



# Antibiotika-assoziierte Diarrhoe

Stefano Giulieri, Giorgio Mombelli

Medizinische Klinik, Ospedale La Carità, Locarno

## Antibiotika-assoziierte Diarrhoe

### Quintessenz

- Eine Diarrhoe, die unter oder kurz nach einer Antibiotikatherapie auftritt, ist primär auf *C. difficile*-Infektion verdächtig.
- Bei milden Symptomen genügt häufig das Absetzen (gegebenenfalls das Anpassen) der Antibiotikatherapie. Die Diarrhoe ist bei diesen Patienten häufig nicht durch *C. difficile* verursacht, sondern Folge einer direkten (motilitätsfördernden) Wirkung der Antibiotika oder der Ausdruck einer osmotischen Diarrhoe bei veränderter Darmflora. Die Rolle von anderen Pathogenen (insbesondere *Candida* spp. und *S. aureus*) bleibt umstritten.
- Bei schweren Symptomen, Zeichen von Kolitis oder Notwendigkeit zur Fortsetzung der Antibiotikatherapie ist eine Stuhluntersuchung auf *C. difficile* indiziert und bei positivem Test (gegebenenfalls auch bei einem ersten negativen Test, bis die Diagnose geklärt ist) eine Therapie indiziert.
- Mittel der Wahl zur Therapie der *C. difficile*-Infektion ist Metronidazol (3 × 500 mg/Tag p.o.). Als Alternative (während einer Schwangerschaft, in der Stillzeit, bei Intoleranz auf Metronidazol) gilt Vancomycin (4 × 125 mg/Tag p.o.).
- Die häufigste Komplikation der Erkrankung ist der Rückfall, der oft mit einer erneuten Metronidazol-Therapie erfolgreich behandelt werden kann.

## Diarrhée due aux antibiotiques

### Quintessence

- *Une diarrhée survenant pendant ou peu après une antibiothérapie est d'abord suspecte d'être due à C. difficile.*
- *Si les symptômes en sont discrets, il suffit d'interrompre (ou évt d'adapter) l'antibiothérapie. La diarrhée n'est alors souvent pas due à C. difficile mais à un effet direct (stimulant la motilité) de l'antibiotique, ou alors il s'agit d'une diarrhée osmotique sur modification de la flore intestinale. Le rôle d'autres pathogènes (surtout Candida spp. et S. aureus) reste controversé.*
- *Si les symptômes sont graves, s'il y a des signes de colite ou nécessité de poursuivre l'antibiothérapie, il est indiqué de rechercher C. difficile dans les selles et si le résultat est positif (et même si un premier test est négatif en attendant la confirmation du diagnostic) de mettre en route un traitement.*
- *Le médicament de choix d'une infection à C. difficile est le métronidazole (500 mg 3×/jour p.o.). Une alternative (grossesse, allaitement, intolérance au métronidazole) est la vancomycine (125 mg 4×/jour p.o.).*
- *La complication la plus fréquente de cette maladie est sa récurrence, qui peut cependant souvent être traitée par une reprise du traitement par métronidazole.*

Traduction Dr G.-A. Berger

## Antibiotic-associated diarrhoea

### Summary

- Where diarrhoea occurs during or shortly after antibiotic therapy, suspicion focuses primarily on *C. difficile* infection.
- Where the symptoms are mild, withdrawal (or if necessary adaptation) of antibiotic therapy suffices. In these patients the diarrhoea is often not due to *C. difficile* but the result of a direct (motility-enhancing) effect of the antibiotics or reflects osmotic diarrhoea associated with altered intestinal flora. The part played by other pathogens (in particular *Candida* spp. and *S. aureus*) is at present controverted.
- Where symptoms are severe, there are signs of colitis or antibiotic therapy needs to be continued, stool investigation for *C. difficile* is indicated and, if the test is positive (if necessary also where the first test is negative, until the diagnosis is clarified), therapy is indicated.
- The drug of choice for treatment of *C. difficile* infection is metronidazole (3 × 500 mg/day PO). An alternative (in pregnancy, breast feeding, intolerance to metronidazole) is vancomycin (4 × 125 mg/day PO).
- The commonest complication of the condition is relapse, which can often be successfully treated with a renewed course of metronidazole.

Translation R. Turnill, MA

\* CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 424 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

\* Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 425 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

## Einleitung

Wenn eine sonst nicht erklärbare Diarrhoe (wässrige Stühle, Stuhlgang mehr als 3mal/Tag) in Verbindung mit der Einnahme von Antibiotika auftritt, spricht man von einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe. Diese kann praktisch mit allen Antibiotika (oral oder parenteral verabreicht) auftreten, allerdings mit unterschiedlicher Häufigkeit (Amoxicillin-Clavulansäure 10–25%, Ampicillin 5–10%, Cephalosporine, Chinolone und Makrolide 2–5%) [1].

Antibiotika können durch verschiedene Mechanismen Durchfall verursachen:

- eine Störung der Darmflora mit sekundärer Überwucherung durch pathogene Mikroorganismen;
- eine direkt toxische oder allergische Wirkung auf die Darmflora;
- einen pharmakologischen Einfluss auf die Darmmotilität.

Vom praktischen Standpunkt aus ist der wichtigste Schritt bei der Diagnostik und der Therapie der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe die Abgrenzung (bzw. Behandlung) der *Clostridium-difficile*-Infektion, die etwa 10–20% der Fälle ausmacht [1–4].

## Infektion mit *C. difficile*


### Pathogenese

Die pseudomembranöse Kolitis ist als schwere Komplikation der Antibiotikatherapie seit den 60er Jahren bekannt. Erst im Jahr 1978 wurde aber das *C. difficile* (ein grampositives anaerobes Stäbchen) als verantwortlicher Keim identifiziert.

Die Infektion erfolgt in zwei Schritten: Zunächst führt die Einnahme eines Antibiotikums zur Veränderung der Darmflora. Diese begünstigt anschliessend eine Kolonisation des Kolons durch *C. difficile*, das oral in der Form von Sporen eingenommen wird. Pathogene Stämme von *C. difficile* führen dann über die Sekretion von Exotoxin A und B zu Diarrhoe und Kolitis. Experimentell konnte gezeigt werden, dass diese Toxine eine Flüssigkeitssekretion ins Darmlumen fördern sowie Schleimhautschäden und Darmwandentzündung verursachen. Im fortgeschrittenen Stadium kann sich das Vollbild der pseudomembranösen Kolitis entwickeln, mit fokalen Schleimhaut-Ulzerationen, die durch eine aus

Fibrin, neutrophilen Granulozyten und Zelldetritus bestehende Pseudomembran überlagert sind. Als wichtigste Risikofaktoren für die Entstehung einer *C. difficile*-Infektion gelten die Einnahme von Antibiotika, die Hospitalisation und das fortgeschrittene Alter. Obwohl alle Antibiotika (inklusive, wenn auch sehr selten, Metronidazol und Vancomycin) zu einer Infektion führen können, hängt das Risiko von der Klasse des Antibiotikums ab. Clindamycin, Ampicillin oder Amoxicillin und die Zweit- und Drittgeneration-Cephalosporine sind mit dem grössten Risiko belastet, Chinolone, Makrolide und Aminoglykoside mit dem kleinsten. Die Carbapeneme, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Tetrazykline weisen ein mittleres Risiko auf. Ausserdem wird die Infektion auch unter Zytostatika beobachtet. Die Kombination von Hospitalisation und fortgeschrittenem Alter kann in Spitälern und Pflegeheimen zu Epidemien führen, in denen bis zu 20–30% der Patienten oder Gäste mit *C. difficile* kolonisiert sind [1, 5].

### Klinische Präsentation

Das klinische Bild der *C. difficile*-Infektion weist ein breites Spektrum auf, von der asymptomatischen Kolonisation bis zur fulminanten, lebensbedrohlichen Kolitis (Tab. 1 ) . Die Symptome beginnen meist während oder kurz nach einer Antibiotikatherapie, können aber auch Wochen nach Absetzen der Antibiotika noch auftreten. In den meisten Fällen ist die Infektion durch eine milde bis mittelschwere Diarrhoe, eventuell mit krampfartigen Schmerzen im Unterbauch, charakterisiert. In diesen Fällen fehlen systemische Symptome, und die körperliche Untersuchung ist, bis auf eine leichte Druckdolenz im Unterbauch, unauffällig. Die Endoskopie ist bei diesen Patienten normal.

Bei der Kolitis ist die Diarrhoe profus und von Bauchkrämpfen, okkulten Blutverlusten, systemischen Zeichen wie Fieber und Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes begleitet. Das Vollbild der pseudomembranösen Kolitis ist dadurch definiert, dass bei schwereren lokalen und systemischen Symptomen die Sigmoido- oder Kolonoskopie die typischen weisslichen Auflagerungen zeigt. Schwerste Komplikation der *C. difficile*-Infektion ist die fulminante Kolitis, die zu einem toxischen Megakolon wie bei der ulzerösen Kolitis führen kann. Die Patienten sind akut krank, zeigen ein geblähtes und diffus schmerzhaftes Abdomen und, durch die Motilitätsstörung, eine paradoxe Verbesserung der Diarrhoe. In der Abdomen-Leeraufnahme erkennt man Ileuszeichen und eine Kolondilatation.

### Diagnostik

Die sinnvollste Methode zur Diagnose einer *C. difficile*-Infektion ist der Toxinnachweis im Stuhl [6]. Dazu stehen verschiedene Tests zur Verfügung. Beim Gewebekultur-Test wird ein zy-


**Tabelle 1. Klinische Manifestationen der *C. difficile*-Infektion.**

Asymptomatische Kolonisation
Leichte bis mittelschwere Diarrhoe ohne systemische Symptome
(Pseudomembranöse) Kolitis: schwere Diarrhoe, systemische Symptome, typisches endoskopisches Bild
Toxisches Megakolon, Kolonperforation

topathischer Effekt (durch Zytotoxin B verursacht) gesucht. Der Test ist sehr empfindlich (kann bis zu 10 pg Toxin im Stuhl nachweisen) und wurde deswegen als Goldstandard betrachtet. Die Methode ist allerdings aufwendig, teuer und zeitintensiv (48 Stunden). Deswegen werden heute meistens ELISA-Tests zum direkten Toxinachweis eingesetzt. Diese Tests sind schnell und spezifisch, weisen aber im Vergleich zum Gewebekultur-Test eine geringere Sensitivität auf (80–90%). Die Sensitivität kann durch eine zweite Stuhluntersuchung erhöht werden. Methoden, die sowohl Toxin A als auch Toxin B nachweisen können, werden bevorzugt, weil ein kleiner Anteil der toxinogenen *C.-difficile*-Stämme nur Toxin B bildet (in der Literatur sind Fälle von letalen Infektionen durch *C.-difficile*-Varianten beschrieben, die mit Toxin-A-Tests nicht erfasst wurden [7]). Der kulturelle Nachweis von *C. difficile* im Stuhl ist diagnostisch wenig hilfreich. Die Kultur ist in der Tat aufwendig, zeitintensiv und kann falsch positive Befunde ergeben (bedingt durch nichttoxinogene Stämme von *C. difficile*).

Radiologische (Abdomen-Leeraufnahme, CT) sowie endoskopische Methoden (Kolonoskopie) sind insbesondere bei milden Fällen unspezifisch und unempfindlich und deswegen nicht routinemässig anzuwenden. In diagnostisch komplexen Situationen können diese Methoden helfen, alternative (oder konkomitierende) Erkrankungen zu diagnostizieren bzw. auszuschliessen. Der endoskopische Befund der pseudomembranösen Kolitis ist pathognomonisch, d.h., er ermöglicht die Unterscheidung zwischen *C.-difficile*-Kolitis und Kolitiden anderer Genese.

## Therapie

Die Behandlungsstrategie von Patienten mit Diarrhoe unter Antibiotika ist in Abbildung 1  zusammengefasst. Bei mildem Durchfall ohne Zeichen von Kolitis genügt häufig das Absetzen der Antibiotika, gegebenenfalls der Ersatz mit Medikamenten, die mit einem geringen Kolitisrisiko assoziiert sind (Chinolone, Makrolide). Bei rückläufigen Symptomen sind in dieser Situation keine weiteren diagnostisch-therapeutischen Massnahmen notwendig [8, 9]. Eine Stuhluntersuchung auf *C. difficile* ist auch bei mildem Durchfall indiziert, falls die Symptome nach Absetzen bzw. Anpassen der Antibiotika fortbestehen oder falls die antibiotische Therapie fortgesetzt werden muss.

Bei schweren Symptomen (Fieber, schwerem Durchfall mit Dehydrierung, stark erhöhten Entzündungsparametern, Kolitiszeichen bei Endoskopie oder Abdomen-CT) sind folgende Massnahmen zu treffen:

1. kritische Neubeurteilung der Antibiotikatherapie (falls möglich Absetzen oder Anpassen);
2. Stuhluntersuchung auf *C. difficile*;
3. gegebenenfalls (Resultat der Stuhluntersuchung nur mit Latenz erhältlich) Beginn einer empirischen Behandlung mit Metronidazol (oder Vancomycin).

Daneben sind adäquate Rehydrierungsmassnahmen zu treffen. Mittel, welche die Peristaltik hemmen (wie Loperamid), sind bei Verdacht auf *C.-difficile*-Infektion kontraindiziert.

Ist die Stuhluntersuchung positiv, dann ist die Indikation zur antibiotischen Therapie gegeben

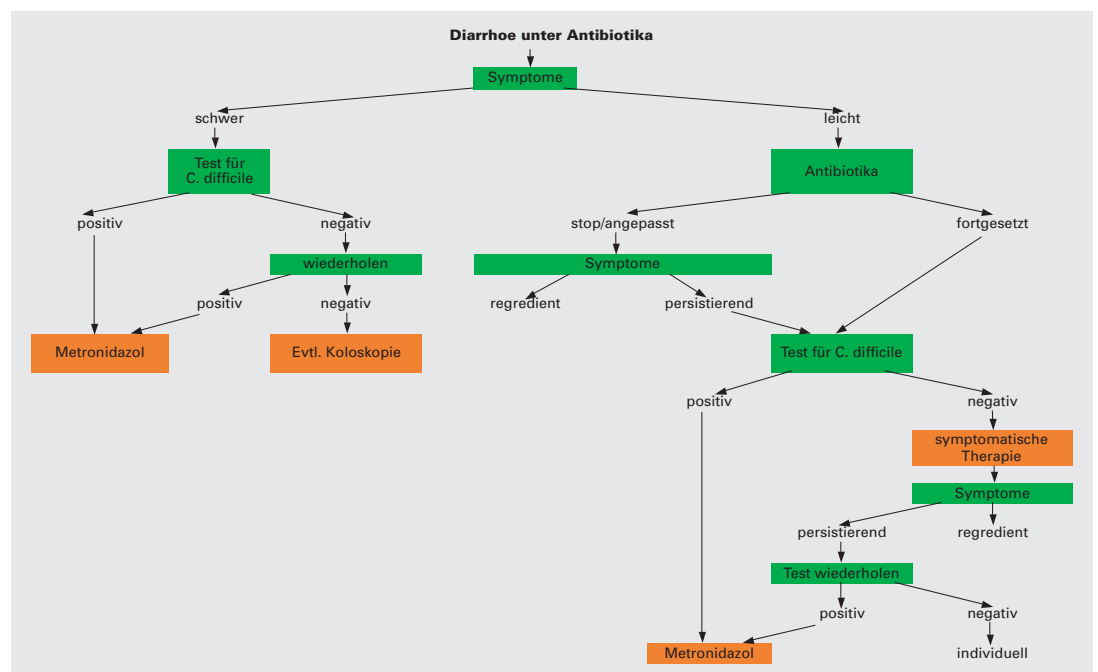



Abbildung 1.

Algorithmus zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei Antibiotika-assoziiierter Diarrhoe.

(s. Tab. 2 und 3 

Mittel der Wahl ist Metronidazol p.o. 3 × 500 mg/Tag [10, 11]. Vancomycin p.o. (4 × 125 mg/Tag) ist eine bezüglich klinischer Wirksamkeit ebenbürtige Alternative. Vancomycin ist aber bedeutend teurer als Metronidazol und mit dem Risiko der Selektion vancomycinresistenter Enterokokken belastet. Indikationen für Vancomycin sind Schwangerschaft, Stillperiode, Intoleranz auf Metronidazol und die Persistenz der Symptome nach 3–4 Tagen Metronidazol-Behandlung. Die orale Behandlungsform ist auf jeden Fall vorzuziehen, weil die Infektion mit *C. difficile* auf das Kolonlumen limitiert ist. Parenteral ist übrigens nur Metronidazol wirksam (im Gegensatz zu Vancomycin wird Metronidazol biliär ins Darmlumen ausgeschieden).

Mit beiden Medikamenten können die Symptome in über 90% der Fälle innerhalb von 4–5 Tagen kontrolliert werden. Die übliche Therapiedauer beträgt 10–14 Tage. Bei adäquatem klinischem Ansprechen ist eine Stuhlkontrolle nicht indiziert.

Bei Kolitis mit schweren systemischen Symptomen ziehen einige Autoren das Vancomycin dem Metronidazol vor. Die orale Vancomycin-Dosis kann in dieser Situation bis auf 4 × 500 mg/Tag erhöht werden. Bei gestörter Darmmotilität oder Ileus kann Vancomycin mittels Einläufen lokal instilliert und mit parenteralem Metronidazol kombiniert werden. Selten ist bei refraktärer Kolitis eine Notfallkolektomie indiziert.

Rückfälle von *C.-difficile*-Infektion treten in bis zu 20% der Fälle auf. Das Rezidiv tritt 3 bis 21 Tage nach Absetzen von Metronidazol (bzw. Vancomycin) auf, mit ähnlichen Symptomen wie bei der Ersterkrankung. Da es sich nicht um ein Resistenzproblem handelt, wird das Rezidiv primär ohne Stuhlnachkontrolle mit Metronidazol (oder Vancomycin) über 10–14 Tage behandelt. Ein Teil der Patienten erleidet aber weitere Rück-

fälle, und die Behandlung in diesen Situationen ist schwierig und nicht standardisiert. Die Diagnose des Rezidivs muss gegebenenfalls bestätigt werden. Die therapeutischen Möglichkeiten beinhalten eine pulsierte Vancomycin-Therapie über 6 Wochen (von 4 × 125 mg/Tag in den ersten Wochen, dann reduzieren bis auf 1 × 125 mg jeden 3. Tag in der 6. Woche), eine Wiederherstellung der Darmflora mit *Saccharomyces boulardii* (Perenterol<sup>®</sup>, zu kombinieren mit Metronidazol oder Vancomycin), die Kombination von Vancomycin und Rifampicin und die Verabreichung von intravenösen Immunglobulinen.

### Prävention

*C. difficile* ist ein wichtiger nosokomialer Keim. Neben der Begrenzung des Antibiotikaverbrauchs sind spitalhygienische Massnahmen wie Händewaschen, Einweghandschuhe, Vermeiden von Rektalthermometern sowie Verlegung der Patienten in Einzelzimmer nötig, aber aufgrund der langen Persistenz der Sporen in der Umgebung nicht immer erfolgreich.

### Antibiotika-assoziierte Diarrhoe ohne *C.-difficile*-Infektion

In den meisten Fällen ist die Antibiotika-assoziierte Diarrhoe nicht durch eine *C.-difficile*-Infektion verursacht. Verschiedene Mechanismen werden für diese häufige Nebenwirkung der Antibiotikatherapie postuliert [1, 9].

### Andere potentielle Pathogene

*Candida* spp. wird häufig im Stuhl von Patienten isoliert, die mit Antibiotika behandelt werden. Obwohl einige Studien eine Assoziation zwischen *Candida* und Antibiotika-assoziiierter Diarrhoe gezeigt haben, bleibt die Rolle dieses Keimes kontrovers, und es wird daher keine antimykotische Therapie empfohlen. Ob *S. aureus* (früher als Erreger der pseudomembranösen Kolitis betrachtet) eine Kolitis verursachen kann, bleibt umstritten. *Clostridium perfringens* Typ A verursacht die bekannte Lebensmittelintoxikation; andere *C.-perfringens*-Serotypen sind als Erreger von isolierten Fällen von Antibiotika-assoziiierter Diarrhoe beschrieben worden. Diese Infektion ist schwer zu diagnostizieren, dazu fehlt eine spezifische Behandlung.

Eine Infektion durch multiresistente Salmonellen wurde als Ursache von Diarrhoe unter Ampicillin beschrieben. Diese Beobachtung widerspiegelt offensichtlich die Selektion von resistenten Stämmen bei vorbestehender asymptomatischer Infektion.

### Direkte Wirkung von Antibiotika

Erythromycin hat einen direkten motilitätsfördernden Effekt auf den Gastrointestinaltrakt, der mindestens zum Teil auf eine agonistische

**Tabelle 2. Therapieindikationen für *C.-difficile*-Infektion.**

Schwere Diarrhoe oder Kolitis (mit oder ohne Pseudomembranen)  
Persistierende Diarrhoe nach Absetzen des Antibiotikums  
Absetzen oder Wechsel des initialen Antibiotikums nicht möglich

**Tabelle 3. Therapieschemata für *C.-difficile*-Infektion.**

Standardtherapie: Metronidazol 3 × 500 mg p.o. für 10–14 Tage  
Alternative: Vancomycin 4 × 125 mg p.o. für 10–14 Tage  
Orale Therapie nicht möglich: Metronidazol 3 × 500 mg i.v. für 10–14 Tage, evtl. Vancomycin-Einläufe  
1. Rezidiv: Metronidazol 3 × 500 mg p.o. für 10–14 Tage (oder Vancomycin)  
2. oder weitere Rezidive: individuell (s. Text)

Wirkung auf die Motilinrezeptoren zurückzuführen ist. Auch Clavulansäure scheint die Dünndarmmotilität zu fördern, und dies dürfte die deutlich höhere Inzidenz von Diarrhoe unter Amoxicillin-Clavulansäure im Vergleich mit Amoxicillin erklären.

Eine seltene Komplikation von oralem Penicillin ist eine segmentale hämorrhagische Kolitis, die das sofortige Absetzen des Medikamentes nötig macht.

#### Osmotische Diarrhoe durch Veränderung der Darmflora

Fasern und Kohlenhydrate, die im Dünndarm nicht resorbiert werden, werden im Dickdarm durch die anaerobe Flora zu Milchsäure und kurzkettigen Fettsäuren abgebaut. Kurzkettige Fettsäuren können durch die Kolonschleimhaut resorbiert werden. Dieser Prozess wird durch die Veränderung der Darmflora gestört. Die unfermentierten Kohlenhydrate verursachen eine osmotische Diarrhoe, und die Schleimhaut kann durch die Depletion von Energiesubstraten geschädigt werden (sog. «Ausschlusskolitis»).

Eine weitere mögliche metabolische Konsequenz der Veränderung der Darmflora ist die Störung des Gallensäurestoffwechsels im Dickdarm. Primäre Gallensäuren, die durch die anaeroben Bakterien nicht zu sekundären Gallensäuren

dehydroxyliert werden, üben im Dickdarm eine prosekretorische Wirkung aus.

Indirekte Evidenz für die Rolle von metabolischen Störungen als Ursache der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe liefert die Beobachtung, dass Klysmen mit normaler Darmflora eine wirksame Behandlung darstellen.

**Zusammenfassend:** Die meisten Fälle von Antibiotika-assoziierten Diarrhoe, die nicht auf eine *C.-difficile*-Infektion zurückzuführen sind, sind banal, selbstlimitierend und verlangen keine spezifische Diagnostik. Die Massnahmen sind weitgehend supportiv. Der Einsatz von Medikamenten wie Loperamid kann nützlich sein. Entsprechend den diskutierten pathogenetischen Mechanismen sollte man den Gehalt an schwer resorbierbaren Kohlenhydraten wie Fructose und Sorbitol sowie an Fasern in der Diät reduzieren.

Zur Prävention dieser Diarrhoe haben kontrollierte Studien gezeigt, dass Probiotika wie *S. bo-luwardii* (Perenterol®) oder Enterococcus SF68 (Bioflorin®) wirksam sein könnten. Diese Präparate sind aber nicht imstande, Antibiotika-assoziierte *C.-difficile*-Infektionen zu verhindern.

Wir danken Frau Dr. med. V. Ross für die Korrektur des Manuskriptes.

#### Literatur

- 1 Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002;346:334-9.
- 2 Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. N Engl J Med 1994;330:257-62.
- 3 Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. Clostridium difficile-associated diarrhea: a review. Arch Intern Med 2000;161:525-33.
- 4 Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J Jr. Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:459-77.
- 5 Gorbach, Sherwood L. Antibiotics and Clostridium difficile. N Engl J Med 1999;341:1689-91.
- 6 Wilkins TD, Lysterly DM. Clostridium difficile Testing: after 20 Years, still challenging. J Clin Microbiol 2003;41:531-4.
- 7 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.
- 8 Fekety R, Shah AB. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile colitis. JAMA 1993;269:71-5.
- 9 Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998;27:702-10.
- 10 Teasley DG, Olson MM, Gebhard RL. Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. Lancet 1983;2:1043-6.
- 11 Wenisch C, Parschak B, Hasenhundle M, et al. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1996;22:813-8.

Korrespondenz:  
PD Dr. med. Giorgio Mombelli  
Reperto di medicina interna  
Ospedale La Carità  
Via all'Ospedale  
CH-6600 Locarno  
[giorgio.mombelli@eoc.ch](mailto:giorgio.mombelli@eoc.ch)