

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

Spontan Bakterielle Peritonitis: Resistenzspektrum kulturell nachgewiesener Erreger, Therapieversagen und Mortalität bei hospitalisierten Patienten in einem gastroenterologisch-hepatologischen Zentrum

Martin Miedaner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. A. F. K. Umgelter
2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 28.08.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.05.2014 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1 Einleitung.....	1
2 Patienten und Methoden	3
2.1 Definitionen	3
2.1.1 Spontan Bakterielle Peritonitis	3
2.1.2 Antibiotikatherapie	4
2.1.3 Zeiträume	4
2.1.4 Child-Pugh-Score.....	4
2.1.5 MELD-Score.....	6
2.2 Patientenscreening und Patientenzahlen.....	6
2.3 Patientenbogen.....	9
2.4 Mikrobiologische Tests.....	10
2.5 Statistische Analyse, Einteilung in Untergruppen und Vergleich	11
3 Ergebnisse	13
3.1 Patientencharakteristika und Patientendaten	13
3.1.1 Alter und Geschlecht	13
3.1.2 Aufnahme und Ätiologie der Leberzirrhose	13
3.1.3 Aufnahmesymptome und nosokomial oder ambulant erworbene SBP ..	13
3.1.4 Vorangegangene Klinikaufenthalte und Krankenhausverweildauer	14
3.1.5 SBP-Vorgeschichte, SBP-Prophylaxe, vorherige Antibiotikatherapie...	14
3.1.6 Child-Pugh-Stadium und MELD-Score.....	15
3.1.7 Mikrobiologie und Klinische Chemie.....	15
3.1.8 Albuminsubstitution.....	16
3.1.9 Intensivstation und Krankenhausmortalität	16
3.2 Initiale Antibiotikatherapie	18
3.2.1 Patienten unter initialer Breitspektrumantibiose.....	18
3.2.2 Patienten unter empirischer Antibiose	20
3.2.2.1 Gruppe ohne Therapieeskalation	20

3.2.2.2	Gruppe mit Therapieeskalation	21
3.2.2.3	Vergleich der Gruppen ohne und mit Therapieeskalation unter empirischer Antibiose	23
3.3	Keimspektrum	25
3.3.1	Kulturnachweis von zwei Erregern	25
3.3.2	Kulturnachweis eines Erregers	25
3.3.3	Nachgewiesene Erreger in ambulanten und nosokomialen Fällen.....	26
3.3.4	Nachgewiesene Erreger bei Patienten mit Vorantibiose	26
3.4	Resistenzspektrum.....	27
3.5	Mortalität.....	29
3.5.1	Gesamtmortalität	29
3.5.1.1	Mortalität bei nosokomial und ambulant erworbener SBP	29
3.5.1.2	Mortalität und Keimnachweis	29
3.5.1.3	Mortalität und Aufenthalt auf der Intensivstation	31
3.5.1.4	Mortalität und Prognose-Scores	31
3.5.2	Mortalität bei Patienten unter initialer Breitspektrumantibiose	31
3.5.3	Mortalität bei Patienten unter empirischer Antibiose	31
3.5.3.1	Parameter entlassener Patienten	32
3.5.3.2	Parameter im Krankenhaus verstorbener Patienten	32
3.5.3.3	Vergleich der Gruppen entlassener und im Krankenhaus verstorbener Patienten unter empirischer Antibiose	33
3.6	Lebertransplantation.....	34
4	Diskussion	35
4.1	Interpretation und Vergleich mit Resultaten anderer Studien.....	35
4.1.1	Inadäquate Erstantibiose bei schweren Infektionen und Mortalität.....	35
4.1.1.1	Nosokomiale Pneumonien.....	35
4.1.1.2	Andere Infektionen und Sepsis	36
4.1.1.3	SBP.....	37
4.1.2	Antibiotikaprophylaxe der SBP	38
4.1.2.1	Primärprophylaxe	39
4.1.2.2	Sekundärprophylaxe.....	41

4.1.3	Antibiotikatherapie der SBP	42
4.1.3.1	Therapiebeginn und Therapiemonitoring	43
4.1.3.2	Aminopenicilline mit Betalactamaseinhibitor	44
4.1.3.3	Cephalosporine der dritten Generation	44
4.1.3.4	Fluorchinolone	45
4.1.3.5	Initiale Breitspektrumantibiose und deren Ursachen.....	46
4.1.3.6	Therapieeskalation und deren Ursachen	47
4.1.4	Plasmaexpansion durch Substitution von Humanalbumin	48
4.1.5	Intensivmedizinische Therapie und Mortalität	50
4.1.6	Keime, Resistenzen und Mortalität.....	51
4.1.6.1	Mikrobiologisches Spektrum.....	51
4.1.6.2	Resistenzspektrum	53
4.1.6.3	Multiresistente Erreger	57
4.1.6.4	Nosokomiale Infektionen.....	57
4.1.7	Prognose-Scores: Child-Pugh-Score und MELD-Score.....	59
4.1.8	Lebertransplantation	60
4.2	Schwächen und Stärken der vorliegenden Studie.....	61
4.3	Ausblick in die Zukunft	62
5	Zusammenfassung	65
6	Literaturverzeichnis	69
7	Danksagung und Widmung	79
	Abkürzungsverzeichnis und Begriffserklärungen	81
	Abbildungsverzeichnis.....	83
	Tabellenverzeichnis	84

1 Einleitung

Die Leberzirrhose stellt in den USA die häufigste Ursache einer erworbenen Immundefizienz dar [Such et al. 2005]. Bakterielle Infektionen treten bei etwa einem Drittel der stationären Aufenthalte dieser Patienten auf. Neben Harnwegsinfekten, Pneumonien und Bakteriämien ist mit etwa 25% die häufigste bakterielle Infektion die SBP [Garcia-Tsao 2005]. Im Rahmen von Untersuchungen asymptomatischer ambulanter Patienten mit Aszites zeigten sich SBP-Prävalenzen von 0,57% [Nousbaum et al. 2007] und 3,5% [Evans et al. 2003].

Pathophysiologisch wird durch die eingeschränkte Immunkompetenz wegen Leberzirrhose von einer initial erhöhten Darmwandpermeabilität und bakteriellen Überwucherung der Dünndarmschleimhaut (IBO), mit daraus folgender Translokation von Bakterien in das Portalvenensystem und die mesenterialen Lymphknoten ausgegangen. Aufgrund einer Beeinträchtigung des retikuloendothelialen Systems und einer Leukozytendysfunktion folgt eine Bakteriämie. Die eingeschränkten Abwehrmechanismen können in der Summe schließlich zur SBP führen [Parsi et al. 2004, Such et al. 2005].

In den frühen 1970er Jahren lag die Mortalität bei Erkrankung an einer SBP bei 80-90%. In den 1980er und 1990er Jahren konnte in einigen randomisierten kontrollierten Studien die therapeutische Wirksamkeit bestimmter Antibiotikagruppen bei SBP nachgewiesen werden. Bei einem Keimspektrum von nahezu ausschließlich gram-negativen Bakterien fanden deren Ergebnisse Eingang in ein internationales Konsensuspapier mit der Empfehlung der Gabe von Cephalosporinen der dritten Generation, Amoxicillin mit Clavulansäure oder Fluorchinolonen [Rimola et al. 2000]. Durch die Standardisierung der diagnostischen Kriterien mit routinemäßiger Aszitespunktion, Untersuchung des Aszites auf Zellzahl und pathologische Keime, Abnahme von Blutkulturen und die genannte antibiotische Therapie [Such et al. 2005] sowie die Behandlung mit Albumin [Sort et al. 1999] sank die Mortalität Ende der 1990er Jahre auf Werte zwischen 10% und 23% [Sort et al. 1999, Ricart et al. 2000, Terg et al. 2000].

Als eines der Hauptprobleme in der SBP-Therapie hat sich in den letzten Jahren die Zunahme von Infektionen mit gram-positiven Keimen und Enterobacteriaceae mit Antibiotikaresistenzen herausgestellt [Fernandez et al. 2002, Cholongitas et al. 2005].

Für andere bakterielle Infektionen, insbesondere Sepsis und nosokomialen Pneumonien, wurde aufgezeigt, dass die schnelle Einleitung einer adäquaten Antibiotikatherapie von größter Wichtigkeit ist. So kann die mangelnde Abdeckung der pathogenen Mikroorganismen durch ein empirisches Antibiotikaregime zu einer erhöhten Mortalität führen.

Um diese Relevanz auch für die SBP zu untersuchen, wurde die vorliegende Studie an einem gastroenterologisch-hepatologischen Zentrum bei hospitalisierten SBP-Patienten durchgeführt. Es erfolgte die Untersuchung der Rate an Therapieversagern unter den im Untersuchungszeitraum zur Behandlung der SBP empfohlenen Standardantibiotika mit den entsprechenden Resistenzen kulturell nachgewiesener Erreger und deren Einfluss auf die Mortalität.

2 Patienten und Methoden

2.1 Definitionen

Im Folgenden sollen Begriffe definiert und erklärt werden, die für die vorliegende Arbeit wesentlich sind.

2.1.1 Spontan Bakterielle Peritonitis

Die Spontan Bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine eigene Entität bei Patienten mit Leberzirrhose und wird definiert über eine Infektion des zuvor sterilen Aszites ohne intraabdominelle Infektionsquelle. Die Zellzahl von ≥ 250 neutrophilen Granulozyten pro μl Aszites ohne Vorgeschichte eines abdominal-chirurgischen Eingriffs innerhalb der letzten Woche vor Erkrankung, unter Ausschluss einer sekundären Peritonitis und fehlenden malignen Zellen in der Asziteszytologie, führte in der vorliegenden Studie entsprechend zur Diagnosestellung einer SBP [Albillos et al. 2005].

Bei einer sekundär bakteriellen Peritonitis im Rahmen eines Abszesses oder einer freien Perforation eines Bauchorgans zeigen sich in den meisten Fällen mehrere Tausend neutrophile Granulozyten pro μl Aszites und ein polymikrobiell (mehr als zwei verschiedene Keime in der Gramfärbung bzw. Asziteskultur) durchsetzter Aszites. Zusätzlich spricht dafür die Erfüllung von mindestens zwei der drei folgenden Kriterien in der Aszitesdiagnostik: Gesamtprotein $> 1\text{g/dl}$ / LDH höher als oberer Grenzwert im Serum / Glucose $< 50\text{mg/dl}$ [Runyon 2004].

Da nach [Albillos et al. 2005] die SBP fast immer eine monomikrobielle Infektion ist, wurden Patienten mit Zellzahlen von >5000 Zellen pro μl Aszites oder zwei verschiedenen in der mikrobiologischen Diagnostik kultivierten Mikroorganismen nur eingeschlossen, wenn entsprechende radiologische Diagnostik (Röntgenaufnahme oder Computertomographie des Abdomens) mit negativem Ergebnis und Aszitesuntersuchungen (Zelldifferenzierung / Gesamtprotein / LDH / Glucose) vorlagen. Patienten mit polymikrobiellen Infektionen wurden ausgeschlossen.

2.1.2 Antibiotikatherapie

Unter vorangegangener bzw. vorheriger Antibiotikatherapie oder Vorantibiose versteht der vorliegende Text die Antibiotikagabe in Folge einer akuten Infektion oder eine kurzzeitige Antibiotikaprohylaxe als Folge eines Akutereignisses (meist obere gastrointestinale Blutung) in den drei Monaten vor Erkrankung an der SBP.

Prophylaktische Antibiotikabehandlung oder SBP-Prophylaxe bezeichnet die Dauereinnahme von Antibiotika, um eine Ersterkrankung bzw. eine weitere Episode einer SBP zu verhindern (Primär- bzw. Sekundärprophylaxe).

Als empirische Antibiose oder auch Standardantibiotikatherapie, Standardantibiose bzw. Standardantibiotikaregime wird die Gabe eines Cephalosporins der dritten Generation (Cefotaxim oder Ceftriaxon) oder eines Aminopenicillins (Piperacillin oder Ampicillin oder Amoxicillin) in Verbindung mit Betalactamaseinhibitor (Sulbactam oder Clavulansäure) oder eines Fluorchinolons der zweiten Generation (Ciprofloxacin) charakterisiert.

Initiale Breitspektrumantibiose bezeichnet eine von Beginn an durchgeführte Therapie mit Vancomycin oder einem Carbapenem als Monotherapie oder in Kombinationen.

Unter Therapieeskalation wird die Änderung einer antibiotischen Therapie - ergänzend oder ersetzend - zugunsten einer anderen Wirkstoffgruppe mit breiterem oder gezieltem Spektrum verstanden.

2.1.3 Zeiträume

Infektionen wurden als nosokomial betrachtet, wenn sie mehr als 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme diagnostiziert wurden.

Als Zeitraum für vorangegangene Krankenhausaufenthalte wurde ein Zeitraum von drei Monaten festgelegt.

Als Liegedauer wurde die Dauer des aktuellen Krankenhausaufenthalts vom Zeitpunkt der Diagnosestellung einer SBP an bis zur Entlassung, Verlegung oder bis zum Tod bezeichnet.

2.1.4 Child-Pugh-Score

[Pugh et al. 1973] etablierten den ersten Score zur Beurteilung der Schwere einer Leberzirrhose in drei Stadien (A, B und C). Der Child-Pugh-Score dient zur Stadieneinteilung der Leberzirrhose und einer Abschätzung der Prognose des Patienten.

Er bezeichnet eine Gesamtpunktzahl, die anhand von fünf Kriterien errechnet wird (Tabelle 2-1).

Als Maß der Gerinnungsstörung verwendeten [Pugh et al. 1973] eine Verlängerung der Prothrombinzeit in Sekunden. Da dieser Wert sich je nach untersuchendem Labor bei fehlender Standardisierung unterscheiden kann, wurde er im Lauf der Zeit durch die international standardisierte INR (International Normalized Ratio) abgelöst.

Unter hepatischer Enzephalopathie versteht man Bewusstseinsstörungen, die durch die Abnahme der Entgiftungsfunktion der Leber entstehen. Stadium I subsummiert Störungen von Antrieb und Feinmotorik und eine erkennbare Verminderung der Bewusstseinslage mit zunehmendem Schlafbedürfnis. In Stadium II kommen neben einer zunehmenden Schläfrigkeit (Somnolenz) ausgeprägte Gedächtnisstörungen und die verminderte Orientierung zu Ort und Zeit hinzu. Stadium III zeigt einen schlafenden, erweckbaren Zustand (Sopor) mit unzusammenhängender Sprache, Orientierungsverlust, verminderter Reaktion auf Schmerzreize, Inkontinenz, Spastik und Ataxie. Im Stadium IV befindet sich der Patient im Coma hepaticum mit tiefer Bewusstlosigkeit ohne Reaktion auf Schmerzreize und Erlöschen der Muskeleigenreflexe.

Der Child-Pugh-Score kann Werte von 5 bis 15 Punkten annehmen. 5-6 Punkte bezeichnen eine Leberzirrhose Stadium A, 7-9 Punkte Stadium B und 10-15 Punkte Stadium C.

Tabelle 2-1: Kriterien des Child-Pugh-Score nach [Pugh et al. 1973]

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit
Gesamtbilirubin (Serum)	<2,0	2,0-3,0	>3,0	mg/dl
Albumin (Serum)	>3,5	2,8-3,5	<2,8	g/dl
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2	
Aszites (im Ultraschall)	Keiner	Wenig	Moderat	
hepatische Enzephalopathie	Keine	Stadium I-II	Stadium III-IV	

2.1.5 MELD-Score

Der Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score [Kamath et al. 2001, Wiesner et al. 2003] wird errechnet aus der Formel (Modifikation nach United Network for Organ Sharing – UNOS):

$$10 \times \{0,957 \times \ln(\text{Kreatinin}) + 0,378 \times \ln(\text{Gesamtbilirubin}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643\}.$$

Verwendet wurden hierbei die vom Institut für klinische Chemie des Klinikums rechts der Isar bestimmten Serumwerte [mg/dl] von Kreatinin und Gesamtbilirubin und die INR aus Citratblut.

Als Minimalwert in der genannten Formel müssen Werte >1 mg/dl bzw. >1 für die INR eingesetzt werden. Bei innerhalb der letzten Woche vor Berechnung durchgeführter Dialyse wird der Kreatininwert auf den dafür einsetzbaren Maximalwert 4 mg/dl festgesetzt. Für das Gesamtbilirubin ist kein nicht mehr einsetzbarer Maximalwert definiert. Der MELD-Score dient zur validen Abschätzung der Schwere einer Lebererkrankung und der Dringlichkeit einer Lebertransplantation anhand von Werten von 6 bis 40. Je größer hierbei der MELD-Score ist, desto höher wird die Dringlichkeit einer Lebertransplantation.

2.2 Patientenscreening und Patientenzahlen

Um einen Überblick über in die Studie einzuschließende Patienten zu bekommen, wurde zunächst aus dem Institut für Klinische Chemie des Klinikums rechts der Isar eine Datenbank angefordert, die alle Patienten mit erhöhten Zellzahlen im Aszites im Zeitraum Januar 2002 bis August 2006 enthielt. Diese ergab eine Anzahl von 739 Patienten.

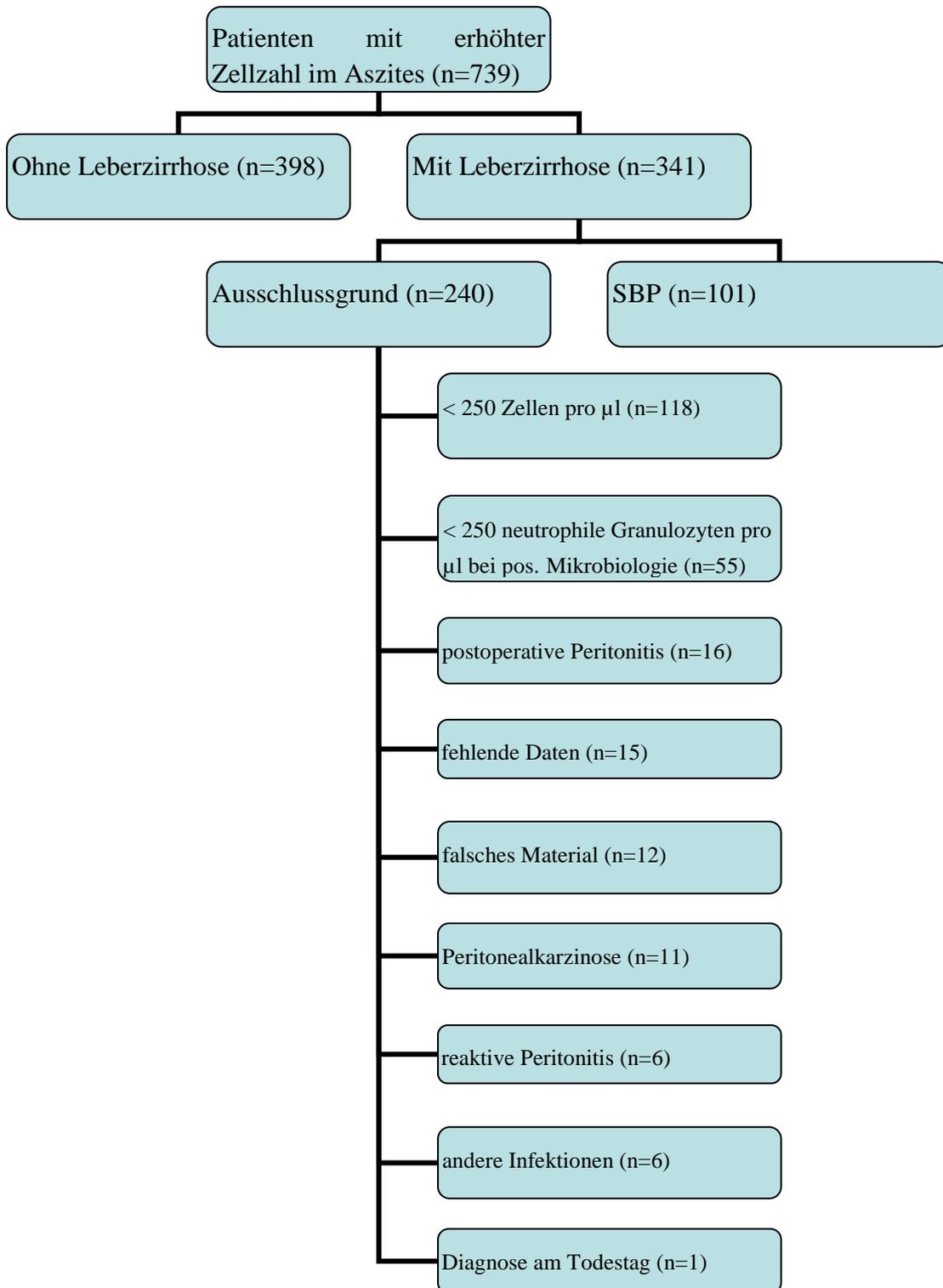
Abbildung 2-1 beschreibt das daraufhin durchgeführte Patientenscreening und die Ausschlussgründe entsprechend der oben genannten Definition.

Zuerst wurden mit Hilfe des am Klinikum rechts der Isar verwendeten Krankenhausinformationssystems der Firma SAP und der dazugehörigen Serverdatenbank oder anhand archivierter Akten alle Patienten ohne Leberzirrhose ausgeschlossen (n=398).

Es fanden sich nach dem Screening der 341 Patienten mit Leberzirrhose 101 Patienten mit einer SBP, die in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden. Ausgeschlossen wurden folgende 240 Leberzirrhotiker: 118 wegen einer Zellzahl unterhalb der Grenze

von 250 Zellen pro μl Aszites und 122, bei denen zwar 250 Zellen pro μl Aszites oder mehr nachgewiesen waren, jedoch andere Ausschlussgründe zum Tragen kamen (weniger als 250 neutrophile Granulozyten pro μl Aszites bei positiver Mikrobiologie (n=55), postoperative Peritonitis (n=16), fehlende Daten (n=15), falsches Material wie Pleurapunktat oder Abstrich (n=12), Peritonealkarzinose (n=11), reaktive Peritonitis mit hauptsächlichlicher Lymphozytenerhöhung in der Leukozytendifferenzierung (n=6), andere Infektionen (n=6) und Diagnosestellung am Todestag (n=1)). Nicht eingeschlossen wurden anhand dieses Screenings Patienten mit Nachweis eines Keimes im Aszites ohne Überschreitung des Granulozyten-Grenzwertes (MNB), weil der MNB in fast zwei Drittel der Fälle ohne Therapie spontan ausheilt und somit bei oft fehlender Symptomatik nicht als Variante der SBP betrachtet wird. Eine positive Mikrobiologie war, wie beschrieben, keine Voraussetzung zum Einschluss. Es wurden also auch Fälle von überschrittenem Grenzwert der Anzahl neutrophiler Granulozyten im Aszites ohne Keimnachweis (CNNA) eingeschlossen. Der CNNA gilt als Variante der SBP. [Such et al. 2005].

Abbildung 2-1: Patientenscreening mit Patientenzahlen



2.3 Patientenbogen

Um alle relevanten Daten im Überblick zu erfassen, wurde zu Beginn ein System zur Registrierung jedes einzelnen der 101 SBP-Patienten entworfen. Je ein Bogen wurde zur individuellen Datenerfassung angelegt, siehe Abbildung 2-2. Anhand der Patientenakten und der Serverdatenbank am Klinikum rechts der Isar wurden die Informationen für die einzelnen Patientenbögen eruiert. Das waren neben den Personendaten der Patienten (Name, Alter und Geschlecht) auch die Aufnahmedaten (Datum, Neuaufnahme oder Verlegung aus einer anderen Klinik, Behandlung auf Normal- oder Intensivstation, Aufnahmesymptome und die folgende Liegedauer). Aus medizinischer Sicht waren der Leberstatus (Ätiologie der Leberzirrhose, Child-Pugh-Score und MELD-Score), Daten zur SBP (SBP in Vorgeschichte und SBP-Prophylaxe, nosokomial oder ambulante erworbene Erkrankung, Zellzahlen und mikrobiologisches Keimspektrum mit Resistenzen), Ergebnisse angesetzter Blutkulturen und die Medikamentengabe im Verlauf (Vorangegangene und aktuelle Antibiotikatherapie, Humanalbumin) von Interesse. Ferner wurden Krankenhausaufenthalte in den letzten drei Monaten vor Erkrankung registriert und Daten zum outcome (Entlassung, Verlegung oder Tod) erfasst.

Abbildung 2-2: Patientenbogen zur individuellen Datenerfassung

<p>Name: Aufnahmedatum:</p> <p>Alter:</p> <p>Geschlecht:</p> <p>Neuaufnahme / Verlegung aus anderer Klinik:</p> <p>Behandlung auf Normal- oder Intensivstation:</p> <p>Symptome bei Aufnahme:</p> <p>Liegedauer:</p> <p>Leberstatus:</p> <p>- Ätiologie der Leberzirrhose:</p> <p>- MELD-Score bei Aufnahme:</p> <p style="margin-left: 40px;">Kreatinin im Serum Gesamtbilirubin im Serum = ENR im Citratblut</p> <p>- Child-Pugh-Score bei Aufnahme:</p> <p style="margin-left: 40px;">Albumin im Serum Gesamtbilirubin im Serum ENR im Citratblut = Hepatische Enzephalopathie Aszites</p>	<p>SBP:</p> <p>- SBP in Vorgeschichte:</p> <p>- SBP-Prophylaxe:</p> <p>- nosokomial / ambulant erworben:</p> <p>- Zellzahlen:</p> <p>- Keime und Resistenzen:</p> <p>Blutkulturergebnis:</p> <p>Vorangegangene Antibiotikatherapie:</p> <p>Aktuelle Antibiotikatherapie:</p> <p>Hummaltumgebung:</p> <p>Vorangegangener Krankenhausaufenthalt:</p> <p>Outcome:</p>
--	--

2.4 Mikrobiologische Tests

Entsprechend dem Standardvorgehen im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München wurden für die mikrobiologische Analyse eine aerobe und eine anaerobe Blutkulturflasche des BACTEC™ Systems (Becton Dickinson Deutschland, Heidelberg, Deutschland) am Krankenbett jeweils mit mindestens 10 ml Aszites beimpft.

Die Kulturen wurden für fünf Tage bei 37°C inkubiert. Zu Kontrollzwecken und um das Versagen der automatischen Auswertung des BACTEC™ Systems auszuschließen, wurde jede Flasche nach dem Ende der Inkubationsperiode sowohl aerob (Schokoladenagar in 10% CO₂) als auch anaerob (anaerober Schädler-Agar) kultiviert. Angezüchtete Keime wurden identifiziert mit Hilfe des API® oder VITEK® Systems (BioMérieux Deutschland, Nürtingen, Deutschland). Die Testung der Antibiotikaempfindlichkeit erfolgte entweder mit Blättchentest oder Messung der Minimalen Hemm-Konzentration mit Hilfe des VITEK® Systems (BioMérieux

Deutschland, Nürtingen, Deutschland) oder des Etest[®] Systems (AB Biodisk, Solna, Schweden) gemäß den Anforderungen des Clinical and Laboratory Standards Institute (wie in [CLSI 2008] und in vorangegangenen Ausgaben veröffentlicht).

Mikroorganismen, die bei der Resistenztestung in vitro unverminderte Empfindlichkeit gegenüber dem jeweiligen Antibiotikum zeigten, wurden in der vorliegenden Arbeit als sensibel eingeordnet. Sowohl bei der Testung intermediär empfindliche als auch resistente Mikroorganismen wurden als resistent eingestuft.

2.5 Statistische Analyse, Einteilung in Untergruppen und Vergleich

Zur statistischen Analyse wurde eine Datei in dem Statistikprogramm SPSS für Windows angelegt, um die Daten in einen Rahmen zur erleichterten statistischen Auswertung zu betten. Die statistische Analyse wurde mit SPSS 15.0 für Windows durchgeführt.

Kategoriale Variablen, also nominal oder ordinal skalierte Variablen, wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Fisher-Test verglichen.

Nicht-parametrische (nicht kontinuierliche) Daten wurden unter Einsatz des verteilungsfreien Mann-Whitney-Tests verglichen, weil die Beurteilung der Normalverteilung durch den Kolmogorov-Smirnoff-Test bei einigen Parametern auf eine nicht-normale Verteilung hinwies.

Neben der Analyse der Patientencharakteristika und -daten aller in die Studie eingeschlossener Patienten erfolgte die Unterteilung in zwei Untergruppen jener Patienten, die initial eine der empfohlenen first-line Antibiosen erhalten hatten.

Eine erste Analyse verglich alle Patienten, bei denen eine Therapieeskalation notwendig war, mit denen, die keiner Therapieeskalation zugeführt wurden hinsichtlich ihrer Charakteristika und klinischen Daten einschließlich Keimspektrum, Resistenzen nachgewiesener Erreger und Mortalität.

Eine zweite Analyse wurde durchgeführt, um die Subgruppen der überlebenden und nicht-überlebenden Patienten unter empirischer Therapie zu vergleichen. Zwischen diesen Gruppen in einer univariaten Analyse ungleich verteilte Parameter wurden in binäre logistische Modelle eingegeben, um den Einfluss mehrerer Risikofaktoren auf die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens bzw. auf die Mortalität abzuschätzen. Vorangegangene Antibiotikatherapie, die Zahl neutrophiler Granulozyten im Aszites,

nosokomiale Infektion und Child-Pugh-Klassifikation wurden als unabhängige Variablen getestet bezüglich der Notwendigkeit einer Änderung des Antibiotikaregimes als abhängiger Variable. Mit der Mortalität als abhängiger Variable wurden die Notwendigkeit der Therapieeskalation, der MELD-Score und die INR als unabhängige Variablen getestet.

p-Werte $<0,05$ wurden als signifikant betrachtet und p-Werte $>0,1$ führten zu einem nachträglichen Ausschluss der Variablen aus dem binären logistischen Modell gemäß der Prozedur nach Ward.

Parametrische Daten wurden als Mittelwert (\pm Standardabweichung) und nicht-parametrische Daten als Median (25ste Perzentile – 75ste Perzentile) angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika und Patientendaten

101 Fälle von SBP wurden in die Studie eingeschlossen. Patientencharakteristika, klinische und wichtige biochemische Daten der Patienten werden in Tabelle 3-1 zusammengefasst.

3.1.1 Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsalter der SBP-Patienten betrug 55,9 ($\pm 10,1$) Jahre und das männliche Geschlecht (n=77, 76,2%) überwog gegenüber dem weiblichen (n=24, 23,8%).

3.1.2 Aufnahme und Ätiologie der Leberzirrhose

Die Anzahl an Verlegungen aus umliegenden Krankenhäusern lag bei 39 und somit der Anteil der von auswärtigen Kliniken verlegten SBP-Patienten bei 38,6%. Dem stehen 62 (61,4%) elektive oder über die Notaufnahme erfolgte Neuaufnahmen gegenüber.

Bei sieben Patienten bestanden mehrere mögliche Ursachen der Leberzirrhose, zum Beispiel Alkoholmissbrauch und chronische Hepatitis B oder C. In der Übersicht kommt es deshalb zu Mehrfachnennungen. Die häufigste Ursache der zur SBP führenden Leberzirrhose war der chronische Alkoholabusus (n=76 von 101, 75,2%). Bei einigen Patienten (n=22 von 101, 21,8%) fand sich eine chronische Virushepatitis B oder C als Ursache. Bei acht Patienten blieb die Ursache kryptogen, bei einem war es ein Budd-Chiari-Syndrom und bei einem eine Autoimmunreaktion (andere Ursachen n=10 von 101, 9,9%).

3.1.3 Aufnahmesymptome und nosokomial oder ambulant erworbene SBP

In der vorliegenden Studie ist der Anteil der nosokomial Erkrankten (n=70, 69,3%) höher als der ambulant (n=31, 30,7%) Erkrankten.

Bei jedem Patienten wurden auch mehrere zum Zeitpunkt der Aufnahme vorliegende Symptome registriert:

Die vier häufigsten Aufnahmesymptome waren Aszites bei hydropischer Dekompensation der Leberzirrhose (n=60 von 101, 59,4%), eine gastrointestinale

Blutung (n=17 von 101, 16,8%, davon 11 Ösophagusvarizenblutungen, 10,9%), Enzephalopathie (n=18 von 101, 17,8%) und schlechter Allgemeinzustand (AZ) mit Fieber (n=19 von 101, 18,8%).

Die 70 Patienten mit nosokomialer SBP wurden ursprünglich aufgenommen aufgrund von Aszites (n=29 von 70, 41,4%), hepatischer Enzephalopathie (n=12 von 70, 17,1%), gastrointestinalen Blutungen (n=11 von 70, 15,7% davon 8 Ösophagusvarizenblutungen, 11,4%), akutem auf chronischem Leberversagen (n=10 von 70, 14,3%), Nierenversagen (n=6 von 70, 8,6%), schlechtem AZ mit Fieber (n=6 von 70, 8,6%), Evaluation einer TIPSS-Anlage bzw. Lebertransplantationslistung (n=6 von 70, 8,6%), Evaluation bei Verdacht auf ein HCC (n=5 von 70, 7,1%), Pneumonie (n=3 von 70, 4,3%), Anämie (n=2 von 70, 2,9%), Budd-Chiari-Syndrom (n=1 von 70, 1,4%), Choledocholithiasis (n=1 von 70, 1,4%), Hyperkaliämie (n=1 von 70, 1,4%) und Akutem Koronarsyndrom (n=1 von 70, 1,4%).

Unter den 31 Patienten mit ambulant erworbener SBP waren die Aufnahmegründe Aszites (n=31 von 31, 100%), gastrointestinale Blutung (n=6 von 31, 19,4% davon 3 Ösophagusvarizenblutungen, 9,7%), Enzephalopathie (n=6 von 31, 19,4%), schlechter AZ mit Fieber (n=13 von 31, 41,9%), Evaluation bei Verdacht auf ein HCC (n=3 von 31, 9,7%), akut auf chronisches Leberversagen (n=3 von 31, 9,7%), Anämie (n=1 von 31, 3,2%) und Budd-Chiari-Syndrom (n=1 von 31, 3,2%).

3.1.4 Vorangegangene Klinikaufenthalte und Krankenhausverweildauer

72 (71,3%) Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erkrankung an der SBP einen Krankenhausaufenthalt in den vorangegangenen drei Monaten in der Vorgeschichte.

Die mediane Krankenhausverweildauer der Patienten nach der Stellung der Diagnose SBP lag bei 15 Tagen (6-24). Darauf folgte entweder die Entlassung, Verlegung oder der Tod des Patienten.

3.1.5 SBP-Vorgeschichte, SBP-Prophylaxe, vorherige Antibiotikatherapie

Von den 101 untersuchten Patienten hatten insgesamt 26 (25,7%) innerhalb von drei Monaten vor ihrer Erkrankung eine Antibiotikatherapie erhalten.

In insgesamt 17 Fällen (16,8%) war eine SBP-Prophylaxe mit einem Fluorchinolon zur Verhinderung einer Ersterkrankung (Primärprophylaxe, n=12, 11,9%) oder weiteren Episode (Sekundärprophylaxe, n=5, 5,0%) einer SBP durchgeführt worden. Davon

unabhängig hatten 17 (16,8%) Patienten bereits in ihrer Vorgeschichte eine SBP-Episode erlitten, von denen somit 12 Patienten keine Sekundärprophylaxe erhalten hatten.

Bei fünf der 17 SBP-Patienten unter primär- und sekundärprophylaktischer Therapie waren Keime (*Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* und zweimal *Escherichia coli*) nachweisbar, die alle resistent auf Ciprofloxacin waren, was einer Resistenzrate der kulturpositiven SBP von 100% auf ein Fluorchinolon entspricht. Zwei Keimnachweise (*Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli*) fielen auf die fünf Patienten unter sekundärprophylaktischer Therapie, drei Keimnachweise (*Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecium* und *Escherichia coli*) auf die 12 Patienten mit primärprophylaktischer Therapie. Die Häufigkeit der Keimnachweise in diesen beiden Gruppen unterschied sich aber nicht signifikant ($p=0,472$).

Es zeigten also mindestens 29 % der Patienten unter prophylaktischer Therapie eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen, wobei bei 12 Fällen (71%) bei fehlendem Keimnachweis keine Aussage bezüglich der Resistenz getroffen werden kann. *E. faecium* war auf keines der drei Standardantibiotika sensibel, die restlichen auf Cefotaxim oder Ampicillin/Sulbactam.

Die Mortalität unter den 12 Patienten der Primärprophylaxegruppe lag bei 66,7%, bei den fünf Patienten unter Sekundärprophylaxe bei 40%, ohne sich signifikant zu unterscheiden ($p=0,314$).

3.1.6 Child-Pugh-Stadium und MELD-Score

Zum Zeitpunkt der Aufnahme wiesen 36 der Patienten (35,6%) ein Child-Pugh-Stadium B auf und 65 (64,4%) befanden sich im der schlechtesten Prognose zuzuordnendem Stadium C.

Der mittlere MELD-Score lag bei Aufnahme bei 23,5 ($\pm 8,7$).

3.1.7 Mikrobiologie und Klinische Chemie

Bei den mikrobiologischen Untersuchungen ergaben sich in 41 von 101 Fällen (40,6%) positive Befunde aus Aszites oder Blut, indem ein oder zwei Mikroorganismen angezüchtet werden konnten. Davon zeigten sich in zehn von 41 Fällen (24,4%) Resistenzen der Erreger gegen die initiale Antibiotikatherapie. 39 von 101 Patienten

(38,6%) hatten positive Asziteskulturen und sechs von 101 (5,9%) positive Blutkulturen.

Für die Gesamtzellzahl pro μl Aszites ergab sich für alle 101 Patienten ein Median von 1370 (710-3818). Die mediane Zellzahl nachgewiesener neutrophiler Granulozyten pro μl Aszites lag bei 816 (356-2763).

Die zur Berechnung des MELD-Scores benötigten drei Laborparameter sind Gesamtbilirubin im Serum, Kreatinin im Serum und die INR. Ersterer nahm einen Median von 5,0 mg/dl (2,0-14,8) bzw. 86 $\mu\text{mol/l}$ (34-253) an. Das Kreatinin im Serum betrug im Median 1,4 mg/dl (1,0-2,4) bzw. 124 $\mu\text{mol/l}$ (88-212), die INR 1,7 (1,4-2,0).

3.1.8 Albuminsubstitution

Von den 101 untersuchten Patienten hatten 55 nach drei bzw. 60 nach fünf Tagen eine Substitutionstherapie mit Humanalbumin erhalten. Diese lag bei 0,15 (0-1,07) g/kg Körpergewicht nach drei Tagen bzw. 0,34 (0-1,54) g/kg Körpergewicht nach fünf Tagen. Eine Albuminmenge von 2,5 g/kg Körpergewicht oder mehr nach drei Tagen wurde in fünf Fällen erreicht.

3.1.9 Intensivstation und Krankenhausmortalität

Im Rahmen des Klinikaufenthaltes wurden bei über der Hälfte der 101 Patienten eine Verlegung auf die Intensivstation für einen oder mehr Tage notwendig (n=55, 54,5%). Die Krankenhausmortalität lag bei 47,5% (n=48).

Tabelle 3-1: Basischarakteristika und klinische Daten aller Patienten mit SBP

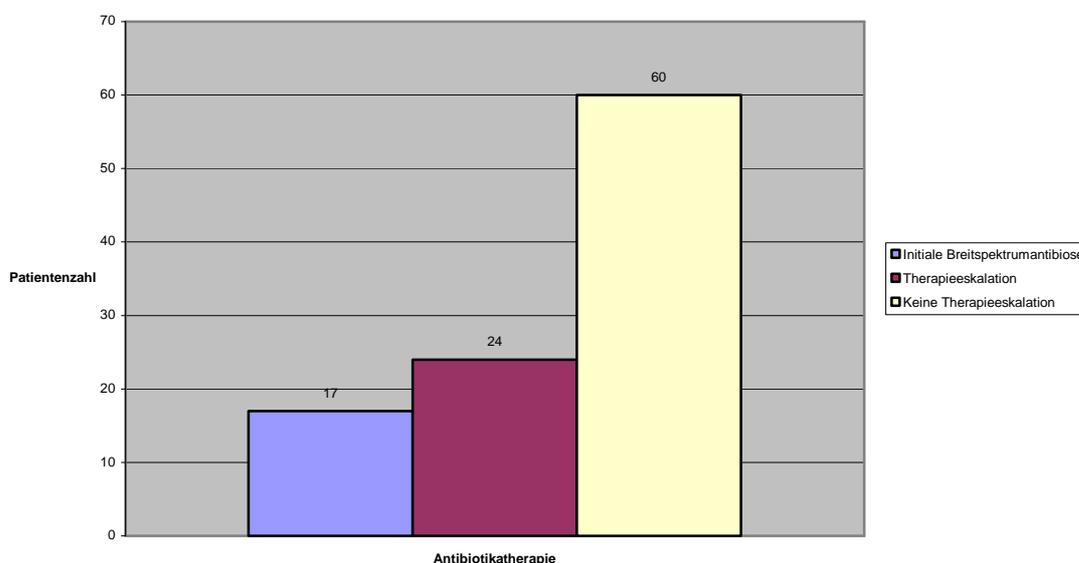
Alter in Jahren	55,9 (\pm 10,1)
Geschlecht männlich / weiblich	77 (76,2%) / 24 (23,8%)
Aufnahmeart Verlegung / Neuaufnahme	39 (38,6%) / 62 (61,4%)
Ätiologie der Leberzirrhose Alkoholabusus / viral / andere	76 (75,2%) / 22 (21,8%) / 10 (9,9%)
Häufigste Aufnahmesymptome Aszites / GI-Blutung / Enzephalopathie / schlechter AZ mit Fieber	60 (59,4%) / 17 (16,8%) / 18 (17,8%) / 19 (18,8%)
Infektionsweise ambulant / nosokomial	31 (30,7%) / 70 (69,3%)

Krankenhausaufenthalt in den drei Monaten vor SBP	72 (71,3%)
Krankenhausverweildauer in Tagen	15 (6-24)
SBP in Vorgeschichte	17 (16,8%)
SBP-Prophylaxe	17 (16,8%)
vorangegangene Antibiotikatherapie	26 (25,7%)
Child-Pugh-Stadium Stadium B / Stadium C	36 (35,6%) / 65 (64,4%)
MELD-Score	23,5 (\pm 8,7)
Patienten mit positiven Kulturen → Keimresistenzen auf initiale Antibiose	41 (40,6%) → 10 von 41 (24,4%)
Patienten mit positiven Asziteskulturen	39 (38,6%)
Patienten mit positiven Blutkulturen	6 (5,9%)
Gesamtzellzahl pro μ l Aszites	1370 (710-3818)
Neutrophile Granulozyten pro μ l Aszites	816 (356-2763)
Gesamtbilirubin (Serum) [μ mol/l] [mg/dl]	86 (34-253) 5,0 (2,0-14,8)
Kreatinin (Serum) [μ mol/l] [mg/dl]	124 (88-212) 1,4 (1,0-2,4)
INR	1,7 (1,4-2,0)
Albuminsubstitution (insgesamt nach drei Tagen) in g/kg Körpergewicht	0,15 (0-1,07)
Albuminsubstitution (insgesamt nach fünf Tagen) in g/kg Körpergewicht	0,34 (0-1,54)
Intensivstation	55 (54,5%)
Krankenhausmortalität	48 (47,5%)

3.2 Initiale Antibiotikatherapie

Wie im Patienten- und Methodenteil beschrieben wurden die 101 Patienten bezüglich der initialen Antibiotikatherapie auf zwei Kriterien hin untersucht. Zuerst wurden in einer Gruppe diejenigen Patienten zusammengefasst, welche von Beginn an eine Breitspektrumantibiose erhalten hatten (n=17). Als zweites wurden die übrigen 84 Patienten analysiert und alle Patienten ohne Therapieeskalation (n=60) und alle mit Eskalation der Therapie (n=24) in je eine Gruppe eingeteilt (Abbildung 3-1). Die Basischarakteristika und klinischen Daten der jeweiligen Gruppen sind in Tabelle 3-2 zusammengefasst.

Abbildung 3-1: Zahl der Patienten mit initialer Breitspektrumantibiose, empirischer Antibiose mit Therapieeskalation und empirischer Antibiose ohne Therapieeskalation

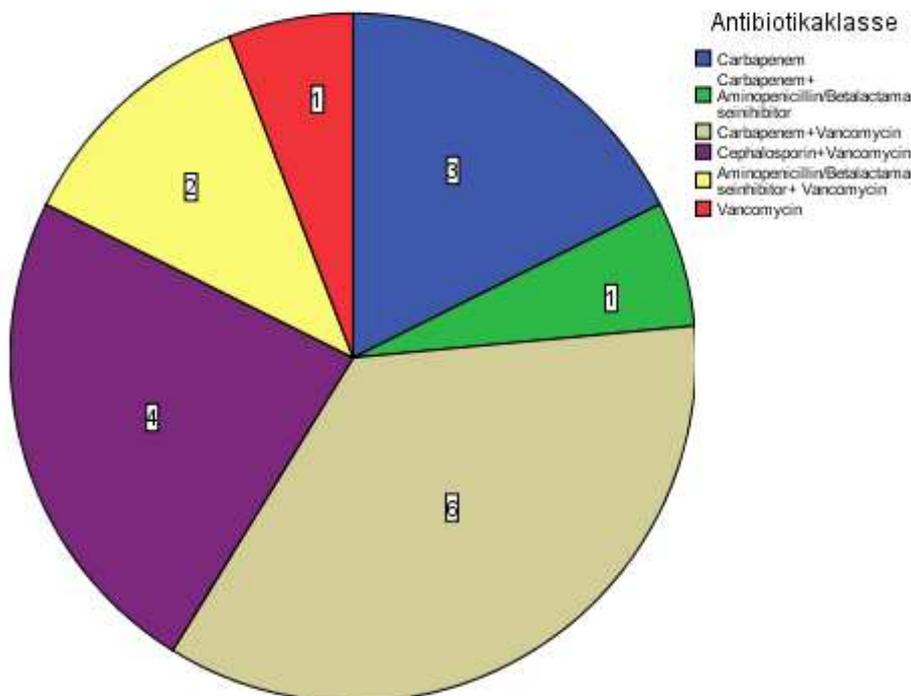


3.2.1 Patienten unter initialer Breitspektrumantibiose

17 Patienten erhielten eine initiale Antibiotikabehandlung, die ein größeres Keimspektrum abdeckt als die empfohlenen Antibiotikaregimes.

Bei einem von diesen wurde Vancomycin als Monotherapie, bei sechs zusätzlich zu einem Cephalosporin der dritten Generation (n=2) oder einem Aminopenicillin mit Betalactamasehemmstoff (n=4) gegeben, bei sechs kombiniert mit einem Carbapenem. Vier Patienten erhielten ein Carbapenem als first-line Therapie, davon drei monotherapeutisch und einer kombiniert mit Aminopenicillin mit Betalactamaseinhibitor (Abbildung 3-2).

Abbildung 3-2: Eingesetzte Antibiotika bei initialer Breitspektrumantibiose



12 (70,6%) Patienten wurden aus anderen Kliniken zuverlegt, bei drei (17,6%) wurde eine ambulant erworbene SBP erkannt, sechs (35,3%) hatten eine SBP-Prophylaxe erhalten, bei drei (17,6%) fand sich in der Vorgeschichte bereits eine SBP und neun (52,9%) Patienten hatten aus anderen Gründen zuvor bereits eine Antibiotikatherapie erhalten. 14 (82,4%) Patienten mussten in den letzten drei Monaten vor Erkrankung an der SBP bereits stationär behandelt werden. Bis auf einen Patienten mit Child-Pugh-Stadium B der Leberzirrhose befanden sich alle anderen dieser Gruppe in Stadium C (n=16, 94,1%). Der mittlere MELD-Score lag bei 30,0 ($\pm 8,8$).

In acht der Fälle (47,1%) führte die mikrobiologische Diagnostik zu einem positiven Befund und einer von diesen acht isolierten Keime (entspricht einem Anteil von 12,5%) zeigte Keimresistenzen gegenüber der initialen Antibiotikatherapie, fünf (62,5%) gegenüber mindestens einem und zwei (25%) gegenüber allen drei Standardantibiotika. Drei Keime (37,5%) waren sensibel auf alle drei Standardantibiotika.

16 der 17 Patienten (94,1%) wurden aufgrund einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks auf einer Intensivstation behandelt. Die mediane Krankenhausverweildauer vom Tag der Diagnose SBP an betrug 12 (6-25) Tage und die Krankenhausmortalität in der Gruppe lag bei 82,4% (n=14). Von den 17 Patienten

hatten 14 nach drei bzw. 15 nach fünf Tagen eine Substitutionstherapie mit Humanalbumin erhalten. Diese lag bezogen auf alle 17 Fälle bei 0,92 (0,27-1,77) g/kg Körpergewicht nach drei Tagen bzw. 1,33 (0,54-2,40) g/kg Körpergewicht nach fünf Tagen. Eine Albuminmenge von 2,5 g/kg Körpergewicht oder mehr nach drei Tagen wurde in einem Fall erreicht.

Eine Zusammenstellung der Daten findet sich in Tabelle 3-2, Spalte 1.

3.2.2 Patienten unter empirischer Antibiose

84 Patienten (Tabelle 3-2, Spalte 2 und 3) wurden initial mit einer der etablierten empirischen Therapien behandelt: Cefotaxim (n=54, 64%), Amoxicillin/Clavulansäure (n=17, 20%) oder intravenöses Ciprofloxacin (n=13; 16%). Diese 84 Fälle wurden erneut unterteilt, ob das initiale Antibiotikaregime eskaliert werden musste (n=24) oder nicht (n=60) und dann die Daten dieser beiden Gruppen untereinander verglichen.

Von den mit Ciprofloxacin behandelten Patienten hatte keiner eine Prophylaxe mit einem Fluorchinolon erhalten, fünf hatten zuvor Betalactam-Antibiotika bekommen zur Therapie von anderen Infektionen, die nicht im Zusammenhang mit der SBP standen. Zusätzlich zur Antibiose hatten 41 der 84 Patienten innerhalb von drei und 45 innerhalb von fünf Tagen Humanalbumin erhalten. Diese lag bezogen auf alle 84 Fälle bei 0 (0-0,97) g/kg Körpergewicht nach drei Tagen bzw. 0,65 (0-1,14) g/kg Körpergewicht nach fünf Tagen. Eine Albuminmenge von 2,5 g/kg Körpergewicht oder mehr nach drei Tagen wurde in vier Fällen erreicht. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Überleben und Nicht-Überleben im Vergleich zu Patienten, die kein Albumin erhalten hatten (p=0,05).

3.2.2.1 Gruppe ohne Therapieeskalation

Bei 60 von 84 (71,4%) der Patienten, die eines der Standardantibiotika erhielten, war keine Therapieeskalation nötig (Tabelle 3-2, Spalte 2).

18 (30,0%) Patienten wurden aus anderen Kliniken zuverlegt, bei 19 (31,7%) wurde eine ambulant erworbene SBP erkannt, sieben (11,7%) hatten eine SBP-Prophylaxe erhalten, bei elf (18,3%) fand sich in der Vorgeschichte bereits eine SBP und acht (13,3%) Patienten hatten aus anderen Gründen zuvor bereits eine Antibiotikatherapie erhalten. 40 (66,7%) Patienten mussten in den letzten drei Monaten vor Erkrankung an der SBP bereits stationär behandelt werden. Jeweils etwa die Hälfte der Gruppe befand

sich in Child-Pugh-Stadium B der Leberzirrhose (n=29, 48,3%) bzw. in Stadium C (n=31, 51,7%). Der mittlere MELD-Score lag bei 21,2 ($\pm 8,0$).

In 20 der Fälle (33,3%) führte die mikrobiologische Diagnostik zu einem positiven Befund. Eine (5,0%) dieser Proben zeigte Keimresistenzen gegenüber der initialen Antibiotikatherapie, zehn (50%) gegenüber mindestens einem und keine gegenüber allen drei Standardantibiotika. Sensibel auf alle drei Standardantibiotika waren sechs Keime (30%).

22 (36,7%) Patienten wurden auf einer Intensivstation behandelt, die mediane Liegedauer ab dem Tag der SBP-Diagnose lag bei 15 (6-23) Tagen und die Krankenhausmortalität in der Gruppe lag bei 31,7% (n=19).

Von den 60 Patienten hatten 29 nach drei bzw. 32 nach fünf Tagen eine Substitutionstherapie mit Humanalbumin erhalten. Diese lag bezogen auf alle 60 Fälle bei 0 (0-0,80) g/kg Körpergewicht nach drei Tagen bzw. 0 (0-1,07) g/kg Körpergewicht nach fünf Tagen. Eine Albuminmenge von 2,5 g/kg Körpergewicht oder mehr nach drei Tagen wurde in zwei Fällen erreicht.

3.2.2.2 Gruppe mit Therapieeskalation

Bei 24 von 84 Patienten (28,6%) wurde die Therapie nach 4 (3-7) Tagen geändert (Tabelle 3-2, Spalte 3).

Gründe dafür waren eine sich verschlechternde klinische Situation (n=7) bzw. unverändert hohe Zahlen (Abnahme der Zellzahl um weniger als 25% innerhalb der ersten 48 Stunden) neutrophiler Granulozyten im Aszites (n=9) oder Antibiotikaresistenz der kultivierten Mikroorganismen (n=8).

Neun Patienten (37,5%) wurden aus anderen Kliniken zuverlegt, bei neun (37,5%) wurde eine ambulant erworbene SBP erkannt, vier (16,7%) hatten eine SBP-Prophylaxe erhalten, bei drei (12,5%) fand sich in der Vorgeschichte bereits eine SBP und neun (37,5%) Patienten hatten aus anderen Gründen zuvor bereits eine Antibiotikatherapie erhalten. 18 (75,0%) Patienten mussten in den letzten drei Monaten vor Erkrankung an der SBP bereits stationär behandelt werden. Sechs (25,0%) der Patienten befanden sich in Child-Pugh-Stadium B der Leberzirrhose und 18 (75,0%) in Stadium C. Der mittlere MELD-Score lag bei 24,5 ($\pm 8,3$).

17 (70,8%) Patienten wurden auf einer Intensivstation behandelt, die mediane Liegedauer ab dem Tag der SBP-Diagnose lag bei 19 (10-25) Tagen und die

Krankenhausmortalität bei persistierender Infektion in der Gruppe betrug 62,5% (n=15). Neun Patienten erholten sich nach der Therapiemodifikation.

Von den 24 Patienten hatten 12 nach drei bzw. 13 nach fünf Tagen eine Substitutionstherapie mit Humanalbumin erhalten. Diese lag bezogen auf alle 24 Fälle bei 0 (0-1,34) g/kg Körpergewicht nach drei Tagen bzw. 0,13 (0-1,87) g/kg Körpergewicht nach fünf Tagen. Eine Albuminmenge von 2,5 g/kg Körpergewicht oder mehr nach drei Tagen wurde in zwei Fällen erreicht.

In 13 Fällen (54,2%) führte die mikrobiologische Diagnostik zu einem positiven Befund. Acht von diesen Proben (61,5%) zeigten Keimresistenzen gegenüber der initialen Antibiotikatherapie, zehn (76,9%) gegenüber mindestens einem und vier (30,8%) gegenüber allen drei Standardantibiotika. Sensibel auf alle drei Standardantibiotika waren zwei Keime (15,4%).

Initiale Antibiose waren in 14 Fällen ein Cephalosporin der dritten Generation, in sechs Fällen ein Aminopenicillin mit Betalactamaseinhibitor und in vier Fällen ein Fluorchinolon. In der Gruppe der dann therapeutisch eskalierten Fälle bezogen auf alle mit einem Cephalosporin behandelten Patienten war somit bei 14 von 54 (25,9%) die Erstantibiose inadäquat, bei Aminopenicillin+Betalactamasehemmer in sechs von 17 (35,3%) Fällen und bei Fluorchinolon in vier von 13 (30,8%).

Eskaliert, somit ersetzt oder ergänzt, wurde die erste antibiotische Therapie im Verlauf mit dem Nitroimidazol Metronidazol (n=1), dem Fluorchinolon Ciprofloxacin (n=1), dem Carbapenem Imipenem (n=2), dem Aminoglykosid Gentamicin (n=2), einem Aminopenicillin mit Betalactamaseinhibitor (n=4), einem Cephalosporin der dritten Generation (n=4), oder dem Glykopeptid Vancomycin (n=10).

Bezogen auf die initiale Antibiose waren die eskalierenden Antibiotika:

1. Cephalosporin der dritten Generation: Metronidazol (n=1), Imipenem (n=2), Gentamicin (n=1), Aminopenicillin mit Betalactamaseinhibitor (n=3), Vancomycin (n=7).
2. Aminopenicillin mit Betalactamaseinhibitor: Ciprofloxacin (n=1), Gentamicin (n=1), Vancomycin (n=1), anderes Aminopenicillin mit Betalactamaseinhibitor (n=1), Cephalosporin der dritten Generation (n=2).
3. Fluorchinolon: Cephalosporin der dritten Generation (n=2), Vancomycin (n=2).

3.2.2.3 Vergleich der Gruppen ohne und mit Therapieeskalation unter empirischer Antibiose

Im Vergleich beider Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Alterstruktur ($p=0,280$), Geschlechterverteilung ($p=0,741$) und Krankenhausverweildauer ($p=0,158$). Auch in der Anzahl aus anderen Kliniken verlegter Patienten ($p=0,506$), vorangegangener Krankenhausaufenthalte ($p=0,455$), Patienten mit nosokomial oder ambulant erworbener SBP ($p=0,506$) und der Zellzahl neutrophiler Granulozyten ($p=0,230$) ergab sich keine signifikante Differenz.

Ferner hatten auch nicht signifikant unterschiedlich viele Patienten eine SBP in der Vorgeschichte ($p=0,517$) und eine SBP-Prophylaxe ($p=0,539$) oder eine andere Antibiotikatherapie vor Diagnose einer SBP ($p=0,408$) erhalten.

Die Krankenhausmortalität war in der Gruppe signifikant höher, in der eine Modifikation der Therapie vonnöten war, als in der Gruppe ohne Therapieänderung (62,5% vs. 31,7%, $p=0,009$). Zusätzlich war bei der ersten Gruppe signifikant häufiger eine intensivmedizinische Therapie notwendig (70,8% vs. 36,7%, $p=0,005$). Die Lebererkrankung war bei diesen Patienten (Child-Pugh-Stadium C) signifikant häufiger fortgeschrittener (75% vs. 51,7%, $p=0,042$), was sich auch an der höheren INR ($p=0,004$) in dieser Gruppe widerspiegelt. Ein Unterschied bei Bilirubin ($p=0,610$) und Kreatinin ($p=0,891$) war nicht vorhanden, bezüglich des MELD-Scores zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,132$).

In der Substitutionsmenge von Humanalbumin bestand ebenfalls kein Unterschied ($p=0,606$ nach drei Tagen und $p=0,623$ nach fünf Tagen).

Bezüglich der Keimresistenzen auf Antibiotika zeigten sich in den beiden Gruppen auch deutliche Unterschiede. In der Patientengruppe mit Therapieeskalation erwies sich die initiale Antibiose signifikant häufiger als inadäquat (61,5% vs. 5%, $p<0,001$). Ein inadäquat therapierter Patient (entspricht den genannten fünf Prozent) in der Gruppe ohne Therapieeskalation verstarb im Krankenhaus. Bei den Resistenzen auf mindestens ein Standardantibiotikum (76,9% vs. 50%, $p=0,297$) bzw. Sensibilität auf alle Standardantibiotika (15,4% vs. 30%, $p=0,127$), ergab sich kein signifikanter Unterschied. Bezogen auf die Resistenz auf alle drei Standardantibiotika war der Unterschied signifikant (30,8% vs. 0%, $p=0,014$).

Tabelle 3-2: Basischarakteristika und klinische Daten von Patienten mit initialer Breitspektrumantibiose, empirischer Antibiose ohne und mit Therapieeskalation und deren Vergleich

	Spalte 1 17 Patienten mit initialer Breitspektrum- antibiose	Spalte 2 60 Patienten ohne Eskalation der Therapie	Spalte 3 24 Patienten mit Eskalation der Therapie	Spalte 2 vs. Spalte 3
Alter in Jahren	53,6 (±10,1)	56,8 (±8,6)	55,2 (±13,3)	p=0,280
Geschlecht männlich	12 (70,6%)	47 (78,3%)	18 (75,0%)	p=0,741
Verlegung	12 (70,6%)	18 (30,0%)	9 (37,5%)	p=0,506
Verweildauer in Tagen	12 (6-25)	15 (6-23)	19 (10-25)	p=0,158
Krankenhausmortalität	14 (82,4%)	19 (31,7%)	15 (62,5%)	p=0,009
Intensivstation	16 (94,1%)	22 (36,7%)	17 (70,8%)	p=0,005
vorangegangene Krankenhausaufenthalte	14 (82,4%)	40 (66,7%)	18 (75,0%)	p=0,455
ambulant erworben	3 (17,6%)	19 (31,7%)	9 (37,5%)	p=0,608
Child-Pugh-Stadium C	16 (94,1%)	31 (51,7%)	18 (75,0%)	p=0,042
MELD-Score	30,0 (±8,8)	21,2 (±8,0)	24,5 (±8,3)	p=0,132
SBP-Prophylaxe	6 (35,3%)	7 (11,7%)	4 (16,7%)	p=0,539
Vorangegangene Antibiotikatherapie	9 (52,9%)	8 (13,3%)	9 (37,5%)	p=0,408
SBP in Vorgeschichte	3 (17,6%)	11 (18,3%)	3 (12,5%)	p=0,517
positive Kulturen	8 (47,1%)	20 (33,3%)	13 (54,2%)	p=0,077
→ Keimresistenzen auf initiale Antibiose	→ 1 (12,5%)	→ 1 (5,0%)	→ 8 (61,5%)	→ p<0,001
→ Keimresistenzen auf mindestens ein Standardantibiotikum	→ 5 (62,5%)	→ 10 (50%)	→ 10 (76,9%)	→ p=0,297
→ Keimresistenzen auf alle drei Standardantibiotika	→ 2 (25,0%)	→ 0 (0%)	→ 4 (30,8%)	→ p=0,014
→ Keimresistenzen auf kein Standardantibiotikum	→ 3 (37,5%)	→ 6 (30,0%)	→ 2 (15,4%)	→ p=0,127
Neutrophile Granulozyten pro µl Aszites	725 (393-1711)	547 (306-3188)	1012 (540-5063)	p=0,230
Serum-Bilirubin [µmol/l] [mg/dl]	270 (62-481) 15,8 (3,6-28,1)	74 (29-180) 4,3 (1,7-10,5)	75 (34-192) 4,4 (2,0-11,2)	p=0,610

Serum-Kreatinin [μmol/l] [mg/dl]	186 (115-354) 2,1 (1,3-4,0)	106 (88-186) 1,2 (1,0-2,1)	124 (88-248) 1,4 (1,0-2,8)	p=0,891
INR	1,8 (1,4-2,3)	1,6 (1,2-2,0)	2,0 (1,6-2,3)	p=0,004
Albuminsubstitution (insgesamt nach drei Tagen) in g/kg Körpergewicht	0,92 (0,27- 1,77)	0 (0-0,80)	0 (0-1,34)	p=0,606
Albuminsubstitution (insgesamt nach fünf Tagen) in g/kg Körpergewicht	1,33 (0,54- 2,40)	0 (0-1,07)	0,13 (0-1,87)	p=0,623

3.3 Keimspektrum

Positive Kulturergebnisse erhielt man bei 41 (von 101) Patienten (40,6%). Bei 37 wurde ein einzelner Mikroorganismus gezüchtet, bei vier Patienten jeweils zwei. Insgesamt konnte somit die Resistenztestung von 45 Keimbelastungen (37 Einfachinfektionen, vier Doppelinfektionen) durchgeführt werden. Es fanden sich hierbei Hefepilze (2 von 45; 4,4%), gram-positive Bakterien (21 von 45; 46,7%) und gram-negative Bakterien (22 von 45; 48,9%).

Die kultivierten Mikroorganismen und das Material (Aszites- oder Blutkultur), aus dem sie gezüchtet wurden, werden in Tabelle 3-3 aufgeführt.

3.3.1 Kulturnachweis von zwei Erregern

Candida albicans wurde hierbei aus zwei Proben gezüchtet, einmal kombiniert mit *Escherichia coli*, einmal mit *Enterococcus faecium*. In zwei Fällen wurden sowohl *Escherichia coli* als auch *Enterococcus faecium* gefunden.

3.3.2 Kulturnachweis eines Erregers

Bei den monomikrobiellen Infektionen fanden sich gram-negative und gram-positive Bakterien. Unter ersteren dominierte *Escherichia coli* mit 14 von 37 (37,8%) positiven Proben. Andere Enterobacteriaceae (*Proteus vulgaris*, *Klebsiella oxytoca*, unklassifiziert) wurden in drei Fällen gefunden (8,1%) und *Pseudomonas aeruginosa* in einem Fall (2,7%). Obligate Anaerobier traten in zwei Fällen (5,4%) auf, zum einen

gram-negative *Bacteroides fragilis* und zum anderen das gram-positive *Clostridium perfringens*. Weitere gram-positive Bakterien waren *Enterococcus faecium* (n=7, 18,9%) und andere Kokken (n=10, 27,0%).

3.3.3 Nachgewiesene Erreger in ambulanten und nosokomialen Fällen

Von den 31 ambulanten Fällen ergab sich bei 12 (38,7%) ein monomikrobieller Keimnachweis. Auf nosokomial erworbener Seite zeigten sich 29 von 70 (41,4%) positive Kulturergebnisse inklusive der vier Fälle mit Nachweis von zwei Erregern. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit eines Erregernachweises zwischen nosokomialer und ambulanter Gruppe ($p=0,797$). Auch bezüglich der einzelnen gezüchteten Erreger oder Erregergruppen bezogen auf die Anzahl der nachgewiesenen Erreger in der Gruppe (12 ambulant und 33 nosokomial erworben) zeigten sich keine auffälligen Unterschiede im Keimspektrum zwischen ambulant und nosokomial erworbener SBP (*Escherichia coli*: 5 ambulant (41,7%) und 12 nosokomial (36,4%); andere *Enterobacteriaceae*: 1 ambulant (8,3%) und 2 nosokomial (6,1%); *Enterococcus faecium*: 3 ambulant (25,0%) und 7 nosokomial (21,2%); andere gram-positive Kokken: 2 ambulant (16,7%) und 8 nosokomial (24,2%); *Pseudomonas aeruginosa*: 1 nosokomial (3,0%); obligate Anaerobier: 1 ambulant (8,3%) und 1 nosokomial (3,0%); *Candida albicans*: 2 nosokomial (6,1%)).

3.3.4 Nachgewiesene Erreger bei Patienten mit Vorantibiose

Schlüsselt man die Erregerverteilung unter den 26 Patienten mit einer Vorantibiose auf, ergibt sich bei 12 von diesen Patienten ein Erregernachweis, wobei sich alle vier Doppelinfectionen in dieser Gruppe befinden. Die beiden in der Studie erfolgten Nachweise von Hefepilzen befanden sich ebenfalls in dieser Gruppe. Lässt man die beiden Nachweise von *Candida albicans* außer Acht, ergeben sich 14 Bakteriennachweise.

Tabelle 3-3: kultivierte Mikroorganismen und Kulturmaterial

Mikroorganismus:	Kultur aus:
Escherichia coli (n=17)	Aszites (n=16) Blut (n=2)
andere Enterobacteriaceae (n=3) → Proteus vulgaris (n=1) → Klebsiella oxytoca (n=1) → unklassifiziert (n=1)	Aszites (n=3)
Pseudomonas aeruginosa (n=1)	Aszites (n=1)
Obligate Anaerobier (n=2) → Bacteroides fragilis (n=1) → Clostridium perfringens (n=1)	Aszites (n=1) Blut (n=1)
Enterococcus faecium (n=10)	Aszites (n=10) Blut (n=1)
andere gram-positive Kokken (n=10) → Streptococcus pneumoniae (n=4) → Streptococcus agalactiae (n=2) → Streptococcus viridans (n=2) → Streptococcus downei (n=1) → Staphylococcus aureus (n=1)	Aszites (n=9) Blut (n=3)
Candida albicans (n=2)	Aszites (n=2)

3.4 Resistenzspektrum

Von den 43 (die beiden Funde von *Candida albicans* bleiben in diesem Teil ausgeschlossen) gefundenen bakteriellen Mikroorganismen waren 15 (34,9%) auf Cefotaxim resistent, 17 (39,5%) auf Amoxicillin/Clavulansäure und 21 (48,8%) auf Ciprofloxacin. 25 (58,1%) der isolierten Keime waren mindestens auf eines der drei und sechs davon (14,0%) gegen alle drei Antibiotika resistent. 11 Keime zeigten (25,6%) auf alle drei Empfindlichkeit.

In der Gruppe der 26 Patienten mit Vorantibiose und 14 Bakteriennachweisen waren jeweils zehn (71,4%) davon resistent auf Fluorchinolone bzw. Aminopenicilline mit Betalactamaseinhibitor und sieben (50%) auf Cephalosporine der dritten Generation. In dieser Gruppe fanden sich auch fünf der sechs in der Studie gefundenen Fälle, die Resistenzen auf alle drei Standardantibiotika zeigten. Im Vergleich zur Gruppe ohne vorherige Antibiose zeigt sich diesbezüglich ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$).

Setzt man den Vergleich bezüglich der Resistenz auf mindestens eines der drei Standardantibiotika an, ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,858$). Zusätzlich sind auch beide Nachweise von *Candida albicans* in der beschriebenen Gruppe zu finden, die als Hefepilze ebenfalls auf kein Antibiotikum ansprechen.

Es lagen keine Infektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) produzierende Enterobacteriaceae vor. Alle Enterokokken waren sensibel auf Vancomycin, somit fanden sich auch keine Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE).

Tabelle 3-4: kultivierte Mikroorganismen und deren Resistenzen gegen Standardantibiotika (Cefotaxim, CTA / Amoxicillin + Clavulansäure, ACA / Ciprofloxacin, CIP) bzw. Antimykotikum (Fluconazol, FLU)

Mikroorganismus:	Antibiotikum / Antimykotikum:	Zahl der Resistenzen:
Escherichia coli (n=17)	CTA ACA CIP	n=1 (5,9%) n=9 (52,0%) n=5 (29,4%)
andere Enterobacteriaceae (n=3) → <i>Proteus vulgaris</i> → <i>Klebsiella oxytoca</i> → unklassifiziert	CTA ACA CIP	n=2 (66,6%) n=2 (66,6%) n=2 (66,6%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=1)	CTA ACA CIP	n=1 (100%) n=0 n=0
Obligate Anaerobier (n=2) → <i>Bacteroides fragilis</i> → <i>Clostridium perfringens</i>	CTA ACA CIP	n=1 (50%) n=0 n=2 (100%)
<i>Enterococcus faecium</i> (n=10)	CTA ACA CIP	n=10 (100%) n=6 (60%) n=8 (80%)
andere gram-positive Kokken (n=10) → <i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=4) → <i>Streptococcus agalactiae</i> (n=2) → <i>Streptococcus viridans</i> (n=2) → <i>Streptococcus downei</i> (n=1) → <i>Staphylococcus aureus</i> (n=1)	CTA ACA CIP	n=0 n=0 n=4 (40%)
<i>Candida albicans</i> (n=2)	FLU	n=0

3.5 Mortalität

3.5.1 Gesamtmortalität

Insgesamt lag unter den 101 SBP-Patienten die Krankenhausmortalität bei 47,5% (n=48) und nach drei Monaten waren von 93 Patienten bereits 59 verstorben, was einer 3-Monats-Mortalität von 63,4% entspricht. Bei acht Patienten, die den primären Klinikaufenthalt überlebt hatten, konnte kein follow-up erhoben werden. Erwiesenermaßen überlebt haben somit die drei Monate nach Entlassung 34 Patienten.

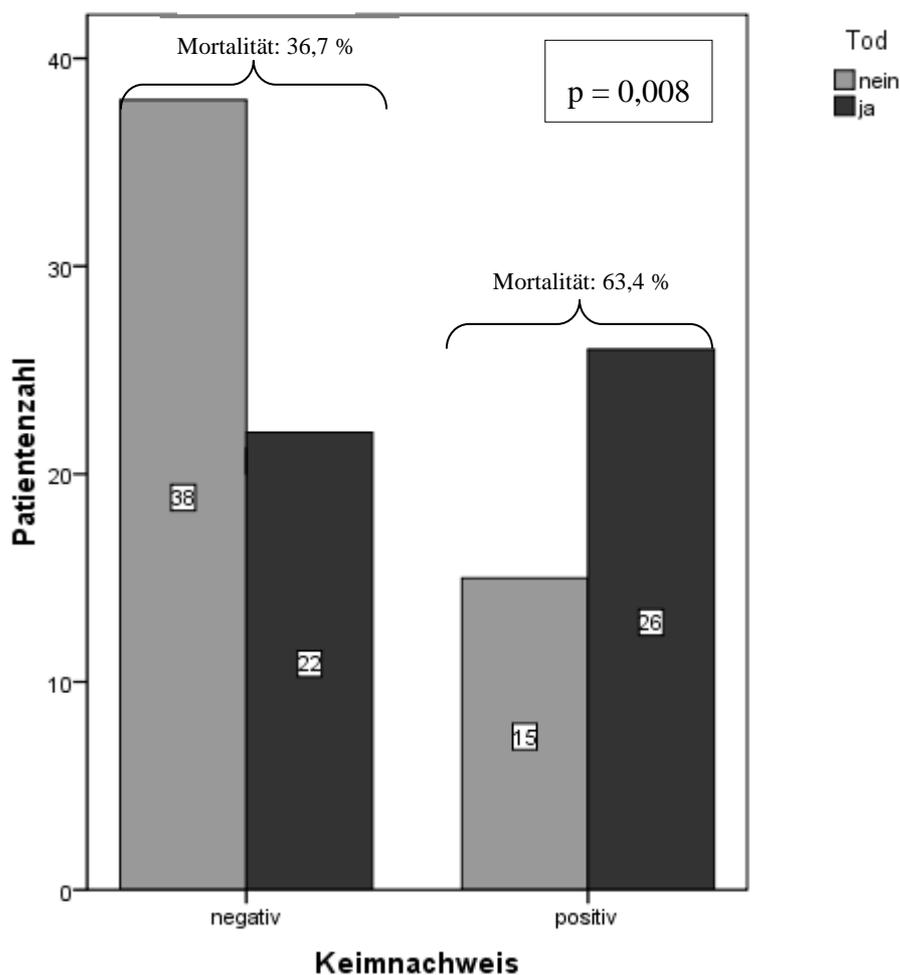
3.5.1.1 Mortalität bei nosokomial und ambulant erworbener SBP

Im Vergleich der nosokomialen mit den ambulanten Fällen ergab sich bezüglich der Krankenhausmortalität in beiden Gruppen kein Unterschied (nosokomial 33 von 70 und ambulant 15 von 31, $p=0,908$). Dasselbe gilt bezüglich der 3-Monatsmortalität (nosokomial 40 von 65 und ambulant 19 von 28, $p=0,562$) wobei in der nosokomialen Gruppe fünf Fälle und in der ambulanten Gruppe drei Fälle nicht nachverfolgt werden konnten.

3.5.1.2 Mortalität und Keimnachweis

Von den vier Patienten mit zwei verschiedenen Mikroorganismen im Aszites überlebte nur einer, der allerdings in den drei folgenden Monaten verstarb. Eine sekundär bakterielle Peritonitis wurde durch Laboruntersuchungen, Röntgenaufnahme (n=1) oder Computertomographie (n=3) des Abdomens ausgeschlossen und bei zwei Patienten konnte der Ausschluss anhand einer Autopsie bestätigt werden. Unter den 37 Patienten mit nur einem kultivierten Keim verstarben 23 bereits im Krankenhaus (59,5%) und ein weiterer in den folgenden drei Monaten. 12 überlebten mindestens 90 Tage nach Entlassung und von einem war kein follow-up möglich. Insgesamt lag somit die Krankenhausmortalität unter den Patienten mit Keimnachweis bei 63,4% (26 von 41). Die Mortalität aller Patienten mit Keimnachweis war signifikant erhöht ($p=0,008$) verglichen zu den (22 von 60, 36,7%) Patienten ohne Keimnachweis (siehe Abbildung 3-3).

Abbildung 3-3: Keimnachweis und Mortalität



Die Krankenhausmortalität war nicht signifikant erhöht bei Patienten mit Enterokokken-Infektionen verglichen zu Patienten mit anderem Keimbefallsmuster (80,0% vs. 58,1%, $p=0,21$).

Bei allen Patienten mit positiven Kulturen war die Mortalität signifikant erhöht bei denen mit einer ineffektiven Erstantibiose (90% vs. 52%, $p= 0,034$).

3.5.1.3 Mortalität und Aufenthalt auf der Intensivstation

Vergleicht man die Mortalität zwischen den Patienten, die im Rahmen der Therapie intensivmedizinisch behandelt wurden, und denen, die im Rahmen einer normalstationären Behandlung therapiert wurden, ergibt sich ein eindeutiges Bild. Intensivpflichtige Patienten starben signifikant häufiger ($p < 0,001$) als Patienten aus der zweiten Gruppe. Von den 55 mindestens einen Tag auf der Intensivstation behandelten Patienten verstarben im Krankenhaus 38 (69,1%), dagegen zehn von den alleine auf einer Normalstation therapierten 46 Patienten (21,7%). Gleiches ergibt sich für die 3-Monats-Mortalität ($p < 0,001$), die bei den intensiv therapierten Patienten bei 79,6% (43 von 54) lag im Vergleich zu den 41,0% ausschließlich auf Normalstation therapierten Patienten (16 von 39).

3.5.1.4 Mortalität und Prognose-Scores

Verstorbene Patienten hatten einen signifikant höheren MELD-Score als überlebende ($p < 0,001$). Ähnliches gilt für den Child-Pugh-Score. Von 38 Patienten mit Stadium Child B starben acht (21,1%), während bei Child C die Mortalität deutlich höher lag (61,5%) mit 40 von 65 Patienten ($p < 0,001$).

3.5.2 Mortalität bei Patienten unter initialer Breitspektrumantibiose

Von den 17 Patienten mit initialer Breitspektrumantibiose (Vancomycin oder Carbapenem) starben im Krankenhaus 14, was einer Krankenhausmortalität von 82,4% entspricht. Drei Patienten lebten auch nach einem Zeitraum von drei Monaten noch.

3.5.3 Mortalität bei Patienten unter empirischer Antibiose

In Tabelle 3-5 werden für die Gruppe an Patienten, die initial eine etablierte empirische Antibiose aus dem first-line Regime erhielten ($n=84$), ungleich verteilte klinische und Laborparameter erfasst.

Zur Krankenhausmortalität von 40,5% ($n=34$) dieser Gruppe kamen in den darauf folgenden drei Monaten elf weitere Todesfälle (von den 50 Patienten, die entlassen werden konnten) hinzu, von acht Patienten verlief die Erhebung des follow-up erfolglos. 31 Patienten waren somit nachgewiesen auch nach drei Monaten noch am Leben.

Bei 29 Patienten mit positiven Kulturen war die Krankenhausmortalität erhöht bei denen mit einer ineffektiven Erstantibiose (90% vs. 45%, $p = 0,032$).

Die Krankenhausmortalität war nicht signifikant erhöht bei Patienten mit Enterokokken-Infektionen verglichen zu Patienten mit anderem Keimbefallsmuster (71,4% vs. 57,7%, $p=0,509$).

Verglichen wurden nun die entlassenen mit den im Krankenhaus verstorbenen Patienten.

3.5.3.1 Parameter entlassener Patienten

Von den 84 Patienten mit initialer Standardantibiose konnten 50 wieder entlassen werden.

23 von ihnen (46,0%) befanden sich in Child-Pugh-Stadium C, der mittlere MELD-Score lag bei 20,3 ($\pm 7,7$). In 13 (26,0%) Fällen ergaben mikrobiologische Untersuchungen einen positiven Befund, wobei von den 12 gefundenen Erregern im Aszites einer resistent auf die initiale Antibiose war. Bei neun Patienten (18,0%) wurde die Therapie eskaliert und 15 (30,0%) wurden während ihres stationären Aufenthalts mindestens einen Tag intensivmedizinisch versorgt. Zytologisch zeigten sich 506 (322-1063) Granulozyten pro μl Aszites, laborchemisch ein Bilirubin von 61 (29-155) $\mu\text{mol/l}$ bzw. 3,6 (1,7-9,1) mg/dl und eine INR von 1,5 (1,2-2,0). Die Albuminsubstitution lag bei 0 (0-0,70) g/kg Körpergewicht nach drei Tagen bzw. 0 (0-0,80) g/kg Körpergewicht nach fünf Tagen.

3.5.3.2 Parameter im Krankenhaus verstorbener Patienten

Von den 84 Patienten mit initialer Standardantibiose verstarben 34 während des stationären Aufenthalts.

26 von ihnen (76,5%) befanden sich in Child-Pugh-Stadium C und der mittlere MELD-Score lag bei 24,8 ($\pm 8,1$). In 20 (58,8%) Fällen ergaben mikrobiologische Untersuchungen einen positiven Befund, wobei von den 17 gefundenen Erregern im Aszites acht resistent auf die initiale Antibiose waren. Bei 15 Patienten (44,1%) war eine Therapieeskalation nötig. 70,6% ($n=24$) wurden mindestens einen Tag intensivmedizinisch versorgt. Zytologisch zeigten sich 3197 (479-7723) Granulozyten pro μl Aszites, laborchemisch ein Bilirubin von 117 (46-211) $\mu\text{mol/l}$ bzw. 6,9 (2,7-12,4) mg/dl und eine INR von 1,9 (1,6-2,3). Die Albuminsubstitution lag bei 0,17 (0-1,60) g/kg Körpergewicht nach drei Tagen bzw. 0,27 (0-2,67) g/kg Körpergewicht nach fünf Tagen.

3.5.3.3 Vergleich der Gruppen entlassener und im Krankenhaus verstorbener Patienten unter empirischer Antibiose

Der statistische Vergleich der beiden Gruppen ergab bei einigen der eben erwähnten Parameter signifikante Unterschiede.

Die Gruppe der verstorbenen Patienten wies signifikant höhere Werte bei der Berechnung des mittleren MELD-Scores ($p=0,014$) und einen höheren Anteil an Patienten im Child-Pugh-Stadium C ($p=0,005$) auf.

Auch die Auswertung der mikrobiologischen Ergebnisse zeigte Unterschiede. In der Gruppe der verstorbenen Patienten waren mehr Kulturergebnisse positiv ($p=0,002$) und es zeigten sich mehr Resistenzen der Krankheitserreger ($p=0,026$).

Verstorbene Patienten wurden häufiger intensivmedizinisch behandelt ($p<0,001$) und waren auch häufiger einer Therapieeskalation ($p=0,009$) unterworfen.

Statistisch signifikante Unterschiede (niedrigere Werte bei Überlebenden) zeigten sich ebenfalls bei der INR ($p=0,004$) und der Zellzahl neutrophiler Granulozyten pro μl Aszites ($p=0,005$), jedoch nicht beim Gesamtbilirubinwert im Serum ($p=0,055$) und der gesamten parenteralen Albuminsubstitution nach drei Tagen ($p=0,062$) und nach fünf Tagen ($p=0,169$).

In einer multivariablen Analyse war die Mortalität unabhängig assoziiert mit einer Eskalation der Antibiotikatherapie (PE = 1,771, SE = 0,596, OR = 5,876, 95%-CI = 1,826-18,910, $p=0,003$), Neutrophilenzahl im Aszites (pro 500 Zellen: PE = 0,207, SE = 0,081, OR = 1,230, 95%-CI = 1,050-1,440, $p=0,010$) und MELD-Score (PE = 0,07, SE = 0,036, OR = 1,073, 95%-CI = 0,999-1,152, $p=0,052$). Child-Pugh-Score und INR wurden aus dem Modell eliminiert.

Tabelle 3-5: 84 Patienten mit initial empirischer Antibiose: ungleich zwischen überlebenden und nicht überlebenden Patienten verteilte Parameter

	Verstorbene Patienten (n=34)	Überlebende Patienten (n=50)	
Child-Pugh-Stadium C	26 (76,5%)	23 (46,0%)	$p=0,005$
MELD-Score	24,8 ($\pm 8,1$)	20,3 ($\pm 7,7$)	$p=0,014$
positive Kulturen	20 (58,8%)	13 (26,0%)	$p=0,002$
Anzahl der Resistenzen auf initiale Antibiose/ Anzahl kultivierter Erreger im Aszites	8/17 (47,1%)	1/12 (8,3%)	$p=0,026$

Therapieeskalation	15 (44,1%)	9 (18,0%)	p=0,009
Intensivbehandlung	24 (70,6%)	15 (30,0%)	p<0,001
Neutrophile Granulozyten pro μ l Aszites	3197 (479-7723)	506 (322-1063)	p=0,005
Serum-Bilirubin [μ mol/l]	117 (46-211)	61 (29-155)	p=0,055
[mg/dl]	6,9 (2,7-12,4)	3,6 (1,7-9,1)	
INR	1,9 (1,6-2,3)	1,5 (1,2-2,0)	p=0,004
Albuminsubstitution (insgesamt nach drei Tagen) in g/kg Körpergewicht	0,17 (0-1,60)	0 (0-0,70)	p=0,062
Albuminsubstitution (insgesamt nach fünf Tagen) in g/kg Körpergewicht	0,27 (0-2,67)	0 (0-0,80)	p=0,169

3.6 Lebertransplantation

Im weiteren Verlauf der Therapie wurde bei sieben der überlebenden Patienten eine Lebertransplantation durchgeführt. Sechs von Ihnen waren im Rahmen der Therapie der SBP auf der Intensivstation, alle waren bereits innerhalb der letzten drei Monate im Krankenhaus und alle erwarben ihre Infektion nosokomial, allerdings fand sich nur bei zwei Patienten eine SBP in der Vorgeschichte und keiner hatte eine SBP-Prophylaxe erhalten. Die mittlere Wartezeit bis zur Lebertransplantation betrug 4 ± 5 Monate (Minimum: 1 Monat, Maximum: 14 Monate). Einer der Patienten starb sofort im Rahmen der Transplantation, die sechs anderen überlebten weit länger als die drei Monate des follow-up. Diese Patienten wurden weiter verfolgt bis zu ihrem letzten Kontakt (ambulant oder stationär) im Klinikum rechts der Isar. Es zeigte sich hier eine mittlere Überlebenszeit von $45 \pm 20,7$ Monaten (Minimum: 7 Monate, Maximum: 65 Monate).

4 Diskussion

4.1 Interpretation und Vergleich mit Resultaten anderer Studien

4.1.1 Inadäquate Erstantibiose bei schweren Infektionen und Mortalität

Die Tendenz zum Einsatz von Breitspektrumantibiotika bei schwerkranken SBP-Patienten kann durch Veröffentlichungen über den Einfluss einer ineffektiven Antibiose auf die Mortalität bei kritisch kranken Patienten mit verschiedenen Infektionen erklärt werden. Zur SBP existieren bisher diesbezüglich wenige Daten. Deutlich mehr Studien wurden zu dieser Fragestellung bei Pneumonie, Sepsis oder anderen Infektionen durchgeführt.

4.1.1.1 Nosokomiale Pneumonien

Es wurde gezeigt, dass diejenigen Patienten mit auf Intensivstationen erworbenen Pneumonien einer höheren Mortalität unterliegen, bei denen eine Modifikation der empirischen Behandlung vonnöten war. In einer Studie wurde in 43,7 % der Fälle die Therapie modifiziert, hierbei wiederum in 62,1% aufgrund der mangelnden therapeutischen Breite des verordneten Antibiotikums - es zeigte sich in dieser Gruppe eine signifikant erhöhte Mortalität [Alvarez-Lerma 1996].

[Rello et al. 1997] wiesen bei beatmungsassoziierten, nosokomialen Pneumonien ebenfalls im Falle einer notwendigen Umstellung der Antibiose eine erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu adäquater Ersttherapie nach (37,0% vs. 15,4%, $p < 0,05$). In einer anderen Studie über beatmungsassoziierte nosokomiale Pneumonien lag die Mortalität bei Patienten mit adäquater initialer Therapie vor keimpositiver Bronchiallavage bei 38%, dagegen bei unzureichender Therapie bei 91% ($p < 0,001$). Diese überstieg tendenziell sogar die Mortalität in der Gruppe mit positiver BAL, die keine Antibiose erhalten hatten (60%, kein p berechnet) [Luna et al. 1997].

4.1.1.2 Andere Infektionen und Sepsis

Für andere Infektionen bei Patienten auf der Intensivstation wurden ähnliche Ergebnisse berichtet. [Leibovici et al. 1998] wiesen für Patienten mit Bakteriämie eine signifikant erhöhte Mortalität bei inadäquater Antibiotikagabe (20% vs. 34%, $p=0,0001$) nach, ebenso wie [MacArthur et al. 2004] für Patienten mit schwerer Sepsis bei Infektionen von Abdomen, Lunge, Blut oder unklarer Entität (33% vs. 43%, $p<0,001$). [Garnacho-Montero et al. 2003] zeigten für Patienten mit Sepsis ein achtfach erhöhtes Mortalitätsrisiko bei unzureichender Erstantibiose. [Kollef et al. 1999] wiesen für 655 intensivpflichtige, kritisch kranke Patienten mit nachgewiesener Infektion ebenfalls eine signifikant erhöhte Sterberate bei inadäquater Erstantibiose nach (42% vs. 17,7%, $p<0,001$).

Im Gegensatz dazu fand eine Studie, die alle stationären Patienten einer Klinik mit positiver Blutkultur mit gram-negativen Bakterien ($n=884$) einschloss, keine signifikante Assoziation zwischen ineffektiver initialer antibiotischer Therapie innerhalb der ersten 24 Stunden und Mortalität oder Krankenhausverweildauer. Dies ist möglicherweise auf die rasche Therapieanpassung zurückzuführen (nur 45 Patienten hatten länger als 48 Stunden eine inadäquate Antibiotikatherapie), ferner waren die initial ineffektiv therapierten Patienten signifikant seltener septisch und signifikant jünger. Jedoch gab es sogar in dieser Studie bei den wenigen eingeschlossenen Intensivpatienten (nur 26% aller Patienten waren auf einer Intensivstation) einen Trend in Richtung höherer Mortalität verglichen mit Patienten unter adäquater Initialtherapie. [Scarsi et al. 2006].

Die beschriebenen Studien legen nahe, dass bei schwer erkrankten Patienten der Einfluss einer unzureichenden initialen Therapie auf die Mortalität wesentlich ist und jede zeitliche Verzögerung bis zum Beginn einer effektiven Antibiose die Mortalität ansteigen lässt.

In den Leitlinien zur Behandlung der Sepsis finden diese Studien Eingang und es wird die schnelle Einleitung eines Antibiotikaregimes verlangt, das alle wahrscheinlich zu erwartenden Erreger abdeckt. Eine Abnahme von Material zur mikrobiologischen Untersuchung soll vor der Erstgabe eines Antibiotikums durchgeführt und die Therapie je nach Ergebnis rasch angepasst werden [Dellinger et al. 2004].

4.1.1.3 SBP

In der vorliegenden Studie ergaben sich eine Krankenhausmortalität von 47,5% und eine 3-Monats-Mortalität von 63,4% aller eingeschlossenen Patienten, wobei hier einschränkend erwähnt werden muss, dass acht Patienten aus der Berechnung der 3-Monats-Mortalität ausgeschlossen wurden, da kein follow-up erhoben werden konnte. Bei immerhin zehn Fällen eines positiven Keimnachweises zeigten sich Resistenzen der Erreger gegen die initiale Antibiotikatherapie.

Die Krankenhausmortalität war unter den Patienten mit empirischer Antibiose in der Gruppe signifikant höher, in der eine Modifikation der Therapie vonnöten war, verglichen zu der Gruppe ohne Therapieänderung (62,5% vs. 31,7%, $p=0,009$). Bei den Patienten mit positiven Kulturen war die Mortalität ebenfalls erhöht bei denen mit einer ineffektiven Erstantibiose (90% vs. 45%, $p=0,032$). In einer multivariablen Analyse war die Änderung der Antibiotikatherapie ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität, ebenso die Zahl neutrophiler Granulozyten im Aszites, die wahrscheinlich die Verzögerung zwischen Krankheitsausbruch und Diagnosestellung anzeigt. Obwohl in den beiden Gruppen keine Randomisierung erfolgte, zeigte die Verteilung einiger Patientencharakteristika (Alterstruktur, Geschlechterverteilung, Krankenhausverweildauer, Anzahl aus anderen Kliniken verlegter Patienten, vorangegangene Krankenhausaufenthalte, nosokomiale Infektionsrate, Zellzahl, SBP in der Vorgeschichte, SBP-Prophylaxe oder andere Antibiotikatherapie vor Diagnosestellung, MELD-Score) keine signifikanten Unterschiede. Diese Tatsache kann ein Hinweis sein, dass die Ergebnisse durch die fehlende Randomisierung nicht verzerrt sind, obwohl die Patienten der Eskalationsgruppe häufiger eine Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C aufwiesen.

Ähnliche Ergebnisse zeigten [Angeloni et al. 2008] auf. Bei 29 initial mit Cefotaxim therapierten Fällen einer SBP wurde als Kriterium für das Ansprechen der Therapie der Rückgang der neutrophilen Granulozyten im Aszites um 25% oder auf unter 250 pro μl herangezogen. Hierunter war nach 48 Stunden eine Therapieanpassung in zwölf Fällen (41%) nötig. Allerdings bestand kein signifikanter Unterschied der Krankenhausmortalität zwischen initial adäquat und initial inadäquat therapierter Gruppe (unter Einschluss weiterer neun Patienten, die initial ein anderes Antibiotikum erhalten hatten). Die Autoren führen als möglichen Grund die rasche

Therapieanpassung innerhalb von 48 Stunden an, was in deren Augen auch zu der niedrigen Krankenhausmortalität von unter 15% beitrug. Allerdings kann auch die geringe Fallzahl ein Grund hierfür sein.

4.1.2 Antibiotikaprofylaxe der SBP

Die Idee der langfristigen prophylaktischen Antibiotikagabe besteht in einer selektiven Darmdekontamination zur Verhinderung der bakteriellen Überwucherung der Dünndarmschleimhaut. Aus diesem Grund wurden von Anfang an schwer oder nicht resorbierbare orale Antibiotika untersucht. Ziel war es, gram-negative Bakterien abzutöten oder deren Zahl zu reduzieren, ohne Anaerobier und gram-positive Bakterien zu erfassen. [Bernard et al. 1998] zeigten bereits in einer Metaanalyse aus vier randomisierten, kontrollierten Studien zur SBP-Prophylaxe eine signifikante Überlebensverbesserung von im Mittel fünf Monaten bei antibiotischer Therapie von mindestens drei Monaten. Jede der vier zu Grunde liegenden Studien hatte im Einzelnen eine Abnahme der Infektionen mit gram-negativen Bakterien und der SBP-Fälle gezeigt, allerdings ohne Überlebensvorteil. Problematisch stellt sich in der Metaanalyse die Vermischung der prophylaktischen Ansätze der vier Studien dar. Bei einer hatten alle Patienten bereits zuvor eine SBP gehabt (Sekundärprophylaxe), bei einer weiteren keiner (Primärprophylaxe). In den beiden anderen waren die Fälle gemischt (Primär- und Sekundärprophylaxe).

In der vorliegenden Studie hatten von den 101 untersuchten Patienten insgesamt 26 vor ihrer Erkrankung eine Antibiotikatherapie erhalten. Bei 17 Patienten waren dies in 12 Fällen eine Primär- und in fünf eine Sekundärprophylaxe mit einem Fluorchinolon. Bei fünf prophylaktisch mit einem Fluorchinolon behandelten Patienten waren Mikroorganismen (*Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* und zweimal *Escherichia coli*) nachweisbar, die alle resistent auf Ciprofloxacin waren. Somit zeigte sich bei den Patienten mit Chinolonprophylaxe im Falle eines Keimnachweises immer eine Chinolonresistenz, bei allerdings geringer Zahl von nur fünf Erregernachweisen. Es zeigten also mindestens 29 % aller Patienten unter prophylaktischer Therapie eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen, wobei über 12 Fälle (71%) bei fehlendem Keimnachweis keine Aussage bezüglich der Resistenz getroffen werden kann. *E. faecium* war auf keines der Standardantibiotika sensibel, die restlichen auf Cefotaxim oder Ampicillin/Sulbactam. Die Mortalität der Patienten von

Primärprophylaxe- und Sekundärprophylaxegruppe unterschied sich nicht signifikant. Auch hatte die Prophylaxe keinen Einfluss auf die Notwendigkeit einer Therapieeskalation im Verlauf.

In den letzten Jahren wurden hierzu einige weitere Studien durchgeführt.

[Soares-Weiser et al. 2003] untersuchten in einer Metaanalyse von 13 randomisierten, kontrollierten Studien drei Gruppen stationärer Patienten mit Aszites unter prophylaktischer antibiotischer Therapie. Sie zeigten einen homogenen benefit für Patienten mit gastrointestinaler Blutung, bereits durchgemachter SBP und niedrigem Protein im Aszites bezüglich Mortalitätsreduktion (Reduktion des relativen Risikos um 26%) und Reduktion der Inzidenz bakterieller Infektionen (Reduktion des relativen Risikos um 60%) unabhängig von den Risikofaktoren. Hierbei ergab sich keine starke Evidenz für ein bestimmtes Antibiotikum, allerdings war die Reduktion des relativen Risikos bezüglich Inzidenz bakterieller Infektionen bei mit Fluorchinolonen therapierten Patienten leicht größer (65%) als bei anderen Wirkstoffen (51%). Es kann jedoch daraus nicht auf eine bessere prophylaktische Wirksamkeit von Fluorchinolonen geschlossen werden, da zum einen nur in vier der 13 Studien eine andere Wirkstoffgruppe verwendet worden war und zum anderen verschiedene Indikationen (siehe oben) die Ursache der Prophylaxe waren.

Primär- und Sekundärprophylaxe der SBP und deren Indikationen müssen also getrennt betrachtet werden.

4.1.2.1 Primärprophylaxe

Einigkeit besteht über den Nutzen einer primären Infektionsprophylaxe (kurzfristig zweimal täglich 400 mg Norfloxacin für sieben Tage) bei oberer gastrointestinaler Blutung aufgrund einer Inzidenz bakterieller Infektionen von 44% in dieser Patientengruppe und deren Assoziation mit Blutungsrezidiven und erhöhter Mortalität [Rimola et al. 2000]. [Runyon 2004] und auch eine aktuelle deutsche Leitlinie [Gerbes et al. 2011] schließen sich diesen Empfehlungen an.

Eine generelle Primärprophylaxe der SBP wurde und wird kontrovers diskutiert.

Zur Primärprophylaxe hatten [Llach et al. 1992] in einer multivariablen Analyse an 127 Patienten ohne vorherige SBP für die Entwicklung derselben nach drei Jahren follow-up die Gesamtproteinkonzentration (<1 g/dl) als unabhängigen Risikofaktor aufgezeigt.

Es wurde in den folgenden Jahren vermehrt über eine Primärprophylaxe der SBP nachgedacht.

[Novella et al. 1997] zeigten die Effektivität (signifikante Senkung der SBP-Inzidenzrate) einer dauerhaften Primärprophylaxe der SBP mit Norfloxacin bei Hochrisikopatienten (Leberzirrhotiker mit Aszites und einer Proteinkonzentration im Aszites $<1\text{g/dl}$ oder einem Serum-Bilirubin $>2,5\text{ mg/dl}$), betonten jedoch die Notwendigkeit der Risiko-Nutzen-Abwägung. Es wurde hierbei in zwei Gruppen randomisiert. Einschränkend ist allerdings die Tatsache, dass nicht placebo-kontrolliert, sondern eine dauerhafte Norfloxacingabe mit der auf den stationären Aufenthalt beschränkten verglichen wurde und ferner einige Patienten mit gastrointestinaler Blutung einbezogen wurden.

In einem internationalen Konsensuspapier fehlte ein Konsens für die Primärprophylaxe bei Hochrisikopatienten mit niedrigem Proteingehalt im Aszites ($<1\text{ g/dl}$). Bei einem Gesamtproteingehalt $>1\text{ g/dl}$ im Aszites wurde eine Primärprophylaxe nicht empfohlen [Rimola et al. 2000].

Nach [Runyon 2004] ist bei einem Aszitesproteingehalt $<1\text{ g/dl}$ oder einem Gesamt-Bilirubin $>2,5\text{ mg/dl}$ im Serum sowohl eine kurzfristige (im Rahmen eines stationären Aufenthalts) als auch eine langfristige Primärprophylaxe vertretbar.

Eine Indikation zur Primärprophylaxe sah wiederum [Garcia-Tsao 2005] aufgrund der mangelhaften Datenlage nicht.

Allerdings zeigen neuere Daten wieder die Tendenz zu einer Primärprophylaxe bei Risikofaktoren. Bei einer Gesamtzahl von 100 Patienten mit einer Gesamtproteinkonzentration von $<1,5\text{ g/dl}$ zeigte sich unter primärprophylaktischer Therapie eine signifikante Verbesserung bei 12-Monats-Überleben und bakterieller Infektionsfreiheit im Rahmen einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie (500 mg Ciprofloxacin/d vs. Placebo) mit 50 Patienten in jeder Gruppe. Allerdings ergab sich hier, bei ferner leicht erhöhtem Grenzwert ($<1,5\text{ g/dl}$) für die Gesamtproteinkonzentration im Aszites, verglichen zu den genannten Vorstudien keine signifikante Reduktion der SBP-Erkrankungen. Die Autoren führen diese Tatsache am ehesten auf die geringe Erkrankungsanzahl (sieben SBP in der Verumgruppe vs. zwei SBP in der Placebogruppe) zurück und schließen aufgrund der signifikanten Überlebensverbesserung und Reduzierung bakterieller Infektionen auf die Empfehlung

der Primärprophylaxe bei Patienten mit Leberzirrhose und verminderter Proteinkonzentration ($<1,5$ g/dl) im Aszites [Terg et al. 2008]. Diese ist bei der geringen Patientenzahl und dem willkürlich neu festgelegten Grenzwert für die Proteinkonzentration im Aszites ($<1,5$ g/dl statt $<1,0$ g/dl in den vorherigen Studien) weiter kritisch im Sinne der Risiko-Nutzen-Abwägung zu betrachten.

In einer aktuellen deutschen Leitlinie findet sich deshalb keine eindeutige Empfehlung für diesen Fall [Gerbes et al. 2011]. Allerdings findet sich hier eine Empfehlung zur Primärprophylaxe mit täglicher Applikation bei zusätzlichem Vorliegen eines der beiden Kriterien: erstens schwere Leberinsuffizienz mit entweder Bilirubin $>3,0$ mg/dl und Child-Pugh-Score >9 oder zweitens Niereninsuffizienz mit Serum-Kreatinin $>1,2$ mg/dl, Harnstoff >25 mg/dl oder Natrium <130 mmol/l. Diese Empfehlung gründet auf den Daten von [Fernandez et al. 2007], die bei einem Kollektiv solcher Patienten sowohl eine signifikante Reduktion der SBP-Inzidenz als auch der Mortalität im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten zeigen konnten.

In der vorliegenden Studie war eine Primärprophylaxe mit einem Fluorchinolone in 12 Fällen durchgeführt worden. Hierbei ergab sich eine Mortalität von 66,7% und bei drei Keimnachweisen (*Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecium* und *Escherichia coli*) eine Resistenz auf Fluorchinolone von 100%. Die tendenziell erhöhte Mortalität im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv (47,5%) sowie die Resistenzrate auf Fluorchinolone kann nur als Beobachtung gewertet werden.

4.1.2.2 Sekundärprophylaxe

Ein Konsens besteht allerdings für die Sekundärprophylaxe (langfristig einmal täglich 400 mg Norfloxacin, bis zum Verschwinden des Aszites, bis zu einer eventuellen Lebertransplantation oder bis zum Tod) nach überstandener SBP. Dieser begründet sich durch die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs von etwa 70% [Rimola et al. 2000].

Problematisch stellt sich dar, dass in den letzten Jahren signifikant vermehrt auf Fluorchinolone resistente gram-negative Bakterien (bei kulturpositiver SBP: 50% Resistenzen in der Patientengruppe unter Prophylaxe vs. 16% Resistenzen in der Patientengruppe ohne Prophylaxe) beobachtet werden [Fernandez et al. 2002]. Ferner wird ein Wandel des Keimspektrums von gram-negativen hin zu gram-positiven Erregern, wobei letztere, im Vergleich zu ersteren, signifikant häufiger Resistenzen auf Fluorchinolone zeigen [Cholongitas et al. 2005].

In der vorliegenden Studie hatten 17 der untersuchten Patienten bereits in ihrer Vorgeschichte eine SBP-Episode erlitten, von denen allerdings nur fünf Patienten eine Sekundärprophylaxe erhalten hatten. Je ein gram-positiver und ein gram-negativer Keimnachweis (*Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli*) ergaben sich bei den fünf Patienten unter sekundärprophylaktischer Therapie, wie erwähnt beide resistent auf Fluorchinolone. Bei der geringen Zahl von fünf Patienten können keine weiteren Schlüsse gezogen werden. Die Häufigkeit der Keimnachweise unterschied sich zwischen primär- und sekundärprophylaktischer Therapie nicht. Die Mortalität lag mit 40% im Bereich der Gesamtmortalität. Die Resistenzzahl von mindestens 40% deckt sich mit den Ergebnissen von [Navasa et Rodes 2004] bei beobachteten Resistenzraten auf Fluorchinolone von über 30% bei unter prophylaktischer Norfloxacin-Therapie aufgetretener SBP.

Auch [Cereto et al. 2008] sahen diese Entwicklung - bei 47 SBP-Fällen mit Keimnachweis von *Escherichia coli* waren 18 resistent auf Fluorchinolone. Von diesen 18 hatten 15 zuvor Norfloxacin als prophylaktische Therapie erhalten, lediglich drei Resistenzen traten ohne vorherige Prophylaxe auf.

Es gilt also bei einem Rezidiv einer SBP trotz sekundärprophylaktischer Therapie mit einem Fluorchinolon zu beachten, dass die Fluorchinolon-Gabe als empirische Therapie bei diesen Patienten nicht als indiziert angesehen wird [Navasa et Rodes 2004].

Eine aktuelle Leitlinie [Gerbes et al. 2011] empfiehlt ebenfalls eine Sekundärprophylaxe, betont aber, dass es keine prospektive Studie zur Dauer dieser Therapie gibt. Aus diesem Grund sollte wegen des genannten Risikos der Selektion resistenter Erreger beispielsweise bei Verbesserung des Child-Pugh-Scores oder Resolution des Aszites über eine Limitierung der Antibiotikagabe nachgedacht werden.

4.1.3 Antibiotikatherapie der SBP

Wie einleitend erwähnt, wurden in einem internationalen Konsensuspapier [Rimola et al. 2000] zur Therapie der SBP Cefotaxim beziehungsweise andere Cephalosporine der dritten Generation (*Ceftriaxon* oder *Ceftazidim*), Aminopenicilline mit Betalactamaseinhibitor oder Fluorchinolone (bei unkomplizierter SBP ohne vorherige prophylaktische Fluorchinolon-Gabe oder bei Unverträglichkeit von Betalactam-Antibiotika) empfohlen.

4.1.3.1 Therapiebeginn und Therapiemonitoring

In der vorliegenden Studie ließen sich in 41% der Fälle Keime isolieren, was die Zahlen vorangegangener Studien bestätigt. Da in ca. 60% der SBP-Fälle die Asziteskulturen keinen Keimnachweis ergeben, zeigen sich die Wichtigkeit einer adäquaten empirischen Antibiose und deren sofortiger Beginn nach Diagnosestellung unabhängig von der mikrobiologischen Auswertung des Aszitespunkts. Die Ursache für das häufig negative Keimwachstum kann in der wahrscheinlich niedrigen Bakterienkonzentration im Aszites vermutet werden. Zur Diagnosestellung ist die Zellzahl von >250 neutrophile Granulozyten pro μl Aszites definiert. Als wichtigster Parameter für den Therapieverlauf hat sich, neben dem klinischen Zustand des Patienten, die Abnahme der Zahl neutrophiler Granulozyten im Aszites um mindestens 25% bzw. auf unter 250 pro μl (im Rahmen einer zweiten Aszitespunktion) 48 Stunden nach dem Beginn der Antibiotikagabe ergeben [Rimola et al. 2000].

Eine aktuelle deutsche Leitlinie [Gerbes et al. 2011] schließt sich diesem Vorgehen des Therapiemonitorings an und empfiehlt bei einem Abfall der Zahl neutrophiler Granulozyten auf unter 250 pro μl Aszites nach 48 Stunden die Beendigung der Antibiotikatherapie nach fünf Tagen, mit der folgenden Einleitung einer Sekundärprophylaxe. Sollte die Zahl neutrophiler Granulozyten nicht um mindestens 25% abfallen oder eine klinische Verschlechterung eintreten, wird eine Therapiemodifikation empfohlen.

Die wiederholte Parazentese sieht [Runyon 2004] vor allem bei Patienten mit „typischer“ SBP (fortgeschrittene Leberzirrhose + typische Symptome + typische Aszitesanalyse + Nachweis einer monomikrobiellen Infektion) als nicht unbedingt nötig an, sie könne aber zur Dokumentation von Gesamtzellzahl, Zahl neutrophiler Granulozyten und Sterilität des Aszites dienen. Zu jener Zeit spielten allerdings Resistenzen noch keine Rolle, damals rechnete man noch mit einem Therapieansprechen von 90%. Im Falle von Patienten mit „untypischer“ Konstellation könne die wiederholte Parazentese, speziell zum Ausschluss einer sekundär bakteriellen Peritonitis mit der Konsequenz einer chirurgischen Intervention, hilfreich sein.

4.1.3.2 Aminopenicilline mit Betalactamaseinhibitor

Eine Studie von [Grange et al. 1990] ergab eine Heilungsrate von 85% (23 von 27 SBP-Episoden) nach vierzehntägiger parenteraler Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure allerdings ohne Kontrollgruppe.

[Ricart et al. 2000] verglichen Amoxicillin/Clavulansäure und Cefotaxim (38 vs. 42 Patienten) und kamen zu dem Ergebnis therapeutischer Gleichwertigkeit in der Behandlung bakterieller Infektionen bei Leberzirrhose mit dem Vorteil der Möglichkeit einer oralen Gabe bei unkomplizierten Fällen und geringerer Kosten auf der Seite von Amoxicillin/Clavulansäure.

In der vorliegenden Studie wurde in 20% der Fälle mit initial empirischer Antibiotikatherapie Amoxicillin/Clavulansäure verwendet statt der sonst am häufigsten genutzten Cephalosporine der dritten Generation. Möglicherweise geschah dies in Anbetracht der Evidenz [Campillo et al. 2002, Singh et al. 2003] einer Zunahme von Infektionen mit Nachweis von gram-positiven Erregern (Enterokokken und Staphylokokken).

In einer aktuellen deutschen Leitlinie [Gerbes et al. 2011] wird in der SBP-Therapie die Kombination Aminopenicillin mit Betalactamaseinhibitor aufgrund der Escherichia coli - Resistenzraten in Deutschland nicht mehr empfohlen.

4.1.3.3 Cephalosporine der dritten Generation

[Felisart et al. 1985] zeigten die Überlegenheit von Cefotaxim gegenüber Ampicillin-Tobramycin bezüglich der Ansprechrate, der geringeren Anzahl an Komplikationen wie Superinfektionen und der geringeren Nephrotoxizität an 73 Patienten (36 vs. 37 Patienten) mit Leberzirrhose und schweren bakteriellen Infektionen.

[Runyon et al. 1991] zeigten in einer randomisierten Untersuchung die therapeutische Gleichwertigkeit einer intravenösen Therapie mit Cefotaxim (3x2g pro Tag) bei Gabe über fünf oder zehn Tage (43 vs. 47 Patienten).

Auch die Effizienz von Ceftriaxon wurde belegt von [Mercader et al. 1989] (parenterale Gabe von 1x2g pro Tag für 7-10 Tage) mit einer Ansprechrate von 83% bei allerdings nur 18 Patienten ohne Kontrollgruppe. [Gomez-Jimenez et al. 1993] zeigten die Gleichwertigkeit von Ceftriaxon (parenterale Gabe von 1x2g pro Tag für 9,1±3,45 Tage) und Cefonicid bzgl. Heilungsrate und Krankenhausmortalität bei allerdings

pharmakokinetischem Vorteil von Ceftriaxon bei nur einmal täglich notwendiger Gabe (30 vs. 30 Patienten).

In der vorliegenden Studie waren die Drittgenerations-Cephalosporine die mit Abstand am häufigsten (64% der Fälle) verwendeten Antibiotika in der empirischen Therapie. Dies beruht möglicherweise auf der besten Datenlage und einem klinikinternen gewohnten Vorgehen oder im Falle einer Gabe von Ceftriaxon auf der Applikationshäufigkeit. Eine parenterale Gabe von Ceftriaxon ist nur einmal täglich notwendig. Möglicherweise wurde damit bei geringerer Abhängigkeit vom klinischen Alltag ein adäquater antimikrobieller Wirkspiegel als gesicherter angesehen.

In einer aktuellen deutschen Leitlinie [Gerbes et al. 2011] werden die Drittgenerationscephalosporine als Mittel der Wahl betrachtet – unter Berücksichtigung von lokaler Resistenzsituation, nosokomialer Erkrankung und Antibiotikavorthérapie, die gegebenenfalls eine erweiterte Antibiotikatherapie erfordern.

4.1.3.4 Fluorchinolone

[Navasa et al. 1996] nahmen einen Vergleich zweier Antibiotikagruppen (64 vs. 59 Patienten) vor und fanden die nahezu gleiche Wirksamkeit und therapeutische Gleichwertigkeit von oraler Gabe des Fluorchinolons Ofloxacin und intravenöser Gabe von Cefotaxim bei Patienten mit unkomplizierter SBP (d.h. ohne septischen Schock, hepatische Enzephalopathie Grad 2-4, Serum-Kreatinin >3 mg/l, gastrointestinale Blutung oder Ileus). Hierbei konnten allerdings wegen oben genannter Ausschlusskriterien 39% der SBP-Episoden nicht eingeschlossen werden.

[Terg et al. 2000] zeigten ähnliche Ansprechraten (Heilungsrate von 77,5%) bei verschiedenen Applikationsformen von Ciprofloxacin. Hierbei war die intravenöse Gabe über sieben Tage genauso effizient wie die intravenöse Gabe zunächst über zwei Tage gefolgt von der Oralisierung über fünf Tage (40 vs. 40 Patienten). Ausschlusskriterien waren hierbei eine Unverträglichkeit von Fluorchinolonen, eine antibiotische Therapie in den vorangegangenen sieben Tagen, Alter < 18 Jahre, Schwangerschaft, schwere Begleitinfektion und HIV-Positivität. Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studien hatte die prophylaktische Therapie mit Fluorchinolonen noch keinen Stellenwert.

In den letzten Jahren allerdings werden vermehrt Fluorchinolone resistente Keime beobachtet, unter anderem durch den zunehmenden Einsatz im Rahmen der dauerhaften

Sekundärprophylaxe [Fernandez et al. 2002]. Wie bereits erwähnt sehen deshalb [Navasa et Rodes 2004] - bei Resistenzraten auf Fluorchinolone von über 30% bei SBP unter prophylaktischer Norfloxacin-Therapie - die Fluorchinolon-Gabe als empirische Therapie bei Patienten nicht als indiziert an, die zuvor eine solche Sekundärprophylaxe erhalten haben.

In der vorliegenden Studie wurden nur 16% der empirisch therapierten Patienten initial mit Ciprofloxacin behandelt. Keiner aus dieser Gruppe hatte zuvor eine SBP-Prophylaxe erhalten. Fünf hatten zuvor Betalactam-Antibiotika erhalten aus anderen Gründen. In Zusammenschau fällt die Anzahl der mit Fluorchinolonen empirisch therapierten Patienten aufgrund der Ausschlusskriterien und der zunehmenden Resistenzraten durch prophylaktische Therapie gering aus. Vermutlich wird aufgrund genannter Evidenz in Zukunft im klinischen Alltag diese Zahl der mit Fluorchinolonen therapierten SBP-Patienten weiter sinken.

Gemäß einer aktuellen deutschen Leitlinie [Gerbes et al. 2011] kann eine ambulante unkomplizierte Erstmanifestation einer SBP, ohne antibiotische Vortherapie, mit einem Fluorchinolon oral therapiert werden.

4.1.3.5 Initiale Breitspektrumantibiose und deren Ursachen

In der vorliegenden Studie wurde bei 17 Patienten ein Antibiotikaregime als initiale Behandlung eingesetzt, welches ein größeres Keimspektrum abdeckt als die Standardantibiotika.

Bisher gibt es keine aussagekräftigen Untersuchungen mit an einer SBP erkrankten Patienten aus dieser Subgruppe.

Alle außer einem Patienten wurden aufgrund einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks auf der Intensivstation behandelt und der Anteil verlegter Patienten war deutlich höher als unter allen SBP-Fällen. Offensichtlich erfolgte die Verlegung aufgrund der Schwere der Erkrankung. Aufgrund des hohen Anteils verlegter Patienten lag auch der Anteil nosokomialer Infektionen tendenziell höher als bei allen 101 Patienten. Wie bereits zuvor erläutert, dürfte die Studienlage zur Wichtigkeit einer adäquaten Erstantibiose bei kritisch kranken Patienten bezüglich Mortalität und Überleben für die Wahl der Antibiotika ausschlaggebend gewesen sein. Die Krankenhausmortalität lag in dieser Gruppe trotzdem bei 82%, da neben der Schwere der aktuellen Erkrankung auch bei allen dieser Patienten bereits ein fortgeschrittenes

Stadium der Leberzirrhose vorlag mit einem mittleren MELD-Score von 30 bei Aufnahme und Stadium C nach Child-Pugh in allen Fällen außer einem. Trotzdem lebten die drei nicht verstorbenen Patienten auch nach drei Monaten noch. Bei 14 der Patienten fand sich bereits in den drei Monaten vor der aktuellen Aufnahme ein stationärer Aufenthalt, was die Morbidität dieser Patientengruppe betont. Immerhin ein Drittel hatte eine prophylaktische Antibiotikatherapie erhalten, in der Vergleichsgruppe mit initial empirischer Antibiotikatherapie lag dieser Anteil bei nur 13,1%. Auch dies betont das fortgeschrittene Krankheitsbild der Patienten.

Das Spektrum der angewandten Antibiotika bestand aus einem Carbapenem bzw. dem Glykopeptid Vancomycin. Diese wurden als Monotherapie, häufiger aber in Kombination mit einem Standardantibiotikum oder miteinander eingesetzt. Diese Antibiotikatherapie wurde offensichtlich gewählt zur Erweiterung des Wirkspektrums auf fast alle gram-negativen, gram-positiven und auch anaeroben Bakterien einschließlich Pseudomonas im Falle der Carbapeneme und auf Enterokokken und Staphylokokken, insbesondere MRSA, im Falle der Wahl von Vancomycin. Wahrscheinlich geschah dies in Anbetracht der geschilderten Evidenz zur dringlichen Notwendigkeit einer adäquaten Erstantibiose zur Mortalitätsreduktion gerade bei kritisch kranken Patienten. Zusätzlich wurde hier vermutlich bei der hohen Rate nosokomialer Infektionen versucht, ein erweitertes Erregerspektrum im Vergleich zur ambulant erworbenen SBP zu therapieren.

4.1.3.6 Therapieeskalation und deren Ursachen

Von den 84 Patienten, die eine der empfohlenen first-line Antibiosen (Cefotaxim, Ampicillin/Clavulansäure oder Ciprofloxacin) erhielten, war bei 24 eine Therapieänderung notwendig. Gründe dafür waren zu etwa gleichen Teilen eine sich verschlechternde klinische Situation, unverändert hohe Zahlen neutrophiler Granulozyten im Aszites und eine Antibiotikaresistenz der kultivierten Mikroorganismen. Als Ersatz oder Zusatz der bereits begonnenen Therapie wurde in den meisten Fällen eine substantiell noch größere Keimspektren abdeckende Antibiotikatherapie mit Vancomycin oder Imipenem durchgeführt, gelegentlich auch wurde der Versuch mit einem anderen Standardantibiotikum unternommen, selten mit Metronidazol oder Gentamicin. Die exakten Gründe der Antibiotikawahl bleiben

letztlich unklar, möglicherweise wurde speziell Vancomycin häufiger eingesetzt, um eine sichere Erweiterung des Wirkspektrums auf Enterokokken zu erreichen.

Der prozentuale Anteil bewegte sich etwa zwischen 25% (Cephalosporine) und 35% (Aminopenicillin+Betalactamasehemmer) Eskalationsrate immer bezogen auf die Häufigkeit der eingesetzten Antibiotikagruppe unter allen 101 Patienten. Das bedeutet, dass in einem Viertel bis zu über einem Drittel der Fälle die initiale Therapie nicht adäquat war. Die Fluorchinolone reihen sich mit etwa 31% ein, wobei hier allerdings erneut die Vorselektion anhand von Ausschlusskriterien, insbesondere eine vorherige prophylaktische Therapie mit der genannten Wirkstoffgruppe, dieser Patienten betont werden muss. Vermutlich wäre die Eskalationsrate in dieser Wirkstoffgruppe sonst deutlich höher.

Als Folge der initial insuffizienten Antibiotikatherapie war, verglichen mit dem Patientenkollektiv ohne Therapieeskalation, häufiger eine intensivmedizinische Therapie notwendig. Die Krankenhausmortalität war wie bereits erörtert signifikant höher. Ein Erklärungsansatz kann hier die fortgeschrittenere Schwere der Lebererkrankung bei diesen Patienten bezüglich des Child-Pugh-Stadiums sein mit auch höherer INR. Allerdings lässt sich diese Signifikanz beim MELD-Score nicht mehr nachvollziehen. Daten zum intensivmedizinischen SOFA-Score, der eine höhere prognostische Genauigkeit bei Patienten mit Leberzirrhose und Multiorganversagen aufweist [Cholongitas et al. 2006], wurden im Rahmen dieser Studie nicht ausgewertet.

4.1.4 Plasmaexpansion durch Substitution von Humanalbumin

Die Idee hinter der Substitution von Humanalbumin bei Patienten mit Leberzirrhose liegt in der Verbesserung der Hämodynamik mit verbesserter Zirkulation und verminderter Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, wodurch eine Vasokonstriktion und somit verminderte Durchblutung in den Organen wie Gehirn, Leber und Niere verhindert wird. Es sollen also hepatische Enzephalopathie, die Verschlechterung der Leberfunktion und die Ausbildung eines hepatorenenalen Syndroms im Rahmen einer Minderperfusion möglichst umgangen werden.

[Sort et al. 1999] verglichen systematisch die rein antibiotische Therapie mit Cefotaxim mit einer zusätzlichen Substitution von Humanalbumin zur Cefotaximtherapie. Humanalbumin wurde hier körperrgewichtsadaptiert (1,5 g Albumin pro kg Körpergewicht innerhalb der ersten sechs Stunden und 1,0 g Albumin pro kg

Körpergewicht an Tag drei nach Diagnosestellung), Cefotaxim nierenfunktionsadaptiert parenteral appliziert. Zwischen den beiden Gruppen mit je 63 Patienten ergab sich ein signifikanter Unterschied mit geringerer Krankenhaus- und 3-Monats-Mortalität und Rate an Nierenversagen zugunsten der Patientengruppe mit zusätzlicher Gabe von Humanalbumin. Es zeigte sich also eine beeindruckende Effektivität der zusätzlichen Humanalbuminsubstitution mit geringerem Risiko der Entwicklung eines hepatoerenalen Syndroms und geringerer Mortalität. Ein Beleg der Wichtigkeit des Einflusses der Hämodynamik auf die Entwicklung oder das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz wurde hier gesehen. Einschränkend ist bei der Studie von [Sort et al. 1999] allerdings die Tatsache der willkürlichen Festlegung der Albumindosis, es fehlen bis heute Dosisfindungsstudien.

[Fernandez et al. 2005] verglichen im Sinne der Plasmaexpansion Albuminsubstitution mit der Substitution von Hydroxyethylstärke (HES). In dieser allerdings kleinen Studie (zehn Patienten in jeder Gruppe) konnte HES nicht die Verbesserung der Hämodynamik durch Volumenexpansion und verbesserte arterielle Zirkulation wie Albumin erzielen, es zeigte vielmehr keinen Effekt. In dem internationalen Konsensuspapier von [Rimola et al. 2000] finden sich die oben genannten Dosen an Humanalbumin als Empfehlung.

In der vorliegenden Studie hatten von allen 101 untersuchten Patienten 55 nach drei Tagen eine Substitutionstherapie mit Humanalbumin erhalten. Diese lag allerdings nur bei 0,15 (0-1,07) g/kg Körpergewicht. Es zeigt sich hier bereits eine deutlich eingeschränkte Aussagekraft der Zahlen, da zum einen fast die Hälfte der Patienten gar kein Albumin erhielt und zum anderen die wenigsten in der empfohlenen Dosis. In der Gruppe ohne Breitspektrumantibiose lag die Zahl der Albuminempfänger bei 41 von 84 Patienten innerhalb von drei Tagen. Es bestanden hier keine signifikanten Unterschiede in der Albuminsubstitution zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten. Die Menge der Substitution unterschied sich nicht zwischen den 24 Patienten mit und den 60 ohne Therapieeskalation. Von den 17 Patienten mit initialer Breitspektrumantibiose hatten 14 nach drei Tagen eine Substitutionstherapie mit Humanalbumin erhalten. Allerdings kann die Aussagekräftigkeit der genannten Zahlen nicht verallgemeinert werden, da die gegebenen Dosen an Humanalbumin individuell deutlich differierten und keineswegs immer adäquat körpergewichtsadaptiert gegeben worden waren. Lediglich fünf aller Patienten hatten innerhalb der ersten drei Tage mindestens die in der Summe

empfohlenen 2,5 Gramm Humanalbumin pro Kilogramm Körpergewicht erhalten. Es ließ sich nicht mehr exakt eruieren, wann zeitlich genau diese Humanalbumingaben erfolgten. Somit besteht hier also eine deutlich eingeschränkte Beurteilbarkeit und Verwertbarkeit für Aussagen der Bedeutung einer Albuminsubstitution. Es hatte hier möglicherweise noch keine vollständige Implementierung der Albuminsubstitution nach [Sort et al. 1999] in den klinischen Alltag stattgefunden.

4.1.5 Intensivmedizinische Therapie und Mortalität

Im Rahmen des Klinikaufenthaltes wurden bei über der Hälfte aller eingeschlossenen Patienten eine Verlegung auf die Intensivstation für einen oder mehr Tage notwendig (54,5%).

In der Gruppe der 17 Patienten mit initialer Breitspektrumantibiose lag diese Zahl, am ehesten aufgrund der Schwere der Erkrankung, deutlich höher bei 94,1%.

Unter den 60 Patienten ohne Therapieeskalation wiederum war die Anzahl der intensivmedizinisch betreuten Patienten niedriger (36,7%), was die hier milderen Krankheitsverläufe widerspiegeln kann. Im Vergleich dazu war unter den 24 Patienten mit der Notwendigkeit einer Therapieeskalation bei 70,8% eine Intensivtherapie notwendig. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ($p=0,005$). Es liegt der Schluss nahe, dass eine inadäquate Antibiose zu schwereren Krankheitsverläufen führt mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie.

Die Krankenhausmortalität aller Patienten, die auf der Intensivstation behandelt wurden lag bei 69,1%.

Ähnliche Zahlen ergab eine Studie von [Cholongitas et al. 2006] mit einer Mortalität von 65,1%. Die Vergleichbarkeit ist hier allerdings eingeschränkt, da sich diese auf einen Zeitraum von sechs Wochen bezieht. [Such et al. 2005] beschreiben die Assoziation von Krankenhausmortalität und Patientenalter bzw. Aufnahme auf die Intensivstation.

Diese Daten mit hoher Mortalität sind möglicherweise bedingt durch den Allgemeinzustand der Patienten, die meist aufgrund einer klinischen Verschlechterung auf eine Intensivstation verlegt wurden. Im Vergleich der Mortalität zwischen nur normalstationär und zumindest zeitweise intensivmedizinisch therapierten Patienten ergibt sich in der vorliegenden Studie ein eindeutiges Bild. Intensivpflichtige Patienten verstarben signifikant häufiger im Krankenhaus ($p<0,001$), gleiches ergibt sich für die

3-Monats-Mortalität ($p < 0,001$). Ursache werden hier die Schwere der aktuellen Erkrankung, die zu der Aufnahme auf eine Intensivstation führte, und die komplikationsreicheren Verläufe sein.

Im Umkehrschluss zeigten sich unter den 84 Patienten mit initialer Standardantibiose beim Vergleich aller im Krankenhaus verstorbenen mit den überlebenden Patienten signifikante Unterschiede in der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung ($p < 0,001$) und der Therapieeskalation ($p = 0,009$).

4.1.6 Keime, Resistenzen und Mortalität

Eine Population, die häufig nosokomialen, teilweise multiresistenten, Keimen und verschiedenen Antibiotika ausgesetzt ist, neigt per se zur Entwicklung erhöhter Resistenzraten der Erreger gegenüber applizierter Antibiotika.

Historisch gesehen wurden in den meisten Fällen von SBP gram-negative Bakterien, fast ausnahmslos Enterobacteriaceae, isoliert. In den letzten Jahren fand sich eine Zunahme von Infektionen mit gram-positiven Kokken (GPK) und resistenten gram-negativen Bakterien (GNB).

4.1.6.1 Mikrobiologisches Spektrum

In der vorliegenden Studie ergab sich ein Anteil von 40,6% kulturpositiver SBP (mit 48,9% GNB, 46,7% GPK, 4,4% Hefepilzen). Obwohl die Abnahme von Asziteskulturen gemäß Empfehlungen erfolgte, war der Anteil an kulturpositiven SBP relativ niedrig. Diese Tatsache ist vielleicht auf eine frühere Diagnosestellung im Vergleich zu früheren Studien zurückzuführen, die deutlich höhere Prozentzahlen kulturpositiver SBP aufwiesen [Fernandez et al. 2002]. Das beobachtete mikrobiologische Spektrum bei einem Anteil von 69,3% nosokomialer Infektionen zeigt erneut, wie sehr die Keimspektren zwischen verschiedenen Studien differieren. Gerade bei Studien mit einem hohen Anteil an nosokomialen Fällen scheint die Inzidenz gram-positiver Bakterien deutlich erhöht.

Bei [Campillo et al. 2002] resultierten folgende Werte: 33% GNB und 67% GPK bei 101 kulturpositiven SBP-Fällen, eine Studie mit deutlich hoher Rate an nosokomialen Infektionen (80%). [Fernandez et al. 2002] hingegen fanden 80% GNB und 20% GPK unter 54 positiven Kulturen bei 138 SBP-Patienten. Hierbei lag der Anteil nosokomialer Infektionen bei nur 26%. [Cholongitas et al. 2005] beobachteten bei 42 kulturpositiven

SBP-Episoden (31% nosokomial) eine signifikante Zunahme ($p=0,037$) gram-positiver Kokken von 25% auf 57% beim Vergleich der Zeiträume 1998/1999 (20 Fälle, davon 25% nosokomial) und 2000 bis 2002 (22 Fälle, davon 36% nosokomial).

Bei einer Untersuchung von Lebertransplantationskandidaten kamen [Singh et al. 2003] zu einem ähnlichen Ergebnis mit 40% GNB, 48% GPK und 12% Pilzinfektionen unter 42 positiven Kulturen bei 61 SBP-Erkrankungen. Aus dieser Studie geht allerdings der Anteil nosokomialer Infektionen nicht hervor.

Dieser Wandel des Keimspektrums kann häufiger durchgeführten invasiven Maßnahmen mit dem Fortschritt bei endoskopischen Interventionen (Ösophagusvarizenbanding o.ä.) unter prophylaktischer Antibiotikagabe und der zunehmenden SBP-Antibiotikaphylaxe in den letzten Jahren zugeschrieben werden. Ferner bedingte die in den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrhunderts verbesserte Antibiotikatherapie höhere Überlebensraten, was wiederum zu vermehrten stationären Aufenthalten mit der Exposition gegenüber als typisch nosokomial angesehenen Keimen führt.

Konkret war in der vorliegenden Arbeit der häufigste nachgewiesene Keim nach wie vor *Escherichia coli*, wie in vielen anderen Arbeiten zuvor auch [Albillos et al. 2005]. Infektionen mit *Staphylococcus aureus* waren von geringerer Wichtigkeit. Wesentlich häufiger konnten andere gram-positive Kokken (verschiedene Streptokokken) nachgewiesen werden. Die übrigen Keime waren Einzelfälle verschiedener anderer Enterobacteriaceae, von *Pseudomonas aeruginosa* und obligaten Anaerobiern und zwei Nachweise von *Candida albicans*. Ein ähnliches Keimspektrum bot sich bei [Cholongitas et al. 2005] und [Angeloni et al. 2008], allerdings ohne Nachweis von *Candida species*. Der in der vorliegenden Studie gefundene Anteil an Enterokokken-Infektionen passt zu bereits genannten Veröffentlichungen, die ausführlich über SBP-Erreger berichteten. [Singh et al. 2003] fanden Enterokokkenanteile von sieben aus 42 (17%), [Campillo et al. 2002] 23 aus 101 (23%).

Ein Grund könnte in der vorliegenden Arbeit sein, dass 60% der zehn Patienten mit Nachweis von Enterokokken vor Erkrankung an einer SBP ein Antibiotikum erhalten hatten, eine dauerhafte SBP-Prophylaxe mit einem Fluorchinolon hatte allerdings zuvor nur einer dieser Patienten bekommen.

In vier Fällen erfolgte in der vorliegenden Arbeit ein Nachweis von zwei Keimen in der Asziteskultur. Es konnte hier eine sekundäre Peritonitis ausgeschlossen werden. Es befanden sich alle vier Fälle von doppeltem Keimnachweis und zusätzlich auch beide Fälle eines Nachweises von *Candida albicans* in der Gruppe von Patienten, die bereits in den drei Monaten vor Nachweis der SBP eine antibiotische Therapie erhalten hatten. Die Krankenhausmortalität lag in den vier Fällen bei 75%, die 3-Monats-Mortalität bei hundert Prozent. Am ehesten sind diese Tatsachen durch eine andere vorangegangene Infektion zu erklären, zusätzlich zur durch die Grunderkrankung bestehenden Immunsuppression. Unter den übrigen kulturpositiven Patienten mit nur einem kultivierten Keim verstarben im Krankenhaus 59,5%.

Insgesamt lag somit die Krankenhausmortalität unter allen Patienten mit Keimnachweis bei 63,4% verglichen zu den Patienten ohne Keimnachweis (36,7%), der Unterschied war signifikant ($p=0,008$). Die Erklärung hierfür kann die meist erhöhte Keimlast und somit höhere Belastung des Organismus bei Patienten mit Keimnachweis sein.

4.1.6.2 Resistenzspektrum

Wie erwähnt zeigten mehrere aktuelle Studien eine Zunahme von Infektionen mit GPK und resistenten GNB.

Es fanden sich unter den 43 isolierten Bakterien (die beiden Funde von *Candida albicans* bleiben in diesem Teil ausgeschlossen) in der vorliegenden Studie ein Anteil von 48,8% gram-positiver Bakterien gegenüber 51,2% gram-negativen Bakterien.

Von den gefundenen bakteriellen Mikroorganismen waren 34,9% auf Cefotaxim resistent, 39,5% auf Amoxicillin/Clavulansäure und 48,8% auf Ciprofloxacin. 58,1% der isolierten Keime waren mindestens gegen eines der drei und 14% gegen alle drei Antibiotika resistent. Nur 25,6% der Erreger zeigten auf alle drei Wirkstoffgruppen Empfindlichkeit.

Betrachtet man die Untergruppe der 17 Fälle mit initialer Breitspektrumantibiose führte die mikrobiologische Diagnostik in acht der Fälle zu einem positiven Befund, 62,5% zeigten Resistenzen gegenüber mindestens einem 25% gegenüber allen drei Standardantibiotika. 37,5% waren sensibel auf alle drei Standardantibiotika.

Bei Patienten mit initialer Standardantibiose zeigt der Vergleich zwischen Patienten mit bzw. ohne Therapieeskalation bezüglich der Keimresistenzen gegenüber Antibiotika deutliche Unterschiede. In der Patientengruppe mit Therapieeskalation erwies sich die

initiale Antibiose signifikant häufiger als inadäquat ($p < 0,001$). Ein inadäquat therapierter Patient in der Gruppe ohne Therapieeskalation verstarb im Krankenhaus. Dieses Ergebnis ist schlüssig, da die inadäquate Erstantibiose eine häufige Ursache der Therapieeskalation nach Erhalt des Antibiogramms war. Die Tatsache, dass bei einem Patienten keine Therapieeskalation erfolgte, ergibt sich aus dem raschen Versterben, möglicherweise war hier zusätzlich eine Übermittlungsverzögerung ein Grund. Bei den Resistenzen auf mindestens ein Standardantibiotikum ergab sich kein signifikanter Unterschied, ebenso bei der Sensibilität auf alle drei Standardantibiotika während dieser bezogen auf die Resistenz auf alle drei Standardantibiotika signifikant war ($p = 0,014$).

Der genannte Prozentsatz cephalosporinresistenter Keime von 34,9% bestätigt aktuelle Daten von [Angeloni et al. 2008] mit einer noch höheren Anzahl von 44% bei einer allerdings deutlich geringeren Fallzahl (vier Resistenzen bei neun Keimnachweisen).

Die hohen Resistenzraten auf Fluorchinolone scheinen am ehesten durch die etablierte SBP-Prophylaxe mit Chinolonen mitbedingt zu sein [Novella et al. 1997, Fernandez et al. 2002, Cereto et al. 2008].

Ferner werden in den letzten Jahren, mit dem Fortschreiten der diagnostischen und interventionellen Möglichkeiten der Endoskopie, vermehrt invasive Maßnahmen (beispielsweise Ligatur oder Sklerosierung von Ösophagus- oder Kardiavarizen) unter prophylaktischer Antibiotikagabe durchgeführt. Dies trägt wahrscheinlich ebenfalls zu erhöhten Resistenzraten im Rahmen der Zunahme an Infektionen mit gram-positiven Erregern bei [Fernandez et al. 2002].

Das „Alter“ bestimmter Antibiotikagruppen (und damit der längere Zeitraum, in dem sich Resistenzen entwickeln konnten) und, unabhängig von einer SBP-Prophylaxe im betroffenen Patientenkollektiv, vorangegangene Antibiotikatherapien fördern Resistenzentwicklungen ebenfalls. So zeigten [Pedersen et al. 1999] bei ambulant erworbener Bakteriämie einen deutlichen Zusammenhang zwischen Resistenzen von *Escherichia coli* und Vorantibiose innerhalb der letzten dreißig Tage (14% der Fälle resistent) bzw. innerhalb der letzten sechs Monate (37% der Fälle resistent) gegenüber der Gruppe ohne Vorantibiose.

Auch in der vorliegenden Arbeit hatten von den untersuchten Patienten insgesamt 25,7% in drei Monaten vor ihrer Erkrankung eine Antibiotikatherapie erhalten. Es zeigten sich in dieser Untergruppe im Vergleich noch deutlich höhere Resistenzraten

von 50% (auf Cephalosporine der dritten Generation) bis 71,4% (auf Fluorchinolone oder Aminopenicilline mit Betalactamaseinhibitor). Ferner zeigten sich hier auch fünf der sechs in der Studie gefundenen Fälle, die Resistenzen auf alle drei Standardantibiotika zeigten, und beide Nachweise von *Candida albicans*, die als Hefepilze ebenfalls auf kein Antibiotikum ansprechen. Bei einer signifikant häufigeren Resistenz ($p=0,001$) auf alle drei Standardantibiotika in der Gruppe mit Vorantibiose wird tendenziell die Bedeutung einer vorherigen Antibiotikatherapie für Resistenzentwicklungen und gegebenenfalls die Notwendigkeit einer initialen Breitspektrumantibiose in dieser Untergruppe unterstrichen. So zeigte sich auch im Vergleich zwischen Patienten ohne Eskalation der Therapie und mit Eskalation der Therapie zunächst kein Unterschied bei Resistenzen auf mindestens ein Standardantibiotikum bzw. Sensibilität gegenüber allen drei Standardantibiotika, allerdings ergaben sich signifikant häufiger Resistenzen gegenüber allen drei Standardantibiotika in letzterer Untergruppe. Dies lässt sich durch das divergente Keimspektrum erklären, das sich auch bei Patienten ohne Vorantibiose findet. Allerdings muss auch hier die geringe Fallzahl betont werden, auf eine Allgemeingültigkeit kann nicht geschlossen werden. Weitere Studien zur Untersuchung von Resistenzen mikrobiologisch nachgewiesener Keime bei SBP nach Vorantibiose fehlen bisher. Die Tatsache, dass insgesamt 58,1% der isolierten Keime mindestens auf eines der Standardantibiotika resistent waren und für 14% keines der Standardantibiotika eine adäquate Therapie darstellte, ist beunruhigend. Es erwiesen sich nur 25,6% sensibel auf alle drei Antibiotikagruppen. Besonders häufig sind Resistenzen in der Gruppe von Patienten mit Vorantibiose. Dies zeigt die Notwendigkeit weiterer großer Studien zur Etablierung möglicher Alternativtherapien. Dass in der Gruppe der 17 Patienten mit initialer Breitspektrumantibiose nur einer Resistenzen auf die initiale Antibiose zeigte, lässt sich durch deren geringe therapeutischen Lücken erklären. Retrospektiv waren sogar drei auf alle drei Standardantibiotika sensibel. Das schlechte outcome mit einer hohen Krankenhausmortalität lässt sich am ehesten durch die Schwere des Krankheitsverlaufs mit schwerer Sepsis oder septischem Schock in fast allen Fällen erklären. Der Vergleich von überlebenden mit verstorbenen Patienten unter dem Kollektiv der 84 Patienten mit initial empirischer Antibiose lieferte zum einen signifikant weniger

positive Kulturergebnisse ($p=0,002$) und zum anderen weniger Resistenzen der Krankheitserreger ($p=0,026$) auf Seite der Überlebenden. Diese Tatsache zeigt den Zusammenhang zwischen höherer Wahrscheinlichkeit des mikrobiologischen Keimnachweises und erhöhter Mortalität. Mit dem häufigeren Keimnachweis scheint auch die Resistenzrate zu steigen. Ursachen für diese Ergebnisse dürften zum einen eine vermutlich höhere Keimlast mit deutlich erhöhten Zellzahlen und eine fortgeschrittenere Leberzirrhose bei höherem MELD-Score in der Untergruppe verstorbener Patienten sein.

Betrachtet man die häufigsten nachgewiesenen Keime der vorliegenden Arbeit und deren Resistenzen auf Standardantibiotika, fällt vor allem die doch deutlich erhöhte Resistenzrate unter den – auch historisch [Albillos et al. 2005] – am häufigsten nachgewiesenen *Escherichia coli* ($n=17$) auf. Bei Amoxicillin/Clavulansäure zeigten sich in über der Hälfte (52%) der Fälle Resistenzen, bei Ciprofloxacin fast in einem Drittel (29,4%). Nahezu zufrieden stellend wirkten hier nur die Cephalosporine der dritten Generation mit einer Resistenzrate von 5,9%.

Besonders hohe Resistenzraten zeigten sich beim am zweithäufigsten nachgewiesenen *Enterococcus faecium* ($n=10$). Diese schwankten zwischen 60% (Amoxicillin/Clavulansäure), 80% (Ciprofloxacin) und 100% (Cephalosporine der dritten Generation). Die Krankenhausmortalität war allerdings nicht signifikant erhöht bei Patienten mit Enterokokken-Infektionen verglichen zu Patienten mit anderem Keimbefallsmuster, auch nicht in der Untergruppe der 84 Patienten mit initial empirischer Antibiotikatherapie.

Diese Beobachtung deckt sich nicht mit [Lee et al. 2008], die eine signifikant erhöhte Mortalität (61,5% vs. 30,3%, $p=0,038$) bei Nachweis von Enterokokken im Vergleich zu anderen Erregern nachwies. Die Erstantibiose in allen Fällen war ein Cephalosporin der dritten Generation und es fanden sich ebenfalls keine VRE.

Zur Einschränkung der Aussagekräftigkeit beider Studienergebnisse muss hier allerdings auf die Fallzahl verwiesen werden, in der vorliegenden Studie waren dies 10 Nachweise von Enterokokken, bei [Lee et al. 2008] 13.

4.1.6.3 Multiresistente Erreger

Generelle Gründe für die zunehmende Zahl von multiresistenten, ursprünglich typisch nosokomialen Keimen (etwa ESBL) auch im ambulanten Bereich („healthcare-related infection“) liegen am ehesten in der intensiveren ambulanten Betreuung der Patienten und der höheren Schwelle zur stationären Aufnahme mit ambulant durchgeführten invasiven Maßnahmen zusätzlich zu häufigen vorangegangenen stationären Krankenhausaufenthalten [Angeloni et al. 2008].

Es handelte sich bei den Betroffenen häufig um Patienten mit einer längeren Krankheitsgeschichte, weshalb – in der vorliegenden Arbeit - bereits mehr als zwei Drittel der Studienpatienten zum Zeitpunkt der Erkrankung an der SBP einen Krankenhausaufenthalt in den vorangegangenen drei Monaten in der Vorgeschichte hatten.

Im Vergleich zu anderen aktuellen Studien, etwa der PEARLS study 2001-2002, bezogen auf alle nosokomialen Keime in 38 Zentren aus 17 Ländern [Bouchillon et al. 2004], fand sich in der vorliegenden Arbeit kein Fall, der durch MRSA, VRE oder ESBL-produzierende Keime verursacht worden war. Dies könnte Ausdruck eines regionalen Prävalenzmusters sein bei hohen hygienischen Standards und entsprechenden Isoliermaßnahmen bei Nachweis multiresistenter Keime [Bouchillon et al. 2004] sowie restriktiverem Antibiotikagebrauch. Über den Zusammenhang zwischen Mortalität und multiresistenten Keimen kann somit aus den vorliegenden Daten keine Aussage gemacht werden. Es handelt sich bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit auch nicht um eine Multicenter-Studie, sondern um die Ergebnisse aus einem Zentrum.

4.1.6.4 Nosokomiale Infektionen

Wie erwähnt waren in der vorliegenden Studie die Mehrheit der Fälle von SBP nosokomiale Infektionen (69,3%) im Vergleich zu anderen Arbeiten (zwischen 26% und 30% [Fernandez et al. 2002, Angeloni et al. 2008, Song et al. 2006]). Der höhere Anteil an nosokomialen Infektionen könnte auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass das Klinikum rechts der Isar einen hepatologischen Schwerpunkt hat, im Untersuchungszeitraum auch als Lebertransplantationszentrum fungierte und deshalb einen großen Anteil aus anderen Kliniken überwiesener Patienten aufweist – im Untersuchungszeitraum aber eine relativ kleine Leberambulanz besaß. Mehr als ein Drittel der analysierten Patienten (39 von 101) waren Überweisungen aus Kliniken im

Münchener Umland, die ursprünglich aus anderen Gründen als einer SBP dort aufgenommen worden waren.

Unterschiede im Keimbefallsmuster zwischen ambulanten und nosokomialen Fällen konnten in der vorliegenden Arbeit nicht festgestellt werden. Sowohl bezüglich der Häufigkeit eines Keimnachweises, als auch im Verteilungsmuster der Keime zwischen ambulanten und nosokomialen Fällen ergab sich ein homogenes Bild.

Auch ergab sich im Vergleich der nosokomialen mit den ambulanten Fällen bezüglich der Krankenhausmortalität und der 3-Monatsmortalität kein signifikanter Unterschied, wobei bezüglich der 3-Monatsmortalität einschränkend in der nosokomialen Gruppe fünf Fälle und in der ambulanten Gruppe drei Fälle nicht nachverfolgt werden konnten. Der hohe Anteil an nosokomialen Infektionen kann somit nicht als Erklärungsansatz für die vergleichsweise hohe Krankenhausmortalität der vorliegenden Studie von fast 50% herangezogen werden.

[Song et al. 2006] berichteten ebenso, bei allerdings wie erwähnt umgekehrten Vorzeichen (74 ambulant erworbene vs. 32 nosokomiale Fälle), von keiner Kurz- oder Langzeitprognoserelevanz (zehn Tage bzw. sechs Monate) zwischen ambulant erworbener und nosokomialer kulturpositiver SBP - bei sogar signifikant erhöhten Resistenzraten von *Escherichia coli* auf Cefotaxim ($p=0,001$) und signifikant erhöhtem Anteil an ESBL-*Escherichia coli* ($p=0,007$) in der nosokomialen Gruppe (in beiden Gruppen war *Escherichia coli* dominanter Keim mit über 50%). [Fernandez et al. 2002] wiederum wiesen eine signifikant niedrigere Krankenhausmortalität bei ambulant erworbenen Infektionen (15% vs. 31%, $p<0,001$) bei Patienten mit Leberzirrhose nach – es wurden hier allerdings auch andere Infektionen außer der SBP mit einbezogen und leider keine Berechnung der SBP-Subgruppe vorgenommen, was die Vergleichbarkeit einschränkt. [Cheong et al. 2009] zeigten retrospektiv eine signifikant niedrigere 30-Tages-Mortalität bei ambulant ($n=110$) gegenüber nosokomial ($n=126$) erworbener kulturpositiver SBP (37,3% vs. 58,7%, $p=0,001$).

Ein Grund sowohl für das homogene Keimbefallsmuster in beiden Gruppen in der vorliegenden Arbeit und die Divergenz der Mortalitätsunterschiede der angeführten Studien im Vergleich von nosokomial und ambulant erworbenen Infektionen könnte - bei hohen Zahlen von vorherigen Klinikaufenthalten und Antibiotikatherapien,

entweder zur Prophylaxe oder zur Therapie einer Infektion - die kontinuierlich schwieriger werdende Abgrenzung zwischen ambulanten und nosokomialen Fällen sein. Häufige Hospitalisierungen (72 der 101 Patienten der vorliegenden Studie hatten einen Krankenhausaufenthalt in den vorangegangenen drei Monaten in der Vorgeschichte) und Antibiotikagaben (26 Patienten hatten in den drei Monaten vor ihrer Erkrankung eine Antibiotikatherapie erhalten) wirken sich sowohl auf die Unterscheidung zwischen einem nosokomialen und ambulanten Erwerb der Erkrankung als auch auf das Keimspektrum aus.

4.1.7 Prognose-Scores: Child-Pugh-Score und MELD-Score

In den letzten Jahren wurde erfolgreich versucht, neben dem Child-Pugh-Score, einen weiteren Score zur Prognose der Leberzirrhose zu etablieren [Kamath et al. 2001, Wiesner et al. 2003]. Der MELD-Score lässt eine differenzierte Einteilung der Mortalität ohne Lebertransplantation innerhalb der folgenden drei Monate zu. [Kamath et al. 2001] analysierten eine heterogene Gruppe an Patienten mit Leberzirrhose und fanden eine gute Vorhersagbarkeit der 3-Monats-Mortalität und Beurteilung der Krankheitsschwere und somit Validierung der Dringlichkeit einer Listung zur Lebertransplantation anhand des MELD-Scores. [Wiesner et al. 2003] zeigten eine prognostische Überlegenheit des MELD-Scores (proportional zur Mortalität) gegenüber dem Child-Pugh-Score bei einer hohen Zahl an Lebertransplantationskandidaten (n=3437). Auch [Cholongitas et al. 2006] kamen zum Schluss der prognostischen Überlegenheit des MELD-Scores gegenüber dem Child-Pugh-Score. Bei [Obstein et al. 2007] war die Zunahme des MELD-Scores in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie unabhängig assoziiert mit dem Risiko einer SBP-Erkrankung, mit jedem Punkt mehr erhöhte sich das Erkrankungsrisiko um 11%. Der Child-Pugh-Score ist bis heute im klinischen Alltag in Gebrauch, wird aber zunehmend durch den MELD-Score aufgrund seiner stetigen Differenzierung mit Hilfe objektiver Laborparameter und genannter Evidenz zumindest ergänzt. In der Allokation von Spenderlebern hat der MELD-Score den Child-Pugh-Score abgelöst.

In der vorliegenden Arbeit befanden sich zum Zeitpunkt der Aufnahme 35,6% der Patienten in Child-Pugh-Stadium B und 64,4% im höchsten Stadium C. Wie anhand der Aussagekraft validierter Prognose-Scores zu erwarten war, zeigte bezogen auf alle 101 Patienten die Gruppe verstorbener Patienten einen höheren MELD-Score verglichen mit

den überlebenden Patienten ($p < 0,001$). Ebenso war die Mortalität beim Vergleich von Stadien B und C des Child-Pugh-Scores ($p < 0,001$) in den fortgeschritteneren Stadien der Leberzirrhose signifikant erhöht.

Auch in der Untergruppe der 84 Patienten mit initial empirischer Antibiose ergab der statistische Vergleich in der Gruppe der verstorbenen Patienten sowohl signifikant höhere Werte bei der Berechnung des mittleren MELD-Scores ($p = 0,014$) als auch signifikant mehr Patienten, die sich in Child-Pugh-Stadium C befanden ($p = 0,005$). In einer multivariablen Analyse war die Mortalität unabhängig assoziiert mit dem MELD-Score.

Unter den 84 Patienten mit initial empirischer Antibiose lässt sich beim Vergleich zwischen eskalierter und nicht eskalierter Therapiegruppe kaum ein Unterschied in der Schwere der Leberzirrhose feststellen, da hier die schwer kranken 17 Patienten mit initialer Breitspektrumantibiose nicht mehr eingerechnet sind. Die Lebererkrankung war zwar bei den Patienten mit Eskalation der Therapie bezüglich des Child-Pugh-Scores (Child-Pugh-Stadium C im Vergleich zu Stadium B) knapp signifikant häufiger fortgeschrittener ($p = 0,042$), bezüglich des MELD-Scores zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied ($p = 0,132$).

In der vorliegenden Studie kann allerdings aufgrund Patientenzahl und Studiendesign keine Aussage sowohl zur prognostischen Überlegenheit des MELD-Scores als auch bezüglich des Zusammenhangs zwischen erhöhtem SBP-Erkrankungsrisiko und höherem MELD-Score gemacht werden. Es bestätigt sich jedoch auch unter allen eingeschlossenen Patienten der Zusammenhang zwischen höherem MELD-Score und auch größerem Child-Pugh-Score (C im Vergleich zu B) und erhöhter Mortalität.

4.1.8 Lebertransplantation

Im weiteren Verlauf der Therapie wurde bei sieben der überlebenden Patienten nach 4±5 Monaten eine Lebertransplantation durchgeführt. Einer der Patienten verstarb im Rahmen der Transplantation, die sechs anderen überlebten weit länger als die drei Monate des follow-up. Es zeigte sich hier eine mittlere Überlebenszeit von $45 \pm 20,7$ Monaten (Minimum: 7 Monate, Maximum: 65 Monate). Dies zeigt tendenziell die Möglichkeit der Prognoseverbesserung durch eine Lebertransplantation, allerdings auch – wie der eine Todesfall zeigt – deren Risiken durch einen großen operativen Eingriff an

schwer kranken Patienten. In der Summe steht dem allerdings die schlechte Prognose ohne Transplantation gegenüber [Runyon 2004].

4.2 Schwächen und Stärken der vorliegenden Studie

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um den Zusammenhang von Therapieversagen und Mortalität bei der für den Untersuchungszeitraum empfohlenen antibiotischen Behandlung der SBP mit den entsprechenden Resistenzen nachgewiesener Erreger und eventueller Therapieeskalation zu untersuchen.

Das Patientenkollektiv stammt aus einem gastroenterologisch-hepatologischen Zentrum einer Universitätsklinik bei jedoch vielen Überweisungen aus anderen Kliniken des Münchener Umlands (39%). Es kann also bei fehlendem Einschluss mehrerer Zentren bei regionaler Beschränkung auf die Daten eines Zentrums nicht auf eine Allgemeingültigkeit geschlossen werden, die Ergebnisse können nicht ohne die nötige gebotene Vorsicht auf andere Kliniken übertragen werden.

Die Analyse der mikrobiologisch kultivierten Keime ergab einen nicht unerheblichen Teil von Resistenzen auf das verabreichte first-line Antibiotikum, sowie eine höhere Inzidenz gram-positiver Bakterien und resistenter gram-negativer, ähnlich bei [Fernandez et al. 2002, Cholongitas et al. 2005], im Vergleich zum Keimspektrum der 1970er und 1980er Jahre. Eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit resistenten Erregern und somit Therapieversagen bei primär inadäquater Antibiose mit Notwendigkeit einer Therapieeskalation konnte als statistisch signifikant nachgewiesen werden.

Ferner ist der Anteil nosokomialer Infektionen mit 69,3% höher als in anderen Arbeiten (26% bei [Fernandez et al. 2002], 30% bei [Song et al. 2006], 29% bei [Angeloni et al. 2008]) ein. Es gibt nur wenige ähnliche Studien, die einen ähnlich hohen Anteil nosokomialer Infektionen aufweisen, 80% bei [Campillo et al. 2002]. Auch der Anteil an nosokomialen Fällen in den Arbeiten aus den 1980er und 1990er Jahren, welche die Standardantibiotika zur Therapie der SBP einführten war geringer (zwischen 24% und 37% des Patientenkollektivs) und es gab kaum Therapieversager [Felisart et al. 1985, Runyon et al. 1991, Mercader et al. 1989, Gomez-Jimenez et al. 1993, Grange et al. 1990, Ricart et al. 2000, Navasa et al. 1996, Terg et al. 2000, Rimola et al. 2000].

Zum Zusammenhang zwischen Mortalität und der Notwendigkeit einer Modifikation der Therapie bei nachgewiesener SBP gibt es bisher wenige Daten [Angeloni et al.

2008]. Im Vergleich zu anderen aktuellen Studien mit demselben Untersuchungsgegenstand schließt die vorliegende Arbeit eine vergleichsweise hohe Patientenzahl von 101 (38 Fälle bei [Angeloni et al. 2008]) ein. Es fanden sich in einer multivariablen Analyse drei unabhängig mit der Mortalität assoziierte Faktoren: der MELD-Score, die Zahl neutrophiler Granulozyten im Aszites, und zuletzt die Notwendigkeit der Modifikation der Antibiotikatherapie mit einer odds ratio von 5,9. Einschränkend ist in der vorliegenden Arbeit das Design mit retrospektiver Datenerhebung mit vereinzelt nicht mehr eruierbaren Daten. Besonders das follow-up erwies sich hierbei bereits innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten in einzelnen Fällen als nicht möglich. Aufgrund der beschriebenen Suchstrategie nach SBP-Patienten scheint ein inclusion bias allerdings unwahrscheinlich. Ohne prospektives Studiendesign und randomisierte Kontrollgruppe kann nicht das Vorhandensein unabhängiger Risikofaktoren ausgeschlossen werden, die von Grund auf zwischen den Gruppen ungleich verteilt sind. Kausale Rückschlüsse sind somit unmöglich. Zusätzlich kann jeder andere Faktor, der einen schlechteren klinischen Verlauf hervorrief, beunruhigte Ärzte dazu bewogen haben, die Antibiotikatherapie zu ändern und so ein falscher Eindruck der Assoziation zwischen Antibiotikaversagen und Mortalität vermittelt werden. Für die vorliegenden Ergebnisse scheint dies aus zwei Gründen allerdings ein unwahrscheinlicher Fehler zu sein: Erstens gab es bei den kulturpositiven Fällen mit getesteter Sensibilität des verursachenden Mikroorganismus auf die durchgeführte Antibiose sogar bei fatalen Verläufen keine Therapieänderungen. Zweitens bestanden die Mortalitätsunterschiede, egal ob nur die auf den mikrobiologischen Tests bei kulturpositiven Fällen basierenden Therapieänderungen oder die Therapieänderungen in der ganzen Kohorte herangezogen wurden.

4.3 Ausblick in die Zukunft

Die empfohlenen empirischen Antibiotikaregimes versagen bei einer beträchtlichen Anzahl an stationären Patienten mit SBP. Dies hat vermutlich einen negativen Einfluss auf die Mortalität, der sich auch in Zukunft weiter ungünstig auswirken und zu einem weiteren Anstieg der Mortalität bei zunehmenden Resistenzen führen kann.

In einer aktuellen deutschen Leitlinie [Gerbes et al. 2011] verliert in der SBP-Therapie die Kombination Aminopenicillin mit Betalactamaseinhibitor bereits ihre Bedeutung,

sie wird aufgrund der Resistenzraten in Deutschland nicht mehr empfohlen. Drittgenerationscephalosporine werden in den meisten Fällen als Mittel der Wahl betrachtet. Berücksichtigung müssen dabei die lokale Resistenzsituation, eine nosokomiale Erkrankung und eine eventuelle Antibiotikavortherapie finden, die möglicherweise eine erweiterte Antibiotikatherapie erfordern.

Aktuelle spanische Daten stellen die Effektivität der Drittgenerations-Cephalosporine zur Therapie nosokomialer Infektionen bei Leberzirrhotikern in Frage, insbesondere aufgrund des häufigen Nachweises multiresistenter Erreger und erhöhter Mortalität in dieser Patientengruppe [Fernandez et al. 2012].

Es sollten daher weitere Anstrengungen unternommen werden, zum einen die antimikrobielle Effektivität der Initialtherapie bei SBP zu verbessern und zum zweiten die Diagnostik zu beschleunigen und das Therapiemonitoring zu verbessern.

Als wichtigster Verlaufsparemeter hat sich, neben dem klinischen Zustand des Patienten, die Abnahme der Zahl neutrophiler Granulozyten im Aszites um mindestens 25% bzw. auf unter 250 pro μl (im Rahmen einer zweiten Parazentese) 48 Stunden nach dem Beginn der Antibiotikagabe ergeben [Rimola et al. 2000, Gerbes et al. 2011].

Ambulante asymptomatische Patienten mit Aszites bei Leberzirrhose, bei denen kein aufwändiges Monitoring möglich ist, und einer SBP-Prävalenz von 3,5% [Evans et al. 2003] würden wahrscheinlich von einer einfacheren Möglichkeit des Therapiemonitoring profitieren.

Der klinische Eindruck von ärztlicher Seite (Sensitivität 76%, Spezifität 34%) und die ärztliche Einschätzung des Risikos für eine SBP sind häufig unzutreffend. Bei einer Untersuchung wurde von allen in einer Notaufnahme diagnostisch oder therapeutisch punktierten Patienten (n=144) der Aszites laborchemisch untersucht. Es ergab sich bei 17 Patienten eine SBP. Verblindet wurden pro Patient zwei Ärzte um ihren klinischen Eindruck und eine Einschätzung des SBP-Risikos gebeten. Von den 17 SBP-Fällen bewertete immerhin in sechs Fällen mindestens einer der beiden Ärzte das Risiko als gering oder nicht gegeben, drei von diesen Patienten verstarben [Chinnock et al. 2008].

Es bestätigt sich somit erneut die Notwendigkeit einer routinemäßigen Labordiagnostik. [Castellote et al. 2003] untersuchten die Verwendbarkeit eines Teststreifens zur Urindiagnostik. Bei negativem Testergebnis wurde der zukünftige mögliche Nutzen zum Ausschluss einer SBP betont. [Nousbaum et al. 2007] untersuchten erstmalig in

einer prospektiven Multicenterstudie die Möglichkeiten eines solchen Teststreifens. Wegen einer niedrigen Sensitivität schlossen die Autoren allerdings auf eine diagnostische Ineffizienz des Tests. Problematisch erscheint hier zum einen die Möglichkeit ablesebedingt verfälschter Ergebnisse. Zum anderen waren die untersuchten Teststreifen initial zur Detektion von Harnwegsinfekten entwickelt worden mit häufig deutlich höheren Leukozytenzahlen. Bei einer SBP können ein negativer Test und eine möglicherweise verzögerte Antibiotikagabe deletäre Folgen haben.

Ideen waren auch die Entwicklung eines Bedside-Tests zur beschleunigten Diagnostik der SBP mittels Messung der Konzentration von Lactoferrin im Aszites [Parsi et al. 2008] oder zur schnelleren mikrobiologischen Diagnostik via DNA-Microarray [Sugihara et al. 2009], die sich aus verschiedenen Gründen nicht durchsetzen konnten.

Wie gezeigt wurden in den letzten Jahren bereits vermehrt Ansätze zur schnelleren Diagnostik und zum besseren Therapiemonitoring der SBP beforscht, empfohlen werden kann aufgrund der Datenlage bisher keines der genannten Verfahren. Es werden Verfahren mit hoher Spezifität und Sensitivität gebraucht, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht werden müssen. Weitere wichtige Fragestellungen betreffen etwa optimale Dauer und Dosis einer etwaigen Albuminsubstitution für welche Patienten oder welcher Abfall der neutrophilen Granulozyten im Aszites ein adäquates Therapieansprechen anzeigt [Wiest et al. 2012].

Es soll noch die gesellschaftliche Verantwortung bezüglich der Erkrankung SBP erwähnt werden. Die häufigsten Ursachen der zur SBP führenden Leberzirrhose waren in der vorliegenden Arbeit der chronische Alkoholabusus (75,2%), dicht gefolgt von den chronischen Virushepatitiden B oder C (21,8%). Ein vermehrtes Augenmerk auf die Prävention der Entwicklung einer Leberzirrhose und somit der SBP sollte diskutiert werden. Als potentiell kurativer Ansatz zur Therapie der Leberzirrhose und somit Verhinderung der SBP bleibt zur Zeit nur die Lebertransplantation.

5 Zusammenfassung

Die Spontan Bakterielle Peritonitis (SBP) ist die häufigste bakterielle Infektion bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites.

Eine inadäquate initiale Antibiotikatherapie kann bei bakteriellen Infektionen, vielfach nachgewiesen vor allem bei Pneumonie und Sepsis, zu einer erhöhten Mortalität führen. Bezüglich der SBP gibt es hierzu bisher wenige Daten, insbesondere im Falle eines hohen Anteils an nosokomialen Fällen.

Die Mortalität der SBP lag in den frühen 1970er Jahren sehr hoch und konnte in den 1980er und 1990er Jahren durch Standardisierung der diagnostischen Kriterien, die Einführung der standardisierten antibiotischen Therapie sowie das verbesserte Therapiemonitoring deutlich gesenkt werden. Zu Beginn der 2000er Jahre wurden zur Therapie der SBP Cephalosporine der dritten Generation, Aminopenicilline mit Betalactamaseinhibitor oder Fluorchinolone empfohlen.

In den 2000er Jahren wurde vermehrt die Aufmerksamkeit auf veränderte Keim- und Resistenzmuster gelenkt und die Zunahme von Infektionen mit gram-positiven Keimen und Enterobacteriaceae mit Antibiotikaresistenzen als Folge des vermehrten Einsatzes von Antibiotika und der Zunahme invasiver endoskopischer Methoden beschrieben.

Die vorliegende retrospektive Untersuchung wurde im Zeitraum von Januar 2002 bis August 2006 an einem gastroenterologisch-hepatologischen Zentrum an 101 SBP-Fällen durchgeführt. Es wurden sowohl das Keimspektrum als auch die Zunahme von Resistenzen nachgewiesener Erreger auf – für den Untersuchungszeitraum empfohlene – Standardantibiotika der SBP-Therapie untersucht. Ferner wurde deren Einfluss auf die Mortalität, insbesondere bei Notwendigkeit einer Therapieeskalation, geprüft.

Ätiologisch führend bei der Genese der Leberzirrhose war mit weitem Abstand der chronische Alkoholabusus, gefolgt von den chronischen Virushepatitiden und selteneren Ursachen. In weniger als der Hälfte der Fälle konnte aus Punktaten ein Erregernachweis geführt werden. Bezüglich des Erregerspektrums bestätigten sich die Daten vorangegangener Arbeiten mit der Zunahme gram-positiver Erreger im Vergleich zu früheren Studien, allerdings ohne den Nachweis multiresistenter Keime. Ein

Unterschied bezüglich der Häufigkeit eines Erregernachweises zwischen nosokomial und ambulant erworbenen Fällen ließ sich hierbei nicht zeigen.

Initial eingesetzt wurden unter den Standardantibiotika am häufigsten die Drittgenerations-Cephalosporine gefolgt von Aminopenicillinen mit Betalactamaseinhibitor sowie Fluorchinolonen. Bei einigen kritisch kranken Patienten wurde zur Abdeckung eines größeren Keimspektrums ein anderes Antibiotikaregime (Carbapenem oder Vancomycin als Monotherapie oder in Kombinationen) als initiale Behandlung eingesetzt.

Unter den nachgewiesenen Bakterien konnten Resistenzen auf die genannten Standardantibiotika beobachtet werden, fast ein Viertel erwies sich als resistent auf die initial gegebene Antibiose. Auf die am häufigsten nachgewiesenen *Escherichia coli* resistent war Amoxicillin/Clavulansäure in mehr als der Hälfte der Fälle, Ciprofloxacin etwa in einem Drittel, die Cephalosporine der dritten Generation selten. Hohe Resistenzraten zeigten sich beim am zweithäufigsten nachgewiesenen Bakterium *Enterococcus faecium*.

Alle Patienten, die in den drei Monaten vor Erkrankung eine Vorantibiose erhalten hatten, wiesen signifikant häufiger Resistenzen auf alle drei Standardantibiotika auf als solche ohne vorangegangene Antibiotikatherapie.

Fast die Hälfte aller Patienten, die für die vorliegende Arbeit untersucht wurden, verstarb im Krankenhaus. Zwischen nosokomialen und ambulanten Fällen ergab sich kein Mortalitätsunterschied. Die Krankenhausmortalität war allerdings in der Patientengruppe mit Erregernachweis signifikant höher als in der mit negativen Kulturen. Zusätzlich zeigte sich eine erhöhte Mortalität unter den intensivpflichtigen im Vergleich zu den normalstationär therapierten Patienten. Verstorbene hatten einen höheren MELD-Score als Überlebende, zudem stieg die Mortalität mit höherem Child-Pugh-Score signifikant an.

Bei über einem Viertel der Patienten, die initial ein Standardantibiotikum erhielten, erfolgte im Verlauf eine Therapieeskalation. Die Gründe hierfür waren eine sich verschlechternde klinische Situation, unverändert hohe Zahlen neutrophiler Granulozyten im Aszites oder eine Antibiotikaresistenz der kultivierten Mikroorganismen. Die Krankenhausmortalität war in der Gruppe mit Therapieeskalation signifikant höher als in der Gruppe ohne Therapieänderung,

zusätzlich war häufiger eine intensivmedizinische Therapie notwendig. Eine erhöhte Mortalität bei kulturpositiven SBP-Patienten mit resistenten Erregern und somit Therapieversagen bei primär inadäquater Antibiose konnte ebenso als statistisch signifikant nachgewiesen werden. Sowohl die Therapieeskalation als auch der MELD-Score waren unabhängig assoziiert mit der Mortalität.

Zum Thema der vorliegenden Arbeit liegen bisher kaum ähnlich konzipierte Studien vor, insbesondere bezüglich des Zusammenhangs von Notwendigkeit einer antibiotischen Therapieeskalation und Mortalität bei SBP. Ferner ist die Fallzahl mit 101 vergleichsweise hoch, ebenso die Rate nosokomialer Fälle.

Bei retrospektiver Datenerhebung mit beobachtendem Design ohne Randomisierung mit teilweise eingeschränktem follow-up, fehlendem Einschluss mehrerer Zentren und regionaler Beschränkung kann nicht auf eine Allgemeingültigkeit der Ergebnisse geschlossen werden. Sie sind allerdings ein Hinweis darauf, dass im Untersuchungszeitraum die empfohlenen empirischen Antibiotikaregimes zur Therapie der SBP bei vielen stationären Patienten ineffektiv sein und somit negativen Einfluss auf die Mortalität haben können.

Die vorliegenden Ergebnisse erfordern in Zeiten wirtschaftlicher Zwänge und zunehmender Problematik mit resistenten Keimen weitere Bestätigung und Erarbeitung von Alternativen in randomisierten, multizentrischen Studien mit größeren Fallzahlen, die antimikrobielle Effektivität der Initialtherapie bei SBP zu verbessern.

6 Literaturverzeichnis

[Albillos et al. 2005] Albillos A., Hera A. de la, Alvarez-Mon M. Experimental Models of Spontaneous Bacterial Peritonitis. In "Ascites & Renal Dysfunction in Liver Disease - Pathogenesis, Diagnosis & Treatment", Ginès P., Arroyo V., Rodés J., Schrier R.W. (Eds.), Blackwell Publishing Ltd, Malden Massachusetts-Oxford-Carlson, 2005, second edition, 411-421.

[Alvarez-Lerma 1996] Alvarez-Lerma F., ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 22 (1996) 387-394.

[Angeloni et al. 2008] Angeloni S., Leboffe C., Parente A., Venditti M., Giordano A., Merli M., Riggio O. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol* 14 (2008) 2757-2762.

[Bernard et al. 1998] Bernard B., Grange J.D., Khac E.N., Amiot X., Opolon P., Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a meta-analysis. *Digestion* 59 Suppl 2 (1998) 54-57.

[Bouchillon et al. 2004] Bouchillon S.K., Johnson B.M., Hoban D.J., Johnson J.L., Dowzicky M.J., Wu D.H., Visalli M.A., Bradford P.A. Determining incidence of extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant Enterococcus faecium and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in 38 centres from 17 countries: the PEARLS study 2001-2002. *Int J Antimicrob Agents* 24 (2004) 119-124.

[Campillo et al. 2002] Campillo B., Richardet J.P., Kheo T., Dupeyron C. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. *Clin Infect Dis* 35 (2002) 1-10.

[Castellote et al. 2003] Castellote J., López C., Gornals J., Tremosa G., Fariña E.R., Baliellas C., Domingo A., Xiol X. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips. *Hepatology* 37 (2003) 893-896. Erratum in: *Hepatology* 37 (2003) 1503.

[Cereto et al. 2008] Cereto F., Herranz X., Moreno E., Andreu A., Vergara M., Fontanals D., Roget M., Simo M., Gonzalez A., Prats G., Genesca J. Role of host and bacterial virulence factors in *Escherichia coli* spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20 (2008) 924-929.

[Cheong et al. 2009] Cheong H.S., Kang C.-I., Lee J.A., Moon S.Y., Joung M.K., Chung D.R., Koh K.C., Lee N.Y., Song J.-H., Peck K.R. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 48 (2009) 1230-1236.

[Chinnock et al. 2008] Chinnock B., Afarian H., Minnigan H., Butler J., Hendey G.W. Physician clinical impression does not rule out spontaneous bacterial peritonitis in patients undergoing emergency department paracentesis. *Ann Emerg Med* 52 (2008) 268-273.

[Cholongitas et al. 2005] Cholongitas E., Papatheodoridis G.V., Lahanas A., Xanthaki A., Kontou-Kastellanou C., Archimandritis A.J. Increasing frequency of Gram-positive bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int* 25 (2005) 57-61.

[Cholongitas et al. 2006] Cholongitas E., Senzolo M., Patch D., Kwong K., Nikolopoulou V., Leandro G., Shaw S., Burroughs A.K. Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. *Aliment Pharmacol Ther* 23 (2006) 883-893.

[CLSI 2008] Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI (formerly NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. M100-S18 Vol.28 No.1 (2008).

[Dellinger et al. 2004] Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H., Gerlach H., Calandra T., Cohen J., Gea-Banacloche J., Keh D., Marshall J.C., Parker M.M., Ramsay G., Zimmerman J.L., Vincent J.L., Levy M.M., Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32 (2004) 858-873.

[Evans et al. 2003] Evans L.T., Kim W.R., Poterucha J.J., Kamath P.S. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 37 (2003) 897-901.

[Felisart et al. 1985] Felisart J., Rimola A., Arroyo V., Perez-Ayuso R.M., Quintero E., Gines P., Rodes J. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 5 (1985) 457-462.

[Fernandez et al. 2002] Fernandez J., Navasa M., Gomez J., Colmenero J., Vila J., Arroyo V., Rodes J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 35 (2002) 140-148.

[Fernandez et al. 2005] Fernandez J., Monteagudo J., Bargallo X., Jimenez W., Bosch J., Arroyo V., Navasa M. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 42 (2005) 627-634.

[Fernandez et al. 2007] Fernandez J., Navasa M., Planas R., Montoliu S., Monfort D., Soriano G., Vila C., Pardo A., Quintero E., Vargas V., Such J., Gines P., Arroyo V. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 133 (2007) 818-824.

[Fernandez et al. 2012] Fernandez J., Acevedo J., Castro M., Garcia O., de Lope C.R., Roca D., Pavesi M., Sola E., Moreira L., Silva A., Seva-Pereira T., Corradi F., Mensa J., Gines P., Arroyo V. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 55 (2012) 1551-1561.

[Garcia-Tsao 2005] Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol* 42 (2005) 85-92.

[Garnacho-Montero et al. 2003] Garnacho-Montero J., Garcia-Garmendia J.L., Barrero-Almodovar A., Jimenez-Jimenez F.J., Perez-Paredes C., Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 31 (2003) 2742-2751.

[Gerbes et al. 2011] Gerbes A.L., Gülberg V., Sauerbruch T., Wiest R., Appenrodt B., Bahr M.J., Dollinger M.M., Rössle M., Schepke M. German S 3-guideline "ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome". *Z Gastroenterol* 49 (2011) 749-779.

[Gomez-Jimenez et al. 1993] Gomez-Jimenez J., Ribera E., Gasser I., Artaza M.A., Valle del O., Pahissa A., Martinez-Vazquez J.M. Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 37 (1993) 1587-1592.

[Grange et al. 1990] Grange J.D., Amiot X., Grange V., Gutmann L., Biour M., Bodin F., Poupon R. Amoxicillin-clavulanic acid therapy of spontaneous bacterial peritonitis: a prospective study of twenty-seven cases in cirrhotic patients. *Hepatology* 11 (1990) 360-364.

[Kamath et al. 2001] Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M., Kremers W., Therneau T.M., Kosberg C.L., D'Amico G., Dickson E.R., Kim W.R. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33 (2001) 464-470.

[Kollef et al. 1999] Kollef M.H., Sherman G., Ward S., Fraser V.J. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 115 (1999) 462-474.

[Lee et al. 2008] Lee J.H., Yoon J.H., Kim B.H., Chung G.E., Myung S.J., Kim W., Kim Y.J., Kim E.C., Lee H.S. Enterococcus: not an innocent bystander in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2008) Epub ahead of print.

[Leibovici et al. 1998] Leibovici L., Shraga I., Drucker M., Konigsberger H., Samra Z., Pitlik S.D. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 244 (1998) 379-386.

[Llach et al. 1992] Llach J., Rimola A., Navasa M., Ginès P., Salmerón J.M., Ginès A., Arroyo V., Rodés J. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 16 (1992) 724-727.

[Luna et al. 1997] Luna C.M., Vujacich P., Niederman M.S., Vay C., Gherardi C., Matera J., Jolly E.C. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 111 (1997) 676-685.

[MacArthur et al. 2004] MacArthur R.D., Miller M., Albertson T., Panacek E., Johnson D., Teoh L., Barchuk W. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis* 38 (2004) 284-288.

[Mercader et al. 1989] Mercader J., Gomez J., Ruiz J., Garre M.C., Valdes M. Use of ceftriaxone in the treatment of bacterial infections in cirrhotic patients. *Chemotherapy* 35 (Suppl 2) (1989) 23-26.

[Navasa et al. 1996] Navasa M., Follo A., Llovet J.M., Clemente G., Vargas V., Rimola A., Marco F., Guarner C., Forné M., Planas R., Bañares R., Castells L., Jimenez De Anta M.T., Arroyo V., Rodés J. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 111 (1996) 1011-1017.

[Navasa et Rodes 2004] Navasa M., Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int* 24 (2004) 277-280.

[Nousbaum et al. 2007] Nousbaum J.B., Cadranel J.F., Nahon P., Khac E.N., Moreau R., Thévenot T., Silvain C., Bureau C., Nouel O., Pilette C., Paupard T., Vanbiervliet G., Oberti F., Davion T., Jouannaud V., Roche B., Bernard P.H., Beaulieu S., Danne O., Thabut D., Chagneau-Derrode C., de Lédinghen V., Mathurin P., Pauwels A., Bronowicki J.P., Habersetzer F., Abergel A., Audigier J.C., Sapey T., Grangé J.D., Tran A.; Club Francophone pour l'Etude de l'Hypertension Portale; Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux Généraux de France. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 45 (2007) 1275-1281.

[Novella et al. 1997] Novella M., Sola R., Soriano G., Andreu M., Gana J., Ortiz J., Coll S., Sabat M., Vila M.C., Guarner C., Vilardell F. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 25 (1997) 532-536.

[Obstein et al. 2007] Obstein K.L., Campbell M.S., Reddy K.R., Yang Y.-X. Association between model for end-stage liver disease and spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 102 (2007) 2732-2736.

[Parsi et al. 2004] Parsi M.A., Atreja A., Zein N.N. Spontaneous bacterial peritonitis: recent data on incidence and treatment. *Cleve Clin J Med* 71 (2004) 569-576.

[Parsi et al. 2008] Parsi M.A., Sadeeh S.N., Zein N.N., Davis G.L., Lopez R., Boone J., Lepe M.R., Guo L., Ashfaq M., Klintmalm G., McCullough A.J. Ascitic fluid lactoferrin for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 135 (2008) 803-807.

[Pedersen et al. 1999] Pedersen G., Schønheyder H.C., Steffensen F.H., Sørensen H.T. Risk of resistance related to antibiotic use before admission in patients with community-acquired bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 43 (1999) 119-126.

[Pelicano et Navasa 2005] Pelicano A.B., Navasa M. Treatment and Prophylaxis of Spontaneous Bacterial Peritonitis. In: "Ascites & Renal Dysfunction in Liver Disease - Pathogenesis, Diagnosis & Treatment", Ginès P., Arroyo V., Rodés J., Schrier R.W. (Eds.), Blackwell Publishing Ltd, Malden Massachusetts-Oxford-Carlson, 2005, second edition, 434-440.

[Pugh et al. 1973] Pugh R.N.H., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 60 (1973) 646-649.

[Rello et al. 1997] Rello J., Gallego M., Mariscal D., Sonora R., Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 156 (1997) 196-200.

[Ricart et al. 2000] Ricart E., Soriano G., Novella M.T., Ortiz J., Sabat M., Kolle L., Sola-Vera J., Minana J., Dedeu J.M., Gomez C., Barrio J.L., Guarner C. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 32 (2000) 596-602.

[Rimola et al. 2000] Rimola A., Garcia-Tsao G., Navasa M., Piddock L.J.V., Planas R., Bernard B., Inadomi J.M., International Ascites Club. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 32 (2000) 142-153.

[Runyon et al. 1991] Runyon B.A., McHutchison J.G., Antillon M.R., Akriviadis E.A., Montano A.A. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 100 (1991) 1737-1742.

[Runyon 2004] Runyon B.A., Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 39 (2004) 841-856.

[Scarsi et al. 2006] Scarsi K.K., Feinglass J.M., Scheetz M.H., Postelnick M.J., Bolon M.K., Noskin G.A. Impact of inactive empiric antimicrobial therapy on inpatient mortality and length of stay. *Antimicrob Agents Chemother* 50 (2006) 3355-3360.

[Singh et al. 2003] Singh N., Wagener M.M., Gayowski T. Changing epidemiology and predictors of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis at a liver transplant unit. *Clin Microbiol Infect* 9 (2003) 531-537.

[Soares-Weiser et al. 2003] Soares-Weiser K., Brezis M., Tur-Kaspa R., Paul M., Yahav J., Leibovici L. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 38 (2003) 193-200.

[Song et al. 2006] Song J.Y., Jung S.J., Park C.W., Sohn J.W., Kim W.J., Kim M.J., Cheong H.J. Prognostic significance of infection acquisition sites in spontaneous bacterial peritonitis: nosocomial versus community acquired. *J Korean Med Sci* 21 (2006) 666-671.

[Sort et al. 1999] Sort P., Navasa M., Arroyo V., Aldeguer X., Planas R., Ruiz-del-Arbol L., Castells L., Vargas V., Soriano G., Guevara M., Gines P., Rodes J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341 (1999) 403-409.

[Such et al. 2005] Such J., Guarner C., Runyon B. Pathogenesis and Clinical Features of Spontaneous Bacterial Peritonitis. In "Ascites & Renal Dysfunction in Liver Disease - Pathogenesis, Diagnosis & Treatment", Ginès P., Arroyo V., Rodés J., Schrier R.W. (Eds.), Blackwell Publishing Ltd, Malden Massachusetts-Oxford-Carlson, 2005, second edition, 422-433.

[Sugihara et al. 2009] Sugihara T., Koda M., Maeda Y., Matono T., Nagahara T., Mandai M., Ueki M., Murawaki Y. Rapid identification of bacterial species with bacterial DNA microarray in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Inter Med* 48 (2009) 3-10.

[Terg et al. 2000] Terg R., Cobas S., Fassio E., Landeira G., Rios B., Vasen W., Abecasis R., Rios H., Guevara M. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. *J Hepatol* 33 (2000) 564-569.

[Terg et al. 2008] Terg R., Fassio E., Guevara M., Cartier M., Longo C., Lucero R., Landeira C., Romero G., Dominguez N., Muñoz A., Levi D., Miguez C., Abecasis R. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 48 (2008) 774-779.

[Wiesner et al. 2003] Wiesner R., Edwards E., Freeman R., Harper A., Kim R., Kamath P., Kremers W., Lake J., Howard T., Merion R.M., Wolfe R.A., Krom R., United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 124 (2003) 91-96.

[Wiest et al. 2012] Wiest R., Krag A., Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 61 (2012) 297-310.

7 Danksagung und Widmung

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. med. Andreas Umgelter für die Überlassung des Themas und die Betreuung bei der Arbeit.

Größten Dank meiner geliebten Frau Caro, die mich zur Fortsetzung der Arbeit motivierte und tatkräftig unterstützte.

Ebenso meinen Geschwistern Benjamin, Karolina und Felix und auch meinen Großeltern herzlichen Dank, die mir immer wieder gut zuredeten und Anregungen zur Arbeit gaben.

Meinen Eltern möchte ich für eine erfüllte Kindheit und Jugend sowie die jahrelange emotionale, intellektuelle und auch finanzielle Unterstützung in den Jahren meines Medizinstudiums und auch danach meinen größten Respekt und Dank ausdrücken. Ihnen ist diese Dissertation gewidmet.

Zu guter Letzt denke ich an meinen väterlichen Freund, der leider viel zu früh starb. Robert, du fehlst mir.

Abkürzungsverzeichnis und Begriffserklärungen

ACA: Amoxicillin mit Clavulansäure

AFLAC: ascitic fluid lactoferrin

API®: System zur Bakterienidentifizierung der Firma BioMérieux Deutschland, Nürtingen, Deutschland

AZ: Allgemeinzustand

BACTEC™: System zur Blutkulturdiagnostik der Firma Becton Dickinson Deutschland, Heidelberg, Deutschland

BAL: Bronchoalveoläre Lavage

CIP: Ciprofloxacin

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CNNA: culture-negative neutrocytic aszites

CO₂: Kohlenstoffdioxid

CTA: Cefotaxim

ESBL: Extended Spectrum Beta-Lactamase

Etest®: System zur Bakterienresistenztestung der Firma AB Biodisk, Solna, Schweden

FLU: Fluconazol

GI-Blutung: Gastrointestinale Blutung

GNB: Gram-negative Bakterien

GPK: Gram-positive Kokken

HCC: Hepatocellular carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)

HES: Hydroxyethylstärke

HIV: Humanes Immundefizienz-Virus

IBO: intestinal bacterial overgrowth

INR: International Normalized Ratio

LDH: Lactatdehydrogenase

µl: Mikroliter

MELD-Score: Model for End-Stage Liver Disease-Score

MNB: monomicrobial non-neutrocytic bacteriaszites

MRSA: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

PEARLS: Pan-European Antimicrobial Resistance Using Local Surveillance

SBP: Spontan Bakterielle Peritonitis

SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment-Score

TIPSS: Transjugulärer Intrahepatischer Porto-Systemischer Shunt

VITEK®: System zur Bakterienidentifizierung- und resistenztestung der Firma BioMérieux Deutschland, Nürtingen, Deutschland

VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1:	Patientenscreening mit Patientenzahlen.....	8
Abbildung 2-2:	Patientenbogen zur individuellen Datenerfassung.....	10
Abbildung 3-1:	Zahl der Patienten mit initialer Breitspektrumantibiose, empirischer Antibiose mit Therapieeskalation und empirischer Antibiose ohne Therapieeskalation	18
Abbildung 3-2:	Eingesetzte Antibiotika bei initialer Breitspektrumantibiose	19
Abbildung 3-3:	Keimnachweis und Mortalität.....	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Kriterien des Child-Pugh-Score nach [Pugh et al. 1973].....	5
Tabelle 3-1: Basischarakteristika und klinische Daten aller Patienten mit SBP	16
Tabelle 3-2: Basischarakteristika und klinische Daten von Patienten mit initialer Breitspektrumantibiose, empirischer Antibiose ohne und mit Therapieeskalation und deren Vergleich....	24
Tabelle 3-3: kultivierte Mikroorganismen und Kulturmaterial	27
Tabelle 3-4: kultivierte Mikroorganismen und deren Resistenzen gegen Standardantibiotika (Cefotaxim, CTA / Amoxicillin + Clavulansäure, ACA / Ciprofloxacin, CIP) bzw. Antimykotikum (Fluconazol, FLU).....	28
Tabelle 3-5: 84 Patienten mit initial empirischer Antibiose: ungleich zwischen überlebenden und nicht überlebenden Patienten verteilte Parameter.....	33