

Akute infektiöse Diarrhö

Abklärung und Management

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF
MEDICINE

Akute Durchfallerkrankungen sind auch bei Erwachsenen ein häufiges Problem, das sich zwar meist von selbst löst, manchmal aber auch mehr als Allgemeinmassnahmen erfordert.

Die Liste der Erreger, die eine akute Diarrhö verursachen können, ist lang. Zu den häufigen Keimen gehören Salmonellen, Campylobacter, Shigellen, E. coli und Kryptosporidien, zu den selteneren Vibrio, Yersinia, Listerien und Cryptospora.

Abklärung

Eine gründliche Befragung und klinische Untersuchung ist bei akuter Diarrhö essenziell, um die weiteren Tests und die allfällige Therapie kosteneffektiv und evidenzbasiert vorzunehmen, betonen die amerikanischen Infektiologen Nathan M. Thielman und Richard L. Guerrant in ihrer Übersicht. Stuhluntersuchungen hatten in sechs Studien aus den Achtziger- und Neunzigerjahren eine diagnostische Ausbeute von 1,5 bis 5,6 Prozent. Die Würdigung der Klinik sollte daher zu einer Verbesserung der Selektion der Patienten und der gesuchten Erreger führen. Der Kasten «Abklärung und Management der infektiösen Diarrhö» will dazu eine allge-

meine Anleitung geben. Wichtige anfängliche Fragen betreffen den Schweregrad der Beeinträchtigung des Allgemeinzustands, die Austrocknung und die Umstände, die auf mögliche Erreger einen Fingerzeig geben.

Da die meisten Durchfallerkrankungen selbstlimitierend oder viral sind und fast die Hälfte weniger als einen Tag dauert, ist eine mikrobiologische Abklärung gewöhnlich unnötig bei Patienten, die innert der ersten 24 Stunden nach Durchfallbeginn vorstellig werden, solange sie nicht dehydriert oder febril sind oder Blut beziehungsweise Eiter im Stuhl haben.

Die epidemiologischen Bedingungen und Übertragungswege sind für manche Pathogene hinlänglich typisch. Salmonellen werden im Allgemeinen ausserhalb von Institutionen und durch kontaminierte Nahrungsmittel übertragen. Auch bei Campylobacter ist die Quelle in der Wohngemeinde zu suchen, eine wichtige Rolle spielt zu wenig gekochtes Geflügelfleisch. Shigellen werden ebenfalls ambulant, von einer Person zur anderen, übertragen. Shiga-Toxin-produzierende E. coli (STEC; Synonym: Verotoxin-bildende E. coli [VTEC]) verursachen Ausbrüche von Durchfallerkrankungen besonders über zu wenig gekochtes Rindfleisch oder Salate, während Clostridium difficile oft nosokomial und bei Antibiotikaeinsatz Durchfallerkrankungen hervorruft. Amöben sind ein Souvenir von Tropenreisen, oder sie verursachen Durchfälle bei erst kürzlich Zugewanderten. Als weitere unerwünschte Reiseerinnerungen rufen Cryptosporidium oder Cyclospora Diarrhöen hervor.

Erbrechen und Durchfall in Familien, Pflegeinstitutionen, Schulen oder auf Kreuzfahrtschiffen in den Wintermonaten gehen häufig auf Noroviren zurück. Bei kleinen Kindern ist eher an Rotaviren zu

Merk- sätze

- Die meisten Durchfallerkrankungen sind selbstlimitierend oder viral, und fast die Hälfte dauert weniger als einen Tag.
- Systemische Erkrankungszeichen, Fieber oder blutige Stühle sollten Anlass zu einer prompten Stuhluntersuchung auf Salmonellen, Shigellen, Campylobacter und Verotoxin-produzierende E. coli (dies besonders bei Blut im Stuhl) sein.
- Positive Reiseanamnese und Persistenz des Durchfalls über sieben Tage hinaus sollen an Protozoen, besonders Giardia und Cryptosporidium, als Ursache denken lassen.
- Loperamid bleibt der Motilitätshemmer der Wahl bei Erwachsenen mit akutem Durchfall.
- Bei schwerem, akutem Durchfall mit Fieber, aber ohne Hinweis auf eine entzündliche Diarrhö oder VTEC-Infektion, ist eine empirische Behandlung mit einem neueren Fluorchinolon (Alternative bei Kindern: Cotrimoxazol) durchaus vernünftig.

denken. Diese viralen Diarrhöen sind in aller Regel selbstlimitierend und dauern zwischen einem und drei Tagen, sodass sich ausser Flüssigkeitssubstitution eine weitere Therapie erübrigt.

Akute infektiöse Diarrhö

Abklärung und Management der infektiösen Diarrhö

Anfängliche Standortbestimmung
 Dehydrierung?
 Dauer? (> 1 Tag)
 Entzündung? (Fieber, Blut im Stuhl, Tenesmen)



Symptomatische Therapie
 Rehydrierung
 Therapie der Symptome
 (wenn notwendig Loperamid [Imodium® u. Generika], falls Diarrhö nicht entzündlich oder blutig)



Anschliessendes Vorgehen nach den klinischen und epidemiologischen Hinweisen ausrichten
 Epidemiologische Hinweise: Essen, Antibiotika, sex. Aktivität, Reisen, Kinderhort, andere Erkrankungen, Durchfallausbrüche, Jahreszeit
 Klinische Hinweise: blutige Diarrhö, Bauchschmerzen, Dysenterie, Abmagerung, fäkale Entzündung



Stuhluntersuchung bei schwerer, blutiger, entzündlicher oder persistierender Diarrhö oder bei Verdacht auf Krankheitsausbruch:

ambulant erworben oder Reisediarrhö
 Kultur oder Test auf: Salmonella, Shigella, Campylobacter + E. coli O157:H7
 + Shiga-ähnliches Toxin (= Verotoxin) (falls blutige Diarrhö oder hämolytisch-urämisches Syndrom)
 + C. difficile: Toxine A u. B (falls kürzlich Antibiotika, Chemother. o. Hospitalisation)

nosokomiale Diarrhö (Beginn > 3 Tage n. Hospitalisation)
 Test auf: C. difficile: Toxine A u. B + Salmonella, Shigella, Campylobacter (falls epidem. Ausbruch o. Pat > 65 J., Begleiterkrankungen, Immundefizienz, Neutropenie, Verd. auf system. enterischen Infekt)
 + Verotoxin-prod. E. coli (falls blutiger Stuhl)

persistierende Diarrhö (> 7 Tage)
 Protozoen berücksichtigen: Giardia, Cryptosporidium, Cyclospora, Isospora belli + Screening auf Entzündung

bei Immundefizienz (bes. HIV-pos.) zusätzlich
 Test auf: Microsporidia, Mycobacterium-avium-Komplex, Zytomegalievirus



Antimikrobielle Therapie für spezifische Erreger



Bei meldepflichtigen Durchfallerkrankungen prompte Mitteilung an die Behörde

Akute infektiöse Diarrhö

Tabelle 1: **Klinische Zeichen bei einigen ausgewählten Durchfallerregern**

Erreger	Fieber	Bauchweh	blutiger Stuhl	Erbrechen/ Nausea	fäkale Zeichen f. Entzündung	Häm-pos. Stuhl
Salmonella	häufig	häufig	kommt vor	kommt vor	häufig	variabel
Campylobacter	häufig	häufig	kommt vor	kommt vor	häufig	variabel
Shigella	häufig	häufig	kommt vor	häufig	häufig	variabel
Shiga-Toxin-prod. E. coli (STEC)*	atypisch	häufig	häufig	kommt vor	oft nicht vorhanden	häufig
Clostridium difficile **	kommt vor	kommt vor	kommt vor	n. charakteristisch	häufig	kommt vor
Vibrio	variabel	variabel	variabel	variabel	variabel	variabel
Yersinia	häufig	häufig	kommt vor	kommt vor	kommt vor	kommt vor
Entamoeba histolytica #	kommt vor	kommt vor	variabel	variabel	variabel	häufig
Cryptosporidium##	variabel	variabel	n. charakteristisch	kommt vor	keine bis mässige	n. charakteristisch
Cyclospora†	variabel	variabel	n. charakteristisch	kommt vor	n. charakteristisch	n. charakteristisch
Giardia	n. charakteristisch	häufig	n. charakteristisch	kommt vor	n. charakteristisch	n. charakteristisch
Norovirus††	variabel	häufig	n. charakteristisch	häufig	n. charakteristisch	n. charakteristisch

* Synonym: Verotoxin-bildende E. coli (VTEC). Eine blutige Diarrhö bei afebrilem Pat. ist für eine Infektion mit VTEC suggestiv.

** Leukozytose bei zirka 50 Prozent der Pat.

Klassischerweise haben Pat. mit intestinaler Amöbiase häm-positive oder blutige Stühle.

Bei Kindern in Drittweltländern ist fäkale Entzündung häufig, bei Erwachsenen in den USA im Allgemeinen nichtentzündlich.

† Müdigkeit (u.U. sehr ausgeprägt) soll bei über 90 Prozent der Pat. mit Cyclosporiasis auftreten.

†† Erbrechen tritt bei Kindern häufiger auf als Diarrhö; bei Erwachsenen ist Diarrhö häufiger.

Systemische Erkrankungszeichen, Fieber oder blutige Stühle sollten jedoch Anlass zu einer prompten Stuhluntersuchung auf Salmonellen, Shigellen, Campylobacter und Verotoxin-produzierende E. coli (besonders bei Blut im Stuhl) sein.

Persistiert ein akuter Durchfall, kommt es zu Rückfällen oder ist die Symptomatik nicht ganz klar (z.B. vorwiegend Fieber und Tenesmen), können mikroskopisch polymorphkernige Leukozyten im Stuhl direkt oder indirekt mittels fäkaler Laktoseferrinbestimmung gesucht werden.

Die hauptsächlichen klinischen Zeichen, die bei Durchfällen durch die gängigen Erreger vorliegen können, zeigt *Tabelle 1*. Bei Patienten mit akut aufgetretener blutiger Diarrhö ist, besonders wenn kein Fieber vorliegt, an E. coli (O157:H7 u.a.) zu denken und im Stuhl nach Verotoxin zu suchen. Eine blutige Diarrhö bei Reisenden oder Immigranten aus endemischen Gegenden im tropischen Afrika, in Asien oder Lateinamerika ist zunächst verdäch-

tig auf eine Infektion mit Entamoeba histolytica. Ist anamnestisch ein kurz zurückliegender Verzehr von Muscheln zu eruieren, liegen Kulturen auf Vibrio-Spezies nahe.

Bei hospitalisierten Patienten oder bei kurz zurückliegender antibiotischer Therapie richtet sich das Augenmerk auf C. difficile als häufigsten Erreger einer nosokomialen Diarrhö. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Suche nach anderen Pathogenen bei Patienten, die schon mehr als 72 Stunden hospitalisiert sind, nicht sinnvoll ist, ausser es lägen besondere Umstände (Alter > 65 Jahre, Begleiterkrankungen, HIV-Infektion, Systeminfektion etc.) vor.

Positive Reisanamnese und Persistenz des Durchfalls über sieben Tage hinaus sollen an Protozoen, besonders Giardia und Cryptosporidium, als Ursache denken lassen. Ein oder zwei Stuhltests mittels Immunoassay haben eine hohe Sensitivität (> 95%) und sind der mikroskopischen

Untersuchung überlegen. Ungewöhnlichere, aber einfach zu behandelnde Protozoen-bedingte Ursachen persistierender Durchfälle bei normalen und immundefizienten Personen sind Cyclospora cayentensis und Isospora belli.

Ausgedehnter und komplizierter (Stuhl, Blutkultur, Schleimhautbiopsie) wird die Erregersuche sein bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung.

Fäkale Entzündungszeichen bei persistierender Diarrhö wecken den Verdacht auf eine entzündliche Darmerkrankung, wenn behandelbare infektiöse Erreger ausgeschlossen werden konnten.

Therapie

Unspezifische symptomatische Massnahmen

Unabhängig vom ursächlichen Erreger soll die initiale Behandlung die Rehydrierung umfassen, wobei die orale Zufuhr einer glukosebasierten Elektrolytlösung zu be-

Akute infektiöse Diarrhö

Tabelle 2: **Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie bei spezifischen Pathogenen**

Erreger	Empfehlungen für Erwachsene
Shigella	Fluorochinolone (z.B. für 1–3 Tage: 2 x 500 mg Ciprofloxacin [Ciproxin® u. Gen.], 2 x 400 mg Norfloxacin [Noroxin® u. Gen.] oder 1 x 500 mg Levofloxacin [Tavanic®]); b. empfindlichem Erreger auch für 3 Tage: 2 x 160/800 mg Cotrimoxazol (Bactrim® u. Gen.)
Salmonella (Non-Typhus-Spezies)	Antibiose nicht empfohlen bei gesundem Wirt oder leichten bis mittelschweren Symptomen; bei schweren Erkrankungen oder Alter < 12 Monaten bzw. > 50 Jahre bzw. Prothesen, Herzklappenerkrankung, schwerer Atherosklerose, Krebs, Urämie: Therapie mit Cotrimoxazol (s.o.) für 5–7 Tage oder 100 mg/kg KG Ceftriaxon (Rocephin® u. Gen.) täglich
E. coli (enterotoxigene, enteropathogene oder enteroinvasive)	Fluorochinolone (z.B. für 1–3 Tage: 2 x 500 mg Ciprofloxacin, 2 x 400 mg Norfloxacin oder 1 x 500 mg Levofloxacin); b. empfindlichem Erreger auch für 1–3 Tage 2 x 160/800 mg Cotrimoxazol
E. coli (Shiga-Toxin- bzw. Verotoxin-produzierend, O157:H7 u.a.)	Motilitätshemmer und Antibiotika sollten vermieden werden, insbesondere Fluorochinolone und Cotrimoxazol
Yersinia	Antibiotika gewöhnlich nicht notwendig; bei schwerer Infektion: Doxycyclin (Vibramycin® u. Gen.) plus Aminoglykosid, Cotrimoxazol oder Fluorochinolon
Vibrio cholerae O1 oder O139	Einzeldosis 300 mg Doxycyclin; Therapie für 3 Tage mit 4 x 500 mg Tetracyclin oder Einzeldosis mit einem Fluorochinolon
C. difficile (toxigen)	Therapie mit dem anzuschuldigen Antibiotikum sollte wenn möglich abgesetzt werden; Therapie für 10 Tage mit 4 x 250 mg bis 3 x 500 mg Metronidazol (Flagyl® u. Gen.) täglich
Giardia	Therapie für 7–10 Tage mit 3 x 250–750 mg Metronidazol
Cryptosporidium	b. schwerer Erkrankung oder Immundefizienz: Paromomycin (Humatin®) oder Azithromycin (Zithromax®) oder Nitazoxanid (Cryptaz®, nicht in CH); b. Aids-Pat. ist eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) am effektivsten; b. immunkompetenten Kindern kommt Nitazoxanid in Frage
Isospora	Therapie für 7–10 Tage mit 2 x 160/800 mg Cotrimoxazol
Cyclospora	Therapie für 7–10 Tage mit 2 x 160/800 mg Cotrimoxazol
Microsporidia	Therapie für 3 Wochen mit 2 x 400 mg Albendazol (Zentel®); b. Aids-Pat. HAART
E. histolytica	Therapie für 5–10 Tage mit 3 x 750 mg Metronidazol plus Ther. für 20 Tage mit 3 x 650 mg Iodoquinol (Furamid®, nicht in CH) oder für 7 Tage mit 3 x 500 mg Paromomycin

Es gibt einen wachsenden Bestand an Daten, der darauf hinweist, dass der Einsatz von Fluorochinolonen bei Kindern sicher ist, dennoch sollten sie bei Kindern wegen der bekannten Knorpelschäden bei jungen Beagle-Hunden in der präklinische Testung mit Vorsicht eingesetzt werden.

vorzuzug ist. Die Standardformulierung der WHO oder eine der neueren Lösungen mit reduzierter Osmolarität können in Drittweltländern bei Kindern lebensrettend sein, haben aber auch in der industrialisierten Welt bei immundefizienten Patienten oder allen Kranken mit profusen wässrigen Durchfällen ihren Wert. Die meisten Erwachsenen in entwickelten Ländern mit akuter Diarrhö, auch bei Reisediarrhö, sollen zur Flüssigkeitsaufnahme, zum Trinken salziger Suppen und zum Essen von Salzgebäck ermuntert werden. Eine kontinuierliche perorale Ernährung verbessert den Verlauf bei Kin-

dern. Die klassische «Durchfalldiät» mit Bananen, Reis, Apfelmus und Toast und Vermeidung von Milchprodukten (wegen eines möglichen transienten Laktasemangels) wird zwar gern empfohlen, kann sich aber nur auf begrenzte Forschungsdaten stützen.

Loperamid (Imodium® und Generika) ist der Motilitätshemmer der Wahl bei Erwachsenen mit akutem Durchfall. Anders als andere Opiate penetriert Loperamid nicht ins Zentralnervensystem und hat kein substanzielles Suchtpotenzial. Bei Reisediarrhö kann Loperamid zusammen mit einem Antibiotikum die Dauer des

Durchfalls um bis zu einem Tag abkürzen. Loperamid ist bei blutiger Diarrhö und bei Verdacht auf eine entzündliche Diarrhö kontraindiziert, ebenso bei Kindern unter zwei Jahren.

Antimikrobielle Therapie

Während adäquate Antibiotika bei Shigellose, Reisediarrhö, C.-difficile-Diarrhö und –früh verabreicht– bei Campylobacter-Infektion effektiv sind, können sie die Bakterienausscheidung bei Salmonellen-Diarrhö oder C. difficile verlängern und bei Infektion mit Verotoxin-bildenden E. coli (VTEC) das Risiko lebensbedrohlicher

Akute infektiöse Diarrhö

Komplikationen sogar erhöhen. Der klinische Nutzen muss in jedem Fall gegenüber den Kosten, dem Risiko von Nebenwirkungen, der Gefahr der Eradikation der normalen Darmflora und der Induktion einer Verotoxin-Produktion abgewogen werden. Hinweise zur Wahl des Antibiotikums gibt die *Tabelle 2*.

Ambulant erworbene Pathogene

Randomisierte, kontrollierte Studien bei Patienten mit Shigellose haben gezeigt, dass eine antibiotische Therapie die durchschnittliche Durchfalldauer um 2,4 Tage und mehr abkürzen kann und Fieber, Tenesmen sowie die Bakterienausscheidung senkt. Die Antibiose zeigt den grössten Nutzen, wenn sie früh begonnen wird und beeinflusst wahrscheinlich auch die Übertragung von Mensch zu Mensch günstig. Früher als optimal angesehene Wirkstoffe wie Cotrimoxazol oder Ampicillin sind wegen gehäufte Resistenzen heute von begrenzter Effektivität, hingegen wirken neuere Fluorochinolone bei Erwachsenen mit Shigellose gut und dürften auch bei Kindern sicher sein, wie diese Autoren hervorheben.

Bei immunkompetenten Patienten mit Campylobacter-Infektion reduziert Erythromycin das Bakterienträgertum, wenn es innert der ersten vier Tage nach Symptombeginn verabreicht wird. Immundefiziente Patienten (v.a. bei Aids) sowie Schwangere, die ein erhöhtes Risiko für Campylobacter-Komplikationen haben, sowie sehr schwer Erkrankte können von einer antibiotischen Therapie profitieren. Allerdings ist es zu einer Zunahme der Resistenzen auf Fluorochinolone gekommen.

Bei unkomplizierter Salmonellen-Gastroenteritis werden Antibiotika nicht emp-

fohlen, da sie typischerweise keinen Einfluss auf die Schwere des Durchfalls haben und mit verlängertem Trägertum und sogar mit Rückfällen in Verbindung gebracht worden sind. Allerdings ist bei 2 bis 4 Prozent der Fälle mit einer Salmonellen-Bakteriämie zu rechnen. Daher sollten besonders gefährdete Patienten dennoch Antibiotika erhalten. Dazu gehören solche mit immunkompromittierenden Erkrankungen, Transplantaten, Gefässgrafts, künstlichen Gelenken, degenerativen Gelenkerkrankungen oder Herzklappenveränderungen oder auch unter Kortikoidtherapie.

Wichtige Hinweise auf eine Infektion mit Verotoxin-bildenden E. coli (VTEC) sind blutige Durchfälle, besonders bei fehlendem Fieber, sowie anamnestic Hinweise auf den Verzehr ungenügend gekochter Nahrungsmittel tierischer Herkunft. Bei vermuteter oder dokumentierter VTEC-Infektion können Cotrimoxazol oder Chinolone die Verotoxin-Produktion stimulieren und das Risiko eines hämolytisch-urämischen Syndroms steigern. Die Risikofaktoren für ein hämolytisch-urämisches Syndrom bei dieser Infektion bleiben unklar und kontrovers. Jedenfalls indiziert sind supportive Massnahmen.

Empirische Therapie bei ambulant erworbener Diarrhö

Eine empirische antibiotische Therapie reduziert bei ausserhalb von Institutionen erworbenem schwerem, akutem Durchfall mit Fieber die Krankheitsdauer um ein bis zwei Tage. Liegt kein Hinweis auf eine entzündliche Diarrhö oder VTEC-Infektion vor, ist eine Behandlung mit einem neueren Fluorochinolon (Alternative bei Kindern: Cotrimoxazol) vernünftig. Bei immunkompromittierten oder schwer kranken Patienten oder Reisenden mit entzündlicher Diarrhö (v.a. aus dem südlichen Asien, wo die Chinolonresistenz über 80% liegt) kommen als Alternative Erythromycin oder Azithromycin in Frage.

Reisediarrhö

Zwar sind die meisten Fälle von Reisediarrhö selbstlimitierend, dennoch konnte in einigen klinischen Studie nachgewiesen

werden, dass Fluorochinolone sowie auch einige andere antimikrobiellen Wirkstoffe, die inzwischen wegen Resistenzproblemen wieder verlassen wurden, die Durchfalldauer von 3 bis 4 auf 1 bis 2 Tage verkürzen können, wobei sogar eine Einzeldosis ausreicht (*Tabelle 2*). Dies dient als Basis für die Empfehlung, in der Reiseapotheke zur Selbstbehandlung im Ernstfall (nicht aber zur Prophylaxe) ein geeignetes Antibiotikum mitzuführen.

Nosokomiale Diarrhö

Hier ist *C. difficile* wie erwähnt der wichtigste Erreger. Bei vielen Patienten kommt es zur Besserung, wenn Breitspektrum-Antibiotika weggelassen werden können. Orales Metronidazol oder Vancomycin (Vancocin®) sind bei *C.-difficile*-assoziiierter Diarrhö mit Ansprechraten über 90 Prozent effektiv. Die Besserung tritt im Mittel nach drei Tagen ein, Rückfälle sind aber häufig.

Persistierende Diarrhö

Hinter Durchfällen, die mehr als sieben bis zehn Tage dauern, stecken oft die Protozoen *Giardia* oder *Cryptosporidium*. *Giardia*-Infektionen sprechen in der Regel gut auf Metronidazol (oder Tinidazol [Fasigyn®]) an. Im Gegensatz dazu sind *Cryptosporidium*-Infekte notoriously schwierig zu behandeln, insbesondere bei Aidspatienten mit tiefen CD4⁺-Zahlen. *Cyclospora*, nachweisbar durch Spezialfärbung in Stuhlproben, ist mit Cotrimoxazol gut zu behandeln.

Nathan M. Thielman, Richard L. Guerrant (Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and International Health, Duke University Medical Center, Durham/USA): Acute infectious diarrhea. NEJM 2004; 350: 38–47.

Halid Bas

Interessenkonflikte: Die beiden Koautoren werden als Miterfinder zweier Patente zum Einsatz von Glutaminderivaten in der oralen Rehydratation respektive zur Bestimmung des fäkalen Laktoferrins genannt, erhalten daraus jedoch keine Lizenzgebühren.

Link

Verotoxin(=Shiga-Toxin)-bildende Escherichia coli:

www.bag.admin.ch/infekt/publ/bulletin/d/verotoxbild_escherichia-bu0201.pdf