



Wann sind Stuhlkulturen bei Patienten mit akuter infektiöser Diarrhoe sinnvoll?

Niklaus Gyr^a, Nur Haque Alam^b, Reto Nüesch^a

^a Medizinische Poliklinik, Bereich Medizin, Universitätsspital Basel

^b International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Dhaka, Bangladesch

Wann sind Stuhlkulturen bei Patienten mit akuter infektiöser Diarrhoe sinnvoll?

Quintessenz

- Die Durchführung von bakteriologischen und parasitären Stuhluntersuchungen bei nichtselektierten Patienten mit Diarrhoe ist unergiebig und kostspielig.
- Bis zu 50% der Ursachen von infektiöser Diarrhoe in unseren Breitengraden sind viral und darum durch eine Stuhluntersuchung auf Bakterien nicht zu diagnostizieren.
- Falls eine bakterielle Ursache vorliegt, werden in einer einzigen Stuhlprobe 98% der Erreger identifiziert (Ausnahme: Salmonellen).
- Die Durchführung einer bakteriologischen Stuhluntersuchung ist sinnvollerweise in einen Algorithmus zum Management der infektiösen Diarrhoe einzubauen und dann zu veranlassen, wenn eine schwerwiegende Erkrankung, eine besondere Risikosituation oder eine beruflich bedingte Indikation vorliegt.

Quand est-il indiqué de demander des cultures de selles chez des patients souffrant de diarrhée infectieuse aiguë?

Quintessence

- *Les examens bactériologiques et parasitaires de selles sont non rentables et coûteux dans un collectif de patients non sélectionnés.*
- *Sous nos latitudes, jusqu'à 50% des diarrhées infectieuses sont d'étiologie virale et ne seront donc pas diagnostiquées dans un examen de selles à la recherche de bactéries.*
- *S'il y a une étiologie bactérienne, 98% des pathogènes seront identifiés dans un seul échantillon de selles (exception: salmonelles).*
- *Un examen bactériologique des selles doit être incorporé dans un algorithme de management de la diarrhée infectieuse, et ne doit être demandé que s'il y a une maladie grave, un risque particulier ou une indication professionnelle.*

Traduction Dr G.-A. Berger

When are stool cultures appropriate in patients with acute infectious diarrhea?

Summary

- Bacteriological and parasitic stool examinations in an unselected patient population with diarrhea are unproductive and expensive.
- Up to 50% of the causes of infectious diarrhea in our regions are viral and thus not diagnosable by stool examination for bacteria.
- If the cause is bacterial, 98% of pathogens are identified in a single stool sample (exception: *Salmonellae*).
- Bacteriological stool examinations should most appropriately form part of a management algorithm for infectious diarrhea and be prescribed in the presence of severe disease, a special risk situation or a professional indication.

Translation R. Turnill, MA

* CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 959 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

* Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 960 ou sur internet sous www.smf-cme.ch.

Einleitung

Nach wie vor stellen Durchfallerkrankungen weltweit ein grosses Gesundheitsproblem dar und verursachen eine erhebliche Morbidität und Mortalität. Schätzungsweise 2,5 Millionen Kinder unter fünf Jahren sterben jährlich an Durchfallerkrankungen. In den Vereinigten Staaten schätzt man die Häufigkeit der Diarrhoe auf 211 bis 350 Millionen Episoden pro Jahr, welche mit 73 Millionen Arztkonsultationen, 1,8 Millionen Hospitalisationen und 3100 Todesfällen einhergehen [1]. Einem besonderen Risiko ausgesetzt sind in unseren Breitengraden Insassen von Tageskliniken, Reisende, geriatrische Patienten und Patienten mit einer HIV-Infektion [2]. Mit der kontinuierlichen Entdeckung von neuen Erregern sind Ärzte und Laboratorien gefordert, deren Identifizierung zu ermöglichen und die entsprechende Diagnostik anzubieten. Unter den zahlreichen Analysen der klinischen Mikrobiologie gibt es kaum kosten- und arbeitsintensivere als die Stuhlkulturen. Die mikrobiologische Aufarbeitung von Stuhl basiert auf einem schrittweisen Vorgehen und bedarf spezieller Nährböden zur Differenzierung der Organismen (Tab. 1 ↻). Die Zahl der speziellen Kulturmedien, der hohe Arbeitsaufwand sowie die eher bescheidene Sensitivität der Stuhlkulturen machen die Stuhluntersuchung zu einem der teuersten diagnostischen Labortests überhaupt [3, 4]. Entsprechend amerikanischen Schätzungen beliefen sich die Kosten in den 80er Jahren auf etwa 952 bis 1200 Dollar pro positives Stuhlresultat. Am Universitätsspital Basel werden für eine Stuhlbakteriologie derzeit 82 Franken bei negativem Befund und 162 Franken bei positivem Befund berechnet. Kosten und Nutzen sind daher bei den mikrobiologischen Stuhlanalysen besonders sorgfältig abzuwägen. Die meisten Durchfallerkrankungen verlaufen bei uns in einer leichten Form und sind selbstbegrenzt; zudem ist eine Grosszahl von ihnen durch Viren verursacht, bei denen bakteriologische Stuhlkulturen diagnostisch nicht weiterhelfen [5]. Es wäre daher sowohl für praktizierende als auch im Spital tätige Ärzte höchst wünschenswert,

über klare Richtlinien zum Einsatz von Stuhlkulturen bei infektiöser Diarrhoe zu verfügen. Leider sind solche in der Literatur kaum zu finden, meist nicht validiert und schon gar nicht aktualisiert. Es ist unser Anliegen, auf der Basis vorhandener Richtlinien zum Einsatz von Stuhlkulturen bei infektiöser Diarrhoe eine aktuelle Empfehlung für den Arzt in Praxis und Klinik zu erarbeiten, die das korrekte Management der Durchfallerkrankung ermöglichen soll.

Wie werden mikrobiologische Stuhluntersuchungen bei infektiöser Diarrhoe in der Praxis eingesetzt?

Kürzlich berichteten Hennessy et al. [4] über eine Untersuchung zum diagnostischen Vorgehen von Ärzten in der Praxis bei Patienten mit akuter Diarrhoe in fünf Staaten der USA. Die 1990 durchgeführte Studie schloss 2839 Ärzte aus Connecticut, Georgia, Minnesota, Oregon und Kalifornien ein. Von 1783 mitwirkenden Ärzten sagten 784 aus, beim zuletzt behandelten Patienten mit Durchfall eine Stuhlkultur in Auftrag gegeben zu haben. Bei Patienten mit einer HIV-Infektion, mit blutigem Stuhl nach einer Reise in die Tropen, mit Diarrhoe von mehr als drei Tagen, mit der Notwendigkeit intravenöser Rehydratation oder Fieber wurde dabei häufiger eine bakteriologische Stuhlabklärung angeordnet. Rund 28% der Ärzte wussten nicht, ob die von ihnen veranlasste Stuhlkultur den Nachweis von *Escherichia coli* O 157:H 7 mit einschloss; für *Yersinia* und *Vibrio*arten traf dies in 40% zu. Die Ärzteschaft war der Meinung, dass eine routinemässige Stuhlkultur per se die Suche nach Salmonellen und Shigellen (99% der Antwortenden), *Campylobacter*arten (95%), *Escherichia coli* O 157:H 7 (70%), *Yersinia*- (64%) und *Vibrio*arten (44%) beinhaltet. Entsprechende Nachfragen wurden nicht gestellt.

Ausbeute der mikrobiologischen Stuhluntersuchungen bei infektiöser Diarrhoe

Die Ausbeute von Stuhlkulturen bei Patienten mit akuter infektiöser Diarrhoe ist enttäuschend niedrig. So fielen in einer Studie von Koplan et al. 1980 [3] nur gerade 2,4% der untersuchten Stuhlkulturen von insgesamt 2468 Personen mit Diarrhoe positiv aus. In weniger als 5% führte das Resultat der Stuhlanalyse zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens. Neuere Daten des «Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet)» bestätigen die Feststellungen von Koplan, indem von 233 212 Stuhlproben nur gerade 0,49% für Salmonellen und 0,6% für Shigellen positiv waren [1]. Für *Campylobacter jejuni* und *Escherichia coli* O 157:H 7 resultierten keine bes-

Tabelle 1. Erreger der akuten infektiösen Diarrhoe.

Viren, bis 50%	Bakterien	Protozoen
Rotavirus	<i>Shigella</i> spp.	<i>Giardia lamblia</i>
Norovirus	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Entamoeba histolytica</i>
enterales Adenovirus	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Cryptosporidium parvum</i>
Calicivirus	<i>Escherichia coli</i> spp.	<i>Cyclospora cayatanensis</i>
Astrovirus	<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Isospora belli</i>
Small-round-Viren	<i>Clostridium difficile</i>	
Coronavirus	<i>Clostridium perfringens</i>	
Herpes-simplex-Virus	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Zytomegalie-Virus	<i>Bacillus cereus</i>	
	<i>Vibrio</i> spp.	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
	<i>Laribacter hongkongensis</i>	

seren Werte. Hingegen erreichen Untersuchungen, die an gezielten Gruppen wie Reisenden oder Patienten mit akuter Diarrhoe innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Erkrankung durchgeführt wurden, eine deutlich bessere Ausbeute. Interessant ist die Beobachtung, dass Stuhlkulturen von hospitalisierten Patienten mit Durchfall nach dem dritten Hospitalisationstag 15–50% aller Stuhlanalysen ausmachen, während sie aber einer Studie gemäss lediglich 1 von 191 positiven bakteriologischen Befunden darstellen. Allerdings waren bis zu 25% dieser Stuhlproben positiv auf *Clostridium-difficile*-Toxine [6].

Die ernüchternde Bilanz der Ausbeute nichtselektierter Stuhluntersuchungen liess nach Wegen suchen, die Patienten besser auszuwählen, d.h. die Prävalenz der bakteriellen Erreger zu erhöhen. In der Tat stieg durch den Nachweis von Laktoferrin und okkultem Blut im Stuhl die Wahrscheinlichkeit, in der Stuhlkultur einen invasiven Keim zu finden, um das Fünffache an. Der Einsatz dieses Screeningtests erscheint kosteneffektiv. Das Feststellen von Leukozyten im Stuhl war hingegen weniger ergiebig [7]. Somit ist zu vermuten, dass mit zunehmendem Schweregrad des Durchfalls und bei Vorliegen eines dysenterischen Syndroms mit Fieber, Blut, Tenesmen und Schmerzen sowie bei Nachweis von okkultem Blut und positivem Laktoferrintest vermehrt positive Stuhlkulturen gefunden werden.

Wie viele Stuhlkulturen sind diagnostisch sinnvoll?

Im Gegensatz zu allgemein akzeptierten Richtlinien zur Abklärung von Patienten mit akuter infektiöser Diarrhoe besteht ein grösserer Konsens in bezug auf die Zahl der zur Sicherung der Diagnose notwendigen Stuhluntersuchungen. Gut 98% der insgesamt nachweisbaren enteropathogenen Bakterien liessen sich in einer Studie an Kindern bereits in der ersten Stuhlprobe nachweisen [8]. Eine kürzlich veröffentlichte Übersicht über 601 Institutionen des «American Pathologists Q-Probes Program» mit insgesamt 59 500 Stuhlproben, an denen sowohl Kulturen als auch parasitologische Untersuchungen durchgeführt wurden, ergab eine Nachweisquote von 99% für bakterielle Erreger in der ersten und zweiten Probe und eine solche von 99,8% für Parasiten bei drei Stuhlproben [9]. Der Preis eines zusätzlichen positiven Tests gegenüber einer einmaligen Analyse steigt pro positives Resultat um das Tausendfache an. Das Bundesamt für Gesundheit gibt in seinen Anleitungen mit dem Titel «Infektionskrankheiten» keine brauchbaren Hinweise zur mikrobiologischen Stuhluntersuchung bei akuter infektiöser Diarrhoe. Es empfiehlt lediglich, bei Salmonellen wegen der periodischen Ausscheidung der Erreger mehrere Stuhlproben durchzuführen.

Der Einsatz mikrobiologischer Stuhluntersuchungen in den Richtlinien für das Management der infektiösen Diarrhoe

Wiederholt wurden «Praxisguidelines» für das Management der infektiösen Diarrhoe in Industrieländern publiziert, wobei erstaunlicherweise die vor kurzem veröffentlichten Richtlinien der «European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Working Group on Acute Diarrhea» [10] keine Empfehlungen für den Einsatz der mikrobiologischen Diagnostik enthielten. Neuere Arbeiten aus den Vereinigten Staaten setzen sich jedoch mit den Kriterien auseinander, die eine mikrobiologische Untersuchung des Stuhls bei Diarrhoe rechtfertigen lassen [1, 11, 12]. Dabei geht die Arbeitsgruppe der «Infectious Diseases Society of America» im Rahmen ihrer Richtlinien detailliert auf die Stuhlanalyse bei infektiöser Diarrhoe ein, insbesondere wegen des sich ausweitenden Spektrums gastrointestinaler Erreger und wegen der zunehmenden Kosten im Gesundheitswesen. Einige gastrointestinale Infekte werden über Esswaren und Wasser oder von Person zu Person übertragen und bergen aufgrund der Globalisierung der Nahrungsmittelindustrie ein grosses Gefahrenpotential. Die Autoren schlagen selektive Stuhlanalysen vor, mittels derer man je nach Typ, Schweregrad, Epidemiologie, Immunstatus und Exposition über eine Untersuchung entscheiden kann. So empfehlen sie die Suche nach *Escherichia coli* O 157:H 7 bei allen Patienten mit blutigem Durchfall oder mit hämolytisch-urämischem Syndrom. Weiter plädieren sie für die Durchführung von Stuhlkulturen auf Vibrioarten bei Patienten, die innerhalb der letzten drei Tage Muscheln gegessen haben, und schliesslich auf *Yersinia enterocolitica* bei Durchfall im Winter. Ferner wird auf die sogenannte «Drei-Tage-Regel» Wert gelegt: Stuhlproben von Patienten, die erst drei Tage nach Hospitalisationsbeginn Durchfall entwickeln, zeigen – wie oben erwähnt – eine sehr geringe Ausbeute bakterieller Pathogene wie Campylobacter, Salmonellen, Shigellen oder Parasiten. Es wird geschätzt, dass durch den Verzicht auf die routinemässigen Stuhlanalysen drei Tage nach Hospitalisation bis zu 73 Millionen Dollar in den USA gespart werden könnten. Allerdings ist umgekehrt bei dieser Kategorie von Patienten die Suche nach *Clostridium-difficile*-Toxinen um so wichtiger.

Die Expertengruppe weist zudem darauf hin, dass die inflammatorische Diarrhoe durch invasive Pathogene, d.h. Bakterien wie Salmonellen, Shigellen, Campylobacterarten und *Yersinia*, verursacht wird. Die für eine inflammatorische Diarrhoe typische Klinik mit Fieber, Tenesmen, blutigem Stuhl sowie bei milderer Verlaufsform der Nachweis von okkultem Blut und Laktoferrin lassen eine gezielte mikrobiologische Analyse des Stuhles sinnvoll erscheinen. Es ist aber fest-

Tabelle 2. Schweregrad der Diarrhoe.

	<i>mild bis mässig</i>	<i>schwer</i>
<i>nichtinflammatorische Diarrhoe</i> «Cholera-Syndrom»	Fieber ≤ 38 °C milde Dehydratation	Fieber > 38 °C Dehydratation $\geq 10\%$ des Körpergewichtes Elektrolytentgleisung Volumenschock
<i>inflammatorische Diarrhoe</i> «Dysenterie-Syndrom»	Hämokult positiv Leukozyten positiv Laktoferrintest positiv Fieber ≤ 38 °C Tenesmen	Blut im Stuhl makroskopisch Eiter im Stuhl Fieber > 38 °C schwere Bauchkrämpfe septisch-toxischer Allgemeinzustand

Tabelle 3. Typ der Diarrhoe: Charakteristika des inflammatorischen und nichtinflammatorischen Durchfalls.

	<i>inflammatorische Diarrhoe</i>	<i>nichtinflammatorische Diarrhoe</i>
<i>Synonym</i>	Dysenterie-Syndrom invasiv-zytotoxische Diarrhoe	Cholera-Syndrom nichtinvasive Diarrhoe
<i>Klinik</i>		
Stuhlvolumen	klein	gross
Stuhlcharakteristik	blutig	wässrig
Schmerzlokalisierung	linker Unterbauch	periumbilikal
Vomitus	selten	häufig
Tenesmen	ja	nein
Fieber	ja	gelegentlich

zuhalten, dass bakterielle Pathogene auch ohne entzündliche Veränderungen der Darmwand zu Durchfall führen können (z.B. enterotoxigene *Escherichia coli*). Die zurzeit vorliegenden Algorithmen für das Management der akuten infektiösen Diarrhoe sind prospektiv nicht evaluiert und gelten daher lediglich als Expertenmeinung.

Aktuelle Empfehlungen zum Einsatz der Stuhlmikrobiologie bei infektiöser Diarrhoe

Die bisherigen in der Literatur dokumentierten Forschungsergebnisse lassen keine auf eindeutiger Evidenz basierte Schlussfolgerungen zum Einsatz der Stuhlkulturen bei infektiöser Diarrhoe zu. Trotzdem ermöglichen sie einen gewissen Konsens zwischen den Experten und erlauben so, sinnvolle Empfehlungen zu formulieren, die der Wichtigkeit der bakteriologischen Diagnostik sowie der für uns heute immer bedeutenderen Kosteneffizienz von Untersuchungen Rechnung tragen. Solche Empfehlungen sind am besten innerhalb eines allgemeinen Konzeptes zum Management der akuten infektiösen Diarrhoe zu bewerkstelligen. Folgende Aspekte sind dabei zu berücksichtigen:

1. Schweregrad der Diarrhoe (Tab. 2 
2. Typ der Diarrhoe, d.h. Differenzierung zwischen inflammatorischer (mit höherer Prävalenz von bakteriellen Erregern) und nichtinflammatorischer Diarrhoe (Tab. 3 
3. epidemiologische Rahmenbedingungen, Beruf im Lebensmittelbereich;

4. Auswirkungen der bakteriellen Diagnose auf die Behandlung.

Basierend auf verschiedenen Guidelines der Literatur [12] erlauben wir uns, hier eine Synthese (Tab. 4 ) vorzunehmen und zum Gebrauch zu empfehlen. Wünschenswert wäre es, den Algorithmus mittels prospektiver Studien zu evaluieren.

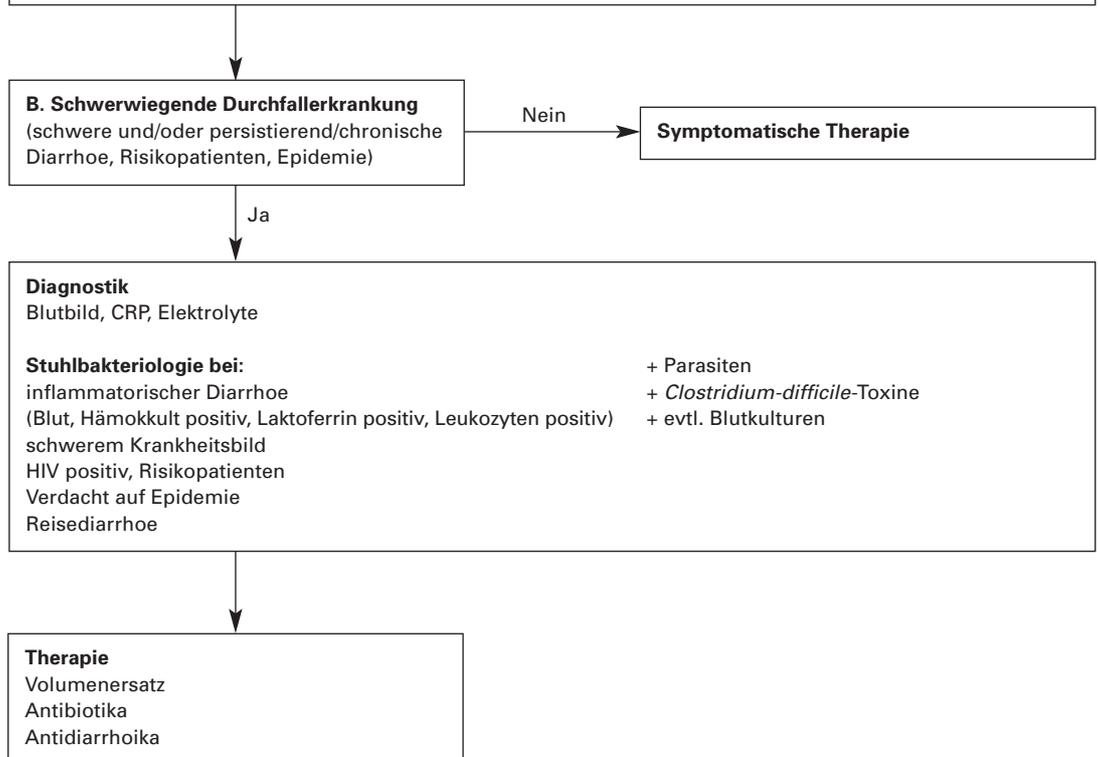
Der Weg zur konkreten Entscheidung, ob eine Stuhlkultur veranlasst werden soll, führt über eine sorgfältige klinische und epidemiologische Analyse zur klinischen Beurteilung, ob es sich um eine schwere oder leichte Form der Krankheit handelt. Im ersten Fall erscheint eine Stuhlkultur dann sinnvoll und ergiebig, wenn Hinweise auf das Vorliegen einer bakteriellen oder parasitären Genese des Durchfalls vorliegen, z.B. bei Symptomen einer inflammatorisch-invasiven Diarrhoe. Bei lediglich gering ausgeprägter Krankheit erübrigt sich in der Regel die mikrobiologische Diagnostik.

Interessenkonflikt

Die Autoren sehen keinerlei Interessenkonflikte in bezug auf die vorliegende Publikation.

Tabelle 4. Algorithmus zum Management der infektiösen Diarrhoe.

A. Klinische und epidemiologische Beurteilung	
1. Schweregrad der Diarrhoe	
2. Dauer der Diarrhoe	
akut	<2 Wochen
persistierend	2-4 Wochen
chronisch	>4 Wochen
3. Abwehrlage des Patienten	
Risikogruppen	HIV-Patienten Betagte >60 Jahre Kleinkinder <5 Jahre Prothesenträger Patienten mit Gefässerkrankungen (z.B. Aneurysma) Patienten mit hämolytischen Anämien
4. Epidemiologie	
«community acquired» Diarrhoe, Reisediarrhoe	Untersuchung auf: Salmonellen Campylobacterarten Shigellen <i>Escherichia coli</i> O 157:H 7 (bei blutigem Stuhl)
nosocomiale Diarrhoe	<i>Clostridium difficile</i> (Toxine A ± B) alle obengenannten
persistierende/chronische Diarrhoe	Parasiten bei HIV: MAI nichtinfektiöser Durchfall



Literatur

- 1 Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331–50.
- 2 Hines J, Nachamkin I. Effective use of the clinical microbiology laboratory for diagnosing diarrheal diseases. *Clin Infect Dis* 1996;23:1292–301.
- 3 Koplan JP, Fineberg HV, Benfari Ferraro MJ, Rosenberg ML. Value of stool cultures. *Lancet* 1980;2:413–6.
- 4 Hennessy TW, Marcus R, Deneen V, Reddy S, Vugia D, Townes J, et al. Survey of physician diagnostic practices for patients with acute diarrhea. clinical and public health implications. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 3):S203–11.
- 5 Wanke CA. Approach to the patient with acute diarrhea. *UpToDate* 2004;12(3). Available from: URL: www.uptodate.com.
- 6 Siegel DL, Edelstein PH, Nachamkin I. Inappropriate testing for diarrheal diseases in the hospital. *JAMA* 1990;263:979–82.
- 7 Huicho L, Campos M, Rivera J, Guerrant RL. Fecal screening tests in the approach to acute infectious diarrhea. A scientific overview. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:486–94.
- 8 Church DL, Cadrain G, Kabani A, Jadavji T, Trevenen C. Practice guidelines for ordering stool cultures in a pediatric population. *Am J Clin Pathol* 1995;103:149–53.
- 9 Valenstein P, Pfaller M, Yungbluth M. The use and abuse of routine stool microbiology. A College of American Pathologists Q-probes study of 601 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:206–11.
- 10 Sandhu BK. Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33(Suppl 2):S36–9.
- 11 Guarino A, Albano F. Guidelines for the approach to out-patient children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 2001;90:1087–95.
- 12 DuPont HL. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1962–75.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Niklaus Gyr
Medizinische Poliklinik
Universitätsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
Tel. 061 265 42 96
ngyr@uhbs.ch