

Aus der Abteilung für Innere Medizin der
Park-Klinik Weißensee, akademisches Lehrkrankenhaus der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Anstieg der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe nach
Einsatz von Moxifloxacin – eine klinische Beobachtungsstudie
mit stationären Patienten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Claudia Günther
aus Pirna

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. S. Müller-Lissner

2. Prof. Dr. med. M. Scheurlen

3. Priv.-Doz. Dr. med. S. Kahl

Datum der Promotion: 16.05.2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Ätiologie, Inzidenz und Bedeutung der antibiotika-assoziierten Diarrhoe	6
1.2	Pathogenese von Clostridium difficile	7
1.3	Entdeckung und Geschichte von Clostridium difficile	8
1.4	Klinisches Bild der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe.....	9
1.5	Diagnostik der Clostridium difficile-Infektion	9
1.5.1	Mikrobiologischer Nachweis von Clostridium difficile.....	9
1.5.2	Endoskopische Diagnostik.....	10
1.5.3	Weitere diagnostische Möglichkeiten.....	12
1.6	Rezidiv	12
1.7	Therapie der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe.....	12
1.8	Risikofaktoren.....	14
1.9	Antibiotika als auslösende Ursache	14
1.10	Moxifloxacin als auslösendes Antibiotikum.....	16
2	Material und Methoden	18
2.1	Zielkriterium	18
2.2	Das Studienkonzept.....	18
2.3	Datenerfassung und Einschlusskriterien.....	18
2.4	Patienten.....	19
2.5	Einteilung.....	19
2.6	Demographische Daten	20
2.7	Auslösende antibiotische Therapie	20
2.8	Datenerfassung aller verordneter Antibiotika.....	20
2.9	Dokumentation der Diarrhoe.....	20
2.10	Mikrobiologischer Nachweis von Clostridium difficile.....	21
2.11	Endoskopischer Nachweis von Clostridium difficile	21
2.12	Antibiotische Therapie nach Clostridium difficile-Nachweis	21
2.13	Risikofaktoren.....	22
2.13.1	Relevante Nebendiagnosen	22
2.13.2	Krankenhausverweildauer	22
2.14	Laborchemische Daten	22
2.15	Clostridium difficile-assoziierte Komplikationen	23
2.16	Rezidiv	23

2.17	Follow up	24
2.17.1	Krankenhausmortalität.....	24
2.17.2	Mortalität nach 180 Tagen.....	24
2.18	Statistik	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Allgemeines	25
3.2	Einteilung.....	25
3.3	Demographie	26
3.3.1	Geschlecht.....	26
3.3.2	Alter	26
3.3.3	Aufnahmeindikation zur stationären Behandlung	26
3.4	Auslösende antibiotische Therapie	27
3.5	Moxifloxacin	29
3.6	Daten aller verordneten Antibiotika in der Park-Klinik Weißensee.....	30
3.7	Dokumentation der Diarrhoe.....	34
3.7.1	Diarrhoedauer.....	34
3.7.2	Stuhlfrequenz	35
3.7.3	Beimengungen von Blut.....	35
3.7.4	Zeitraum des Diarrhoebeginnes nach Einnahme des Antibiotikums....	36
3.7.5	Zeitraum zwischen Krankenhausaufnahme und Diarrhoebeginn	36
3.7.6	Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr	37
3.8	Mikrobiologischer Nachweis von Clostridium difficile	37
3.9	Endoskopischer Nachweis von Clostridium difficile	40
3.10	Antibiotische Therapie nach Clostridium difficile-Nachweis	41
3.11	Risikofaktoren	42
3.11.1	Relevante Nebendiagnosen	42
3.11.2	Krankenhausverweildauer	42
3.12	Laborchemische Daten	44
3.12.1	Wert der Leukozyten.....	44
3.12.2	Wert des C-reaktiven Proteins.....	45
3.12.3	Wert des Kreatinins	46
3.12.4	Weitere laborchemische Werte.....	47
3.13	Clostridium difficile-assoziierte Komplikationen	48
3.14	Rezidiv	48

3.15	Follow up	49
3.15.1	Krankenhausmortalität.....	49
3.15.2	Mortalität nach 180 Tagen.....	49
4	Diskussion	50
4.1	Vergleich der Patientengruppen	50
4.2	Vergleich aller eine Clostridium difficile-Infektion auslösenden Antibiotika während des gesamten Studienzeitraumes.....	50
4.3	Vergleich der Clostridium difficile-auslösenden Antibiotika während des Zeitraumes der Moxifloxacin-Anwendung.....	52
4.4	Diskussion über die Berechnung der Antibiotikaanwendungstage	54
4.5	Diskussion der Risikofaktoren und Nebendiagnosen.....	55
4.6	Diskussion des klinischen Bildes	56
4.7	Diskussion der Diagnostik.....	56
4.8	Diskussion der laborchemischen Entzündungsparameter	57
4.9	Diskussion der Clostridium difficile-assoziierten Komplikationen.....	58
4.10	Diskussion der Therapie der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe	59
4.11	Diskussion der Folgeerscheinungen nach Clostridium difficile-Infektion.....	59
4.12	Diskussion der Schwächen der Studie und der angewandten Statistik	60
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	62
	Autorenverzeichnis.....	64
	Erklärung.....	71
	Danksagung.....	72
	Lebenslauf	73

1 Einleitung

1.1 Ätiologie, Inzidenz und Bedeutung der antibiotika-assoziierten Diarrhoe

Die antibiotika-assoziierte Diarrhoe stellt ein zunehmendes Problem dar, vor allem in Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen. Insbesondere schwer kranke und alte Patienten sind betroffen und können von den Folgeerscheinungen bedroht werden.

In 13 bis 40% der Fälle einer antibiotika-assoziierten Diarrhoe lässt sich je nach Patientengut *Clostridium difficile* als auslösender Keim nachweisen (Asha et al. 2006, Kelly et al. 1994, Högenauer et al. 1998, Barbut und Petit 2001), er ist damit die häufigste Ursache einer Diarrhoe nach antibiotischer Therapie (Asha et al. 2006, LaMont 2007). Als andere ursächliche Keime wurden *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca* und *Salmonella*- und *Candida* - Spezies beschrieben (Asha et al. 2006, Bartlett 2002, Högenauer et al. 1998). Nicht in allen Fällen kann eine vorherige Behandlung mit Antibiotika erhoben werden, in seltenen Fällen tritt die Erkrankung spontan auf (Johal et al. 2004).

Aber auch andere enterische, nichtinfektiöse Pathogenesen der antibiotika-assoziierten Diarrhoe können ursächlich sein. Es kann zum Beispiel zu einer direkten allergischen oder toxischen Wirkung des Antibiotikums auf die intestinale Mukosa und Reduktion der Darmflora ohne nachfolgende Überwucherung durch einen Keim kommen. Durch die fehlende bakterielle Spaltung der Ballaststoffe im Colon entsteht eine osmotische Diarrhoe. Auch eine Hemmung der bakteriellen Gallensäuredegradation kann zu einer Diarrhoe führen (Högenauer et al. 1998). Durch die Einnahme von Antibiotika kann es weiterhin über eine Zunahme der Darmmotilität zu wässrigen Stühlen kommen (Högenauer et al. 1998, Chassany et al. 2000).

Die Kosten der Behandlung durch erneute oder intensivere Betreuung und längere Krankenhausaufenthalte bei einer Clostridien-Infektion sind deutlich erhöht (Riley 2004, Barbut und Petit 2001). Die antibiotika-assoziierte Diarrhoe stellt somit nicht nur ein medizinisches, sondern auch ein wirtschaftliches Problem dar (Kyne et al. 2002).

In den vergangenen Jahren wurde zudem eine besonders hohe Erkrankungsschwere mit deutlich erhöhter Letalität durch einen neuen epidemischen Stamm (PCR-Ribotyp 027) beschrieben, welcher nicht nur nosokomial, sondern auch ambulant („community acquired“) zu schwerwiegenden Infektionen führen kann. Dieser Stamm zeichnet sich durch eine sehr hohe Toxin A- und -B- Bildung aus (O'Connor et al.

2009, Pépin et al. 2005, Bartlett 2006, Warny et al. 2005, McDonald et al. 2005). Seit Mai 2005 konnte dieser Stamm in Europa nachgewiesen werden (Norén 2005, Kuijper et al. 2007), im April 2007 wurde er erstmals in Deutschland identifiziert (Borgmann et al. 2008).

Für Europa liegen bezüglich der Inzidenz und Mortalität der antibiotika-assoziierten Diarrhoe keine verlässlichen Daten vor. Für Deutschland wird in den letzten Jahren eine stetig steigende Inzidenz angenommen (Vonberg et al. 2007). Weltweit war in den letzten Jahren ein deutlicher Anstieg der Inzidenz und Mortalität der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe nachweisbar (Gould 2006, Bartlett 2006, Pépin et al. 2004).

Grünewald et al. beschrieben in einem zu 92,9% antibiotisch vorbehandelten Patientengut (n = 1164) in Deutschland eine Inzidenz von 8,4% für eine Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe (Grünewald et al. 2001).

1.2 Pathogenese von Clostridium difficile

Clostridium difficile ist ein sporenbildendes anaerobes Bakterium mit einem grampositiven Verhalten. Bei 1 bis 5 % aller gesunden Erwachsenen findet sich eine asymptomatische Besiedelung. Bei den stationären Patienten erhöht sich diese Zahl auf 16 bis 35% (Reichardt et al. 2007, Asha et al. 2006, Grünewald et al. 2001, Buchner und Sonnenberg 2002).

Wenn ein toxinbildender Stamm vorliegt, kann dadurch eine klinische Symptomatik hervorgerufen werden. Clostridium difficile produziert zwei intrazellulär wirkende Toxine im Colon, die von der Zielzelle aufgenommen werden müssen. Es werden das Enterotoxin (Toxin A) und das Zytotoxin (Toxin B) unterschieden, auf denen die pathogenen Eigenschaften beruhen. Das Toxin B ist ungefähr 1000 mal zytotoxisch potenter als Toxin A (Kelly et al. 1994). Durch das Toxin A als Enterotoxin geht die Integrität (tight junctions) zwischen den Epithelzellen im Colon verloren, es kommt zur Schleimhautschädigung mit Sekretion von Flüssigkeiten. Das Enterotoxin besitzt eine proinflammatorische Aktivität (Kelly et al. 1994, Poutanen und Simor 2004), so dass das Zytotoxin besser in die Epithelzellen gelangen und wirken kann.

Zusätzlich bilden bestimmte Stämme, z.B. der PCR-Ribotyp 027, ein binäres Toxin, welches deutlich potenter ist (Reichardt et al. 2007, Loo et al. 2005, Warny et al. 2005).

Verschiedene Stämme von *Clostridium difficile* besitzen unterschiedliche Virulenzfaktoren zur Erhöhung der Adhäsivität und Kolonisierung, wie die Ausbildung von flagellenähnlichen Proteinen, unterschiedlichen Oberflächenschichten und Adhäsionsproteinen. Jeder pathogene Stamm produziert ein oder zwei Exotoxine, die konventionell als Toxin A und Toxin B zu identifizieren sind. Es wurden immer wieder regionale Epidemien durch Veränderungen der Toxingene in verschiedenen Stämmen von *Clostridium difficile* beschrieben, die aufgrund der hohen Virulenz mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergingen (Loo et al. 2005, McDonald et al. 2005).

Die Verbreitung von *Clostridium difficile* erfolgt auf dem fäkal-oralem Wege, zum Beispiel durch überlebende Sporen auf Oberflächen (Starr 2005). Diese resistenten Sporen werden oral aufgenommen, überleben die Magenpassage und werden letzten Endes im Colon in der vegetativen Form ansässig (Kelly et al. 1994). Eine antimikrobielle Therapie unterbricht das Ökosystem der Stuhlflora, wodurch *Clostridium difficile* im Colon überwuchern kann.

Manche Stämme von *Clostridium difficile* produzieren kein Toxin und sind damit auch nicht krankheitsauslösend (Mylonakis et al. 2001).

1.3 Entdeckung und Geschichte von *Clostridium difficile*

Clostridium difficile wurde 1935 als Bestandteil der normalen Darmflora bei Neugeborenen gefunden. Es wurde von Hall und O'Toole erstmals beschrieben und ihm wurde der Name „the difficult clostridium“ gegeben, da es sich aufgrund der schwierigen Anzuchtmöglichkeiten resistent gegen die ersten Versuche der Isolation zeigte und in der Kultur sehr langsam wuchs. Bis in die 50er Jahre war das Auftreten eine Rarität, was sich mit dem Aufkommen der Antibiotika rasch änderte. Zuerst wurde *Staphylococcus aureus* als auslösender Keim der Diarrhoen angenommen. 1974 wurde in einer prospektiven Studie das Auftreten einer Diarrhoe und zum Teil nachweisbare Pseudomembranen nach einer Therapie mit Clindamycin beschrieben (Tedesco et al. 1974). Aber erst 1977 konnte *Clostridium difficile* mit der Toxinbildung als definitive Ursache der pseudomembranösen Colitis identifiziert werden (Bartlett et al. 1978). Kurz darauf wurde der Zusammenhang zwischen einer generellen antibiotischen Therapie und dem Auftreten der Diarrhoe klar (Marrie et al. 1978). Innerhalb der nächsten 3 Jahren konnten die Toxine A und B beschrieben werden.

1.4 Klinisches Bild der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe

Bei der antibiotika-assoziierten Diarrhoe wird durch die Elimination der normalen Darmflora die Ausbreitung von Clostridium difficile gefördert. Durch die Bildung von Toxinen kann eine lebensbedrohliche Symptomatik aufgrund des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes entstehen. Das klinische Bild reicht von der Ausprägung einer milden Diarrhoe bis hin zu schwersten Verläufen. Die Symptome treten während der Einnahme der Antibiotika oder kurz danach auf. Eine genaue Inkubationszeit konnte bisher nicht bestimmt werden.

Zumeist beginnt das Krankheitsbild wenige Tage nach Beginn der Antibiotikagabe und umfasst wässrige bis schleimige Diarrhoen, welche teils blutig sind, verbunden mit Fieber und abdominellen Schmerzen. Es kann zur Exsikkose mit prärenalem Nierenversagen, zur Sepsis und zum hypovolämen Schock kommen. Gefürchtete Komplikation mit häufig letalem Ausgang sind das toxische Megacolon, der paralytische Ileus durch den Verlust des Muskeltonus des Colons und die Perforation (Mylonakis et al. 2001, McFarland 2005, Poutanen und Simor 2004, LaMont 2007, Kelly et al. 1994, Fekety und Shah 1993).

Eine Ausprägungsform der Clostridium difficile-Infektion und pathognomisch ist die Ausbildung von Pseudomembranen auf der entzündeten Colonschleimhaut. Paraklinisch findet man dann oft eine Leukozytose und Hypoalbuminämie durch die Eiweißverlustenteropathie (Bartlett 2006).

1.5 Diagnostik der Clostridium difficile-Infektion

Die Diagnose einer klinisch relevanten Clostridium difficile-Infektion setzt eine Diarrhoe voraus. Vor allem beim Vorliegen von Risikofaktoren (Fekety und Shah 1993) und hier besonders bei Krankenhauspatienten mit fieberhafter Diarrhoe im höheren Lebensalter muss an das Vorliegen einer Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe gedacht werden (Poutanen und Simor 2004).

1.5.1 Mikrobiologischer Nachweis von Clostridium difficile

Als Goldstandard wurde in der Diagnostik von Clostridium difficile lange die Identifikation des Zytotoxins (Toxin B) angesehen. Nach Verdünnung des Stuhles mit einem Puffer und Filterung wird ein Zellrasen beimpft, der gewöhnlich aus

Fibroblasten besteht. Nachfolgend konnte eine Entrundung der Zellen beobachtet werden. Nach Zugabe von neutralisierenden Antikörpern gegen das Toxin wird diese Entrundung wieder aufgehoben. Der Nachteil dieses Testes sind die relativ hohen Kosten, das Ergebnis liegt nach zwei bis drei Tagen vor. Die Sensitivität des Test zum Zytotoxinnachweis wird mit 90 - 100% und die Spezifität mit 99% angegeben (LaMont 2007, Poutanen und Simor 2004).

Mittels ELISA („enzym linked immunosorbent assay“) können das Toxin A, das Enterotoxin, oder die Toxine A und B nachgewiesen werden. Der Vorteil dieses Testes gegenüber dem Zytotoxinnachweis ist, dass das Ergebnis nach Minuten vorliegt. Da der ELISA-Test eine vergleichbare Sensitivität von bis zu 90% und eine Spezifität von 99% aufweist, ein schnelleres Testergebnis erbringt, kommerziell erhältlich und einfacher für die meisten Labore in der Durchführung ist, wird dieser Test fast überall verwendet (Poutanen und Simor 2004, Bentley et al. 1998).

In ein bis zwei Prozent der Fälle liegen Clostridium difficile-Stämme vor, die nur das Toxin B bilden (Limaye et al. 2000) oder Mutationen für das Toxin A aufweisen (Johnson et al. 2001). Da nun ELISA-Tests entwickelt wurden, die beide Toxine nachweisen, ist die Rate an falsch-negativen Ergebnissen in den letzten Jahren gesunken, da Toxin-A-negative/Toxin-B-positive Stämme von Clostridium difficile regelmäßig identifiziert werden können. Es kann trotzdem zu falsch negativen Ergebnissen kommen, die durch den Zytotoxinnachweis durch die größere Sensitivität erfasst werden könnten (LaMont 2007, Lozniewski et al. 2001).

Stuhlkulturen zur Isolation des Organismus sind generell weniger nützlich aufgrund der asymptomatischen Träger nichttoxinbildender Stämme, können jedoch bei Epidemien und schweren Krankheitsverläufen zur Typisierung und Resistenztestung eingesetzt werden.

Die Polymerase-Kettenreaktion ist in Forschungslaboren erfolgreich für den Toxinnachweis angewendet worden, steht jedoch für die Routineuntersuchung nicht zur Verfügung (Poutanen und Simor 2004).

1.5.2 Endoskopische Diagnostik

Endoskopisch kann die Colonmukosa direkt beurteilt werden, es zeigen sich Zeichen einer unspezifischen oder erythematösen Colitis mit initial ödematöser, geröteter und vulnerabler Schleimhaut. Die Gefäßarchitektur ist oft verschwommen und es findet sich reichlich Schleim (LaMont 2007).

Das Auftreten von Pseudomembranen als Zeichen der ausgeprägten Manifestation ist pathognomisch für diese Erkrankung (Johal et al. 2004, LaMont 2007), es finden sich weiß-gelbliche, der Mukosa ansitzende Plaques (Abbildung 1). Wenn sie mechanisch entfernt werden oder spontan abgestoßen werden, bleiben oberflächliche Erosionen zurück.

Histologisch können im zeitigen Stadium Epithelnekrosen und Fibrinexsudationen verbunden mit einer Neutrophilie nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf lassen sich tiefere Ulzerationen im Epithel nachweisen, die von einer intakten Mukosa umgeben werden. Das Spätstadium ist durch eine diffuse Epithelnekrose und zahlreiche Ulzerationen der kolorektalen Mukosa charakterisiert, die von den Pseudomembranen überlappt werden. Diese bestehen aus Muzin, Fibrin, Leukozyten und Zelltrümmern (Kelly et al. 1994, Schneider et al. 2007).

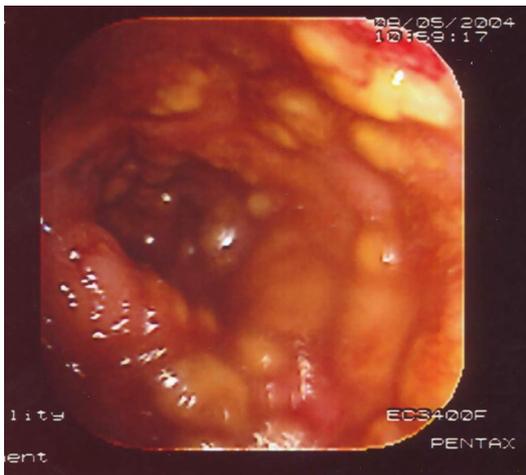


Abbildung 1: Sigmoidoskopischer Nachweis von Pseudomembranen

Durch endoskopische Verfahren, wie die Rektosigmo- oder Coloskopie, kann die Diagnose beim Nachweis von Pseudomembranen zügig gestellt werden (Johal et al. 2004, LaMont 2007, Poutanen und Simor 2004), während mikrobiologische Untersuchungsergebnisse erst nach Tagen vorliegen. Eine Endoskopie ist jedoch nicht generell notwendig, beim Vorliegen einer typischen Klinik und positiven mikrobiologischen Stuhlergebnissen kann auf die Durchführung verzichtet werden (LaMont 2007).

Verschiedene Studien haben die vollständige Coloskopie mit der Prokto-/Sigmoidoskopie bezüglich des Nachweises von typischen Pseudomembranen verglichen. In älteren Studien wurden in maximal 10% der Fälle Veränderungen im proximalen Colon bei unauffälliger Darstellung des Rektosigmoids gefunden

(Tedesco et al. 1982). In neueren Studien wurden jedoch beide Verfahren im Bezug auf die Diagnose einer Clostridien-Infektion als gleichwertig angesehen (Andrejak et al. 1996, Bergstein et al. 1990).

Beim Verdacht auf ein toxisches Megakolon sollten endoskopische Verfahren aufgrund des hohen Perforationsrisikos nicht durchgeführt oder zumindest auf das distale Colon beschränkt werden.

1.5.3 Weitere diagnostische Möglichkeiten

Bildgebende Verfahren, wie das CT, können nur hinweisende Befunde wie eine ödematöse Verdickung der Darmwand zeigen (Poutanen und Simor 2004). Zur Diagnostik von Komplikationen in der Akutphase sind sie jedoch Mittel der Wahl (Dallal et al. 2002).

1.6 Rezidiv

Zu einem Rezidiv kommt es in 15% (Mylonakis et al. 2001) bis 20% der Fälle (Fekety et al. 1997). Beim Vorliegen von Pseudomembranen wurden Rezidivraten von über 30% beschrieben, wogegen es in der gleichen Studie bei ambulanten und stationären Patienten ohne Nachweis einer Pseudomembran zu keinem erneuten Auftreten kam (Johal et al. 2004).

1.7 Therapie der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe

Die Therapie umfasst das Absetzen des auslösenden Antibiotikums (Kelly und LaMont 2007), die Rehydratation und den Elektrolytausgleich sowie eventuell das Verabreichen von Metronidazol bzw. Vancomycin (Starr 2005, Kelly et al. 1994, Bartlett 2002, McFarland 2005, Fekety und Shah 1993), die bakterizid für Clostridium difficile und annähernd gleich effektiv sind.

Als Mittel der ersten Wahl wird Metronidazol aufgrund der Kostengünstigkeit und zur Vermeidung der Entwicklung vancomycinresistenter Enterokokken angesehen (Leffler und Lamont 2009, Bartlett 2002, Mylonakis et al. 2001, Peláez et al. 2002, Schneider et al. 2007, Kelly und LaMont 2007). Indikationen zur oralen Gabe von Vancomycin sind Intoleranzen gegen Metronidazol, Schwangerschaft und Stillzeit, ein Rezidiv der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe nach stattgehabter Therapie

mit Metronidazol (Bartlett 2002, Poutanen und Simor 2004, McFarland 2005) oder schwer kranke Patienten. Bisher wurden keine vollständigen Resistenzen von *Clostridium difficile* gegen Vancomycin beschrieben, in seltenen Fällen liegt ein intermediäres Verhalten vor (Peláez et al. 2002).

Es wurden in kleineren Studien vergleichbare Therapieeffekte bei der Verwendung von Rifampin, Rifaximin, Bacitracin, Teicoplanin, Nitazoxanide und Fusidinsäure gesehen (Nelson 2007, McFarland 2005), wobei sich die regelmäßige Anwendung dieser Antibiotika zur Therapie der *Clostridium difficile*-assoziierten Diarrhoe bisher nicht durchsetzen konnte.

Nach Diagnosestellung einer antibiotika-assoziierten Diarrhoe muss abgeschätzt werden, ob ein selbstlimitierender Verlauf zu erwarten ist oder eine gezielte Antibiose gegen *Clostridium difficile* erfolgen sollte (Kelly et al. 1994, Högenauer et al. 1998, Nelson 2007).

Hygienemaßnahmen, wie die Isolation und Nutzen von Handschuhen und Desinfektionsmitteln, müssen in jedem Fall eingehalten werden, um eine weitere Ausbreitung zu verhindern (Poutanen und Simor 2004, Schneider et al. 2007, Reichardt et al. 2007, Grünwald et al. 2001, Samore 1999, McDonald 2007). Auch eine Isolation der Patienten und Nutzung einer eigenen Toilette sollten zur Vermeidung einer Übertragung angestrebt werden.

Medikamente mit antiperistaltischer Wirkung sind kontraindiziert (Bartlett 2006).

Probiotika können präventiv eingesetzt werden, vor allem *Saccharomyces boulardii* scheint hier erfolgversprechend zu sein (D'Souza et al. 2002, McFarland 2006, Högenauer et al. 1998). Auch *Lactobacillus rhamnosus* GG kann in der Prävention antibiotika-assoziiierter Diarrhoen eingesetzt werden, wobei die Datenlage eher deutlich positive Effekte im Kindesalter belegt (Bischoff und Manns 2005). Ob eine Behandlung bei eingetretener Clostridien-Infektion durch Probiotika möglich ist, ist bisher unklar (D'Souza et al. 2002), in einer Studie wurde ein Therapievorteil nach Diagnosestellung durch die kombinierte Anwendung von Vancomycin und *Saccharomyces boulardii* beschrieben (Surawicz et al. 2000).

Beim Auftreten einer fulminanten *Clostridium difficile*-Infektion mit Entwicklung eines toxischen Megacolons oder einer Perforation mit Ausprägung einer Peritonitis werden chirurgische Interventionen im Sinne einer Colektomie notwendig. Hierbei besteht jedoch eine hohe Morbidität und Mortalität (Dallal et al. 2002), welches aber Ausdruck der Schwere der vorliegenden Infektion ist.

1.8 Risikofaktoren

Die Entstehung einer Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe ist von Risikofaktoren abhängig. Beschrieben wurden neben der hauptursächlichen antibiotischen Therapie ein Alter über 65 Jahre. Aber auch die Länge eines stationären Aufenthaltes korreliert positiv mit der Auftretenswahrscheinlichkeit (Asha et al. 2006, Buchner und Sonnenberg 2002, Ananthakrishnan et al. 2007, Johal et al. 2004, Kelly und LaMont 2007). Von vielen Autoren wird die Infektion mit Clostridium difficile als typische nosokominale Infektion angesehen (Riley 2004, LaMont 2007, Poutanen und Simor 2004).

Chronische Erkrankungen mit Schwächung der Infektabwehr, wie bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, beim Diabetes mellitus oder bei Malignomen, führen gehäuft zur Ausprägung einer pseudomembranösen Colitis (Starr 2005, Barbut und Petit 2001). Auch abdominalchirurgische Eingriffe erhöhen das Risiko, an einer Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe zu erkranken (Buchner und Sonnenberg 2002).

Andere Risikofaktoren scheinen eine Medikation mit Protonenpumpeninhibitoren (Dial et al. 2004), das Vorliegen einer Anämie und das Vorhandensein von Ernährungssonden zu sein (Asha et al. 2006, Bartlett 2002, LaMont 2007).

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie der Morbus Crohn oder die Colitis ulcerosa, wurden als Risikofaktoren für eine Clostridium difficile-Colitis in letzter Zeit beschrieben und gehen mit einer erhöhten Mortalität einher (Clayton et al. 2009, Ananthakrishnan et al. 2007).

1.9 Antibiotika als auslösende Ursache

Nahezu alle Antibiotika können eine Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe induzieren. Vor allem aber bei der Anwendung von Breitspektrumantibiotika mit einer Aktivität gegen die intestinale Flora kann es zur Ausbildung einer pseudomembranösen Colitis kommen (Kelly et al. 1994, O'Connor et al. 2004, McNulty et al. 1997). Beschrieben wurde auch, dass die orale Gabe der Antibiotika zu hohen Wirkkonzentration im Darm führt, wodurch die bakterielle Überwucherung mit Clostridium difficile begünstigt wird (Barbut und Petit 2001).

Als besonders häufiger Auslöser wurden bisher Betalactam-Antibiotika, vor allem die Gruppe der Cephalosporine und Breitspektrum-Penicilline angesehen (Loo et al.

2005, Wiström et al. 2001, Kelly et al. 1994, Mylonakis et al. 2001, Bartlett 2002 und 2006, O'Connor et al. 2004, Impallomeni et al. 1995, Baxter et al. 2008, Thomas et al. 2003). Ebenso werden Clindamycin (Pear et al. 1994, Wiström et al. 2001, Thomas et al. 2003) und Clarithromycin (Wilcox 2001) als häufig eine antibiotika-assoziierte Diarrhoe auslösende Antibiotika seit Jahren beschrieben. Aber auch den Fluorochinolonen, besonders Ciprofloxacin, wurden in der letzten Zeit eine hohe auslösende Potenz bescheinigt (Dhalla et al. 2006, Loo et al. 2005, Deshpande et al. 2008).

Einige Autoren vermuten ein gehäuftes Auftreten durch die Gruppe der Fluorochinolone aufgrund der weiten Anwendungsgebiete als häufig genutzte Antibiotika (LaMont 2007). Pépin und Kollegen beschreiben eine deutlich progrediente Verordnungsrate von 45% in den letzten Jahren für Chinolone, die größte Inzidenz für eine Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe wurde in dieser Arbeit aber für Cephalosporine, Clindamycin und Makrolide dokumentiert (Pépin et al. 2004).

Bei einem restriktiven Einsatz von Cephalosporinen konnte in Australien eine deutliche Reduktion der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe gezeigt werden (Thomas et al. 2003). Der selbe Effekt war ebenso für den restriktiven Einsatz von Clindamycin nachweisbar (Pear et al. 1994).

In anderen Studien wurde beschrieben, dass es zwischen den einzelnen antibiotischen Gruppen keine Assoziation mit einem erhöhten Auftreten der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe gibt (Asha et al. 2006).

In retrospektiven Fall-Kontroll-Studien wurde die Therapie mit Fluorochinolonen als unabhängiger Risikofaktor ermittelt. So kam es in Nordamerika durch den Wechsel von Levofloxacin als Chinolon der Gruppe III zu Gatifloxacin (Gruppe IV) zu einer signifikant erhöhten Inzidenz von Clostridium difficile, welches nach dem Verzicht auf dieses Antibiotikum wieder auf den Ausgangswert regredient war (Gaynes et al. 2004).

Entscheidend für die Ausbildung einer Clostridium difficile-Colitis kann auch die Kombination der antibiotischen Substanzen und die kumulative Therapiedauer sein (Grünewald et al. 2001, Wiström et al. 2001). Jedoch kann schon eine Einmalgabe, z.B. perioperativ, auslösend sein (Privitera et al. 1991).

Auch Antibiotika mit einem in vitro - Wirkspektrum gegen Clostridium difficile können eine Diarrhoe auslösen. Erklärt wird dies mit dem schnelleren Wachstum und damit

der Rückbesiedelung überlebender Sporen nach der antibiotischen Therapie gegenüber der normalen Darmflora (Barbut und Petit 2001).

1.10 Moxifloxacin als auslösendes Antibiotikum

Seit 2000 wurden in Fallberichten Moxifloxacin-induzierte Clostridium difficile-positive Diarrhoen, auch bei jüngeren Patienten, beschrieben (Carrol 2003, O'Connor et al. 2004, Ortiz-de-Saracho et al. 2003).

Die verordneten Antibiotika mit den einzelnen Indikationsgebieten unterlagen in den letzten Jahren umfassenden Veränderungen. Moxifloxacin als Chinolon stellt dabei einen relativ neu zugelassenen Wirkstoff dar. Die Gabe von Moxifloxacin bei pulmonalen Infekten oder Haut- und Weichteilinfektionen hat sich als sicher und effektiv erwiesen. Aufgrund der täglichen Einmalgabe scheint die Patientencompliance erhöht zu sein und im Klinikalltag ist dadurch eine Zeiteffizienz, insbesondere bei der intravenösen Applikation, nachvollziehbar. Aber auch oral liegt eine exzellente Bioverfügbarkeit vor. Als potentes, synthetisches Breitband - Antimikrobiotikum ist Moxifloxacin charakterisiert durch eine hohe Aktivität gegenüber grampositiven Kokken und einigen grampositiven und -negativen Anaerobiern, Clostridium difficile eingeschlossen (Ackermann et al. 2000).

Es liegen einige gegensätzliche Studien mit kontroversen Ergebnissen bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeit einer antibiotika-assoziierten Diarrhoe im Vergleich von älteren (z.B. Levofloxacin) und neueren (z.B. Moxifloxacin) Fluorochinolonen vor. Zum einen konnte kein erhöhtes Risiko einer Clostridium difficile-assoziierten Erkrankung bei der Anwendung der neueren Chinolone gesehen werden (Dhalla et al. 2006), zum anderen wurde eine 6fach erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit beschrieben (Loo et al. 2005, Biller et al. 2006). Auch von Baum und Kollegen beschreiben ein signifikant erhöhtes Auftreten der Clostridium difficile-Colitis nach Moxifloxacinprophylaxe bei neutropenischen Patienten im Vergleich zu Levofloxacin (Baum von et al. 2006).

Im Vergleich zur intravenösen Gabe von Cephalosporinen, die ein ähnliches Indikationsgebiet haben, wurde bei der oralen Applikation von Moxifloxacin von manchen Autoren eine erniedrigte Rate an antibiotika-assoziierten Diarrhoen gesehen (O'Connor et al. 2004).

In Europa konnten in den letzten Jahren mehrere Stämme von *Clostridium difficile* beschrieben werden, die sich durch eine Resistenz gegenüber Fluorochinolonen und im Besonderen gegenüber Moxifloxacin auszeichneten (Spigaglia et al. 2008, Borgmann et al. 2008, O`Connor et al. 2009).

In dieser Arbeit soll die substanzbedingte unerwünschte Auftretenshäufigkeit einer *Clostridium difficile*-assoziierten Diarrhoe bei Anwendung der verschiedenen Antibiotika in der Park-Klinik Weißensee untersucht werden. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Arzneimittelnebenwirkung bei der Gabe von Moxifloxacin.

2 Material und Methoden

2.1 Zielkriterium

Diese Arbeit und die damit verbundene Datenanalyse wurde mit der Frage veranlasst, ob bei der indizierten antibiotischen Therapie mit Moxifloxacin ein erhöhtes Risiko für eine antibiotika-assoziierte Diarrhoe im Vergleich zur Anwendung anderer Antibiotika vorliegt.

2.2 Das Studienkonzept

Seit dem 1. Juli 2003 wird in der Park-Klinik Weißensee in Berlin zur Behandlung pulmonaler Infekte sowie von Haut- und Weichteilinfekten als Antibiotikum Moxifloxacin eingesetzt. Das breite Wirkspektrum, aber auch die tägliche Einmalgabe und die vergleichbaren Kosten gegenüber anderen Antibiotika wurden als positiv gewertet.

Im Folgenden schien es jedoch nach dem Einsatz von Moxifloxacin zum gehäuftem Auftreten einer Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe gekommen zu sein. Zur Objektivierung wurde die vorliegende Datenanalyse veranlasst.

2.3 Datenerfassung und Einschlusskriterien

Im Zeitraum vom 1. August 2002 bis 30. April 2005 wurden alle Fälle einer Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe in der Park-Klinik Weißensee in Berlin untersucht und in dieser Arbeit zusammengefasst.

Eine Stuhluntersuchung auf Clostridium difficile und die Toxine wurde beim klinischen Verdacht mit vorangegangener antibiotischer Therapie in der Eigenanamnese oder bei länger dauernder Diarrhoe unklarer Genese veranlasst.

Es wurden die Patienten mit der Entlassungsdiagnose einer antibiotika- oder Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe anhand ihrer Kodierung nach der International Classification of Diseases (ICD10 A04.7 und K52.1) retrospektiv identifiziert. Weiterhin erfolgte der Datenabgleich anhand des Clostridium difficile-Nachweises in der mikrobiologischen Abteilung des Medizinisch-Diagnostischen Institutes Wagenknecht, Sonnenburger Str. 70, 10437 Berlin. Es stand eine umfangreiche Untersuchungstabelle der mikrobiologischen Ergebnisse aller

Patienten im entsprechenden Zeitraum aus dem Medizinisch-Diagnostischen Institut Wagenknecht gesondert zur Verfügung. Hier wurden alle aus der Park-Klinik Weißensee angeforderten Stuhluntersuchungen zum Nachweis von Clostridium difficile einschließlich des Ergebnisses aufgeführt. Bei einem positiven Nachweis der Clostridium difficile-Toxine A und B oder bei positiver Stuhlkultur erfolgte eine gesonderte Mitteilung des Labors an die Hygienebeauftragte der Klinik, was ebenfalls in die Patientensuche mit einging.

Die Diagnose bezieht sich auf jeden Nachweis von Clostridium difficile über das Toxin oder/und in der Stuhlkultur.

Die Erhebung der medizinischen Daten erfolgte anhand der schriftlichen und elektronischen Patientenakte.

2.4 Patienten

Die Park-Klinik Weißensee in Berlin ist ein Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung mit 350 Betten. In den Abteilungen der Inneren Medizin, Chirurgie inklusive plastischer Chirurgie, Orthopädie, HNO, Neurologie, Gynäkologie sowie der Anästhesiologie und Intensivmedizin wurden insgesamt 118 Patienten mit der Diagnose einer Clostridium difficile-positiven Diarrhoe im Zeitraum vom 1. August 2002 bis zum 30. April 2005 behandelt.

2.5 Einteilung

Es werden in Abhängigkeit des Anwendungszeitraumes von Moxifloxacin in der Park-Klinik Weißensee drei Patientengruppen unterschieden.

In den elf Monaten vom 1. Juli 2003 bis 31. Mai 2004 wurde Moxifloxacin zur antibiotischen Therapie eingesetzt. In diesem Zeitraum kam es zum gehäuftem Auftreten einer Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe und damit zur Studienidee. Diese Patienten wurden in die zweite Gruppe eingeschlossen, unabhängig davon, welches Antibiotikum die Patienten zur Behandlung der Grunderkrankung verabreicht bekamen.

Zum Vergleich wurden die Patienten mit einem Nachweis von Clostridium difficile über einen gleich langen Zeitraum vor dem Einsatz von Moxifloxacin (1. August 2002 bis 30. Juni 2003) in der ersten Gruppe erfasst.

Nachfolgend wurden die Patientendaten erneut elf Monate (1. Juni 2004 bis 30. April 2005) ohne den Einsatz von Moxifloxacin als dritte Gruppe ausgewertet.

2.6 Demographische Daten

Erfasst wurden Alter und das Geschlecht zum Zeitpunkt des Auftretens der Diarrhoe. Weiterhin wurde die Aufnahmediagnose bezüglich des Krankenhausaufenthaltes dokumentiert.

2.7 Auslösende antibiotische Therapie

Erfasst wurden das Antibiotikum oder die Kombination der eingesetzten Antibiotika mit entsprechender Indikation. Es erfolgte weiterhin die Dokumentation über den Zeitraum der Anwendung sowie der Applikationsform. Beim Einsatz eines Zweitantibiotikums erfolgte hier ebenso die Datenerfassung.

Sollte keine antibiotische Therapie in den letzten Monaten erfolgt sein, wurde nach anderen akut auslösenden Faktoren gefahndet und diese dokumentiert.

2.8 Datenerfassung aller verordneter Antibiotika

Die insgesamt über den Studienzeitraum verordnete Art und Menge der einzelnen Antibiotika in der Park-Klinik Weißensee wurden erfasst. Aus den Bestellunterlagen der Krankenhausapotheke, die monatlich gesondert aufgelistet werden, wurde der Verbrauch der Antibiotika entnommen und anhand der Applikationsform und Dosierung auf Behandlungstage in maximaler Standarddosierung hochgerechnet.

2.9 Dokumentation der Diarrhoe

Bezüglich der Diarrhoe wurden in der Arbeit folgende Daten erfasst:

- Dauer der Diarrhoesyndromatik in Tagen
- Maximale Stuhlfrequenz pro Tag
- Beimengungen von Blut
- Zeitraum des Beginnes der Diarrhoe nach Einnahme des Antibiotikums
- Zeitraum zwischen Krankenhausaufnahme und Diarrhoebeginn

- Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr aufgrund einer Exsikkose

2.10 Mikrobiologischer Nachweis von Clostridium difficile

Nach dem Auftreten einer Diarrhoe wurde eine frisch gewonnene Probe des wässrigen Stuhlganges zur mikrobiologischen Untersuchung in das Medizinisch-Diagnostische Institut Wagenknecht gesandt. Der Nachweis der Clostridium difficile-Toxine A und B erfolgte mittels eines Enzym-Immunoassays. Bei positivem Ergebnis wurde dies für die Diagnose als ausreichend erachtet. Eine Stuhlkultur wurde in manchen Fällen zusätzlich angelegt. Dazu wurde ein Selektivmedium unter anaeroben Bedingungen verwendet.

2.11 Endoskopischer Nachweis von Clostridium difficile

Bei einem Teil der Patienten wurden endoskopische Verfahren zum Nachweis einer Pseudomembran angewandt, wenn eine rasche Diagnosestellung angezeigt schien. Hier kam entweder die Prokto-/Sigmoidoskopie oder eine vollständige Coloskopie zum Einsatz.

2.12 Antibiotische Therapie nach Clostridium difficile-Nachweis

Es erfolgte die Erfassung der Therapie der antibiotika-assoziierten Diarrhoe. Hier wurde zum einen die Rate der Spontanremission dokumentiert, zum anderen aber bei schwereren Verlaufsformen auch die nach Diagnosestellung eingesetzten Antibiotika inklusive des Zeitraums in Tagen und der Form der Applikation. Wenn der Einsatz eines Zweitantibiotikums notwendig wurde, erfolgte ebenfalls diese Erfassung.

2.13 Risikofaktoren

Erhoben wurden Risikofaktoren, die zu einem Auftreten einer Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe führen können.

2.13.1 Relevante Nebendiagnosen

Wenn bei den Patienten weitere Erkrankungen vorlagen, welche zu einer Schwächung der allgemeinen Abwehrkräfte führten oder gehäufte antibiotische Therapien bei rezidivierenden Infektionen notwendig machten, erhöhte dies die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Clostridium difficile-Colitis. Bei den Patienten in dieser Arbeit wurde das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz, einer Demenz, einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung oder eines Diabetes mellitus dokumentiert.

2.13.2 Krankenhausverweildauer

Da die Dauer des stationären Aufenthaltes in vielen Studien positiv mit der Wahrscheinlichkeit einer Clostridien-Infektion korreliert, wurde zum einen die Liegedauer auf der Intensivstation als auch die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes dokumentiert.

2.14 Laborchemische Daten

Es erfolgte die Erhebung der folgenden laborchemischen Daten:

- Wert der Leukozyten bei Aufnahme, als Maximalwert und bei Entlassung oder Tod des Patienten
(Referenzbereich: 3,6 - 9,8 Gpt/l)
- Wert des C-reaktiven Proteins bei Aufnahme, als Maximalwert und bei Entlassung oder Tod des Patienten
(Referenzbereich: < 5 mg/l)
- Wert des Kreatinins im Maximum und als Optimalwert beim jeweiligen Patienten
(Referenzbereich: < 96 µmol/l im Mittel mit geringen Variationen für Geschlecht und Alter)

- Höhe des Natriums als Maximalabweichung vom Referenzbereich
(Referenzbereich: 135 - 148 mmol/l)
- Höhe des Kaliums als Maximalabweichung vom Referenzbereich
(Referenzbereich: 3,6 - 5,5 mmol/l)
- Höhe des Hb- und Hk-Wertes als Maximalabweichung vom Referenzbereich
(Referenzbereich: 7,3 - 9,6 mmol/l bzw. 0,37 - 0,47)
- Wert des Ferritins
(Referenzbereich: 10 - 120 µg/l)
- Wert des Gesamteiweißes
(Referenzbereich: 65 - 85 g/l)

2.15 Clostridium difficile-assoziierte Komplikationen

Es wurden folgende Komplikationen dokumentiert, die in Zusammenhang mit dem Auftreten der antibiotika-assoziierten Diarrhoe stehen:

- prärenales Nierenversagen (mindestens doppelter Anstieg des Kreatinins gegenüber dem Optimalwert des jeweiligen Patienten)
- Vorliegen einer Sepsis (Entwicklung von Fieber $> 38^{\circ}$ und Erhöhung der Entzündungsparameter, eventuell mit Schocksymptomatik)
- schwere Elektrolytstörungen (Natrium im Serum < 125 mmol/l, Kalium im Serum $< 3,0$ mmol/l)

2.16 Rezidiv

Erfasst wurde als Rezidiv das Wiederauftreten der Symptomatik nach mindestens 14-tägigem beschwerdefreiem Intervall bis zu 6 Monaten mit nochmaligem mikrobiologischem Nachweis von Clostridium difficile. Ein Rezidiv konnte nur bei erneuter Vorstellung in der Park-Klinik Weißensee erfasst werden, eine ambulante Nachbeobachtung diesbezüglich erfolgte nicht.

2.17 Follow up

Die Nachbeobachtung bezüglich der Mortalität nach sechs Monaten stützt sich bei Patienten, die wieder in unsere Klinik aufgenommen wurden, auf die interne EDV-gestützte Datenerfassung bei Krankenhausaufnahme.

Bei allen Patienten, die keinen erneuten Krankenhauskontakt hatten, stützen sich die Ergebnisse auf direkten telefonischen Kontakt zu den niedergelassenen behandelnden Ärzten.

2.17.1 Krankenhausmortalität

Erfasst wurde die Anzahl der Patienten, die im Krankenhaus während des Aufenthaltes nach Diagnosestellung der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe verstorben sind. Es wurde dabei jeder Sterbefall unabhängig von der Ursache dokumentiert.

2.17.2 Mortalität nach 180 Tagen

Erfasst wurde die Anzahl der Patienten, die nach bis zu sechs Monaten nach dem Beginn der Diarrhoe verstorben sind. Es wurde der Tod jeder Genese dokumentiert.

2.18 Statistik

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse für diese klinische Studie vorgenommen. Zur Überprüfung der Häufigkeitsverteilung und damit der Signifikanz wurden zum Einen die Kreuztabellen mit dem Chi-Quadrat-Test eingesetzt, da in dieser Arbeit Variablen mit nominalem Skalenniveau erhoben wurden. Bei niedrigen Fallzahlen (unter 5) erfolgte die Auswertung mit Hilfe des exakten Testes nach Fisher mit der 3 x 2 Felder-Tafel.

Zum Anderen erfolgte die Auswertung der Statistik mit dem nichtparametrischen Test nach Kruskal-Wallis (H-Test), da mehrere, unabhängige Stichproben in kleiner Fallzahl vorlagen und so eine Normalverteilung nicht garantiert werden konnte.

Ein p-Wert < 0,05 wird als „signifikant“ und ein p-Wert < 0,01 als „sehr signifikant“ bezeichnet. Die Berechnungen erfolgten mit zwei Freiheitsgraden.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Die vorliegenden Daten der Arbeit wurden in der Park-Klinik Weißensee in Berlin in den Abteilungen für Innere Medizin, Chirurgie inklusive Plastischer Chirurgie, Orthopädie, HNO, Neurologie, Gynäkologie sowie der Anästhesiologie und Intensivmedizin im Zeitraum vom 1. August 2002 bis 30. April 2005 erhoben. Insgesamt wurde in diesem Zeitraum bei 118 Patienten die Diagnose einer Clostridium difficile-Enterokolitis gestellt, die in diese Arbeit eingeschlossen wurden.

3.2 Einteilung

Die Einteilung der 118 Patienten erfolgte nach dem Einsatz von Moxifloxacin in der Park-Klinik Weißensee (Abbildung 2).

Im Zeitraum vom 1. Juli 2003 bis 31. Mai 2004 wurde Moxifloxacin eingesetzt. In diesen 11 Monaten wurde, unabhängig vom verordneten Antibiotikum, in 68 Fällen (57,6%) Clostridium difficile nachgewiesen.

Im gleich langen Zeitraum zuvor (1. August 2002 bis 30. Juni 2003) gelang dieser Nachweis bei 16 Patienten (13,6%), in den 11 Monaten nach Einsatz von Moxifloxacin (1. Juni 2004 bis 30. April 2005) wurde die antibiotika-assoziierte Diarrhoe in 34 Fällen (28,8%) diagnostiziert.

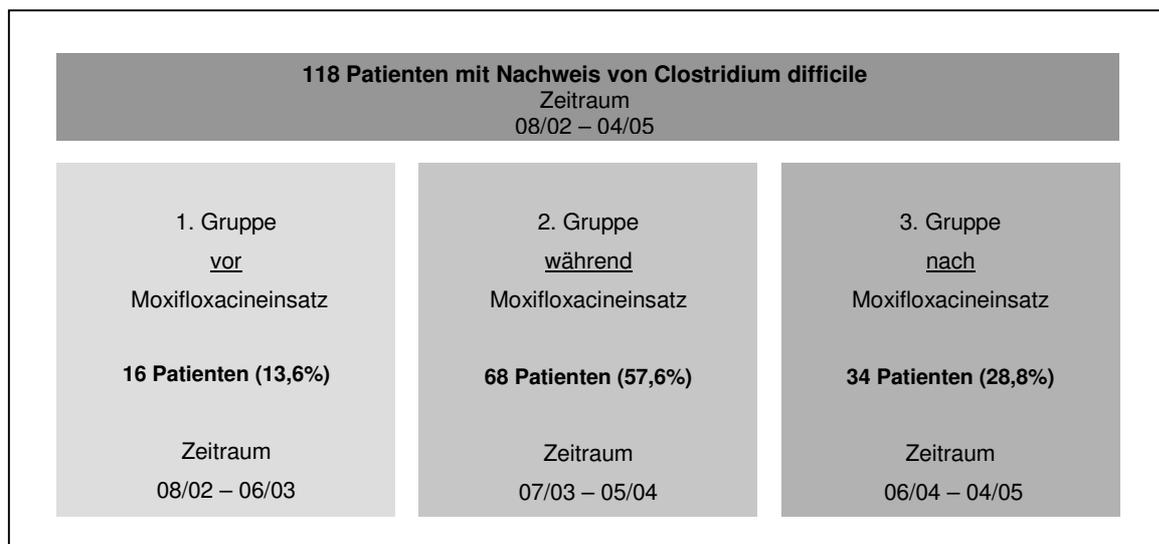


Abbildung 2: Einteilung der Patienten

3.3 Demographie

3.3.1 Geschlecht

In der Gruppe vor dem Einsatz von Moxifloxacin waren von den 16 Patienten die Hälfte Männer ($n = 8$) und die andere Hälfte Frauen ($n = 8$).

In der Gruppe des Moxifloxacin-Einsatzes waren von den 68 eingeschlossenen Patienten 19 männlichen (27,9%) und 49 weiblichen Geschlechts (72,1%).

Eine ähnliche Verteilung findet sich in der Gruppe nach der Anwendung des Antibiotikums, von den 34 Patienten waren 8 Männer (23,5%) und 26 Frauen (76,5%).

Es konnte keine statistische Signifikanz bezüglich der Geschlechterverteilung in den Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0,146$).

3.3.2 Alter

In der Gruppe der vor dem Einsatz von Moxifloxacin behandelten Patienten lag der Mittelwert des Alters bei 72 ± 16 Jahren und der Median bei 74 Jahren. Dabei schwankte das Alter von minimal 34 bis maximal 93 Jahren zum Zeitpunkt des Nachweises von *Clostridium difficile*.

In der Gruppe während des Moxifloxacin-Einsatzes konnte bezüglich des Alters ein Mittelwert von 77 ± 14 Jahren bei einem Median von 79 Jahren berechnet werden. Das Minimum lag bei 35 Jahren und das Maximum bei 96 Jahren.

Folgende Werte berechneten sich in der Gruppe nach dem Verabreichungszeitraum von Moxifloxacin: Mittelwert 75 ± 13 Jahre, Median 78 Jahre, Minimum 39 Jahre, Maximum 91 Jahre.

Bezüglich der Altersverteilung besteht in den drei Gruppen kein statistischer Unterschied ($p = 0,387$).

3.3.3 Aufnahmeindikation zur stationären Behandlung

In Tabelle 1 wurden die Patientenzahlen mit dem Grund zur stationären Krankenhausaufnahme dargestellt. In der Mehrzahl der Fälle erfolgte die Aufnahme und damit auch die initiale antibiotische Therapie aufgrund einer internistischen Erkrankung. Die primäre Aufnahme aufgrund einer Enterokolitis wurde gesondert berechnet.

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied mit einem $p = 0,3$ vor.

Zeitraum	<u>vor</u> Moxifloxacin- Einsatz n = 16	<u>während</u> Moxifloxacin- Einsatz n = 68	<u>nach</u> Moxifloxacin- Einsatz n = 34
Aufnahmegrund			
Enterokolitis	2 (12,5%)	12 (17,6%)	12 (35,3%)
Innere Medizin	8 (50%)	41 (60,3%)	16 (47,1%)
operative Indikat.	6 (37,5%)	15 (22,1%)	6 (17,6%)

Tabelle 1 Aufnahmeindikation zur stationären Behandlung

3.4 Auslösende antibiotische Therapie

In den einzelnen Gruppen kamen unterschiedliche Antibiotika zum Einsatz. Insgesamt wurden 97,5% der Patienten (115 /118) im Vorfeld antibiotisch behandelt. Da häufig auch mit Kombinationen von verschiedenen Antibiotika therapiert wurde, eine Behandlung mit einem Zweitantibiotikum nach stattgehabter Antibiose notwendig oder nach vorliegendem Antibiogramm das Antibiotikum resistenzgerecht umgestellt wurde, erhöhte sich die Anzahl der verwendeten Antibiotika.

In der ersten Gruppe vor Einsatz von Moxifloxacin erhielten die 16 Patienten insgesamt 31 Antibiotika verschiedener Substanzklassen (1,9 pro Patient), während des Einsatzes von Moxifloxacin erhielten die 68 Patienten insgesamt 114 Antibiosen (1,7 pro Patient) und nach Anwendung von Moxifloxacin wurden die 34 Patienten mit 56 antibiotischen Therapien behandelt (1,6 pro Patient).

Die Ergebnisse bezüglich der Anwendungshäufigkeit der Antibiotika sind mit einem $p = 0,9$ im Vergleich der drei Gruppen nicht signifikant.

In allen Gruppen waren die Chinolone und Cephalosporine die häufigsten Antibiotikagruppen, die eine Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe ausgelöst haben dürften.

In Tabelle 2 sind die einzelnen verabreichten Antibiotikagruppen aufgelistet, nach deren Einsatz es zu einer Clostridium difficile-Infektion kam.

Antibiotika (mit Wirkstoffbeispiel)	vor Moxifloxacin - Einsatz n = 31	während Moxifloxacin - Einsatz n = 114	nach Moxifloxacin - Einsatz N = 56
Chinolone - Gruppe II (Ciprofloxacin) - Gruppe III (Levofloxacin) - Gruppe IV (Moxifloxacin)	6 (19,4%) - -	20 (17,5%) 1 (0,9%) 19 (16,7%)	12 (21,4%) 1 (1,8%) -
Cephalosporine - Gruppe II (Cefuroxim, Cefotiam) - Gruppe III (Ceftriaxon, Ceftazidim)	6 (19,4%) 5 (16,1%)	19 (16,7%) 17 (14,9%)	4 (7,1%) 11 (19,6%)
Lincosamide (Clindamycin)	4 (12,9%)	11 (9,6%)	7 (12,5%)
Nitroimidazole (Metronidazol)	2 (6,5%)	8 (7%)	1 (1,8%)
Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin)	-	5 (4,4%)	3 (5,4%)
Breitbandpenicillin + Betalactamaseinhibitor (Ampicillin/Sulbactam)	2 (6,5%)	4 (3,5%)	13 (23,2%)
Phenoxypenicilline (Penicillin V)	2 (6,5%)	2 (1,8%)	1 (1,8%)
Breitbandpenicilline (Amoxicillin)	-	1 (0,9%)	1 (1,8%)
Glykopeptide (Vancomycin)	1 (3,2%)	-	-
Carbapeneme (Imipenem + Cilastatin)	1 (3,2%)	2 (1,8%)	-
Trimethoprim/Sulfonamid (Cotrimoxacol)	1 (3,2%)	3 (2,6%)	-
Aminoglykoside (Gentamicin)	1 (3,2%)	1 (0,9%)	1 (1,8%)
Tetracycline (Doxycyclin)	-	1 (0,9%)	-
Tuberkulostatika (Rifampicin)	-	-	1 (1,8%)

Tabelle 2 Verabreichte Antibiotika vor Auftreten der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe

Nur beim Vergleich der Anwendung eines Breitbandpenicillins in Kombination mit einem Betalactamaseinhibitor konnte ein höheres Auftreten einer nachfolgenden Clostridium difficile-Infektion im dritten Zeitraum nachgewiesen werden. Bei den

anderen verordneten Antibiotika bestehen keine Unterschiede für die drei zu vergleichenden Gruppen.

In Tabelle 3 wurden die Daten bezüglich der Dauer der auslösenden antibiotischen Therapie sowie die Applikationsform zusammengefasst.

Dauer der Antibiotikatherapie	<u>vor</u> Moxifloxacin- Einsatz n = 31	<u>während</u> Moxifloxacin- Einsatz n = 114	<u>nach</u> Moxifloxacin- Einsatz n = 56
Mittelwert	6,6	7,3	9,1
Median	6,5	7	7
Standardabw.	3,4	3,9	5,5
Minimum	1	1	1
Maximum	16	20	25
<u>Applikation</u>			
- oral	8 (25,8%)	60 (52,6%)	25 (44,6%)
- intravenös	23 (74,2%)	54 (47,4%)	31 (44,4%)

Tabelle 3 Dauer (in Tagen) und Applikationswege der antibiotischen Therapie

Es konnte kein statistischer Unterschied für die Dauer der verwendeten Antibiosen erhoben werden ($p = 0,379$), jedoch bezüglich der Applikation konnte mit einem $p = 0,028$ ein signifikantes Ergebnis für den vermehrten intravenösen Einsatz der Antibiotika in der ersten Gruppe erhoben werden.

3.5 Moxifloxacin

Moxifloxacin (Avalox®) als neues Fluorochinolon wurde in der Park-Klinik Weißensee über insgesamt 11 Monate vom 1. Juli 2003 bis zum 31. Mai 2004 eingesetzt. Es wurden 400 mg täglich als Einmaldosis verabreicht, die Applikation kann oral oder intravenös erfolgen.

In dem Behandlungszeitraum wurden in der Park-Klinik Weißensee von allen Abteilungen 1248 Tabletten á 400 mg verordnet. Weiterhin wurden 319 Infusionsflaschen mit 250 ml Inhalt á 400 mg Moxifloxacin in diesem Zeitraum verwendet. Daraus ergibt sich, dass Moxifloxacin über insgesamt 1567 Behandlungstage bei allen Patienten in diesem Zeitraum eingesetzt wurde.

3.6 Daten aller verordneten Antibiotika in der Park-Klinik Weißensee

Anhand der Bestellunterlagen der Krankenhausapotheke wurden die folgenden Daten bezüglich aller verordneter Antibiotika in der Park-Klinik Weißensee erhoben. Es erfolgte eine Hochrechnung der Behandlungstage auf die maximale Tagesstandarddosierung des jeweiligen Antibiotikums (Tabelle 4).

Antibiotika (mit Wirkstoffbeispiel)	vor Moxifloxacin - Einsatz	während Moxifloxacin - Einsatz	nach Moxifloxacin - Einsatz
<u>Chinolone</u>			
- Ciprofloxacin max. 1000 mg/d p.o.	1987	3305	3047
max. 800 mg/d i.v.	608	642	1208
- Moxifloxacin max. 400 mg/d i.v. oder p.o.	-	1567	-
<u>Cephalosporine</u>			
- Cefuroxim (-Axetil) max. 4,5 g/d i.v.	1640	1734	2042
max. 1 g/d p.o.	6541	6966	7277
- Cefotiam max. 6 g/d i.v.	255	31	138
- Ceftriaxon max. 2 g/d i.v.	1419	1854	2070
- Ceftazidim max. 6 g/d i.v.	277	237	348
<u>Lincosamide</u>			
- Clindamycin max. 1800 mg/d p.o.	2298	2573	3073
max. 2400 mg/d i.v.	628	662	1024
<u>Nitroimidazole</u>			
- Metronidazol max. 2 g/d p.o.	872	1119	711
max. 1,5 g/d i.v.	910	1413	1645
<u>Makrolide</u>			
- Clarithromycin max. 1 g/d p.o.	705	750	1212

Antibiotika (mit Wirkstoffbeispiel)	vor Moxifloxacin - Einsatz	während Moxifloxacin - Einsatz	nach Moxifloxacin - Einsatz
<u>Breitbandpenicillin + Beta-lactamaseinhibitor</u> - Ampicillin/Sulbactam max. 1,5 g/d p.o. max. 12 g/d i.v.	3005 1130	2154 966	2315 1226
<u>Penicilline</u> - Penicillin V (Phenoxypenicillin) max. 4,5 Mio/d p.o. - Penicillin G (Benzylpenicillin) max. 30 Mio/d p.o.	648 200	747 270	811 196
<u>Breitbandpenicilline</u> - Amoxicillin max. 3 g/d p.o.	325	636	506
<u>Glykopeptide</u> - Vancomycin max. 2 g/d p.o.	234	228	365
<u>Carbapeneme</u> - Meropenem max. 3 g/d i.v. - Imipenem + Cilastatin max. 4 + 4 g/d i.v.	134 46	267 114	280 153
<u>Trimethoprim/Sulfonamid</u> - Cotrimoxacol max. 320 + 1600 mg/d p.o.	1463	1200	1373

Tabelle 4 Häufigkeit der Anwendung der Antibiotika bei maximaler Tagesstandarddosierung in Behandlungstagen

Entsprechend den nachgewiesenen Clostridium difficile-Fällen in Bezug auf die maximale Tagesstandarddosis der verwendeten Antibiotika ergibt sich eine Auftretshäufigkeit, die in der nachfolgenden Tabelle 5 dargestellt ist.

Antibiotikagruppe (mit Wirkstoffbeispiel)	vor Moxifloxacin- Einsatz	während Moxifloxacin- Einsatz	nach Moxifloxacin- Einsatz
Chinolone - Gruppe II (Ciprofloxacin) - Gruppe IV (Moxifloxacin)	0,23% -	0,53% 1,2%	0,28% -
Cephalosporine - Gruppe II (Cefuroxim, Cefotiam) - Gruppe III (Ceftriaxon, Ceftazidim)	0,07% 0,29%	0,22% 0,8%	0,04 % 0,45%
Lincosamide (Clindamycin)	0,14%	0,34%	0,17%
Nitroimidazole (Metronidazol)	0,11%	0,32%	0,04%
Makrolide (Clarithromycin)	-	0,67%	0,25%
Breitbandpenicillin + Betalactamaseinhib. (Ampicillin/Sulbactam)	0,05%	0,13%	0,37%
Penicilline (Penicillin V und G)	0,24%	0,2%	0,1%
Breitbandpenicilline (Amoxicillin)	-	0,16%	0,2%
Glykopeptide (Vancomycin)	0,43%	-	-
Carbapeneme (Imipenem + Cilastatin, Meropenem)	0,56%	0,52%	-
Trimethoprim/Sulfonamid (Cotrimoxacol)	0,07%	0,25%	-

Tabelle 5 Auftretshäufigkeit der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe in Bezug auf die Behandlungstage bei maximaler Tagesdosis des Antibiotikums

In der folgenden Abbildung 3 wird für den Zeitraum des Moxifloxacin-Einsatzes gesondert die prozentuale Auftretshäufigkeit einer Clostridium difficile-assoziierten Colitis graphisch dargestellt.

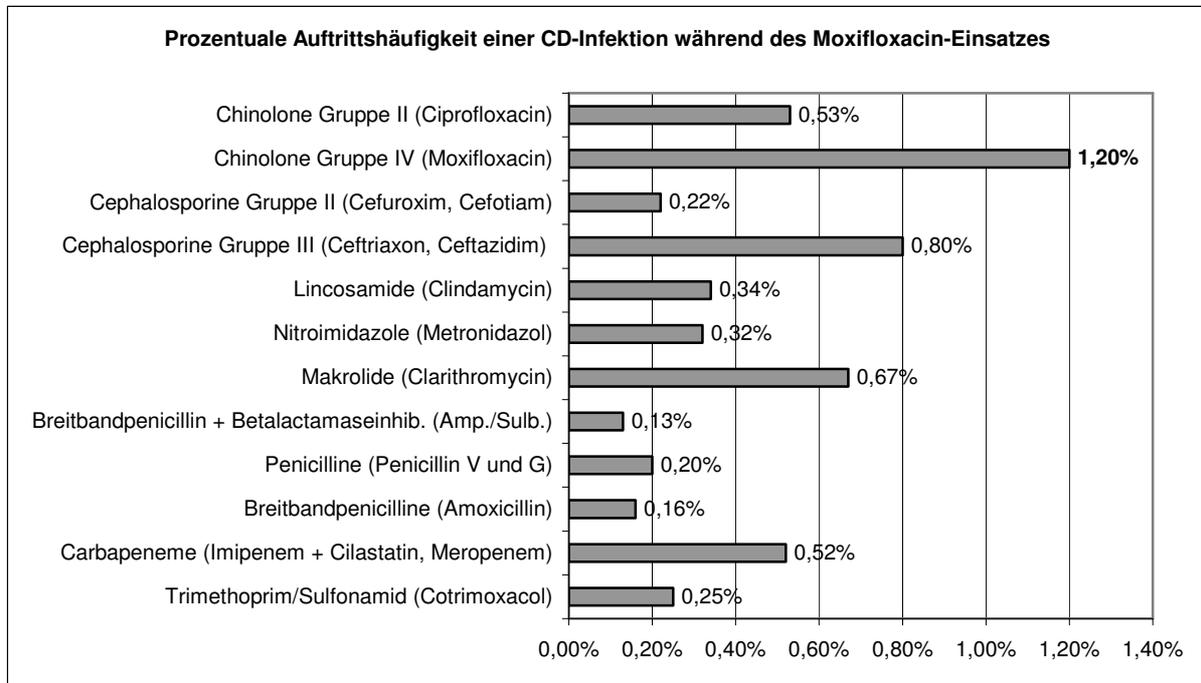


Abbildung 3 Prozentuale Auftretshäufigkeit der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe in Bezug auf die Behandlungstage bei maximaler Antibiotikagesdosis im Zeitraum während des Moxifloxacin-Einsatzes (mit Wirkstoffbeispiel)

Eine statistische Signifikanz bezüglich der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoeen konnte bei der Verwendung von älteren Chinolonen, wie zum Beispiel dem Ciprofloxacin, sowie den Cephalosporinen der Gruppe II, den Lincosaminen und den Nitroimidazolen im Vergleich zu Moxifloxacin gesehen werden. Nach dem Einsatz dieser Antibiotika kam es zu einer geringeren Auftretenswahrscheinlichkeit einer pseudomembranösen Colitis.

Keinen signifikanten Unterschied erbrachte die Datenanalyse bei der Verwendung von Cephalosporinen der Gruppe III und Makroliden im Vergleich zu Moxifloxacin.

In der folgenden Tabelle 6 wurden diese Ergebnisse zusammengefasst.

Antibiotika (mit Wirkstoffbeispiel)	während Moxifloxacin-Einsatz		
	zweiseitige Signifikanz	Chi-Quadrat-Wert	Ergebnis
Chinolone - Gruppe II (Ciprofloxacin)	0,008	7,087	sehr sign.
Cephalosporine - Gruppe II (Cefuroxim, Cefotiam) - Gruppe III (Ceftriaxon, Ceftazidim)	< 0,001 0,231	35,263 1,438	sehr sign. nicht sign.
Lincosamide (Clindamycin)	< 0,001	12,745	sehr sign.
Nitroimidazole (Metronidazol)	< 0,001	11,710	sehr sign.
Makrolide (Erythro-, Clarithromycin)	0,229	1,447	nicht sign.

Tabelle 6 Signifikanzberechnung mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes im Vergleich zu Moxifloxacin

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen in Bezug auf die antibiotika-assoziierte Diarrhoe kann keine Signifikanz für die anderen verwendeten Antibiotika berechnet werden.

3.7 Dokumentation der Diarrhoe

3.7.1 Diarrhoedauer

Nach Auftreten der Symptomatik wurde die Dauer der Diarrhoe für alle Patienten erfasst. Im Median sind die Daten für alle drei Gruppen vergleichbar mit einer Diarrhoedauer über 7-10 Tage. In der Gruppe nach dem Einsatz von Moxifloxacin gab ein Patient eine Beschwerdesymptomatik seit zirka einem halben Jahr vor stationärer Aufnahme an, so dass sich hier der Mittelwert und damit auch die Standardabweichung erhöhen. Der Ausschluss dieses Patienten würde die Ergebnisse aber nicht substantiell ändern.

Die erfassten Daten wurden nachfolgend zusammengefasst (Tabelle 7). Bezüglich der Diarrhoedauer konnte keine statistische Signifikanz errechnet werden ($p = 0,807$).

Dauer der Diarrhoe (in Tagen)	<u>vor</u> Moxifloxacin-Einsatz	<u>während</u> Moxifloxacin-Einsatz	<u>nach</u> Moxifloxacin-Einsatz
Mittelwert	10,6	11,9	15,5
Median	9,5	9	7
Standardabw.*	8,4	9,8	30,3
Minimum	3	1	1
Maximum	37	52	180

Tabelle 7 Diarrhoedauer

*Standardabweichung

3.7.2 Stuhlfrequenz

In der Arbeit wurde weiterhin die maximale Anzahl der Stuhlentleerungen pro Tag erfasst. Die Daten diesbezüglich sind in allen drei Gruppen vergleichbar und sind in der nachfolgenden Tabelle 8 zusammengefasst, es liegt keine statistische Signifikanz vor ($p = 0,613$).

Stuhlfrequenz (pro Tag)	<u>vor</u> Moxifloxacin-Einsatz	<u>während</u> Moxifloxacin-Einsatz	<u>nach</u> Moxifloxacin-Einsatz
Mittelwert	6	6	6
Median	5	5	5
Standardabw.*	4	3	4
Minimum	2	2	2
Maximum	16	15	16

Tabelle 8 Stuhlfrequenz

*Standardabweichung

3.7.3 Beimengungen von Blut

Die Patienten wurden nach Blutbeimengungen beim Auftreten der Diarrhoe befragt, die Daten wurden nachfolgend zusammengestellt (Tabelle 9). In der Mehrzahl der Fälle beobachteten die Patienten aller Gruppen keine Blutbeimengungen, die Ergebnisse in den Gruppen sind vergleichbar. Die Häufigkeitsverteilungen bezüglich der Blutbeimengungen im Stuhlgang sind statistisch nicht signifikant ($p = 0,595$).

Beimengung von Blut	<u>vor</u> Moxifloxacin-Einsatz	<u>während</u> Moxifloxacin-Einsatz	<u>nach</u> Moxifloxacin-Einsatz
Ja	4 (25%)	11 (16,2%)	7 (20,6%)
Nein	12 (75%)	57 (83,8%)	27 (79,4%)

Tabelle 9 Blutbeimengung

3.7.4 Zeitraum des Diarrhoebeginnes nach Einnahme des Antibiotikums

In der ersten Gruppe vor dem Einsatz von Moxifloxacin (n = 16) begann bei 6 Patienten (37,5%) die Diarrhoe während des antibiotischen Therapiezeitraumes der Grunderkrankung, bei 8 Patienten (50%) trat die Diarrhoe erst nach Abschluß der Therapie auf. Ein Patient (6,25%) wurde primär aufgrund einer Stauungspneumonie aufgenommen und bot bereits bei Aufnahme eine Diarrhoe, ohne vorher eine antibiotische Therapie erhalten zu haben. Ein weiterer Patient (6,25%) wurde aufgrund einer Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe aufgenommen, eine vorherige antibiotische Therapie war auch ambulant nicht eruierbar.

Im Zeitraum des Einsatzes von Moxifloxacin (n = 68) begann bei 39 Patienten (57,4%) die Symptomatik einer Colitis noch während der antibiotischen Therapie der Grunderkrankung, bei 29 Patienten trat die Diarrhoe erst nach Therapieende auf (42,6%).

In der dritten Gruppe kam es bei 21 der 34 Patienten (61,8%) während und bei 11 Patienten (32,4%) nach abgeschlossener antibiotischer Therapie zur Symptomatik. Ein Patient (2,9%) entwickelte nach kombinierter Radiochemotherapie eine Clostridium difficile-positive Diarrhoe, in einem Fall (2,9%) konnte keine vorhergehende antibiotische Therapie nachgewiesen werden.

Bezüglich des Beginns der klinischen Symptomatik noch während oder erst nach der Einnahme der Antibiotika liegt im Vergleich der drei Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,351$).

3.7.5 Zeitraum zwischen Krankenhausaufnahme und Diarrhoebeginn

Im Median begann in allen drei Gruppen die Diarrhoe nach Aufnahme ins Krankenhaus. In der Gruppe vor Anwendung von Moxifloxacin trat die Symptomatik

im Median nach 7 Tagen (Mittelwert 10 ± 15 d) auf, ebenso während des Einsatzes von Moxifloxacin (Mittelwert 9 ± 16 d). Nach Einsatz von Moxifloxacin kam es zur Diarrhoe nach 2 Tagen des stationären Aufenthaltes (Mittelwert 3 ± 12 d).

3.7.6 Notwendigkeit einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr

Aufgrund einer Exsikkose durch den enteralen Flüssigkeitsverlust bei ausgeprägter Diarrhoesyndromatik kann ein intravenöser Volumenersatz notwendig werden. Bei den meisten Patienten aller Gruppen war eine Infusionstherapie notwendig. Die Zusammenfassung der Daten ist nachfolgend aufgelistet (Tabelle 10). Es liegt keine statistische Signifikanz vor ($p = 0,108$).

i.v.-Volumen-ersatz	<u>vor</u> Moxifloxacin- Einsatz	<u>während</u> Moxifloxacin- Einsatz	<u>nach</u> Moxifloxacin- Einsatz
Ja	12 (75%)	37 (54,4%)	25 (73,5%)
Nein	4 (25%)	31 (45,6%)	9 (26,5%)

Tabelle 10 Notwendigkeit der intravenösen Flüssigkeitszufuhr

3.8 Mikrobiologischer Nachweis von Clostridium difficile

Zum mikrobiologischen Nachweis von Clostridium difficile wurden die Proben aus frisch abgenommenem Stuhl an das Medizinisch-Diagnostische Institut Wagenknecht verschickt. Hier wurden die Stuhlproben zum einen auf die Toxine A und B untersucht. In vielen Fällen erfolgte weiterhin die Anlage einer Stuhlkultur zum Nachweis von Clostridium difficile.

In der nachfolgenden Tabelle 11 wurden die positiven Ergebnisse des mikrobiologischen Nachweises zusammengestellt.

Bezüglich des Toxinnachweises zeigten sich deutliche, statistisch signifikante Unterschiede. In den ersten beiden Gruppen konnte die Diagnose in über 80% der Fälle mit dem Nachweis der Toxine A und B gesichert werden. In der Gruppe nach dem Einsatz von Moxifloxacin gelang der Nachweis in 38% der Fälle.

Keine statistische Signifikanz konnte bezüglich einer positiven Stuhlkultur für alle drei Gruppen berechnet werden.

mikrobiolog. Nachweis	vor Moxifloxacin - Einsatz	während Moxifloxacin - Einsatz	nach Moxifloxacin - Einsatz	p-Wert
Toxinnachweis A und B	13 (81,3%, n = 16)	56 (84,8%, n = 66)	13 (38,2%, n = 34)	< 0,001
Stuhlkultur	12 (92,3%, n = 13)	61 (96,8%, n = 63)	32 (97%, n = 33)	0,579
Toxinnachweis u/o Stuhlkultur	16 (100%)	68 (100%)	34 (100%)	-

Tabelle 11 Mikrobiologischer Nachweis von Clostridium difficile

In der nachfolgenden Abbildung 4 sind die Anzahl der insgesamt angeforderten Stuhlproben aus der Park-Klinik Weißensee für alle drei Zeiträume zusammengefasst. Auch die speziellen Anforderungen zum Nachweis von Clostridium difficile und die positiven Nachweise der Toxine oder der Kultur wurden gesondert aufgelistet.

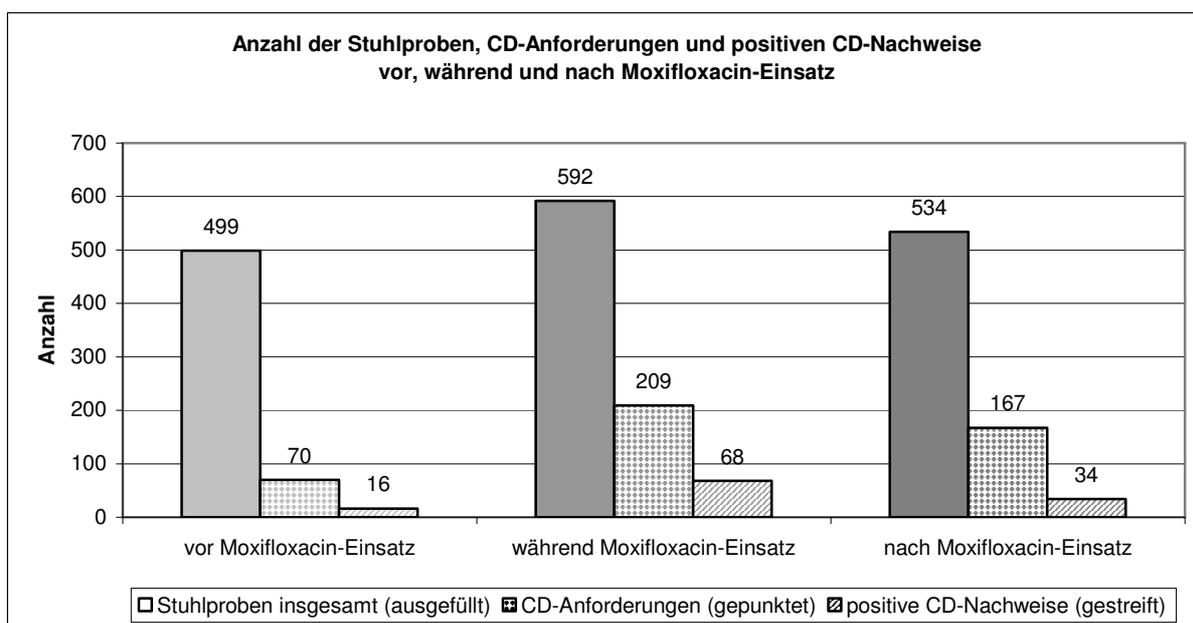


Abbildung 4 Gesamtzahl der Stuhlproben und Anforderungen sowie Nachweise von Clostridium

Die Anzahl der angeforderten Stuhlproben auf die gängigen diarrhoeauslösenden Keime, wie Salmonellen, Shigellen, Yersinien und Campylobacter, zeigte zwischen den einzelnen Gruppen nur geringe Schwankungen (ausgefüllte Farbe).

Da es jedoch im Zeitraum des Moxifloxacin-Einsatzes zu einer Sensibilisierung des Personals auf eine eventuell vorliegende Clostridium difficile - Colitis als

auslösende Ursache der Diarrhoe kam, erhöhte sich die Anzahl der gezielten Anforderungen zum Nachweis dieses Keimes. Im Vergleich zum Zeitraum vor Anwendung kam es während des Einsatzes von Moxifloxacin zu einer Verdreifachung der angeforderten speziellen Diagnostik. In der dritten Gruppe war wieder eine abnehmende Tendenz der angeforderten Stuhldiagnostik zum Nachweis von Clostridium difficile nachweisbar (gepunktete Balken).

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der insgesamt untersuchten Stuhlproben zur angeforderten speziellen Erregerdiagnostik errechnet werden ($p < 0,001$).

Auch bezüglich des tatsächlichen Nachweises von Clostridium difficile zeigten sich zwischen den einzelnen Gruppen Unterschiede (gestreifte Balken). In der Gruppe während des Moxifloxacin-Einsatzes fiel die angeforderte spezielle Diagnostik häufiger positiv aus. Hier gelang in 33% (68 Nachweise bei 209 Anforderungen) der Nachweis von Clostridium difficile, während in der ersten Gruppe das Ergebnis in 23% (16 von 70) und in der dritten Gruppe in 20% (34 von 167) bezogen auf die angeforderte spezielle Stuhldiagnostik positiv war. Dieses Ergebnis wurde nochmals in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

Bei der Prüfung der statistischen Signifikanz konnte mit einem $p = 0,039$ ein Unterschied berechnet werden.

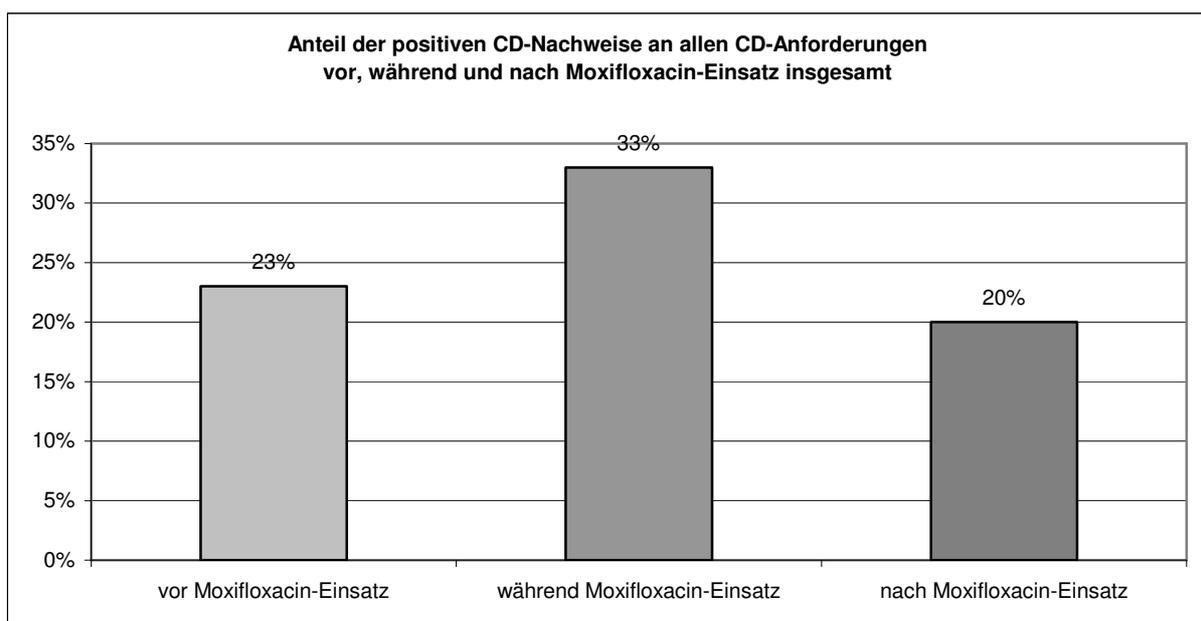


Abbildung 5 Prozentualer Anteil der positiven Nachweise aller speziellen Stuhlanforderungen von Clostridium difficile (Toxin und/oder Kultur)

3.9 Endoskopischer Nachweis von Clostridium difficile

Eine endoskopische Abklärung erfolgte nur, wenn die Diagnose einer Clostridium difficile-Colitis rasch erbracht werden sollte bei einem ausgeprägten klinischen Bild, um eine sofortige Behandlung einleiten zu können. Hier kam vor allem die Sigmoidoskopie mit der geringeren Perforationsgefahr zum Einsatz. Die andere Indikation zur endoskopischen Intervention war ein vorliegendes breites differentialdiagnostisches Spektrum ohne primären Verdacht auf eine infektiöse Colitis, wobei in diesen Fällen eher eine vollständige Coloskopie zur weiteren Abklärung durchgeführt wurde.

Eine Sigmoidoskopie wurde in der Gruppe vor dem Einsatz von Moxifloxacin bei 2 der 16 Patienten durchgeführt (12,5%), in einem Fall gelang der Nachweis von Pseudomembranen.

Während des Einsatzes von Moxifloxacin wurde eine Sigmoidoskopie bei 6 der 68 Patienten (8,8%) durchgeführt, bei 4 Patienten konnten Pseudomembranen nachgewiesen werden.

In der dritten Gruppe erfolgte bei 5 der 34 Patienten (14,7%) eine Enddarmspiegelung, bei 2 Patienten konnten die typischen Veränderungen nachgewiesen werden.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied sowohl für den Einsatz der diagnostischen Sigmoidoskopie ($p = 0,647$) als auch den positiven Nachweis von Pseudomembranen ($p = 1,0$) berechnet werden.

Eine vollständige Coloskopie wurde in der Gruppe vor dem Einsatz von Moxifloxacin nicht durchgeführt, während des Anwendungszeitraumes bei 7 Patienten (10,3%) mit Pseudomembrannachweis in 6 Fällen. Nach dem Einsatz von Moxifloxacin erfolgte die Coloskopie bei 3 Patienten (8,8%), in einem Fall konnten Pseudomembranen gesehen werden.

Es zeigte sich keine statistische Signifikanz sowohl bezüglich der Anwendung der Coloskopie ($p = 0,571$) als auch bezüglich des positiven Befundes ($p = 0,603$).

3.10 Antibiotische Therapie nach Clostridium difficile-Nachweis

In der nachfolgenden Tabelle 12 wurden die Ergebnisse bezüglich der eingesetzten Antibiotika nach dem Auftreten des klinischen Bildes mit Nachweis von Clostridium difficile zusammengefasst. Es liegt kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Anwendung einer Erst- ($p = 0,091$) oder Zweitantibiose ($p = 0,678$) zwischen den verschiedenen Gruppen vor.

	<u>Antibiotikum</u>	<u>vor</u> Moxiflox.- Einsatz	<u>während</u> Moxiflox.- Einsatz	<u>nach</u> Moxiflox.- Einsatz
Erst- antibiose	Metronidazol	5 (31,3%)	49 (72,1%)	21 (61,8%)
	Vancomycin	2 (12,5%)	2 (2,9%)	1 (2,9%)
	Ciprofloxacin	1 (6,2%)	1 (1,5%)	-
	Applikation: oral	4/8 (50%)	50/52 (96%)	17/22 (77%)
	Applikation: intravenös	4/8 (50%)	2/52 (4%)	5/22 (23%)
	keine Antibiose	8 (50%)	16 (23,5%)	12 (35,3%)
Zweit- antibiose	Vancomycin	1 (6,3%)	5 (7,4%)	1 (2,9%)
	Metronidazol	-	1 (1,5%)	1 (2,9%)
	Ciprofloxacin	2 (12,5%)	1 (1,5%)	-
	Imipenem+Cilastatin	-	1 (1,5%)	-
	Meropenem	-	-	1 (2,9%)
	Piperacillin+Tazobactam	-	-	1 (2,9%)
	Applikation: oral	2/3 (66,6%)	7/8 (87,5%)	2/4 (50%)
	Applikation: intravenös	1/3 (33,3%)	1/8 (12,5%)	2/4 (50%)
	keine Antibiose	13 (81,3%)	60 (88,2%)	30 (88,2%)

Tabelle 12 Antibiotische Therapie nach Clostridium difficile-Nachweis

3.11 Risikofaktoren

3.11.1 Relevante Nebendiagnosen

In der nachfolgenden Tabelle 13 werden für die verschiedenen Gruppen die berechneten Daten bezüglich der relevanten Nebendiagnosen dargestellt. Es wurden die Daten für einen vorliegenden Diabetes mellitus, eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, eine chronische Herzinsuffizienz und ein dementielles Syndrom erhoben.

Es liegt keine statistische Signifikanz bezüglich der Häufigkeitsverteilung der Nebendiagnosen in den drei Gruppen vor.

Risikofaktor	<u>vor</u> Moxifloxacin- Einsatz	<u>während</u> Moxifloxacin- Einsatz	<u>nach</u> Moxifloxacin- Einsatz	p- Wert
Diabetes mellitus	5 (31,3%)	28 (41,2%)	17 (50%)	0,44
COPD	6 (37,5%)	9 (13,2%)	5 (14,7%)	0,06
chronische Herzinsuff.	11 (68,8%)	43 (63,2%)	20 (58,8%)	0,79
Demenz	6 (37,5%)	23 (33,8%)	13 (38,2%)	0,9

Tabelle 13 Risikofaktoren zur Entwicklung einer Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe nach Antibiotikaeinnahme

3.11.2 Krankenhausverweildauer

3.11.2.1 Intensivstation

In der ersten Gruppe vor Anwendung von Moxifloxacin mussten 7 von 16 (43,8%) der Patienten intensivmedizinisch betreut werden. In einem Fall (6,3%) war die Behandlung aufgrund einer Komplikationen der Clostridium difficile-assoziierten Colitis notwendig.

Von den Patienten der Behandlungsgruppe wurden 23 von 68 (33,8%) auf der Intensivstation betreut, bei 8 Patienten (11,8%) war dies aufgrund der ausgeprägten Enterokolitis mit Folgeerscheinungen notwendig.

In der Gruppe nach Moxifloxacin-Einsatz erfolgte die intensivmedizinische Betreuung bei 7 der 34 (20,6%) eingeschlossenen Patienten, in 4 Fällen (11,8%) war eine Komplikation der antibiotika-assoziierten Diarrhoe der Grund.

Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,11$ für ITS - Betreuung aller Patienten bzw. $p = 1,0$ für ITS - Betreuung durch Komplikationen der antibiotika-assoziierten Colitis).

3.11.2.2 Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes

Die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus in der Gruppe vor Moxifloxacin-Einsatz lag bei einem Mittelwert von $26,1 \pm 17,4$ Tagen und schwankte zwischen 5 und 80 Tagen. Für den Median konnten 24,5 Tage berechnet werden.

In der Gruppe der mit Moxifloxacin therapierten Patienten konnte für die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes ein Mittelwert von $27,6 \pm 19,8$ Tagen und ein Median von 22 Tagen dokumentiert werden. Die Aufenthaltsdauer schwankte hier zwischen 2 und 88 Tagen.

In der dritten Gruppe nach Anwendung von Moxifloxacin wurde ein Mittelwert von $19,4 \pm 13,4$ Tagen und ein Median von 13 Tagen bei einem Minimum von 4 und einem Maximum von 57 Tagen berechnet.

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der drei Gruppen bezüglich der Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes vor ($p = 0,069$).

3.12 Laborchemische Daten

3.12.1 Wert der Leukozyten

In allen drei Gruppen wurde der Wert der Leukozyten bei auftretenden Symptomen, als Maximalwert und bei Entlassung erfasst. Als Referenzbereich galt der Bereich zwischen 3,6 – 9,8 Gpt/l. In der nachfolgenden Tabelle 14 sind die einzelnen Werte aufgeführt.

In der Signifikanzprüfung gibt es keinen Unterschied in den einzelnen Gruppen (p Beginn = 0,128; p Maximal = 0,014; p Entlassung = 0,037).

Leukozyten		<u>MW</u>	<u>Median</u>	<u>Min</u>	<u>Max</u>	<u>St.-AW</u>	<u>path. Anzahl</u>
<u>vor</u> Moxifloxacin-Einsatz n = 16	<u>B</u>	12	11,9	0,3	20,6	6,1	10 (62,5%)
	<u>M</u>	18,4	16,4	11,4	36,2	6,8	16 (100%)
	<u>E</u>	12,8	11,5	5,1	36,2	7,3	10 (62,5%)
<u>während</u> Moxifloxacin-Einsatz n = 68	<u>B</u>	15,2	11,8	2	56,6	9,8	46 (67,6%)
	<u>M</u>	19,2	16,5	2,4	70,1	12,5	57 (83,8%)
	<u>E</u>	12,1	9	1,9	53,9	9,3	32 (47,1%)
<u>nach</u> Moxifloxacin-Einsatz n = 34	<u>B</u>	11,4	7,4	2,8	28,2	6	21 (61,8%)
	<u>M</u>	14,1	12,4	6,1	38,6	7	29 (85,3%)
	<u>E</u>	8,8	7,4	3	18,6	3,8	10 (29,4%)
- Einheit aller Werte Gpt/l - B = Wert zu Beginn der Symptomatik, M = Maximalwert, E = Wert zur Entlassung des Patienten, MW = Mittelwert, Min = Minimum, Max = Maximum, St.-AW = Standardabweichung, path. Anzahl = Anzahl der Werte im pathologischen Bereich							

Tabelle 14 Leukozytenwerte

3.12.2 Wert des C-reaktiven Proteins

In allen drei Gruppen wurde der Wert des C-reaktiven Proteins bei auftretenden Symptomen, als Maximalwert und bei Entlassung erfasst. Es galt der Referenzbereich: < 5 mg/l. In der nachfolgenden Tabelle 15 sind die einzelnen Werte aufgeführt. Es liegt kein statistischer Unterschied vor (p Beginn = 0,403; p Maximal = 0,364; p Entlassung = 0,036).

C-reaktives Protein		<u>MW</u>	<u>Median</u>	<u>Min</u>	<u>Max</u>	<u>St.-AW</u>	<u>path. Anzahl</u>
vor Moxifloxacin-Einsatz n = 16	<u>B</u>	118,1	60,5	8	504	143,1	16 (100%)
	<u>M</u>	198,1	90,5	45	873	218,7	16 (100%)
	<u>E</u>	125,1	60,5	12	873	207,4	16 (100%)
während Moxifloxacin-Einsatz n = 61	<u>B</u>	90,7	77,2	<5	333	77,6	52 (85,2%)
	<u>M</u>	114,5	106	<5	333	84,9	58 (95,1%)
	<u>E</u>	58,9	25,9	<5	321	77,9	52 (85,2%)
nach Moxifloxacin-Einsatz n = 34	<u>B</u>	66,7	47,4	<5	260	62,8	32 (94,1%)
	<u>M</u>	116,3	87,2	8	497	103,9	34 (100%)
	<u>E</u>	69,4	37,3	<5	396	93,6	31 (91,2%)

- Einheit aller Werte mg/l
- B = Wert zu Beginn der Symptomatik, M = Maximalwert, E = Wert zur Entlassung des Patienten, MW = Mittelwert, Min = Minimum, Max = Maximum, St.-AW = Standardabweichung, path. Anzahl = Anzahl der Werte im pathologischen Bereich

Tabelle 15 Werte des C-reaktiven Proteins

3.12.3 Wert des Kreatinins

In allen drei Gruppen wurde der Wert des Kreatinins als Maximalwert und als Optimum für den jeweiligen Patienten erfasst. Es galt als Referenzbereich: < 96 µmol/l. In der folgenden Tabelle 16 sind die einzelnen Werte aufgeführt, es gibt im Vergleich der drei Gruppen keinen statistischen Unterschied (p Maximal = 0,687; p Optimal = 0,062).

Kreatinin		<u>MW</u>	<u>Median</u>	<u>Min</u>	<u>Max</u>	<u>St.-AW</u>	<u>path. Anzahl</u>
<u>vor</u> Moxifloxacin-Einsatz n = 16	<u>M</u>	147,6	124	51	292	80,2	10 (62,5%)
	<u>O</u>	68,5	64	27	111	24,1	1 (6,3%)
<u>während</u> Moxifloxacin-Einsatz n = 68	<u>M</u>	190,7	138	56,6	704	148,6	51 (75%)
	<u>O</u>	104,8	89,6	40,1	355	61,5	28 (41,2%)
<u>nach</u> Moxifloxacin-Einsatz n = 34	<u>M</u>	189,2	125,5	65,4	652	155,3	23 (67,6%)
	<u>O</u>	96,8	81,5	52,9	268	47,3	13 (38,2%)
- Einheit aller Werte µmol/l - M = Maximalwert, O = Optimalwert des jeweiligen Patienten, MW = Mittelwert, Min = Minimum, Max = Maximum, St.-AW = Standardabweichung, path. Anzahl = Anzahl der Werte im pathologischen Bereich							

Tabelle 16 Kreatininwerte

3.12.4 Weitere laborchemische Werte

In dieser Arbeit wurden weiterhin die Werte für die Höhe von Natrium und Kalium im Serum und des Hämoglobin sowie Hämatokrit als Maximalabweichung vom Referenzbereich erhoben. Weiterhin erfolgte die Erfassung des Ferritin und Gesamteiweißes. Die Daten wurden in der folgenden Tabelle 17 zusammengefasst.

Es gibt keinen statistischen Unterschied beim Vergleich der drei Gruppen für alle unten aufgeführten Laborparameter (p Natrium = 0,468; p Kalium = 0,752; p Hb = 0,205; p Hk = 0,239; p Ferritin = 0,865; p Gesamteiweiß = 0,199).

Laborwerte		<u>MW</u>	<u>Median</u>	<u>Min</u>	<u>Max</u>	<u>St.-AW</u>	<u>path. Anzahl</u>
vor Moxifloxacin- Einsatz	<u>Na</u>	133,2	134	111	158	10,3	10/16
	<u>K</u>	3,7	3,7	2,5	5,9	0,8	8/16
	<u>Hb</u>	6,5	6,4	5,2	7,6	0,8	12/16
	<u>Hk</u>	0,31	0,31	0,25	0,36	0,04	16/16
	<u>Fer</u>	535	528	130	956	357	4/4
	<u>GEW</u>	56,2	56	45	71	7,7	10/11
während Moxifloxacin- Einsatz	<u>Na</u>	134,8	134	120	159	7,9	40/67
	<u>K</u>	3,9	3,7	2,5	6,8	0,9	31/67
	<u>Hb</u>	6,6	6,7	4,3	10,5	1,2	47/68
	<u>Hk</u>	0,32	0,33	0,22	0,46	0,05	56/68
	<u>Fer</u>	476	439	13	1171	327	21/25
	<u>GEW</u>	61,3	62,5	39	81	9,7	28/48
nach Moxifloxacin- Einsatz	<u>Na</u>	135,9	135	123	155	7,4	16/34
	<u>K</u>	3,9	3,6	2,6	7,1	1	19/34
	<u>Hb</u>	6,2	6	4,4	9,7	1,2	28/34
	<u>Hk</u>	0,3	0,3	0,21	0,47	0,05	31/34
	<u>Fer</u>	568	461	35	1500	457	12/14
	<u>GEW</u>	60,9	62,6	40	74,2	8,9	19/30

- Einheit der Werte: Natrium (Na) in mmol/l (Referenzbereich: 135 - 148 mmol/l), Kalium (K) in mmol/l (Referenzbereich: 3,6 - 5,5 mmol/l), Hämoglobin (Hb) in mmol/l (Referenzbereich: 7,3 - 9,6 mmol/l), Hämatokrit (Hk, Referenzbereich 0,37 - 0,47), Ferritin (Fer) in µg/l (Referenzbereich: 10 - 120 µg/l), Gesamteiweißes (GEW) in g/l (Referenzbereich: 65 - 85 g/l)

- MW = Mittelwert, Min = Minimum, Max = Maximum, St.-AW = Standardabweichung, path. Anzahl = Anzahl der Werte im pathologischen Bereich zur Anzahl der bestimmten Werte

Tabelle 17 Weitere Laborwerte

3.13 Clostridium difficile-assoziierte Komplikationen

Als schwerwiegende Komplikationen traten in der Gruppe vor der Anwendung von Moxifloxacin bei 8 der 16 Patienten (50%) eine schwere Niereninsuffizienz, die als mindestens doppelter Anstieg des Kreatinins gegenüber dem Optimalwert des jeweiligen Patienten definiert wurde, auf. Bei 5 Patienten (31,3%) zeigten sich Zeichen einer Sepsis, also Fieber über 38° mit Erhöhung der laborchemischen Entzündungsparameter und eventueller Entwicklung einer Schocksymptomatik auf. Eine schwere Hyponatriämie (Natrium im Serum < 125 mmol/l) und –kaliämie (Kalium im Serum < 3,0 mmol/l) konnte bei jeweils 3 Patienten (je 18,8%) dokumentiert werden.

In der zweiten Gruppe kam es bei 22 der 68 Patienten (32,4%) zu einer schweren Niereninsuffizienz, 17 Patienten (25%) zeigten die Symptome einer Sepsis. Schwere Elektrolytstörungen lagen bezüglich des Natriums bei 4 (5,9%) und bezüglich des Kaliums bei 9 Patienten (13,2%) vor.

Bei 11 der 34 Patienten (32,4%) in der dritten Gruppe trat ein ausgeprägtes Nierenversagen und bei 7 Patienten (20,6%) eine Sepsis auf. Zwei Patienten (5,9%) entwickelten eine ausgeprägte Hyponatriämie und 5 Patienten (14,7%) eine Hypokaliämie.

Bezüglich der Häufigkeitsverteilung der Clostridium difficile-assoziierten Komplikationen konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden ($p = 0,41$ für Niereninsuffizienz, $p = 0,69$ für Sepsis, $p = 0,24$ für Hyponatriämie, $p = 0,81$ für Hypokaliämie).

3.14 Rezidiv

In der ersten Gruppe vor Nutzung von Moxifloxacin konnte von den 16 Patienten bei Keinem ein Rezidiv in 180 Tagen nachgewiesen werden. In der Moxifloxacingruppe wurde bei 4 der 68 Patienten (5,9%) ein erneutes Auftreten der Diarrhoe mit Nachweis von Clostridium difficile beobachtet und in der dritten Gruppe konnte bei 3 der 34 Patienten (8,8%) ein Rezidiv nachgewiesen werden.

Mit einem p-Wert = 0,64 liegt keine statistische Signifikanz vor.

3.15 Follow up

Bei allen Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, konnte ein vollständiges Follow-up von 180 Tagen erreicht werden.

3.15.1 Krankenhausmortalität

In der ersten Gruppe verstarben 5 der 16 Patienten nach dem Auftreten einer Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe im Krankenhaus, somit berechnet sich eine Krankenhausmortalität von 31,3%.

In der Gruppe während des Moxifloxacin-Einsatzes verstarben intrahospital 17 der 68 Patienten (25%).

Nach der Anwendung von Moxifloxacin verstarben im Krankenhaus 10 der 34 Patienten, die Krankenhausmortalitätsrate liegt bei 29,4% in dieser Gruppe.

Insgesamt berechnet sich eine Krankenhausmortalität in der Park-Klinik Weißensee von 27,1%.

Die Häufigkeitsverteilung bezüglich der Krankenhausmortalität ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,8$).

3.15.2 Mortalität nach 180 Tagen

Nach 180 Tagen waren in der Gruppe vor Verwendung von Moxifloxacin 5 der 16 Patienten (31,3%) verstorben.

In der mittels Moxifloxacin behandelten Patientengruppe verstarben 20 der 68 Patienten (29,4%).

In der dritten Gruppe waren nach diesem Zeitraum 12 der 34 Patienten verstorben (35,3%).

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied mit einem $p = 0,83$ bezüglich der Mortalität nach 180 Tagen vor.

4 Diskussion

4.1 Vergleich der Patientengruppen

In diese Arbeit wurden insgesamt 118 Patienten eines Krankenhauses der Grund- und Regelversorgung mit der Diagnose eine Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe eingeschlossen, um die substanzbedingte unerwünschte Auftretenshäufigkeit dieser Erkrankung bei Anwendung von verschiedenen Antibiotika zu untersuchen. Besonderes Augenmerk lag dabei auf der Auslösung einer Diarrhoe als Arzneimittelnebenwirkung bei der Gabe von Moxifloxacin. Die Datenerhebung der klinischen Studie erfolgte retrospektiv, da sich die Fragestellung während des klinischen Alltags aufgrund einer beobachteten Anhäufung von Clostridium difficile-Fällen nach Moxifloxacin-Einsatz entwickelte.

Die Einteilung der Patienten erfolgte in drei Gruppen mit gleich langem Beobachtungszeitraum von je 11 Monaten. Entsprechend der Anwendung von Moxifloxacin in der Park-Klinik Weißensee in Berlin wurden die Gruppen in den Zeitraum vor, während und nach dem Moxifloxacin-Einsatz eingeteilt.

Das wichtigste Ergebnis dieser Datenanalyse ist, dass es im Anwendungszeitraum von Moxifloxacin als neuem Fluorochinolon zu einem gering häufigeren Nachweis einer Clostridium difficile-Colitis als in den Beobachtungszeiträumen vor und nach dem Einsatz dieses Antibiotikums kam.

Bezüglich der Verteilung der Geschlechter und des Alters konnte kein signifikanter Unterschied in den drei Gruppen festgestellt werden. Die Patienten aller Vergleichsgruppen wurden am häufigsten primär aufgrund internistischer Krankheitsbilder aufgenommen und behandelt, auch hier konnte kein signifikanter Unterschied erhoben werden.

4.2 Vergleich aller eine Clostridium difficile-Infektion auslösenden Antibiotika während des gesamten Studienzeitraumes

Eine vorangegangene antibiotische Therapie ist seit langem als die Hauptursache für die Entstehung einer Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe bekannt (Asha et al. 2006, Loo et al. 2005, Grünewald et al. 2001). In dieser Studie erhielten insgesamt 97,5% aller Patienten im Vorfeld eine antibiotische Behandlung.

In allen drei Gruppen wurden verschiedene Antibiotika vor dem Auftreten der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe gegeben, bezüglich der Häufigkeit und der Anwendungsdauer liegen keine statistischen Unterschiede vor. In der ersten Gruppe wurden die Antibiotika statistisch signifikant häufiger intravenös verabreicht.

Am häufigsten kam es nach der Anwendung von Cephalosporinen der Gruppe II und III sowie von Chinolonen der Gruppe II zum Nachweis einer Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe mit einer Inzidenz um 0,5%, wobei es keine statistischen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen gab. Dieses Ergebnis wurde in vielen vorhergegangenen Studien ebenfalls ermittelt (Loo et al. 2005, Bartlett 2006, Mylonakis et al. 2001, McNulty et al. 1997, Impallomeni et al. 1995, Baxter et al. 2008).

Aber auch nach der Anwendung von Clindamycin und Carbapenemen sowie von Makroliden konnte in gehäufter Maß das Auftreten einer antibiotika-assoziierten Diarrhoe gesehen werden (Thomas et al. 2003, Pear et al. 1994, McNulty et al. 1997, Wiström et al. 2001, McFarland et al. 1999, Baxter et al. 2008). Beim Einsatz von Carbapenemen konnte eine Inzidenz in Bezug auf die Behandlungstage von über 0,5% in der vorliegenden Studie berechnet werden, wobei hier die Aussagekraft aufgrund der niedrigen Fallzahl eingeschränkt ist.

Im gesamten Studienzeitraum konnte nach dem Einsatz des Breitbandpenicillin Ampicillin/Sulbactam trotz einer hohen, aber stabilen Anzahl an Behandlungstagen ein Anstieg der konsekutiven Clostridium difficile-Colitis mit einer maximalen Inzidenz von 0,37% im letzten Beobachtungsabschnitt gesehen werden. Eine Erklärung hierfür konnte nicht gefunden werden.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass jedes Antibiotikum die Potenz zur Auslösung einer Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe hat. Selbst nach der Anwendung aufgrund anderer Indikationen von Metronidazol oder Vancomycin, welche als Therapieempfehlung nach der Diagnosestellung gelten, kann eine pathologische Überwucherung des Darmes mit nachfolgender Klinik auftreten.

Es gibt jedoch Substanzklassen der Antibiotika mit einer erhöhten Induktionsgefahr für eine Clostridium difficile-Infektion, wie Cephalosporine, Chinolone und Clindamycin, bei deren Einsatz die erhöhte Nebenwirkungsrate mit kalkuliert werden muss. Generell gilt, dass vor allem der restriktive Einsatz aller Antibiotika die Inzidenz der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe reduzieren kann.

4.3 Vergleich der Clostridium difficile-auslösenden Antibiotika während des Zeitraumes der Moxifloxacin-Anwendung

Die hohe Potenz der Fluorochinolone zur Auslösung einer Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe ist seit längerem bekannt (Pépin et al. 2005). Die vorliegende klinische Studie wurde mit der Fragestellung erstellt, ob nach der Anwendung von Moxifloxacin als neuem Fluorochinolon ein höheres Risiko vorliegt, an einer Clostridium difficile-assoziierten Colitis zu erkranken. Weiterhin sollte im Vergleich mit anderen Antibiotika ermittelt werden, ob die Inzidenz nach Anwendung dieses Antibiotikums höher ist.

Im Beobachtungszeitraum vom 1. Juli 2003 bis zum 31. Mai 2004 konnte in der Park-Klinik Weißensee in 68 Fällen Clostridium difficile nachgewiesen werden. Dabei erhielten die Patienten insgesamt 114 Antibiotika verabreicht.

In 19 Fällen (16,7%) wurde eine Therapie mit Moxifloxacin vor Ausbruch der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe durchgeführt. Dies war vergleichbar mit der Häufigkeit der Anwendung von Ciprofloxacin (20 Fälle, 17,5%) sowie der Cephalosporine der Gruppe II (19 Fälle, 16,7%) und der Gruppe III (17 Fälle, 14,9%) als auslösende Antibiosen. Dies waren damit die am häufigsten eine pseudomembranöse Colitis auslösenden Antibiotika.

Durch die Ermittlung der Dosierung und Applikationsformen der einzelnen Antibiotika konnte eine Berechnung der Anwendungstage in maximaler Standarddosierung erfolgen. Dadurch konnte die Inzidenz der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe entsprechend den (tatsächlichen) Behandlungstagen berechnet werden. Es zeigte sich, dass in 1,2% der Fälle der mit Moxifloxacin behandelten Patienten nachfolgend eine Clostridium difficile-Erkrankung des Darmes auftrat. Dies war signifikant häufiger als die Inzidenz der Clostridium difficile-Infektion in Bezug auf die Therapietage in der Anwendungsgruppe mit Cephalosporinen der Gruppe II (0,22%) sowie der Lincosamine (0,34%). Keine Signifikanz konnte bezüglich des Moxifloxacin-Einsatzes im Vergleich zur Anwendung der Cephalosporine der Gruppe III (0,8%) und Makrolide (0,67%) errechnet werden, eine Tendenz zur häufigeren Auftretenswahrscheinlichkeit einer pseudomembranösen Colitis bei der Gabe von Moxifloxacin war aber sichtbar.

Bereits 2004 konnte in einer kleinen Studie von Gaynes deutliche Unterschiede bezüglich des Auftretens einer Enterokolitis beim Einsatz der verschiedenen

Gruppen der Fluorochinolone gezeigt werden. Es kam nach dem Wechsel der Therapie von älteren (Gruppe III) auf neuere (Gruppe IV) Fluorochinolonen zu einer signifikant erhöhten Inzidenz von Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoen. Als Kritikpunkte dieser unkontrollierten Studie muss die geringe Patientenzahl als auch mögliche verschiedene Einflussfaktoren genannt werden (Gaynes et al. 2004).

In einer weiteren Studie wurde beim Wechsel von Levo- zu Moxifloxacin in der Prophylaxe bei neutropenischen Patienten eine hohe Nebenwirkungsrate mit einem massiven Anstieg der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe (6% versus 33%) gesehen (Baum von et al. 2006).

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich beim Einsatz von Moxifloxacin als Chinolon der Gruppe IV eine erhöhte Inzidenz mit 1,2% im Vergleich zu Ciprofloxacin (Inzidenz 0,53%). Als Erklärung kann möglicherweise das erweiterte antimikrobielle Spektrum der neueren Chinolone der Gruppe IV mit zusätzlicher Wirkung gegen Anaerobier gelten.

Noch deutlichere Ergebnisse diesbezüglich erbrachte die Fall-Kontroll-Studie von Loo mit jeweils 237 Patienten, hier konnte eine bis zu 6fach erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit von Clostridium difficile nach dem Einsatz von Moxi- und Gatifloxacin (neuere Chinolone) im Vergleich zu Levofloxacin (älteres Chinolon) gesehen werden. Die Ergebnisse dieser Studie wurden aber aus einem einzelnen, klonalen Ausbruch der Erkrankung mit einem Beobachtungszeitraum von 30 Tagen nach Erstdiagnose hergeleitet. Begleiterkrankungen und Risikofaktoren wurden nicht ermittelt. Es wurde in dieser Studie die vorangegangene antibiotische Therapie innerhalb von sechs Wochen vor dem Ausbruch während der stationären Behandlung ermittelt, eine weiter zurückliegende Behandlung mit Antibiotika wurde nicht berücksichtigt (Loo et al. 2005).

Im Gegensatz dazu konnte in einer anderen Fall-Kontroll-Studie 2006 mit einer Patientenzahl von 96 kein erhöhtes Risiko für eine Clostridium difficile-Erkrankung beim Einsatz der Gruppe IV-Chinolone im Vergleich zu Levofloxacin (Gruppe III) gesehen werden (Dhalla et al. 2006). Ein spezieller Punkt dieser Studie ist, dass im Vorfeld bei jedem Patienten nur ein Antibiotikum verabreicht wurde. Ein weiterer Unterschied zur vorliegenden Arbeit war das ausschließlich ambulante Patientengut mit geringerem Risikoprofil.

In einer weiteren Arbeit wurde nach dem Wechsel des Einsatzes von Levofloxacin auf Moxifloxacin in einem Krankenhaus ein deutlicher Anstieg der Clostridium-

positiven-Diarrhoe-Fälle gesehen. Nach dem Rückgang auf die alte Verschreibungspolitik mit Gabe von Levofloxacin kam es jedoch nicht zum erwarteten Rückgang der Clostridium difficile-Infektionen (Biller et al. 2006).

Mit der Berechnung der Inzidenz der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe auf die Behandlungstage der jeweils verwendeten Antibiotika konnte somit eine deutlich erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit der antibiotikavermittelten Colitis nach dem Einsatz von Moxifloxacin gesehen werden. Vor allem bei Infektionen, bei denen auch andere Antibiotika als Moxifloxacin eingesetzt werden können, muss diese Nebenwirkung berücksichtigt werden. Auch die einfache, einmal tägliche Applikation von Moxifloxacin per os oder intravenös rechtfertigt im Gegensatz zur meist zwei- oder mehrmals täglichen Gabe der anderen Antibiotika nicht die Anwendung angesichts der erhöhten Komplikationsrate.

4.4 Diskussion über die Berechnung der Antibiotikaanwendungstage

Die Berechnungen der Anwendungstage der jeweiligen Antibiotika in der Park-Klinik Weißensee wurden auf die Daten der Krankenhausapotheke gestützt. Diese Daten werden zum Ende des jeweiligen Monats nach dem Verbrauch der Antibiotika in den einzelnen Abteilungen mit Dosierung und Applikationsform dokumentiert. Es erfolgte die Berechnung der einzelnen Antibiotika in maximaler Standarddosierung.

Bezüglich der Moxifloxacingabe war eine Dosierung von 400mg einmal täglich oral oder intravenös die Berechnungsgrundlage. Eine höhere oder niedrigere Dosierung dieses Antibiotikums wird im klinischen Alltag nicht eingesetzt.

Auch bei den anderen verwendeten Antibiotika wurde die Berechnung bei maximaler Standardtagesdosierung vorgenommen. Im Gegensatz zu Moxifloxacin kann es hier jedoch zu einer niedrigeren Berechnung der Anwendungstage aufgrund der höher angenommenen Tagesdosierung kommen. Zum Beispiel wurde als maximale Standarddosierung für Ciprofloxacin eine Dosierung von 1000 mg/d per os angenommen. Sehr häufig werden jedoch akute Harnwegsinfekte als Hauptindikation zum Einsatz von Ciprofloxacin mit einer Dosierung von 500 mg/d behandelt. Ebenso erfolgte die Berechnung bei der Anwendung von Ceftriaxon mit 2 g/d intravenös. In der Park-Klinik Weißensee wird dieses Antibiotikum als Mittel der Wahl bei

respiratorischen Infekten eingesetzt, wobei ab dem zweiten Behandlungstag auf eine Tagesdosis von 1 g/d reduziert wird.

Mit dieser Berechnungsgrundlage wurde jedoch vom „schlimmsten Fall“ ausgegangen. Durch eine eher zu niedrige Berechnung der Anwendungstage der anderen Antibiotika im Vergleich zu Moxifloxacin muss von einer niedrigeren Inzidenz der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe nach dem Einsatz dieser Antibiotika im klinischen Alltag ausgegangen werden. Damit löst Moxifloxacin in einem signifikant höherem Maße eine bakterielle Fehlbesiedlung des Darmes durch Clostridium difficile aus.

4.5 Diskussion der Risikofaktoren und Nebendiagnosen

In vielen Studien wurden bereits in den letzten Jahren und Jahrzehnten relevante Risikofaktoren außer einer vorangegangenen antibiotischen Therapie bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeit einer Clostridium difficile-Infektion mit nachfolgender Diarrhoe eruiert. Hier konnte zum Beispiel ein höheres Alter der Patienten (> 65. Lebensjahr) sowie eine längere Krankenhausverweildauer von 8 bis zu 21 Tagen als relevant eingestuft werden (Asha et al. 2006, Loo et al. 2005, Buchner und Sonnenberg 2002). Mit den Daten unserer Studie kann dies untermauert werden, unsere Patienten waren im Mittel über 70 Jahre alt und wurden über zirka drei Wochen stationär behandelt. Dies spiegelt allerdings auch das wirtschaftliche Problem der antibiotika-assoziierten Diarrhoe mit langen Liegezeiten nach dem Ausbruch der Erkrankung wieder.

Auch eine Anämie wurde bereits zuvor als Risikofaktor ermittelt (McFarland et al. 1999, Barbut und Petit 2001), in unserem Patientengut war sie bei ca. 70% der Patienten nachweisbar.

Bezüglich der Nebendiagnosen wurden die Daten für einen Diabetes mellitus, eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, eine chronische Herzinsuffizienz sowie eine Demenz erhoben. Diese Erkrankungen gehen mit einer Schwächung der Immunabwehr sowie der Notwendigkeit einer gehäuften stationären und/oder antibiotischen Therapie einher und steigern somit das Risiko für eine Infektion mit Clostridium difficile (Biller et al. 2006, Bouza et al. 2005). Hier konnte ein häufigeres Auftreten der Nebendiagnosen gegenüber der Normalbevölkerung gezeigt werden. Die chronische Herzinsuffizienz muss besonders hervorgehoben werden, welche in

unserer Studie bei 60 - 70% der Patienten mit einer Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe nachweisbar war.

Insgesamt verdeutlichen die Daten dieser Arbeit erneut, dass vor allem alte und multimorbide Patienten mit dem erhöhten Bedarf einer antibiotischen Therapie und/oder stationären Behandlung anfällig für eine Clostridium difficile-Infektion sind.

4.6 Diskussion des klinischen Bildes

Im Vergleich der drei Gruppen gab es bezüglich der klinischen Symptomatik keine signifikanten Unterschiede. Im Median dauerte die Diarrhoe nach Beginn 7 - 10 Tage an mit zirka 5 Stuhlentleerungen täglich. Bei jedem fünften Patienten kam es zu Blutbeimengungen zum flüssigen Stuhlgang.

Diese Ergebnisse einer detaillierten Beschreibung der Diarrhoe sind vergleichbar mit bereits vorhandenen Daten aus anderen Studien für das Erstauftreten der Erkrankung (Bricker et al. 2007). Auch in einer Studie über Rezidive der Clostridien-Infektion waren die Ergebnisse mit den vorliegenden Daten vergleichbar (McFarland et al. 1999).

4.7 Diskussion der Diagnostik

Die Fragestellung dieser Arbeit, welches Antibiotikum gehäuft eine Clostridium difficile-Infektion hervorruft und ob dies vor allem nach dem Einsatz des neueren Fluorochinolons Moxifloxacin auftritt, ist aus der klinischen Beobachtung heraus entstanden. Dies spiegelt sich auch an der Anzahl der angeforderten mikrobiologischen Diagnostik wider. Da es nach dem Beginn des Moxifloxacin-Einsatzes klinisch zu einer erhöhten Inzidenz von Diarrhoefällen nach antibiotischer Behandlung kam, lag eine Sensibilisierung des Klinikpersonals vor. Damit stieg nach Gewinnung einer frisch gewonnenen Stuhlprobe die spezielle Anforderung auf den Toxinnachweis und/oder die Stuhlkultur zum Nachweis von Clostridium difficile im Vergleich zur ersten Gruppe signifikant an. Aus diesem Grund wurde eine dritter Beobachtungszeitraum nach dem Einsatz von Moxifloxacin mit dem gleich sensibilisierten Personal herangezogen. Hier zeigte sich kein statistischer Unterschied ($p = 0,311$) bezüglich der speziellen mikrobiologischen Anforderungen im Vergleich mit der Gruppe während des Moxifloxacin-Einsatzes.

Beim Vergleich der speziellen Anforderungen mit dem tatsächlichen positiven Nachweis von *Clostridium difficile* zeigten sich jedoch auch statistisch signifikante Unterschiede. So konnte in der zweiten Gruppe während des Moxifloxacin-Einsatzes eine hohe Nachweisquote von 33% erreicht werden. Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden im Medizinisch-Diagnostischen Institut Wagenknecht Berlin keine methodischen Veränderungen bezüglich des ELISA-Testes oder der Stuhlkultur vorgenommen. Die erhöhte Trefferquote in der zweiten Gruppe kann somit nur auf die erhöhte Inzidenz an *Clostridium difficile*-Infektionen zurückgeführt werden. Damit scheint die Sensibilisierung des Klinikpersonals während des Moxifloxacin-Einsatzes gerechtfertigt gewesen zu sein.

Mit der mikrobiologischen Diagnostik aus frisch gewonnenen Stuhlproben mittels ELISA-Test zum Nachweis der Toxine A und B mit hoher Sensitivität und Spezifität und der Anlage einer Stuhlkultur zum Nachweis einer *Clostridium difficile*-assoziierten-Diarrhoe wurde der klinische Standard erfüllt (Reichardt et al. 2007, Bartlett 2006, Bentley et al. 1998, Thomas et al. 2003).

Eine endoskopische Abklärung der Symptomatik wurde trotz erhöhtem Perforationsrisiko aufgrund der Notwendigkeit einer raschen Diagnose in einigen wenigen Fällen durchgeführt. Hier kam vor allem die Sigmoidoskopie zum Einsatz mit dem Nachweis von Pseudomembranen. In dieser Subgruppe wurde eine Überlegenheit der Endoskopie sogar über den Zytotoxin-Nachweis im Stuhl beschrieben (Johal et al. 2004). Eine vollständige Coloskopie wurde angestrebt bei nicht richtungsweisender Anamnese und breitem differentialdiagnostischem Spektrum. In den drei Gruppen konnten bezüglich der Indikation zur Endoskopie sowie des Nachweises von pathognomischen Veränderungen keine Unterschiede gesehen werden. Bei einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit mit stimmiger Anamnese und klinischem Bild ist auch in bis zu 85% der Fälle der endoskopische Nachweis von Pseudomembranen positiv.

4.8 Diskussion der laborchemischen Entzündungsparameter

In einigen Studien wurde regelhaft eine begleitende Leukozytose im Serum beim Auftreten einer *Clostridium difficile*-assoziierten Diarrhoe beschrieben (Moshkowitz et al. 2004). Deutlich erhöhte Werte über 20.000 Gpt/l waren mit einer deutlich erhöhten Komplikationsrate und Mortalität korreliert (Pépin et al. 2004). Bei einer ungeklärten

Leukozytose sollte im Umkehrschluss auch ohne klinisches Bild oder bei nur einer milden Symptomatik an eine vorliegende Infektion gedacht werden (Wanahita et al. 2003).

In dieser Arbeit war zu Beginn der Symptomatik bereits eine Leukozytose bei allen Patienten in über 60% nachweisbar. Im Maximum konnten deutlich pathologische Werte in über 80% der Fälle dokumentiert werden.

Einen noch deutlicheren Anstieg zeigte der Wert für das C-reaktive Protein. Hier konnten bereits zu Beginn der Diarrhoe in über 85% pathologische Werte ermittelt werden. Im weiteren Krankheitsverlauf waren bei nahezu allen Patienten erhöhte CRP-Werte nachweisbar.

Im Vergleich der drei in dieser Arbeit untersuchten Gruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Anstiegs der Leukozyten oder des C-reaktiven Proteins.

4.9 Diskussion der Clostridium difficile-assoziierten Komplikationen

Weiterhin wurden in dieser Arbeit die Kreatininwerte im Maximum und Optimum des jeweiligen Patienten erhoben. Dadurch kann das Vorliegen und die Schwere einer prärenalen Niereninsuffizienz als Exsikkosezeichen abgeschätzt werden. Erhöhte Kreatininwerte im Maximum konnten in 62 bis 75% der Patienten ohne statistischen Unterschied in den drei Gruppen erhoben werden, in diesen Fällen wurde zumeist ein enteraler oder parenteraler Volumenersatz notwendig. Ein erhöhter Kreatininlevel ist streng mit einer Verschlechterung der Prognose verbunden (Pépin et al. 2004).

Eine schwere Niereninsuffizienz, die als mindestens doppelter Anstieg des Kreatinins gegenüber dem Optimalwert des jeweiligen Patienten definiert wurde, trat bei 32 bis 50% aller Patienten auf. Hier war regelrecht die intravenöse Volumengabe notwendig. Einige Patienten wurden intensivmedizinisch betreut.

Zeichen der Sepsis waren bei 20 bis 30% der Patienten nachweisbar. Als Elektrolytentgleisungen waren schwere Hypokaliämien und Hyponatriämien gefürchtet, welche in bis zu 20% aller Fälle auftraten.

Auch in der Häufigkeit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung gab es keine Differenzen zwischen den drei Gruppen, eine ITS-Überwachung war in 20 bis 40% der Fälle notwendig.

In einigen Studien wurde als mögliche Komplikation eine Eiweißverlustenteropathie beschrieben (Moshkowitz et al. 2004). In unserem Patientengut konnte nach dem Auftreten der Diarrhoe in ca. 60% der Fälle ein erniedrigtes Gesamteiweiß im Serum nachgewiesen werden. Es lag aber bei keinem Patienten diesbezüglich ein drastisches Krankheitsbild vor, so dass keine parenterale Substitution notwendig wurde.

4.10 Diskussion der Therapie der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe

Nach dem Nachweis von Clostridium difficile kann bei anhaltender und schwerer Symptomatik eine antibiotische Therapie erfolgen, um den auslösenden Keim abzutöten und eine Besiedlung des Darmes mit normaler Flora möglich zu machen. In vielen Fällen ist der Verlauf jedoch selbstlimitierend und eine antibiotische Therapie ist nicht notwendig (Högenauer et al. 1998, Nelson 2007).

Bezüglich der Häufigkeit der Anwendung einer Erst- oder bei Nichtansprechen einer Zweitantibiose gibt es zwischen den einzelnen Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Eine Erstantibiose wurde in ca. 50 bis 75% aller Patienten eingeleitet. Am häufigsten wurde dabei Metronidazol eingesetzt, welches als Mittel der ersten Wahl gilt. Bei Kontraindikationen dagegen oder beim Versagen der Erstantibiose kam vor allem Vancomycin zum Einsatz. In über 50 bis 75% wurde ebenfalls die intravenöse Gabe von Volumen aufgrund einer Exsikkose notwendig.

Ein erhebliches Problem in der Therapie der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe ist die Rezidivhäufigkeit. In manchen Studien wurde in 20 bis über 30% der Fälle ein Neuauftreten der Symptomatik beschrieben (Schneider et al. 2007, Johal et al. 2004, McFarland et al. 1999, Fekety 1997). In der vorliegenden Arbeit kam es in maximal 9% der Fälle zum Rezidiv, dann kam bei der erneuten Indikation einer antibiotischen Therapie vor allem Vancomycin oder Metronidazol zum Einsatz.

4.11 Diskussion der Folgeerscheinungen nach Clostridium difficile-Infektion

In vielen Studien wurde bereits über das wirtschaftliche Problem der Clostridium difficile-Erkrankung mit der Notwendigkeit einer längeren stationären und intensiveren Betreuung und Therapie berichtet. Als typisch nosokomiale Infektion steigt das Risiko der Infektion während eines Krankenhausaufenthaltes an (Johal et al. 2004), und nach dem Ausbruch verlängert sich die stationäre Behandlung weiter.

Die Kosten für das Gesundheitswesen werden dadurch immens erhöht (Schneider et al. 2007).

Im Mittel wurde in dieser Arbeit eine Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes von drei Wochen berechnet, was dies deutlich widerspiegelt. Auch war die primäre Aufnahmediagnose in nur wenigen Fällen (13 – 35%) eine Enterokolitis, bei der Mehrzahl der Patienten kam es nach der Therapie einer anderen Erkrankung zum Auftreten der klinischen Symptomatik. Die Diarrhoe trat im Mittel nach 3 bis 7 Tagen nach Krankenhausaufnahme auf.

Weiterhin ist die Mortalität beim Auftreten einer Clostridium difficile-Infektion deutlich erhöht, vor allem beim Nachweis des hypervirulenten Stammes PCR-Ribotyp 027 (Warny et al. 2005, Kuijper et al. 2007). Es wurden Mortalitätsraten von stationären Patienten nach 30 Tagen um 23% und 1 Jahres-Mortalitätsraten bis über 37% beschrieben (Pépin et al. 2005). In der vorliegenden Studie wurde dieser Stamm nicht nachgewiesen, er wurde in Europa erstmals nach Beendigung der Datenerfassung identifiziert (Barbut et al. 2007).

Da vor allem multimorbide Patienten erkranken, ist beim zusätzlichen Auftreten einer Diarrhoe und eventuellem komplikativen Verlauf die Sterblichkeit vor allem in der Akutphase erhöht (Pépin et al. 2005). In unserer Studie wurde eine Krankenhausmortalität von 25 bis 30 % errechnet ohne Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Im weiteren Verlauf über 180 Tage stieg die Mortalitätsrate nur gering an.

4.12 Diskussion der Schwächen der Studie und der angewandten Statistik

Eine Schwäche der vorliegenden Arbeit ist das retrospektive, nicht randomisierte Studiendesign. Da die Fragestellung sich jedoch erst im klinischen Alltag ergab und eine Fortführung der uneingeschränkten Verwendung von Moxifloxacin nicht akzeptabel erschien, konnte kein anderes Design zur Anwendung kommen.

Ein weiterer Minuspunkt ist, dass nicht während des gesamten Studienzeitraumes alle Stuhlproben routinemäßig auf Clostridium difficile getestet wurden. Dies ist jedoch im Klinikalltag in vielen Fällen nicht indiziert und durch die sonst entstehenden Kosten nicht möglich. Bei einer retrospektiven Ausarbeitung der Daten kann eine Nachbestimmung nicht erfolgen.

Zur übersichtlichen Darstellung der Ergebnisse und Hervorhebung der Hauptzielvariablen wurde die deskriptive Statistik angewandt. So konnte gezeigt werden, dass zwischen den einzelnen Gruppen in den Nebenvariablen keine entscheidenden Unterschiede bestehen und dass es nach dem Einsatz von Moxifloxacin zu einem häufigeren Auftreten von Clostridium difficile – assoziierten Diarrhoen kam.

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe zeigte in den letzten Jahren eine zunehmende Inzidenz und stellt damit ein bedeutendes gesundheitliches und wirtschaftliches Problem dar.

Als Hauptursache für die Erkrankung ist seit vielen Jahren eine vorangegangene antibiotische Therapie bekannt, wobei jede Antibiotikaklasse ursächlich sein kann. Es wurden in zahlreichen Studien Antibiotika ermittelt, welche eine hohe Potenz zur Auslösung einer Clostridium difficile-Infektion haben, wie zum Beispiel Cephalosporine der Gruppe II und III, Clindamycin oder Ciprofloxacin.

Mit Moxifloxacin als Fluorochinolon der Gruppe IV kam vor einigen Jahren ein relativ neu zugelassener Wirkstoff auf den Markt. Er überzeugte bei exzellenter Bioverfügbarkeit im klinischen Alltag aufgrund seiner hohen antimikrobiotischen Potenz gegenüber grampositiven Kokken sowie einigen grampositiven und – negativen Anaerobiern. Aufgrund der täglichen Einmalgabe sowohl bei der intravenösen als auch oralen Applikation fand Moxifloxacin regen Zuspruch, da damit die Patientencompliance höher bei leichter Handhabung erschien. Die Hauptindikation für den Moxifloxacin-Einsatz waren zuerst pulmonale Infekte, später zeigte sich auch eine gute Wirkung bei Haut- und Weichteilinfektionen. Die bis dahin gängigen antibiotischen Therapieschemen wurden zunehmend durch Moxifloxacin erweitert oder abgelöst.

Seit dem Jahr 2000 kam es vermehrt zu Berichten und Studien über ein erhöhtes Maß an Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoen nach der Therapie mit Moxifloxacin. Aber auch Arbeiten mit einem kontroversen Ergebnis diesbezüglich wurden veröffentlicht.

Die vorliegende Arbeit wurde aufgrund der klinischen Beobachtung einer zunehmenden Anzahl von antibiotika-assoziierten Diarrhoen mit dem Nachweis von Clostridium difficile in einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung besonders nach dem Einsatz von Moxifloxacin erstellt.

Die Inzidenz der Clostridium difficile-assoziierten Enterokolitis war nach den vorliegenden Daten bei der Verwendung von Moxifloxacin am höchsten. Signifikante Unterschiede fanden sich vor allem im Vergleich zu den Cephalosporinen der Gruppe II, den Lincosaminen und Ciprofloxacin.

Mit der Berechnung der eingesetzten Antibiotika auf die jeweils maximale Standardtagesdosis scheint sich eine noch stärkere Tendenz abzuzeichnen, dass Moxifloxacin eine antibiotika-assoziierte Diarrhoe im klinischen Alltag auslöst.

Als Risikofaktoren für den Ausbruch der Erkrankung muss vor allem ein höheres Lebensalter und Nebendiagnosen wie chronische Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und COPD genannt werden. Dabei scheinen gehäufte und verlängerte Krankenhausaufenthalte mit vermehrter Antibiotikaexposition eine wesentliche Rolle einzunehmen.

Aus diesem Grund sollte der Einsatz von Moxifloxacin restriktiv bei älteren und multimorbiden Patienten erfolgen, welche anfälliger für eine Clostridium difficile-Infektion mit schwerwiegenden Folgen sind. Besonders bei Indikationen, bei denen auch andere Antibiosen eingesetzt werden können, scheint aufgrund der erhöhten Nebenwirkungsrate der Einsatz von Moxifloxacin nicht gerechtfertigt.

Autorenverzeichnis

1. Ackermann G, Schaumann R, Pless B, Claros MC, Goldstein EJ, Rodloff AC. Comparative activity of moxifloxacin in vitro against obligately anaerobic bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:228-32
2. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalization burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2007;0:1-6
3. Andrejak M, Lafon B, Decocq G, et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis: retrospective study of 48 cases diagnosed by colonoscopy. *Therapie* 1996;51(1):81-6
4. Asha NJ, Tompkins D, Wilcox MH. Comparative Analysis of Prevalence, Risk Factors, and Molecular Epidemiology of Antibiotic-Associated Diarrhea Due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2006;44(8):2785-91
5. Barbut F, Mastrantonio P, Delmée M, Brazier J, Kuijper E, Poxton I. Prospective study of *Clostridium difficile* infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(11):1048-57
6. Barbut F, Petit JC. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:405-10
7. Bartlett JG. Antibiotic-Associated Diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346(5):334-9
8. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudo-membranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978;298:531-4
9. Bartlett JG. Narrative Review: The New Epidemic of *Clostridium difficile*-Associated Enteric Disease. *Ann Intern Med* 2006;145:758-64
10. Baum von H, Sigge A, Bommer M, et al. Moxifloxacin prophylaxis in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:891-4
11. Baxter R, Ray GT, Fireman BH. Case-Control Study of Antibiotic Use and Subsequent *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea in Hospitalized Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(1):44-50

12. Bentley AH, Patel NB, Sidorczuk M, et al. Multicentre Evaluation of a Commercial Test for the Rapid Diagnosis of Clostridium difficile-Mediated Antibiotic-Associated Diarrhoea. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1998;17(11):788-90
13. Bergstein JM, Kramer A, Wittman DH, Aprahamian C, Quebbeman EJ. Pseudomembranous colitis: how useful is endoscopy? *Surg Endosc.* 1990;4(4):217-9
14. Biller P, Shank B, Lind L, et al. Moxifloxacin Therapy as a Risk Factor for Clostridium difficile-Associated Disease During an Outbreak: Attempts to Control a New Epidemic Strain. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;28:198-201
15. Bischoff SC, Manns MP. Probiotika, Präbiotika und Synbiotika – Stellenwert in Klinik und Praxis. *Dtsch Arztebl* 2005;102(11):A752-9
16. Borgmann S, Kist M, Jakobiak T, et al. Increased number of Clostridium difficile infections and prevalence of Clostridium difficile PCR ribotype 001 in southern Germany. *Euro Surveill* 2008;13(49).pii:19057
17. Bouza E, Munoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by Clostridium difficile. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(4):57-64
18. Bricker E, Garg R, Nelson R, Loza A, Novak T, Hansen J. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD 004610
19. Buchner AM, Sonnenberg A. Epidemiology of Clostridium difficile Infection in a Large Population of Hospitalized US Military Veterans. *Digestive Diseases and Sciences* 2002;47:201-7
20. Carrol DN. Moxifloxacin-induced Clostridium difficile-associated diarrhea. *Pharmacotherapy* 2003;23(11):1517-9
21. Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. *Drug Saf* 2000;22(1):53-72
22. Clayton EM, Rea MC, Shanahan F, et al. The vexed relationship between Clostridium difficile and inflammatory bowel disease: an assessment of carriage in an outpatient setting among patients in remission. *Am J Gastroenterol* 2009;104(5):1162-9

23. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002;324:1361-6
24. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: An Underappreciated and Increasing Cause of Death and Complications. *Annals of Surgery* 2002;235(3):363-72
25. Deshpande A, Pant C, Jain A, Fraser TG, Rolston DD. Do fluoroquinolones predispose patients to *Clostridium difficile* associated disease? A review of the evidence. *Curr Med Res Opin* 2008;24(2):329-33
26. Dhalla IA, Mamdani MM, Simor AE, Kopp A, Rochon PA, Juurlink DN. Are Broad-Spectrum Fluoroquinolones More Likely To Cause *Clostridium difficile*-Associated Disease? *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(9):3216-9
27. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004;171:33-8
28. Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Mulligan ME. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blind trial. *Clin Infect Dis* 1997; 24(3):324-33
29. Fekety R, Shah AB. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. *JAMA* 1993;269(1):71-5
30. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practise Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92(5):739-50
31. Gaynes R, Rimland D, Killum E, et al. Outbreak of *Clostridium difficile* Infection in a Long-Term Care Facility: Association with Gatifloxacin Use. *Clin Infect Dis* 2004;38:640-5
32. Gould M. Number of *C difficile* cases rises. *BMJ* 2006;333:215
33. Grünewald Th, Frenzel S, Decker M, et al. Nosokomiale Epidemiologie und Transmission der *Clostridium-difficile*-Infektion. *Dtsch Med Wschr* 2001;126:519-22
34. Högenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and Management of Antibiotic-Associated Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases* 1998;27:702-10

35. Impallomeni M, Galletly NP, Wort SJ, Starr JM. Increased risk of diarrhoea caused by *Clostridium difficile* in elderly patients. *BMJ* 1995;311:1345-6
36. Johal SS, Hammond J, Solomon K, James PD, Mahida YR. *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2004;53:673-7
37. Johnson S, Kent SA, O'Leary KJ, et al. Fatal pseudomembranous colitis associated with a variant *clostridium difficile* strain not detected by toxin A immunoassay. *Ann Intern Med* 2001;135:434-8
38. Kelly CP, LaMont JT. Treatment of antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridium difficile*. uptodate 2007 (September 21, version 15.3)
39. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* Colitis. *N Engl J Med* 1994;330:257-62
40. Kuijper EJ, Coignard B, Brazier JS, et al. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill* 2007;12(6): E1-2
41. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2002;34:346-53
42. LaMont JT. Pathophysiology and epidemiology of *Clostridium difficile* infection. uptodate 2007 (August 21, version 15.3)
43. LaMont JT. Clinical manifestations and diagnosis of *Clostridium difficile*. uptodate 2007 (September 20, version 15.3)
44. Leffler DA, Lamont JT. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterology* 2009;136(6):1899-912
45. Limaye AP, Turgeon DK, Cookson BT, Fritsche TR. Pseudomembranous Colitis Caused by a Toxin A- B+ Strain of *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 2000; 38(4):1696-7
46. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-9
47. Lozniewski A, Rabaud C, Dotto E, Weber M, Mory F. Laboratory Diagnosis of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea and Colitis: Usefulness of Premier Cytoclon A+B Enzyme Immunoassay for Combined Detection of Stool Toxins and Toxigenic *C. difficile* Strains. *J Clin Microbiol* 2001;39(5):1996-8

48. Marrie TJ, Faulkner RS, Badley BWD, Hartlen MR, Comeau SA, Miller HR. Pseudomembranous colitis: isolation of two species of cytotoxic clostridia and successful treatment with vancomycin. *CMA* 1978;119:1058-60
49. McDonald JR. Prevention and control of *Clostridium difficile* in hospital and institutional setting. uptodate 2007 (September 13, version 15.3)
50. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An Epidemic, Toxin Gene-Variant Strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433-41
51. McFarland LV, Surawicz CM, Rubin M, Fekety R, Elmer GW, Greenberg RN. Recurrent *Clostridium Difficile* Disease: Epidemiology and Clinical Characteristics. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:43-50
52. McFarland LV. Alternative treatments for *Clostridium difficile* disease: what really works? *Journal of Medical Microbiology* 2005;54:101-11
53. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:812-22
54. McNulty C, Logan M, Donald IP, et al. Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:707-11
55. Moshkowitz M, Baruch BE, Kline Z, Moshe G, Shimoni Z, Konikoff F. Clinical manifestations and outcome of Pseudomembranous colitis in an elderly population in Israel. *Isr Med Assoc J* 2004;6:201-4
56. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. *Arch Intern Med* 2001;161:525-33
57. Nelson R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 Issue 3. Art. No.: CD004610.
58. Norén T. Outbreak from a high-toxin intruder: *Clostridium difficile*. *Lancet* 2005;366:1053-4
59. O'Connor JR, Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology* 2009;136(6):1913-24
60. O'Connor KA, Kingston M, O'Donovan M, Cryan B, Twomey C, O'Mahony D. Antibiotic prescribing policy and *Clostridium difficile* diarrhoea. *Q J Med* 2004;97:423-9

61. Ortiz-de-Saracho J, Pantoja L, Romero MJ, López R. Moxifloxacin-induced *Clostridium difficile* diarrhea. *Ann of Pharmacoth* 2003;37:452-3
62. Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, Gerding DN, Galgiani JN. Decrease in Nosocomial *Clostridium difficile*-associated Diarrhea by Restricting Clindamycin Use. *Ann of Int Med* 1994;120:272-7
63. Peláez T, Alcalá L, Alonso R, Rodríguez-Créixems M, Garcia-Lechuz JM, Bouza E. Reassessment of *Clostridium difficile* Susceptibility to Metronidazole and Vancomycin. *Antimicrob Agents and Chemotherapy* 2002;46:1647-50
64. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005;41(9):1254-60
65. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CAMJ* 2004;171(5):466-72
66. Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* 2005;173(9). DOI:10.1503/cmaj.050978
67. Poutanen SM and Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *CMAJ* 2004;171(1):51-8
68. Privitera G, Scarpeini P, Ortisi G, Nicastro G, Nicolini R, de Lalla F. Prospective Study of *Clostridium difficile* Intestinal Colonization and Disease following Single-dose antibiotic Prophylaxis in Surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:208-10
69. Reichardt C, Chaberny IF, Kola A, Mattner F, Vonberg RP, Gastmeier P. Dramatic increase of diarrhea associated with *Clostridium difficile* in Germany: has the new strain PCR-ribotype 027 reached us? *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:223-8
70. Riley TV. Nosocomial diarrhoea due to *Clostridium difficile*. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2004;17:323-7
71. Samore MH. Epidemiology of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhoea. *Journal of Hospital Infection* 1999;43:183-90
72. Schneider T, Eckmanns T, Ignatius R, Weist K, Liesenfeld O. *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhoe. *Dtsch Arztebl* 2007;104(22):A1588-94

73. Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P, et al. Fluoroquinolone resistance in *Clostridium difficile* isolates from a prospective study of *C. difficile* infections in Europe. *J Med Microbiol.* 2008;57:784-9
74. Starr J. *Clostridium difficile* associated diarrhoea: diagnosis and treatment. *BMJ* 2005;331:498-501
75. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, et al. The Search for a Better Treatment for Recurrent *Clostridium difficile* Disease: Use of High-Dose Vancomycin Combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000;31:1012-7
76. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis: a prospective study. *Ann Intern Med* 1974;81:429-33
77. Tedesco FJ, Corless JK, Brownstein RE. Rectal sparing in antibiotic-associated pseudomembranous colitis: a prospective study. *Gastroenterology* 1982;83:1259-60
78. Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1339-50
79. Vonberg RP, Schwab F, Gastmeier P. *Clostridium difficile* in Discharged Inpatients, Germany. *Emerging Infectious Diseases* 2007;13:179-80
80. Wanahita A, Goldsmith EA, Marino BJ, Musher DM. *Clostridium difficile* infection in patients with unexplained leukocytosis. *Am J Med* 2003;115(7): 543-6
81. Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005;366:1079-84
82. Wilcox MH. Clarithromycin and risk of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:358-9
83. Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:43-50

Erklärung

Ich, Claudia Günther, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Anstieg der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhoe nach Einsatz von Moxifloxacin – eine klinische Beobachtungsstudie mit stationären Patienten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, September 2009

Claudia Günther

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Park-Klinik Weißensee in Berlin angefertigt. Ich danke Herrn Prof. Dr. Stefan Müller-Lissner, der mir nicht nur die Durchführung der Arbeit ermöglichte, sondern mich auch exzellent betreut hat. Ihm gilt mein besonderer Dank, da er immer Zeit für mich fand und mir in allen Fragen mit seinem Rat zur Seite stand. Durch seinen Ideenreichtum, seine Motivation und seine Hilfe in allen Bereichen dieser Arbeit hat er wesentlich zur Fertigstellung beigetragen.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern der Park-Klinik Weißensee und des Medizinisch-Diagnostischen Instituts Wagenknechts für die Hilfe bei der Datenerfassung.

Frau Dr. Britta Brien und Herrn Holger Brien sowie Frau Bianka Buchholz und Herrn Hendrik Buchholz danke ich für ihre ständige Hilfsbereitschaft und Motivation bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Ein großer und besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich auf meinem gesamten Lebensweg immer liebevoll unterstützten.

Lebenslauf

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

Berlin, September 2009

Claudia Günther