Wann ist Gefahr im Verzug?

Antibiotikaassoziierte Diarrhö

Viele Patienten, die Antibiotika einnehmen, klagen über Übelkeit und Durchfall. Eine antibiotikaassoziierte Diarrhö ist in den meisten Fällen harmlos und muss nicht behandelt werden. Sie ist jedoch immer von einer Clostridioides-difficile-Infektion abzugrenzen. Diese Infektion, die auch lebensbedrohlich verlaufen kann, tritt heute immer häufiger auf. Besonders betroffen sind ältere, multimorbide Patienten, aber auch immer mehr jüngere Menschen.

Anton Gillessen

Eine Antibiotikatherapie ist häufig mit gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhö assoziiert (1). Während die antibiotikaassoziierte Diarrhö (AaD) in der Regel unkompliziert verläuft und keiner Therapie bedarf (2), kann eine Clostridioides-difficile-Infektion (CDI) mit schweren Verläufen bis zum Tod einhergehen (3). Bei Durchfällen im Rahmen einer Antibiotikatherapie sollte man deshalb sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich an eine CDI denken und gegebenenfalls eine entsprechende Diagnostik einleiten.

Bei einer AaD kommt es in Verbindung mit einer Antibiotikatherapie zu mehr als 3 ungeformten beziehungsweise wässrigen Stühlen, für die es keine andere Erklärung gibt (4, 5). Der Durchfall kann dabei gleichzeitig mit der Antibiotikaeinnahme, unmittelbar nach Abschluss der Antibiose, aber auch erst mehrere Wochen danach auftreten (4).

MERKSÄTZE

- Während die antibiotikaassoziierte Diarrhö (AaD) in der Regel unkompliziert verläuft und keiner Therapie bedarf, kann eine Clostridioides-difficile-Infektion (CDI) mit schweren Verläufen bis zum Tod einhergehen. Deshalb ist die diagnostische Abgrenzung essenziell.
- Als wichtigste Ursache einer AaD gilt die Störung der gastrointestinalen Mikrobiota. Typischer Risikofaktor für eine CDI ist neben Antibiotika (v.a. Breitbandantibiotika) ein Lebensalter über 65 Jahre.
- Zur Prophylaxe einer AaD können der restriktive Einsatz einer antibiotischen Therapie, Hygienemassnahmen und eventuell Probiotika sinnvoll sein.
- Zur Behandlung der CDI werden orales Vancomycin oder Fidaxomicin sowie bei mehrfachen Rezidiven ein fäkaler Mikrobiomtransfer empfohlen.

Je nach Antibiotikum und abhängig von einer stationären oder ambulanten Therapie ist bis zu ein Viertel aller antibiotisch behandelten Patienten von einer AaD betroffen (2, 4). Ältere Menschen leiden häufiger darunter, ansonsten gibt es aber kaum Kriterien, mit denen sich vorhersagen liesse, welcher Patient mit welchem Antibiotikum eine AaD entwickelt (4).

Prinzipiell kann eine AaD unter jedem Antibiotikum auftreten, häufiger ist sie unter Breitbandantibiotika – vor allem unter Amoxicillin-Clavulansäure (10–25 %), Ampicillin (5–10 %) sowie unter Clindamycin, Cephalosporinen, Chinolonen und Makroliden (*vgl. Tabelle* 1) (1, 2, 5).

Multifaktorielle Pathogenese

Als wichtigste Ursache einer AaD gilt die Störung der gastrointestinalen Mikrobiota. Auf direktem oder indirektem Weg werden Diversität und Anzahl der im Darm angesiedelten Bakterien verändert. Dies kann die Widerstandsfähigkeit gegenüber pathogenen Keimen beeinträchtigen und/oder zu einer übermässigen Vermehrung beziehungsweise zur Selektion einzelner pathogener Spezies führen (1, 2). Auch kann der Rückgang einzelner Bakterienarten den Kohlenhydrat- und Gallensäurestoffwechsel beeinflussen, und daraus kann eine funktionelle Diarrhö resultieren (2). Antibiotika können zudem direkte pharmakologische beziehungsweise toxische oder allergische Effekte auf Darmflora und -motilität sowie die Funktion der Darmschleimhaut haben (2, 4, 5).

Prophylaxe der AaD: Hygienemassnahmen und Probiotika

Am besten lässt sich eine AaD durch den restriktiven Einsatz einer antibiotischen Therapie vermeiden. Dies wurde unter anderem für Clindamycin und Cephalosporine nachgewiesen (2). Auch einfache Hygienemassnahmen wie die Händedesinfektion können das Auftreten einer AaD reduzieren (2). Ist bei bereits davon betroffenen Patienten eine erneute Antibiotikatherapie nötig, lassen sich Probiotika wie Saccharomyces boulardii oder Lactobacillus GG zur Prävention einsetzen (2).

Man geht davon aus, dass Probiotika zum Erhalt einer ausgeglichenen Mikrobiota beitragen sowie Gesundheit und Leistungsfähigkeit des Magen-Darm-Trakts und des Immunsystems unterstützen (1). Allerdings ist hier die Evidenz nicht besonders gross (6). Laut einem aktuellen Review scheint der Effekt von Probiotika jedoch vom Stamm abzuhängen. Nur für Saccharomyces boulardii und Lactobacillus GG liegt jeweils mehr als eine randomisierte, kontrollierte Studie vor, die eine reduzierte AaD-Rate zeigt (6). Eine Cochrane-Analyse zu Probiotika als AaD-Prophylaxe bei Kindern weist ebenfalls auf eine schlechte Studienlage hin: Bis jetzt gibt es nur Hinweise darauf, dass hoch dosierte Probiotika die Inzidenz und die Dauer der AaD bei Kindern reduzieren können (7). Vorteil der Probiotika ist ihre gute Verträglichkeit (6, 7).

AaD meist selbstlimitierend, aber langfristige Konsequenzen möglich

Wichtigster Aspekt bei Diagnose und Behandlung der AaD ist die Abgrenzung von einer CDI (siehe unten), die etwa 2 bis 4 Prozent der AaD-Fälle ausmacht (5). Nach dem Absetzen oder dem Austausch des Antibiotikums ist die AaD bei immunkompetenten Patienten meist selbstlimitierend (4), eine medikamentöse Therapie ist in der Regel nicht nötig (2). So heilen unkomplizierte AaD ohne Nachweis einer floriden Kolitis in der Regel innerhalb weniger Tage nach Absetzen des Antibiotikums aus. Der Arzt sollte auch auf ausreichende orale Flüssigkeitsgabe und gegebenenfalls eine Elektrolytsubstitution achten (2).

Nach dem Persistieren des Durchfalls und einer Erholung der Gesamtzahl der Bakterien können allerdings anhaltende negative Effekte auf die Balance des Mikrobioms im Darm bestehen bleiben. Dies kann mit einer gesteigerten Empfänglichkeit für Infektionen und andere Erkrankungen einhergehen (1). Insgesamt kann eine AaD deshalb mit einer erhöhten Komplikationsrate, verlängerten stationären Aufenthalten und entsprechend höheren Kosten für das Gesundheitswesen verbunden sein (1, 4, 5).

Tabelle 1:

Inzidenz einer antibiotikaassoziierten Diarrhö in Abhängigkeit vom eingesetzten Antibiotikum

Häufig (≤ 20%): «the big three»	Gelegentlich (< 2%)	Selten
Ampicillin/Amoxicillin	Makrolide	Aminoglykoside
Clindamycin	Penicillin	Fluorchinolone
Cephalosporine	Cotrimoxazol	Bacitracin
	Lincomycin	Rifampicin Isozianid
	Tetrazykline	Metronidazol Vancomycin

nach (2)

Kasten:

Eine jüngere Patientin mit CDI

Anamnese

Eine 32-jährige Patientin wurde wegen einer Sinusitis über 5 Tage mit Cefuroxim behandelt. Am zweiten Tag der Antibiose bekam sie weichen Stuhlgang, der zunehmend dünnflüssiger wurde. Am vierten Tag stellte sie sich beim Hausarzt vor. Die Diagnose: AaD. Entgegen der Erwartung, dass die Diarrhö bei Therapieende sistiert, blieb der Durchfall auch nach Beendigung der Antibiotikatherapie bestehen, nahm sogar an Intensität zu.

Befunde

An Tag 7 erfolgte eine erneute Vorstellung beim Arzt. Die Patientin hat eine wässrige Diarrhö (10-mal/Tag) mit periumbilikalen Druckschmerzen und Krämpfen sowie einem Gewichtsverlust von 2 bis 3 kg. Die Körpertemperatur ist subfebril (38 °C).

Labor und Diagnose

Hb (Hämoglobin): 11,8 mg/dl; Leukozyten: 13 000/m³ (Norm < 11 000); CRP (C-reaktives Protein): 20 mg/l (Norm < 5); Kreatinin 1,3 mg/dl (Norm < 1,1).
Die Abdomensonografie zeigte flüssigkeitsgefüllte Darmschlingen und eine Pendelperistaltik. Eine Stuhluntersuchung auf C.-difficile-Toxin A und B verlief positiv.
Diagnose: CDI.

Therapie und Verlauf

Unter Antibiose mit oralem Vancomycin 125 mg 4-mal/Tag ging die Krampfsymptomatik am zweiten Behandlungstag zurück. Ein vollständiges Sistieren der Diarrhö wurde ab Tag 4 beobachtet. Nach 10 Behandlungstagen war die Patientin klinisch geheilt, die Laborbefunde normalisierten sich. Es trat kein Rezidiv nach Ende der Initialtherapie der CDI auf.

Problemkeim Clostridioides difficile

Mit einer AaD assoziierte Keime sind unter anderem Clostridioides (früher: Clostridium) difficile, Staphylococcus aureus, Klebsiella oxytoca, Clostridium perfringens und Candida albicans (4). C. difficile ist für 15 bis 20 Prozent aller AaD-Fälle sowie für etwa 95 Prozent der Fälle von antibiotikaassoziierter pseudomembranöser Kolitis verantwortlich (*Abbildung*) (3) und kann durch Toxine Darmentzündungen hervorrufen (8). Eine Infektion mit dieser Bakterienart ist bei schwerem Verlauf eine meldepflichtige Erkrankung (9).

Viele Risikofaktoren begünstigen CDI

Typischer Risikofaktor für eine CDI ist neben Antibiotika (v. a. Breitbandantibiotika) ein Lebensalter über 65 Jahre. So waren 2018 fast drei Viertel der CDI-Patienten 70 Jahre und älter (9). Als weitere Risiken gelten eine eingeschränkte Immunkompetenz (z. B. durch maligne Erkrankungen oder Immunsuppressiva), Komorbiditäten wie chronische Nieren- oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen, län-

Abbildung: Pseudomembranöse Kolitis: pathognomonischer Befund einer Clostridioides-difficile-Infektion (CDI)

gere Krankenhausaufenthalte sowie die häusliche Pflege. Auch Protonenpumpeninhibitoren (PPI) begünstigen eine CDI (3, 4, 8, 9). Risiken für einen schweren Verlauf sind laut der S2k-Leitlinie für gastrointestinale Infektionen unter anderem ein Alter über 65 Jahre, Fieber sowie relevante Komorbiditäten (*Tabelle 2*) (10).

Immer mehr ambulante CDI-Fälle

In den letzten 10 Jahren haben Häufigkeit und Schwere der CDI weltweit zugenommen. Sie gehört heute zu den häufigsten nosokomialen Erkrankungen (3, 8, 11). Ein möglicher Grund für die steigende CDI-Inzidenz könnte – neben der wachsenden Zahl an Patienten mit Risikofaktoren – das Auftreten neuer hypervirulenter Ribotypen von C. difficile sein, darunter Ribotyp 027 (4, 11, 12). Eine starke Zunahme zeigte sich auch bei den Fällen, in denen die CDI ambulant erworben wurde, welche derzeit mehr als 40 Prozent ausmachen (8, 13).

Die ambulant erworbene CDI betrifft dabei auch Personen, die zuvor nicht als Risikogruppe galten, beispielsweise jüngere Patienten (*vgl. Kasten*) und Menschen ohne Antibiotikaexposition in den 12 Wochen vor der CDI (14).

Eine Übertragung von C. difficile ist vor allem durch direkten Patientenkontakt, etwa über kontaminierte Hände des Klinikpersonals, und die Umwelt möglich (9). Die Sporen sind gegen Hitze, Säure und Antibiotika resistent und können auf Oberflächen (z. B. Toilette, Telefon, Thermometer und Stethoskop) überleben (8). Hygienemassnahmen sowie die Isolation dieser Patienten sind deshalb die wichtigste Prävention.

Das klinische Bild einer CDI ist sehr variabel – vom asymptomatischen Trägerstatus über verschieden stark ausgeprägte Diarrhöen bis zu lebensbedrohlichen Verläufen (z. B. pseudomembranöse Kolitis, toxisches Megakolon) (8, 9). Typische Symptome einer CDI sind unter anderem akute breiige bis wässrige, teilweise blutige Durchfälle mit charakteristisch fauligem Geruch, krampfartige Schmerzen im unteren Quadranten des Abdomens, Fieber und Leukozytose (3). Herausfordernd sind fulminante Verlaufsformen (selten), häufige Rezidive und hohe Therapiekosten (4, 14).

Tabelle 2:

Prädiktoren einer schweren Clostridioides-difficile-Infektion (CDI)

Folgende mögliche Prädiktoren sollten neben den klinischen Befunden einer schweren Infektion für die Abschätzung des Schweregrads einer CDI berücksichtigt werden:
Fieber > 38,5 °C
Leukozytose > 15 000 × 109/l
Linksverschiebung > 20% stabkernige Granulozyten
Hypalbuminämie < 30 g/l
Kreatininanstieg > 50% des Ausgangswerts
Laktaterhöhung ≥ 5 mmol/l
Alter > 65 Jahre
Signifikante Komorbidität (z. B. Niereninsuffizienz, Immunsuppression u. a.)

nach (10)
Konsensusstärke: starker Konsens, Empfehlung

Diagnosesicherung

Um eine gezielte Behandlung einzuleiten und eine nosokomiale Übertragung zu verhindern, ist eine rasche und genaue Diagnosestellung essenziell (14). So sollte der Arzt bei mindestens 3 ungeformten Stühlen innert 24 Stunden und unter Antibiotikatherapie bei stationären und ambulanten Patienten an eine CDI denken. Deren Diagnose basiert auf dem Nachweis der C.-difficile-Toxine A und B mit diversen Kontrollen wie dem Zytotoxizitätstest (Goldstandard) und dem Nachweis des Glutamatdehydrogenase-(GDH-)Enzyms (3). In den meisten Labors wird nach dem GDH-Test im positiven Fall eine PCR-Diagnostik (PCR: Polymerasekettenreaktion) angeschlossen, die den Toxinnachweis sichert (8, 15). Auch sogenannte Pseudomembranen auf der Kolonschleimhaut sichern die Diagnose. Wird eine CDI diagnostiziert, gilt es primär, das verursachende Antibiotikum möglichst abzusetzen (16).

Initiale Therapie: die aktuellsten Empfehlungen

Die aktuellsten Empfehlungen zur Therapie der CDI finden sich im Update 2018 der Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA) und der Society for Healthcare Epidemiology (SHEA) (16). Die früheren Fassungen empfahlen Metronidazol oder Vancomycin zur Therapie der ersten CDI-Episode mit milder bis moderater Ausprägung. Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass die Ansprechraten unter Metronidazol geringer sind als unter Vancomycin. Deshalb wird jetzt zu oralem Vancomycin oder Fidaxomicin für die initiale CDI-Episode geraten – unabhängig vom Schweregrad (*Tabelle 3*) (16).

Tabelle 3:

Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der CDI-Initialepisode bei Erwachsenen

Leichte/milde CDI

- ▲ Vancomycin peroral 125 mg 4-mal/Tag für 10 Tage
- ▲ alternativ: Fidaxomicin peroral 200 mg 2-mal/Tag für 10 Tage
- ▲ wenn Vancomycin oder Fidaxomicin nicht verfügbar, alternativ Metronidazol peroral 500 mg 3-mal/Tag für 10 Tage

Schwere CDI

- ▲ Vancomycin peroral 125 mg 4-mal/Tag für 10 Tage
- ▲ alternativ: Fidaxomicin peroral 200 mg 2-mal/Tag für 10 Tage

Fulminante CDI

- ▲ Vancomycin peroral oder via nasogastrale Sonde 500 mg 4-mal/Tag für 10 Tage

CDI: C.-difficile-Infektion
nach (16)

Herausforderung Rezidive

Nach einer effektiven Behandlung der ersten CDI-Episode kommt es bei etwa 10 bis 25 Prozent zu einem Rezidiv. Von den Patienten, die schon mindestens eines erfahren haben, erleiden bis zu 65 Prozent ein erneutes Rezidiv (8). Ein erhöhtes Risiko haben Personen, bei denen man eine nicht gegen C. difficile gerichtete Antibiose fortführt, ältere Menschen über 65 Jahre, Patienten mit schweren Grunderkrankungen und/oder Nierenversagen, mit schwerer initialer CDI sowie Patienten unter PPI (15).

Beim ersten Rezidiv sehen die Leitlinien die Gabe von Vancomycin (125 mg 4-mal/Tag über 10 Tage) bei Patienten vor, die initial mit Metronidazol vorbehandelt waren, ansonsten empfiehlt sich Fidaxomicin für 10 Tage. Ein gepulstes Reduktionsschema mit Vancomycin scheint die Rezidivrate ebenfalls zu verringern (16). Fidaxomicin und das gepulste Reduktionsschema mit Vancomycin setzt man auch bei weiteren Rezidiven ein.

Nach mehrfachen Rezidiven ist zudem ein fäkaler Mikrobiomtransfer (FMT) möglich. Die Behandlung mit FMT sollte erfahrenen Zentren vorbehalten bleiben, die sowohl die nötige Spenderdiagnostik vornehmen als auch die Ergebnisse in die Register eingeben, die unsere Erfahrungen mit dem FMT verbessern (16). ▲

PD Dr. med. Anton Gillessen
Herz-Jesu-Krankenhaus Münster
D-48165 Münster

Dieser Artikel erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 11/2020. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Interessenlage: Der Autor hat keine Interessenkonflikte deklariert.

Literatur:

1. Agamennone V et al.: A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. BMC Gastroenterol 2018; 18: 103.
2. Schröder O et al.: Antibiotikaassoziierte Diarrhö. Z Gastroenterol 2006; 44: 193–204.
3. Robert Koch-Institut: RKI-Ratgeber Clostridioides (früher Clostridium) difficile (Stand: 02.02.2018). https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html.
4. Cramer JP et al.: Altes und Neues zur antibiotikaassoziierten Diarrhö. Med Klin 2008;103: 325–338.
5. Giulieri S, Mombelli G: Antibiotika-assoziierte Diarrhoe. Schweiz Med Forum 2005; 5: 409–413.
6. Brüssow H: Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update (version 1; peer review: 2 approved). F1000Research 2019, 8(F1000 Faculty Rev): 1157; https://doi.org/10.12688/f1000research.19043.1.
7. Guo Q et al.: Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev 2019; 4: CD004827.
8. Czepiel J et al.: Clostridium difficile infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019; 38: 1211–1221.
9. Robert-Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018 (Datenstand März 2019). https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2018.pdf?__blob=publicationFile.
10. Hagel S et al.: S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple. Z Gastroenterol 2015; 53: 418–459.
11. Orenstein R, Patron RL: Clostridioides difficile therapeutics: guidelines and beyond. Ther Adv Infect Dis 2019; 6: 6:2049936119868548.
12. Peng Z et al.: Advances in the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infections. Emerg Microbes Infect 2018; 7: 15.
13. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ): Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS), Modul CDAD-KISS (Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö; Version 29. April 2019). https://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/cdad-kiss/.
14. Guery B et al.: Clostridioides difficile: diagnosis and treatments. BMJ 2019; 366: l4609.
15. Debast SB et al.; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Collaborators: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl 2): 1–26.
16. McDonald LC et al.: Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018; 66: 987–994.