

Infektiöse Diarrhoe

H. D. Nothdurft

Wann Diagnostik? Wann Therapie?

Infectious enteritis – When to do lab studies? When to treat?

Die infektiöse Diarrhoe ist eine sehr häufige Erkrankung, nicht nur in Gebieten mit niedrigem Hygienestandard, sondern auch in Industrieländern wie Deutschland. Sie verläuft vorwiegend als benigne und meist selbstlimitierte Krankheit, aber auch als schwerwiegende oder chronische Infektionen des Darmtrakts. Das Erregerspektrum ist vielfältig.

Klinische Leitsymptome

Bei infektiösen Enteritiden sind besonders folgende Punkte zu beachten (**Tab. 1**):

- **Durchfälle mit Fieber**, die in der kalten Jahreszeit und gehäuft in Gemeinschaftseinrichtungen (z.B. Altersheimen) auftreten, sind häufig durch *Norwalk-Viren* verursacht.
- **Blutig-schleimige Durchfälle** (Dysenterie) mit Tenesmen und Fieber sind typisch für eine Shigellose, können jedoch auch durch *Campylobacter jejuni*, enteroinvasive und enterohämorrhagische *E. coli*, Salmonellen, Yersinien oder *Clostridium difficile* verursacht werden.
- Bei der **Amöbenruhr**, meistens aus dem Ausland importiert wird, sind die Durchfälle ebenfalls blutig-schleimig, zum Teil mit himbeergeleeartigen Auflagerungen. Höheres Fieber oder wesentliche Tenesmen fehlen meist.
- Beim **Typhus abdominalis** treten Durchfälle meist erst spät auf, d. h. in der zweiten oder dritten Krankheitswoche. Blutbeimengungen sind ein Warnsymptom für Dünndarmulzera mit Gefahr massiver Blutung und/oder Perforation.
- Eine **malabsorptive Diarrhoe** mit dünnbreiigen Durchfällen ohne Blut- oder Schleimbeimengungen, Hyperperistaltik, Meteorismus, vermehrter Flatulenz und oft plötzlichen, bevorzugt postprandialen Entleerungen (v.a. morgens) mit zum Teil unberechenbarem Stuhldrang ist typisch für Giardiasis, findet sich jedoch auch bei Kryptosporidiose, Isosporiasis, Cyclosporiasis, enteropathogenen (EPEC) und enteroaggregierenden (EaggEC) *Escherichia coli*-Infektionen.
- **profuse reiswasserartige Durchfälle**, zum Teil mit atonischem Erbrechen (v.a. initial), lassen bei entsprechender Auslandsanamnese an eine Cholera denken, können jedoch auch durch ETEC und andere enteropathogene Erreger ausgelöst werden.
- Durchfälle im Rahmen von **Wurminfektionen** (Strongyloidiasis, Trichuriasis, Fasciolopsiasis, Schistosomiasis u.a.) sind am ehesten bei Kindern zu erwarten, die aus tropischen Entwicklungsländern stammen. Zum Teil besteht eine Dysenterie, häufig liegt eine Bluteosinophilie vor.
- Insbesondere bei Durchfällen **nach vorausgegangener Antibiotikatherapie**, aber auch bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen, alten Patienten und Säuglingen sollte differenzialdiagnostisch stets eine Colitis durch toxinbildende *Clostridium difficile* erwogen werden.
- Bei Patienten mit HIV-Infektion und bei anderen Immunkompromittierten sind zusätzlich **opportunistische Erreger** zu berücksichtigen.
- Schließlich muss stets daran gedacht werden, dass Durchfälle und andere gastrointestinale Beschwerden auch im Rahmen **systemischer Infektionen** auftreten können. So berichten bis zu 20% der Patienten mit Malaria tropica über Durchfälle und andere gastrointestinale Symptome wie Erbrechen und abdominelle Schmerzen. Bei Fieber und Durchfällen nach Aufenthalt in Malariagebieten ist daher durch mikroskopische Blutuntersuchung immer eine Malaria auszuschließen.

kurzgefasst: Die klinischen Leitsymptome können häufig schon wichtige Hinweise auf die Ätiologie von Durchfallerregern geben.

Patientenmanagement

Das diagnostische und therapeutische Vorgehen richten sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, dem Lebensalter des Patienten, den vorliegenden Grunderkrankungen und ggf. den isolierten Erregern. Bei der unkomplizierten Diarrhoe des Erwachsenen ohne Grunderkrankungen ist eine unspezifische symptomatische Therapie ohne gezielte Diagnostik ausreichend. Eine ätiologische Abklärung

Institut
Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Universität München

Korrespondenz
Prof. Dr. Hans Dieter Nothdurft · Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin
Universität München · Leopoldstraße 5 · 80802 München

eingereicht: 30.4.2004 · akzeptiert: 9.8.2004

Bibliografie
DOI: 10.1055/s-2004-831389

Dtsch Med Wochenschr 2004; 129:S107–S110 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

rung ist weder nutzen- noch kosteneffektiv. Warnsymptome, die auf einen komplizierten Verlauf hinweisen, sind:

- profuse Diarrhoen und/oder massives Erbrechen,
- Blutbeimengungen im Stuhl oder blutig-schleimige Durchfälle (Dysenterie),
- hohes und/oder anhaltendes Fieber,
- ausgeprägte Allgemeinsymptome.

In diesen Fällen ist eine gezielte Diagnostik und bei Hinweisen für Enteroinvasivität (Dysenterie, Fieber) ggf. auch eine empirische antimikrobielle Initialtherapie angezeigt. Weitere Indikationen zur gezielten Diagnostik sind: Durchfallerkrankungen mit epidemiologischer Relevanz (Gruppenerkrankungen, Epidemien), chronische bzw. chronisch-rezidivierende Durchfälle, Durchfälle bei Immunkompromittierten.

Diagnostisches Vorgehen

Die mikrobiologische Diagnostik sollte gemäß den Leitlinien für die gestufte Stuhl diagnostik erfolgen (**Tab.2** und **3**). Bereits das Minimalprogramm muss sensitive und spezifische Methoden zum Nachweis der wichtigsten bakteriellen und parasitären Enteropathogene umfassen und ist entsprechend Anamnese, Krankheitsbild, Lebensalter und eventuellen Grunderkrankungen des Patienten zu ergänzen (**Abb.1**).

Eine diagnostische Abklärung sollte immer erfolgen bei

- akuter blutiger Diarrhoe, schwerer Allgemeinsymptomatik (Apathie, Exsikkose, Fieber),
- schwerer Begleiterkrankung,
- Diarrhoe bei Säuglingen und Kleinkindern,
- kollektiven Durchfallerkrankungen,
- Mitarbeitern der lebensmittelverarbeitenden Industrie.

Bereits die direkte mikroskopische Untersuchung von Nativstuhl und Gram-gefärbtem Stuhlausstrich ergibt wichtige Informationen. Fäkale Leukozyten und Erythrozyten oder blutige Stühle finden sich in der Regel nur bei enteroinvasiven und Zytotoxin-bildenden Erregern. Stark bewegliche und in der Färbung gramnegative gekrümmte Stäbchenbakterien weisen auf *Campylobacter* oder *Vibrio spp.* hin. Bei Verdacht auf Cholera ist eine orientierende Schnell diagnose mit immobilisierenden Antiseren (Immobilisationstest) oder mittels Koproantigentests möglich. Trophozoiten von *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* und einigen anderen Intestinalprotozoen können bereits im Nativstuhl identifiziert werden. Wichtig ist hierbei die möglichst sofortige Untersuchung von frischem Stuhl bzw. eines Rektalabstrichs oder von endoskopisch gewonnenem Material.

- Molekularbiologische Verfahren (z. B. PCR) haben derzeit in der Routine-Diagnostik keinen definierten Stellenwert.
- Virologische Suchtests sind nur bei Säuglingen und Kleinkindern (Rotaviren) sowie bei epidemiologischen Fragestellungen (Norwalk-Viren in Gemeinschaftseinrichtungen) angezeigt.
- Der quantitative Nachweis von Clostridium difficile-Toxin sowie von Pilzen im Stuhl ist nur bei Durchfällen nach

Tab. 1 Infektiöse Enteritis: Symptomatik und spezifische Erreger. EHEC = Enterohämorrhagische E. Coli.

Symptomatik	Fieber	Inkubationszeit	Fäkale Leukos/Erys	Enteropathogene
Nausea, Erbrechen, wässrige Diarrhoe	-	1-18 Std.	negativ	EPEC, präformierte Toxine (Staph. aureus, B. cereus, C. perfringens)
Profuse wässrige Diarrhoe, atonisches Erbrechen	-	5 Std.-3 Tage	negativ	EPEC, Vibrio cholerae
Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Myalgien, Cephalgien	+	12 Std.-3 Tage	negativ	Rotaviren, Adenoviren, Norwalk-/Norwalk-like Viren
Diarrhoe (z.T. blutig) und abdominale Krämpfe	+	1-3 Tage	positiv	Shigella spp., Campylobacter, Salmonella spp., E. histolytica
Gastrointestinale Blutung	-/+	1-5 Tage	Blut	EHEC, Cytomegalovirus
Malabsorptive Diarrhoe, Meteorismus, Völlegefühl	-	1-2 Wochen	negativ	Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum, Cyclospora cayetanensis, Mikrosporidien

Tab. 2 Erregerspektrum und Untersuchungsgänge bei Verdacht auf Darminfektion (MIQ 9)*.

I. Unauffälliger Stuhl („geformt“, „fest“) + fehlende Angaben zum klinischen Bild einer enteralen Infektion

Basisprogramm:

- Salmonellen
- Shigellen
- Yersinien

nach Auslandsaufenthalt:

+ Parasiten (Protozoen + Helminthen)

*Qualitätsstandards in der mikrobiologischen Diagnostik - Infektionen des Darms (DGHM 4/2000)

operativen Eingriffen und/oder vorhergegangener Antibiotika-Gabe sinnvoll.

- Koproantigen-ELISAs können die Sensitivität der Diagnostik bei Verdacht auf Giardiasis oder intestinale Amöbiasis erhöhen, insbesondere wenn eine sofortige Untersuchung des frischen Stuhls nicht möglich ist.
- Serologische Untersuchungen sind sinnvoll bei Verdacht auf invasive Amöbiasis (Amöbenruhr, Amöbom, Amöben-Leberabszess), Schistosomiasis und extraintestinale reaktive Folgekrankheiten wie Arthritis, Reitersyndrom, Erythema nodosum, Guillain-Barré-Syndrom (Yersinienserologie, evt. Campylobacterserologie).

Bei protrahierten (Dauer 2 Wochen) und chronischen bzw. chronisch-rezidivierenden Durchfällen (Dauer > 4 Wochen) sind zunächst mehrfach wiederholte Stuhluntersuchungen angezeigt unter besonderer Beachtung von Erregern, die protrahierte oder chronische Diarrhoen verursachen können. Zudem sind chronische systemische Infektionen mit Darmbeteiligung und bei Immunkompromittierten zusätzliche opportunistische Infektionen zu berücksichtigen. Bei negativen mikrobiologischen Befunden ist eine weitere gastroenterologische Abklärung einschließlich funktioneller und endoskopischer Untersuchungen erforderlich.

Tab.3 Erregerspektrum und Untersuchungsgänge bei Verdacht auf Darminfektion (MiQ 9)*. EPEC = Enteropathogene E. Coli; ETEC = Enterotoxische E. coli.

II. Ambulante Patienten mit wässriger Diarrhoe

Standard: = Basisprogramm + <i>Campylobacter</i>	zusätzlich bei: Kindern <3 Jahren: + EPEC + EHEC
	nach Auslandsaufenthalt: + <i>Aeromonas</i> + <i>Vibrio</i> + Protozoen
	nach Antibiotika/Operation: + <i>C. difficile</i> + Pilze (quantitativ)

*Qualitätsstandards in der mikrobiologischen Diagnostik – Infektionen des Darmes (DGHM 4/2000)

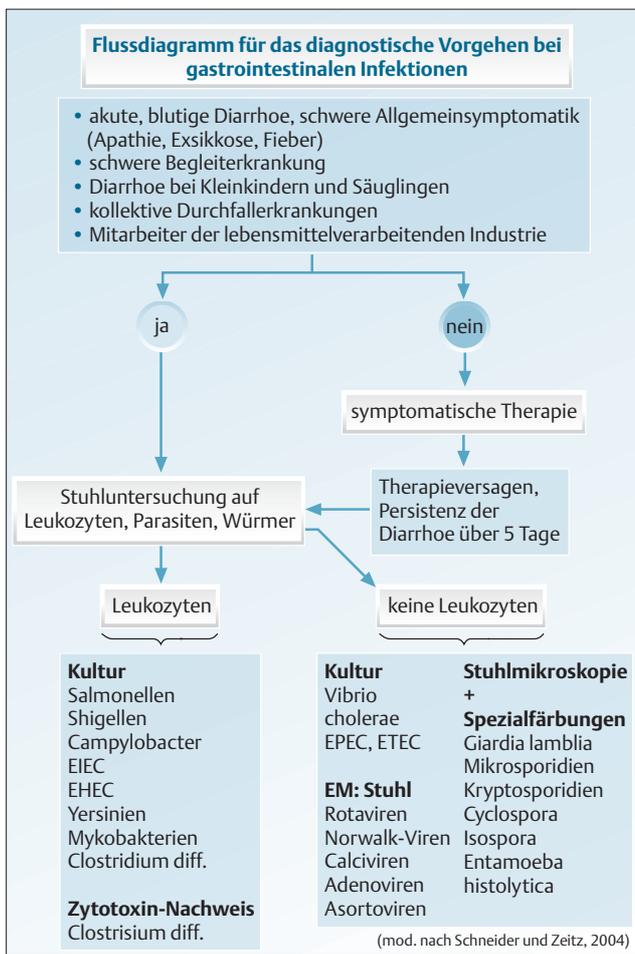


Abb. 1 Flussdiagramm für das diagnostische Vorgehen bei gastrointestinalen Infektionen.

kurzgefasst: Eine mikrobiologische Diagnostik sollte bei schwerem Verlauf, bei chronischen Durchfällen, bei Immunkompromittierten mit Durchfällen sowie Durchfallerkrankungen mit epidemiologischer Relevanz veranlasst werden. Oft gibt schon die Mikroskopie des nativen Stuhls wichtige diagnostische Hinweise (Leukozyten, Parasiten).

Therapeutisches Vorgehen

Die therapeutischen Möglichkeiten umfassen den Ausgleich von Flüssigkeits- und Elektrolytverlust, symptomatische Therapie-maßnahmen und die Chemotherapie.

Orale und parenterale Rehydratation

Bei der unkomplizierten Diarrhoe ist ein Ausgleich des Mineral- und Flüssigkeitsverlustes durch vermehrtes Trinken und Salzaufnahme ausreichend. Bei ausgeprägtem Flüssigkeits- und Elektrolytverlust sollte vor allem bei Kleinkindern eine gezielte orale Rehydratation mit Fertigpräparaten durchgeführt werden, die der Zusammensetzung der WHO-Lösung entsprechen. In schweren Fällen (rezidivierendes Erbrechen, profuse Durchfälle) ist eine parenterale Substitution mit entsprechender Bilanzierung und Überwachung angezeigt, die insbesondere bei Kleinkindern, in höherem Alter und bei Grunderkrankungen mit besonderer Empfindlichkeit gegenüber Wasser- und Elektrolytverlusten (z. B. Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz) früh- bzw. rechtzeitig begonnen werden sollte.

Symptomatische Therapiemaßnahmen

Die in der ambulanten Therapie der Diarrhoe häufig angewandten, nicht chemotherapeutisch agierenden Therapeutika lassen sich in vier Gruppen einteilen. *Motilitätshemmer* wie das Loperamid sind in den meisten Fällen symptomatisch gut wirksam und können Durchfallvolumen und Stuhlfrequenz rasch und signifikant reduzieren. Wegen der möglichen Begünstigung von Enteroinvasivität (bes. bei Shigellen) und Darmatonie sollten sie grundsätzlich **nicht bei Kleinkindern oder fieberhaften und/oder dysenterischen Durchfallerkrankungen** angewandt werden. Allerdings ergab sich bei der auf 48 Stunden begrenzten oder mit einem Chinolon kombinierten Gabe von Loperamid kein Hinweis auf eine Begünstigung von Enteroinvasivität oder auf einen verlängerten Krankheitsverlauf bei Erwachsenen mit Shigellosen und anderen enteroinvasiven Enteritiden (2). *Wismutsubsalicylat* wirkt antisekretorisch, antibakteriell und als Absorbens. Es kann die Krankheitsdauer signifikant verkürzen. Nachteile sind die erforderlichen hohen Dosen und mögliche Nebenwirkungen. Weitere antisekretorische Substanzen sind in klinischer Erprobung. Zaldaride, ein potenter und selektiver *Calmodulininhibitor* mit ausgeprägten antisekretorischen Eigenschaften und ohne Einfluss auf die Darmmotilität, zeigte eine dem Loperamid vergleichbare Wirksamkeit und im Vergleich zu Placebo eine Krankheitsreduktion von 43% (9).

Die verschiedenen *Adsorbentien* und *Probiotika* ergaben, obwohl oft und gerne in der Praxis eingesetzt, in kontrollierten Studien keine sicher signifikante Wirksamkeit (5).

kurzgefasst: Zur Therapie von Durchfallerkrankungen kommen zunächst Rehydratation sowie symptomatische Maßnahmen zum Einsatz.

Chemotherapie

Beim Nachweis spezifischer Enteropathogene kann eine gezielte Chemotherapie erforderlich sein, allerdings ist diese nicht in jedem Fall notwendig. Unkomplizierte Infektionen mit enteritischen *Salmonellen* und *Campylobacter jejuni* sollten nur bei Immunkompromittierten behandelt werden oder wenn zum Zeitpunkt des Nachweises noch wesentliche Beschwerden vorliegen. Bei Shigelleninfektionen ist aufgrund der hohen Infektiosität auch bei fehlender

Tab. 4 Initiale Chemotherapie bei komplizierter infektiöser Diarrhoe (nach Einleitung einer gezielten Diagnostik).

	Mittel der Wahl	Alternativen Reservemittel
Erwachsene	Chinolone, Azithromycin	Cotrimoxazol, Doxycyclin
Kinder	Azithromycin, Cotrimoxazol	Ampicillin
Schwangere	Ampicillin, Erythromycin	Cephalosporine

oder bereits abgeklungener Symptomatik eine antibiotische Behandlung gerechtfertigt. Vor allem bei importierten Shigellosen ist häufig mit Antibiotikaresistenzen zu rechnen. Mittel der Wahl sind Fluorochinolone, da Resistenzen hier noch relativ selten sind (ggf. Sensibilitätsstestung). Bei *Campylobacter spp.* sind Chinolonresistenzen weltweit beschrieben, vor allem in Thailand. Erythromycin und Azithromycin sind dann meist noch wirksam. Mittel der Wahl zur Therapie der Lambliasis sind Nitroimidazole (Metronidazol u. a.), die intestinale Amöbiasis wird mit Metronidazol und Diloxanidfuroat (zur Eradikation der Darmlumeninfektion) behandelt. Bei fakultativ oder fraglich pathogenen Protozoen wie *Blastocystis hominis* oder *Dientamoeba fragilis* ist bei bestehenden Durchfällen ein medikamentöser Therapieversuch mit Metronidazol gerechtfertigt.

Wegen des hohen Anteils bakterieller Pathogene sind bei der infektiösen Diarrhoe antibakterielle Chemotherapeutika auch bei der empirischen Therapie von Bedeutung. Verschiedene Substanzen zeigten in kontrollierten Studien eine signifikante Reduktion der Krankheitsdauer und zum Teil auch der Komplikationsrate (8). Die in älteren Studien wirksamen Chemotherapeutika wie Ampicillin, Trimethoprim, Cotrimoxazol und Doxycyclin sind wegen der hohen Prävalenz resistenter Enteropathogene in vielen Regionen der Welt nur noch von begrenztem Wert. Mittel der Wahl sind derzeit die Fluorochinolone, da sie am wenigsten Resistenzproblemen unterliegen und im Hinblick auf eine Verkürzung der Krankheitsdauer die besten Ergebnisse zeigen [2]. In neueren Studien wurde gezeigt, dass Azithromycin gegenüber Levofloxacin zumindest gleichwertig in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit ist (1).

Rifaximin, ein nichtresorbierbares Rifamycinderivat, wurde gerade in Europa zugelassen. In den bisher vorliegenden Studien zeigte es in Dosierungen von 3×200mg oder 2×400mg täglich oral über 3 Tage eine signifikante Verkürzung der Krankheitsdauer gegenüber Placebo (um ca. 50%) und erwies sich als ebenso effektiv wie Ciprofloxacin (10).

Unbestritten ist die Indikation zur ungezielten Initialtherapie bei blutigen bzw. blutig-schleimigen Durchfällen (Dysenterie) sowie bei hohem und/oder anhaltendem Fieber als Zeichen einer enteroinvasiven Infektion (Tab. 4). Wenn möglich sollte die Therapie nach Abnahme von Kulturen (Stuhl, ggf. Blut) und – bei Rückkehr von Tropenreisen – nach Ausschluss einer Amöbiasis erfolgen. Bei Erwachsenen werden bevorzugt Chinolone verwendet, z. B. Ciprofloxacin 2×500mg täglich über 3 Tage (bei Dysenterie bis zu 5 Tagen). Alternativen sind, vor allem bei Kindern, Azithromycin oder Cotrimoxazol, bei Schwangeren Ampicillin oder Erythromycin. Beim Nachweis spezifischer Enteropathogene muss die empirische Initialtherapie ggf. angepasst werden.

Einige Autoren empfehlen bei unkomplizierter, wässriger Reisediarrhoe auch eine empirische Initialtherapie (z. B. Ciprofloxacin zweimal 500mg täglich über 1–3 Tage bzw. bis zur Besserung der Symptome), um die Krankheitsdauer zu verkürzen und eventuellen Komplikationen vorzubeugen (3). Bereits eine Einmaldosis von 500mg Ciprofloxacin (Beginn nach drei Durchfällen) erwies sich bei der unkomplizierten Reisediarrhoe zur Verkürzung der Krankheitsdauer als wirksam (auf durchschnittlich 21h vs. 50h bei Placebo) (6). Dem ist jedoch entgegen zu halten, dass jede antibiotische Therapie Risiken birgt. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind nicht selten, Antibiotika sind unwirksam gegen parasitäre und virale Erreger, und die Wahl des falschen Therapeutikums kann die Erkrankung bei nicht geklärter Mikrobiologie verschlimmern. Vor allem führt eine zu leichtfertige Anwendung der Antibiotika zum bekannten Problem der Resistenzbildungen. Antibakterielle Chemotherapeutika sollten zur empirischen Initialtherapie daher zurückhaltend eingesetzt werden und auf schwere und komplizierte Verläufe (s.o.) beschränkt bleiben.

kurzgefasst: Zur empirischen antibiotischen Initialtherapie haben sich vor allem Chinolone und Azithromycin bewährt. Bei Schwangeren und Kindern kommen alternativ auch Cotrimoxazol, Ampicillin und Erythromycin in Betracht.

Literatur

- Adachi JA, Ericsson CD, Jiang ZD, DuPont MW, Martinez-Sandoval F, Knirsch C, DuPont HL. Azithromycin found to be comparable to levofloxacin for the treatment of US travelers with acute diarrhea acquired in Mexico. *Int J Infect Dis* 2003; 37: 1165–1171
- Ericsson CD. Travellers' diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 116–124
- Harms G, Dorner F, Bienzle U, Stark K. Infektionen und Krankheiten nach Fernreisen. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 1748–1753
- Kist M, Bockemühl J, Aleksic S et al. MIQ 9, 2000 Infektionen des Darmes. Urban & Fischer, München, Jena. In: Mauch H, Lütticken R, Gatermann S (Hrsg.) Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. 2000
- Kollaritsch H, Kremsner P, Wiedermann G, Scheiner O. Prevention of Traveler's Diarrhea: Comparison of Different Non-antibiotic Preparations. *Trav Med Internat* 1989; 6: 9–17
- Salam I, Katelaris P, Leigh-Smith S, Farthing MJ. Randomised trial of single-dose ciprofloxacin for travellers' diarrhoea. *Lancet* 1994; 344: 1537–1539
- Schneider T, Zeitz M. Häufige infektiöse Enteritiden, Teil 1: Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 527–531
- Schneider T, Zeitz M. Die Infektiologie Springer, Adam D. Et al. (Hrsg.). 2004: 470–505
- Silberschmidt G, Schick MT, Steffen R et al. Treatment of travellers' diarrhoea: zaldaride compared with loperamide and placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 871–875
- Steffen R. Rifaximin: a nonabsorbed antimicrobial as a new tool for treatment of traveler's Diarrhea. *J Travel Med* 2001; 8 (Suppl 2); S34–S39