

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

**Auftreten von Clostridium difficile Infektionen bei AML-Patienten in der
medizinischen Klinik und Poliklinik II von Januar 2000 bis Juni 2005**

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Irmgard Juliane Schloßer
aus Rosenheim

Würzburg, Februar 2008

Referentin: Priv.-Doz. Dr. med. D. Krämer

Koreferent: Prof. Dr. med. D. Drenckhahn

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Juli 2008

Die Promovendin ist Ärztin

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
<u>1.1 Akute myeloische Leukämie</u>	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie	2
1.1.3 Ätiologie	3
1.1.4 Pathogenese	3
1.1.5 Klassifikation	4
1.1.6 Anamnese und klinische Symptomatik	6
1.1.7 Diagnostik	8
1.1.8 Prognostische Faktoren	8
1.1.9 Therapie	9
<u>1.2. Clostridium difficile</u>	14
1.2.1 Definition	14
1.2.2 Vorkommen	14
1.2.3 Infektionsweg und Pathogenese	15
1.2.4 Klinik	16
1.2.5 Diagnostik	18
1.2.6 Therapie	18
1.2.7 Prävention und Prophylaxe	19
<u>1.3 Fragestellung</u>	20
<u>2. Patienten und Methoden</u>	21
2.1 Patienten	21
2.2 verwendete Chemotherapieschemata	21
2.3 Nachweis von Clostridium difficile	30
2.4 Bei Clostridium difficile Infektion angewendete Hygienemaßnahmen	32
2.5 Antibiotikagabe bei Infektion	33
2.6 Datenverarbeitung	33
<u>3. Ergebnisse</u>	34
3.1 Vorkommen von Clostridium difficile Infektionen	34
3.2 Antibiotikagabe vor Auftreten von Clostridium difficile Infektionen	35
3.3 Vorkommen von Clostridium difficile Infektionen bei Patienten > 60 Jahre	36
3.4 Vorkommen von Clostridium difficile Infektionen bei Patienten ≤ 60 Jahre	37
3.5 Clostridium difficile Infektion in Abhängigkeit vom verwendeten Chemotherapieprotokoll.	38
3.5.1 Vergleich zwischen der Induktionstherapie mit Doppel-DA versus MAV-MAMAC	40
3.6 Wiederholtes Auftreten von Clostridium difficile Infektionen	40
3.7 Infektionshäufigkeit nach Jahren	41

<u>4. Diskussion</u>	44
<u>5. Zusammenfassung</u>	53
<u>6. Literaturverzeichnis</u>	55

1. Einleitung

1.1 Akute myeloische Leukämie

1.1.1 Definition

Akuten Leukämien liegt die bösartige Entartung von frühen Vorläuferzellen der normalen Blutbildung zugrunde. Dabei verlieren leukämische Zellen die Fähigkeit der Ausreifung zu funktionsfähigen Blutzellen und entziehen sich den normalen Kontrollmechanismen von Zellwachstum und Differenzierung. Es kommt zur Expansion der leukämischen Zellpopulation und zur Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark (4,8).

Die Folgen sind eine dramatische Verminderung der roten (Erythrozyten) und gesunden, funktionsfähigen weißen Blutkörperchen (Leukozyten), sowie der zur Gefäßabdichtung notwendigen Blutplättchen (Thrombozyten) (4,8).

Aufgrund der Unterschiede in der Morphologie werden akute Leukämien als „unreifzellig“ den chronischen „reifzelligen“ Leukämien gegenübergestellt. Man unterscheidet die akute lymphatische Leukämie (ALL), die akute myeloische Leukämie (AML) und die seltene akute undifferenzierte Leukämie (AUL) (5).

Im Erwachsenenalter sind 75-80% der akuten Leukämien akute myeloische Leukämien (14).

Die AML ist durch das ungezügeltere Wachstum differenzierungs- und reifungsgestörter granulopoetischer Vorläuferzellen charakterisiert. Eine AML liegt vor, wenn im Knochenmark mehr als 30% Blasten vorhanden sind, die eine myeloische Differenzierung erkennen lassen. Die Leukozytenzahl kann erhöht, im Normbereich oder erniedrigt sein. Die Blastenzahl im Blut variiert mit der Höhe der Leukozytenzahl (5).

Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung zum Tod. Die Patienten versterben in der Regel an einer Infektion und/oder einer hämorrhagischen Diathese (1,5).

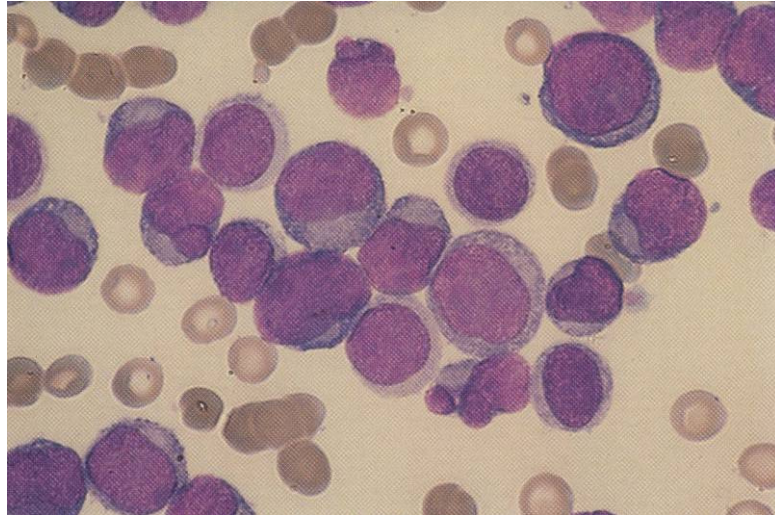


Abb. 1: AML M1; Knochenmark: große polymorphe Blasten mit mehreren Nukleolen, Zytoplasma ohne erkennliche Granulation.

1.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der akuten myeloischen Leukämie ist altersspezifisch und nimmt mit dem Alter deutlich zu. Die Inzidenz beläuft sich auf jährlich 2-3/100.000 Einwohner bis zu einem Alter von 45 Jahren und steigt auf über 15/100.000 Einwohner im Alter von 70 Jahren und älter an. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 63 Jahre (14).

Männer sind häufiger als Frauen von der Erkrankung betroffen. Auf 3 erkrankte Männer kommen 2 erkrankte Frauen (1).

1.1.3 Ätiologie

Nur für einen kleinen Anteil der akuten Leukämien kann ein ätiologischer Faktor identifiziert werden (2).

Eine genetische Disposition konnte epidemiologisch nicht gesichert werden. Die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen ist jedoch signifikant (2).

Bei bestimmten genetisch bedingten Erkrankungen ist die Leukämierate deutlich erhöht. Dazu gehören das Down-Syndrom, die Fanconi- Anämie und das Bloom-Syndrom (2). 8% der AML- Fälle gehen aus einem myelodysplastischen Syndrom hervor(3). In weiteren 10-15% der Fälle findet man eine zytotoxische Chemotherapie in der Vorgeschichte (1).

Die leukämogene Wirkung ionisierender Strahlen konnte durch Untersuchungen an den Atombombenopfern von Hiroshima und Nagasaki und an Morbus Bechterew Patienten, die eine Bestrahlung des Rückenmarks erhielten, gezeigt werden.

Eine Reihe von chemischen Noxen, wie Benzol oder Zytostatika (Alkylanzien, Topoisomerase-II-Inhibitoren) können einen ätiologischen Faktor darstellen (2).

1.1.4 Pathogenese

Die bei akuten myeloischen Leukämien vorliegenden chromosomalen und molekularen Aberrationen führen häufig zu einer krankhaft veränderten Expression von so genannten Transkriptionsfaktoren. Transkriptionsfaktoren sind Proteine, die an Promoter-Regionen von Genen binden und darüber entscheiden, ob ein Gen exprimiert wird oder nicht. Die dadurch bedingte fehlerhafte Expression von Wachstumsfaktoren auf der Zelloberfläche führt dazu, dass physiologische Signale von der leukämischen Zelle in abnormer Weise verstanden und umgesetzt werden, und trägt entscheidend zum Verlust der Differenzierungsfähigkeit und zum krankhaften Zellwachstum bei (4).

1.1.5 Klassifikation

Grundlage der Diagnosestellung der AML ist die zytomorphologische Beurteilung von Blut und Knochenmarkausstrichen in der Pappenheim-Färbung in Kombination mit zytochemischen Analysen nach der FAB-Klassifikation.

Die FAB-Klassifikation

Die FAB-Klassifikation (French-American-British-Group) teilt Leukämien auf dem Boden der Zytomorphologie und Zytochemie in verschiedene Subgruppen ein. Bis auf wenige Ausnahmen muss für die Diagnose einer AML der Anteil der Blasten an allen kernhaltigen Zellen mindestens 30% betragen; mindestens 3% der Blasten müssen positiv für Peroxidase reagieren (3,4).

FAB-Subtyp		Häufigkeit
M0	Akute undifferenzierte Leukämie	5%
M1	AML ohne Ausreifung	15%
M2	AML mit Ausreifung	25%
M3	Akute Promyelozytenleukämie (APL)	10% (M3+M3V)
M3V	Variante mikrogranulozytäre APL	
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie	25% (M4+M4Eo)
M4Eo	Akute myelomonozytäre Leukämie mit Eosinophilie	
M5	Akute monozytäre Leukämie a) differenziert b) undifferenziert	10%
M6	Akute Erythroleukämie	5%
M7	Akute megakaryozytäre Leukämie	5%

Tab. 1: FAB-Klassifikation der AML

WHO-Klassifikation

Die zunehmenden Einblicke in die Biologie der AML und die Identifikation spezifischer Chromosomenaberrationen haben die WHO veranlasst, eine neue an der Biologie und Zytogenetik orientierte Klassifikation vorzuschlagen (4).

Die wichtigsten Unterschiede der WHO-Klassifikation gegenüber der FAB-Klassifikation sind:

- Die Reduktion des AML definierenden Blastenteils im Knochenmark von 30% auf 20%.
- Patienten mit AML-definierenden zytogenetischen Aberrationen wie t(8;21), inv(16), t(16;16), t(15;17) oder abnl (11q23) werden in eigenen Gruppen geführt und gelten ungeachtet ihres Blastenteils im Knochenmark als AML- Patient.
- Die therapieassoziierte AML und die AML mit multilineärer Dysplasie werden aufgrund der ungünstigen Prognose in eigenen Gruppen zusammengefasst.

AML mit wiederkehrenden zytogenetischen Abnormalitäten	<ul style="list-style-type: none">- mit t(8;21)(q22;q22), (AML 1/ETO)- mit inv(16)(p13;q22) oder t(16;16)(p13;q22), (CBFb/MYH11)- akute Promyelozytenleukämie: mit t(15;17)(q22;q12), (PML/RAR) und Varianten- mit 11q23(MLL)Abnormalitäten
AML mit Dysplasie mehrere Zellreihen (multilineär)	<ul style="list-style-type: none">- mit MDS-Vorphase- ohne MDS-Vorphase

AML und myelodysplastisches Syndrom, therapiebedingt	<ul style="list-style-type: none"> - nach alkylierenden Substanzen - nach Topoisomerase-Inhibitoren
AML ohne weitere Kategorie	<ul style="list-style-type: none"> - mit minimaler Ausreifung - ohne Ausreifung - akute myelomonozytäre Leukämie - akute monoblastische und monozytäre Leukämie - akute Erythroleukämie - akute Megakaryoblastenleukämie - akute Basophilenleukämie - akute Panmyelosis und Myelofibrose - myeloisches Sarkom
Akute Leukämie unklarer Zellreihe	

Tab. 2: WHO-Klassifikation der AML

1.1.6 Anamnese und klinische Symptomatik

Die klinischen Befunde bei Vorliegen einer AML ergeben sich zum einen durch die Verdrängung der normalen Hämatopoese, sowie zum anderen durch die leukämische Infiltration extramedullärer Gewebe. Aufgrund des raschen Verlaufs der Erkrankung treten die Symptome in der Regel wenige Wochen vor der Diagnosestellung auf, in 40% der Fälle beträgt die Dauer der Anamnese weniger als einen Monat (3,4).

Im Vordergrund stehen unspezifische Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Schwäche und Belastungsdyspnoe, die stärker als durch die bestehende Anämie erklärbar ausgeprägt sind. Bedingt durch den meist erst kurzen Verlauf wird ein Gewichtsverlust selten beobachtet. Bei praktisch allen Patienten treten als direkte Folge der Anämie Blässe und Tachykardie auf, meist ist ein Systolikum auskultierbar (3,4).

Bedingt durch die Thrombozytopenie sind bei 30% der Patienten Petechien zu diagnostizieren, die meist an der unteren Extremität nach mäßiger Aktivität oder längerem Stehen auftreten. Weiterhin manifestieren sich Blutungen in Form von Ekchymosen (oft bei Promyelozytenleukämie), Epistaxis sowie von Fundusblutungen und oralen Schleimhautulzera. Häufig ist das erste Anzeichen der Erkrankung eine verlängerte Blutungszeit nach einer zahnärztlichen Behandlung (3,4).

Als Folge der Störung der Granulopoese und einer bei Diagnosestellung meist schon manifesten Neutropenie sind die Patienten oft schon bei Diagnosestellung immunkompromittiert (3,4). Die Folge sind häufige Infekte, insbesondere der Lunge, des Rachens, und der Haut (14).

Häufigkeit klinischer Symptome und Befunde bei AML	
Symptom/Befund	Häufigkeit
Abgeschlagenheit, Schwäche	Häufig
Belastungsdypnoe, Tachykardie, Blässe	Häufig
Fieber, Infektion	30-40%
Knochenschmerzen	25%
Lymphadenopathie/Hepatosplenomegalie	20%
Petechien	17%
Ecchymosen	17%
Zahnfleischbluten	13%
Gewichtsverlust	13%
Kutane Infiltration durch AML	10%
Appetitlosigkeit	7%
Zerebrale und pulmonale Symptome durch Hyperleukozytose	5%
Nachtschweiß	5%

Gingiva-Hyperplasie	3%
Chlorom	2%
Epistaxis	2%

Tab. 3: Häufigkeit klinischer Befunde und Symptome bei AML; nach Hiddemann, Huber, Bartram; Die Onkologie, Springer Verlag 2004

1.1.7 Diagnostik

Zur Diagnosestellung der AML nach den oben genannten FAB -Kriterien ist die zytomorphologische und zytochemische Untersuchung von Ausstrichen des Knochenmarkaspirats und des peripheren Blutes notwendig. Darüber hinaus werden zur Einschätzung der Prognose der Patienten in allen Fällen zytogenetische und meist auch molekulargenetische Analysen durchgeführt (3,4).

Weiterhin sind bei der Diagnosestellung Untersuchungen notwendig, die eine optimale supportive Therapie erlauben (großes Labor mit Infektionsserologie, Blutgruppe, Überwachungskulturen, Röntgen von Thorax und Nasennebenhöhlen, Sonographie des Abdomen, EKG, Echokardiographie, Lungenfunktion) und die für eine spätere Transplantation erforderlich sind (HLA-Typisierung von Patient und Familie) (3,4).

1.1.8 Prognostische Faktoren

Der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben von Patienten mit AML ist die Zytogenetik, also der Nachweis oder das Fehlen chromosomaler Veränderungen in den leukämischen Blasten (8,14).

Eine sekundäre AML nach Chemo- oder Strahlentherapietherapie oder eine AML, die aus einem myelodysplastischen Syndrom hervorgeht, ist häufiger refraktär gegenüber der Standardtherapie als eine De- novo- AML (1,8).

Eine hohe Leukozytenzahl zu Therapiebeginn ist mit einer schlechteren kurz- und langfristigen Prognose assoziiert (3,4).

Gemäß den Risikofaktoren finden eine Einteilung der Patienten in Niedrigrisiko (NR), Standardrisiko (SR) und Hochrisiko (HR) statt (14).

Etablierte prognostische Faktoren bei AML		
	günstig	ungünstig
Alter	≤ 60 Jahre	> 60 Jahre
Krankheitsstatus	De novo	Nach Vorverlauf eines myelodysplastischen Syndroms, therapieassoziiert
Zytogenetik	t(8;21), inv(16), t(15;17)	-5/del(5q), -7, inv(3q), t(3;3), t(6;9), t(6;11), komplexe Karyotypen
Ansprechen auf erste Induktionstherapie	< 10% Blasten im Knochenmark an Tag 15	> 10% Blasten im Knochenmark an Tag 15
Molekulare Diagnostik	-	FLT3-Mutation, MDR1-Expression

Tab. 4: Etablierte prognostische Faktoren bei AML; nach M.Schaich, G.Ehninger: Diagnostik und Therapie der akuten myeloischen Therapie im Erwachsenenalter, Onkologe 2006, 12:1003-1011

1.1.9 Therapie

Die Diagnose AML stellt bis auf wenige Ausnahmen die sofortige Indikation für eine Polychemotherapie dar. Der primären Therapie liegt eine kurative Zielsetzung zu Grunde (6).

Die Behandlung der AML sollte grundsätzlich in dafür spezialisierten Zentren und im Rahmen von klinischen Studien erfolgen. Nach Diagnosestellung gilt es zügig mit der Therapie der Erkrankung zu beginnen, insbesondere bei Vorliegen hoher Leukozytenzahlen und Hinweisen auf eine rapide Krankheitsdynamik (8).

Die Zuordnung zu bestimmten Prognosegruppen – speziell nach zytogenetischen Kriterien- zieht eine Stratifizierung der Therapie nach sich, insbesondere in der Postremissionsbehandlung (4).

Kurative Therapieansätze bestehen aus einer systemischen intravenösen Chemotherapie in verschiedenen aufeinander folgenden Therapiephasen und eventuell daran anschließender allogener Stammzelltransplantation. Die Kombination verschiedener antileukämischer Zytostatika wie Cytosin-Arabinosid (ARA-C), Anthrazyklinen (Daunorubicin, Idarubicin), Amsacrinen (m-Amsa), Antracendionen (Mitoxantron) und einiger anderer (Hydroxyurea, VP-16) hat eine vorübergehende Knochenmarksaplasie zur Folge. Primäres Ziel ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR) durch Reduktion des leukämogenen Klons und Wiederherstellung einer normalen Hämatopoese (8).

Induktionstherapie

Am Anfang der Therapie steht die Induktionstherapie, mit dem Ziel eine komplette Remission (CR) zu erreichen (8). Daran anschließend folgt die Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie, um dauerhaft Krankheitsfreiheit und damit endgültige Heilung zu erreichen. Zur Initialbehandlung stehen unterschiedliche Induktionsschemata zur Verfügung, abhängig davon in welchem Zentrum bzw. welcher Studie der Patient behandelt wird (8).

Lokalisation	Zu erfüllendes Kriterium
Knochenmark	Blastenanteil < 5%, keine Auer-Stäbchen, keine dysplastischen Veränderungen
Peripheres Blut	Segmentkernige Granulozyten > 1000/µl, Thrombozyten >100.000/µl*
Extramedullär	Keine Herde nachweisbar (keine Chlorome)

* Bei Erfüllen aller anderen Kriterien einer CR, aber persistierenden Thrombozytenzahlen $<100.000/\mu\text{l}$ wird von einer partiellen CR (CRp) gesprochen.
--

Tab. 5: Kriterien einer morphologischen kompletten Remission (CR); S. Fritsch, K.Metzeler, W.Hiddemann, C.Buske: Diagnose und Therapie der akuten myeloischen Leukämie, Dtsch Med Wochenschrift

Postinduktionstherapie

Obwohl mit verschiedenen chemotherapeutischen Kombinationsbehandlungen Remissionsraten zwischen 60 und 80% erzielt werden können, sterben die meisten Menschen immer noch am Rezidiv der Erkrankung. Man geht davon aus, dass bei Erreichen der kompletten Remission immer noch 10^9 AML- Zellen im Körper verbleiben, die für das eintretende Rezidiv verantwortlich zu machen sind. Von entscheidender Bedeutung ist daher eine Postinduktionstherapie der AML(6).

Dazu können verschiedene Therapieansätze verfolgt werden:

- eine einmalige oder mehrmalige intensive zytostatische Kombinationstherapie (Konsolidierung)
- eine myeloablative Therapie mit anschließender allogener Blutstammzelltransplantation
- eine myelosuppressive, zyklische Erhaltungstherapie über mehrer Monate bzw. Jahre (3)

Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene periphere Stammzelltransplantation (PBSCT) vom HLA-kompatiblen Familienspender stellt bei Standard- und Hochrisikopatienten unter 60 Jahre die Konsolidationstherapie der Wahl dar (14).

Deshalb sollte bei diesen Patienten bereits bei Diagnosestellung der Erkrankung eine HLA-Typisierung durchgeführt werden. Zudem sollten ebenfalls die Geschwister des Patienten zu Beginn der Induktionstherapie typisiert werden, um bei HLA-identem Geschwisterspender die allogene Transplantation zeitnah durchführen zu können (8).

Bei Hochrisikopatienten ohne einen geeigneten Familienspender sollte dieses antileukämische Potential durch das Anstreben einer Fremdspendertransplantation genutzt werden (14).

Akute Promyelozytenleukämie (AML M3)

Die akute Promyelozytenleukämie (APL) betrifft ungefähr 10% aller akuten myeloischen Leukämien und ist hinsichtlich der Therapie getrennt von allen anderen Subtypen zu betrachten (20). Die Diagnose einer APL beruht auf dem Nachweis der Fusionstranskriptes *pml/rara* bzw. der Translokation $t(15;17)$ (8,14).

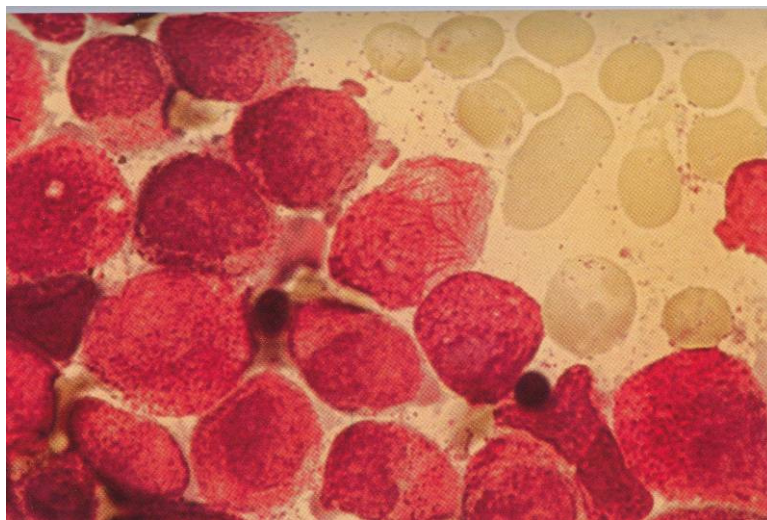


Abb. 2: AML Typ M3 (Promyelozytenleukämie). Knochenmark: Kerne der pathologischen Promyelozyten durch reichlich grobe Granula fast völlig verdeckt. Eine Zelle mit sehr reichlich Auer-Stäbchen (pathognomonisch).

Die Induktionstherapie der akuten APL setzt sich aus der kombinierten Verabreichung von All-trans-Retinolsäure (ATRA) und intensiver Chemotherapie zusammen (3, 8, 14)

Dadurch kann eine Ausdifferenzierung der unreifen Zellen und damit in den meisten Fällen eine Remission erreicht werden (4,8,14). Es schließen sich zwei Konsolidationszyklen mit einem Anthrazyklin und eine zweijährige Erhaltungstherapie mit ATRA, Metotrexat und 6- Mercaptopurin an (7,14).

Insgesamt weisen diese meist jüngeren Patienten seit der Einführung von ATRA eine exzellente Prognose auf (8,20).

1.2. Clostridium difficile

1.2.1 Definition

Clostridium difficile ist ein gram-positiver, sporenbildender, durch peritriche Begeißelung beweglicher Mikroorganismus (0,5-1,0 x 3-17µm). Die Sporen sitzen subterminal (12).



Abb. 3: Elektronenmikroskopische Aufnahme von Clostridium difficile

1.2.2 Vorkommen

Das Bakterium findet sich zu 3-10% im Stuhl gesunder Personen (9). Toxigene Stämme sind bei bis zu 5% der gesunden Erwachsenenbevölkerung sowie bei bis zu 50% der gesunden Neugeborenen im Darm nachgewiesen worden (10,11). Im Gegensatz zum Erwachsenen verlaufen Infektionen bei Neugeborenen bis zum 1. Lebensjahr asymptomatisch, vermutlich da die Toxinrezeptoren im Darm während der ersten Lebensmonate noch nicht ausgebildet sind (9,10).

Bei Krankenhauspersonal und hospitalisierten Patienten kann die Trägerrate bis auf 30% ansteigen, Patienten mit Diarrhö sind in 50-90% betroffen. Der Keim ist somit einerseits als Teil der normalen Fäkalflora anzusehen, andererseits muss man die Clostridium difficile –assoziierte Diarrhö (CDAD) als Hospitalismusinfektion ansehen (9).

1.2.3 Infektionsweg und Pathogenese

Die normale Standortflora des Darms hat viele Funktionen. Eine ihrer Schlüsselrollen ist der Schutz des Intestinaltrakts vor pathogenen enteralen Erregern (17). Wird diese Darmflora gestört, kann es leichte zu Infektionen kommen (17). Risikofaktoren für eine Infektion mit Clostridium difficile sind die Therapie mit Antibiotika, ein höheres Lebensalter, Krankenhausaufenthalte, Chemotherapie oder ein voraus gehender bauchchirurgischer Eingriff (10,36,47). Dabei kann die Antibiotikatherapie bis zu sechs Wochen zurückliegen (10). Einige Antibiotikagruppen verursachen besonders häufig eine Clostridium difficile -assoziierte Diarrhö. Dazu gehören Cephalosporine und Fluorchinolone (36,42). Es kommt jedoch auch vor, dass der Krankheit keine Antibiotikagabe vorausgeht (11). Wenn durch bestimmte Risikofaktoren, wie Antibiotikatherapie, ein Großteil der Darmflora zerstört wird, können sich andere Keime, wie z.B. Clostridium difficile, vermehren und durch die Toxinbildung zur Erkrankung führen (17).

Toxinogene Stämme von Clostridium difficile produzieren in der Regel zwei Toxine. Toxin A ist eines der größten bekannten von Bakterien ausgeschiedenen Giftstoffe und wirkt als Enterotoxin, Toxin B ist zytotoxisch (9).

Der Pathomechanismus ist bisher nicht im Detail verstanden. Toxin A bindet über Carbohydratantigene, die den Antigenen der Lewis-Blutgruppe entsprechen, an humanes intestinales Gewebe. Nachdem es durch Endozytose in die intestinalen Zellen aufgenommen worden ist, lagert es sich an den Endosomen an. Die Membranpermeabilität verändert sich und es kommt zur intestinalen Sekretion. Da bisher kein eigenständiger Toxin-B-Rezeptor gefunden werden konnte, geht man davon

aus, das Toxin B zusammen mit Toxin A in die Zelle eingeschleust wird. Dort führt es zur Depolymerisation der Mikrofilamente des Aktins. Das Zellskelett wird zerstört und die Zelle stirbt (9).

Im Gegensatz zu den Erwachsenen verlaufen Infektionen bei den Neugeborenen bis zum 1. Lebensjahr asymptomatisch, vermutlich aufgrund der noch nicht abgeschlossenen Entwicklung des Enterotoxinrezeptors auf Enterozyten (10).

1.2.4 Klinik

Die klinischen Manifestationen der Infektion mit *Clostridium difficile* reichen in der Schwere der Infektion vom asymptomatischen Trägertum über die benigne Antibiotika - assoziierte Kolitis bis hin zur pseudomembranösen und fulminanten Kolitis (2,18). Gewöhnlich hat der Patient kleinvolumige, wässrig-schleimige Stühle (70%), die von abdominellen Krämpfen (22%), Fieber (28%) und Leukozytose begleitet sind (9). Schwere Formen der Kolitis ohne Pseudomembranenbildung können mit ausgeprägten Durchfällen, starken Bauchschmerzen und Krämpfen, begleitet von allgemeinem Krankheitsgefühl, Übelkeit, Fieber, Dehydratation und Gewichtsverlust einhergehen. Es kann auch zu okkulten Blutungen im Kolon kommen. Die pseudomembranöse Kolitis (PMC) ist die dramatischste Manifestation einer Infektion mit *C. difficile*. In diesem Fall sind die oben genannten Symptome deutlich stärker ausgeprägt (9). Im Falle der pseudomembranösen Kolitis lassen sich mit der Sigmoidoskopie Pseudomembranen auf der Kolonmukosa darstellen (12).

Clostridium difficile verursacht fast sämtliche Fälle von pseudomembranöser Kolitis, aber nur 20-30% der Antibiotika -assoziierten Diarrhöen (12). Die meisten Patienten die während einer Antibiotikagabe Durchfälle entwickeln haben keine infektiös sondern osmotisch bedingte Durchfälle. Osmotisch bedingte Durchfälle treten auf, wenn die Fähigkeit der intestinalen Mikroflora unverdaute Kohlenhydrate aufzuspalten reduziert wird (18).

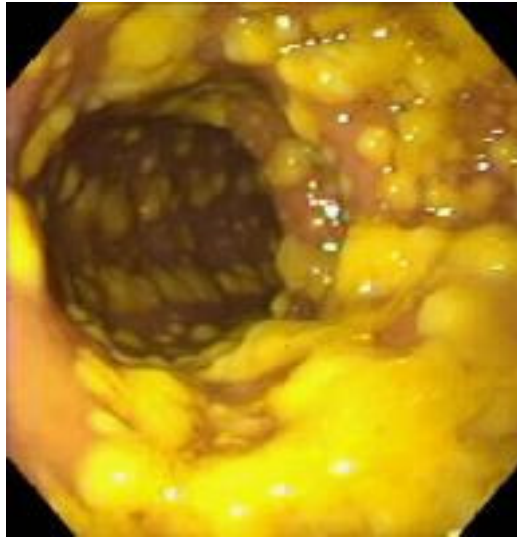


Abb. 4: Pseudomembranöse Kolitis aufgrund einer Clostridium difficile Infektion

Antibiotika-assoziierte versus Clostridium difficile Diarrhö	
Osmotische Diarrhö	Clostridium difficile Infektion
Antibiotika verändern die Mikroflora des Kolon	Antibiotika verändern die Mikroflora des Kolon
Verdauung der Kohlenhydrate beeinträchtigt	Clostridium difficile besiedelt den Darm
Erhöhte osmotische Konzentration im Darmlumen	Clostridium difficile wächst und produziert Toxine
Osmotische Diarrhö	Toxin-vermittelter Durchfall und Kolitis

Tab. 6: Antibiotika-assoziiertes versus Clostridium difficile induzierte Diarrhö, nach LaMont; Clinical manifestations and diagnosis of Clostridium difficile infection; www.uptodate.com

Seit 2001 häufen sich die Berichte über eine Zunahme an Häufigkeit und Schwere von Clostridium difficile Infektion (36). Dabei konnte ein bestimmter Stamm von Clostridium difficile, der Ribotyp 027 (Synonyme: BI, NAP 1) als Auslöser bestimmt werden (36).

1.2.5 Diagnostik

Diagnostische Maßnahmen sollten eingeleitet werden, wenn Durchfälle unter oder nach Antibiotikatherapie länger als 3 Tage andauern. Die Labordiagnose der Infektion durch *Clostridium difficile* basiert auf dem Nachweis der *Clostridium difficile* Toxine aus dem Stuhl, während die Besiedlung des Darmtraktes mit *Clostridium difficile* ohne Toxinnachweis keine Bedeutung für die Diagnose hat (10).

Am meisten verwendet wird hierzu die Latexagglutination. Der Test ist einfach in der Ausführung und weist das Toxin direkt aus dem Stuhl nach. Nachteile sind die geringere Sensitivität und Spezifität, die bei 86% bzw. 89% liegen (9).

Seit einigen Jahren sind Enzymimmunoassays (ELISA) zum Nachweis der C.-difficile-Toxine A und B aus dem Stuhl erhältlich. Diese zeichnen sich durch meist gute Sensitivität (70-95%) und hohe Spezifität (99-100%) aus (10).

Kulturelle Nachweisverfahren haben keine Bedeutung für die Diagnose einer C. difficile Infektion, da einige Stämme keine Toxine bilden (10).

Retrospektiv wird die Diagnose durch erfolgreiche orale Behandlung mit Vancomycin oder Metronidazol gesichert (17).

1.2.6 Therapie

Die Therapie der *Clostridium difficile* Infektion ist von der Schwere der Erkrankung abhängig. Im Falle einer unkomplizierten CDAD ohne schwere Krankheitszeichen ist meist eine symptomatische Therapie, bestehend aus Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr ausreichend. Die zur Infektion führende Antibiotikatherapie sollte, wenn möglich abgesetzt oder zumindest umgestellt werden. Die Gabe von Antiperistaltika oder

Opiaten ist zu vermeiden, da es zu einer Maskierung der Symptome und zur Konzentrierung des toxinbeladenen Darminhaltes im Kolon kommen kann (10,24).

Falls eine Fortsetzung der antibiotischen Therapie notwendig ist, sollten nach Möglichkeit Antibiotika verwendet werden, die nur mit einem geringen Risiko einer Clostridium difficile -assoziierten Diarrhö behaftet sind. Dazu gehören Tetracycline, Makrolide, Sulfonamide, Aminoglycoside, Vancomycin, Metronidazol und Trimethoprim-Sulfamethaxol (36).

Bei Patienten mit schweren Krankheitssymptomen, bei fehlender Besserung unter symptomatischer Therapie und bei immunsupprimierten Patienten sollte, bei gesicherter Diagnose, eine spezifische antibiotische Therapie durchgeführt werden. Oral verabreichtes Metronidazol oder Vancomycin sind die am besten untersuchten und am häufigsten angewandten Antibiotika. Clostridium difficile Isolate sind immer gegen Vancomycin und meist gegen Metronidazol empfindlich. In der Regel ist ein gutes Ansprechen auf beide Substanzen zu beobachten (10,24).

Metronidazol sollte in der Behandlung der Clostridium difficile – assoziierten Diarrhö der Vorzug gegeben werden, da es nicht die Gefahr einer weiteren Ausbreitung von Vancomycin -resistenten Enterokokken und eines Aufkommens von Vancomycin -resistenten Staphylokokken nach sich zieht (10). Auch aus Kostengründen sollte zuerst der Einsatz von Metronidazol erfolgen, da dieses Medikament wesentlich billiger als Vancomycin ist (17). Die Erfolgs- und Rückfallquote entspricht der Vancomycinbehandlung (9).

1.2.7 Prävention und Prophylaxe

Zur Prävention von Epidemien durch Clostridium difficile gehören klinikhygienische Maßnahmen (Händedesinfektion, Einmalhandschuhe, Desinfektion kontaminierter Gegenstände), des Weiteren ein zurückhaltender Gebrauch von Antibiotika (10).

1.3 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war das Auftreten von Clostridium difficile Infektionen bei AML-Patienten zu untersuchen. Dabei interessierte uns, ob Clostridium difficile Infektion bei AML- Patienten häufiger sind, als bei anderen hospitalisierten Patienten.

Weiterhin sollte untersucht werden, ob das Auftreten der Clostridium difficile Infektion zunimmt, wie es in der Literatur beschrieben wird.

Zudem wurde untersucht, ob ältere Patienten häufiger als jüngere Patienten von Clostridium difficile Infektionen betroffen sind und ob es in bestimmten Gruppen von Patienten häufiger zu Rückfällen von Clostridium difficile Infektionen kommt.

Desweiteren sollte untersucht werden, ob die Art der Therapie einen Einfluss auf die Infektion mit Clostridium difficile hat und ob Clostridium difficile Infektionen auch unabhängig von einer Antibiotikagabe auftreten.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Es wurden retrospektiv die Akten aller 137 Patienten ausgewertet, die mit der Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie in der medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg zwischen Januar 2000 und Juli 2005 stationär behandelt wurden. Von diesen 137 Patienten erhielten 16 Patienten eine rein palliative Behandlung. Von 3 Patienten standen keine Unterlagen zur Verfügung. 2 Patienten verstarben in den ersten Tagen während der Verabreichung des 1. Zyklus Chemotherapie. 116 Patienten erhielten eine Therapie mit mindestens einem Zyklus Chemotherapie. Waren im Jahr 1999 schon ein oder mehrere zu der Behandlung gehörigen Chemotherapiezyklen erfolgt, so wurden diese in die Auswertung mit einbezogen.

Die Patienten waren im Mittel 57 Jahre alt, der jüngste Patient war 22, der älteste 78. Das Verhältnis männlich zu weiblich betrug 62:54.

2.2 verwendete Chemotherapieschemata

Es wurden 329 Zyklen Chemotherapie ausgewertet. Die Behandlung der Patienten erfolgte im Rahmen verschiedener Studien, die im Folgenden aufgeführt sind.

2.2.1 AML96 Studie der Süddeutschen Hämoblastosegruppe

Induktionstherapie mit MAV und MAMAC

Induktion I mit MAV:

Mitoxantron	10 mg/m ²	i.v.	Tag 4-8
Ara-C	100mg/m ²	24 Std. i.v.	Tag 1-8
Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	Tag 4-8

Induktion II mit MAMAC:

ARA-C	1g/m ²	Alle 12h i.v.	Tag 1-5
Amsacrin	100mg/m ² (2hn.A.)	Inf. (1h)	Tag 1-5

Postremissionstherapie

In der Niedrigrisikogruppe erfolgt die Postremissionstherapie im Block I nach IMAC:

ARA-C	1 g/m ²	alle 12h i.v.	Tag 1-6
Mitoxantron	10mg/m ²	i.v.	Tag 4-6

Alternativ wird das H-MAC (randomisiert) Schema verwendet:

ARA-C	3 g/m ²	alle 12h i.v.	Tag 1-6
Mitoxantron	10mg/m ²	i.v.	Tag 4-6

Im Block II erfolgt eine Therapie nach dem MAMAC-Protokoll:

ARA-C	1g/m ²	Alle 12h i.v.	Tag 1-5
Amsacrin	100mg/m ² (2hn.A.)	Inf. (1h)	Tag 1-5

In der Standardrisikogruppe:

- allogene Stammzelltransplantation (falls ≤ 55 Jahre und Familienspender)
- ohne Familienspender: Chemotherapie wie Niedrigrisikogruppe (aber wenn möglich Autotransplantation statt MAMAC)

In der Hochrisikogruppe:

- allogene Stammzelltransplantation (falls ≤ 55 Jahre und Familienspender)
- allogene Fremdstammzelltransplantation falls ≤ 45 Jahre und kein Familienspender)

- falls Allotransplantation nicht möglich: Chemotherapie wie Niedrigrisikogruppe (aber wenn möglich Autotransplantation statt MAMAC)

2.2.2 AML2003-Studie der DSIL (Deutsche Studieninitiative Leukämie)

Als Primärinduktion im Rahmen der AML2003- Studie wird das DA-Protokoll eingesetzt. Bei Patienten < 60 Jahren wird es in Form einer Doppelinduktion verabreicht.

Daunorubicin	60 mg/m ²	Infusion über 2h	Tag 3-5
Ara-C	100 mg/m ²	Kontinuierlich(24h)	Tag 1-7

Bei Patienten > 60 Jahre wird das DA Protokoll im Rahmen der Dresdner AML60+ Studie in dosisreduzierter Form verabreicht.

Daunorubicin	45 mg/m ²	Als KI über 30 min	Tag 3-5
Ara-C	100 mg/m ²	Kontinuierlich(24h)	Tag 1-7

Bei Niedrigrisikopatienten werden als Postremissionstherapie entweder 3 Zyklen nach dem ARA-C Schema verabreicht.

ARA-C	2x3g/m ²	Inf. (3h alle 12h)	Tag 1, 3, 6
-------	---------------------	--------------------	-------------

Alternativ kann die Sequenz MAC, MAMAC, MAC verabreicht werden.

MAC -Schema :

ARA-C	2x1g/m ²	Inf.(3h alle12h)	Tag 1-6
Mitoxantron	30 mg/m ² (30'n.A.)	Inf.	Tag 4-6

MAMAC- Schema :

ARA-C	2x1g/m ²	Inf. (3h alle 12h)	Tag 1-5
Amsacrin	100mg/m ² (2hn.A.)	Inf. (1h)	Tag 1-5

In der Standardrisikogruppe erfolgt nach der Induktionstherapie:

- mit Familien-Stammzellspender: allogene Stammzelltransplantation (SZTX)
- ohne Familienspender: 1x Ara-C –Schema + Stammzellseparation, autologe SZTX
- ohne Spender oder autologe Stammzellen: noch 2x ARA-C oder MAMAC, MAC

2.2.3 AML HD 98 Studie

Im Rahmen der HD 98 Studie erfolgt eine Doppelinduktion nach dem ICE-Protokoll:

Idarubicin	12 mg/m ²	Inf. (2h)	Tag 1+3
ARA-C	100 mg /m ²	Kont. Inf. (24h)	Tag 1-7
Etoposid	100 mg/m ²	Inf. (1h)	Tag 1-3 Wiederholung zwischen Tag 21 und 28

In 5 Fällen wurde das modifizierte IC-Protokoll angewandt:

Idarubicin	12 mg/m ²	Inf. (2h)	Tag 1+3
ARA-C	100 mg /m ²	Kont. Inf. (24h)	Tag 1-7

2.2.4 Therapie der akuten Promyelozytenleukämie

In der Therapie der akuten Promyelozytenleukämie wurde das AIDA-Protokoll angewendet.

ATRA	45 mg/m ²	p.o.	Tag 1-28 bzw. bis zur CR, max. 90d
Idarubicin	12 mg /m ²	i.v.	Tag 2,4,6,8

Konsolidierungstherapie 1:

Daunorubicin	60 mg/m ²	i.v.	Tag 1-3 (Pat. < 60J.)
oder	45 mg /m ²	i.v.	Tag 1-3 (Pat. >60J.)

Konsolidierungstherapie 2:

Mitoxantron	10 mg/m ²	Inf.	Tag 2-4
Bei Leukos initial > 10000/μl			
Ara-C	2x 3000 mg/m ²	i.v. (2h)	Tag 1-4 (Pat < 60J)
oder	2x 1000 mg/m ²	i.v. (2h)	Tag 1-4 (Pat. > 60J)

2.2.5 Rezidivtherapie

Intensive Therapie der refraktären AML und Rezidiv

HAM-Schema:

ARA-C	3g/m ² (alle 12h)	Inf. (3h)	Tag 1-3
Mitoxantron	10 mg/m ²	Inf. (60')	Tag 3-5

Bei Patienten > 60 Jahre wird ARA-C auf 1g/m² reduziert.

MAV –Schema:

Mitoxantron	10 mg/m ²	i.v.	Tag 4-8
Ara-C	100mg/m ²	24 Std. i.v.	Tag 1-8
Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	Tag 4-8

FLAG-IDA-Schema:

G-CSF	5µg/kg	s.c.	ab d0
Fludarabin	30 mg/m ²	i.v.	d 1-4,
Ara-C	1000 mg/m ²	i.v.	d 1-4
Idarubicin	8 mg/m ²	i.v.	d 1,3

Rezidivtherapie unterschiedlicher Intensität:

ETI:

Etoposid	80 mg/m ²	(alle 12h) p.o.	Tag 1-5
6-Thioguanin	100 mg/m ²	(alle 12h) p.o.	Tag 1-5
Idarubicin	15 mg/m ²	p.o.	Tag 1-3

Mito-FLAG:

Mitoxantron	7mg/m ²	Inf.(30')(19.30 h)	Tag 1,3,5
Cytarabin	2x 1g/m ²	Inf. (1h alle 12h)	Tag 1-5 (12h bzw. 24h)
Fludarabin	2x 15 mg/m ²	Inf. (30')	Tag 1-5 (8h bzw. 20h)

G-CSF	5µg/kg	s.c./Inf.	Tag 0; tägl. bis Neutrophile >500/µl
-------	--------	-----------	--

2.2.6 Konditionierungsschema vor Stammzelltherapie

Busufan/Cyclophosphamid:

Busulfan	16 mg/kg KG	p.o.	d -7 bis -4
Cyclophosphamid	120-200 mg/kg KG	i.v.	d -3 bis -2

2.2.7 Zusammenfassung und Überblick

Die Tabelle gibt einen Überblick über die Anzahl der verwendeten Schemata.

Insgesamt	328
DA	120
MAMAC	44
MAV	40
ETI	33
ICE	31
IC	5
ARA-C	14
IMAC	11
MAC	6
Bu/Cy	6
AIDA	6
Mitoxantron	3
HAM	3

MITO-FLAC	3
H-MAC	2
IDA-FLAG	1

Tab. 7: verabreichten Chemotherapieschemata

Die Patienten erhielten eine unterschiedliche Anzahl von Chemotherapiezyklen. Einen Überblick gibt die folgende Tabelle:

Erhaltene Zyklen	Anzahl Patienten
1	16
2	38
3	28
4	20
5	11
6	3

Tab. 8: Anzahl der verabreichten Zyklen

Es werden Patientenkollektive unter und über dem 60. Lebensjahr unterschieden. Zum einen erhalten Patienten über 60 Jahre andere, weniger intensive Chemotherapieprotokolle, zum anderen konnte in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen höheren Lebensalter und einem höheren Inzidenz der Clostridium difficile – assoziierten Diarrhö gezeigt werden.

59 Patienten waren zum Zeitpunkt der 1. Chemotherapie über 60 Jahre. 57 Patienten waren zum Zeitpunkt der 1. Chemotherapie unter 60 Jahre.

Die Patienten über 60 Jahre erhielten insgesamt 158 Zyklen Chemotherapie, die folgendermaßen verteilt waren:

Insgesamt	158
DA	79

MAMAC	8
MAV	2
ETI	33
ICE	19
IC	3
ARA-C	3
MAC	2
HAM	3
Mito-FLAG	1
Mitoxantron	2
AIDA	3

Tab. 9: Chemotherapieschemata bei Patienten > 60 Jahre

Verabreichte Zyklen	Anzahl der Patienten
1	13
2	15
3	18
4	7
5	3
6	3

Tab. 10: verabreichte Zyklen bei Patienten > 60 Jahre

57 Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten Chemotherapie unter 60 Jahre alt.

Die Chemotherapieprotokolle waren folgendermaßen verteilt:

Insgesamt	171
DA	41
MAMAC	36

MAV	38
ETI	1
ICE	12
IC	2
ARA-C	11
IMAC	11
MAC	4
Bu/Cy	6
Mito-FLAG	2
H-MAC	2
Mitoxantron	1
FLAG-IDA	1
AIDA	3

Tabelle 11: Chemotherapieprotokolle bei Patienten ≤ 60 Jahren

Die Patienten erhielten zwischen einem und fünf Zyklen Chemotherapie.

Verabreichte Zyklen	Anzahl Patienten
1	3
2	23
3	10
4	13
5	8

Tabelle 12: verabreichte Zyklen bei Patienten ≤ 60 Jahren

2.3 Nachweis von *Clostridium difficile*

Der *Clostridium difficile* Nachweis erfolgt im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg.

2.3.1. Zum Clostridium difficile Nachweis verwendete Methoden:

Für alle Stuhlproben wurde ein Latex-Agglutinationstest der Firma Oxoid verwendet:

Oxoid Toxin Detection Kits

C.difficile Toxin A Test

Oxoid Limited, Wade Road, Basingstoke, RG24 8PW, England

Seit 2004 wurde zur Verbesserung der Sensitivität zusätzlich ein ELISA- Test angewendet:

C. difficile Tox A/B II TM

Ein ELISA zum Nachweis von Clostridium difficile

Toxin A und B

Katalognummer T5015 (96 Tests)

Developed and Manufactured by TECHLAB[®]

Blacksburg, VA 24060, USA

Die Stuhlproben wurden im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg ausgewertet.

Dabei wurde der Clostridium difficile Toxin A Test der Firma Oxoid verwendet. Dieser Test erlaubt einen Nachweis des Toxin A durch Agglutination mit an Latex-Partikel gebundenen monoklonalen Antikörpern gegen das Clostridium difficile Toxin A. Die Sensitivität dieses Tests wird mit 90,4%, die Spezifität mit 97,8% angegeben.

Seit 2004 wird zusätzlich zu dem oben beschriebenen Latex-Agglutinationstest noch ein Clostridium difficile Toxin A/B II Test der Firma Techlab[®] eingesetzt. Dieser Test ist eine Enzym-Immuno-Analyse (ELISA) zum Nachweis von Toxin A und B. Die Sensitivität wird mit 92,2%, die Spezifität mit 100% angegeben.

Die Untersuchung des Stuhls auf Clostridium difficile ist keine Routineuntersuchung und muss vom behandelnden Arzt extra angefordert werden. Bei der retrospektiven Auswertung der Akten wurde von einer Infektion mit Clostridium difficile ausgegangen, wenn sich in der Krankenakte ein Hinweis auf eine bestehende Diarrhö gab und mindestens eine mikrobiologisch untersuchte Stuhlprobe den Nachweis von Clostridium difficile erbrachte und die Diarrhö nach Gabe von Metronidazol oder Vancomycin sistierte.

2.4 Bei Clostridium difficile Infektion angewendete Hygienemaßnahmen

Bei klinischer Symptomatik mit Durchfall erhält der Patient eine eigene Toilette oder einen eigenen Nachtstuhl. Es werden Matratzenschutzbezüge angewendet. Bei Durchfall wird eine räumliche Trennung zu stark immunsupprimierten Patienten durchgeführt. Bei starken Durchfällen mit positivem Toxinnachweis wird der Patient einzeln untergebracht.

Der Patient kann nach Durchführung von gründlichem Händewaschen und einer Händedesinfektion ohne zusätzliche Schutzmaßnahmen das Zimmer verlassen.

Bei möglichem Kontakt mit erregerehaltigem Material, mit kontaminierten Objekten oder mit der erkrankten Person werden vom Krankenhauspersonal Schutzkittel und Handschuhe getragen. Nach jedem Kontakt mit infizierten Patienten oder kontaminierten Gegenständen und Material werden nach dem Ausziehen der Handschuhe vor dem verlassen des Raumes die Hände gründlich gewaschen.

Die Reinigung der Isolierzimmer erfolgt als letzte, Fußboden und Oberflächen werden täglich desinfizierend gereinigt. Medizinische Fachgeräte werden mindestens 1x täglich desinfizierend gereinigt. Als Desinfektionsmittel wird Incidin Plus 0,5% mit einer Einwirkzeit von 1 Stunde angewendet.

Als Schlusdesinfektion erfolgt eine Scheuer- Wischdesinfektion mit Perform 2%. Die Einwirkzeit beträgt 1 Stunde.

2.5 Antibiotikagabe bei Infektion

Treten während oder nach der Verabreichung eines Zyklus Chemotherapie Zeichen einer Infektion auf, so werden die Patienten mit Antibiotika behandelt. Dabei wird initial ein Cephalosporin in Kombination mit einem Aminoglykosid, meist Ceftriaxon und Gentamicin verabreicht. Tritt hierauf keine Besserung auf, so wird als zweites Regime meist Meropenem und Vancomycin verabreicht. Kann ein Erreger identifiziert werden, so wird gezielt nach dem Erregerspektrum behandelt.

2.6 Datenverarbeitung

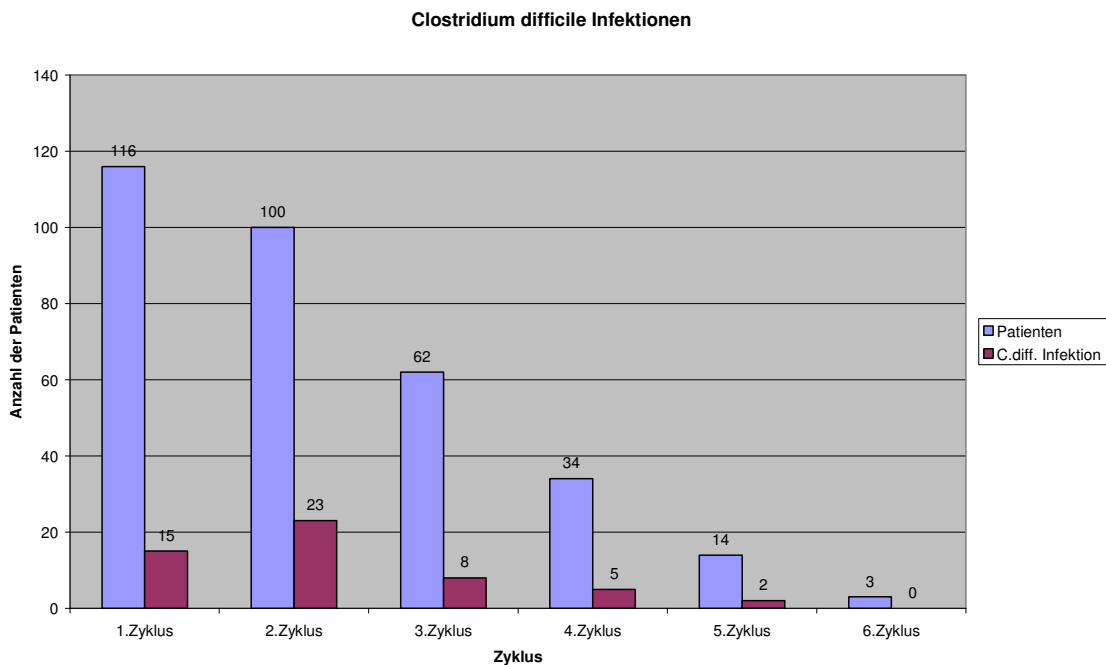
Die Auswertung der Daten und die Erstellung der Grafiken erfolgten mit Microsoft Office Excel 2003. Die Arbeit wurde mit Microsoft Office Word 2003 erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Vorkommen von Clostridium difficile Infektionen

Bei 329 verabreichten Zyklen Chemotherapie kam es in 53 Fällen zu einer Diarrhö mit einem Nachweis von Clostridium difficile. Dies entspricht 16% der Fälle. Es waren dabei 36 von 116 Patienten mindestens einmal von einer Clostridium difficile Infektion betroffen (31%).

Dabei kam es beim 1. verabreichten Zyklus bei 15 von 116 Patienten zu einer Infektion. Dies entspricht 13%. Beim 2. Zyklus kam es bei 23 von 100 Patienten zu einer Infektion, was 23 % entspricht. Beim 3. Zyklus waren noch 8 von 62 Patienten betroffen. Dies entspricht 13%. Beim 4. Zyklus waren 5 von 34 Patienten betroffen. Dies entspricht 15%. Während des 5. Zyklus kam es bei 2 von 14 Patienten zu einer Infektion, was 14% entspricht und im 6. Zyklus, der 3 Patienten verabreicht wurde, kam es zu keiner Clostridium difficile -Infektion mehr (0%).



Dabei fällt vor allem eine erhöhte Rate an Clostridium difficile –assoziierter Diarrhö im 2. Zyklus auf. Vergleicht man dabei nur die 100 Patienten mit mindestens zwei Zyklen Chemotherapie, dann sieht man 13% Komplikationen im ersten und 23% Komplikationen im 2. Zyklus. 70 Patienten hatten beide Male keine Komplikationen, 6 Patienten in beiden Zyklen, 7 Patienten nur im ersten und 17 Patienten nur im zweiten Zyklus.

3.2 Antibiotikagabe vor Auftreten von Clostridium difficile Infektionen

In allen Fällen, in denen es zu einer Clostridium difficile -assozierten Diarrhö kam, war in den 4 der Infektion voraus gehenden Wochen mindestens ein Antibiotikum verabreicht worden. Dabei waren in 2 Fällen die Gabe von einem Antibiotikum, in 33 Fällen die Gabe von zwei verschiedenen Antibiotika in 3 Fällen die Gabe von drei verschiedenen Antibiotika und in 12 Fällen die Gabe von vier verschiedenen Antibiotika voraus gegangen. Der Median der verabreichten Antibiotika war 2, die Spannweite betrug 1-4.

In 3 Fällen ging der Clostridium difficile –assozierten Diarrhö die Gabe einer Breitbandantibiose voraus, die im Nachhinein nicht näher spezifiziert werden konnte. Ein Auftreten einer Clostridium difficile -assozierten Diarrhö ohne voraus gegangene Antibiotikagabe kam nicht vor.

In 44 Fällen (83%) war mindestens ein Cephalosporin verabreicht worden.

In 2 Fällen ging eine Antibiotikagabe mit einer Meronem –Monotherapie voraus, in 4 Fällen eine Therapie mit Meronem und Vancomycin i.v..

Meropenem	2
Ceftriaxon, Gentamycin	17
Ceftriaxon, Tobramycin	1
Meropenem, Vancomycin	5
Cefotaxim, Gentamycin	6

Ceftriaxon, Meropenem	1
Cefotaxim, Meropenem	1
Ceftazidim, Gentamycin	1
Piperacillin+Tazobactam, Gentamycin	1
Ceftriaxon, Gentamycin, Ciprofloxacin	1
Amoxicillin+Clavulansäure, Gentamycin, Vancomycin	1
Ceftriaxon, Gentamycin, Meropenem	1
Ceftriaxon, Gentamycin, Meropenem, Ciprofloxacin	1
Ceftriaxon, Gentamycin, Meropenem, Vancomycin	2
Cefotaxim, Gentamycin, Meropenem, Teicoplanin	2
Ceftriaxon, Gentamycin, Piperacillin+Tazobactam, Vancomycin	2
Cefotaxim, Gentamycin, Vancomycin, Meropenem	3
Ceftriaxon, Gentamycin, Meropenem, Teicoplanin	2
Ceftriaxon, Tobramycin, Piperacillin+Tazobactam, Vancomycin	1
Breitbandantibiose, nicht näher spezifiziert	3

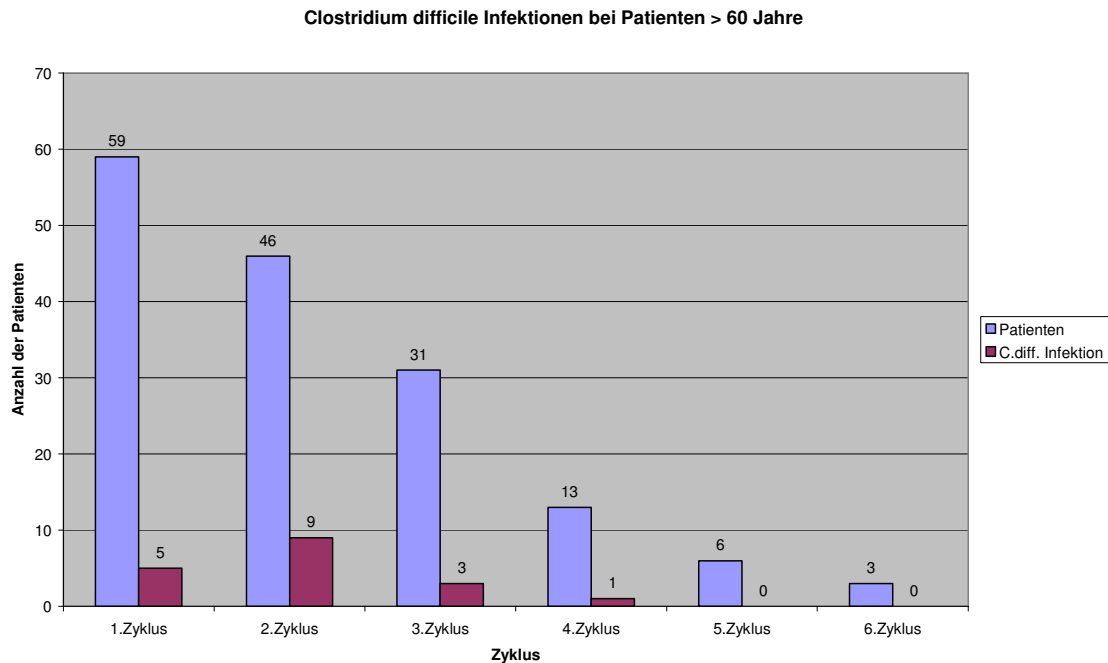
Tab. 13: Übersicht über die Antibiotika, die vor Clostridium difficile Infektion verabreicht wurden.

3.3 Vorkommen von Clostridium difficile Infektionen bei Patienten > 60 Jahre

Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als 60 Jahre waren, wurden insgesamt 158 Zyklen Chemotherapie verabreicht. Es traten hier 18 Clostridium difficile Infektionen auf. Dies entspricht 11%. Dabei waren 14 von 59 Patienten betroffen, was 24% entspricht.

Im 1. Zyklus Chemotherapie kam es bei 5 von 59 Patienten zu einer Infektion. Das entspricht 8%. Im 2. Zyklus kam es bei 9 von 46 der Patienten zu einer Infektion. Das entspricht 9%. Im 3. Zyklus kam es bei 3 von 31 Patienten zu einer Infektion, was einer Rate von 10% entspricht und im 4. Zyklus litt ein Patient von 13 unter einer Clostridium difficile -induzierten Diarrhö. Das entspricht 1%. Im 5. (6 Patienten) und im 6. Zyklus

(3 Patienten) erkrankte keiner mehr an einer Clostridium difficile induzierten Diarrhö (0%).

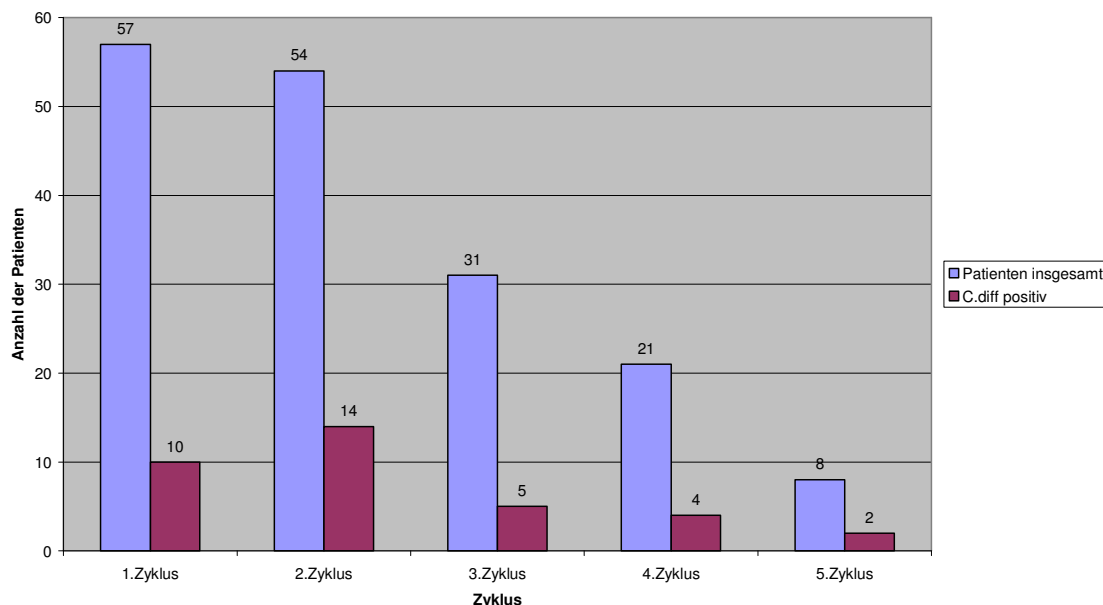


3.4 Vorkommen von Clostridium difficile Infektionen bei Patienten ≤ 60 Jahre

Bei Patienten ≤ 60 Jahre wurden insgesamt 171 Zyklen Chemotherapie verabreicht. Dabei traten in 35 Fällen Clostridium difficile Infektionen auf. Das entspricht einer Infektionsrate von 20%. Es waren dabei 22 von 57 Patienten betroffen (39%).

Im 1. Zyklus infizierten sich 10 von 57 Patienten mit Clostridium difficile. Dies entspricht 18%. Während des 2. Zyklus infizierten sich 14 von 54 Patienten mit Clostridium difficile. Das entspricht 26%. Beim 3. Zyklus infizierten sich 5 von 31 Patienten mit Clostridium difficile, was 16% entspricht. Im 4. Zyklus infizierten sich 4 von 21 Patienten mit Clostridium difficile, was einer Rate von 19% entspricht. Im 5. Zyklus konnte bei 2 von 8 Patienten Clostridium difficile nachgewiesen werden. Das entspricht 25%.

Clostridium difficile Infektionen bei Patienten <60 Jahre

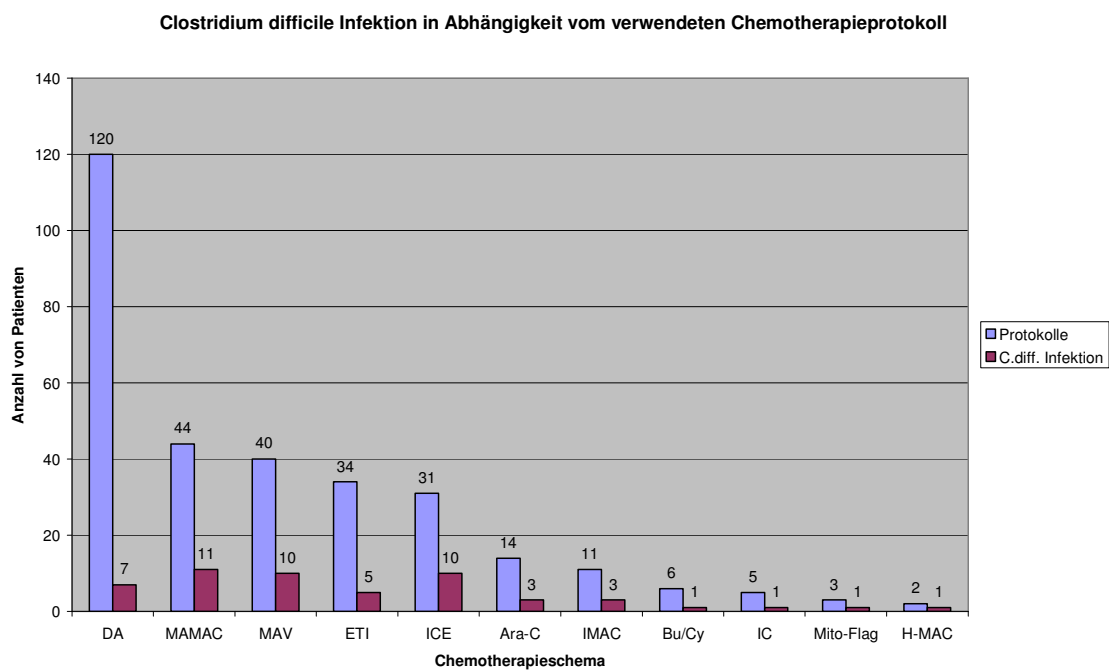


3.5 Clostridium difficile Infektion in Abhängigkeit vom verwendeten Chemotherapieprotokoll.

Die Häufigkeit des Auftretens von Clostridium difficile Infektionen variierte in Abhängigkeit von der verwendeten Chemotherapie. Beim DA-Protokoll trat in 7 von 120 Zyklen eine Clostridium difficile Infektion auf. Dies entspricht einem Auftreten in 6% der Zyklen. Beim MAMAC- Protokoll wurde in 11 von 44 Zyklen Clostridium difficile nachgewiesen. Dies entspricht 25 %. Unter Therapie nach dem MAV-Protokoll wurde in 10 von 40 Zyklen Clostridium difficile nachgewiesen, was 25% der Patienten entspricht. Bei Verabreichung einer Chemotherapie nach dem ETI- Protokoll wurde in 5 von 34 Zyklen Clostridium difficile nachgewiesen. Das entspricht 15%. Bei Therapie nach dem ICE-Protokoll konnte in 10 von 31 Zyklen Clostridium difficile nachgewiesen werden, was einem Vorkommen in 32% der Fälle entspricht. Bei Therapie nach dem ARA-C Schema trat in 3 von 14 Zyklen eine Clostridium difficile Infektion auf, dies entspricht 21%. Unter Therapie nach dem IMAC- Protokoll trat in 3 von 11 Zyklen eine Clostridium difficile Infektion auf, dies entspricht 27%. Bei

Konditionierungstherapie mit Busulfan/Cyclophosphamid trat in 1 von 6 verabreichten Zyklen eine Clostridium difficile Infektion auf, was 17% entspricht. Bei Therapie nach dem IC-Protokoll trat in 1 von 5 Fällen eine Clostridium difficile -Infektion auf, dies entspricht 20%. Unter Therapie nach dem Mito-Flag- Protokoll trat in 1 von 3 Zyklen eine Clostridium difficile -Infektion auf, was 33% entspricht und schließlich trat unter dem H-MAC Protokoll in 1 von 2 Zyklen eine Clostridium difficile Infektion auf, was 50% entspricht.

Unter Therapie nach dem HAM (3x), MAC (6x), AIDA (6x), Mitoxantron (3x) und IDA-Flag-Protokoll (1x) trat jeweils keine Clostridium difficile Infektion auf.



3.5.1 Vergleich zwischen der Induktionstherapie mit Doppel-DA versus MAV-MAMAC

Vergleicht man die Induktionstherapie mit einer Doppelinduktion nach dem DA-Schema und einer Induktionstherapie mit dem MAV-MAMAC Schema so fällt eine höhere Inzidenz bei der MAV-MAMAC Induktion auf.

Das DA Schema wurde in 39 Fällen als Doppelinduktion verabreicht. Es entwickelten 6 von 39 Patienten eine Clostridium difficile assoziierte Diarrhö, also 15% der Patienten, die dieses Doppelinduktionsschema erhielten. Dabei erkrankte in einem Fall ein Patient sowohl im ersten, als auch im zweiten Chemotherapiezyklus, in 5 weiteren Fällen erkrankten die Patienten im zweiten Zyklus der Chemotherapie. Es kam also zu 7 Episoden von Clostridium difficile- assoziierter Diarrhö.

Das MAV-MAMAC- Schema wurde in 28 Fällen als Induktionstherapie verabreicht. Dabei traten bei 17 von 28 Patienten, also bei 60% eine Clostridium difficile - Infektionen auf. Bei 7 Patienten trat dabei die Infektion nur im ersten Zyklus, bei weiteren 7 Patienten nur im zweiten Zyklus und bei 3 sowohl im ersten, als auch im zweiten Zyklus auf.

3.6 Wiederholtes Auftreten von Clostridium difficile Infektionen

Bei 97 Patienten (84%) wurde mehr als ein Zyklus Chemotherapie verabreicht. 34 Patienten (35%) davon hatten eine Clostridium difficile Infektion. Bei 23 Patienten (24%) trat diese Infektion nur einmal auf. Bei insgesamt 11 Patienten (11 %) trat die Clostridium difficile Infektion mehrmals auf. Bei 6 Personen zweimal, bei 4 Personen dreimal und bei 1 Person viermal.

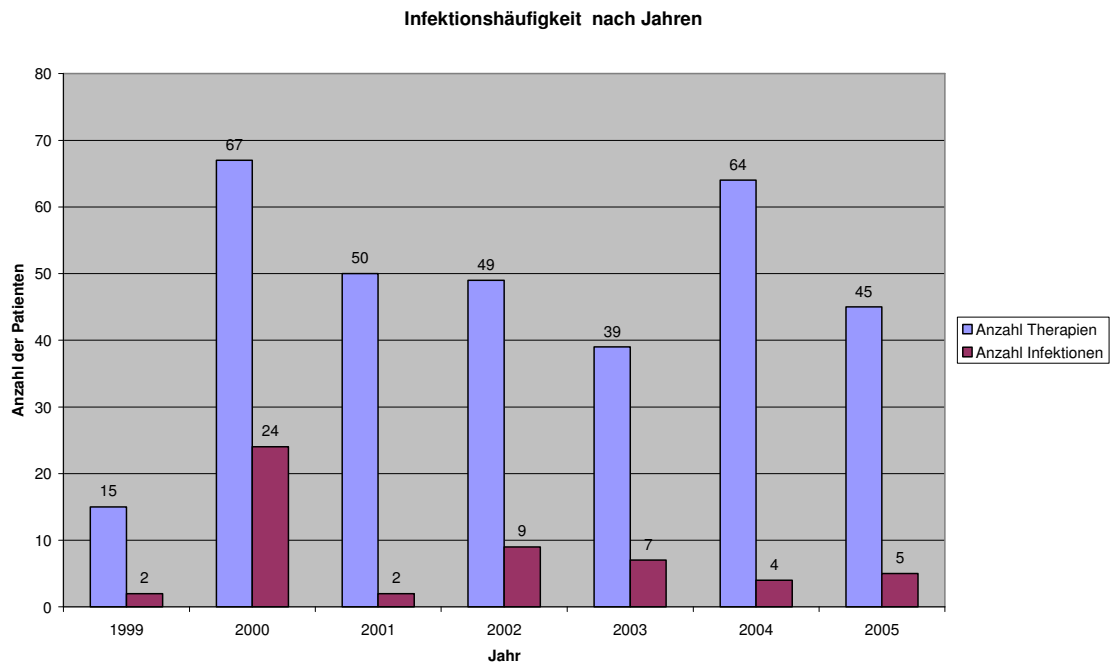
	einmal	zweimal	dreimal	viermal
2 Zyklen 38 Patienten	15	2	-	-

3 Zyklen 28 Patienten	5	0	0	-
4 Zyklen 20 Patienten	1	3	1	1
5 Zyklen 11 Patienten	2	1	3	0

Tab. 14: Rückfälle von Clostridium difficile -Infektionen

3.7 Infektionshäufigkeit nach Jahren

Im Jahr 1999 kam es bei 2 von 15 ausgewerteten Zyklen zu einer Clostridium difficile Infektion. Dies entspricht 13%. Aus dem Jahr 1999 wurden nur Patienten ausgewertet, die nach dem 01.01.2000 nochmals zur Chemotherapie stationär aufgenommen wurden. Im Jahr 2000 kam es bei 67 verabreichten Zyklen zu 24 Clostridium difficile Infektionen, also in 36% der Fälle. Im Jahr 2001 kam es bei 50 Zyklen Chemotherapie zu 2 Infektionen, was 4% entspricht. Im Jahr 2002 kam es bei 49 verabreichten Zyklen 9x zu Clostridium difficile Infektionen. Dies entspricht 18%. Im Jahr 2003 kam es bei 39 ausgewerteten Zyklen insgesamt 7x zu einer Clostridium difficile Infektion, was 18% der Fälle entspricht. 2004 kam es bei 64 ausgewerteten Zyklen 4x zu einer Clostridium difficile Infektion. Dies entspricht 6%. 2005 kam es bei 45 ausgewerteten Zyklen insgesamt 5x zu einer Clostridium difficile Infektion. Dies entspricht 11%. Im Jahr 2005 wurden nur Chemotherapiezyklen bis 01.08.2005 ausgewertet.



3.8. Auftreten von Rückfällen nach Jahren

Die Anzahl der Rückfälle von Clostridium difficile Infektionen unterschied sich in den einzelnen Jahren. Im Jahr 1999 waren beide Clostridium difficile Infektionen neu aufgetretene Erkrankungen. Im Jahr 2000 waren von 24 Clostridium difficile Infektionen 9 Rückfälle. Dies entspricht einem Anteil von 37,5%. Im Jahr 2001 waren von 9 Clostridium difficile Infektionen 3 Rückfälle, das entspricht einem Anteil von 33%. Im Jahr 2002 waren alle 9 Clostridium difficile Infektionen Neuerkrankungen. Im Jahr 2003 waren 3 von 7 Clostridium difficile Infektionen Rückfälle, dies entspricht einem Anteil von 33%. Im Jahr 2004 war 1 von 4 Clostridium difficile Infektionen ein Rückfall, was 25% entspricht und im Jahr 2005 war 1 von 5 Clostridium difficile Infektionen eine Rückfall, was einem Anteil von 20% entspricht.

Jahr	C.diff -Infektionen	davon Rückfälle	%
1999	2	0	0%
2000	24	9	37,5%
2001	9	3	33%
2002	9	0	0%
2003	7	3	43%
2004	4	1	25%
2005	5	1	20%

Tab. 15: Anteil der Clostridium difficile Rückfälle nach Jahren

4. Diskussion

Ein Auftreten einer Clostridium difficile -assoziierten Diarrhö zeigte sich in 53 von 329 Fällen aller verabreichten Zyklen Chemotherapie. Dies entspricht einem Auftreten in 16% aller verabreichten Chemotherapiezyklen. Dabei waren 36 von 116 Patienten, also 31% mindestens einmal während ihrer Therapie von einer Clostridium difficile-Infektion betroffen.

Eine Analyse der Entlassdiagnosen an amerikanischen Akutkliniken zeigte eine ansteigende Inzidenz von Clostridium difficile Infektionen von 31/100.000 Patienten im Jahr 1996 auf 61 /100.000 Patienten im Jahr 2003 (41).

Eine ähnliche Analyse aller Entlassdiagnosen in deutschen Krankenhäusern zeigt eine ansteigende Inzidenz von 7,37 /100.000 im Jahr 2000 auf 39,28 /100.000 im Jahr 2004 (48).

Der Vergleich unserer Zahlen mit den Zahlen der Entlassdiagnosen, die das Auftreten von Clostridium difficile Infektionen bei allen stationären Patienten widerspiegeln, spricht für eine hohe Inzidenz von Clostridium difficile Infektion in der Gruppe der AML- Patienten. Dies lässt sich dadurch erklären, dass dieses Patientenkollektiv einem hohen Risiko nosokomialer Infektionen ausgesetzt ist. Durch häufige Antibiotikagabe (21,23), myelosuppressive Chemotherapie (24,40) und eine schwere Grunderkrankung hat diese Patientengruppe mehrere Risikofaktoren für eine Infektion mit Clostridium difficile.

Zur Häufigkeit des Auftretens bei vergleichbaren Patientenkollektiven liegen nur wenige Daten vor.

Die größte und aktuellste Untersuchung zu diesem Thema stammt von Gorschlüter et al. aus den Jahren 1991 bis 2001. Dabei wurden 875 Zyklen myelosuppressiver Therapie ausgewertet und ein Auftreten einer Clostridium difficile Infektion in 7% aller verabreichten Zyklen festgestellt. Dabei trat bei 53 von 371 Patienten, also bei 14,3% der Patienten mindestens einmal eine Clostridium difficile –assoziierte Diarrhö auf (24).

Aarango et al. fanden bei Patienten, die zwischen Oktober 1996 und Oktober 2001 eine autologe Blutstammzelltransplantation aufgrund eines Hodkin-Lymphom, Non-Hodkin-Lymphom oder Multiplem Myelom erhielten, ein Auftreten einer Clostridium difficile –assozierten Diarrhö bei 15,5% aller Patienten (34).

Panichi et al. untersuchten alle zwischen März 1982 -Dezember 1983 auf die Leukämiestation aufgenommenen Patienten, die Durchfälle oder Bauschmerzen entwickelten. Sie bei 11 von 247 Patienten Clostridium difficile in Stuhl. Dies entspricht 3,5% der Patienten. Unter ausschließlicher Berücksichtigung der Patienten, die vorher zusätzlich zur Chemotherapie eine Antibiotikatherapie erhielten, konnte bei 10 von 119 Patienten, also bei 8,4% eine Besiedlung des Darmtraktes mit Clostridium difficile nachgewiesen werden (26).

Morris et al. fanden in einer prospektiven Studie an 45 Patienten eine hohe Besiedlung mit Clostridium difficile bei Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung. Dabei stieg die Kolonisation von 11% zum Aufnahmezeitpunkt auf 36% bei Patienten, die mindestens eine Woche Krankenhausaufenthalt hinter sich hatten. Dabei wurden hier von allen, auch asymptomatischen Patienten Stuhlproben untersucht (25).

Das Auftreten einer Clostridium difficile –assozierten Diarrhö ist in unserer Untersuchung häufiger als in den bisher in der Literatur angegebenen Zahlen.

Als mögliche Erklärung kommt eine insgesamt steigende Zahl von Clostridium difficile Infektionen in Betracht (31,39,41,48).

Als weitere Ursache könnten eine veränderte Zusammensetzung und Aggressivität der Chemotherapieschemata eine Rolle spielen.

Eine weitere Ursache könnte sein, dass sich die untersuchten Patientenkollektive voneinander unterscheiden. In unserer Studie hatten alle Patienten eine AML als Grunderkrankung. Gorschlüter et al. untersuchten das Auftreten bei verschiedenen hämatologischen Grunderkrankungen, die akute Leukämien, chronische Leukämien, Multiple Myelome, Hodkin-Lymphome und Non-Hodkin-Lymphome einschloss. Hier

konnten aber keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit bei verschiedenen hämatologischen Grunderkrankungen gefunden (24).

Arango et al. untersuchten das Auftreten kurz vor oder während Stammzelltransplantation bei Hodgkin- Lymphom, Non-Hodkin- Lymphom und bei Multiplem Myelom. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Lymphom und Multiplem Myelom festgestellt werden (34).

Die von Panichi et al. untersuchten Patienten litten unter AML, ALL, Lymphom, CML in der akuten Blastenkrise und anderen hämatologischen Grunderkrankungen. Dabei wurde keine Aussage über ein unterschiedliches Vorkommen bei verschiedenen Grunderkrankungen getroffen (26).

Ein weiterer Grund für das häufigere Auftreten in unserer Studie könnten die verbesserten Nachweismethoden für Clostridium difficile sein.

In unserer Studie wurde der Clostridium difficile Toxin A Test der Firma Oxoid verwendet. Dieser Test erlaubt einen Nachweis des Toxin A durch Agglutination mit an Latex-Partikel gebundenen monoklonalen Antikörpern gegen das Clostridium difficile Toxin A. Die Sensitivität dieses Tests wird mit 90,4%, die Spezifität mit 97,8% angegeben.

Seit 2004 wird zusätzlich zu dem oben beschriebenen Latex-Agglutinationstest noch ein Clostridium difficile Toxin A/B II Test der Firma Techlab® eingesetzt. Dieser Test ist eine Enzym-Immuno-Analyse (ELISA) zum Nachweis von Toxin A und B. Die Sensitivität wird mit 92,2%, die Spezifität mit 100% angegeben.

Gorschlüter et al. verwendeten einen Toxin- Neutralisationstest. Sensitivität und Spezifität dieses Tests werden nicht angegeben (24).

Arango et al. verwendeten den Prospect® Clostridium difficile Micro Plate Assay. Dabei handelt es sich um einen ELISA- Test auf Toxin A. Die Sensitivität dieses Tests wird mit 84,3%, die Spezifität mit 96,4% angegeben (34).

Panichi et al. legten Stuhlkulturen zum Nachweis von Clostridium –difficile an. Zusätzlich wurde das Vorkommen von Zytotoxin durch Zellkulturen überprüft. Sensitivität und Spezifität der Methode werden nicht genannt (26).

Morris et al. legten Stuhlkulturen an. Zytotoxizität und Toxin –Neutralisation wurden in Zellkultur überprüft. Sensitivität und Spezifität der Methode werden nicht genannt (25).

Bei Panichi und Morris wurde nicht in allen Fällen in denen eine Clostridium difficile – assoziierte Diarrhö diagnostiziert wurde ein Nachweis für Zytotoxin erbracht (25,26).

Inzwischen weiß man, dass nur Clostridium difficile Stämme, die Toxine produzieren, auch eine klinische Symptomatik auslösen können.

Insbesondere beim zweiten verabreichten Zyklus einer Chemotherapie zeigte sich eine deutlich höhere Fallzahl von Clostridium difficile –assoziierter Diarrhö. Vergleicht man nur die 100 Patienten, die mindestens 2 Zyklen Chemotherapie erhielten, trat eine Clostridium difficile -assozierte Diarrhö im ersten Zyklus in 13% der Fälle und im zweiten Zyklus in 23% der Fälle auf. Dabei ist zu bedenken, dass die ersten zwei Zyklen häufig in Form einer Doppelinduktion verabreicht werden. Die Patienten haben zum Zeitpunkt des zweiten Zyklus meist schon längere Zeit im Krankenhaus verbracht, es ist bereits ein Zyklus Chemotherapie verabreicht worden und häufig haben die Patienten Antibiotika erhalten. Dadurch haben diese Patienten mehrere Risikofaktoren für eine Clostridium difficile Infektion.

Dies wird auch durch die Beobachtung von Morris et al. gestützt, der ein Ansteigen der Besiedlung mit Clostridium difficile bei Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung nach mindestens einer Woche Krankenhausaufenthalt von 11% auf 36% feststellte (25).

Antibiotikagabe vor der Clostridium difficile Infektion

In der Literatur sind Fälle beschrieben, in denen antineoplastische Therapie ohne vorangegangene Antibiotikagabe ein Risikofaktor für Clostridium difficile –assozierte Diarrhö ist (24,40).

Anand und Glatt beschrieben in einem Übersichtsartikel 23 seit 1966 bis Juli 1992 beschriebenen Fälle von Clostridium difficile Infektion ohne voran gegangene Antibiotikagabe. Dabei litten von den 17 Patienten, bei denen die Grunderkrankung bekannt war, in 9 Fällen unter hämatologischen Grunderkrankungen (40).

In der Untersuchung von Gorschlüter et al. ging nur in 57,4% der beobachteten Clostridium difficile Infektionen eine Antibiotikagabe voraus.

In unserer Untersuchung konnte eine Clostridium difficile Infektion allein aufgrund einer Chemotherapie nicht gezeigt werden. In allen Fällen ging der Clostridium difficile Infektion eine Antibiotikagabe in dem Zeitraum von ≤ 4 Wochen voraus. Es wurde dabei zwischen einem und 4 Antibiotika verabreicht, der Median der verabreichten Medikamente war 2. Dabei war in 44 Fällen mindestens ein Cephalosporin beteiligt. Für Cephalosporine konnte eine hohe Assoziation mit nachfolgender Clostridium difficile – assoziierter Diarrhö gefunden werden (21,23). In 2 Fällen ging eine Meropenem-Monotherapie und in 4 Fällen eine Kombination von i.v. Meropenem und Vancomycin voraus. Flourchinolone werden in dieser Patientengruppe selten verwendet. Bei zwei Patienten, die eine Clostridium difficile -assoziierte Diarrhö entwickelten waren unter anderem Flourchinolone in den vier voraus gehenden Wochen verabreicht worden. Diese wurden allerdings immer in Kombination mit weiteren Antibiotika verabreicht. In 3 Fällen ging eine Breitbandantibiose voraus, deren einzelne Komponenten retrospektiv nicht mehr ermittelt werden konnten. Die am häufigsten mit Clostridium difficile Infektion assoziierten Antibiotika sind Cephalosporine, Ampicillin, Amoxicillin und Clindamycin und Fluorchinolone (23,42,46). Es konnte aber für alle Antibiotika, Metronidazol und Vancomycin eingeschlossen eine Assoziation mit Clostridium difficile Infektionen gefunden werden (46).

Clostridium difficile Infektionen in Abhängigkeit vom Lebensalter

Eine zunehmende Inzidenz von Clostridium difficile Infektionen in höherem Lebensalter konnte in mehreren Untersuchungen gezeigt werden.

Karlström et al. fanden einen zehnfachen Anstieg der Clostridium difficile -assoziierten Diarrhö im Alter von 60-98 Jahren gegenüber jüngeren Patienten (37).

Eine kanadische Studie fand einen überproportional hohen Anstieg von Clostridium difficile Infektionen bei Patienten über 65 Jahre (39).

Im Gegensatz dazu stehen unsere Ergebnisse. 39% der Patienten im Alter unter 60 Jahre, aber nur 24% der Patienten über 60 Jahre erkrankten an einer Clostridium difficile –assozierten Diarrhö.

Dies zeigt sich auch, wenn man dabei die in den einzelnen Zyklen aufgetretenen Häufigkeiten vergleicht. Bei Patienten über 60 Jahre traten in 18 von 158 verabreichten Zyklen (11%) Clostridium difficile –assozierte Diarrhöen auf, bei Patienten unter 60 Jahre traten in 35 von 171 (20%) verabreichten Zyklen Chemotherapie eine Clostridium difficile –assozierte Diarrhö auf.

Als eine Ursache lässt sich vermuten, dass bei jüngeren Patienten aggressivere Chemotherapieschemata eingesetzt werden.

Auftreten in Abhängigkeit vom Chemotherapieprotokoll

Bei einer Auswertung der Clostridium difficile Infektion in Abhängigkeit vom verwendeten Chemotherapieprotokoll fanden wir bei Protokollen, die mehr als zehnmals verabreicht wurden fanden wir in Abhängigkeit vom verwendeten Protokoll eine Häufigkeit zwischen 6% und 27%.

Wir beobachteten, dass es in Abhängigkeit vom verwendeten Chemotherapieprotokoll zu sehr unterschiedlichen Auftreten von Clostridium difficile -Infektionen kam. Bei Protokollen, die mehr als zehnmals verabreicht wurden, schwankte diese Häufigkeit zwischen 6% und 27%.

Vergleicht man dabei die Häufigkeit zwischen den beiden häufigsten zur Induktionstherapie eingesetzten Protokollen, der Doppelinduktion nach dem DA-Protokoll und den MAV-MAMAC- Protokoll, so findet man bei der Doppelinduktion mit dem DA-Protokoll ein Auftreten bei 15% der Patienten, während es bei der Doppelinduktion nach dem MAV- MAMAC- Protokoll bei 60% der Patienten zu einer Clostridium difficile Infektion kam.

Dabei wurde in einem Vergleich der Induktionstherapie mit dem MAV-MAMAC-Protokoll gegenüber der Doppelinduktion mit dem DA- Protokoll eine höhere hepatische und gastrointestinale Toxizität bei Induktionstherapie mit dem MAV-MAMAC- Protokoll nachgewiesen (45).

Rückfälle von Clostridium difficile assoziierter Diarrhö

Rückfälle stellen bei Clostridium difficile Infektionen eine wichtige Komplikation dar. Ein erneutes Auftreten der Clostridium difficile Infektion ist bei bis zu 20% der Patienten beobachtet worden (36).

Gorschlüter et al. fanden ein wiederholtes Auftreten nur bei 3,3 % ihrer Patienten.

In einer Untersuchung aus den Jahren 1979-1982 wurde bei 20 Patienten 26 Episoden von CDAD festgestellt. Bei 4 Patienten kam es zu 2 Episoden von CDAD, bei 1 Patienten zu 2 Episoden von CDAD (29).

97 Patienten erhielten mehr als einen Zyklus Chemotherapie. Bei 34 Patienten trat eine Clostridium difficile Infektion auf, was 33% der Fälle entspricht. Dabei blieb es bei 23 Patienten (22%) bei einer einmaligen Episode, bei 11 Patienten (11%), also einem Drittel der Patienten mit Clostridium difficile -assoziierter Diarrhö trat die Clostridieninfektion mehr als einmal auf. Insbesondere zwischen dem ersten und dem zweiten Zyklus konnte eine große Zahl an Rückfällen gefunden werden. Dabei werden die ersten beiden Zyklen Chemotherapie häufig als Doppelinduktionstherapie verabreicht und stehen damit in engem zeitlichem Zusammenhang. Dadurch präsentieren sich gerade die Patienten im zweiten Zyklus mit einer Vielzahl an Risikofaktoren, wie zeitlich nah voran gegangener Antibiotikatherapie, Chemotherapie und langem Krankenhausaufenthalt.

Der Anteil der Rückfälle an den Clostridium difficile Infektionen schwankt erheblich in den untersuchten Jahren zwischen 0% und 43%. Es ist vorstellbar, dass die erforderlichen Hygienemaßnahmen nicht immer mit der gleichen Sorgfalt ausgeführt wurden.

Auftreten in Abhängigkeit von Jahren

Die Verteilung des Auftretens der Infektion auf die einzelnen Jahre zeigt erhebliche Unterschiede im Vorkommen. Die Inzidenz schwankte zwischen 4% und 36%. Auffällig ist dabei die Inzidenz von 36% im Jahr 2000. Sie liegt doppelt so hoch wie in

den Jahren 2002 und 2003, die mit einer Infektionshäufigkeit von 18% das zweithäufigste Vorkommen von Clostridium difficile –assoziierter Diarrhö aufweisen und deutlich höher als im direkt darauf folgenden Jahr 2001, das mit 4% die niedrigste Infektionshäufigkeit aufweist. Ein Trend zur kontinuierlichen Zu- oder Abnahme der Clostridium difficile Infektion konnte in unserer Studie nicht festgestellt werden.

Auffällig ist die hohe Zahl von Clostridium difficile Infektionen im Jahr 2000. Dabei war das vermehrte Auftreten von Clostridium difficile Infektionen über das gesamte Jahr hinweg zu beobachten.

Eine denkbare Möglichkeit wäre, dass es in diesem Jahr Probleme bei der Einhaltung der erforderlichen Hygiene und Isolierungsmaßnahmen gegeben hat.

Eine weitere denkbare Möglichkeit wäre, dass es sich bei dem erhöhten Auftreten im Jahr 2000 um einen besonders virulenten Stamm handelt. Es konnte gezeigt werden, dass bestimmte Stämme von Clostridium difficile die Fähigkeit haben, Epidemien hervorzurufen (22).

Die seit 2002 beobachtete Häufung der Fälle von Clostridium difficile -assoziierter Diarrhö in Nordamerika konnte auf einen bislang unbekanntem Stamm zurückgeführt werden (22). Dass dieser Epidemiestamm für die erhöhte Inzidenz im Jahr 2000 verantwortlich ist, ist aber ausgesprochen unwahrscheinlich. Sein Auftreten konnte in Europa erst ab 2003 und hier zunächst in England, später in Belgien (2005), den Niederlanden (2005) und Frankreich gezeigt werden. In Deutschland konnte ein Auftreten dieses Stammes bisher nicht gezeigt werden (43).

Ob es sich bei der im Jahr 2000 beobachteten Häufung um einen solchen Stamm handelt oder ob es sich um Infektionen mit verschiedenen Stämmen handelt kann retrospektiv nicht geklärt werden.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von Clostridium difficile Infektionen bei AML mit 31% der Patienten und 16% der Zyklen sehr hoch liegt.

Dabei waren jüngere Patienten wesentlich häufiger als ältere Patienten von einer Clostridium difficile -assoziierten Diarrhö betroffen. Dies könnte mit den intensiveren Chemotherapieprotokollen zusammen hängen, die jüngere Patienten erhalten.

Unsere Ergebnisse legen einen Zusammenhang zwischen der Intensität der verabreichten Chemotherapie und dem Auftreten von Clostridium difficile Infektionen nahe.

Rückfälle stellten ein häufiges Problem bei Clostridium difficile -assoziiierter Diarrhö dar.

Die Inzidenz der Clostridium difficile Infektion schwankte erheblich in den verschiedenen Jahren. Besonders auffällig war hier ein gehäuftes Auftreten im Jahr 2000.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das Auftreten von Clostridium difficile Infektionen bei AML-Patienten in der medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg zwischen Januar 2000 und August 2005 untersucht.

Es wurden retrospektiv die Akten von 116 Patienten ausgewertet. Davon entwickelten 36 Patienten, als 31% mindestens einmal eine Infektion mit Clostridium difficile.

Bei 329 verabreichten Zyklen Polychemotherapie kam es in 53 Fällen, also in 16% zu einer Infektion mit Clostridium difficile.

In allen Fällen ging der Clostridium difficile Infektion zusätzlich zur Polychemotherapie auch eine Antibiotikatherapie voraus. Clostridium difficile Infektionen unabhängig von einer Antibiotikatherapie wurden nicht beobachtet.

Insbesondere beim zweiten verabreichten Zyklus einer Chemotherapie kam es gehäuft zu Clostridium difficile Infektionen.

Bei Patienten unter 60 Jahren kam es in 39% aller verabreichten Zyklen zu einer Clostridium difficile Infektion, bei Patienten, die älter waren als 60 Jahre, nur in 11%. Möglicherweise sind hier die intensiveren Chemotherapieschemata verantwortlich, die jüngeren Patienten verabreicht wird.

Es konnten Schwankungen in der Inzidenz von Clostridium difficile in Abhängigkeit vom verwendeten Chemotherapieprotokoll festgestellt werden. Besonders deutlich zeigte sich dies beim Vergleich der Doppel-Induktion nach dem DA-Protokoll und der Induktion nach dem MAV-MAMAC Protokoll. Bei der Doppelinduktion nach dem DA-Protokolle kam es bei 15% der Patienten zu einer Clostridium difficile induzierten Diarrhö, bei Doppelinduktion nach dem MAV- MAMAC- Protokoll in 60% der Fälle.

Rückfälle der Clostridium difficile Infektion stellen ein häufiges Problem dar. Bei einem Drittel der Patienten mit Clostridium difficile Infektion, die mehr als einen Zyklus Chemotherapie erhielten kam es zu einem erneuten Auftreten der Erkrankung.

Die Inzidenz der Clostridium difficile Infektionen in den verschiedenen Jahren schwankte erheblich zwischen 4% und 32% der Fälle.

Besonders auffällig war eine hohe Inzidenz im Jahr 2000. Dabei kann retrospektiv nicht mehr festgestellt werden, was die Ursache war. Möglicherweise handelte es sich hier um einen besonders virulenten Stamm. Eine weitere Ursache könnte sein, dass es im Jahr 2000 Probleme bei der Einhaltung der Hygienemaßnahmen gab.

6. Literaturverzeichnis

- (1) E. Estey; H. Döhner: Acute myeloid leukemia, Lancet 2006; 368:1894-907
- (2) W.Wilmanns; D.Huhn; K.Wilms: Internistische Onkologie, 2. Auflage, Stuttgart, New York, Thieme Verlag, 2000
- (3) W.Hiddemann; H.Huber; C.Bartram: Die Onkologie Teil 2, 1. Auflage, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag
- (4) W.Kern; W.Hiddemann: Akute myeloische Leukämie (AML) beim Erwachsenen; Manual Leukämien und myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome; © 2003 by Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag München
- (5) H.-J. Schmoll; K. Höffken; K. Possinger: Kompendium Internistische Onkologie, Teil 2, 3. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag
- (6) D.Huhn; R.Herrmann: Medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen, 4.Auflage, München, Jena, Urban&Fischer Verlag,2001
- (7)J.Preiß; W.Dornoff; F.-G.Hagemann; A.Schmiederer: Onkologie 2004/05 Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie, 12.Auflage, München Wien New York W. Zuckerschwerdt Verlag GmbH, 2005
- (8) S.Fritsch; K.Metzeler; W.Hiddemann; C.Buske: Diagnose und Therapie der akuten myeloischen Leukämie, DMW, 131.Jahrgang, Nr 43, 2006
- (9) D.Adam; H.W. Doerr; H. Link; H. Lode : Die Infektiologie,1.Auflage,Springer, Berlin, Heidelberg 2004

- (10) R. Marre; Th. Mertens; M. Trautmann; E. Vanek: Klinische Infektiologie, 1.Auflage, Urban&Fischer, München, Jena 2000
- (11) H. Hof; R. Dörries: Medizinische Mikrobiologie, 2., korrigierte Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 2002
- (12) Köhler; Eggers; Fleischer; Marre; Pfister; Pulverer: Medizinische Mikrobiologie, 8.Auflage, Urban&Fischer, München, Jena 2001
- (13) A.G. Kamthan; H.W. Bruckner; S.Z. Hirschman; S.G. Agus: Clostridium difficile diarrhea induced by cancer chemotherapy; Arch Intern Med 1992; 152:1715
- (14) M. Schaich; G. Ehninger: Diagnostik und Therapie der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen, Onkologie 2006; 12:1003-1011, Springer Medizin Verlag
- (15) W.Hiddemann; H.Huber; C.Bartram: Die Onkologie Teil 1, 1. Auflage, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag
- (16) F. Barbut; J.-C. Petit: Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections; Clin Microbiol Infect 2001; 7:405-410
- (17) Thiemes Innere Medizin: 1. Auflage, Stuttgart; New York: Thieme 1999
- (18) J.T. LaMont; Clinical manifestations and diagnosis of Clostridium difficile infection; www. uptodate.com; 2006
- (19) M. Gorschlüter; G. Marklein; K. Höfling; R. Clarenbach; S. Baumgartner; C. Hahn; C.Ziske; U. Mey; R.Heller; A. M. Eis-Hübinger; T. Sauerbruch; I.G.H. Schmidt-Wolf; A. Glasmacher: Abdominal Infections in patients with acute leukaemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology; British Journal of Haematology, 2002, 117, 351-358

(20) E. Lengfelder; S. Saussele; A. Weisser; T. Büchner; R. Hehlmann: Treatment concepts of acute promyelocytic leukaemia; *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005; 56:261-274

(21) J. G. Bartlett; M.P. Trish: The new *Clostridium difficile*- What does it mean?; *N Engl J Med* 352; (23) 2503-2506

(22) L. C. McDonald; G. E. Killgore; A. Thompson; R. C. Owens, Jr.; S. V. Kazakova; S. P. Sambol; S. Johnson; D. N. Gerding: An Epidemic, ToxinGene-Variant Strain of *Clostridium difficile*; *N Engl J Med* 2005; 353: 2433-41

(23) V. G. Loo ; L. Poirier ; M. A. Miller ; M. Oughton ; M. D. Libman ; S. Michaud ; A.-M. Bourgault ; T. Nguyen ; Ch. Frenette ; M. Kelly ; A. Vibien ; P. Brassard ; S. Fenn ; K. Dewar ; T. J. Hudson ; R. Horn ; P. René ; Y. Monczak ; A. Dascal: A predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality, *N Engl J Med* 2005; 353:2442-9

(24) M. Gorschlüter ; A. Glasmacher ; C. Hahn, F. Schakowski ; C. Ziske ; E. Molitor ; G. Marklein ; T. Sauerbruch; I. G. H. Schmidt –Wolf: *Clostridium difficile* Infections in Patients with Neutropenia ; *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:786-91

(25) J.G. Morris, Jr; W. R. Jarvis; O. L. Nunez-Montiel; Michael L. Towns; F. S. Thompson; V. R. Dowell; E. O. Hill; W. R. Vogler; E. F.Winton; J. M. Hughes: *Clostridium difficile* – Colonization and Toxin Production in a Cohort of Patients with malignant hematologic disorders; *Arch Intern Med*, 1984;144:967-969

(26) G. Panichi; A. Pantosti; G. Gentile; G. P. Testore; M. Venditti; P. Martinos; P. Serras: *Clostridium difficile* in Leukemia Patients; *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1985 Oct; 21(10):1159-63

(27) L. K. Archibald; S. N. Bnerjee; W. R. Jarvis: Secular Trends in Hospital-acquired *Clostridium difficile* Disease in the United States in 1987-2001; *The Journal of Infectious Diseases* 2004;189:1585-9

- (28) M. A. Cudmore; J. Silva, Jr; R. Fekety; M. K. Liepman; K. Kim : Clostridium difficile Colitis Associated with Cancer Chemotherapie; Arch Intern Med 1982;142:333-335
- (29) A. Rampling; R. Warren; P.C. Bevan; C.E. Hoffarth; D. Swirsky; F.G.J. Hayhoe: Clostridium difficile in haematological malignancy; J Clin Pathol 1985;38:445-451
- (30) J. M. Starr; H. Martin; J. McCoubrey; G. Gibson; I.R. Poxton: Risk factors for Clostridium difficile colonisation and toxin production; Age Ageing 2003 Nov; 32 (6):657-60
- (31) Zunahme von Clostridium difficile assoziierten Diarrhöen in Europa; Nachrichtenmeldung des Deutschen Ärzteblattes vom 31. Januar 2007
- (32) M.-C. Roghmann; R. J. McCarter, Jr.; J. Brewrink; A. S. Cross; J. G. Morris Jr.: Clostridium difficile infektion is a risk factor for bacteremia due to Vancomycin-resistant enterococci (VRE) in VRE-Colonized patients with acute leucemia; Clinical infectious diseases 1997; 25:1056-9
- (33) C. Reichardt; I.F. Chaberny; A.Kola; F. Mattner; R.P. Vonberg; P.Gastmeier: Dramatischer Anstieg von Clostridium difficile assoziierter Diarrhö in Deutschland: Ist der neue Stamm PCR-Ribotyp 027 bereits angekommen? Dtsch Med Wochenschr 2007; 132:223-228
- (34) J. I. Arango; A. Restrepo; D. L. Schneider; N. S. Callander; J. L. Ochoa-Bayona; M. I. Restrepo; P. Bradshaw; J. Patterson; C. O. Freytes: Incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea before and after autologous peripheral blood stem cell transplantation for lymphoma and multiple myeloma; Bone Marrow Transplant (2006) 37, 517-512

- (35) K. Hornbuckle; A. Chak; H.M.Lazarus; G.S. Cooper; L.A. Kutteh; R.Gucalp; P.S. Carlisle; J. Sparano; P.Parker; R.A.Salata: Determination and validation of a predictive model for Clostridium difficile diarrhea in hospitalized oncology patients; Annals of oncology 9:307-311, 1998
- (36) J. B. Bartlett: Narrative Review: The new epidemic of Clostridium difficile-associated enteric disease; Ann Intern Med 2006;145:758-764
- (37) O. Karlström; B. Fryklund; K. Tullus; L. G. Burmann and the Swedish C. difficile study group: A prospective nationwide study of Clostridium difficile-associated diarrhea in Sweden; Clinical Infectious Diseases 1998;26:141-5
- (38) L.V. McFarland; C. M. Surawicz and W. E. Stamm: Risk factors for Clostridium difficile carriage and C. difficile associated Diarrhea in a cohort of hospitalized patients; The journal of infectious diseases 1990;162:678-684
- (39) J. Pépin; L. Valiquette; M.-E. Alary; P. Villemure; A. Pelletier;K. Forget; K. Pépin; D. Chouinard: Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Québec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity; JAMC, Aug. 31,2004;171 (5)
- (40) A. Anand; A.E.Glatt: Clostridium difficile Infektion associated with antineoplastic chemotherapy: A review; Clinical Infectious Diseases 1993; 17; 109-13
- (41) L. C. McDonald; M. Owings; D.B. Jernigan: Clostridium difficile infection in patients discharged from US short-stay hospitals,1996-2003; Emerging Infectious Diseases; Vol 1, No. 3 March 2006
- (42) J. Cloud; C.P. Kelly: Update on Clostridium difficile associated disease; Current Opinion in Gastroenterology 2007, 23:4-9
- (43) Robert-Koch-Institut: Epidemiologische Bulletin Nr. 36; 8. September 2006

(44) H.-J. Senn; P.Drings; A. Glaus; W.F. Jungi; H.B. Pralle; R.Sauer; P.M. Schlag: Checkliste Onkologie; 5. neubearbeitete Auflage, Stuttgart, New York, Thieme-Verlag 2001

(45) M.Schaich; Th. Illmer; W.Aulitzky; H.Bodenstein; M.Clemens; A.Neubauer; R.Repp; U.Schäkel; S.Soucek; H. Wandt; G.Ehninger :Intensified double induction therapy with high dose mitoxantrone, etoposide, m- amsacrine and high dose ara-C for patients aged 61-65 years with acute myeloid leukaemia; haematological vol.87(8): august 2002

(46) E. Mylonakis; E.T. Ryan; S.B. Calderwood: Clostridium difficile –Associated Diarrhea, A Review; Arch Intern Med; Vol 161, Feb 26 2001

(47) S.R. Heard; B. Wren; M.J. Barnett; J.M. Thomas; S. Tabaqchali: Clostridium difficile infection in patients with haematological malignant disease- Risk factors, faecal toxins and pathogenic strains; Epidem. Inf. (1988), 100. 63-72

(48) R.-P. Vonberg; F. Schwab; P. Gastmeier: Clostridium difficile in Discharged inpatients in Germany; Emerging Infectious Diseases; Vol. 13, No. 1, January 2007

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
AML	akute myeloische Leukämie
APL	akute Promyelozytenleukämie
CDAD	Clostridium difficile –assoziierte Diarrhö
C.diff.	Clostridium difficile
Tab.	Tabelle

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 + 2 : Walter Siegenthaler (Hrsg.); Siegenthales Differentialdiagnose;
Siegenthalers Differenzialdiagnose Innere Krankheiten – vom
Symptom zur Diagnose, 19., vollst. neu bearb. Auflage 2005,
Thieme- Verlage

Abbildung 3: <http://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Clostridium>

Abbildung 4: <http://www.lshtm.ac.uk/pmbu/research/wrenlab/clostridium.htm>

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. med. Doris Krämer für die Überlassung des Themas und Ihr großes persönliches Engagement mit dem sie mich in allen Phasen unterstützt hat. Ein Engagement, welches über das normale Maß hinaus geht.

Herrn Prof. Dr. med. Drenckhahn danke ich herzlich für die Übernahme des Koreferates.

Meine Freunden Christoph Kohstall und Floris Ernst danke ich für die geduldige Unterstützung bei der Auswertung der Daten und der Erstellung der Grafiken.

Meiner Freundin Natalie Wieser danke ich für die Unterstützung beim Layout.

Meinem Bruder Otto Schloßer möchte ich für seine Hilfe bei der Bearbeitung der Abbildungen danken.

Meinen „Hühnern“ Cilli, Lena, Nicola, Maria und Regine danke ich für Ihre vielen Gespräche und Ihre Unterstützung während des ganzen Schaffensprozesses.

Meinen Eltern möchte ich für Ihre Liebe und Unterstützung bedanken, die mich schon mein ganzes Leben begleitet.

Lebenslauf

Irmgard Juliane Schloßer

Geburtsdatum: 16. 12. 1980

Geburtsort: Rosenheim

Schullaufbahn

1987-1991 Grundschule Schloßberg

1991-2000 Ignaz-Günther-Gymnasium, Rosenheim

Studium

10/2000- 9/2002

- September 2002

Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke- Universität, Magdeburg

Ärztliche Vorprüfung (Physikum)

10/2002- 5/2007

- August 2003

Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians- Universität, Würzburg

Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

9/2003- 7/2004

- April 2006
- Mai 2007
- 14. Mai 2007

Austauschjahr an der Université de Limoges, Frankreich

Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Approbation als Ärztin

- seit Oktober 2007

Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik I, Klinikum Rosenheim