



Durchfall verursachende (diarrhogene) *Escherichia coli*

Molekulare Methoden zum Erregernachweis bei Durchfallerkrankungen setzen sich immer mehr durch. Die zahlreichen nachweisbaren Organismen, die bis anhin nicht zuletzt aus Kostengründen selten gesucht wurden, stellen uns aber öfters vor Interpretationsprobleme. In diesem Beitrag werden relevante Informationen zur Pathogenität und Bedeutung der verschiedenen Gruppen von diarrhogenen *E. coli* zusammengefasst.

Die Abklärung von Durchfallerkrankungen stützt sich je länger je mehr auf molekularbiologische Methoden ab, weil diese im Vergleich mit den konventionellen Methoden (Mikroskopie, Kultur, Antigennachweis) deutlich schnellere Resultate liefern, in der Regel sensitiver sind und den parallelen und damit kostengünstigeren Nachweis einer grösseren Zahl von möglichen Erregern erlauben. Eigene Untersuchungen bei Erwachsenen haben gezeigt, dass bei in der Schweiz akquirierten Erkrankungen, und wenn kein spezifischer Verdacht auf eine Infektion mit Noroviren oder *Clostridium difficile* besteht, in der Regel der Nachweis von Salmonellen, Campylobacter

und enterohämorrhagischen *E. coli* (EHEC) ausreichend ist, während bei Patienten mit einer Reiseanamnese eine breitere Abklärung viele zusätzliche Ergebnisse liefert. Die Doppel- oder gar Mehrfachinfektion scheint da eher die Regel als die Ausnahme zu sein. Ob bei anderen Patientengruppen (Kinder, Immunsupprimierte) ebenfalls eine breite Abklärung angezeigt ist, lässt sich aktuell nicht ganz schlüssig beantworten. Bei der Abklärung von Gruppenerkrankungen hingegen bietet die Multiplex-PCR grosse Vorteile, können doch innert kürzester Zeit viele mögliche Erreger erfasst werden. Allerdings kommt nicht immer allen nachgewiesenen Organismen die gleiche

Bedeutung zu. Dies gilt insbesondere für die verschiedenen Gruppen von diarrhogenen *E. coli*. Bei *E. coli* handelt es sich um das häufigste aerob wachsende Bakterium im unteren Gastrointestinaltrakt von gesunden Menschen und warmblütigen Tieren. Normalerweise apathogen, existieren allerdings Subgruppen, welche dank spezifischer Pathogenitätsfaktoren verschiedene Infektionen verursachen können. Die beiden wichtigsten Gruppen sind die uropathogenen und die diarrhogenen *E. coli*. Letztere können grob in 5 Entitäten aufgeteilt werden, welche sich nicht nur in ihrer klinischen Bedeutung, sondern auch in ihrer Epidemiologie unterscheiden (Tabelle 1).

	EAEC	EHEC (VTEC)	EIEC	EPEC	ETEC
	Enteraggregative <i>E. coli</i>	Enterohämorrhagische <i>E. coli</i>	Enteroinvasive <i>E. coli</i>	Enteropathogene <i>E. coli</i>	Enterotoxigene <i>E. coli</i>
Inkubationszeit	8 – 72 h	1 – 7 d	1 – 3 d	3 – 72 h	14 – 48 h
Mit Tropenreise	▲	▲	▲		▲
Ohne Tropenreise	▲	▲		▲	
Speziell Kinder betroffen	▲	▲		▲	
Infektionsdosis	10 ¹⁰	10 – 100	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁸
Pathogenitätsmechanismen	Adhäsion; Schädigung Darmepithel	Versch. Varianten von Zytotoxinen (VT1 und VT2); Adhäsion	Invasivität	Adhäsion; oberflächliche Mukosaschädigung	Hitzelabiles (LT) und hitzestabiles (ST) Enterotoxin
Epidemiologie	Mensch; Nahrungsmittel	Nutztiere; Nahrungsmittel, v.a. Rindfleisch; auch rohes Gemüse, Sprossen; direkte Übertragung von Person zu Person möglich (Kinder- und Altersheime)	Mensch; Nahrungsmittel, Wasser; auch Mensch-zu-Mensch Übertragung beschrieben	Mensch (inkl. asymptomatische Träger); Nahrungsmittel, Wasser. Fäkal-orale Übertragung	Nahrungsmittel
Symptome	Wässrige, manchmal blutige, oft persistierende Diarrhö; kaum Fieber	Wässrige bis blutige Durchfälle; Abdominalkrämpfe; selten Fieber. Asymptomatische Träger bis zu schweren Komplikationen wie hämorrhagischer Colitis oder HUS	Wässrige bis blutige Durchfälle; selten Krämpfe, Kopfschmerzen, Fieber	Akute, öfters auch lang andauernde, nicht blutige Durchfälle, Erbrechen, Fieber	Wässrige Durchfälle, Abdominalkrämpfe; manchmal Übelkeit und Kopfschmerzen; selten Erbrechen oder Fieber
Therapie	Symptomatisch; Antibiotika nur in schweren Fällen	Symptomatisch; in der Regel keine Antibiotika	Oft selbstlimitierend; Antibiotika nach Bedarf	Symptomatisch; Antibiotika evtl. hilfreich	Symptomatisch, da selbstlimitierend; eine frühzeitige Antibiotikagabe kann Erkrankungsdauer reduzieren
Bemerkungen	Betroffen sind vorwiegend Kinder, Reisende und Immunsupprimierte	Auch andere Serotypen als O157:H7; VT = Verotoxin (zytotoxisch für Vero-Zellen)	Pathogenitätsfaktoren wie Shigellen, aber vermutlich höhere infektiöse Dosis	Bei Personen >2 Jahre in den meisten Fällen ohne Bedeutung!	Typischer Erreger der Reisediarrhö. LT mit grosser Homologie zum Cholera-toxin; in Entwicklungsländern v.a. Kinder betroffen

Tabelle 1: Eigenschaften diarrhogener *Escherichia coli*



Pathogenitätsfaktoren

Diarrhogene *E. coli* unterscheiden sich wesentlich in ihren Pathogenitätsmechanismen, wobei nicht alle im Detail geklärt sind. Wichtigste Faktoren sind verschiedenste Toxine (Zytotoxine, Enterotoxine) sowie Adhäsionsmoleküle (ermöglichen eine Anheftung ans Darmepithel) in unterschiedlichen Kombinationen. So findet sich der Adhäsionsfaktor der EPEC (Produkt des *eaeA*-Gens) auch bei den EHEC, deren erhöhte Pathogenität auf die zusätzlich vorhandenen Zytotoxine zurückgeführt wird. Dass auch neue Kombinationen von Pathogenitätsfaktoren möglich sind, hat sich 2011 in Hamburg beim bislang grössten EHEC-Ausbruch gezeigt. Ausgangspunkt war ein EAEC-Stamm des Serotyps O104:H4, welcher über einen Bakteriophagen zusätzlich ein normalerweise bei EHEC vorhandenes Toxin-Gen (*vt2a*) aufgenommen hatte.

Epidemiologie

Da es sich bei *E. coli* um Bewohner des menschlichen und tierischen Darms handelt, kommen Übertragungen in der Regel auf dem fäkal-oralen Weg zustande, allerdings sind wegen der notwendigen hohen Infektionsdosis direkte Übertragungen von Mensch zu Mensch selten. Ausnahme: EHEC, bei welchen 10 -100 Organismen für eine Infektion ausreichend sind. Viele Infektionen treten sporadisch auf, können sich aber nicht zuletzt aufgrund der Assoziation mit Lebensmitteln (in welchen sich die Keime auch vermehren können) als regelrechte Epidemien manifestieren. Im Rahmen des erwähnten EHEC-Ausbruchs von Hamburg waren 3'469 Personen betroffen. Neben 852 Fällen von hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) mussten auch 50 Todesfälle

registriert werden. Auslöser waren kontaminierte Bockshornklee-Sprossen, welche in Deutschland aus ägyptischen Samen gezogen worden waren. In den Samen selbst konnten EHEC allerdings nie nachgewiesen werden.

Zumindest für ETEC ist bekannt, dass gegenüber lokal vorherrschenden Stämmen eine Immunität induziert werden kann. Das ist der Grund dafür, dass in Entwicklungsländern fast ausschliesslich Kinder betroffen sind. Reisen „immune“ Personen aus solchen Gebieten in andere Regionen mit hoher Prävalenz von anderen ETEC-Stämmen, sind sie aber wiederum genauso betroffen wie Reisende aus Industrieländern.

Symptome/Anamnese

Bei akuten Durchfallerkrankungen kann kaum je mit einer gewissen Sicherheit von der Symptomatik auf einen bestimmten Erreger geschlossen werden. Die klinischen Symptome widerspiegeln aber die jeweiligen Pathogenitätsmechanismen. So sind die invasiven Keime, welche ins (Dickdarm-)Epithel eindringen können, assoziiert mit blutig-eitrigen, meist kleinvolumigen und von Fieber begleiteten Durchfällen. Typische Vertreter dieser Gruppe sind Shigellen/EIEC, aber auch Salmonellen und *Campylobacter*. Im Gegensatz dazu führen ETEC aufgrund von vor allem im Dünndarm aktiven Enterotoxinen zu profusen wässrigen Durchfällen.

Für die Beurteilung wichtig ist auch eine allfällige Reiseanamnese. So kommen ETEC sowie Shigellen/EIEC bei uns praktisch nicht vor, allenfalls als Sekundärinfektion nach direktem oder indirektem Kontakt mit einem Reiserückkehrer. Umgekehrt sind EHEC, EPEC und EAEC auch bei

nicht reiseassoziierten Durchfällen bei gewissen Patientengruppen, insbesondere bei Kindern, nachweisbar.

Therapie

Akute infektiöse Durchfälle sind in der Regel selbstlimitierend. Deshalb steht eine symptomatische Therapie, insbesondere der Wasser- und Elektrolytersatz, im Vordergrund. Antibiotika können unter Umständen die Krankheitsdauer verkürzen, sollten dazu aber in einem sehr frühen Stadium verabreicht werden. Generell wird empfohlen, Antibiotika sehr zurückhaltend und ganz gezielt einzusetzen: bei klinisch schweren Verläufen mit Fieber, bei Patienten mit Grunderkrankungen oder beim Nachweis von Shigellen/EIEC zur Verhinderung von zwar sehr seltenen, aber potentiell letalen Darmperforationen. Gleichzeitig sollte darauf geachtet werden, dass bei EHEC-Infektionen keine Antibiotika verabreicht werden. Für eine Therapie kommen generell am ehesten Chinolone (z.B. Ciprofloxacin) oder Makrolide (Erythromycin, Azithromycin) in Betracht.

Ausblick

Diarrhogene *E. coli* sind also nicht nur bezüglich Virulenzmechanismen sehr vielfältig. Ähnliche Übertragungswege führen vor allem im Umfeld mangelnder Hygiene dazu, dass oft mehrere Pathogene gleichzeitig nachgewiesen werden können. Welche Bedeutung den einzelnen Typen bei Doppel- und Mehrfachinfektionen zukommt, ist aber weitgehend unbekannt. Therapeutisch hat dies allerdings nur eine untergeordnete Bedeutung.

Autor: Prof. Dr. Martin Altwegg,
Labor Bioanalytica

Literatur und Ansprechpersonen

1. Bruijnesteijn van Coppenraet L.E.S., M. Dullaert-de Boer, G.J.H.M. Ruijs, W.A. van der Reijden, A.G.M. van der Zanden, J.F.L. Weel and T.A. Schuurs. Case-control comparison of bacterial and protozoan microorganisms associated with gastroenteritis: application of molecular detection. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015, 21: 592.e9-592.e19.
2. Brzuszkiewicz E., A. Thürmer, J. Schuldes, A. Leimbach, H. Liesegang, F.-D. Meyer, J. Jürgen Boelter, H. Petersen, G. Gottschalk and R. Daniel. Genome sequence analyses of two isolates from the recent *Escherichia coli* outbreak in Germany reveal the emergence of a new pathotype: Enterotoxin-producing Haemorrhagic *Escherichia coli* (EAHEC). *Arch Microbiol.* 2011, 193: 883-891.
3. Hächler H. und R. Stephan. Ein Bakterium hält die Forschung auf Trab. *NZZ*, 23.11.2011
4. Huuung D.B. and H.L. Dupont. Enterotoxin-producing *Escherichia coli*: an emerging pathogen in children. *Semin. Ped. Infect. Dis.* 2004, 15: 266-271.
5. Kaper J.B., J.P. Nataro and H.L.T. Mobley. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature Rev. Microbiol.* 2004, 2: 123-140.
6. Lääveri T., J. Antikainen, S.H. Pakkanen, J. Kirveskari and A. Kantele. Prospective study of pathogens in asymptomatic travelers and those with diarrhea: aetiological agents revisited. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016, 22: 535-541.
7. Naef L., L. Berlinger, E. Claas and M. Altwegg. The more, the better? When to use highly multiplexed assays for the detection of gastrointestinal pathogens? *ECCMID 2016*, Amsterdam
8. Nataro J.P. and J.B. Kaper. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998, 11: 142-201.
9. Strockbine N.A., C.A. Bopp, P.I. Fields, J.B. Kaper and J.P. Nataro. *Escherichia, Shigella, and Salmonella*. In: Manual of Clinical Microbiology. Jorgensen J.H. and M.A. Pfaller (editors). ASM Washington, 2015.
10. Vargas M., J. Gascon, F. Gallardo, M.T. Jimenez de Anta and J. Vila. Prevalence of diarrheagenic *Escherichia coli* strains detected by PCR in patients with travelers' diarrhea. *Clin. Microbiol. Infect.* 1998, 4: 682-688.

Ansprechpersonen

Dr. Livia Berlinger
livia.berlinger@medisupport.ch

Dr. med. Dobrila Dimitrijevic
dobrila.dimitrijevic@medisupport.ch

Dr. Angelika Ströhle
angelika.stroehle@medisupport.ch

Dr. med. Sigrid Pranghofer
sigrid.pranghofer@medisupport.ch