

Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Bakterielle gastrointestinale Infektionen

Zusammenfassung

Dies ist das vierzehnte 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.

Bakterielle gastrointestinale Infektionen gehören weltweit immer noch zu den häufigsten Todesursachen. Im Kapitel werden die Ätiologie bakterieller gastrointestinaler Infektionen in Deutschland und ihre Häufigkeiten beschrieben. Es werden Empfehlungen zur kalkulierten Therapie dieser Infektionen und zur gezielten Antibiotika-Therapie bei bekanntem Erreger gegeben. Besonderes Augenmerk wird auf *Clostridium difficile* gerichtet. Die diagnostischen und therapeutischen Optionen der antibiotischen Therapie der verschiedenen Infektionsbilder bei diesem Erreger werden diskutiert.

Reinier Mutters¹

Peter Walger²

Christoph Lübbert³

1 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Philipps-Universität Marburg, Deutschland

2 Verbund Katholischer Kliniken Düsseldorf, Zentralbereich Hygiene, Infektionsmanagement und ABS, Düsseldorf, Deutschland

3 Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Deutschland

Einleitung

Bakterielle gastrointestinale Infektionen gehören weltweit immer noch zu den häufigsten Todesursachen. Nach WHO-Schätzungen erkranken jährlich 1,7 Milliarden Menschen an Diarrhoe und pro Jahr sterben 760.000 Kinder an den Folgen [1]. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Durchfallerkrankungen ist eine Infektion ursächlich. Trotz der hohen hygienischen Standards und verfügbarer Therapien gehören infektiöse Durchfallerkrankungen auch in Deutschland zu den häufigsten Infektionen. Sie sind jedoch in der Regel gut beherrschbar. Aus den nach einer epidemiologischen Studie ermittelten ca. jährlich 65 Millionen gastrointestinalen Erkrankungen bei Erwachsenen in Deutschland ergibt sich eine Inzidenz von 0,95 Episoden/Personenjahr. Die Erkrankungsdauer liegt bei durchschnittlich 3,7 Tagen, wobei 78% der Erkrankungen mit Diarrhoe, 12% mit Erbrechen und 10% mit beiden Symptomen einhergehen [2]. Weitere Symptome sind Übelkeit, Bauchschmerzen und in einigen Fällen auch Fieber. Blut- und Schleimbeimengungen sowie stärkere Schmerzen und Fieber sind Hinweise auf einen invasiven Erreger, die klinischen Übergänge zur Enterokolitis bzw. Kolitis sind fließend. Als Erregertypen kommen Viren und Bakterien, in Deutschland seltener auch Para-

siten (insbesondere Protozoen) in Frage. Weniger als 40% der Betroffenen werden ambulant ärztlich betreut, weniger als 3% werden hospitalisiert [3]. Die WHO unterscheidet drei klinische Entitäten, die wässrige (sekretorische) Diarrhoe einschließlich der Cholera, die blutige Diarrhoe sowie die persistierende, länger als 14 Tage dauernde Diarrhoe.

Bakterielle gastrointestinale Infektionen werden in der Regel durch Enterobakterien und andere gramnegative Erreger, durch toxinbildende grampositive oder gramnegative Erreger oder durch toxinbildende Anaerobier verursacht. Es imponieren am häufigsten Infektionen durch Enterotoxin-bildende *Staphylococcus-aureus*-Stämme (klassisches klinisches Bild einer „Lebensmittelvergiftung“ mit unmittelbarem Beginn (<4–6 Stunden) der Symptome nach dem Verzehr), noch vor Infektionen durch *Campylobacter*, Salmonellen und darmpathogene *Escherichia coli* [4]. Zu den nicht-bakteriellen Ursachen gehören hauptsächlich Noro- und Rotaviren. Deutlich seltener treten Erkrankungen durch *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum* oder z.B. *Entamoeba histolytica* auf. Raritäten sind Vibrionen der Spezies *parahaemolyticus* und *cholerae* (siehe Tabelle 1).

In den letzten Jahren hat sich die Zahl stationärer Aufnahmen wegen akuter infektiöser Durchfallerkrankungen in der Gruppe der über 65-jährigen Patienten pro Jahr mehr

Tabelle 1: Ätiologie bakterieller gastrointestinaler Infektionen in Deutschland und ihre Häufigkeiten nach Meldepflicht 2016 [36]

Erreger	Anzahl gemeldeter Fälle 2016 (Stand 1. März 2017)	Anmerkungen zur Klinik (Inkubationszeit, Komplikationen, extraintestinale Manifestationen)
<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Campylobacter coli</i>	73.999 Steigende Tendenz seit Jahren	Beginn der Symptome >24 Stunden Reaktive Arthritis, Guillain-Barré Syndrom (1:1.000), Erythema nodosum, akuter Beginn als Cholezystitis, Peritonitis, Exanthem, septisches Pseudoaneurysma
Salmonellen (<i>S. enteritides</i> und <i>S. typhimurium</i> am häufigsten)	12.962 Fallende Tendenz seit Jahren	16–>24 Stunden saisonale Häufung III. Quartal, Ausbrüche durch Gemeinschaftsverpflegung (hauptsächlich Fleisch- und Wurstwaren) Enteritis-Salmonellen: ca. 5% extraintestinale Manifestationen: multiple Absiedlungen u.a. Endokarditis
<i>Salmonella typhi</i> bzw. <i>S. paratyphi</i>	60 Typhus abdominalis, 36 Paratyphus	Typhus und Paratyphus abdominalis: infektiöse zyklische Systemerkrankung, initial Obstipation, Fieber-Kontinua, Exanthem, Bradykardie, abdominelle Spätkomplikationen, überwiegend reiseassoziierte Importerkrankung Häufigkeiten seit Jahren rückläufig
<i>Escherichia coli</i> (EHEC)	1.816	16–>24 Stunden Shigatoxin Produktion, Hämorrhagische Diarrhoe, Hämolytisch urämisches Syndrom (HUS): Meldepflicht: 2015 69 Fälle, saisonale Häufung III. Quartal, >50% Kinder <5 Jahren
<i>Escherichia coli</i> (ETEC, EIEC, EPEC, EAEC)	ca. 50% der Erreger von Reisediarrhoen, besonders ETEC 2014: 8.415 Fälle	16–>24 Stunden
Yersinien	2.774	16–>24 Stunden häufig subakuter Beginn als akute Pharyngitis oder „Pseudoappendizitis“ möglich, Reaktive Arthritis (HLA B27), Erythema nodosum, multiple extraintestinale Manifestationen, aber selten Blutkultur-Entnahme!
Shigellen	426	16–>24 Stunden Hämorrhagische Diarrhoe, HUS
<i>Staphylococcus aureus</i>		<6 Stunden Toxinbildner, Lebensmittel
<i>Bacillus cereus</i>		<6–24 Stunden Toxinbildner, Lebensmittel
<i>Clostridium perfringens</i>		6–<24 Stunden Toxinbildner, Lebensmittel
<i>Clostridium difficile</i>	DRG-kodierte Fälle 2013: 110.961	Steigende Zahl ambulanter Fälle ohne typisches Risikoprofil, PPI-Einnahme, Nahrungsmittel-assoziiert klassisch: nosokomial, Z.n. Hospitalisierungen <3 Monate, Antibiotika-assoziiert, hohes Lebensalter >65 J, Multimorbidität, <i>C.-difficile</i> -Infektion in der Anamnese Hochrisiko: Cephalosporine, Clindamycin, Fluorchinolone
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Vibrio cholerae</i>	1	Importierte Einzelfälle 2015 und 2016 je 1 Fall

als verdoppelt. Geschuldet ist dies vor allem der Zunahme von Colitiden durch toxinbildende *Clostridium-difficile*-Stämme, die Sterbefälle sind um das 10-fache angestiegen [2].

Infektionen mit enteropathogenen Erregern zeigen unterschiedliche Verläufe. In der Mehrzahl handelt es sich um sekretorische Diarrhoen ohne Zeichen einer systemischen Inflammation (Cholera-like). Invasive Infektionen mit Beimengungen von Blut und Schleim sowie Fieber (Dysenterie) und je nach Erreger verschiedenen extraintestina-

len Manifestationen oder bakteriämischer Absiedlungen können zu schweren, vital bedrohlichen Verläufen mit Hospitalisierung und letalem Ausgang führen. Ursache ist entweder die Produktion von Toxinen oder die Darm-invasion bzw. -adhärenz der Erreger. Infektionsweg ist meist der Verzehr von bakteriell kontaminierten Lebensmitteln pflanzlicher oder tierischer Natur, aber auch von unsauberem Trinkwasser. Der direkte Kontakt zu infizierten Tieren spielt epidemiologisch eine eher untergeordnete Rolle. Eine nosokomiale Übertragung kann zu Aus-

brüchen in Krankenhäusern und sonstigen Versorgungseinrichtungen des Gesundheitswesens führen. Der Selektionsdruck durch Antibiotika stellt eine der wesentlichen Ursachen für die Verbreitung von *Clostridium-difficile*-Infektionen dar.

Gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) besteht eine Meldepflicht für gesicherte Infektionen bei bestimmten Erregern (siehe Tabelle 2). Nach §6 (1) IfSG sind auch der Verdacht und die Erkrankung an einer mikrobiell bedingten Lebensmittelvergiftung oder an einer akuten infektiösen Gastroenteritis bei Personen mit Tätigkeit im Lebensmittelbereich (§42 Abs.1) und bei zwei oder mehr gleichartigen Erkrankungen, bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang vermutet wird (Ausbruch), meldepflichtig. Für *Clostridium difficile* besteht eine besondere Meldepflicht für schwere Verläufe, wenn eines der folgenden vier klinischen Kriterien für einen schweren Verlauf erfüllt ist:

1. Aufnahme zur Behandlung einer ambulant erworbenen *Clostridium-difficile*-Infektion in eine medizinische Einrichtung.
2. Verlegung auf eine Intensivstation zur Behandlung der CDI oder ihrer Komplikationen.
3. Chirurgischer Eingriff (Kolektomie) aufgrund eines Megakolon, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis.
4. Tod <30 Tage nach Diagnosestellung und CDI als Ursache oder zum Tode beitragende Erkrankung und/oder Nachweis von *Clostridium difficile* des PCR-Ribotyps 027.

In Österreich gilt seit 2010 nach dem Epidemiegesetz die Meldepflicht bei schwer verlaufenden CDI. Ein schwerer Verlauf beinhaltet hier die Notwendigkeit der intensivmedizinischen Behandlung, chirurgische Eingriffe wegen einer CDI oder letaler Verlauf einer CDI.

Tabelle 2: Meldepflichtige gastrointestinale Infektionen

Namentliche Meldung bei gesicherter Infektion durch
<i>Campylobacter</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp.
<i>Yersinia enterocolitica</i>
EHEC, HUS
Sonstige darmpathogene <i>E. coli</i>
<i>Shigella</i> spp. (Shiga-Toxin-Nachweis)
<i>Giardia lamblia</i>
Humanpathogene <i>Cryptosporidium</i> spp.
Rota- und Noroviren
Namentliche Meldung bei Verdacht, Erkrankung, Tod und Ausscheidung
Typhus
Paratyphus
Cholera
Besondere Meldepflicht für spezielle <i>Clostridium-difficile</i> -Infektionen
Schwere Infektionen
Nachweis des virulenten Ribotyps 027

Diagnostik

Voraussetzung für eine aussagekräftige mikrobiologische Diagnostik ist die fachgerechte Gewinnung der Stuhlprobe. Für das mikrobiologische Labor sind anamnestiche und klinische Angaben (z.B. Diarrhoe, ggf. mit blutigen/schleimigen Anteilen, persistierende Diarrhoe, Auslandsaufenthalt, Antibiotikabehandlung etc.) wichtig, um gezielt Enteritis/Kolitis-Erreger zu isolieren. Grundsätzlich gilt, dass das Ergebnis einer einzigen negativen Stuhlprobe relevante Erreger nicht sicher ausschließt. Das Probenmaterial in einer Menge von ca. 2–3 Löffeln Stuhl (möglichst von verschiedenen Stellen der Faeces) sollte zeitnah in das Labor gelangen, um das Überwuchern durch Begleitflora zu vermeiden. Auch sterben manche Erreger schon nach kurzer Zeit ab und Toxine werden deaktiviert (z.B. Shigellen, *Campylobacter*, *Clostridium-difficile*-Toxin). Bei Verdacht auf Infektion durch *Clostridium difficile*/*Clostridium perfringens* erhöht sich die Sensitivität des Toxin-Nachweises durch die Untersuchung mehrerer Stuhlproben. Der Bakterien-Nachweis erfolgt in der Regel über die Kultur, bei Verdacht auf Salmonellen auch mittels zusätzlicher Blutkultur und durch Toxin-Nachweise (wie im Falle von durch *Staphylococcus aureus* induzierten Erkrankungen) aus dem suspekten Lebensmittel oder wie bei Shigellen (Shiga-Toxine I und II) aus der Bakterienkultur über PCR-Verfahren und Immunoassays (EIA). Die Diagnostik bei Verdacht auf eine Infektion mit *Clostridium difficile* (CDI), die aktuell nicht mehr ausschließlich als nosokomial erworben gelten kann, erfolgt in der Regel durch direkten Nachweis der Toxine A und/oder B. Der auch in einer kommerziellen Kombination mit dem Toxin-Test erhältliche Schnelltest auf die GDH (Glutamat-Dehydrogenase) des Erregers erlaubt den Nachweis von *Clostridium difficile* unabhängig von dessen Toxigenität und erhöht als Kombinationstest die Verlässlichkeit des schnellen Nachweises. Für die Typisierung von Isolaten ist weiterhin die aufwendige bakteriologisch anaerobe Kultur mit nachfolgender Ribotypisierung des Isolates in Speziallabors notwendig [5].

Therapie

Der Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten ist die Basis der therapeutischen Maßnahmen bei gastrointestinalen Infektionen. Es lassen sich drei Schweregrade der Dehydratation unterscheiden, eine frühe ohne weitere Symptome oder Befunde, eine moderate mit den klinischen Zeichen des herabgesetzten Hautturgors bzw. Hautelastizität, Durst und Delir und eine schwere mit Schock, Bewusstseinsstrübung oder -verlust sowie akutem Nierenversagen. Die akute Substitution der Flüssigkeitsverluste kann durch orale Rehydratationslösungen gemäß WHO-Empfehlung (Formel: 13,5 g Glukose, 2,9 g Natriumcitrat, 2,6 g Natriumchlorid, 1,5 g Kaliumchlorid auf 1 Liter Wasser) oder unter den Bedingungen eines stationären Aufenthaltes durch parenterale Volumen- und Elektrolytgaben erfolgen. Exsikkose, hypovoläme Hypotonie (Volumenman-

gelschock), prärenales Nierenversagen, thromboembolische Ereignisse sowie ein erhöhtes Schlaganfall- und Herzinfarktrisiko sind die Zielgrößen der Rehydratationsmaßnahmen. Eine routinemäßige kalkulierte antimikrobielle Therapie ist nicht indiziert. Insbesondere Erkrankungen durch Enterotoxin-produzierende Erreger wie *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* bedürfen keiner Antibiotika-Therapie. Diese Lebensmittelvergiftungen äußern sich durch Erbrechen, Diarrhoe und Bauchkrämpfe, die meist von kurzer Dauer und selbstlimitierend sind. Die Therapie erfolgt symptomatisch durch Elektrolytsubstitution und Flüssigkeitsersatz.

Eine Antibiotika-Therapie sollte bei Hinweisen auf eine invasive Infektion erfolgen. Klinische Zeichen sind Blut- und Schleimbeimengungen zum Stuhl, Fieber über 38,5 °C, deutliche Reduktion des Allgemeinzustandes und hohe Entzündungsparameter im Labor. Auch das Vorliegen von Risiken für schwere Verläufe wie z.B. bei immunsupprimierten oder durch Multimorbidität beeinträchtigten Patienten, bei Dialysepflicht, hohem Alter und Tumorerkrankung können eine Indikation für eine antiinfektive Therapie sein. Fehlende klinische Besserung oder das Vorliegen von Besonderheiten wie Gefäß- oder Gelenkprothesen (insbesondere relevant bei Salmonellen-Infektionen) kann ebenfalls eine Indikation für die Antibiotika-Therapie darstellen [6].

Antibiotika der Wahl für die kalkulierte empirische Therapie sind Azithromycin, Ciprofloxacin oder auch (nur i.v.) Cefotaxim/Ceftriaxon (siehe Tabelle 3) [7].

Tabelle 3: Empfehlung für die kalkulierte Therapie bakterieller gastrointestinaler Infektionen

Substanzen für die empirische Therapie	Dosierung (pro Tag)	Therapiedauer
Azithromycin	1x 500 mg p.o. oder 1x 1.000 mg	3 Tage 1 Tag
Ciprofloxacin	2x 500 mg p.o., 2x 400 mg i.v. (oder 1x 1 g p.o., 1 x 800 mg i.v.)	3–5 Tage
Cefotaxim	3x 2 g i.v.	3–5 Tage
Ceftriaxon	1x 2 g i.v.	3–5 Tage

Nach erfolgtem Erregernachweis und Kenntnis des Resistenzverhaltens kann eine Anpassung der verordneten Antibiotika im Sinne einer gezielten Therapie erforderlich sein (siehe Tabelle 4).

Bei Verdacht oder Nachweis einer Infektion durch enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC) galt die Anwendung von Antibiotika als kontraindiziert, da ältere Arbeiten den Verdacht erhoben, durch die Antibiotika steige das Risiko für ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), bzw. die Toxin-Freisetzung werde erhöht (vermutete Jarisch-Herxheimer-Reaktion) und die Persistenz der Erreger verlängert (z.B. [8]). Andere Arbeiten stellten fest, dass eine Antibiotika-Gabe von Vorteil ist [9], [10]. Vorteilhafteste Effekte wurden u.a. für Chloramphenicol, Meropenem, Azithromycin, Rifaximin und Tigecyclin berichtet [11]. Als

günstig im deutschen EHEC/STEC-Ausbruch 2011 erwiesen sich Azithromycin, Rifaximin, Meropenem und Tigecyclin – sie erhöhten weder die Phagen-Aktivität noch die Toxin-Ausschüttung und verbesserten die intestinale Erreger-Elimination [12]. Lediglich für Ciprofloxacin wurde eine signifikant erhöhte Toxin-Produktion festgestellt. Wegen des Risikos der ESBL-Bildung gelten heute Carba-peneme wie Meropenem bei EHEC-Infektion mit extraintestinaler oder generalisierter Form als Therapeutika der ersten Wahl [13].

Einen Sonderfall unter den bakteriellen gastrointestinalen Infektionen stellt die Divertikulitis als symptomatische Divertikulose dar, die seitens der Behandlung meist ein Feld für die Chirurgie ist. Bei einigen Formen, wie der unkomplizierten Divertikulitis mit Risiko für einen komplizierten Verlauf (arterielle Hypertonie, chronische Nierenerkrankungen, Immunsuppression), wird eine Antibiotika-Therapie empfohlen. Grundlage der Therapie sind Präparate, wie sie für komplizierte intraabdominelle Infektionen empfohlen werden. Klinisch verwendet werden meist Cefuroxim, Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Ampicillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam [14]. Jedoch muss jede Therapie dieser polymikrobiellen Infektionen individuell, Patienten-angepasst und unter Beachtung eines potenziellen Risikos für multiresistente Erreger gestaltet werden. Nähere Angaben hierzu finden sich in Kapitel 7 [15], z.B. zu Peritonitis.

Eine weitere Besonderheit stellen Infektionen durch Entero- und Cytotoxin-produzierende *Clostridium-difficile*-Stämme dar. Deren Prävalenz hat durch das Auftreten neuer hypervirulenter Varianten (v.a. Ribotyp O27/NAP-1) seit den 2000er Jahren drastisch zugenommen, ebenso die Zahl schwerer Verläufe, einhergehend mit Therapieversagern und einer Rückfallquote von mindestens 20–25% im Gefolge bisheriger Therapieregimes. Für die Abschätzung des Schweregrades einer *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI) sollten folgende Parameter berücksichtigt werden: Fieber >38,5 °C, Leukozytose >15.000x 10⁹/l, Linksverschiebung >20%, stabkernige Granulozyten, Hypalbuminämie <30 g/l, Kreatinin-Anstieg >50% des Ausgangswertes, Laktaterhöhung ≥5 mmol/l und Alter >65 Jahre. Als gesicherte Risikofaktoren für ein Rezidiv sollen Alter >65 Jahre, Fortsetzung oder erneute Antibiotika-Therapie und ein vorausgegangenes Rezidiv berücksichtigt werden. Niereninsuffizienz und Immunsuppression sind Faktoren, die relevant sein können.

Der Nachweis einer toxischen *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI) sollte neben der Behandlung des Erregers gegebenenfalls auch zum Wechsel einer laufenden Antibiotika-Therapie führen. Kolitogene Substanzen, die zur Reduktion oder auch Eradikation wesentlicher Teile der anaeroben Darmflora führen, vor allem von *Bacteroides fragilis* und *Prevotella intermedia*, sollten durch weniger selektierende Substanzen wie Tigecyclin ersetzt werden. Die Selektion von *Clostridium difficile* wird durch solche Antibiotika betrieben, die eine anaerobe Wirksamkeit haben und die in den vergangenen Jahren durch häufigen Einsatz aufgefallen sind. Hierzu gehören die Cephalosporine der Gruppen 2, 3 und 4, Clindamycin, Carba-peneme,

Tabelle 4: Empfehlungen zur gezielten Antibiotika-Therapie bei bekanntem Erreger (nach [7] und [37])

Erreger	Antibiotikum	Dosierung	Therapiedauer	Besonderheiten	EG
Salmonellen	Ciprofloxacin	2x 500 mg/Tag p.o. oder 2x 400 mg/Tag i.v.	5–7 Tage Bei fokalen Absiedlungen längere Dauer individuell festlegen	Kinder: Ampicillin 100 mg/kg KG Bei Gefäßprothesen, Gefäßaneurysmen, Fremdmaterial (Prothesen etc.) sollte eine AB-Therapie erwogen werden	B
		Bei Erregerpersistenz >3 Monate 1 g/Tag p.o.	4 Wochen	Eradikationskonzept in besonderen Fällen	B
Shigellen	Azithromycin Ciprofloxacin	500 mg/Tag p.o. 2x 500 mg/Tag p.o. oder 2x 400 mg/Tag i.v.	3 Tage 3–5 Tage	In Asien erhöhte Ciprofloxacin- Resistenz-Raten Bei homosexuellen Männern mit und ohne HIV-Infektion hohe Ciprofloxacin-Resistenz-Raten bei <i>S. sonnei</i> in Europa	B
	Ceftriaxon	1x 2 g i.v.	5 Tage	Empirischer Versuch mit Ceftriaxon bei HIV oder Asien-Herkunft	B
<i>Campylobacter</i> spp.	Azithromycin	500 mg/Tag p.o. oder 1x 1 g p.o.	3 Tage einmalig	CAVE: Makrolid-Resistenz 5–10%, Chinolon-Resistenz in Europa >40%, Therapie daher nur nach Resistogramm oder empirisch mit Azithromycin bei schweren Verläufen	B
<i>Yersinia</i> spp. (Enterokolitis)	Ciprofloxacin	2x 500 mg p.o., 2x 400 mg i.v.	5–7 Tage	Klinisch oft „Pseudoappendizitis“, subakuter Beginn	B
	Cotrimoxazol	2x 960 mg/Tag p.o. oder i.v.	5–7 Tage		B
<i>Yersinia</i> spp. (Bakteriämie)	Ceftriaxon	1x 2 g/Tag i.v.	7–14 Tage		B
	Ciprofloxacin	2x 500 mg p.o., 2x 400 mg i.v.	7–14 Tage		B
<i>Escherichia</i> <i>coli</i> EPEC	Keine			Cotrimoxazol kann nach alten Daten die Diarrhoe-Dauer verkürzen [38], inzwischen sind jedoch signifikante Resistenzen zu beachten.	B
<i>Escherichia</i> <i>coli</i> ETEC	Keine oder Azithromycin	1x 1 g p.o. 1x 500 mg p.o.	einmalig 3 Tage		B
<i>Escherichia</i> <i>coli</i> EIEC	Azithromycin Ciprofloxacin	1x 500 mg p.o. 2x 500 mg p.o., 2x 400 mg i.v.	3 Tage 3–5 Tage		B
<i>Escherichia</i> <i>coli</i> EHEC	Keine				A
	Ciprofloxacin*			* Unklar: Unter Ciprofloxacin erhöhte Toxinfreisetzung [8], Antibiotika- Therapie evtl. vorteilhaft [10]	C
	Meropenem			Extraintestinal/generalisiert: Erste Wahl Carbapenem [9], [13]	C
	Azithromycin			Intestinale Erregerelimination verbessert [12]	C

EG: Empfehlungsgrad

Fluorchinolone, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, aber auch Penicillin-Kombinationen mit anaerober Wirksamkeit [16]. Sowohl Metronidazol als auch Vancomycin erwiesen sich zudem als Promotoren der Selektion von Vancomycin-resistenten Enterokokken [17].

Die Therapie der CDI basiert auf den Substanzen Metronidazol, Vancomycin und Fidaxomicin, deren Auswahl

sich anhand des klinischen Schweregrades, der Rezidiv-Häufigkeit und des Rezidiv-Risikos der Infektion definiert (siehe Tabelle 5) [5]. Die Erst-Therapie leichter bis schwerer Infektionen ohne Risiko für einen Rückfall basiert weiterhin auf den Substanzen Metronidazol und Vancomycin. Die orale Applikation von Metronidazol ist Therapie der Wahl bei leichteren bis moderaten Verläufen

Tabelle 5: Empfehlungen zur Therapie einer Infektion durch *Clostridium difficile* (mod. nach [6], [7], [35])

Klinische Einteilung	Therapie	Dosis	Therapiedauer	EG
Leicht	Metronidazol	3x 500 mg p.o.	10 (-14) Tage	A
	Vancomycin	4x 125 mg p.o.	10 (-14) Tage	A
	Absetzen der auslösenden Antibiotika-Therapie			C
Schwer	Vancomycin	4x 125–500* mg p.o.	10 (-14) Tage	A
	Fidaxomicin	2x 200 mg p.o.	10 Tage	B
Schwer mit Komplikation	Vancomycin	4x 125–500 mg p.o.	10 (-14) Tage	A
	(plus) Metronidazol	3x 500 mg i.v.	10 (-14) Tage	A
	(plus) Vancomycin-Retentionseinläufe	500 mg (ad 100 ml NaCl-Lösung) 4x tgl. intrakolonisch	10 Tage	B
Erstes Rezidiv	Vancomycin	4x 125–500 mg p.o.	10 (-14) Tage	B
	Fidaxomicin	2x 200 mg p.o.	10 Tage	B
Multiple Rezidive	Vancomycin	4x 125–500 mg p.o. (10 Tage) mit anschließendem Ausschleichtschemata für mindestens 3 Wochen (z.B. 125–500 mg p.o. alle 2–3 Tage)	5–7 Wochen	B
	Fidaxomicin	2x 200 mg p.o.	10 (-14) Tage	B

EG: Empfehlungsgrad

* Die Wahl von Vancomycin oral in der Dosis 4x 500 mg kann bei intestinaler Motilitätsstörung gewählt werden, um ein schnelleres Anfluten bakterizider Wirkspiegel zu erzielen. Ein besseres Ansprechen ist nicht erwiesen.

(Diarrhoe ohne Risikofaktoren für schweren Verlauf). Die Initialtherapie einer schweren CDI oder einer moderaten CDI mit Risikofaktoren für schweren Verlauf erfolgt mit Vancomycin, die Behandlung eines Rezidivs oder einer CDI mit hohem Rezidiv-Risiko, also meist bei Patienten >65 Jahre und bei Patienten nach erfolgloser Behandlung mit Metronidazol [18], erfolgt mit Fidaxomicin. Unklar ist die eindeutige Präferenz der Therapie des ersten Rezidivs, hier konkurrieren Vancomycin und Fidaxomicin. Die letztere Substanz mit schmalen Wirkspektrum weist insofern Vorteile auf, als mit ihr die Reduktion des anaeroben Mikrobioms des Darmes nicht wesentlich beeinflusst und die Toxin-Bildung reduziert wird. Beides Gründe, warum in Studien geringere Rückfallquoten bei gleich guten Therapieerfolgen wie mit Vancomycin gesehen wurden [19], [20]. Die Hauptindikation für Fidaxomicin liegt somit bei der Therapie des *Clostridium-difficile*-Infektions-Rezidivs, beim ersten Rezidiv noch als Alternative zu Vancomycin, beim zweiten Rezidiv als Mittel der Wahl in Alternative zum Vancomycin mit Ausschleichtschemata. Hinzu kommt, dass mittlerweile gesicherte Resistenzen gegenüber Vancomycin in europäischen Ländern vorliegen, die zeigen, dass die Therapiemöglichkeiten abnehmen: In Spanien wurden entsprechende Raten von 3,1–12%, in Italien von 15% und in Dänemark von 4% ermittelt [21]. Auch Metronidazol weist in Europa bereits relevante Resistenz-Raten auf: 6,3% in Spanien [22], 2,5% in der Schweiz, 4,5% in Tschechien und 8,7% in Dänemark [21]. Zumindest bis zum Jahr 2013 wurden in Deutschland keine Resistenzen bei den in der PEG Studie 2013 getesteten 500 Isolaten gefunden [23]. Alternativen zu diesen drei Präparaten, die allerdings lediglich im Rahmen von Fallserien klinisch erprobt wurden, finden sich im Rifaximin, welches nach Studienlage Re-

sistenz-Raten von 5,1% bei hospitalisierten Patienten [23] bis 40,4% in Deutschland aufweist, (hingegen 0% in Österreich und 2,5% in der Schweiz) [21] und im Tigecyclin [24]. Teicoplanin soll nach älteren Daten effektiver als Vancomycin sein, hat sich in der Behandlung von CDI aber nie durchgesetzt [25], [26]. Mit Fusidinsäure wurden häufig Resistenzbildungen unter der Therapie beobachtet [27].

Kontrovers diskutiert wird die Anwendung von Probiotika mit *Escherichia coli* Nissle oder Zubereitungen mit *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium* spp. und *Lactobacillus rhamnosus*. Im Falle von *Saccharomyces boulardii* als Probiotikum wird über Fungämien bei kritisch kranken onkologischen Patienten berichtet [28]. Eine Cochrane-Analyse kommt zu dem Ergebnis, dass von 8.014 Studienpatienten lediglich 352 älter als 18 Jahre waren, und dass daher und wegen der Heterogenität der Studien bezüglich Studienendpunkten und verwendeten Substanzen aktuell keine Empfehlung zur Therapie der akuten infektiösen Gastroenteritis gegeben werden kann [29]. Auch wenn Probiotika bei CDI therapeutisch nicht erfolgreich sind, unterstützen sie die adäquate Antibiotika-Therapie und können das Befinden des Patienten verbessern. Überzeugend konnte dies allerdings bislang nur für Antibiotika-assoziierte Diarrhoe gezeigt werden [30]. Den Ansatz einer suffizienten Rekonstitution der anaeroben Flora im Mikrobiom des Darmes kann die Gabe von Probiotika nicht leisten. Erfolgreicher ist hier die „Transplantation“ von Stuhl im Sinne eines fäkalen Mikrobiomtransfers (FMT). Eine Analyse der zahlreichen verfügbaren Fallserien und Einzelfallberichte zeigt, dass methodisch die nasogastrale Instillation eine Erfolgsrate von lediglich 77% aufweist, während die rektal-koloskopische Applika-

tion eine bessere Erfolgsquote von bis zu 94% zeitigte [31]. Bei 90% der Patienten mit multipel rezidivierender CDI, die in Kapseln eingeschlossenen Stuhl über zwei Tage einnahmen, wurde eine dauerhafte Resolution erreicht [32]. Im Rahmen der fäkalen Mikrobiom-Transplantation ist eine längerfristige Wiederherstellung der fäkalen Flora für bis zu 24 Wochen erreichbar. Besondere Aufmerksamkeit erfährt diese bislang experimentelle Therapieform, nachdem eine in den Niederlanden durchgeführte randomisiert kontrollierte Studie bei Patienten mit multiplen CDI-Rezidiven frühzeitig beendet werden konnte, da bereits nach Einschluss von 43 Patienten die Stuhltransplantation der konventionellen Therapie mit Vancomycin signifikant überlegen war in Bezug auf Therapieansprechen und Rezidivfreiheit („sustained response“) [33]. Das Wissen der immunologischen Zusammenhänge und die sich daraus ergebenden Konsequenzen hinsichtlich des FMT sind allerdings noch unvollständig. Auch ist die aufwendige Herstellung der „Transplantate“ bisher nicht standardisiert; unbedingt ist auf die adäquate Durchführung umfangreicher Ausschluss-tests bezüglich Infektionsrisiken (z.B. HIV, Hepatitis B/C, darmpathogene Erreger) zu achten. Weder gibt es hier bislang eine internationale bindende Festlegung, noch ist abschließend über eine Zulassung des Transplantats als Medikament (mit dem Anwendungszweck der Heilung des Patienten) oder – wie jedes Transplantat – als Medikalprodukt [34] entschieden. Die Diskussion um den Status des FMT ist in Europa und Nordamerika nicht abgeschlossen und konfrontiert daher den Behandler, der sich bislang auf einen individuellen Heilversuch berufen muss, unter Umständen auch mit forensischen Fragestellungen. Die Evidenz für einen FMT als Standardtherapie bei rezidivierender CDI ist aktuell noch nicht gegeben, eine generelle Empfehlung für die klinische Praxis daher nicht möglich. Dies wird – unter Verweis auf die einzige bislang verfügbare, randomisierte kontrollierte Studie zum FMT [32] – in einer europäischen Empfehlung [35] anders gesehen. Bei schwerem Krankheitsbild und hochgradigem Verdacht auf eine *Clostridium-difficile*-Ätiologie sollte die Therapie empirisch-kalkuliert beginnen. Nur bei sehr leichter Symptomatik kann nach alleinigem Absetzen einer laufenden Antibiotika-Gabe, falls möglich, der Spontanverlauf mit Sistieren der Diarrhoe abgewartet werden, bevor eine kausale Therapie begonnen wird.

Anmerkung

Dies ist das vierzehnte 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. World Health Organization (WHO). Diarrhoeal disease – Fact Sheet No. 330. 2013 Apr [cited 2015 Sep 30]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>
2. Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, Lerch MM. Entwicklung infektiöser Durchfallerkrankungen zwischen den Jahren 2000 und 2012 [Development of gastrointestinal infectious diseases between 2000 and 2012]. *Z Gastroenterol.* 2014 Jun;52(6):549-57. DOI: 10.1055/s-0033-1356442
3. Wilking H, Spitznagel H, Werber D, Lange C, Jansen A, Stark K. Acute gastrointestinal illness in adults in Germany: a population-based telephone survey. *Epidemiol Infect.* 2013 Nov;141(11):2365-75. DOI: 10.1017/S0950268813000046
4. Robert Koch-Institut, editor. Shigellose: Ratgeber für Ärzte. 2015. Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Shigellose.html
5. Lübbert C, John E, von Müller L. Clostridium difficile infection: guideline-based diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Oct;111(43):723-31. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0723
6. Lübbert C. Antimicrobial therapy of acute diarrhoea: a clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(2):193-206. DOI: 10.1586/14787210.2016.1128824
7. Hagel S, Epple HJ, Feurle GE, Kern WV, Lynen Jansen P, Malfertheiner P, Marth T, Meyer E, Mielke M, Moos V, von Müller L, Nattermann J, Nothacker M, Pox C, Reisinger E, Salzberger B, Salzer HJ, Weber M, Weinke T, Suerbaum S, Lohse AW, Stallmach A; Weitere Mitglieder der Leitlinienkommission sind am Ende des Beitrags gelistet. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple [S2k-guideline gastrointestinal infectious diseases and Whipple's disease]. *Z Gastroenterol.* 2015 May;53(5):418-59. DOI: 10.1055/s-0034-1399337
8. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 infections. *N Engl J Med.* 2000 Jun;342(26):1930-6. DOI: 10.1056/NEJM200006293422601
9. Geerdes-Fenge HF, Löbermann M, Nürnberg M, Fritzsche C, Koball S, Henschel J, Höhn R, Schober HC, Mitzner S, Podbielski A, Reisinger EC. Ciprofloxacin reduces the risk of hemolytic uremic syndrome in patients with Escherichia coli O104:H4-associated diarrhea. *Infection.* 2013 Jun;41(3):669-73. DOI: 10.1007/s15010-012-0387-6
10. Ostroff SM, Kobayashi JM, Lewis JH. Infections with Escherichia coli O157:H7 in Washington State. The first year of statewide disease surveillance. *JAMA.* 1989 Jul;262(3):355-9. DOI: 10.1001/jama.1989.03430030043031
11. Bielaszewska M, Idelevich EA, Zhang W, Bauwens A, Schaumburg F, Mellmann A, Peters G, Karch H. Effects of antibiotics on Shiga toxin 2 production and bacteriophage induction by epidemic Escherichia coli O104:H4 strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Jun;56(6):3277-82. DOI: 10.1128/AAC.06315-11
12. Nitschke M, Sayk F, Härtel C, Roseland RT, Hauswaldt S, Steinhoff J, Fellermann K, Derad I, Wellhöner P, Büning J, Tiemer B, Katalinic A, Rupp J, Lehnert H, Solbach W, Knobloch JK. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative Escherichia coli O104:H4. *JAMA.* 2012 Mar;307(10):1046-52. DOI: 10.1001/jama.2012.264

13. Menne J, Nitschke M, Stingele R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickenscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmüller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbacher M, Kunzendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Münte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Rendens L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schöcklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Vischedyk M, Weissenborn K, Wellhöner P, Wiesner M, Zeissig S, Büning J, Schiffer M, Kuehbacher T; EHEC-HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ*. 2012 Jul;345:e4565. DOI: 10.1136/bmj.e4565
14. Leifeld L, Germer CT, Böhm S, Dumoulin FL, Häuser W, Kreis M, Labenz J, Lembcke B, Post S, Reinshagen M, Ritz JP, Sauerbruch T, Wedel T, von Rahden B, Kruis W. S2k-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis [S2k guidelines diverticular disease/diverticulitis]. *Z Gastroenterol*. 2014 Jul;52(7):663-710. DOI: 10.1055/s-0034-1366692
15. Eckmann C, Isenmann R, Kujath P, Pross A, Rodloff AC, Schmitz FJ. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Intraabdominelle Infektionen [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Intra-abdominal infections]. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc13. DOI: 10.3205/id000057
16. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Apr;69(4):881-91. DOI: 10.1093/jac/dkt477
17. Al-Nassir WN, Sethi AK, Li Y, Pultz MJ, Riggs MM, Donskey CJ. Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Jul;52(7):2403-6. DOI: 10.1128/AAC.00090-08
18. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, Godin D, Bourassa C. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2005 Jun;40(11):1591-7. DOI: 10.1086/430315
19. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011 Feb;364(5):422-31. DOI: 10.1056/NEJMoa0910812
20. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, Krulicki W. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug;55 Suppl 2:S132-42. DOI: 10.1093/cid/cis338
21. Freeman J, Vernon J, Morris K, Nicholson S, Todhunter S, Longshaw C, Wilcox MH; Pan-European Longitudinal Surveillance of Antibiotic Resistance among Prevalent *Clostridium difficile* Ribotypes' Study Group. Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Mar;21(3):248.e9-248.e16. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.09.017
22. Peláez T, Alcalá L, Alonso R, Rodríguez-Créixems M, García-Lechuz JM, Bouza E. Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Jun;46(6):1647-50. DOI: 10.1128/AAC.46.6.1647-1650.2002
23. Körber-Irrgang B, von Müller M, Westenberger J, Hafner D, Herrmann M, Kresken M; Working Party "Antimicrobial Resistance" of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Comparative susceptibilities of *Clostridium difficile* isolates to fidaxomicin obtained from community and hospitalized patients: results of the PEG 2013 study. In: 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2016 Apr 9-12; Amsterdam, Netherlands. P0615.
24. Herpers BL, Vlaminckx B, Burkhardt O, Blom H, Biemond-Moeniralam HS, Hornef M, Welte T, Kuijper EJ. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun;48(12):1732-5. DOI: 10.1086/599224
25. Bricker E, Garg R, Nelson R, Loza A, Novak T, Hansen J. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD004610. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub2
26. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, Rees R, Taylor B, Wood E, Malakun R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;(9):CD004610. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub4
27. Norén T, Wullt M, Akerlund T, Bäck E, Odenholt I, Burman LG. Frequent emergence of resistance in *Clostridium difficile* during treatment of *C. difficile*-associated diarrhea with fusidic acid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Sep;50(9):3028-32. DOI: 10.1128/AAC.00019-06
28. Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, Eiros JM, Pérez MJ, Sánchez-Somolinos M, Rincón C, Hortal J, Peláez T. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis*. 2005 Jun;40(11):1625-34. DOI: 10.1086/429916
29. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;(11):CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3
30. Allen SJ. The potential of probiotics to prevent *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Mar;29(1):135-44. DOI: 10.1016/j.idc.2014.11.002
31. Kleger A, Schnell J, Essig A, Wagner M, Bommer M, Seufferlein T, Härter G. Fecal transplant in refractory *Clostridium difficile* colitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Feb;110(7):108-15. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0108
32. Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA*. 2014 Nov;312(17):1772-8. DOI: 10.1001/jama.2014.13875
33. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013 Jan;368(5):407-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037
34. Smith MB, Kelly C, Alm EJ. Policy: How to regulate faecal transplants. *Nature*. 2014 Feb;506(7488):290-1. DOI: 10.1038/506290a
35. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Mar;20 Suppl 2:1-26. DOI: 10.1111/1469-0691.12418
36. Robert Koch-Institut, editor. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016. 2017. Available from: <http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuecher/2016.html?nn=2374622>

37. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. Clin Infect Dis. 2001 Jan;32(2):263-9. DOI: 10.1086/318457
38. Thorén A, Wolde-Mariam T, Stintzing G, Wadström T, Habte D. Antibiotics in the treatment of gastroenteritis caused by enteropathogenic Escherichia coli. J Infect Dis. 1980 Jan;141(1):27-31. DOI: 10.1093/infdis/141.1.27

Bitte zitieren als

Mutters R, Walger P, Lübbert C. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Bakterielle gastrointestinale Infektionen. GMS Infect Dis. 2020;8:Doc06.
DOI: 10.3205/id000050, URN: urn:nbn:de:0183-id0000501

Artikel online frei zugänglich unter

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000050.shtml>

Veröffentlicht: 26.03.2020

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Reinier Mutters
Institut für Medizinische Mikrobiologie und
Krankenhaushygiene, Philipps-Universität Marburg,
Hans-Meerwein Straße 2, 35043 Marburg, Deutschland
mutters@staff.uni-marburg.de

Copyright

©2020 Mutters 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 initial parenteral treatment of bacterial infections: Bacterial gastrointestinal infections

Abstract

This is the fourteenth 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.

Bacterial gastrointestinal infections are still the leading cause of death worldwide. The chapter describes the etiology of bacterial gastrointestinal infections in Germany and their frequency. Recommendations are given for the calculated therapy of these infections and for targeted antibiotic therapy for known pathogens. Particular attention is paid to *Clostridium difficile*. The diagnostic and therapeutic options of antibiotic therapy of the various infection patterns in this pathogen are discussed.

Reinier Mutters¹

Peter Walger²

Christoph Lübbert³

1 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Philipps-Universität Marburg, Germany

2 Verbund Katholischer Kliniken Düsseldorf, Zentralbereich Hygiene, Infektionsmanagement und ABS, Düsseldorf, Germany

3 Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Germany

Introduction

Bacterial gastrointestinal infections are still among the leading causes of deaths worldwide. According to WHO estimates, each year 1.7 billion people develop diarrhea and 760,000 children die from the effects of diarrhea [1]. In the vast majority of diarrheal diseases, an infection is the cause. Despite high hygienic standards and available treatments, infectious diarrheal diseases are among the most common infections even in Germany. However, they are usually easily managed. An epidemiological study found approximately 65 million cases of gastrointestinal illnesses per year in adults in Germany, corresponding to an incidence of 0.95 episodes per person/year. Illness duration averages 3.7 days, with 78% of the illnesses being associated with diarrhea, 12% with vomiting and 10% with both symptoms [2]. Other symptoms include nausea, stomach aches and, in some cases, fever. Blood and mucus in the feces and increased pain and fever are indications of an invasive pathogen, with the clinical transitions to enterocolitis or colitis being fluid. The pathogens are usually viruses and bacteria, in Germany parasites (in particular protozoa) are also less likely.

Less than 40% of those affected receive medical treatment on an out-patient basis, less than 3% are hospitalized [3]. WHO distinguishes three clinical entities: watery

(secretory) diarrhea, including cholera; bloody diarrhea; and persistent diarrhea lasting more than 14 days.

Bacterial gastrointestinal infections are usually caused by enterobacteria and other Gram-negative pathogens, by toxin-producing Gram-positive or Gram-negative pathogens or by toxin-producing anaerobes. Infections with enterotoxin-producing *Staphylococcus aureus* strains (classic clinical picture of “food poisoning” with immediate onset of symptoms (<4–6 hours) of symptoms after consumption) are most prevalent, as are *Campylobacter*, *Salmonella* and respiratory *Escherichia coli* infections [4]. Non-bacterial causes include mainly noro- and rotaviruses. Illnesses are significantly less often caused by *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum* or for example *Entamoeba histolytica*. Vibrios of the species *parahaemolyticus* and *cholerae* are rare (see Table 1).

In recent years, the number of hospital admissions of acute infectious diarrheal illnesses per year has more than doubled in the group of over-65-year-olds. This is mainly due to the increase in colitis caused by toxin-producing strains of *Clostridium difficile*, with death rates having increased 10-fold [2].

Infections with enteropathogenic pathogens show different progressions. The majority are secretory diarrheas without signs of systemic inflammation (cholera-like). Invasive infections with blood and mucus in the feces as

Table 1: Etiology of bacterial gastrointestinal infections in Germany and their frequencies according to the reporting requirement 2016 [36]

Pathogen	Number of reported cases 2016 (as of March 1, 2017)	Comments on the clinical picture (incubation period, complications, extra-intestinal manifestations)
<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Campylobacter coli</i>	73,999 Rising trend for years	Onset of symptoms >24 hours Reactive arthritis, Guillain-Barré syndrome (1:1,000), erythema nodosum, acute onset of cholecystitis, peritonitis, rash, septic pseudo-aneurysm
Salmonellae (<i>S. enteritides</i> and <i>S. typhimurium</i> most common)	12,962 Falling trend for years	16→24 hours Seasonal accumulation in 3 rd calendar quarter, outbreaks through group catering (mainly meat and sausage products) Salmonella enteritis: about 5% extra-intestinal manifestations: multiple instances of seeding, endocarditis amongst others
<i>Salmonella typhi</i> for example <i>S. paratyphi</i>	60 typhoid fever, 36 paratyphoid fever	Typhoid and paratyphoid fever: infectious cyclic systemic disease, initial constipation, continuous fever, rash, bradycardia, late abdominal complications, predominantly rice-associated import disease Frequencies have been declining for years
<i>Escherichia coli</i> (EHEC)	1,816	16→24 hours Shigatoxin production, hemorrhagic diarrhea, hemolytic uremic syndrome (HUS): Reporting obligation: 2015 69 cases, seasonal accumulation in the 3 rd calendar quarter, >50% children <5 years
<i>Escherichia coli</i> (ETEC, EIEC, EPEC, EAEC)	Approx. 50% of the pathogens of travelers' diarrhea, especially ETEC 2014: 8,415 cases	16→24 hours
<i>Yersinia</i>	2,774	16→24 hours Often sub-acute onset as acute pharyngitis or "pseudo-appendicitis" possible, reactive arthritis (HLA B27), erythema nodosum, multiple extra-intestinal manifestations but rarely blood culture sampling!
Shigella	426	16→24 hours Hemorrhagic diarrhea, HUS
<i>Staphylococcus aureus</i>		<6 hours Toxin producer, food
<i>Bacillus cereus</i>		<6–24 hours Toxin producer, food
<i>Clostridium perfringens</i>		6–<24 hours Toxin producer, food
<i>Clostridium difficile</i>	DRG encoded cases 2013: 110,961	Increasing number of out-patient cases without typical risk profile, PPI intake, food-associated Classic: nosocomial, condition following hospitalization <3 months, antibiotic-associated, high age >65 yrs, multimorbidity, patient history of <i>C. difficile</i> infection High risk: cephalosporins, clindamycin, fluoroquinolones
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Vibrio cholerae</i>	1	Isolated imported cases 1 case each in 2015 and 2016

well as fever (dysentery) and, depending on the pathogen, various extra-intestinal manifestations or bacteriemic seeding can lead to severe, life-threatening progressions with hospitalization and fatal outcomes. The cause is either the production of toxins or intestinal invasion or adhesion of the pathogens. The infection route is usually consumption of plant- or animal-based food contaminated with bacteria but also of unclean drinking water. Direct contact with infected animals plays a rather minor epidemiological role. Nosocomial transmission can lead to outbreaks in hospitals and other health care facilities. The selection pressure of antibiotics is one of the major causes of the spread of *Clostridium difficile* infections. According to the Infection Protection Act (IfSG), there is a requirement to report infections with certain pathogens

(see Table 2). According to §6 (1) IfSG, even suspected cases and actual cases of microbial food poisoning or acute infectious gastroenteritis must be reported where this affects patients working in the food sector (§42 Sect.1) and cases of two or more similar illnesses where a single epidemiological cause is suspected (outbreak). There is a special reporting obligation for severe cases of *Clostridium difficile* if one of the following four clinical criteria for a severe progression is met:

1. Admission for treatment of community-acquired *Clostridium difficile* infection in a medical facility.
2. Transfer to an intensive care unit for treatment of CDI or its complications.
3. Surgery (colectomy) due to megacolon, perforation or refractory colitis.

4. Death <30 days after diagnosis and CDI as a cause or illness contributing to the death and/or detection of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027.

In Austria, according to the Law on Epidemics, since 2010 CDIs with severe progression must be reported. Severe progression here constitutes the need for intensive care treatment, surgical intervention for a CDI or lethal progression of a CDI.

Table 2: Notifiable gastrointestinal infections

Non-anonymous reporting in case of confirmed infection by <i>Campylobacter</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Yersinia enterocolitica</i> EHEC, HUS Other intestinal pathogenic <i>E. coli</i> <i>Shigella</i> spp. (Shiga toxin detection) <i>Giardia lamblia</i> Human pathogenic <i>Cryptosporidium</i> spp. Rota- and novoviruses
Non-anonymous reporting in case of suspicion, illness, death and excretion Typhoid Paratyphoid fever Cholera
Special reporting requirement for specific <i>Clostridium difficile</i> infections Severe infections Detection of virulent ribotype 027

Diagnostics

Correct acquisition of a stool sample is a prerequisite for meaningful microbiological diagnosis. For the microbiological lab, patient history and clinical data (for example, diarrhea, possibly with blood/mucus, persistent diarrhea, stay abroad, antibiotic treatment) are important for the targeted isolation of enteritis/colitis pathogens. In general, the result of a single negative stool sample does not fully exclude relevant pathogens. The sample material in a quantity of approx. 2–3 spoonfuls of stool (if possible from different places in the feces) should reach the lab in a timely manner, in order to avoid overgrowth by the accompanying flora. Also, some pathogens die quickly and toxins are deactivated (for example *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile* toxin). In cases of suspected *Clostridium difficile*/*Clostridium perfringens* infection, examining multiple stool samples increases the sensitivity of toxin detection. Detection of bacteria is usually carried out via culture, in suspected cases of *Salmonella* by means of additional blood culture and toxin detection (as in the case of illnesses caused by *Staphylococcus aureus*) from the suspected food or, as in *Shigella* (Shiga toxins I and II), from bacterial cultures via PCR and immunoassays (EIA).

Diagnosis in case of suspected infection with *Clostridium difficile* (CDI), which currently can no longer be regarded as being acquired nosocomially alone, is usually done via direct detection of toxins A and/or B. The quick test for the pathogen's GDH (glutamate dehydrogenase), which is also available commercially in combination with the toxin test, allows the detection of *Clostridium difficile* regardless of its toxigenicity and increases the reliability of rapid detection as a combination test. For typification of isolates, elaborate bacteriological anaerobic culture with subsequent ribotyping of the isolate in special labs is still necessary [5].

Treatment

Fluid and electrolyte replacement is the basic treatment for gastrointestinal infections. There are three severity levels of dehydration: early dehydration with no other symptoms or findings; moderate dehydration with clinical signs of diminished skin turgor or elasticity, thirst and delirium and severe dehydration with shock, clouding or loss of consciousness and acute renal failure. Acute substitution of fluid loss can be achieved by oral rehydration solutions according to WHO recommendations (formula: 13.5 g of glucose, 2.9 g of sodium citrate, 2.6 g of sodium chloride, 1.5 g of potassium chloride per liter of water) or under in-patient treatment through parenteral administration of fluids and electrolytes. The target of rehydration is to avert exsiccosis, hypovolemic hypotension (volume deficiency shock), pre-renal kidney failure, thromboembolic events and an increased risk of strokes and heart attacks. Routine calculated antimicrobial treatment is not indicated. In particular, illnesses caused by enterotoxin-producing pathogens such as *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* do not require antibiotic treatment. These foodborne illnesses are characterized by vomiting, diarrhea and stomach cramps, which are mostly of short duration and self-limiting. The symptoms are treated by electrolyte and fluid replacement.

Antibiotic treatment should be given if there is evidence of an invasive infection. Clinical signs are blood and mucus in the feces, fever over 38.5°C, marked decline of the patient's general condition and high inflammatory parameters in the lab results. The presence of risk factors for severe progression, for example in immunosuppressed patients or patients impaired by multimorbidity, dialysis, old age and neoplastic diseases, may also be an indication for the need for antibiotic treatment. If there is no clinical improvement or in case of special factors such as vascular or joint prostheses (particularly relevant in *Salmonella* infections) may also be an indication for antibiotic treatment [6].

Antibiotics of choice for the calculated empirical treatment are azithromycin, ciprofloxacin or also (i.v. only) cefotaxime/ceftriaxone (see Table 3) [7].

Table 3: Recommendation for calculated treatment of bacterial gastrointestinal infections

Substances for empirical treatment	Dosage (per day)	Duration of treatment
Azithromycin	1 x 500 mg p.o. or 1x 1,000 mg	3 days 1 day
Ciprofloxacin	2x 500 mg p.o., 2x 400 mg i.v. (or 1x 1 g p.o., 1 x 800 mg i.v.)	3–5 days
Cefotaxime	3x 2 g i.v.	3–5 days
Ceftriaxone	1x 2 g i.v.	3–5 days

After detection of the pathogen and determining resistance, the prescribed antibiotics may have to be changed when moving towards targeted treatment (see Table 4). The use of antibiotics was considered contraindicated in suspected or confirmed cases of enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) infections, as older studies suggested that antibiotics may increase the risk of hemolytic uremic syndrome (HUS) or an increase in the release of toxins (suspected Jarisch-Herxheimer reaction) and may prolong the persistence of the pathogens (for example [8]). Other studies have found that antibiotics are beneficial [9], [10]. Beneficial effects have been reported, amongst others, for chloramphenicol, meropenem, azithromycin, rifaximin and tigecycline [11]. Azithromycin, rifaximin, meropenem and tigecycline were also found to be beneficial in the German EHEC/STEC outbreak in 2011 – they neither increased phage activity or toxin release and improved intestinal pathogen elimination [12]. Toxin production was only significantly increased under ciprofloxacin. Due to the risk of ESBL production in EHEC infections with extra-intestinal or generalized forms, carbapenems such as meropenem are now considered as first-line treatments [13].

Diverticulitis as symptomatic diverticulosis is a special case of bacterial gastrointestinal infection, generally requiring surgery. In some forms, such as uncomplicated diverticulitis, which are at risk of a complicated progression (arterial hypertension, chronic kidney disease, immunosuppression), antibiotic treatment is recommended. The basis of the treatment are the same drugs recommended for complicated intra-abdominal infections. Cefuroxime, ciprofloxacin, moxifloxacin, ampicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam are most commonly used [14]. However, any treatment for these polymicrobial infections must be individual, adapted to the patient and planned taking account of the potential risk for multidrug-resistant pathogens. Further information on this issue can be found in chapter 7 [15], for example the section on peritonitis. Another special case are infections by entero- and cytotoxin-producing strains of *Clostridium difficile*. Their prevalence has increased dramatically since the 2000s through the emergence of new hypervirulent variants (especially ribotype O27/NAP-1), as well as the number of severe progressions, associated with treatment failure and a relapse rate of at least 20–25% in the wake of

previous treatment regimens. To estimate the severity of an infection with *Clostridium difficile* (CDI), the following parameters should be considered: Fever >38.5 °C, leukocytosis >15.000x 10⁹/l, left shift >20%, band neutrophils, hypoalbuminemia <30 g/l, creatinine increase >50% of baseline, lactate elevation ≥5 mmol/l and age >65 years. Established risk factors for recurrence are age >65 years, continuation or renewed antibiotic treatment and previous recurrence. Renal insufficiency and immunosuppression are factors that may be relevant.

In addition to the treatment of the pathogen, detection of a toxigenic *Clostridium difficile* infection (CDI) should possibly also lead to changes to ongoing antibiotic treatment. Colitogenic substances leading to the reduction or eradication of significant parts of the anaerobic gut flora, especially *Bacteroides fragilis* and *Prevotella intermedia*, should be replaced by less selective substances such as tigecycline. The selection of *Clostridium difficile* is driven by those antibiotics that have anaerobic activity and have attracted attention in recent years through frequent use. These include the cephalosporins of groups 2, 3 and 4, clindamycin, carbapenems, fluoroquinolones, trimethoprim/sulfamethoxazole but also penicillin combinations with anaerobic activity [16]. Both metronidazole and vancomycin also proved to be promoters of the selection of vancomycin-resistant enterococci [17].

Treatment of CDI is based on metronidazole, vancomycin, and fidaxomicin, the selection of which is based on the clinical severity, recurrence rate and risk of recurrence (see Table 5) [5]. Initial treatment of mild to severe infections without risk of relapse is still based on metronidazole and vancomycin. Oral application of metronidazole is the treatment of choice for mild to moderate progressions (diarrhea without risk factors for severe progression). Initial treatment of severe CDI or moderate CDI with severe risk factors is with vancomycin, the treatment of a recurrence or CDI with a high risk of recurrence, usually in patients >65 years of age and in patients who did not respond to metronidazole [18], is carried out with fidaxomicin. There is no clear preference for the treatment of the first recurrence, vancomycin and fidaxomicin are competing options. The latter narrow action spectrum substance has advantages in that it does not significantly impact the anaerobic microbiome of the intestine and reduces toxin production. These are reasons why lower recurrence rates were seen in studies compared to vancomycin but with comparably good treatment success [19], [20]. The main indication for fidaxomicin is therefore in the treatment of *Clostridium difficile* infection recurrences, in the first recurrence still as an alternative to vancomycin, in the second recurrence as the drug of choice as an alternative to vancomycin with gradual reduction. In addition, there is now proven resistance to vancomycin in European countries, which show that treatment options are decreasing: Rates of 3.1–12% were found in Spain, 15% in Italy and 4% in Denmark [21]. Metronidazole also has relevant resistance rates in Europe: 6.3% in Spain [22], 2.5% in Switzerland, 4.5% in the Czech Republic and 8.7% in Denmark [21]. At least

Table 4: Recommendations for targeted antibiotic treatment in case of known pathogens (according to [7] and [37])

Pathogen	Antibiotic	Dosage	Duration of treatment	Particulars	RG
Salmonellae	Ciprofloxacin	2x 500 mg/day p.o. or 2x 400 mg/ day i.v.	5–7 days In case of focal seeding, set longer duration on a case by case basis	Children: Ampicillin 100 mg/kg body weight In case of vascular prostheses, vascular aneurysms, foreign material (prostheses, etc.), AB treatment should be considered	B
		In case of pathogen persistence >3 months 1 g/day p.o.	4 weeks	Eradication concept in special cases	B
Shigella	Azithromycin Ciprofloxacin	500 mg/day p.o. 2x 500 mg/day p.o. or 2x 400 mg/ day i.v.	3 days 3–5 days	Increased ciprofloxacin resistance rates in Asia In homosexual men with and without HIV infection high ciprofloxacin resistance rates with <i>S. sonnei</i> in Europe	B
	Ceftriaxone	1x 2 g i.v.	5 days	Empirical trial with ceftriaxone in HIV or Asian origin	B
<i>Campylobacter</i> spp.	Azithromycin	500 mg/day p.o. or 1x 1 g p.o.	3 days one-off	BEWARE: Macrolide resistance 5–10%, quinolone resistance in Europe >40%, treatment therefore only after resistogram or empirically with azithromycin in severe cases	B
<i>Yersinia</i> spp. (enterocolitis)	Ciprofloxacin	2x 500 mg p.o. 2x 400 mg i.v.	5–7 days	Clinically often “pseudo-appendicitis”, sub-acute onset	B
	Cotrimoxazole	2x 960 mg/day p.o. or i.v.	5–7 days		B
<i>Yersinia</i> spp. (bacteremia)	Ceftriaxone	1x 2 g/day i.v.	7–14 days		B
	Ciprofloxacin	2x 500 mg p.o. 2x 400 mg i.v.	7–14 days		B
<i>Escherichia coli</i> EPEC	None			Cotrimoxazole can shorten the duration of diarrhea according to old data [38] but nowadays significant resistances have to be considered.	B
<i>Escherichia coli</i> ETEC	None or Azithromycin	1x 1 g p.o. 1x 500 mg p.o.	one-off 3 days		B
<i>Escherichia coli</i> EIEC	Azithromycin Ciprofloxacin	1x 500 mg p.o. 2x 500 mg p.o. 2x 400 mg i.v.	3 days 3–5 days		B
<i>Escherichia coli</i> EHEC	None				A
	Ciprofloxacin*			*unclear: Ciprofloxacin increases toxin release [8], antibiotic treatment may be beneficial [10].	C
	Meropenem			Extra-intestinal/generalized: First choice carbapenem [9], [13]	C
	Azithromycin			Intestinal pathogen elimination improved [12]	C

RG: recommendation grade

until 2013, no resistance was found in Germany in the 500 isolates tested in the 2013 PEG study [23]. Alternatives to these three preparations, which however were only clinically tested in case series, are rifaximin, which according to studies has resistance rates from 5.1% in hospitalized patients [23] to 40.4% in Germany (compare 0% in Austria and 2.5% in Switzerland) [21] and tigecycline [24].

Teicoplanin is said to be more effective than vancomycin in older data but has never established itself in the treatment of CDI [25], [26]. With fusidic acid, development of resistance was often observed during treatment [27].

The use of probiotics is controversial with *Escherichia coli* Nissle or preparations with *Saccharomyces boulardii*,

Table 5: Recommendation for treatment of a *Clostridium difficile* infection [modified after [6], [7], [35]]

Clinical classification	Treatment	Dose	Duration of treatment	RG
Light	Metronidazole	3x 500 mg p.o.	10 (-14) days	A
	Vancomycin	4x 125 mg p.o.	10 (-14) days	A
	Discontinuation of triggering antibiotic treatment			C
Severe	Vancomycin	4x 125–500* mg p.o.	10 (-14) days	A
	Fidaxomicin	2x 200 mg p.o.	10 days	B
Severe with complications	Vancomycin	4x 125–500 mg p.o.	10 (-14) days	A
	(plus) metronidazole	3x 500 mg i.v.	10 (-14) days	A
	(plus) vancomycin retention enemas	500 mg (per 100 ml NaCl solution) 4x daily, intracolonic	10 days	B
First recurrence	Vancomycin	4x 125–500 mg p.o.	10 (-14) days	B
	Fidaxomicin	2x 200 mg p.o.	10 days	B
Multiple recurrences	Vancomycin	4x 125–500 mg p.o. (10 days) followed by gradual reduction for at least 3 weeks (for example 125–500 mg p.o., every 2–3 days)	5–7 weeks	B
	Fidaxomicin	2x 200 mg p.o.	10 (-14) days	B

RG: recommendation grade

* The option of vancomycin orally at the dose of 4x 500 mg may be chosen in cases of intestinal motility disorders to achieve faster onset of effective bactericidal levels. A better response has not been proven.

Bifidobacterium spp. and *Lactobacillus rhamnosus*. In the case of *Saccharomyces boulardii* as a probiotic, fungemia is reported in critically ill oncology patients [28]. A Cochrane analysis concludes that out of 8,014 study patients, only 352 were older than 18 and therefore because of the heterogeneity of studies regarding study endpoints and the substances used, there is currently no recommendation for the treatment of acute infectious gastroenteritis [29]. Although probiotics are not therapeutically successful in CDI, they support adequate antibiotic treatment and can improve the patient's condition. However, this has so far only been shown convincingly for antibiotic-associated diarrhea [30]. The administration of probiotics cannot sufficiently fulfill the need for reconstitution of the anaerobic flora in the microbiome of the intestine. The "transplantation" of feces in the sense of a fecal microbiome transfer (FMT) is more successful. An analysis of the numerous available case series and case reports shows that methodologically nasogastric instillation has a success rate of only 77%, whereas rectal colonoscopic application has a better success rate of up to 94% [31]. A permanent resolution was achieved in 90% of patients with multiple relapsing CDI who took capsule-enclosed feces for two days [32]. Fecal microbiome transplantation can achieve long-term fecal flora restoration for up to 24 weeks. This experimental treatment has gained attention since a randomized controlled trial in patients with multiple CDI recurrence was prematurely terminated in the Netherlands because after including only 43 patients, fecal transplantation was significantly superior to conventional treatment with vancomycin in terms of response to treatment and recurrence-free response ("sustained response") [33]. However, the un-

derstanding of immunological relationships and the resulting consequences regarding FMT is still incomplete. Also, the labor-intensive production of the transplants has not been standardized to date; it is essential to ensure appropriate extensive exclusion tests regarding infection risks (such as HIV, hepatitis B/C, intestinal pathogens). To date there is neither internationally-binding agreement nor is there a final decision on the approval of transplants as a drug (with the purpose of healing patients) or – as with any transplant – as a medical product [34]. The discussion about the status of the FMT is ongoing in Europe and North America and therefore potentially confronts practitioners, who must invoke case by case healing attempts, with forensic issues. There is currently no evidence for FMT as standard treatment for recurrent CDI, so a general recommendation for clinical practice is not possible. This is seen differently in a European recommendation [35], with reference to the only randomized controlled trial on FMT available to date [32].

In case of a severe clinical picture and strong suspicion of a *Clostridium difficile* etiology, calculated treatment should begin empirically. Only with very light symptoms can a delay before initiating causal treatment be possible after discontinuing antibiotic treatment if the diarrhea is subsiding.

Note

This is the fourteenth 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 Chemo-

therapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

- World Health Organization (WHO). Diarrhoeal disease – Fact Sheet No. 330. 2013 Apr [cited 2015 Sep 30]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>
- Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, Lerch MM. Entwicklung infektiöser Durchfallerkrankungen zwischen den Jahren 2000 und 2012 [Development of gastrointestinal infectious diseases between 2000 and 2012]. *Z Gastroenterol.* 2014 Jun;52(6):549-57. DOI: 10.1055/s-0033-1356442
- Wilking H, Spitznagel H, Werber D, Lange C, Jansen A, Stark K. Acute gastrointestinal illness in adults in Germany: a population-based telephone survey. *Epidemiol Infect.* 2013 Nov;141(11):2365-75. DOI: 10.1017/S0950268813000046
- Robert Koch-Institut, editor. Shigellose: Ratgeber für Ärzte. 2015. Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Shigellose.html
- Lübbert C, John E, von Müller L. Clostridium difficile infection: guideline-based diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Oct;111(43):723-31. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0723
- Lübbert C. Antimicrobial therapy of acute diarrhoea: a clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(2):193-206. DOI: 10.1586/14787210.2016.1128824
- Hagel S, Epple HJ, Feurle GE, Kern WV, Lynen Jansen P, Malfertheiner P, Marth T, Meyer E, Mielke M, Moos V, von Müller L, Nattermann J, Nothacker M, Pox C, Reisinger E, Salzberger B, Salzer HJ, Weber M, Weinke T, Suerbaum S, Lohse AW, Stallmach A; Weitere Mitglieder der Leitlinienkommission sind am Ende des Beitrags gelistet. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple [S2k-guideline gastrointestinal infectious diseases and Whipple's disease]. *Z Gastroenterol.* 2015 May;53(5):418-59. DOI: 10.1055/s-0034-1399337
- Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 infections. *N Engl J Med.* 2000 Jun;342(26):1930-6. DOI: 10.1056/NEJM200006293422601
- Geerdes-Fenge HF, Löbermann M, Nürnberg M, Fritzsche C, Koball S, Henschel J, Höhn R, Schober HC, Mitzner S, Podbielski A, Reisinger EC. Ciprofloxacin reduces the risk of hemolytic uremic syndrome in patients with Escherichia coli O104:H4-associated diarrhea. *Infection.* 2013 Jun;41(3):669-73. DOI: 10.1007/s15010-012-0387-6
- Ostroff SM, Kobayashi JM, Lewis JH. Infections with Escherichia coli O157:H7 in Washington State. The first year of statewide disease surveillance. *JAMA.* 1989 Jul;262(3):355-9. DOI: 10.1001/jama.1989.03430030043031
- Bielaszewska M, Idelevich EA, Zhang W, Bauwens A, Schaumburg F, Mellmann A, Peters G, Karch H. Effects of antibiotics on Shiga toxin 2 production and bacteriophage induction by epidemic Escherichia coli O104:H4 strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Jun;56(6):3277-82. DOI: 10.1128/AAC.06315-11
- Nitschke M, Sayk F, Härtel C, Roseland RT, Hauswaldt S, Steinhoff J, Fellermann K, Derad I, Wellhöner P, Büning J, Tiemer B, Katalinic A, Rupp J, Lehnert H, Solbach W, Knobloch JK. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative Escherichia coli O104:H4. *JAMA.* 2012 Mar;307(10):1046-52. DOI: 10.1001/jama.2012.264
- Menne J, Nitschke M, Stingle R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickenscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmüller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbacher M, Kunzendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Münte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schöcklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Vishedyk M, Weissenborn K, Wellhöner P, Wiesner M, Zeissig S, Büning J, Schiffer M, Kuehbacher T; EHEC-HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ.* 2012 Jul;345:e4565. DOI: 10.1136/bmj.e4565
- Leifeld L, Germer CT, Böhm S, Dumoulin FL, Häuser W, Kreis M, Labenz J, Lembcke B, Post S, Reinshagen M, Ritz JP, Sauerbruch T, Wedel T, von Rahden B, Kruijs W. S2k-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis [S2k guidelines diverticular disease/diverticulitis]. *Z Gastroenterol.* 2014 Jul;52(7):663-710. DOI: 10.1055/s-0034-1366692
- Eckmann C, Isenmann R, Kujath P, Pross A, Rodloff AC, Schmitz FJ. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Intraabdominelle Infektionen [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Intra-abdominal infections]. *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc13. DOI: 10.3205/id000057
- Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Apr;69(4):881-91. DOI: 10.1093/jac/dkt477
- Al-Nassir WN, Sethi AK, Li Y, Pultz MJ, Riggs MM, Donskey CJ. Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of Clostridium difficile-associated disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Jul;52(7):2403-6. DOI: 10.1128/AAC.00090-08
- Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, Godin D, Bourassa C. Increasing risk of relapse after treatment of Clostridium difficile colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis.* 2005 Jun;40(11):1591-7. DOI: 10.1086/430315
- Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med.* 2011 Feb;364(5):422-31. DOI: 10.1056/NEJMoa0910812
- Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, Krulicki W. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of Clostridium difficile infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin Infect Dis.* 2012 Aug;55 Suppl 2:S132-42. DOI: 10.1093/cid/cis338
- Freeman J, Vernon J, Morris K, Nicholson S, Todhunter S, Longshaw C, Wilcox MH; Pan-European Longitudinal Surveillance of Antibiotic Resistance among Prevalent Clostridium difficile Ribotypes Study Group. Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent Clostridium difficile ribotypes. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Mar;21(3):248.e9-248.e16. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.09.017

22. Peláez T, Alcalá L, Alonso R, Rodríguez-Crèixems M, García-Lechuz JM, Bouza E. Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Jun;46(6):1647-50. DOI: 10.1128/AAC.46.6.1647-1650.2002
23. Körber-Irrgang B, von Müller M, Westenberger J, Hafner D, Herrmann M, Kresken M; Working Party "Antimicrobial Resistance" of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Comparative susceptibilities of *Clostridium difficile* isolates to fidaxomicin obtained from community and hospitalized patients: results of the PEG 2013 study. In: 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2016 Apr 9-12; Amsterdam, Netherlands. P0615.
24. Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O, Blom H, Biemond-Moeniralam HS, Hornef M, Welte T, Kuijper EJ. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun;48(12):1732-5. DOI: 10.1086/599224
25. Bricker E, Garg R, Nelson R, Loza A, Novak T, Hansen J. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD004610. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub2
26. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, Rees R, Taylor B, Wood E, Malakun R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;(9):CD004610. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub4
27. Norén T, Wullt M, Akerlund T, Bäck E, Odenholt I, Burman LG. Frequent emergence of resistance in *Clostridium difficile* during treatment of *C. difficile*-associated diarrhea with fusidic acid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Sep;50(9):3028-32. DOI: 10.1128/AAC.00019-06
28. Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, Eiros JM, Pérez MJ, Sánchez-Somolinos M, Rincón C, Hortal J, Peláez T. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis*. 2005 Jun;40(11):1625-34. DOI: 10.1086/429916
29. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;(11):CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3
30. Allen SJ. The potential of probiotics to prevent *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Mar;29(1):135-44. DOI: 10.1016/j.idc.2014.11.002
31. Kleger A, Schnell J, Essig A, Wagner M, Bommer M, Seufferlein T, Härter G. Fecal transplant in refractory *Clostridium difficile* colitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Feb;110(7):108-15. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0108
32. Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA*. 2014 Nov;312(17):1772-8. DOI: 10.1001/jama.2014.13875
33. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013 Jan;368(5):407-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037
34. Smith MB, Kelly C, Alm EJ. Policy: How to regulate faecal transplants. *Nature*. 2014 Feb;506(7488):290-1. DOI: 10.1038/506290a
35. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Mar;20 Suppl 2:1-26. DOI: 10.1111/1469-0691.12418
36. Robert Koch-Institut, editor. *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016*. 2017. Available from: <http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuecher/2016.html?nn=2374622>
37. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis*. 2001 Jan;32(2):263-9. DOI: 10.1086/318457
38. Thorén A, Wolde-Mariam T, Stintzing G, Wadström T, Habte D. Antibiotics in the treatment of gastroenteritis caused by enteropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis*. 1980 Jan;141(1):27-31. DOI: 10.1093/infdis/141.1.27

Corresponding author:

Prof. Dr. Reinier Mutters
 Institut für Medizinische Mikrobiologie und
 Krankenhaushygiene, Philipps-Universität Marburg,
 Hans-Meerwein Straße 2, 35043 Marburg, Germany
mutters@staff.uni-marburg.de

Please cite as

Mutters R, Walger P, Lübbert C. *Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Bakterielle gastrointestinale Infektionen*. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc06.
 DOI: 10.3205/id000050, URN: urn:nbn:de:0183-id0000501

This article is freely available from

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000050.shtml>

Published: 2020-03-26

Copyright

©2020 Mutters 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/>.