

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Gesundheitsökonomische Belastung durch Clostridioides-difficile-
Infektionen im stationären Bereich des deutschen
Gesundheitssystems – Die IBIS-Studie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Arhamhabib Ullah
aus Stuttgart

promoviert am 31.Okttober 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. med. M. Vehreschild
2. Gutachter: Professor Dr. med. S. Sauerland

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Prof. Dr. Maria J.G.T. Vehreschild
Herr Dr. Sebastian Wingen-Heimann
Frau Jana Conrad

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde im Rahmen einer multizentrischen Studie an insgesamt zehn klinischen Zentren in Deutschland erhoben. Die Datenerhebung und Dokumentation erfolgten über eine webbasierte Plattform durch folgende Personen an den jeweiligen Studienzentren:

- Uniklinik Köln – Datenerhebung und Dokumentation durch mich, S. Gräfe und R. Cruz
- Uniklinik Frankfurt – Datenerhebung und Dokumentation durch K. Giesbrecht
- Uniklinik Lübeck – Datenerhebung und Dokumentation durch P. Solbach
- Krankenhaus Porz am Rhein, Köln – Datenerhebung und Dokumentation durch mich
- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf – Datenerhebung und Dokumentation durch S. Schmiedel
- St. Mauritius Therapieklinik, Meerbusch – Datenerhebung und Dokumentation durch T. Schmidt-Wilcke
- Universitätsklinikum Magdeburg – Datenerhebung und Dokumentation durch E. Schalk
- Evangelisches Krankenhaus Köln-Kalk – Datenerhebung und Dokumentation durch M. Schmitz-Rode
- Universitätsklinikum Jena – Datenerhebung und Dokumentation durch P. A. Reuken
- Universitätsklinikum Leipzig – Datenerhebung und Dokumentation durch C. Lübbert

Die Koordination der multizentrischen Datenerhebung erfolgte unter der Leitung des Klinischen Studienzentrums II für Infektiologie an der Uniklinik Köln. Die Gesamtverantwortung für die Studie lag bei Frau Prof. Dr. Maria J.G.T. Vehreschild, die den Datensatz für diese Arbeit zur Verfügung stellte.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte durch Herr Dr. Sebastian Wingen-Heimann. Hierfür wurde IBM SPSS Statistics, Version 29.0 für Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA) verwendet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 21.07.2025

Unterschrift:

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all den Menschen danken, die mich auf meinem Weg zur Fertigstellung dieser Doktorarbeit begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Maria Vehreschild, für die wertvolle Unterstützung, die fachliche Anleitung und die Geduld während der gesamten Zeit. Ihre Ratschläge und konstruktiven Anregungen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ein großer Dank gilt auch den Kolleginnen und Kollegen an den beteiligten Studienzentren für ihre Unterstützung bei der Datenerhebung und Dokumentation

Für die liebevolle Unterstützung, Geduld und Ermutigung möchte ich meiner Familie danken.

Abschließend danke ich all den Teilnehmern und Mitarbeitern, die die Durchführung dieser Studie ermöglicht haben. Ohne ihre Bereitschaft und Mithilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Vielen Dank an alle, die auf diesem Weg an meiner Seite standen und mir geholfen haben, dieses Ziel zu erreichen.

Für Ziara Maya

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	12
2.1 Hintergrund und Bedeutung des Themas	12
2.2 Epidemiologie der CDI	12
2.2.1. Inzidenz	13
2.2.2. Prävalenz	13
2.2.3. Mortalität	14
2.3 Risikofaktoren für die CDI	15
2.3.1. Alter und CDI-Risiko	15
2.3.2. Antibiotikaeinsatz und CDI	15
2.3.3. Protonenpumpenhemmer und CDI	16
2.3.4. Rezidive und klinische Komplikationen	17
2.4. Betroffene Bevölkerungsgruppen und Versorgungssettings	17
2.4.1. Akutversorgungseinrichtungen	18
2.4.2. Pflegeheime und Langzeitpflegeeinrichtungen	18
2.4.3. Ambulante und häusliche Versorgung	19
2.4.4. Ökonomische Auswirkungen auf die verschiedenen Versorgungssettings	19
2.5. Klinische und ökonomische Auswirkungen der CDI im stationären Bereich	20
2.5.1. Verlängerte Krankenhausaufenthalte	20
2.5.2. Erhöhte Antibiotikakosten	20
2.5.3. Schwerere Krankheitsverläufe und wiederholte Therapien	21
2.5.4. Intensivmedizinische Versorgung und die Belastung durch Intensivpflegekosten	21
2.6. Ökonomische Folgen im stationären Bereich durch die CDI	22
2.6.1. Direkte Kosten: Behandlung und Krankenhausaufenthalt	22
2.6.2. Indirekte Kosten: Produktivitätsverlust und Arbeitsausfall	23
2.6.3. Wirtschaftliche Auswirkungen von Rezidiven	23
2.7. Ökonomische Auswirkungen der stationär behandelten CDI in Deutschland	23
2.8. Wissenschaftliche Lücken	25
2.9. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	25

2.9.1. Forschungsfragen und Hypothesen	26
2.9.2. Wissenschaftlicher und praktischer Nutzen der Arbeit	26
3. MATERIAL UND METHODEN	28
3.1. Material	28
3.1.1. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	28
3.1.2. Klassifikation der Infektion	29
3.1.3. Erhobene Variablen und Datenquellen	29
3.2 Methoden	30
3.2.1. Beobachtungszeitraum und Follow-Up	30
3.2.2. Statistische Analyse	31
3.2.3. Gesundheitsökonomische Auswertung	31
3.2.4. Ethische und regulatorische Rahmenbedingungen	32
3.2.5. Finanzielle Unterstützung	32
4. ERGEBNISSE	33
4.1 Patientencharakteristika	33
4.2 Gesamtkosten pro Patient	34
4.3 Direkte Kosten	34
4.4 Indirekte Kosten	35
4.5 Stationäre Behandlungsdauer	36
4.6 Gesamte Krankenhausverweildauer	36
4.7 Isolations- und Antibiotikatherapiedauer	36
4.8 Antibiotika-Subgruppen und Rezidivraten	37
5. DISKUSSION	38
5.1. Diskussion der Ergebnisse im Kontext der wissenschaftlichen Literatur	39
5.1.1. Direkte Kosten als Haupttreiber	39
5.1.2. Die Rolle von Rezidiven und refraktären Fällen	39
5.1.3. Indirekte Kosten und gesellschaftliche Auswirkungen	39
5.1.4. Kosten-Nutzen-Betrachtung neuer Therapieansätze	40
5.2. Implikationen und zukünftige Perspektiven	41

5.3	Limitationen der IBIS-Studie und zukünftige Forschungsperspektiven	41
5.3.1.	Einschränkungen der Studienpopulation	42
5.3.2.	Fokus auf den stationären Sektor	42
5.3.3.	Keine Differenzierung zwischen verschiedenen C.-difficile-Stämmen	42
5.3.4.	Fehlende Langzeitbeobachtung	43
5.4	Zukünftige Forschungsansätze zur ökonomischen Belastung durch die CDI	43
5.5	Schlussfolgerung	45
6.	LITERATURVERZEICHNIS	47
7.	ANHANG	54
7.1	Tabellenverzeichnis	54
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	55

Abkürzungsverzeichnis

CDI:	<i>Clostridioides-difficile</i> -Infektion
IBIS:	Incidence and economic burden of CDI in inpatient settings of the German health care system
CHEERS:	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
DRG:	Diagnosis Related Groups
APACHE-II:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score
EIA:	Enzymimmunoassay
ESCMID:	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
G-DRG:	German-Diagnosis Related Groups
GDH:	Glutamatdehydrogenase
ICU:	Intensive Care Unit (Intensivstation)
IMC:	Intermediat Care
BMT:	Bone Marrow Transplantation
KI:	Konfidenzintervall
KPI:	Key Performance Indicator
LOS:	Length of Stay (Verweildauer)
PPI:	Protonenpumpenhemmer
PCR:	Polymerase-Kettenreaktion
PD:	Primary Diagnosis (Primärdiagnose)
RD:	Recurrent Disease (Rezidivierende Erkrankung)
SD:	Secondary Diagnosis (Sekundärdiagnose)
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
TBI:	Total Body Irradiation
ZNA:	Zentrale Notaufnahme
VIR:	Virulenzindex für Pathogene

1. Zusammenfassung

Die Studie „The Incidence and Economic Burden of CDI in Inpatient Settings of the German Health Care System“ wurde durchgeführt, um die ökonomischen Auswirkungen der Clostridioides-difficile-Infektion (CDI) im stationären Bereich des deutschen Gesundheitssystems zu untersuchen. CDI stellt eine erhebliche finanzielle Belastung für das Gesundheitswesen dar, insbesondere durch verlängerte Krankenhausaufenthalte, intensive Therapiemaßnahmen und die hohen Kosten für rezidivierende und refraktäre Fälle. Ziel der Studie war es, direkte und indirekte Kosten von CDI zu analysieren, um ein besseres Verständnis für die wirtschaftliche Belastung und die wichtigsten Kostentreiber zu gewinnen. Die Studie wurde retrospektiv und prospektiv in 10 deutschen Krankenhäusern zwischen August 2017 und September 2020 durchgeführt. Die Beobachtung umfasste 535 Patienten, die in drei Gruppen unterteilt wurden: Indexgruppe (einmalige CDI-Episode), Refraktärgruppe (therapieresistente Fälle) und Rezidivgruppe (wiederkehrende Infektionen). Die Kostenevaluation erfolgte gemäß den CHEERS-Standards (2022) und umfasste die Analyse von Behandlungskosten in verschiedenen Krankenhausstationen (z. B. allgemeine Station, Intermediate-Care, Intensivstation), Kosten für gezielte Antibiotikatherapien (Fidaxomicin, Metronidazol, Vancomycin) sowie Produktivitätsverluste durch krankheitsbedingte Arbeitsausfälle.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Gesamtkosten mit der Schwere und dem Verlauf der Infektion signifikant anstiegen. Während Patienten in der Indexgruppe durchschnittliche Gesamtkosten von 13.607 € verursachten, lagen diese in der Refraktärgruppe bei 19.953 € und in der Rezidivgruppe bei 22.671 €. Die Hauptkostentreiber waren längere Krankenaufenthalte und intensive Maßnahmen wie Isolation und gezielte Antibiotikatherapie. Refraktäre und rezidivierende Fälle erforderten signifikant mehr Ressourcen, darunter durchschnittlich 24 Tage Antibiotikatherapie in der Rezidivgruppe im Vergleich zu 11 Tagen in der Indexgruppe. Indirekte Kosten, die durch Produktivitätsverluste entstanden, waren ebenfalls bei schwereren Fällen erhöht, jedoch nicht statistisch signifikant. Limitationen der Studie umfassen den Fokus auf den stationären Bereich, ohne ambulante Kosten oder langfristige Folgen wie chronische Gesundheitsprobleme und wiederholte Krankenaufenthalte zu berücksichtigen. Auch die geringe Anzahl von Patienten, die mit Fidaxomicin behandelt wurden (n=18), schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse zu den Kosten und der Wirksamkeit dieses Medikaments ein. Zudem wurde keine Differenzierung zwischen verschiedenen C.-difficile-Stämmen vorgenommen, wie dem virulenten Ribotyp 027, der bekanntermaßen mit schwereren Verläufen und höheren Kosten verbunden ist.

Die Studie kommt zu dem Schluss, dass refraktäre und rezidivierende CDI-Fälle die Haupttreiber für die hohen Kosten im Zusammenhang mit CDI sind. Sie unterstreicht die Notwendigkeit neuer präventiver und therapeutischer Ansätze, um Rezidive zu verhindern und

die wirtschaftliche Belastung durch CDI zu reduzieren. Langfristige Analysen, die die gesamte Versorgungskette sowie die langfristigen klinischen und wirtschaftlichen Auswirkungen berücksichtigen, sind für zukünftige Forschungen entscheidend, um fundierte gesundheitspolitische Maßnahmen zu entwickeln. Die Ergebnisse liefern eine solide Grundlage für die Verbesserung der Behandlung und Prävention von CDI im deutschen Gesundheitssystem.

2. Einleitung

2.1 Hintergrund und Bedeutung des Themas

Die *Clostridioides difficile* Infektion, häufig als CDI bezeichnet, ist eine bakterielle Infektion, die eine signifikante Herausforderung für Gesundheitssysteme weltweit darstellt^{1,2}. Die Infektion ist eine der häufigsten Ursachen für mit dem Gesundheitssystem assoziierte Durchfallerkrankungen bei hospitalisierten Patienten³⁻⁵.

Die CDI stellt nicht nur eine Bedrohung für die Gesundheit der betroffenen Patienten dar, sondern belastet auch die Gesundheitssysteme erheblich⁶. Die Infektion ist oft mit schwerwiegenden gesundheitlichen Komplikationen verbunden und erfordert in diesen Fällen eine intensive Behandlung⁶. Besonders problematisch sind Rezidive, da sie häufig auftreten, mit einer Verschlechterung des klinischen Zustands einhergehen und das Risiko schwerwiegender Komplikationen erhöhen^{6,7}. Diese wiederkehrende Infektionen verursachen zudem erhebliche Mehrkosten⁸, was CDI zu einer der kostenintensivsten nosokomialen Infektionen macht⁸.

Auch in Deutschland zeigt sich eine deutliche wirtschaftliche Relevanz. Studien belegen, dass insbesondere rezidivierende CDI-Fälle durch verlängerte Krankenhausaufenthalte, intensivere Betreuung und kostenintensive Therapien erhebliche Zusatzkosten verursachen^{6,9-11}. Dadurch gilt CDI als ein zentraler Kostentreiber im deutschen Gesundheitssystem^{6,9-11}.

2.2 Epidemiologie der CDI

Die CDI hat sich zu einer bedeutenden Herausforderung im Gesundheitswesen entwickelt, da sowohl die Häufigkeit als auch die Schwere der Fälle in Krankenhäusern und ambulanten Versorgungseinrichtungen zunehmen^{4,12}. Ursprünglich wurde die CDI hauptsächlich als eine nosokomiale, also krankenhausassoziierte Infektion betrachtet, da die Erkrankung häufig bei Patienten auftritt, die längere Krankenaufenthalte hinter sich haben oder Antibiotikabehandlungen erhalten. Inzwischen zeigt sich jedoch ein besorgniserregender Anstieg der Fälle auch außerhalb des Krankenhauses, sodass die CDI zunehmend ambulant diagnostiziert wird^{4,12}. Neueste Daten zeigen, dass etwa 41-50% aller CDI-Fälle mittlerweile außerhalb des Krankenhauses erworben werden^{12,13}. Dieser Anstieg der ambulant erworbenen Fälle lässt vermuten, dass es zusätzliche, bislang weniger berücksichtigte Übertragungswege gibt, die das Infektionsrisiko auch außerhalb von Krankenhausumgebungen erhöhen.

Studien zeigen, dass Patienten mit ambulant erworberner CDI im Vergleich zu Krankenhauspatienten tendenziell jünger sind und häufiger bei Frauen auftritt. Zudem weisen diese Patienten oft milder Infektionsverläufe auf als jene, deren Infektion in einem Krankenhaus begann¹²⁻¹⁴.

2.2.1. Inzidenz

Die Inzidenz der CDI hat in verschiedenen Regionen und Zeiträumen erhebliche Schwankungen gezeigt. In den Vereinigten Staaten beispielsweise hat sich die Inzidenz der CDI von 2001 bis 2010 fast verdoppelt, was letztlich zu einer Rate von 8,2 Fällen pro 1.000 stationäre Entlassungen bei Erwachsenen führte¹⁵. Diese rasche Zunahme innerhalb weniger Jahre unterstreicht den wachsenden Einfluss der CDI auf das amerikanische Gesundheitswesen. Eine systematische Übersichtsstudie ergab, dass die weltweite Inzidenz der CDI im Jahr 2004 mit 13,8 Fällen pro 10.000 Patiententagen ihren Höchststand erreichte und danach bis 2015 wieder einen rückläufigen Trend zeigte¹⁶. Trotz dieser allgemeinen Abnahme bestehen weiterhin regionale Unterschiede: Während sich die Inzidenz in Nordamerika stabilisiert hat, nehmen die Fälle in Asien weiter zu, was auf unterschiedliche regionale Gesundheitspraktiken und Übertragungswege hinweisen könnte¹⁶.

Eine steigende Bedeutung kommt auch der ambulant erworbenen CDI zu, die mittlerweile einen größeren Anteil aller Fälle ausmacht. In einer Studie entfielen 48 % der CDI-Fälle auf Infektionen, die außerhalb von Krankenhäusern erworben wurden¹⁷. Diese Zunahme von CDI-Fällen im ambulanten Bereich hebt die Notwendigkeit hervor, auch außerklinische Risikofaktoren zu berücksichtigen und in Präventionsstrategien einzubeziehen. Eine genaue Schätzung der Inzidenz gestaltet sich jedoch schwierig, da Unterschiede in den verwendeten Datenquellen und Methodiken die Vergleichbarkeit und Verlässlichkeit der Zahlen beeinträchtigen^{18,19}. Die Variabilität in den Inzidenzraten zeigt, dass einheitliche Standards für die Datenerhebung und Analyse erforderlich sind, um belastbare Ergebnisse zu erhalten und nationale sowie internationale Trends besser verstehen zu können.

Auch in Deutschland bleibt die CDI ein bedeutendes Gesundheitsproblem, wobei die Inzidenzraten in verschiedenen Studien variieren. Frühere Schätzungen deuteten auf 5 bis 20 Fälle pro 100.000 Personen hin²⁰. Neuere Analysen weisen jedoch auf deutlich höhere Raten zwischen 81 und 83 Fällen pro 100.000 hin^{21,22}. Diese Zunahme könnte auf verbesserte Diagnoseverfahren und eine höhere Aufmerksamkeit gegenüber der CDI zurückzuführen sein. Die Inzidenz erreichte um das Jahr 2013 bis 2015 ihren Höhepunkt und ist seitdem wieder rückläufig^{11,23}. Die Rezidivrate variiert und liegt zwischen 18,2 % und 30,2 % für nachfolgende Infektionseignisse²¹, was die Herausforderung verdeutlicht, eine nachhaltige und wirksame Behandlungsstrategie zu entwickeln.

2.2.2. Prävalenz

Studien zeigen stark unterschiedliche Prävalenzraten je nach Region und Setting: In Asien liegt die Prävalenz bei Patienten mit Durchfall beispielsweise bei 14,8 %²⁴, während sie in Langzeitpflegeeinrichtungen in den USA bei 1,85 pro 100 Aufnahmen liegt²⁵. In US-Krankenhäusern wurde eine Prävalenz von 13,1 Fällen pro 1.000 stationäre Patienten festgestellt²⁶. Auch in Notaufnahmen zeigt sich eine deutliche Zunahme der CDI-Prävalenz:

Zwischen 2006 und 2010 stieg sie von 26,2 auf 33,1 Fälle pro 100.000 Einwohner ²⁷. Diese Zahlen verdeutlichen die wachsende Bedeutung von CDI als schwerwiegendes Gesundheitsproblem, das insbesondere in verschiedenen Pflege- und Notfallsettings eine erhebliche Rolle spielt.

Die Prävalenz der CDI hat in Deutschland seit den frühen 2000er Jahren ebenfalls signifikant zugenommen. Während frühere Schätzungen von 5 bis 20 Fällen pro 100.000 Personen ausgingen, deuten neuere Daten auf eine deutlich höhere Inzidenz von mindestens 82 Fällen pro 100.000 Personen hin ¹⁹. Die CDI machte etwa 6,8 % der nosokomialen Infektionen in deutschen Krankenhäusern aus, was zeigt, dass die CDI ein häufiges Problem in Einrichtungen des deutschen Gesundheitssystems ist ²⁸.

Die Prävalenz der CDI variiert in Deutschland geografisch stark, wobei in bestimmten Regionen wie Nordrhein-Westfalen und Sachsen höhere Raten gemeldet wurden ²⁹. Diese regionalen Unterschiede könnten auf lokale Gesundheitspraktiken, unterschiedliche Überwachungsmaßnahmen und die Verfügbarkeit diagnostischer Ressourcen zurückzuführen sein. Besonders gefährdet sind Bewohner von Pflegeheimen: Bei dieser Gruppe beträgt die Besiedlungsrate mit *C. difficile* 4,6 %, verglichen mit nur 0,8 % in der Allgemeinbevölkerung ³⁰. Die hohe Prävalenzrate in Pflegeheimen unterstreicht die Bedeutung strengerer Hygienemaßnahmen und einer besseren Infektionskontrolle in diesen Einrichtungen, um die Ausbreitung der CDI zu verhindern und die gefährdete Bewohnergruppe besser zu schützen.

2.2.3. Mortalität

Die CDI ist mit einer erheblichen Mortalität bei hospitalisierten Patienten verbunden. Studien berichten über 30-Tage-Gesamt mortalitätsraten, die zwischen 9 % und 38 % liegen, was das schwere Risiko für Patienten verdeutlicht, die mit dieser Infektion zu kämpfen haben ³¹. Dabei variiert die auf CDI zurückzuführende Mortalität innerhalb von 30 Tagen zwischen 5,7 % und 6,9 %, was die spezifische Bedrohung durch die CDI im Vergleich zu anderen Ursachen betont ³¹. Eine Meta-Analyse zeigte, dass Patienten mit einer CDI ein höheres Risiko für eine ein Versterben im Krankenhaus haben als Patienten ohne eine CDI, insbesondere innerhalb der ersten 30 Tage nach der Diagnose ³². Diese erhöhte Sterblichkeit unterstreicht, wie kritisch die ersten Wochen nach der Infektion für CDI-Patienten sind. Eine weitere Studie schätzt die CDI-assozierte Mortalitätsrate innerhalb von drei Monaten nach der Diagnose auf mindestens 5,99 % ³³.

Bestimmte Risikofaktoren, wie ein fortgeschrittenes Alter, eine erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen, ein hoher Kreatininspiegel, niedrige Albuminwerte und die Einnahme von Kortikosteroiden, sind häufig mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ³⁴. Diese Faktoren deuten auf eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands bei CDI-Patienten hin, die zu einem schwereren Krankheitsverlauf und einem höheren Risiko eines tödlichen Ausgangs führen können. CDI-Patienten weisen ein 2,5-fach erhöhtes 30-Tage-

Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Kontrollgruppen ohne Durchfall auf, was selbst in endemischen Situationen das kritische Ausmaß der CDI deutlich macht ³⁵. Neuere Studien deuten darauf hin, dass die Mortalitätsraten im Vergleich zu früheren Jahren gestiegen sind, was die Notwendigkeit aggressiver Präventionsstrategien unterstreicht ^{32,36}.

Auch in Deutschland und Europa stellt die Infektion mit *Clostridium difficile* ein bedeutendes Mortalitätsrisiko dar. Die 30-Tage-Gesamt mortalitätsrate liegt hier ebenfalls zwischen 9 % und 38 %, was den europäischen Durchschnitt widerspiegelt und das hohe Risiko für CDI-Patienten verdeutlicht ³¹. Insbesondere ältere Patienten über 80 Jahre sind einem höheren Risiko ausgesetzt ³³. Ein erhöhtes Sterberisiko wurde zudem bei Infektionen mit dem besonders virulenten Ribotyp 027 beobachtet, der mit schwereren Krankheitsverläufen und einer höheren Sterblichkeit assoziiert ist ³⁵. In Deutschland überschritt die Zahl der CDI-bedingten Todesfälle jährlich 1.000, wobei der Höhepunkt im Jahr 2015 mit 2.666 Todesfällen erreicht wurde ²². Seither ist die Zahl gesunken auf etwa 1006 Fälle im Jahr 2019 ⁶.

2.3 Risikofaktoren für die CDI

Die Entwicklung einer CDI wird durch mehrere Risikofaktoren begünstigt, die insbesondere ältere und multimorbide Patienten betreffen. Zu den bedeutendsten Risikofaktoren gehören ein fortgeschrittenes Alter, das Vorliegen mehrerer Begleiterkrankungen und der Gebrauch bestimmter Medikamente wie Antibiotika und Protonenpumpenhemmer (PPI). Diese Faktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer CDI und tragen auch zu deren Schweregrad und möglichen Komplikationen bei ³⁷⁻⁴¹.

2.3.1. Alter und CDI-Risiko

Die CDI betrifft überproportional ältere Erwachsene, wobei etwa zwei Drittel aller im Gesundheitswesen erworbenen CDI-Fälle bei Patienten ab 65 Jahren auftreten ^{42,43}. Das höhere Risiko in dieser Altersgruppe lässt sich auf verschiedene altersbedingte Faktoren zurückführen. Dazu gehören die altersbedingte Immunosenesenz, die zu einer schwächeren Immunantwort führt, sowie Veränderungen im Darmmikrobiom, die das natürliche Gleichgewicht der Darmflora stören und anfälliger für Infektionen machen ^{44,45}. Hinzu kommen häufige Krankenhausaufenthalte und der vermehrte Einsatz von Antibiotika, die bei älteren Patienten oft notwendig sind und das Infektionsrisiko zusätzlich erhöhen ⁴⁶.

Bei älteren Menschen zeigt sich die CDI häufig in schwereren Krankheitsverläufen, die zudem mit einer erhöhten Rate an Behandlungsversagen und Rezidiven verbunden sind ⁴³. Während die Symptome der CDI bei einigen Patienten lediglich in mildem Durchfall bestehen, kann die Infektion bei anderen zu einer lebensbedrohlichen Kolitis führen ⁴⁴.

2.3.2. Antibiotikaeinsatz und CDI

Die CDI ist eine der Hauptursachen für im Krankenhaus erworbenen infektiösen Durchfall, mit einer zunehmenden Inzidenz und Schwere der Fälle ^{47,48}. Ein Antibiotikaeinsatz stellt den

wichtigsten Risikofaktor für eine CDI dar, da er die Darmmikrobiota stört und das natürliche Gleichgewicht der Darmflora verändert, wodurch es pathogenen Bakterien wie *C. difficile* ermöglicht wird, sich zu vermehren⁴⁹. Das Risiko einer CDI steigt mit der kumulativen Antibiotikabelastung, die sich aus der Gesamtdosis, der Dauer der Anwendung und der Anzahl der verschiedenen Antibiotika zusammensetzt⁴⁸. Bestimmte Antibiotika, wie Cephalosporine der dritten Generation, Clindamycin und Carbapeneme, sind besonders stark mit einem erhöhten CDI-Risiko assoziiert. Im Gegensatz dazu könnten Metronidazol und Doxycyclin eine schützende Wirkung haben^{40,50}.

Die Standardbehandlung bei CDI umfasst typischerweise das Absetzen des ursächlichen Antibiotikums und die Gabe von Vancomycin oder Fidaxomicin^{51,52}. Früher zählte auch Metronidazol zur Standardtherapie der CDI, wird jedoch aufgrund abnehmender Ansprechraten und hoher Rezidivraten in aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen^{47,51,53}. Trotzdem kommt es aufgrund des niedrigen Preises in der Praxis noch oft zum Einsatz. Hohe Rezidivraten werden auch unter einer Therapie mit Vancomycin beobachtet^{53,54}. Diese begrenzte Wirksamkeit der traditionellen Therapien deutet darauf hin, dass neue und ergänzende Behandlungsmöglichkeiten notwendig sind, um die Herausforderungen bei der CDI-Behandlung zu bewältigen und das Risiko von Rückfällen zu reduzieren.

Antimicrobial Stewardship Programme, die darauf abzielen, den Gesamteinsatz von Antibiotika zu reduzieren und Hochrisiko-Antibiotika durch risikoärmere Alternativen zu ersetzen, könnten dazu beitragen, die Inzidenz der CDI zu senken⁴⁸.

Trotz klarer Empfehlungen der aktuellen Leitlinien gegen Metronidazol als Primärtherapie bei CDI wird es in der Praxis weiterhin eingesetzt. Insbesondere aus Kosten- und Verfügbarkeitsgründen oder aufgrund etablierter Routinen^{51,54,55}. Das steht im Widerspruch zu aktuellen Studien, die zeigen, dass Metronidazol im Vergleich zu Vancomycin und Fidaxomicin eine geringere Wirksamkeit aufweist und mit höheren Rückfallraten verbunden ist^{47,51,53,54}.

2.3.3. Protonenpumpenhemmer und CDI

Mehrere Studien haben eine signifikante Assoziation zwischen der Anwendung von Protonenpumpenhemmern (PPI) und einem erhöhten Risiko für eine CDI festgestellt. Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten zeigen konsistent, dass eine PPI-Exposition mit einer höheren Inzidenz der CDI verbunden ist, mit Odds Ratios, die von 1,42 bis 2,18 reichen^{56,57}. Diese Assoziation wurde sowohl in stationären als auch in ambulanten Bereichen beobachtet, und das Risiko erhöht sich über verschiedene Altersgruppen und geografische Standorte hinweg, was die allgemeine Gültigkeit des Zusammenhangs unterstreicht^{58,59}.

Die Verwendung von PPIs während der CDI-Behandlung ist mit einem 42% höheren Risiko für Rezidive verbunden, was zeigt, dass eine PPI-Anwendung nicht nur das Risiko für eine Erstinfektion, sondern auch für wiederkehrende Infektionen erhöht⁶⁰. Der zugrunde liegende

Mechanismus könnte mit der reduzierten Magensäureproduktion zusammenhängen, da die Säure normalerweise das Wachstum von *C. difficile*-Sporen unterdrückt und die Bakterien daran hindert, den Darm zu besiedeln⁶¹.

Studien haben ebenfalls hervorgehoben, dass PPIs in Krankenhäusern häufig übermäßig und ohne klare Indikation verschrieben werden, wobei bis zu 63 % der CDI-Patienten PPIs erhielten, ohne dass dafür eindeutige medizinische Gründe vorlagen⁶². Diese Daten verdeutlichen die Notwendigkeit eines überlegten und zurückhaltenden Einsatzes von PPIs, insbesondere bei Patienten, die bereits einem erhöhten CDI-Risiko ausgesetzt sind, und legen nahe, dass eine restriktivere PPI-Verordnung eine wichtige Strategie zur Reduzierung des CDI-Risikos darstellen könnte⁶³.

2.3.4. Rezidive und klinische Komplikationen

Die CDI ist mit erheblichen klinischen Komplikationen und hohen Rezidivraten verbunden. Studien zeigen, dass 19-25 % der Patienten mindestens eine erneute Infektion erleben, wobei das Risiko mit jeder weiteren Episode steigt^{6,55,64}. Diese wiederkehrenden CDI-Fälle (rCDI) sind oft schwerwiegender und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für schwere Komplikationen wie Sepsis, Kolektomie und erhöhte Mortalität verbunden, was das erhebliche Gesundheitsrisiko für betroffene Patienten verdeutlicht^{54,65}.

Zu den Risikofaktoren für erneute Infektionen zählen ein fortgeschrittenes Alter, der Einsatz von Antibiotika nach der Diagnose sowie die Verwendung von Protonenpumpenhemmern (PPIs), die die natürliche Abwehr gegen CDI weiter schwächen können⁶⁶. Komplikationen wie Sepsis, Kolektomien und ulzerative Kolitis treten häufiger bei Patienten mit mehrfachen Rezidiven auf, was die Bedeutung einer effektiven Erstlinientherapie unterstreicht, um wiederholte Krankheitsereignisse zu vermeiden⁶.

Strategien zur Behandlung konzentrieren sich zunehmend darauf, Rezidive zu verhindern, indem effektive Therapien und Methoden zur Wiederherstellung der Darmmikrobiota eingesetzt werden, wie beispielsweise die Stuhltransplantation oder spezifische probiotische Behandlungen, die das Risiko für erneute Infektionen verringern können⁵³.

2.4. Betroffene Bevölkerungsgruppen und Versorgungssettings

CDI betreffen eine Vielzahl von Patientengruppen und Versorgungseinrichtungen. Neben den typischen Akutversorgungseinrichtungen, in denen die CDI besonders häufig auftritt, sind auch Langzeitpflegeeinrichtungen wie Pflegeheime und zunehmend auch ambulante und häusliche Versorgungsbereiche betroffen. Diese weite Verbreitung über unterschiedliche Umgebungen hinweg zeigt, dass CDI ein ernstzunehmendes Gesundheitsproblem darstellt, das das Potenzial hat, sich in verschiedenen Bevölkerungsgruppen auszubreiten^{67,68}.

2.4.1. Akutversorgungseinrichtungen

Die CDI stellt ein erhebliches Problem in Akutkrankenhäusern dar. Studien zeigen jedoch eine zunehmende Inzidenz der CDI in Akutpflegeeinrichtungen, mit Raten, die bis zu fünfmal höher sind als in Langzeitpflegeeinrichtungen, was auf die höhere Exposition gegenüber CDI-Risikofaktoren in diesen Einrichtungen hinweist^{68,69}. Der Hauptfaktor, der die hohen CDI-Raten in Akutkrankenhäusern beeinflusst, ist der Einsatz von Antibiotika. Tatsächlich erklärt der Antibiotikaeinsatz 72 % der Unterschiede in den CDI-Raten zwischen Akut- und Langzeitpflegeeinrichtungen⁶⁸.

Obwohl die Sterblichkeit im Zusammenhang mit der CDI in den letzten Jahren gesunken ist, sind die Krankenhauskosten im Zusammenhang mit CDI-Fällen gestiegen. Dies könnte durch längere Krankenhausaufenthalte und die Notwendigkeit intensiver Behandlungsmethoden zur Infektionskontrolle erklärt werden⁷⁰. Die zunehmenden finanziellen Belastungen verdeutlichen die Dringlichkeit effektiver Präventions- und Managementstrategien, um sowohl die Inzidenz als auch die Kosten einer CDI in verschiedenen Pflegesettings zu reduzieren.

2.4.2. Pflegeheime und Langzeitpflegeeinrichtungen

Langzeitpflegeeinrichtungen stehen vor der Herausforderung, dass CDI häufig aus Akutpflegeeinrichtungen eingeschleppt werden, was die Infektionskontrolle erschwert^{68,71}. CDI stellt in Langzeitpflegeeinrichtungen ein großes Problem dar, da dort eine hohe Inzidenz durch Faktoren wie das fortgeschrittene Alter der Bewohner, bestehende Begleiterkrankungen und häufige Antibiotikaanwendung begünstigt wird^{72,73}. Diese Risikofaktoren führen dazu, dass die Bewohner in Langzeitpflege besonders anfällig für die CDI sind, was die Notwendigkeit präventiver Maßnahmen unterstreicht.

Präventionsstrategien, wie Programme zum Antimicrobial Stewardship und der Einsatz von Probiotika, haben sich als wirksam erwiesen, um die Inzidenz der CDI zu senken und die damit verbundenen Kosten zu reduzieren^{53,74,75}. Umweltkontamination spielt ebenfalls eine Rolle bei der Übertragung der CDI, da die Sporen auf Oberflächen überleben und die Ausbreitung der Infektion begünstigen können⁷⁶. Die Wahl und Dauer der Antibiotikatherapie beeinflussen das CDI-Risiko erheblich; bestimmte Antibiotika sind mit einem höheren Risiko verbunden als andere⁷⁷.

Weitere Risikofaktoren wie Depression und die Einnahme von Antidepressiva könnten das CDI-Risiko zusätzlich erhöhen, was auf komplexe Wechselwirkungen zwischen psychischen und physischen Gesundheitsfaktoren hindeutet⁷⁸. Pflegeheime mit hohem Antibiotikaverbrauch setzen die Bewohner einem erhöhten Risiko antibiotikabedingter Nebenwirkungen aus, einschließlich der CDI, selbst bei Bewohnern, die keine Antibiotika erhalten, was zeigt, dass der Gesamtverbrauch in der Einrichtung eine Rolle für das Infektionsrisiko spielt⁷⁹.

2.4.3. Ambulante und häusliche Versorgung

Die CDI hat sich zu einem bedeutenden Gesundheitsproblem in der Gemeinschaft entwickelt, wobei Fälle aus der nichtstationären Versorgung mittlerweile einen erheblichen Anteil aller CDI-Fälle ausmachen^{67,80}. Zu den Risikofaktoren für außerhalb des Krankenhaus erworbenen CDI zählen die Exposition gegenüber Antibiotika, der Einsatz von Protonenpumpenhemmern (PPIs), das Wohnen in Pflegeheimen sowie der Kontakt mit Säuglingen oder Personen, die aktiv an CDI erkrankt sind^{38,80}. Diese Faktoren begünstigen die Ausbreitung der CDI in ambulanten und häuslichen Bereichen und zeigen, dass die Infektion längst kein rein stationäres Problem mehr ist.

Die Inzidenz von CDI-Fälle außerhalb des Krankenhauses hat sich in den letzten zehn Jahren nahezu verdoppelt, was darauf hinweist, dass auch jüngere Menschen und Personen ohne klassische Risikofaktoren zunehmend betroffen sind^{4,81}. Diese Entwicklung deutet auf eine sich verändernde Epidemiologie der Erkrankung hin, die breitere Bevölkerungsgruppen betrifft als zuvor. Möglicherweise spielen auch Umweltquellen wie Lebensmittel, Wasser und Tiere eine Rolle bei der Übertragung von *C. difficile*, was den Umfang der Übertragungswege erweitert und auf die Notwendigkeit hinweist, diese Faktoren in Präventionsstrategien einzubeziehen⁸¹.

Die Behandlung von außerhalb des Krankenhauses erworbenen CDI-Fällen stellt eine besondere Herausforderung dar, da bis zu 40 % der Fälle eine Krankenhouseinweisung erfordern, was die Belastung für das Gesundheitswesen erhöht und die Bedeutung effektiver Managementstrategien verdeutlicht⁴. Der Anstieg von CDI-Fällen außerhalb der traditionellen Krankenhausumgebung zeigt, dass umfassende Maßnahmen zur Überwachung und Prävention notwendig sind, um die Verbreitung in der Gemeinschaft einzudämmen.

2.4.4. Ökonomische Auswirkungen auf die verschiedenen Versorgungssettings

Die ökonomischen Auswirkungen der CDI variieren je nach Versorgungssetting, sind jedoch in allen Bereichen signifikant⁸². In Akutkrankenhäusern führt die CDI nicht nur zu einer Verlängerung der Verweildauer und der notwendigen Behandlungskosten, sondern auch zu zusätzlichen Kosten durch spezielle Hygienemaßnahmen, Isolationsprotokolle und die intensive Pflege der betroffenen Patienten^{83,84}.

In Pflegeheimen und Langzeitpflegeeinrichtungen erfordert die Behandlung der CDI zusätzliche Ressourcen für die Pflege und Hygienemaßnahmen, was zu einer erhöhten Belastung für die Einrichtungen führt^{85,86}.

Darüber hinaus zeigen Studien, dass die Behandlungskosten der CDI in Pflegeeinrichtungen und Gemeinschaftsumgebungen oft höher ausfallen, wenn die Patienten aufgrund von Komplikationen stationär aufgenommen werden müssen. Die Kombination aus längeren

Krankenhausaufenthalten, erhöhtem Pflegebedarf und intensivierten Hygienemaßnahmen bedeutet, dass die CDI eine erhebliche Belastung für alle Versorgungsbereiche darstellt ⁸⁵.

2.5. Klinische und ökonomische Auswirkungen der CDI im stationären Bereich

Die Behandlung von Patienten mit einer CDI im stationären Bereich stellt für Krankenhäuser eine erhebliche Herausforderung dar, da die Infektion häufig mit verlängerten Krankenhausaufenthalten verbunden ist und zusätzliche Behandlungsbedürfnisse entstehen ^{4,87}. Diese erhöhten Anforderungen führen zu einer gesteigerten Nachfrage nach Ressourcen, was sich in Form eines intensiveren Einsatzes von medizinischem Personal und zusätzlichen Materialien äußert, und tragen zu einem Anstieg der Behandlungskosten bei ⁹. Studien haben gezeigt, dass die Behandlung der CDI nicht nur die direkte Versorgung der betroffenen Patienten beeinflusst, sondern auch weitreichende ökonomische Konsequenzen hat, die sich auf das gesamte Gesundheitssystem auswirken und die finanziellen Belastungen erheblich erhöhen ⁸⁸.

2.5.1. Verlängerte Krankenhausaufenthalte

Eine der bedeutendsten Auswirkungen der CDI in Krankenhäusern ist die verlängerte Aufenthaltsdauer der Patienten, die durch die Infektion verursacht wird und einen erheblichen Einfluss auf die Abläufe im Krankenhaus hat ⁸⁹. Da eine CDI häufig schwere Symptome wie Durchfall, Bauchschmerzen und Fieber hervorruft, ist eine intensive und kontinuierliche Pflege erforderlich, um den Gesundheitszustand der Patienten stabil zu halten und auf mögliche Komplikationen schnell reagieren zu können ⁴. Diese verlängerte Verweildauer führt dazu, dass Betten und Pflegepersonal für längere Zeiträume belegt sind, was dazu führen kann, dass die Versorgungskapazitäten für andere Patienten im Krankenhaus eingeschränkt werden und deren Pflegebedürfnisse möglicherweise nicht ausreichend erfüllt werden können ⁹. CDI-Patienten benötigen oft spezielle, isolierte Pflegebereiche, um die Übertragung der Infektion auf andere Patienten zu verhindern, was die Pflegekosten zusätzlich erhöht und spezifische organisatorische Anforderungen an die Klinik stellt ^{86,89,90}. Studien zeigen, dass die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer für CDI-Patienten deutlich länger ist als für nicht infizierte Patienten, was zu erheblichen zusätzlichen finanziellen Belastungen für das Gesundheitssystem führt und die wirtschaftlichen Ressourcen der Einrichtungen stark beansprucht ^{9,22}.

2.5.2. Erhöhte Antibiotikakosten

Eine CDI entwickelt sich häufig nach der Verwendung von Antibiotika, und ironischerweise basiert auch die Behandlung auf dem Einsatz von Antibiotika ⁹². Die Behandlung mit spezifischen Antibiotika wie Vancomycin oder Fidaxomicin ist notwendig, um die Infektion unter Kontrolle zu bringen und Rezidive zu verhindern, da diese Medikamente besonders wirksam gegen die *Clostridioides difficile*-Bakterien sind ^{93,94}. Diese Medikamente sind jedoch

oft teurer als Standardantibiotika und tragen erheblich zu den Gesamtkosten der Behandlung bei, da ihre spezielle Zusammensetzung und Wirksamkeit mit höheren Produktionskosten verbunden sind ⁹³. Dies gilt insbesondere für Fälle von rezidivierender CDI, bei denen eine verlängerte und intensivere Behandlung erforderlich ist, was zu einer erheblichen Anhäufung der Antibiotikatherapiekosten führt und die finanziellen Belastungen für das Gesundheitssystem verstärkt ⁹³. Die ökonomischen Auswirkungen dieser Medikamentenkosten werden zusätzlich durch das Risiko einer Antibiotikaresistenz verstärkt, da langanhaltende Antibiotikatherapien die Entstehung resisterter Bakterienstämme begünstigen können, was das Problem langfristig aufrechterhält und die Gesundheitskosten weiter in die Höhe treibt ⁹⁵.

2.5.3. Schwerere Krankheitsverläufe und wiederholte Therapien

Während anfängliche Episoden einer CDI oft mit milden bis moderaten Symptomen einhergehen, neigen Patienten mit wiederkehrenden Infektionen dazu, schwerere Krankheitsverläufe zu entwickeln, was zu intensiveren und komplizierteren Behandlungsanforderungen führt ⁹⁶. Diese Patienten benötigen häufig eine langfristigere und wiederholte Behandlung, die eine intensivere medizinische Versorgung erfordert und mehr Ressourcen bindet ^{97,98}. Der Bedarf an wiederholten Therapien und zusätzlichen Interventionen erhöht sowohl die direkten als auch die indirekten Kosten, da die Patienten über längere Zeiträume im Krankenhaus verbleiben und weitere medizinische Eingriffe benötigen, was die Gesamtausgaben und den Ressourceneinsatz zusätzlich belastet ⁹⁹. Die ökonomischen Auswirkungen dieser wiederkehrenden Krankheitsverläufe sind erheblich und betreffen nicht nur die Behandlungskosten, sondern auch die Arbeitsbelastung des Krankenhauspersonals, das zusätzliche Betreuung und Versorgung sicherstellen muss ¹⁰⁰.

2.5.4. Intensivmedizinische Versorgung und die Belastung durch Intensivpflegekosten

In besonders schweren oder komplizierten Fällen einer CDI wird eine Verlegung der Patienten auf die Intensivstation (ICU) erforderlich, um eine umfassende Überwachung und Behandlung sicherzustellen ¹⁰¹. Die intensivmedizinische Versorgung von CDI-Patienten, die aufgrund von Komplikationen wie Sepsis oder Organversagen auf die ICU verlegt werden müssen, gehört zu den kostspieligsten Maßnahmen im stationären Bereich, da diese ICU-Aufenthalte zu einem dramatischen Anstieg der Kosten führen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass diese Patienten rund um die Uhr überwacht und betreut werden müssen, was die Gesamtkosten der CDI-Behandlung erheblich in die Höhe treibt ¹⁰². Studien zeigen, dass die Intensivpflege einer der Hauptkostentreiber bei der stationären Behandlung der CDI ist, da diese Pflegeeinheit erhebliche personelle und materielle Ressourcen beansprucht und zusätzliche diagnostische sowie therapeutische Interventionen erfordert, die die Behandlungskosten weiter steigern ¹⁰².

2.6. Ökonomische Folgen im stationären Bereich durch die CDI

Die ökonomischen Folgen einer CDI umfassen sowohl direkte als auch indirekte Kosten, die im stationären Bereich erhebliche Belastungen für das Gesundheitssystem darstellen. Besonders intensivmedizinische Maßnahmen bei schweren und komplizierten CDI-Fällen tragen maßgeblich zur Gesamtkostenlast bei. Die zunehmende Zahl von CDI-Patienten, die intensivmedizinische Betreuung benötigen, sowie die durch wiederholte Infektionen verursachte Langzeitbelastung verdeutlichen die finanziellen Auswirkungen von CDI und unterstreichen die Bedeutung von Maßnahmen zur Kostenreduzierung und Prävention⁸⁸.

2.6.1. Direkte Kosten: Behandlung und Krankenhausaufenthalt

Die direkten Kosten der CDI-Behandlung in Krankenhäusern sind breit gestreut, mit Schätzungen, die zwischen 2.454 und 29.000 US-Dollar pro Fall liegen, je nach Schweregrad und benötigten Ressourcen⁸³. Die spezifisch zurechenbaren Kosten für eine primäre CDI belaufen sich auf etwa 24.205 US-Dollar, während eine rezidivierende CDI weitere 10.580 US-Dollar hinzufügt, was die finanziellen Anforderungen für das Gesundheitssystem erheblich erhöht¹⁰³. Die jährliche ökonomische Belastung in den USA wird auf über 1,1 Milliarden US-Dollar geschätzt, wobei neuere Schätzungen nahelegen, dass sie aus gesellschaftlicher Sicht sogar bis zu 796 Millionen US-Dollar betragen könnte^{104,105}. Zu den wichtigsten Kostentreibern zählen die verlängerte Verweildauer im Krankenhaus, die Kosten für pharmazeutische Therapien und die Ausgaben für Reinigungsmaßnahmen, um die Verbreitung der Infektion zu verhindern¹⁰⁶.

In Europa zeigen Studien ebenfalls eine erhebliche ökonomische Belastung durch die CDI. So wurden die spezifisch zurechenbaren Kosten pro CDI-Fall auf 9.575 € in Frankreich und zwischen 7.147 € und 7.654 € in Deutschland geschätzt⁷⁵. In Italien belaufen sich die durchschnittlichen Behandlungskosten auf 13.958 € bis 14.023 € pro Fall, während sie in Spanien mit 4.396 € pro Fall deutlich niedriger liegen⁷⁵. Diese Zahlen verdeutlichen die Bandbreite der finanziellen Belastung durch CDI in verschiedenen europäischen Ländern und unterstreichen die Bedeutung regional spezifischer Kostenschätzungen⁷⁵.

Im Krankenhaus erworbene CDI verlängern die Verweildauer (LOS) erheblich. Studien haben gezeigt, dass sich die Verweildauer von Patienten mit einer CDI im Vergleich zu nicht infizierten Patienten um 2,8 bis 16,1 Tage verlängert, was eine erhebliche Belastung für die stationären Ressourcen darstellt³¹. Eine Studie ergab, dass eine CDI die mittlere LOS um 6 Tage verlängerte, während eine andere Studie nach Anpassung einen Anstieg von 4 Tagen berichtete^{91,107}. Die Auswirkungen auf die Verweildauer variieren je nach Schweregrad der Erkrankung, wobei schwere Fälle ungefähr die doppelte zusätzliche LOS im Vergleich zu weniger schweren Fällen verursachen⁸⁷.

2.6.2. Indirekte Kosten: Produktivitätsverlust und Arbeitsausfall

Indirekte Kosten tragen erheblich zur wirtschaftlichen Belastung durch die CDI bei, da Produktivitätsverluste durch krankheitsbedingte Behinderungen und Todesfälle infolge von CDI entstehen. Eine deutsche Studie zur CDI quantifizierte diese indirekten Kosten, indem sie sowohl die Produktivitätsverluste durch krankheitsbedingte Behinderung als auch durch Tod vor dem Rentenalter untersuchte⁸⁸. Die Studie teilte die Patienten in drei Gruppen ein: eine Inzidenzgruppe (CDI-Patienten ohne Rezidiv), eine Rezidivgruppe (CDI-Patienten mit einem oder mehreren Rezidiven) und eine Kontrollgruppe (angepasste Nicht-CDI-Patienten). Die Ergebnisse zeigten, dass die durchschnittlichen indirekten Kosten durch krankheitsbedingte Behinderung und Tod vor dem Rentenalter in der Kontrollgruppe bei €2.122 (95% CI: 1.556–2.688) lagen. Diese Kosten stiegen in den CDI-Gruppen signifikant an, mit €3.582 (95% CI: 2.436–4.727; P = 0,025) in der Inzidenzgruppe und €13.565 (95% CI: 8.673–18.457; P < 0,001) in der Rezidivgruppe⁸⁸. Dies verdeutlicht die beträchtliche indirekte wirtschaftliche Belastung durch die CDI, insbesondere bei Patienten mit wiederkehrenden Infektionen.

2.6.3. Wirtschaftliche Auswirkungen von Rezidiven

Eine besondere Herausforderung bei der ökonomischen Belastung durch die CDI ist die hohe Rate an Rezidiven^{6,11}. Patienten, die eine CDI überstanden haben, entwickeln häufig erneute Infektionen, die oft mit noch schwereren Symptomen und Komplikationen verbunden sind¹¹. Diese wiederkehrenden Infektionen erfordern häufig eine intensivere und langwierigere Behandlung, was die direkten und indirekten Kosten stark erhöht⁶. Die Wiederholung der Behandlungsmethoden, verlängerte Krankenhausaufenthalte und die Anwendung teurerer Antibiotika tragen dazu bei, dass CDI-Rezidive zu einem wesentlichen Kostentreiber im Gesundheitssystem werden^{6,11}.

2.7. Ökonomische Auswirkungen der stationär behandelten CDI in Deutschland

Auch in Deutschland stellt CDI eine erhebliche wirtschaftliche Belastung für das Gesundheitssystem dar. Verschiedene Studien verdeutlichen die umfassenden finanziellen Auswirkungen von CDI auf das deutsche Gesundheitswesen, insbesondere in stationären Einrichtungen, wo direkte und indirekte Kosten durch die Infektion sowohl für Krankenhäuser als auch für das gesamte Gesundheitssystem entstehen.

In einer detaillierten Kostenanalyse auf Basis von DRG-Daten untersuchten Grube et al. (2015) die CDI-bezogenen Ausgaben in deutschen Krankenhäusern⁹. Die Studie umfasste 2.767 CDI-Episoden in 37 deutschen Krankenhäusern und verglich die Kosten mithilfe eines Propensity-Score-Matchings mit nicht infizierten Kontrollgruppen. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit einer primären CDI-Diagnose (PD) eine durchschnittliche Verweildauer von 11,2 Tagen hatten, verglichen mit 8,5 Tagen in der Kontrollgruppe. Die durchschnittlichen

Kosten pro Fall betrugen 4.132 € und lagen damit 536 € über denen der Kontrollgruppe, was zu einem durchschnittlichen Verlust von -1.064 € pro Fall führte, im Vergleich zu -636 € in der Kontrollgruppe ⁹. Patienten mit einer sekundären CDI-Diagnose (SD) wiesen eine deutlich längere Krankenhausaufenthaltsdauer von 28,8 Tagen auf, verglichen mit 18,1 Tagen in der Kontrollgruppe. Die durchschnittlichen Kosten beliefen sich auf 19.381 € pro Fall, was 6.299 € mehr als in der Kontrollgruppe betrug. Der durchschnittliche Verlust lag bei -3.442 € pro Fall, verglichen mit -849 € in der Kontrollgruppe ⁹. Besonders stark betroffen waren Patienten mit rezidivierenden CDI-Fällen (RD), die eine durchschnittliche Verweildauer von 37,3 Tagen aufwiesen, verglichen mit 21,3 Tagen in der Kontrollgruppe. Die Kosten für diese Patienten betrugen im Durchschnitt 20.755 €, was einem Unterschied von 7.654 € zur Kontrollgruppe entspricht. Der durchschnittliche Verlust pro Fall lag bei -4.196 €, verglichen mit -1.109 € in der Kontrollgruppe ⁹. Diese Daten legen nahe, dass die Reduktion der CDI-Inzidenz und insbesondere der Rezidive signifikante Kosteneinsparungen im stationären Sektor bewirken könnte.

In einer retrospektiven Analyse der Universitätsmedizin Greifswald wurden die tatsächlichen Kosten der CDI detailliert untersucht ¹⁰⁸. Die Studie zeigt, dass pro CDI-Patient durchschnittlich 5.263 € an zusätzlichen Kosten entstehen. Der größte Kostentreiber sind Erlösausfälle aufgrund der verlängerten Verweildauer, die mit 2.556 € pro Fall zu Buche schlagen. Dies wird gefolgt von weiteren Opportunitätskosten durch Bettensperrungen während der Isolierung, die im Schnitt 2.413 € pro Fall ausmachen. Zusammen stellen diese beiden Faktoren 94% der Gesamtkosten dar. Im Vergleich dazu sind die Ausgaben für Hygienemaßnahmen (254 €), Arzneimittel (23 €) und Laboruntersuchungen (17 €) relativ gering ¹⁰⁸. Eine weitere retrospektive Analyse zur ökonomischen Belastung durch CDI im deutschen Gesundheitssystem hat die direkten Behandlungskosten sowie die Auswirkungen von Rezidiven untersucht ⁸⁸. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit einer primären CDI im Schnitt Kosten von 18.460 € verursachten, während die Kosten bei Patienten mit mindestens einem Rezidiv auf 73.900 € anstiegen ⁸⁸. Im Vergleich dazu lagen die Kosten bei nicht infizierten Kontrollpatienten bei 14.530 €. Der Hauptkostentreiber war die signifikant verlängerte Krankenhausverweildauer, die in der Rezidivgruppe mit durchschnittlich 94 Tagen mehr als dreimal so hoch war wie in der Inzidenzgruppe (32 Tage) und fast viermal so hoch wie in der Kontrollgruppe (24 Tage). Darüber hinaus waren Patienten mit Rezidiven deutlich länger auf eine antibiotische CDI-Therapie angewiesen (36 Tage im Vergleich zu 11 Tagen in der Inzidenzgruppe) ⁸⁸. Diese Ergebnisse unterstreichen die erheblichen finanziellen Auswirkungen von CDI-Rezidiven und die Notwendigkeit innovativer Behandlungsstrategien, um sowohl die Kosten zu senken als auch erneute Infektionen zu verhindern.

2.8. Wissenschaftliche Lücken

Die bisherigen Studien zu den ökonomischen Auswirkungen der stationär behandelten CDI in Deutschland haben wichtige Einblicke geliefert. Es gibt jedoch nach wie vor Lücken im Verständnis der spezifischen Belastungen, die die CDI für unterschiedliche Behandlungssituationen und Patientengruppen im deutschen Gesundheitssystem verursacht. Insbesondere ist weiterer Forschungsbedarf vorhanden, um die Ressourcen- und Produktivitätsskosten bei stationären CDI-Patienten umfassender zu analysieren, vor allem bei Patienten mit schwer therapierbaren oder rezidivierenden Infektionen. Ziel dieser Arbeit ist es, die ökonomischen Auswirkungen der CDI im stationären Bereich detailliert darzustellen und die spezifischen Kostentreiber zu identifizieren, um eine fundierte Grundlage für zukünftige Maßnahmen zur Kostenreduktion und zur Verbesserung der Patientenversorgung zu schaffen. Obwohl einige Studien die Kosten der CDI im deutschen Gesundheitssystem untersuchen, gibt es bisher keine umfassende Analyse, die sich gezielt mit den inkrementellen Kosten bei therapieresistenten und rezidivierenden CDI-Fällen befasst. Frühere Studien wie die von Grube et al. (2015), Hübner et al. (2013) und Heimann et al. (2015) haben zwar wertvolle Erkenntnisse über die Kostenbelastung durch die CDI geliefert, doch der spezifische Fokus auf Patienten mit wiederkehrenden und schwer behandelbaren Infektionen bleibt unterrepräsentiert^{9,88,108}. Ebenso fehlt eine differenzierte Analyse, die die ökonomischen Auswirkungen der CDI im stationären Bereich vergleicht und den Einfluss von Faktoren wie Verweildauer, Intensivbehandlung und Medikamentenkosten auf die Gesamtkosten für das Gesundheitssystem detailliert darstellt.

Darüber hinaus fehlt in den bisherigen Analysen eine umfassende Betrachtung der indirekten Kosten, die durch die CDI entstehen, wie beispielsweise Produktivitätsverluste und Arbeitsausfälle, die durch langwierige Behandlungszeiten und rezidivierende Krankheitsverläufe verursacht werden. Frühere Studien zur Kostenbelastung durch die CDI in Deutschland verdeutlichen zwar die wirtschaftlichen Herausforderungen durch rezidivierende CDI-Fälle, aber der Einfluss indirekter Kosten wird oft nur am Rande behandelt und bleibt damit ein wichtiges Thema für weitere Untersuchungen^{9,88}.

2.9. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die ökonomische Belastung der CDI im deutschen Gesundheitssystem im stationären Bereich umfassend zu analysieren, wobei sowohl direkte als auch indirekte Kosten betrachtet wurden. Basierend auf der IBIS-Studie (2017–2020) wurden die spezifischen Kostenstrukturen für refraktäre und rezidivierende CDI-Fälle untersucht, die aufgrund häufiger Rückfälle und intensiver Behandlungsbedarfe einen wesentlichen Anteil an den Gesamtkosten ausmachen.

2.9.1. Forschungsfragen und Hypothesen

Die zentrale Forschungsfrage dieser Arbeit lautete:

Welche ökonomischen Auswirkungen hat die CDI im deutschen Gesundheitssystem im stationären Bereich, und wie unterscheiden sich die Kostenstrukturen zwischen einmaligen, rezidivierenden und therapierefraktären CDI-Fällen?

Diese Frage wurde durch mehrere Teilfragen ergänzt:

- 1. Welche direkten und indirekten Kosten entstehen im stationären Bereich durch die CDI, insbesondere in den verschiedenen Patientengruppen (einmalige, refraktäre und rezidivierende CDI)?**
- 2. In welchem Ausmaß tragen spezifische Faktoren wie Krankenhausverweildauer, Isolationsanforderungen, gezielte Antibiotikatherapie und Art des eingesetzten Antibiotikums zur Kostensteigerung bei den verschiedenen CDI-Formen bei?**
- 3. Welche Unterschiede lassen sich in den Gesamtkosten zwischen den Patientengruppen (einmalige, refraktäre und rezidivierende CDI) erkennen, und wie beeinflussen diese Unterschiede die wirtschaftliche Belastung des Gesundheitssystems insgesamt?**

Basierend auf diesen Fragen wird die Hypothese aufgestellt, dass rezidivierende und refraktäre CDI-Fälle signifikant höhere direkte und indirekte Kosten verursachen als einmalige Infektionen und dass spezifische Behandlungsmaßnahmen wie Isolationsanforderungen, gezielte Antibiotikatherapien und verlängerte Krankenhausverweildauer wesentliche Kostentreiber bei der stationären CDI-Behandlung darstellen.

2.9.2. Wissenschaftlicher und praktischer Nutzen der Arbeit

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen das Verständnis für die ökonomische Belastung durch die CDI im deutschen Gesundheitssystem erweitern, insbesondere im Hinblick auf die direkten und indirekten Kosten, die durch unterschiedliche Verlaufsformen der Infektion entstehen. Durch die detaillierte Analyse der wesentlichen Kostentreiber, wie verlängerte Krankenhausverweildauer, isolierte Pflegeanforderungen und erhöhte Behandlungsintensität bei rezidivierenden und schwer therapierbaren CDI-Fällen, liefert diese Studie eine fundierte Basis für gezielte Maßnahmen zur Kostenreduktion.

Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der differenzierten Kostenanalyse zwischen einmaligen, rezidivierenden und schwer therapierbaren Infektionen, um politische und gesundheitspolitische Entscheidungen zur Ressourcenverteilung zu unterstützen. Die Identifikation der Haupteinflussfaktoren und Kostenunterschiede könnte dabei helfen, spezifische Behandlungsstrategien zu entwickeln, die die ökonomische Belastung durch CDI nachhaltig verringern. Zudem hebt die Analyse der indirekten Kosten die Bedeutung hervor,

CDI-Patienten auch im Kontext krankheitsbedingter Produktivitätsverluste zu unterstützen, um langfristige gesellschaftliche Kosten zu minimieren.

3. Material und Methoden

3.1. Material

Die vorliegende Arbeit basiert auf der IBIS-Studie (Incidence and economic burden of *Clostridioides difficile* infections in inpatient settings of the German health care system), einer multizentrischen, nicht-interventionellen, retrospektiv und prospektiv angelegten Kohortenstudie zur Erhebung der gesundheitsökonomischen Auswirkungen von CDI in deutschen Akutkrankenhäusern¹⁰⁹. Die Erhebung erfolgte im Zeitraum von August 2017 bis September 2020 an zehn klinischen Zentren in Deutschland unter Leitung des Klinischen Studienzentrums II für Infektiologie an der Uniklinik Köln. Die beteiligten Kliniken setzen sich aus sieben Universitätskliniken, zwei kommunalen Krankenhäusern und einer Rehabilitationsklinik zusammen. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die stationär aufgrund einer indexhaften CDI behandelt wurden. Die Studie wurde unter realitätsnahen Versorgungsbedingungen durchgeführt, ohne Einflussnahme auf therapeutische Entscheidungen durch die behandelnden Ärzte.

3.1.1. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Für die IBIS-Studie wurde ein definiertes Patientenkollektiv ausgewählt, das klare epidemiologische, klinische und mikrobiologische Einschlusskriterien erfüllte. In die Untersuchung eingeschlossen wurden erwachsene Patienten, die während des Studienzeitraums in einem der zehn teilnehmenden Krankenhäuser aufgrund einer gesicherten CDI stationär behandelt wurden. Voraussetzung für den Studieneinschluss war der Nachweis einer Index CDI Episode. Es durfte innerhalb der letzten 84 Tage vor der aktuellen Episode keine vorausgehende CDI diagnostiziert worden sein.

Die Diagnose einer CDI basierte auf den Kriterien der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)¹¹⁰ und erforderte das gleichzeitige Vorliegen typischer klinischer Symptome sowie eines positiven mikrobiologischen Nachweises. Klinisch wurde die Infektion definiert durch das Auftreten von mindestens drei ungeformten Stuhlgängen pro Tag, entsprechend der Bristol-Stuhlform Typ 5 bis 7. Diagnostisch musste ein Glutamatdehydrogenase-Test (GDH) oder ein PCR-Nachweis für Toxin B positiv ausfallen. Ergänzend war ein positiver Nachweis von *C. difficile*-Toxin A und/oder B mittels Enzymimmunoassay (EIA) erforderlich, um die Spezifität und Sensitivität der Diagnostik abzusichern^{109,111}.

Die Studienteilnahme setzte eine schriftliche Einwilligung voraus, welche im Rahmen der stationären Aufnahme durch das ärztliche Personal eingeholt wurde. Bei Patienten, die aufgrund schwerer Erkrankung (z. B. Intensivpflichtigkeit, kognitive Einschränkung) nicht in der Lage waren, eine Einwilligung selbst abzugeben, war ein retrospektiver Studieneinschluss

zulässig. In diesen Fällen erfolgte eine vollständige Dokumentation der klinischen und gesundheitsökonomischen Parameter basierend auf der Krankenakte.

Patienten mit einer CDI-Diagnose innerhalb der vorausgegangenen 84 Tage wurden von einer Studienteilnahme ausgeschlossen.

3.1.2. Klassifikation der Infektion

Patienten wurden basierend auf dem klinischen Verlauf in drei Gruppen eingeteilt:

- **Indexgruppe:** Patienten mit erstmalig dokumentierter CDI.
- **Refraktärgruppe:** Patienten, die trotz adäquater antimikrobieller Behandlung innerhalb von zehn Tagen keine Besserung der klinischen Symptomatik zeigten. Diese Fälle wurden als refraktäre CDI klassifiziert.
- **Rezidivgruppe:** Patienten, bei denen innerhalb von 90 Tagen nach klinischem Ansprechen erneut typische Symptome einer CDI auftraten und die Diagnose durch einen erneuten mikrobiologischen Nachweis bestätigt wurde. Der Tag des Rezidivs markierte in diesen Fällen den Beginn einer neuen Beobachtungsperiode ^{109,110}.

Durch diese Gruppeneinteilung wurde eine vergleichbare, valide Einordnung der Infektionsverläufe im Rahmen der gesundheitsökonomischen Bewertung gewährleistet. Eine objektive Abgrenzung zwischen Therapieversagen und Wiederauftreten der Erkrankung war dabei von zentraler Bedeutung.

3.1.3. Erhobene Variablen und Datenquellen

Im Rahmen der IBIS-Studie wurde ein umfassender Datensatz auf Patientenebene erhoben, der sowohl medizinisch-klinische als auch gesundheitsökonomische Informationen enthielt. Die Erhebung erfolgte standardisiert und datenschutzkonform über die webbasierte Plattform ClinicalSurveys.Net.

Zu den demografischen Basisvariablen zählten Alter, Geschlecht und die Grunddiagnose bei stationärer Aufnahme. Zusätzlich wurden klinisch relevante Parameter wie die Anzahl vorbestehender Komorbiditäten, welche mittels Charlson Comorbidity Index klassifiziert wurden, der Karnofsky-Performance-Status zur Einschätzung des funktionellen Allgemeinzustands sowie bei intensivpflichtigen Patienten der APACHE-II-Score dokumentiert. Im Hinblick auf die Infektionsanamnese wurden Angaben zu hospitalisierungsassoziierten Risikofaktoren wie Antibiotikatherapie in den letzten drei Monaten, Protonenpumpeninhibitor-(PPI)-Einnahme, sowie vorangegangene Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten zwölf Monate erfasst. Auch der Immunstatus der Patienten wurde dokumentiert, einschließlich

Angaben zu Neutropenie, allogener Stammzelltransplantation, systemischer immunsuppressiver Therapie sowie angeborenen Immundefekten^{109,111}.

Die Behandlungsdaten umfassten Art, Dauer und Kombination der eingesetzten antimikrobiellen Therapie gegen CDI. Zusätzlich wurde der Einsatz unterstützender Maßnahmen wie parenteraler Ernährung, stationärer Isolierung in Einzelzimmern und Beatmungspflichtigkeit erfasst. Darüber hinaus beinhaltete der Datensatz differenzierte Informationen zur Verweildauer auf den unterschiedlichen Versorgungsstufen im Krankenhaus, einschließlich Aufenthalt auf Allgemeinstation, Intermediate Care Unit, Intensivstation sowie Transplantationseinheiten. Diese Angaben bildeten die Grundlage für die spätere gesundheitsökonomische Bewertung^{109,111}.

Auch ökonomisch relevante Parameter wurden erfasst. Dazu gehörten die direkt zurechenbaren Behandlungskosten wie z.B. für stationäre Versorgung, medikamentöse Therapie und die Diagnostik sowie auch indirekte Kosten, die sich aus krankheitsbedingten Produktivitätsverlusten während des stationären Aufenthalts ergaben¹⁰⁹.

3.2 Methoden

3.2.1. Beobachtungszeitraum und Follow-Up

Die Beobachtung der Patienten erfolgte über einen definierten Zeitraum von mindestens 90 Tagen ab dem Tag der Erstdiagnose einer CDI. Dieser Zeitraum diente der Erfassung des primären Krankheitsverlaufs sowie potenzieller Folgekomplikationen oder Wiederauftreten der Infektion (Rezidive). Für jede eingeschlossene Person begann der Beobachtungszeitraum mit dem Tag der mikrobiologisch und klinisch bestätigten CDI-Diagnose (Studienvisite 1). Trat innerhalb dieses Beobachtungszeitraums ein klinisch und mikrobiologisch bestätigtes Rezidiv auf, so wurde der Follow-up-Zeitraum automatisch um weitere 90 Tage ab dem Tag der Rezidivdiagnose verlängert. Wiederholte Verlängerungen des Beobachtungszeitraums waren somit möglich. Die kontinuierliche Erfassung über ein dynamisches Follow-up-Modell erlaubte es, sowohl einmalige als auch mehrfache Verläufe zu dokumentieren und miteinander zu vergleichen. Besonders bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung konnte so eine realistische Einschätzung der Krankheitslast und ihrer ökonomischen Folgen ermöglicht werden.

Die Erhebung der Studiendaten erfolgte im Rahmen eines festgelegten Visitenplans, der die Beobachtungszeit systematisch strukturierte.

- **Tag 0 (Visite 1):** Einschlussvisite mit Aufklärung, Einholung der Einwilligung, Basisdatenerhebung
- **Tag 10 (±2):** Erste Nachbefragung
- **Tag 45 (±4):** Kontaktaufnahme zur Erfassung möglicher Rezidive

- **Tag 90 (±4):** Abschlussvisite
 - **Verlängerungsvisiten bei Rezidiv:** analog nach 45 und 90 Tagen nach Rezidivdiagnose
- 109

3.2.2. Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics, Version 29.0 für Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA), durchgeführt. Je nach Datenart wurden Patientenmerkmale, Behandlungsdauer und Kostendaten entweder als Mittelwert mit 95 %-Konfidenzintervall (KI), als Median mit Minimum und Maximum, oder als absolute und prozentuale Häufigkeiten angegeben. Die untersuchten Patientengruppen wurden in die drei Kategorien Indexgruppe, Refraktär-gruppe und Rezidivgruppe eingeteilt. Für den Gruppenvergleich wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) verwendet, um signifikante Unterschiede zu ermitteln. Die Analyse der Kostendaten wurde zusätzlich mit einem Bootstrapping-Verfahren durchgeführt, bei dem 10.000 Stichproben gezogen wurden. Der Startwert des Mersenne-Twister-Zufallszahlengenerators wurde auf 1.000 gesetzt. Zur Analyse der Häufigkeit von Rezidiven und refraktären Verläufen in Abhängigkeit von der eingesetzten Therapie mit Fidaxomicin, Metronidazol oder Vancomycin ¹¹¹ kam ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test zur Anwendung. Ein p-Wert < 0,05 wurde als Schwelle für statistische Signifikanz definiert ^{109,111}.

3.2.3. Gesundheitsökonomische Auswertung

Die gesundheitsökonomische Auswertung der IBIS-Studie erfolgte aus gesellschaftlicher Perspektive, mit dem Ziel, sowohl direkte medizinische Kosten als auch indirekte Kosten durch Produktivitätsverluste differenziert zu erfassen. Die Methodik orientierte sich an den CHEERS 2022-Leitlinien (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards) ¹¹², die internationale Standards für ökonomische Evaluationen im Gesundheitswesen definieren ^{109,111}.

Unter direkten Kosten wurden alle unmittelbar der medizinischen Versorgung zurechenbaren Ausgaben verstanden. Hierzu zählten in erster Linie die Kosten der stationären Behandlung, differenziert nach Aufenthalten auf Allgemeinstation, Intermediate Care (IMC), Intensivstation (ICU) und Transplantationseinheit (BMT). Die Bewertung dieser Aufenthalte erfolgte auf Basis der G-DRG-Kalkulationsmatrix des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) ¹¹³. Für jede Versorgungseinheit wurden tagesgenaue Berechnungen anhand durchschnittlicher Fallkosten vorgenommen, die Personal-, Sach- und Infrastrukturkosten einschlossen ^{109,111}.

Zusätzlich wurden medikamentöse Therapiekosten für die antimikrobielle Behandlung der CDI berücksichtigt. Die Arzneimittelpreise wurden dabei auf Grundlage der LAUER-Taxe (LAUER-FISCHER GmbH, Fürth, Germany) zum Stand des jeweiligen Behandlungszeitraums berechnet ¹¹¹. Begleitmedikation und supportive Maßnahmen wie z. B. parenterale Ernährung

flossen ebenfalls in die direkte Kostenanalyse ein. Weiterhin wurden Diagnostik- und Isolationskosten berücksichtigt. Letztere beinhalteten Einzelzimmeraufenthalte, erweiterte Hygienemaßnahmen sowie zusätzlichen Personalbedarf bei infektiologischer Isolation^{109,111}.

Die indirekten Kosten beinhalteten Produktivitätsverluste, die durch krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit während des stationären Aufenthalts verursacht wurden. Eingeschlossen wurden nur Patienten im erwerbsfähigen Alter zwischen 18 und 65 Jahren. Die Berechnung erfolgte nach dem Friktionskostenmodell, das davon ausgeht, dass wirtschaftlicher Schaden primär in der Zeit entsteht, in der eine erkrankte Arbeitskraft noch nicht ersetzt wurde. Als Referenzwert wurde das durchschnittliche Bruttojahreseinkommen in Deutschland herangezogen, basierend auf den Angaben des Statistischen Bundesamts. Ein Kalenderjahr wurde mit 250 Arbeitstagen veranschlagt^{109,111}.

Alle Kostenangaben wurden in Euro (€) angegeben und auf das Kalenderjahr 2020 bezogen. Um zukünftige oder längere Behandlungsverläufe ökonomisch korrekt zu berücksichtigen, wurde ein jährlicher Diskontsatz von 5 % angewendet. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen mit alternativen Diskontsätzen von 0 % und 3 % durchgeführt, um die Stabilität der Berechnungen gegenüber Änderungen in den Annahmen zu überprüfen^{109,111}.

3.2.4. Ethische und regulatorische Rahmenbedingungen

Die meiner Arbeit zugrunde liegende Studie wurde bei ClinicalTrials.gov registriert (NCT 03141775). Eine primäre ethische Zustimmung wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln eingeholt (lokale Ethik-ID Genehmigung 20–1023-NIS).

3.2.5. Finanzielle Unterstützung

Die IBIS-Studie wurde finanziell durch Merck Sharp & Dohme Corp., einer Tochtergesellschaft von Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, unterstützt.

Für die sprachliche Bearbeitung und die Umformulierung einzelner Abschnitte dieser Arbeit wurde zudem eine KI-gestützte Übersetzungs- und Formulierungshilfe (ChatGPT) genutzt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

In der IBIS-Studie wurden zwischen August 2017 und September 2020 insgesamt 593 Teilnehmer erfasst. Davon wurden 58 aufgrund unvollständiger Datensätze oder fehlender CDI-Behandlung ausgeschlossen, sodass 535 Patienten für die gesundheitsökonomische Bewertung zur Verfügung standen. Die Patienten wurden in drei Kategorien unterteilt: 370 Patienten mit einer einzigen CDI-Episode (Indexgruppe), 116 Patienten mit therapieresistenter CDI (Refraktärgruppe) und 49 Patienten mit rezidivierenden Infektionen (Rezidivgruppe) (Tabelle 1). Von den 535 bewerteten Patienten war die Mehrheit über 65 Jahre alt, mit einem Durchschnittsalter von 71 Jahren in der Indexgruppe, 70 Jahren in der Refraktärgruppe und 77 Jahren in der Rezidivgruppe. Der Anteil weiblicher Patienten lag bei 43 % in der Indexgruppe, 49 % in der Refraktärgruppe und 55 % in der Rezidivgruppe (Tabelle 1). Hinsichtlich der Begleiterkrankungen hatten viele Patienten chronische Krankheiten, darunter kardiovaskuläre Erkrankungen (über 70 %), endokrinologische Erkrankungen und gastroenterologische Erkrankungen (außer CDI). Ein relevanter Anteil der Patienten, insbesondere in der Rezidivgruppe, wies eine Immunschwäche auf, die durch eine Neutropenie, eine Steroidtherapie oder andere immunsuppressive Medikamente hervorgerufen wurde (Tabelle 1).

Tabelle 1: Patientencharakteristika

	Index-Gruppe (n= 370)	Refraktär-Gruppe (n= 116)	Rezidiv-Gruppe (n= 49)	P-Wert
Alter in Jahren, Median (Bereich)	71 (20 – 99)	70 (38 – 94)	77 (23 – 90)	0.257
Weibliches Geschlecht, n (%)	160 (43)	57 (49)	27 (55)	0.203
Patienten im arbeitsfähigen Alter, n (%)	132 (36)	39 (34)	15 (31)	0,748
Komorbiditäten, n (%)				
• Herz-Kreislauf-Erkrankungen	259 (70)	74 (64)	38 (78)	0.192
• Endokrinologische Erkrankungen	151 (41)	41 (35)	28 (57)	0.033
• Gastroenterologische Erkrankungen (außer CDI)	140 (38)	45 (39)	23 (47)	0.472
• Hämatologische/onkologische Erkrankungen	158 (43)	54 (47)	23 (47)	0.695
• Nephrologische Erkrankung	165 (45)	43 (37)	25 (51)	0.197
• Psychiatrische Erkrankungen	54 (15)	25 (22)	13 (27)	0.043
• Lungenerkrankungen	119 (32)	46 (40)	13 (27)	0.189
Immunschwäche, n (%)				
• Neutropenie (<500 Neutrophile/mm ³)	52 (14)	14 (12)	4 (8)	0.568

	Index-Gruppe (n= 370)	Refraktär-Gruppe (n= 116)	Rezidiv-Gruppe (n= 49)	P-Wert
• Allogene Stammzelltransplantation	17 (5)	9 (8)	1 (2)	0.348
• Kortikosteroide	85 (23)	26 (22)	10 (20)	0.569
• T-Zell-Immunsuppressiva	61 (17)	17 (15)	4 (8)	0.222
• Vererbte schwere Immunschwäche	3 (1)	0 (0)	1 (2)	0.348
Charlson-Komorbiditätsindex, Mittelwert (95 % KI)	6.2 (5.9 – 6.6)	6.8 (5.5 – 8.1)	6.5 (5.7 – 7.4)	0.501
CDI-Episode innerhalb von 84 Tagen, n (%)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0.630
Behandlung mit Antibiotika in den letzten 3 Monaten, n (%)	250 (68)	85 (73)	36 (74)	0.453
Krankenhausaufenthalte in den letzten 12 Monaten, n (%)	282 (76)	90 (78)	41 (84)	0.563

CDI - Clostridioides-difficile-Infektion; KI: Konfidenzintervall

4.2 Gesamtkosten pro Patient

Die Gesamtkosten pro CDI-Patient steigen signifikant mit dem Schweregrad und Verlauf der Infektion. Während die Kosten in der Indexgruppe moderat sind, führen refraktäre und rezidivierende Fälle zu erheblich höheren Gesamtausgaben (Tabelle 2). Diese Kosten umfassen sowohl die direkten Ressourcenaufwendungen als auch die indirekten Kosten durch Produktivitätsverluste. Die Sensitivitätsanalyse, die mit verschiedenen Diskontierungsgraten durchgeführt wurde, bestätigt die Robustheit dieser Kostenschätzungen: Auch bei einer Variation der Diskontierungsrate bleiben die Unterschiede in den Gesamtkosten zwischen den Patientengruppen signifikant ($P<0.001$) (Tabelle 2).

4.3 Direkte Kosten

Die Analyse der direkten Kosten für CDI-Patienten zeigt klare Trends in Abhängigkeit vom Schweregrad und Verlauf der Infektion. In der allgemeinen Pflegestation steigen die durchschnittlichen Behandlungskosten statistisch signifikant an, wenn man die einmaligen CDI-Fälle mit den refraktären und rezidivierenden Fällen vergleicht ($P=0.003$; Tabelle 2). Dieser Anstieg setzt sich auch in anderen Behandlungseinheiten fort: Während die Kosten für die Überwachung von Patienten mit einmaliger Infektion relativ niedrig sind, zeigt sich bei refraktären und rezidivierenden Infektionen eine signifikante Zunahme der Kosten ($P<0.001$). Auch für spezialisierte Einheiten, wie die Intensivpflege, sind höhere Ressourcen-Kosten bei komplexeren Krankheitsverläufen zu beobachten, wenn auch weniger stark ausgeprägt als in den allgemeinen und Intermediate-Care-Einheiten (Tabelle 2).

Besonders starke Kostentreiber sind gezielte antimikrobielle Therapien, bei denen sich die Ausgaben für refraktäre und rezidivierende CDI-Fälle im Vergleich zu einfachen Fällen ebenfalls signifikant erhöhen (P<0.001; Tabelle 2).

4.4 Indirekte Kosten

Von den eingeschlossenen 535 Patienten waren 186 im Alter von 18 bis 65 Jahren und damit für die Analyse der Produktivitätsverluste geeignet. Sie verteilen sich auf 132 Patienten in der Indexgruppe, 39 Patienten in der Refraktärgruppe und 15 Patienten in der Rezidivgruppe. Die indirekten Kosten durch Produktivitätsverluste bei CDI-Patienten zeigen ebenfalls deutliche Unterschiede je nach Infektionsverlauf. Bei Patienten mit einer einmaligen Infektion sind die Kosten für krankheitsbedingte Ausfallzeiten relativ moderat (Tabelle 2). Im Vergleich dazu steigen die Produktivitätsverluste für Patienten mit refraktären und rezidivierenden Infektionen an, jedoch waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant (Tabelle 2).

Tabelle 2: **Kostenvariablen, in Euro**

	Index Gruppe (n= 370)	Refraktär- Gruppe (n= 116)	Rezidiv- Gruppe (n= 49)	P-Wert
Ressourcenkosten, Mittelwert (95 % KI)				
• Allgemeinstation	7,381 (6,608 – 8,211)	9,555 (8,092 – 11,120)	10,601 (8,134 – 13,480)	0.003
• Überwachungsstation	713 (500 – 956)	1,572 (966 – 2,268)	3,204 (720 – 6,567)	<0,001
• Abteilung für Knochenmarktransplantation	297 (53 – 632)	765 (27 – 2,020)	736 (0 – 2,404)	0.456
• Intensivstation	2,915 (2,171 – 3,737)	4,336 (2,404 – 6,695)	4,592 (1,483 – 8,553)	0.229
• Mechanische Beatmung	236 (145 – 347)	399 (193 – 664)	322 (65 – 663)	0.400
• Pharmazeutische Wirkstoffe für die CDI-Behandlung	285 (260 – 311)	514 (411 – 621)	795 (577 – 1,056)	<0,001
Kosten für Produktivitätsverluste durch stationäre Behandlung, Mittelwert (95 % KI)	1,812 (1,429 – 2,235)	2,862 (1,993 – 3,794)	2,357 (1,107 – 3,812)	0.064
Gesamtkosten (Ressourcenkosten & Produktivitätsverluste), Mittelwert (95% KI)	13,607 (12,124 – 15,171)	19,953 (16,839 – 23,377)	22,671 (16,088 – 30,474)	<0,001
Sensitivitätsanalyse der Gesamtkosten, Mittelwert (95%-KI)				
• 0 %	14,857 (13,200 – 16,603)	21,754 (18,271 – 25,593)	25,486 (17,885 – 34,493)	<0,001

	Index Gruppe (n= 370)	Refraktär- Gruppe (n= 116)	Rezidiv- Gruppe (n= 49)	P-Wert
• 3 %	14,106 (12,548 – 15,741)	20,668 (17,399 – 24,248)	23,755 (16,762 – 32,001)	<0,001

CDI - Clostridioides-difficile-Infektion; KI: Konfidenzintervall

4.5 Stationäre Behandlungsdauer

Die durchschnittliche Behandlungsdauer von CDI-Patienten zeigt signifikante Unterschiede in den verschiedenen Stationen, abhängig von der Schwere und dem Verlauf der Infektion. In der allgemeinen Pflegestation verlängert sich die Aufenthaltsdauer von durchschnittlich 26 Tagen in der Indexgruppe auf 32 Tage in der Refraktärgruppe und auf 37 Tage in der Rezidivgruppe ($P=0.005$) (Tabelle 3). In der Überwachungsstation zeigt sich ein noch deutlicherer Unterschied: Während die Indexgruppe durchschnittlich 1 Tag verbringt, benötigen Patienten in der Refraktärgruppe 3 Tage und in der Rezidivgruppe sogar 5 Tage ($P<0.001$). Auf der Intensivstation und auf der Knochenmarktransplantationseinheit wurden zwar auch längere Aufenthalte bei schwereren Infektionen beobachtet, jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede (Tabelle 3).

4.6 Gesamte Krankenhausverweildauer

Die gesamte Krankenhausverweildauer erhöht sich signifikant mit der Schwere der Erkrankung: Die Indexgruppe verbringt durchschnittlich 30 Tage im Krankenhaus, während dieser Zeitraum in der Refraktärgruppe auf 41 Tage und in der Rezidivgruppe auf 47 Tage ansteigt ($P<0.001$) (Tabelle 3).

4.7 Isolations- und Antibiotikatherapiedauer

Besonders stark ausgeprägt sind die Unterschiede bei CDI-spezifischen Maßnahmen wie Isolation und gezielter Antibiotikatherapie. Rezidivierende Fälle erfordern eine Isolation in Einzelzimmern für durchschnittlich 23 Tage, gefolgt von 15 Tagen in der Refraktärgruppe und 11 Tagen in der Indexgruppe ($P<0.001$) (Tabelle 3). Die Dauer der gezielten Antibiotikatherapie zeigt einen ähnlichen Trend: Patienten in der Rezidivgruppe benötigen durchschnittlich 24 Tage gezielte antibiotische Behandlung, während die Refraktärgruppe auf 15 Tage und die Indexgruppe auf 11 Tage kommt ($P<0.001$) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Behandlungsdauer

	Index Gruppe (n= 370)	Refraktär- Gruppe (n= 116)	Rezidiv- Gruppe (n= 49)	P-Wert
Stationäre Behandlungsdauer in Tagen, Mittelwert (95%-KI)				
• Allgemeinstation	26 (23 – 28)	32 (27 – 37)	37 (28 – 46)	0.005
• Überwachungsstation	1 (1 – 2)	3 (1 – 4)	5 (1 – 9)	<0,001

	Index Gruppe (n= 370)	Refraktär- Gruppe (n= 116)	Rezidiv- Gruppe (n= 49)	P-Wert
• Abteilung für Knochenmarktransplantation	1 (1 – 1)	2 (1 – 4)	1 (1 – 4)	0.190
• Intensivstation	2 (2 – 3)	3 (2 – 5)	4 (1 – 7)	0.197
Gesamt-Liegendauer in Tagen, Mittelwert (95% KI)	30 (27 – 33)	41 (35 – 46)	47 (37 – 57)	<0,001
CDI-bezogene Behandlungsdauer in Tagen, Mittelwert (95 % KI)				
• Isolation in Einzelzimmern	11 (9 – 12)	15 (12 – 19)	23 (16 – 30)	<0,001
• Gezielte Antibiotikatherapie	11 (10 – 11)	15 (13 – 16)	24 (22 – 27)	<0,001

CDI - Clostridioides-difficile-Infektion; KI: Konfidenzintervall

4.8 Antibiotika-Subgruppen und Rezidivraten

Zur Behandlung der CDI wurden Fidaxomicin, Metronidazol und Vancomycin eingesetzt, wobei die jeweiligen Patientengruppenanteile bei 3 %, 23 % und 74 % lagen. Die durchschnittlichen Kosten pro Patient variierten je nach initial eingesetztem Antibiotikum: Bei mit Metronidazol behandelten Patienten lagen die durchschnittlichen Kosten höher (€22.825) als bei Fidaxomicin (€15.173) oder Vancomycin (€15.731), jedoch waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant (P=0,206).

Die Rezidivrate war bei Fidaxomicin mit 6 % signifikant niedriger als bei Metronidazol (20 %, P<0,001), während Vancomycin eine vergleichbare Rate von 12 % aufwies (P=0,427).

5. Diskussion

Das zentrale Ziel dieser Studie war es, die ökonomische Belastung durch die CDI im deutschen Gesundheitssystem umfassend zu bewerten. Dabei lag der Fokus auf den direkten und indirekten Kosten der CDI im stationären Bereich, insbesondere in den Gruppen mit refraktären und rezidivierenden Verläufen, die durch häufige Rückfälle und intensiven Behandlungsbedarf charakterisiert sind. Mit den Daten der IBIS-Studie (2017–2020) wurden spezifische Kostenstrukturen und die wesentlichen Kostentreiber in unterschiedlichen Patientengruppen analysiert, um die finanziellen Auswirkungen von CDI besser zu verstehen.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass refraktäre und rezidivierende CDI-Fälle im Vergleich zu einmaligen Infektionen signifikant höhere Kosten verursachen. Patienten mit refraktären Infektionen hatten durchschnittlich 46 % höhere Gesamtkosten, während die Kosten bei Patienten mit rezidivierenden Infektionen um 66 % höher waren als in der Indexgruppe. Besonders auffällig ist, dass verlängerte Behandlungszeiten auf der allgemeinen Pflegestation und der Intensivstation als wesentliche Kostentreiber identifiziert wurden. Diese verlängerten Aufenthalte führten zu erheblichen zusätzlichen Ausgaben, insbesondere bei Patienten mit schwereren Krankheitsverläufen.

Die Ressourcenbelastung stieg mit dem Schweregrad der Erkrankung, wobei Patienten in der Rezidivgruppe in allen Behandlungseinheiten höhere Kosten verursachten. Ein weiterer wichtiger Kostentreiber war die Dauer der gezielten Antibiotikatherapie, die in der Rezidivgruppe deutlich länger war als in den anderen Gruppen. Darüber hinaus verlängerten sich die Krankenhausaufenthaltsdauer und die Isolationszeit in Einzelzimmern in der Rezidivgruppe signifikant, was die Gesamtkosten weiter erhöhte.

Obwohl Produktivitätsverluste bei refraktären und rezidivierenden Infektionen höher ausfielen, waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Dennoch tragen diese indirekten Kosten durch krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeiten erheblich zur gesamtwirtschaftlichen Belastung bei und verdeutlichen die breitere gesellschaftliche Relevanz von CDI.

Fidaxomicin zeigte in der Studie niedrigere Rezidivraten als Metronidazol und vergleichbare Ergebnisse zu Vancomycin, während die Behandlungskosten zwischen den Antibiotika nicht signifikant variierten. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass die Wahl des Antibiotikums sowohl aus klinischer als auch aus ökonomischer Perspektive sorgfältig abgewogen werden sollte, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Rezidive.

5.1. Diskussion der Ergebnisse im Kontext der wissenschaftlichen Literatur

5.1.1. Direkte Kosten als Haupttreiber

Die Ergebnisse der IBIS-Studie verdeutlichen, dass die direkten Kosten auf der Allgemein- und der Überwachungsstation in besonderem Maße zu den Gesamtkosten beitragen. Diese Erkenntnisse stimmen in etwa mit den Befunden von Grube et al. (2015) überein, wobei Kosten von 4.132 € pro Patient in der primären CDI-Gruppe und 20.755 € bei rezidivierenden Fällen entstanden, was eine ähnliche Kostenspanne wie in der IBIS-Studie aufzeigt ⁹. Hübner et al. (2013) berichten durchschnittliche zusätzliche Kosten von 5.263 € pro CDI-Patient, mit den höchsten Anteilen durch Verlängerung der Verweildauer und Bettensperrungen ¹⁰⁸. Die Ergebnisse von Heimann et al. (2015) hingegen zeigen deutlich höhere Kosten von 18.460 € für primäre und 73.900 € für rezidivierende Fälle ⁸⁸, was auf eine differenzierte Methodik und längere Krankenhausverweildauern in deren Analyse hinweist.

International zeigen Studien wie Dubberke et al. (2014) in den USA, dass die Kosten für rezidivierende CDI mit 11.631 USD hier ebenfalls erheblich sind ⁹⁹, während Studien aus anderen europäischen Ländern ähnliche Kosten von 6.000 € bis 20.000 € dokumentieren ⁷⁵. Die direkten Kosten variieren somit international erheblich, abhängig von Methodik und regionalen Kostenstrukturen.

5.1.2. Die Rolle von Rezidiven und refraktären Fällen

Die IBIS-Studie identifiziert Rezidive und refraktäre CDI-Fälle als Haupttreiber für hohe Kosten. Rezidivierende Fälle zeigten eine signifikant höhere durchschnittliche Verweildauer (47 Tage) und Kosten (22.671 €) im Vergleich zu einmaligen Infektionen. Ähnlich berichten Grube et al. (2015) Kosten von 20.755 € bei rezidivierenden Fällen, während Heimann et al. (2015) die Kosten auf 73.900 € angeben, was durch eine deutlich längere Verweildauer von 94 Tagen erklärt werden kann ^{9,88}. Die höhere Anzahl antibiotischer Behandlungstage in der IBIS-Studie (24 Tage) stimmt mit den Beobachtungen von Heimann et al. (2015) überein (36 Tage) ⁸⁸.

International zeigt die Studie von Dubberke et al. (2014) für rezidivierende Fälle Kosten von 11.631 USD, was niedriger als die deutschen Studien liegt ⁹⁹. Ein Review von Gupta und Ananthakrishnan (2021) ergab, dass die Kosten für Rezidive fast 65 % der Gesamtkosten ausmachen, was den Fokus auf präventive Maßnahmen unterstreicht ⁷⁵.

5.1.3. Indirekte Kosten und gesellschaftliche Auswirkungen

Die IBIS-Studie hebt hervor, dass indirekte Kosten durch Produktivitätsverluste bei refraktären und rezidivierenden Fällen steigen, jedoch statistisch nicht signifikant sind. Hübner et al. (2013) zeigen jedoch, dass Opportunitätskosten, insbesondere durch Bettensperrungen und verlängerte Verweildauer, fast 94 % der Gesamtkosten ausmachen, was die Bedeutung indirekter Faktoren betont. Insbesondere verursachen verlängerte Verweildauern 2.556 € pro Patient, während Bettensperrungen während der Isolation durchschnittlich 2.413 € pro Fall

ausmachen ¹⁰⁸. Dies unterstreicht die erheblichen indirekten Auswirkungen, die durch logistische Einschränkungen entstehen.

Heimann et al. (2015) erweitern diese Perspektive, indem sie die indirekten Kosten durch krankheitsbedingte Behinderung und Tod vor dem Rentenalter quantifizieren. In der Kontrollgruppe lagen diese Kosten bei durchschnittlich 2.122 € pro Patient, während sie in der Inzidenzgruppe auf 3.582 € und in der Rezidivgruppe auf 13.565 € stiegen. Die signifikante Zunahme der Kosten in der Rezidivgruppe verdeutlicht, wie stark wiederkehrende Infektionen die ökonomische Belastung durch Produktivitätsverluste und den vorzeitigen Verlust von Arbeitskräften erhöhen können ⁸⁸.

Internationale Studien, wie der Review von Gupta und Ananthakrishnan (2021), unterstreichen ebenfalls die gesellschaftlichen Auswirkungen der CDI, insbesondere durch verlängerte Krankenhausaufenthalte und Produktivitätsverluste ⁷⁵. Die geringere Signifikanz der indirekten Kosten in der IBIS-Studie könnte auf die relativ kleine Subgruppe von Patienten im erwerbsfähigen Alter zurückzuführen sein, da nur 186 der 535 eingeschlossenen Patienten für diese Analyse geeignet waren. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen, um die indirekten und gesellschaftlichen Auswirkungen der CDI umfassender zu bewerten.

5.1.4. Kosten-Nutzen-Betrachtung neuer Therapieansätze

Die Bewertung neuer Behandlungsoptionen, wie beispielsweise Fidaxomicin, spielt eine zentrale Rolle im Management der CDI. Die IBIS-Studie zeigt, dass Fidaxomicin mit signifikant niedrigeren Rezidivraten assoziiert ist (6 % im Vergleich zu 20 % bei Metronidazol), was frühere Modellberechnungen bestätigt, die langfristige Kosteneinsparungen durch den Einsatz dieses Medikaments prognostizieren ¹¹⁴.

Internationale Studien, wie der Review von Gupta und Ananthakrishnan, analysieren die Kosten-Nutzen-Betrachtung detaillierter und kommen zu dem Schluss, dass Fidaxomicin trotz höherer Anschaffungskosten langfristig kosteneffektiv ist. Diese Einschätzung beruht auf der Fähigkeit des Medikaments, Rezidive effektiv zu verhindern, was nicht nur die Behandlungskosten, sondern auch die Belastung für das Gesundheitssystem insgesamt reduziert ⁷⁵.

Zusätzlich wird in der Literatur die Frage aufgeworfen, ob innovative Behandlungsansätze, auch wenn sie zunächst höhere Kosten verursachen, langfristig durch die Reduktion von Rezidivraten und Gesamtbehandlungskosten kosteneffektiv sein können ⁵¹. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, bei der Wahl von CDI-Therapien nicht nur die initialen Kosten, sondern auch die langfristigen ökonomischen und klinischen Vorteile zu berücksichtigen.

5.2. Implikationen und zukünftige Perspektiven

Die IBIS-Studie hebt die Notwendigkeit hervor, gezielte Maßnahmen zur Reduktion von Rezidiven und zur Optimierung der Behandlungsstrategien zu entwickeln. Dies schließt die Förderung von Antibiotikastewardship-Programmen und die Implementierung kosteneffizienter Therapieoptionen wie Fidaxomicin ein. Darüber hinaus könnten zukünftige Studien, wie von Tricotel et al. (2024) vorgeschlagen, sich auf die langfristigen Auswirkungen von Präventionsmaßnahmen und Behandlungsstrategien konzentrieren ⁶.

Die Ergebnisse der IBIS-Studie werfen wichtige Fragen für die gesundheitspolitische und klinische Praxis auf. Angesichts der hohen Kostenbelastung durch rezidivierende und refraktäre CDI-Fälle stellt sich die Frage, ob neue Behandlungsansätze, die potenziell kostspieliger, aber effektiver gegen Rückfälle sind, langfristig kosteneffizient sein könnten. Frühere Modellberechnungen, die z. B. Fidaxomicin als CDI-Therapie einbezogen haben, legen nahe, dass diese teureren Medikamente durch die Vermeidung von Rezidiven letztlich zu Kosteneinsparungen führen könnten ¹¹⁴. Die IBIS-Ergebnisse unterstützen diese Überlegung und deuten darauf hin, dass eine Anpassung der Behandlungsprotokolle unter Berücksichtigung der langfristigen Vorteile teurerer, rezidivvermeidender Therapien sinnvoll sein könnte. Die Entscheidungsträger im Gesundheitssystem könnten durch diese Studienergebnisse dazu ermutigt werden, Behandlungsprotokolle im Hinblick auf langfristige Kosteneinsparungen und Effizienzsteigerungen anzupassen ¹¹⁵.

Darüber hinaus verdeutlicht die IBIS-Studie die gesellschaftlichen Auswirkungen der CDI durch Produktivitätsverluste. Patienten mit schwerwiegenden CDI-Formen erleben längere Arbeitsausfälle und damit höhere indirekte Kosten, was die Bedeutung einer umfassenden Kostenbewertung von CDI unterstreicht. Die Kostenbetrachtung sollte daher nicht nur die direkten medizinischen Ausgaben umfassen, sondern auch die indirekten wirtschaftlichen Auswirkungen, um ein umfassendes Verständnis der finanziellen Belastung durch CDI zu ermöglichen.

5.3 Limitationen der IBIS-Studie und zukünftige Forschungsperspektiven

Die IBIS-Studie bietet wertvolle Einblicke in die ökonomische Belastung durch CDI im deutschen Gesundheitssystem, weist jedoch mehrere Limitationen auf, die die Generalisierbarkeit und Vollständigkeit ihrer Ergebnisse einschränken. Diese Einschränkungen bieten Anhaltspunkte für zukünftige Forschungsansätze, um ein umfassenderes Verständnis der wirtschaftlichen und gesundheitlichen Auswirkungen von CDI zu erlangen.

5.3.1. Einschränkungen der Studienpopulation

Von den 593 ursprünglich eingeschlossenen Teilnehmern wurden 58 aufgrund unvollständiger Datensätze oder fehlender CDI-Behandlung ausgeschlossen, was die Gesamtstichprobe auf 535 Patienten reduzierte und potenziell zu Verzerrungen führte. Besonders auffällig ist die geringe Anzahl von Patienten, die mit Fidaxomicin behandelt wurden (n=18), was die Aussagekraft der Ergebnisse zu Kosten und Rezidivraten dieser Therapieoption einschränkt. Diese geringe Fallzahl erklärt vermutlich auch die fehlenden signifikanten Unterschiede in der Kostenverteilung zwischen den Antibiotikagruppen. Größere Studien mit einer höheren Anzahl von Fidaxomicin-Patienten wären notwendig, um belastbare Aussagen zur Kosteneffizienz dieses Medikaments im Vergleich zu anderen Antibiotika zu ermöglichen.

5.3.2. Fokus auf den stationären Sektor

Die Studie konzentriert sich ausschließlich auf den stationären Bereich und lässt ambulante Kosten wie Nachsorge, Rezidivbehandlungen oder zusätzliche Diagnostik außer Acht. Dabei können gerade im ambulanten Bereich relevante Ausgaben entstehen, die erheblich zur Gesamtkostenbelastung beitragen. Beispiele hierfür sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen, die Behandlung milder Verlaufsformen von Rezidiven oder die Kosten für ambulant verabreichte Medikamente. Auch die Kosten für Patienten, die nach einer Entlassung erneut behandelt werden müssen, bleiben unberücksichtigt. Diese Einschränkung führt dazu, dass die tatsächliche wirtschaftliche Belastung durch die CDI unter Umständen unterschätzt wird. Ein umfassenderer Ansatz, der beide Versorgungssettings einbezieht, würde ein präziseres Bild der ökonomischen Auswirkungen zeichnen und mögliche Einsparpotenziale durch präventive Maßnahmen besser identifizieren. Zukünftige Studien sollten daher die gesamte Versorgungskette von CDI-Patienten berücksichtigen, um die tatsächlichen Kosten umfassend zu erfassen und fundierte politische sowie klinische Entscheidungen zu unterstützen.

5.3.3. Keine Differenzierung zwischen verschiedenen C.-difficile-Stämmen

Die IBIS-Studie verzichtet auf eine Differenzierung zwischen verschiedenen C.-difficile-Stämmen, darunter auch der virulente Ribotyp 027, der häufig mit schwereren Krankheitsverläufen, erhöhten Rezidivraten und signifikant höheren Behandlungskosten assoziiert ist³⁷. Diese fehlende Berücksichtigung unterschiedlicher Stämme könnte zu einer erhöhten Heterogenität der Ergebnisse führen und erschwert eine präzise Bewertung der Kosten- und Behandlungsstruktur. Ribotyp 027 ist bekannt dafür, nicht nur schwerere Verläufe zu verursachen, sondern auch häufiger therapieresistent zu sein³⁷, was die Kosten durch längere Krankenhausaufenthalte, intensivere Maßnahmen zur Infektionskontrolle und den Einsatz hochpreisiger Antibiotika zusätzlich steigern kann.

Ein besseres Verständnis der Rolle spezifischer Stämme könnte nicht nur zur Optimierung der Behandlung führen, sondern auch dabei helfen, präventive Strategien besser zu gestalten, insbesondere in Bezug auf die Infektionskontrolle in Krankenhäusern. Zukünftige Studien sollten daher von einer molekularbiologischen Typisierung profitieren, um die Unterschiede in der Pathogenität und den resultierenden Kosten genauer zu analysieren. Eine solche Differenzierung würde es ermöglichen, kosteneffiziente, stammabhängige Therapieansätze zu entwickeln und gezielter in Hochrisikogruppen einzutragen. Zusätzlich könnte die Identifikation bestimmter Stämme Hinweise auf geografische oder institutionelle Infektionsmuster geben, was die Planung von Präventionsmaßnahmen weiter verbessern könnte.

5.3.4. Fehlende Langzeitbeobachtung

Ein weiterer wesentlicher Aspekt der IBIS-Studie ist das Fehlen einer Analyse der langfristigen klinischen und ökonomischen Auswirkungen, insbesondere bei Patienten mit rezidivierenden Infektionen. Obwohl die Studie detaillierte Daten zur stationären Versorgung liefert, bleibt sie in Bezug auf die längerfristigen Belastungen unvollständig. Rezidivierende Infektionen sind nicht nur mit wiederholten Krankenhausaufenthalten verbunden, sondern auch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für schwerwiegende Komplikationen wie Sepsis, toxisches Megakolon oder chirurgische Eingriffe, die sowohl die Lebensqualität der Patienten als auch die Gesundheitskosten erheblich beeinflussen können⁶.

Die IBIS-Studie liefert keine Daten zu diesen langfristigen Auswirkungen und deren potenziellen Einfluss auf die Behandlungskosten und die Lebensqualität der Patienten. Eine Ausweitung der Beobachtungszeiträume in zukünftigen Studien könnte helfen, den gesamten Krankheitsverlauf besser zu verstehen. Solche Analysen könnten nicht nur die tatsächlichen Kosten über den gesamten Krankheitsverlauf hinweg erfassen, sondern auch wichtige Erkenntnisse zur Verbesserung der Behandlungsstrategien liefern.

Langfristige Ergebnisse wären auch eine wesentliche Grundlage, um den Nutzen neuer präventiver und therapeutischer Ansätze wie verbesserte Antibiotikaregime oder innovative Behandlungen wie monoklonale Antikörper zu bewerten. Präventive Maßnahmen könnten insbesondere dazu beitragen, die Entwicklung von Komplikationen zu verhindern und dadurch die Belastung des Gesundheitssystems zu verringern. Eine breitere Betrachtung der Langzeitfolgen und Kosten könnte zudem die Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen und optimierte Versorgungspfade schaffen.

5.4 Zukünftige Forschungsansätze zur ökonomischen Belastung durch die CDI

Die IBIS-Studie bietet eine solide Grundlage für die ökonomische Bewertung der Clostridioides-difficile-Infektion (CDI) im stationären Bereich, zeigt jedoch deutliche Limitationen auf, die zukünftige Forschungen adressieren sollten. Ein zentrales Ziel künftiger

Studien sollte die Erweiterung der Datengrundlage sein, um die Gesamtkosten der CDI sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich vollständig abzubilden. Besonders im ambulanten Sektor fallen zusätzliche Kosten für Nachsorge, Diagnostik und erneute Behandlungen an, die in bisherigen Analysen unberücksichtigt blieben. Eine umfassendere Betrachtung der Versorgungskette würde ein realistischeres Bild der tatsächlichen wirtschaftlichen Belastung durch die CDI ermöglichen.

Ein weiterer Ansatzpunkt liegt in der Integration größerer Patientenkollektive und einer breiteren Auswahl an Therapieoptionen. Besonders die Analyse von neueren Antibiotika wie Fidaxomicin in größeren Stichproben könnte helfen, deren Wirksamkeit und Kosteneffizienz besser zu bewerten. Diese Daten könnten wichtige Erkenntnisse darüber liefern, wie die Balance zwischen den höheren initialen Therapiekosten und den langfristigen Einsparungen durch reduzierte Rezidivraten gefunden werden kann. Dadurch könnten fundiertere Entscheidungen über die flächendeckende Einführung solcher Medikamente getroffen werden.

Darüber hinaus wäre die molekulare Charakterisierung spezifischer *C.-difficile*-Stämme ein wertvoller Schritt, um die Heterogenität der Infektionsverläufe und die damit verbundenen Kostenstrukturen genauer zu untersuchen. Insbesondere der Ribotyp 027, der bekanntermaßen mit schwereren Krankheitsverläufen und höheren Kosten assoziiert ist, sollte in zukünftigen Studien stärker berücksichtigt werden. Eine solche Differenzierung könnte gezielte Behandlungsstrategien ermöglichen und die Effektivität der Therapie steigern.

Ein weiteres wichtiges Forschungsfeld ist die Untersuchung von Langzeitfolgen und der Lebensqualität von Patienten, insbesondere bei rezidivierenden CDI-Episoden. Da rezidivierende Infektionen eine erhebliche wirtschaftliche und gesundheitliche Belastung darstellen, könnte die Analyse langfristiger klinischer und ökonomischer Auswirkungen helfen, das Potenzial neuer Präventionsstrategien wie Probiotika oder Impfstoffen zu bewerten. Modellstudien zur Kosten-Nutzen-Analyse solcher Ansätze könnten wertvolle Impulse für die Gesundheitspolitik liefern und dabei helfen, effiziente Maßnahmen zur Reduktion der CDI-Belastung zu entwickeln.

Insgesamt erfordert die komplexe ökonomische und gesellschaftliche Belastung durch die CDI einen umfassenden Forschungsansatz. Nur durch die Berücksichtigung aller Versorgungsebenen, Infektionsmerkmale und Langzeitfolgen lässt sich ein vollständiges Bild der Krankheit erstellen, das als Grundlage für verbesserte Behandlungsstrategien und gesundheitspolitische Maßnahmen dienen kann.

5.5 Schlussfolgerung

Die IBIS-Studie liefert wertvolle Erkenntnisse über die ökonomische Belastung durch die CDI in Deutschland und zeigt auf, dass refraktäre und rezidivierende Fälle wesentliche Kostentreiber sind. Die Ergebnisse decken sich mit bereits publizierten Studien und verdeutlichen die Notwendigkeit neuer, effektiverer Behandlungsansätze, um die hohe Belastung durch die CDI langfristig zu reduzieren. Die Limitationen der Studie weisen jedoch darauf hin, dass eine umfassendere Betrachtung zukünftiger Studien erforderlich ist, um die gesamte Belastung von CDI vollständig zu erfassen und fundierte gesundheitspolitische Entscheidungen treffen zu können.

Die drei Forschungsfragen können, basierend auf den Ergebnissen, wie folgt beantwortet werden:

- 1. Welche direkten und indirekten Kosten entstehen im stationären Bereich durch die CDI, insbesondere in den verschiedenen Patientengruppen?**

Die direkten Kosten steigen signifikant mit der Schwere und dem Verlauf der CDI. Refraktäre und rezidivierende CDI-Fälle verursachen höhere direkte Behandlungskosten, insbesondere durch längere Aufenthalte und erhöhte Anforderungen an spezifische Therapiemaßnahmen. Die indirekten Kosten durch Produktivitätsverluste sind bei schwereren Fällen ebenfalls erhöht, jedoch ohne signifikante Unterschiede.

- 2. In welchem Ausmaß tragen spezifische Faktoren wie Krankenhausverweildauer, Isolationsanforderungen, gezielte Antibiotikatherapie und Art des eingesetzten Antibiotikums zur Kostensteigerung bei den verschiedenen CDI-Formen bei?**

Die Krankenhausverweildauer, besonders in der allgemeinen Pflege und Überwachungsstation, zeigt signifikante Unterschiede, wobei rezidivierende und refraktäre Fälle längere Aufenthalte erfordern. Die Dauer der Isolation und der gezielten Antibiotikatherapie ist bei rezidivierenden Fällen ebenfalls höher und trägt erheblich zu den Kosten bei. Unterschiede in den Kosten pro Antibiotikum wurden festgestellt, waren jedoch statistisch nicht signifikant.

- 3. Welche Unterschiede lassen sich in den Gesamtkosten zwischen den Patientengruppen erkennen, und wie beeinflussen diese Unterschiede die wirtschaftliche Belastung des Gesundheitssystems insgesamt?**

Die Gesamtkosten sind für refraktäre und rezidivierende CDI-Patienten signifikant höher als für Patienten mit einmaliger CDI. Diese Kostensteigerung wird durch zusätzliche Behandlungsmaßnahmen und längere Aufenthalte angetrieben und stellt eine erhebliche Belastung für das Gesundheitssystem dar, insbesondere da

rezidivierende Infektionen mit deutlich intensiveren Ressourcenanforderungen verbunden sind.

Die Ergebnisse der IBIS-Studie bestätigen die Hypothese, dass rezidivierende und refraktäre CDI-Fälle signifikant höhere direkte und indirekte Kosten verursachen als einmalige Infektionen. Wesentliche Kostentreiber sind dabei die verlängerte Krankenhausverweildauer, Isolationsanforderungen und die Dauer der gezielten Antibiotikatherapie, die besonders bei schwereren Krankheitsverläufen deutlich ins Gewicht fallen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Di Bella S, Sanson G, Monticelli J, et al. Clostridioides difficile infection: history, epidemiology, risk factors, prevention, clinical manifestations, treatment, and future options. *Clin Microbiol Rev* 2024; **37**: e00135-23.
- 2 Giles J, Roberts A. Clostridioides difficile: current overview and future perspectives. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* 2022; **129**: 215–45.
- 3 Khanna S, Pardi DS. The growing incidence and severity of Clostridium difficile infection in inpatient and outpatient settings. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2010; **4**: 409–16.
- 4 Ofori E, Ramai D, Dhawan M, Mustafa F, Gasperino J, Reddy M. Community-acquired Clostridium difficile: epidemiology, ribotype, risk factors, hospital and intensive care unit outcomes, and current and emerging therapies. *Journal of Hospital Infection* 2018; **99**: 436–42.
- 5 Suárez-Bode L, Barrón R, Pérez JL, Mena A. Increasing prevalence of the epidemic ribotype 106 in healthcare facility-associated and community-associated Clostridioides difficile infection. *Anaerobe* 2019; **55**: 124–9.
- 6 Tricotel A, Antunes A, Wilk A, et al. Epidemiological and clinical burden of Clostridioides difficile infections and recurrences between 2015 – 2019: the RECUR Germany study. *BMC Infect Dis* 2024; **24**: 357.
- 7 Vardakas KZ, Polyzos KA, Patouni K, Rafailidis PI, Samonis G, Falagas ME. Treatment failure and recurrence of Clostridium difficile infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. *International journal of antimicrobial agents* 2012; **40**: 1–8.
- 8 Malone DC, Armstrong EP, Gratie D, Pham SV, Amin A. A systematic review of real-world healthcare resource use and costs of Clostridioides difficile infections. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology* 2023; **3**: e17.
- 9 Grube RF, Heinlein W, Scheffer H, et al. Economic burden of Clostridium difficile enterocolitis in German hospitals based on routine DRG data. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2015; **53**: 391–7.
- 10 Reigadas E, Vázquez-Cuesta S, Bouza E. Economic Burden of Clostridioides difficile Infection in European Countries. In: Mastrantonio P, Rupnik M, eds. *Updates on Clostridioides difficile in Europe*. Cham: Springer International Publishing, 2024: 1–12.
- 11 Weinke T, Beier D, Brestrich G, et al. Epidemiology and Risk Factors of Clostridioides difficile Infections in Germany: A Health Claims Data Analysis. *Infect Dis Ther* 2023; **12**: 1299–317.
- 12 Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, et al. The Epidemiology of Community-Acquired Clostridium difficile Infection: A Population-Based Study. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG* 2012; **107**: 89–95.
- 13 Fu Y, Luo Y, Grinspan AM. Epidemiology of community-acquired and recurrent Clostridioides difficile infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2021; **14**: 17562848211016248.
- 14 Fox B, Ricci V, Bergese S, et al. Community-associated Clostridioides difficile infection in a general hospital from Argentina. *Anaerobe* 2023; **82**: 102744.
- 15 Reveles KR, Lee GC, Boyd NK, Frei CR. The rise in Clostridium difficile infection incidence among hospitalized adults in the United States: 2001-2010. *American journal of infection control* 2014; **42**: 1028–32.

- 16 Ho J, Wong SH, Doddangoudar VC, Boost MV, Tse G, Ip M. Regional differences in temporal incidence of Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Infection Control* 2020; **48**: 89–94.
- 17 Russo EM, Kuntz J, Yu H, et al. Incidence of Clostridioides difficile infections among young and middle-aged adults: Veterans Health Administration. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2019; **40**: 997–1005.
- 18 Olsen MA, Young-Xu Y, Stwalley D, et al. The burden of clostridium difficile infection: estimates of the incidence of CDI from U.S. Administrative databases. *BMC Infect Dis* 2016; **16**: 177.
- 19 Stausberg J. Epidemiology of Clostridium Difficile Infection. *Deutsches Ärzteblatt international* 2015; published online May 8. DOI:10.3238/ärztebl.2015.0345a.
- 20 Lübbert C, John E, von Müller L. Clostridium difficile infection: guideline-based diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International* 2014; **111**: 723.
- 21 Lübbert C, Zimmermann L, Borchert J, Hörner B, Mutters R, Rodloff AC. Epidemiology and Recurrence Rates of Clostridium difficile Infections in Germany: A Secondary Data Analysis. *Infect Dis Ther* 2016; **5**: 545–54.
- 22 Brestrich G, Angulo FJ, Berger FK, et al. Epidemiology of Clostridioides difficile Infections in Germany, 2010–2019: A Review from Four Public Databases. *Infect Dis Ther* 2023; **12**: 1057–72.
- 23 Vehreschild MJGT, Schreiber S, Von Müller L, et al. Trends in the epidemiology of Clostridioides difficile infection in Germany. *Infection* 2023; **51**: 1695–702.
- 24 Borren NZ, Ghadermarzi S, Hutfless S, Ananthakrishnan AN. The emergence of Clostridium difficile infection in Asia: A systematic review and meta-analysis of incidence and impact. *PloS one* 2017; **12**: e0176797.
- 25 Ziakas PD, Joyce N, Zacharioudakis IM, et al. Prevalence and impact of Clostridium difficile infection in elderly residents of long-term care facilities, 2011: a nationwide study. *Medicine* 2016; **95**: e4187.
- 26 Jarvis WR, Schlosser J, Jarvis AA, Chinn RY. National point prevalence of Clostridium difficile in US health care facility inpatients, 2008. *American journal of infection control* 2009; **37**: 263–70.
- 27 Smith AM, Wuerth BA, Wiemken TL, Arnold FW. Prevalence of Clostridium difficile infection presenting to US EDs. *The American journal of emergency medicine* 2015; **33**: 238–43.
- 28 Kolbe-Busch S. Prävention von Clostridium-difficile-Infektionen. *Intensivmed.up2date* 2017; **13**: 275–88.
- 29 Marujo V, Arvand M. The largely unnoticed spread of Clostridioides difficile PCR ribotype 027 in Germany after 2010. *Infection Prevention in Practice* 2020; **2**: 100102.
- 30 Arvand M, Moser V, Schwehn C, Bettge-Weller G, Hensgens MP, Kuijper EJ. High prevalence of Clostridium difficile colonization among nursing home residents in Hesse, Germany. *PloS one* 2012; **7**: e30183.
- 31 Mitchell BG, Gardner A. Mortality and Clostridium difficile infection: a review. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012; **1**: 20.
- 32 Gao T, He B, Pan Y, et al. Association of Clostridium difficile infection in hospital mortality: a systematic review and meta-analysis. *American journal of infection control* 2015; **43**: 1316–20.
- 33 Karas JA, Enoch DA, Aliyu SH. A review of mortality due to Clostridium difficile infection. *Journal of infection* 2010; **61**: 1–8.

- 34 Bloomfield MG, Sherwin JC, Gkrania-Klotsas E. Risk factors for mortality in *Clostridium difficile* infection in the general hospital population: a systematic review. *Journal of Hospital Infection* 2012; **82**: 1–12.
- 35 Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, van Benthem BH, Kuijper EJ. All-cause and disease-specific mortality in hospitalized patients with *Clostridium difficile* infection: a multicenter cohort study. *Clinical infectious diseases* 2013; **56**: 1108–16.
- 36 Mitchell BG, Gardner A, Hiller JE. Mortality and *Clostridium difficile* infection in an Australian setting. *Journal of Advanced Nursing* 2013; **69**: 2162–71.
- 37 Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clinical Microbiology and Infection* 2006; **12**: 2–18.
- 38 Marwick CA, Yu N, Lockhart MC, et al. Community-associated *Clostridium difficile* infection among older people in Tayside, Scotland, is associated with antibiotic exposure and care home residence: cohort study with nested case–control. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013; **68**: 2927–33.
- 39 Sabau L, Meybeck A, Gois J, et al. *Clostridium difficile* colitis acquired in the intensive care unit: outcome and prognostic factors. *Infection* 2014; **42**: 23–30.
- 40 Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2014; **69**: 881–91.
- 41 Wingen-Heimann SM, Davies K, Viprey VF, et al. *Clostridioides difficile* infection (CDI): A pan-European multi-center cost and resource utilization study, results from the Combatting Bacterial Resistance in Europe CDI (COMBACTE-CDI). *Clinical Microbiology and Infection* 2023; **29**: 651-e1.
- 42 Asempa T, Nicolau D. *Clostridium difficile* infection in the elderly: an update on management. *CIA* 2017; Volume 12: 1799–809.
- 43 Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Changing Epidemiology and Control of *Clostridium difficile* in Older Adults. *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep* 2013; **2**: 143–50.
- 44 Banning M. Ageing and *C. difficile* infection—the immune and gastrointestinal impact. *Gastrointestinal Nursing* 2011; **9**: 42–7.
- 45 Jump RL. *Clostridium difficile* Infection in Older Adults. *Aging Health* 2013; **9**: 403–14.
- 46 Donskey CJ. Update on *Clostridioides difficile* infection in older adults. *Infectious Disease Clinics* 2023; **37**: 87–102.
- 47 Shah D, Dang M-D, Hasbun R, et al. *Clostridium difficile* infection: update on emerging antibiotic treatment options and antibiotic resistance. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2010; **8**: 555–64.
- 48 Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clinical infectious diseases* 2011; **53**: 42–8.
- 49 Shehabi AA, Badran EF, Abu-Khader EN. *Clostridium difficile*: Infection, diagnosis and treatment with antimicrobial drugs: A review article. *The International Arabic Journal of Antimicrobial Agents* 2015; **5**.
- 50 Baxter R, Ray GT, Fireman BH. Case-control study of antibiotic use and subsequent *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2008; **29**: 44–50.
- 51 Rajasingham R, Enns EA, Khoruts A, Vaughn BP. Cost-effectiveness of treatment regimens for *Clostridioides difficile* infection: an evaluation of the 2018 Infectious Diseases Society of America guidelines. *Clinical infectious diseases* 2020; **70**: 754–62.

- 52 Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2014; **20**: 1–26.
- 53 Tsigrelis C. Recurrent *Clostridioides difficile* infection: Recognition, management, prevention. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2020; **87**: 347–59.
- 54 Feuerstadt P, Boules M, Stong L, et al. Clinical complications in patients with primary and recurrent *Clostridioides difficile* infection: A real-world data analysis. *SAGE Open Medicine* 2021; **9**: 2050312120986733.
- 55 Ghosh S, Antunes A, Rinta-Kokko H, et al. *Clostridioides difficile* infections, recurrences, and clinical outcomes in real-world settings from 2015 to 2019: The RECUR England study. *International Journal of Infectious Diseases* 2024; **140**: 31–8.
- 56 Tawam D, Baladi M, Jungsuwadee P, Earl G, Han J. The positive association between proton pump inhibitors and *Clostridium difficile* infection. *INNOVATIONS in pharmacy* 2021; **12**. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8102963/> (accessed Nov 6, 2024).
- 57 Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology* 2017; **23**: 6500.
- 58 Pohl JF. *Clostridium difficile* infection and proton pump inhibitors. *Current opinion in pediatrics* 2012; **24**: 627–31.
- 59 Wombwell E, Chittum ME, Leeser KR. Inpatient proton pump inhibitor administration and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: evidence and possible mechanism. *The American Journal of Medicine* 2018; **131**: 244–9.
- 60 Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Archives of internal medicine* 2010; **170**: 772–8.
- 61 Biswal S. Proton pump inhibitors and risk for *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Biomedical journal* 2014; **37**: 178.
- 62 Choudhry MN, Soran H, Ziglam HM. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with *Clostridium difficile*-associated disease. *QJM: An International Journal of Medicine* 2008; **101**: 445–8.
- 63 Dalton BR, Lye-Maccannell T, Henderson EA, Maccannell DR, Louie TJ. Proton pump inhibitors increase significantly the risk of *Clostridium difficile* infection in a low-endemicity, non-outbreak hospital setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; **29**: 626–34.
- 64 Sheitoyan-Pesant C, Abou Chakra CN, Pépin J, Marcil-Héguy A, Nault V, Valiquette L. Clinical and healthcare burden of multiple recurrences of *Clostridium difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases* 2016; **62**: 574–80.
- 65 Enoch DA, Murray-Thomas T, Adomakoh N, et al. Risk of complications and mortality following recurrent and non-recurrent *Clostridioides difficile* infection: a retrospective observational database study in England. *Journal of Hospital Infection* 2020; **106**: 793–803.
- 66 Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PloS one* 2014; **9**: e98400.
- 67 Banks A, Brown DJ, Mather H, Coia JE, Wiuff C. Sentinel community *Clostridium difficile* infection (CDI) surveillance in Scotland, April 2013 to March 2014. *Anaerobe* 2016; **37**: 49–53.
- 68 Brown KA, Daneman N, Jones M, et al. The drivers of acute and long-term care *Clostridium difficile* infection rates: a retrospective multilevel cohort study of 251 facilities. *Clinical Infectious Diseases* 2017; **65**: 1282–8.

- 69 Luo R, Barlam TF. Ten-year review of *Clostridium difficile* infection in acute care hospitals in the USA, 2005–2014. *Journal of Hospital Infection* 2018; **98**: 40–3.
- 70 Luo R, Barlam T, Weinberg J. A 10-year Review of *Clostridium difficile* Infection in Acute Care Hospitals in the United States. In: *Open Forum Infectious Diseases*. Oxford University Press, 2017: S393.
- 71 Pawar D, Tsay R, Nelson DS, et al. Burden of *Clostridium difficile* Infection in Long-Term Care Facilities in Monroe County, New York. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2012; **33**: 1107–12.
- 72 Brown KA, Jones M, Daneman N, et al. Importation, Antibiotics, and *Clostridium difficile* Infection in Veteran Long-Term Care. 2016. <https://fmda.org/Journal/VAcdiff2016.pdf> (accessed Nov 7, 2024).
- 73 Zarowitz BJ, Allen C, O'Shea T, Strauss ME. Risk Factors, Clinical Characteristics, and Treatment Differences Between Residents With and Without Nursing Home- and Non-Nursing Home-Acquired *Clostridium difficile* Infection. *JMCP* 2015; **21**: 585–95.
- 74 Olson J, Rinehart J, Spiegel JJ, Al-Nakkash L. Student perception on the integration of simulation experiences into human physiology curricula. *Advances in Physiology Education* 2019; **43**: 332–8.
- 75 Gupta A, Ananthakrishnan AN. Economic burden and cost-effectiveness of therapies for *Clostridioides difficile* infection: a narrative review. *Therap Adv Gastroenterol* 2021; **14**: 17562848211018654.
- 76 Montgomery AD, Hammer KD, Lo TS. Longitudinal study on the detection of *Clostridioides difficile* at the Fargo Veteran Affairs Community Living Center. *American Journal of Infection Control* 2020; **48**: 843–5.
- 77 Brown KA, Langford B, Schwartz KL, Diong C, Garber G, Daneman N. Antibiotic prescribing choices and their comparative *C. difficile* infection risks: a longitudinal case-cohort study. *Clinical Infectious Diseases* 2021; **72**: 836–44.
- 78 Rogers MA, Greene MT, Young VB, et al. Depression, antidepressant medications, and risk of *Clostridium difficile* infection. *BMC Med* 2013; **11**: 121.
- 79 Daneman N, Bronskill SE, Gruneir A, et al. Variability in antibiotic use across nursing homes and the risk of antibiotic-related adverse outcomes for individual residents. *JAMA internal medicine* 2015; **175**: 1331–9.
- 80 Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, et al. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA internal medicine* 2013; **173**: 1359–67.
- 81 Khanna S, Gupta A. Community-acquired *Clostridium difficile* infection: an increasing public health threat. *IDR* 2014; : 63.
- 82 Desai K, Gupta SB, Dubberke ER, Prabhu VS, Browne C, Mast TC. Epidemiological and economic burden of *Clostridium difficile* in the United States: estimates from a modeling approach. *BMC Infect Dis* 2016; **16**: 303.
- 83 Gabriel L, Beriot-Mathiot A. Hospitalization stay and costs attributable to *Clostridium difficile* infection: a critical review. *Journal of Hospital Infection* 2014; **88**: 12–21.
- 84 Nanwa N, Kwong JC, Krahn M, et al. The economic burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based matched cohort study. *Infection control & hospital epidemiology* 2016; **37**: 1068–78.
- 85 Dubberke ER, Olsen MA. Burden of *Clostridium difficile* on the healthcare system. *Clinical infectious diseases* 2012; **55**: S88–92.

- 86 Yu H, Baser O, Wang L. Burden of Clostridium difficile-associated disease among patients residing in nursing homes: a population-based cohort study. *BMC Geriatr* 2016; **16**: 193.
- 87 Van Kleef E, Green N, Goldenberg SD, et al. Excess length of stay and mortality due to Clostridium difficile infection: a multi-state modelling approach. *Journal of Hospital Infection* 2014; **88**: 213–7.
- 88 Heimann SM, Vehreschild JJ, Cornely OA, et al. Economic burden of Clostridium difficile associated diarrhoea: a cost-of-illness study from a German tertiary care hospital. *Infection* 2015; **43**: 707–14.
- 89 Marra AR, Perencevich EN, Nelson RE, et al. Incidence and outcomes associated with Clostridium difficile infections: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open* 2020; **3**: e1917597–e1917597.
- 90 Vehreschild MJ, Weitershagen D, Biehl LM, et al. Clostridium difficile infection in patients with acute myelogenous leukemia and in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and risk factor analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; **20**: 823–8.
- 91 Forster AJ, Taljaard M, Oake N, Wilson K, Roth V, van Walraven C. The effect of hospital-acquired infection with Clostridium difficile on length of stay in hospital. *Cmaj* 2012; **184**: 37–42.
- 92 Brown HL, Erickson Jr GA. Clostridium difficile infection after antibiotic use. *JAAPA* 2020; **33**: 24–6.
- 93 Burton HE, Mitchell SA, Watt M. A Systematic Literature Review of Economic Evaluations of Antibiotic Treatments for Clostridium difficile Infection. *PharmacoEconomics* 2017; **35**: 1123–40.
- 94 Venugopal AA, Johnson S. Fidaxomicin: a novel macrocyclic antibiotic approved for treatment of Clostridium difficile infection. *Clinical infectious diseases* 2012; **54**: 568–74.
- 95 Spigaglia P. Recent advances in the understanding of antibiotic resistance in Clostridium difficile infection. *Therapeutic Advances in Infection* 2016; **3**: 23–42.
- 96 Andrews CN, Raboud J, Kassen BO, Enns R. Clostridium difficile -Associated Diarrhea: Predictors of Severity in Patients Presenting to the Emergency Department. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2003; **17**: 369–73.
- 97 Rodrigues R, Barber GE, Ananthakrishnan AN. A comprehensive study of costs associated with recurrent Clostridium difficile infection. *infection control & hospital epidemiology* 2017; **38**: 196–202.
- 98 Shah DN, Aitken SL, Barragan LF, et al. Economic burden of primary compared with recurrent Clostridium difficile infection in hospitalized patients: a prospective cohort study. *Journal of Hospital Infection* 2016; **93**: 286–9.
- 99 Dubberke ER, Schaefer E, Reske KA, Zilberberg M, Hollenbeak CS, Olsen MA. Attributable inpatient costs of recurrent Clostridium difficile infections. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2014; **35**: 1400–7.
- 100 Guillemin I, Marrel A, Beriot-Mathiot A, et al. How do Clostridium difficile infections affect nurses' everyday hospital work: A qualitative study. *International journal of nursing practice* 2015; **21**: 38–45.
- 101 Shivashankar R, Khanna S, Kammer PP, et al. Clinical factors associated with development of severe-complicated Clostridium difficile infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013; **11**: 1466–71.

- 102 Ghantoli SS, Sail K, Lairson DR, DuPont HL, Garey KW. Economic healthcare costs of Clostridium difficile infection: a systematic review. *Journal of Hospital Infection* 2010; **74**: 309–18.
- 103 Zhang D, Prabhu VS, Marcella SW. Attributable healthcare resource utilization and costs for patients with primary and recurrent Clostridium difficile infection in the United States. *Clinical Infectious Diseases* 2018; **66**: 1326–32.
- 104 Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to Clostridium difficile. *Clinical infectious diseases* 2002; **34**: 346–53.
- 105 McGlone SM, Bailey RR, Zimmer SM, et al. The economic burden of Clostridium difficile. *Clinical Microbiology and Infection* 2012; **18**: 282–9.
- 106 Ryan P, Skally M, Duffy F, et al. Evaluation of fixed and variable hospital costs due to Clostridium difficile infection: institutional incentives and directions for future research. *Journal of Hospital Infection* 2017; **95**: 415–20.
- 107 Monge D, Millán I, González-Escalada A, Asensio A. The effect of Clostridium difficile infection on length of hospital stay. A cohort study. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2013; **31**: 660–4.
- 108 Hübner C, Hübner N-O, Muhr M, et al. Kostenanalyse der stationär behandelten Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhö (CDAD). *Gesundh ökon Qual manag* 2013; **18**: 80–5.
- 109 Wingen-Heimann SM, Ullah A, Cruz Aguilar MR, et al. Health economic burden of refractory and recurrent *Clostridioides difficile* infection in the inpatient setting of the German healthcare system – the IBIS Study. *J Hosp Infect* 2025; **160**: 19–25.
- 110 van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, Krutova M, Norén T, Allerberger F, Coia JE, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27 Suppl 2:S1–S21.
- 111 Conrad J, Giesbrecht K, Aguilar RC, et al. Comparative effectiveness of vancomycin and metronidazole on event-free survival after initial infection in patients with *Clostridioides difficile*: a German multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2024; **30**(8): S1198–743X(24)00379-3.
- 112 Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *Clin Ther* 2022; **44**(2): 158–68.
- 113 Graf von der Schulenburg JM, Greiner W, Jost F, et al. German recommendations on health economic evaluation: third and updated version of the Hanover Consensus. *Value Health* 2008; **11**(4): 539–44.
- 114 Stranges PM, Hutton DW, Collins CD. Cost-effectiveness analysis evaluating fidaxomicin versus oral vancomycin for the treatment of Clostridium difficile infection in the United States. *Value in health* 2013; **16**: 297–304.
- 115 Wingen-Heimann SM, van Prehn J, Kuijper EJ, Vehreschild MJ. The need for a holistic view on management of *Clostridioides difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2021; **27**: 1383–5.

7. Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika	33
Tabelle 2: Kostenvariablen, in Euro	35
Tabelle 3: Behandlungsdauer	36

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

1. Wingen-Heimann, S. M., Ullah, A., Cruz Aguilar, M. R., Gräfe, S. K., Conrad, J., Giesbrecht, K., Hunfeld, K.-P., Lübbert, C., Pützfeld, S., Reuken, P. A., Schmitz-Rode, M., Schalk, E., Schmidt-Wilcke, T., Schmiedel, S., Solbach, P., & Vehreschild, M. J. G. T. (2025). *Health economic burden of refractory and recurrent Clostridioides difficile infection in the inpatient setting of the German healthcare system – the IBIS Study*. Journal of Hospital Infection, 160, 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2025.03.011>
2. Conrad, J., Giesbrecht, K., Cruz Aguilar, R., Gräfe, S. K., Ullah, A., Hunfeld, K.-P., Lübbert, C., Pützfeld, S., Reuken, P. A., Schmitz-Rode, M., Schalk, E., Schmidt-Wilcke, T., Schmiedel, S., Solbach, P., & Vehreschild, M. J. G. T. (2024). *Comparative effectiveness of vancomycin and metronidazole on event-free survival after initial infection in patients with Clostridioides difficile—a German multicentre cohort study*. Clinical Microbiology and Infection, 30(11), 1433–1438. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.08.003>