

DISSERTATION

**BEDEUTUNG DER STUHLKULTUR FÜR DAS MANAGEMENT DER AKUTEN IN-
FEKTIÖSEN DIARRHOE**

**THE IMPORTANCE OF STOOL CULTURES IN MANAGING ACUTE INFECTION-
TIOUS DIARRHEA**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Niklas Benedikt Scholz

aus Berlin

Erstbetreuer: PD Dr. med. Hans-Jörg Epple

Datum der Promotion: 30.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Abstract	7
Kurzzusammenfassung	9
1. Einleitung.....	11
1.1 Die akute Diarrhoe	11
1.2 Erreger	12
1.3 Erregerdiagnostik	13
1.4 Stuhlkultur	14
1.5 Zielsetzung der Arbeit	16
2. Methoden.....	17
2.1 Studiendesign.....	17
2.2 Fallidentifikation.....	17
2.3 Mikrobiologische Untersuchungen	18
2.4 Patientencharakteristika und klinische Daten	19
2.5 Datenauswertung und Statistik.....	21
3. Ergebnisse.....	22
3.1 Fallidentifikation.....	22
3.2 Patientencharakteristika	23
3.3 Stuhlkulturergebnisse	23
3.3.1 Ausbeute der Stuhlkultur	23
3.3.2 Erregerverteilung.....	23
3.4 Korrelation klinischer Daten mit den mikrobiologischen Ergebnissen	24
3.4.1 Patientencharakteristika	24
3.4.2 Klinische Parameter	25
3.4.3 Verweildauer	28
3.5 Auswirkung der Stuhlkulturergebnisse auf das klinische Management	29

4. Diskussion	30
4.1 Ausbeute der Stuhlkultur	30
4.2 Erreger	34
4.3 Symptome und Erregertyp	35
4.4 Krankenhausverweildauer	36
4.5 Auswirkung der Stuhlkulturergebnisse auf das klinische Management	37
4.6 Stärken und Limitationen	39
4.7 Schlussfolgerungen	40
5. Literaturverzeichnis	41
Anhang	51
Eidesstattliche Versicherung	51
Lebenslauf	52
Danksagung	54
Bescheinigung des akkreditierten Statistikers	55

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fallidentifikation	22
Abbildung 2: Einschluss der Fälle mit positivem Enteropathogennachweis.....	22
Abbildung 3: Ausbeute der Stuhlkultur.....	23
Abbildung 4: Relative Erregerhäufigkeiten aller Enteropathogennachweise im Zeitraum 2014-2018	24
Abbildung 5: Auswirkungen der Stuhlkulturergebnisse auf die Therapie	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: An das RKI gemeldete bakterielle Infektionen in Berlin.....	13
Tabelle 2: Stuhlkulturdiagnostik	18
Tabelle 3: Punktbewertung des CCI	21
Tabelle 4: Cut-Off-Werte bestimmter klinischer Parameter.....	21
Tabelle 5: Patientencharakteristika	23
Tabelle 6: Alter und CCI in den unterschiedlichen Gruppen	24
Tabelle 7: Absolute und relative Häufigkeiten sowie Wahrscheinlichkeit (univariate Analyse) für das Vorliegen von Campylobacter-Nachweisen in Abhängigkeit der klinischen Parameter und Laborwerte	26
Tabelle 8: Absolute und relative Häufigkeiten sowie Wahrscheinlichkeit (univariate Analyse) für das Vorliegen von Salmonellen-Nachweisen in Abhängigkeit der klinischen Parameter und Laborwerte	27
Tabelle 9: Stationäre Verweildauer bezogen auf die unterschiedlichen Erreger	28
Tabelle 10: Alter und CCI bei Patienten mit Campylobacter und Salmonellen	29
Tabelle 11: Vergleich der Ausbeute	31

Abkürzungsverzeichnis

C. difficile	Chlostridium difficile
CBF	Campus Benjamin Franklin
CCI	Charlson-Komorbiditäts-Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CRP	C-reaktives Protein
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate (nach CKD-EPI)
KI	Konfidenzintervall
m/w	männlich/weiblich
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
RKI	Robert Koch-Institut
WHO	World Health Organisation

Bei einer nicht spezifischen Verwendung maskuliner Formen sind diese im Sinne eines generischen Maskulinums und damit im Sinne einer geschlechtsübergreifenden Verwendung (m/w/d) zu verstehen.

Abstract

Background: Studies report a limited impact of stool cultures in the management of patients with acute diarrhea. Therefore, it is not being recommended by international guidelines to routinely perform stool cultures. Nevertheless, it is common practice in patients admitted to the hospital with acute diarrhea. The aim of this study is to analyse the yield of stool cultures and the influence of a positive result on therapy. In addition, the value of clinical parameters for the prediction of bacterial enteropathogens and the association of these enteropathogens with length of hospital stay was analysed.

Methods: In this retrospective observational study, all stool culture results of adult patients which were analysed in laboratories of the Charité University hospital in Berlin between 2014 and 2018 were screened. Only one stool culture sample per patient was used for the evaluation of the stool culture yield and patients <18 years of age as well as samples from outpatients and samples taken >72h after admission were excluded. For all correlation analyses, patients with chronic inflammatory bowel diseases, chronic diarrhea and missing data were excluded.

Results: Of 33,770 stool cultures screened, 9,433 were included. In 342 of these (3.6%), enteric pathogens were identified. 284 cases were used for correlation analysis. *Campylobacter* (n=221) and *salmonella* (n=50) were the most common pathogens. Univariate (OR 2.2; p<0.05) as well as multivariate statistical analysis (OR 2.43; p<0.05) demonstrated abdominal pain as a predictor of *campylobacter*. For *salmonella*, abdominal pain (OR 0.3; p<0.05) and blood in the stool (OR 0.4; p<0.05) were identified as negative predictors in univariate analysis. In multivariate analysis, abdominal pain, but not blood in the stool, was found to be a negative predictor for *salmonella* (OR 0.29; p<0.05). Fever was a positive predictor of salmonellosis (OR 2.14; p<0.05). Differences concerning the length of hospital treatment were small. 72 of 276 (26.1%) patients with a positive stool culture result were treated with empiric antibiotic therapy. In 38 of these patients, there was a change in antibiotic therapy after the results of the stool cultures became available. In addition, antibiotic treatment was initiated in 35 of 204 patients who had not received empiric antibiotic treatment before. Thus, antibiotic therapy was changed in 73 of 276 (26.5%) patients with a positive stool culture result. Overall, 0.96% of stool cultures lead to a change of antibiotic treatment.

Conclusion: The yield of stool culture in inpatients is low. In our patients, it led to a change of antiinfective therapy in <1% of the cases. Clinical factors indicate certain enteric pathogens only with low discriminatory power.

Kurzzusammenfassung

Einleitung: Studien berichten über einen begrenzten Einfluss der Stuhlkultur für das Management von Patienten mit akuter Diarrhoe. Daher wird in internationalen Leitlinien die Durchführung der Stuhlkultur nicht grundsätzlich empfohlen. Dennoch ist es in der Praxis üblich, bei stationär aufgenommenen Patienten mit akuter Diarrhoe eine Stuhlkulturdiagnostik zu veranlassen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Ausbeute der Stuhlkultur und den Einfluss eines positiven Ergebnisses auf die Therapie zu untersuchen. Darüber hinaus soll der prädiktive Wert klinischer Parameter für die Vorhersage bestimmter bakterieller Enteropathogene und deren Einfluss auf die Krankenhausverweildauer untersucht werden.

Methoden: In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden alle Stuhlkulturergebnisse bei Erwachsenen gescreent, die von 2014 bis 2018 in mikrobiologischen Laboren der Charité – Universitätsmedizin Berlin erhoben wurden. Zur Berechnung der Ausbeute wurden Mehrfacheinsendungen und Patienten <18 Jahre, ambulante Patienten und Proben mit Entnahme >72 Stunden nach Aufnahme ausgeschlossen. Für die Korrelationsanalysen wurden zusätzlich Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, chronischer Diarrhoe und fehlenden Daten ausgeschlossen.

Ergebnisse: Von 33.770 Stuhlkulturen wurden 9.433 eingeschlossen. Bei 342 (3,6%) wurde ein enteropathogener Erreger nachgewiesen. 284 Fälle wurden für die Korrelationsanalysen herangezogen. *Campylobacter* (n=221) und *Salmonellen* (n=50) waren die häufigsten Erreger. Sowohl univariat (OR 2,2; p<0,05) als auch multivariat (OR 2,43; p<0,05) zeigten sich Bauchschmerzen als Prädiktor für den Nachweis von *Campylobacter*. Univariat waren Bauchschmerzen (OR 0,3; p<0,05) und Blut im Stuhl (OR 0,4; p<0,05) negative Prädiktoren für *Salmonellen*. Multivariat waren nur Bauchschmerzen, nicht aber Blut im Stuhl ein negativer Prädiktor (OR 0,29; p<0,05) und zusätzlich Fieber ein positiver Prädiktor für eine Salmonellose (OR 2,14; p<0,05). Unterschiede in der stationären Verweildauer waren gering. 72 (26,1%) aller Patienten mit Enteropathogennachweis wurden empirisch antibiotisch behandelt. Nach Erhalt der Stuhlkulturergebnisse wurde die Therapie bei 38 dieser Patienten umgestellt. Zusätzlich wurde bei 35 von 204 Patienten, die vorher keine empirische Therapie erhalten hatten, eine Antibiose initiiert, sodass bei 73 von 276 (26,5%) der Patienten mit Enteropathogennachweis eine Änderung der Antibiotikatherapie erfolgte. Insgesamt führten 0,96% der abgenommenen Stuhlkulturen zu einer Änderung der Therapie.

Schlussfolgerungen: Die Ausbeute der Stuhlkultur bei stationär aufgenommenen Patienten mit akuter Diarrhoe ist gering. Sie führte bei unseren Patienten in weniger als 1% der Fälle zu einer Änderung der antiinfektiven Therapie. Klinische Parameter geben nur mit geringer Trennschärfe Hinweise auf das Vorliegen bestimmter Erreger.

1. Einleitung

1.1 Die akute Diarrhoe

Die akute Diarrhoe gehört weltweit zu den häufigsten Krankheitsbildern (1-8). In sogenannten Niedriglohnländern ist diese insbesondere bei Kindern (1, 8-19) mit einer hohen Mortalität assoziiert (20, 21). Aber auch in Hochlohnländern wie Deutschland ist die akute Diarrhoe aufgrund ihrer Häufigkeit ein wichtiges Krankheitsbild (6, 16). Jedoch steht hier eher die krankheitsbezogene Morbidität im Vordergrund (3, 10, 16, 18, 22), die vor allem bei älteren und immunsupprimierten Menschen relevant ist (18, 22, 23).

Diarrhoe wird meist als das akute Auftreten von drei oder mehr breiigen bis flüssigen Stühlen (24, 25) definiert. Alternative Kriterien zur Definition einer Diarrhoe sind eine Erhöhung der individuell als normal wahrgenommenen Stuhlfrequenz (19), ein Stuhlgewicht über 200 Gramm (auch 250 Gramm) pro Tag (3, 6, 13, 15-17, 25-27), und ein erhöhter Stuhlwassergehalt (16, 17). Typische Begleitsymptome sind Bauchschmerzen und Krämpfe, Fieber, Übelkeit oder Erbrechen, Flatulenzen, Blut im Stuhl oder Tenesmen (4, 6, 15).

Eine akute Diarrhoe liegt definitionsgemäß vor bei einer Diarrhoedauer bis maximal vier Wochen (4, 13, 27). Die akute Diarrhoe resultiert zumeist aus einer Infektion mit Bakterien oder Viren (4, 11, 13, 15, 16, 25), wobei schwere Verläufe häufiger mit bakteriellen Enteropathogenen assoziiert sind (28). Länger als vier Wochen anhaltende Diarrhoen werden als chronisch bezeichnet (16, 17, 25). Diese haben mehrheitlich nicht-infektiöse Ursachen wie beispielsweise chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (7, 16).

Eine weitere Einteilung unterscheidet danach, ob es sich um eine ambulant erworbene oder nosokomiale Diarrhoe handelt. Tritt die Diarrhoe am vierten stationären Tag oder später auf, wird sie als nosokomial bezeichnet (29). Hintergrund dieser Einteilung ist das unterschiedliche Erregerspektrum, das bei nosokomialer Diarrhoe im Wesentlichen aus *Chlostridium difficile* (*C. diff.*), Noro-Viren und nicht-infektiösen Ursachen besteht. Daher haben konventionelle Stuhlkulturen, die nach dem dritten stationären Tag abgenommen werden, abgesehen von Ausbruchssituationen, niedrige Ausbeuten (29-33). Aus diesem Grund wurde schon in mehreren Studien über verschiedene Varianten

ten einer Drei-Tage-Regel diskutiert, nach der Stuhlkulturen nach dem dritten stationären Tag routinemäßig nicht mehr auf nicht-clostridiale Enteropathogene analysiert werden sollen (30, 31, 33, 34).

1.2 Erreger

Die wichtigsten bakteriellen Erreger der akuten Diarrhoe sind *Campylobacter* (35), nicht-typhoidale Salmonellen, Yersinien, Shigellen, *Escherichia coli* spp., *Vibrio cholerae*, *Aeromonas* spp. und *C. diff.* (3, 4, 7), wobei je nach geographischer Lokalisation *Campylobacter* (16, 23, 24, 28, 36-38), Salmonellen (16, 23, 24, 28, 37, 38) und *Escherichia coli* spp. sowie zuweilen auch Shigellen (37) als Erreger am häufigsten gefunden werden (6, 13). Nach den Meldedaten des Robert Koch-Instituts (RKI) sind in Deutschland *Campylobacter* und Salmonellen vorherrschend (16). Die häufigsten viralen Erreger sind Noroviren, Adenoviren und Rotaviren (13), die hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden.

Campylobacter ist erst seit Ende der 1970er-Jahre als Enteritis-Erreger bekannt (39), so dass – auch aufgrund fehlender Testsysteme – vorher die Häufigkeit von *Campylobacter*-Enteritiden nur schwer einzuschätzen war (40). Wenige Jahre später wurde aber *Campylobacter* als wichtiger Enteritis-Erreger (35, 41, 42) erkannt und die *Campylobacter*iose ähnlich häufig wie die Salmonellose gefunden (43). Heutzutage ist *Campylobacter* sowohl in Hochlohnländern (36) als auch weltweit (14, 44, 45) einer der häufigsten Erreger der akuten bakteriellen Diarrhoe. In Deutschland sind Kleinkinder und junge Erwachsene am häufigsten betroffen (46). Anhand klinischer Zeichen ist die *Campylobacter*-Enteritis aufgrund der ähnlichen Symptomatik nicht sicher von anderen infektiösen Enteritiden zu unterscheiden (16, 47).

Die Salmonellen-Enteritis wird durch nicht-typhöse Salmonellen ausgelöst (16). In Deutschland liegt der Altersgipfel hier bei Kindern unter 10 Jahren, insbesondere bei Kleinkindern (46). Auch wenn schwere Verläufe vor allem bei älteren, sehr jungen und immunsupprimierten Patienten vorkommen, stellt die Salmonellen-Gastroenteritis weltweit eine große ökonomische und gesundheitliche Problematik dar (48).

Die Fallzahlen von durch Yersinien verursachte Gastroenteritiden sind niedrig (7, 49, 50). Letztere fallen zum Teil durch eine der Appendizitis ähnliche Symptomatik auf (7, 13). Infektionen mit Shigellen sind in den meisten Hochlohnländern ebenfalls eher sel-

ten (7, 49-51), jedoch ist von einer höheren Dunkelziffer auszugehen, da sie bei längeren Transportwegen dem kulturellen Nachweis entgehen (51-53). Schon 1984 wurde *Aeromonas* als möglicher enteropathogener Erreger bei der Reisediarrhoe beschrieben (54), obwohl es Zweifel daran gab (55). Trotzdem findet dieser als solcher nur in einigen Studien Erwähnung (21, 56-64), teils spezifisch als ein Erreger der Reise-Diarrhoe (65-68) oder auch bei Kindern (62, 69).

Gemäß den Meldezahlen des RKI sind in Deutschland seit Jahren *Campylobacter* mit Abstand die häufigsten und *Salmonellen* die zweithäufigsten bakteriellen Erreger der infektiösen Diarrhoe. Auch im Erfassungszeitraum der vorliegenden Studie, den Jahren 2015 und 2016, wurden am häufigsten *Campylobacter* als bakterielle Enteritis-Erreger beim RKI gemeldet (49, 50). Insgesamt gab es im Jahr 2015 in Deutschland 67.513 gemeldete Fälle einer *Campylobacter*-Enteritis, im Jahr 2016 waren es 66.904 (49, 50). Hinzu kommen 13.350 (2015) bzw. 12.351 (2016) Fälle einer Salmonellose (49, 50). Bei gut 82 Millionen Einwohnern in Deutschland im Jahr 2015 (70) entspricht dies etwa einer jährlichen Inzidenz der bakteriellen Gastroenteritis von 1 zu 1.000. Saisonale Schwankungen der Infektions- und Erregerzahlen spielen ebenfalls eine Rolle (71), sind aber nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Tabelle 1 zeigt die absolute und relative Anzahl gemeldeter Infektionen mit bakteriellen Enteritis-Erregern in Berlin mit Ausnahme von *Escherichia coli* (49, 50).

Jahr	<i>Campylobacter</i> -Enteritis	Salmonellose	Yersiniose	Shigellose
2015	3.033 (82%)	508 (13,8%)	69 (1,9%)	89 (2,4%)
2016	2.883 (83%)	496 (14,3%)	76 (2,2%)	61 (1,8%)

Tabelle 1: An das RKI gemeldete bakterielle Infektionen in Berlin

1.3 Erregerdiagnostik

Die in Hochlohnländern meist innerhalb von wenigen Tagen (18) selbstlimitierende Erkrankung der akuten Diarrhoe (4, 5, 7, 10, 13, 16, 20, 24, 26, 28, 72-75) kann viele Ursachen haben (2, 76). Ein Erreger als Ursache der akuten Diarrhoe kann in etwa (22) oder sogar mehr als der Hälfte der Fälle nicht identifiziert werden (3). Aufgrund ihres meist harmlosen, selbstlimitierenden Charakters ist darüber hinaus eine spezifische antimikrobielle Therapie in der Regel nicht indiziert. Zudem sind Viren nicht nur in Deutschland (16), sondern auch weltweit (18) die häufigste Ursache infektiöser

Gastroenteritiden. Für virale Enteritiden steht ohnehin keine erregerbezogene kausale Therapiemöglichkeit zur Verfügung (16). Deshalb ist aufgrund der oft fehlenden therapeutischen Konsequenz (53) der Stellenwert der Erregerdiagnostik in der Abklärung der akuten Diarrhoe bislang unsicher (6).

Nach Leitlinien besteht eine Empfehlung zur Diagnostik bei einer zu erwartenden entsprechenden Konsequenz therapeutischer (zum Beispiel in Form einer antibiotischen Therapie (77)), hygienischer oder epidemiologischer Art (z. B. im Hinblick auf den Infektionsschutz oder das akademische Wissen um die aktuellen lokalen Erreger (21, 56)). Eine routinemäßige Erregerdiagnostik ist in der aktuellen Leitlinie zur Gastroenteritis jedoch nicht vorgesehen (53), da die Sensitivität der Stuhlkultur gering ist (7, 16, 17, 23, 78, 79). Nichtsdestotrotz wird bei Patienten mit relevanten Komorbiditäten, unter Immunsuppression, mit blutiger Diarrhoe, mit schwerem Krankheitsbild (Fieber, Dehydrierung, Sepsis), aus Gemeinschaftseinrichtungen oder lebensmittelverarbeitenden Institutionen, mit stattgehabter Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten drei Monate, mit nosokomialer Diarrhoe oder bei Verdacht auf eine Häufung (epidemiologischer Zusammenhang) eine Erregerdiagnostik empfohlen (53).

Standard der bakteriellen Erregerdiagnostik ist die Stuhluntersuchung mittels Stuhlkultur (16). Diese hat aufgrund der nicht kausal behandelbaren viral bedingten Diarrhoen am ehesten eine therapeutische Konsequenz, nämlich eine antibiotische Therapie. Daher werden Stuhlkulturen oft bei Patienten mit Durchfall angefordert (56).

Weiterhin kann eine Stuhlprobe auch mittels spezieller Multiplex-PCR-Assays simultan auf verschiedene pathogene Erreger untersucht werden. Vorteile dieser Diagnostik sind die im Vergleich zur Stuhlkultur höhere Sensitivität, das schnellere Vorliegen eines Ergebnisses und die Möglichkeit, mehrere Erreger gleichzeitig zu testen. Jedoch ist die Spezifität fraglich und es gibt oft unklare Befunde. Außerdem kann keine Resistenztestung durchgeführt werden (6, 7, 23, 74, 80, 81). Deshalb ist der Stellenwert der Multiplex-PCR für das Management der akuten infektiösen Diarrhoe derzeit noch nicht abschließend geklärt.

1.4 Stuhlkultur

Die Ausbeute der Stuhlkultur liegt in Studien zwischen 1,5% und 10% (7, 8, 13, 24, 29, 33, 74, 80, 82).

Vor dem Hintergrund, dass die akute Diarrhoe meistens innerhalb weniger Tage selbstlimitierend ist (4, 7, 13, 16, 28), ergibt sich ein weiteres Problem der Stuhlkultur (17). Die zeitliche Dauer zwischen Abnahme und Ergebnis liegt bei mindestens 48, je nach Tages- und Wochenzeit auch bei 72 Stunden (15, 74). Bei Erhalt eines positiven Stuhlkulturbefundes stellt sich daher erneut die Frage der therapeutischen Konsequenz. So kam es in einer Studie aus Pakistan dazu, dass die meisten Patienten bereits genesen waren, als das Ergebnis der Stuhlkultur vorlag (78). Dadurch verringert sich der Wert der Stuhlkultur bezogen auf die klinische Relevanz weiter (17).

Ein individualmedizinisches Ziel der Stuhlkultur ist einerseits die Identifikation eines bakteriellen Erregers, um neben der supportiven Therapie in ausgewählten Fällen eine kausale antibiotische Therapie einzuleiten oder anzupassen (6, 7, 53). So konnte in einer schwedischen Studie gezeigt werden, dass zum Beispiel Norfloxacin (83) oder auch Ciprofloxacin (84-87) als Antibiotika bei akuter Diarrhoe durchaus krankheitsverkürzende Effekte gegenüber einem Placebo besitzen. Auf der anderen Seite zeigen Studien bei Salmonellosen keinen nachweisbaren Effekt einer Antibiose (16, 88). Bei diesem Erreger scheint durch die Antibiose sogar die Gefahr eines verlängerten Ausscheidens der Salmonellen zu bestehen (16, 48, 53, 76). Auch bei *Campylobacter*-Enteritiden gibt es Hinweise, dass eine Antibiose die Dauer der akuten Diarrhoe nicht unbedingt verkürzt (89). Insgesamt ist der Nutzen der antibiotischen Therapie also umstritten (7, 16, 17, 53, 83, 90).

Schließlich müssen nicht nur individual-, sondern auch gesellschaftsmedizinische Aspekte in Betracht gezogen werden. So hat nicht nur der Schutz Dritter (53), sondern auch das Wissen über die aktuellen lokalen Erreger und ihre Resistenzlage große Bedeutung (21). Neben diesen Aspekten und den möglichen Nebenwirkungen (24) müssen außerdem die zunehmenden Antibiotika-Resistenzen bei Einleitung einer empirischen Therapie unbedingt berücksichtigt werden (6, 7, 22-24, 53).

Da die aktuellen Empfehlungen keine generelle Einleitung einer empirischen Antibiose vorsehen (28, 53, 90, 91), insbesondere im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen (z. B. C. diff. assoziierte Diarrhoe) und zunehmende Antibiotika-Resistenzen (16, 53), ist die therapeutische Konsequenz der Stuhlkultur oft fraglich. Lediglich bei schweren, septischen oder langen Verläufen, extraintestinalem Nachweis von Bakterien, bei Patienten unter Immunsuppression, mit Zeichen einer systemischen Infektion (z. B. Fie-

ber $>38,5$ °C) oder mit blutiger Diarrhoe oder in Fällen von Diarrhoe bei alten Menschen und Kindern gibt es eine Empfehlung zur antibiotischen Therapie (6, 7, 53, 72, 91). Daher sollten Antibiotika bei der akuten Diarrhoe zurückhaltend eingesetzt werden (21).

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Häufige Krankheitsbilder wie die akute Diarrhoe erfordern einen effizienten und gut überlegten Einsatz der Ressourcen des Gesundheitssystems (7, 17). Die Mehrzahl der Gastroenteritis-Fälle ist viral bedingt, so dass in diesen Fällen lediglich eine symptomatische Therapie in Frage kommt (16). Daher muss bei diesem in der Regel selbstlimitierenden Krankheitsbild die Frage nach der Sinnhaftigkeit einer Erregerdiagnostik gestellt werden (16).

Diese Arbeit geht der Frage nach, welchen Stellenwert die Stuhlkultur als diagnostisches Mittel bei der akuten Diarrhoe innehat. Dazu werden Ausbeute, also der prozentuale Anteil der Stuhlkulturen mit Erregernachweis an der Gesamtzahl der Stuhlkulturen, und Erregerverteilung analysiert. Des Weiteren soll eine mögliche Prädiktion einzelner Erreger anhand klinischer Parameter ermittelt werden. Zuletzt soll die stationäre Verweildauer von Patienten mit akuter Diarrhoe und die Auswirkungen auf die antibiotische Therapie untersucht werden.

2. Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive, unizentrische Beobachtungsstudie. Untersucht wurden die Stuhlkulturergebnisse bei erwachsenen Patienten, die sich in einer der Notaufnahmen der Charité – Universitätsmedizin Berlin vorstellten und stationär aufgenommen wurden. Die mikrobiologischen Ergebnisse wurden hinsichtlich Ausbeute und Erregerverteilung ausgewertet. Zusätzlich wurden klinische Parameter mit den einzelnen Erregern korreliert und die Auswirkungen der Stuhlkulturergebnisse auf das therapeutische Management untersucht.

Ein positives Ethikvotum (Antragsnummer: EA4/145/17) durch den Ethikausschuss am Campus Benjamin Franklin (CBF) der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin lag vor. Die Datenerhebung und -verarbeitung erfolgte unter Einhaltung des Berliner Datenschutzgesetzes (BInDSG). Ein positives Datenschutzvotum (Zeichen: 0297/17/ST3) mit Datum vom 16.05.2017 des Geschäftsbereichs Corporate Governance der Charité – Universitätsmedizin Berlin lag ebenfalls vor.

2.2 Fallidentifikation

Vom Fachbereich Mikrobiologie und Hygiene des Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH wurde ein Datensatz zur Verfügung gestellt, der die Ergebnisse und Patientenidentifikation sämtlicher im Zeitraum 2014 bis 2018 von den drei Standorten der Charité an das mikrobiologische Labor eingesandten Stuhlkulturen enthielt.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen eine Stuhlkultur angelegt wurde, die stationär aufgenommen wurden und zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 18 Jahre oder älter waren. Vom Vorliegen einer Diarrhoe wurde ausgegangen, wenn eine Stuhlkultur abgenommen wurde. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen die Stuhlkultur am vierten stationären Tag oder später abgenommen wurde. Aus diesem Datensatz wurde die Erregerausbeute der Stuhlkultur berechnet.

Für die Korrelationsanalysen wurden weitere Ausschlusskriterien angewendet: Hierzu zählen das Vorliegen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Colitis indeterminata), die chronische Diarrhoe und eine unklare Datenlage. Eine chronische Diarrhoe lag vor, wenn die Diarrhoe mehr als vier Wochen vor stationärer Aufnahme begann. Eine unklare Datenlage ergab sich im Falle von Patienten, die aus anderen Krankenhäusern übernommen wurden, bei Patienten,

bei denen kein Arztbrief vorlag und bei psychiatrischen Patienten, da aus Datenschutzgründen kein Zugriff auf die Patientendaten bestand.

Die Stuhlkultur detektierte Campylobacter, Salmonellen, Yersinien, Shigellen und Aeromonas. Beim Nachweis eines dieser Erreger wurde sie als positiv gewertet, in allen anderen Fällen als negativ. Bei mehreren Stuhlkulturen während desselben Krankenhausaufenthalts wurde lediglich die erste Stuhlkultur berücksichtigt.

2.3 Mikrobiologische Untersuchungen

Die mikrobiologischen Untersuchungen führte der Fachbereich Mikrobiologie und Hygiene des Labor Berlin durch. Nach Eingang der Stuhlproben im Labor wurden diese mit Natrium-Chlorid-Lösung versetzt und dann maschinell auf eines der Kulturmedien (MAC Conkey, Campy BAP, SS Agar, CIN-Agar) gestrichen. Eine weitere Probe wurde zunächst zur Anreicherung für 24 Stunden in Selenite-Bouillon gegeben, bevor der XLD Agar mit dieser bestrichen wurde. Im Anschluss fand eine Bebrütung aller Kulturmedien für 48 Stunden statt. Eine erste Sichtung der bebrüteten Kulturmedien erfolgte nach 24 Stunden. Bei Verdacht auf ein Wachstum pathogener Erreger wurden diese auf einem MAC Conkey Agar isoliert und erneut für 24 Stunden bebrütet.

Da die Bebrütung des Campy BAP zusätzlich in einer CO₂-Umgebung ablief, fand die erste und einzige Sichtung hier erst nach 48 Stunden statt. Eine genaue Übersicht über die Erreger, Kulturmedien und die Bebrütung findet sich in Tabelle 2.

Erreger	Kulturmedium	Bebrütungstemperatur	erste Sichtung nach
Alle	MAC Conkey	37°C	24 h
Campylobacter	Campy BAP	42°C	48 h
Salmonellen	SS Agar	37°C	24 h
Shigellen	SS Agar	37°C	24 h
Yersinien	CIN-Agar	30°C	24 h
Salmonellen	XLD Agar	37°C	24 h

Tabelle 2: Stuhlkulturdiagnostik

2.4 Patientencharakteristika und klinische Daten

Von jedem eingeschlossenen Patienten wurden folgende Daten erhoben:

Ausgangsdaten:

- Alter, Geschlecht
- Stuhlkulturergebnis
- Vorerkrankungen: Herz-Kreislauf-System, Lungen-, Leber-, Nieren-, onkologische und neurologische Erkrankungen, Diabetes mellitus, AIDS
- Immunsuppression (Zustand nach Organtransplantation, Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten, HIV)

Klinische Daten bei Aufnahme:

- Sichtbares Blut im Stuhl, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen
- Körpertemperatur
- Laborwerte (Blut): CRP, Leukozyten

Klinische Daten im Verlauf:

- Kreatinin und GFR, jeweils schlechtesten Wert innerhalb der ersten sieben Tage des stationären Aufenthalts
- Krankenhausverweildauer

Daten zur Therapie:

- empirische antibiotische Therapie
- gezielte Therapie (nach Erhalt des Stuhlkultur-Ergebnisses)

Die Angaben zu Vorerkrankungen wurden zur Berechnung des Charlson-Komorbidity-Index (CCI) verwendet. Dieser validierte Test zur Abschätzung von Morbidität und Mortalität setzt sich aus insgesamt 19 prognostisch relevanten Faktoren zusammen und wird über eine standardisierte Punktbewertung bestimmt. Zu den einfließenden Faktoren gehören unter anderem Alter, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), zerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenz, Lungen- und Lebererkrankungen, Diabetes mellitus und onkologische Erkrankungen (92, 93). Die genaue Punktbewertung des CCI findet sich in Tabelle 3.

Charakteristikum/Erkrankung	Punkte
Alter	
<50 Jahre	0
50-59 Jahre	1
60-69 Jahre	2
70-79 Jahre	3
≥80 Jahre	4
Myokardinfarkt	1
Herzinsuffizienz	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1
Ulkusleiden	1
Milde Lebererkrankung (chronische Hepatitis, Zirrhose ohne portale Hypertension)	1
Moderate oder schwere Lebererkrankung (Zirrhose und portale Hypertension ohne oder mit Ösophagusvarizenblutung)	3
Diabetes mellitus	
unkompliziert	1
mit Endorganschaden	2
Hemiplegie	2
Moderate (Kreatinin >3 mg/dl) oder schwere Nierenerkrankung (dialysepflichtig, transplantiert, Urämie)	2
Tumorerkrankung	
lokal	2
metastasiert	6

Leukämie	2
Lymphom	2
AIDS	6

Tabelle 3: Punktbewertung des CCI

2.5 Datenauswertung und Statistik

Alle patientenbezogenen Daten wurden den im Krankenhausinformationssystem hinterlegten elektronischen Krankenakten der Charité entnommen. Die Durchführung der statistischen Analysen erfolgte unter Beratung des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité, CBF. Hierfür wurde die Software IBM SPSS Statistics verwendet.

Aufgrund der großen Fallzahl wurde die Ausbeute nach Anwendung der Kriterien, die ohne Akteneinsicht zu gewinnen waren, berechnet (siehe 2.1). Für die Korrelationsanalysen wurden weitere Ausschlusskriterien angewendet (chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, chronischer Diarrhoe, lückenhafte Datenlage; siehe 2.1).

Nominale Daten wurden durch Mittelwerte sowie absolute und relative Häufigkeiten beschrieben. Der Vergleich der Mittelwerte der stationären Verweildauer in den verschiedenen Gruppen erfolgte mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests (Signifikanzniveau $<0,05$). Zur Parametrierung wurden für einige klinische Parameter Cut-Off-Werte festgelegt (siehe Tabelle 4).

Parameter	Cut-Off-Wert
Fieber	$\geq 38 \text{ }^\circ\text{C}$
Erhöhtes C-reaktives Protein (CRP)	$> 20 \text{ mg/l}$
Leukozytose	$> 11 \text{ n/l}$
Erhöhtes Kreatinin	$> 1,1 \text{ mg/dl}$
lange Verweildauer	$> 4 \text{ Tage}$

Tabelle 4: Cut-Off-Werte bestimmter klinischer Parameter

Zur Regressionsanalyse der Frage, ob diese klinischen Parameter als Prädiktoren zur Vorhersage des Vorliegens eines bestimmten Enteropathogens genutzt werden können, wurden die univariate und multivariate logistische Regression verwendet. Die Signifikanztestung erfolgte hierbei mittels Wald-Test (Signifikanzniveau $<0,05$).

3. Ergebnisse

3.1 Fallidentifikation

Im Fachbereich Mikrobiologie und Hygiene wurden im Zeitraum vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2018 insgesamt 33.770 Stuhlkulturen durchgeführt. Davon erfüllten 9.433 die Einschlusskriterien. Der Ausschlussprozess ist in Abbildung 1 dargestellt.

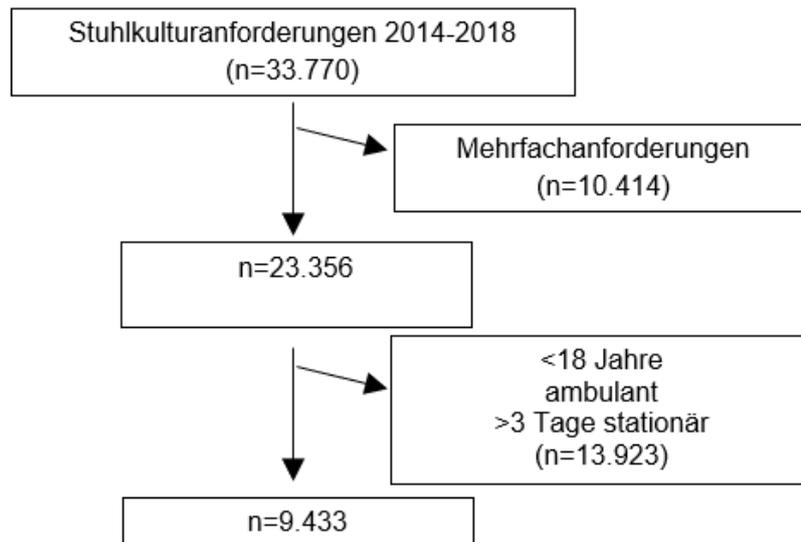


Abbildung 1: Fallidentifikation

Im selben Zeitraum wurden 777 Stuhlkulturen als positiv gewertet, 342 erfüllten die Einschlusskriterien. Für die Korrelationsanalysen wurden 58 weitere Fälle ausgeschlossen (Abbildung 2).

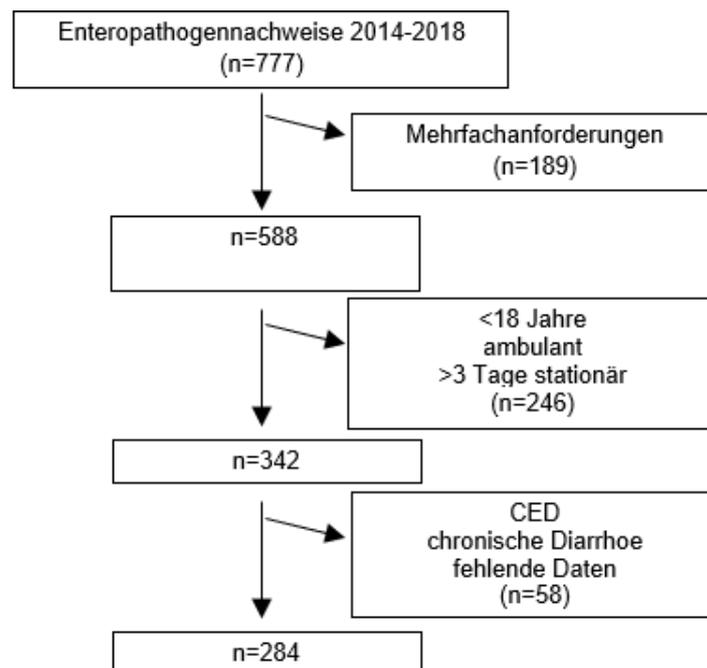


Abbildung 2: Einschluss der Fälle mit positivem Enteropathogennachweis

3.2 Patientencharakteristika

166 der 284 (58,9%) Patienten waren männlich, entsprechend 116 (41,1%) weiblich, bei zwei Patienten lagen diesbezüglich keine Daten vor. Das Alter lag im Median bei 48 Jahren, der durchschnittliche CCI bei 2,4 Punkten. 89 Patienten (31,7%) waren immunsupprimiert. Eine Auflistung der Patientencharakteristika in den verschiedenen Gruppen zeigt Tabelle 5.

Charakteristikum	Patienten mit positiver Stuhlkultur (n=284)
Medianes Alter in Jahren, (Spanne)	48 (18-88)
Anzahl männlich/weiblich (%)	166/116 (58,9/41,1)
Mittlerer CCI, (Spanne)	2,4 (0-11)
Anzahl von Patienten mit Immunsuppression, (%)	89 (31,7)

Tabelle 5: Patientencharakteristika

3.3 Stuhlkulturergebnisse

3.3.1 Ausbeute der Stuhlkultur

Von den insgesamt 9.433 in die Auswertung eingeschlossenen Stuhlkulturen der Jahre 2014 bis 2018 zeigten 342 (3,6%) einen Enteropathogennachweis (s. Abbildung 3).

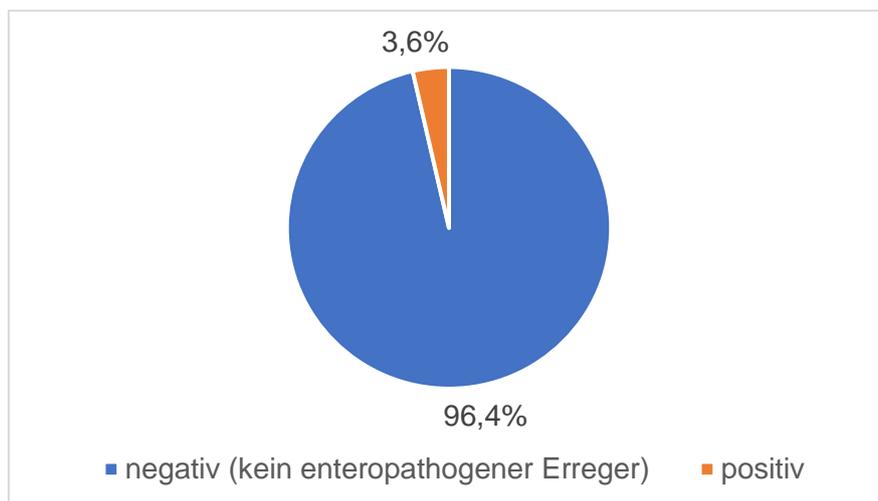


Abbildung 3: Ausbeute der Stuhlkultur

3.3.2 Erregerverteilung

Campylobacter konnte in 221 von 284 Fällen nachgewiesen werden und war mit 78% aller Nachweise der häufigste Erreger. Salmonellen fanden sich in 50 (17,6%), Yersinien in 3 (1,1%), Shigellen in 6 (2,1%) und Aeromonas in 5 (1,8%) Fällen. Bei einem

Patienten wurden sowohl Salmonellen als auch Aeromonas als Erreger nachgewiesen. In Abbildung 4 sind die relativen Häufigkeiten der Erreger dargestellt.

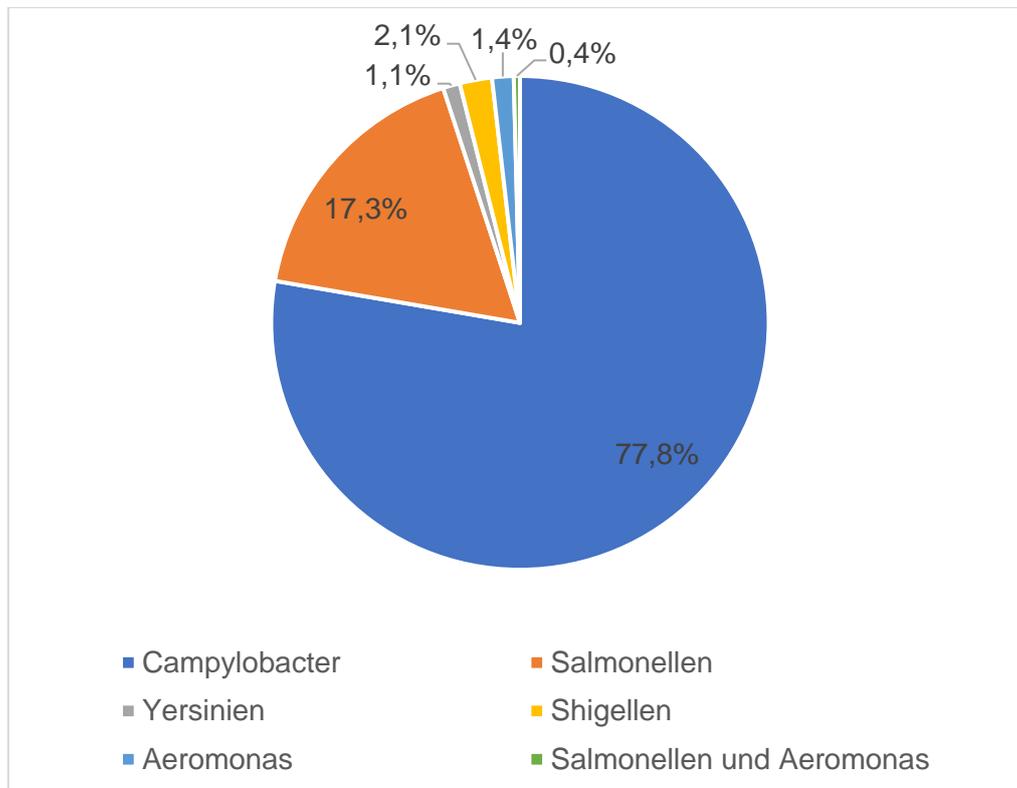


Abbildung 4: Relative Erregerhäufigkeiten aller Enteropathogennachweise im Zeitraum 2014-2018

3.4 Korrelation klinischer Daten mit den mikrobiologischen Ergebnissen

3.4.1 Patientencharakteristika

Die Mittelwerte von Alter und CCI in den verschiedenen Gruppen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Erreger	Alter in Jahren	CCI
	Mittelwert/Median	Mittelwert/Median
alle Patienten (n=284)	47,2/48,0	2,4/2,0
Campylobacter (n=221)	47,0/48,0	2,3/2,0
Salmonellen (n=50)	49/50,5	2,9/1,5
Yersinien (n=3)	42,7/45,0	4,3/2,0
Shigellen (n=6)	35,3/34,0	0/0
Aeromonas (n=5)	51,8/56,0	4,4/6,0

Tabelle 6: Alter und CCI in den unterschiedlichen Gruppen

3.4.2 Klinische Parameter

Als mögliche Prädiktoren wurden folgende Laborwerte und klinische Parameter herangezogen (s. Methoden): Fieber, Blut im Stuhl, Bauchschmerzen, Übelkeit bzw. Erbrechen, CRP, Leukozyten, Kreatinin.

Für Yersinien (n=3), Shigellen (n=6) und Aeromonas (n=5) konnten aufgrund der niedrigen Anzahl an Fällen keine sinnvollen Analysen durchgeführt werden. Ausgewertet wurde also die Korrelation mit klinischen Parametern nur bei Nachweis von Campylobacter oder Salmonellen, die zusammen 95,4 % der positiven Stuhlkulturen ausmachten.

3.4.2.1 Campylobacter

Tabelle 7 zeigt zum einen die absoluten und relativen Häufigkeiten von Campylobacter-Nachweisen in Abhängigkeit der klinischen und Laborparameter. Zum anderen wird die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Campylobacter in Abhängigkeit der verschiedenen Parameter dargestellt. Von diesen Parametern zeigten sich in der univariaten Analyse lediglich Bauchschmerzen als ein Prädiktor für den Nachweis von Campylobacter.

Parameter		Campylobacter		Univariate Analyse	
		Nein (%)	Ja (%)	OR (Konfidenzintervall)	p-Wert
Fieber	Nein	18 (17,8)	83 (82,2)	0,64 (0,34-1,21)	0,168
	Ja	35 (25,4)	103 (74,6)		
Blut im Stuhl	Nein	53 (24,0)	168 (76,0)	1,58 (0,72-3,44)	0,252
	Ja	9 (16,7)	45 (83,3)		
Bauchschmerzen	Nein	37 (30,6)	84 (69,4)	2,20 (1,24-3,90)	0,007
	Ja	26 (16,7)	130 (83,3)		
Übelkeit/Erbrechen	Nein	42 (22,7)	143 (77,3)	1,04 (0,57-1,88)	0,910
	Ja	21 (22,1)	74 (77,9)		
Signifikante CRP-Erhöpfung (>20mg/dl)	Nein	10 (25,0)	30 (75,0)	1,20 (0,55-2,61)	0,644
	Ja	53 (21,7)	191 (78,3)		
Leukozytose (>11.000/μl)	Nein	45 (24,2)	141 (75,8)	1,42 (0,77-2,62)	0,263
	Ja	18 (18,4)	80 (81,6)		
Kreatininerhöhung (> 1,1mg/dl)	Nein	35 (20,5)	136 (79,5)	0,76 (0,43-1,35)	0,349
	Ja	28 (25,2)	83 (74,8)		

Tabelle 7: Absolute und relative Häufigkeiten sowie Wahrscheinlichkeit (univariate Analyse) für das Vorliegen von Campylobacter-Nachweisen in Abhängigkeit der klinischen Parameter und Laborwerte

Auch in der multivariaten Analyse zeigten sich Bauchschmerzen als ein Prädiktor für den Nachweis vom Campylobacter (OR=2,43; $p < 0,05$; KI 1,30-4,55).

3.4.2.2 Salmonellen

Tabelle 8 zeigt zum einen die absoluten und relativen Häufigkeiten von Salmonellen-Nachweisen in Abhängigkeit der klinischen und Laborparameter. Zum anderen wird

die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Salmonellen in Abhängigkeit der verschiedenen Parameter dargestellt. Von diesen Parametern zeigten sich Bauchschmerzen und Blut im Stuhl als negative Prädiktoren für den Nachweis von Salmonellen.

Parameter		Salmonellen		Univariate Analyse	
		Nein (%)	Ja (%)	OR (Konfidenzintervall)	p-Wert
Fieber	Nein	88 (87,1)	13 (12,9)	1,96 (0,97-3,98)	0,062
	Ja	107 (77,5)	31 (22,5)		
Blut im Stuhl	Nein	175 (79,2)	46 (20,8)	0,30 (0,11-0,89)	0,023
	Ja	59 (92,6)	4 (7,4)		
Bauchschmerzen	Nein	89 (73,6)	32 (26,4)	0,36 (0,19-0,69)	0,002
	Ja	138 (88,5)	18 (11,5)		
Übelkeit/Erbrechen	Nein	153 (82,7)	32 (17,3)	1,12 (0,59-2,12)	0,733
	Ja	77 (81,1)	18 (18,9)		
Signifikante CRP-Erhöpfung (>20mg/dl)	Nein	34 (85,0)	6 (15,0)	1,25 (0,49-3,15)	0,641
	Ja	200 (82,0)	44 (18,0)		
Leukozytose (>11.000/μl)	Nein	149 (80,1)	37 (19,9)	0,62 (0,31-1,22)	0,166
	Ja	85 (86,7)	13 (13,3)		
Kreatininerhöhung (> 1,1mg/dl)	Nein	144 (84,2)	27 (15,8)	1,39 (0,75-2,58)	0,291
	Ja	88 (79,3)	23 (20,7)		

Tabelle 8: Absolute und relative Häufigkeiten sowie Wahrscheinlichkeit (univariate Analyse) für das Vorliegen von Salmonellen-Nachweisen in Abhängigkeit der klinischen Parameter und Laborwerte

In der multivariaten Analyse zeigten sich ebenfalls Bauchschmerzen als ein negativer Prädiktor für den Nachweis von Salmonellen (OR=0,29; $p < 0,05$; KI 0,14-0,62), nicht

jedoch Blut im Stuhl ($p=0,183$). Zudem fand sich Fieber als ein positiver Prädiktor für den Nachweis von Salmonellen ($OR=2,14$; $p<0,05$; KI 1,02-4,46).

3.4.3 Verweildauer

Im Vergleich der verschiedenen Erreger waren die Unterschiede in der stationären Verweildauer gering. Aufgrund einzelner Fälle mit hoher Liegedauer (s. Tabelle 11) erschien die mittlere Verweildauer von Patienten mit einem Nachweis von Salmonellen länger als die von Patienten mit Nachweis anderer Erreger. Da die Testung auf Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test auf Rangsummen beruht, war auch dieses Ergebnis positiv. Im Vergleich der stabileren Medianwerte der Verweildauer zeigte sich aber kein relevanter Unterschied. Eine Übersicht der stationären Verweildauer in den verschiedenen Gruppen findet sich in Tabelle 11.

Erreger	Stationäre Verweildauer (Tage)		
	Mittelwert	Median	Spanne
alle (n=284)	5,8	5,0	0-95
Campylobacter (n=221)	5,4	4,0	0-33
Salmonellen (n=50)	8,5	5,0	0-95
Yersinien (n=3)	5,3	5,0	2-9
Shigellen (n=6)	3,2	3,5	0-5
Aeromonas (n=5)	3,0	3,0	1-5

Tabelle 9: Stationäre Verweildauer bezogen auf die unterschiedlichen Erreger

Um auszuschließen, dass eine Imbalance zwischen den untersuchten Patientengruppen die Verweildauer beeinflusst hat, wurde zusätzlich die Korrelation von Patientenfaktoren mit der Verweildauer untersucht. Patienten mit einer kürzeren stationären Verweildauer waren signifikant jünger und weniger stark vorerkrankt. In der univariaten Analyse korrelierten ein höheres Alter ($p<0,001$) sowie ein höherer CCI ($p<0,001$) mit einer längeren stationären Verweildauer. In der multivariaten Analyse fand sich lediglich beim CCI ($p<0,001$) eine Korrelation.

Daher wurde analysiert, inwieweit sich Patienten mit einem Nachweis von Campylobacter von denen mit Salmonellen hinsichtlich Alter und CCI unterschieden. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 12).

Charakteristikum	Erreger	
	Campylobacter	Salmonellen
Alter, Jahre im Median (Spanne)	48 (18-88)	51 (19-85)
CCI, Punkte im Mittelwert (Spanne)	2,3 (0-11)	2,9 (0-10)

Tabelle 10: Alter und CCI bei Patienten mit Campylobacter und Salmonellen

3.5 Auswirkung der Stuhlkulturergebnisse auf das klinische Management

In 276 von 284 Fällen mit Enteropathogennachweis lagen Daten zur eingesetzten Antibiotikatherapie vor. Von diesen 276 Patienten wurden 72 (26,1 %) empirisch behandelt. Nach Erhalt der Stuhlkulturergebnisse wurde die Therapie bei 38 (13,8%) dieser Patienten umgestellt. Zusätzlich wurde bei 35 (12,7%) bis dahin unbehandelten Patienten nach Erhalt der Stuhlkulturergebnisse eine antibiotische Therapie initiiert. Insgesamt erfolgte bei 73 (26,5%) der Patienten mit Enteropathogennachweis eine Änderung der antimikrobiellen Therapie nach Erhalt des Stuhlkulturergebnisses. Abbildung 5 zeigt die Auswirkungen der Stuhlkulturergebnisse auf die Therapie. Bei einer Ausbeute der Stuhlkultur von 3,6% führten somit insgesamt 0,96% aller abgenommenen Stuhlkulturen zu einer Änderung der antimikrobiellen Therapie. Somit müssen nach unseren Daten etwa 100 Patienten eine Stuhlkultur erhalten, damit bei einem Patienten Auswirkungen auf die antibiotische Therapie entstehen.

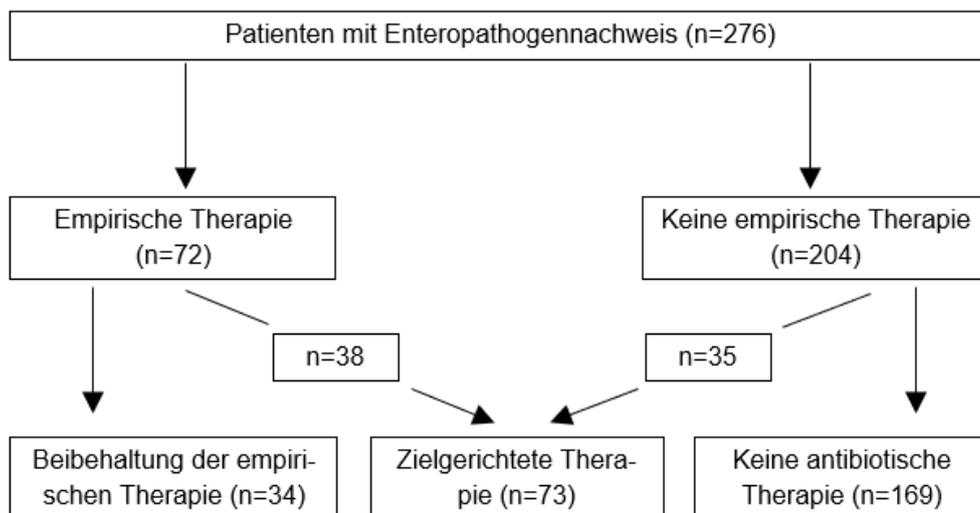


Abbildung 5: Auswirkungen der Stuhlkulturergebnisse auf die Therapie

4. Diskussion

4.1 Ausbeute der Stuhlkultur

In vorangegangenen Studien wird über eine geringe Ausbeute und damit einen geringen Einfluss der Stuhlkultur auf das Management von Patienten mit akuter Diarrhoe berichtet (7, 8, 13, 24, 29, 33, 74, 80, 82). Die aktuelle Leitlinie zur Gastroenteritis von 2015 empfiehlt daher nicht generell die Durchführung dieser Diagnostik (53). Nichtsdestotrotz wird in der Praxis häufig eine Stuhlkulturdiagnostik bei Patienten mit akuter Diarrhoe initiiert. Diese Diskrepanz ist sowohl von klinischer als auch ökonomischer Relevanz. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Ausbeute der Stuhlkultur, die Erregerverteilung bei der akuten Diarrhoe und die Auswirkungen eines Enteropathogen-nachweises in der Stuhlkultur auf die Therapie zu untersuchen. Zudem beschäftigte sich die Untersuchung mit der Frage, inwieweit klinische Parameter als Prädiktoren für das Vorliegen einer Campylobacter- oder Salmonelleninfektion herangezogen werden können.

In unserer Studie fand sich eine Ausbeute von 3,6%. Im Vergleich zu vorangegangenen Untersuchungen, die ebenfalls bei Erwachsenen in Hochlohnländern durchgeführt wurden, liegt die Ausbeute bei dem von uns untersuchten Kollektiv in derselben Größenordnung. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen ebenfalls Ausbeuten im einstelligen Prozentbereich (8, 24, 29, 33, 37, 74, 80, 82, 89, 94, 95). Eine große Auswirkung auf diese Ausbeute resultiert stark aus dem Ausschluss von Mehrfachanforderungen, ohne dieses Vorgehen wäre die Ausbeute noch geringer ausgefallen.

Viele vorangegangene Arbeiten beschäftigen sich vor allem mit der Häufigkeit von Erregern bei der akuten Diarrhoe, der weltweiten Situation insbesondere hinsichtlich der Prävention von Durchfallerkrankungen und den Problematiken einzelner Erreger. Dabei liegt der Fokus häufig auf Kindern. Dadurch wird der unmittelbare Vergleich der eigenen Daten mit anderen Arbeiten erschwert.

In Tabelle 13 werden nachfolgend bisherige Studien zur Ausbeute der Stuhlkultur miteinander verglichen. Studien, die die akute Diarrhoe ausschließlich bei Kindern und Jugendlichen untersuchten, wurden nicht berücksichtigt.

Studie	Land	Anzahl Stuhlku- turen	Zeitraum	Aus- beute
Bruce et al. (40)	England	280	3 Monate	26,8%
Koplan et al.* (29)	USA	2468	1 Jahr	2,4%
Tabibian et al. (89)	USA	290	1 Jahr	3,1 - 4,1%
Kachoris et al. (94)	USA	3622	1 Jahr	7,2%
Fan et al. (33)	USA	1097	10 Monate	2,6%
Valenstein et al. (82)	USA	59.500		6,4%
Rohner et al. (37)	Schweiz	13.965	4 Jahre	5,1%
Alam et al. (Pakistan) (71)	Pakistan	6.547	5 Jahre	35,4%
Jansen et al. (60)	Deutsch- land	104	2 Jahre	29,8%
Maragkoudakis et al. (24)	Griechen- land	2.785	8 Jahre	7,0%
Ahmed et al. (21)	Bangla- desch	56.132	4 Jahre	25,7%
Riaz et al. (78)	Pakistan	233	1 Jahr	42%
Lee et al. (8)	Südkorea	22.403	5 Jahre	1,12%
Kwack et al. (80)	Südkorea	601	2 Jahre, 4 Mo- nate	3,3%
Ahn et al. (74)	Südkorea	400	3 Jahre	5,25%
Özcan et al. (95)	Türkei	400	13 Monate	5,25%

Tabelle 11: Vergleich der Ausbeute

Legende zu Tabelle 11:

- * Zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Studie von Koplan et al. war *Campylobacter* noch nicht als enteropathogener Erreger bekannt. Die entsprechenden Arbeiten wurde erst nach Abschluss der Datenerhebung veröffentlicht (29, 39).

Höhere Positivraten finden sich bei den Studien aus den Niedriglohnländern, hier Pakistan und Bangladesch. So beschrieben Riaz et al., Alam et al. und Ahmed et al. ihre jeweilige Ausbeute mit über 40% (71, 78) bzw. über 25% (21). Aber auch die ländliche

Gegend wird als Grund für eine höhere Ausbeute vermutet. So wird diskutiert, dass das Risiko für eine Campylobacter-Infektion durch vermehrten Kontakt mit kolonisierten Tieren, die ein mögliches Erregerreservoir darstellen, erhöht sein könnte (40).

Weiterhin könnte die Ausbeute durch eine andere Altersstruktur der Stichprobe beeinflusst worden sein. Dies könnte insbesondere in den Studien von Alam et al. (erwachsen bereits mit >14 Jahren definiert, Ausbeute bei zusätzlichem Einschluss von Kindern <14 Jahren mit insgesamt 40,7% etwas höher), Ahmed et al. (Durchschnittsalter von 13 Jahren), Maragkoudakis et al. (alle Patienten ab 14 Jahren, somit keine Trennung zwischen Jugendlichen und Erwachsenen), Özcan et al. (über 70% der Patienten Kinder) und Bruce et al. (38% der Patienten mit Nachweis von Campylobacter <10 Jahren) eine Rolle spielen (21, 24, 40, 95).

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass Stichproben in Ausbruchssituationen erfasst wurden (s. 4.2) oder dass Unterschiede der Erkrankungszahlen in den verschiedenen Jahreszeiten nicht berücksichtigt wurden. Bruce et al. analysierten Stuhlproben beispielsweise nur über einen Zeitraum von 3 Monaten (40).

In der Studie von Rohner et al. wurden unterschiedliche Ausbeuten für verschiedene Gruppen beschrieben. Neben den 5,1% allgemeiner Ausbeute der Stuhlkulturen bei erwachsenen Patienten gab es eine höhere Ausbeute bei Kindern und Erwachsenen von 6,1% und sogar eine von 12,6% bei allen Patienten, deren Stuhlkulturen innerhalb der ersten drei Tage des stationären Aufenthalts abgenommen worden war (37). Genau wie bei Koplán et al. wurden hier Mehrfachanforderungen nicht herausgerechnet, so dass die Ausbeute in diesen Studien potenziell noch höher ausfallen könnte; bei Koplán zum Beispiel würde sich die Ausbeute in diesem Fall von 2,4% auf 4,4% erhöhen (29).

Ebenso wie bei Rohner et al. fand sich auch in der Studie von Fan et al. eine höhere Ausbeute bei den Patienten (2,6% gegenüber 5,5%), deren Stuhlkultur in den ersten drei Tagen nach stationärer Aufnahme abgenommen wurde (33).

Interessanterweise wurde in einer ebenfalls in der Charité durchgeführten Studie eine sehr hohe Stuhlkulturausbeute von 29,8% (31/104 der abgenommenen Stuhlkulturen) berichtet (60). Die Ursachen für dieses zu anderen Studien deutlich diskrepante Resultat liegen vermutlich in der Methodik begründet. Durch das prospektive Design der Studie von Jansen et al. ergibt sich eine im Vergleich zu den retrospektiven Analysen

viel stringenter Patientenselektion. So wurden in die Studie nur Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf (schwere Hypokaliämie, Anämie) eingeschlossen, und es wurde vor Berechnung der Ausbeute eine große Zahl an Patienten ausgeschlossen; dazu zählten vor allem Patienten, die die Diagnosekriterien der akuten Gastroenteritis (>3 Stühle oder Erbrechen, Symptombeginn innerhalb von 48 Stunden vor Vorstellung in der Notaufnahme) erfüllten oder bei denen andere mit Diarrhoe assoziierte Erkrankungen wie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Kollagenosen, Zöliakie, Morbus Whipple, das Reizdarmsyndrom oder chronische Pankreasinsuffizienz bekannt waren. In einem zweiten Schritt wurden Patienten mit nicht-infektiöser Genese wie nicht-C. diff.-bedingter antibiotisch-assoziiertes oder Alkohol-assoziiertes Diarrhoe ausgeschlossen (60). Insgesamt ist also die in dieser Studie gefundene deutlich höhere Ausbeute der Stuhlkultur vermutlich die Folge einer Selektion von Patienten mit höherer a priori-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer akuten bakteriellen Enteritis.

Tatsächlich konnten in der vorliegenden Untersuchung nur bei einer Minderheit von Patienten in den Arztbriefen konkrete Angaben zur Stuhlanamnese und den klinischen Begleitumständen gefunden werden. Es erscheint daher unsicher, ob wirklich bei allen Patienten, bei denen eine Stuhlprobe zur Kultur abgenommen wurde, die Kriterien einer akuten Diarrhoe vorlagen. Dieses inhärente Problem retrospektiver Studien zu diesem Thema wird auch von anderen Autoren benannt. So diskutierten Koplan et al. bereits die Problematik von angeforderten Stuhlkulturen für Patienten, die wahrscheinlich keine infektiöse Diarrhoe hatten (29).

Weiterhin ist es möglich, dass eine gewisse Anzahl an Stuhlkulturen erst nach Start einer antibiotischen Therapie abgenommen wurde, wie es auch schon Lee et al. diskutierten (8). Dies könnte die Ausbeute ebenfalls negativ beeinflusst haben.

Im Übrigen spielt der Transport der Stuhlproben zum Labor eine wichtige Rolle. Gerade *Campylobacter* (53) und Shigellen (52, 53) können durch zu lange Transportzeiten und zu starke Temperaturschwankungen beschädigt werden oder sogar absterben und daher oft nicht nachgewiesen werden (51-53).

Zusammenfassend erscheint es wahrscheinlich, dass die im Vergleich zu der prospektiven Studie von Jansen et al. deutlich geringere Stuhlkulturausbeute in unserer und anderen retrospektiven Untersuchungen auf eine nicht selektionierte Patientenaus-

wahl zurückzuführen ist. Dies deutet darauf hin, dass die in Leitlinien formulierten restriktiven Kriterien zur Indikationsstellung einer Stuhlkulturdiagnostik in der Praxis häufig nicht befolgt werden.

4.2 Erreger

Da die akute infektiöse Diarrhoe in Ländern mit hohen sozioökonomischen und hygienischen Standards in der Regel mild und selbstlimitierend verläuft und die Patienten daher häufig keine ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, sind Aussagen zu genauen Inzidenzen und damit auch zur Erregerverteilung schwierig (16). Aber auch in Niedriglohnländern sind solche Aussagen schwer zu treffen, da viele Menschen dort nur bei schwerer Symptomatik einen Arzt aufsuchen (71). Genaue Erreger-bezogene Inzidenzen sind also letztlich nicht verfügbar.

Die meisten Studien zeigen Campylobacter und Salmonellen als führende bakterielle Erreger. Nur eine Arbeit beschreibt eine ähnliche Prädominanz der Campylobacter-Infektion wie die vorliegende Untersuchung, in der Campylobacter fast 80% der erfassten Erreger ausmachte (33). Ob hier regionale Unterschiede, Altersunterschiede (erwachsen war ab einem Alter von 16 Jahren definiert) oder die kleine Fallzahl (n=24 Kulturen mit Erregernachweis) eine Rolle spielten, bleibt unklar.

Während Salmonellen mit 17,6% den zweithäufigsten Anteil ausmachten, spielten die durch die Stuhlkultur ebenfalls erfassten Yersinien, Shigellen und Aeromonas nur eine untergeordnete Rolle mit jeweils <10 % der Isolate. Dies deckt sich im Wesentlichen mit den Zahlen des RKI aus den Jahren 2015 und 2016 (49, 50) und ist somit für Deutschland repräsentativ. Offenbar existieren länderspezifische Unterschiede in den Erregerhäufigkeiten. So gab es im Jahr 2021 ähnlich wie in Deutschland (69.921 Campylobacteriosen gegenüber 13.667 Salmonellosen) in Tschechien deutlich mehr Fälle einer Campylobacteriose als einer Salmonellose (20.960 gegenüber 12.408) (96). In Frankreich wurden im selben Jahr dagegen mehr Fälle an Salmonellosen als Campylobacteriosen (10.305 gegenüber 6074) gemeldet (96).

Jansen et al. beschrieben bei einem Patientenkollektiv in Berlin Campylobacter (n=15) und Salmonellen (n=16) in der Stuhlkultur als ungefähr gleich häufig (60). Jedoch fand in dieser Studie, wie bereits oben ausgeführt, eine gezielte Patientenselektion statt, so

dass deren Übertragbarkeit auf eine nicht selektionierte Patientenpopulation eingeschränkt ist. Außerdem führt die kleine Fallzahl der Studie zu einer geringen statistischen Power.

Auch bei Shigellen gibt es in verschiedenen Studien erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit des Nachweises (8, 21, 24, 29, 33, 37, 56, 71, 78, 94, 97). Die genauen Hintergründe bleiben unklar.

In anderen Industriestaaten wie den USA und Südkorea ist primär kein klares Erregerprofil erkennbar, es werden recht unterschiedlich sowohl *Campylobacter* als auch *Salmonellen* als häufigster bakterieller Erreger beschrieben (8, 33, 56, 94, 97). In den Niedriglohnländern Pakistan und Bangladesch findet sich ein abweichendes Erregerprofil. Dort wurde mit über 80%, 30% bzw. 20% *Vibrio Cholerae* als häufigster Erreger detektiert (21, 71, 78). Eine mögliche Ausbruchssituation muss an dieser Stelle zusätzlich in Erwägung gezogen werden.

Regionale Unterschiede spielen für die unterschiedlichen Erregerhäufigkeiten eine wesentliche Rolle, wie auch schon Lee et al. und Maragkoudakis et al. diskutierten (8, 24). Aber auch Abweichungen in der Qualität beim Nachweis der möglichen Erreger können für Unterschiede in der Häufigkeit derselben in Frage kommen (80).

4.3 Symptome und Erregertyp

Für *Campylobacter* und *Salmonellen* konnten Korrelationen mit bestimmten Symptomen ermittelt werden. So zeigte sich das Vorhandensein von Bauchschmerzen sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse als Prädiktor für den Nachweis von *Campylobacter* (s. 3.4.2.1). Für den Nachweis von *Salmonellen* fanden sich in der univariaten Analyse Bauchschmerzen und Blut im Stuhl als negativer Prädiktor. In der multivariaten Analyse zeigten sich Bauchschmerzen als negativer Prädiktor für den Nachweis von *Salmonellen*, nicht jedoch Blut im Stuhl. Zudem fand sich Fieber als Prädiktor für den Nachweis von *Salmonellen* (s. 3.4.2.2).

In bisherigen Studien wird Fieber als Symptom einer *Campylobacter*-Enteritis teils prodromal (16), teils als Zeichen eines schweren Verlaufs beschrieben (4, 13, 53). Da wir, angesichts der kurzen medianen Verweildauer, in unserem Kollektiv vermutlich nur wenige Fälle einer schweren *Campylobacter*-Enteritis eingeschlossen hatten und andererseits prodromales Fieber nicht erfasst wurde, ist es nicht verwunderlich, dass Fieber in unserer Studie kein Prädiktor für eine *Campylobacter*-Nachweis war.

Fieber ist ebenso typisches Symptom einer Salmonellen-Enteritis (4, 7, 16, 53). Bereits Koplan et al. beschrieben Fieber (Temperatur $>37,8^{\circ}\text{C}$) als Prädiktor für den Nachweis von Salmonellen (29). Dies konnten wir anhand unserer Daten reproduzieren, wobei die gemessen an der etwas längeren durchschnittlichen Verweildauer im Vergleich zur Campylobacteriose schwerere Ausprägung der eingeschlossenen Salmonellen die oft beschriebene Einschätzung von Fieber als Indikator eines schweren Verlaufs bestätigen würde (4, 7, 13, 53, 98).

Blut im Stuhl zeigte sich in der univariaten Analyse als negativer Prädiktor für den Nachweis von Salmonellen. Dies erscheint ungewöhnlich, geht eine Salmonellen-Enteritis doch häufig mit blutiger Diarrhoe einher (4, 7, 29, 53). Möglicherweise spielen hier lokale Prävalenzen unterschiedlich pathogener Salmonellen-Enterovaren eine Rolle. Für Campylobacter konnte keine Korrelation nachgewiesen werden.

Bauchschmerzen waren für den Nachweis von Campylobacter ein positiver Prädiktor. Auch in der Literatur werden Bauchschmerzen als sehr häufiges Symptom einer Campylobacter-Enteritis (4, 7, 13, 53) beschrieben. Insgesamt sollten hier aber auch immer die individuellen Unterschiede bei der Wahrnehmung von Schmerzintensität und -qualität berücksichtigt werden.

4.4 Krankenhausverweildauer

Die Krankenhausverweildauer ist prinzipiell durch viele infektionsunabhängige Faktoren bedingt (z. B. Komorbiditäten, Alter, allgemeiner Gesundheitszustand, Versorgungssituation). In unserer Studie wurden Alter und CCI als Faktoren herangezogen.

Zwar zeigten sich in der Krankenhausverweildauer Unterschiede zwischen Patienten mit einem Nachweis von Campylobacter gegenüber denen mit einem Nachweis von Salmonellen. Diese waren jedoch nur marginal. Außerdem ist der Einfluss der Erreger nur abschätzbar, wenn sonstige modulierende Faktoren in beiden Gruppen annähernd gleich verteilt sind. Es gab entsprechende Unterschiede in Bezug auf Alter und CCI zwischen den beiden Gruppen, auch wenn diese nicht signifikant waren. Weitere Unterschiede wurden nicht untersucht. Mit diesen Einschränkungen gibt es lediglich vorsichtige Hinweis darauf, dass tatsächlich erregerbedingte Unterschiede bei der stationären Verweildauer zwischen Patienten mit Campylobacter und Patienten mit Salmonellen bestehen. Die genauen Gründe sind aber aus unseren Daten nicht zu erschließen, hier besteht Bedarf für weitere Untersuchungen.

4.5 Auswirkung der Stuhlkulturergebnisse auf das klinische Management

In unserer Studie wurde ein hoher Anteil an Patienten (26,1%) initial empirisch antibiotisch behandelt. In Anbetracht der restriktiven Empfehlungen der Leitlinie zur Gastroenteritis ist dies unerwartet. Zu den möglichen Erklärungen für den hohen Anteil an empirischen Therapien gehören viele schwere Verläufe und viele Patienten mit Risikofaktoren für schwere Verläufe. Aber auch Übertherapien, also nicht indizierte Therapien gemäß den Kriterien der Leitlinie, sind denkbar. Aus unseren Daten ergibt sich weder ein Anhalt für einen hohen Anteil an schweren Verläufen noch an Risikopatienten, was den Verdacht auf eine vielfach nicht indizierte Therapie nahelegt.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit initialer empirischer Therapie erfolgte eine Umstellung der Antibiose nach Erhalt des Stuhlkulturergebnisses. Auch dies ist ein Hinweis, dass eine empirische Initialtherapie zur Behandlung der infektiösen Diarrhoe nicht Leitlinien-gerecht eingeleitet worden war. Andernfalls ist eine Umstellung nämlich sehr viel seltener notwendig, da wenig Resistenzen von *Campylobacter* oder *Salmonellen* auf Azithromycin bestehen (7).

Zusätzlich wurde bei 35 zuvor nicht antibiotisch behandelten Patienten nach Erhalt des Stuhlkulturergebnisses eine antibiotische Therapie initiiert, so dass insgesamt bei etwa einem Viertel der Patienten mit positivem Erregernachweis aufgrund des Ergebnisses der Stuhlkultur eine therapeutische Änderung erfolgte. Dies ist deutlich höher als in vorangegangenen Studien.

So beschrieben Koplan et al. in 10 von 212 (4,7%) Fällen eine durch das Stuhlkulturergebnis indizierte Änderung der Therapie und damit eine sehr niedrige Einflussquote des Stuhlkulturergebnisses auf die Antibiose. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass *Campylobacter* in dieser Studie noch nicht erfasst werden konnte (29).

In der Studie von Kachoris et al. wurden Stuhlkulturen vor allem auf *Yersinien* untersucht. Bei einer Ausbeute von 0,2% fanden sich lediglich zwei eingeleitete Antibiosen. Ein dritter Patient war bereits genesen und für die übrigen zwei lagen keine Daten vor (94).

Die Studie von Lee et al. beschreibt in anderer Form ebenfalls niedrige Effekte. In ihr bekamen 172 von 196 Patienten mit positivem Stuhlkulturergebnis eine antibiotische Therapie. In der Kontrollgruppe mit negativem Stuhlkulturergebnis, erhielten 165 von 196 Patienten eine antibiotische Therapie. Der klinische Zustand aller Patienten aus

beiden Gruppen besserte sich bereits durch ihre empirische antibiotische Therapie, auch ohne Einleitung einer zielgerichteten Antibiose. Darüber hinaus gab es in der Gruppe mit positivem Stuhlkulturergebnis 12 schwer erkrankte Patienten, deren Krankheitsbild sich ebenfalls bereits unter der empirischen Therapie besserte. Diese Ergebnisse stellen jedoch eine kaum belastbare Aussage dar, da es einerseits keine Placebo-Kontrollgruppe gab und andererseits der Effekt auf eine gezielte antiinfektive Therapie nach Erhalt des Stuhlkulturergebnisses nur schwer zu interpretieren ist (8).

Neben der bereits diskutierten häufigen Umstellung der empirischen Therapie nach Erhalt der Stuhlkulturergebnisse ist in der vorliegenden Studie auffällig, dass mehr als 10% der Patienten mit Erregernachweis erst nach Erhalt des Stuhlkulturergebnisses, also zwei bis drei Tage nach stationärer Aufnahme, eine Antibiose erhielten. Initial war bei diesen Patienten offenbar keine Indikation zur Einleitung einer empirischen Antibiose gestellt worden. Die Indikationsstellung zur antibiotischen Therapie bei der akuten infektiösen Diarrhoe ist aber unabhängig davon, ob diese empirisch oder gezielt gegeben wird. Hätte bei diesen Patienten eine solche Indikation vorgelegen, hätten sie folglich bereits empirisch anbehandelt werden müssen. Es ist daher durchaus möglich, dass das positive Kulturergebnis bei den behandelnden Ärzten die Entscheidung zur Initiierung einer Antibiotikatherapie ausgelöst hat, nicht aber die in den Leitlinien formulierten Prinzipien. In diesem Falle könnte sich sogar ein negativer Einfluss der Stuhlkultur im Sinne der Auslösung von nicht indizierten Antibiosen geltend machen. Die Indikation für eine Antibiose sollte nur nach dem klinischen Bild erfolgen, wie es die Leitlinie vorsieht (53), und nicht nach einem etwaigen Erregernachweis.

Wir berechneten eine number needed to test von 104. Somit muss nach unseren Daten bei etwa 100 Patienten eine Stuhlkultur durchgeführt werden, damit bei einem Patienten Auswirkungen auf die antibiotische Therapie entstehen. Diese Zahl berücksichtigt nicht die Mehrfachanforderungen, ansonsten wäre sie noch höher. Im Vergleich errechnet sich bei Koplan et al. aus den Daten eine deutlich höhere number needed to test von 484, in der Studie von Kachoris et al. speziell für Yersinien ein Wert von 1811.

Insgesamt hat das Stuhlkulturergebnis somit nur einen begrenzten Wert für die antibiotische Therapie der akuten infektiösen Diarrhoe. In knapp zwei Drittel der erregerepositiven Fälle war im gesamten stationären Verlauf keine Antibiose notwendig, und wie

oben ausgeführt ergeben sich aus der Analyse der Daten Hinweise für eine nicht indizierte Übertherapie. Insbesondere unter Berücksichtigung der niedrigen Ausbeute bleibt die Stuhlkultordiagnostik in der überwiegenden Mehrheit der Fälle ohne therapeutische Konsequenz (29).

4.6 Stärken und Limitationen

Die Stärken unserer Studie liegen zum einen in der Größe der Stichprobe. Bei über 1000 eingeschlossenen Fällen erhöht sich die statistische Präzision der Analysen. Zum anderen wurden die Daten an einem großen Krankenhaus erhoben, das in einer großen Metropolregion drei verschiedene Standorte in unterschiedlich sozioökonomisch strukturierten Stadtteilen besitzt und zum Teil auch Patienten aus der ländlichen Umgebung behandelt.

Darüber hinaus untersuchten wir nicht nur eine hohe Anzahl an klinischen und Laborparametern, sondern berücksichtigten auch den Einfluss von Vorerkrankungen. Insbesondere der CCI lieferte wertvolle Daten über die individuelle Disposition der Patienten.

Limitationen sind vor allem durch das Studiendesign als monozentrische retrospektive Studie bedingt. Aus diesem Design ergeben sich hauptsächlich zwei Nachteile. Erstens fehlten durch den retrospektiven Ansatz in einigen Fällen Daten aus der Anamnese oder klinische Parameter, die insbesondere bei der Betrachtung des Schweregrads eine Rolle gespielt hätten. Bei fehlenden Daten konnten auch eventuell ansonsten passende Patienten nicht eingeschlossen werden. Auch die Definition der Patienten mit akuter Diarrhoe war schwierig. Diese wäre bei einem prospektiven Design schärfer zu definieren gewesen. Zweitens war die Studie monozentrisch angelegt. Wurde ein Patient aus einem anderen Krankenhaus übernommen, fehlten die für einen Einschluss notwendigen Daten.

Auch wenn uns viele Daten zur Analyse vorlagen, konnten lediglich einige Aussagen zu Korrelationen getätigt werden. Insbesondere zu den Laborwerten fanden sich keine signifikanten Korrelationen. Des Weiteren bleiben vielfach die Hintergründe unklar, z. B. die Indikationen für die Initiierung einer empirischen Therapie und auch die Ursachen der hohen Zahl an zielgerichteten Antibiosen ohne vorhergehende empirische Therapie. Diese konnte retrospektiv nicht mehr geklärt werden, so dass nur Vermutungen aufgestellt werden konnten.

Die Größe der Stichprobe ist zwar recht hoch, jedoch muss dabei berücksichtigt werden, dass bei den Erregern an sich die Fallzahlen eher gering sind, insbesondere bei Yersinien, Shigellen und Aeromonas. Mit absoluten Erregerzahlen von unter zehn konnten hier kaum Aussagen getroffen werden.

4.7 Schlussfolgerungen

Die Stuhlkultur hat an einer wenig selektionierten Patientenpopulation mit 3,6% nur eine geringe Ausbeute. Der Einfluss auf das Management von Patienten mit akuter Diarrhoe ist schon deshalb relativ klein. Auch bei positivem Erregernachweis ist es fraglich, welcher Einfluss auf das klinische Management tatsächlich besteht. Zwar erfolgte bei etwa einem Viertel der Patienten mit positivem Erregernachweis eine Änderung der Antibiose. Jedoch fand bei einem hohen Anteil davon eine Antibiose-Initiierung erst nach Kenntnis der Erreger statt. Durch die Stuhlkulturdiagnostik könnte in diesen Fällen sogar eine Übertherapie getriggert worden sein. Sinnvoll erscheint daher die konsequente Umsetzung der Empfehlungen aus der Leitlinie zur Therapie-Indikation, um die Gefahr einer Übertherapie durch die Stuhlkulturdiagnostik zu minimieren.

Manche klinischen Parameter zeigten gewisse Hinweise auf das Vorliegen bestimmter Erreger, jedoch war die Trennschärfe recht klein. Es bedarf insofern weiterer Studien zur Vorhersage bestimmter Erreger mittels korrelierender Faktoren, wie es auch schon für die Vorhersage positiver Stuhlkulturen vorgeschlagen wurde (29, 78).

Außerdem erscheint es aufgrund der langen Bebrütungszeit sinnvoll, eine Stuhlkultur, falls diese als erforderlich angesehen wird, so schnell wie möglich abzunehmen. Wie bereits festgestellt wurde, haben Stuhlkulturen nach dem dritten stationären Tag eine noch geringere Ausbeute (30, 33). Außerdem empfiehlt sich der umgehende Transport der Stuhlprobe ins Labor, um auch empfindliche Erreger wie Shigellen in einer Kultur überhaupt zu erfassen (51-53). Auf diese Weise können insgesamt Ressourcen und Kosten eingespart werden (29). Zusätzlich sollten bei der Betrachtung möglicher Erreger die regionalen und länderspezifischen Unterschiede in der Erregerverteilung immer berücksichtigt werden.

5. Literaturverzeichnis

1. Krause M. Infectious diarrhea. Praxis (Bern 1994). 1996;85(40):1249-52.
2. Schiller LR. Diarrhea. Med Clin North Am. 2000;84(5):1259-74.
3. De Bruyn G. Diarrhea in adults (acute). Am Fam Physician. 2008;78(4):503-4.
4. Graves NS. Acute gastroenteritis. Prim Care. 2013;40(3):727-41.
5. Goodman L, Segreti J. Infectious diarrhea. Dis Mon. 1999;45(7):268-99.
6. Zollner-Schwetz I, Krause R. Therapy of acute gastroenteritis: role of antibiotics. Clin Microbiol Infect. 2015;21(8):744-9.
7. Lübbert C, Mutters R. Gastrointestinal infections. Internist (Berl). 2017;58(2):149-69.
8. Lee JY, Cho SY, Hwang HSH, Ryu JY, Lee J, Song ID, Kim BJ, Kim JW, Chang SK, Chang CH. Diagnostic yield of stool culture and predictive factors for positive culture in patients with diarrheal illness. Medicine (Baltimore). 2017;96(30):e7641.
9. Edwards BH. Salmonella and Shigella species. Clin Lab Med. 1999;19(3):469-87, v.
10. Carre D, Coton T, Delpy R, Guisset M, Debonne JM. Acute infectious diarrhea: current treatment and perspectives. Med Trop (Mars). 2001;61(6):521-8.
11. Marbet UA. Diagnosis and therapy of diarrhea. Schweiz Med Wochenschr. 1994;124(11):439-51.
12. Bern C, Martines J, de Zoysa I, Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. Bull World Health Organ. 1992;70(6):705-14.

13. Seiberl G, Bischof E, Wenisch C. Acute infectious diarrhea. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;118(23-24 Suppl 3):137-51.
14. Senok AC, Botta GA. *Campylobacter enteritis in the Arabian Gulf.* *J Infect Dev Ctries.* 2009;3(2):74-82.
15. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(5):602-22.
16. Epple HJ, Zeitz M. Infectious enteritis. *Internist (Berl).* 2011;52(9):1038, 40-4, 46.
17. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, Hennessy T, Griffin PM, Du Pont H, Sack RB, Tarr P, Neill M, Nachamkin I, Reller LB, Osterholm MT, Bennish ML, Pickering LK. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2001;32(3):331-51.
18. Stuempfig ND, Seroy J. *Viral Gastroenteritis.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
19. Diarrhoeal disease [Internet]. WHO. 2017 [cited 02.05.2017]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease> (abgerufen am 19.11.2022).
20. Lolekha S. Consequences of treatment of gastrointestinal infections. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1986;49:154-9.
21. Ahmed D, Hoque A, Elahi MS, Endtz HP, Hossain MA. Bacterial aetiology of diarrhoeal diseases and antimicrobial resistance in Dhaka, Bangladesh, 2005-2008. *Epidemiol Infect.* 2012;140(9):1678-84.
22. Fhogartaigh CN, Edgeworth JD. Bacterial gastroenteritis. *Medicine.* 2009;37(11):586-93.

23. Barrett J, Fhogartaigh CN. Bacterial gastroenteritis. *Medicine*. 2017;45(11):683-9.
24. Maragkoudakis S, Poulidaki SR, Papadomanolaki E, Alevraki G, Papadogianni M, Oikonomou N, Fanourgiakis P. Empiric antimicrobial therapy and infectious diarrhea. Do we need local guidelines? *Eur J Intern Med*. 2011;22(5):e60-2.
25. Gore JI, Surawicz C. Severe acute diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32(4):1249-67.
26. Kurai H. Differential diagnosis of acute diarrhea. *Nihon Rinsho*. 2012;70(8):1395-9.
27. Müllhaupt B. Diarrhea. *Praxis (Bern 1994)*. 2002;91(42):1749-56.
28. González-Torralba A, García-Esteban C, Alós JI. Enteropathogens and antibiotics. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018;36(1):47-54.
29. Koplan JP, Fineberg HV, Ferraro MJ, Rosenberg ML. Value of stool cultures. *Lancet*. 1980;2(8191):413-6.
30. Seyler L, Lalvani A, Collins L, Goddard L, Bowler IC. Safety and cost savings of an improved three-day rule for stool culture in hospitalised children and adults. *J Hosp Infect*. 2007;67(2):121-6.
31. Siegel DL, Edelstein PH, Nachamkin I. Inappropriate testing for diarrheal diseases in the hospital. *Jama*. 1990;263(7):979-82.
32. Yannelli B, Gurevich I, Schoch PE, Cunha BA. Yield of stool cultures, ova and parasite tests, and *Clostridium difficile* determinations in nosocomial diarrheas. *Am J Infect Control*. 1988;16(6):246-9.
33. Fan K, Morris AJ, Reller LB. Application of rejection criteria for stool cultures for bacterial enteric pathogens. *J Clin Microbiol*. 1993;31(8):2233-5.

34. Wood M. When stool cultures from adult inpatients are appropriate. *Lancet*. 2001;357(9260):901-2.
35. Karmali MA, Fleming PC. *Campylobacter enteritis*. *Can Med Assoc J*. 1979;120(12):1525-32.
36. Skirrow MB. Epidemiology of *Campylobacter enteritis*. *Int J Food Microbiol*. 1991;12(1):9-16.
37. Rohner P, Pittet D, Pepey B, Nije-Kinge T, Auckenthaler R. Etiological agents of infectious diarrhea: implications for requests for microbial culture. *J Clin Microbiol*. 1997;35(6):1427-32.
38. Prats G, Llovet T, Muñoz C, Solé R, Mirelis B, Izquierdo C, Rodríguez P, Sabanés ME, RAbella N, Pericas R, Sánchez F, Margall N, Navarro F, Coll P. Etiology of enteritis in a university general hospital in Barcelona (1992-1995). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1997;15(7):349-56.
39. Skirrow MB. *Campylobacter enteritis*: a "new" disease. *Br Med J*. 1977;2(6078):9-11.
40. Bruce D, Zochowski W, Freguson IR. *Campylobacter enteritis*. *Br Med J*. 1977;2(6096):1219.
41. Butzler JP. *Campylobacter Enteritis*. *Infection*. 1982;10 Suppl 2:S67-9.
42. Chowdhury MN. *Campylobacter jejuni enteritis*; a review. *Trop Geogr Med*. 1984;36(3):215-22.
43. Oosterom J. [*Campylobacter jejuni*: an important causative agent of food infection in man. An overview]. *Tijdschr Diergeneeskd*. 1984;109(11):446-55.
44. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(2):243-55.
45. Fitzgerald C. *Campylobacter*. *Clin Lab Med*. 2015;35(2):289-98.

46. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015. Robert Koch-Institut; 2016.
47. Galanis E. Campylobacter and bacterial gastroenteritis. *Cmaj*. 2007;177(6):570-1.
48. Layton AN, Galyov EE. Salmonella-induced enteritis: molecular pathogenesis and therapeutic implications. *Expert Rev Mol Med*. 2007;9(18):1-17.
49. Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* 50. Woche 2015. Robert Koch-Institut; 2015.
50. Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* 49. Woche 2016. Robert Koch-Institut; 2016.
51. Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, Clemens JD, Swerdlow DL, Sansonetti PJ, Adak GK, Levine MM. Global burden of Shigella infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies. *Bull World Health Organ*. 1999;77(8):651-66.
52. Niyogi SK. Shigellosis. *J Microbiol*. 2005;43(2):133-43.
53. Hagel S, Epple HJ, Feurle GE, Kern WV, Lynen Jansen P, Malfertheiner P, Marth T, Meyer E, Mielke M, Moos V, von Müller L, Nattermann J, Nothacker M, Pox C, Reisinger E, Salzberger B, Salzer HJF, Weber M, Weinke T, Suerbaum S, Lohse AW, Stallmach A. [S2k-guideline gastrointestinal infectious diseases and Whipple's disease]. *Z Gastroenterol*. 2015;53(5):418-59.
54. Gracey M, Burke V, Robinson J, Masters PL, Stewart J, Pearman J. *Aeromonas* spp in travellers' diarrhoea. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6446):658.
55. Polit SA. *Aeromonas hydrophila* diarrhea. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):224-5.

56. Chan SS, Ng KC, Lam PK, Lyon DJ, Cheung WL, Rainer TH. Predictors of positive stool culture in adult patients with acute infectious diarrhea. *J Emerg Med.* 2002;23(2):125-30.
57. Schiavano GF, Bruscolini F, Albano A, Brandi G. Virulence factors in *Aeromonas* spp and their association with gastrointestinal disease. *New Microbiol.* 1998;21(1):23-30.
58. George WL, Nakata MM, Thompson J, White ML. *Aeromonas*-related diarrhea in adults. *Arch Intern Med.* 1985;145(12):2207-11.
59. Trower CJ, Abo S, Majeed KN, Itzstein MV. Production of an enterotoxin by a gastro-enteritis-associated *Aeromonas* strain. *J Med Microbiol.* 2000;49(2):121-6.
60. Jansen A, Stark K, Kunkel J, Schreier E, Ignatius R, Liesenfeld O, Weber D, Göbel UB, Zeitz M, Schneider T. Aetiology of community-acquired, acute gastroenteritis in hospitalised adults: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2008;8:143.
61. Humphries RM, Linscott AJ. Practical Guidance for Clinical Microbiology: Laboratory Diagnosis of Bacterial Gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(1):3-31.
62. Schlenker C, Surawicz CM. Emerging infections of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(1):89-99.
63. Ghenghesh KS, Ahmed SF, El-Khalek RA, Al-Gendy A, Klena J. *Aeromonas*-associated infections in developing countries. *J Infect Dev Ctries.* 2008;2(2):81-98.
64. Goodwin CS, Harper WE, Stewart JK, Gracey M, Burke V, Robinson J. Enterotoxigenic *Aeromonas hydrophila* and diarrhoea in adults. *Med J Aust.* 1983;1(1):25-6.

65. Hänninen ML, Salmi S, Mattila L, Taipalinen R, Siitonen A. Association of *Aeromonas* spp. with travellers' diarrhoea in Finland. *J Med Microbiol.* 1995;42(1):26-31.
66. Yamada S, Matsushita S, Dejsirilert S, Kudoh Y. Incidence and clinical symptoms of *Aeromonas*-associated travellers' diarrhoea in Tokyo. *Epidemiol Infect.* 1997;119(2):121-6.
67. Vila J, Ruiz J, Gallardo F, Vargas M, Soler L, Figueras MJ, Gascon J. *Aeromonas* spp. and traveler's diarrhea: clinical features and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(5):552-5.
68. Champsaur H, Adremont A, Mathieu D, Rottman E, Auzepy P. Cholera-like illness due to *Aeromonas sobria*. *J Infect Dis.* 1982;145(2):248-54.
69. Rahouma A, Klena JD, Krema Z, Abobker AA, Treesh K, Franka E, Abusnena O, Shaheen HI, Mohammady HE, Abudher A, Ghenghesh KS. Enteric pathogens associated with childhood diarrhea in Tripoli-Libya. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84(6):886-91.
70. Bevölkerung nach dem Gebietsstand und Durchschnittsalter 1990 bis 2021. Statistisches Bundesamt; 2022.
71. Alam M, Akhtar YN, Ali SS, Ahmed M, Atiq M, Ansari A, Chaudhry FA, Bashir H, Bangash MA, Awais A, Safdar A, Hasnain SF, Zafar A. Seasonal variation in bacterial pathogens isolated from stool samples in Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2003;53(3):125-9.
72. Humphries RM, Schuetz AN. Antimicrobial susceptibility testing of bacteria that cause gastroenteritis. *Clin Lab Med.* 2015;35(2):313-31.
73. Meisenheimer Es Md MBA, Epstein CD, Thiel D Md MPH. Acute Diarrhea in Adults. *Am Fam Physician.* 2022;106(1):72-80.

74. Ahn JS, Seo SI, Kim J, Kim T, Kang JG, Kim HS, Shin WG, Jang MK, Kim HY. Efficacy of stool multiplex polymerase chain reaction assay in adult patients with acute infectious diarrhea. *World J Clin Cases*. 2020;8(17):3708-17.
75. Fleckenstein JM, Matthew Kuhlmann F, Sheikh A. Acute Bacterial Gastroenteritis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(2):283-304.
76. de Truchis P, de Truchis A. Acute infectious diarrhea. *Presse Med*. 2007;36(4 Pt 2):695-705.
77. Carpenter LR, Pont SJ, Cooper WO, Griffin MR, Dudley JA, Arbogast P, Schaffner W, Jones TF. Stool cultures and antimicrobial prescriptions related to infectious diarrhea. *J Infect Dis*. 2008;197(12):1709-12.
78. Riaz MM, Patel MJ, Khan MS, Anwar MA, Tariq M, Hilal H, Awan S, Razi S. Clinical characteristics and predictors of positive stool culture in adult patients with acute gastroenteritis. *J Pak Med Assoc*. 2012;62(1):20-4.
79. Guerrant RL, Shields DS, Thorson SM, Schorling JB, Gröschel DH. Evaluation and diagnosis of acute infectious diarrhea. *Am J Med*. 1985;78(6b):91-8.
80. Kwack WG, Lim YJ, Kwon KH, Chung JW, Oh JY. Outcomes and clinical relevance of stool multiplex bacterial polymerase chain reaction in patients with acute diarrhea: single center experience. *Korean J Intern Med*. 2020;35(2):300-9.
81. Dekker JP, Frank KM. Salmonella, Shigella, and yersinia. *Clin Lab Med*. 2015;35(2):225-46.
82. 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(2):206-11.
83. Wiström J, Jertborn M, Ekwall E, Norlin K, Söderquist B, Strömberg A, Lundholm R, Hogevik H, Lagergren L, Englund G, Norrby SR. Empiric treatment of

acute diarrheal disease with norfloxacin. A randomized, placebo-controlled study. Swedish Study Group. *Ann Intern Med.* 1992;117(3):202-8.

84. Goodman LJ, Trenholme GM, Kaplan RL, Segreti J, Hines D, Petrak R, Nelson JA, Mayer KW, Landau W, Parkhurst GW, Levin S. Empiric antimicrobial therapy of domestically acquired acute diarrhea in urban adults. *Arch Intern Med.* 1990;150(3):541-6.

85. Pichler HE, Diridl G, Stickler K, Wolf D. Clinical efficacy of ciprofloxacin compared with placebo in bacterial diarrhea. *Am J Med.* 1987;82(4a):329-32.

86. Pichler H, Diridl G, Wolf D. Ciprofloxacin in the treatment of acute bacterial diarrhea: a double blind study. *Eur J Clin Microbiol.* 1986;5(2):241-3.

87. Dryden MS, Gabb RJ, Wright SK. Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. *Clin Infect Dis.* 1996;22(6):1019-25.

88. Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal Salmonella infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11(11):Cd001167.

89. Tabibian N, Clarridge JE, Smith JL, Alpert E, Shaw I, Graham DY. Clinical impact of stool cultures for *Campylobacter* in adults with acute or chronic diarrhea. *South Med J.* 1987;80(6):709-11.

90. Lübbert C. Antimicrobial therapy of acute diarrhoea: a clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(2):193-206.

91. Siciliano V, Nista EC, Rosà T, Brigida M, Franceschi F. Clinical Management of Infectious Diarrhea. *Rev Recent Clin Trials.* 2020;15(4):298-308.

92. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.

93. Charlson-Komorbiditätsindex [Internet]. Pschyrembel Online. 2017. <https://www.pschyrembel.de/Charlson-Komorbidit%C3%A4tsindex/K0PUP> (abgerufen am 08.11.2022).
94. Kachoris M, Ruoff KL, Welch K, Kallas W, Ferraro MJ. Routine culture of stool specimens for *Yersinia enterocolitica* is not a cost-effective procedure. *J Clin Microbiol.* 1988;26(3):582-3.
95. Özcan N, Bacalan F, Çakır F, Bilden A, Genişel N, Dal T. Culture and culture-independent diagnostic tests in *Campylobacter* enteritis. *J Infect Dev Ctries.* 2022;16(4):616-21.
96. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. 2021. <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> (abgerufen am 15.07.2023).
97. Jewkes J, Larson HE, Price AB, Sanderson PJ, Davies HA. Aetiology of acute diarrhoea in adults. *Gut.* 1981;22(5):388-92.
98. DuPont HL. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(11):1962-75.

Anhang

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Niklas Scholz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Bedeutung der Stuhlkultur für das Management der akuten infektiösen Diarrhoe/The Importance of stool cultures in managing acute infectious diarrhea* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Fassung der Promotionsschrift nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt an erster Stelle Herrn PD Dr. med. Hans-Jörg Epple für die Vergabe dieses spannenden Themas und die kontinuierliche und unermüdliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Frau Andrea Stroux danke ich für die geduldige Hilfestellung bei der Bearbeitung der statistischen Prozesse.

Ebenso danke ich Herrn Michael Nnaji für die konstruktive Zusammenarbeit bei der Datenerhebung.

Meinen lieben Eltern, Antje-Katrin Kelting-Scholz und Prof. Dr. phil. Dr. jur. Peter Karl Scholz, danke ich für die fortlaufende Unterstützung und Motivierung.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Name: Niklas Benedikt Scholz
E-mail Adresse: niklas.scholz@charite.de
Matrikelnummer: 222442
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Hans-Jörg Epple
Promotionsinstitution / Klinik: CC13 Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie CBF

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 562174
Ulrike.grittner@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Niklas Benedikt Scholz innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei Frau Andrea Stroux eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 16.10.2019
- Termin 2: 20.10.2020
- Termin 3: 17.11.2020
- Termin 4: 22.12.2020
- Termin 5: 23.03.2021
- Termin 6: 4.05.2021
- Termin 7: 19.05.2021
- Termin 8: 2.06.2021
- Termin 9: 20.07.2021

Folgende wesentliche Themen hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung besprochen:

- ROC-Kurven, Youden Index, Regressionsanalysen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.



Unterschrift, Institutsstempel

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Besucheranschrift: Reinhardtstr. 58