

Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Intraabdominelle Infektionen

Zusammenfassung

Dies ist das siebte Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung.

Es behandelt die empirische und gezielte antimikrobielle Therapie komplizierter intraabdominaler Infektionen und enthält Empfehlungen für die antibakterielle und antimykotische Behandlung.

Christian Eckmann¹

Rainer Isenmann²

Peter Kujath³

Annette Pross⁴

Arne C. Rodloff⁵

Franz-Josef Schmitz⁶

1 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Klinikum Hannoversch-Münden, Deutschland

2 Allgemein- und Visceralchirurgie, St. Anna-Virngrund-Klinik Ellwangen, Deutschland

3 Chirurgische Klinik, Medizinische Universität Lübeck, Deutschland

4 Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, Deutschland

5 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Deutschland

6 Institut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie, Hygiene, Umweltmedizin und Transfusionsmedizin Johannes Wesling Klinikum Minden, Deutschland

Indikation zur antimikrobiellen Therapie

Intraabdominelle Infektionen (IAI) sind häufig. Die Diagnose akute Peritonitis ist sehr häufig. Im Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) wurden im Jahr 2014 in 30.000 Fällen eine Peritonitis im Bereich der Viszeralchirurgie (MDC 6–7) kodiert. Nationale und internationale Datenbanken zeigen, dass ca. 30% aller Fälle

einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks sich auf IAI zurückführen lassen [1], [2], [3]. Fast 90% aller intraabdominellen Infektionen bedürfen primär einer chirurgischen Herdsanierung (z.B. Überernährung einer Magenperforation). Der Wert einer Antibiotika-Therapie gegenüber Placebo ist dennoch auch in dieser Krankheitsgruppe gesichert [4]. Eine initial inadäquate Antibiotika-Therapie von IAI verschlechtert die Prognose der betroffenen Patienten substanziell und führt zu einem erheblichen finanziellen Schaden [5], [6], [7], [8].

Tabelle 1: Therapieempfehlungen zur Initialtherapie der verschiedenen Formen der primären Peritonitis

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Juvenile Peritonitis	A-Streptokokken Pneumokokken <i>H. influenzae</i>	Ampillicin/Sulbactam Amoxicillin/Clavulansäure Cefuroxim	3x 3 g 3x 2,2 g 3x 1,5 g	7 Tage	B B B
Peritonitis bei Leberzirrhose	<i>Escherichia coli</i> Enterokokken <i>Klebsiella</i> spp. ESBL-Bildner	Ceftriaxon Cefotaxim Piperacillin/Tazobactam s. Tabelle 2	1x 2g 3x 2 g 3x 4,5 g	7 Tage	B B B
Peritonitis bei Tbc	Mykobakterien	Kombinationstherapie nach Testung		>6 Monate	C
Peritonitis bei CAPD	Staphylokokken <i>Escherichia coli</i> Enterokokken Andere Streptokokken Andere Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. MRSA, VRE ESBL-Bildner <i>Candida</i> spp.	Cefuroxim Cefotaxim Ceftriaxon ± Ciproflaxin s. Tabelle 2	3x 1,5 g 3x 2 g 1x 2 g ± 2x 0,4 g	7–10 Tage	B B C

EG: Empfehlungsgrad

Empfehlungen zur Antibiotika-Therapie bei intraabdominalen Infektionen werden von einer Vielzahl von prospektiv randomisierten und kontrollierten Studien abgeleitet. Da das Ziel fast aller Studien der Nachweis einer therapeutischen Äquivalenz ist, reichen die Ergebnisse derzeit nicht aus, um einer Substanz oder einem Substanzregime den Vorzug zu geben [4]. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass bei allen randomisierten Studien die Ein- und Ausschlusskriterien so gewählt wurden, dass Patienten mit eher leichteren IAI (APACHE II Score ca. 6) rekrutiert wurden. Dies erschwert die Beurteilung der Wirksamkeit der angegebenen Substanzen bei lebensbedrohlichen Peritonitiden. Bei der Auswahl des geeigneten Antibiotikums sollten der individuelle Patient (z.B. Immunsuppression, Vorbehandlung), das zu erwartende Erregerspektrum, die lokale Erreger- und Resistenzstatistik, ein einfacher Applikationsmodus, eine geringe Toxizität der Substanzen und die Kosten in die Entscheidung mit einfließen.

Komplizierte IAI liegen definitionsgemäß vor, wenn die Infektion das betroffene Organ überschreitet und entweder einen Abszess oder eine Peritonitis (lokal oder diffus) auslöst [6]. Diese Differenzierung ist aber klinisch nicht eindeutig. So ist z.B. eine phlegmonöse Appendizitis mit geringer Umgebungsreaktion (Letalität unter 0,5%) eine komplizierte IAI, wohingegen eine schwere *Clostridium difficile*-induzierte Kolitis (Letalität bei Ribotyp O27 bis zu 40%) eine unkomplizierte IAI nach der obigen Definition darstellt. Klinisch akkurater lassen sich drei verschiedene Formen der Peritonitis differenzieren, die sich kausal pathogenetisch, bezüglich des Erregerspektrums und der chirurgischen und antimikrobiellen Therapie substanziall voneinander unterscheiden [9].

Peritonitis

Primäre Peritonitis

Die primäre (spontan bakterielle) Peritonitis (SBP) betrifft nur ca. 1% aller Peritonitis-Fälle. Bei der juvenilen Form handelt es sich um eine hämatogen entstandene Infektion, die durch Streptokokken, Pneumokokken oder in selteneren Fällen durch *Haemophilus influenzae* ausgelöst wird. Beim Erwachsenen sind vorwiegend Patienten mit Aszites bei alkoholischer Leberzirrhose (ca. 70%) oder einer reduzierten Abwehrlage aus anderer Ursache (ca. 30%) betroffen [10], [11]. Meist handelt es sich um eine Monoinfektion. In realitätsnahen Arbeiten gelingt nur in etwa 35% der Fälle ein Erregernachweis, wobei sich *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., Staphylokokken, Enterokokken oder Streptokokken, gelegentlich auch pathogene Gastroenteritis-Erreger wie *Aeromonas* spp. oder *Salmonella* spp. nachweisen lassen [10]. Bei der primären Peritonitis, die im Rahmen einer Tuberkulose auftreten kann, handelt es sich um eine hämatogene Streuung. Randomisierte Studien zur Behandlung der SBP sind rar. Meist handelt es sich um retrospektive Arbeiten. Eingesetzte Substanzen waren Ceftriaxon, Cefotaxim, Ceftazidim, Ampicillin/Sulbactam, Ampicillin + Tobramycin sowie Amoxicillin/Clavulansäure [12], [13], [14] (Tabelle 1). Damit ließen sich zusammen mit der Gabe von Albumin klinische Heilungsraten von ca. 80% erzielen [15]. Bezüglich der Behandlung von primären Peritonitiden, die durch resistente Erreger verursacht werden, siehe auch Tabelle 1.

Peritonitis bei CAPD

Eine Peritonitis bei CAPD wird in der Regel durch Kontamination des Schlauch- oder Kathetersystems verursacht. Häufigste Erreger sind Koagulase-negative Staphylokokken und *Staphylococcus aureus*. Seltener werden *Escherichia coli*, Enterokokken, Streptokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, Anaerobier, *Enterobacter* spp., oder *Candida*-Arten nachgewiesen [16]. Unkomplizierte Fälle können lokal durch Zugabe antimikrobieller Substanzen zur Dialysierflüssigkeit behandelt werden. Nur bei den selteneren schweren Verlaufsformen wird neben der intraperitonealen auch eine parenterale Therapie notwendig. Dabei müssen die Besonderheiten der Antibiotikadosierung bei Niereninsuffizienz beachtet werden. Zur kalkulierten Therapie wird Cefotaxim, Cefuroxim oder Ceftriaxon (in Monotherapie oder in Kombination mit Ciprofloxacin) empfohlen [17]. Die Therapie sollte nach den Ergebnissen der mikrobiologischen Diagnostik gezielt fortgeführt werden. Bei Nachweis von MRSA, MRSE und Enterokokken (inkl. VRE) stehen die Antibiotika gemäß Tabelle 2 zur Verfügung. Wird die Infektion nicht binnen

Tabelle 2: Kalkulierte Antibiotika-Therapie bei intra-abdomineller Infektion mit Verdacht auf resistenten Erreger

Erreger	Antibiotikum	EG
MRSA	Tigecyclin	A
	Linezolid+	A
	Vancomycin+	A
VRE	Tigecyclin	A
	Linezolid+	A
ESBL-Bildner (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.)	Tigecyclin	A
	Ceftolozan/Tazobactam	A
	Ceftazidim/Avibactam	A
	Imipenem	A
	Meropenem	A
	Ertapenem	A
	Fosfomycin (keine Monotherapie)	B
<i>Acinetobacter</i> spp.	Colistin	A
	Tigecyclin	A
	Sulbactam	A
Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae	Tigecyclin	A
	Colistin	A
	Ceftazidim/Avibactam	A
	Meropenem (Hochdosis)	A
<i>Pseudomonas</i> spp.	Imipenem, Meropenem	A
	Piperacillin/Tazobactam	A
	Cefepim	A
	Gentamicin, Amikacin ¹	B
	Ciprofloxacin ² ,	A
	Levofloxacin ²	A
	Ceftolozan/Tazobactam	B
	Ceftazidim/Avibactam	B

EG: Empfehlungsgrad

MRSA: Methicillin resistenter *S. aureus*

VRE: Vancomycin-resistenter *E. faecium* bzw. *E. faecalis*

ESBL: „Extended-Spektrum“ Beta-Lactamase-bildende Spezies

+ Kombination mit Antibiotikum zur Erfassung gramnegativer und anaerober Spezies erforderlich

¹ keine Monotherapie

² Einsatz nur sinnvoll bei lokalen Empfindlichkeitsraten >90%

einer Woche durch die antimikrobielle Therapie beherrscht, sollte der Peritoneal-Dialyse-Katheter entfernt werden [18].

Sekundäre Peritonitis

Die sekundäre Peritonitis, bei der eine Perforation des Gastrointestinaltrakts vorliegt, ist mit etwa 80–90% die mit Abstand häufigste IAI. Definitionsgemäß muss eine chirurgische Fokuskontrolle (Herdsanierung, z.B. Appendektomie bei perforierter Appendizitis) oder interventio-nelle Therapie (z.B. CT-gesteuerte Drainage eines Abszesses) stattfinden. Im Sinne eines Drei-Säulen-Modells ist bei diffuser Peritonitis eine chirurgische, antimikrobielle und intensivmedizinische Therapie erforderlich [18]. Zunehmend setzt sich die primäre Herdsanierung mit anschließendem definitivem Verschluss des Abdomens und klinischer Verlaufskontrolle des Patienten durch [19]. Die sekundäre Peritonitis kann differenziert werden in eine ambulant erworbene (ca. 60%) und eine postoperative (ca. 40%) Form.

Ambulant erworbene sekundäre Peritonitis

Bei der ambulant erworbenen sekundären Peritonitis liegt stets eine Mischinfektion vor. Das Erregerspektrum entstammt der Flora des Magen-Darm-Trakts und ist abhängig von der Pathogenese und der Lokalisation der Perforation bzw. Leckage. Leiterreger sind *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, Enterokokken und *Candida* spp. Resistente Spezies müssen nur bei ambulant mit Antibiotika vorbehandelten Patienten und anderen speziellen Risikofaktoren (siehe Tabelle 3) berücksichtigt werden. Die vorliegenden Empfehlungen berücksichtigen die Dauer der Erkrankung und das Erregerspektrum in Abhängigkeit von der Krankheitsursache [18]. Zur Antibiotika-Therapie von lokal begrenzten, akuten Peritonitiden können Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftriaxon oder Ciprofloxacin, jeweils in Kombination mit Metronidazol, sowie Ampicillin/Sulbactam oder Amoxicillin/Clavulansäure eingesetzt werden. Piperacillin/Tazobactam sowie Ertapenem, die in dieser Indikation ebenfalls zugelassen und geprüft worden sind, sollten eher bei schwereren IAI eingesetzt werden (Tabelle 4).

Zur Therapie einer bereits mehr als 2–4 Stunden andauernden, diffusen Peritonitis sollten Substanzen oder Kombinationen mit einem breiten Wirkungsspektrum eingesetzt werden. Zur kalkulierten Therapie können Piperacillin/Tazobactam, Moxifloxacin, Tigecyclin oder Ertapenem angewendet werden. Alternativ können Kombinationen von Metronidazol mit Ceftriaxon oder Cefepim verwendet werden. Die Berücksichtigung von Enterokokken bei der Substanzwahl wird nur im Ausnahmefall bekannter Kolonisation empfohlen [20], [21], [22], [23]. Die Hinzufügung von Aminoglykosiden zeigte in Metaanalysen keine verbesserte Wirkung und gilt aus diesem Grund nicht mehr als Therapie der Wahl [24]. Variable kinetische Parameter sowie die Oto- und Nephrotoxizität

Tabelle 3: Evidenzbasierte Risikofaktoren für das Vorhandensein multiresistenter Erreger (MRE) bei Bauchrauminfektionen

- Postoperative Peritonitis
- Tertiäre Peritonitis
- Antibiotikavortherapie anderer Erkrankungen (z.B. infizierter diabetischer Fuß)
- Verlegung aus Land/Region mit hoher Prävalenz resistenter Erreger
- Patienten mit häufigen Auslandsreisen in Länder mit hoher MRE-Prävalenz
- Bekannte MRE-Kolonisation des Magen-Darm-Trakts
- (Medikamentöse) Immunsuppression
- Verlängerter Krankenhausaufenthalt/Intensivstationsaufenthalt

Tabelle 4: Empfehlungen zur Initialtherapie der verschiedenen Formen der sekundären und tertiären Peritonitis

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Ambulant erworben keine Perforation minimale Peritonitis kreislaufstabil kein MRE-Risiko (Bsp.: phlegmonöse Appendizitis)	Enterobacteriaceae Anaerobier Enterokokken	Cefuroxim + Metronidazol Cefotaxim + Metronidazol Ceftriaxon + Metronidazol Ciprofloxacin + Metronidazol Levofloxacin + Metronidazol Ampicillin/Subactam Amoxicillin/Clavulansäure Moxifloxacin	3x 1,5 g + 3x 0,5 g 3x 2 g + 3x 0,5 g 1x 2 g + 3x 0,5 g 2x 0,4 g + 3x 0,5 g 1x 0,5 g + 3x 0,5 g 3x 3 g 3x 2,2 g 1x 0,4 g	1 Tag (Stufe 1)	A A A A A A A A
Ambulant erworben frische Perforation lokalisierte Peritonitis kreislaufstabil kein MRE-Risiko (Bsp.: perforierte Cholezystitis)	Enterobacteriaceae Anaerobier Enterokokken	Cefuroxim + Metronidazol Cefotaxim + Metronidazol Ceftriaxon + Metronidazol Ciprofloxacin + Metronidazol Levofloxacin + Metronidazol Ampicillin/Subactam Amoxicillin/Clavulansäure Moxifloxacin	3x 1,5 g + 3x 0,5 g 3x 2 g + 3x 0,5 g 1x 2 g + 3x 0,5 g 2x 0,4 g + 3x 0,5 g 1x 0,5 g + 3x 0,5 g 3x 3 g 3x 2,2 g 1x 0,4 g	3 Tage (Stufe 2)	A A A A A A A A
Ambulant erworben ältere Perforation diffuse Peritonitis kreislaufstabil individuelles MRE-Risiko (Bsp.: frei perforierte Sigamdivertikulitis)	Enterobacteriaceae Anaerobier Enterokokken	Piperacillin/Tazobactam Ertapenem Tigecyclin Moxifloxacin Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol	3x 4,5 g 1x 1-2 g 2x 0,05 g* 1x 0,4 g 3x 1,5 g + 3x 0,5 g	5 Tage (Stufe 3)	A A A A A B
Nosokomial (postoperativ/tertiär) diffuse Peritonitis kreislaufstabil hohes MRE-Risiko (Bsp.: Nahtleckage nach Rektumresektion)	Enterobacteriaceae (inkl. ESBL-Bildner) Enterokokken (inkl. VRE) Anaerobier <i>Pseudomonas</i> spp. Staphylokokken (inkl. MRSA)	Tigecyclin* Meropenem (+ Linezolid) Imipenem (+ Linezolid) Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol (+ Linezolid) Ceftazidim/Avibactam + Metronidazol (+ Linezolid) Fosfomycin (keine Monotherapie)	2x 0,05-0,1 g* 3x 2 g (+ 2x 0,6 g) 3x 1 g (+ 2x 0,6 g) 3x 1,5-3 g + 3x 0,5 g (+ 2x 0,6 g) 3x 2,5 g + 3x 0,5 g (+ 2x 0,6 g) 3x 4-8 g	7-10 Tage (Stufe 4)	A A A B A B

EG: Empfehlungsgrad

* Aufladungsdosis erforderlich, keine Monotherapie im septischen Schock

Tabelle 5: Kalkulierte Antibiotika-Therapie bei nekrotisierender Pankreatitis und intraabdominellen Mykosen

Diagnose	Häufige Erreger	Therapieempfehlung	Tagesdosis	Therapiedauer	EG
Nekrotisierende Pankreatitis mit infizierten Nekrosen	Enterobacteriaceae (inkl. ESBL-Bildner) Enterokokken (inkl. VRE) Staphylokokken Anaerobier	Imipenem	3x 1 g	7–10 Tage	A
		Meropenem	3x 1 g		A
		Ertapenem	1x 1–2 g		A
		Tigecyclin ¹	2x 0,05 g ¹		B
		Piperacillin/Tazobactam	3x 4,5 g		B
		Moxifloxacin	1x 0,4 g		C
Intraabdominelle Mykose	<i>Candida</i> spp.	Anidulafungin ²	1x 0,1 g ²	≥14 Tage	A
		Caspofungin ²	1x 0,05 g ²		A
		Micafungin	1x 0,1 g		A
		Fluconazol ²	1x 0,4–0,8 g ²		B
		Voriconazol ²	2x 0,2 g ²		A
		liposomales Amphotericin B	1–3 mg/kg KG		B

EG: Empfehlungsgrad

¹ Aufladungsdosis erforderlich, keine Monotherapie im septischen Schock² Aufladungsdosis erforderlich

erfordern zudem eine regelmäßige Serumspiegel-Kontrolle.

Postoperative, posttraumatische und postinterventionelle Peritonitis

Die postoperative Peritonitis ist eine nosokomial erworbene sekundäre Peritonitisform und wird definiert als infektiöse abdominale Komplikation, die auf einen operativen Eingriff folgt (z.B. Anastomoseninsuffizienz nach anteriorer Rektumresektion). Bei der postoperativen Peritonitis liegt im Gegensatz zur tertiären Peritonitis ein chirurgisch oder interventionell (z.B. Endo-VAC-Einlage in eine Insuffizienzhöhle) behandlungsbedürftiges Krankheitsbild vor [9]. Die meisten Patienten sind zum Zeitpunkt der Erkrankung bereits antimikrobiell vorbehandelt. Daher zeichnet sich die postoperative Peritonitis durch ein selektioniertes Erregerspektrum mit Enterokokken (inklusive VRE), gramnegativen Problemerkern („Extended-Spektrum“-Beta-Lactamase [ESBL]-Bildner) und Pilzen aus. *Pseudomonas* spp. und Carbapenemase-Bildner werden eher selten nachgewiesen.

Als Antibiotika mit einem breiten Wirkungsspektrum können Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ertapenem, Tigecyclin und Fosfomycin eingesetzt werden [20], [21], [22], [23], wobei letzteres aufgrund der schnellen Resistenzentwicklung nicht in Monotherapie verwendet werden sollte. Ceftolozan/Tazobactam steht seit kurzem als neues ESBL-wirksames Medikament zur Verfügung. In der Zulassungsstudie für IAI, bei der Ceftolozan/Tazobactam in Kombination mit Metronidazol eingesetzt wurde, wurde speziell diese Patientengruppe unter kontrollierten klinischen Bedingungen sehr erfolgreich behandelt [25], [26]. Eine weitere Therapieoption in diesem Indikationsbereich stellt das ebenfalls kürzlich zugelassene Ceftazidim/Avibactam in Kombination mit Metronidazol dar. Ggf. müssen auch Pilzinfektionen in der empirischen antiinfektiven Therapie berücksichtigt werden (siehe Tabelle 5).

Tertiäre Peritonitis

Bei der tertiären Peritonitis (wie die postoperative Peritonitis eine nosokomiale Peritonitisform) persistiert die Infektion der Abdominalhöhle ohne chirurgisch sanierbaren Fokus, nachdem zuvor die chirurgische Herdsanierung einer sekundären Peritonitis abgeschlossen worden ist [9], [20], [21]. Die Übergänge von der sekundären zur tertiären Peritonitis können fließend sein. In diagnostisch unklaren Situationen kann nur durch eine Relaparotomie bewiesen werden, dass kein chirurgisch behandlungsbedürftiger Fokus vorliegt [21]. Meist handelt es sich um wenig virulente Erreger, die wegen der anhaltenden Immunsuppression des betroffenen Patienten zu einer anhaltenden Infektion führen. Diese Form der nosokomialen Peritonitis weist aufgrund der antimikrobiellen Vorbehandlung ein ähnliches Erregerspektrum wie die sekundäre postoperative Peritonitis auf. Es finden sich häufig Enterokokken inkl. VRE, Staphylokokken inkl. MRSA, Enterobacteriaceae inkl. ESBL-Bildnern sowie Anaerobier. Bei der tertiären Peritonitis werden auch *Pseudomonas* spp. und *Candida* spp. häufiger nachgewiesen [9], [20], [21], [22]. Für die Antibiotika-Therapie stehen Tigecyclin (ggf. in Kombination mit einer *Pseudomonas*-wirksamen Substanz) sowie Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ceftolozan/Tazobactam mit Metronidazol oder Ceftazidim/Avibactam mit Metronidazol (ggf. jeweils in Kombination mit Linezolid) zur Verfügung [20], [21], [22], [27].

Nekrotisierende Pankreatitis mit infizierten Nekrosen

Etwa 80% aller Todesfälle bei akuter Pankreatitis werden durch septische Komplikationen verursacht. Die Translokation von Erregern aus dem Kolon in das peripankreatische Gewebe ist die häufigste Ursache sekundär infizierter Pankreasnekrosen [28], [29], [30]. Infizierte Pankreasnekrosen können vermutet werden, wenn Fieber, Leukozytose, Anstieg der CRP-Serumkonzentration und eine unerwartete klinische Verschlechterung auftreten. Der

Nachweis von Gaseinschlüssen innerhalb nekrotischen Pankreasgewebes in der Abdomen-CT gilt als beweisend für infizierte Nekrosen [31]. Die interventionelle Behandlung infizierter Pankreasnekrosen umfasst konservative Maßnahmen (endoskopisch geführte transgastrale Drainage, CT-gesteuerte Ableitung) sowie eine operative Behandlung. Gegenwärtig wird davon ausgegangen, dass der optimale Zeitpunkt für die operative Behandlung (offen oder minimal invasiv) nach Ablauf von mehr als drei Wochen gegeben ist [32]. Metaanalysen kamen bereits 2004 und 2006 zu dem Erkenntnis, dass eine generelle Gabe von Antibiotika keinen signifikant positiven Effekt auf den Verlauf einer nekrotisierenden Pankreatitis hat, sondern eher resistente Erreger und *Candida* spp. selektioniert [33], [34], [35], [36], [37], [38]. In der rezenten Leitlinie des American College of Gastroenterology wird empfohlen, prinzipiell keine Antibiotika-Therapie durchzuführen [39].

Eine sichere Indikation für eine Antibiotika-Therapie besteht bei nachgewiesenen infizierten Nekrosen, infizierten Pseudozysten, Abszessbildung, Cholangitis und anderen extrapancreatischen Infektionen. Die wichtigsten Erreger bei infizierten Pankreasnekrosen sind Enterobacteriaceae, Enterokokken, Staphylokokken, Anaerobier und *Candida* spp. Bei der Auswahl geeigneter Antibiotika ist auch die Pankreasgängigkeit der Medikamente zu berücksichtigen (Tabelle 5). Untersuchungen mit verlässlichen Daten für eine gute Penetration in das Pankreasgewebe existieren für Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Moxifloxacin), Carbapeneme (Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ertapenem), Tigecyclin und Piperacillin/Tazobactam. Eine unzureichende Gewebepenetration ist für Aminoglykoside belegt [18], [24]. Alle oben genannten Substanzen können in seltenen Fällen selbst eine Pankreatitis auslösen.

Invasive intraabdominelle Mykosen

Die meisten intraabdominellen invasiven Mykosen (IIM) werden durch *Candida* spp. ausgelöst. Insgesamt werden bis zu 18% aller schweren Sepsis-Fälle in Deutschland auf *Candida* spp. zurückgeführt [3]. Der einmalige Nachweis im intraoperativ gewonnenen Material bei einer ambulant erworbenen sekundären Peritonitis (z.B. perforiertes Magengeschwür) bedarf beim postoperativ stabilen und immunkompetenten Patienten keiner antimykotischen Therapie. Risikokollektive aus chirurgischer Sicht sind Patienten mit einer schweren postoperativen (z.B. Nahtinsuffizienz nach Ösophagojejunostomie) oder tertiären Peritonitis [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46]. Die prophylaktische Gabe von Fluconazol hat zwar zu einer Reduktion von *Candida*-Infektionen geführt, die Letalität aber nicht verändert und wird daher nicht empfohlen [40], [47].

Die Anzahl von *Candida*-Stämmen mit eingeschränkter Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol liegt in Deutschland bei ca. 40% [27], [40]. Daher wird vor dem Hintergrund der Ergebnisse neuerer Multicenterstudien die Anwendung eines Echinocandins (Anidulafungin, Caspo-

fungin, Micafungin) präferiert, wenn der Patient instabil ist oder wenn kürzlich eine Azol-Therapie oder -Prophylaxe durchgeführt worden ist. Alternativ kann bei Empfindlichkeit gegenüber Azolen und Kreislaufstabilität der Einsatz von Fluconazol und, bei Verfügbarkeit eines therapeutischen Drug Monitorings, auch der von Voriconazol erwogen werden. Eine Initialtherapie mit (liposomalem) Amphotericin B ist unter individueller Abwägung der potentiellen Nebenwirkungen (glomeruläre und tubuläre Nephrotoxizität) ebenfalls eine Option. Zu Isavuconazol oder Posaconazol liegen keine Studiendaten zur Behandlung invasiver *Candida*-Infektionen vor (kein Grading). Die Therapiedauer beträgt mindestens 14 Tage [40], [47]. Insgesamt liegen speziell bei intraabdominellen Mykosen wenige kontrollierte Daten vor. Die publizierten Kollektive sind bezüglich wesentlicher Basisparameter sehr heterogen [48]. Die Prognose einer IIM ist bei verzögerter Therapie schlecht [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48].

Schwer therapierbare und multiresistente Erreger (MRE)

Während Mitte der 90er Jahre noch 95–97% aller bei IAI nachgewiesenen bakteriellen Erreger gegenüber häufig verwendeten Antibiotika (z.B. Cefotaxim oder Ciprofloxacin + Metronidazol) sensibel waren, hat in den letzten Jahren, insbesondere bei der postoperativen Peritonitis sowie der tertiären Peritonitis, der Anteil resistenter Stämme (MRSA, VRE, ESBL-Bildner, (multi)resistente *Pseudomonas* spp.) weltweit deutlich zugenommen [21], [22], [23], [27], [49], [50], [51], [52], [53]. Gerade bei den von resistenten Erregern verursachten, lebensbedrohlichen Krankheitsbildern ist es wichtig, mit der initialen Antibiotika-Therapie das zu erwartende Erregerspektrum möglichst vollständig zu erfassen. Findet sich nach der mikrobiologischen Untersuchung kein Nachweis von resistenten Erregern, sollte eine Deeskalation der Therapie erfolgen. Eine Übersicht der resistenten Erreger und ihrer Häufigkeit bei intraabdominellen Infektionen, die zugleich als Entscheidungsmatrix für eine empirische Therapie genutzt werden kann, gibt Tabelle 6 modifiziert wieder [23]. Die folgenden Abschnitte sind resistenten Erregern gewidmet, die wegen ihrer besonderen Bedeutung einer gesonderten Betrachtung bedürfen. Hinweise zur kalkulierten Therapie bei IAI durch diese Erreger finden sich in Tabelle 2.

MRSA

Eine Infektion der Abdominalhöhle mit MRSA ist beim immunkompetenten Patienten selten. Meist handelt es sich um eine MRSA-Kolonisation bei offenem Abdomen, z.B. nach abdominellem Kompartmentsyndrom. Eine Indikation zur Antibiotika-Therapie ergibt sich bei nicht immunsupprimierten Patienten, wenn lokale und systemische Infektionszeichen sowie ein persistierender Nachweis vorliegen. Bei immunsupprimierten Patienten nach Transplantation sollte jeder Nachweis von MRSA als be-

Tabelle 6: Matrix für die Wahrscheinlichkeit des Nachweises resistenter Erreger bei verschiedenen Peritonitisformen (modifiziert nach [23])

Peritonitisform	Resistenter Erreger					
	MRSA	VRE	ESBL-bildende Enterobacteriaceae	Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae	(MDR) <i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.
Primäre Peritonitis	+	+	+++	–	–	–
Ambulant erworbene sekundäre Peritonitis	–	–	+	–	–	–
Postoperative, postinterventionelle oder posttraumatische Peritonitis	+	++	+++	+	++	+
Tertiäre Peritonitis	+	+++	+++	+	+++	+

– sehr gering (<1% Wahrscheinlichkeit des Erregernachweises), + gering (1–5%), ++ moderat (5–10%), +++ hoch (>10%)
Große Variationen möglich durch lokal unterschiedliche bakterielle Ökologie sowie durch individuelle Risikokonstellation des betroffenen Patienten

handlungsbedürftig erachtet werden. Tigecyclin besitzt als einziges MRSA-wirksames Antibiotikum eine Zulassung zur Behandlung von IAI [54] und erfasst auch das zu erwartende gramnegative und anaerobe Erregerspektrum. Vancomycin zeichnet sich durch eine vergleichsweise schlechte Penetration in das abdominelle Kompartiment aus. Für Linezolid liegen klinische Daten über die Behandlung von IAI vor [55], [56]. Linezolid, Daptomycin und Vancomycin sollten mit einem Antibiotikum kombiniert werden, das gegen gramnegative Erreger wirksam ist [20], [21], [22], [23].

Enterokokken inklusive VRE

Die Rolle der Enterokokken als primärer pathogener Erreger in einer polymikrobiellen IAI wird kontrovers beurteilt [57], [58]. Enterokokken der Spezies *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* sind wichtige Erreger nosokomialer Infektionen. Sie stehen in Deutschland hinsichtlich ihrer Häufigkeit an dritter Stelle [27]. *Enterococcus faecium* verfügt über ein breites Spektrum an intrinsischen und erworbenen Antibiotikaresistenzen und hat dadurch zunehmende Bedeutung als Erreger von nosokomialen Infektionen bei immunsupprimierten und intensivmedizinisch versorgten multimorbiden Patienten erlangt [20], [21], [22], [23], [27]. Insbesondere bei Patienten mit postoperativer Peritonitis, tertiärer Peritonitis, schwerer abdomineller Sepsis sowie Antibiotika-Vorbehandlung oder bei Endokarditis-gefährdeten Patienten (Peritonitis und Herzklappenersatz) sollten Enterokokken-wirksame Antibiotika eingesetzt werden [18], [20], [21], [22], [23]. Im europäischen Vergleich findet sich in Deutschland ein vergleichsweise hoher Anteil an VREnterococcus faecium [27]. Nur wenige Antibiotika sind gegenüber VREnterococcus faecium wirksam, nämlich Tigecyclin [59], Linezolid [60], und z.T. auch Daptomycin (keine kontrollierten klinischen Daten). Kasuistiken über Linezolid- bzw. Tigecyclin-resistente Enterokokken-Stämme liegen vor, z.B. [61].

Resistente Enterobacteriaceae

ESBL-bildende Enterobacteriaceae können viele der zur kalkulierten Initialtherapie eingesetzten Penicilline und Cephalosporine inaktivieren. Häufig findet sich auch eine Resistenz gegenüber den Beta-Lactamase-Inhibitor-geschützten Kombinationen Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam und (seltener) Piperacillin/Tazobactam sowie eine Parallelresistenz gegenüber weiteren Antibiotika-Klassen, einschließlich Fluorchinolonen und Aminoglykosiden [62], [63]. Es ist davon auszugehen, dass es mittlerweile weltweit ein riesiges Reservoir an Personen gibt, die mit ESBL-bildenden Erregern kolonisiert sind [27], [63] und dies kein nosokomiales Phänomen ist. Erschwerend kommt hinzu, dass der Anteil ESBL-bildender Bakterien auch bei Tieren deutlich zunimmt und die Erreger auch auf Lebensmitteln und im Wasser nachgewiesen werden. In der PEG-Resistenzstudie 2013 betrug der Anteil von Isolaten mit dem „Extended-Spektrum“-Beta-Lactamase (ESBL)-Phänotyp bei *Escherichia coli* 15,4% und bei *Klebsiella pneumoniae* 17,8%. Weiterhin hat auch der Anteil von Carbapenemasen-bildenden Enterobacteriaceae zugenommen [27]. Eine weiterführende Bearbeitung dieses wichtigen Themenkomplexes findet sich in Kapitel 16 [64].

Als Therapie der Wahl werden Carbapeneme, Fosfomycin (keine Monotherapie wegen der Gefahr der schnellen Resistenzentwicklung) und Tigecyclin empfohlen [18], [20], [21], [22], [23], [27]. Letzteres wurde unter „real-life“ Bedingungen in einer europaweiten Studie bei ca. 75% der Patienten mit IAI klinisch erfolgreich eingesetzt [59]. Ceftolozan/Tazobactam steht seit kurzem als neues ESBL-wirksames Medikament zur Verfügung. In der Zulassungsstudie für IAI wurde speziell die Patientengruppe der ESBL-verursachten IAI unter kontrollierten Bedingungen erfolgreich behandelt [25], [26]. Des Weiteren kommt der Einsatz des ebenfalls kürzlich für dieses Indikationsgebiet zugelassene Ceftazidim/Avibactam in Betracht [65].

Mittlerweile sind Enterobacteriaceae auch in der Lage, Carbapenemasen (KPC, NDM) zu produzieren, wodurch Carbapenem-Antibiotika unwirksam werden. Carbapenemasen sind am häufigsten bei *Klebsiella pneumoniae* anzutreffen (*Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemasen, KPC), können aber auch bei *Escherichia coli* und anderen gramnegativen Erregern, wie z.B. *Acinetobacter* spp., vorkommen. Für eine gezielte adäquate Therapie stehen hier nur noch wenige Optionen zur Verfügung. Empfohlen werden Kombinations-Antibiotikaregime, die Tigecyclin, Meropenem und Colistin beinhalten. Als neue, in diesem Indikationsbereich zugelassene Substanz kommt auch der Einsatz von Ceftazidim/Avibactam in Betracht [66], [67], [68].

Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.

Pseudomonas spp. werden in ca. 8–15% aller IAI nachgewiesen, wobei der Anteil kausal pathogenetisch relevanter Stämme deutlich niedriger liegen dürfte [9], [20], [21], [69]. Resistenzen gegen 3 oder 4 der zur Verfügung stehenden Antibiotikaklassen (3MRGN, 4MRGN) werden auch bei IAI immer häufiger beobachtet. Gleiches gilt für Carbapenem-resistente *Acinetobacter* spp., wobei sich hier in Einzelfällen noch Tigecyclin als wirksam erweisen kann. Als Besonderheit ist hier gelegentlich auch Sulbactam in Monotherapie wirksam (Testergebnis beachten).

Dauer der empirischen Antibiotika-Therapie intraabdomineller Infektionen

Sehr häufig müssen Kliniker mit der antimikrobiellen Therapie empirisch beginnen, d.h. bevor ein Erregernachweis erfolgt ist. Empfehlungen für die empirische Therapie von IAI nach einem Stufenmodell finden sich in Tabelle 4. Je lokaler die Infektion begrenzt ist, desto kürzer kann die Therapiedauer sein. Zur Therapie ambulant erworbener lokaler Peritonitiden ohne Risikofaktoren (Stufe 1: Therapiedauer 1 Tag; Stufe 2: Therapiedauer 3 Tage) sollten Substanzen wie Cephalosporine der Gruppen 2 oder 3a (z.B. Cefuroxim, Cefotaxim) oder Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin), jeweils in Kombination mit Metronidazol, zum Einsatz kommen. Alternativ können auch Aminopenicilline in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor (z.B. Amoxicillin/Clavulansäure) eingesetzt werden (siehe Tabelle 3) [18], [20], [21], [22], [23].

Mit Anstieg der lokalen und systemischen Ausbreitung der Infektion sowie bei möglichem Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Tabelle 3) kommen Piperacillin/Tazobactam, Ertapenem und eingeschränkt auch Moxifloxacin in Frage (Stufe 3: Therapiedauer 5 Tage). Bei fortgeschrittener lokaler Peritonitis ist bei adäquater Herdsanierung ein Behandlungszeitraum von 4–5 Tagen nicht schlechter als eine 8- bis 10-tägige Antibiotika-Therapie, wie unlängst im Rahmen einer großen randomisierten, doppelblinden Studie gezeigt wurde [70]. Bei nosokomialen Peritonitiden

und bei hämodynamisch instabilen Patienten im septischen Schock ist die Wahrscheinlichkeit allerdings sehr hoch, dass resistente Erreger die Infektion mitauslösen. Hier sollten lediglich Meropenem, Imipenem, Tigecyclin (ggf. in Kombination mit einer Pseudomonas-wirksamen Substanz) oder auch Ceftolozan/Tazobactam + Metronidazol bzw. Ceftazidim/Avivactam + Metronidazol eingesetzt werden (Stufe 4: 7–10 Tage Therapiedauer). Stellt sich nach 7–10 Tagen kein Behandlungserfolg ein, ist ein Absetzen der antimikrobiellen Therapie und eine anschließende erneute Probengewinnung einer unklaren, resistente Erreger selektionierenden Fortsetzung der möglicherweise toxischen Therapie vorzuziehen.

Anmerkung

Dies ist das siebte Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Literatur

1. Bader FG, Schröder M, Kujath P, Muhl E, Bruch HP, Eckmann C. Diffuse postoperative peritonitis – value of diagnostic parameters and impact of early indication for relaparotomy. *Eur J Med Res.* 2009 Nov;14(11):491-6. DOI: 10.1186/2047-783X-14-11-491
2. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Sappes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1589-96. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
3. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Opper M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007 Apr;33(4):606-18. DOI: 10.1007/s00134-006-0517-7
4. Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, Shenfine J, O'Dair GN, Leaper DJ. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD004539. DOI: 10.1002/14651858.CD004539.pub2
5. Edelsberg J, Berger A, Schell S, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Economic consequences of failure of initial antibiotic therapy in hospitalized adults with complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2008 Jun;9(3):335-47. DOI: 10.1089/sur.2006.100
6. Barie PS. The cost of failure. *Surg Infect (Larchmt).* 2008 Jun;9(3):313-5. DOI: 10.1089/sur.2007.9964

7. Davey PG, Marwick C. Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Apr;14 Suppl 3:15-21. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2008.01959.x
8. Nathens AB, Cook CH, Machiedo G, Moore EE, Namias N, Nwariaku F. Defining the research agenda for surgical infection: a consensus of experts using the Delphi approach. *Surg Infect (Larchmt).* 2006 Apr;7(2):101-10. DOI: 10.1089/sur.2006.7.101
9. Kujath P, Rodloff AC. Peritonitis. 2nd ed. Heidelberg: Uni-Med Verlag; 2005. p. 13-15.
10. Gerbes AL, Gülberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr MJ, Dollinger MM, Rössle M, Schepke M. S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“ [German S 3-guideline “ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome”]. *Z Gastroenterol.* 2011 Jun;49(6):749-79. DOI: 10.1055/s-0031-1273405
11. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol.* 2000 Jan;32(1):142-53. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80201-9
12. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Perez-Ayuso RM, Quintero E, Gines P, Rodes J. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology.* 1985 May-Jun;5(3):457-62. DOI: 10.1002/hep.1840050319
13. Javid G, Khan BA, Khan BA, Shah AH, Gulzar GM, Khan MA. Short-course ceftriaxone therapy in spontaneous bacterial peritonitis. *Postgrad Med J.* 1998 Oct;74(876):592-5. DOI: 10.1136/pgmj.74.876.592
14. Mowat C, Stanley AJ. Review article: spontaneous bacterial peritonitis – diagnosis, treatment and prevention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Dec;15(12):1851-9. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01116.x
15. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999 Aug;341(6):403-9. DOI: 10.1056/NEJM199908053410603
16. Stuart S, Booth TC, Cash CJ, Hameeduddin A, Goode JA, Harvey C, Malhotra A. Complications of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Radiographics.* 2009 Mar-Apr;29(2):441-60. DOI: 10.1148/rg.292085136
17. Lima RC, Barreira A, Cardoso FL, Lima MH, Leite M Jr. Ciprofloxacin and ceftazidime as a combination for empirical initial therapy of peritoneal dialysis-related peritonitis: five-year follow-up. *Perit Dial Int.* 2007 Jan-Feb;27(1):56-60.
18. Bodmann KF, Grabein B; Expertengruppe der Paul-Ehrlich Gesellschaft. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemother J.* 2010;19(6):179-255.
19. van Ruler O, Mahler CW, Boer KR, Reuland EA, Gooszen HG, Opmeer BC, de Graaf PW, Lamme B, Gerhards MF, Steller EP, van Till JW, de Borgie CJ, Gouma DJ, Reitsma JB, Boermeester MA; Dutch Peritonitis Study Group. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial. *JAMA.* 2007 Aug;298(8):865-72. DOI: 10.1001/jama.298.8.865
20. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010 Jan;50(2):133-64. DOI: 10.1086/649554
21. Eckmann C, Dryden M, Montravers P, Kozlov R, Sganga G. Antimicrobial treatment of “complicated” intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines? a commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. *Eur J Med Res.* 2011 Mar;16(3):115-26. DOI: 10.1186/2047-783X-16-3-115
22. Eckmann C. Antibiotikatherapie intraabdomineller Infektionen im Zeitalter der Multiresistenz [Antibiotic therapy of intra-abdominal infections in the era of multiresistance]. *Chirurg.* 2016 Jan;87(1):26-33. DOI: 10.1007/s00104-015-0106-9
23. Eckmann C, Shekarriz H. Antimicrobial management of complicated intra-abdominal infections caused by resistant bacteria. *Eur Infect Dis.* 2012;6:22-7.
24. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD003344. DOI: 10.1002/14651858.CD003344.pub2
25. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, Yoon M, Collins S, Yuan G, Barie PS, Eckmann C. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-3). *Clin Infect Dis.* 2015 May;60(10):1462-71. DOI: 10.1093/cid/civ097
26. Eckmann C, Solomkin J. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2015 Feb;16(2):271-80. DOI: 10.1517/14656566.2015.994504
27. Pletz MW, Eckmann C, Hagem S, Heppner HJ, Huber K, Kämmerer W, Schmitz FJ, Wilke M, Grabein B. Multiresistente Erreger – Infektionsmanagement 2015 [Current strategies against multi-drug resistant organisms]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015 Jun;140(13):975-81. DOI: 10.1055/s-0041-102452
28. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990 Feb;174(2):331-6. DOI: 10.1148/radiology.174.2.2296641
29. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet.* 1989 Jul 22;2(8656):201-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)90381-4
30. Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2006 May;354(20):2142-50. DOI: 10.1056/NEJMc054958
31. Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE, Silverman SG, Sica GT, Hughes MD. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol.* 1995 Dec;18(3):265-70. DOI: 10.1007/BF02784951
32. Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ, Buskens E, Ridwan BU, Visser MR, Nieuwenhuijs VB, Gooszen HG. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg.* 2007 Dec;142(12):1194-201. DOI: 10.1001/archsurg.142.12.1194
33. Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD002941. DOI: 10.1002/14651858.CD002941
34. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD002941. DOI: 10.1002/14651858.CD002941.pub2
35. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 2006 Jun;93(6):674-84. DOI: 10.1002/bjs.5389
36. Huber W, Schmid RM. Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl.* 2007;104(25):A1832-42.

37. Isenmann R, Rünzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, Maier L, Malfertheiner P, Goebell H, Beger HG; German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004 Apr;126(4):997-1004. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.12.050
38. Teich N, Leinung S, Jonas S, Mössner J. Akute Pankreatitis [Acute pancreatitis]. *Chirurg*. 2009 Mar;80(3):245-52; quiz 253-4. DOI: 10.1007/s00104-009-1682-3
39. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Sep;108(9):1400-15; 1416. DOI: 10.1038/ajg.2013.218
40. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, Munoz P, Cristini F, Andoniadou A, Viale P, Rocca GD, Roilides E, Sganga G, Walsh TJ, Tascini C, Tumbarello M, Menichetti F, Righi E, Eckmann C, Viscoli C, Shorr AF, Leroy O, Petrikos G, De Rosa FG. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med*. 2013 Dec;39(12):2092-106. DOI: 10.1007/s00134-013-3109-3
41. Blot SI, Vandewoude KH, De Waele JJ. Candida peritonitis. *Curr Opin Crit Care*. 2007 Apr;13(2):195-9. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328028fd92
42. Blot S, Dimopoulos G, Rello J, Vogelaers D. Is Candida really a threat in the ICU? *Curr Opin Crit Care*. 2008 Oct;14(5):600-4. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32830f1dff
43. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA; EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med*. 2006 Mar;34(3):730-7. DOI: 10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D
44. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, Lipsett PA. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 2001 Apr;233(4):542-8. DOI: 10.1097/00006558-200104000-00010
45. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, Chiolerio R, Pannatier A, Schilling J, Geroulanos S, Glauser MP, Calandra T. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 1999 Jun;27(6):1066-72. DOI: 10.1097/00003246-199906000-00019
46. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Jan;20(1):133-63. DOI: 10.1128/CMR.00029-06
47. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. DOI: 10.1093/cid/civ933
48. Montravers P, Leroy O, Eckmann C. Intra-abdominal candidiasis: it's still a long way to get unquestionable data. *Intensive Care Med*. 2015 Sep;41(9):1682-4. DOI: 10.1007/s00134-015-3894-y
49. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Peters G, von Eiff C. Resistenz bei häufig isolierten Enterobacteriaceae gegenüber Breitspektrumantibiotika. *Chemother J*. 2006;15(6):179-90.
50. Chromik AM, Meiser A, Hölling J, Sülberg D, Daigeler A, Meurer K, Vogelsang H, Seelig MH, Uhl W. Identification of patients at risk for development of tertiary peritonitis on a surgical intensive care unit. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jul;13(7):1358-67. DOI: 10.1007/s11605-009-0882-y
51. Mazuski JE. Antimicrobial treatment for intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Dec;8(17):2933-45. DOI: 10.1517/14656566.8.17.2933
52. De Waele JJ, Hoste EA, Blot SI. Blood stream infections of abdominal origin in the intensive care unit: characteristics and determinants of death. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008 Apr;9(2):171-7. DOI: 10.1089/sur.2006.063
53. Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, Röher HD. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov;33(9):1513-9. DOI: 10.1086/323333
54. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E; Tigecycline 301 Study Group; Tigecycline 306 Study Group. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep;41 Suppl 5:S354-67. DOI: 10.1086/431676
55. Takatsuki M, Eguchi S, Yamanouchi K, Hidaka M, Soyama A, Miyazaki K, Tajima Y, Kanematsu T. The outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after living donor liver transplantation in a Japanese center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 Nov;17(6):839-43. DOI: 10.1007/s00534-010-0273-5
56. Salzer W. Antimicrobial-resistant gram-positive bacteria in PD peritonitis and the newer antibiotics used to treat them. *Perit Dial Int*. 2005 Jul-Aug;25(4):313-9.
57. Cercenado E, Torroba L, Cantón R, Martínez-Martínez L, Chaves F, García-Rodríguez JA, Lopez-García C, Aguilar L, García-Rey C, García-Escribano N, Bouza E. Multicenter study evaluating the role of enterococci in secondary bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol*. 2010 Feb;48(2):456-9. DOI: 10.1128/JCM.01782-09
58. Nichols RL, Muzik AC. Enterococcal infections in surgical patients: the mystery continues. *Clin Infect Dis*. 1992 Jul;15(1):72-6. DOI: 10.1093/clinids/15.1.72
59. Eckmann C, Montravers P, Bassetti M, Bodmann KF, Heizmann WR, Sánchez García M, Guirao X, Capparella MR, Simoneau D, Dupont H. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Jul;68 Suppl 2:ii25-35. DOI: 10.1093/jac/dkt142
60. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan;36(2):159-68. DOI: 10.1086/345744
61. Werner G, Gfrörer S, Fleige C, Witte W, Klare I. Tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* strain isolated from a German intensive care unit patient. *J Antimicrob Chemother*. 2008 May;61(5):1182-3. DOI: 10.1093/jac/dkn065
62. Witte W, Mielke M. Beta-Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum: Grundlagen, Epidemiologie, Schlussfolgerungen für die Prävention. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitswiss*. 2003;46:881-90. DOI: 10.1007/s00103-003-0693-3
63. Dinubile MJ, Friedland I, Chan CY, Motyl MR, Giezek H, Shivaprakash M, Weinstein RA, Quinn JP. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Jul;24(7):443-9. DOI: 10.1007/s10096-005-1356-0

64. Grabein B, Ebenhoch M, Kühnen E, Thalhammer F. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Infektionen durch multiresistente gramnegative Stäbchen – ESBL-Bildner, Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae, Carbapenem-resistente Acinetobacter baumannii [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Infections with multi-resistant Gram-negative rods – ESBL producers, carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii]. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc04. DOI: 10.3205/id000048
65. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, Llorens L, Newell P, Pacht J. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clin Infect Dis.* 2016 06;62(11):1380-9. DOI: 10.1093/cid/ciw133
66. Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, Cipullo R, Moreira JC, Baia C, Barbosa V, Abboud CS. Infection with Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing K. pneumoniae in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2012 Apr;14(2):198-205. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2011.00688.x
67. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Jun;65(6):1119-25. DOI: 10.1093/jac/dkq108
68. Di Carlo P, Pantuso G, Cusimano A, D'Arpa F, Giammanco A, Gulotta G, Latteri AM, Madonia S, Salamone G, Mammina C. Two cases of monomicrobial intraabdominal abscesses due to KPC-3 Klebsiella pneumoniae ST258 clone. *BMC Gastroenterol.* 2011 Sep;11:103. DOI: 10.1186/1471-230X-11-103
69. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology, pathogenesis and treatment of Pseudomonas aeruginosa infections. *Drugs.* 2007;67(3):351-68. DOI: 10.2165/00003495-200767030-00003
70. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, Cook CH, O'Neill PJ, Mazuski JE, Askari R, Wilson MA, Napolitano LM, Namias N, Miller PR, Dellinger EP, Watson CM, Coimbra R, Dent DL, Lowry SF, Cocanour CS, West MA, Banton KL, Cheadle WG, Lipsett PA, Guidry CA, Popovsky K. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med.* 2015 May;372(21):1996-2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1411162

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Christian Eckmann
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie,
Klinikum Hannoversch-Münden, Vogelsang 105, 34346
Hannoversch-Münden, Deutschland
c.eckmann@khmue.de

Bitte zitieren als

Eckmann C, Isenmann R, Kujath P, Pross A, Rodloff AC, Schmitz FJ. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Intraabdominelle Infektionen. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc13. DOI: 10.3205/id000057, URN: urn:nbn:de:0183-id0000570

Artikel online frei zugänglich unter

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000057.shtml>

Veröffentlicht: 26.03.2020

Copyright

©2020 Eckmann et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Intra-abdominal infections

Abstract

This is the seventh chapter of the guideline “Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018” in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

The chapter deals with the empirical and targeted antimicrobial therapy of complicated intra-abdominal infections. It includes recommendations for antibacterial and antifungal treatment.

Christian Eckmann¹

Rainer Isenmann²

Peter Kujath³

Annette Pross⁴

Arne C. Rodloff⁵

Franz-Josef Schmitz⁶

1 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Klinikum Hannoversch-Münden, Germany

2 Allgemein- und Visceralchirurgie, St. Anna-Virngrund-Klinik Ellwangen, Germany

3 Chirurgische Klinik, Medizinische Universität Lübeck, Germany

4 Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, Germany

5 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Germany

6 Institut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie, Hygiene, Umweltmedizin und Transfusionsmedizin Johannes Wesling Klinikum Minden, Germany

Indications for antimicrobial treatment

Intra-abdominal infections (IAI) are common. Diagnosis of acute peritonitis is very common. The Institute for the Hospital Remuneration System (InEK) recorded 30,000 cases of peritonitis in the area of visceral surgery (MDC 6–7) in 2014. National and international databases show

shock are due to IAI [1], [2], [3]. Nearly 90% of all intra-abdominal infections primarily require surgical infectious source rehabilitation (e.g. hyperalimentation of a gastric perforation). Nevertheless the value of antibiotic treatment versus placebo is confirmed even in this disease group [4]. An initially inadequate antibiotic treatment of IAI substantially worsens the prognosis of the affected patients and leads to considerable economic damage [5], [6], [7], [8].

Table 1: Therapy recommendations for the initial treatment of different forms of primary peritonitis

Diagnosis	Common pathogens	Recommended treatment	Daily dose	Duration of treatment	RG
Juvenile peritonitis	A-Streptococci Pneumococci <i>H. influenzae</i>	Ampillicin/sulbactam Amoxicillin/clavulanic acid Cefuroxime	3x 3 g 3x 2.2 g 3x 1.5 g	7 days	B B B
Peritonitis with liver cirrhosis	<i>Escherichia coli</i> Enterococci <i>Klebsiella</i> spp. ESBL producer	Ceftriaxone Cefotaxime Piperacillin/tazobactam see Table 2	1x 2g 3x 2 g 3x 4.5 g	7 days	B B B
Peritonitis under Tb	Mycobacteria	Combination treatment after testing		>6 months	C
Peritonitis under CAPD	Staphylococci <i>Escherichia coli</i> Enterococci Other streptococci Other Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. MRSA, VRE ESBL producer <i>Candida</i> spp.	Cefuroxime Cefotaxime Ceftriaxone ± Ciprofloxacin see Table 2	3x 1.5 g 3x 2 g 1x 2 g ± 2x 0.4 g	7–10 days	B B C

RG: recommendation grade

Recommendations for antibiotic treatment in intra-abdominal infections are derived from a variety of prospective randomized and controlled trials. Since the goal of almost all studies is to demonstrate therapeutic equivalence, the current results are insufficient and don't allow identification of a preferred substance or a substance regimen [4]. It should be added that in all randomized studies the inclusion and exclusion criteria were chosen so that patients with a less severe IAI (APACHE II score around 6) were recruited. This complicates the assessment of the effectiveness of the specified substances in life-threatening peritonitis. When selecting an appropriate antibiotic, the individual patient (e.g. immunosuppression, prior treatment), expected pathogen spectrum, local pathogen and resistance statistics, a simple mode of application, low toxicity of the substances and costs should be considered in the decision-making process.

By definition, complicated IAIs occur when the infection moves beyond the affected organ and causes an abscess or peritonitis (local or diffuse) [6]. However, clinically this differentiation is not clear. For example, phlegmonous appendicitis with low environmental response (lethality below 0.5%) constitutes a complicated IAI, whereas severe *Clostridium difficile*-induced colitis (lethality up to 40% in case of ribotype O27) represents an uncomplicated IAI as per the above definition. Clinically speaking, three different forms of peritonitis can be differentiated, which are causally pathogenetic, substantially different in terms of the spectrum of pathogens and surgical and antimicrobial treatment [9].

Peritonitis

Primary peritonitis

Primary (spontaneous bacterial) peritonitis (SBP) affects only about 1% of all peritonitis cases. The juvenile form is a hematogenous infection caused by streptococci, pneumococci or, more rarely, *Haemophilus influenzae*. In adults, predominantly patients with ascites through alcoholic liver cirrhosis (ca. 70%) are affected or patients with a reduced immune status from another cause (ca. 30%) [10], [11]. Mostly it is a mono-infection. In realistic studies, it is only possible to detect pathogens in about 35% of cases, with *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., Staphylococci, enterococci or streptococci, and occasionally pathogenic gastroenteritis pathogens such as *Aeromonas* spp. or *Salmonella* spp. being detected [10]. Primary peritonitis, which can occur as part of tuberculosis, is spread hematogenously.

Randomized studies on the treatment of SBP are rare. Most of them are retrospective studies. Substances used were ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime, ampicillin/sulbactam, ampicillin + tobramycin and amoxicillin/clavulanic acid [12], [13], [14] (Table 1). Using these alongside administration of albumin, clinical cure rates of about 80% were achieved [15]. Regarding treatment of primary peritonitis caused by resistant pathogens, see also Table 1.

Peritonitis under CAPD

CAPD peritonitis is usually caused by contamination of the tubing or catheter system. The most common pathogens are coagulase-negative staphylococci and *Staphylococcus aureus*. *Escherichia coli*, enterococci, streptococci, *Pseudomonas aeruginosa*, anaerobes, Enterobacter

spp., or *Candida* species are detected less commonly [16]. Uncomplicated cases can be treated locally by adding antimicrobial substances to the dialysis fluid. In addition to intraperitoneal treatment, parenteral treatment also becomes necessary in the rarer severe forms. The peculiarities of antibiotic dosing in cases of renal insufficiency must be taken into account.

Cefotaxime, cefuroxime or ceftriaxone (in monotherapy or in combination with ciprofloxacin) is recommended for calculated treatment [17]. Once the results of microbiological diagnostics have been obtained, treatment should continue in a targeted fashion. If MRSA, MRSE and enterococci (including VRE) are detected, the antibiotics in Table 2 are available. If the infection is not under control after one week of antimicrobial treatment, the peritoneal dialysis catheter should be removed [18].

Table 2: Calculated antibiotic treatment for intra-abdominal infection suspected of resistant pathogens

Pathogen	Antibiotic	RG
MRSA	Tigecycline	A
	Linezolid+	A
	Vancomycin+	A
VRE	Tigecycline	A
	Linezolid+	A
ESBL producer (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.)	Tigecycline	A
	Ceftolozane/tazobactam	A
	Ceftazidime/avibactam	A
	Imipenem	A
	Meropenem	A
	Ertapenem	A
Fosfomycin (not monotherapy)	B	
<i>Acinetobacter</i> spp.	Colistin	A
	Tigecycline	A
	Sulbactam	A
Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae	Tigecycline	A
	Colistin	A
	Ceftazidime/avibactam	A
	Meropenem (high dose)	A
<i>Pseudomonas</i> spp.	Imipenem, meropenem	A
	Piperacillin/tazobactam	A
	Cefepime	A
	Gentamicin, amikacin	B
	Ciprofloxacin ² , levofloxacin ²	A
	Ceftolozane/tazobactam	A
	Ceftazidime/avibactam	B

RG: recommendation grade

MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*

VRE: vancomycin-resistant *E. faecium* or *E. faecalis*

ESBL: extended-spectrum beta-lactamase-producing species

+ Combination with antibiotic required to defeat Gram-negative and anaerobic species

¹ No monotherapy

² Use only makes sense with local sensitivity rates >90%

Secondary peritonitis

Secondary peritonitis, with perforation of the gastrointestinal tract, is by far the most common IAI, at around 80–90%. By definition, surgical source control must be carried out (infectious source rehabilitation, for example appendectomy for perforated appendicitis) or interven-

tional treatment (for example CT-controlled drainage of an abscess). In terms of a three-pillar model, diffuse peritonitis requires surgical, antimicrobial and intensive care treatment [18]. Increasingly, primary infectious source rehabilitation is followed by definitive closure of the abdomen and clinical progress monitoring of the patient [19]. In secondary peritonitis, a distinction can be made between a community-acquired (ca. 60%) and a post-operative form (ca. 40%).

Community-acquired secondary peritonitis

In community-acquired secondary peritonitis there is always a mixed infection. The pathogen spectrum derives from the flora of the gastrointestinal tract and is dependent on the pathogenesis and the location of the perforation or leakage. Key pathogens are *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, Enterococci and *Candida* spp. Resistant species need only be considered in patients treated with antibiotics on an out-patient basis and other specific risk factors (see Table 3). The present recommendations take into account the duration of the illness and the pathogen spectrum depending on the cause of the disease [18]. For antibiotic treatment of localized acute peritonitis, cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone or ciprofloxacin, in combination with metronidazole, as well as ampicillin/sulbactam or amoxicillin/clavulanic acid can be used. Piperacillin/tazobactam and ertapenem, which have also been approved and tested in this indication, should be used in cases of more severe IAI (Table 4).

For the treatment of diffuse peritonitis, which persists for more than 2–4 hours, substances or combinations with a broad action spectrum should be used. Piperacillin/tazobactam, moxifloxacin, tigecycline or ertapenem can be used for calculated treatment. Alternatively, combinations of metronidazole with ceftriaxone or cefepime can be used. Considering enterococci in substance selection is recommended only in the exceptional case of known colonization [20], [21], [22], [23].

Addition of aminoglycosides did result in improved effectiveness in meta-analyses and is therefore no longer considered the treatment of choice [24]. Variable kinetic parameters as well as ototoxicity and nephrotoxicity also require regular serum-level control.

Post-operative, post-traumatic and post-interventional peritonitis

Post-operative peritonitis is a nosocomially acquired secondary form of peritonitis and is defined as an infectious abdominal complication following surgery (for example anastomotic leakage following anterior rectal resection). In post-operative peritonitis, in contrast to tertiary peritonitis, a surgical or interventional (such as an endo-VAC insert into an insufficiency cavity) is a condition in need of treatment [9]. Most patients will already have had antimicrobial treatment at the time of illness. Post-

Table 3: Evidence-based risk factors for the presence of multidrug-resistant pathogens (MDROs) in abdominal infections

- Post-operative peritonitis
- Tertiary peritonitis
- Antibiotic treatment of other illnesses (such as infected diabetic foot)
- Relocation from countries/regions with high prevalence of resistant pathogens
- Patients with frequent overseas travel to countries with high MDRO prevalence
- Known MDRO colonization of the gastrointestinal tract
- (Drug-based) immunosuppression
- Prolonged hospital/intensive care stay

Table 4: Recommendations for the initial treatment of the different forms of secondary and tertiary peritonitis

Diagnosis	Common pathogens	Recommended treatment	Daily dose	Duration of treatment	RG
Acquired as an out-patient no perforation minimal peritonitis stable circulation no MDRO risk (ex.: phlegmonous appendicitis)	Enterobacteriaceae Anaerobes Enterococci	Cefuroxime + metronidazole Cefotaxime + metronidazole Ceftriaxone + metronidazole Ciprofloxacin + metronidazole Levofloxacin + metronidazole Ampicillin/sulbactam Amoxicillin/clavulanic acid Moxifloxacin	3x 1.5 g + 3x 0.5 g 3x 2 g + 3x 0.5 g 1x 2 g + 3x 0.5 g 2x 0.4 g + 3x 0.5 g 1x 0.5 g + 3x 0.5 g 3x 3 g 3x 2.2 g 1x 0.4 g	1 day (level 1)	A A A A A A A A
Community-acquired fresh perforation localized peritonitis stable circulation no MDRO risk (ex.: perforated cholecystitis)	Enterobacteriaceae Anaerobes Enterococci	Cefuroxime + metronidazole Cefotaxime + metronidazole Ceftriaxone + metronidazole Ciprofloxacin + metronidazole Levofloxacin + metronidazole Ampicillin/sulbactam Amoxicillin/clavulanic acid Moxifloxacin	3x 1.5 g + 3x 0.5 g 3x 2 g + 3x 0.5 g 1x 2 g + 3x 0.5 g 2x 0.4 g + 3x 0.5 g 1x 0.5 g + 3x 0.5 g 3x 3 g 3x 2.2 g 1x 0.4 g	3 days (level 2)	A A A A A A A A
Community-acquired older perforation diffuse peritonitis stable circulation individual MDRO risk (ex.: freely perforated sigma diverticulitis)	Enterobacteriaceae Anaerobes Enterococci	Piperacillin/tazobactam Ertapenem tigecycline Moxifloxacin Ceftolozane/tazobactam + metronidazole	3x 4.5 g 1x 1–2 g 2x 0.05 g* 1x 0.4 g 3x 1.5 g + 3x 0.5 g	5 days (step 3)	A A A A A B
Nosocomial (post-operative/tertiary) diffuse peritonitis unstable circulation high MDRO risk (ex.: suture leakage after rectum resection)	Enterobacteriaceae (incl. ESBL producer) Enterococci (incl. VRE) Anaerobes <i>Pseudomonas</i> spp. Staphylococci (incl. MRSA)	Tigecycline* Meropenem (+ linezolid) Imipenem (+ linezolid) Ceftolozane/tazobactam + metronidazole (+ linezolid) Ceftazidime/tazobactam + metronidazole (+ linezolid) Fosfomycin (not mono-therapy)	2x 0.05–0.1 g* 3x 2 g (+ 2x 0.6 g) 3x 1 g (+ 2x 0.6 g) 3x 1.5–3 g + 3x 0.5 g (+ 2x 0.6 g) 3x 2.5 g + 3x 0.5 g (+ 2x 0.6 g) 3x 4–8 g	7–10 days (level 4)	A A A B A B

RG: recommendation grade
* Charging dose required, no monotherapy in septic shock

operative peritonitis is thus characterized by a selective pathogen spectrum with enterococci (including VRE), Gram-negative pathogens (“extended spectrum” beta-lactamase [ESBL]) and fungi. *Pseudomonas* spp. and carbapenemase producers are rarely detected. Imipenem/cilastatin, meropenem, ertapenem, tigecycline and fosfomycin can be used as antibiotics with a broad action spectrum [20], [21], [22], [23], the latter not being used in monotherapy because of the rapid development of resistance. Ceftolozane/tazobactam has recently become available as a new ESBL-effective drug. In the approval study for IAI, which used ceftolozane/tazobactam in combination with metronidazole, this group of patients in particular was treated very successfully under controlled clinical conditions [25], [26]. Another treatment option in this indication range is the recently approved ceftazidime/avibactam in combination with metronidazole. The possibility of fungal infections in empirical anti-infective treatment must also be considered (see Table 5).

Tertiary peritonitis

In tertiary peritonitis (such as post-operative peritonitis, a nosocomial form of peritonitis), infection of the abdominal cavity persists without a focus that can be remedied surgically, after previously completed infectious source rehabilitation of secondary peritonitis [9], [20], [21]. The transitions from secondary to tertiary peritonitis can be fluid. In diagnostically unclear situations, relaparotomy is the only way of proving there is no need for a surgical intervention [21]. Most are low-virulence pathogens, which lead to a sustained infection because of the sustained immunosuppression of the affected patient. This form of nosocomial peritonitis has a similar pathogen spectrum to secondary post-operative peritonitis due to prior antimicrobial treatment. There are often enterococci including VRE, staphylococci incl. MRSA, Enterobacteriaceae incl. ESBL producers and anaerobes. In tertiary peritonitis, *Pseudomonas* spp. and *Candida* spp. are detected more frequently [9], [20], [21], [22]. For antibiotic treatment, tigecycline (possibly in combination with a *Pseudomonas*-active substance) as well as imipenem/cilastatin, meropenem, ceftolozane/tazobactam with metronidazole or ceftazidime/avibactam with metronidazole (if necessary in combination with linezolid) are available [20], [21], [22], [27].

Necrotizing pancreatitis with infected necroses

About 80% of all deaths from acute pancreatitis are caused by septic complications. The translocation of pathogens from the colon into the peripancreatic tissue is the most common cause of secondarily infected pancreatic necrosis [28], [29], [30]. Infected pancreatic necroses can be suspected if fever, leukocytosis, CRP serum elevation and unexpected clinical deterioration

occur. Detection of gas inclusions within necrotic pancreatic tissue in abdominal CT is considered to be evidence of infected necroses [31]. Interventions in cases of infected pancreatic necrosis includes conservative measures (endoscopically guided transgastric drainage, CT-guided drainage) as well as surgical intervention. Currently, it is assumed that the optimal time for surgical treatment (open or minimally invasive) is after more than three weeks [32]. Meta-analyses already concluded in 2004 and 2006 that a general administration of antibiotics has no significant positive effect on the course of necrotizing pancreatitis and instead leads to a selection of resistant pathogens and *Candida* spp. [33], [34], [35], [36], [37], [38]. The recent guideline of the American College of Gastroenterology recommends that in principle no antibiotic treatment should be carried out [39].

A safe indication for antibiotic treatment is proven infected necrosis, infected pseudocysts, abscess formation, cholangitis, and other extra-pancreatic infections. The most important pathogens in infected pancreatic necroses are Enterobacteriaceae, enterococci, staphylococci, anaerobes and *Candida* spp. When selecting appropriate antibiotics, pancreatic mobility of the drugs should also be considered (Table 5). Studies with reliable data for good penetration into the pancreatic tissue exist for fluoroquinolones (ciprofloxacin, moxifloxacin), carbapenems (imipenem/cilastatin, meropenem, ertapenem), tigecycline and piperacillin/tazobactam. Inadequate tissue penetration has been demonstrated for aminoglycosides [18], [24]. All the above-mentioned substances can in rare cases cause pancreatitis.

Invasive intra-abdominal mycoses

Most intra-abdominal invasive mycoses (IIM) are triggered by *Candida* spp. In total, up to 18% of all severe sepsis cases in Germany were found to be due to *Candida* spp. [3]. One-off detection in surgically-obtained material in cases of community-acquired secondary peritonitis (for example perforated gastric ulcer) does not require antifungal treatment in the post-operative care of stable and immunocompetent patients. From a surgical point of view, at-risk groups are patients with severe post-operative (for instance suture insufficiency following esophagojejunostomy) or tertiary peritonitis [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46]. Although the prophylactic administration of fluconazole has led to a reduction of *Candida* infections, it does not alter the lethality and is therefore not recommended [40], [47].

The number of *Candida* strains in Germany with limited sensitivity to fluconazole is approximately 40% [27], [40]. Therefore, against the backdrop of the results of recent multi-center studies, the use of an echinocandin (anidulafungin, caspofungin, micafungin) is preferred when the patient is unstable or when azole therapy or prophylaxis has recently been carried out. Alternatively, in cases of sensitivity to azoles and cardiovascular stability, the use of fluconazole and, if therapeutic drug monitoring is

Table 5: Calculated antibiotic therapy for necrotizing pancreatitis and intra-abdominal mycoses

Diagnosis	Common pathogens	Recommended treatment	Daily dose	Duration of treatment	RG
Necrotizing pancreatitis with infected necroses	Enterobacteriaceae (incl. ESBL producer) Enterococci (incl. VRE) Staphylococci Anaerobes	Imipenem	3x 1 g	7–10 days	A
		Meropenem	3x 1 g		A
		Ertapenem	1x 1–2 g		A
		Tigecycline ¹	2x 0.05 g ¹		B
		Piperacillin/tazobactam	3x 4.5 g		B
		Moxifloxacin	1x 0.4 g		C
Intra-abdominal mycosis	<i>Candida</i> spp.	Anidulafungin ²	1x 0.1 g ²	≥14 days	A
		Caspofungin ²	1x 0.05 g ²		A
		Micafungin	1x 0.1 g		A
		Fluconazole ²	1x 0.4–0.8 g ²		B
		Voriconazole ²	2x 0.2 g ²		A
		Liposomal amphotericin B	1–3 mg/kg body weight		B

RG: recommendation grade

¹ Charging dose required, no monotherapy in septic shock

² Charging dose required

available, that of voriconazole may also be considered. Initial therapy with (liposomal) amphotericin B is also an option, taking into account the potential side effects (glomerular and tubular nephrotoxicity). There are no data available on isavuconazole or posaconazole in the treatment of invasive *Candida* infections (no grading). The duration of treatment is at least 14 days [40], [47]. Overall, there are few controlled data, especially for intra-abdominal mycoses. The published collectives are very heterogeneous as regards basic parameters [48]. Prognosis of IIM is poor in delayed treatment [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48].

Difficult to treat and multidrug-resistant pathogens (MDROs)

While in the mid-1990s 95–97% of all bacterial pathogens detected in IAI were still sensitive to common antibiotics (such as cefotaxime or ciprofloxacin + metronidazole), in recent years, especially in post-operative and tertiary peritonitis, the proportion of more resistant strains (MRSA, VRE, ESBL producer, (multi)resistant *Pseudomonas* spp.) have increased significantly worldwide [21], [22], [23], [27], [49], [50], [51], [52], [53]. It is important to cover the expected pathogen spectrum as completely as possible with the initial antibiotic treatment, particularly in the case of life-threatening clinical scenarios caused by resistant pathogens. If no evidence of resistant pathogens is found after microbiological examination, treatment should be de-escalated.

An overview of the resistant pathogens and their frequency in intra-abdominal infections, which can also be used as a decision matrix for empirical treatment, is given in Table 6 in modified form [23]. The following sections deal with resistant pathogens, which require special considerations because of their particular importance. Information on the calculated treatment of IAI caused by these pathogens can be found in Table 2.

MRSA

An infection of the abdominal cavity with MRSA is rare in immunocompetent patients. It is usually MRSA colonization due to an open abdomen, for example after abdominal compartment syndrome. In non-immunosuppressed patients an indication for antibiotic treatment results if local and systemic signs of infection and persistent evidence are present. In immunosuppressed patients after transplantation, any detection of MRSA should be considered as requiring treatment. Tigecycline is the only MRSA-active antibiotic approved for the treatment of IAI [54] and also covers the expected Gram-negative and anaerobic pathogen spectrum. Vancomycin is characterized by a relatively poor penetration into the abdominal compartment. There is clinical data on linezolid for the treatment of IAI [55], [56]. Linezolid, daptomycin and vancomycin should be combined with an antibiotic effective against Gram-negative pathogens [20], [21], [22], [23].

Enterococci including VRE

The role of enterococci as the primary pathogen in a polymicrobial IAI is controversial [57], [58]. Enterococci of the species *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* are important pathogens of nosocomial infections. They rank third in Germany in terms of frequency [27]. *Enterococcus faecium* has a broad spectrum of intrinsic and acquired antibiotic resistance and has become increasingly important as a pathogen for nosocomial infections in immunosuppressed and intensive care multimorbid patients [20], [21], [22], [23], [27]. Enterococci-effective antibiotics should be used particularly in patients with postoperative peritonitis, tertiary peritonitis, severe abdominal sepsis and prior antibiotic treatment or endocarditis-prone patients (peritonitis and heart valve replacement), [18], [20], [21], [22], [23]. Compared to the rest of Europe, a comparatively high proportion of VRE *Enterococcus faecium* is found in Germany [27]. Only a few antibiotics are active against VRE *Enterococcus faecium*.

Table 6: Matrix for the probability of detecting resistant pathogens in various forms of peritonitis (modified according to [23])

Form of peritonitis	Resistant pathogen					
	MRSA	VRE	ESBL-producing Enterobacteriaceae	Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae	(MDR) <i>Pseudomonas</i>	<i>Acinetobacter</i> spp.
Primary peritonitis	+	+	+++	–	–	–
Community-acquired secondary peritonitis	–	–	+	–	–	–
Post-operative, post-intervention or post-traumatic peritonitis	+	++	+++	+	++	+
Tertiary peritonitis	+	+++	+++	+	+++	+

– very low (<1% probability of pathogen detection), + low (1–5%), ++ moderate (5–10%), +++ high (> 10%)

Great variation is possible due to locally different bacterial ecology as well as through the individual risk constellation of the affected patient

These are tigecycline [59], linezolid [60], and also to some extent daptomycin (no controlled clinical data). Cases of linezolid or tigecycline-resistant enterococci strains have been documented, for instance [61].

Resistant Enterobacteriaceae

ESBL-producing Enterobacteriaceae can inactivate many of the penicillins and cephalosporins used for calculated initial treatment. In many cases there is also resistance to the beta-lactamase inhibitor-protected combinations amoxicillin/clavulanic acid, ampicillin/sulbactam, and (more rarely) piperacillin/tazobactam, as well as parallel resistance to other antibiotic classes, including fluoroquinolones and aminoglycosides [62], [63]. It can be assumed that there is now a huge reservoir of people worldwide who are colonized with ESBL-producing pathogens [27], [63] and that this is not a nosocomial phenomenon. To make matters worse, the proportion of ESBL-producing bacteria is also increasing significantly in animals and the pathogens are also detected on food and in water. In the PEG resistance study in 2013, the proportion of isolates with the extended spectrum beta-lactamase (ESBL) phenotype was 15.4% for *Escherichia coli* and 17.8% for *Klebsiella pneumoniae*. Furthermore, the proportion of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae has also increased [27]. Further work on this important topic can be found in chapter 16 [64].

Carbapenems, fosfomycin (no monotherapy because of the risk of rapid development of resistance) and tigecycline are recommended as treatment of choice [18], [20], [21], [22], [23], [27]. The latter was used clinically in approximately 75% of patients with IAI under real-life conditions in a Europe-wide study [59]. Ceftolozan/tazobactam has recently become available as a new ESBL-effective drug. In the IAI licensing study, the ESBL-induced IAI group of patients was treated successfully under controlled conditions [25], [26]. Furthermore, the use of ceftazidime/avibactam, which was also recently approved for this type of indication, can also be considered [65].

By now, Enterobacteriaceae are also able to produce carbapenemases (KPC, NDM), thereby rendering car-

bapenem antibiotics ineffective. Occurrences of carbapenemases are most commonly found in *Klebsiella pneumoniae* (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases, KPC) but can also be found in *Escherichia coli* and other Gram-negative pathogens, for example *Acinetobacter* spp. Only a few options remain for adequate targeted treatment. Combination antibiotic regimens containing tigecycline, meropenem and colistin are recommended. The use of ceftazidime/avibactam, a new substance approved for this type of indication, can also be taken into consideration [66], [67], [68].

Pseudomonas spp., *Acinetobacter* spp.

Pseudomonas spp. are detected in about 8–15% of all IAI, although the proportion of causally pathogenetically relevant strains is likely to be much lower [9], [20], [21], [69]. Resistance to 3 or 4 of the available antibiotic classes (3MRGN, 4MRGN) is also being observed more frequently in IAI. The same applies to carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp., where in some cases tigecycline can still prove to be effective. As a special feature here occasionally sulbactam in monotherapy is also effective (note test result).

Duration of empirical antibiotic treatment of intra-abdominal infections

Very often clinicians must begin antimicrobial treatment empirically, i.e. prior to pathogen detection. Recommendations for the empirical treatment of IAI according to a level model can be found in Table 4. The more local the infection is, the shorter the duration of treatment can be. For the treatment of community-acquired local peritonitis without risk factors (level 1: treatment duration 1 day; level 2: treatment duration 3 days), substances such as cephalosporins of groups 2 or 3a (for example cefuroxime, cefotaxime) or fluoroquinolones (for example ciprofloxacin), in each case in combination with metronidazole,

should be used. Alternatively, aminopenicillins may be used in combination with a beta-lactamase inhibitor (for example amoxicillin/clavulanic acid) (see Table 3) [18], [20], [21], [22], [23].

With increased local and systemic spread of the infection and possible risk factors (see Table 3), piperacillin/tazobactam, ertapenem and, to a lesser extent, moxifloxacin may be considered (level 3: treatment duration 5 days). For advanced localized peritonitis, a 4–5 day treatment period is not inferior to an 8 to 10-day course of antibiotics with adequate infectious source rehabilitation, as recently demonstrated in a large randomized, double-blind study [70]. However, in nosocomial peritonitis and hemodynamically unstable patients in septic shock, the likelihood is high that resistant pathogens will co-trigger the infection. Only meropenem, imipenem, tigecycline (possibly in combination with a *Pseudomonas*-active substance) or ceftolozane/tazobactam + metronidazole or ceftazidime/avibactam + metronidazole should be used (level 4: treatment duration 7–10 days). If no treatment success occurs after 7–10 days, discontinuation of antimicrobial treatment and taking new samples is preferable to continuation of an unclear, resistant pathogen-selecting, potentially toxic therapy.

Note

This is the seventh chapter of the guideline “Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018” in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

- Bader FG, Schröder M, Kujath P, Muhl E, Bruch HP, Eckmann C. Diffuse postoperative peritonitis – value of diagnostic parameters and impact of early indication for relaparotomy. *Eur J Med Res*. 2009 Nov;14(11):491-6. DOI: 10.1186/2047-783X-14-11-491
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1589-96. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007 Apr;33(4):606-18. DOI: 10.1007/s00134-006-0517-7
- Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, Shenfine J, O'Dair GN, Leaper DJ. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD004539. DOI: 10.1002/14651858.CD004539.pub2
- Edelsberg J, Berger A, Schell S, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Economic consequences of failure of initial antibiotic therapy in hospitalized adults with complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008 Jun;9(3):335-47. DOI: 10.1089/sur.2006.100
- Barie PS. The cost of failure. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008 Jun;9(3):313-5. DOI: 10.1089/sur.2007.9964
- Davey PG, Marwick C. Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Apr;14 Suppl 3:15-21. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2008.01959.x
- Nathens AB, Cook CH, Machiedo G, Moore EE, Namias N, Nwariaku F. Defining the research agenda for surgical infection: a consensus of experts using the Delphi approach. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006 Apr;7(2):101-10. DOI: 10.1089/sur.2006.7.101
- Kujath P, Rodloff AC. *Peritonitis*. 2nd ed. Heidelberg: Uni-Med Verlag; 2005. p. 13-15.
- Gerbes AL, Gülberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr MJ, Dollinger MM, Rössle M, Schepke M. S3-Leitlinie „Ascites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“ [German S 3-guideline “ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome”]. *Z Gastroenterol*. 2011 Jun;49(6):749-79. DOI: 10.1055/s-0031-1273405
- Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol*. 2000 Jan;32(1):142-53. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80201-9
- Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Perez-Ayuso RM, Quintero E, Gines P, Rodes J. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology*. 1985 May-Jun;5(3):457-62. DOI: 10.1002/hep.1840050319
- Javid G, Khan BA, Khan BA, Shah AH, Gulzar GM, Khan MA. Short-course ceftriaxone therapy in spontaneous bacterial peritonitis. *Postgrad Med J*. 1998 Oct;74(876):592-5. DOI: 10.1136/pgmj.74.876.592
- Mowat C, Stanley AJ. Review article: spontaneous bacterial peritonitis – diagnosis, treatment and prevention. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Dec;15(12):1851-9. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01116.x
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999 Aug;341(6):403-9. DOI: 10.1056/NEJM199908053410603
- Stuart S, Booth TC, Cash CJ, Hameeduddin A, Goode JA, Harvey C, Malhotra A. Complications of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Radiographics*. 2009 Mar-Apr;29(2):441-60. DOI: 10.1148/rg.292085136
- Lima RC, Barreira A, Cardoso FL, Lima MH, Leite M Jr. Ciprofloxacin and cefazolin as a combination for empirical initial therapy of peritoneal dialysis-related peritonitis: five-year follow-up. *Perit Dial Int*. 2007 Jan-Feb;27(1):56-60.
- Bodmann KF, Grabein B; Expertengruppe der Paul-Ehrlich Gesellschaft. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemother J*. 2010;19(6):179-255.

19. van Ruler O, Mahler CW, Boer KR, Reuland EA, Gooszen HG, Opmeer BC, de Graaf PW, Lamme B, Gerhards MF, Steller EP, van Till JW, de Borgie CJ, Gouma DJ, Reitsma JB, Boermeester MA; Dutch Peritonitis Study Group. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial. *JAMA*. 2007 Aug;298(8):865-72. DOI: 10.1001/jama.298.8.865
20. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010 Jan;50(2):133-64. DOI: 10.1086/649554
21. Eckmann C, Dryden M, Montravers P, Kozlov R, Sganga G. Antimicrobial treatment of "complicated" intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines? a commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. *Eur J Med Res*. 2011 Mar;16(3):115-26. DOI: 10.1186/2047-783X-16-3-115
22. Eckmann C. Antibiotikatherapie intraabdomineller Infektionen im Zeitalter der Multiresistenz [Antibiotic therapy of intra-abdominal infections in the era of multiresistance]. *Chirurg*. 2016 Jan;87(1):26-33. DOI: 10.1007/s00104-015-0106-9
23. Eckmann C, Shekarriz H. Antimicrobial management of complicated intra-abdominal infections caused by resistant bacteria. *Eur Infect Dis*. 2012;6:22-7.
24. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD003344. DOI: 10.1002/14651858.CD003344.pub2
25. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, Yoon M, Collins S, Yuan G, Barie PS, Eckmann C. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis*. 2015 May;60(10):1462-71. DOI: 10.1093/cid/civ097
26. Eckmann C, Solomkin J. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Feb;16(2):271-80. DOI: 10.1517/14656566.2015.994504
27. Pletz MW, Eckmann C, Hagel S, Heppner HJ, Huber K, Kämmerer W, Schmitz FJ, Wilke M, Graben B. Multiresistente Erreger – Infektionsmanagement 2015 [Current strategies against multi-drug resistant organisms]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015 Jun;140(13):975-81. DOI: 10.1055/s-0041-102452
28. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990 Feb;174(2):331-6. DOI: 10.1148/radiology.174.2.2296641
29. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet*. 1989 Jul 22;2(8656):201-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)90381-4
30. Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2006 May;354(20):2142-50. DOI: 10.1056/NEJMc054958
31. Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE, Silverman SG, Sica GT, Hughes MD. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol*. 1995 Dec;18(3):265-70. DOI: 10.1007/BF02784951
32. Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ, Buskens E, Ridwan BU, Visser MR, Nieuwenhuijs VB, Gooszen HG. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*. 2007 Dec;142(12):1194-201. DOI: 10.1001/archsurg.142.12.1194
33. Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD002941. DOI: 10.1002/14651858.CD002941
34. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD002941. DOI: 10.1002/14651858.CD002941.pub2
35. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 2006 Jun;93(6):674-84. DOI: 10.1002/bjs.5389
36. Huber W, Schmid RM. Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl*. 2007;104(25):A1832-42.
37. Isenmann R, Rünzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, Maier L, Malferteiner P, Goebell H, Beger HG; German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004 Apr;126(4):997-1004. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.12.050
38. Teich N, Leinung S, Jonas S, Mössner J. Akute Pankreatitis [Acute pancreatitis]. *Chirurg*. 2009 Mar;80(3):245-52; quiz 253-4. DOI: 10.1007/s00104-009-1682-3
39. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Sep;108(9):1400-15; 1416. DOI: 10.1038/ajg.2013.218
40. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, Munoz P, Cristini F, Andoniadou A, Viale P, Rocca GD, Roilides E, Sganga G, Walsh TJ, Tascini C, Tumbarello M, Menichetti F, Righi E, Eckmann C, Viscoli C, Shorr AF, Leroy O, Petrikos G, De Rosa FG. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med*. 2013 Dec;39(12):2092-106. DOI: 10.1007/s00134-013-3109-3
41. Blot SI, Vandewoude KH, De Waele JJ. Candida peritonitis. *Curr Opin Crit Care*. 2007 Apr;13(2):195-9. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328028fd92
42. Blot S, Dimopoulos G, Rello J, Vogelaers D. Is Candida really a threat in the ICU? *Curr Opin Crit Care*. 2008 Oct;14(5):600-4. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32830f1dff
43. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA; EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med*. 2006 Mar;34(3):730-7. DOI: 10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D
44. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, Lipsett PA. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 2001 Apr;233(4):542-8. DOI: 10.1097/00000658-200104000-00010
45. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, Chiolerio R, Pannatier A, Schilling J, Geroulanos S, Glauser MP, Calandra T. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 1999 Jun;27(6):1066-72. DOI: 10.1097/00003246-199906000-00019
46. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Jan;20(1):133-63. DOI: 10.1128/CMR.00029-06

47. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. DOI: 10.1093/cid/civ933
48. Montravers P, Leroy O, Eckmann C. Intra-abdominal candidiasis: it's still a long way to get unquestionable data. *Intensive Care Med*. 2015 Sep;41(9):1682-4. DOI: 10.1007/s00134-015-3894-y
49. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Peters G, von Eiff C. Resistenz bei häufig isolierten Enterobacteriaceae gegenüber Breitspektrumantibiotika. *Chemother J*. 2006;15(6):179-90.
50. Chromik AM, Meiser A, Hölling J, Sülberg D, Daigeler A, Meurer K, Vogelsang H, Seelig MH, Uhl W. Identification of patients at risk for development of tertiary peritonitis on a surgical intensive care unit. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jul;13(7):1358-67. DOI: 10.1007/s11605-009-0882-y
51. Mazuski JE. Antimicrobial treatment for intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Dec;8(17):2933-45. DOI: 10.1517/14656566.8.17.2933
52. De Waele JJ, Hoste EA, Blot SI. Blood stream infections of abdominal origin in the intensive care unit: characteristics and determinants of death. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008 Apr;9(2):171-7. DOI: 10.1089/sur.2006.063
53. Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, Röher HD. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov;33(9):1513-9. DOI: 10.1086/323333
54. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E; Tigecycline 301 Study Group; Tigecycline 306 Study Group. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep;41 Suppl 5:S354-67. DOI: 10.1086/431676
55. Takatsuki M, Eguchi S, Yamanouchi K, Hidaka M, Soyama A, Miyazaki K, Tajima Y, Kanematsu T. The outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after living donor liver transplantation in a Japanese center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 Nov;17(6):839-43. DOI: 10.1007/s00534-010-0273-5
56. Salzer W. Antimicrobial-resistant gram-positive bacteria in PD peritonitis and the newer antibiotics used to treat them. *Perit Dial Int*. 2005 Jul-Aug;25(4):313-9.
57. Cercenado E, Torroba L, Cantón R, Martínez-Martínez L, Chaves F, García-Rodríguez JA, Lopez-García C, Aguilar L, García-Rey C, García-Escribano N, Bouza E. Multicenter study evaluating the role of enterococci in secondary bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol*. 2010 Feb;48(2):456-9. DOI: 10.1128/JCM.01782-09
58. Nichols RL, Muzik AC. Enterococcal infections in surgical patients: the mystery continues. *Clin Infect Dis*. 1992 Jul;15(1):72-6. DOI: 10.1093/clinids/15.1.72
59. Eckmann C, Montravers P, Bassetti M, Bodmann KF, Heizmann WR, Sánchez García M, Guirao X, Capparella MR, Simoneau D, Dupont H. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Jul;68 Suppl 2:ii25-35. DOI: 10.1093/jac/dkt142
60. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan;36(2):159-68. DOI: 10.1086/345744
61. Werner G, Gfrörer S, Fleige C, Witte W, Klare I. Tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* strain isolated from a German intensive care unit patient. *J Antimicrob Chemother*. 2008 May;61(5):1182-3. DOI: 10.1093/jac/dkn065
62. Witte W, Mielke M. Beta-Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum: Grundlagen, Epidemiologie, Schlussfolgerungen für die Prävention. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsssch*. 2003;46:881-90. DOI: 10.1007/s00103-003-0693-3
63. Dinubile MJ, Friedland I, Chan CY, Motyl MR, Giezek H, Shivaprakash M, Weinstein RA, Quinn JP. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Jul;24(7):443-9. DOI: 10.1007/s10096-005-1356-0
64. Grabein B, Ebenhoch M, Kühnen E, Thalhammer F. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Infektionen durch multiresistente gramnegative Stäbchen – ESBL-Bildner, Carbapenemase-bildende Enterobacteriaceae, Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii* [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Infections with multi-resistant Gram-negative rods – ESBL producers, carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*]. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc04. DOI: 10.3205/id000048
65. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, Llorens L, Newell P, Pacht J. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clin Infect Dis*. 2016 06;62(11):1380-9. DOI: 10.1093/cid/ciw133
66. Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, Cipullo R, Moreira JC, Baia C, Barbosa V, Abboud CS. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2012 Apr;14(2):198-205. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2011.00688.x
67. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Jun;65(6):1119-25. DOI: 10.1093/jac/dkq108
68. Di Carlo P, Pantuso G, Cusimano A, D'Arpa F, Giammanco A, Gulotta G, Latteri AM, Madonia S, Salamone G, Mammìna C. Two cases of monomicrobial intraabdominal abscesses due to KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone. *BMC Gastroenterol*. 2011 Sep;11:103. DOI: 10.1186/1471-230X-11-103
69. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs*. 2007;67(3):351-68. DOI: 10.2165/00003495-200767030-00003
70. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, Cook CH, O'Neill PJ, Mazuski JE, Askari R, Wilson MA, Napolitano LM, Namias N, Miller PR, Dellinger EP, Watson CM, Coimbra R, Dent DL, Lowry SF, Cocanour CS, West MA, Banton KL, Cheadle WG, Lipsett PA, Guidry CA, Popovsky K. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med*. 2015 May;372(21):1996-2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1411162

Corresponding author:

Prof. Dr. Christian Eckmann
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie,
Klinikum Hannoversch-Münden, Vogelsang 105, 34346
Hannoversch-Münden, Germany
c.eckmann@khmue.de

Please cite as

Eckmann C, Isenmann R, Kujath P, Pross A, Rodloff AC, Schmitz FJ.
Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen:
Intraabdominelle Infektionen. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc13.
DOI: 10.3205/id000057, URN: urn:nbn:de:0183-id0000570

This article is freely available from

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000057.shtml>

Published: 2020-03-26

Copyright

©2020 Eckmann et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.