

Schwierigkeiten bei der Interpretation

PCR versus Stuhlkultur

Florian Chevrier^a, dipl. Arzt; Dr. Antony Croxatto^b, PhD, FAMHCentre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne: ^a Service de médecine interne, ^b Institut de microbiologie

Fallbeschreibung

Ein 21-jähriger Patient in sonst bis auf eine Zöliakie gutem Gesundheitszustand wird vorstellig, weil bei ihm trotz seiner glutenfreien Ernährung sechsmal täglich wässriger Stuhl in erheblicher Menge auftritt. Laut seinen Angaben hat er keine Hämatochezie, aber leichte Bauchkrämpfe. Die Beschwerden haben drei Tage zuvor begonnen und sind seither mehr oder weniger unverändert. Er arbeitet als Informatiker, ist in der letzten Zeit nicht verreist und es liegt kein Hinweis auf eine allfällige Ansteckung vor. Bei der klinischen Untersuchung präsentiert er sich weiterhin in gutem Allgemeinzustand, ist normokard (90 Schläge/min), normoton (120/75 mm Hg) und febril (38,3 °C). Das Abdomen ist diffus druckdolent, jedoch ohne Loslassschmerz und Abwehrspannung. Bei der Rektaluntersuchung werden keine Auffälligkeiten festgestellt.

Nachdem bei dem Patienten auch während des Aufenthalts in der Praxis Durchfall aufgetreten ist, lässt der Assistenzarzt, der bei Ihnen eine Praxisassistenz absolviert, den Stuhl mittels PCR-Test («polymerase chain reaction») untersuchen: Dieser fällt positiv auf *Campylobacter* spp. aus.

Frage: Wie interpretieren Sie das Testergebnis?

- Signifikant, angesichts der erhöhten Vortestwahrscheinlichkeit leiten Sie eine Behandlung mit Azithromycin ein.
- Signifikant, ungeachtet der erhöhten Vortestwahrscheinlichkeit warten Sie das Ergebnis der Stuhlkultur ab, bevor Sie eine Antibiotikatherapie einleiten.
- Signifikant, ungeachtet der erhöhten Vortestwahrscheinlichkeit leiten Sie keine Antibiotikatherapie ein.
- Nicht signifikant, es handelt sich wahrscheinlich um ein falsch positives Ergebnis.

Antwort:

Die richtige Antwort ist c.

Diskussion

Die Diagnostik von Durchfallerkrankungen hat sich in den letzten Jahren deutlich gewandelt durch die Einführung molekularbiologischer Tests (seien es Schnell- oder klassische Tests), welche die Bakterienkultur potenziell ersetzen oder zur Früherkennung ein-

gesetzt werden können. Folglich werden zur Diagnose bakterieller, parasitärer oder viraler Gastroenteritiden zahlreiche molekularbiologische Schnelltests auf dem Markt angeboten.

In der Schweiz wird bei Durchfallerkrankungen oftmals der BD MAX™-Test (Becton Dickinson, USA) verwendet [1]. Er umfasst ein Primer-Spektrum, das auf die hierzulande am häufigsten mit Durchfall assoziierten Bakterien und Toxine abzielt:

- *Campylobacter* spp.;
- *Salmonella* spp.;
- *Shigella* spp. und enteroinvasive *Escherichia* (*E. coli*) (*EIEC*);

sowie auf bestimmte Bakterien, deren pathogene Wirkung stärker ausgeprägt ist, etwa:

- Shigatoxine (Sxt1/2), die vor allem von enterohä-morrhagischen *E. coli* (EHEC/STEC/VTEC) und *Shigella dysenteriae* gebildet werden [2].

Abhängig vom klinischen Bild können andere Panels hinzugefügt oder isoliert getestet werden, insbesondere *Clostridioides-difficile*-Toxine und Viren- oder Parasitenpanels. Andere Systeme bieten erweiterte Panels, durch die gleichzeitig bis zu 22 Mikroorganismen erfasst werden können (BIOFIRE®, bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Frankreich) [1].

Aktuellen Studien zufolge bieten molekularbiologische Tests zwar eine bessere Sensitivität und Spezifität als die Kultur [2], andere Studien deuten allerdings darauf hin, dass die Sensitivität des PCR-Tests im Hinblick auf bestimmte Mikroorganismen, insbesondere *Salmonella*, der Anreicherungskultur unterlegen sein könnte [3].

Die Kontroverse ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Testleistungen in Abhängigkeit von den in die Panels inkludierten Zielen variieren. Die Ergebnisse dieser Studien sind mit Vorsicht zu interpretieren, da zahlreiche präanalytische (unter anderem Qualität und Bedingungen der Probennahme, Zeitraum bis zum Transport in das Labor) und analytische Faktoren (unter anderem Testvorbereitung, analysierte Probenmenge) die Leistungen der molekularbiologischen Tests und der Bakterienkulturen beeinflussen können. Es ist zu beachten, dass, wenn dieselbe Stuhlprobe mit beiden Methoden analysiert wird, die Kultur im Allgemeinen eine geringere Sensitivität als ein molekularbiologischer Test aufweist [3].



Florian Chevrier

Tabelle 1: Tarife in CHF für PCR-Tests («polymerase chain reaction») und Stuhlkulturen in universitären und privaten Laboratorien. Die nur bei positivem PCR-Test durchgeführten Stuhlkulturen werden im Allgemeinen als Zusatztest verrechnet.

	PCR negativ	PCR positiv	Stuhlkultur negativ	Stuhlkultur positiv	Gesamt max.
Labor 1 Panel BD MAX™	100	177	Inkludiert	Inkludiert	177
Labor 2 Panel BD MAX™	100	177	Inkludiert	Inkludiert	177
Labor 2 Panel BIOFIRE®	303	380	Inkludiert	Inkludiert	380
Labor 3 Panel BD MAX™	180	180	22	70	250
Labor 4 Panel BD MAX™	180	180	22	70	250
Labor 5 Panel BIOFIRE®	360	360	22	70	430

Der unbestrittene Vorteil der molekularbiologischen Tests ist das rasche Ergebnis (~ 2–3 Stunden), während die Bakterienkultur mehrere Tage dauern kann.

Dieser Vorteil wird durch die Tatsache ausgeglichen, dass der PCR-Test keinen Hinweis auf die Bakterienlast und die Lebensfähigkeit der nachgewiesenen Erreger gibt. Er liefert ein qualitatives Ergebnis, indem er auf die DNA toter oder lebender Mikroorganismen abzielt, und kann positiv sein bei einer symptomatischen Infektion, bei reinem Trägertum oder nach einer Infektion in der Vergangenheit, da der PCR-Test mehrere Wochen nach der Infektion positiv sein kann (Bakterienträger in der Rekonvaleszenzzeit) [4].

Um eine falsche Interpretation zu vermeiden, wird ein positiver PCR-Test deshalb stets mit einer Stuhlkultur mit selektiven Nährmedien kombiniert, die das Wachstum pathogener Enteraleime ermöglichen und gleichzeitig das Wachstum anderer Keime der Darmflora hemmen. Der Nachweis des Erregers mittels Kultur ermöglicht so die Prüfung seiner Lebensfähigkeit sowie die Durchführung eines Antibiotogramms. Aufgrund eines positiven PCR-Tests mit negativer Kultur lässt sich indes das Vorhandensein lebender Pathogene beim Patienten respektive bei der Patientin nicht ausschliessen, da die Sensitivität der Bakterienkultur im Allgemeinen geringer ist und die Lebensfähigkeit der Bakterien in der dem Labor übermittelten Probe nicht garantiert werden kann. Im Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) betrug die Nachweisrate mittels Kultur nach positivem PCR-Test im Jahr 2018 58% bei *Campylobacter* spp., 73% bei *Salmonella* spp. und 35% bei *Shigella* spp.. Zu erwähnen ist, dass 2018 weniger als 10% der an das CHUV gesandten Stuhlproben positiv auf *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp. oder *Shigella* spp. waren.

Bei *Clostridioides difficile*, bei dem Sensitivität und Spezifität des PCR-Tests rund 94% betragen, wird statt einer Stuhlkultur ein enzymatisches Immunadsorptionsverfahren (EIA) durchgeführt, mit dem die Glutamatdehydrogenase und die Toxine A und B nachweisbar sind. Dieser Test verläuft negativ, wenn *Clostridioides difficile* nicht vorliegt oder nur in einer

Menge, die die Nachweisschwelle des EIA unterschreitet. Werden diese Tests kombiniert, fällt die Analyse eindeutig aus, wenn beide Ergebnisse positiv oder negativ sind; bei positivem PCR-Test und negativem EIA ist die Interpretation jedoch schwierig. Zudem liefert diese Untersuchung keinen Hinweis auf allfällige Resistenzen, deren Prävalenz stetig zunimmt [5]. Ungeachtet dessen wird kein Antibiotogramm durchgeführt, und zwar aufgrund minimaler Hemmkonzentrationen (MHK) für Metronidazol und Vancomycin ohne klaren Zusammenhang mit dem klinischen Ansprechen, mangels Interpretationskriterien und angesichts der grossen Variabilität der gemessenen MHK für Fidaxomicin [6].

Die Tarife für diese Untersuchungen können von Labor zu Labor unterschiedlich sein, wie in Tabelle 1 ersichtlich. Überraschenderweise ist der PCR-Test ungeachtet des geringen Arbeitsaufwands weiterhin teurer als die Standardkultur, wohl aufgrund der üblicherweise kostspieligen Reagenzien. Derzeit läuft ein Programm zur Evaluierung der Analysetests und Tarife, das zu einer erheblichen Änderung der Preise molekularbiologischer Tests führen könnte.

Molekularbiologische Tests bieten also eine gute Sensitivität und Spezifität sowie rasche Ergebnisse, reichen aber nicht aus, um die pathogene Wirkung des nachgewiesenen Mikroorganismus zu bewerten. Jedes Laborergebnis muss mit dem klinischen Bild abgeglichen werden, und die Tests dürfen nicht ohne erhöhte Vortestwahrscheinlichkeit veranlasst werden; so soll vermieden werden, dass ein positives Ergebnis eines molekularbiologischen Tests erhalten wird, das keine aktive Infektion widerspiegelt und keine spezifische Behandlung rechtfertigt.

Da in unserem Fall keine erschwerenden Faktoren vorliegen (Hinweis auf Hypovolämie, >6 Stuhlgänge/24 Stunden, starke Bauchschmerzen, Notwendigkeit der Hospitalisierung), keine Anzeichen einer entzündlichen Diarrhoe feststellbar sind (mukopurulent oder blutiger Stuhl, Temperatur über 38,5 °C), keine Begleitumstände bestehen, die durch den Durchfall exazerbiert werden könnten (≥ 70 Jahre, Kardiopa-

thie, Immunsuppression, entzündliche Darmerkrankung, Schwangerschaft), die Symptome noch nicht länger als sieben Tage bestehen und arbeitsmedizinische Aspekte keine Rolle spielen (etwa Arbeit in der Lebensmittelindustrie, im Gastgewerbe, im Gesundheitswesen), sehen wir gemäss den aktuellen Leitlinien davon ab, nach der Ursache des Durchfalls zu forschen und eine Behandlung zu beginnen, die über eine symptomatische hinausgeht [2]. Ein junger Kollege hat ein wenig voreilig einen PCR-Test durchführen lassen; dies sollte angesichts der genannten Faktoren nicht dazu veranlassen, diese Diarrhoe überzuinterpretieren und überzuthrapieren. Dies gilt umso mehr, als das Ergebnis einem gesunden Trägertum oder einer abklingenden Infektion mit schwacher Persistenz von toten oder lebenden *Campylobacter* spp. entsprechen kann, oder aber – wie es wahrscheinlich in unserem Fall zutrifft –

einer Infektion durch *Campylobacter* mit tatsächlich pathogener Wirkung, die in der grossen Mehrzahl der Fälle jedoch spontan günstig verläuft und bei der ein Antibiotikum im Vergleich zum Placebo die Symptome um lediglich einen Tag verkürzt [7].

Disclosure statement

AC reports grants from Becton Dickinson, outside the submitted work.

Literatur

- 1 Rochat L, Croxatto A, De Vallière S, D'acremont V, Genton B. Panels gastro-intestinaux par PCR multiplex pour la prise en charge des diarrhées du voyageur: performants et utiles? *Rev Med Suisse*. 2017;13(561):963–7.
- 2 Bellini C, Dumoulin A. Prise en charge ambulatoire de la diarrhée aiguë. *Rev Med Suisse*. 2018;14(622):1790–4.
- 3 Hapuarachchi CT, Jeffery KJM, Bowler ICJW. Stool PCR may not be a substitute for enrichment culture for the detection of salmonella. *J Med Microbiol*. 2019;68(3):395–7.
- 4 Vonberg RP, Höhle M, Aepfelbacher M, Bange FC, Belmar Campos C, Claussen K, et al. Duration of fecal shedding of shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 in patients infected during the 2011 outbreak in germany: A multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2013;56(8):1132–40.
- 5 Peng Z, Jin D, Kim HB, Stratton CW, Wu B, Tang YW, et al. Update on antimicrobial resistance in *Clostridium difficile*: Resistance mechanisms and antimicrobial susceptibility testing. *J Clin Microbiol*. 2017;55(7):1998–2008.
- 6 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Published online 2020:0-77. Available from https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf
- 7 Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, Ekdahl K. A Meta-Analysis on the Effects of Antibiotic Treatment on Duration of Symptoms Caused by Infection with *Campylobacter* Species. *Clin Infect Dis*. 2007;44(5):696–700.

Korrespondenz:

Florian Chevrier, dipl. Arzt
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
Service de médecine interne
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
[florian.chevrier\[at\]hopitalvs.ch](mailto:florian.chevrier[at]hopitalvs.ch)

Hauptbotschaften

- Der PCR-Test («polymerase chain reaction») gibt keine Informationen über die pathogene Wirkung des nachgewiesenen Mikroorganismus. Aufgrund des raschen Ergebnisses, der Sensitivität und der Spezifität eignet er sich gut als erste Untersuchung, sofern die Vortestwahrscheinlichkeit erhöht ist.
- Zur Bewertung allfälliger Resistenzen ist die Kultur weiterhin die Untersuchung der Wahl.