



H. F. Hammer

# ANTIBIOTIKA-ASSOZIIERTE DIARRHOE (AAD)

## URSACHEN

- Überwucherung pathogener Mikroorganismen: *C. difficile* (10–20%), *C. perfringens*, *Staph. aureus*, *Klebs. oxytoca*, *Salmonella sp.*, *Candida sp.*?
- Direkte Nebenwirkung von Antibiotika: Allergisch/toxischer Effekt auf Mukosa oder pharmakologische Einflüsse auf Darm-Motilität
- Beeinflussung der Funktion der normalen intestinalen Flora: Kohlenhydrat- und Gallensäure-Metabolismus

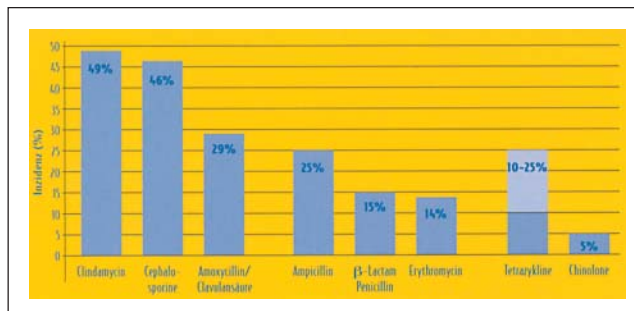
## KLINISCHES SPEKTRUM

	AAD Schweregrad	Tage
Keine Erkrankung	28 %	3,0
Leichte Erkrankung	41 %	3,5
Mittelschwere Erkrankung	12 %	5,0
Schwere Erkrankung	19 %	12,0

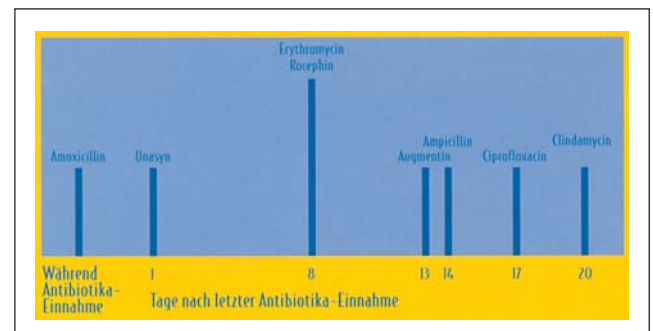
[Herrmann M. Verdauungskrankheiten 2001; 19: 220]

## PRÄVALENZ DER ANTIBIOTIKA-ASSOZIIERTEN DIARRHOE

[McFarland LV, Consensus Conference Zürich 1998]



## ZEITSPANNE VON DER ERSTEN DOSIS BIS ZUM AUFTRETEN DER ERSTEN SYMPTOME



## RISIKOFAKTOREN FÜR ANTIBIOTIKA-ASSOZIIERTE DIARRHOE

[Mc Farland LV. Ann Med Int 1998; 149]

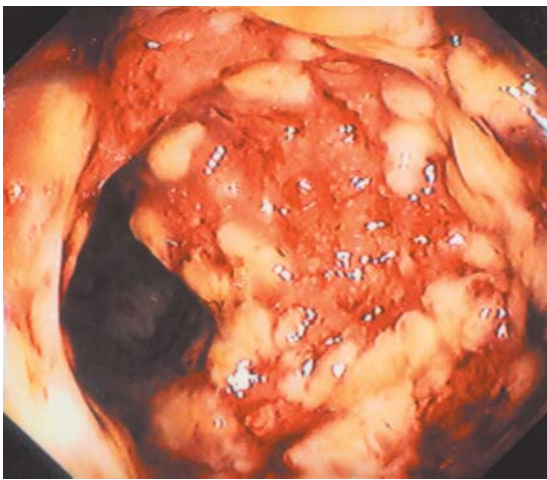
### Medikamentenbedingt

- Kombinationstherapien mehrerer Antibiotika
- Breitspektrum-Antibiotika
- Biliäre Exkretion, hohe AB-Konzentration im Darmlumen
- Langzeit-Therapien
- Wiederholte Therapien

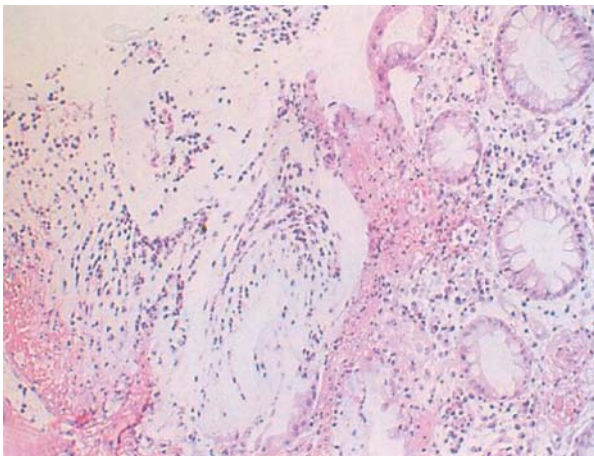
### Patientenbedingt

- Alter über 60 Jahre oder unter 6 Jahre
- AAD in der Anamnese
- Chronisches GI-Leiden
- Co- und Polymorbidität
- Immunsuppression
- Langer Spitalsaufenthalt
- Operationen
- Intestinale Eingriffe
- Sondenernährung

## PSEUDOMEMBRANÖSE KOLITIS (ENTZÜNDL. LÄSIONEN)



Eruptive lesions



### Ursachen der Pseudomembranösen Kolitis

- *C. difficile*
- Chemotherapie, Leukopenie, hämatol. Erkrankungen
- Intestinale Obstruktion
- Ischämische Colitis
- M. Crohn
- Schock
- Diclofenac
- Schwermetall-Vergiftung
- *E. coli* O157: H7 (HUS), *Shigella*, CMV

## KLINISCHES SPEKTRUM DER *C. DIFFICILE*-ASSOZIIERTEN DIARRHOE

- Asymptomatische Infektion
- Diarrhoe ohne Kolitis
- Kolitis mit/ohne Diarrhoe
- Pseudomembranöse Kolitis
- Fulminante Kolitis

## *C. DIFFICILE* — PRÄVALENZ

Asymptomatische Träger

- 5 % der gesunden Erwachsenen
- bis 63 % von Pflegeheim-Patienten
- 2–65 % von Neugeborenen/Säuglingen

[McFarland, NEJM 1989; 320: 204]

## *C. DIFFICILE* — INFEKTIONSWEGE

- Zimmerkontamination: 49 % der Zimmer von Patienten mit Diarrhoe; 29 % der Zimmer von Patienten ohne Diarrhoe
- Kontaminierte Hand von Krankenhauspersonal: 20 % hatten positive Kulturen von den Händen
- 21 % von 399 hospitalisierten Patienten erwarben *C. difficile* während des Spitalsaufenthaltes

[McFarland, NEJM 1989; 320: 204]

## *C. DIFFICILE* — DIAGNOSTIK

- Goldstandard: Gewebskulturtest auf Toxin B
- EIA auf Toxin A und B: Vorteil: rascher verfügbar; Nachteil: mangelhafte und wechselhafte Sensitivität bei guter Spezifität
- Stuhlkultur: alleine nicht ausreichend!
- Latexagglutinationstest: Sensitivität vergleichbar mit EIA, Spezifität schlechter (Crossreaktion)

## ANDERE INFEKTIÖSE URSACHEN VON AAD

### *Klebsiella oxytoca* – Penicillin-assoziierte Kolitis

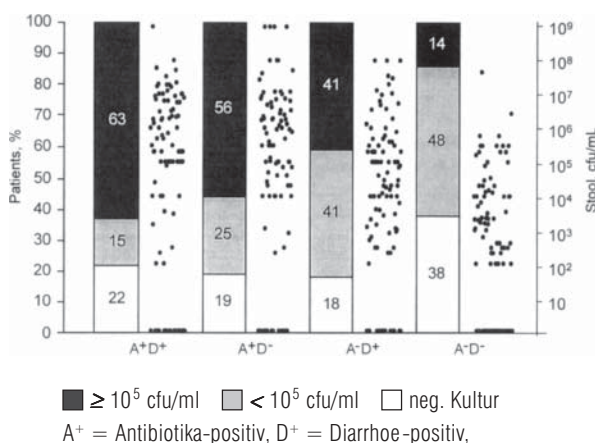
- Ursache: allergische Vaskulitis oder Ampicillin resist. cytotoxinprod. *Klebs. oxytoca*

- Etwa 4 Tage nach Beginn einer oralen Penicillin-Therapie
- Abdominelle krampfartige Schmerzen
- Akute segmentale hämorrhagische Kolitis
- Therapie: sofortiges Absetzen von Penicillin [Toffler, Lancet 1978]
- Clostridium perfringens: Sporadische Fälle, selbst limitiert; blutige Stühle sind möglich; meist bei älteren Personen; eine C. perfringens Infektion pro 10 C. difficile [Borriello et al. Lancet 1984]
- Staphylococcus aureus (MRSA): seltene Ursache einer Enterokolitis
- Salmonella Newport: 18 Pat. mit Diarrhoe nach Rindfleischgenuß durch S. newport (MDR: ampi, carbpen, tetra); 12 Pat. nahmen Amoxicipenillin vor Auftreten der Symptome [Holmberg, NEJM 1984]

#### Candida als Ursache einer AAD

- 49 % von 175 pädiatrischen Patienten [Danna et al. Lancet 1991]
- 22% von 41 erwachsenen Patienten [Ponnuvel et al. Mycopath. 1996]
- Mögliche Mechanismen: Unterdrückung der Laktase-Aktivität [Gupta 1990], Stimulation von Wasser-, Na- und K-Sekretion [Odds 1988], Endotoxin-ähnliche Substanzen?
- Risikofaktoren: Alter, Hospitalisierung; endokrine Störungen, Immundysfunktion, Steroidtherapie; Chemotherapie, Neoplasmen

Abbildung 4: Keine wesentliche Rolle von Candida bei AAD [Krause R et al. J Infect Dis 2001; 184: 1065]



## DIREKTE EFFEKTE VON ANTIBIOTIKA

- Erythromycin: Motilin Rezeptor: stimuliert gastro-duodeno-jejunale Motilität
- Amoxicillin/Clavulanate: Ampicillin verlängert die oro-coecale Transitzeit; Clavulansäure verstärkt die Motilität (vor allem nachts)
- Neomycin oral (6 g/d über 7 Tage): Lokale Entzündung mit verkürzten Villi und Epithelzellnekrosen; Steatorrhoe, verringertes Serum-Cholesterin und Carotin

## KOHLLENHYDRAT-MALABSORPTION

- Clindamycin, Penicillin, Metronidazol und Erythromycin vermindern den bakteriellen Kohlenhydrat-Metabolismus in vitro und in vivo (H<sub>2</sub>-Atemtest, SCFA)
- Mögliche Ursachen der Diarrhoe: Osmotische Diarrhoe durch Kohlenhydrate; nutritive Verarmung des distalen Kolons (Butyrat)

## GALLENSÄURE-METABOLISMUS

- Dihydroxy-Gallensäuren sind potente Sekretagoga im Kolon
- Initial hohe Serumspiegel von Deoxycholsäure (sekundäre Gallensäure) sind bei Gallenstein-Patienten nach 5 Wochen Ampicillin vermindert [Berr F et al. Gastroenterology 1996; 111: 1611]
- Primäre Gallensäuren im Stuhl prädominant bei 4 Pat. mit Diarrhoe nach Clindamycin [Hofmann A. J Infect Dis 1977; 135: S126 77]

## PROPHYLAXE DER C. DIFF.-ASSOZIIERTEN DIARRHOE

- Personal: Hände waschen und desinfizieren; Handschuhe bei der Betreuung Erkrankter
- Patienten: wenn möglich, speziell bei Inkontinenz, isolieren; rektale Thermometer vermeiden
- Allgemein: Antibiotikaeinsatz überdenken [Society for Hospital Epidemiology of America 1995]

## C. DIFFICILE – BEHANDLUNG

*Antibiotikum wechseln (non high risk group)*

- Gyrase-Hemmer
- Sulfonamide

- Parenterale Aminoglykoside
- Cotrimoxazol
- Metronidazol
- Tetracycline

C. diff. assoz. Diarrhoe-Therapie

- Standardtherapie: 7 bis 14 Tage:  
Metronidazol 3 x 250 mg p.o.  
Fusidinsäure 500 mg p.o.  
Vancomycin 4 x 125 mg p.o.
- Bei Therapieresistenz:  
Bacitracin 4 x 25.000 E p.o.  
Teicoplanin 200 mg p.o.
- Rezidive:  
Vancomycin 4 x 125 mg p.o.  
Teicoplanin 200 mg p.o.  
Metronidazol 3 x 250 mg p.o.

[Högenauer C et al. Clin Infect Dis 1998; 27: 702]

**C. DIFFICILE – REZIDIVE**

- Teicoplanin: 7 %
- Metronidazol: 16 %
- Vancomycin: 16 %
- Fusidinsäure: 28 %

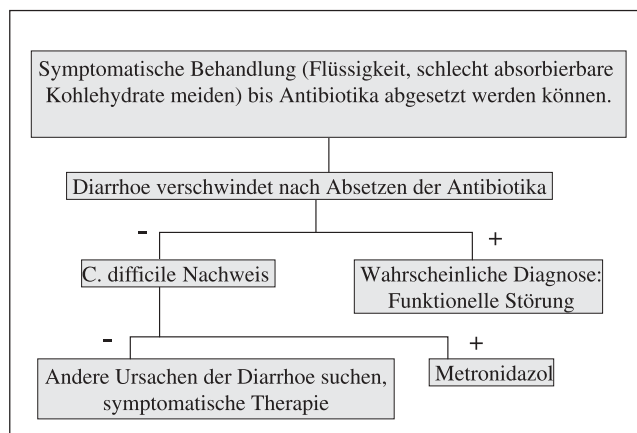
[Wenisch C et al. Clin Infect Dis 1996; 22: 813]

Therapie von Rezidiven

- Gleiches oder anderes der C. difficile aktiven Antibiotika
- evtl. Saccharomyces boulardii; Lactobacillus

**VORGEHEN BEI MILDER AAD**

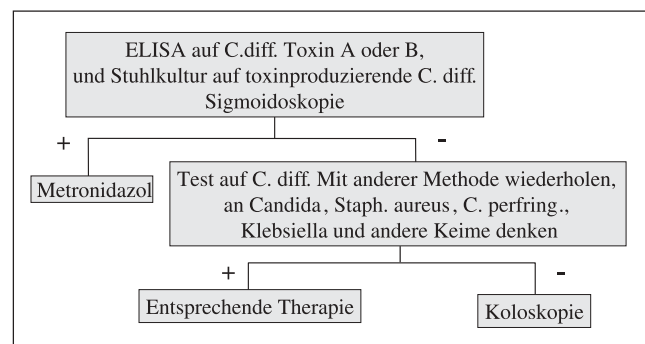
[Högenauer C et al. Clin Infect Dis 1998; 27: 702]



**VORGEHEN BEI SCHWERER AAD**

(BLUTIGER STUHL, BAUCHKRÄMPFE, FIEBER, DEHYDRIERUNG, LEUKOZYTEN IM STUHL, LEUKOZYTÖSE, HYPOALBUMINÄMIE)

[Högenauer C et al. Clin Infect Dis 1998; 27: 702]



**AAD – ZUSAMMENFASSUNG**

- Ursache der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe: nicht mit Clostridium difficile gleichzusetzen andere infektiöse und nicht-infektiöse Ursachen sind häufiger
- Klinisches Spektrum von C. difficile: vom asymptomatischen Träger bis zum lebensbedrohlichen Krankheitsbild
- C. diff. – nosokomiale Infektion!
- Klinisches Vorgehen: milde Fälle: symptomatische Therapie; schwere Fälle: Testkombination, Antibiotikum wechseln

**Korrespondenzadresse:**

Univ.-Prof. Dr. med. Heinz F. Hammer  
Medizinische Universitätsklinik Graz  
Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie  
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15  
heinz.hammer@klinikum-graz.at

ANTWORTFAX

# JOURNAL FÜR GASTROENTEROLOGISCHE UND HEPATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement  
(mindestens 4 Ausgaben) zum  
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2010)  
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

**Einsenden oder per Fax an:**

Krause & Pacherneegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,  
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---