

Zoonose des Monats – Juni 2023 Erregersteckbrief *Giardia duodenalis*

Autoren: Ricarda Leisering¹, Antonia Müller¹, Carlotta Weigel¹, Ulrike Laube¹, Anton Aebischer¹

¹ Department of Infectious Diseases, Unit 16 Mycotic and Parasitic Agents and Mycobacteria, Robert Koch-Institute, Berlin, Germany,

Weitere Erregersteckbriefe verfügbar unter:

<https://www.zoonosen.net/zoonosenforschung/zoonose-des-monats>

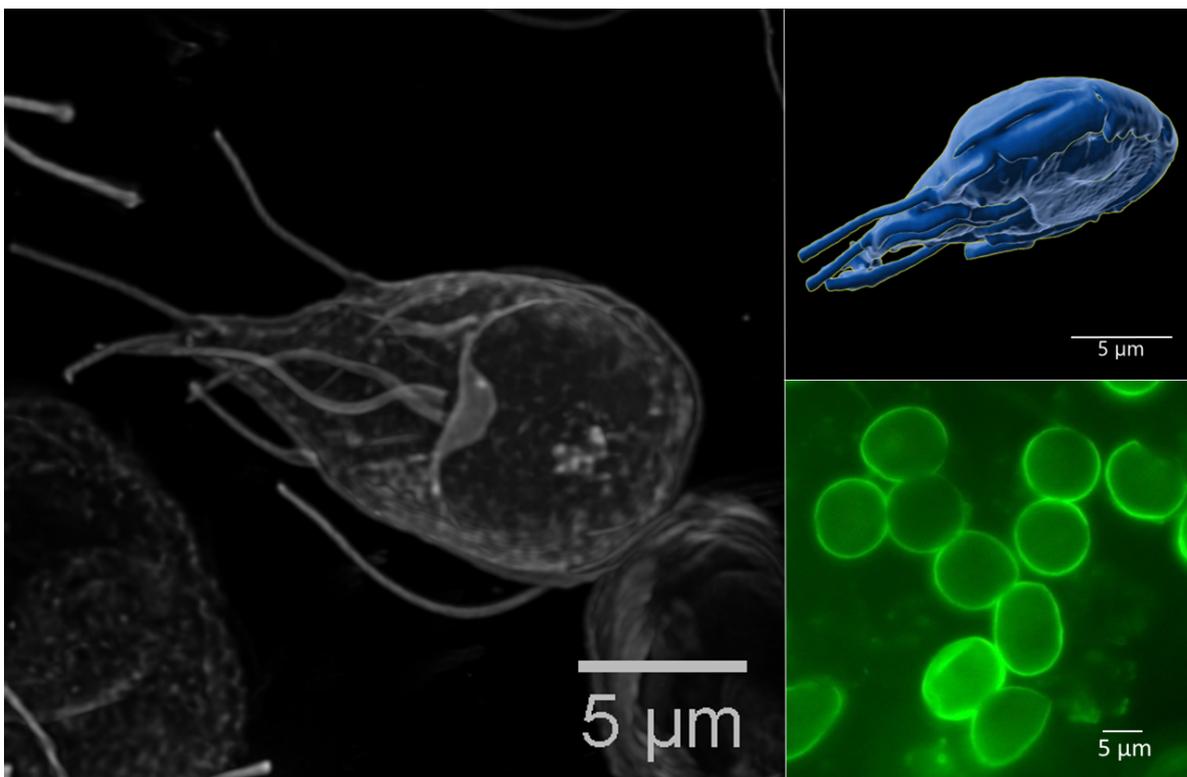


Abbildung: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von *Giardia duodenalis* Trophozoiten (links dargestellt mit ventraler Haftscheibe sowie 4 Flagellenpaaren und rechts oben) und ovalen Zysten (rechts unten) der humanpathogenen Assemblage AI. Quelle: C. Weigel und U. Laube (RKI)

Beschreibung

Der einzellige nicht-invasive Parasit *Giardia duodenalis*, syn. *G. intestinalis* oder *G. lamblia*, ist ubiquitär verbreitet und besiedelt im replikativen Trophozitenstadium den Dünndarm verschiedener Wirtstiere, inklusive des Menschen.

Dank seiner einzigartigen ventralen Haftscheibe, kann sich der 9-20 x 5-12 µm große Flagellat an Epithelzellen anheften und somit der Darmperistaltik trotzen. Die Trophoziten besitzen zwei transkriptionell aktive Nuklei mit asymmetrischer Genexpression sowie 4 Flagellenpaare zur Fortbewegung. Durch Veränderungen in pH-Wert, Gallensalz- und Fettsäurekonzentration entlang des Gastrointestinaltrakts werden Ex- und Zystierungsprozesse zwischen der replikativen und resistenten Zystform reguliert. Die quadrinukleären ovalen 8-15 x 7-10 µm Zysten können in kaltem Wasser für lange Perioden bis zur fäkal-oralen Aufnahme überdauern.

Trotz hoher morphologischer Ähnlichkeit, wird der Spezieskomplex *G. duodenalis* anhand von Markergenen aus dem rund 12 Mbp großen Genoms in 8 phylogenetische Gruppen (Assemblage A – H) mit variierender Wirtsspezifität unterteilt. Obwohl derzeit erst wenige geeignete Referenzgenome der einzelnen Giardia Assemblagen vorliegen, ermöglicht die Online-Plattform „GiardiaDB“ eine tiefergehende Analyse humanpathogener Stämme der Sub-Assemblagen AI, All, BIII und BIV.

Erstmals entdeckt

Im Jahr 1681 wurde der Parasit erstmals vom niederländischen Naturforscher Antonie van Leeuwenhoek bei der Erprobung seiner Mikroskope im eigenen Stuhl beschrieben, welcher die Einzeller als „animalcules“ („kleine Tierchen“) charakterisierte. Der böhmische Arzt Vilém Dušan Lambl zeichnete und beschrieb den Parasiten, zunächst als *Cercomonas intestinalis*, ausführlicher nach Beobachtungen, die er in Patientenproben machte. In Anerkennung der Beiträge von Lambl und dem französischen Zoologen Alfred Mathieu Giard zur Forschung und Beschreibung des Einzellers wurde im Jahr 1915 der Parasit zu „*Giardia lamblia*“ von Charles Wardell Stiles umbenannt, der auch eine Zeit in Berlin und Leipzig (bei Rudolf Leukart) studierte.

Lange Zeit wurde keine Verbindung zwischen dem Erreger und dem Auftreten gastrointestinaler Symptome gezogen. Erst 1987 wurde *Giardia* durch das Erfüllen der Koch'schen Postulate als Pathogene identifiziert. Heutzutage ist für den Parasit „*Giardia duodenalis*“ die weitestgehend akzeptierte Bezeichnung, aber andere Bezeichnungen wie *Giardia intestinalis* und *Giardia lamblia* können synonym verwendet werden.

Wo kommt der Erreger vor?

Als einer der häufigsten intestinalen Parasiten in Menschen, ist *Giardia duodenalis* verantwortlich für jährlich rund 200 Millionen Giardiasis-Fälle weltweit. Aufgrund von mangelnden Hygienestandards und -prävention, treten Infektionen mit dem Erreger häufiger in Entwicklungsländern (20-30% Prävalenzrate) als in Industrieländern (2-7%) auf. Somit ist Giardiasis in Deutschland mit einem Anteil von 33% (von 1.655 Fällen insgesamt, RKI Stand 2020) eine klassisch reiseassoziierte Erkrankung mit Negativtrend.

Betroffene Tierspezies, Reservoir

Die acht phylogenetischen Assemblagen von *Giardia duodenalis* infizieren eine Vielzahl unterschiedlicher Tierspezies. Assemblage A und B infizieren somit nicht nur Menschen, sondern auch eine weite Bandbreite anderer Nutz- und Begleittiere, wie zum Beispiel Hunde, Katzen und Rinder. Die anderen *G. duodenalis* Assemblagen weisen eine restriktivere Wirtsspezifität auf –

während Assemblage C und D hauptsächlich Hunde kolonisieren, sind die Parasiten der Assemblage E zumeist in Huftieren, Assemblage F in Katzen, Assemblage G in Nagetieren und Assemblage H in Seehunden zu finden.

Wie kann sich der Mensch infizieren? Gibt es Risikogruppen?

Die Übertragung von *G. duodenalis* erfolgt durch die Aufnahme von infektiösen Zysten über den fäkal-oralen Weg durch direkten (Mensch-Mensch bzw. Mensch-Tier) oder indirekten Kontakt, beispielsweise durch die Aufnahme von mit Zysten verunreinigten Nahrungsmitteln oder Wasser. Nach der Magenpassage exzystiert der Parasit im Duodenum und heftet sich im motilen Trophozitenstadium an das Dünndarmepithel des Wirts. Als Risikogruppen gelten insbesondere Kinder im Alter bis 3 Jahren sowie immungeschwächte Personen.

Was für Krankheitssymptome zeigen infizierte Tiere und Menschen?

Während Infektionen mit *Giardia duodenalis* auch asymptomatisch verlaufen können, ist das Auftreten einer weiten Bandbreite an Symptomen möglich. Typische gastrointestinale Beschwerden wie Magenkrämpfe, Blähungen, Übelkeit, Malabsorption und akute Diarrhö können zu Gewichtsverlust und Dehydrierung führen. Neben der akuten Symptomatik können auch Langzeitfolgen in Form von gastrointestinalen funktionellen Störungen wie chronischer Diarrhö und Reizdarm Syndrom auftreten. Außerhalb des Magen-Darm-Traktes wurde zudem von Beschwerden im Augenbereich, Arthrose oder Allergien berichtet. Bei Kleinkindern kann es aufgrund der Mangelernährung und Dehydrierung zu Entwicklungsverzögerung kommen.

Gibt es Medikamente oder einen Impfstoff?

Es gibt mehrere Antibiotika und Antiparasitika mit denen Giardiasis in Menschen und Tieren behandelt werden kann. Zu den häufigsten verabreichten Präparaten beim Menschen zählen Metronidazol, Tinidazol, Albendazol und Nitazoxanid. Zunehmend wird von therapierefraktären Infektionen berichtet, deren Behandlung mit verschiedenen Kombinationstherapien versucht wird. Kleinere Studien legen nahe, dass refraktäre Infektionen auch mit dem in Deutschland derzeit nicht verfügbaren Quinacrine erfolgreich behandelt werden können. Eine S1 Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der Giardiasis soll Ende 2023 verfügbar sein.

Experimentell wurden mehrere Impfstoffe an Mäusen, Hunden und Katzen getestet. Für Haustiere wie Hunde und Katzen wurde ein veterinärmedizinischer Totimpfstoff in den USA zugelassen, welcher die Symptome der Infektion vermindern und die Menge an abgegebenen, infektiösen Zysten an die Umwelt reduzieren soll. Die Wirksamkeit des Impfstoffs blieb allerdings unklar, woraufhin die Produktion des Impfstoffs eingestellt wurde. Eine Studie mit einem gentechnisch veränderten Lebendimpfstoff zeigte in Rennmäusen, Hunden und Katzen eine teilprotektive Wirkung gegen eine Belastungsinfektion. Der protektive Wirkmechanismus blieb aber bisher unklar. Impfstoffe für den Menschen sind nicht verfügbar.

Wie gut ist das Überwachungssystem für diesen Erreger?

Giardiasis ist in Deutschland eine Erkrankung mit namentlicher Meldepflicht der diagnostizierenden Labore an die Gesundheitsämter. Im Schnitt der 2000er Jahre wurden 3-4 Fälle gemeldet, davon sind etwa die Hälfte reiseassoziiert. Die Altersverteilung der Fälle ist zweigipflig mit einer ersten Spitze der Inzidenz bei den <5-jährigen und einer zweiten Spitze bei den 25-35 jährigen. Die Ergebnisse von Querschnittsstudien legen nahe, dass nur etwa 1/3 der Infektionen symptomatisch

sind und diagnostisch abgeklärt werden und man deswegen von einer starken Untererfassung ausgehen muss.

Was sind aktuelle Forschungsfragen/ -schwerpunkte?

Wichtige offene Forschungsfragen ergeben sich aus den Wissenslücken im Verständnis der Epidemiologie insbesondere dem Anteil zoonotischer vs anthroponotischer Infektionen, der Pathogenese, der Entwicklung effektiverer Medikamente und eines Vakzins. Grundlagenwissenschaftlich stehen Fragen zur Genregulation und Äquivalenz der zwei Kerne und zu einzigartigen zellbiologischen Organellen, wie der Adhäsionsplatte, dieser evolutionsbiologisch sehr weit von Modellorganismen entfernten Diplomonaden im Fokus aktueller Forschung.

Welche Bekämpfungsstrategien gibt es?

Die Bekämpfungsstrategien setzen primär auf Prävention und medikamentöse Therapie. In Ländern mit hoher Prävalenz als Folge schlechter sanitärer Standards hat die Prävention erste Priorität und ist deswegen der verbesserte Zugang zu sauberem Wasser, zu Sanitäreinrichtungen und Hygienemaßnahmen (WASH) entscheidend, also das Erreichen des 6. Global Sustainable Development Goals und der Ziele der WASH Initiativen.

In Ländern mit Zugang zu WASH und niedriger Prävalenz steht die individuelle medikamentöse Behandlung symptomatisch Erkrankter an erster Stelle.

Alles in allem stehen deshalb Prävention und Hygiene im Vordergrund, um die Verbreitung des Parasiten zu vermindern.

Wo liegen zukünftige Herausforderungen?

Wie in vielen Bereichen stellt die Einschätzung der möglichen Auswirkungen des Klimawandels auf die Verbreitung und Häufigkeit von *G. duodenalis* eine der Herausforderungen dar, vor allem die Frage, wie sich dies auf die Infektiosität der Zysten in der Umwelt auswirkt.

Weiter stellt die Tetraploidie eine große Herausforderung dar für den Aufbau einer molekularen Typisierung, um die Epidemiologie dieser Erreger zu verstehen.

Weiterführende Informationen

- Website des Robert-Koch-Instituts:
<https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/G/Giardiasis/Giardiasis.html>
- Website European Centre for Disease Control and Prevention:
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/giardiasis-lambliasis-annual-epidemiological-report-2019>
- Website Centers for Disease Control and Prevention:
<https://www.cdc.gov/parasites/giardia/index.html>
- GiardiaDB Website:
<https://giardiadb.org/giardiadb/app>

Quellen:

Adam, R. D. (2001). Biology of *Giardia lamblia*. *Clin Microbiol Rev* 14, 447–475.
Ankarklev, J., Jerlström-Hultqvist, J., Ringqvist, E., Troell, K. and Svärd, S. G. (2010). Behind the smile: cell biology and disease mechanisms of *Giardia* species. *Nat Rev Microbiol* 8, 413–422.

Diagnosis and Treatment Information for Medical Professionals | Giardia | Parasites | CDC (2021).

European Centre for Disease Prevention and Control. (2022). *Giardiasis (lambliaosis)*. In: *ECDC. Annual Epidemiological Report for 2019*. Stockholm: ECDC.

Halliez, M. C. and Buret, A. G. (2013). Extra-intestinal and long term consequences of Giardia duodenalis infections. *World J Gastroenterol* 19, 8974–8985.

Klotz, C., Schmid, M. W., Winter, K., Ignatius, R., Weisz, F., Saghaug, C. S., Langeland, N., Dawson, S., Lalle, M., Hanevik, K., et al. (2023). Highly contiguous genomes of human clinical isolates of Giardia duodenalis reveal assemblage- and sub-assemblage-specific presence–absence variation in protein-coding genes. *Microbial Genomics* 9, 000963.

Mørch, K. and Hanevik, K. (2020). Giardiasis treatment: an update with a focus on refractory disease. *Current Opinion in Infectious Diseases* 33, 355.

Olson, M. E., Ceri, H. and Morck, D. W. (2000). Giardia Vaccination. *Parasitology Today* 16, 213–217.

Pathogen and Environment | Giardia | Parasites | CDC (2021).

Prevention and Control | Giardia | Parasites | CDC (2023).

Robert Koch-Institut (2019). *Falldefinitionen RKI Version 2019*. Berlin.

Robert Koch-Institut. (2021). *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020*. Berlin.

Sangkanu, S., Paul, A. K., Chuprom, J., Mitsuwan, W., Boonhok, R., De Lourdes Pereira, M., Oliveira, S. M. R., Wilairatana, P., Rahmatullah, M., Wiart, C., et al. (2022). Conserved Candidate Antigens and Nanoparticles to Develop Vaccine against Giardia intestinalis. *Vaccines* 11, 96.

Xu, F., Jex, A. and Svärd, S. G. (2020). A chromosome-scale reference genome for Giardia intestinalis WB. *Sci Data* 7, 38.