

S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Version 2.1 – November 2023

AWMF-Registernummer: 021 - 024

Autoren

Carolin F. Manthey¹, Hans-Jörg Epple², Klaus-Michael Keller³, Christoph Lübbert⁴, Carsten Posovszky⁵, Michael Ramharter⁶, Philipp Reuken⁷, Sebastian Suerbaum⁸, Maria Vehreschild⁹, Thomas Weinke¹⁰, Marylyn M. Addo^{6, 11}, Andreas Stallmach⁷, Ansgar W. Lohse⁶

Collaborators

Rüdiger Adam, Christian Bogdan, Antje Flieger, Fabian Frost, Angelika Fruth, Stefan Hagel, Katrin Katzer, Jens M. Kittner, Gerd Klock, Benno Kreuels, Luise Martin, Jakob Malsy, Harald Matthes, Markus Menges, Mark Oette, Jutta Riemer, Camilla Rothe, Stefan Schmiedel, Volker Schmitz, Peter Walger

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse

I. Medizinische Klinik und Poliklinik Gastroenterologie - Schwerpunkt Gastroenterologie;

Sektionen Infektions- und Tropenmedizin,

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martinistr. 52

20246 Hamburg

Deutschland

E-Mail: a.lohse@uke.de

Institute

1. Gemeinschaftspraxis Innere Medizin Witten, Witten, Deutschland
2. Antibiotic Stewardship, Vorstand Krankenversorgung, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
3. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Wiesbaden, Deutschland
4. Bereich Infektiologie und Tropenmedizin, Medizinische Klinik I (Hämatologie, Zelltherapie, Infektiologie und Hämostaseologie), Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland
5. Universitäts-Kinderspital Zürich, Zürich, Schweiz
6. I. Medizinische Klinik und Poliklinik - Schwerpunkt Gastroenterologie; Sektionen Infektions- und Tropenmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
7. Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Zentrale Endoskopie), Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
8. Universität München, Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, München, Deutschland
9. Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland
10. Klinik für Gastroenterologie und Infektiologie, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, Deutschland
11. Institut für Infektionsforschung und Impfstoffentwicklung Sektion Infektiologie, I. Med. Klinik, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	8
Abbildungsverzeichnis.....	8
Informationen zur Leitlinie.....	9
Herausgeber.....	9
Federführende Fachgesellschaft.....	9
Geltungsbereich und Zweck.....	9
Zielorientierung der Leitlinie.....	10
Versorgungsbereich.....	10
Anwenderzielgruppe/Adressaten.....	10
Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen.....	11
Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften.....	11
Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten.....	12
1. Methodologisches Vorgehen.....	14
Evidenzsynthese.....	14
1.1.1 Grundlagen der Methodik.....	14
Schema der Empfehlungsgraduierung.....	14
Externe Begutachtung und Verabschiedung.....	15
1.1.2 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen.....	15
1.1.3 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie.....	15
1.1.4 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten.....	15
Verbreitung und Implementierung.....	16
1.1.5 Konzept zur Verbreitung und Implementierung.....	16
1.1.6 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	17
Redaktionelle Hinweise.....	17
Geschlechtsneutrale Formulierung.....	17
Partizipative Entscheidungsfindung.....	17
2. Leitlinie – Kapitel 1: Diagnostik der ambulant erworbenen Gastroenteritis.....	18
3. Leitlinie – Kapitel 2: Klinisches Bild und Therapie der akuten GI-Infektionen.....	36

4.	Leitlinie – Kapitel 3: Nosokomiale Diarrhö und <i>Clostridioides difficile</i>	64
5.	Leitlinie – Kapitel 4: Diarrhö bei Immundefizienz	80
6.	Leitlinie – Kapitel 5: Akute Gastroenteritis bei Reiserückkehrern	96
7.	Literaturverzeichnis	108

Abkürzungsverzeichnis

AAD	Antibiotika-assoziierten Diarrhö
AG	Arbeitsgruppe(n)
AGE	Akute infektiöse Gastroenteritis
AKI	Akuter Nierenfunktionsverlust
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDI	<i>Clostridioides difficile</i> -Infektion
CDV	Cidofovir
CMV	Cytomegaloviren
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.
DCCV	Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V.
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
DGKH	Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V.
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften e.V.
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V.
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DTG	Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit e.V.
EAEC	Enteroaggregative <i>E. coli</i>
EHEC	Enterohämorrhagische <i>Escherichia coli</i>
EIEC	Enteroinvasive <i>E. coli</i>
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay

EPEC	Enteropathogene <i>E. coli</i>
ESBL	Extended-Spectrum-Betalaktamasen
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ESPGHAN	Europäischen Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung
FMT	Fäkaler Mikrobiotatransfer
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
GDH	Glutamat-Dehydrogenase
GPGE	Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V.
hCMV	humanes Cytomegalievirus
HSCT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IfSG	Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (kurz: Infektionsschutzgesetz)
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LAMP	Loop-Mediated Isothermal Amplification
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MAK	Mykobakterium avium Komplex
MiQ	Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards
MRGN	Multiresistente gramnegative (Erreger)
MRSA	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
MSM	Mann, der Sex mit Männern hat
NAT	Nukleinsäureamplifikationstest
ORL	Orale Rehydrationslösung
ORT	Orale Rehydrations-therapie

PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V.
PPI	Protonenpumpen-Inhibitoren
RKI	Robert Koch-Institut
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase-Kettenreaktion
SGLT-1	Natrium/Glucose-Cotransporter 1
STIKO	Ständige Impfkommission
STX	Shigatoxin
TTP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
WHO	World Health Organisation

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Steuergruppe	12
Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe	12
Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen.....	14
Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke	14
Tabelle 5: Erreger infektiöser Gastroenteritiden mit Verweis auf Meldepflicht bei Nachweis im Stuhl.	20
Tabelle 6: Assoziation von bestimmten Symptomen und Risikofaktoren mit in Deutschland als autochthone Infektionen auftretenden Enteropathogenen. HUS: Hämolytisch-urämisches Syndrom; TTP: Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; MSM: Mann, der Sex mit Männern hat.	25
Tabelle 7: Kriterien, die für eine stationäre Aufnahme sprechen	38
Tabelle 8: Typische Komplikationen und Folgeerkrankungen bakterieller akuter Gastroenteritis (Erreger in alphabetischer Reihenfolge) ⁸⁹	38
Tabelle 9: Resistenzquoten von <i>Salmonella enterica</i> Subspezies enterica (Quelle: Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger am Robert Koch Institut, Bereich Wernigerode; 2012 – 2019). Die Analyse der Antibiotikaresistenzdaten erfolgte für epidemiologische Zwecke.....	62
Tabelle 10: Resistenzquoten von <i>Campylobacter jejuni</i> und <i>C. coli</i> (Quelle: Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger am Robert Koch Institut, Bereich Wernigerode, 2012 – 2022). Die Analyse der Antibiotikaresistenzdaten erfolgte für epidemiologische Zwecke.	63
Tabelle 11: Therapierelevante Risikofaktoren für eine rezidivierende CDI	70
Tabelle 12: Vancomycin – Ausschleischschema zur Therapie der rezidivierenden CDI	76
Tabelle 13: Ursachen chronischer Diarrhö bei Immundefizienz	80
Tabelle 14: Erreger und deren typische Konstellation von Anamnese und Immundefizienz*	85
Tabelle 15: Medikamentöse Therapie intestinaler Erreger bei reiseassoziiertes Diarrhoe und/oder Immundefizienz.....	93
Tabelle 16: Klinische Syndrome der Reisediarrhö	97
Tabelle 17: Ätiologie der Reisediarrhö.....	98

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Statistik meldepflichtiger infektiöser Gastroenteritiden 2022. Im Jahr 2022 wurden 72 HUS-, 571 Listeriose- und 343 Shigellose-Erkrankungen übermittelt, die die Referenzdefinition erfüllten ¹⁴	24
--	----

Informationen zur Leitlinie

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Geltungsbereich und Zweck

Gastrointestinale Infektionen machen etwa 60 % der in Deutschland meldepflichtigen Infektionskrankheiten aus und zählen vermutlich zu den häufigsten gastroenterologischen Erkrankungen^{1, 2}. Laut WHO gilt die akute Gastroenteritis als eine der fünf häufigsten Todesursachen^{3, 4}. Hervorgerufen werden die Infektionen hauptsächlich durch virale, bakterielle und parasitäre Erreger⁵. Die Initiative zur Erstellung einer Leitlinie zu gastrointestinalen Infektionen im Jahr 2015 begründete sich auf der Häufigkeit und enormen Bandbreite dieses Krankheitsbildes. Anhand einer epidemiologischen Studie wurde errechnet, dass allein in Deutschland jährlich 65 Millionen Episoden einer Durchfallerkrankung, in den meisten Fällen infektiöser Genese, auftreten³. Die meisten dieser Fälle werden zwar ambulant behandelt und bedürfen keiner speziellen Diagnostik, dennoch sah man sich gleichzeitig einer steigenden Anzahl von schwerwiegenden Infektionen mit erhöhter Rate an stationären Aufnahmen konfrontiert, z. B. durch schwere Verläufe von *Clostridioides difficile*-Infektionen⁶.

Nach einer zwischenzeitlich rückläufigen Inzidenz der insbesondere von Mensch zu Mensch übertragbaren Infektionen im Zuge der Isolationsmaßnahmen der Covid-19-Pandemie beobachten wir nun wieder eine deutlich steigende Inzidenz der infektiösen Durchfallerkrankungen in Deutschland (Norovirus 2019: 78.665 Fälle, 2020: 28.511 Fälle, 2022 45.455 Fälle). Es kann erwartet werden, dass die jährliche Inzidenz wieder ein ähnliches Niveau wie in einem typischen prä-pandemischen Jahr betragen wird. Dies wurde anhand eines mathematischen Modells für Norovirus-Infektionen berechnet⁷. In Frankreich wurde bereits ein deutlicher Wiederanstieg der Inzidenz für gastrointestinale Infektionen bei Kindern < 5 Jahren nach dem Ende des dritten Lockdowns im Sommer 2021 verzeichnet⁴. Insbesondere Kinder und Säuglinge sind gefährdet durch eine infektiöse Durchfallerkrankung. Die akute Gastroenteritis stellt die zweithäufigste Ursache für eine Vorstellung in der Notaufnahme von Kindern im Alter 1 – 5 Jahren dar, häufig werden die Kinder dann zur intravenösen Flüssigkeitssubstitution stationär betreut, trotz guter Daten für eine orale Gabe. Aktuell besteht daher dringender Bedarf, die Leitlinie zu aktualisieren und die derzeitige Studienlage zu berücksichtigen. An dieser Neufassung der Leitlinie waren auch Kollegen der Pädiatrie maßgeblich beteiligt und Empfehlungen für Kinder sind explizit hervorgehoben. Besonders gefährdet sind außerdem Patienten aufgrund von Vorerkrankungen und/oder aufgrund ihres hohen Alters. Eine dringende Notwendigkeit zum Update bestand außerdem bei den Empfehlungen zu Diagnostik, Einteilung und Therapie der *Clostridioides difficile*-Infektion (CDI). Nicht nur die Namensgebung des vormals als *Clostridium difficile* bezeichneten Erregers hat sich geändert, auch soll die Leitlinie die neuen internationalen Therapie-Empfehlungen berücksichtigen und diese im Kontext des deutschen Gesundheitssystems widerspiegeln. Eine weitere Neuigkeit in der Diagnostik besteht in der mittlerweile weit verbreiteten Verfügbarkeit von PCR-Panel-Tests zur Stuhldiagnostik. So führt die PCR-Diagnostik zu

deutlich mehr Erregernachweisen, jedoch mit unter Umständen fraglicher Relevanz. Daher sind hier der gezielte Einsatz und die Interpretation der Ergebnisse von entscheidender Bedeutung. Im Hinblick auf antibiotische Therapien wurde nun Ciprofloxacin aus der empirischen Therapie gestrichen, um den steigenden Resistenzen bei u. a. *Campylobacter* spp. sowie den nicht unerheblichen Nebenwirkungen dieses Medikaments gerecht zu werden. Wir sind überzeugt, dass die Neufassung der Leitlinie einen wichtigen Beitrag zu evidenzbasierter Medizin liefert, zusätzlich sollen durch die Kurzversion und Zusammenfassung die wichtigsten Empfehlungen leicht zugänglich im klinischen Alltag gemacht werden in der Hoffnung auf breitere Anwendung.

Zum Krankheitsbild des Morbus Whipple besteht kein Aktualisierungsbedarf. Dieses wurde daher in der vorliegenden Leitlinie nicht weiter berücksichtigt. Empfehlungen hierzu können weiterhin der alten Leitlinienversion entnommen werden.

Zielorientierung der Leitlinie

Das Ziel der Aktualisierung der S2k-Leitlinie „Gastrointestinale Infektionen“ ist es, den aktuellen Kenntnisstand zum klinischen Bild, der Diagnostik und der Therapie gastrointestinaler Infektionen auf Basis der zum Zeitpunkt der Erstellung bekannten wissenschaftlichen Evidenz zusammenzufassen, im Experten-Konsens zu bewerten und daraus praxisrelevante Empfehlungen abzuleiten. Die Leitlinie soll dabei einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern.

Ein besonderes Augenmerk liegt auf der Therapie von Patienten mit Immundefizienz, da hier je nach Grunderkrankung und Komorbiditäten Diagnostik und Therapie erschwert sind und insbesondere auch ein spezielles Erregerspektrum zu beachten ist. Gleiches gilt für die Reiserückkehrer, denen ebenfalls ein eigenes Kapitel gewidmet ist. Zusätzlich ist grundlegend zwischen Diagnostik und Erregerspektrum bei ambulanten und stationären Patienten zu unterscheiden. Diesem Punkt trägt das Kapitel zur nosokomialen Diarrhö Rechnung.

Diese Leitlinie gilt vornehmlich für das Erwachsenenalter, bezieht aber pädiatrische Aspekte mit ein. Für spezifische Empfehlungen im Kindesalter gilt die S2k-Leitlinie „*Akute infektiöse Gastroenteritis im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter*“ – AWMF-Registernummer 068-003⁸.

Versorgungsbereich

Ambulant und stationär, internistisch, infektiologisch, gastroenterologisch, tropenmedizinisch, immunologisch, mikrobiologisch, pädiatrisch

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an alle an der Diagnostik und Therapie beteiligten Berufsgruppen, insbesondere Internisten, Infektiologen, Gastroenterologen, Tropenmediziner, Mikrobiologen, Krankenhaushygieniker, Kinder- und Jugendmediziner, Patientenvertreter und dient zur Information für Hausärzte, Allgemeinmediziner, Immunologen, Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger) sowie Betroffene und Angehörige.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitlinie wurde federführend durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erstellt, die als Koordinierende Frau Prof. Dr. Marylyn Addo, Hamburg, Herrn Prof. Dr. Ansgar W. Lohse, Hamburg, und Herrn Prof. Dr. Andreas Stallmach, Jena, beauftragte. Methodisch verantwortlich waren Frau PD Dr. Petra Lynen Jansen und Herr Lars Klug, DGVS Geschäftsstelle, Berlin. Frau Dr. Cathleen Muche-Borowski, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Berlin, stand zur methodischen Beratung zur Seite und moderierte als neutrale Leitlinienexpertin die Konsensuskonferenz. Herr Torsten Karge stand für das Leitlinienportal zur Verfügung. Frau Celia Inselmann von der CGS-Usergroup übernahm die technische Betreuung der Konsensuskonferenz.

Das Leitlinienvorhaben wurde in der Zeitschrift für Gastroenterologie ausgeschrieben und auf der Webseite der AWMF veröffentlicht, so dass weitere Fachgesellschaften/Vertreter sich zur Mitarbeit melden konnten. Die für das Fachgebiet relevanten Fachgesellschaften und Patientengruppen wurden angeschrieben und um Nennung von Mandatsträgern gebeten.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM)
A. Flieger (Wernigerode), A. Fruth (Wernigerode)
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)
C. Lübbert (Leipzig), C. Rothe (München), S. Schmiedel (Hamburg), M. Vehreschild (Frankfurt)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
F. Frost (Greifswald)
- Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V. (DGKH)
P. Walger (Berlin)
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)
L. Martin (Berlin)
- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) e.V.
B. Kreuels (Hamburg), M. Ramharter (Hamburg)
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)
R. Adam (Mannheim), K.-M. Keller (Wiesbaden), C. Posovszky (Zürich)
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V. (PEG)
C. Bogdan (Erlangen), S. Hagel (Jena)
- Robert Koch-Institut (RKI)
A. Flieger (Wernigerode), A. Fruth (Wernigerode)

Die Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften (DGP) und die Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV) wurden zur Mitarbeit eingeladen, konnten das Leitlinienvorhaben aber auf Grund personeller Engpässe nicht unterstützen. Dennoch halten wir die Leitlinie auch für die Pflegewissenschaftler relevant. Nachdem es in der Leitlinie keine pathologische Fragestellung zu beantworten gab, wurde von einer Beteiligung der Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP) abgesehen.

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

- Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte e.V. (DSAI)
G. Klock (Frankfurt)
- Lebertransplantierte Deutschland e.V.
J. Riemer (Bretzfeld)

Neben der Steuergruppe ([Tabelle 1](#)) wurden fünf Arbeitsgruppen (AG) gebildet, die jeweils von zwei Leitern geleitet wurden ([Tabelle 2](#)). In den AG arbeiteten neben Gastroenterologen, Infektiologen, Mikrobiologen, Immunologen, Tropenmedizinern, Pädiatern, Internisten auch Patientenvertreter mit.

Tabelle 1: Steuergruppe

Name	Ort	Zuständigkeit
M. Addo	Hamburg	DGVS
A. W. Lohse	Hamburg	DGVS
C. Manthey	Witten	DGVS
P. Reuken	Jena	DGVS
A. Stallmach	Jena	DGVS

Tabelle 2: Mitglieder der Leitliniengruppe

AG 1: Diagnostik der ambulant erworbenen Gastroenteritis	AG-Leitung	H.-J. Epple, Berlin (DGVS) S. Suerbaum, München (DGVS)
	AG-Mitglieder	A. Flieger, Wernigerode (DGHM, RKI) A. Fruth, Wernigerode (DGHM, RKI)
AG 2: Klinisches Bild und Therapie der ambulant erworbenen Gastroenteritis	AG-Leitung	K.-M. Keller, Wiesbaden (GPGE) C. Manthey, Witten (DGVS)
	AG-Mitglieder	F. Frost, Greifswald (DGIM)

		J. M. Kittner, Neunkirchen (DGVS) V. Schmitz, Bonn (DGVS)
AG 3: Nosokomiale Diarrhö und <i>Clostridioides difficile</i>	AG-Leitung	C. Lübbert, Leipzig (DGI) M. Vehreschild, Frankfurt a. M. (DGI)
	AG-Mitglieder	C. Bogdan, Erlangen (PEG) S. Hagel, Jena (PEG) K. Katzer, Jena (DGVS) H. Matthes, Berlin (DGVS) P. Walger, Berlin (DGKH)
AG 4: Diarrhö bei Immundefizienz	AG-Leitung	C. Posovszky, Zürich (GPGE) P. Reuken, Jena (DGVS)
	AG-Mitglieder	R. Adam, Mannheim (GPGE) G. Klock, Frankfurt (DSAI) L. Martin, Berlin (DGPI) M. Oette, Köln (DGVS) J. Riemer, Bretzfeld (Lebertransplantierte)
AG 5: Akute Gastroenteritis bei Reiserückkehrern	AG-Leitung	M. Ramharter, Hamburg (DTG) T. Weinke, Potsdam (DGVS)
	AG-Mitglieder	B. Kreuels, Hamburg (DTG) M. Menges, Schwäbisch Hall (DGVS) C. Rothe, München (DGI) S. Schmiedel, Hamburg (DGI)
Koordinierende		M. Addo, Hamburg (DGVS) A. Lohse, Hamburg (DGVS) A. Stallmach, Jena (DGVS)

1. Methodologisches Vorgehen

Die methodische Erstellung der Leitlinie folgt dem Regelwerk der AWMF und dem Leitlinienprogramm der DGVS.

Evidenzsynthese

1.1.1 Grundlagen der Methodik

Die Literaturrecherche wurde individuell in den einzelnen Arbeitsgruppen durchgeführt. Die Details zur Suche und Auswahl sind im Leitlinienreport dargestellt.

Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Stärke der Empfehlung ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in [Tabelle 3](#). Die Konsensstärke wurde gemäß [Tabelle 4](#) festgelegt.

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Beschreibung	Syntax
starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
offen	kann

Tabelle 4: Einteilung der Konsensstärke

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	≥ 95
Konsens	$\geq 75 - 95$
Mehrheitliche Zustimmung	$\geq 50 - 75$
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50

Empfehlungen, die unverändert aus der letzten Leitlinie übernommen wurden, wurden mit „Geprüft 2023“ gekennzeichnet. Die mit „Modifiziert 2023“ gekennzeichneten Empfehlungen wurden im Vergleich zur vorherigen Version von 2015 überarbeitet. Neu in die Leitlinie aufgenommene Empfehlungen wurden mit der Bezeichnung „Neu 2023“ kenntlich gemacht.

Priorisierung von Empfehlungen

Um die Neufassung der Leitlinie möglichst praxisnah zu gestalten, haben die Autoren der Steuergruppe eine Priorisierung der wichtigsten Empfehlungen vorgenommen. So sind diese Empfehlungen aus Sicht der Autoren als wegweisend für den klinischen Alltag anzusehen und entsprechend farblich markiert.

Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Klug Entscheiden

Empfehlungen, die mit „Klug entscheiden“ gekennzeichnet sind, wurden für die „Klug entscheiden“-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin ausgewählt. Diese Empfehlungen sollen als konkrete Hilfestellung bei der Indikationsstellung zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen, um eine Unter- bzw. Überversorgung zu vermeiden. Weitere Informationen finden Sie unter <https://www.klug-entscheiden.com/>.

Externe Begutachtung und Verabschiedung

1.1.2 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die vollständige Leitlinie wurde von allen beteiligten Fachgesellschaften begutachtet und konsentiert und stand als Konsultationsfassung für 4 Wochen vom 16. Juni 2023 bis 17. Juli 2023 der Fachöffentlichkeit zur Kommentierung auf der DGVS Website zur Verfügung. Über die DGVS Webseite und den DGVS Newsletter wurde um Kommentierung gebeten. Alle Änderungsvorschläge sind im Leitlinienreport dargestellt.

1.1.3 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte redaktionell unabhängig. Die DGVS finanzierte die Nutzung des Leitlinienportals, das online Kickoff-Treffen und die Konsensuskonferenz inkl. Reisekosten. Eine finanzielle Beteiligung Dritter erfolgte nicht. Mandatsträgern und Experten arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich.

1.1.4 Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenskonflikten gaben alle Teilnehmenden ihre Erklärungen auf dem entsprechenden AWMF-Formular (Formblatt 2018) ab. Die Interessenkonflikte wurden von den Koordinierenden der Leitlinie und von Frau Muche-Borowski (AWMF) gesichtet, gemäß den AWMF-Kriterien als gering, moderat oder hoch bezüglich der einzelnen Empfehlungen kategorisiert und anschließend der Leitliniengruppe vor Beginn der Konsensuskonferenz präsentiert, die eine gemeinsame Bewertung der Interessenkonflikterklärungen durchführte. Zu betonen ist, dass bei keinem der Autoren einen Interessenskonflikt als hoch eingestuft wurde.

Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit und bezahlte Autoren-/oder Co-Autorenschaft wurden als geringe Interessenkonflikte gewertet und hatten keine Konsequenzen in Bezug auf die Abstimmungen.

Als moderat wurden nachfolgende Interessenkonflikte eingestuft:

- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)
- Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien: finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Als potenzieller Interessenkonflikt wurden folgende Firmen identifiziert: Tillotts Pharma (Hersteller von Dificlir (Fidaxomicin)).

Als hohe Interessenkonflikte wurden Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft) eingestuft. Hohe Interessenkonflikte mit Bezug zur Leitlinie wurden nicht identifiziert.

Im Ergebnis wurden bei zehn Experten moderate Interessenkonflikte festgestellt. Moderate Interessenkonflikte hatten eine Enthaltung bei der Abstimmung zur Folge, bzw. es fanden Doppelabstimmungen (1x ohne, 1x mit den Betroffenen, anonyme Abstimmung) bei den Empfehlungen 3.6, 3.9 und 5.7 statt. Die bei diesen Empfehlungen angegebene Konsensstärke wurde aus den Abstimmungsergebnissen ohne die acht am jeweiligen Tag der Konsensuskonferenz Anwesenden und von moderaten Interessenkonflikten betroffenen Experten abgeleitet.

Als schützende Faktoren vor Verzerrung werden darüber hinaus die interdisziplinäre, repräsentative Zusammensetzung der Leitliniengruppe sowie die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation eingeschätzt.

Alle Interessenerklärungen sind im Leitlinienreport dargestellt.

Verbreitung und Implementierung

1.1.5 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die deutsche Leitlinienversion wird neben der Zeitschrift für Gastroenterologie bei AMBOSS und auf den Homepages der DGVS (www.dgvs.de) und der AWMF (www.awmf.de) veröffentlicht. Eine englische Kurzversion der Leitlinie wird ebenfalls in der Zeitschrift für Gastroenterologie publiziert.

1.1.6 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit beträgt fünf Jahre (August 2028). Die Überarbeitung wird durch die Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden. Die Steuergruppe wird jährlich den Aktualisierungsbedarf der Leitlinie prüfen. Als Ansprechpartner steht Ihnen die DGVS Geschäftsstelle (leitlinien@dgvs.de) zur Verfügung.

Redaktionelle Hinweise

Geschlechtsneutrale Formulierung

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

Partizipative Entscheidungsfindung

Alle Empfehlungen der Leitlinie sind als Empfehlungen zu verstehen, die im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Ärzten und Patienten und ggf. den Angehörigen getroffen werden und umzusetzen sind.

Besonderer Hinweis

1. Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten oder eine Spezialistin zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der DGVS mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

2. Leitlinie – Kapitel 1: Diagnostik der ambulant erworbenen Gastroenteritis

Empfehlung 1.1. Keine routinemäßige Erregerdiagnostik

Modifiziert 2023

Eine Erregerdiagnostik **soll** nur dann durchgeführt werden, wenn sich aus dem Ergebnis erwartungsgemäß medizinische, organisatorische oder melderechtliche Konsequenzen ergeben.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Eine sorgfältige Anamneseerhebung ist die wichtigste Voraussetzung für eine evidenzbasierte und kosteneffektive Diagnostik. Die Anamnese sollte klinische, demographische und epidemiologische Faktoren aktiv erfassen^{9, 10}, die

- möglicherweise Rückschlüsse auf Infektionsquelle und Transmissionsketten erlauben (Reiseaktivität, Nahrungsmittelanamnese, Erkrankungen im sozialen Umfeld, Tierkontakt),
- Risikofaktoren für eine *C. difficile*-Infektion oder einen schweren Verlauf darstellen (Antibiotikaexposition, dysenterische Beschwerden, Fieber, Blutbeimengungen im Stuhl, Immunsuppression, Komorbiditäten)
- eine epidemiologische Häufung erkennen lassen (Arztmeldepflicht nach §6 IfSG)
- ggfs. zur Verhinderung weiterer Infektionen beitragen können (beruflicher Umgang mit Nahrungsmitteln, Tätigkeit im Bereich einer nicht-privaten Gemeinschaftsverpflegung; Arztmeldepflicht nach §6 und §42 IfSG).

In Übereinstimmung mit den Prinzipien des „Klug Entscheidens“¹¹ sollte eine Erregerdiagnostik nur dann durchgeführt werden, wenn ihr Ergebnis erwartungsgemäß therapeutische Konsequenzen nach sich zieht, zu einer Änderung des Hygienemanagements führt oder für das öffentliche Gesundheitswesen von Bedeutung sein kann. Folgende allgemeine Gesichtspunkte sind für die Beurteilung der Indikation zur mikrobiologischen Abklärung wichtig:

1. Die meisten Episoden einer infektiösen Gastroenteritis sind selbstlimitierend. Ihre Therapie ist supportiv. Eine Diagnostik mit Sicherung des Erregers hat meist keine therapeutische Konsequenz^{12, 13}.
2. Die infektiöse Gastroenteritis ist ein sehr häufiges Krankheitsbild^{14, 15} und das Spektrum möglicher auslösender Pathogene ist umfangreich (siehe [Tabelle 5](#)).
3. Eine umfassende mikrobiologische Abklärung aller Patienten mit infektiöser Gastroenteritis wäre in Anbetracht des insgesamt geringen therapeutischen Nutzens gesundheitsökonomisch nicht zu vertreten.

4. In Deutschland wird die infektiöse Gastroenteritis am häufigsten durch enteropathogene Viren verursacht. Für diese Erreger steht derzeit keine spezifische Therapie zur Verfügung.
5. Auch infektionsepidemiologische Gründe (z. B. Ausbruchsverdacht) oder die Prävention möglicher Übertragungen (z. B. nosokomiales Auftreten, Beschäftigte in Nahrungsmittelverarbeitung) stellen mögliche Indikationen für eine Erregerdiagnostik dar. Im Rahmen einer Ausbruchsabklärung sind Isolierung und Anzucht des Erregers für die Bereitstellung des Erregers an das zuständige Nationale Referenzzentrum bzw. Konsiliarlabor von Bedeutung.

In der Regel suchen Patienten mit akuter Diarrhö im Mittel nach zwei Tagen einen Arzt auf¹⁶. Wenn keine Risiken für einen schweren Verlauf erkennbar sind und keine Hinweise für einen Ausbruch oder eine Gefährdung der öffentlichen Gesundheit vorliegen, wird ein Zuwarten ohne spezifische Diagnostik und Therapie empfohlen^{9, 10}. Im Gegensatz zu diesem, den Spontanverlauf abwartenden Vorgehen, ist bei Patienten mit den nachfolgend in Empfehlung 1.2 aufgeführten Konstellationen eine zeitnahe diagnostische Abklärung indiziert.

Vor dem Hintergrund der Meldepflicht nach §7 IfSG für eine Reihe der in [Tabelle 5](#) aufgeführten Erreger sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, dass der Anamneseerhebung eine besondere Bedeutung zukommt. Die namentliche Übermittlung einer akuten Erkrankung an das zuständige Gesundheitsamt wird durch das diagnostizierende Labor vollzogen (Labormeldepflicht), was jedoch die Probennahme und Anforderung einer Erregerdiagnostik durch den behandelnden Arzt voraussetzt. Für das klinische Bild des HUS und die Erkrankung sowie der Tod an einer *C.difficile*-Infektion mit klinisch schwerem Verlauf besteht zusätzlich eine Arztmeldepflicht nach §6 IfSG (siehe auch¹⁷).

Tabelle 5: Erreger infektiöser Gastroenteritiden mit Verweis auf Meldepflicht bei Nachweis im Stuhl.

Bakterien	Verursacher einer Lebensmittelvergiftung	Viren	Protozoen	Helminthen (Würmer)
<i>Escherichia coli</i> (EC):	<i>Staphylococcus aureus</i>	Rotaviren*	<i>Giardia lamblia</i> *	Plathelminthen
- Enterotoxinbildende EC (ETEC) *	<i>Bacillus cereus</i>	Adenoviren	<i>Cryptosporidium</i>	(Trematoden
- Enteroinvasive EC (EIEC) *	<i>Clostridioides perfringens</i>	Noroviren *	<i>parvum</i>	(<i>Schistosoma</i>),
- Enterohämorrhagische EC (EHEC) *		Sapoviren	<i>Entamoeba histolytica</i>	Zestoden)
- Enteropathogene EC (EPEC) *		Cytomegalievirus	<i>Cyclospora</i>	Trichinellen *
- Enteroaggregative EC (EAEC) *			<i>cayetanensis</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i> *			<i>Isospora belli</i>	
<i>Y. pseudotuberculosis</i> *				
<i>Clostridioides difficile</i> #				
<i>Campylobacter jejuni</i> *				
<i>Campylobacter coli</i> *				
Salmonellen *				
Shigellen *				
<i>Vibrio cholerae</i> *				
<i>Aeromonas</i>				
<i>Plesiomonas</i>				
Listerien **				
<i>Tropheryma whipplei</i>				

* Meldepflicht nach §7 IfSG, # Meldepflicht nach §6 IfSG

** *Listeria monocytogenes*; Meldepflicht für Nachweis aus dem Stuhl nur bei Ausbrüchen. Ansonsten Meldepflicht nur für den direkten Nachweis aus Blut, Liquor oder anderen normalerweise sterilen klinischen Materialien.

Empfehlung 1.2. Indikationen zur Erregerdiagnostik**Modifiziert 2023**

Bei Verdacht auf eine infektiöse Gastroenteritis **sollte** insbesondere in folgenden Situationen eine Erregerdiagnostik erfolgen:

- blutige Diarrhö
- schweres Krankheitsbild (z. B. Fieber, Dehydrierung, SIRS/Sepsis, HUS)
- Dauer der Diarrhö länger als 14 Tage
- Komorbiditäten, die bei einer infektiösen Gastroenteritis mit einem erhöhten Komplikationsrisiko assoziiert sind
- Immundefizienz
- Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten 3 Monate oder sonstige Risikofaktoren für eine *C. difficile*-Infektion (siehe Empfehlung 1.5)
- nosokomiale Diarrhö
- vor Einleitung einer empirischen antibiotischen Therapie der Durchfallerkrankung
- Arbeit in Nahrungsmittelverarbeitung oder Gemeinschaftseinrichtung
- Fallhäufung (≥ 2 Fälle) mit vermutetem epidemiologischem Zusammenhang

[Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Wie oben ausgeführt, ergibt sich die Sinnhaftigkeit einer ätiologischen Klärung der infektiösen Gastroenteritis aufgrund individualmedizinischer Aspekte oder aus dem Schutz Dritter. Daher sollte bei Zeichen eines schweren oder protrahierten Verlaufs, bei Vorliegen von Risikofaktoren für Komplikationen und auch bei erkennbarem Risiko für eine *C. difficile*-Infektion eine Erregerdiagnostik durchgeführt werden^{9, 10}. Darüber hinaus ist es sinnvoll, vor Beginn einer kalkulierten Antibiotikatherapie eine Erregerdiagnostik durchzuführen, um die Vermutung eines bakteriellen Erregers gegebenenfalls zu erhärten, die antiinfektive Therapie auf den eventuell gefundenen Erreger zu fokussieren, aber auch, um bei Nachweis einer viralen Genese eine empirisch eingeleitete Antibiotikatherapie umgehend zu beenden. Die Diagnostik bei Patienten, die in Gemeinschaftseinrichtungen oder lebensmittelverarbeitenden Institutionen arbeiten, dient klassischen infektionspräventiven Maßnahmen und ist bei positivem Nachweis gemäß §6 und §42 des IfSG mit einer namentlichen Meldepflicht verbunden. Ebenso ist eine Diagnostik beim Verdacht auf Ausbruchssituationen unerlässlich. Auch hier besteht nach §6 IfSG eine namentliche Meldepflicht bei Auftreten von zwei oder mehr gleichartigen Erkrankungen mit epidemiologischem Zusammenhang.

Die Dauer der Diarrhö bei einer Salmonellen- oder Campylobacter-Enteritis liegt im Mittel bei ca. 7 – 8 Tagen^{18, 19}. Auch bei schwerem Krankheitsbild sistieren die Symptome meist nach 14 Tagen²⁰. Aus differentialdiagnostischen Gründen wird daher bei länger als 14 Tage anhaltender Diarrhö eine Erreger-Diagnostik empfohlen.

Unabhängig von den oben genannten Aspekten ist eine Erregerdiagnostik sinnvoll auch bei Patienten, die aufgrund einer akuten Gastroenteritis hospitalisiert werden. Zwar besteht bei Patienten mit akuter Diarrhö unabhängig eines potenziellen Erregernachweises schon per se eine Isolierungspflicht. Aus der Kenntnis des Erregers ergeben sich aber dennoch möglicherweise Konsequenzen für das Hygienemanagement im Krankenhaus (z. B. mögliche Aerosol-Übertragung bei Norovirus). Sie ist zudem hilfreich, um ein mögliches Ausbruchsgeschehen erkennen zu können.

Bezüglich Indikation und Umfang der Diagnostik bei Patienten mit nosokomialer Gastroenteritis oder Immundefizienz sei auf die Empfehlungen 3.1 und 4.2 bis 4.5 verwiesen.

Empfehlung 1.3. Umfang der Erregerdiagnostik

Modifiziert 2023

Die sich aus Empfehlung 1.1 und 1.2 ergebende Basisdiagnostik **sollte** Untersuchungen auf *Campylobacter*, Salmonellen, Rotaviren und Noroviren umfassen (Ausnahme nosokomiale Diarrhö, s. Kapitel 3).

[Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Wenn bei gegebener Indikation (siehe Empfehlung 1.2) eine Erregerdiagnostik durchgeführt wird, sollte sie die häufigsten Erreger erfassen („Basisdiagnostik“). Eine Erweiterung der Erregerdiagnostik kann bei Vorliegen bestimmter Symptome oder Risikofaktoren sinnvoll sein (siehe [Tabelle 6](#)).

In einer prospektiven Studie aus Berlin vom August 2005 bis August 2007 zeigte sich, dass bei Patienten mit ambulant erworbener Gastroenteritis, die zur stationären Betreuung aufgenommen wurden, *Campylobacter spp.* (35 %) gefolgt von Noroviren (23 %), *Salmonella spp.* (20 %) und Rotaviren (15 %) die häufigsten Erreger sind²¹. Unter Betrachtung der Meldezahlen nach IfSG (siehe [Abbildung 1](#)) und vor dem Hintergrund der begrenzten diagnostischen Sensitivität und klinischen Konsequenz sollte somit in der rationalen und rationellen Diagnostik zunächst nach diesen häufigsten Erregern gesucht werden.

In Deutschland sind Norovirus-Infektionen als häufigste Ursache der Gastroenteritis gesichert. Die Viren sind hochinfektiös und zeichnen sich durch eine hohe Umweltresistenz aus. Sie werden von infizierten Personen über den Stuhl und mit Erbrochenem ausgeschieden. Eine Übertragung kann durch Schmierinfektionen (von Mensch zu Mensch oder über kontaminierte Lebensmittel bzw. Wasser) oder auch durch virushaltige Aerosole nach Erbrechen erfolgen. Norovirus-Infektionen betreffen alle Altersgruppen, aber am stärksten die Altersgruppen < 5 und > 79 Jahre, und führen besonders in den Wintermonaten zu Erkrankungen inkl. größeren Gruppenerkrankungen in Gemeinschaftseinrichtungen wie z. B. Kindergärten, Schulen, Pflegeheimen und Krankenhäusern²². Zum Nachweis einer Norovirus-Infektion werden molekularbiologische Methoden (i. d. R. PCR) wegen ihrer hohen Sensitivität bevorzugt²³, dennoch haben auch ELISA-basierte Antigennachweise ihre Vorteile (geringe Kosten, einfache Handhabung²⁴), bergen aber auch das Risiko von falsch positiven Ergebnissen^{25, 26} und sollten daher nicht als alleiniges

Diagnostikum verwendet werden. Die Diagnostik ist insbesondere aus krankenhaushygienischen Gründen notwendig, da bei Verdacht auf Norovirus-Infektion bzw. bei bestätigtem Virusnachweis besondere Hygienemaßnahmen (z. B. Einzelzimmerunterbringung, Tragen eines Mundschutzes, viruzides Händedesinfektionsmittel) notwendig sind.

Die *Campylobacter*-Enteritis ist die häufigste bakterielle meldepflichtige Krankheit in Deutschland. Die Sicherung der Diagnose durch Nachweis des Erregers erfolgt in der Regel durch Anzucht aus möglichst frischem Stuhl. Die Transportzeit der Probe ist auf Grund der Empfindlichkeit der Erreger gegenüber Temperaturschwankungen ein relevanter Faktor. Es ist grundsätzlich anzustreben, Proben für die Erregerdiagnostik im Stadium der akuten Symptomatik zu gewinnen und diese dem Labor so zeitnah wie möglich zuzustellen²⁷.

Enteritische Salmonellen sind in Deutschland der zweithäufigste bakterielle Erreger der infektiösen Gastroenteritis. Innerhalb der hier adressierten Erreger verursachen sie die höchste Mortalität²⁸. Erkrankungen treten als sporadische Fälle, Fallhäufungen z. B. in Familien oder größere Ausbrüche auf²⁹. Finden sich in der Basisdiagnostik Salmonellen, sollte aus epidemiologischen Gründen (Aufdeckung von Infektionsquellen und Verfolgung von Infektionswegen und -ketten) eine Serotypisierung durchgeführt werden. Mit ca. 70 – 80 % Anteil sind *S. Enteritidis* und *S. Typhimurium* in Deutschland die beiden häufigsten Salmonellenserovare bei Infektionen des Menschen¹⁴.

Die Rotavirus-bedingte Enteritis ist klinisch nicht von anderen infektionsbedingten Gastroenteritiden zu unterscheiden. Rotaviren stehen nach den Meldedaten des RKI an 3. Stelle der häufigen Gastroenteritiden verursachenden Erreger (siehe Abbildung 1); dieses spricht für die Diagnostik bei Patienten mit Gastroenteritis. Die Rotavirus-Gastroenteritis ist vornehmlich eine Erkrankung des Kindesalters und betrifft vor allem Säuglinge und Kleinkinder im Alter < 5 Jahren. Höhere Inzidenzen waren auch bei Personen > 69 Jahren zu beobachten; in dieser Altersgruppe verstarben auch vereinzelt Personen an einer Rotavirus-Gastroenteritis¹⁴. Nach der Einführung der Impfung wurde in einer australischen Studie eine Reduktion der Hospitalisierung von Kindern < 5 Jahren beobachtet, aber auch ein Anstieg ab der Altersgruppe ≥ 45 (insb. ≥ 65) Jahren³⁰. Ähnliche Trends (Anstieg des Altersmedians bei den Erkrankungen) werden auch in Deutschland gesehen. Bemerkenswert ist ebenso, dass in den letzten Jahren eine gestiegene Anzahl von Fällen in Ausbrüchen zu beobachten war; wobei in 2019 38 % der Ausbrüche in Pflege- und Altenheimen auftraten¹⁴. Aufgrund ähnlicher Transmissionswege wie bei der Norovirusinfektion ist die Erregerdiagnostik bei der Rotavirusinfektion insbesondere auch aus Gründen der Krankenhaushygiene, bedeutsam.

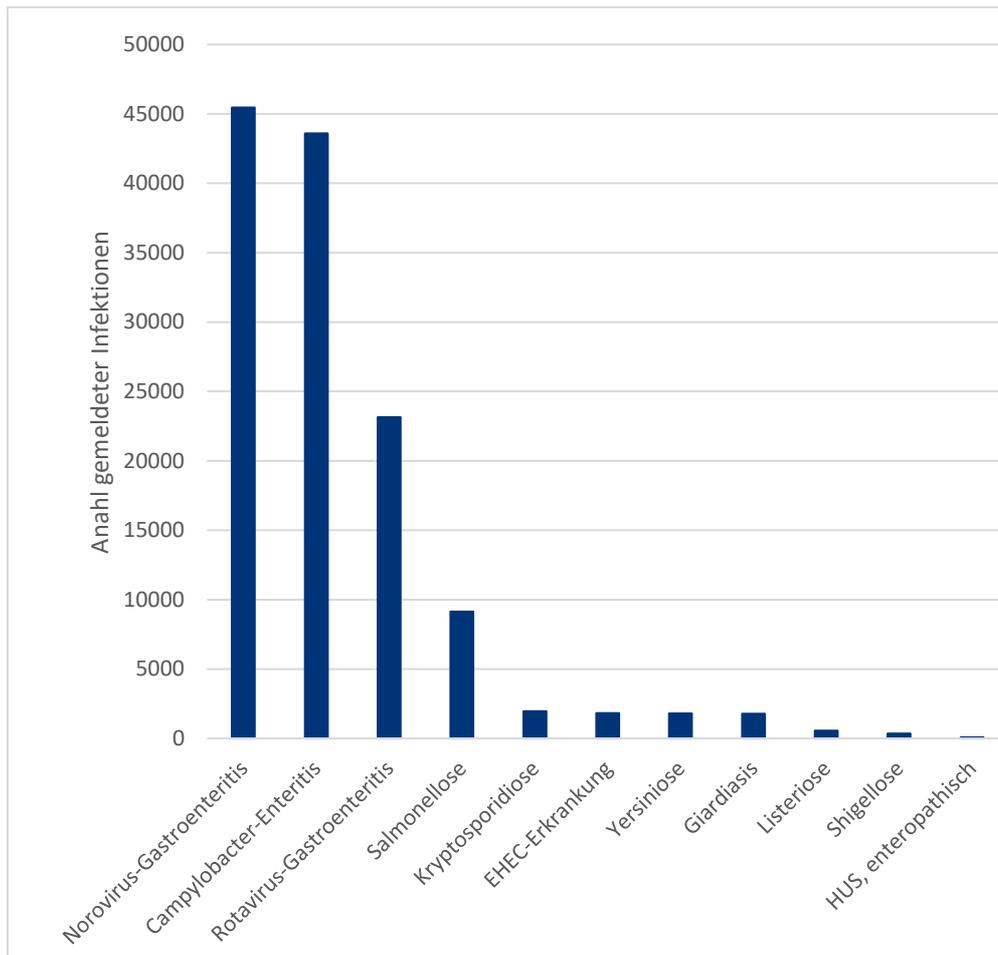


Abbildung 1: Statistik meldepflichtiger infektiöser Gastroenteritiden 2022. Im Jahr 2022 wurden 72 HUS-, 571 Listeriose- und 343 Shigellose-Erkrankungen übermittelt, die die Referenzdefinition erfüllten¹⁴.

Außer Campylobacter, Salmonellen, Rota- und Noroviren gibt es weitere Gastroenteritis-Erreger, die in Deutschland autochthone Infektionen auslösen können. Aus manchen Symptomen und/oder Risikofaktoren können sich Hinweise auf das auslösende Enteropathogen ergeben. Von besonderer Bedeutung sind die blutige Diarrhö, Anzeichen eines schweren inflammatorischen Krankheitsbilds, mikroangiopathische Komplikationen, Antibiotika-Exposition, und das Vorliegen einer Immundefizienz. [Tabelle 6](#) bietet eine Auflistung von mit diesen Erregern assoziierten Symptomen und Risikofaktoren, die ggfs. zur gezielten Erweiterung der Diagnostik genutzt werden können.

Tabelle 6: Assoziation von bestimmten Symptomen und Risikofaktoren mit in Deutschland als autochthone Infektionen auftretenden Enteropathogenen. HUS: Hämolytisch-urämisches Syndrom; TTP: Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; MSM: Mann, der Sex mit Männern hat.

Symptome / Risikofaktoren	Erreger
Blutige Diarrhö und schweres inflammatorisches Krankheitsbild	Enterohämorrhagische <i>E. coli</i> (EHEC)
	Shigellen
	<i>Entamoeba histolytica</i> (siehe Kapitel 5)
Hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, mikroangiopathische Komplikationen (HUS, TTP)	Enterohämorrhagische <i>E. coli</i> (EHEC)
Antibiotika-Exposition	<i>Clostridioides difficile</i> (siehe Empfehlung 1.4)
Diarrhödauer > 14 Tage	<i>Giardia lamblia</i>
	Kryptosporidien
Akute Diarrhö und neu aufgetretene respiratorische Symptome	SARS-Coronavirus-2
MSM	Shigellen
	<i>Giardia lamblia</i>
	<i>Campylobacter spp.</i>
Hämochromatose und andere Eisenüberladungssyndrome	<i>Yersinia spp.</i>
Immundefizienz	Vielzahl möglicher Erreger, unter anderem <i>Listeria monocytogenes</i> . Siehe ansonsten AG 4.

Enterohämorrhagische *Escherichia (E.) coli* besitzen die grundsätzliche Eigenschaft zur Bildung der Shigatoxine (Stx). Es gibt zwei Typen von Stx (*stx1*- und *stx2*Gen-kodiert) und die *stx*-Gene können in weitere Subtypen unterteilt werden (*stx1a* bis *stx1d* und *stx2a* bis *stx2i*). Schwere Erkrankungen, insbesondere blutige Durchfälle und Komplikationen wie hämorrhagische Kolitis und HUS, werden fast ausschließlich durch *stx2*-positive EHEC-Stämme des Subtyps *stx2a* und seltener *stx2c* oder *stx2d* hervorgerufen. Um eine Risikobewertung der Virulenz des Stammes (Bedeutung für die Prognose des Erkrankungsverlaufs und Wiederzulassung zu Gemeinschaftseinrichtungen ³¹) vorzunehmen, ist eine Subtypisierung der *stx*-Gene molekular mittels PCR möglich. Die weltweit bedeutendste EHEC-Serogruppe hinsichtlich schwerwiegender Erkrankungen ist O157. Aber auch andere Serotypen können

schwerwiegende Erkrankungen verursachen. Eine schwere EHEC-Epidemie in Deutschland im Jahr 2011 wurde durch den Serotyp O104:H4 hervorgerufen^{32, 33}.

Bei Verdacht auf EHEC-Infektion, insbesondere bei der klinischen Trias: blutige Diarrhö, hämolytische Anämie und Thrombozytenabfall, oder wenn es sich um Personen handelt, die im Lebensmittelbereich tätig sind oder Gemeinschaftseinrichtungen besuchen, ist dringend eine Diagnostik auf EHEC durchzuführen (§ 42 IfSG). Außerdem besteht eine namentliche Meldepflicht bereits bei Krankheitsverdacht (§ 6 IfSG). Die mikrobiologische Diagnostik von EHEC ist komplex; es gibt kein einfach nachzuweisendes phänotypisches Merkmal, mit dem EHEC schnell und sicher aus einer Stuhlanreicherungskultur diagnostiziert werden kann. Mittel der Wahl sind molekulare Verfahren zur Detektion der Shigatoxin (*stx*)-Gene. Die Nachweisbarkeit von EHEC mittels direkter PCR aus der Stuhlprobe hängt von der Erregerdichte ab (siehe auch MiQ: Qualitätsstandards in der mikrobiologischen Diagnostik, Gastrointestinale Infektionen³⁴). In der Regel wird eine Anreicherung des Erregers durch geeignete Kulturen empfohlen. Zur notwendigen und sinnvollen Kombination der verschiedenen Testverfahren wird auf die Empfehlungen des RKI und BfR verwiesen³⁵.

Shigellosen sind in Deutschland relativ selten und werden hauptsächlich durch *S. sonnei* (Anteil gegenwärtig etwa 70 %) und *S. flexneri* (Anteil gegenwärtig etwa 20 %) verursacht. Diese beiden Spezies führen überwiegend zu leichteren Erkrankungen, die aber hoch akut beginnen und sehr infektiös sein können. Die Mehrzahl der Shigellosen wird von Reisenden importiert (etwa 60 – 70 % der übermittelten Fälle, Prozentsatz rückläufig). *Shigella dysenteriae* 1-4 sowie einige *Shigella flexneri* 2a können zudem Shigatoxin bilden. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral durch Kontakt- oder Schmierinfektion im Rahmen enger Personenkontakte, z. B. im Kindergarten, im gemeinsamen Haushalt, oder durch kontaminierte Lebensmittel, (Trink-)Wasser oder Gebrauchsgegenstände. Auch bei sexuellem Analkontakt sowie gelegentlich durch medizinische Geräte kann der Erreger übertragen werden. Aufgrund der zunehmenden Resistenzproblematik bei Shigellen sollte die Therapie nach Durchführung einer Resistenztestung erfolgen. Der Anteil hochresistenter Shigellen ist in den letzten Jahren erheblich gestiegen (3-MRGN und 4-MRGN Isolate)³⁶.

Bei immunkompetenten Menschen kann sich aufgrund einer Infektion mit *Listeria monocytogenes* innerhalb weniger Stunden bis zu zwei Tagen eine schwere, fieberhafte, selbstlimitierende Gastroenteritis einstellen. Die Gefahr einer manifesten Erkrankung besteht hauptsächlich für abwehrgeschwächte Personen wie Neugeborene, alte Menschen, Patienten mit chronischen Erkrankungen (z. B. Tumoren, AIDS), Patienten unter Glukokortikoid-Therapie, Transplantierte und Schwangere. Die manifeste Listeriose äußert sich mit grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Muskelschmerzen sowie unter Umständen auch mit Erbrechen und Durchfall. Es kann zur Sepsis kommen. Daher sollte die Diagnostik im Verdachtsfall zwingend Blutkulturen beinhalten. Eine weitere wesentliche Manifestation ist die Meningoencephalitis mit variabler Symptomatik oft auch ohne die typischen Zeichen einer bakteriellen Meningitis. Grundsätzlich kann im Verlauf einer Listeriose jedes Organ befallen werden und es können verschiedene lokalisierte, eitrige Infektionen wie z. B. Arthritis, Endokarditis oder Konjunktivitis auftreten. Bei Schwangeren verläuft die Erkrankung in der Regel unter einem relativ unauffälligen grippeähnlichen Bild oder zum Teil sogar

symptomfrei. Dabei besteht die Möglichkeit eines Überganges der Infektion auf das ungeborene Kind mit der Gefahr, dass das Kind infiziert zur Welt kommt oder es zu einer Früh- oder Totgeburt kommt³⁷.

Die Mehrzahl der Yersiniosen wird durch darmpathogene *Y. enterocolitica* verursacht (> 90 %), seltener durch *Y. pseudotuberculosis*. Bei der Mehrzahl der *Y. -enterocolitica*-Infektionen treten Symptome einer Enterokolitis auf. Typisch sind Durchfall, Bauchschmerzen und Fieber. Vor allem bei älteren Kindern und Jugendlichen kann eine Infektion zu mesenterischer Lymphadenitis (Schwellung der Lymphknoten) und terminaler Ileitis mit Fieber und Schmerzen im rechten Unterbauch führen. Klinisch sind diese Symptome nicht von einer akuten Appendizitis zu unterscheiden (so genannte Pseudoappendizitis). Bei Erwachsenen kommen auch Rachenentzündungen mit grippalen Symptomen vor. Bei immunsupprimierten Patienten wurden Leberabszesse und Entzündungen verschiedener Organe (Perikard, Pleura etc.) beschrieben³⁸. Patienten mit Eisenüberladungssyndrom sind empfänglicher für eine *Yersinia*-Infektion und auch für schwere, disseminierte Verlaufsformen der Infektion^{39, 40}.

Aufgrund der Expression des ACE2-Rezeptors und des Enzyms TMPRSS2 sind Enterozyten potenzielle Zielzellen des SARS-Coronavirus-2. Deshalb können im Rahmen einer Infektion auch Symptome einer akuten Gastroenteritis (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen) auftreten^{41, 42}. Retrospektive Studien aus China aus der Anfangszeit der Pandemie berichten sehr variable Inzidenzen von 2 % bis 50 % der eingeschlossenen COVID-Infektionen⁴². In Meta-Analysen lag sie zwischen 10 % und 20 %^{41, 43}. Meistens sind die gastrointestinalen Symptome im Rahmen einer SARS-Coronavirus 2-Infektion ein Begleitsymptom der respiratorischen Erkrankung. Es wurden jedoch auch Fälle berichtet, in denen infizierte Patienten – zumindest zum Zeitpunkt der Diagnosestellung - nur gastrointestinale Symptome aufwiesen⁴⁴. In ca. Hälfte der Patienten mit COVID-19 kann virale RNA im Stuhl nachgewiesen werden, jedoch ohne dass es zur fäkalen Ausscheidung infektiöser Viren kommt⁴⁵. Deshalb scheint der fäkal-orale Weg keine wesentliche Rolle bei der Transmission des SARS Coronavirus 2 zu spielen.

Unter Berücksichtigung der jeweils aktuellen Empfehlungen zu Indikation und Durchführung der COVID-19-Diagnostik kann bei Patienten mit akuter Gastroenteritis in zeitlichem Zusammenhang mit dem Auftreten respiratorischer Symptome die Durchführung eines sensitiven Tests (z. B. PCR) auf das SARS-Coronavirus 2 aus einem Nasen-Rachen-Abstrich ggf. sinnvoll sein. Der Nachweis von Coronavirus-RNA ist auch in fäkalen Proben möglich. Jedoch ist die Sensitivität des Stuhl-Nachweises zu schlecht⁴¹, um das Verfahren für die Primärdiagnostik zu empfehlen.

Das Symptom Fieber bei einer infektiösen Gastroenteritis ist oft nicht charakteristisch für einen bestimmten Erreger. Viren, Bakterien und parasitische Infektionen können Fieber verursachen. Länger bestehendes Fieber erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine nicht-virale Genese¹⁰.

Empfehlung 1.4. Diagnostik bei Verdacht auf Clostridioides difficile**Modifiziert 2023**

Der diagnostische Algorithmus bei Verdacht auf *Clostridioides difficile*-Infektion **soll** sowohl ein hoch sensitives als auch ein hoch spezifisches Testverfahren beinhalten.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Die *C. difficile*-Infektion (CDI) ist die häufigste erregerbedingte Ursache der nosokomialen Diarrhö (siehe AG 3), kann aber bei Vorliegen von Risikofaktoren auch bei ambulanten Patienten auftreten. Aufgrund der mit ihr verbundenen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken stellt die Diagnose einer CDI in der Regel eine Indikation für eine spezifische Therapie der Infektion dar. Daher ist bei Patienten mit nosokomialer Diarrhö und bei ambulanten Patienten mit akuter Diarrhö und Risikofaktoren zeitnah eine sensitive Diagnostik durchzuführen^{10, 46}. Dabei sind die nachfolgend aufgeführten Risikofaktoren für eine CDI besonders relevant^{47, 48}:

- aktuelle oder stattgehabte Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate
- stattgehabte *C. difficile*-Infektion innerhalb der letzten 12 Monate
- hohes Lebensalter (über 65 Jahre)
- Hospitalisierung bzw. stattgehabte Hospitalisierung innerhalb der letzten drei Monate bzw. Unterbringung in Gemeinschaftseinrichtungen des Gesundheitssystems
- Zustand nach Stammzell- oder Organtransplantation
- Chronisch entzündliche Darmerkrankung
- Chronische internistische Komorbiditäten

Unzweifelhaft ist der Gebrauch von Antibiotika der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer CDI. Zwei Metaanalysen zeigen, dass das Risiko, eine ambulant erworbene CDI auszulösen, für verschiedene Antibiotika unterschiedlich ist^{49, 50}. Das höchste Risiko ist mit dem Einsatz von Clindamycin (Odds Ratio 16,8-20,4), Fluorchinolonen (OR 5,5-5,7) und Cephalosporinen (OR 4,5-5,7) verbunden. Penicillinderivate (OR 2,7-3,3), Makrolide (OR 2,5-2,7) und Cotrimoxazol (OR 1,8) haben ein geringeres Risiko.

Neben einer Medikation mit Antibiotika wird die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) als Risikofaktor für die Entwicklung einer CDI postuliert⁵¹. Metaanalysen zeigen eine Assoziation zwischen PPI-Exposition und dem Risiko für eine CDI⁵²⁻⁵⁴. Weil aber der Einsatz von PPI auch mit Faktoren assoziiert war, die ihrerseits eine CDI begünstigen (Beispiele sind internistische Komorbidität und Hospitalisierungsdauer), ist eine kausale Beziehung derzeit nicht gesichert^{55, 56}.

Um zeitnah eine spezifische Therapie einleiten zu können, sollte bei Verdacht auf eine CDI frühzeitig und sensitiv der mikrobiologische Nachweis der Infektion geführt werden. Hierfür reicht in der Regel eine breiig-

flüssige Stuhlprobe. Die Untersuchung mehrerer Stuhlproben führt im unselektionierten Patientengut nicht zu einer höheren Sensitivität, erhöht aber das Risiko für falsch positive Tests⁵⁷. Eine Diagnostik aus geformtem Stuhl ist nicht indiziert. In besonderen Situationen, z. B. bei Patienten mit einem Ileus, können mit einer gewissen Sensitivitätseinbuße Rektalabstriche verwandt werden.

Keiner der derzeit verfügbaren Tests weist eine gleichermaßen hohe Sensitivität und Spezifität auf. Daher wird von internationalen Leitlinien eine Kombination von Testverfahren empfohlen^{46, 58}. Ein allgemein akzeptierter labordiagnostischer Algorithmus existiert jedoch nicht. Grundsätzlich ist zwischen einem ein- und einem mehrstufigen Vorgehen zu unterscheiden. Als sensitiver Screening-Test wird in Deutschland häufig der immunologische Nachweis der Glutamat-Dehydrogenase (GDH) im Stuhl verwendet. Möglich wäre auch – bei allerdings höheren Kosten – der ebenfalls hoch sensitive Toxin-Gen-Nachweis mit einem Nukleinsäureamplifikationstest (NAT). Beide Verfahren sind aufgrund ihrer hohen Sensitivität sehr gut zur Ausschlussdiagnostik geeignet. Da die GDH als „Common Antigen“ sowohl bei toxischen als auch bei nicht-toxischen *C. difficile*-Stämmen auftritt und NAT zwar Toxin-Gene, nicht aber die Toxine selbst detektieren, sind GDH-Nachweis und Toxin-NAT allerdings im positiven Fall nicht beweisend für eine CDI. Hierfür ist der direkte immunologische Nachweis der Enterotoxine A und/oder B entweder im Stuhl oder der Nachweis der Toxinbildung in der Kultur (so genannte toxische Kultur) notwendig. Mehrere kommerziell verfügbare, EIA-basierte Testsysteme erlauben die simultane Detektion des GDH-Antigens sowie der Toxine A und B. Ist sowohl GDH- als auch Toxin-Nachweis positiv, gilt die Diagnose als gesichert. Bei diskrepantem Ergebnis, also positivem GDH- aber negativem Toxin-Nachweis, kann eine Klärung durch die toxische Kultur erreicht werden⁵⁷.

Bei schweren Infektionen, bei Patienten mit wiederholten Rezidiven und im Rahmen nosokomialer Ausbrüche sollte zusätzlich ein kultureller Nachweis angestrebt werden. Die Typisierung der Isolate erlaubt die Identifikation von Infektionsketten und den Nachweis epidemiologisch besonders bedeutsamer Stämme⁵⁹.

Empfehlung 1.5. Stellenwert nicht-mikrobiologischer Diagnostik

Modifiziert 2023

Zur Klärung der Ätiologie und/oder zur Einschätzung der Schwere des Krankheitsbildes, insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Empfehlung 1.2), **kann** die Diagnostik um laborchemische, bildgebende und/oder endoskopische Verfahren erweitert werden.

[Empfehlung offen, Konsens]

Hintergrund

Laboruntersuchungen sind sinnvoll zur Erfassung des Schweregrades der Infektion (Blutbild einschließlich Differenzialblutbild, Elektrolyte, Retentionswerte, C-reaktives Protein, Procalcitonin, Säure-Basen-Haushalt). Bei Verdacht auf HUS oder bestätigter Infektion mit einem Shigatoxinbildner (z. B. EHEC) sollten Hämolyseparameter, Blutbild, LDH und Retentionsparameter regelmäßig kontrolliert werden. Der

Nachweis von Fragmentozyten unterstützt die Diagnose eines HUS. Bei Anstieg der Retentionsparameter sollte die tägliche Urinausscheidung quantifiziert, bei Fieber und systemischer Inflammation sollten Blutkulturen abgenommen werden. Fäkale Entzündungsparameter sind in der Regel nicht hilfreich. Sie helfen nicht in der differenzialdiagnostischen Abklärung und korrelieren nicht gut mit der Schwere des Krankheitsbildes. Ihre Bedeutung liegt stattdessen in der Abgrenzung funktioneller Beschwerden von entzündlichen Erkrankungen und haben deshalb vor allem in der Abklärung einer chronischen Diarrhö einen Stellenwert⁶⁰. Serologische Untersuchungen (z. B. *Campylobacter* spp.) haben bei der Abklärung der akuten Gastroenteritis keinen Stellenwert¹⁰, auch wenn sie zu epidemiologisch-relevanten Abklärungen einen Beitrag liefern können²¹. Untersuchungen auf Pilze im Stuhl sind nicht indiziert.

Bildgebende Verfahren wie die transabdominale Sonografie (Frage nach dilatierten Darmschlingen, Peristaltik, freier Flüssigkeit, Lymphknotenvergrößerungen etc.) oder abdominelle Computertomografie (Peritonitis, Perforation, extraintestinale Absiedlungen bei invasiven Salmonellen oder Yersinien-Infektion etc.) sind wichtig in der Abschätzung der Schwere des Krankheitsbildes¹⁰. Sie sind diagnostisch bei Entwicklung eines toxischen Megakolons (z. B. bei schwerer *C. difficile*-Infektion). Bei nachgewiesener Infektion mit *Entamoeba histolytica* ist eine Bildgebung der Leber mit Frage nach Amöbenleberabszess obligat.

Die Endoskopie hat nur in bestimmten klinischen Situationen eine Bedeutung. Sie ist indiziert bei immundefizienten Patienten mit unerklärter Diarrhö und negativen Stuhluntersuchungen (siehe Empfehlungen 4.3 und 4.6). Biopsien aus Dünndarm und Dickdarm können hier wichtige differentialdiagnostische Hinweise liefern. Wichtig ist sie bei der differentialdiagnostischen Abklärung der chronischen Diarrhö (siehe Empfehlung 1.10)⁶¹. In der Abklärung einer CDI ist sie hingegen nicht indiziert. Bei Patienten mit durch Stuhluntersuchungen gesicherter CDI finden sich in nur 40 % der Fälle typische Pseudomembranen⁶². Bei Patienten mit Immundefizienz oder einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung ist der Nachweis von Pseudomembranen bei einer CDI noch seltener^{63, 64}. Die Untersuchung des Duodenalaspirats auf Lamblien bei vermuteter Lambliasis ist eher von historischer Bedeutung, da moderne Stuhluntersuchungen eine höhere Sensitivität aufweisen⁶⁵.

Empfehlung 1.6. Gestuftes Vorgehen der Erregerdiagnostik**Modifiziert 2023**

Der mikrobiologische Nachweis von Durchfallerregern erfolgt aus Stuhlproben und in Ausnahmefällen aus Rektalabstrichen.

Zur ätiologischen Klärung bei akuter Gastroenteritis **sollte** im Regelfall 1 Stuhlprobe auf relevante Erreger untersucht werden.

Das Spektrum der angeforderten Untersuchungen **sollte** der klinischen Symptomatik, Anamnese und der epidemiologischen Situation angepasst sein und die Diagnostik in Stufen erfolgen.

Bei Verdacht auf eine Parasitose **sollten** in der Regel 3 Proben aus unterschiedlichen Stuhlgängen untersucht werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Die Ausscheidung der Durchfallerreger im Stuhl ist von der Schwere des Befalls und dem Zeitpunkt nach Infektion sowie des Immunstatus des Patienten abhängig. In der Regel nimmt die Erregerdichte im Stuhl mit Einsetzen einer spezifischen Immunantwort und dem Sistieren der Durchfälle deutlich ab. Dieses beeinflusst die Wahrscheinlichkeit des Erregernachweises. Auch ist die Transportzeit der Probe ein relevanter Faktor. *Campylobacter spp.* und Shigellen sind Beispiele für Bakterien, die durch eine lange Transportzeit und Temperaturschwankungen beim Transport der Probe so geschädigt werden können, dass ihr Nachweis erheblich beeinträchtigt wird. Salmonellen sind gegenüber längeren Transportzeiten weniger empfindlich^{66, 67}. Es ist daher grundsätzlich anzustreben, Proben für die Erregerdiagnostik im Stadium der akuten Symptomatik zu gewinnen, diese dem Labor so schnell wie möglich zuzuführen und ein sensitives und möglichst wenig störanfälliges Nachweisverfahren zu wählen. Dabei sind Transportzeiten unter 12 – 24 Stunden in jedem Falle anzustreben (Abnahmezeitpunkt dokumentieren)⁶⁸. Angemerkt sei, dass ortsferne mikrobiologische Laborgemeinschaften mit längeren Transportwegen diese Forderungen wohl nicht immer erfüllen können.

Bei adäquaten Prozessabläufen und kurzer Transportzeit reicht für die Diagnostik von pathogenen Bakterien oder Viren eine Stuhlprobe aus. Eine systematische Auswertung von 59500 Stuhlproben hospitalisierter Patienten zeigte bei 3808 (6,4 %) Proben einen pathologischen bakteriologischen Befund. Dabei wurden 96,9 % der positiven Nachweise bereits mit der ersten Probe geführt. Mit der zweiten Stuhlprobe erhöhte sich die Ausbeute auf 99,0 %, mit der dritten auf 99,3 %. Der diagnostische Mehrgewinn durch Einsendung mehrerer Stuhlproben zur Detektion bakterieller Enteritiserreger ist somit gering⁶⁹. Bei negativem Ergebnis der Stuhlkultur und fortbestehendem Verdacht auf infektiöse Enteritis kann die Untersuchung weiterer Stuhlproben im Einzelfall sinnvoll sein, insbesondere dann, wenn bei der Prozessierung der ersten Probe Probleme der Präanalytik erkennbar waren⁶⁹. Auch für Patienten mit CDI gilt, dass sich aus der Untersuchung über die erste Stuhlprobe hinausgehender Proben nur mit niedriger

Wahrscheinlichkeit positive Ergebnisse erheben lassen ⁷⁰. Diese Erläuterungen gelten jedoch nicht für den Nachweis von Erregern bei symptomlosen Dauerausscheidern. Hier werden aus epidemiologischen Gründen nach wie vor drei konsekutive Stuhluntersuchungen gefordert, um das Vorhandensein der Erreger mit höchster Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Auch sind bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zum Ausschluss einer CDI 3 Stuhlproben sinnvoll⁷¹. Offensichtlich reichen bei diesen Patienten niedrigere Toxinmengen, die einer Diagnostik entgehen können, aus, um eine symptomatische CDI zu verursachen.

Bei Durchfällen durch Parasiten erfolgt die Erregerausscheidung abhängig vom Erreger (z. B. Protozoenzysten, Wurmeier) diskontinuierlich. Bei Verdacht auf eine parasitär verursachte (chronische) Diarrhö zeigt die Untersuchung mehrerer Proben, die an verschiedenen Tagen gewonnen wurden, daher eine relevant höhere Sensitivität⁷².

Empfehlung 1.7. Der Einsatz einer molekularen Gastroenteritis-Panel-Diagnostik

Neu 2023

Nukleinsäuren-basierte Nachweisverfahren, die eine simultane Testung auf einer Vielzahl von bakteriellen, viralen und parasitären Enteropathogenen leisten (so genannte „Gastroenteritis-Panels“), sind kein Bestandteil der Basisdiagnostik. In begründeten Einzelfällen **können** sie zusätzlich eingesetzt werden.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Hintergrund

Die wichtigsten Nachweismethoden der konventionellen Stuhl Diagnostik sind die Stuhlkultur, der Antigen-Nachweis durch einen Immunoassay und der molekulare Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR). In den letzten Jahren wurde durch Kombination mehrerer PCR-Tests (so genannte „Multiplex-PCR“) Verfahren entwickelt, die viele verschiedenen Gastroenteritis-Erreger in einem Ansatz simultan detektieren können. Mehrere solcher, jeweils etwas unterschiedlich kombinierter Tests wurden zur Zulassung gebracht und werden nun als so genannte Gastroenteritis-Panels kommerziell vertrieben. Vorteile der Gastroenteritis-Panels sind ihre kurze Laborprozessierungszeit, die eine rasche Verfügbarkeit der Ergebnisse erleichtert, und die Testung auf eine Vielzahl von Erregern in einer einzigen Probe⁷³.

In vergleichenden Studien zeigten Gastroenteritis-Panels im Vergleich zur konventionellen Diagnostik höhere Detektionsraten^{74, 75}. Als Nukleinsäure-basiertes Verfahren bieten die Panels einen diagnostischen Vorteil bei Erregern, die schwer kultivierbar sind oder nur durch Methoden, die nicht in der Routinediagnostik enthalten sind, nachgewiesen werden können. Hierzu gehört beispielsweise die Gruppe der verschiedenen darmpathogenen *E. coli*, die sich von kommensalen *E. coli* allein durch Expression bestimmter Virulenzfaktoren unterscheiden. Die Identifikation darmpathogener *E. coli* erfordert deshalb den Einsatz gezielter Methoden, weshalb sie in der Routinediagnostik häufig nicht erfasst werden. So waren in einer europäischen Multicenterstudie enteropathogene *E. coli* (EPEC) in der Panel-Diagnostik noch vor

Campylobacter der am häufigsten nachgewiesene Erreger. In der konventionellen Diagnostik wurden EPEC hingegen lediglich in 3 von 709 Stuhlproben detektiert (zum Vergleich: *Campylobacter* in 56 von 709). Eine ähnliche Diskrepanz zeigte sich für enteroaggregative *E. coli* (EAEC). Sie waren der vierthäufigste Erreger in der Panel-Diagnostik und wurden in der den jeweiligen Laborstandardalgorithmen folgenden konventionellen Diagnostik gar nicht nachgewiesen⁷⁵.

Diese überraschenden Ergebnisse verdeutlichen aber auch ein Problem der Panel-Diagnostik. Die Methode weist lediglich das Vorhandensein bestimmter genetischer Elemente nach, nicht aber ob diese auch zu einem vitalen Erreger *in vivo* gehören und von diesem exprimiert werden. Deshalb und auch aufgrund der hohen Empfindlichkeit der Methode ist die Vorhersagekraft der Paneldiagnostik in Bezug auf die klinische Symptomatik nicht einfach einzuschätzen. In einer prospektiven Studie, in der Stuhlproben aus Ländern mit hoher Inzidenz einer infektiösen Gastroenteritis untersucht wurden, korrelierten die Ergebnisse einer positiven Paneldiagnostik deutlich schlechter mit dem Vorliegen einer Diarrhoe als die konventionellen Komparator-Methoden⁷⁶. Die in dieser Studie eingesetzten Panels detektierten auch in einem hohen Anteil von Kontroll-Stuhlproben, die von Patienten ohne Diarrhoe gewonnen wurden, Enteropathogene. Beispielsweise fand sich das *eae*-Gen von EPEC in ca. 60 % der Proben sowohl in der Diarrhoe- als auch der Kontroll-Gruppe. In ähnlicher Weise wurde in einer Multizenter-Studie mit zufällig ausgewählten niederländischen Kindern, die eine Kindertagesstätte besuchten, mit einer Paneldiagnostik in 80 % der mehr als 5.000 untersuchten Stuhlproben ein Enteropathogen detektiert, wobei nur bei 5 % der Kinder zum Zeitpunkt der Probenentnahme eine Diarrhoe vorlag⁷⁷. Es besteht also bei Einsatz der Paneldiagnostik das Problem einer signifikanten Überdiagnostik, deren Bedeutung in Ermangelung klinischer Studien, die sich diesem Problem systematisch widmen, derzeit schlecht eingeschätzt werden kann. Zudem zeigen die Gastroenteritis-Panels häufig die Konstellation einer vermeintlichen Mischinfektion^{75, 78}, dabei oft auch mit positivem Nachweis exotischer Erreger unklarer Bedeutung. Insgesamt ist also bei Einsatz eines Gastroenteritis-Panels mit einem erhöhten Anteil an positiven Befunden zu rechnen, deren prädiktiver Wert für das Vorliegen einer klinisch relevanten Infektion unklar ist^{74, 79}. Während bei positivem Nachweis in der konventionellen Diagnostik meist eine klare Infektionsdiagnose gestellt werden kann, müssen daher die Ergebnisse der Panel-Diagnostik im klinischen Zusammenhang kritisch bewertet und interpretiert werden.

Zusammenfassend steht den unbestreitbaren Vorteilen der Panel-Diagnostik – rasche Verfügbarkeit der Ergebnisse und breite Erregerabdeckung – der Nachteil einer schwer abzuschätzenden Rate unspezifischer und falsch positiver Ergebnisse entgegen, sodass die Methode als primäre Methode für einen Einsatz in der Basisdiagnostik nicht empfohlen wird. Bei gezieltem Einsatz unter Kenntnis der erläuterten Test-Charakteristika ist sie aber in bestimmten klinischen Situationen (z. B. schwere Erkrankung mit der Notwendigkeit einer raschen gezielten Therapie, schwere Diarrhö eines Reiserückkehrers, schwere Erkrankung und Verdacht auf Infektion mit einem schwer kultivierbaren oder hoch-infektiösen Erreger, Ausschlussdiagnostik bei stammzelltransplantierten Patienten mit Diarrhö, schwere Erkrankung bei Patient mit Immundefizienz (siehe Empfehlung 4.5) eine wertvolle Ergänzung des diagnostischen Methodenspektrums.

Empfehlung 1.8. Maßnahmen bei Entlassung aus dem Krankenhaus**Modifiziert 2023**

Bei Patienten, die mit einer infektiösen Gastroenteritis im Krankenhaus betreut wurden, **sollte** vor Entlassung, insbesondere wenn die Entlassung in eine Gemeinschaftseinrichtung erfolgt, eine ärztliche Einschätzung der Kontagiosität durchgeführt werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

1. KLUG ENTSCHIEDEN

Hintergrund

Werden Patienten aufgrund einer infektiösen Gastroenteritis im Krankenhaus behandelt und besteht nach Besserung des klinischen Bildes die Möglichkeit zur Entlassung in Gemeinschaftseinrichtungen des Gesundheitssystems (Alten- und Pflegeheime, Kurzzeitpflegeeinrichtungen etc.), ist die Frage der Kontagiosität bzw. die Übertragungsgefahr auf Mitbewohner und Beschäftigte zu adressieren. Häufig werden „negative Stuhlkulturen“ gefordert, bevor eine Rückverlegung möglich ist. Da Erreger oder auch Toxine teilweise noch Wochen (bei immunsupprimierten Patienten unter Umständen sogar Monate) nach der akuten Erkrankung im Stuhl nachzuweisen sind, führt dieser Ansatz regelhaft zu Problemen. So wird z. B. bei Erkrankten mit Norovirus-Infektionen das Virus in der Regel noch 7 – 14 Tage, in Ausnahmefällen (z. B. bei Immunsuppression) aber auch noch über Wochen nach einer akuten Erkrankung über den Stuhl ausgeschieden. Bei Patienten mit CDI bleibt selbst nach adäquater Therapie und Sistieren der Symptomatik bei bis zu 30 % der Patienten der Toxinnachweis positiv⁸⁰.

Nach Expertenmeinung gilt, dass 48 Stunden nach Sistieren der klinischen Symptomatik (Erbrechen, Diarrhö) die Kontagiosität des Patienten so stark reduziert ist, dass bei Einhaltung der üblichen hygienischen Maßnahmen (Basishygienemaßnahmen) weder für Familienangehörige, Mitbewohner und Pflegenden, noch für andere Patienten ein erhöhtes Risiko besteht, und eine Unterbringung in Mehrbettzimmern in Krankenhäusern bzw. eine Entlassung in das häusliche Umfeld oder die Gemeinschaftseinrichtung möglich ist. Eine nach ärztlicher Einschätzung bei Entlassung noch bestehende Kontagiosität ist in Übereinstimmung mit den im Rahmenvertrag Entlassmanagement (nach § 39 Abs. 1a SGB V) dargelegten Prinzipien im Entlassungsbrief und im Pflegeüberleitungsbogen mitzuteilen.

Bei der Betreuung von Personen mit eingeschränktem Hygienebewusstsein (z. B. Personen mit Demenz) in Gemeinschaftseinrichtungen sind weitergehende hygienische Maßnahmen ggf. nach Maßgabe des im Einzelfall zuständigen und einbezogenen Gesundheitsamtes zu erwägen. Im Infektionsschutzgesetz ist geregelt, dass an Cholera-, Enteritis durch enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC), Typhus abdominalis, Paratyphus oder Shigellose erkrankte Personen in Gemeinschaftseinrichtungen keine Tätigkeiten ausüben dürfen, bei denen sie Kontakt zu den dort betreuten Patienten haben, bis nach ärztlichem Urteil eine Weiterverbreitung der Krankheit ausgeschlossen werden kann. In der Regel werden hierfür von den Gesundheitsämtern 2 – 3 negative Stuhluntersuchungen gefordert. Nach den Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts kann nach durchgemachter EHEC-Infektion auf Stuhluntersuchungen vor Wiedezulassung

zu Gemeinschaftseinrichtungen verzichtet werden, wenn mittels NAT bereits in der Primärdiagnostik die Infektion mit einem HUS-assoziierten Shigatoxin-bildenden Stamm ausgeschlossen wurde⁸¹.

Empfehlung 1.9. Chronische Diarrhö

Modifiziert 2023

Bei chronischer Diarrhö **sollte** eine infektiöse Ursache ausgeschlossen werden.

[Empfehlung, Konsens]

Hintergrund

Beim Erwachsenen spricht man von einer chronischen Diarrhö, wenn die Durchfallsymptomatik länger als 4 Wochen besteht. Bei Kindern ist die Definition der chronischen Diarrhö bereits ab einer Dauer von 14 Tagen erfüllt. Die Ursachen der chronischen Diarrhö sind vielfältig und umfassen sowohl mikrobielle als auch nicht-mikrobielle Ursachen. Bei den ersteren nehmen intestinale Protozoen, wie *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium spp.*, und *Entamoeba histolytica*, eine besondere Rolle ein.

Die meisten mikrobiell bedingten Durchfälle werden beim Immungesunden innerhalb von 1 – 2 Wochen (durch die spezifischen Immunreaktionen) überwunden. Chronische Durchfälle können insbesondere bei Patienten mit Immundefekten (z. B. angeborene Immundefekte oder AIDS) auftreten. Begleitsymptome (z. B. blutige Stühle bei Infektion mit *E. histolytica*; Flatulenz bei *G. lamblia*) und vorbestehende Erkrankungen (z. B. HIV-Infektion bei Infektion mit *Isospora belli* oder *Cryptosporidium ssp.*) sowie Auslandsaufenthalte beeinflussen das differenzialdiagnostische Spektrum. Zum Erregerspektrum und der entsprechenden Diagnostik sei auf die Empfehlung und Hintergründe im Kapitel 4 „Diarrhö bei Immundefizienz“ verwiesen.

Der Nachweis intestinaler Protozoen erfolgt üblicherweise durch die mikroskopische Analyse des Stuhls. Da die Ausscheidung intermittierend sein kann und die mikroskopische Diagnostik eine geringe Sensitivität besitzt, sollten in der Regel drei Stuhlproben an verschiedenen Tagen untersucht werden. Darüber hinaus sind Koproantigennachweise in Form von Immunfluoreszenztests und ELISA-Kits verfügbar. Wegen der besseren Sensitivität und Spezifität werden in den letzten Jahren vermehrt Nukleinsäureamplifikationsverfahren (NAT) wie PCR oder LAMP (loop-mediated isothermal amplification) eingesetzt⁸². Weiterhin kann die Diagnose histologisch aus endoskopisch gewonnenen Gewebeproben (Dünndarm (*Giardia*) oder Dickdarm (*Entamoeba*)) gestellt werden^{65, 83}. Bzgl. Der Diagnostik der infektiösen Gastroenteritis bei Reiserückkehrern wird auf Kapitel 5 der Leitlinie verwiesen.

3. Leitlinie – Kapitel 2: Klinisches Bild und Therapie der akuten GI-Infektionen

Klinisches Bild

Empfehlung 2.1.

Neu 2023

Eine akute infektiöse Gastroenteritis (AGE) ist durch eine plötzliche Änderung der Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz über das individuell übliche Maß hinaus (über 3x täglich) und fakultativ auch mit Erbrechen und Fieber gekennzeichnet und **soll** primär mit einer ausreichenden Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution behandelt werden.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

In einer Studie bei Patienten, die sich wegen akuter Gastroenteritis in einer Notaufnahme vorstellten, war es bei 93 % zu Übelkeit gekommen, bei 89 % zu Durchfällen, bei 81 % zu Erbrechen und bei 76 % zu Bauchschmerzen ⁸⁴.

Abhängig vom Ausmaß der Diarrhö kann eine infektiöse Gastroenteritis auch beim Erwachsenen mit einem starken Flüssigkeits- und Elektrolytverlust einhergehen, wobei insbesondere Patienten mit Komorbiditäten und ältere Patienten gefährdet sind. In der oben genannten Studie aus den USA war das allerdings nur bei 10 % der Patienten zutreffend.

Zeichen der Exsikkose und hierdurch bedingte Komplikationen bei älteren Patienten sind:

- Tachykardie und Hypotonie
- Stehende Hautfalten
- Verzögerte Rekapillarierungszeit (> 2sec)
- Orthostatische Dysregulation und Stürze
- Bewusstseinsstörungen, Delir
- Nierenfunktionsstörungen, Oligurie bis hin zu einem akuten Nierenversagen
- Obstipation
- Rhabdomyolyse
- Verschlechterung der Rheologie mit in der Folge erhöhter Gefahr eines akuten Myokardinfarktes oder apoplektischen Insults
- Erhöhtes Dekubitusrisiko

Die wichtigste therapeutische Maßnahme bei allen Patienten mit infektiöser Gastroenteritis besteht in erster Linie aus einer ausreichenden Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution. Bei milden Fällen von akuter Gastroenteritis kann es ausreichend sein, zum Beispiel verdünnte Säfte mit Salzstangen oder Hühnerbrühe zu sich zu nehmen⁹. Bei Dehydration sollte die Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten primär in Form einer oralen Rehydratation mithilfe einer speziellen glukose- oder komplexen kohlenhydratbasierten Elektrolytlösung erfolgen^{85, 86}. Die WHO empfiehlt eine Salz- und Glukosetrinklösung (orale Rehydrationslösung (ORL), „WHO-Trinklösung“) mit einer Osmolarität von 245 mOsm/L und folgender Zusammensetzung: Glukose 13,5 g/L, Natriumchlorid 2,6 g/L, Kaliumchlorid 1,5 g/L und Natriumcitrat 2,6 g/L. Die WHO hat ihre ORL mittlerweile von ursprünglich 90 mmol/l Natrium (im Jahr 1975) auf 75 mmol/l (im Jahr 2002) angepasst an die typischen Verluste durch akute Cholera. Die europäische Kindergastroenterologengesellschaft (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) empfiehlt eine ORL mit einem Natriumgehalt von 60 mmol/L angepasst an die durch Rotavirusgastroenteritis zu erwartenden Natriumverluste. Die physiologische Grundlage für dieses Therapieprinzip ist mit dem in den Enterozyten vorhandenen, gekoppelten Kotransport von Natrium und Glukose verbunden. Natrium wird über den SGLT-1-Transporter effektiver aus dem Darmlumen aufgenommen, wenn es mit Glukose oder Galaktose transportiert werden kann. Wasser folgt dem gerichteten Natriumstrom passiv nach. In der ORL ist das Verhältnis von Natrium und Glukose so optimiert, dass eine maximale Natriumresorption und damit Wasseraufnahme erreicht wird. Die Rehydrationslösung sollte daher in der vorgeschriebenen Verdünnung in Wasser und nicht in anderen Getränken (z. B. Milch, Limonade) verabreicht werden. Aufgrund der optimierten Zusammensetzung und durch wissenschaftliche Studien belegten Wirksamkeit ist diese standardisierte ORL anderen Zubereitungen (z. B. gesüßter Tee in Kombination mit Salzgebäck oder mit Zucker und Salz angereicherter Fruchtsaftverdünnung) vorzuziehen. Ungeeignet zur oralen Rehydratation sind reine Fruchtsäfte, Leitungswasser oder Limonade (z. B. Cola). Sie enthalten entweder zu viel Zucker, was die Diarrhösymptomatik durch osmotische Wirkung der Zucker verstärken kann, oder zu wenig bzw. im falschen Verhältnis Elektrolyte. Die Anwendung der ORL ist nahezu ausschließlich in der Pädiatrie wissenschaftlich untersucht worden⁸⁷. Die Ergebnisse und ihre praktische Umsetzung können jedoch ohne Einschränkungen auf erwachsene Patienten übertragen werden⁸⁸.

Empfehlung 2.2.

Neu 2023

Eine stationäre Aufnahme von Patienten mit akuter Gastroenteritis **soll** erfolgen bei schwerer Dehydration (> 9 % Körpergewicht), Kreislaufschock, Bewusstseinsstörungen, unkontrollierbarem Erbrechen, gescheiterter oraler Rehydratation und/oder drohender Dekompensation.

[Starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf sollen folgende Kriterien bewertet werden (**Tabelle 7**).

Tabelle 7: Kriterien, die für eine stationäre Aufnahme sprechen

- schwere Dehydratation (Gewichtsverlust > 9 %)
- Volumenmangel-Schock
- schwere Bauchschmerzen, Subileus
- neurologische Symptome (Delir, Lethargie, Koma)
- zusätzliche Risikofaktoren (Alter >70 Jahre)
- Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus, Immunsuppression, Kurzdarmsyndrom, onkologische Grunderkrankung, Schwangerschaft)
- nach Scheitern einer oralen Rehydratation
- bei nicht gesicherter adäquater ambulanter Umsetzung der Rehydratation durch Betreuungsperson/en
- bei Hinweis auf Ileus oder intestinale Transportstörung (z. B. Invagination)
- bei anhaltend blutiger Diarrhö

Bei bestimmten akuten bakteriellen akuten Gastroenteritiden (z. B. durch Yersinien, EHEC, Campylobacter, Salmonellen) soll auf erregerspezifische Komplikationen wie Sepsis, Krampfanfälle oder, Nierenversagen, sowie mikroangiopathische (z. B. HUS, TTP), rheumatische und neurologische Folgeerkrankungen (z. B. Guillain-Barré-Syndrom, reaktive Arthritis) geachtet werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Typische Komplikationen und Folgeerkrankungen bakterieller akuter Gastroenteritis (Erreger in alphabetischer Reihenfolge)⁸⁹.

Erreger	Komplikationen	Besonderheiten
<i>Campylobacter spp.</i>	Cholezystitis, Vaskulitis, Erythema nodosum, Perikarditis, Myokarditis	Selten
	Septische Arthritis, Weichteilinfektionen	Selten
	Peritonitis	Insbesondere bei Peritonealdialyse
	Endokarditis, Meningitis	Neugeborene
	Bakteriämien	Neugeborene, Immundefizienz
	Abort	Sehr selten, durch <i>Campylobacter fetus</i>
	Hämolytische Anämie	
	Reaktive Arthritis, Reiter-Syndrom	3 %, insbesondere bei HLA-B27-Nachweis
	IgA-Nephropathie, Glomerulonephritis	
	Guillain-Barré-Syndrom, Miller-Fisher-Syndrom	0,06 – 0,1 % Häufig AK gegen GM1-Gangliosid

	Postinfektiöses Reizdarmsyndrom	90
<i>Clostridioides spp.</i>	Pseudomembranöse Kolitis, ggf. mit toxischem Megakolon und/oder Darmperforation	Durch <i>Clostridioides difficile</i> , meist 4-10 Tage nach Antibiotikatherapie, selten bis 10 Wochen danach oder schon während der Antibiotikatherapie
	Enteritis necroticans	Durch <i>Clostridioides perfringens</i> Typ C Ileus, Darmperforation, gastrointestinale Massenblutung Tetraplegie, Bulbärparalyse Septisch-toxisches Herz-Kreislaufversagen Letalität 15 – 25 %
EHEC	Hämorrhagische Kolitis	Nicht selten, alle Altersgruppen
	Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS)	5 – 15 % der Kinder bis 6 Jahre mit EHEC-Infektion, seltener bei älteren Menschen, Niereninsuffizienz, 10 – 30 % terminal
	Thrombotisch-Thrombozytopenische Purpura (TTP)	Eher bei älteren Patienten
Listerien	Meningitis, Meningoenzephalitis, Hirnabszess, Sepsis, Endokarditis, Hepatitis, Leberabszess, Endophthalmitis, Lymphadenitis, endovasale Infektionen von Gefäßprothesen	Sehr selten, bei Immundefizienz oder Implantaten (Gelenke, Herzklappen, etc.)
<i>Salmonella spp.</i>	Bakteriämie	Bei jungen Säuglingen 10 %, sonst 5 – 6 %
	Fokale Infektionen: Osteomyelitis Hirnabszesse und Meningitis	Bakteriämie bei 10% der Fälle, besonders bei Sichelzellerkrankheit Säuglingen und Immundefizienz

	Pneumonie und Pleuraempyem Nierenabszesse Endo-/Perikarditis Eitrige Arthritis	
	Besiedlung von endovasalem Plastikmaterial	Zentralvenöse Katheter, Kunststoffmaterial nach Herz- und Gefäß-Operationen
	Prolongierte oder rezidivierende Bakteriämie	Bei chronischer Bilharziose (Infektion mit Schistosomen (<i>S. mansoni</i>) mit Salmonellen und somit einer Escape Option gegenüber der Antibiotikatherapie)
	Reaktive Arthritis	Selten in der ersten Lebensdekade, häufiger bei HLA-B27-Positiven
	Erythema nodosum	
<i>Shigella spp.</i>		
	Toxisches Megakolon mit Darmperforation	
	Rektumprolaps	Bei Kleinkindern
	Atypische Verläufe	Bei Neugeborenen und jungen Säuglingen, erhöhte Letalität
	Enzephalopathie mit Kopfschmerzen, Lethargie, Verwirrtheit und Krampfanfällen	Häufiger bei Säuglingen und Kleinkindern, seltener bei älteren Kindern, kann letal verlaufen, Pathogenese ungeklärt
	Sepsis	Selten, eher bei Malnutrition, meist <i>S. dysenteriae</i> -1-assoziiert
	Bronchopneumonie, Myokarditis	
	Hämolytisch-Urämisches Syndrom	Meist durch <i>S. dysenteriae 1</i>
	Disseminierte intravasale Gerinnung, Multiorganversagen	
	Reaktive Arthritis, Reiter-Syndrom	Vor allem im Zusammenhang mit <i>S. flexneri</i> -Infektionen und HLA-B27
	Glomerulonephritis	

Staphylococcus aureus	Lebensmittelintoxikation	Meist Enterotoxin-A bis E-assoziiert (Enterotoxine werden von 30 % aller <i>S. aureus</i> -Stämme gebildet)
	Toxisches Schock-Syndrom (TSS)	Durch TSS-Toxin -1-bildende <i>S. aureus</i> Selten, eher bei jüngeren Erwachsenen; Gastroenteritis möglich, aber nicht obligat
Yersinien		
	Intestinale Blutung, Invagination, Ileumperforation	
	Bakteriämie	Bei Säuglingen < 3 Monate bis zu 30 %
	Sepsis mit Leber- und Milz-Abszessen	Sehr selten, eher bei Eisenüberladung mit und ohne Chelat-Therapie
	Kawasaki-ähnliche Symptome	Bei Kleinkindern
	Erythema nodosum, Uveitis anterior, tubulo-interstitielle Nephritis, Glomerulonephritis, hämolytische Anämie	Häufiger bei Adoleszenten
	Reaktive Arthritis	Häufiger bei HLA-B27-positiven Kindern ab 6 Jahren, Übergang in chronische juvenile Spondylarthritis möglich

Empfehlung 2.3.**Neu 2023**

Bei einer akuten Gastroenteritis ohne Dehydratation **sollten** keine spezifischen diätetischen Restriktionen empfohlen werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit akuter Gastroenteritis wird von restriktiven Diäten oder gar Teepausen abgeraten. Die Betroffenen dürfen alles essen, was sie vorher gewohnt waren und was sie tolerieren. Kleinere Mahlzeiten sind vermutlich günstiger als große bezüglich Übelkeit und Erbrechen. Bei anhaltendem Erbrechen sollte bei abdominalen Voroperationen auch an einen möglichen Bridenileus gedacht werden. Blande, ballaststoffarme und fettreduzierte Kost wie z. B. gekochte Kartoffeln, Nudeln,

Reis oder Hafer mit etwas Salz ist besonders geeignet, genauso Suppen, gekochtes Gemüse, Salzstangen, Bananen oder blander Joghurt. Die Sinnhaftigkeit der Empfehlung, Milch und Milchprodukte während und wochenlang nach einer akuten Gastroenteritis wegzulassen, wird fortwährend diskutiert, die Datenbasis ist aber sehr schwach^{91, 92}. In einer Metaanalyse aus 2013 wird allerdings festgestellt, dass die Vermeidung von Laktose zu einer Verkürzung der Durchfalldauer bei Kindern beitragen kann⁹³. Dennoch reicht die Evidenz nicht aus, um eine bestimmte Diät zu empfehlen.

Empfehlung 2.4.

Neu 2023

Eine orale Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten sollte, wenn möglich, auch bei stationären Patienten einer parenteralen Substitution vorgezogen werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

2. KLUG ENTSCHIEDEN

Hintergrund

Erbrechen ist kein Symptom, das per se eine intravenöse Flüssigkeitstherapie notwendig macht. Die detaillierte und praxisorientierte Darstellung der oralen Rehydratation im ausführlichen Bericht des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) belegt die Wirksamkeit der oben beschriebenen Vorgehensweise⁹⁴. Eine Kühlung erhöht die Akzeptanz der ORT (orale Rehydratationstherapie). Sollte das häufige Anbieten von Flüssigkeit in kleinen Mengen vom Löffel oder aus der Tasse nicht gelingen, kann alternativ eine kontinuierliche Rehydratation über eine nasogastrale Sonde angeboten werden. In einer Studie bei Kindern mit akuter Gastroenteritis konnte gezeigt werden, dass die schnelle nasogastrale Rehydratation ebenso sicher und effektiv ist wie die intravenöse Therapie⁹⁵.

Metaanalysen bestätigen die Gleichwertigkeit der ORT (orale Rehydratationstherapie) und der intravenösen Rehydratation bei der Behandlung dehydrierter Kinder^{96, 97}. Diese Empfehlungen und Beurteilungen sind auch Bestandteil der evidenzbasierten Leitlinie der ESPGHAN zur akuten Gastroenteritis von 2008 und ihrer Aktualisierung 2014^{92, 98}.

Die Risiken und Nebenwirkungen einer intravenösen Therapie sind hinlänglich bekannt und nicht zu unterschätzen, eine Anleitung zur Vermeidung von Nebenwirkungen gibt es u. a. bereitgestellt durch das Robert-Koch-Institut (RKI) sowie von internationalen Gesellschaften, z. B. (CDC). Ein besonderes Risiko besteht in der Entwicklung von Blutstrominfektionen, insbesondere Infektionen mit *Staphylococcus aureus*⁹⁹. Somit sollte die Indikation zur intravenösen Flüssigkeitstherapie sorgfältig gestellt werden.

Die Mengenangaben zur Flüssigkeitstherapie basieren auf Flüssigkeitsdefiziten, die bei leichter bis mäßiger Dehydratation im Rahmen einer akuten Gastroenteritis bestehen und in den Studien verwendet wurden, die der Leitlinie zugrunde liegen. Die schnelle Rehydratation über 4 Stunden ist praktikabel und besonders geeignet, den Erfolg der ORT im ambulanten Setting zu überprüfen, oder im prästationären Setting zu entscheiden, ob doch eine vollstationäre Versorgung notwendig ist.

Studiendaten belegen, dass die ORT gegenüber der intravenösen Rehydratation schneller in der Notaufnahme begonnen wird und nach 4 Stunden weniger Kinder der ORT Gruppe eine stationäre Aufnahme benötigen (30,6 % im Vergleich zu 48,7 %) ¹⁰⁰.

Empfehlung 2.5.

Neu 2023

- Die Rehydratation **soll** unter Berücksichtigung der Bilanzierung, Urinproduktion, Kreislaufparameter, ggf. über Gewichtskontrolle, erfolgen. Mit der Evaluierung der oralen Rehydratation **soll** zu Hause, in der Pflegeeinrichtung bzw. Krankenhaus unverzüglich begonnen werden.
- Bei Hypovolämie **sollen** bis zu 4 Liter orale Rehydrationslösung (ORL) in den ersten 4 Stunden unter Berücksichtigung der kardialen Funktion verabreicht werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

In der Häuslichkeit können bei milder akuter Gastroenteritis primär Wasser, Tees und verdünnte Fruchtsäfte als Flüssigkeitssubstitution zum Einsatz kommen, bis ORL aus der Apotheke zur Verfügung stehen. Andererseits sollten in jeder Hausapotheke auch 1 – 2 Packungen einer ORL vorrätig sein, die bei unbeschädigter Verpackung sehr lange haltbar sind. In den Kliniken und Pflegeeinrichtungen sollte es kein Problem sein, diese günstigen und effektiven Medikamente auf Station vorzuhalten neben klaren schriftlichen Anweisungen für den korrekten Einsatz (SOP) sowie ggfs. für die Anlage einer Magensonde.

Der Erwachsene mit akuter Gastroenteritis zu Hause soll darauf achten, nach jedem Stuhlgang Wasser/Tees/verdünnte Fruchtsäfte in ausreichender Menge (> 2 l pro 24 h) zu sich zu nehmen. In der ESPEN-Leitlinie von 2018 wird für geriatrische Patienten ein täglicher Grundbedarf von 2,0 Liter für Männer und 1,6 Liter für Frauen angegeben ¹⁰¹.

Die in den Apotheken verfügbaren ORL sind sicher und effektiv – sowohl in der Häuslichkeit als auch in Kliniken und Altersheimen – werden aber in den westlichen Ländern im Gegensatz zu unterprivilegierten Ländern unterdurchschnittlich eingesetzt. Intersektorale Hemmnisse im Gesundheitssystem und der Mangel an Pflegekräften sind dafür ursächlich.

Es gibt die Möglichkeit, eine ORL nach WHO-Angaben selbst herzustellen, was aber im individuellen Herstellungsprozess naturgemäß mit Unsicherheiten und Fehlerhaftigkeit behaftet ist (z. B. Tassengröße, Teelöffel flach versus gehäuft). Die WHO empfiehlt, auf 1 Liter Wasser 4 Teelöffel Haushaltszucker, einen $\frac{3}{4}$ Teelöffel Salz und 1 Tasse Orangensaft oder 2 zerdrückte Bananen zuzugeben. Für Empfehlungen zur Rehydratation bei Säuglingen und Kleinkindern wird auf die entsprechende Leitlinie der ESPGHAN zur akuten Gastroenteritis von 2008 und ihrer Aktualisierung 2014 verwiesen ^{92, 98}.

Empfehlung 2.6.**Neu 2023**

Eine intravenöse Rehydratation **soll** erfolgen:

- Bei > 10 % Gewichtsverlust
- bei Scheitern einer oralen oder nasogastralen Rehydratation
- bei persistierendem Erbrechen (> 5x/Tag)
- bei Schockzustand
- bei Vigilanzeinschränkung / Aspirationsgefahr
- bei schwerer Azidose (pH < 7,25; BE < -15mmol/l) oder Hypo- oder Hyponatriämie
- bei Symptomen eines Ileus/Passagestörung

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Trotz Erbrechens gelingt meist die orale Aufnahme von kleinen Mengen gekühlter ORL in häufigen, kürzeren Abständen (trinken oder per Löffel), als Alternative bietet sich – z. B. auch bei Schluckstörungen – die Anlage einer nasogastralen Sonde an.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Demenz und Senioren > 80 Jahre kann auch bereits bei einer akuten Gastroenteritis und nur 5 – 7 % Gewichtsverlust eine intravenöse Rehydratation bei Klinikvorstellung erwogen werden.

Eine intravenöse Rehydratation soll nicht mit hypotonen, sondern stets mit Vollelektrolytlösungen, z. B. Ringer-Lösung, erfolgen. Liegt kein Schock vor, soll mit einer schnellen Phase von 20 ml/kg KG isotoner Infusionslösung über 2 – 4 Stunden begonnen werden, im Schock sollen 20 – 40ml/kg KG über 15 – 30 Minuten verabreicht werden. Nach der initialen Schockbehandlung wird die intravenöse Erhaltungstherapie fortgesetzt bzw. es sollte versucht werden, auch eine orale Rehydratationstherapie zu beginnen⁹².

Bei Patienten mit intravenösem Rehydrationsbedarf ist es sinnvoll, die Serumelektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Säure-Basen-Status, Blutzucker und Blutbild zu bestimmen. Insbesondere der Natriumspiegel beeinflusst die Rehydratation. Erhöhte Werte für Natrium, Kalium, Blutzucker, Kreatinin und Harnstoff korrelieren mit dem Grad der Dehydratation¹⁰². Alltagspraktisch geeignet ist die Bestimmung von Elektrolyten, Blutzucker, Hb und des Säurebasenhaushalts bei der intravenösen Infusionsanlage. Für detaillierte Angaben zum Vorgehen bei Kindern mit akuter Gastroenteritis sei auf die pädiatrische Leitlinie akute Gastroenteritis verwiesen⁸⁷.

Eine Hypokaliämie sollte unter Berücksichtigung der Nierenfunktion ausgeglichen werden.

Offenbar genügt es in den Fällen von akuter Gastroenteritis mit erfolgreicher oraler Rehydratation, zur Korrektur einer Hypokaliämie ausschließlich ORL einzusetzen: In einer randomisierten Studie aus Indien mit 60 Erwachsenen und akuter Gastroenteritis mit Dehydratation und Rehydratation mit 2 verschiedenen ORL

vs. einem Sportdrink konnte dokumentiert werden, dass bei allen drei Konzepten eine Verbesserung der Durchfallsymptome und des Gewichts erreicht werden konnte, eine Korrektur der Hypokaliämie gelang jedoch nur mit definierten ORL⁸⁸.

Eine Anhebung der Kaliumkonzentration in der Infusionslösung auf 20 mmol/l sollte bei erhöhtem Kaliumbedarf erst nach Einsetzen der Urinproduktion erfolgen. Kaliumkontrollen im Rahmen der intravenösen Rehydration sind erforderlich. Patienten können auch bei Oligurie/Anurie eine bedrohliche substituionspflichtige Hypokaliämie infolge Diarrhö und Erbrechen entwickeln, so dass sie engmaschig überwacht werden müssen.

Bei Patienten mit schwerem Krankheitsbild ist eine regelmäßige Re-Evaluation alle 4 – 8 Stunden bis zur klinischen Besserung erforderlich. Dazu gehören:

- Klinische Einschätzung (CDS-Score, Bewusstseinszustand, Ödeme)
- Gewicht
- Urinproduktion
- Laborkontrollen in Abhängigkeit von Initialbefunden und Schweregrad der Erkrankung

Supplementäre und medikamentöse Therapie bei akuter infektiöser Gastroenteritis

Empfehlung 2.7.	Modifiziert 2023
Probiotika sollen bei akuter Gastroenteritis nicht eingesetzt werden.	
[starke Empfehlung, starker Konsens]	

Hintergrund

Probiotika werden entweder als Nahrungsmittel oder Nahrungsergänzungsmittel, einzelne Probiotika mit definierter Spezies auch als Arzneimittel angeboten¹⁰³. Sie stellen eine heterogene Gruppe mit unterschiedlichen Mikroorganismen (Bakterien, Hefen etc.) dar, die miteinander kaum vergleichbar sind.

Ein älteres Cochrane-Review von 2010, in dem 63 RCTs mit insgesamt 8014 behandelten Patienten analysiert wurden, deutete zunächst darauf hin, dass der Verlauf einer akuten infektiösen Gastroenteritis durch die Gabe von Probiotika positiv beeinflusst werden könnte. Von den insgesamt 8014 eingeschlossenen Studienteilnehmern waren jedoch nur 352 Patienten älter als 18 Jahre, daher war eine Aussage für Erwachsene nicht möglich. Darüber hinaus konstatieren die Autoren eine hohe Heterogenität der zusammengefassten Studien, in erster Linie bezüglich der verwendeten Präparate (u.a. Bifidobakterien, *Lactobacillus spp.*, *E. coli Nissle 1917*, *Saccharomyces boulardii*), aber auch die Studienendpunkte betreffend. Die methodische Qualität einiger der bis dahin durchgeführten Studien war limitiert und die Zahl der eingeschlossenen Probanden gering. Zusätzlich bestanden Bedenken bezüglich eines möglichen Bias hinsichtlich der vorzugsweisen Publikation von Positivergebnissen. Es zeigte sich deutlich die Notwendigkeit für neue groß angelegte und hochqualitative Studien.

In zwei aufwändig durchgeführten, in 2018 publizierten randomisierten, doppel-blinden Studien wurde der Effekt einer probiotischen Therapie mit *Lactobacillus* spp. auf den Verlauf einer akuten Gastroenteritis bei Säuglingen und Kleinkindern bis zu einem Alter von 4 Jahren untersucht^{104, 105}. In diese Studien wurden 886 bzw. 971 Patienten eingeschlossen. Die Therapie mit einem Probiotikum hatte in beiden Studien weder einen Effekt auf die Dauer der Diarrhö noch auf die anderen untersuchten Endpunkte. Auf Basis dieser und anderer zwischenzeitlich publizierter Studien wurde im aktualisierten Cochrane-Review von 2020¹⁰⁶ die Evidenz für die Therapie der akuten infektiösen Diarrhö mit Probiotika erneut untersucht. Insgesamt wurden 82 Studien mit 12.127 Patienten eingeschlossen. Der Schwerpunkt lag erneut im pädiatrischen Patientenkollektiv (n = 11.526) und nur 412 Patienten waren Erwachsene. Es konnte wiederum kein Effekt auf die Dauer der Diarrhö, die Wahrscheinlichkeit der Hospitalisierung oder die Häufigkeit des Auftretens persistierender Diarrhö ≥ 14 Tage festgestellt werden. Lediglich die Dauer des Krankenhausaufenthaltes zeigte sich unter Probiotikatherapie leicht verringert bei allerdings erheblicher Heterogenität zwischen den Studien, weshalb die Autoren schlussfolgerten, dass unklar sei, ob Probiotika wirklich die Dauer des Krankenhausaufenthalts verringern können. Schwere Nebenwirkungen infolge der Probiotikatherapie wurden indes nicht berichtet.

Die Autoren des Cochrane-Reviews konstatierten, dass es in dieser Fragestellung wahrscheinlich zu einem Publikationsbias zugunsten der Veröffentlichung von (kleineren) Studien mit Positivergebnissen kommt und insgesamt die Ergebnisse des Reviews die Nutzung von Probiotika in dieser Indikation nicht unterstützen.

Studien zum Einsatz von Probiotika in dieser Indikation bei Erwachsenen sind weiterhin kaum publiziert.

In der 2019 veröffentlichten pädiatrischen S2k-Leitlinie zur akuten infektiösen Gastroenteritis im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter (AWMF 068-003) wurde noch die Empfehlung II.3.1 formuliert: "Der Einsatz bestimmter Probiotika in Ergänzung zur Rehydratation kann erwogen werden." Diese Empfehlung basierte auf der damals vorhandenen Literatur sowie dem ersten Cochrane Review von 2010, in dem noch Hinweise auf einen möglichen Nutzen der Probiotika gesehen wurden¹⁰⁷. Die mittlerweile vorliegenden oben genannten großen Negativstudien^{104, 105} werden daher erst in die nächste pädiatrische Leitlinie eingearbeitet werden. Zusätzlich haben auch weitere neuere Untersuchungen einen Nutzen von Probiotika bei akuter Gastroenteritis ebenfalls nicht belegen können. So hat eine Arbeitsgruppe der europäischen pädiatrischen Gastroenterologen (ESPGHAN), festgestellt, dass der Einsatz verschiedener Probiotika für Kinder mit akuter Gastroenteritis allenfalls nur schwache, für andere wie *Lactobacillus rhamnosus* R0011 und *Lactobacillus helveticus* R0052 gar keine Vorteile bietet¹⁰⁸. Ähnlich waren auch die Schlussfolgerungen eines AGA technical review¹⁰⁹.

Zusammenfassend gibt es daher weder bei Kindern noch bei Erwachsenen hinreichende Evidenz, die den routinemäßigen Einsatz von Probiotika zur Therapie der akuten infektiösen Gastroenteritis bei Kindern oder Erwachsenen außerhalb von klinischen Studien rechtfertigt.

Empfehlung 2.8.**Modifiziert 2023**

- Antiemetika **können** im Erwachsenenalter kurzfristig zum Einsatz kommen
- Antiemetika **sollen** im Kindesalter nicht zur Therapie der akuten Gastroenteritis verwendet werden.

[Empfehlung offen/starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Obwohl kontrollierte Studien zur antiemetischen Therapie bei akuter infektiöser Gastroenteritis mit rezidivierendem Erbrechen bei erwachsenen Patienten nicht vorliegen, kann zusätzlich zu einer oralen Rehydrierung eine antiemetische Therapie mit zum Beispiel Metoclopramid oder Ondansetron versucht werden. Studien aus dem Bereich der Pädiatrie zeigen, dass eine orale oder parenterale Therapie mit diesen Substanzen die Symptomatik erfolgreich reduziert und Krankenhausaufenthalte vermindert¹¹⁰. Metoclopramid soll nur kurzfristig und vorübergehend eingesetzt werden, zu beachten ist auch die prokinetische Wirkung, die möglicherweise begleitende Diarrhöen verstärken kann.

In der Pädiatrie liegen Studien zur Symptomkontrolle von Nausea und Emesis unter Ondansetron vor¹¹¹, jedoch kann eine Empfehlung zum Einsatz beim Erwachsenen mangels Daten nicht eindeutig ausgesprochen werden. So gibt es in den pädiatrischen Studien Hinweise, dass Ondansetron die Rate erfolgreicher oraler Rehydratation verbessern und die Notwendigkeit von intravenöser Flüssigkeitstherapie reduzieren kann. Eine Metaanalyse¹¹² belegt, dass die Rate des Erbrechens und die Notwendigkeit einer Hospitalisierung etwa halbiert werden kann. Obwohl in Studien die Effektivität nachgewiesen wurde, besteht für den Einsatz bei Kleinkindern große Zurückhaltung im Hinblick auf QTc-Zeit-Verlängerungen. Daher wird es in den aktuellen pädiatrischen Leitlinien nicht empfohlen^{113, 114}. 2012 und 2013 wurde in Deutschland ein „Rote-Hand-Brief“ des Herstellers des Originalpräparates veröffentlicht mit dem Hinweis auf QTc-Zeit-Verlängerungen vor allem bei älteren Patienten, die das Medikament intravenös erhielten¹¹⁵. Dort wird darauf verwiesen, dass insbesondere Patienten mit Elektrolytstörungen ein erhöhtes Risiko aufwiesen, so dass empfohlen wird, eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie vor Einsatz von Ondansetron zu korrigieren. Die FDA hat aus ähnlichen Beweggründen 2011 empfohlen, vor der Verwendung von Ondansetron ein EKG zu schreiben¹¹⁶. Weiterhin besitzt Ondansetron keine Zulassung für die Indikation „Erbrechen bei akuter Gastroenteritis“ in Deutschland und Österreich. Somit handelt es sich bei der Verabreichung im Rahmen einer akuten Gastroenteritis um einen aufklärungspflichtigen „off-label-use“.

Traditionell wird in Deutschland als Antiemetikum zusätzlich Dimenhydrinat verwendet, welches in einer Studie die Rate an Erbrechen signifikant reduzierte, aber zu keiner signifikanten Reduktion der Krankenhausaufnahmerate führte¹¹⁷. Im Hinblick auf den vermutlich geringen Nutzen von Dimenhydrinat und der gleichzeitig sedierenden Wirkung, die die Nahrungsaufnahme zusätzlich erschweren kann, sowie

angesichts einer möglichen toxischen Wirkung sollte das Medikament nicht bei Kindern mit einer banalen akuten Gastroenteritis eingesetzt werden⁸⁷.

Empfehlung 2.9.

Modifiziert 2023

- Loperamid **kann** bei Erwachsenen mit akuter Gastroenteritis ohne Fieber und ohne Blut im Stuhl für < 48 Stunden verwendet werden. [Empfehlung offen]
- Loperamid **soll** bei akuter Gastroenteritis im Kindesalter nicht eingesetzt werden. [starke Empfehlung]
- Die anderen erhältlichen Antidiarrhoika wie z. B. pflanzliche Substanzen (Uzara, getrocknetes Apfelpulver) oder Tannin, Kohle, Heilerde oder Myrrhe **sollen** bei akuter infektiöser Gastroenteritis nicht eingesetzt werden. [starke Empfehlung]
- Eine symptomatische analgetische/spasmolytische Therapie **kann** gemäß des Stufenschemas der WHO mit Paracetamol, Opioiden sowie Butylscopolamin intravenös durchgeführt werden. [Empfehlung offen]
- Metamizol **sollte** aufgrund seines Nebenwirkungsprofils (u. a. Agranulozytose, medikamentenallergisches Leberversagen) in dieser Indikation nicht eingesetzt werden. [Empfehlung]

[starker Konsens]

Hintergrund

Loperamid ist ein oral wirksames synthetisches Antidiarrhoikum, das zur symptomatischen Therapie des Krankheitsbilds angewendet werden kann. Es bindet sich an die μ -Opiatrezeptoren in der Darmwand und zeichnet sich durch einen raschen Wirkungseintritt aus. Loperamid blockiert einerseits die Freisetzung von Acetylcholin und Prostaglandin, wodurch die propulsive Peristaltik durch segmentale Kontraktion gehemmt und so die intestinale Transitzeit verlängert wird¹¹⁸. Zusätzlich wird der Tonus des Analsphinkters erhöht, was eine Inkontinenzsymptomatik reduziert und den Stuhldrang herabsetzt. Daneben wird der Substanz durch die Hemmung von Calmodulin und Beeinflussung der intrazellulären Kalziumkonzentration antisekretorische Wirkung zugeschrieben¹¹⁹.

Obwohl ein Großteil des eingenommenen Loperamids über den Darm absorbiert wird, liegt die systemische Verfügbarkeit aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Effekts nur bei rund 0,3 %. Studien zur Anwendung von Loperamid wurden in der Mehrzahl der Fälle in Kombination mit einem Antibiotikum (Rifaximin, Trimethoprim–Sulfamethoxazol, Fluorchinolone, Azithromycin) bei Patienten mit Reisediarrhö durchgeführt^{120, 121}. Nur wenige Studien untersuchten Loperamid in einem Placebo-kontrollierten Design¹²². Die Ergebnisse der Studien sind heterogen, zeigen jedoch eine statistisch signifikante Abnahme der Stuhlfrequenz um 1 – 2 Stuhlentleerungen/24 Stunden und Verkürzung der Symptombdauer, je nach Studie um bis zu 48 Stunden¹²³. Bei Dysenterie (Diarrhö mit blutigem Stuhl und/oder Fieber) und bei Patienten mit einer Enterocolitis durch Salmonellen, Shigellen, Campylobacter, *Entamoeba spp.*, *C. difficile* wird die

motilitätshemmende Therapie zurückhaltend gesehen. Diese Empfehlung basiert auf Fallberichten, in denen das Auftreten eines toxischen Megakolons unter einer Therapie mit Loperamid beschrieben wurde¹²⁴⁻¹²⁷. Letztlich konnten diese Befürchtungen bisher in keiner plazebokontrollierten Studie bestätigt werden. In einer doppelblinden plazebokontrollierten Studie aus Thailand bei 88 Patienten mit akuter Dysenterie wurden alle Patienten mit Ciprofloxacin behandelt und bekamen in der Studiengruppe zusätzlich Loperamid (max. 16 mg/Tag) verabreicht. In ca. 50 % der Fälle konnten Shigellen und enteroinvasive *E. coli*, in 16 % *Vibrio parahaemolyticus* und in 7 % Salmonellen nachgewiesen werden. In keinem Fall kam es unter der Therapie mit Loperamid zu einer Komplikation¹²⁰. Auch wenn sich somit die Negativ-Empfehlung nur auf Fallberichte stützt und beschriebene Komplikationen möglicherweise dem mikrobiologischen Pathogen zuzuschreiben ist, rät auch die jüngste ACG Clinical Guideline weiter von der Verwendung von Loperamid bei dysenterischen Verläufen ab, die Behandlung sollte auf 48 Stunden begrenzt bleiben⁹.

Aufgrund der einschlägigen anderslautenden, oftmals tradierten Leitlinienempfehlungen und der in der Fachinformation genannten Kontraindikation Dysenterie ist eine nötige klärende randomisierte Studie nicht zu erwarten. Die Hypothese eines möglichen Vorteils durch Reduktion der insbesondere für ältere Personen gefährdenden Symptomatik mit Flüssigkeits- und Appetitverlust, Exsikkose und Elektrolytentgleisung häufig gefolgt von einem akuten Nierenfunktionsverlust (AKI) bleibt so unbeantwortet. Darüber hinaus konnte für Kinder mit einer enterohämorrhagischen *Escherichia coli*-Infektion und Loperamid-Therapie ein erhöhtes Risiko für ein Hämolytisch-Urämisches Syndrom gezeigt werden. Daher wird Loperamid weltweit in den Leitlinien aufgrund seines Risikoprofils und der Studienlage bei Kindern nicht^{92, 114} oder nur sehr eingeschränkt empfohlen¹²⁸. Eine Metaanalyse der Studiendaten ergibt für die Substanz eine Verkürzung der Durchfalldauer von 0,8 Tagen und insgesamt geringere Stuhlhäufigkeit nach 24 Stunden¹²⁹. Jedoch kam es bei 9 von 927 behandelten Kindern zu schweren Nebenwirkungen wie Ileus, Bewusstseinsstörungen oder Tod, die nicht bei den 764 mit Placebo behandelten Kindern auftraten. Die von diesen schweren Nebenwirkungen betroffenen Kinder waren jünger als 3 Jahre. Daher sollte diese Substanz im Kindesalter generell nicht eingesetzt werden^{128, 129}.

Racecadotril, welches nach oraler Gabe und hydrolytischer Spaltung zum Metaboliten Thiorphan aktiviert wird, ist ein Enkephalinase-Hemmer, der den Abbau körpereigener Enkephaline hemmt und eine Alternative zu Loperamid darstellt¹³⁰. Enkephaline hemmen über δ -Opiatrezeptoren die Sekretion von Wasser und Elektrolyten in das Darmlumen. In Studien war die klinische Wirksamkeit vergleichbar zu Loperamid, das Präparat wird in Reiseberichten empfohlen, in Deutschland aber weiterhin im Praxisalltag kaum eingesetzt.

Bismuth-Subsalicylat steht in Deutschland als anti-sekretorische Substanz nicht zur Verfügung, wird aber aufgrund seiner Potenz, die Stuhlfrequenz um ca. 40 % bei leichter und milder Diarrhö zu reduzieren, und guten Verträglichkeit in den ACG Clinical Guidelines noch vorrangig vor der Verwendung von Loperamid empfohlen⁹.

Für die anderen erhältlichen Antidiarrhoika wie z. B. pflanzliche Substanzen (Uzara, getrocknetes Apfelpulver) oder Tannin, Kohle, Heilerde oder Myrrhe liegen keine kontrollierten Studien vor. Als nicht

verschreibungspflichtige „Hausmittel“ ist deren Eigenanwendung durch den Patienten selbst kaum einzuschätzen, auch wenn Nebenwirkungen nicht bekannt sind.

Auch wenn zur symptomatischen analgetischen/spasmolytischen Therapie bei infektiöser Gastroenteritis keine randomisierten Daten vorliegen, kann diese Therapie auf individueller Basis nach den allgemeinen klinischen Erfahrungen mit anderen akuten Schmerzsyndromen eingesetzt werden. Bei der Therapie mit Opioiden sind relative Kontraindikationen (z. B. Ileussyndromatik, toxisches Megakolon) sowie einschlägige Nebenwirkungen (Sedierung, missbräuchliche Verwendung) zu beachten. Fraglich ist, ob Einzelberichte über gastrointestinale Beschwerden nach Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) oder Coxiben zur Symptomkontrolle grundsätzlich rechtfertigen, diese Substanzgruppen nicht einzusetzen¹³¹. Diese Vorgabe spiegelt eher eine geübte klinische Praxis wider, ist aber nicht Evidenz basiert.

Mebeverin findet als Anticholinergikum mit spasmolytischer Wirkung insbesondere beim Reizdarmsyndrom Anwendung, gemäß Fachinformation wäre ein symptomatischer Einsatz auch zur gastrointestinalen Spasmolyse möglich. Aufgrund fehlender Daten für die hier behandelte Fragestellung, kann eine Empfehlung nicht ausgesprochen werden, der Einsatz bleibt individualisiert möglich.

Empfehlung 2.10.

Modifiziert 2023

Bei unkomplizierter akuter infektiöser Gastroenteritis **soll** in der Regel, auch bei immundefizienten Patienten, keine antibiotische Therapie erfolgen.

Lediglich in Ausnahmefällen **kann** eine empirische antiinfektive Therapie nach Probenentnahme für die Erregerdiagnostik (siehe Empfehlung 1.3) durchgeführt werden.

[starke Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens]

3. KLUG ENTSCHIEDEN

Hintergrund

Besondere Ausnahmefälle können darstellen:

- Schweres Krankheitsbild mit z. B. hohem Fieber oder anderen Hinweisen für eine invasive bakterielle Infektion (blutig-schleimige Stühle, Sepsis)
- funktionell relevante Immundefizienz. Zu Details wird verwiesen auf die Behandlungsempfehlungen der AG 4, Empfehlung 4.6 zur antiinfektiven Therapie bei Menschen mit Immundefekt.

Empfehlung 2.11.**Modifiziert 2023**

- Die initiale empirische antimikrobielle Therapie **sollte** - nach Durchführung einer Erregerdiagnostik - mit Azithromycin (500 mg/d p. o. für 3 Tage oder 1000 mg p. o. Einmaldosis) erfolgen. [Empfehlung]
- Als Alternative **kann** ein Aminopenicillin + Betalaktamase-Inhibitor i. v. gegeben werden. [Empfehlung offen]
- Cephalosporine der Gruppe 3a (z. B. Ceftriaxon) **sollten** aufgrund sehr häufiger Resistenzen bei *Campylobacter* nicht eingesetzt werden. [Empfehlung]
- Fluorchinolone **sollen** in der Erstlinie zur empirischen Therapie nicht mehr verwendet werden. [starke Empfehlung]
- Bei Noro- oder Rotavirusnachweis ist keine spezifische Therapie außer einer Rehydration notwendig (s. Empfehlung 4.12)
- Metronidazol hat keinen Stellenwert in der empirischen antiinfektiven Therapie der akuten Gastroenteritis.

[starker Konsens]

Hintergrund

Bei der Erwägung einer Antibiotikatherapie gilt grundsätzlich, dass die meisten Fälle einer infektiösen Gastroenteritis selbstlimitierend sind und ausreichend mit Flüssigkeits- und Elektrolytersatz behandelt werden können. Ein großer Teil der Fälle ist zudem ohnehin viraler Genese (v. a. Noro- und Rotaviren). Nur wenige Studien haben die empirische Antibiotikatherapie bei infektiöser Gastroenteritis ohne Reiseanamnese untersucht¹³²⁻¹³⁵. In diesen Studien führte der empirische Einsatz von Antibiotika, vorwiegend Ciprofloxacin, zu einer Verkürzung der Diarrhö um 24 bis 48 Stunden und der Erregerausscheidung im Stuhl. Untersuchungen zur Effektivität von Azithromycin im Vergleich zu Fluorchinolonen (Ciprofloxacin oder Levofloxacin) stammen vor allem aus Kollektiven von Reisenden¹³⁶⁻¹³⁹ und zeigten eine vergleichbare Effektivität beider Substanzklassen. Allerdings wurde der Großteil der Studien bereits vor vielen Jahren durchgeführt, weshalb das zwischenzeitlich geänderte Resistenzspektrum insbesondere die Effektivität der Fluorchinolone beeinträchtigen könnte. Antibiotika sollten jedoch bei akuter Gastroenteritis im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen (inkl. *C. difficile*-assoziierter Diarrhö) und angesichts der Zunahme von Antibiotikaresistenzen grundsätzlich nur mit Zurückhaltung eingesetzt (siehe auch [Tabelle 9](#) und [Tabelle 10](#)) und individuell bei jedem Patienten kritisch hinterfragt werden. In der Regel ist eine antibiotische Therapie im Rahmen einer infektiösen Gastroenteritis nicht indiziert.

Diese Regel gilt primär auch für Menschen mit Immundefizit ([vgl. AG 4](#)).

Bei Patienten mit funktionellem Immundefizit, Anzeichen für eine systemische Infektion (z. B. Fieber > 38.5°C) oder Vorliegen einer Dysenterie (blutige Diarrhö) kann eine empirische Antibiotikatherapie unter der Vorstellung erfolgen, dass eine frühzeitige empirische Antibiotikatherapie eine weitere Progression zu einem schweren Verlauf abwenden kann¹³³. In solchen Fällen sollte nach Probenentnahme zur Erregerdiagnostik (inkl. Blutkultur), eine Therapie mit Azithromycin (500 mg/Tag p. o.) für 3 Tage durchgeführt werden, alternativ kann eine einmalige Therapie mit Azithromycin 1000 mg erfolgen. Hierbei handelt es sich um eine Expertenmeinung. Zu beachten sind die in der Fachinformation genannten Gegenanzeigen und Warnhinweise. Fluorchinolone (z. B. Ciprofloxacin) sollen in der Erstlinie zur empirischen Therapie explizit nicht mehr verwendet werden. Hintergrund sind Bedenken bezüglich des Nutzen-Risiko-Verhältnis im Hinblick auf die Lebensqualität beeinträchtigenden, langanhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen¹⁴⁰ (Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika, 08.04.2019, BfArM) sowie die ansteigenden Resistenzraten hinsichtlich Infektionen mit *Campylobacter* spp.. Ergibt sich aus einer mikrobiologischen Untersuchung ein spezifischer Erregernachweis einschließlich der Resistenzbestimmung, sind in Abhängigkeit von bestimmten Konstellationen beim Patienten und des Erregers spezifische Therapie- bzw. Nicht-Therapieindikationen gegeben, die im Folgenden diskutiert werden sollen.

Auch bei sonst gesunden, nicht immunsupprimierten Kindern wird in der Regel eine antibiotische Therapie bei unkomplizierter infektiöser Gastroenteritis nicht empfohlen, da der Verlauf der akuten Gastroenteritis bei Kindern ohne zugrundeliegende Erkrankung in der Regel unabhängig von der Ätiologie selbstlimitierend ist und es keine Evidenz für einen signifikanten Nutzen einer primären antibiotischen Behandlung gibt ⁹². Zur Resistenzsituation von *Campylobacter* und anderen bakteriellen Enteritiserregern in Deutschland kann man sich an das Nationale Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger am Robert-Koch-Institut (Bereich Wernigerode) wenden.

Adresse: Burgstr. 37, 38855 Wernigerode,

Tel: 030 – 18754-2522 oder -4206,

E-Mail: NRZ-Salm-FG11@rki.de.

Therapie bei nachgewiesenem Erreger

Empfehlung 2.12.	Modifiziert 2023
<ul style="list-style-type: none">• Bei akuter <i>Campylobacter</i>-Infektion soll keine antimikrobielle Therapie eingeleitet werden, wenn es bis zum Erhalt des mikrobiologischen Nachweises bereits zu einer Besserung der klinischen Symptome gekommen ist.• Nur bei schwerem Krankheitsbild und fehlender klinischer Besserung sollte eine antimikrobielle Therapie mit Azithromycin 1000 mg p. o. einmalig (Kontraindikationen beachten) eingeleitet werden. Nach vorliegendem Antibiogramm ist die Therapie zu evaluieren. <p data-bbox="167 1960 766 1993">[starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens]</p>	

Hintergrund

Campylobacter ist ein gramnegatives Bakterium mit stäbchenförmiger, spiraliger Gestalt. In Deutschland kommen hauptsächlich Infektionen mit *C. jejuni* und *C. coli* vor, diese gehören zu den am häufigsten gemeldeten bakteriellen Enteritisserregern. *Campylobacter*-Infektionen des Menschen sind fast immer lebensmittelbedingt. Unzureichend erhitztes oder kontaminiertes Geflügelfleisch und -produkte (nicht aber Eier) stellen die Hauptinfektionsquelle dar. Weitere Infektionsquellen sind nicht pasteurisierte Milch, kontaminiertes Trink- oder Oberflächenwasser, Haustiere sowie rohes Hackfleisch. Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist wegen der geringen krankheitsauslösenden Infektionsdosis von ≤ 500 Keimen insbesondere bei Kindern möglich¹⁴¹. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 2 – 5 Tage, in Einzelfällen 1 – 10 Tage. Die mittlere Ausscheidungsdauer beträgt 2 – 5 Wochen, in dieser Zeit gelten Patienten als potenziell infektiös¹⁴².

Die Krankheit variiert zwischen asymptomatischen Verläufen und schweren Erkrankungen mit Fieber, Bauchschmerzen und schwerer, breiig bis massiv wässriger Diarrhö, die nicht selten auch blutig sein kann. Bis zu einem Drittel der Patienten berichten 12 – 24 Stunden vor Auftreten der enteritischen Symptome über Prodromi mit Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien, Arthralgien und Müdigkeit. Die Krankheit dauert in der Regel wenige Tage bis eine Woche. Bei immungeschwächten Personen, z. B. bei AIDS-Patienten, kann es zu protrahierten oder chronischen Verläufen kommen¹⁴³.

In weniger als 1 % der Fälle kommt es zu einer Bakteriämie, dies vor allem bei Patienten mit einer Immunsuppression oder schweren Begleiterkrankungen¹⁴⁴. Als seltene Komplikation können im Verlauf ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS), eine reaktive Arthritis oder eine Myokarditis auftreten. Auf der anderen Seite lässt sich bei bis zu 50 % der Patienten mit GBS *Campylobacter jejuni* im Stuhl nachweisen¹⁴⁵. Eine antibiotische Therapie schützt wahrscheinlich nicht vor möglichen postinfektiösen Komplikationen. Eine zusätzliche Therapie mit PPI scheint aber das Risiko für ein postinfektiöses Reizdarmsyndrom zu erhöhen, insbesondere bei jüngeren Frauen, wie eine kürzlich erschienene Kohortenstudie aus England zeigen konnte¹⁴⁶. Als häufigere Folgeerkrankung nach *Campylobacter*-Infektionen muss auch an die Entwicklung von Reizdarmsymptomen gedacht werden⁹⁰.

Eine Antibiotikatherapie wird nur bei Patienten mit schwerem Krankheitsbild und fehlender klinischer Besserung empfohlen. Hier gilt aber, dass eine individuelle Entscheidung getroffen werden muss, da nicht jeder Patient mit blutiger Diarrhö oder Fieber eine Therapie benötigt.

Obwohl Daten aus einer Metaanalyse eine verkürzte Diarrhödauer unter Antibiose zeigen, sollte in Anbetracht der steigenden Resistenzraten und dem meist selbstlimitierenden Charakter der Krankheit eine antibiotische Therapie nur im Einzelfall durchgeführt werden.

In Abhängigkeit von den Ergebnissen der Resistenztestung sollte die antimikrobielle Therapie mit Azithromycin 1000 mg einmalig p.o. erfolgen. Die Empfehlung zur einmaligen Gabe ist eine Expertenmeinung, und gründet sich auf die Verwendung in klinischen Studien¹³⁷. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (u. a. Antazida, Digoxin, Statine) sowie Kontraindikationen (QT-Verlängerung, Schwangerschaft, Stillzeit) müssen beachtet werden.

Ciprofloxacin 1g/Tag p. o. für 3 Tage sollte nur bei nachgewiesener Suszeptibilität zum Einsatz kommen. Die Resistenzraten gegenüber Fluorchinolonen sind weiter steigend. Eine Therapie mit Erythromycin wird aufgrund des Nebenwirkungsspektrums, inkl. erhöhter Darmmotilität, und Interaktionspotential nicht mehr als Mittel der Wahl gesehen, zumal sich in einer pädiatrischen Studie die Substanz einer Therapie mit Azithromycin unterlegen zeigte¹⁴⁷. Eine Beachtung der Resistenztestung ist notwendig, wobei es kaum klinische Erfahrungen mit alternativen Substanzen gibt. Cephalosporine zeigen eine unzureichende Aktivität gegenüber *Campylobacter* und sind daher nicht zur Therapie geeignet¹⁴⁸. Im Anhang ist eine Tabelle mit Resistenzquoten von *Campylobacter* spp.-Isolaten vom Nationalen Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger am Robert Koch Institut für die Jahre 2012 – 2022 zu finden.

Empfehlung 2.13

Modifiziert 2023

- Bei akuter nichttyphoidaler *Salmonellen*-Infektion ohne Hinweis auf systemische Infektion **soll** in der Regel keine antimikrobielle Therapie durchgeführt werden
- Eine antimikrobielle Therapie **soll** bei akuter nichttyphoidaler Salmonellen-Infektion in folgenden Fällen erfolgen:
- Nachweis einer Bakteriämie und bei Zeichen systemischer Infektion (z. B. Fieber >38.5°C) zum Zeitpunkt anhaltender klinischer Beschwerden
- Zusätzlich **soll** eine antiinfektive Therapie in ausreichender Dauer bei positiver Blutkultur und/oder Gefäßprothesen/Fremdmaterial mit Gefahr der septischen Absiedlung erfolgen.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Enteritische Salmonellen verursachen beim Menschen in der Regel unkomplizierte Gastroenteritiden. Die beiden häufigsten Salmonellen-Serovare, die im Rahmen der IfSG-Meldepflicht an das Robert-Koch-Institut gemeldet werden, sind *S. Enteritidis* (ca. 42 %) und *S. Typhimurium* (ca. 34 %)¹⁴⁹. *S. Typhus*- und *S. Paratyphus* hingegen rufen systemische Infektionen mit meist sekundärer Darmbeteiligung hervor. Beide Infektionen kommen endemisch in Afrika, Mittel- und Südamerika, dem indischen Subkontinent und in Südostasien vor und sind **nicht** Gegenstand dieser Empfehlung. Enteritische Salmonellen führen dagegen primär zu einer Lokalinfection des Darms. Die Infektion erfolgt durch orale Erregeraufnahme und gilt als klassische Lebensmittelinfektion (Eier bzw. eihaltige Speisen, rohes Fleisch bzw. nicht oder nicht ausreichend erhitzte Fleischerzeugnisse, aber auch Lebensmittel pflanzlichen Ursprungs). Durch infizierte Menschen, Kontakt mit kontaminierten Oberflächen oder anderen kontaminierten Lebensmitteln können Lebensmittel auch zusätzlich kontaminiert werden (sogenannte „Kreuzkontamination“).

Selten ist die Übertragung durch direkten Kontakt mit Salmonellen ausscheidenden Tieren, z. B. in Streichelzoos. Dieser Übertragungsweg ist bei Haustieren häufiger, insbesondere bei der Haltung von

Reptilien¹⁵⁰. Eine direkte oder indirekte Übertragung von Mensch zu Mensch ist ggf. als nosokomiale Infektion bei besonders disponierten Personen oder unter hygienisch mangelhaften Bedingungen möglich, dies ist jedoch sehr selten ¹⁵¹.

Die Inkubationszeit der Salmonellen-Enteritis beträgt 6 – 72 Stunden, in der Regel 12 – 36 Stunden. Sie ist abhängig von der Infektionsdosis und dem Serovar¹⁵⁰. Die Ausscheidung von Enteritis-Salmonellen dauert bei Erwachsenen im Durchschnitt einen Monat, bei Kindern unter fünf Jahren meist länger¹⁵². Die Salmonellose manifestiert sich meist als akute Darmentzündung mit plötzlich einsetzendem Durchfall, Kopf- und Bauchschmerzen, Unwohlsein und manchmal Erbrechen. Häufig tritt leichtes Fieber auf. In den meisten Fällen handelt es sich um einen selbstlimitierenden Verlauf, wobei die Körpertemperatur sich nach 48 bis 72 Stunden normalisiert, und die Diarrhö innerhalb von 4 bis 10 Tagen sistiert. In seltenen Fällen (seltener als 5 %) kann es zu einer Bakteriämie mit fokalen Absiedlungen der Erreger (Abszesse, Osteomyelitis, septische Arthritis, Cholezystitis, Endokarditis, Meningitis, Perikarditis, Pneumonie, Pyodermie oder Pyelonephritis) kommen (vgl. [Tabelle 8](#) bei Empfehlung 2.2), insbesondere bei älteren und abwehrgeschwächten Patienten^{153, 154}.

Die Entscheidung zur Einleitung einer antibiotischen Therapie bei Nachweis von enteritischen Salmonellen im Stuhl richtet sich nach dem klinischen Verlauf und patientenspezifischen Risikofaktoren. Eine Cochrane-Analyse mit 767 ansonsten gesunden Patienten mit gesicherter Salmonellen-Enteritis kam zu dem Ergebnis, dass eine antibiotische Therapie keinen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hat. In der Auswertung der 12 Plazebo-kontrollierten Studien fanden sich zwischen Plazebo- und Verumgruppe keine Unterschiede in der Dauer der Diarrhö, Dauer des Fiebers oder Schwere des Krankheitsverlaufs. Allerdings konnten bei Patienten, die mit einem Antibiotikum behandelt wurden, einen Monat nach Beendigung der Therapie signifikant häufiger Salmonellen im Stuhl nachgewiesen werden (RR 1,96, 95 % KI 1,29 – 2,98)¹⁵⁵. Bei akuter Salmonellen-Enteritis ohne Hinweis auf systemische Infektion soll daher keine antimikrobielle Therapie durchgeführt werden.

Nur bei Patienten mit Zeichen einer systemischen Infektion (z. B. Fieber über 38,5°C) und bei Nachweis der Erreger in Blutkulturen soll eine antimikrobielle Therapie erfolgen, um schwere systemische Verläufe sowie septische fokale Absiedlungen zu verhindern. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass es in bis zu 25 % der Patienten, die älter als 50 Jahre sind, und eine Salmonellen-Bakteriämie aufwiesen, zu einer sekundären Arteriitis vor allem der großen Gefäße (abdominelle und thorakale Aorta) oder einer Endokarditis kommen kann. Gefährdet sind hierbei insbesondere Patienten mit einer Arteriosklerose, Diabetes mellitus, angeborenen oder erworbenen Immundefekten, Hämoglobinopathien und Zirrhose¹⁵⁶.¹⁵⁷. Darüber hinaus sollte bei Risiko-Patienten, die für einen schweren Verlauf prädisponiert sind (z. B. angeborene oder erworbene Immundefekte, Hämodialyse), unabhängig von dem Vorliegen einer Bakteriämie oder der Schwere der Salmonellen-Enteritis, ebenfalls eine Antibiotikatherapie durchgeführt werden. Bei Patienten mit Gefäßprothesen, Gefäßaneurysmen oder Vorliegen von Fremdmaterial (z. B. Gelenkprothesen) kann eine Therapie erwogen werden. Hintergrund für die beiden letztgenannten Empfehlungen ist die Tatsache, dass diese Patientengruppen ein erhöhtes Risiko für schwere systemische Verläufe und septische fokale Absiedlungen aufweisen und eine präemptive Therapie diese

Komplikationen verhindern kann¹⁵⁸. Die Leitlinie der *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) zur Therapie gastrointestinaler Infektionen empfiehlt eine Antibiotika-Therapie bei Säuglingen < 3 Monate, sowie allen Patienten über 50 Jahre mit Arteriosklerose und bei Patienten mit einer kardialen Vorerkrankung (Klappe oder endovaskulär), unabhängig vom Schweregrad der Salmonellen-Infektion¹⁰.

Bei Kindern sind häufiger Fälle von septischer Arthritis ausgelöst durch Salmonellen bei gleichzeitigem Vorliegen einer Sichelzellerkrankung beschrieben¹⁵⁹. In diesen Fällen ist eine rasche Erregergewinnung aus dem betroffenen Gelenk indiziert.

Die antimikrobielle Therapie sollte primär mit Ceftriaxon (2 g/Tag i. v. für 5 – 7 Tage) oder Azithromycin 500mg/Tag über 7 Tage¹⁶⁰ durchgeführt werden und muss ggf. in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Resistenztestung angepasst werden. Der Stellenwert von Ciprofloxacin muss aufgrund der steigenden Resistenzraten sehr kritisch gesehen werden und sollte nur gegeben werden, falls eine entsprechende Resistenztestung vorliegt. Laut dem aktuellen Bericht des European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) liegt die Rate für eine Ciprofloxacin-Resistenz je nach Serotyp bei 13,1 % (S. Enteritidis) bzw. 5,9 % (S. Typhimurium) (www.efsa.europa.eu/efsajournal. EFSA-Journal 2020;18(3):6007).

Bei Patienten mit normalem Immunstatus sollte die Therapiedauer 5 – 7 Tage betragen, bei Patienten mit einem angeborenen oder erworbenen Immundefekt muss die Therapiedauer individuell festgelegt werden, sollte aber mindestens 14 Tage betragen. Für beide Empfehlungen liegen keine kontrollierten Studien vor; sie stützen sich auf Expertenmeinungen¹⁶¹. In Fällen von fokalen Absiedlungen (Abszesse, Osteomyelitis, septische Arthritis, Cholezystitis, Endokarditis, Meningitis, Perikarditis, Pneumonie, Pyodermie oder Pyelonephritis) muss die Therapiedauer individuell festgelegt werden. Im Anhang sind in [Tabelle 9](#) und [Tabelle 10](#) Resistenzquoten von Salmonella spp.-Isolaten vom Nationalen Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger am Robert Koch Institut für die Jahre 2012 – 2022 zu finden.

Die Ausscheidung von Enteritis-Salmonellen dauert bei Erwachsenen im Durchschnitt vier Wochen ab Beginn der Infektion, in seltenen Fällen bis zu 12 Monate. In weniger als 1 % der Fälle beträgt die Ausscheidungsdauer länger als ein Jahr (sogenannte Dauerausscheider)^{152, 162}. Das Risiko für eine verlängerte Ausscheidung von nichttyphoidalen Salmonellen kann, wie schon erwähnt, durch eine antibiotische Therapie der initialen Infektion erhöht sein¹⁶³.

Es gibt keine kontrollierten Studien zur Therapie von Dauerausscheidern von nichttyphoidalen Salmonellen. In Analogie zu den Empfehlungen bei Dauerausscheidern von S. Typhi kann im Einzelfall eine 4-wöchige Therapie mit Fluorchinolonen (z. B. Ciprofloxacin) erwogen werden, wobei in den Studien eine Eradikation bei 75 – 93 % der Patienten gelang^{164, 165}. In der Literatur wird ein häufigeres Auftreten von S. Typhi-Dauerausscheidern bei Patienten mit Gallensteinleiden beschrieben, und die Vermutung besteht, dass die Gallenblase und Gallenwege, insbesondere bei pathologischen Veränderungen, als Reservoir dienen können¹⁶². Studien, welche die Empfehlung zur Durchführung einer Cholezystektomie zur verbesserten Ausscheidersanierung bei Patienten mit Trägerstatus von nichttyphoidalen Salmonellen stützen, liegen jedoch nicht vor, so dass es sich hier um Einzelfallentscheidungen handelt¹⁶⁶.

Empfehlung 2.14**Modifiziert 2023**

- Bei STEC/EHEC Nachweis **soll** keine antibiotische Therapie stattfinden, außer es liegen zusätzliche extraintestinale Infektionen vor.
- Eine „Eradikation“ von Erregern bei asymptomatischen STEC-Trägern **soll** nicht durchgeführt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Enterohämorrhagische *Escherichia coli* sind gramnegative Stäbchen, welche Zytotoxine, die Shigatoxine (Synonyme: Shiga-like-Toxine – SLT, Verotoxine – VT) bilden. Sie werden unter dem Begriff Shigatoxin- bzw. Verotoxin-produzierende *E. coli* (STEC bzw. VTEC) zusammengefasst. Historisch wurden diejenigen STEC als EHEC bezeichnet, die in der Lage waren, schwere Erkrankungen (hämorrhagische Kolitis und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS)) hervorzurufen¹⁶⁷. Durch enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC) des Serotyps O104:H4 kam es von Mai bis Juli 2011 vor allem in Norddeutschland zu einer großen Zahl von Erkrankungen mit blutiger Diarrhö und Entwicklung eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS)³³.

Bei einer nachgewiesenen STEC/EHEC-Infektion sollen primär keine Antibiotika eingesetzt werden. Ein günstiger Einfluss von Antibiotika auf den Krankheitsverlauf ist nicht beschrieben. Weiterhin ist unklar, ob eine Antibiotikatherapie sogar mit einer verlängerten Symptombdauer, und möglicherweise verlängerten EHEC-Ausscheidung und vermehrten Auftreten eines HUS einhergeht^{168, 169}. Nur im Rahmen von extraintestinalen und generalisierten Infektionen durch EHEC selbst oder im Rahmen von sekundären Komplikationen/Infektionen durch andere Erreger, sollte eine antibiotische Behandlung durchgeführt werden. Die Auswahl des einzusetzenden Antibiotikums kann nicht durch systematische Daten begründet werden. Mit niedriger Evidenz können aufgrund positiver Einzelberichte Carbapeneme empfohlen werden¹⁷⁰. Hinzuweisen sei an dieser Stelle auch auf eine einzelne Studie, die einen positiven Effekt von Azithromycin mit Verkürzung der Ausscheidungsdauer beschreibt¹⁷¹.

Durch die zunehmende Implementierung der Multiplex-PCR Diagnostik in Stuhlproben kommt es zu einer erhöhten Rate an Detektion von STEC/EHEC^{172, 173}. Ohne eine schwere klinische Symptomatik sollte keine „antibiotische Eradikation“ vorgenommen werden. Ein STEC/EHEC Nachweis bei Personen, die in der lebensmittelverarbeitenden Industrie arbeiten, ist eine besondere Situation. In Abstimmung mit den lokalen Gesundheitsbehörden soll eine mögliche Eradikation geprüft werden und überwacht werden, hierbei handelt es sich um eine Expertenmeinung.

Empfehlung 2.15**Modifiziert 2023**

- Bei Nachweis einer akuten Shigellen-Infektion **soll** eine antimikrobielle Therapie durchgeführt werden, falls noch klinische Symptome bestehen. Hierdurch **sollen** schwere Verläufe vermieden werden und die Infektiosität beendet werden.
- Die antimikrobielle Therapie **soll** in Abhängigkeit von der Resistenztestung erfolgen. In Frage kommen Azithromycin (500 mg/Tag p. o.) für 3 Tage, Ceftriaxon (2 g/Tag i. v.) für 5 Tage oder Pivmecillinam 3 x 400 mg p. o. für 5 Tage.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Die gramnegativen Shigellen sind eng mit *E. coli* verwandt. Sie sind Verursacher einer akut auftretenden schweren Diarrhö, wobei typischerweise sichtbares Blut im Stuhl bemerkt wird.

Die Einteilung der Shigellen erfolgt nach biochemischen Merkmalen und spezifischen O-Antigenen in die vier Serogruppen A-D bzw. *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* und *S. sonnei*, sowie multiplen Serotypen. Besonders *S. dysenteriae* ist weltweit für schwere Verläufe verantwortlich, mit vor allem für Kinder und ältere Menschen bedrohlichen Verläufen (z. B. HUS), während *S. sonnei*, die am häufigsten in Deutschland nachgewiesene Species, mit einem mildereren Verlauf assoziiert ist.

Durch das Eindringen in das Darmepithel, intrazellulärer Vermehrung und lateraler Ausbreitung und die folgende Entzündungsreaktion führen Shigellen zu einer oberflächlichen Zerstörung der Mukosa insbesondere des distalen Colons. In der Folge treten blutig-schleimige Durchfälle auf (mikroskopisch typischerweise reich an Neutrophilen Granulozyten), begleitet von Fieber und starken krampfartigen Bauchschmerzen. Die Exsikkose steht nicht im Vordergrund. Schwere Komplikationen sind die bakterielle Translokation mit Sepsis, das toxische Megacolon und die Perforation.

Die Shigellose ist in Europa mit 6.337 (2017) und in Deutschland mit 627 Meldungen (2019) selten mit weiter abnehmender Tendenz. Ca. 60 % der Infektionen werden nach Deutschland importiert, schwerpunktmäßig aus Indien und Ägypten¹⁴⁹. Einziges Reservoir ist der Mensch. Es werden in Deutschland nur kleinere Ausbrüche beobachtet. Die Inkubationszeit beträgt 12 – 96 Stunden. Mit einer Infektionsdosis von nur 10 – 200 der säurestabilen Erreger sind Shigellen hochansteckend. Eine Übertragung erfolgt fäkal-oral, im direkten Kontakt, bei Sexualpraktiken (insbesondere bei Kontakt mit Stuhl), aber auch über Hausfliegen und über Badegewässer. Allerdings besteht nur eine geringe Stabilität des Erregers in der unbelebten Umwelt.

Eine Ansteckungsfähigkeit besteht während der akuten Infektion und solange der Erreger mit dem Stuhl ausgeschieden wird (bis zu 4 Wochen nach der akuten Krankheitsphase). Eine Ausscheidung über einen längeren Zeitraum ist selten, aber, wie neue Daten zeigen, ebenso möglich wie rezidivierende Infektionen mit

demselben Erreger¹⁷⁴. Ein Reiter-Syndrom (reaktive Arthritis, Urethritis, Uveitis) wird in etwa 3 % der Fälle beobachtet, und zwar nur nach Infektion mit *S. flexneri*.

S. dysenteriae Serovar 1 ist in der Lage, das Shiga-Toxin 1 (eng verwandt mit dem Shigatoxin 1 von EHEC-*E. coli*) zu bilden. Durch systemische mikrovaskuläre Schädigung kann hierdurch ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) ausgelöst werden. Die Sterblichkeit im Fall einer erforderlichen Hospitalisierung beträgt dann bis 15 % (www.who.int, 2005). Zusätzlich ist dieser Serovar besonders häufig mit Antibiotika-Resistenzen assoziiert.

Zwar wird die Erkrankung bei Patienten außerhalb der Risikogruppen (Kinder, Erwachsene > 50 Jahre, Immunsuppression) mit einer mittleren Dauer von 7 Tagen in der Regel ohne Antibiotikum gut überstanden, allerdings kommt es unter wirksamer Antibiose innerhalb von 48 h zu einer klinischen Besserung sowie der Elimination von Shigellen aus dem Stuhl, was die Ausscheidung mit dem Stuhl von etwa 4 Wochen auf nur 3 Tage verkürzt. Die Zahl der Studien ist überschaubar, aber der Unterschied ist klar: Diarrhö und Infektiosität verschwinden¹⁷⁵.

Konsekutiv zum häufigen Antibiotika-Einsatz wird weltweit eine problematische Resistenzenwicklung beobachtet, zum Beispiel gegenüber 3. Generations-Cephalosporinen, Makroliden und Fluorchinolonen¹⁷⁶. Auch in Deutschland werden wenige Isolate mit eingeschränkter Wirksamkeit von Carbapenemen gemeldet. Unter „men who have sex with men“ zirkulieren problematische Stämme mit Multiresistenz; Ausbrüche wurden beobachtet¹⁷⁷. Eine Resistenztestung ist daher obligat. Azithromycin ist erstes Mittel der Wahl, eine Wirksamkeit aber nicht immer gegeben^{178, 179}. Dritt-Generations-Cephalosporine können meist alternativ zum Einsatz kommen. Amoxicillin ist hingegen nicht wirksam. Alternativ zu Fluorchinolonen kann Pivmecillinam eingesetzt werden¹⁸⁰. Bei Patienten mit einer Immunsuppression kann eine längere Therapiedauer erwogen werden.

Empfehlung 2.16

Modifiziert 2023

- Bei akuter Yersinien-Infektion ohne Hinweis auf Sepsis oder komplizierten Verlauf **soll** keine antimikrobielle Therapie erfolgen.
- Bei schwerer oder protrahierter Symptomatik **kann**, bei Bakteriämie/Sepsis **soll** eine antimikrobielle Therapie durchgeführt werden (Antibiogramm beachten)
 - Ceftriaxon (2 g/Tag i. v. für 7 – 14 Tage), bei Allergie Ciprofloxacin 3 x 400 mg i. v. für insgesamt 7 – 14 Tage

[starke Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens]

Hintergrund

Die Yersiniose wird durch *Yersinia enterocolitica* oder (seltener) *Y. pseudotuberculosis* ausgelöst. Die Infektion geht mit Erbrechen und Diarrhö einher mit eher subakutem Beginn. Der Erreger befällt das lymphatische System insbesondere im Bereich des Coecums, aber auch der Tonsillen. Entsprechend

werden Fieber, Rachenschmerzen sowie rechtsseitige Unterbauchschmerzen beobachtet, auch als „Pseudoappendizitis“ beschrieben. Falls mit der Bildgebung (Sonographie, CT) keine sichere Darstellung der (üblicherweise unauffälligen) Appendix gelingt, kann zur Klärung dieser Differentialdiagnose eine explorative Laparoskopie unumgänglich sein. Falls im akuten Krankheitsstadium eine Coloskopie durchgeführt wird, zeigt sich typischerweise ein rechtsseitiger Colon-Befall, darüber hinaus Aphthen/Ulzerationen im terminalen Ileum, Blutungen können auftreten.

Ein septisches Krankheitsbild kann insbesondere bei *Y. pseudotuberculosis* auftreten, Abszessbildungen und lebensbedrohliche Verläufe sind möglich. Besonders bei Eisenüberladung / Hämochromatose sowie bei Leberzirrhose ist aufgrund der starken Eisenabhängigkeit des Erregers das Risiko für einen schweren Verlauf erhöht^{40, 181}.

Die Erkrankung ist – im Gegensatz zur globalen Situation – in Europa nicht häufig; so wurden im Jahr 2019 in der EU lediglich 7048 gesicherte Fälle gemeldet, davon 2154 in Deutschland. („Yersiniosis Annual Epidemiological Report for 2019,” n.d.) Da die Mensch-zu Mensch-Übertragung praktisch keine Rolle spielt, werden nur sehr selten Ausbrüche beobachtet. Während *Y. enterocolitica* vor allem durch kontaminiertes Schweinefleisch bei nicht ausreichender Küchenhygiene übertragen wird, erfolgt die wesentlich seltenere Infektion mit *Y. pseudotuberculosis* durch von Wildtieren kontaminierte Lebensmittel^{182, 183}. Aufgrund der Kältetoleranz des Erregers ist eine Vermehrung auch unter Kühlung möglich.

Die Inkubationszeit beträgt etwa 5 Tage (Zeitspanne 1 – 116 Tage). Es ist eine Erregerausscheidung von ca. 40 Tagen zu erwarten (17 – 116 Tage)¹⁸⁴. Falls keine Diarrhö mehr besteht, kann – außer bei Personen in der Lebensmittelherstellung – bei der Einhaltung von Basishygienemaßnahmen auch eine Arbeitswiederaufnahme / ein Schulbesuch erlaubt werden.

Zur Diagnostik kann neben der (potenziell falsch-negativen) Stuhl Diagnostik auch die Serologie (ELISA oder Immunoblot) eingesetzt werden: der Nachweis von IgM und IgA weist auf eine kürzlich zurückliegende Infektion hin; IgG persistiert hingegen lebenslang.

Tierexperimentelle Daten weisen auf ein partielles Abschalten von Pathogenitätsfaktoren hin, was eine Erregerpersistenz über eine akute Episode hinaus begünstigt, mit konsekutiver protrahierter Diarrhö und Schmerzsymptomatik^{185, 186}.

Nur bei schwerer und protrahierter Symptomatik kann, bei Bakteriämie/Sepsis soll eine antibiotische Therapie erfolgen. Das optimale Therapieschema ist unbekannt. In der Regel besteht eine primäre Makrolid-Resistenz. Die Suszeptibilität variiert mit dem Serotyp. Entsprechend ist das jeweilige Antibiogramm zu beachten.

Eine reaktive Arthritis kann auftreten, die mit HLA-B27 assoziiert ist und auch klinisch der Gruppe der Spondylarthritiden zuzuordnen ist¹⁸⁷. Je nach Intensität und Verlauf kann eine immunsuppressive Therapie erforderlich werden. Bei bis zu einem Drittel infizierter Patienten tritt ein Erythema nodosum auf, welches in der Regel spontan wieder abklingt. Diagnostisch kann ein Titeranstieg von Antikörpern gegen *Yersinia Outer Protein*-Antigen (YOP) genutzt werden. Auch eine protrahierte antibiotische Therapie bleibt ohne

Effekt auf die Arthritis¹⁸⁷. Im Übrigen gibt es keinen Hinweis darauf, dass eine frühzeitige Antibiotikatherapie eine reaktive Arthritis oder ein Erythema nodosum verhindern kann.

In der Regel kann mit Ceftriaxon 2 g/Tag für 7 – 14 Tage behandelt werden. Nur bei Kontraindikationen wie einer Medikamentenallergie und bei vorliegendem Antibiogramm kann alternativ eine Therapie mit Ciprofloxacin erfolgen. Sekundäre Resistenzen sind in Europa selten¹⁸⁸. Es liegen keine kontrollierten Studien über die optimale Therapiedauer vor. Bei einer Enterokolitis wird zu einer Therapiedauer von 5 – 7 Tagen, bei einer Bakteriämie wird bis 7 – 14 Tagen geraten.

Anhang

Tabelle 9: Resistenzquoten von *Salmonella enterica* Subspezies enterica (Quelle: Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere Enteritiserreger am Robert Koch Institut, Bereich Wernigerode; 2012 – 2019). Die Analyse der Antibiotikaresistenzdaten erfolgte für epidemiologische Zwecke.

		2012 – 2014 n=8307			2015 – 2017 n=8038			2018 – 2019 n=8931		
Serovar		Typhimurium	Enteritidis	andere	Typhimurium	Enteritidis	andere	Typhimurium	Enteritidis	andere
% Anteil im Zeitraum		34	17	49	28	19	53	24	24	52
Antibiotikum*	Grenzwerte [mg/l] Resistent (>)	% resistente Stämme der jeweiligen Serovare								
Amikacin	8	1,0	0,3	0,8	0,9	0,2	0,7	0,4	0,0	0,2
Ampicillin	8	79,6	1,6	10,9	71,7	3,4	11,6	68,6	7,3	12,0
Ciprofloxacin	0,06	6,7	6,5	10,4	4,7	8,5	17,4	6,4	11,9	17,4
Chloramphenicol	8	13,8	0,7	5,2	9,4	0,8	5,2	10,5	0,7	5,5
Ceftazidim	4	0,7	0,3	1,5	0,7	0,1	1,4	0,9	0,1	2,1
Cefotaxim	2	0,8	0,3	1,6	0,9	0,1	1,9	1,7	0,1	2,6
Gentamicin	2	1,9	0,4	3,0	2,0	0,4	4,3	1,8	0,0	4,0
Kanamycin	8	2,5	0,0	1,5	2,0	0,1	1,6	3,0	0,0	2,4
Tetracyclin	8	74,4	1,2	11,9	55,2	1,7	14,0	56,5	5,6	14,3
Trimethoprim- Sulfameracin	4	14,2	0,6	8,7	9,6	0,5	7,2	10,3	0,2	8,1

*Azithromycin wurde für Salmonellen 2020 in das Panel der am NRZ getesteten antimikrobiellen Substanzen aufgenommen. Vorläufige Daten weisen sehr geringe Resistenzraten gegen Azithromycin aus. Für die predominantesten Serovare *S. Enteritidis* und *S. Typhimurium* liegen sie bei 0,06 % bzw. 0,31 % der am NRZ seit 2020 untersuchten Patientenisolat.

Tabelle 10: Resistenzquoten von *Campylobacter jejuni* und *C. coli* (Quelle: Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger am Robert Koch Institut, Bereich Wernigerode, 2012 – 2022). Die Analyse der Antibiotikaresistenzdaten erfolgte für epidemiologische Zwecke.

		2012-2015		2016-2019		2020-2022*	
		<i>C. jejuni</i> n=693	<i>C. coli</i> n=312	<i>C. jejuni</i> n=380	<i>C. coli</i> n=159	<i>C. jejuni</i> n=3792	<i>C. coli</i> n=588
Antibiotikum	Grenzwerte[mg/l] <u>Resistent</u> bzw. Nicht-Wildtyp (>)	% resistente Stämme der jeweiligen Spezies					
Erythromycin	<u>4/8</u>	30,3	33,2	18,2	36,6	2,42	9,4
Ciprofloxacin	<u>0,5</u>	56,5	66,1	52,9	63,4	69,8	71,8
Tetracyclin	<u>2</u>	28,1	60,4	41,8	64,1	44,7	69,9
Fosfomycin	64	16,1	13,1	32,1	30,3	12,2	19,4
Gentamicin	1	29,0	64,4	5,6	13,8	12,7	47,4
Clindamycin	0,5/1	11,1	21,8	28,2	40,0	8,5	11,6
Ampicillin	8	77,1	75,5	26,8	44,1	44,6	42,7

*Seit 2020 werden Isolate aus dem ganzen Bundesgebiet akquiriert (bundesweit repräsentative Daten), während die Isolate bis 2019 aus einem Bundesland stammen (regionale Daten).

4. Leitlinie – Kapitel 3: Nosokomiale Diarrhö und *Clostridioides difficile*

Präambel

Es gibt derzeit keine einheitliche Definition der nosokomialen Diarrhö. Gemäß der Definition des Robert Koch-Instituts liegt eine nosokomiale Diarrhö vor, wenn es zum Auftreten von ≥ 3 ungeformten Stühlen pro Tag mehr als 48 Stunden nach stationärer Aufnahme kommt (www.rki.de). Andere Autoren geben einen Zeitraum von 72 Stunden an^{80, 189, 190}. Diese Definitionen basieren auf der Tatsache, dass das Spektrum bakterieller Erreger ab 48 bis 72 Stunden nach stationärer Aufnahme quantitativ von *C. difficile* dominiert wird¹⁹¹. Weil in der vorliegenden Leitlinie aber auch die Norovirusinfektion mit ihrer kurzen Inkubationszeit von 6 – 50 Stunden als Erreger der nosokomialen Gastroenteritis berücksichtigt wird und auch *C. difficile* häufig ambulant erworbene Durchfallerkrankungen verursacht, wurde auf die o. g. zeitlichen Einschränkungen verzichtet und jede im Krankenhaus sich erstmalig manifestierende Diarrhö als nosokomial bewertet. Es sei aber darauf hingewiesen, dass viele Diarrhöen im Kontext einer nosokomialen Gastroenteritis auftreten, die auch mit anderen Symptomen assoziiert sein kann (z. B. Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Fieber, Motilitätsstörungen, Megakolon sowie eine Abweichung von der gewohnten Stuhlfrequenz und -konsistenz, die nicht die Diarrhökriterien erfüllt), die gegebenenfalls entsprechend differenzialdiagnostisch gewertet werden sollten.

Die nosokomiale Diarrhö ist eine häufige Komplikation hospitalisierter Patienten. Sie ist mit signifikanter Morbidität und Mortalität behaftet, verlängert die Krankenhausverweildauer und verursacht erhebliche Kosten^{189, 192}. Besonders wichtig in der Behandlung von Patienten mit nosokomialer Diarrhö ist die Identifikation potenzieller Infektionsquellen, weil dies spezifische Maßnahmen in Diagnostik, Therapie und Hygienemanagement nach sich zieht. Die Abgrenzung der nosokomialen von der ambulant erworbenen infektiösen Gastroenteritis ist hinsichtlich eines deutlich unterschiedlichen Erregerspektrums sinnvoll. Eine herausragende Bedeutung kommt dabei *C. difficile* als einem der häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen zu^{193, 194}. So ist die Inzidenz der nosokomialen *C. difficile*-Infektion in Deutschland mittlerweile doppelt so hoch wie diejenige für MRSA¹⁹⁵. Die Letalität der CDI ist in den letzten Jahren erheblich gestiegen, möglicherweise auch aufgrund der zunehmenden Verbreitung hypervirulenter/epidemisch bedeutsamer Stämme^{196, 197}. Die durch CDI ausgelösten Mehrkosten in der stationären Versorgung in einem deutschen Krankenhaus liegen zwischen 5.000 und 10.000 Euro pro Fall¹⁹⁸.

Neben *C. difficile* sind Noroviren die wichtigsten Erreger der nosokomialen Diarrhö. Aufgrund ihrer hohen Infektiosität (geringe Infektionsdosis, hohe Umweltstabilität, Übertragung durch direkte und indirekte Kontaktinfektion) kommt es leicht zur Übertragung in Einrichtungen, in denen Menschen auf engem Raum zusammenleben, z. B. in Pflegeheimen und Krankenhäusern. Um Krankenausbrüche so weit wie möglich zu vermeiden, ist bei der stationären Versorgung von Patienten mit einer Norovirus-Infektion dem Hygienemanagement besondere Aufmerksamkeit zu widmen.

Die Diarrhö ist aber auch eine unerwünschte Wirkung vieler Medikamente. Besonders häufig tritt sie beim Einsatz von Antibiotika auf. In einer prospektiven Multicenter-Studie mit mehr als 2800 Patienten, die eine

parenterale Antibiotikatherapie erhielten, lag die Inzidenz der Antibiotika-assoziierten Diarrhö bei ca. 10 %¹⁹⁹. Für die Praxis ist es wichtig, dass die Mehrzahl der Fälle (> 75 %) einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö (AAD) nicht infektiöser Natur sondern durch Effekte der Antibiotika auf Mukosa und Motilität des Intestinums bedingt ist oder durch Störungen der intestinalen Mikrobiota mit sekundären trophischen und sekretionsfördernden Auswirkungen auf die Schleimhaut hervorgerufen wird¹⁸⁹.

Empfehlung 3.1. Ursachen der infektiösen nosokomialen

Modifiziert 2023

Gastroenteritis

Als infektiöse Ursachen einer nosokomialen Diarrhö **sollen** im Rahmen der primären Labordiagnostik frühzeitig *Clostridioides difficile* und Noroviren abgeklärt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Aufgrund der kurzen Inkubationszeit der meisten bakteriellen und viralen Durchfallerreger kann die Diagnostik bei nosokomialer Diarrhö auf wenige Erreger fokussiert werden, wenn Durchfälle erstmals mindestens 48 Stunden nach stationärer Aufnahme im Krankenhaus auftreten. Bei Durchfall innerhalb von 48 Stunden nach stationärer Aufnahme sollte das gesamte Keimspektrum in die differenzialdiagnostischen Erwägungen eingeschlossen werden. Entsprechend dieser „3-Tage-Regel“ sollte bei Diarrhöen, die später als 48 Stunden nach Aufnahme im Krankenhaus auftreten, die Primärdiagnostik auf das reduzierte Keimspektrum nosokomialer Diarrhö angepasst werden²⁰⁰. Die Primärdiagnostik sollte dabei immer *C. difficile* umfassen. Der Nachweis bzw. der Ausschluss von *C. difficile* hat unmittelbare Konsequenzen für spezifische Therapie- und Hygienemaßnahmen. Bei klinischem Hinweis, z. B. zusätzlichem Erbrechen oder epidemiologisch begründetem Verdacht, sollte immer eine Diagnostik für Noroviren erfolgen^{152, 201}. Im Sinne einer Stufendiagnostik kann bei negativer Initialdiagnostik das Erregerspektrum entsprechend der allgemeinen Empfehlung dieser Leitlinie erweitert werden.

Die *C. difficile*-Diagnostik sollte zeitnah mit sensitiven Testverfahren durchgeführt werden. Zu den verschiedenen diagnostischen Verfahren bzw. deren Kombination sei auf den Hintergrund zur Empfehlung 1.5 verwiesen. Die Norovirus-Diagnostik soll bei symptomatischen Patienten insbesondere aus krankenhaushygienischen Gründen innerhalb weniger Stunden als Schnelltest erfolgen. Dabei sind molekularbiologische Verfahren (z. B. PCR) den Antigentests überlegen und ermöglichen darüber hinaus auch eine Genotypisierung zur Charakterisierung von Ausbrüchen²⁰¹. Der Nachweis dieser meldepflichtigen Durchfallerkrankung hat unmittelbare Implikationen für das Hygienemanagement (Isoliermaßnahmen, viruzide Desinfektionsmittel) und die Identifikation möglicher weiterer Fälle (s. Empfehlung 3.6). Der Therapieerfolg bei nosokomialen Durchfallerkrankungen soll ausschließlich klinisch beurteilt werden. Mikrobiologisch bzw. virologische Verlaufsuntersuchungen sind nicht indiziert, auch nicht als Kriterium/Voraussetzung für Verlegungen in andere Krankenhäuser oder Pflegeeinrichtungen.

Während der Nachweis von Pseudomembranen in der Sigmoidoskopie/Koloskopie in der Vergangenheit eine wichtige diagnostische Rolle einnahm, ist diese heute aufgrund der hohen Geschwindigkeit und Sensitivität der verfügbaren Labordiagnostik in den Hintergrund getreten. Endoskopische Bestätigungsuntersuchungen (Sigmoidoskopie/Koloskopie) einer mikrobiologisch nachgewiesenen CDI sollen nicht durchgeführt werden, da sich daraus keine zusätzlichen Behandlungsoptionen ergeben.

Empfehlung 3.2. Diagnostik bei Norovirus-Ausbrüchen

Modifiziert 2023

Im Rahmen von Norovirus-Ausbrüchen **sollte** die Diagnose weiterer Infektionsfälle rein klinisch gestellt werden.

[Empfehlung, Konsens]

Hintergrund

Zur ätiologischen Klärung ist die gezielte Diagnostik parallel zu den anderen üblichen Untersuchungen durchzuführen. Zurzeit gilt als sicherster Nachweis für Noroviren die PCR aus dem Stuhl (Goldstandard). Bei größeren Ausbrüchen ist es nicht notwendig, alle Betroffenen zu untersuchen. In diesen Fällen genügt der Nachweis in der Regel bei maximal 5 der betroffenen Personen, um dann bei den anderen Erkrankten aus der gleichen Umgebung mit ähnlichen Symptomen ebenfalls eine Norovirus-Infektion zu diagnostizieren. Wichtig ist darauf hinzuweisen, dass hygienische Maßnahmen auch nach Sistieren der akuten Symptomatik von ausschlaggebender Bedeutung sind. Der Erregernachweis im Stuhl kann noch Monate nach Abklingen der Symptomatik positiv sein, wobei die Infektiosität unklar ist. Auf eine sorgfältige Händehygiene muss daher im Folgezeitraum geachtet werden. Beim Auftreten von Norovirus-Erkrankungen in Krankenhäusern, Gemeinschaftseinrichtungen oder Altenheimen bildet die rasche klinische Abgrenzung auftretender Norovirus-Infektionen von anderen, z. B. durch Lebensmitteltoxine verursachten Gastroenteritiden, die Grundlage einer effektiven Ausbruchsprävention. Wenn die typische Symptomatik und die epidemiologischen Merkmale auf eine Norovirus-Infektion hindeuten, sollten aufgrund der epidemischen Potenz präventive Maßnahmen rasch und konsequent ergriffen werden, auch ohne die Bestätigung durch virologische Untersuchungen abzuwarten²⁰².

Definition 3.3. Definition und Prädiktion der schweren CDI

Modifiziert 2023

Eine CDI wird als schwer klassifiziert, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegt:

- Fieber, definiert als $> 38.5^{\circ}\text{C}$
- Leukozytose, definiert als $> 15 \times 10^9/\text{L}$
- Anstieg des Serumkreatinins auf $> 50\%$ des Ausgangswertes

Die komplizierte (oder fulminante) CDI ist gekennzeichnet durch das Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Hypotension (systolischer Blutdruck $< 100\text{ mmHg}$)
- Septischer Schock
- Erhöhtes Serum Laktat ($\geq 20\text{ mg/dl}$ bzw. $\geq 2,2\text{ mmol/l}$)
- Ileus
- Toxisches Megakolon
- Perforation
- Fulminante Krankheitsdynamik

Die wichtigsten Prädiktoren für die Vorhersage einer schweren CDI sind:

- Alter > 65 Jahre
- Multiple signifikante Komorbidität (z. B. Niereninsuffizienz, Immunsuppression u.a.)

[starker Konsens]

Hintergrund

Die in internationalen Leitlinien genutzte Definition der schweren CDI ist nicht identisch mit der Definition, auf der die vom RKI definierte Meldepflicht in Deutschland beruht²⁰³. Eine Meldepflicht gemäß IfSG besteht bei schwer verlaufenden Fällen, definiert als

- Stationäre Behandlung einer ambulant erworbenen CDI (Symptombeginn vor oder am Tag der stationären Aufnahme, kein Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung innerhalb von 12 Wochen vor Symptombeginn)
- Behandlung der CDI und ihrer Komplikationen auf einer Intensivstation
- Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs, z. B. einer Kolektomie, aufgrund eines Megakolons, einer Perforation oder einer refraktären Kolitis
- Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnosestellung mit CDI als direkte Todesursache oder zum Tode beitragende Erkrankung

Neben der Definition des schweren Verlaufes werden in der Literatur unterschiedliche Risikofaktoren für diesen diskutiert. Eine eindeutige Aussage diesbezüglich wird durch die bisher international uneinheitliche Definition des schweren Verlaufes, durch das meist retrospektive Design und die limitierten Fallzahlen der entsprechenden Erhebungen erschwert.

Ein höheres Lebensalter^{3, 6} und das Vorliegen multipler Vorerkrankungen^{6, 204, 205} werden trotz genannter Einschränkungen in der Literatur einheitlich als Risikofaktoren für schwere Verläufe identifiziert, wobei das Risiko mit steigendem Alter immer weiter zunimmt³⁴. Auch vorangegangene Hospitalisierungen³ sowie die Behandlung auf einer Intensivstation²⁰⁵ und das Vorliegen des binären Toxins^{206, 207} wurden in verschiedenen Arbeiten als Prädiktoren eines schweren Verlaufes identifiziert, die Datenlage ist jedoch weniger einheitlich.

Empfehlung 3.4. Supportive Therapie

Modifiziert 2023

Bei Vorliegen einer nosokomialen Gastroenteritis **sollten** folgende supportive Maßnahmen ergriffen werden:

- Substitution von Volumen (kristalloide Lösungen) und Elektrolyten
- Bei Verdacht auf bzw. bei bestätigter CDI: Absetzen der auslösenden Antibiotika (falls möglich)
- Bei Verdacht auf bzw. bei bestätigter CDI: Verzicht auf Motilitätshemmer, inklusive Opiate (soweit möglich)
- Bei Verdacht auf bzw. bei bestätigter CDI: Verzicht auf Protonenpumpeninhibitoren erwägen

[Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Auf eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution ist zu achten, auch hier steht die orale Zufuhr im Mittelpunkt der Behandlung. Kann diese nicht in ausreichendem Maß umgesetzt werden, sollten kristalloide Lösungen i.v. gegeben werden. Wegen des postulierten Zusammenhanges zwischen dem Einsatz von Motilitätshemmern und dem Risiko für die Entwicklung eines toxischen Megakolons gelten Motilitätshemmer bei der CDI als relativ kontraindiziert²⁰⁸. Da die CDI durch luminale Toxine vermittelt wird, erscheint dieser Zusammenhang zwischen vermehrter Toxin-Retention nach Motilitätshemmung und schweren klinischen Verläufen auch pathogenetisch plausibel.

Empfehlung 3.5. Antimikrobielle Therapie der *Clostridioides difficile*-Infektion

Modifiziert 2023

Folgende Empfehlungen gelten für die Therapie-Indikation bei CDI:

- Nur bei leichtem Krankheitsbild **kann** bei Patienten ohne Risikofaktoren nach Absetzen des auslösenden Antibiotikums und unter engmaschiger klinischer Beobachtung der Spontanverlauf abgewartet und auf eine spezifische Therapie verzichtet werden.
- In allen anderen Fällen **sollte** frühzeitig eine spezifische Therapie initiiert werden.
- Bei schwerem Krankheitsbild und hochgradigem Verdacht auf eine CDI **kann** eine spezifische Therapie bereits unmittelbar im Anschluss an die Abgabe einer Stuhlprobe zur Diagnostik eingeleitet werden.

[Empfehlung offen/Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Die CDI zeigt noch immer eine hohe Mortalitätsrate von etwa 20 %. Daher sollte nur bei Patienten ohne Risikofaktoren und mit leichtem Krankheitsbild in einer Einzelfallentscheidung und unter engmaschiger klinischer Überwachung auf eine CDI-spezifische Therapie verzichtet werden. Bei klinischer Verschlechterung oder fehlender Verbesserung ist diese umgehend zu beginnen. Wie bei anderen Infektionskrankheiten auch ist bei schweren Verläufen oder bei besonders gefährdeten Patienten der Beginn einer frühzeitigen spezifischen Therapie essenziell.

Empfehlung 3.6. Risikofaktoren für eine rezidivierende CDI

Modifiziert 2023

In der Betreuung von Patienten mit CDI **soll** eine sorgfältige Abschätzung des Rezidivrisikos erfolgen, da dies Einfluss auf die therapeutische Entscheidung hat (siehe [Tabelle 11](#) im Hintergrund).

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Das Rezidiv einer CDI wird definiert als die erneute Diagnose einer CDI nach Sistieren der Symptome der vorhergehenden Episode. Allerdings definieren verschiedene Autoren die Zeiträume innerhalb derer das Rezidiv auftreten muss unterschiedlich, sodass hier je nach Quelle 4 bis 12 Wochen der Definition zu Grunde gelegt werden. Klinisch ist dabei nicht zu unterscheiden, ob es sich um eine Neuinfektion mit einem völlig neuen Stamm oder eine Re-aktivierung des bestehenden Stammes handelt. Dies kann nur molekularbiologisch eruiert werden.

In einem aktuellen systematischen Review erfolgte die Analyse aller verfügbaren Fall-Kontroll Studien und Kohorten (n = 136) zur Frage der Prognose eines CDI-Rezidivs. In dieser Analyse wurde ein Patientenalter

> 65 Jahre als relevantester Risikofaktor für ein Rezidiv mit einer mittleren bis großen Effektstärke identifiziert. Eine vorhergehende CDI-Episode innerhalb der letzten 3 Monate wurde ebenfalls als relevanter Risikofaktor für ein Rezidiv identifiziert, genau wie eine nosokomial erworbene CDI. Im Einklang mit diesem Faktor steht auch die Identifizierung einer Hospitalisierung innerhalb der letzten 3 Monate als relevanter Risikofaktor. Die Evidenz bezüglich des Einsatzes von Protonenpumpeninhibitoren war weniger eindeutig bei niedriger Qualität der verfügbaren Evidenz. A. e. scheint hier jedoch die Gabe eines PPI während oder unmittelbar im Anschluss an die initiale CDI-Episode ein Risikofaktor zu sein. Ebenso widersprüchlich ist die Datenlage zur Fortführung einer nicht für die Therapie der CDI bestimmten Antibiotikatherapie parallel zur Therapie der CDI. Das Vorliegen einer schweren CDI und/oder von Komorbiditäten ließen sich als Risikofaktoren in dieser Analyse ebenso nicht bestätigen. Dies galt auch für das Vorliegen einer immunsupprimierenden Erkrankung oder Therapie²⁰⁵. Die [Tabelle 11](#) gibt einen Überblick über die relevanten Risikofaktoren für ein Rezidiv unter Berücksichtigung der Qualität der zu Grunde liegenden Evidenz.

Tabelle 11: Therapierelevante Risikofaktoren für eine rezidivierende CDI

Risikofaktor	Qualität der Evidenz ²⁰⁵
Alter > 65 Jahre	Moderat
Vorhergehendes Rezidiv (<3 Monate)	Moderat
Nosokomial erworbene CDI	Niedrig
Vorhergehende Hospitalisierung	Niedrig
PPI-Verschreibung während oder im Anschluss an CDI-Episode	Niedrig

Empfehlung 3.7. Primärtherapie der *Clostridioides difficile*-Infektion: Antibiotika

Modifiziert 2023

Für die spezifische Primärtherapie der CDI werden folgende Empfehlungen gegeben:

- Die Primärtherapie **soll** mit Fidaxomicin 2 x 200 mg / Tag p. o. oder Vancomycin 4 x 125 mg / Tag p. o. über 10 Tage erfolgen.
[starke Empfehlung, starker Konsens]
- Bei erhöhtem Rezidivrisiko **soll** Fidaxomicin eingesetzt werden. (siehe Empfehlung 3.9)
[starke Empfehlung, Konsens]

- Eine Behandlung mit Metronidazol 3 x 400 mg / Tag p. o. über 10 Tage **kann** bei nicht schwerem Krankheitsbild, fehlenden Risikofaktoren für einen schweren Verlauf und guter Compliance des Patienten erwogen werden.

[Empfehlung offen, Konsens]

- Bei erhöhtem Rezidivrisiko **kann** eine zusätzliche Behandlung mit Bezlotoxumab (einmalig 10 mg/kg KG i. v.) zur Sekundärprophylaxe erfolgen.

[Empfehlung offen, Konsens]

- Wenn keine enterale Therapie möglich ist, **kann** eine parenterale Therapie mit Metronidazol 3 x 500 mg i. v. / Tag oder Tigecyclin 2 x 50 mg i. v. / Tag (Startdosis 100 mg i. v.) erfolgen.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Hintergrund

Metronidazol oder Vancomycin oral wurden über Jahrzehnte als Goldstandard für die Therapie der nicht schweren bzw. schweren CDI empfohlen^{46, 209}. In den letzten Jahrzehnten sind jedoch zunehmend Daten im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien generiert worden, die ein signifikant vermindertes Therapieansprechen auf Metronidazol im Vergleich zu Vancomycin belegen^{210, 211, 212, 213}. Diese Ergebnisse einzelner Studien werden durch eine entsprechende Meta-analyse unterstützt, die bzgl. einer Therapie mit Vancomycin ein signifikant höheres Ansprechen auf die Therapie sowie eine signifikant niedrigere Rezidivrate darstellen konnte. Der Vollständigkeit halber sollte erwähnt werden, dass in dieser Meta-analyse nicht zwischen den Kategorien schwer und nicht-schwer unterschieden wurde, sondern Fälle mit verschiedener Schwere gepoolt wurden⁴⁶.

Zusätzlich mehren sich Daten aus randomisierten kontrollierten Studien, die eine signifikant reduzierte Rezidivrate nach einer Therapie mit Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin dokumentieren, bei gleichzeitig ähnlichen Ansprechraten nach 10 Tagen Therapie^{214, 215}. Dieser Effekt wird vermittelt über das deutlich schmalere Wirkspektrum von Fidaxomicin, welches eine Aufrechterhaltung der Diversität der Mikrobiota begünstigt. Über diesen Mechanismus kann sowohl die Rezidivrate als auch die Selektion von multiresistenten Bakterien reduziert werden^{216, 217}. In der Extend Studie wurde ein Fidaxomicin Ausschleimschema (Tag 1 – 5: 200 mg 2x/Tag, Tag 7 – 25: 200 mg 1x alle 2 Tage) gegen eine Vancomycin Standardtherapie über 10 Tage randomisiert. Hier war die Rezidivrate mit < 5 % im Fidaxomicinarm im Vergleich zu anderen Studien besonders niedrig und auch signifikant niedriger als im Vancomycinarm. Es sollte jedoch angemerkt werden, dass auch die Rezidivrate im Vancomycinarm unter der in Vorstudien publizierten Rate lag²¹⁷.

Basierend auf diesen Entwicklungen und im Einklang mit weiteren kürzlich aktualisierten internationalen Leitlinien wird daher in dieser Version der Leitlinie das Fidaxomicin erstmalig als präferierte Erstlinientherapie der CDI empfohlen. Vancomycin kann alternativ verschrieben werden, wenn Fidaxomicin nicht verfügbar ist. Jedoch ist insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko (siehe Empfehlung 3.6) eine primäre Behandlung mit Fidaxomicin zu empfehlen, gegebenenfalls auch als verlängerte Gabe

(s. o.). Da diese auf derselben Gesamtdosis beruht wie die Standardtherapie über 10 Tage, entsteht diesbezüglich keine erhöhte Wirkstoffexposition¹⁹¹. Alternativ zu Fidaxomicin kann Bezlotoxumab als zusätzliche medikamentöse Therapie bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko (siehe Empfehlung 3.6 eingesetzt werden^{218, 219}.

Die deutliche Einschränkung des Einsatzes von Metronidazol ist insbesondere aus dem signifikant niedrigeren Ansprechen herzuleiten. Allerdings liegt diesbezüglich keine Subgruppenanalyse für die nicht schwere Krankheitssituation vor. Daher kann aus unserer Sicht in Einzelfällen bei nicht schwerem Krankheitsbild, fehlenden Risikofaktoren für einen schweren Verlauf und guter Compliance des Patienten eine Behandlung mit Metronidazol weiterhin erwogen werden. Bzgl. der oralen Metronidazoldosis muss angemerkt werden, dass die verfügbaren randomisierten Studien mit einer Dosis von 3 x 500 mg p. o. durchgeführt wurden. In Deutschland sind allerdings nur Tabletten in einer Dosierung von 400 mg verfügbar. Es ist unbekannt, welchen Einfluss die veränderte Dosis auf die klinische Wirksamkeit haben könnte.

Zusätzlich zu diesen grundsätzlichen Empfehlungen ist hinzuzufügen, dass eine zusätzlich intravenöse Gabe von Metronidazol nicht mit einer Verbesserung des Ansprechens assoziiert ist⁵¹. Auch eine Erhöhung der Vancomycin-Dosis ist nicht mit einer Verbesserung der Heilungsraten verbunden und erhöht das Risiko von potenziellen systemischen Nebenwirkungen sowie den Selektionsdruck in Bezug auf multiresistente, den Darm kolonisierende Bakterien⁵⁴.

Da die parenterale Therapie der CDI bislang nicht systematisch untersucht wurde und aus pharmakokinetischer Sicht problematisch ist, sollte einer oralen Therapie (z. B. per Magensonde) immer der Vorzug gegeben werden. Ist dies nicht möglich oder liegt eine schwere Motilitätsstörung vor, kann Metronidazol (nicht aber Vancomycin) auch parenteral verabreicht werden, da es aktiv in das Darmlumen sezerniert wird²²⁰. Alternativ kann in dieser Situation Tigecyclin eingesetzt werden. Diesbezüglich wurden in den letzten Jahren verschiedene Fallserien publiziert. Das Spektrum von Tigecyclin erfasst neben der Behandlung von *C. difficile* auch verschiedene Pathogene, die im Rahmen einer intestinalen Translokation klinische Relevanz erlangen könnten. Weitere strukturierte Untersuchungen an diesem speziellen Patientenkollektiv sind in Zukunft sicherlich sinnvoll, um die jeweilige Wirksamkeit von Metronidazol und Tigecyclin i. v. besser abschätzen und vergleichen zu können. Zusätzlich zur i. v.-Therapie kann bei fehlender Möglichkeit einer enteralen Therapie auch eine topische Therapie, z. B. als Einlauf mit Vancomycin oder Fidaxomicin erfolgen.

Empfehlung 3.8. Therapie der schweren und/oder komplizierten CDI**Neu 2023**

- Im Falle einer komplizierten CDI (siehe Empfehlung 3.3) **sollte** notfallmäßig eine chirurgische Vorstellung erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

- Bei Patienten mit signifikanter Kolondilatation (> 6 cm) und/oder (Sub-) Ileus **sollte** eine enterale Therapie via Sonde mit Fidaxomicin oder Vancomycin (antegrad per Magen-/Duodenalsonde oder retrograd per Kolonsonde) durchgeführt werden.

[Empfehlung, Konsens]

Hintergrund

Die Prognose einer schweren komplizierten CDI ist ernst und das Management sollte folgende zentrale Aspekte beinhalten: i) Die Verlegung auf eine Intensivstation zur angemessenen Versorgung sollte zeitnah erfolgen; ii) Die rechtzeitige Indikationsstellung zum operativen Vorgehen kann lebensrettend sein. Bei schwerem Krankheitsbild sollte daher im Rahmen einer interdisziplinären Betreuung umgehend auch die Möglichkeit der chirurgischen Intervention beachtet werden. Die Operation sollte erfolgen, bevor es zu einem signifikanten Laktatanstieg kommt, weil dann die Prognose der Patienten sehr schlecht ist. Die Indikation zur operativen Versorgung ist ebenfalls gegeben bei einer Perforation, Verschlechterung unter konservativer Therapie, toxischem Megakolon, akutem Abdomen oder einem therapierefraktären Ileus. Einzelne Gruppen berichten als Alternative zur Kolektomie über die Kolon-erhaltende Anlage eines doppeläufigen Ileostoma mit Kolonlavage und anschließender intraluminaler Vancomycintherapie über das Stoma, was bei frühzeitiger operativer Intervention im Vergleich zur Kolektomie mit einer geringeren Mortalitätsrate assoziiert war^{221, 222}. iii) Aufgrund eines ggf. bestehenden Ileus sollte versucht werden, die gegen die CDI gerichteten Antibiotika topisch, d. h. direkt in das Darmlumen (antegrad per Magen-/Duodenalsonde oder retrograd per Kolonsonde) zu verabreichen. Bzgl. der Dosierung intraluminaler Therapien mit Vancomycin oder Fidaxomicin stehen ausschließlich Daten aus Fallserien zur Verfügung.

In der größten dazu publizierten Fallserie wurden Vancomycin Dosierungen zwischen 250 mg/Tag und 4 x 1 g/Tag eingesetzt. Am häufigsten wurde eine Dosierung von 4 x 500 mg/Tag verwendet. Gerade bei höheren topischen Dosierungen von Vancomycin muss die Möglichkeit des Übertrittes in den Blutstrom und das damit assoziierte nephrotoxische Potential berücksichtigt werden. Diesbezüglich können präventiv Spiegelmessungen aus dem Blut sinnvoll sein. Daten zum Nutzen einer erhöhten Dosierung von Fidaxomicin im Rahmen einer topischen Therapie liegen aktuell nicht vor, sodass hier die Verwendung der Standarddosis von Fidaxomicin sinnvoll erscheint. iv) Wenn keine enterale Therapie möglich ist (siehe Empfehlung 3.7), sollte auch in diesem Fall eine parenterale Therapie mit Tigecyclin 2 x 50 mg i.v./Tag (Startdosis 100 mg i.v.) oder Metronidazol 3 x 500 mg i.v./Tag zusätzlich zur topischen Applikation erfolgen; diese Empfehlung stützt sich jedoch lediglich auf Fallserien und kleinere retrospektive

Beobachtungsstudien. v) Besteht eine Durchwanderungsperitonitis, muss die sonst empfohlene Vermeidung weiterer Antibiotikatherapien in den Hintergrund gestellt werden. Hier können Piperacillin/Tazobactam, Carbapeneme oder Tigecyclin sinnvolle Kombinationspartner sein.

Empfehlung 3.9. Therapie von Rezidiven

Modifiziert 2023

Für die Therapie des ersten Rezidivs einer CDI gelten folgende Empfehlungen:

- Wurde die initiale Episode mit Vancomycin oder Metronidazol behandelt, sollte eine Therapie mit Fidaxomicin (2 x 200 mg p. o. / Tag über 10 Tage) erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

- Wurde die initiale Episode mit Fidaxomicin behandelt, kann das Rezidiv zusätzlich zur Therapie mit Fidaxomicin mit Bezlotoxumab (einmalig 10 mg/kg KG i. v.) als Sekundärprophylaxe behandelt werden.

[Empfehlung offen, Konsens]

Für die Therapie einer multipel rezidivierenden CDI gilt folgende Empfehlung:

- Bei multiplen Rezidiven kann ein fäkaler Mikrobiotatransfer (FMT) im Anschluss an eine Standardtherapie erfolgen.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Hintergrund

Rezidive einer CDI treten in ca. 20 % nach initialer Behandlung mit Metronidazol oder Vancomycin auf²²³. Nach aktueller Datenlage sind Vancomycin und Fidaxomicin ähnlich wirksam in der Behandlung der Symptome einer akuten CDI-Episode, jedoch reduziert eine Therapie mit Fidaxomicin in den entsprechenden Zulassungsstudien das absolute Risiko eines Rezidivs um 10 – 14 %^{214, 224}. In einer gepoolten Subgruppen-Analyse der Patienten, die nach einer bereits vorangegangenen CDI-Episode in die Studien eingeschlossen wurden (n = 128) war das relative Risiko für ein weiteres Rezidiv nach Fidaxomicin um nahezu 50 % geringer als nach Vancomycintherapie (19,7 % versus 35,5%), entsprechend einer absoluten Risikoreduktion von 16 %²²⁴. Daher stellt Fidaxomicin eine sehr gute Therapie-Option für die rezidivierende CDI dar. Auch in dieser Situation kann das Fidaxomicin EXTEND Schema genutzt werden (Tag 1 – 5: 200 mg 2x/Tag, Tag 7 – 25: 200 mg 1 x alle 2 Tage, siehe Hintergrund Empfehlung 3.6.

Die Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers gegen das *C. difficile*-Toxin B (Bezlotoxumab) in der Sekundärprophylaxe einer CDI wurde in zwei international durchgeführten Zulassungsstudien geprüft. Dabei wurde Bezlotoxumab als einmalige Infusion im Zeitraum der Standardtherapie (Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin oral) verabreicht. Die absolute Risikoreduktion betrug 13 % in der MODIFY-I Studie (n = 212) und 19 % in der MODIFY-II Studie (n = 223). Da nur 4 % der Patienten Fidaxomicin als Standardtherapie erhielten, kann keine statistisch belastbare Aussage über die kumulative Risikoreduktion der Kombination von Fidaxomicin und Bezlotoxumab gemacht werden.

Prospektive Daten zur Situation der multipel rezidierten CDI (mindestens 2 Rezidive) stehen nur begrenzt zur Verfügung. In einer kleinen randomisierten Studie erhielten 24 Patienten mit einem Median von vier vorhergehenden CDI-Episoden eine Therapie mit Fidaxomicin und 16 Patienten Vancomycin, wonach jeweils 54 % (n = 13) und 31 % (n = 5; P = 0,15) in den folgenden 8 Wochen rezidivfrei blieben²²⁵. Ähnliche Daten ergeben sich aus dem randomisierten Vergleich zwischen einer Fidaxomicin Therapie nach dem Ausschleich-Pulsschema und einer Vancomycin Standardtherapie bei multipel rezidierten Patienten. Mit einer Rezidivfreiheit bei 7/10 (70 %) Patienten im Fidaxomicin Arm und 3/10 (30 %) im Vancomycin Arm zeichnet sich ein Trend im Sinne des Einsatzes von Fidaxomicin ab. Dies erscheint plausibel basierend auf dem schmalen Spektrum von Fidaxomicin und dem damit geringeren Kollateralschaden an der Mikrobiota, aber beide Studien sind nicht ausreichend gewertet, um hier ein statistisch belastbares Ergebnis generieren zu können²²⁶.

In Bezug auf Bezlotoxumab werden zunehmend Daten zu der hier diskutierten Indikation publiziert. Von insgesamt 44 finnischen, 24 spanischen und 120 US-amerikanischen Patienten blieben nach 3 Monaten 73, 75 und 79 % rezidivfrei.

Der fäkale Mikrobiotatransfer (FMT) ist eine Therapie, die aus dem Stuhl gesunder Spender gewonnen wird. Die entsprechenden Präparate werden endoskopisch per oral einzunehmenden Kapseln oder als Einläufe verabreicht, um eine gestörte Darmmikrobiota der Empfänger zu regenerieren. Der FMT wurde mittlerweile in zahlreichen Fallserien und randomisierten kontrollierten Studien für die Sekundärprophylaxe der multiple rezidierten CDI geprüft. In einer entsprechenden Meta-analyse wurde für alle Applikationsmethoden gepoolt eine Wirksamkeit von 78,7 % nach einer und von 93 % nach multiplen Applikationen dargestellt. Dabei ließ sich für die endoskopische Applikation über den unteren und oberen Gastrointestinaltrakt eine Wirksamkeit von jeweils 88 und 76 % nach einmaliger Gabe berichtet. Die Gabe per Kapsel war in 81 % erfolgreich, die Gabe per Einlauf jedoch nur in 50,2 %. Auch wenn mit der Gabe per Koloskopie die höchsten Ansprechraten assoziiert sind, weist die Therapie per Kapsel im Vergleich das günstigste Risikoprofil auf und ist für die Patienten wenig belastend. Besonders unter den randomisierten Studien ist die Arbeit von Hvas et al. hervorzuheben, da sie die einzige Studie ist, die bei Patienten mit multiplen Rezidiven in drei Armen Fidaxomicin gegenüber Vancomycin und einer Therapie mit Vancomycin gefolgt von einem FMT (FMTv) untersucht hat. Die entsprechenden klinischen rezidivfreien Ansprechraten nach 8 Wochen zeigten mit 33, 19 und 92 % einen signifikanten Vorteil für den FMT-Arm²²⁷.

Trotz der hohen Ansprechraten wird der FMT in Deutschland bisher nur im Rahmen von individuellen Heilversuchen und klinischen Studien angeboten. Bei Aufbau und Auswahl eines entsprechenden Behandlungszentrums müssen zahlreiche Aspekte der Qualitätssicherung berücksichtigt werden. Dabei ist insbesondere ein angemessenes Spenderscreening zu berücksichtigen, um die Übertragung von potenziellen Pathogenen zu vermeiden.

Kasuistisch und in Fallserien wurden Patienten mit multiplen CDI-Rezidiven außerdem erfolgreich mit Vancomycin in verschiedenen Ausschleich- und/oder Puls-Schemata behandelt ²²⁸. Meist wurde – mit gewissen Modifikationen – das folgende Regime in [Tabelle 12](#) verwendet, das auch von der IDSA empfohlen wird²⁰⁸:

Für die deutschen Verhältnisse kann dieses Schema mit jeweils 125 (– 250) mg als Einzeldosis angepasst werden (siehe Erläuterungen zur Empfehlung der antibiotischen Primärtherapie der CDI (Empfehlung 3.7)). Systematische klinische Studien für die Vancomycin-Ausschleich- bzw. Puls-Therapie existieren allerdings nicht.

Tabelle 12: Vancomycin – Ausschleichschema zur Therapie der rezidivierenden CDI

Therapie / Dosierung	Dauer
Vancomycin; 4 x 125 mg/Tag	10 – 14 Tage (Standardtherapie)
Vancomycin; 2 x 125 mg/Tag	7 Tage
Vancomycin; 1 x 125 mg/Tag	7 Tage
Vancomycin; 1 x 125 mg jeden 2.-3 Tag	2 – 8 Wochen

In der Gesamtschau der Optionen liegen mit dem Fidaxomicin, dem Bezlotoxumab und dem FMT mittlerweile verschiedene Ansätze vor, von denen aus pathophysiologischer Sicht eine gute Wirksamkeit in der Situation des multiplen Rezidivs zu erwarten ist, selbst wenn die entsprechende Evidenz bisher nur für den FMT und zunehmend für Bezlotoxumab generiert werden konnte. Ebenfalls ist unklar, ob die Kombination von Fidaxomicin und Bezlotoxumab eine weitere Verbesserung der präventiven Wirksamkeit bewirken kann. Gleichzeitig verliert das Vancomycin in dieser Situation zunehmend seinen Stellenwert, da verschiedene Studien zur Pathophysiologie der CDI nahelegen, dass das breite Spektrum des Vancomycins im Vergleich zum Fidaxomicin die Mikrobiota signifikant stärker in ihrer Diversität reduziert und damit die Entstehung von Rezidiven im Vergleich stärker begünstigt.

Empfehlung 3.10. Voraussetzungen zum Management von Patienten mit infektiöser Gastroenteritis

Gepprüft 2023

Ein Hygieneteam, ein Antibiotic Stewardship Team und eine ausreichende Anzahl von Zimmern, in denen Patienten kontaktisoliert werden können, **sollten** vorhanden sein bzw. etabliert werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Streng genommen handelt es sich bei der CDI um eine Kolitis. Aus Gründen der sprachlichen Einheitlichkeit wird jedoch in der gesamten Leitlinie der Begriff Gastroenteritis verwendet.

Wichtig für eine erfolgreiche Infektionsprävention sind strukturelle Maßnahmen in jedem Klinikum entsprechend der KRINKO Empfehlungen für „Personelle und organisatorische Voraussetzungen zur Prävention nosokomialer Infektionen“²²⁹. Hauptrisikofaktor für die CDI ist eine vorausgegangene Antibiotikatherapie. Interventionen, die den Antibiotikaverbrauch in Therapie und Prophylaxe reduzieren, können die Inzidenz von CDI senken. Die Wirksamkeit von Antibiotic-Stewardship-Maßnahmen für die

Reduktion nosokomialer *C. difficile*-Infektionen ist vielfach durch Studien belegt^{230, 231}. Die Voraussetzungen für Antibiotic Stewardship finden sich in der aktuellen S3-Leitlinie²³².

Empfehlung 3.11. Hygienemaßnahmen bei infektiöser Gastroenteritis

Modifiziert 2023

Bei Verdacht auf oder bestätigte infektiöse Gastroenteritis sollen folgende über die Standardhygiene hinausgehenden Maßnahmen ergriffen werden (Kontaktisolierung):

- Patienten **sollen** im Einzelzimmer (mit eigener Nasszelle) untergebracht werden; bei Ausbrüchen ggf. Kohortenisolierung. [starke Empfehlung]
- Wenn eine Einzelunterbringung nicht möglich ist, **kann** auch eine Unterbringung im Mehrbettzimmer erfolgen. Voraussetzung ist jedoch, dass die Hygienemaßnahmen adäquat eingehalten werden: Strikte Händedesinfektion (idealerweise zusätzlich Waschen der Hände mit Seife), Kittel- und Handschuhpflege. [Empfehlung offen]
- Patienten **sollen** eine eigene Toilette benutzen. [starke Empfehlung]
- Bei direktem Kontakt mit dem Patienten oder der patientennahen Umgebung **sollen** Schutzkittel und Handschuhe getragen werden. [starke Empfehlung]
- Bei zusätzlichem Erbrechen **soll** ein Mund-/Nasenschutz getragen werden. [starke Empfehlung]
- Geräte wie Stethoskop, RR-Manschette etc. **sollen** patientenbezogen eingesetzt werden. [starke Empfehlung]
- Patienten **sollten** bis 48 Stunden nach Sistieren der klinischen Symptomatik kontaktisoliert werden. [Empfehlung]

[starker Konsens]

Hintergrund

Kontaktisierungsmaßnahmen wurden von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC, USA) definiert und sind international allgemein akzeptiert²³³. Wie schon ausgeführt sind Noroviren und *C. difficile* die häufigsten nosokomialen Durchfallerreger, deshalb orientiert sich die Empfehlung zur Aufhebung der Kontaktisierungsmaßnahmen an diesen beiden Erregern. Für spezifische Hygienemaßnahmen im Rahmen einer *C. difficile*-Infektion wird auf die aktuelle Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut verwiesen²³⁴.

Empfehlung 3.12. Stellenwert von Probiotika zur Prophylaxe der CDI

Modifiziert 2023

Eine Empfehlung für den prophylaktischen Einsatz von Probiotika **kann** nicht gegeben werden.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Hintergrund

Eine Vielzahl von Studien befasst sich mit der Gabe von Probiotika zur Prävention einer *C. difficile*-Infektion bei gleichzeitiger Antibiotikaexposition. Die Ergebnisse der Studien sind jedoch sehr heterogen. Ein aktualisiertes Cochrane-Review zu dieser Fragestellung, in dem 31 randomisiert kontrollierte Studien mit 8.672 Patienten Berücksichtigung fanden, schlussfolgerte, dass Probiotika in der Prävention einer *C. difficile*-Infektion wirksam sind, wenn die Inzidenz einer CDI in der behandelten Population mindestens 5 % beträgt (NNTB = 12; mäßige Sicherheit)²³⁵. Eine Inzidenz > 5 % ist allerdings nur in der Hochrisikogruppe der Patienten mit einer akuten Leukämie oder nach allogener Stammzelltransplantation zu finden²³⁶. In weniger streng definierten Risikopopulationen, die aber trotzdem zentrale Risikofaktoren für das Auftreten einer CDI aufweisen, liegt die Inzidenz deutlich niedriger. So lag in einer randomisiert kontrollierten Studie zum Nutzen von Probiotika bei 2.981 Patienten ≥ 65 Jahren, die eine intravenöse Antibiotikatherapie erhielten, die Inzidenz einer CDI in der Placebogruppe bei 1,2 % und in der Probiotika-Gruppe bei 0,8 % (RR 0,71; 95 % CI 0,34-1,47; $p = 0,35$)¹⁹⁹. Ebenfalls ungeklärt bleibt, welches Probiotikum im Rahmen einer Prophylaxe präferiert werden sollte. Da in den jeweiligen Meta-Analysen die Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Produkte zusammengefasst wird, kann auch kein spezifisches Produkt besonders empfohlen werden.

Statement 3.12. Stellenwert von Antibiotika zur Prophylaxe der CDI**Neu 2023**

Der prophylaktische Einsatz von *Clostridioides difficile*-spezifischen Antibiotika zur Prävention einer *Clostridioides difficile*-Erkrankung wird nicht empfohlen.

[Statement, starker Konsens]

Hintergrund

In jüngster Vergangenheit wurden mehrere retrospektive Beobachtungsstudien veröffentlicht, die eine 5 % bis 30-%ige Reduktion des Auftretens einer *C. difficile*-Infektion unter einer oralen Vancomycin-Prophylaxe bei Patienten beobachten konnten, die gleichzeitig Breitspektrum-Antibiotika erhielten und ein erhöhtes Risiko für eine *C. difficile*-Infektion aufwiesen (z. B. hämatologische Patienten, Patienten mit einer früheren CDI-Episode, Patienten mit Organtransplantation)²³⁷.

Zur Nutzung von Fidaxomicin im Sinne einer CDI-Prophylaxe liegen deutlich weniger Daten vor. Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie bei Patienten, die sich einer Stammzelltransplantation mit geplanter Fluorchinolon-Prophylaxe unterzogen, fand hingegen keinen Vorteil einer Fidaxomicin-Prophylaxe. Die Nachbeobachtungszeit war jedoch auf 30 Tage begrenzt, und eine Sensitivitätsanalyse ergab eine Reduktion des Auftretens einer CDI um 6,4 % (95 % CI 2,2 bis 10,6) unter einer Fidaxomicin-Prophylaxe²³⁸.

Auch wenn eine CDI-Prophylaxe basierend auf oben genannten Erhebungen grundsätzlich Rezidive verhindern kann, bleibt aufgrund des Designs der Studien das Nutzen-Risiko Verhältnis ungeklärt,

insbesondere da Endpunkte wie Langzeitmikrobiomveränderungen und die Selektion von multiresistenten Erregern in der Regel nicht ausreichend von den verwendeten Studiendesigns adressiert wurden. Gleichzeitig zeigen verschiedene Analysen, dass insbesondere Vancomycin ausgeprägte, mittel- bis längerfristig sistierende Mikrobiomveränderungen verursacht und damit indirekt zur Erhöhung des Rezidivrisikos beitragen kann. Ebenfalls lässt sich eine Selektion von VRE und anderen Resistenzen unter einer Exposition mit Vancomycin beobachten. Aus diesen Gründen kann eine CDI-Prophylaxe mit Vancomycin (z. B. 125 mg 1 x täglich während der systemischen Antibiotikatherapie) im Rahmen einer systemischen Antibiotikatherapie nach sorgfältiger Nutzen-Risiko Abwägung im Moment nur für sorgfältig ausgewählte Patienten mit einem hohen Risiko für ein (wiederholtes) Rezidiv empfohlen werden.

Empfehlung 4.1.**Neu 2023**

Bei Patienten mit einer Immundefizienz und Diarrhö **soll** eine Medikamentenanamnese im Hinblick auf potenzielle Ursachen der Diarrhö erhoben werden und ggf. eine Umstellung, Dosisanpassung oder Pausieren dieser Medikamente erfolgen.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Immundefizienz (Immunschwäche, Immundefekt) ist eine Störung des Immunsystems, die aufgrund eines Mangels oder einer Funktionsbeeinträchtigung der beteiligten Elemente dazu führt, dass die Immunantwort gegen bedrohliche äußere Reize zu gering ausfällt oder sogar fehlt (**permissive Immunreaktion**)²³⁹. Daraus folgt eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionserkrankungen, die zudem schwer verlaufen können. Die Immundefizienz besteht entweder bereits primär (angeboren) oder entsteht sekundär (erworben) im Rahmen einer Erkrankung (wie zum Beispiel bei AIDS) oder durch pharmakologische Immunsuppression (IS). Es kann dabei sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunabwehr vorübergehend oder irreversibel gestört sein. Das adaptive Immunsystem beinhaltet die zelluläre und humorale Abwehr. Eine relevante pharmakologische Immunsuppression besteht dann, wenn die Immunreaktivität und -abwehr beeinträchtigt ist. In diesen Fällen ist auch eine Rücksprache mit den für die Steuerung der immunsuppressiven Therapie verantwortlichen Ärzten sinnvoll. Die Leitlinie der amerikanischen Gesellschaft für Transplantation empfiehlt deshalb auch in ihrem Algorithmus als ersten Schritt nicht-immunsuppressive Medikamente, die Diarrhö induzieren können, zu pausieren²⁴⁰. Diarrhö ist ein häufiges Symptom bei Menschen mit Immundefizienz und kann verschiedene Ursachen haben²⁴¹⁻²⁴³. Die 3-Jahres Inzidenz nach Nierentransplantation in den Vereinigten Staaten liegt bei 22 %²⁴⁰. Es werden infektiöse von nicht-infektiösen Ursachen, die medikamentös oder krankheitsbedingt hervorgerufen werden, unterschieden (**Tabelle 13**)²⁴²⁻²⁴⁴. Am häufigsten ist eine infektiöse Ursache gefolgt von Medikamenten-induzierter Diarrhö²⁴³. Im Rahmen einer Immundefizienz besteht ein erhöhtes Risiko für protrahierte und schwere Verläufe durch „typische“ gastrointestinale Infektionserreger und Infektionen durch opportunistische Pathogene^{242, 245}. Immunvermittelte medikamentöse Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren hingegen erfordern eine entsprechende immunsuppressive Behandlung²⁴⁶.

Empfehlung 4.2.**Modifiziert 2023**

Bei Patienten mit einer Immundefizienz **sollten** Besonderheiten hinsichtlich Erregerspektrum, Verlauf und Therapie/Prävention infektiöser Enteritiden beachtet werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Das Erregerspektrum bei Patienten mit angeborener oder erworbener Immundefizienz unterscheidet sich deutlich von Immungesunden²⁴⁰ (siehe auch [Tabelle 14](#)). Insbesondere opportunistische Erreger, *C. difficile*, Noroviren und Cytomegaloviren (CMV) führen häufig zu einer infektiösen Diarrhö^{240, 242, 247}. Außerdem führt die orale Rotavirus-Lebendimpfung bei Säuglingen mit zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekanntem schwerem kombinierten Immundefekt zu einer schweren Rotavirus-Infektion²⁴⁸. Aufgrund der gestörten Immunabwehr persistieren die Erreger häufig lange und es besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für komplizierende Verläufe, bei Kindern zusätzlich für Gedeihstörung, die wiederum eine anti-infektiöse Therapie oder ggf. Reduktion der immunsuppressiven Medikation erfordern^{240, 242, 249}.

Empfehlung 4.3. Erweiterte Stufendiagnostik

Neu 2023

Bei Patienten mit Immundefizienz und Diarrhö **soll** eine erweiterte Diagnostik stufenweise in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf durchgeführt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Gastrointestinale Infektionen treten häufig auch bei Patienten mit Immundefizienz auf und können ebenso selbstlimitierend verlaufen wie bei immunkompetenten Personen²⁴⁷. Dennoch sind engmaschige Verlaufskontrollen erforderlich und stufenweise mikrobielle, endoskopische sowie bildgebende Diagnostik in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf durchzuführen.

Mikrobielle Diagnostik

Zusätzlich zu kulturellen Verfahren sind Nukleinsäure-basierte Nachweisverfahren in begründeten Situationen bei Immundefizienz zur simultanen Testung von derzeit 5 bis zu 24 enteropathogenen Erregern im Stuhl (sogenannte „Gastroenteritis-Panel“) eine sinnvolle Ergänzung (siehe Empfehlung 1.7)^{243, 250, 251}. Es liegen zahlreiche publizierte Daten vor, die eine hohe Sensitivität und Spezifität der unterschiedlichen Testverfahren nachweisen. Die Multiplex-PCR Tests können zeitnah viele Erreger, die für die Differentialdiagnostik der Diarrhö auch bei Immundefizienz relevant sind (siehe [Tabelle 14](#) unten), nachweisen^{252, 253}. Eine CMV-Diagnostik ist bisher jedoch in keinem der zugelassenen Multiplex-PCR Panels enthalten^{243, 251}. Obwohl diesbezüglich nur wenige Daten zur Verfügung stehen und eine geringe Evidenz für die Multiplex-Diagnostik bei Immunsupprimierten vorliegt, wird diese Diagnostik bereits für Organtransplantierte in der Leitlinie der Amerikanischen Gesellschaft für Transplantation empfohlen²⁴⁰. Insbesondere für die Therapieentscheidungen bei immunkompromittierten Patienten ist der Ausschluss einer Infektion von großer Bedeutung, weshalb eine Multiplex-PCR für diese Patienten als sinnvoll erachtet wird^{240, 250, 251}. Der zeitnahe Erregernachweis durch Multiplex-Panel Diagnostik führte in einer Studie bei HIV Patienten zu einem besseren Antibiotika-Management²⁵⁴. Nachteilig sind die höheren Kosten, falsch-positive Befunde (Nachweis von genetischen Sequenzen von bereits nicht mehr viablen Erregern), Fehlen einer antimikrobiellen Resistenztestung und Detektion von nicht-pathogenen Erregern^{243, 250}.

Unter Berücksichtigung der auch häufig falsch-positiven Nachweise von pathogenen *E. coli* (EHEC/EIEC) ist dennoch bei Nachweis von enterischen *E. coli* auf das klinische Bild (blutige Diarrhö bei EIEC, oder Diarrhö, Hämolyse und Thrombopenie bei EHEC) zu achten (siehe Empfehlung 1.4).

Endoskopische Diagnostik

In Ergänzung zur Schwere des klinischen Bildes und der Ätiologie in Empfehlung 1.6 ist bei Immundefizienz eine Endoskopie auch bei chronischer Diarrhö ohne Erregernachweis oder Erreger, die das Krankheitsbild nicht hinreichend erklären, sowie bei fehlendem Therapieansprechen indiziert^{255, 256}. In der Regel ist dabei die Beschränkung auf eine Koloskopie ausreichend^{240, 255, 257}. Bei chronischer Diarrhö und dem Verdacht auf eine *Mycobacterium avium-intracellulare* Infektion ist zusätzlich eine Ösophagogastroskopie mit tiefen Duodenalbiopsien (Diagnostik *Tropheryma whipplei*, M. Whipple) sinnvoll^{240, 242, 258}. Die Endoskopie dient dabei auch der Differentialdiagnostik nicht infektiöser Ursachen, so zum Beispiel zur Detektion einer ischämischen oder kollagenen Kolitis. Neben der Beurteilung der Mukosa sollte die Endoskopie dazu dienen, Biopsien sowohl für eine histologische als auch für eine mikrobiologische Aufarbeitung zu gewinnen. Insbesondere atypische Mykobakterien, CMV- und Candida-Infektionen sind in der Regel nur bioptisch zu sichern.

Intestinale Candida-Infektionen wurden bei einzelnen immundefizienten Patienten (z. B. AIDS, Autoimmune-Polyendokrinopathie-Candidiasis-Ektodermales Dysplasie Syndrom) beobachtet. Die Diagnose erfordert eine endoskopische Untersuchung mit Gewebebiopsie zum histopathologischen Nachweis eines invasiven Wachstums von *Candida* spp. in Gewebe und Gefäßen, da Stuhluntersuchungen eine Differenzierung zwischen einer kommensalen Besiedelung oder einer intestinalen Infektion nicht zulassen²⁴². Daten zur Inzidenz intestinaler Candida-Infektionen oder einer Assoziation mit Diarrhö bei immundefizienten Patienten liegen nicht vor²⁵⁵.

Die Diagnose einer klinisch relevanten intestinalen CMV-Infektion bei Patienten mit Immundefekten erfordert weiterhin eine endoskopische Untersuchung mit mehreren Biopsien aus dem betroffenen Gewebe²⁵⁹, denn eine negative CMV-PCR aus dem Stuhl schließt eine intestinale CMV-Infektion nicht aus²⁶⁰. Der Nachweis multipler intranukleärer Einschlusskörper im Rahmen einer histopathologischen Untersuchung zeigt eine klinisch signifikante CMV-Infektion an²⁵⁹. Die Diagnose einer CMV-Infektion bei transplantierten Patienten erfordert neben den makroskopisch sichtbaren Läsionen bei der Endoskopie, den histologischen Nachweis charakteristischer Einschlusskörper in der H&E Färbung, positive CMV-Kultur oder in-situ Hybridisierung²⁵⁹. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa wird in der AWMF-Leitlinie 021/009 ein immunhistochemischer und/oder molekularbiologischer Nachweis aus Gewebeproben bzw. molekularbiologischer Nachweis aus dem Blut zur Diagnostik einer CMV-Infektion empfohlen²⁶¹.

Im Rahmen einer Ösophagogastroduodenoskopie können Gewebeproben und Duodenalsaft auf *Giardia lamblia* untersucht werden, diese Untersuchungen sind jedoch nicht sensitiver als adäquat untersuchte Stuhlproben⁶⁵. Unabhängig hiervon ist jedoch die Entnahme von Quadrantenbiopsien aus der Pars descendens duodeni zur Vervollständigung der Differenzialdiagnose empfohlen.

Bildgebende Diagnostik

Bildgebende Untersuchungen inklusive radiologischer Schnittbildverfahren dienen bei immundefizienten Patienten der weiteren Abklärung schwerer Verläufe einer infektiösen Gastroenteritis mit Komplikationen sowie der Differentialdiagnostik anderer Ursachen. Zur Abklärung der Genese einer infektiösen Gastroenteritis sind bildgebende Verfahren in der Regel nicht hilfreich. Die Bildgebung bei immunsupprimierten oder immundefizienten Patienten mit Diarrhö ist meist unspezifisch. Dennoch können sich bereits aus der Sonografie zusätzliche Informationen zur Lokalisation und ggf. Art der Infektion sowie möglicher Komplikationen (z. B. Darmwandverdickung, Lymphadenopathie, pathologische Kokarde, Raumforderung, Appendizitis, Briden) ergeben. CT und MRT Untersuchungen werden bei schweren Krankheitsverläufen zur Bestimmung des Ausmaßes der Infektion und möglicher Komplikationen (Megakolon, Ileus, Perforation, Abszess, Fistel, Invagination, Pankreatitis etc.), extraintestinaler Manifestationen (z. B. Osteomyelitis) bzw. als Intervention bei Komplikation oder zur Differentialdiagnose von Tumoren durchgeführt²⁶².

Empfehlung 4.4. Gezielte Infektiologische Diagnostik

Geprüft 2023

In Abhängigkeit von Symptomen, Anamnese (Medikamentenanamnese, Reiseanamnese, Beruf, Kontakt mit Tieren, Erkrankungen im sozialen Umfeld ggf. sexuelle Praktiken) und Art des Immundefektes **sollte** auf die in [Tabelle 14](#) aufgeführten Pathogene untersucht werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund:

Zusätzlich zur Basisdiagnostik in 1.3. ist das individuelle Risikoprofil und die Reiseanamnese bei der Erregerdiagnostik bei Immundefizienten zu berücksichtigen (siehe 5.1 – 5.6)^{263, 264}.

Insbesondere bei Risikokonstellationen aus Anamnese, Immundefizienz und klinischem Bild ist eine infektiologische Diagnostik indiziert (siehe auch Kapitel 1 Empfehlung 1.2 und Kapitel 5 Empfehlungen 5.3 – 5.6 sowie [Tabelle 14](#)).

- Immundefiziente Patienten mit entsprechender Reiseanamnese (siehe Kapitel 5), beruflicher Exposition, Erkrankungen im persönlichen Umfeld (z. B. Familie etc.).
- Patienten unter einer Immunsuppression, die mit einem erhöhten Risiko für eine spezielle Infektion einhergeht (z. B. CMV-Infektion nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation oder myelosuppressiver Therapie; bzw. CDI bei Alter > 55), Behandlung mit Anti-Thymozytenglobulin (ATG), Organ- und insbesondere Re-Transplantation)²⁴⁰.
- Immunsupprimierte Patienten mit Hinweis auf einen früheren Erregernachweis und Anhalt für ein Rezidiv oder einen protrahierten Verlauf (z. B. bei Lamblien, *C. difficile*)
- Patienten mit CD4⁺-T-Zellzahl < 200 Zellen/µl. Hier sollte auch eine Stuhluntersuchung auf Mikrosporidien, Kryptosporidien, *Gardia lamblia*, *Cystoisospora belli* und *Strongyloides stercoralis* durchgeführt werden^{265, 266}.

Bei Verdacht auf eine *C. difficile*-Infektion (CDI) wird zeitnah eine sensitive Diagnostik zum Nachweis von toxischen *C. difficile* benötigt, da Immundefiziente ein hohes Risiko für schwere Verläufe haben (siehe 1.4/5)²⁴².

Tabelle 14: Erreger und deren typische Konstellation von Anamnese und Immundefizienz*

PROTOZOEN	
<i>Cyclospora</i> spp.	T-zelluläre Immundefekte (z. B. AIDS), Reiseanamnese
<i>Blastocystis hominis</i>	pathogenetische Relevanz als Krankheitserreger unklar
<i>Dientamoeba fragilis</i>	selten, HTLV-1-Infektion
<i>Cystoisospora belli</i>	Reiseanamnese V.a. Tropen/Subtropen, V.a. T-zelluläre Immundefekte (z. B. AIDS) ²⁶⁵ , nach Organtransplantation ²⁴²
Kryptosporidien	T-zelluläre Immundefekte, insbesondere AIDS ²⁶⁵ , Reiseanamnese Entwicklungsländer ²⁴²
Mikrosporidien	T-zelluläre Immundefekte, Reiseanamnese
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Reiseanamnese Tropen/Subtropen ²⁴² , Immundefizienz z. B. AIDS ^{242, 265}
VIREN	
Adenovirus	V.a. Kindern nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation, seltene Ausbrüche ²⁶⁷
CMV	Immunsuppression nach Organtransplantation oder bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, HIV/AIDS ^{242, 268}
Norovirus	Chronische Infektionen bei primären Immundefekten (z. B. CVID) nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation und unter Immunsuppression nach Organtransplantation ^{242, 269-272}
BAKTERIEN	
<i>Mycobacterium avium</i> Komplex nicht-tuberkulöse Mykobakterien	V.a. schwere T-zelluläre Immundefekte (z. B. AIDS) ^{242, 273}
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Komplex	Endemiegebiete, Risikopopulationen ²⁷⁴
PILZE	
Histoplasmose	Reiseanamnese V.a. USA, Zentral- und Südamerika ²⁷⁵ Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD), Immundefizienz v.a. AIDS
Kokzidioidomykose	Reiseanamnese V.a. Amerika

* In der Tabelle werden häufige Konstellationen aufgeführt, sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

AIDS = „acquired Immunodeficiency Syndrome“; CMV= Cytomegalie-Virus; CVID = „common variable Immunodeficiency“; HTLV = humane T-lymphotrope Viren

Empfehlung 4.5. Supportive Maßnahmen**Modifiziert 2023**

Maßnahmen zur Verbesserung der reduzierten Immunfunktion **sollten** geprüft werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Bei dem Verdacht oder Nachweis einer infektiösen Gastroenteritis bei immundefizienten Patienten ist es sinnvoll, Möglichkeiten zur Verbesserung der reduzierten Immunfunktion zu prüfen. Hierzu zählt vor allem die Reduktion ggf. Pausierung einer medikamentösen Immunsuppression, soweit dies von der Aktivität der Grunderkrankung bzw. der Organfunktion des transplantierten Organs her vertretbar ist. Des Weiteren kann bei Patienten mit Neutropenie während oder nach Chemotherapie aufgrund einer malignen Grunderkrankung die Immunfunktion durch die frühzeitige Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) verbessert werden²⁷⁶. Die Einleitung oder Umstellung einer hochaktiven antiretroviralen Therapie bei HIV-positiven Patienten stellt eine weitere Möglichkeit dar, die zu einer Verbesserung der Immunfunktion führt.

Empfehlung 4.6. Empirische antiinfektive Therapie**Modifiziert 2023**

(identisch mit Empfehlung 2.10)

Bei unkomplizierter akuter infektiöser Gastroenteritis **soll** in der Regel, auch bei immundefizienten Patienten, keine antibiotische Therapie erfolgen.

Lediglich in Ausnahmefällen **kann** eine empirische antiinfektive Therapie nach Probenentnahme für die Erregerdiagnostik (siehe Empfehlung 1.3) durchgeführt werden.

[starke Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens]

Hintergrund

Wie auch bei Immunkompetenten ist in den meisten Fällen eine empirische Therapie nicht notwendig (s. Empfehlung 2.10). Entscheidet man sich nach Probenentnahme für die Erregerdiagnostik aufgrund bestimmter Umstände für eine empirische Therapie (z. B. bei Reiserückkehrern mit Fieber und/oder blutigen Stühlen), so wird primär Azithromycin (500 mg/d p. o. für 3 Tage, oder 1000 mg einmalig p. o.) oder alternativ ein Aminopenicillin mit Betalaktamase-Inhibitor für 3 – 5 Tage (siehe Empfehlung 2.11) oder bei entsprechenden Risikofaktoren für eine CDI Fidaxomicin bzw. Vancomycin eingesetzt (siehe auch Empfehlung 3.3 und Empfehlung 3.6. Auf Arzneimittelinteraktionen (z. B. mit immunsuppressiven Medikamenten) und Kontraindikationen ist zu achten. Ebenso sind engmaschige Kontrollen des klinischen Verlaufes erforderlich und die Therapie nach Vorliegen des Antibiotogramms zu evaluieren.

Empfehlung 4.7. CMV-Enterocolitis**Modifiziert 2023**

Bei immundefizienten Patienten mit nachgewiesener CMV-Enterocolitis **soll** eine antivirale Therapie durchgeführt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Die initiale Infektion mit dem humanen Cytomegalievirus (hCMV), einem Doppelstrang-DNA-Virus der Familie der *Herpesviridae*, erfolgt meist bereits im Kindesalter und verläuft beim Immungesunden überwiegend asymptomatisch aber persistiert lebenslang als latente Infektion²⁶⁸. Eine initiale Infektion oder Re-aktivierung der latenten Infektion kann jedoch bei Immundefizienten zu einem invasiven Organbefall mit Gewebedestruktion führen. Die gastrointestinale CMV-Infektion kann sich vom Ösophagus über den Magen bis zum Kolon manifestieren und dementsprechend zu Odynophagie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfällen mit und ohne Hämatochezie führen²⁶⁸. Das endoskopische Bild ist hierbei sehr variabel und die Diagnose wird durch den Nachweis von CMV in Gewebeproben gesichert, da der virologische Nachweis der CMV-Antigenämie (pp65Ag, CMV-DNA PCR) im Blut keine ausreichende Sensitivität und einen schlechten positiven Vorhersagewert für die isolierte gastrointestinale CMV-Infektion hat²⁶⁸. Die Induktionstherapie bei immundefizienten Patienten mit nachgewiesener CMV-Enterokolitis erfolgt in der Regel mit Ganciclovir intravenös²⁷⁷. Alternativ wird mit Valganciclovir oder Foscarnet behandelt²⁷⁷⁻²⁷⁹. Nach Abklingen der initialen klinischen Symptome ist eine Umstellung der initialen parenteralen Therapie auf Valganciclovir per os sinnvoll.

Während einer CMV-Therapie ist sowohl eine Überwachung der Therapienebenwirkungen (z. B. mittels Bestimmung des Blutbildes) als auch ein regelmäßiges CMV-Monitoring erforderlich (erstmalig 7 Tage nach Therapiebeginn), um ein Therapieansprechen bzw. -versagen bei möglicher Resistenz zu erkennen. Bei Patienten mit Neutropenie ist hierfür eine quantitative CMV-PCR (CMV-Genkopienzahl) aus dem Blut notwendig²⁷⁷. Die Induktionstherapie erfolgt unter Beachtung der Kinetik der Virämie im peripheren Blut und des klinischen Ansprechens für mindestens 14 Tage²⁷⁷. Eine Erhaltungstherapie mit oralem Valganciclovir wird bei Patienten mit Rezidiv einer CMV-Infektion oder bei Patienten mit anhaltendem schwerem Immundefekt auch längerfristig eingesetzt^{240, 242, 259, 277}.

Empfehlung 4.8. Vorgehen bei Adenovirus-Infektion**Modifiziert 2023**

Bei immundefizienten Patienten mit schwerem Krankheitsbild **kann** eine frühzeitige antivirale Therapie der Adenovirus-Infektion erwogen werden. Eine etablierte Therapie der Adenovirus-Infektion existiert nicht.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Hintergrund

Immundefiziente Patienten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) oder Transplantation solider Organe haben das höchste Risiko an einer schweren Adenovirusinfektion zu erkranken^{267, 280}. Adenoviren machen etwa ein Viertel der viralen Enteritiden bei Patienten nach Organtransplantation aus²⁸⁰. Wie bei anderen viralen Enteritiden steht die supportive Therapie, insbesondere die Rehydrierung, im Vordergrund (siehe Empfehlung 2.4/2.5)²⁸⁰. Zusätzlich erfolgt nach Möglichkeit eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie^{280, 281}. Invasive oder disseminierte Adenovirus-Infektionen erfordern häufig eine antivirale Therapie, für die es weder zugelassene spezifische Virostatika noch klinische Studien für die Behandlung immundefizienter Patienten gibt²⁸⁰.

Cidofovir (CDV), ein Nukleotidanalogen von Cytosin, wirkt in vitro gegen verschiedene humane Serotypen des Adenovirus und wird deshalb für die Behandlung von Adenoviren (off-label) eingesetzt. Seine Verwendung ist jedoch durch schwere Nephrotoxizität und Knochenmarksuppression eingeschränkt^{280, 281}.

Brincidofovir, das Lipidkonjugat von CDV, wurde von der FDA für die Behandlung von Pocken zugelassen. Es scheint mehrere Vorteile gegenüber CDV zu haben, darunter eine stärkere antivirale Aktivität und weniger Nephrotoxizität²⁸⁰. Brincidofovir erhielt 2016 den Orphan Drug Status zur Behandlung der Adenovirusinfektion bei immundefizienten Patienten (EU/3/16/1697). Die meisten Daten zu Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Diarrhöe und Lebertoxizität (Transaminitis), stammen von erwachsenen Patienten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantationen²⁸⁰. Brincidofovir wurde auch bei Kindern nach solider Organtransplantation bei schwerer Adenovirus-Infektion eingesetzt²⁸².

Eine Zelltherapie mit virusspezifischen T-Zellen (VST) von HLA-(teil-)kompatiblen Spendern kann bei schwerer oder disseminierter Adenovirus-Infektion nach HSCT die Viren aus dem Blut eliminieren und schwere, häufig tödliche Verläufe verhindern^{281, 283}. Der adoptive Transfer von VST bietet für schwer immundefiziente Patienten eine gezielte Therapie bei verschiedenen Virusinfektionen (z. B. EBV, CMV, Adenoviren) mit einem sehr guten Sicherheitsprofil²⁸³.

Empfehlung 4.9. Therapie von Mykobakterium Avium Komplex**Modifiziert 2023**

Die Therapie einer Mycobacterium avium Komplex (MAK) Infektion **sollte** in Rücksprache mit einer/m Kollegen/in mit infektiologischer Expertise mit Clarithromycin, Ethambutol und Rifabutin erfolgen. Medikamenteninteraktionen sind zu beachten.

[Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Mykobakterium avium Komplex (MAK) verursacht typischerweise eine Durchfallerkrankung bei AIDS-Patienten mit einem stark geschwächten zellulären Immunsystem (CD4 T-Zellzahl unter 50 Zellen/mm³)²⁵⁶. Für die Behandlung von Patienten mit einer MAK-Infektion ist die infektiologische Expertise in der Behandlung von Mykobakteriosen von zentraler Bedeutung. Insbesondere bei an HIV erkrankten Patienten ist unter antiretroviraler Therapie das Interaktionspotential der Substanzen zu beachten, hier bietet sich die Nutzung von online-tools zur Interaktionsprüfung an (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/drugs> oder www.hiv-druginteractions.org)²⁸⁴.

Eine Resistenztestung ist anzustreben, um eine gezielte Therapie durchzuführen^{285, 286}. Primär erfolgt die kalkulierte Therapie einer MAK-Infektion z. B. mit Clarithromycin 2 x 500 mg p. o., Ethambutol 1 x 15 mg pro kg Körpergewicht p. o. und Rifabutin 1 x 300 mg p. o. über 1 – 2 Monate^{286, 287}. Als Alternative wird statt Clarithromycin eine Therapie mit Azithromycin 1 x 500 mg p. o. durchgeführt und statt Rifabutin wird Rifampicin 10 mg/kg Körpergewicht (max. 600 mg p. o./Tag) eingesetzt^{285, 286}. Je nach Immundefizienz und Schwere der Erkrankung kann initial auch eine 4-fach Therapie sinnvoll sein²⁸⁶.

Bei HIV erkrankten Patienten, deren Viruslast (HIV-RNA) unter erfolgreicher antiretroviraler Therapie (HAART) unter der Nachweisgrenze und deren CD4-Zellzahl für 6 Monate über 100/Mikroliter liegt, ist es möglich, die Therapie der MAK-Infektion unter entsprechenden Kontrollen abzusetzen²⁸⁷. Eine primäre Chemoprophylaxe ist nicht erforderlich, aber Patienten ohne Immunrekonstitution (CD4-Zellzahl stets unter 50/μl) benötigen eine lebenslange Therapie. Hier wird zur Sekundärprophylaxe primär Azithromycin 1 x 1200 mg pro Woche p. o. verabreicht, alternativ auch Clarithromycin 2 x 500 mg p. o. (siehe auch Leitlinien der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG) (<https://daignet.de/leitlinien-und-empfehlungen/empfehlungen/>)).

Empfehlung 4.10. Therapie von *Clostridioides difficile***Modifiziert 2023**

Die Therapie der *Clostridioides difficile*-Infektion **soll** bei immundefizienten Patienten primär mit Fidaxomicin oder alternativ Vancomycin erfolgen.

[starke Empfehlung, Konsens]

Hintergrund

Immundefiziente Patienten haben ein Risiko an einer *Clostridioides difficile*-Infektion (CDI) zu erkranken, können rekurrende und schwere Krankheitsverläufe haben^{240, 288, 289}. Dabei spielt die Grunderkrankung, das transplantierte Organ, die Art der Immunsuppression und die Umgebung eine entscheidende Rolle^{240, 288}. Dementsprechend unterschiedlich sind die Inzidenzraten. Bei Patienten mit Z. n. Lungentransplantation zeigten sich Inzidenzraten bis 31 %, bei Z. n. Nieren- oder Lebertransplantation um 3 – 4 %, und ca. 9 %

bei Patienten nach Hochdosischemotherapie oder autologer Stammzelltransplantation^{240, 288-290}. Eine Therapie mit Protonenpumpenblocker und niedrige CD4 T-Zellzahlen bei HIV-positiven Patienten sind neben der Antibiotikatherapie Risikofaktoren für eine CDI^{289, 291}.

Analog zu den Empfehlungen für nicht-immunsupprimierte Patienten werden neben supportiven Maßnahmen (Empfehlung 3.4) auch in diesem Patientenkollektiv primär Fidaxomicin oder alternativ Vancomycin zur Therapie eingesetzt (Empfehlung 3.7)²⁰³. Dabei entspricht die Dosis der von nicht-immunsupprimierten Patienten für Fidaxomicin (2 x 200 mg/Tag) und Vancomycin (4 x 125 mg/d) für 10 Tage²⁰³.

Im Falle von Rezidiven führt die Standardbehandlung mit Hinzunahme von Bezlotoxumab, einem monoklonalen Antikörper gegen *C. difficile*-Toxin B, zu einer Reduktion des Rezidivrisikos²⁰³. Zur Sekundärprophylaxe mit Bezlotoxumab verweisen wir auf Empfehlung 3.7 und 3.9. Der fäkale Mikrobiotatransfer zeigt in Fallserien und klinischen Studien bei Rezidiven im Anschluss an eine Standardtherapie eine gute Wirksamkeit (Empfehlung 3.9). Erste Studien zeigen, dass ein fäkaler Stuhltransfer auch bei immundefizienten Patienten sicher und effektiv zur Therapie einer rekurrenden CDI eingesetzt werden kann²⁸⁹. Aufgrund des Transmissionsrisikos für CMV und EBV sind in dieser Patientengruppe weitere Vorsichtsmaßnahmen und entsprechende Aufklärungen erforderlich²⁸⁹, ebenso im Hinblick auf SARS-CoV-2.

Für die Rezidivtherapie, Risikofaktoren und das Vorgehen bei Komplikationen wird auf Kapitel 3 verwiesen (Empfehlung 3.6 – 3.9).

Empfehlung 4.11. Therapie von Kryptosporidien	Modifiziert 2023
<p>Die Verbesserung des Immunstatus ist die wirksamste Maßnahme zur Behandlung der intestinalen Kryptosporidiose. Diese soll angestrebt werden.</p> <p>[starke Empfehlung, starker Konsens]</p>	

Hintergrund

Im Vordergrund der Behandlung steht der Ersatz der intestinalen Wasser- und Elektrolytverlusten (orale Rehydrationslösung und intravenöse Lösungen) sowie die Reduktion der Diarrhö-bedingten Verluste (ggf. Motilitätshemmer). Eine gesicherte Therapie existiert nicht^{292, 293}. Ein Therapieversuch mit Paromomycin evtl. kombiniert mit Azithromycin wird in der Leitlinie der American Society of Transplantation Infectious Diseases Community Practice empfohlen²⁴⁰. Alternativ besitzt das Antiprotozoikum Nitazoxanid eine Wirksamkeit bei einer Kryptosporidiose, diese ist von der FDA in den USA zur Behandlung von Kryptosporidien zugelassen, besitzt allerdings aktuell in Deutschland keine Zulassung^{293, 294}.

Studien zeigen jedoch, dass die antiparasitäre Behandlung bei immundefizienten Patienten suboptimal ist, weshalb die Verbesserung der zellulären Immunfunktion bei der Behandlung Priorität hat²⁹³. Spiramycin, Azithromycin und Immunglobuline waren bei AIDS-Erkrankten nicht wirksam²⁹³. Für HIV-infizierte Patienten

ist die anti-retrovirale Therapie (ART) zur Verbesserung der Immunfunktion von entscheidender Bedeutung^{293, 295}. Eine zusätzliche antiparasitäre Behandlung mit Nitazoxanid und Paromomycin allein oder in Kombination wird bei persistierender Kryptosporidiose in der amerikanischen Leitlinie diskutiert²⁹⁶.

Empfehlung 4.12. Therapie von Noroviren

Neu 2023

Eine gesicherte Therapie-Empfehlung der Infektion mit Noroviren **kann** nicht ausgesprochen werden. Im Vordergrund stehen die symptomatische Therapie und Maßnahmen zur Verbesserung des Immunstatus.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Hintergrund

Bisher gibt es keine etablierte effiziente antivirale Therapie der Norovirusinfektion bei immundefizienten Patienten, weshalb die symptomatische Behandlung der Diarrhö mit Rehydrierung, Motilitätshemmung und Reduktion der Immunsuppression im Vordergrund steht²⁴⁰. Einzelne Fallberichte zeigen eine Viruselimination unter der Therapie mit Ribavirin bei primären Immundefekten (z. B. CVID) und chronischer Norovirusinfektion^{269, 270}. Außerdem hat die Gabe von Nitazoxanid zu einer signifikanten Reduktion der Zeitdauer bis zur Symptomlosigkeit geführt²⁴⁰. Eine Phase 2 Studie bei Organ- und Stammzelltransplantierten läuft derzeit (NCT033395405).

Empfehlung 4.13. Isolationsmaßnahmen

Neu 2023

Hygienemaßnahmen **sollten** die Langzeit- und Dauerausscheidung der Erreger bei immundefizienten Patienten in Betracht ziehen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Grundsätzlich kommen Hygiene-Maßnahmen bei Verdacht oder bestätigter infektiöser Gastroenteritis ebenso bei immundefizienten Patienten zur Anwendung (Empfehlung 3.11). Aufgrund der Immundefizienz persistiert jedoch die Infektiosität teilweise beträchtlich.

Noroviren können zum Beispiel auch nach Sistieren der klinischen Symptomatik bei Immungesunden für weitere 7 – 14 Tage ausgeschieden werden, bei immundefizienten Patienten lässt sich eine noch längere Ausscheidung nachweisen, einige Patienten bleiben sogar Dauerausscheider^{272, 297-299}. Eine große retrospektive Studie von Organtransplantierten zeigte, dass 22,8 % nach einer Norovirus-Infektion eine chronische Virusausscheidung von im Median 218 Tagen (32 – 1164) aufwiesen³⁰⁰. Die Virulenz von Noroviren, die von solchen Patienten im Stuhl ausgeschieden werden, ist noch nicht vollständig geklärt²⁷². Langzeitausscheidung führt zu einem höheren Risiko von Norovirus-Ausbrüchen in epidemiologischen Studien²⁹⁹. Ein Übertragungsmodell sagt voraus, dass Langezeitausscheider (> 34 d) das

Ausbruchspotenzial (gemessen an der Reproduktionszahl) um 50 – 80 %, die Wahrscheinlichkeit eines Ausbruchs um 33 %, die Schwere der Übertragung (gemessen an der Befallsrate) um 20 % und die Übertragungsdauer um 100 % erhöht²⁹⁹.

Es gibt bislang für diese Patientengruppe keine gesicherte Evidenz für Maßnahmen, die über eine Standardhygiene hinausgehen²⁹⁷. Eine Entisolation bzw. Beendigung der Kontaktisolation ist frühestens 48 h nach Sistieren der Symptomatik (siehe Empfehlung 3.11) in Abhängigkeit der individuellen Situation des Patienten und Unterbringung möglich³⁰¹. Insbesondere in sensiblen Bereichen (Intensivstationen, hämatologische Stationen) oder vor Entlassung in eine Pflegeeinrichtung kann daher auch nach Sistieren der Symptomatik für 48h eine erneute Kontrolle vor Aufhebung der Isolationsmaßnahmen sinnvoll sein³⁰¹. Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert-Koch-Institut empfiehlt ebenfalls in Abhängigkeit vom Erreger nach Abklingen der Symptomatik die Erregerausscheidung durch Kontrolluntersuchungen abzusichern³⁰². Unabhängig hiervon sind aufgrund der beschriebenen prolongierten Ausscheidung in jedem Fall entsprechende Maßnahmen der Hände- und Sanitärhygiene sinnvoll und die Hygienestandards der Einrichtung zu beachten. Entsprechende Anforderungen an die Infektionsprävention bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten hat die KRINKO erstellt³⁰².

Therapie bei Erregernachweis

Bei immundefizienten Patienten ist ein erweitertes Erregerspektrum bei intestinalen Infektionen und ggf. eine spezifische Therapie zu beachten. Infektionen durch opportunistische Erreger spielen in diesem Patientenkollektiv eine besondere Rolle³⁰³⁻³⁰⁹. **Tabelle 15** gibt einen Überblick über die empfohlene Therapie und Therapiedauer bei gesichertem Erregernachweis.

Tabelle 15: Medikamentöse Therapie intestinaler Erreger bei reiseassoziiertes Diarrhoe und/oder Immundefizienz

Erreger	Standardtherapie	Alternativen bei Versagen oder nicht möglicher Standardtherapie	Besonderheiten
Helminthen und Protozoen			
<i>Giardia lamblia</i>	Metronidazol 400-500mg p. o. 3x/Tag für 7 Tage	Nitroimidazol (z. B.: Metronidazol 400 – 500 mg p. o. 3x/Tag für 7 Tage oder Tinidazol 2 g für 2 Tage ¹) PLUS Paromomycin 25 – 35mg/kg KG/Tag (3 Dosen) ¹ für 7 Tage oder Albendazol 400mg 1x/Tag für 7 Tage oder Chloroquin 250mg 2x/Tag für 7 Tage Alternativ als Monotherapie: Quinacrine 100mg 3x/Tag ¹ für 7 Tage Nitazoxanid 500mg 2x/Tag ¹ für 7 Tage	Bei Nicht-Wirksamkeit von Metronidazol ist eine Kombinationstherapie sinnvoll
<i>Entamoeba histolytica</i>	Metronidazol 3x10mg/kg/Tag (max 3 x 800 mg) für 7-10 Tage ANSCHLIESSEND Paromomycin 25-35mg/kg KG/Tag aufgeteilt auf 3 Dosen für 7 – 10 Tage		
<i>Dientamoeba fragilis</i>	Metronidazol 500 – 750 mg 3x/Tag für 10 Tage	Paromomycin 25-35mg/kg KG/Tag aufgeteilt auf 3 Dosen p. o. Tag für 7 Tage oder Doxycyclin 100 mg 2x/Tag für 10 Tage	Fraglich pathogen

<i>Blastocystis spp.</i>	Metronidazol 500 – 750mg 3x/Tag für 5 – 7 Tage	Cotrimoxazol 960 mg 2x täglich für 7 Tage	Fraglich pathogen
Kryptosporidien	Versuch mit Paromomycin 4 x 500 mg/Tag oder 3 x 1000 mg/Tag p. o. über 14 Tage, evtl. in Kombination mit Azithromycin 1 x 600 mg p. o.	Nitazoxanid 2 x 500 mg/Tag ¹ 2 (– 8) Wochen je nach Ansprechen und Immundefizienz	Keine gesicherte Therapie Betrifft immundefiziente Patienten, Immungesunde benötigen in der Regel keine Therapie
Mikrosporidien	Encephalitozoon intestinalis: Albendazol 2 x 400 mg/d p. o. nüchtern für 21 Tage Disseminiert Befall bei Immunsuppression Albendazol 400 mg p. o. mit fettiger Mahlzeit bis 14 – 28 d	Enterozytozoon bieneusii: Fumagillin 3 x 20 mg p. o. ¹ für 14 Tage	
<i>Cystoisospora spp.</i>	Cotrimoxazol 960 mg 2 – 4 x/Tag für 10 – 14 Tage	Pyrimethamin 50-75mg/Tag (plus Folsäure Leucovorin 5-10 mg/d)	Sekundärprophylaxe Cotrimoxazol 3x/Woche (160 mg TMP) bei Immundefizienz z. B. HIV und CD4 unter 200/ μ l
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Ivermectin 200 μ g/kg p. o. für 1 – 2 Tage in immunkompetenten Patienten; zumindest 14 Tage Therapiedauer (und insgesamt 14 Tage konsekutiv negative Stuhlproben) bei schweren Infektionen und bei Immunsupprimierten Kombination mit	Albendazol 1 x 10 mg/kg/Tag	

	Albendazol (positive Stuhlproben nach > 3 d Therapie)		
Bakterien und Viren			
<i>M. tuberculosis</i>	Isoniazid 5 mg/kg + Rifampicin 10 mg/kg für 6 Monate und Ethambutol 15 mg/kg/Tag + Pyrazinamid 25 mg/kg/Tag für 2 Monate ³¹⁰		Dauer der Therapie 6 Monate (bzw. bis Erreichen CD4-Zellzahl > 200/μl); Resistenzen beachten
<i>M. avium</i> -Komplex	Clarithromycin 2 x 500 mg/Tag + Ethambutol 15 mg/kg/Tag + Rifabutin 1 x 300 mg/Tag		Dauertherapie bis Erreichen einer CD4-Zellzahl > 100/μl für mind. 6 Monate
CMV	Ganciclovir 5 mg/kg 2 x/Tag i. v. oder Valganciclovir 2 x/Tag 900 mg p. o. oder Foscarnet 2 x 90mg/kg 2 x/Tag i. v.	evtl. Cidofovir	Behandlungsdauer bis keine Virämie und keine Symptomatik mehr besteht
Adenovirusinfektion	Cidofovir (off-label) ^{1,2} 1mg/kg alle 2 d um Nephrotoxizität zu reduzieren Brincidofovir ¹		Behandlungsdauer bis keine Virämie mehr nachweisbar; wöchentlich quantitative Virusdiagnostik, Nierenparameter bei Cidofovir

¹ In Deutschland nicht verfügbar bzw. nicht zugelassen

² ggf. Dosisanpassung (z. B. Niereninsuffizienz)

6. Leitlinie – Kapitel 5: Akute Gastroenteritis bei Reiserückkehrern

Empfehlung 5.1. Definition

Modifiziert 2023

Eine Reisediarrhö liegt bei ≥ 3 ungeformten Stühlen pro Tag im Reiseland vor. Wenn eine Diarrhö nach Reiseende persistiert, wird von einer Diarrhö beim Reiserückkehrer gesprochen.

Zur Abgrenzung leichterer von klinisch schwereren und möglicherweise komplikationsträchtigen Verläufen einer Reisediarrhö **sollten** folgende Parameter herangezogen werden: fieberhafte Durchfallerepisoden, blutige Diarrhö, vorbestehende Komorbidität (Immunsuppression etc.) und das Alter des Patienten (Risikogruppen: Säuglinge, Senioren)

[Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Mehr als 100 Millionen Personen reisen jedes Jahr aus den Industrieländern in tropische und subtropische Regionen weltweit und unterliegen damit dem Risiko an einer Reisediarrhö zu erkranken. In Hochrisikogebieten wie dem tropischen Afrika oder Südasien sind 15 – 50 % der Reisenden betroffen, in anderen Regionen wie Mittelamerika, China oder der Karibik rechnet man mit einer Inzidenz von 8 – 15 %. Insgesamt geht man somit von einer Gesamtzahl von etwa 40 Millionen Erkrankungen pro Jahr weltweit aus^{311, 312, 313}. Als Risikofaktoren für die Reisediarrhö sollten folgende Faktoren Beachtung finden:

- Unterschiede im Hygienestandard zwischen Heimat- und Reiseland,
- die Nahrungsmittelhygiene vor Ort (Diätfehler) und
- eingeschränkte oder reduzierte Magensäuresekretion (z. B. Protonenpumpeninhibitor-Einnahme, Z. n. Gastrektomie).

Ebenso ist belegt, dass Jugendliche und junge Erwachsene eine überdurchschnittlich hohe Inzidenz aufweisen, was wahrscheinlich durch eine höhere Aufnahme rate potenziell risikoreicher Nahrungsmittel bei Jüngeren zu erklären ist³¹⁴. Ebenso könnte es eine Rolle spielen, dass häufig Reisende (daher auch Ältere) sich öfter mit lokalen Isolaten von ETEC auseinandergesetzt haben und so weniger und leichtere Diarrhö-Episoden erleiden.

Die Reisediarrhö ist normalerweise eine milde bis moderate Durchfallerkrankung, die oft innerhalb der ersten Woche im Reiseland auftritt und nach 3 - 5 Tagen spontan sistiert. Trotz der überwiegend milden Verläufe sind etwa ein Viertel der Reisenden gezwungen, ihre Reiseaktivitäten zu ändern. Dies impliziert auch, dass die Reisediarrhö in den meisten Fällen im Reiseland auftritt³¹⁵.

Auch beim Reiserückkehrer muss zwischen der akuten (meist kurzdauernden) und der persistierenden Diarrhö (> 14 Tage) unterschieden werden.

Schwere dysenterische Verläufe mit blutiger Diarrhö, oft assoziiert mit Fieber, kommen bei weniger als 10 % der Fälle von Reisediarrhö vor (Latein-Amerika, Afrika 1 – 3 %, Indien bis 9 %) (siehe [Tabelle 16](#))³¹⁶. Komplikationsträchtige schwere Verläufe können zu Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlusten mit konsekutivem Nierenversagen und Kreislaufproblemen führen. Ferner kann die Resorption erforderlicher

Medikamente beeinträchtigt sein³¹⁷. Ein post-entzündliches Reizdarm-Syndrom kommt bei 5 – 10 % der Fälle vor³¹⁶.

Verläufe mit Komplikationen treten häufiger bei Komorbiditäten auf, wobei besonders immunsupprimierte Patienten gefährdet sind (z. B. Patienten unter immunsuppressiver Therapie, Tumorkranken mit vorheriger Chemotherapie, Patienten mit Niereninsuffizienz, HIV-Patienten mit fortgeschrittener Immundefizienz etc.). Auch Reisende in den Altersextremen (Säuglinge, Senioren) sind durch schwere Verläufe erheblich gefährdet. Dies bedeutet, dass Reisende über die Gefahr schwerer Verläufe vor der Reise aufgeklärt und informiert werden sollen, um in der Akutsituation vor Ort rasch reagieren zu können. Bei Zeichen für schwere Verläufe bzw. einer Risikokonstellation soll im Reiseland ein Arzt kontaktiert werden.

Tabelle 16: Klinische Syndrome der Reisediarrhö

Klinisches Syndrom	Häufigkeit in %	zu bedenkende Erreger
Akute Gastroenteritis (dominierend Erbrechen)	10 %	Noroviren, Toxine von <i>Staphylococcus aureus</i> oder <i>Bacillus cereus</i>
Akute wässrige (– breiige) Diarrhö	80 %	Alle Erreger, z. B. ETEC, EAEC, <i>Shigellen</i> , <i>Campylobacter</i> , Salmonellen, Noroviren
Blutige Diarrhö (oft mit Fieber)	1 – 9 %	<i>Shigellen</i> , <i>E. histolytica</i> , <i>Campylobacter</i> , Salmonellen EHEC
Persistierende Diarrhö (> 14 Tage)	2 – 5 %	Lamblien, <i>E. histolytica</i> , Kryptosporidien, <i>Cyclospora</i> , <i>Shigellen</i> , Mikrosporidien
Post-infektiöser Reizdarm	5 – 10 %	Folgezustand nach akuter Reisediarrhö

Empfehlung 5.2. Ätiologie

Modifiziert 2023

Das Erregerspektrum der Reisediarrhö unterscheidet sich vom Spektrum der ambulant erworbenen Diarrhö in Mitteleuropa. Bei der Reisediarrhö **sollen** je nach Reiseregion folgende Erreger stärker bedacht werden: Enterotoxin-bildende *E. coli*-Stämme (ETEC), andere pathogene *E. coli*-Stämme (EAEC, EIEC), *Shigellen* und Protozoen (Lamblien, *E. histolytica*). In den letzten Jahren werden zunehmend auch Noroviren bei Reisenden beschrieben.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Die in Mitteleuropa vorkommenden häufigsten Erreger der ambulant erworbenen Diarrhö sind Campylobacter, Noroviren, Rotaviren und Salmonellen (siehe dazu auch [Abbildung 1](#)). Diese Erreger können zwar auch bei Fernreisen in den globalen Süden erworben werden, doch müssen bei der Reisediarrhö andere Erreger bedacht werden. Dazu gehören insbesondere Enterotoxin-bildende *E. coli*-Stämme (ETEC), andere pathogene *E. coli*-Stämme (EAEC, EIEC) und Shigellen. Bei einer persistierenden Diarrhö länger als 2 – 4 Wochen sollen auch Protozoen (besonders Lamblien und *E. histolytica*) als kausale Erreger abgeklärt werden. Mit zunehmender Dauer der Diarrhö wird eine parasitäre Genese der Durchfallepisode wahrscheinlicher ³¹⁸. Eine länder- oder kontinentspezifische Erregerzuordnung ist nicht möglich, doch gibt es gewisse epidemiologische Trends, die beachtet werden können. Diese werden exemplarisch anhand einer Studie in **Tabelle 17** aufgelistet³¹⁹. Für die Erstellung der Erregerhäufigkeiten wurden die Stuhlproben von Patienten mit Reisediarrhö im Reiseland entnommen und untersucht:

Tabelle 17: Ätiologie der Reisediarrhö

Anteil an positiven Proben	Nepal n=165	Thailand n=16	Honduras n=44	Peru n=171	Ägypten n=14	Gesamt n=410
Noroviren	32	44	20	16	7	24
Campylobacter	18	31	11	9	7	14
Shigellen	10	0	9	9	29	10
Salmonellen	2	19	0	0	0	1
ETEC	21	6	14	9	43	16
EAEC	11	6	5	3	7	7
EPEC	10	31	0	6	7	8
Kein Erreger	30	6	52	54	29	41

In Ergänzung dieser Studie werden zunehmend Noroviren bei der Reisediarrhö beschrieben, und es ist auf die Bedeutung von *C. difficile* auch bei Reisenden hingewiesen worden^{320, 321}.

Empfehlung 5.3. Indikation zur mikrobiologischen Diagnostik

Geprüft 2023

Eine mikrobiologische Diagnostik **sollte** beim Reiserückkehrer in folgenden Konstellationen erfolgen: Fieberhafte Diarrhö, blutige Diarrhö, Diarrhödauer länger als 5 Tage, schwere klinische Verläufe (Exsikkose, Hypotonie, Tenesmen) oder bei Gruppenerkrankungen/Ausbruchssituationen (dann aus epidemiologischen Gründen).

[Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Eine Reisediarrhö tritt aufgrund der Epidemiologie – wie oben dargestellt – in der Regel im Reiseland auf. Der Kontakt zu den neuen möglichen Erregern im Reiseland führt in den meisten Fällen in der ersten Reiseweche zur Reisediarrhö. Da die überwiegende Mehrzahl der Episoden von Reisediarrhö spontan innerhalb von 3 – 5 Tagen sistiert, bedeutet dies, dass die meisten an einer Reisediarrhö Erkrankten zum Ende der Reise bereits wieder beschwerdefrei sind und nicht mehr unter Durchfallsymptomen leiden³¹¹.

Bei jedem Fernreisenden, der mehr als fünf Tage unter Diarrhö leidet, sollte eine mikrobiologische Diagnostik erfolgen. Für den in der Empfehlung angegebenen Zeitraum „länger als 5 Tage“ gibt es jedoch keine kontrollierten Studien, so dass es sich hier um eine Expertenmeinung handelt.

Ferner sollte dies auch bei allen Patienten mit einem schweren Verlauf erfolgen (z. B. fieberhafte Diarrhö, Diarrhö mit Blutabgängen, Exsikkose, Hypotonie, Niereninsuffizienz). Gerade bei diesen Patientengruppen können Therapieversager aufgrund von resistenten bakteriellen Erregern besonders problematisch sein³¹⁶.

Reisende sind bei ihrer Rückkehr ins Heimatland oft asymptomatisch mit ESBL-Bildnern im Darm kolonisiert. Es soll kein routinemäßiges Screening auf ESBL bei Reiserückkehrern erfolgen. Das Risiko für eine Kolonisation mit MRGN ist von folgenden Faktoren abhängig: dem Reiseland, dem Vorliegen einer Reisediarrhö, dem Einsatz von Antibiotika und ggf. der Kombination von Antibiotika mit Loperamid oder eine Hospitalisierung im Reiseland.

Die höchste Inzidenz einer Kolonisation mit ESBL-Bildnern weisen Reisende vom indischen Subkontinent mit 50 – 60 % auf, diese liegt in SO-Asien bei 45 – 50 %, im tropischen Afrika bei etwa 35 % und in Latein-Amerika bei 15 – 20 %³²². Die Kolonisationsrate war u.a. deutlich erhöht nach stationärer Behandlung im Reiseland, ebenso führten der Einsatz von Antibiotika oder der Besuch von Freunden und Verwandten („visiting friends and relatives“) zu erhöhten Kolonisationsraten in einer Studie an der Universitätsklinik in Helsinki^{323, 324}. Diese hohen Kolonisationsraten sind meist transient, doch ist ein geringer Prozentsatz (ca. 5 %) auch nach einem Jahr noch kolonisiert.

Gemäß KRINKO wird in Deutschland zwischen 3MRGN und 4MRGN unterschieden, abhängig von der Anzahl der Antibiotikagruppen gegen die eine Resistenz besteht. ESBL-Bildner sind demnach nicht automatisch 3MRGN und schon gar nicht 4MRGN³²⁵. In Analogie dazu wird keine Notwendigkeit für ein Routine-Screening auf ESBL-Bildner bei Asymptomatischen gesehen. Dies kann allenfalls im Einzelfall z. B. bei vorhergehendem Krankenhausaufenthalt in den Tropen erwogen werden.

Empfehlung 5.4. Indikation zur mikrobiologischen Diagnostik II

Geprüft 2023

Bei einem Tropenrückkehrer mit fieberhafter Diarrhö nach Reise in Malariagebiete **soll** eine sofortige Malariadiagnostik erfolgen. Bei jeder fieberhaften Diarrhö (> 38,5° C) **sollten** Blutkulturen gewonnen werden.

[starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Das klinische Bild einer Malaria (insbesondere einer Malaria tropica) und einer fieberhaften Diarrhö kann sich so weit überschneiden, dass nach klinischen Kriterien keine Differenzierung beider Erkrankungen möglich ist. Eine Malaria kann vorübergehend auch ohne Fieber vorliegen. Aufgrund der Schizogonie in den tiefen intestinalen Gefäßen kann es bei der Malaria aufgrund veränderter rheologischer Eigenschaften zu einer intestinalen Ischämie kommen mit der Konsequenz einer Diarrhö. Eine Durchfallsymptomatik kommt bei der Malaria tropica in bis zu 25 % der Fälle vor. Eine Malaria gilt immer als medizinischer Notfall, da sich das klinische Bild innerhalb kurzer Zeit mit möglicherweise tödlichen Konsequenzen verschlechtern kann. Daher soll eine Malariadiagnostik bei fieberhafter Diarrhö bei Tropenrückkehrern mit Dringlichkeit als notfallmäßige Sofortdiagnostik erfolgen³²⁶. Wie bei anderen fieberhaften Erkrankungen unklarer Ätiologie soll auch bei fieberhafter Diarrhö eine Diagnostik mit Entnahme von Blutkulturen erfolgen. Auf diese Art sollen bakteriämische Verläufe einer Shigellose, Salmonellose oder Campylobacter-Infektion erfasst werden, aber auch andere wichtige Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. Dazu gehört auch der Typhus abdominalis, wenngleich diese Erkrankung zunächst nicht mit Diarrhö assoziiert ist und erst spät in der Phase der Organmanifestation Durchfälle vorkommen können.

Empfehlung 5.5. Umfang der mikrobiologischen Diagnostik

Modifiziert 2023

Beim Reiserückkehrer mit fieberhafter und/oder blutiger Diarrhö **soll** eine Stuhldiagnostik auf bakterielle Erreger (Shigellen, Campylobacter, Salmonellen) und Amöben (*Entamoeba histolytica*) erfolgen.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Invasive Erreger führen über die Einwanderung in die Mukosa nicht nur zu einer Schädigung mit reduzierter Oberfläche mit geringerer Rückresorption, sondern können auch zu fieberhaften Verläufen und blutiger Diarrhö führen. Die typische Shigellen-Ruhr (bakterielle Ruhr) ist charakterisiert durch häufige blutig-schleimige Durchfälle, Fieber, heftige Tenesmen und Abgeschlagenheit (Erreger oft *Shigella dysenteriae*). Leichtere Verläufe mit wässriger Diarrhö und ohne Fieber können vorkommen und werden eher durch *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* und *Shigella boydii* verursacht^{35, 327, 36, 328}.

Campylobacter species sind in Südost-Asien als Erreger der Reisediarrhö bedeutsamer als ETEC. Die meisten Fälle werden durch *Campylobacter jejuni* und *Campylobacter coli* hervorgerufen. *Campylobacter fetus* ist deutlich seltener, kann aber bei Personen mit geschwächtem Immunsystem zu Bakteriämien führen. Klinisch dominieren meist wässrige, aber auch blutige Durchfälle und Bauchschmerzen^{311, 329}. *Entamoeba histolytica* kann zu blutig-schleimiger Diarrhö mit subfebrilen Temperaturen oder auch Fieber führen (Amöbenruhr). Extraintestinale Komplikationen, insbesondere der Amöben-Leberabszess sind zu bedenken. Für die Diagnostik ist zu beachten, dass es apathogene Amöbenarten gibt, die mikroskopisch nicht von *Entamoeba histolytica* zu differenzieren sind. Eine sichere Diagnosestellung ist über die PCR oder den mikroskopischen Nachweis phagozytierter Erythrozyten in den Amöben möglich^{311, 330}.

Empfehlung 5.6. Mikrobiologische Diagnostik bei persistierender Reisediarrhö**Modifiziert 2023**

Bei persistierender Diarrhö (> 14 Tage) nach vorangegangener Fernreise **sollte** eine Diagnostik zum Ausschluss folgender Erreger oder Erkrankungen erfolgen:

Bakterielle Erreger (Shigellen, Salmonellen, Campylobacter), Amöben (*Entamoeba histolytica*), Lamblien (*Giardia lamblia*).

Eine zusätzliche Diagnostik **sollte** in speziellen klinischen Situationen zum Ausschluss folgender Erreger oder Erkrankungen erfolgen:

- a) Bei initial erfolgloser Diagnostik und insbesondere bei Immunsuppression:
 - Yersinien, Mykobakterien, Kryptosporidien, Cyclospora, Mikrosporidien, *Cystoisospora belli* und Helminthen.
- b) Bei vorangegangener Antibiotikatherapie oder Chemotherapie:
 - *Clostridioides difficile*
- c) Bei Eosinophilie
 - *Strongyloides stercoralis*, *Isospora belli*
- d) Bei Langzeitaufenthalt im Reiseland:
 - Tropische Sprue
- e) Spezifische Erreger-Diagnostik bei besonderem Risikoprofil

[Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Das diagnostische Procedere bei einer persistierenden Diarrhö (> 14 Tage) oder chronischer Diarrhö (> 4 Wochen) unterscheidet sich beim Tropenrückkehrer nicht grundsätzlich von der persistierenden Diarrhö, die hierzulande erworben wurde. Nach einer Fernreise gilt es, parasitäre Ursachen stärker zu bedenken. Die häufigsten parasitären Ursachen einer persistierenden Diarrhö sind Protozoeninfektionen, insbesondere *Giardia lamblia* und *Entamoeba histolytica*; deutlich seltener und überwiegend bei Immunsupprimierten beschrieben sind Kokzidien (Kryptosporidien, *Cyclospora*, *Isospora belli*) und Mikrosporidien^{331, 332}. Helmintheninfektionen gehen typischerweise nicht mit einer Durchfallsymptomatik einher, sondern zeigen eher ein unspezifisches abdominelles Beschwerdebild mit Schmerzen, Blähungen, Unwohlsein und begleitender Eosinophilie. Eine Eosinophilie kommt bei Helminthen und bei *Isospora belli* vor, nicht jedoch bei Amöben und Lamblien.

Die Abklärung der tropischen Sprue umfasst den Ausschluss aller anderer infektiologischer Ursachen und einem histologischen Bild einer Biopsie des Dünndarmepithels (zumeist Duodenum-Biopsie), das mit einer Sprue vereinbar ist. Der Nachweis einer tropischen Sprue ergibt sich daher erst nach

entsprechendem therapeutischem Ansprechen auf Therapie mit Doxycyclin und Folsäure über einen Zeitraum von rund 3 – 6 Monaten.

Personen mit besonderem Risikoprofil umfassen unter anderem auch MSM (men having sex with men), bei denen auch ansonsten ungewöhnliche Erreger mit einer Proktitis und letztlich inflammatorischen Diarrhö vergesellschaftet sein können. Hierbei ist die Diagnostik von Gonokokken (kulturell bzw molekulare Diagnostik), Chlamydien (inklusive Lymphogranuloma venerum; molekulare Diagnostik), Herpes simplex Virus (molekulare Diagnostik), Syphilis (Serologie, Dunkelfeld-Mikroskopie von Läsionen), Humanes Papilloma Virus (molekulare Diagnostik) bzw. PAP-Abstrich sowie HIV und HBV empfohlen.

Empfehlung 5.7. empirische Antibiotikatherapie

Modifiziert 2023

Eine empirische Antibiotikatherapie **sollte** bei Diarrhö mit Fieber und/oder Blutabgängen oder bei Risikopatienten für Komplikationen eingesetzt werden.

In der Therapie **sollte** eine möglichst kurze Therapiedauer gewählt werden (Azithromycin 1 x 1000 mg p. o. als Einzeldosis). Bei nicht blutiger Diarrhö **kann** auch Rifamycin oder Rifaximin als nicht resorbierbares Antibiotikum eingesetzt werden.

[Empfehlung/Empfehlung offen, starker Konsens]

Empfehlung 5.8. empirische Antibiotikatherapie

Modifiziert 2023

Bei Verdacht auf eine Infektion mit *Entamoeba histolytica* **soll** eine mikrobielle Diagnostik vor Beginn der antibiotischen Therapie durchgeführt werden. Bei schwerem Krankheitsbild ist auch eine empirische Therapie nach Einleitung der Diagnostik gerechtfertigt. Zur Therapie **soll** eine Behandlung mit Metronidazol (3 x 10 mg/kg/Tag (max. 3 x 800 mg) i. v. oder p. o. über 10 Tage und anschließend zur Zystenelimination Paromomycin 25 – 35 mg/kg KG/Tag p. o. über 7 – 10 Tage durchgeführt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Eine generelle Therapie aller Episoden von Reisediarrhö ist aufgrund des selbstlimitierenden Verlaufs nicht gerechtfertigt. Eine empirische Therapie sollte daher auf schwere klinische Verläufe beschränkt sein oder bei Personen mit Risikofaktoren (Immunsupprimierte, onkologische Patienten, Senioren) für einen schweren Verlauf eingesetzt werden. Aufgrund der fortschreitenden Entwicklung von Antibiotika-Resistenz hat sich das Spektrum der untersuchten Antibiotika jedoch im Laufe der Zeit gewandelt. Für eine empirische Antibiotikatherapie ist eine Kenntnis der Resistenzsituation in den jeweiligen Ländern unabdingbar.

Azithromycin scheint derzeit die beste Wahl in Bezug auf die generelle Resistenzsituation und die häufigsten bakteriellen Erreger. Eine Einmaldosis von 1000 mg führt in der Regel zu einer Verkürzung der Beschwerdedauer und ist aufgrund der Einmaldosis mit einer hohen Therapieadhärenz verbunden. Alternativ ist auch eine Einnahme von 1 x 500 mg Azithromycin täglich über 3 Tage beschrieben.

Rifamycin und Rifaximin werden nicht als Mittel der ersten Wahl zur Therapie der Reisediarrhö empfohlen, da sie nicht für die oben genannten Indikationen eines schweren klinischen Verlaufs bzw. den Einsatz bei Risikopatienten geeignet scheinen. Sie können allenfalls bei nicht blutiger Diarrhö Einsatz finden.

Therapie spezifischer Erreger

Die Therapie spezifischer Erreger sollte analog zur Therapie bei nicht-reiseassoziiert Diarrhö nach Erreger und Antibiotogramm durchgeführt werden (siehe Kapitel 2, Empfehlung 2.4 – 2.6). Darüber hinaus sollte die Resistenzsituation im Reiseland berücksichtigt werden. Gerade bei invasiven Erregern, die eher schwere Verläufe mit Fieber und Blutabgängen bedingen, haben die Verkürzung der Krankheitsdauer und die Verhinderung von Komplikationen einen hohen Stellenwert. Der Nutzen einer Antibiotikatherapie sollte individuell unter dem Aspekt des anzunehmenden natürlichen Verlaufs (rasche Selbstheilung wie z. B. bei *Campylobacter* Diarrhö) und dem Risiko einer möglichen Resistenzentwicklung abgewogen werden. Je blander das klinische Bild ist, umso mehr muss der Antibiotikaeinsatz kritisch hinterfragt werden.

Shigellen

Studien von Isolaten von Reiserückkehrern zeigen hohe Resistenzraten gegen Penicilline, Cotrimoxazol und Tetrazyklin. In einigen Ländern Ostasiens besteht eine hohe Resistenzrate gegen Cephalosporine der 3. Generation. Ciprofloxacin-Resistenz ist in den meisten Teilen der Welt selten, erreicht jedoch auf dem indischen Subkontinent hohe Raten. Die Azithromycin-Resistenz wird seltener beobachtet, es wurden jedoch auch zu diesen Erregern Einzelfälle von Resistenzen beschrieben^{311, 333}.

Campylobacter

Eine Antibiotika-Therapie von *Campylobacter*-Infektionen ist bei milder bis moderater klinischer Schwere ohne besondere Risikofaktoren nicht indiziert. Bei schwerem Verlauf oder besonderen Risikofaktoren (Immunsuppression) ist eine antimikrobielle Therapie sinnvoll. Weltweit werden sehr hohe und weiter ansteigende Resistenzraten gegen Chinolone berichtet, so dass Chinolone für eine empirische Therapie an Bedeutung verloren haben. Makrolide weisen hingegen weiterhin eine gute Wirksamkeit auf, so dass Azithromycin als erste Wahl einer empirischen Therapie eingesetzt werden sollte³³⁴.

Entamoeba histolytica

Die Amöbenruhr wird mit Metronidazol behandelt. Metronidazol ist jedoch nicht ausreichend wirksam gegen all Entwicklungsformen der Amöben im Darmlumen. Diese können auch dann noch vorhanden sein, wenn sie bei einer parasitologischen Stuhluntersuchung nicht mehr nachweisbar sind. Daher muss bei nachgewiesener *E. histolytica*-Infektion immer eine Nachbehandlung mit einem im Darmlumen wirksamen Medikament erfolgen. In einer vergleichenden Untersuchung hat sich hierbei das Paromomycin (z. B. Humatin®) dem Diloxanid-Furoat (z. B. Furamide®) überlegen gezeigt. Resistenzen von *E. histolytica* spielen bisher keine Rolle^{311, 335}. Differentialdiagnostisch muss auch das Vorliegen einer

extraintestinalen Amöbiasis in Betracht gezogen werden. Für die Diagnostik und Therapie der Amöbenruhr wird auf die AWMF-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Amöbiasis“ (AWMF-Reg. Nr. 042/002) verwiesen³³⁶.

Giardia lamblia

G. lamblia ist die häufigste Ursache für chronische Diarrhöen bei Reisenden³³⁷. Das mit Abstand häufigste Infektionsland ist Indien³³⁸⁻³⁴⁰.

Die Erstlinientherapie besteht aus einem Nitroimidazol-Präparat, wobei in Deutschland nur Metronidazol zugelassen ist. Zunehmend gibt es jedoch Berichte von Therapieversagen der Nitroimidazol-Therapie bei Giardiasis, insbesondere bei in Südasien erworbenen Infektionen^{338, 341}. Eine erneute Monotherapie mit einem Nitroimidazol-Präparat ist meist erfolglos und auch Kombinationstherapien mit Medikamenten anderer Substanzklassen (z. B. Paromomycin, Albendazol oder Chloroquin; siehe [Tabelle 15](#)) führen nur in 48 – 90 % der Fälle zum Erfolg^{338, 341}. Bei Therapieversagen der Zweitlinientherapie kann ein Therapieversuch mit Quinacrine (Synonym: Mepacrine) erwogen werden, welches jedoch in Deutschland derzeit keine Zulassung hat. Aus Fallserien ist für Quinacrine eine Erfolgsrate von bis zu 100 % berichtet³⁴², auch bei einer multizentrischen, europäischen Studie³⁴¹ in der 82 Patienten nach Versagen einer Erst- oder Zweitlinien-Therapie Quinacrine erhielten, zeigte sich bei 100 % eine parasitologische Heilung. Beim Einsatz von Quinacrine muss allerdings eine ausführliche Aufklärung der Patienten erfolgen und insbesondere auf seltene, neuropsychiatrische Nebenwirkungen hingewiesen werden.

Kokzidien

Auch die Kokzidien *Cylospora cayetanensis*, *Cystoisospora belli* und *Cryptosporidium parvum* können als Erreger einer Reisediarrhö eine Rolle spielen. Infektionen können selbstlimitierend sein, sind aber vor allem bei Immunsuppression (z. B. HIV) häufig schwerwiegend und langanhaltend. Bei anhaltender Diarrhö ist eine antimikrobielle Therapie sinnvoll (siehe Kapitel 4, [Tabelle 15](#)), kann bei Immunsuppression jedoch oft langwierig sein. Bei HIV-Patienten steht die Optimierung der antiretroviralen Therapie im Vordergrund.

Apathogene Darmprotozoen

Bei Patienten mit chronischer Diarrhö werden in der Stuhlmikroskopie häufig auch apathogene Protozoen, oder solche mit fraglicher Pathogenität gefunden. Zu diesen gehören u.a. *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Blastocystis spp.*, *Dientamoeba fragilis*. Während *Entamoeba coli* und *Endolimax nana* eindeutig als apathogene Kommensalen zu werten sind, ist die Pathogenität von *Blastocystis spp.* und *Dientamoeba fragilis* fraglich. Bei Patienten, bei denen trotz mehrfacher Stuhldiagnostik kein Nachweis pathogener Erreger erbracht werden kann und bei denen über längere Zeit anhaltende Diarrhö besteht, kann im Einzelfall ein Therapieversuch unternommen werden (*Blastocystis spp.*: z. B. Cotrimoxazol oder Metronidazol; *Dientamoeba fragilis*: z. B. Metronidazol oder Paromomycin) (siehe Kapitel 4, [Tabelle 15](#)).

Empfehlung 5.9. Selbsttherapie**Modifiziert 2023**

Zur Selbsttherapie der Reisediarrhö im Reiseland **soll** eine ausführliche Aufklärung vor der Reise erfolgen. Der Reisende **soll** darauf hingewiesen werden, dass die Reisediarrhö in den meisten Fällen mild und selbstlimitierend ist. Als Primärtherapie **soll** die orale Rehydratation empfohlen werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Die orale Rehydratation bei gleichzeitiger Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution sollte an erster Stelle der Basismaßnahmen bei infektiöser Reisediarrhöe erfolgen. Dabei stehen kommerzielle Produkte zur Verfügung, ebenso wie in ressourcenschwachen Regionen auch die WHO-Trinklösung (orale Rehydrationslösung, neue "WHO-Trinklösung" von 2002) mit einer Osmolarität von 245 mOsm/L und folgender Zusammensetzung: Glucose 75 mmol/L, Natrium 75 mEq/L, Kalium 20 mEq/L, Chlorid 65 mEq/L Citrat 10mmol/L³⁴³. Die orale Lösung ist dabei den intravenösen Gaben überlegen. Es gibt keine Evidenz für den Einsatz von Tannin, Kaolin, Pektin oder medizinischer Kohle. In Deutschland nicht zugelassen ist Bismuthsubsalicylat. Wenn die orale Flüssigkeitsaufnahme nicht ausreichend möglich ist, sollte umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. Auf diese Therapieoptionen muss in der Reiseberatung bereits hingewiesen werden.

Erkrankte mit Reisediarrhö sollten auch im Reiseland ärztliche Hilfe suchen, wenn folgende klinische Konstellationen vorliegen: fieberhafte oder blutige Diarrhö, persistierendes Erbrechen, fehlende ausreichende Flüssigkeitsaufnahme, reduzierter Allgemeinzustand (Exsikkose, Hypotonie, Kollapsneigung) oder Komorbidität (z. B. Immunsuppression), die mit einer erhöhten Gefährdung des Patienten einhergeht.

Empfehlung 5.10. Supportive Therapie**Modifiziert 2023**

Bei ausgeprägter Durchfallsymptomatik (ohne Fieber und Blutabgang) **können** Motilitätshemmer eingesetzt werden. Der Einsatz **soll** nur kurzfristig (maximal 2 Tage) erfolgen. Reisende **sollen** vorab aufgeklärt werden, dass es sich hierbei um eine symptomatische und nicht kausale Therapie handelt. Es ist darauf hinzuweisen, dass eine Einnahme von Motilitätshemmern bei schwerer Reisediarrhö mit Fieber und Blutabgang kontraindiziert ist.

[Empfehlung offen/starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Zur symptomatischen Supportivtherapie bei milden und moderaten Krankheitsverläufen der Reisediarrhöe können Motilitätshemmer wie Loperamid und Enkephalinase-Inhibitoren (Radecadotril) für einen begrenzten Zeitraum angewendet werden³¹⁵.

Der Einsatz von Motilitätshemmern (Loperamid) kann für eine Dauer von zwei Tagen (bei Erwachsenen in einer Dosierung von maximal 16 mg/Tag erfolgen)³⁴⁴. Insbesondere bei Blutbeimengungen und Fieber

sollte hingegen, aufgrund des Risikos für das Auftreten von toxischem Megakolon von einer Loperamid-Einnahme Abstand genommen werden¹²⁶.

Der Einsatz von Racecadotril als Enkephalinase-inhibitor wird alternativ empfohlen³⁴⁵.

Für eine Zusammenfassung der wichtigsten Empfehlungen sei auf die [Tabelle 14](#) in Kapitel 4 verwiesen.

Empfehlung 5.11. Reiseberatung zur Prophylaxe der Reisediarrhö

Modifiziert 2023

Die Reiseberatung zur Prophylaxe der Reisediarrhö **sollte** folgende Informationen enthalten: Bedeutung und Häufigkeit der Reisediarrhö, Betonung der Nahrungsmittelhygiene, individuelle Risikofaktoren und das Herausstellen der Primärtherapie mit oraler Rehydratation. Zur Nachhaltigkeit der vermittelten Empfehlung **sollten** schriftliche Informationen mitgegeben werden.

[Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

Vor einer Fernreise sollte eine individuelle Reiseberatung durch einen tropen- oder reisemedizinisch erfahrenen Arzt erfolgen. Neben der Vielzahl von Empfehlungen zur Impfprophylaxe und Malaria-Expositions- und Chemoprophylaxe müssen Empfehlungen zur Prophylaxe und Selbsttherapie der Reisediarrhö essenzieller Bestandteil jeder Reiseberatung vor Tropen- und Fernreisen sein. Bei der Anzahl dieser Empfehlungen wird das Besprechen der Reisediarrhö oftmals vernachlässigt. Es ist daher umso wichtiger dem Reisenden einen schriftlichen Empfehlungsplan mitzugeben, um mit erforderlicher Nachhaltigkeit die Bedeutung zu unterstreichen.

Aufgrund des bekannten Übertragungsweges über kontaminierte Nahrung oder Flüssigkeiten, hat die Nahrungsmittelhygiene hohe Priorität (geschälte Früchte, gekochte Nahrungsmittel, abgekochtes Wasser, Händedesinfektion).

In verschiedenen Studien wurde in Reiseländern gezeigt, dass eine Vielzahl von Gerichten in Restaurants bakteriell kontaminiert war³⁴⁶.

Eine Impfung gegen die Vielzahl der Erreger von Reisediarrhö ist derzeit nicht verfügbar und auch nicht in Kürze zu erwarten. Die Rotavirus-Impfung ist gemäß den STIKO-Empfehlungen eine Standard-Impfung für alle Säuglinge (STIKO 2021). Alle Säuglinge sollten daher unabhängig von einer Reise ohnehin immunisiert sein. Die Impfung ist nicht außerhalb des Altersspektrums (bis zum 6. Lebensmonat) indiziert. Weitergehende Empfehlungen zur Immunisierung vor Reisen sind den aktuellen Empfehlungen der STIKO/STAR

Arbeitsgruppe

zu

entnehmen.

(https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Reiseimpfung/reiseimpfung_node.html)

Empfehlung 5.12.**Modifiziert 2023**

Eine Empfehlung für den prophylaktischen Einsatz von Probiotika kann nicht gegeben werden. (Empfehlung 2.7 und 3.12)

[Empfehlung offen, Konsens]

Empfehlung 5.13. Chemoprophylaxe**Modifiziert 2023**

Eine antimikrobielle Chemoprophylaxe der Reisediarrhö **soll** generell nicht durchgeführt werden.

[starke Empfehlung, starker Konsens]

Hintergrund

In einigen Studien ist für unterschiedliche Antibiotika gezeigt worden, dass der prophylaktische Einsatz von Antibiotika im Vergleich zu Placebo zu einer geringeren Häufigkeit von Reisediarrhö-Episoden führt. Dies ist mit guter Evidenz unter anderem für die Prophylaxe mit Chinolonen und Rifaximin gezeigt worden^{347, 348}. Die Effektivität soll gegen die möglichen Nebenwirkungen einer kontinuierlichen täglichen Antibiotika-Prophylaxe abgewogen werden. Für Azithromycin gibt es keine gute Datenlage zur Chemoprophylaxe. Chinolone sind zur Prophylaxe der Reisediarrhö nicht mehr zugelassen (BfArM 2019). Geäußerte Einwände gegen eine Antibiotika-Prophylaxe sind wie folgt:

- Erschwerte nachfolgende Therapie bei Versagen der Antibiotika-Prophylaxe.
- Fehlende Wirksamkeit gegen Viren und Parasiten.
- Gefühl der falschen Sicherheit und Vernachlässigen der Nahrungsmittelhygiene.
- Nebenwirkungen der Antibiotika (Risiko für *C. difficile*-Infektion etc.).
- Induktion von Resistenzen
- Die begründete Antibiotika-Therapie ist kosteneffektiver als eine generelle Antibiotikaprophylaxe
- Keine immunologische Wirtsreaktion gegen pathogene bakterielle Erreger.

Eine regelmäßige, tägliche Antibiotika-Prophylaxe kann daher nicht generell empfohlen werden. Ausnahmekonstellationen in möglichen Risikokonstellationen müssen individuell besprochen werden und gut begründet sein (z. B. Immunsupprimierte Patienten, chronisch-entzündliche Darmkrankheiten (CED) unter Immunsuppression, wichtige z. B. politische oder sportliche Aktivitäten).

7. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut (RKI). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2020, 2021.
2. Lammert F, Lynen Jansen P, Lerch MM. Weissbuch Gastroenterologie 2020/2021: De Gruyter, 2019.
3. Wilking H, Spitznagel H, Werber D, et al. Acute gastrointestinal illness in adults in Germany: a population-based telephone survey. *Epidemiol Infect* 2013;141:2365-75.
4. Nisavanh A, Horigue I, Debin M, et al. Epidemiology of acute gastroenteritis in France from November 2019-August 2021, in light of reported adherence to COVID-19 barrier measures. *Sci Rep* 2022;12:17504.
5. Lübbert C. Gastrointestinale Infektionen: Steigende Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2019.
6. Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, et al. [Development of gastrointestinal infectious diseases between 2000 and 2012]. *Z Gastroenterol* 2014;52:549-57.
7. O'Reilly KM, Sandman F, Allen D, et al. Predicted norovirus resurgence in 2021-2022 due to the relaxation of nonpharmaceutical interventions associated with COVID-19 restrictions in England: a mathematical modeling study. *BMC Med* 2021;19:299.
8. Posovszky C, Backendorf V, Buderus S, et al. S2k-Leitlinie "Akute infektiöse Gastroenteritis im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter". *Z Gastroenterol* 2019;57:1077-1118.
9. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol* 2016;111:602-22.
10. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis* 2017;65:1963-1973.
11. Hasenfuß G, Märker-Hermann E, Hallek M, et al. Klug entscheiden – evidenzbasiert. *Der Internist* 2017;58:525–6.
12. Koplan JP, Fineberg HV, Ferraro MJ, et al. Value of stool cultures. *Lancet* 1980;2:413-6.
13. Riaz MM, Patel MJ, Khan MS, et al. Clinical characteristics and predictors of positive stool culture in adult patients with acute gastroenteritis. *J Pak Med Assoc* 2012;62:20-4.
14. Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019. In: Robert-Koch-Institut, ed. Volume 2021. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2019.pdf?__blob=publicationFile, 2019.
15. Epple H. Inefktiöse Gastroenteritis. In: J.F. Riemann WF, P.R. Galle, J. Mössner ed. Referenz Gastroenterologie, 1. Auflage. Volume 1. Stuttgart, New York: Thieme, 2019:423-430.
16. Caspary WF, Lüpke NP, Oldiges FJ, et al. Diarrhoe in der ärztlichen Praxis. Eine Bestandsaufnahme. *Med. Wochenschr.* 1995;137:411-5.
17. Robert-Koch-Institut. Meldepflichtige Krankheiten und Krankheitserreger. Volume 2021, 2020.
18. Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal Salmonella infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD001167.
19. Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, et al. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with Campylobacter species. *Clin Infect Dis* 2007;44:696-700.
20. Dryden MS, Gabb RJ, Wright SK. Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1996;22:1019-25.
21. Jansen A, Stark K, Kunkel J, et al. Aetiology of community-acquired, acute gastroenteritis in hospitalised adults: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2008;8.
22. Robert-Koch-Institut. RKI-Ratgeber: Norovirus-Gastroenteritis. Volume 2021, 2008.

23. McAuliffe GN, Anderson TP, Stevens M, et al. Systematic application of multiplex PCR enhances the detection of bacteria, parasites, and viruses in stool samples. *J Infect* 2013;67:122-9.
24. Richards AF, Lopman B, Gunn A, et al. Evaluation of a commercial ELISA for detecting Norwalk-like virus antigen in faeces. *J Clin Virol* 2003;26:109-15.
25. Lennon G, Reidy N, Collins PJ, et al. A comparison of the efficiency of ELISA and selected primer sets to detect Norovirus isolates in southern Ireland over a four-year period (2002-2006): variation in detection rates and evidence for continuing predominance of NoV GII.4 genotype. *Arch Virol* 2014;159:1697-705.
26. Wiechers C, Bissinger AL, Hamprecht K, et al. Apparently non-specific results found using a norovirus antigen immunoassay for fecal specimens from neonates. *J Perinatol* 2008;28:79-81.
27. Robert-Koch-Institut. RKI-Ratgeber: Campylobacter-Enteritis. Volume 2021, 2018.
28. Werber D, Hille K, Frank C, et al. Years of potential life lost for six major enteric pathogens, Germany, 2004-2008. *Epidemiol Infect* 2013;141:961-8.
29. Robert-Koch-Institut. RKI-Ratgeber: Salmonellose. Volume 2021, 2016.
30. Fathima P, Jones MA, Moore HC, et al. Impact of rotavirus vaccines on gastroenteritis hospitalisations in Western Australia: a time-series analysis. *J Epidemiol* 2020.
31. K P, A F, A F, et al. Überarbeitung der RKI Empfehlungen für die Wiedezulassung zu Gemeinschaftseinrichtungen gemäß § 34 IfSG nach EHEC-Infektion. *Epid Bulletin* 2019;47:506-9.
32. Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, et al. Characterisation of the Escherichia coli strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:671-6.
33. Frank C, Werber D, Cramer JP, et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing Escherichia coli O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011;365:1771-80.
34. Kist M, Mauch H, Podbielski A, et al. Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MIQ), MIQ 09: Gastrointestinale Infektionen. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2013.
35. Robert-Koch-Institut. RKI-Ratgeber: EHEC-Erkrankung. Volume 2021, 2011.
36. Robert-Koch-Institut. RKI-Ratgeber: Shigellose. Volume 2021, 2012.
37. Robert-Koch-Institut. RKI-Ratgeber: Listeriose. Volume 2021, 2010.
38. Robert-Koch-Institut. RKI-Ratgeber: Yersiniose. Volume 2012, 2019.
39. Weinberg ED. Iron loading and disease surveillance. *Emerg Infect Dis* 1999;5:346-52.
40. Thwaites PA, Woods ML. Sepsis and siderosis, Yersinia enterocolitica and hereditary haemochromatosis. *BMJ Case Rep* 2017;2017.
41. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;159:81-95.
42. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, et al. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1663-1672.
43. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92:577-583.
44. An P, Chen H, Ren H, et al. Gastrointestinal Symptoms Onset in COVID-19 Patients in Wuhan, China. *Dig Dis Sci* 2021;66:3578-3587.
45. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465-469.
46. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America

- (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018;66:987-994.
47. Raveh D, Rabinowitz B, Breuer GS, et al. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive nosocomial diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:231-7.
 48. Singh H, Nugent Z, Yu BN, et al. Higher Incidence of *Clostridium difficile* Infection Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2017;153:430-438 e2.
 49. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, et al. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2326-32.
 50. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1951-61.
 51. Pakyz AL, Jawahar R, Wang Q, et al. Medication risk factors associated with healthcare-associated *Clostridium difficile* infection: a multilevel model case-control study among 64 US academic medical centres. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2014;69:1127-1131.
 52. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, et al. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2008;70:298-304.
 53. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1001-10.
 54. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1011-9.
 55. Novack L, Kogan S, Gimpelevich L, et al. Acid suppression therapy does not predispose to *Clostridium difficile* infection: the case of the potential bias. *PLoS One* 2014;9:e110790.
 56. Weiss K, Louie T, Miller MA, et al. Effects of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on response to fidaxomicin or vancomycin in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *BMJ Open Gastroenterol* 2015;2:e000028.
 57. Gateau C, Couturier J, Coia J, et al. How to: diagnose infection caused by *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:463-468.
 58. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2016;22 Suppl 4:S63-81.
 59. Couturier J, Davies K, Gateau C, et al. Ribotypes and New Virulent Strains Across Europe. *Adv Exp Med Biol* 2018;1050:45-58.
 60. Pavlidis P, Chedgy FJ, Tibble JA. Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:1048-54.
 61. Shah RJ, Fenoglio-Preiser C, Bleau BL, et al. Usefulness of colonoscopy with biopsy in the evaluation of patients with chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1091-5.
 62. Berdichevski T, Keller N, Rahav G, et al. The impact of pseudomembrane formation on the outcome of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infection* 2013;41:969-77.
 63. Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, et al. Prevalence and clinical impact of endoscopic pseudomembranes in patients with inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. *J Crohns Colitis* 2010;4:194-8.
 64. Nomura K, Fujimoto Y, Yamashita M, et al. Absence of pseudomembranes in *Clostridium difficile*-associated diarrhea in patients using immunosuppression agents. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2009;44:74-78.
 65. Wahnschaffe U, Ignatius R, Lodenkemper C, et al. Diagnostic value of endoscopy for the diagnosis of giardiasis and other intestinal diseases in patients with persistent diarrhea from tropical or subtropical areas. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:391-6.

66. Berenger BM, Ferrato C, Chui L. Viability of bacterial enteropathogens in fecal samples in the presence or absence of different types of transport media. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019;95:114862.
67. Wasfy M, Oyoyo B, Elgindy A, et al. Comparison of preservation media for storage of stool samples. *J Clin Microbiol* 1995;33:2176-8.
68. Taylor WI, Schelhart D. Effect of temperature of incubation on performance of media in the detection of enteric pathogens. *Appl Microbiol* 1973;25:940-4.
69. Valenstein P, Pfaller M, Yungbluth M. The use and abuse of routine stool microbiology: a College of American Pathologists Q-probes study of 601 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:206-11.
70. Khanna S, Pardi DS, Rosenblatt JE, et al. An evaluation of repeat stool testing for *Clostridium difficile* infection by polymerase chain reaction. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:846-9.
71. Deshpande A, Pasupuleti V, Patel P, et al. Repeat stool testing for *Clostridium difficile* using enzyme immunoassay in patients with inflammatory bowel disease increases diagnostic yield. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1553-60.
72. Hiatt RA, Markell EK, Ng E. How many stool examinations are necessary to detect pathogenic intestinal protozoa? *Am J Trop Med Hyg* 1995;53:36-9.
73. Muche M, Siegmund B, Epple H. Molekulare Diagnostik der infektiösen Gastroenteritis. *Der Gastroenterologe* 2020;15:153-8.
74. Freeman K, Mistry H, Tsertsvadze A, et al. Multiplex tests to identify gastrointestinal bacteria, viruses and parasites in people with suspected infectious gastroenteritis: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2017;21:1-188.
75. Spina A, Kerr KG, Cormican M, et al. Spectrum of enteropathogens detected by the FilmArray GI Panel in a multicentre study of community-acquired gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:719-28.
76. Liu J, Kabir F, Manneh J, et al. Development and assessment of molecular diagnostic tests for 15 enteropathogens causing childhood diarrhoea: a multicentre study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:716-724.
77. Enserink R, Scholts R, Bruijning-Verhagen P, et al. High detection rates of enteropathogens in asymptomatic children attending day care. *PLoS One* 2014;9:e89496.
78. Axelrad JE, Freedberg DE, Whittier S, et al. Impact of Gastrointestinal Panel Implementation on Health Care Utilization and Outcomes. *J Clin Microbiol* 2019;57.
79. Hitchcock MM, Gomez CA, Banaei N. Low Yield of FilmArray GI Panel in Hospitalized Patients with Diarrhea: an Opportunity for Diagnostic Stewardship Intervention. *J Clin Microbiol* 2018;56.
80. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, et al. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989;320:204-10.
81. Pörtner K FA, Flieger A, Middendorf-Bauchart B, Mellmann A, Falkenhorst G. Aktualisierung der RKI-Empfehlungen für die Wiederezulassung zu Gemeinschaftseinrichtungen gemäß § 34 IfSG. *Epidemiol Bulletin* 2019;47:506-509.
82. Momcilovic S, Cantacessi C, Arsic-Arsenijevic V, et al. Rapid diagnosis of parasitic diseases: current scenario and future needs. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:290-309.
83. Robert-Koch-Institut. RKI-Ratgeber: Kryptosporidiose. Volume 2021, 2019.
84. Bresee JS, Marcus R, Venezia RA, et al. The etiology of severe acute gastroenteritis among adults visiting emergency departments in the United States. *J Infect Dis* 2012;205:1374-81.
85. Avery ME, Snyder JD. Oral therapy for acute diarrhea. The underused simple solution. *N Engl J Med* 1990;323:891-4.
86. Carpenter CC, Greenough WB, Pierce NF. Oral-rehydration therapy--the role of polymeric substrates. *N Engl J Med* 1988;319:1346-8.

87. Posovszky C, Buderus S, Classen M, et al. Acute Infectious Gastroenteritis in Infancy and Childhood. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117:615-624.
88. Rao SS, Summers RW, Rao GR, et al. Oral rehydration for viral gastroenteritis in adults: a randomized, controlled trial of 3 solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:433-9.
89. DGfPI D. DGPI Handbuch - Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. , 6. Auflage edn: . Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York 2013.
90. Scallan Walter EJ, Crim SM, Bruce BB, et al. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome After *Campylobacter* Infection. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1649-1656.
91. DuPont HL. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1962-75.
92. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:132-52.
93. MacGillivray S, Fahey T, McGuire W. Lactose avoidance for young children with acute diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD005433.
94. King CK, Glass R, Bresee JS, et al. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003;52:1-16.
95. Nager AL, Wang VJ. Comparison of nasogastric and intravenous methods of rehydration in pediatric patients with acute dehydration. *Pediatrics* 2002;109:566-72.
96. Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:483-90.
97. Hartling L, Bellemare S, Wiebe N, et al. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004390.
98. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *JPGN* 2008;46::S81-S122.
99. Sato A, Nakamura I, Fujita H, et al. Peripheral venous catheter-related bloodstream infection is associated with severe complications and potential death: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis* 2017;17:434.
100. Spandorfer PR, Alessandrini EA, Joffe MD, et al. Oral versus intravenous rehydration of moderately dehydrated children: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005;115:295-301.
101. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2019;38:10-47.
102. Hayajneh WA, Jdaitawi H, Al Shurman A, et al. Comparison of clinical associations and laboratory abnormalities in children with moderate and severe dehydration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:290-4.
103. Passariello A, Agricole P, Malfertheiner P. A critical appraisal of probiotics (as drugs or food supplements) in gastrointestinal diseases. *Current Medical Research and Opinion* 2014;30:1055-1064.
104. Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, et al. Multicenter Trial of a Combination Probiotic for Children with Gastroenteritis. *N Engl J Med* 2018;379:2015-2026.
105. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children. *N Engl J Med* 2018;379:2002-2014.
106. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12:CD003048.

107. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010:CD003048.
108. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. Use of Probiotics for the Management of Acute Gastroenteritis in Children: An Update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71:261-269.
109. Preidis GA, Weizman AV, Kashyap PC, et al. AGA Technical Review on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2020;159:708-738 e4.
110. Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD005506.
111. Florez ID, Nino-Serna LF, Beltran-Aroyave CP. Acute Infectious Diarrhea and Gastroenteritis in Children. *Curr Infect Dis Rep* 2020;22:4.
112. Das JK, Kumar R, Salam RA, et al. The effect of antiemetics in childhood gastroenteritis. *BMC Public Health* 2013;13 Suppl 3:S9.
113. Lo Vecchio A, Vandenplas Y, Benninga M, et al. An international consensus report on a new algorithm for the management of infant diarrhoea. *Acta Paediatr* 2016;105:e384-9.
114. Dalby-Payne JR, Elliott EJ. Gastroenteritis in children. *BMJ Clin Evid* 2011;2011.
115. BfArM. Information Letter on Zofran® (ondansetron) and generic medicinal products: Risk of QTc prolongation. 2018:<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/EN/RHB/2013/jfo-zofran.html>).
116. MedWatch. The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Zofran (ondansetron): Drug Safety Communication—Risk of Abnormal Heart Rhythms. 2011.
117. Uhlig U, Pfeil N, Gelbrich G, et al. Dimenhydrinate in children with infectious gastroenteritis: a prospective, RCT. *Pediatrics* 2009;124:e622-32.
118. Schiller LR, Santa Ana CA, Morawski SG, et al. Mechanism of the antidiarrheal effect of loperamide. *Gastroenterology* 1984;86:1475-80.
119. Stoll R, Ruppin H, Domschke W. Calmodulin-mediated effects of loperamide on chloride transport by brush border membrane vesicles from human ileum. *Gastroenterology* 1988;95:69-76.
120. Murphy GS, Bodhidatta L, Echeverria P, et al. Ciprofloxacin and loperamide in the treatment of bacillary dysentery. *Annals of Internal Medicine* 1993;118:582-586.
121. Sanders JW, Frenck RW, Putnam SD, et al. Azithromycin and loperamide are comparable to levofloxacin and loperamide for the treatment of traveler's diarrhea in United States military personnel in Turkey. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;45:294-301.
122. Bergstrom T, Alestig K, Thoren K, et al. Symptomatic treatment of acute infectious diarrhoea: loperamide versus placebo in a double-blind trial. *J Infect* 1986;12:35-8.
123. Ericsson CD, DuPont HL, Okhuysen PC, et al. Loperamide plus azithromycin more effectively treats travelers' diarrhea in Mexico than azithromycin alone. *J Travel Med* 2007;14:312-9.
124. Eronen M, Putkonen H, Hallikainen T, et al. Lethal gastroenteritis associated with clozapine and loperamide. *Am J Psychiatry* 2003;160:2242-3.
125. Kato H, Kato H, Nakamura M, et al. A case of toxic megacolon secondary to *Clostridium difficile*-associated diarrhea worsened after administration of an antimotility agent and molecular analysis of recovered isolates. *J Gastroenterol* 2007;42:507-8.
126. McGregor A, Brown M, Thway K, et al. Fulminant amoebic colitis following loperamide use. *J Travel Med* 2007;14:61-2.
127. Schneider A, Runzi M, Peitgen K, et al. *Campylobacter jejuni*-induced severe colitis--a rare cause of toxic megacolon. *Z Gastroenterol* 2000;38:307-9.
128. Lo Vecchio A, Dias JA, Berkley JA, et al. Comparison of Recommendations in Clinical Practice Guidelines for Acute Gastroenteritis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:226-35.

129. Li ST, Grossman DC, Cummings P. Loperamide therapy for acute diarrhea in children: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2007;4:e98.
130. Wang HH, Shieh MJ, Liao KF. A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults. *World J Gastroenterol* 2005;11:1540-3.
131. Etienney I, Beaugerie L, Viboud C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for acute diarrhoea: a case crossover study. *Gut* 2003;52:260-3.
132. Goodman LJ, Trenholme GM, Kaplan RL, et al. Empiric antimicrobial therapy of domestically acquired acute diarrhea in urban adults. *Archives of Internal Medicine* 1990;150:541-546.
133. Dryden MS, Gabb RJ, Wright SK. Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 1996;22:1019-1025.
134. Pichler H, Diridl G, Wolf D. Ciprofloxacin in the treatment of acute bacterial diarrhea: a double blind study. *European Journal of Clinical Microbiology* 1986;5:241-243.
135. Pichler HE, Diridl G, Stickler K, et al. Clinical efficacy of ciprofloxacin compared with placebo in bacterial diarrhea. *The American Journal of Medicine* 1987;82:329-332.
136. Adachi JA, Ericsson CD, Jiang ZD, et al. Azithromycin found to be comparable to levofloxacin for the treatment of US travelers with acute diarrhea acquired in Mexico. *Clin Infect Dis* 2003;37:1165-71.
137. Sanders JW, Frenck RW, Putnam SD, et al. Azithromycin and loperamide are comparable to levofloxacin and loperamide for the treatment of traveler's diarrhea in United States military personnel in Turkey. *Clin Infect Dis* 2007;45:294-301.
138. Tribble DR, Sanders JW, Pang LW, et al. Traveler's diarrhea in Thailand: randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. *Clin Infect Dis* 2007;44:338-46.
139. Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ, et al. Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter* enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clin Infect Dis* 1995;21:536-41.
140. BfArM. Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika: Risiko von die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen - Anwendungsbeschränkungen. 2019.
141. Robert K-I. *Campylobacter: Ratgeber für Ärzte*.
142. Kapperud G, Lassen J, Ostroff SM, et al. Clinical features of sporadic *Campylobacter* infections in Norway. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1992;24:741-749.
143. Molina J, Casin I, Hausfater P, et al. *Campylobacter* infections in HIV-infected patients: clinical and bacteriological features. *AIDS (London, England)* 1995;9:881-885.
144. Louwen R, van Baarlen P, van Vliet AH, et al. *Campylobacter* bacteremia: a rare and under-reported event? *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2012;2:76-87.
145. Nyati KK, Nyati R. Role of *Campylobacter jejuni* infection in the pathogenesis of Guillain-Barre syndrome: an update. *Biomed Res Int* 2013;2013:852195.
146. Esan OB, Perera R, McCarthy N, et al. Incidence, risk factors, and health service burden of sequelae of campylobacter and non-typhoidal salmonella infections in England, 2000-2015: A retrospective cohort study using linked electronic health records. *J Infect* 2020;81:221-230.
147. Vukelic D, Trkulja V, Salkovic-Petrisic M. Single oral dose of azithromycin versus 5 days of oral erythromycin or no antibiotic in treatment of campylobacter enterocolitis in children: a prospective randomized assessor-blind study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2010;50:404-410.
148. Giacomelli M, Salata C, Martini M, et al. Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* from poultry in Italy. *Microb Drug Resist* 2014;20:181-8.

149. Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019. Berlin. 2020.
150. Robert K-I. Salmonellose (Salmonellen-Gastroenteritis): RKI-Ratgeber für Ärzte.
151. Olsen SJ, DeBess EE, McGivern TE, et al. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant salmonella infection. *The New England Journal of Medicine* 2001;344:1572-1579.
152. Buchwald DS, Blaser MJ. A review of human salmonellosis: II. Duration of excretion following infection with nontyphi Salmonella. *Rev Infect Dis* 1984;6:345-56.
153. Helms M, Simonsen J, Molbak K. Quinolone resistance is associated with increased risk of invasive illness or death during infection with Salmonella serotype Typhimurium. *The Journal of Infectious Diseases* 2004;190:1652-1654.
154. Saphra I, Winter JW. Clinical manifestations of salmonellosis in man; an evaluation of 7779 human infections identified at the New York Salmonella Center. *The New England Journal of Medicine* 1957;256:1128-1134.
155. Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal Salmonella infection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;11.
156. Cohen PS, O'Brien TF, Schoenbaum SC, et al. The risk of endothelial infection in adults with salmonella bacteremia. *Annals of Internal Medicine* 1978;89:931-932.
157. Hsu RB, Lin FY. Risk factors for bacteraemia and endovascular infection due to non-typhoid salmonella: a reappraisal. *QJM* 2005;98:821-7.
158. Day LJ, Qayyum QJ, Kauffman CA. Salmonella prosthetic joint septic arthritis. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2002;8:427-430.
159. Chambers JB, Forsythe DA, Bertrand SL, et al. Retrospective review of osteoarticular infections in a pediatric sickle cell age group. *J Pediatr Orthop* 2000;20:682-5.
160. Crump JA, Sjolund-Karlsson M, Gordon MA, et al. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:901-37.
161. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2001;32:263-269.
162. Gal-Mor O. Persistent Infection and Long-Term Carriage of Typhoidal and Nontyphoidal Salmonellae. *Clin Microbiol Rev* 2019;32.
163. Marzel A, Desai PT, Goren A, et al. Persistent Infections by Nontyphoidal Salmonella in Humans: Epidemiology and Genetics. *Clin Infect Dis* 2016;62:879-886.
164. Gotuzzo E, Guerra JG, Benavente L, et al. Use of norfloxacin to treat chronic typhoid carriers. *The Journal of Infectious Diseases* 1988;157:1221-1225.
165. Zavala Trujillo I, Quiroz C, Gutierrez MA, et al. Fluoroquinolones in the treatment of typhoid fever and the carrier state. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology* 1991;10:334-341.
166. Gunn JS, Marshall JM, Baker S, et al. Salmonella chronic carriage: epidemiology, diagnosis, and gallbladder persistence. *Trends Microbiol* 2014;22:648-55.
167. Robert K-I. Erkrankungen durch Enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC): Ratgeber für Ärzte.
168. Smith KE, Wilker PR, Reiter PL, et al. Antibiotic treatment of Escherichia coli O157 infection and the risk of hemolytic uremic syndrome, Minnesota. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:37-41.
169. Wong CS, Mooney JC, Brandt JR, et al. Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with Escherichia coli O157:H7: a multivariable analysis. *Clin Infect Dis* 2012;55:33-41.

170. Menne J, Nitschke M, Stingele R, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ* 2012;345:e4565.
171. Nitschke M, Sayk F, Hartel C, et al. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA* 2012;307:1046-52.
172. Jenssen GR, Veneti L, Lange H, et al. Implementation of multiplex PCR diagnostics for gastrointestinal pathogens linked to increase of notified Shiga toxin-producing *Escherichia coli* cases in Norway, 2007-2017. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38:801-809.
173. Gould LH, Mody RK, Ong KL, et al. Increased recognition of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in the United States during 2000-2010: epidemiologic features and comparison with *E. coli* O157 infections. *Foodborne Pathog Dis* 2013;10:453-60.
174. Allen H, Mitchell HD, Simms I, et al. Evidence for re-infection and persistent carriage of *Shigella* species in adult males reporting domestically acquired infection in England. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:126 e7-126 e13.
175. Christopher PR, David KV, John SM, et al. Antibiotic therapy for *Shigella* dysentery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006784.
176. Nisa I, Qasim M, Yasin N, et al. *Shigella flexneri*: an emerging pathogen. *Folia Microbiol (Praha)* 2020;65:275-291.
177. Bardsley M, Jenkins C, Mitchell HD, et al. Persistent Transmission of Shigellosis in England Is Associated with a Recently Emerged Multidrug-Resistant Strain of *Shigella sonnei*. *J Clin Microbiol* 2020;58.
178. Brown JD, Willcox SJ, Franklin N, et al. *Shigella* species epidemiology and antimicrobial susceptibility: the implications of emerging azithromycin resistance for guiding treatment, guidelines and breakpoints. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:3181-3186.
179. Nuesch-Inderbinen M, Heini N, Zurfluh K, et al. *Shigella* Antimicrobial Drug Resistance Mechanisms, 2004-2014. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1083-5.
180. Tickell KD, Brander RL, Atlas HE, et al. Identification and management of *Shigella* infection in children with diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017;5:e1235-e1248.
181. Rakin A, Schneider L, Podladchikova O. Hunger for iron: the alternative siderophore iron scavenging systems in highly virulent *Yersinia*. *Front Cell Infect Microbiol* 2012;2:151.
182. Reinhardt M, Hammerl JA, Kunz K, et al. *Yersinia pseudotuberculosis* Prevalence and Diversity in Wild Boars in Northeast Germany. *Appl Environ Microbiol* 2018;84.
183. Rosner BM, Werber D, Hohle M, et al. Clinical aspects and self-reported symptoms of sequelae of *Yersinia enterocolitica* infections in a population-based study, Germany 2009-2010. *BMC Infect Dis* 2013;13:236.
184. Ostroff SM, Kapperud G, Lassen J, et al. Clinical features of sporadic *Yersinia enterocolitica* infections in Norway. *J Infect Dis* 1992;166:812-7.
185. Heine W, Beckstette M, Heroven AK, et al. Loss of CNFY toxin-induced inflammation drives *Yersinia pseudotuberculosis* into persistency. *PLoS Pathog* 2018;14:e1006858.
186. Hoogkamp-Korstanje JA, de Koning J, Heesemann J. Persistence of *Yersinia enterocolitica* in man. *Infection* 1988;16:81-5.
187. Bentaleb I, Abdelghani KB, Rostom S, et al. Reactive Arthritis: Update. *Curr Clin Microbiol Rep* 2020;7:124-132.
188. Butler T. Haemolytic uraemic syndrome during shigellosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012;106:395-9.
189. Polage CR, Solnick JV, Cohen SH. Nosocomial diarrhea: evaluation and treatment of causes other than *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2012;55:982-9.

190. Gorkiewicz G. Nosocomial and antibiotic-associated diarrhoea caused by organisms other than *Clostridium difficile*. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33 Suppl 1:S37-41.
191. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011;377:63-73.
192. Lima NL, Guerrant RL, Kaiser DL, et al. A retrospective cohort study of nosocomial diarrhea as a risk factor for nosocomial infection. *J Infect Dis* 1990;161:948-52.
193. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014;370:1198-208.
194. Balsells E, Shi T, Leese C, et al. Global burden of *Clostridium difficile* infections: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2019;9:010407.
195. Meyer E, Gastmeier P, Weizel-Kage D, et al. Associations between nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in 89 German hospitals. *J Hosp Infect* 2012;82:181-6.
196. Jones AM, Kuijper EJ, Wilcox MH. *Clostridium difficile*: a European perspective. *J Infect* 2013;66:115-28.
197. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, et al. All-cause and disease-specific mortality in hospitalized patients with *Clostridium difficile* infection: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis* 2013;56:1108-16.
198. Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, et al. Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect* 2008;70:15-20.
199. Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382:1249-57.
200. Eppele HJ, Zeitz M. [Infectious enteritis]. *Internist (Berl)* 2011;52:1038, 1040-4, 1046.
201. Bernard H, Hohne M, Niendorf S, et al. Epidemiology of norovirus gastroenteritis in Germany 2001-2009: eight seasons of routine surveillance. *Epidemiol Infect* 2014;142:63-74.
202. Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, et al. Clinical manifestation of norovirus gastroenteritis in health care settings. *Clin Infect Dis* 2004;39:318-24.
203. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect* 2021;27 Suppl 2:S1-S21.
204. Lynen Jansen P, Preiß JC, Muche-Borowski C, et al. [The guidelines program of the DGVS]. *Z Gastroenterol* 2013;51:643-50.
205. van Rossen TM, Ooijevaar RE, Vandenbroucke-Grauls C, et al. Prognostic factors for severe and recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:321-331.
206. Farthing M, Lindberg G, Dite P. World Gastroenterology Organisation practice guideline: Acute diarrhea:
207. Siegel DL, Edelstein PH, Nachamkin I. Inappropriate testing for diarrheal diseases in the hospital. *Jama* 1990;263:979-82.
208. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:431-55.
209. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 2:1-26.

210. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014;59:345-54.
211. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45:302-7.
212. Musher DM, Aslam S, Logan N, et al. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005;40:1586-90.
213. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005;40:1591-7.
214. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364:422-31.
215. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:281-9.
216. Nerandzic MM, Mullane K, Miller MA, et al. Reduced acquisition and overgrowth of vancomycin-resistant enterococci and *Candida* species in patients treated with fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S121-6.
217. Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:296-307.
218. Vojtilová L, Freiburgerová M, Juránková J, et al. Epidemiological factors influencing the development of relapsing and severe *Clostridium difficile* infection. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2014;63:27-35.
219. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:881-91.
220. FriedenberG F, Fernandez A, Kaul V, et al. Intravenous metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1176-80.
221. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, et al. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg* 2011;254:423-7; discussion 427-9.
222. Ferrada P, Callcut R, Zielinski MD, et al. Loop ileostomy versus total colectomy as surgical treatment for *Clostridium difficile*-associated disease: An Eastern Association for the Surgery of Trauma multicenter trial. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;83:36-40.
223. Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2009;58:403-10.
224. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, et al. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S154-61.
225. van Rossen TM, Ooijevaar RE, Vandenbroucke-Grauls C, et al. GRADING prognostic factors for severe and recurrent *Clostridioides difficile* infection: expected and unexpected findings. A systematic review: *Clinical Microbiology and Infection*, 2021.
226. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2017;376:305-317.
227. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology* 2019;156:1324-1332.e3.
228. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1769-75.

229. KRINKO. Personelle und organisatorische Voraussetzungen zur Prävention nosokomialer Infektionen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2023;66:332-351.
230. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, et al. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. Clin Infect Dis 2007;45 Suppl 2:S112-21.
231. Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, et al. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. J Antimicrob Chemother 2011;66:2168-74.
232. de With K, Wechsler-Fordos A. [Antibiotic Stewardship (ABS) im Krankenhaus: Voraussetzungen und Empfehlungen zur Gestaltung von ABS-Programmen]. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes 2015;109:515-20.
233. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. Am J Infect Control 2007;35:S65-164.
234. KRINKO. Hygienemaßnahmen bei Clostridioides difficile-Infektion (CDI). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2019;62:906-923.
235. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2017;12:Cd006095.
236. Zacharioudakis IM, Ziakas PD, Mylonakis E. *Clostridium difficile* infection in the hematopoietic unit: a meta-analysis of published studies. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20:1650-4.
237. Babar S, El Kurdi B, El Iskandarani M, et al. Oral vancomycin prophylaxis for the prevention of *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2020;41:1302-1309.
238. Mullane KM, Winston DJ, Nooka A, et al. A Randomized, Placebo-controlled Trial of Fidaxomicin for Prophylaxis of *Clostridium difficile*-associated Diarrhea in Adults Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clin Infect Dis 2019;68:196-203.
239. Primäre und sekundäre Immundefekte. via medici. Volume 2022: Thieme:Definition.
240. Angarone M, Snyderman DR, Practice AICo. Diagnosis and management of diarrhea in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant 2019;33:e13550.
241. Nazi N, Ladomenou F. Gastrointestinal manifestations of primary immune deficiencies in children. Int Rev Immunol 2018;37:111-118.
242. Krones E, Hogenauer C. Diarrhea in the immunocompromised patient. Gastroenterol Clin North Am 2012;41:677-701.
243. Santoiemma PP, Ison MG, Angarone MP. Newer approaches in diagnosis of diarrhea in immunocompromised patients. Curr Opin Infect Dis 2019;32:461-467.
244. Kobrynski LJ, Mayer L. Diagnosis and treatment of primary immunodeficiency disease in patients with gastrointestinal symptoms. Clin Immunol 2011;139:238-48.
245. Arslan H, Inci EK, Azap OK, et al. Etiologic agents of diarrhea in solid organ recipients. Transpl Infect Dis 2007;9:270-5.
246. Hamamoto Y, Shin N, Hoshino T, et al. Management of challenging immune-related gastrointestinal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. Future Oncol 2018;14:3187-3198.
247. Echenique IA, Penugonda S, Stosor V, et al. Diagnostic yields in solid organ transplant recipients admitted with diarrhea. Clin Infect Dis 2015;60:729-37.
248. Patel NC, Hertel PM, Estes MK, et al. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 2010;362:314-9.
249. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Manifestations and Complications of Primary Immunodeficiency Disorders. Immunol Allergy Clin North Am 2019;39:81-94.

250. Liesman RM, Binnicker MJ. The role of multiplex molecular panels for the diagnosis of gastrointestinal infections in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29:359-65.
251. Wilber E, Baker JM, Rebolledo P. Clinical Implications of Multiplex Pathogen Panels for the Diagnosis of Acute Viral Gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2021.
252. Binnicker MJ. Multiplex Molecular Panels for Diagnosis of Gastrointestinal Infection: Performance, Result Interpretation, and Cost-Effectiveness. *J Clin Microbiol* 2015;53:3723-8.
253. Coste JF, Vuiblet V, Moustapha B, et al. Microbiological diagnosis of severe diarrhea in kidney transplant recipients by use of multiplex PCR assays. *J Clin Microbiol* 2013;51:1841-9.
254. Sobczyk J, Jain S, Sun X, et al. Comparison of Multiplex Gastrointestinal Pathogen Panel and Conventional Stool Testing for Evaluation of Patients With HIV Infection. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofz547.
255. Wei SC, Hung CC, Chen MY, et al. Endoscopy in acquired immunodeficiency syndrome patients with diarrhea and negative stool studies. *Gastrointest Endosc* 2000;51:427-432.
256. Dikman AE, Schonfeld E, Srisarajivakul NC, et al. Human Immunodeficiency Virus-Associated Diarrhea: Still an Issue in the Era of Antiretroviral Therapy. *Dig Dis Sci* 2015;60:2236-45.
257. Makkar R, Lopez R, Shen B. Clinical utility of retrograde terminal ileum intubation in the evaluation of chronic non-bloody diarrhea. *J Dig Dis* 2013;14:536-42.
258. Yelika SB, Tumati A, Denoya P. Intestinal Aspergillosis: Systematic Review on Patterns of Clinical Presentation and Management. *Surg Infect (Larchmt)* 2020.
259. Baroco AL, Oldfield EC. Gastrointestinal cytomegalovirus disease in the immunocompromised patient. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:409-16.
260. Ganzenmueller T, Kluba J, Becker JU, et al. Detection of cytomegalovirus (CMV) by real-time PCR in fecal samples for the non-invasive diagnosis of CMV intestinal disease. *J Clin Virol* 2014;61:517-22.
261. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline. *Z Gastroenterol* 2020;58:e241-e326.
262. Feasey NA, Healey P, Gordon MA. Review article: the aetiology, investigation and management of diarrhoea in the HIV-positive patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:587-603.
263. Wasilczuk K, Korzeniewski K. Immunocompromised travellers. *Int Marit Health* 2017;68:229-237.
264. Aung AK, Trubiano JA, Spelman DW. Travel risk assessment, advice and vaccinations in immunocompromised travellers (HIV, solid organ transplant and haematopoietic stem cell transplant recipients): A review. *Travel Med Infect Dis* 2015;13:31-47.
265. Assefa S, Erko B, Medhin G, et al. Intestinal parasitic infections in relation to HIV/AIDS status, diarrhea and CD4 T-cell count. *BMC Infect Dis* 2009;9:155.
266. Pavie J, Menotti J, Porcher R, et al. Prevalence of opportunistic intestinal parasitic infections among HIV-infected patients with low CD4 cells counts in France in the combination antiretroviral therapy era. *Int J Infect Dis* 2012;16:e677-9.
267. Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). *Transpl Infect Dis* 2012;14:555-63.
268. You DM, Johnson MD. Cytomegalovirus infection and the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:334-42.
269. Woodward J, Gkrania-Klotsas E, Kumararatne D. Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2017;188:363-370.
270. Brown LK, Clark I, Brown JR, et al. Norovirus infection in primary immune deficiency. *Rev Med Virol* 2017;27:e1926.

271. Saif MA, Bonney DK, Bigger B, et al. Chronic norovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients: a cause of prolonged intestinal failure requiring intensive nutritional support. *Pediatr Transplant* 2011;15:505-9.
272. Bok K, Green KY. Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 2012;367:2126-32.
273. Cello JP, Day LW. Idiopathic AIDS enteropathy and treatment of gastrointestinal opportunistic pathogens. *Gastroenterology* 2009;136:1952-65.
274. Donoghue HD, Holton J. Intestinal tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:490-6.
275. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:247-80.
276. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47:8-32.
277. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13512.
278. Torres-Madriz G, Boucher HW. Immunocompromised hosts: perspectives in the treatment and prophylaxis of cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2008;47:702-11.
279. Gugliesi F, Coscia A, Griffante G, et al. Where do we Stand after Decades of Studying Human Cytomegalovirus? *Microorganisms* 2020;8.
280. Abbas A, Zimmer AJ, Florescu D. Viral Enteritis in Solid-Organ Transplantation. *Viruses* 2021;13.
281. Sandkovsky U, Vargas L, Florescu DF. Adenovirus: current epidemiology and emerging approaches to prevention and treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2014;16:416.
282. Londeree J, Winterberg PD, Garro R, et al. Brincidofovir for the treatment of human adenovirus infection in pediatric solid organ transplant recipients: A case series. *Pediatr Transplant* 2020;24:e13769.
283. Houghtelin A, Bollard CM. Virus-Specific T Cells for the Immunocompromised Patient. *Front Immunol* 2017;8:1272.
284. Adolescents. PoAGfAa. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Volume 2022: Department of Health and Human Services.
285. Schonfeld N, Haas W, Richter E, et al. [Recommendations for diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterioses of the German Central Committee against tuberculosis and the German Respiratory Society]. *Pneumologie* 2013;67:605-33.
286. Pennington KM, Vu A, Challener D, et al. Approach to the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial disease. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2021;24:100244.
287. Thoden J, Potthoff A, Bogner JR, et al. Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/OAG) (AWMF 055/066). *Infection* 2013;41 Suppl 2:S91-115.
288. Cozar-Llisto A, Ramos-Martinez A, Cobo J. Clostridium difficile Infection in Special High-Risk Populations. *Infect Dis Ther* 2016;5:253-69.
289. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1124-1147.
290. Gellad ZF, Alexander BD, Liu JK, et al. Severity of Clostridium difficile-associated diarrhea in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2007;9:276-80.
291. Imlay H, Kaul D, Rao K. Risk factors for Clostridium difficile infection in HIV-infected patients. *SAGE Open Med* 2016;4:2050312116684295.

292. Abubakar I, Aliyu SH, Arumugam C, et al. Prevention and treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004932.
293. Checkley W, White AC, Jr., Jaganath D, et al. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium. *Lancet Infect Dis* 2015;15:85-94.
294. Nitazoxanide FDA approval. Volume 2022: U.S. Food and Drug Administration, 2002.
295. Sparks H, Nair G, Castellanos-Gonzalez A, et al. Treatment of Cryptosporidium: What We Know, Gaps, and the Way Forward. *Curr Trop Med Rep* 2015;2:181-187.
296. HIV. PoGftPaToOliAaAw. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. In: National Institutes of Health CfDCaP, and the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America., ed. Volume 2022.
297. Sukhrie FHA, Siebenga JJ, Beersma MFC, et al. Chronic Shedders as Reservoir for Nosocomial Transmission of Norovirus. *Journal of Clinical Microbiology* 2010;48:4303-4305.
298. Davis A, Cortez V, Grodzki M, et al. Infectious Norovirus Is Chronically Shed by Immunocompromised Pediatric Hosts. *Viruses* 2020;12.
299. Milbrath MO, Spicknall IH, Zelner JL, et al. Heterogeneity in norovirus shedding duration affects community risk. *Epidemiol Infect* 2013;141:1572-84.
300. van Beek J, van der Eijk AA, Fraaij PL, et al. Chronic norovirus infection among solid organ recipients in a tertiary care hospital, the Netherlands, 2006-2014. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:265 e9-265 e13.
301. Ruscher C. Infektionsprävention im Rahmen der Pflege und Behandlung von Patienten mit übertragbaren Krankheiten. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2015;58:1151-70.
302. STIKO. Anforderungen an die Infektionsprävention bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2021;64:232-264.
303. Kumar R, Ison MG. Opportunistic Infections in Transplant Patients. *Infect Dis Clin North Am* 2019;33:1143-1157.
304. Fishman JA. Infections in immunocompromised hosts and organ transplant recipients: essentials. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 3:S34-7.
305. Shad S, Hanif F, Ul Haq M, et al. Frequencies of Common Infectious Organisms Causing Chronic Diarrhea in Renal Transplant Patients. *Exp Clin Transplant* 2019;17:212-215.
306. Scaggs Huang FA, Danziger-Isakov L. Infectious disease risks in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2019;34:1155-1166.
307. Angarone M, Ison MG. Diarrhea in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:308-16.
308. Chascsa DM, Vargas HE. The gastroenterologist's guide to management of the post-liver transplant patient. *Am J Gastroenterol* 2018;113:819-828.
309. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443-68.
310. Schaberg T, Brinkmann F, Feiterna-Sperling C, et al. Tuberkulose im Erwachsenenalter. Eine S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenenalter des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V. (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) 2022;76:727-819.
311. Burchard GD, Hentschke M, Weinke T, et al. [Travelers' diarrhea]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138:1673-83; quiz 1684-6.

312. Sasse M, Reinhardt F, Lübbert C. [Traveler's Diarrhea]. *Dtsch Med Wochenschr* 2021;146:1258-1264.
313. Olson S, Hall A, Riddle MS, et al. Travelers' diarrhea: update on the incidence, etiology and risk in military and similar populations - 1990-2005 versus 2005-2015, does a decade make a difference? *Trop Dis Travel Med Vaccines* 2019;5:1.
314. Lever RA, Tapper L, Skarbek S, et al. Predictors of aetiology and outcomes of acute gastrointestinal illness in returning travellers: a retrospective cohort analysis. *BMC Infect Dis* 2021;21:599.
315. Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *J Travel Med* 2017;24:S57-S74.
316. Adler AV, Ciccotti HR, Trivitt SJH, et al. What's new in travellers' diarrhoea: updates on epidemiology, diagnostics, treatment and long-term consequences. *J Travel Med* 2022;29.
317. Ashbaugh HR, Early JM, Johnson ME, et al. A prospective observational study describing severity of acquired diarrhea among U.S. military and Western travelers participating in the Global Travelers' Diarrhea Study. *Travel Med Infect Dis* 2021;43:102139.
318. McGregor AC, Whitty CJ, Wright SG. Geographic, symptomatic and laboratory predictors of parasitic and bacterial causes of diarrhoea in travellers. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012;106:549-53.
319. Ashbaugh HR, Early JM, Johnson ME, et al. A Multisite Network Assessment of the Epidemiology and Etiology of Acquired Diarrhea among U.S. Military and Western Travelers (Global Travelers' Diarrhea Study): A Principal Role of Norovirus among Travelers with Gastrointestinal Illness. *Am J Trop Med Hyg* 2020;103:1855-1863.
320. Bodhidatta L, Anuras S, Sornsakrin S, et al. Epidemiology and etiology of Traveler's diarrhea in Bangkok, Thailand, a case-control study. *Trop Dis Travel Med Vaccines* 2019;5:9.
321. Neuberger A, Saadi T, Shetern A, et al. Clostridium difficile Infection in travelers--a neglected pathogen? *J Travel Med* 2013;20:37-43.
322. Schwartz KL, Morris SK. Travel and the Spread of Drug-Resistant Bacteria. *Curr Infect Dis Rep* 2018;20:29.
323. Kantele A, Mero S, Kirveskari J, et al. Fluoroquinolone antibiotic users select fluoroquinolone-resistant ESBL-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) - Data of a prospective traveller study. *Travel Med Infect Dis* 2017;16:23-30.
324. Khawaja T, Kirveskari J, Johansson S, et al. Patients hospitalized abroad as importers of multiresistant bacteria-a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:673.e1-673.e8.
325. KRINKO. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2012;55:1311-1354.
326. Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin RuGGGeVD. Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Malaria. AWMF online 2021.
327. Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, et al. Shigellosis. *Lancet* 2018;391:801-812.
328. Williams PCM, Berkley JA. Guidelines for the treatment of dysentery (shigellosis): a systematic review of the evidence. *Paediatr Int Child Health* 2018;38:S50-S65.
329. Porter CK, Olson S, Hall A, et al. Travelers' Diarrhea: An Update on the Incidence, Etiology, and Risk in Military Deployments and Similar Travel Populations. *Mil Med* 2017;182:4-10.
330. Kantor M, Abrantes A, Estevez A, et al. Entamoeba Histolytica: Updates in Clinical Manifestation, Pathogenesis, and Vaccine Development. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018;2018:4601420.
331. Brehm TT, Lütgehetmann M, Tannich E, et al. Risk factors for different intestinal pathogens among patients with traveler's diarrhea: A retrospective analysis at a German travel clinic (2009-2017). *Travel Med Infect Dis* 2020;37:101706.

332. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, et al. Giardiasis: An Overview. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2019;13:134-143.
333. Taneja N, Mewara A, Kumar A, et al. Cephalosporin-resistant *Shigella flexneri* over 9 years (2001-09) in India. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1347-53.
334. González-Hein G, Cordero N, García P, et al. [Molecular analysis of fluoroquinolones and macrolides resistance in *Campylobacter jejuni* isolates from humans, bovine and chicken meat]. *Rev Chilena Infectol* 2013;30:135-9.
335. Weinke T, Liebold I. [Intestinal protozoa infections]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138:709-11.
336. Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin RuGG eV, (DTG). S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Amöbiasis. AWMF Leitlinienregister.
337. Horton B, Bridle H, Alexander CL, et al. *Giardia duodenalis* in the UK: current knowledge of risk factors and public health implications. *Parasitology* 2019;146:413-424.
338. Peters TE, Kreuels B, Addo MM, et al. Risk factors for and management of metronidazole-refractory giardiasis in international travellers: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis* 2021;43:102090.
339. Falkenhorst G, Enkelmann J, Frank C, et al. *Epidemiologisches Bulletin: Robert Koch-Institut*, 2020.
340. Falkenhorst G, Enkelmann J, Lachmann R, et al. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten – Reiseassoziierte Krankheiten 2019. 2020:7-20.
341. Neumayr A, Schunk M, Theunissen C, et al. Efficacy and Tolerability of Quinacrine Monotherapy and Albendazole Plus Chloroquine Combination Therapy in Nitroimidazole-Refractory Giardiasis: A TropNet Study. *Clin Infect Dis* 2021;73:1517-1523.
342. Nash TE, Ohl CA, Thomas E, et al. Treatment of patients with refractory giardiasis. *Clin Infect Dis* 2001;33:22-8.
343. Ofei SY, Fuchs GJ, 3rd. Principles and Practice of Oral Rehydration. *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21:67.
344. Laaveri T, Sterne J, Rombo L, et al. Systematic review of loperamide: No proof of antibiotics being superior to loperamide in treatment of mild/moderate travellers' diarrhoea. *Travel Med Infect Dis* 2016;14:299-312.
345. Fischbach W, Andresen V, Eberlin M, et al. A Comprehensive Comparison of the Efficacy and Tolerability of Racecadotril with Other Treatments of Acute Diarrhea in Adults. *Front Med (Lausanne)* 2016;3:44.
346. Kendall ME, Mody RK, Mahon BE, et al. Emergence of salsa and guacamole as frequent vehicles of foodborne disease outbreaks in the United States, 1973-2008. *Foodborne Pathog Dis* 2013;10:316-22.
347. Zanger P, Nurjadi D, Gabor J, et al. Effectiveness of rifaximin in prevention of diarrhoea in individuals travelling to south and southeast Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:946-54.
348. Alajbegovic S, Sanders JW, Atherly DE, et al. Effectiveness of rifaximin and fluoroquinolones in preventing travelers' diarrhea (TD): a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2012;1:39.

Versionsnummer: 2.1

Erstveröffentlichung: 02/2015

Überarbeitung von: 11/2023

Nächste Überprüfung geplant: 08/2028

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online