

Akute infektiöse Diarrhö: Diagnostik 2.0

PD Dr. med. Thomas Bodmer Diarrhö wird i. d. R. definiert als «drei oder mehr ungeformte Stuhlentleerungen innerhalb von 24 Stunden». Klingt die Symptome innerhalb von 14 Tagen ab, spricht man von «akuter» Diarrhö¹. Die Ätiologie von Diarrhö ist vielfältig und umfasst neben Infektionen auch zahlreiche nicht-infektiöse Ursachen. Hinweise auf ein infektiöses Geschehen können u. a. ein akuter Beginn, Fieber und ein zeitlich gehäuftes Auftreten sein¹. Ambulant erworbene, akute infektiöse Durchfallerkrankungen sind häufig, meist selbstlimitierend und führen deshalb nur ausnahmsweise und in schwereren Fällen zur Konsultation. Der hier vorliegende Beitrag diskutiert die mikrobiologische Abklärung von symptomatischen Patienten mit akut aufgetretener Diarrhö und vermuteter infektiöser Ätiologie. Persistierende (Dauer > 14 Tage) oder gar chronische (Dauer über vier Wochen) Durchfälle sind nicht im Fokus dieses Beitrags.

Unabhängig vom Mechanismus sind die meisten bakteriellen Gastroenteritiden selbstlimitierend und erfordern, von wenigen Ausnahmen abgesehen, weder eine empirische antibiotische Therapie noch die Veranlassung von Stuhlkulturen: Bis deren Ergebnisse eintreffen, sind die Symptome der meisten Patienten verschwunden, d. h. sie leisten i. d. R. keinen Beitrag zur Patientenversorgung². Davon ausgenommen sind gemäss den Richtlinien der amerikanischen Gesellschaft für Gastroenterologie klinisch schwer verlaufende Fälle mit stark ausgeprägter, anhaltender Diarrhö und Dehydratation, Fieber über 38,5°C und Blutbeimengung im Stuhl³. Besondere diagnostische Erwägungen sind auch bei Reiserückkehrern, bei immunkompromittierten Patienten sowie bei Krankenhaus-assoziierten Diarrhö und bei zeitlich gehäuftem Auftreten von Krankheitsfällen angezeigt.

Standarddiagnostik – Allgemeine Stuhl bakteriologie

Im short-Riport 41 vom Mai 2015⁴ zur Abklärung der akuten, ambulant erworbenen bakteriellen Diarrhö erläutern wir die Vorteile von hoch integrierten molekularbiologischen Verfahren für den Nachweis der häufigsten bakteriellen Darnpathogene (Tabelle 1). Die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass das zeitnahe Vorliegen der Untersuchungsergebnisse für die Patientenerstversorgung von besonderer Bedeutung ist. Gezielte Kulturen werden erst bei positivem Erregernachweis sekundär angesetzt («Reflextestung»), um das Patientenisolat zur Durchführung von Resistenzprüfungen und epidemiologisch bedeutsamen Zusatzuntersuchungen (z. B.

Tabelle 1: Allgemeine Stuhl bakteriologie (Standarddiagnostik)

Bakterielle Darnpathogene

- *Campylobacter jejuni/C. coli*
- *Salmonella* spp.
- *Shigella* spp. / Enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC)
- Enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC)

Erfasst die häufigsten mit akuter Diarrhö assoziierten bakteriellen Darnpathogene. Gezielte Kultur positiver Patientenproben ist Bestandteil der Abklärung und muss nicht speziell verlangt werden (Reflextestung; 4). Die Verwendung des sog. Darninfektions-Sets für den Proben transport verbessert die Nachweisraten der Kulturen speziell von *Campylobacter* und Shigellen.

Serotypisierung) zur Verfügung zu haben. Die Zoonose-Erreger *Campylobacter*, nicht-typhöse Salmonellen und EHEC gehören zusammen mit Shigellen zu den vier in den USA am häufigsten gemeldeten bakteriellen Darnpathogenen⁵. Mit der mikrobiologischen Standarddiagnostik (Tabelle 1) werden demnach die häufigsten bakteriellen Darnpathogene erfasst. So verzeichnet beispielsweise die Schweiz jährlich über 7000 laborbestätigte *Campylobacter*-Infektionen mit Häufungen im Sommer während der Grillsaison und über die Festtage Ende Jahr⁶. Deshalb kann in gegebenem klinisch-epidemiologischen Kontext – beispielsweise bei klinischem Verdacht auf eine Infektion mit *Campylobacter* während der Weihnachtsfeiertage – die Veranlassung der Standarddiagnostik zur Abklärung akut aufgetretener Diarrhö ausreichend und zielführend sein. Durch den Einsatz von Kultur-unabhängigen

Verfahren liegt das Untersuchungsergebnis i. d. R. noch gleichentags vor, vorausgesetzt die Patientenprobe ist bis 11:00 Uhr bei uns im Labor eingetroffen⁴, und liefert so erste, zeitnahe Evidenz für die Planung des weiteren Vorgehens hinsichtlich der Patientenversorgung. Die Einsendung mehrerer Patientenproben pro Episode entfällt, was einerseits der zeitnahen Verfügbarkeit der Untersuchungsergebnisse und andererseits der hohen Sensitivität der eingesetzten molekularbiologischen Verfahren geschuldet ist. Unserer Erfahrung nach tragen die Behandelnden diesem Umstand noch zu wenig Rechnung; der Verzicht auf die Einsendung von mehr als einer Probe pro Patient und Episode trägt aus unserer Sicht einiges Sparpotential in sich.

Alle positiv getesteten Stuhlproben werden gezielt kultiviert, um das jeweilige Patientenisolat für eine Resistenzprüfung und andere, epidemiologisch bedeutsame Zusatzuntersuchungen, wie z. B. die Serotypisierung von Salmonellen, zur Verfügung zu haben (Reflextestung). Diese Resultate liegen meist erst Tage später vor, weil Kultur-basierte Verfahren bekanntermassen zeitaufwändig sind. Nicht selten werden Patientenisolat auch an das Nationale Zentrum für enteropathogene Bakterien und Listerien (NENT; 7) zur weiterführenden Charakterisierung oder Bestätigung weitergeleitet.

Im Laufe der kulturellen Aufarbeitung von molekularbiologisch positiven Stuhlproben beobachten wir hin und wieder, dass die angelegten Kulturmedien negativ bleiben und sich das angezeigte Pathogen nicht anzüchten lässt. Besonders oft tritt dieses

Phänomen bei der Kultivierung von *Campylobacter* und Shigellen auf. In diesem Zusammenhang bietet sich Gelegenheit auf die Bedeutung von Präanalytik und Probentransport für den kulturellen Erregernachweis hinzuweisen: Frische Stuhlproben sollten innerhalb von zwei Stunden nach Entnahme im Labor verarbeitet werden; dies ist besonders kritisch für das Überleben von *Campylobacter* und Shigellen. Kann eine frische Stuhlprobe nicht innerhalb von zwei Stunden nach Entnahme im Labor verarbeitet werden, so sollte sie in ein Röhrchen mit dem Transportmedium Cary-Blair gegeben und ins Labor geschickt werden². Das LMZ Dr Risch stellt seinen Einsendern das Darminfektions-Set, bestehend aus je 1 Nativ-, 1 Cary-Blair- und 1 SAF-Stuhl Röhrchen, zur Verfügung, mit der Bitte, die Patientenprobe verteilt auf drei Röhrchen einzusenden und dadurch dem Labor entsprechend der Verordnung die Wahl des hinsichtlich Analytik optimalen Transportmediums zu ermöglichen⁴.

Syndrom-orientierte Diagnostik – Einsatz von breiten Erregerbatterien

Syndrom-orientierte Diagnostik meint den Einsatz von molekularbiologischen Verfahren, mit welchen sich je nach klinischer Präsentation bzw. je nach vorliegendem Syndrom Patientenproben gleichzeitig auf das Vorhandensein von über zwanzig bakteriellen, parasitären und viralen Erregern untersuchen lassen. Die Zusammensetzung der Erregerbatterien basieren auf globalen Daten zur Epidemiologie der einzelnen Erreger (Tabelle 2). Im Gegensatz zum Standardverfahren werden auch Erreger erfasst, die nicht der lokalen Epidemiologie entsprechen. Das macht ihren Einsatz besonders wertvoll bei der Abklärung von Reiserückkehrern und immunkompromittierten Patienten mit vermuteter akuter infektiöser Diarrhö. Auch im Zusammenhang mit Spital-assoziierten Krankheitsfällen oder bei zeitlich gehäuftem Auftreten von Krankheitsfällen unklarer Ätiologie kann eine Syndrom-orientierte Abklärung hilfreich sein (Abbildung 1).

Mehrfachinfektionen

Durch den Einsatz von breiten Erregerbatterien bei der mikrobiologischen Erstabklärung von akuter Diarrhö wird zunehmend

Tabelle 2: Erregerspektrum bei Syndrom-orientierter Diagnostik (sog. «syndromische» Abklärung)

Bakterielle Darnpathogene

- *Campylobacter jejuni/C. coli*
- *Clostridium difficile* Toxin A/B
- *Plesiomonas shigelloides*
- *Salmonella* spp.
- *Vibrio* spp.
- *Vibrio cholerae*
- *Yersinia enterocolitica*
- Enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC)
- Enteropathogene *Escherichia coli* (EPEC)
- Enterotoxigene *Escherichia coli* (ETEC)
- Enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC)
- *Shigella* spp./Enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC)

Parasitäre Darnpathogene

- *Cryptosporidium*
- *Cyclospora cyetanensis*
- *Entamoeba histolytica*
- *Giardia lamblia*

Virale Darnpathogene

- Adenovirus F 40/41
- Astrovirus
- Norovirus GI/GII
- Rotavirus A
- Sapovirus

Syndrom-orientierte Diagnostik bedeutet den Einsatz von molekularbiologischen Erregerbatterien, mit denen gleichzeitig über zwanzig bakterielle, parasitäre und virale Erreger nachgewiesen werden können. Die Zusammensetzung der Erregerbatterie ist fix und basiert auf globalen Daten zur Epidemiologie der einzelnen Erreger.

evident, dass Mehrfachinfektionen auch bei uns vermutlich häufiger vorkommen als bisher angenommen⁹. Unserer Erfahrung nach finden sich besonders bei Reiserückkehrern Mehrfachinfektionen mit zwei und mehr potentiellen Darnpathogenen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Global Enteric Multicenter Study (GEMS), welche in sieben Ländern Afrikas und Südostasiens während eines Zeitraums von 36 Monaten prospektiv über 9000 Kinder im Alter bis fünf Jahre mit mittelschwerer bis schwerer Diarrhö untersuchte¹⁰ und bei insgesamt 45% dieser

Kinder mehr als ein Darnpathogen identifizierte. Bemerkenswerterweise wurden auch bei den gesunden Kontrollen in 31% der Fälle mehr als zwei potentielle Darnpathogene identifiziert!

Diagnostik 2.0

Die Kombination von molekulargenetischen und kulturellen Verfahren (Diagnostik 2.0) vereinigt die Vorteile eines zeitnahen, sensitiven und spezifischen Erregernachweises für die unmittelbare Patientenversorgung mit der Möglichkeit, Pathogene mittels Kultur zu isolieren und weitergehend zu charakterisieren. Akute infektiöse Gastroenteritiden sind häufig, meist selbstlimitierend und führen nur ausnahmsweise zur Konsultation. In schweren Fällen³ kann die mikrobiologische Abklärung indiziert sein. Heute stehen uns dank des technischen Fortschritts verschiedene diagnostische Optionen zur Verfügung. Erste Hinweise liefern dabei Anamnese und klinische Präsentation des Patienten (Abbildung 1). Allen diagnostischen Optionen gemeinsam ist die zeitnahe Verfügbarkeit der Untersuchungsergebnisse; bei Eintreffen der Patientenprobe vor 11:00 Uhr i. d. R. noch gleichentags.

Standarddiagnostik – Allgemeine Stuhlbakteriologie

Zum Nachweis der am häufigsten mit akuter Diarrhö assoziierten bakteriellen Darnpathogene genügt die Standarddiagnostik. Die gezielte Kultur positiver Patientenproben ist Bestandteil der Abklärung und muss nicht speziell verlangt werden (Reflextestung). Die Verwendung des sog. Darminfektions-Sets für den Probentransport verbessert die Nachweisraten der Kulturen speziell von *Campylobacter* und Shigellen. Die Patientenisolate stehen für zusätzliche Untersuchungen, wie z. B. Resistenzprüfungen, zur Verfügung.

Je nach klinischem Kontext wird die Standarddiagnostik nicht selten um den selektiven Nachweis von Noroviren und/oder Toxin-bildende *Clostridium difficile* erweitert. Diese beiden Analysen liefern ebenfalls gleichentags Ergebnisse und werden bei uns aufgrund ihrer besonderen Dringlichkeit täglich, d. h. auch sonntags, durchgeführt.

Abb. 1: Akute infektiöse Diarrhö – Diagnostik 2.0



Die Kombination von molekulargenetischen und kulturellen Verfahren vereint die Vorteile eines zeitnahen, sensitiven und spezifischen Erregernachweises für die unmittelbare Patientenversorgung mit der Möglichkeit, Pathogene mittels Kultur zu isolieren und weitergehend zu charakterisieren. Je nach klinischer Fragestellung entscheidet man sich für die Standard- oder die Syndrom-orientierte Diagnostik; Grundlage dafür bilden in jedem Fall Anamnese und klinische Präsentation des Patienten.

Syndrom-orientierte Diagnostik – Einsatz von breiten Erregerbatterien

Die Syndrom-orientierte Diagnostik kann bei ausgewählten Fällen der Standarddiagnostik überlegen sein. Dazu gehören unseres Erachtens Reiserückkehrer und immunkompromittierte Patienten sowie ausgewählte Fälle von Krankenhaus-assoziiierter Diarrhö und eine unklare zeitliche Häufung von Krankheitsfällen. Auch hier ist, sofern möglich, die gezielte Kultur positiv getesteter Patientenproben Bestandteil der Abklärung (Reflextestung); das sog. Darminfektions-Set wird für den Proben-transport empfohlen.

Reiserückkehrer

Enterotoxigene *Escherichia coli* (ETEC) sind in bis zu 50% der Fälle verantwortlich für Reisediarrhö; sie sind damit die wichtigste Ursache von Reisediarrhö überhaupt⁸. Auch enteroaggregative *E. coli* (EAEC) und enteroinvasive *E. coli* (EIEC) spielen hier eine bedeutende Rolle und werden, wie auch ETEC, durch die Standarddiagnostik nicht erfasst. Mehrfachinfektionen sind, wie bereits erwähnt, relativ häufig.

Immunkompromittierte Patienten

Gastrointestinale Beschwerden sind bei immunkompromittierten Patienten relativ häufig und nicht selten chronisch verlaufend. In diesem Kontext kann die Abgrenzung einer akuten infektiösen Diarrhö

von einer transienten Verschlechterung im Rahmen des Grundleidens u.U. schwierig sein, besonders weil aufgrund der Immunschwäche neben den häufigen auch seltenere potentielle Darm-Pathogene ursächlich in Frage kommen. Hier bietet die Syndrom-orientierte Diagnostik durch die Abdeckung eines breiten Spektrums von bakteriellen, parasitären und viralen Darm-Pathogenen unzweifelhaft Vorteile und erfasst auch Mehrfachinfektionen.

Ausgewählte Fälle von Krankenhaus-assoziiierter Diarrhö

Gastrointestinale Beschwerden und Durchfälle treten im Krankenhaus relativ häufig auf und können durch die Störung der Darmflora aufgrund einer Antibiotikatherapie bedingt sein. Davon abzugrenzen sind durch Toxin-bildende *Clostridium difficile* verursachte Diarrhöen, die immer häufiger auch ambulant erworben werden⁵. Auf Notfallstationen kommt der effektiven Triage von Patienten mit infektiöser Diarrhö auch spitalhygienische Bedeutung zu: Pathogene mit tiefer infektiöser Dosis wie Shigellen und EHEC, aber auch Protozoen und Viren⁵ werden besonders leicht auf andere Personen übertragen und bergen das Risiko von Spitalepidemien in sich. Die zeitnahe Identifikation dieser Patienten liegt somit im Interesse von Patient und Institution.

Zeitliche Häufung von Krankheitsfällen unklarer Ätiologie

Bei zeitlicher Häufung von Krankheitsfällen mit unergiebigem Anamnese und wenig charakteristischer klinischer Präsentation kann die Syndrom-orientierte Abklärung der ersten Krankheitsfälle ein einfacher und letztlich auch kosteneffizienter Weg zur zeitnahen Klärung einer unklaren Situation sein.

Fazit

«I envisage that in the near future, conventional laboratory methods directed at isolating specific pathogens will become second-line tools to be deployed only when multiplex screening deems it necessary» schrieb kürzlich Prof. Franz Allerberger von der Agentur für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (AGES) Österreich¹¹. Die Vorteile des molekularbiologischen, Kultur-unabhängigen Erregernachweises liegen in erster Linie in der zeitnahen Verfügbarkeit der Untersuchungsergebnisse und der relativen Unempfindlichkeit gegenüber Störeinflüssen während Probennahme und -transport. Mögliche Nachteile liegen darin, dass nur Bekanntes gesucht und nachgewiesen werden kann; neu auftretende Pathogene bzw. Varianten von bekannten Pathogenen bleiben u.U. unentdeckt, obwohl sie klinisch relevant sind. Die Kombination mit den kulturellen Nachweisverfahren vereint die Vorteile eines zeitnahen, sensitiven und spezifischen Erregernachweises für die unmittelbare Patientenversorgung mit der Möglichkeit, Pathogene mittels Kultur zu isolieren und weitergehend zu charakterisieren.

Literatur

auf www.risch.ch/riport81

Autor

PD Dr. med. Thomas Bodmer
FAMH Medizinische Mikrobiologie
labormedizinisches zentrum Dr Risch · Liebefeld
thomas.bodmer@risch.ch

Akute infektiöse Diarrhö: Diagnostik 2.0

Literatur

- 1 Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. 2015
- 2 Humphries, RM and AJ Linscott. Clin. Microbiol. Rev. 2015; **28**: 3
- 3 DuPont HL. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am. J. Gastroenterol. 1997; **92**: 1962
- 4 Bodmer T. Abklärung der akuten, ambulant erworbenen bakteriellen Diarrhö. *short-Riport* 2015; **41**
- 5 DuPont HL. Bacterial Diarrhea. New Engl. J. Med. 2009; **361**: 1560
- 6 <http://www.blv.admin.ch/themen/04678/04711/04777/index.html?lang=de>
- 7 <http://www.ils.uzh.ch/Diagnostik/NENT.html>
- 8 Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. 2015, p. 1239
- 9 Spina, A et al. Spectrum of enteropathogens detected by the FilmArray GI Panel in a multi-center study of community-acquired gastroenteritis. Clin. Microbiol. Infect. 2015; **21**: 719
- 10 Kotloff, KL et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multi-center Study, GEMS): a prospective, case-control study. Lancet 2013; **382**: 209
- 11 Allerberger, F. Acute diarrhea: new perspectives. Clin. Microbiol. Infect. 2015; **21**: 717