Bakterielle Darmerkrankungen

- Therapieoptionen

Prof. Dr. Reinier Mutters
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Philipps-Universität Marburg
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

Infektiöse Gastroenteritis

- Gastrointestinale Infektionen **weltweit zweithäufigste Todesursache**
- In Deutschland auf Grund des hohen hygienischen Standards und Verfügbarkeit gezielter Therapieregime gut beherrschbar
- Als Erreger kommen Viren, **Bakterien** und (im europäischen Raum seltener) auch Parasiten in Frage

  - WHO Schätzungen: Jährlich 900 Mio. Menschen leiden an infektiösen Durchfallerkrankungen
  - 8 - 15 Mio. verlaufen tödlich (zu 90 % in Entwicklungsländern)

Gastrointestinale Infektion – Deutschland

Epidemiologische Studie

(Symptome vergangene 4 Wochen/Telefon)

12 Monate - 21.262 Erwachsene

Inzidenz 0,95 Episoden/Personenjahr

- Ca. 65 Mill. pro Jahr
- Überwiegend infektiöser Genese
  - 78% Diarrhö
  - 12% Erbrechen
  - 10% beide Symptome

Erkrankungsdauer durchschnittlich 3,7 Tage

Wilking H, Spitznagel H, Werber D, et al. Epidemiol Infect 141(11):2365–2375, 2013

Infektiöse Durchfallerkrankungen 2000 - 2012

Anstieg Zahl stationärer Aufnahmen wegen

akut infektiöser Gastroenteritis von 127.867 auf 282.199 Fälle

→ pro Jahr mehr als verdoppelt

- in Gruppe der über 65-jährigen Patienten
- bei Patienten mit *Clostridium difficile* Infektionen (CDI)
- Anstieg Sterbefälle um das 10fache

Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, et al. Z Gastroenterol 52(6):549–57, 2014

Typische Erreger gastrointestinaler Infektionen

Viren

Norovirus

Rotaviren

Adenovirus

Bakterien

Salmonellen

Shigellen

Escherichia coli

(EHEC, ETEC, EIEC, EPEC, EAEC)

Yersinien

Campylobacter jejuni

Campylobacter coli

Staphylococcus aureus

Clostridium perfringens

Clostridium difficile

(Vibrio parahaemolyticus, Vibrio cholerae)

Parasiten

Giardia lamblia

Amöben

Würmer

Sacrocystis

Isospora belli

Cryptosporidium

Infektiöse Gastroenteritis - Empirische antimikrobielle Therapie

Bei Verdacht auf eine infektiöse Gastroenteritis sollte primär keine empirische antimikrobielle Therapie erfolgen

Eine empirische antimikrobielle Therapie kann bei folgenden Konstellationen durchgeführt werden

- bei Immunsuppression (medikamentös oder durch Grunderkrankung bedingt)
- bei Zeichen einer systemischen Infektion (z.B. Fieber >38.5°C)
- bei blutiger Diarrhö

Infektiöse Gastroenteritis - empirische antimikrobielle Therapie

Die initiale empirische antimikrobielle Therapie sollte

- nach Durchführung einer Erregerdiagnostik –

mit einer der folgenden Substanzen erfolgen:

Azithromycin (500 mg/d p.o.) für 3 Tage

oder

Ciprofloxacin (1g/Tag p.o. oder 800mg/Tag i.v.) für 3-5 Tage

oder

Ceftriaxon (2 g/Tag i.v.) für 3-5 Tage

Hagel S et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen… Z Gastroenterol 53: 418–459, 2015

Salmonellen

1. Enteritis-Salmonellen:

   S. enteritidis

   S. typhimurium

2. Salmonellen mit typhösem Krankheitsbild:

   S. typhi,

   S. paratyphi

3. tierpathogene Salmonellen

Ca. 2500 Serotypen (Serovare)

Einteilung im Kauffmann-White Schema

Salmonellen - Antimikrobielle Therapie

Bei akuter nicht-typhoidaler Salmonellen-Infektion

ohne Hinweis auf eine systemische Infektion

in der Regel keine antimikrobielle Therapie

Hagel S et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen… Z Gastroenterol 53: 418–459, 2015

Salmonellen - Antimikrobielle Therapie

Eine antimikrobielle Therapie soll bei akuter nicht-typhoidaler Salmonellen-Infektion in folgenden Fällen erfolgen:

- bei Bakteriämie
- bei Zeichen systemischer Infektion (z.B. Fieber >38.5°C)

Eine antimikrobielle Therapie sollte bei akuter nicht-typhoidaler Salmonellen-Infektion in folgenden Fällen erfolgen:

- bei Immunsuppression (medikamentös oder durch Grunderkrankung bedingt)
- bei Hämodialysepatienten

Eine antimikrobielle Therapie kann bei akuter nicht-typhoidaler Salmonellen-Infektion in folgenden Fällen erfolgen:

- bei Vorliegen von Gefäßprothesen
- bei Vorliegen von Gefäßaneurysmen
- bei Vorliegen von Fremdmaterial (z.B. Gelenkprothesen)

Hagel S et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen… Z Gastroenterol 53: 418–459, 2015

Salmonellen - Antimikrobielle Therapie

Sollte mit folgenden Substanzen durchgeführt werden
(unter Beachtung der Resistenztestung)

Ciprofloxacin (1 g/Tag p.o. oder 800 mg/Tag i.v.) für 5-7d

oder

Ceftriaxon (2 g/Tag i.v.) für 5-7d

(Kinder: Ampicillin 100mg/kg KG)

Bei Nachweis von Salmonellen im Stuhl länger als 3 Monate
möglicher Therapieversuch mit **Ciprofloxacin** für 4 Wochen

Hagel S et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen… Z Gastroenterol 53: 418–459, 2015
Hohmann EL. Clin Infect Dis 32(2):263–269 , 2001

Shigellen

- Unbewegliche gramnegative Bakterien
- Verursacher der Shigellose (Shigellenruhr, Shigellen-Dysenterie).
- vier Serogruppen:
  - *Shigella dysenteriae*
  - *Shigella flexneri*
  - *Shigella boydii*
  - *Shigella sonnei*
- In Deutschland hauptsächlich Infektionen durch ***S. sonnei* (70 %) und *S. flexneri* (20 %)**
- häufig aus Ägypten, Indien, Marokko, Tunesien, Türkei importiert (2011: 53 % der Fälle)
- Überwiegend leichtere Erkrankungen, aber hochakut beginnend
- Inkubationszeit 12–96 Stunden
- sehr infektiös (Infektionsdosis 10–200 Keime)

Robert Koch-Institut. Shigellose: Ratgeber für Ärzte.
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Shigellose.html

Shigellen – AB-Therapie

Bei akuter Shigellen-Infektion
(unter Beachtung der Resistenztestung)

Azithromycin (500 mg/Tag p.o.) für 3 Tage

oder

Ciprofloxacin (1 g/Tag p.o. oder 800 mg/Tag i.v.) für 3-5 Tage

Yersinia enterocolitica

Bei akuter Yersinien-Infektion in der Regel keine antimikrobielle Therapie

Bei schwerem Krankheitsbild oder fehlender klinischer Besserung (unter Beachtung der Resistenztestung)

Enterokolitis:

Ciprofloxacin (1 g/Tag p.o. oder 800 mg/Tag i.v. für 5-7 Tage)
oder
Cotrimoxazol (1920 mg/Tag p.o. oder i.v. für 5-7 Tage)

Bakteriämie:

Ceftriaxon (2 g/Tag i.v. für 7-14 Tage)
oder
Ciprofloxacin (1 g/Tag p.o. oder 800 mg/Tag i.v. für 7-14 Tage)

Hagel S et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen… Z Gastroenterol 53: 418–459, 2015

E. coli

- **Enteropathogene E. coli (EPEC**)
  - Säuglinge
  - Wässrige Diarrhoe
- **Enteroaggregative E.coli (EAEC)**
  - Säuglinge, Kleinkinder, Immunsuppremierte
  - Persistierende Diarrhoe
- **Enterotoxinbildende E. coli (ETEC)**
  - Reisediarrhoe (3. Welt Länder)
  - Symptome: Wässrige Diarrhoe, kein Fieber
- **Enteroinvasive E. coli (EIEC)**
  - Betroffen sind ältere Kinder und Erwachsene
  - Symptome: wässrige - blutige Stühle

EHEC

- Diagnose: Stuhlkultur (spez. Nährmedien), Toxinnachweis
- Therapie: symptomatisch

AB-Gabe vermeiden (vermehrte Toxinfreisetzung)

Andererseits:

Erfolgreiche Therapie mit Imipenem/Meropenem oder Fosfomycin

EHEC – AB-Therapie

Die Indikation zur antibiotischen Behandlung einer EHEC-Infektion sollte zurückhaltend gestellt werden.
Möglicherweise führt eine AB-Therapie zur verlängerten EHEC-Ausscheidung und vermehrtem Auftreten eines HUS

Smith KE, Wilker PR, Reiter PL, et al. Pediatr Infect Dis J 31(1):37–41, 2012

Bei einer extraintestinalen und generalisierten Infektion.
Als Mittel der ersten Wahl sollte bei gegebener Therapieindikation ein **Carbapenem** eingesetzt werden

Menne J, Nitschke M, Stingele R, et al. BMJ 345, 2012
Geerdes-Fenge HF, Löbermann M, Nürnberg M, et al. Infection 41(3):669–673, 2013

Campylobacter – AB-Therapie

Bei akuter Campylobacter-Infektion keine antimikrobielle Therapie, wenn bis zum Erhalt des mikrobiologischen Nachweises bereits Besserung der klinischen Symptome

Bei schwerem Krankheitsbild oder fehlender klinischer Besserung (unter Beachtung der Resistenztestung)

Azithromycin (500 mg/Tag p.o. für 3 Tage oder 1000 mg p.o. einmalig)

Alternativ:

Ciprofloxacin (1 g/Tag p.o. für 3 Tage)

Cave:
Makrolide (Resistenz 5 – 10%)
Chinolone (Untersuchung in Spanien 75%, sonst 10 – 20 %)

Hagel S et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen… Z Gastroenterol 53: 418–459, 2015

Clostridium difficile – NAP1/027

- **Epidemischer Erreger mit veränderter Epidemiologie der CDAD**
  - **Populationsgruppen mit zuvor geringem Risiko betroffen**
    → Menschen jungen Alters gefährdet
  - **Fehlende vorherige Antibiotikatherapie schützt nicht vor CDAD**
  - **Resistenz gegen Antibiotika (z.B. Cephalosporine, Chinolone)**
    - keine therapeutische Bedeutung (?)
    - epidemiologisch wichtig
  - **CDI auch außerhalb von Krankenhäusern**
    → Surveillance-Studie Niederlande: 36% CDAD community-acquired
    → Ribotyp 027: Hinweis auf **Zoonose**

- **Weitere Veränderungen:**
  Blutige Durchfälle
  Hohe Rückfallquoten (~30%) bei Vancomycin und Metronidazol
  → Resistenzbildung?

Kuijper, E., 2006, Chernakl, E. et al., MMWR, 2005

Treatment of confirmed *C. difficile* infection

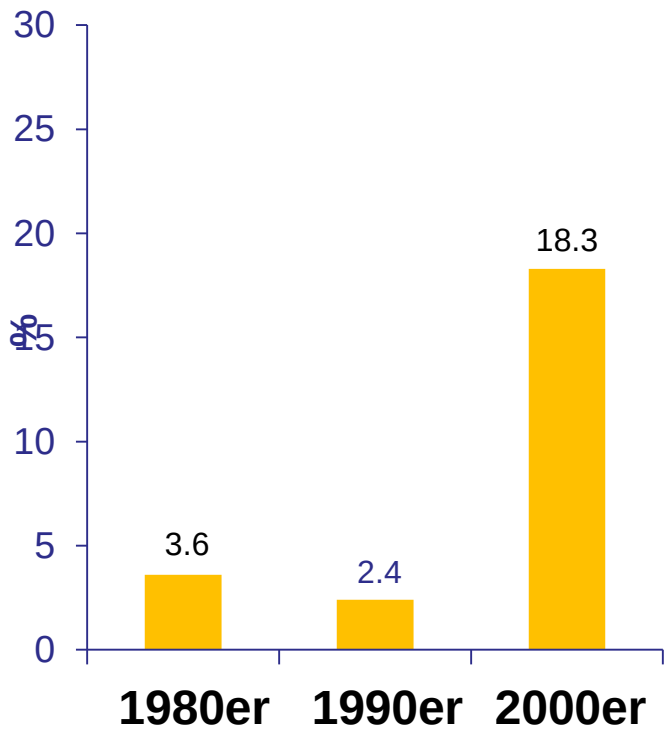
- First line: **Metronidazol,** oral
  - 500 mg/3x tgl oder 250 mg/4x tgl über 10 Tage
  - **9% Resistenz in Spanien (selten auch in Frankreich, UK)**
  - **bei NAP1 schlecht wirksam, hohe Rückfallquote (29%)**
  - **Risiko für VRE**
- Second line: **Vancomycin**, oral
  - 125 mg /4x tgl über 10 Tage
  - Vancomycin wegen
    - Schwangerschaft
    - Stillen
    - Metronidazol-Unverträglichkeit
    - Kein Ansprechen auf Metronidazol nach 3-5 Tagen Therapie
  - **Risiko für VRE**

Al-Nassir et al. Antimicrob Agents Chemother. 52(7):2403-2406, 2008
Norén et al., Antimicrob Ag. Chemother, 50: 3028-3032, 2006
Pelaez et al., Antimicrob Ag. Chemother, 46: 1647-1650, 2002
Bartlett JG., N Engl J Med. 2002;346:334-339
Kuijper et al., Curr. Opin. Infect. Dis., 20(4): 376-83, 2007

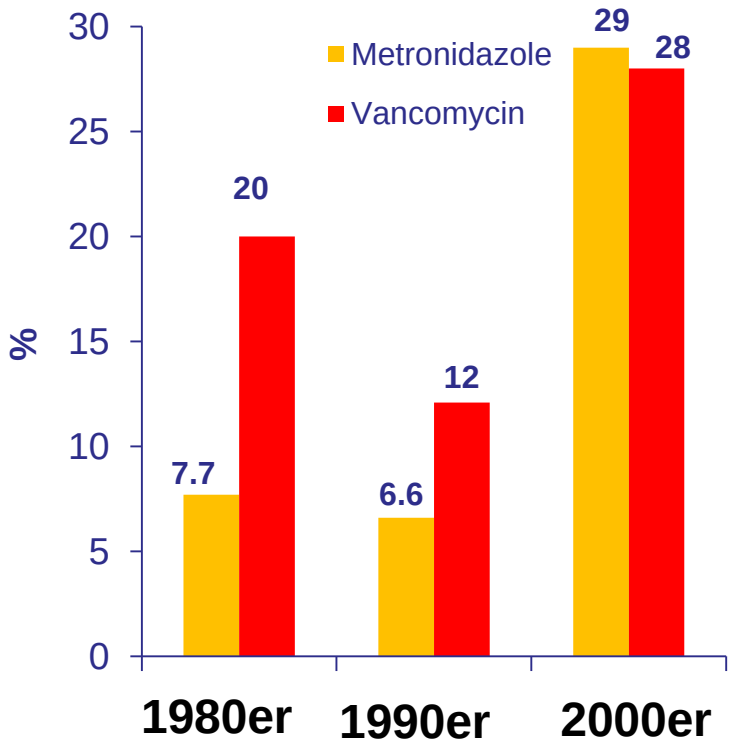
Rückfälle und Therapieversagen unter Metronidazol und Vancomycin

Trotz Behandlung mit Metronidazol oder Vancomycin signifikante Anzahl von Patienten mit einem Rückfall

Durchschnittliche Therapieversagerrate (% der Fälle)



Durchschnittliche Rückfallquote (% der Fälle)



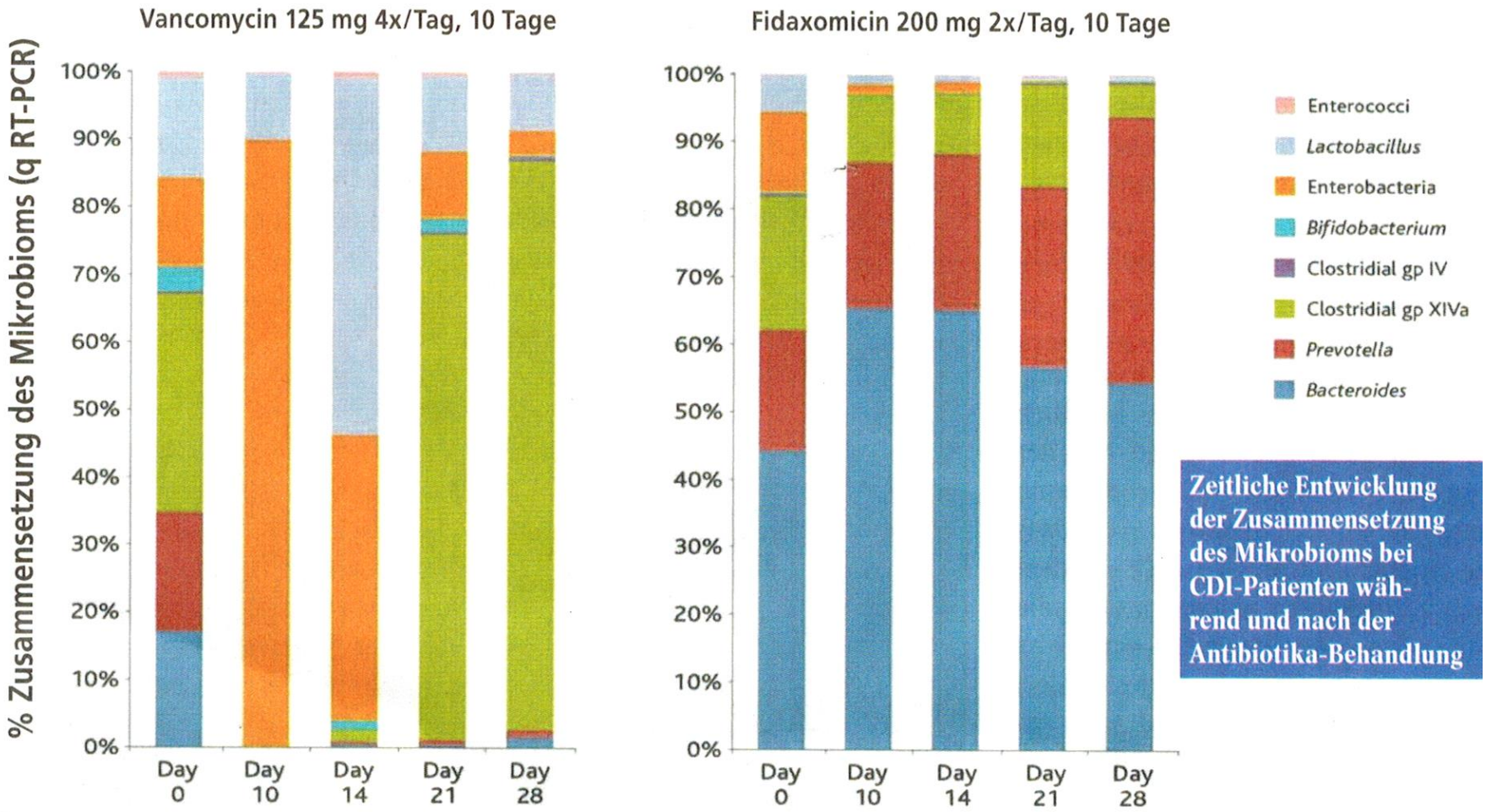
Aslam et al. Lancet Infect Dis 5;549–57, 2005

Fidaxomicin

"Macrocycle" Antibiotikum

- Orale Applikation
- Senkung der Rezidivrate im Vergleich zu Vancomycin und Metronidazol
- Kaum enterale Resorption
- Enges Spektrum, daher kaum Störung der intestinalen Flora

Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection
Louie et al., N Engl J Med 364:422-431, 2011



Zeitliche Entwicklung der Zusammensetzung des Mikrobioms bei CDI-Patienten während und nach der Antibiotika-Behandlung

Louie et al., Clin Infect Dis 55 (suppl 2) 132-142, 2012

ClosER: Pan-European Surveillance of Antimicrobial Resistance in *Clostridium difficile*: Preliminary Results

3-Jahresstudie, UK/F/HU/GR/S/ES, 167 Isolate

43 Ribotypen
027 (16%)
078 (10%)
014 und 001/072 (7%)

98% der Isolate CD-Toxin positiv

	sensibel
Metronidazol	100%
Fidaxomicin	100%
Vancomycin	**95%**
Rifampicin	**78%**
Moxifloxacin	60%
Clindamycin	63%
Chloramphenicol	96%

Morris et al., 53rd ICAAC Denver, 2013

Recommendations on oral antibiotic treatment
Initial *Clostridium difficile* infection (CDI): non-severe disease

Behandlung	SoR	QoE	Kommentar(e)
Metronidazol 500mg, 3x tgl, 10d	A	I	Keine signifikanten Unterschiede zw. Metronidazol, Vancomycin, Teicoplanin
Vancomycin 125mg, 4x tgl, 10d	B	I	Cochrane: Teicoplanin signifikant besser als VA
Fidaxomicin 200mg, 2x tgl, 10d	B	I	Weniger Rezidive im Vergleich zu VA, Ausnahme: 027
Vancomycin 500mg, 4x tgl 10d	C	I	Heilungsrate gleich mit 125mg
AB absetzen, 48h beobachten	C	II	Rate spontaner Heilung unbekannt, Studien basieren auf Daten vor Auftreten hypervirulenter Stämme

SoR: Empfehlungsgrad (strength of recommendation)
QoE: Evidenz (quality of evidence)

Debast et al., Clin. Microbiol. Infect., 20 (2), 2014

Recommendations on oral antibiotic treatment
Mild/moderate initial CDI with risk for first recurrence

Behandlung	SoR	QoE	Kommentar(e)
Vancomycin 125mg, 4x tgl, 10d	B	I	Kein Unterschied zw. Vancomycin und Teicoplanin
Fidaxomicin 200mg, 2x tgl, 10d	B	III	Subgruppen-Analyse: Weniger Rezidive gegenüber Vancomycin
Metronidazol 500mg, 3x tgl, 10df	C	I	Rezidivrate: Metronidazol nicht überlegen Vancomycin, Vancomycin siginfikant besser bei bakteriologischer Heilungsrate bei CDI-Rezidiv
Vancomycin 500mg, 4x tgl 10d	C	III	Kein Unterschied zwischen Hochdosis- und Niedrigdosis-Therapie

Debast et al., Clin. Microbiol. Infect., 20 (2), 2014

Recommendations on oral antibiotic treatment
Severe *Clostridium difficile* Infection

Behandlung	SoR	QoE	Kommentar(e)
Vancomycin 125mg, 4x tgl, 10d	A	I	Heilungsrate höher als mit Metronidazol
Fidaxomicin 200mg, 2x tgl, 10d	B	I	Evidenz limitiert auf Phase III Studien. Weniger Rezidive gegenüber Vancomycin
Vancomycin 500mg, 4x tgl 10d	B	III	Keine signifikanten Unterschiede zwischen Hochdosis- und Niedrigdosis-Therapie
Metronidazol 500mg, 3x tgl, 10df	D	I	Heilingsrate wie Vancomycin, ITS-Aufnahme und Hypoalbuminaemie (=Schwere der Erkrankung) Prädiktor für Therapieversagen

Debast et al., Clin. Microbiol. Infect., 20 (2), 2014

Multiple recurrent *Clostridium difficile* infection

Behandlung	SoR	QoE	Kommentar(e)
Vancomycin 125mg, 4x tgl, 10d Gefolgt von Pulsregimen: 125-500mg/d alle 2-3 Tage, mindestens 3 Wochen	A	II	Expertenmeinung
Vancomycin 125mg, 4x tgl, 10d Gefolgt von Stufen-Schema: Schrittweise Reduktion auf 125mg tgl	B	II	Expertenmeinung
Fidaxomicin 200mg, 2x tgl, 10d	B	II	Weniger Rezidive im Vergleich zu Vancomycin
Vancomycin 500mg, 4x tgl 10d	C	II	Trend zu weniger Rezidiven unter Hochdosis
Metronidazol 500mg, 3x tgl, 10d	C	II	Trend zu weniger Rezidiven unter Hochdosis-Therapie als Niedrigdosis-Therapie mit Metronidazol

Debast et al., Clin. Microbiol. Infect., 20 (2), 2014

Non-antibiotic treatment (in combination with antibiotic treatment) of recurrent Clostridium difficile infection (CDI) (more than one relapse)

Intervention	Behandlung	SoR	QoE
Fäkale oder bakterielle Instillation	Vancomycin 500mg, 4x tgl, 4d + Darm-Lavage + nasoduodenale Infusion von Spender-Stuhl	A	I
Probiotika	Vancomycin oder Metronidazol + *Saccharoymces boulardii*	D	I
Probiotika	Vancomycin oder Metronidazol + *Lactobacillus sp.*	D	I
Passive Immuntherapie	Kolostral immune Molke (Studie plötzlich abgebrochen)	D	I

Debast et al., Clin. Microbiol. Infect., 20 (2), 2014

Probiotika

Cochrane-Review mit 8014 behandelten Patienten

→ Verlauf durch Probiotika positiv beeinflusst

48 h nach Beginn der Probiotika-Einnahme

- ca. eine Stuhlentleerung weniger am Tag
- ein um ca. 25 Stunden kürzeren Verlauf

Fazit:

- Probiotika können zusammen mit einer adäquaten Rehydratation eine infektiöse Diarrhö um durchschnittlich circa einen Tag verkürzen
- Die Therapie ist gut verträglich
- Viele Patienten werden mit Probiotika übertherapiert

Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al., Cochrane Database Syst Rev (11):CD003048, 2010

Probiotika

Aber nur 352 der 8014 Studienpatienten älter als 18 Jahre

- Aufgrund der geringen Anzahl von erwachsenen Patienten keine Aussage für diese Patientengruppe möglich
- Hohe Heterogenität der Studien, u. a. bei den Studienendpunkten und verwendeten Substanzen (u.a. Bifidobakterien, *Lactobacillus spp*., *E. coli Nissle* 1917, *Saccharomyces boulardii*)

Aufgrund dieser Limitationen kann aktuell eine generelle Empfehlung für den Einsatz von Probiotika zur Therapie der akuten infektiösen Gastroenteritis bei Erwachsenen nicht gegeben werden

Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al., Cochrane Database Syst Rev (11):CD003048, 2010

Allogene Stuhltransplantation

TABELLE 1

Die größeren Fallserien zur Behandlung der Clostridium-difficile-assoziierten Enterokolitis mittels Stuhltransplantation

Anzahl stuhltransplantierter Patienten	Anzahl Patienten mit Therapieansprechen	Therapie-ansprechrate (%)	Transplantationsmethode	Referenz
4	4	100	rektaler Einlauf	Eiseman B et al., 1958 (12)
16	14	87	rektaler Einlauf/Jejunalsonde	Bowden TA et al., 1981 (25)
55	46	84	rektaler Einlauf	Borody TJ et al., 1989 (24)
7	7	100	rektaler Einlauf	Paterson DL et al., 1994 (e20)
9	9	100	rektaler Einlauf	Gustafsson A et al., 1998 (e19)
18	15	83	nasogastrale Sonde	Aas et al., 2003 (e18)
15	11	73	nasogastrale Sonde	MacConnachie AA et al., 2009 (29)
12	10	83	nasogastrale Sonde	Rubin TA et al., 2009 (32)
19	19	100	koloskopisch	Rohlke F et al., 2010 (31)
12	12	100	koloskopisch	Yoon SS et al., 2010 (33)
40	33	82,5	Duodenalsonde/koloskopisch	Garborg K et al., 2010 (26)
7	7	100	rektaler Einlauf	Silverman MS et al., 2010 (15)
77	70	91	koloskopisch	Brandt LJ et al., 2012 (14)
43	37	86	koloskopisch	Hamilton MJ et al., 2012 (27)
26	24	92	koloskopisch	Kelly CR et al., 2012 (28)
70	66	94	koloskopisch	Mattila E et al., 2012 (30)
19	13	69	nasojejunale Sonde	Polak P et al., 2011 (e21)
7	7	100	koloskopisch	Nieuwdorp M et al., 2008 (e22)

Nicht berücksichtigt wurden Einzelfallberichte und Übersichtsarbeiten. Es wurde eine Literaturrecherche über Medline mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt: „clostridium difficile [and] fecal bacteriotherapy", „clostridium difficile [and] fecal transplantation" und „clostridium difficile [and] stool transplantation".

Ansprechraten:
Nasogastral 77%
Rektal/koloskopisch 94%

Kleger et al., Dtsch Arztebl Int 110(7): 108-15, 2013

Methode der FMT (Fäkale Mikrobiota Transplantation)

- 48 Stunden vor Therapie Vancomycin
- Stuhl nicht älter als 6h
- 300-500ml mit Wasser der NaCl-Lösung verdünnter und filtrierter Stuhl über Koloskop in das Ileum oder rechte Kolon installieren

Sicherheit:

- Stuhlspender soll auf potentiell übertragbare Erkrankungen untersucht werden
- Stuhl verwandter Spender besser als "genetische Fremdspende"

Abb. 3: „Geschüttelt oder gerührt?" – Beide Methoden sind zur Herstellung der Stuhlbakteriensuspension möglich.

Högenauer, Intensiv News 1, 18-21, 2014

- Stuhl wird als Medikament angewendet
- Aber: Keine Zulassung
- Meist keine Sicherung durch aufwendige Tests

  (Infektionserreger wie HIV etc.)
- Herstellung des Arzneimittels unterschiedlich und nicht standardisiert
- Neuer Vorschlag:

  Stuhl als Transplantat (→ Medizinprodukt) klassifizieren

Smith et al., "Policy: How to regulate faecal transplants". Nature 506, 290–291, 2014

- Diskussion: Immunologische Auswirkungen

Stuhltransplantation

- Nach zwei Wochen gleicht bakterielle Darmflora des Empfängers der des Spenders
- Wichtig scheint Zusammensetzung und Diversität des enterischen Mikrobioms (*Bacteroides*-Spezies bei Patienten mit *Clostridium-difficile*-Infektionen supprimiert), nach Transplantation wieder vorherrschende Spezies
- Eine Alternative zur Stuhltransplantation könnte der Aufbau der intestinalen Flora mit lebenden Bakterien oder Pilzen (Probiotika) sein
- Allerdings bewirkt die Gabe keine dauerhafte Kolonisierung des Darmes aufgrund einer mangelnden Adaptation dieser Mikroorganismen an das Darmmilieu
- Durch Stuhltransplantation Bakterien appliziert, die an den Gastrointestinaltrakt adaptiert sind

→ längerfristige Wiederherstellung der fäkalen Flora für bis zu 24 Wochen erreichbar

Kleger et al., Dtsch Arztebl Int 110(7): 108-15, 2013

Fäkaltransplantation auch über Kapseln möglich

20 Patienten mit chronischen *Clostridium-difficile*-Infektionen (CDI)

Spender: Gesunde Erwachsene, kein Nachweis einer Infektion
Stuhl gelöst, filtriert, in Kapseln eingeschlossen, tiefgefroren -80°C

Therapie:
2 Tage, je 15 Kapseln
Wenn keine Besserung nach 72 Stunden, zweite Dosis
14/20 symptomlos nach 2 Tagen
Übrige: 5/6 nach zweiter Dosis geheilt, einer erlitt Rückfall nach 8 Wochen

Insgesamt 18/20 geheilt → 90%

Youngster, I et al., JAMA 2014, DOI: 10.1001/jama.2014.13875