als Präventionsmaßnahme einer AAD belegen, während mit unserer Studie zwei große Placebo-kontrollierte Studien auf eine fehlende Wirksamkeit hinweisen. Einige Publikationen legen zwar auf der Grundlage kleinerer, zumeist nicht kontrollierter Studien, einen positiven Einfluss von *S. boulardii* auf die Entwicklung oder den Verlauf einer AAD nahe, dennoch gibt es auch andere Publikationen von Studien, die ebenfalls keinen diesbezüglichen Nutzen nachweisen konnten (McFarland et al. 1995, Szajewska und Mrukowicz 2005, McFarland 2006, Hempel et al. 2012, Johnston et al. 2012).

5. Zusammenfassung

Es wurden anhand der im Rahmen der multizentrischen SacBo-Studie erhobenen Daten von 321 hospitalisierten erwachsenen Patienten mit einer kumulativen AAD-Inzidenz von 21,2% die Risikofaktoren einer AAD evaluiert. Die multivariate Analyse identifizierte das Geschlecht und die Hospitalisierungsdauer als Prädiktoren einer AAD. Während das Risiko weiblicher Patienten für die Entwicklung einer AAD gegenüber dem männlicher Patienten verdoppelt war, stieg im Vergleich zu einer Hospitalisierung von höchstens 3 Tagen das Risiko einer AAD zunehmend an und hatte sich für Aufenthalte von mehr als 14 Tagen nahezu versechsfacht.

Die univariate Analyse legte zudem nahe, dass die Indikation und Art der antibiotischen Behandlung sowie die Anzahl der verabreichten Antibiotika mit dem Auftreten einer AAD assoziiert war. Das höchste AAD-Risiko trugen Patienten, die eine antibiotische Behandlung aufgrund einer Infektion der Bauchorgane erhielten, gefolgt von Patienten mit *H. pylori*-Eradikationstherapien, Infektionen der Haut und im Rahmen von prophylaktischen Antibiotikagaben. Das geringste Risiko wiesen Patienten mit einer Infektion des Urogenitaltraktes auf. Darüber hinaus stieg mit steigender Anzahl der verabreichten Antibiotika das Risiko einer AAD an. Im Vergleich zu einer Behandlung mit ausschließlich Betalaktamen, die vergleichsweise selten zu einer AAD führte, kam es gehäuft unter einer kombinierten Gabe von Nitroimidazolen und Gyrasehemmern zu einer AAD.

Für die Gabe von *S. boulardii* lagen zwar insgesamt keine Hinweise für einen Vorteil bezüglich des Auftretens einer AAD vor, dennoch schienen insbesondere Patienten unter einer kombinierten Behandlung aus Betalaktamen und Makroliden sowie mit einem Körpergewicht zwischen 80 und 90 kg von der Einnahme profitiert zu haben.

Zusammenfassend legen die Daten dieser Studie nahe, dass bei Gegenüberstellung der Geschlechter insbesondere Frauen gefährdet sind, eine AAD zu entwickeln und mit einem Anstieg der Hospitalisierungsdauer das AAD-Risiko ansteigt. Wenngleich mit dem Ziel der Prävention einer AAD stets eine möglichst kurze Hospitalisierungsdauer angestrebt werden sollte, ist zu bedenken, dass diese von unterschiedlichen Faktoren, wie beispielsweise Diagnose und Schweregrad einer Erkrankung, Komorbiditäten sowie dem Allgemeinzustand des Patienten abhängt und damit nur bedingt beeinflussbar ist. Es sollte zudem versucht werden, die Anzahl der verabreichten Antibiotika auf ein Minimum zu reduzieren und zu berücksichtigen, dass Kombinationen von Nitroimidazolen und Gyrasehemmern das Auftreten einer AAD möglicherweise begünstigen können, insbesondere wenn die Behandlung einer Infektion der Bauchorgane erfolgen soll.

6. Abkürzungsverzeichnis

AAC	Antibiotika-assoziierte Kolitis
AAD	Antibiotika-assoziierte Diarrhö
AB	Antibiotikum/Antibiotika
AMG	Arzneimittelgesetz
AP	Adipositas
BL	Betalaktam
BMI	Body Mass Index
CDAD	<i>Clostridium difficile</i> -assoziierte Diarrhö
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
<i>C. perfringens</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
CRP	C-reaktives Protein
EUR	Euro
GCP	Good Clinical Practice (gute klinische Praxis)
GH	Gyrasehemmer
Hosp.	Hospitalisierung
<i>H.p., H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
ICD-10	International Classification of Diseases, Version 10
Inf.	Infektion
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
mg	Milligramm
ML	Makrolid
<i>n</i>	Anzahl
NG	Normalgewicht
NI	Nitroimidazol

OR	Odds Ratio
<i>p</i>	<i>p</i> -Wert
Pat.	Patient(en)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
Ph. Eur	<i>Pharmacopoea Europaea</i> (Europäisches Arzneibuch)
PMC	Pseudomembranöse Kolitis
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RDE	Remote-Data-Entry (Datenferneingabe)
RR	Risk Ratio
RT	Ribotyp
SacBo	Studienkurzname (<i>Saccharomyces boulardii</i>)
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. boulardii</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
ÜG	Übergewicht
USD	US Dollar
vs.	versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

7. Literaturverzeichnis

Ackermann G, Thomalla S, Ackermann F, Schaumann R, Rodloff AC, Ruf BR (2005) Prevalence and characteristics of bacteria and host factors in an outbreak situation of antibiotic-associated diarrhoea. *J Med Microbiol.* 54(Pt 2): 149-53.

Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, Kearney MP (2000) *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in hospitalised patients. *J Clin Pharm Ther.* 25(2): 101-9.

Allen SJ, Wareham K, Bradley C, Harris W, Dhar A, Brown H, Foden A, Cheung WY, Gravenor MB, Plummer S, Phillips CJ, Mack D (2012) A multicentre randomised controlled trial evaluating lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older people admitted to hospital: the PLACIDE study protocol. *BMC Infect Dis.* 12: 108.

Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, Dhar A, Brown H, Foden A, Gravenor MB, Mack D (2013) Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 382(9900): 1249-57.

Arvand M, Moser V, Schwehn C, Bettge-Weller G, Hensgens MP, Kuijper EJ (2012) High prevalence of *Clostridium difficile* colonization among nursing home residents in Hesse, Germany. *PLoS One.* 7(1): e30183.

Asha NJ, Tompkins D, Wilcox MH (2006) Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 44(8): 2785-91.

Augustin J, Mangiapane S, Kern W (2012) Antibiotika-Verordnungen im Jahr 2010 im regionalen Vergleich [Online im Internet]. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. URL: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=26> [Stand: 13.07.2015, 16:06].

Badger VO, Ledebor NA, Graham MB, Edmiston CE, Jr. (2012) *Clostridium difficile*: epidemiology, pathogenesis, management, and prevention of a recalcitrant healthcare-associated pathogen. *JPEN.* 36(6): 645-62.

Barbut F, Petit JC (2001) Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infec.* 7(8): 405-410.

Barbut F, Rupnik M (2012) Editorial commentary: 027, 078, and others: going beyond the numbers (and away from the hypervirulence). *Clin Infect Dis.* 55(12): 1669-72.

Bartlett JG (1992) Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 15(4): 573-81.

Bartlett JG (2006) Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med.* 145(10): 758-64.

Bartlett JG (2010) *Clostridium difficile*: progress and challenges. *Ann N Y Acad Sci.* 1213: 62-9.

Bassetti M, Villa G, Pecori D, Arzese A, Wilcox M (2012) Epidemiology, diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 10(12): 1405-23.

Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ (2011) *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 377(9759): 63-73.

Bergogne-Berezin E (2000) Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *Int J Antimicrob Agents*. 16(4): 521-526.

Bignardi GE (1998) Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 40(1): 1-15.

Bishara J, Farah R, Mograbi J, Khalaila W, Abu-Elheja O, Mahamid M, Nseir W (2013) Obesity as a Risk Factor for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 57(4): 489-93.

Chan YL, Liao HC, Tsay PK, Chang SS, Chen JC, Liaw SJ (2002) C-reactive protein as an indicator of bacterial infection of adult patients in the emergency department. *Chang Gung Med J*. 25(7): 437-45.

Chang VT, Nelson K (2000) The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis*. 31(3): 717-22.

Citak M, Backhaus M, Dogan A, Aach M, Schildhauer TA, Fehmer T (2012) *Clostridium-difficile*-assoziierte Infektionen in der septischen Unfallchirurgie: Eine Analyse von 159 Patienten. *Z Orthop Unfall*. 150(1): 62-6.

Clyne B, Olshaker JS (1999) The C-reactive protein. *J Emerg Med*. 17(6): 1019-25.

Cote GA, Buchman AL (2006) Antibiotic-associated diarrhoea. *Expert Opin Drug Saf*. 5(3): 361-72.

Cramer JP, Burchard GD, Lohse AW (2008) Altes und Neues zur antibiotikaassoziierten Diarrhö. *Med Klin (Munich)*. 103(5): 325-38; quiz 339-40.

de La Cochetiere MF, Montassier E, Hardouin JB, Carton T, Le Vacon F, Durand T, Lalande V, Petit JC, Potel G, Beaugerie L (2010) Human intestinal microbiota gene risk factors for antibiotic-associated diarrhea: perspectives for prevention. Risk factors for antibiotic-associated diarrhea. *Microb Ecol*. 59(4): 830-7.

Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston DD, Jain A, Deshpande N, Thota P, Sferra TJ, Hernandez AV (2012) Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 10(3): 225-33.

Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D (2004) Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ*. 171(1): 33-8.

Ehrhardt S, Schoppen S, Hinz R, Hahn A, May J (2012) *Saccharomyces boulardii* zur Prävention der Antibiotika-assoziierten Diarrhö - randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie: Prüfplan V7.0 (Studienprotokoll, unveröffentlicht). Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, 48.

Falagas ME, Karageorgopoulos DE (2010) Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet*. 375(9710): 248-51.

Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR (2007) Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104(34): 13780-5.

- Gerding DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K (2014) *Clostridium difficile* binary toxin CDT: mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. *Gut Microbes*. 5(1): 15-27.
- Gould CV, McDonald LC (2008) Bench-to-bedside review: *Clostridium difficile* colitis. *Crit Care*. 12(1): 203.
- Haran JP, Hayward G, Skinner S, Merritt C, Hoaglin DC, Hibberd PL, Lu S, Boyer EW (2014) Factors influencing the development of antibiotic associated diarrhea in ED patients discharged home: risk of administering IV antibiotics. *Am J Emerg Med*. 32(10): 1195-9.
- Hell M, Bernhofer C, Stalzer P, Kern JM, Claassen E (2013) Probiotics in *Clostridium difficile* infection: reviewing the need for a multistrain probiotic. *Benef Microbes*. 4(1): 39-51.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG (2012) Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 307(18): 1959-69.
- Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ (2012) Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 67(3): 742-8.
- Högenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC (1998) Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 27(4): 702-10.
- Hookman P, Barkin JS (2009) *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol*. 15(13): 1554-80.
- Hübner C (2013) Kostenanalyse der stationär behandelten *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö (CDAD). *Gesundh ökon Qual manag*. 18(2): 80-5.
- Hurley BW, Nguyen CC (2002) The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med*. 162(19): 2177-84.
- Indino P, Lemarchand P, Bady P, de Torrente A, Genne L, Genne D (2008) Prospective study on procalcitonin and other systemic infection markers in patients with leukocytosis. *Int J Infect Dis*. 12(3): 319-24.
- Iwata K, Doi A, Fukuchi T, Ohji G, Shirota Y, Sakai T, Kagawa H (2014) A systematic review for pursuing the presence of antibiotic associated enterocolitis caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Infect Dis*. 14: 247.
- Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN (2012) *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 107(7): 1001-10.
- Jawa RS, Mercer DW (2012) *Clostridium difficile*-associated infection: a disease of varying severity. *Am J Surg*. 204(6): 836-42.
- Johnson S, Gerding DN (1998) *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 26(5): 1027-34; quiz 1035-6.
- Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, Guyatt GH (2012) Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 157(12): 878-88.
- Kee VR (2012) *Clostridium difficile* infection in older adults: a review and update on its management. *Am J Geriatr Pharmacother*. 10(1): 14-24.

- Kelly CP, LaMont JT (1998) *Clostridium difficile* infection. *Annu Rev Med.* 49: 375-90.
- Keshet R, Boursi B, Maoz R, Shnell M, Guzner-Gur H (2009) Diagnostic and prognostic significance of serum C-reactive protein levels in patients admitted to the department of medicine. *Am J Med Sci.* 337(4): 248-55.
- Khanna S, Pardi DS (2012) *Clostridium difficile* Infection: New Insights Into Management. *Mayo Clinic Proceedings.* 87(11): 1106-1117.
- Klingler PJ, Metzger PP, Seelig MH, Pettit PD, Knudsen JM, Alvarez SA (2000) *Clostridium difficile* infection: risk factors, medical and surgical management. *Dig Dis.* 18(3): 147-60.
- Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK (2012) Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 107(7): 1011-9.
- Lawrence YR, Raveh D, Rudensky B, Munter G (2007) Extreme leukocytosis in the emergency department. *QJM.* 100(4): 217-23.
- Lübbert C, Johann C, Kekule AS, Worlitzsch D, Weis S, Mossner J, Behl S, Seufferlein T (2013) Immunsuppressive Behandlung als Risikofaktor für das Auftreten einer *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI). *Z Gastroenterol.* 51(11): 1251-8.
- McFarland LV (1995) Epidemiology of infectious and iatrogenic nosocomial diarrhea in a cohort of general medicine patients. *Am J Infect Control.* 23(5): 295-305.
- McFarland LV (1998) Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis.* 16(5): 292-307.
- McFarland LV (2006) Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 101(4): 812-22.
- McFarland LV (2008a) Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol.* 3(5): 563-78.
- McFarland LV (2008b) Update on the changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 5(1): 40-8.
- McFarland LV, Stamm WE (1986) Review of *Clostridium difficile*-associated diseases. *Am J Infect Control.* 14(3): 99-109.
- McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox JL (1995) Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol.* 90(3): 439-48.
- 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 (2005) A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 26(3): 273-80.
- Naggie S, Miller BA, Zuzak KB, Pence BW, Mayo AJ, Nicholson BP, Kutty PK, McDonald LC, Woods CW (2011) A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection: no role for proton pump inhibitors. *Am J Med.* 124(3): 276 e1-7.

- O'Brien JA, Lahue BJ, Caro JJ, Davidson DM (2007) The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 28(11): 1219-27.
- Otten AM, Reid-Smith RJ, Fazil A, Weese JS (2010) Disease transmission model for community-associated *Clostridium difficile* infection. *Epidemiol Infect.* 138(6): 907-14.
- Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, Leblanc M, Rivard G, Bettez M, Primeau V, Nguyen M, Jacob CE, Lanthier L (2005a) Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis.* 41(9): 1254-60.
- Pepin J, Valiquette L, Cossette B (2005b) Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ.* 173(9): 1037-42.
- Poutanen SM, Simor AE (2004) *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *CMAJ.* 171(1): 51-58.
- Pozzoni P, Riva A, Bellatorre AG, Amigoni M, Redaelli E, Ronchetti A, Stefani M, Tironi R, Molteni EE, Conte D, Casazza G, Colli A (2012) *Saccharomyces boulardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 107(6): 922-31.
- Rao A, Jump RL, Pultz NJ, Pultz MJ, Donskey CJ (2006) In vitro killing of nosocomial pathogens by acid and acidified nitrite. *Antimicrob Agents Chemother.* 50(11): 3901-4.
- Robert-Koch-Institut (2010) *Clostridium-difficile*-Infektionen, Übermittlungen von Infektionen nach IfSG zwischen 2008–2009 *Epidemiol Bull.* 10: 87-92.
- Robert-Koch-Institut (2011) Zum Vorkommen von *Clostridium difficile* in zwei Regionen Niedersachsens. *Epidemiol Bull.* 40: 363-70.
- Robert-Koch-Institut (2013a) Aktuelles zur Epidemiologie von *Clostridium difficile* - Bericht aus dem Konsiliarlabor *C. difficile*. *Epidemiol Bull.* 26: 241-4.
- Robert-Koch-Institut (2013b) Schwer verlaufende *Clostridium-difficile*-Infektionen IfSG-Surveillancedaten 2011 und 2012. *Epidemiol Bull.* 25: 233-40.
- Robert-Koch-Institut (2014a) *Clostridium-difficile*-Infektionen IfSG-Surveillancedaten von 2013. *Epidemiol Bull.* 27: 233-40.
- Robert-Koch-Institut (2014b) Modul CDAD-KISS Referenzdaten. Berechnungszeitraum: 1. Januar 2013 bis 31. Dezember 2013 [Online im Internet]. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/cdad-kiss/> [Stand: 21.01.2015, 11.30].
- Rodriguez-Pardo D, Almirante B, Bartolome RM, Pomar V, Mirelis B, Navarro F, Soriano A, Sorli L, Martinez-Montauti J, Molins MT, Lung M, Vila J, Pahissa A (2013) Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection and Risk Factors for Unfavorable Clinical Outcomes: Results of a Hospital-Based Study in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol.* 51(5): 1465-73.
- Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN (2009) *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 7(7): 526-36.
- Schröder O, Gerhard R, Stein J (2006) Die Antibiotika-assoziierte Diarrhö. *Z Gastroenterol.* 44(2): 193-204.

- Silva Junior M (2012) Recent changes in *Clostridium difficile* infection. *Einstein (Sao Paulo)*. 10(1): 105-9.
- Spigaglia P, Barbanti F, Dionisi AM, Mastrantonio P (2010) *Clostridium difficile* isolates resistant to fluoroquinolones in Italy: emergence of PCR ribotype 018. *J Clin Microbiol*. 48(8): 2892-6.
- Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P, European Study Group on *Clostridium d* (2011) Multidrug resistance in European *Clostridium difficile* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*. 66(10): 2227-34.
- Stahlmann R, Lode ML (2013) Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf*. 12(4): 497-505.
- Surawicz CM (2005) Antibiotic-associated diarrhea and pseudomembranous colitis: Are they less common with poorly absorbed antimicrobials? *Chemotherapy*. 51: 81-89.
- Szajewska H, Mrukowicz J (2005) Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 22(5): 365-72.
- Tickler IA, Goering RV, Whitmore JD, Lynn AN, Persing DH, Tenover FC, Healthcare Associated Infection C (2014) Strain types and antimicrobial resistance patterns of *Clostridium difficile* isolates from the United States, 2011 to 2013. *Antimicrob Agents Chemother*. 58(7): 4214-8.
- Valiente E, Cairns MD, Wren BW (2014) The *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 lineage: a pathogen on the move. *Clin Microbiol Infect*. 20(5): 396-404.
- Varughese CA, Vakil NH, Phillips KM (2013) Antibiotic-associated diarrhea: a refresher on causes and possible prevention with probiotics-continuing education article. *J Pharm Pract*. 26(5): 476-82.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P (2006) Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 55(3): 426-31.
- Viswanathan VK, Mallozzi MJ, Vedantam G (2010) *Clostridium difficile* infection: An overview of the disease and its pathogenesis, epidemiology and interventions. *Gut Microbes*. 1(4): 234-242.
- Wilson KH, Sheagren JN, Freter R (1985) Population dynamics of ingested *Clostridium difficile* in the gastrointestinal tract of the Syrian hamster. *J Infect Dis*. 151(2): 355-61.
- Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granstrom G, Lagergren L, Englund G, Nord CE, Svenungsson B (2001) Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 47(1): 43-50.
- World Health Organisation (2013) Diarrhoeal disease, Fact sheet N°330 [Online im Internet]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/> [Stand: 13.07.2015, 16:04].
- Wren SM, Ahmed N, Jamal A, Safadi BY (2005) Preoperative oral antibiotics in colorectal surgery increase the rate of *Clostridium difficile* colitis. *Arch Surg*. 140(8): 752-6.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen herzlichsten Dank widmen, ohne die ein erfolgreicher Abschluss dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Zuerst möchte ich mich ganz herzlich bei Prof. Dr. med. Gerd Dieter Burchard für die freundliche Übernahme meiner Betreuung bedanken. Mein besonderer Dank gilt Dipl. math. Andreas Hahn, der mir stets mit außerordentlichem Engagement für Diskussionen und bezüglich statistischer Fragestellungen beratend zur Seite stand. Des Weiteren möchte ich mich bei PD Dr. med. Ralf Matthias Hagen für die konstruktive Kritik bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Darüber hinaus danke ich allen Studienmitarbeitern für die gute und kollegiale Zusammenarbeit und ihr hingabevolles Engagement bei der Erhebung der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Daten. Ferner bedanke ich mich herzlich bei Dr. rer. nat. Tobias Kewitz für die sachgerechte Anonymisierung des Datensatzes, welcher freundlicherweise von Dr. med. Stephan Ehrhardt für diese Arbeit zur Verfügung gestellt wurde. Zudem möchte ich auch meinen Freundinnen Sandra Havemeister und Antje Wolf für das Korrekturlesen dieser Arbeit danken. Meinen Freunden und meiner Familie danke ich sehr für die mentale Unterstützung und ihr Verständnis bezüglich des chronischen Zeitmangels während der Erstellung meiner Doktorarbeit.

9. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: 