

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik I
Direktor: Prof. Dr. Zeuzem

**Prävalenz und klinische Relevanz von multiresistenten Erregern bei
Patienten mit Leberzirrhose und spontan bakterieller Peritonitis**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Mona Klara Ros Müller

aus Berlin

Frankfurt am Main, 2019

| | |
|-----------------------------|--------------------------------|
| Dekan: | Prof. Dr. Stefan Zeuzem |
| Referent: | Prof. Dr. med. Oliver Waidmann |
| Korreferent: | Prof. Dr. Heiko Mühl |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 03.09.2020 |

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1 ZUSAMMENFASSUNG UND ABSTRACT | 7 |
| 1.1 Zusammenfassung | 7 |
| 1.2 Abstract | 9 |
| 2 EINLEITUNG | 11 |
| 2.1 Epidemiologie der Leberzirrhose..... | 11 |
| 2.2 Krankheitsbild und klinischer Verlauf der Leberzirrhose | 11 |
| 2.2.1 Pathogenese und Ätiologie | 11 |
| 2.2.2 Klassifizierung der Leberzirrhose..... | 13 |
| 2.2.3 Dekompensationsereignisse | 15 |
| 2.2.4 Portale Hypertension: Grundlagen der Aszitesbildung | 16 |
| 2.2.4.1 Pharmakologische Therapieoptionen der PH | 17 |
| 2.2.4.2 Nicht-pharmakologische Therapie des therapierefraktären Aszites | 18 |
| 2.2.5 Bakterielle Infektionen bei Leberzirrhose | 18 |
| 2.2.6 Spontan bakterielle Peritonitis..... | 20 |
| 2.2.6.1 Klinik und Therapie der SBP..... | 21 |
| 2.2.6.2 Erregerspektrum der SBP | 21 |
| 2.3 Resistenzentwicklung und -lage..... | 22 |
| 2.3.1 Gründe und Risikofaktoren der Resistenzentwicklung..... | 22 |
| 2.3.2 Definition von MRE, XDR, PDR | 22 |
| 2.3.3 Definition von MRGN | 23 |
| 2.3.4 Mikrobiologische Charakterisierung von MRE bei SBP | 24 |
| 2.3.5 Internationaler Vergleich der Resistenzlagen | 24 |
| 3 FRAGESTELLUNG | 26 |
| 4 PATIENTEN UND METHODIK..... | 27 |
| 4.1 Studiencharakterisierung..... | 27 |
| 4.1.1 Patientenkollektiv | 27 |
| 4.1.2 Datenerhebung | 27 |
| 4.1.3 Kolonisation, Infektion und Falldefinition..... | 28 |
| 4.1.4 MRE-Screening..... | 29 |
| 4.2 Statistische Analyse | 30 |

| | | |
|-------|--|----|
| 5 | ERGEBNISSE | 31 |
| 5.1 | Gesamtkollektiv – Charakterisierung und klinischer Verlauf | 31 |
| 5.1.1 | Allgemeiner Studienaufbau | 31 |
| 5.1.2 | Alter, Geschlecht, Beobachtungszeitraum | 33 |
| 5.1.3 | Grunderkrankung | 33 |
| 5.1.4 | Leberfunktion/ Scores | 33 |
| 5.1.5 | Mikrobiologische Parameter..... | 34 |
| 5.1.6 | Therapie und Prophylaxe der SBP..... | 35 |
| 5.1.7 | Klinische Verlaufsdaten..... | 37 |
| 5.2 | Patienten mit MRE – klinische und mikrobiologische Charakterisierung . | 38 |
| 5.2.1 | Klinische Eingangs- und Verlaufsdaten | 38 |
| 5.2.2 | Multiresistentes Erregerspektrum | 40 |
| 5.2.3 | Multiple MRE-Nachweise | 40 |
| 5.3 | Patienten mit MRE-SBP | 41 |
| 5.3.1 | Laborchemische Charakterisierung | 41 |
| 5.3.2 | Mikrobiologische Charakterisierung und Resistenzmuster | 42 |
| 5.3.3 | Klinische Verlaufsdaten..... | 43 |
| 5.3.4 | Antibiotische Therapie..... | 44 |
| 5.3.5 | Rezidivprophylaxe..... | 45 |
| 6 | DISKUSSION..... | 46 |
| 6.1 | Zusammenfassung der Studie | 46 |
| 6.2 | Studiendesgin, Methoden und Limitierungen | 47 |
| 6.3 | Risikofaktoren für den MRE-Erwerb und die Entwicklung einer MRE-SBP | 48 |
| 6.4 | Erregerspektrum der MRE-SBP | 51 |
| 6.5 | Diagnostischer Stellenwert nicht-invasiver Screeningverfahren zur Identifizierung von MRE | 54 |
| 6.6 | Einfluss des MRE-Nachweises auf die Prognose | 55 |
| 6.6.1 | Leber-Scores zur Einschätzung der Prognose | 55 |
| 6.6.2 | Krankheitsverläufe bei Patienten mit MRE-Nachweis..... | 56 |
| 6.7 | Bewertung der antiinfektiven Therapie..... | 57 |
| 6.8 | Beurteilung der SBP-Sekundärprophylaxe..... | 59 |
| 6.8.1 | Medikamentöse SBP-Sekundärprophylaxe und das Überleben | 59 |

| | |
|--|-----|
| 6.8.2 Einfluss antibiotischer SBP-Sekundärprophylaxe auf die Entwicklung von SBP-Rezidivereignissen..... | 60 |
| 6.9 Interpretation und Ausblick..... | 61 |
| 7 TABELLEN | 64 |
| 8 LITERATURVERZEICHNIS..... | 77 |
| 9 ANHANG | 95 |
| 9.1 Abbildungsverzeichnis..... | 95 |
| 9.2 Tabellenverzeichnis..... | 96 |
| 9.3 Abkürzungsverzeichnis | 98 |
| 9.4 Schriftliche Erklärung | 100 |
| 9.5 Danksagung | 101 |

1 ZUSAMMENFASSUNG UND ABSTRACT

1.1 Zusammenfassung

Die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine spontan auftretende, bakterielle Infektion des Peritoneums und gilt als eine der schwerwiegendsten Akutkomplikationen der dekompensierten Leberzirrhose. Die Diagnosestellung der SBP erfolgt aufgrund der okkulten klinischen Symptome häufig verspätet, was mit einer deutlich verkürzten Lebenserwartung einhergeht. Auch im Falle einer Kolonisation oder Infektion durch multiresistente Erreger (MRE) ist die Prognose bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose deutlich vermindert. Der pathophysiologische Zusammenhang sowie die prognostische Relevanz von MRE als Auslöser einer SBP sind bislang nicht bekannt. Die Prävalenz der MRE bei Patienten mit Leberzirrhose ist jedoch steigend. Die Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko für eine Infektion mit MRE ist unerlässlich für eine frühzeitige Anpassung der Antibiotikatherapie bei diesen Patienten. In einem Ansatz, die Wahrscheinlichkeit einer durch MRE ausgelösten SBP (MRE-SBP) zu beurteilen, wurde untersucht, ob in Asziteskulturen nachgewiesene MRE auch durch nicht-invasive Screening-Verfahren ermittelt werden können.

Die vorliegende Arbeit wurde am Leberzentrum des Universitätsklinikums Frankfurt am Main durchgeführt. In einer retrospektiven Studie untersuchten wir Patienten aus den Jahren 2011 bis 2016 mit Diagnose einer SBP, bei denen aerobe und anaerobe Asziteskulturen entnommen worden sind und ein vollständiges MRE-Screening (multiresistente gram-negative Bakterien, Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) oder Methicillin-resistenter *Staphylokokkus aureus* (MRSA)) durchgeführt worden ist. Ziel der Studie war letztlich die Charakterisierung von Patienten mit SBP und MRE-Nachweis (MRE-SBP), die Untersuchung des Überlebens dieser Patienten und die Definition von Risikofaktoren für eine MRE-SBP.

133 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Unter diesen hatten 75/133 Patienten (56%) positive Asziteskulturen und 22/133 (17%) eine SBP mit kulturellem MRE-Nachweis im Aszites (MRE-SBP). Von den Patienten mit positiven Asziteskulturen hatten 29/75 (39%) gram-positive, 25/75 (33%) gram-negative und 21/75 (28%) sowohl gram-positive als auch gram-negative Erreger

im Aszites. Multiresistente Erreger (multiresistente gram-negative Erreger, VRE oder MRSA) wurden insgesamt bei 72/133 Patienten (54%) ermittelt. Unter den Patienten mit MRE-SBP dominierten der multiresistente *Escherichia coli* (*E.coli*) (10/22; 46%) und VRE (7/22; 31%). Rektalabstriche identifizierten MRE bei 17/22 Patienten (77%), die eine MRE-SBP mit einer zeitabhängigen Sensitivität von 77% und 87% innerhalb von 30 bzw. 90 Tagen nach dem Screening entwickelten; der negativ prädiktive Wert betrug 83% bzw. 76%. Es bestand kein relevanter Unterschied des MELD-, CLIF-AD- und ALBI-Scores bei Patienten mit und ohne MRE-SBP. Eine Sepsis war auch bei Patienten mit MRE-SBP die Haupttodesursache (8/22; 36%; $p < 0.001$) verglichen mit anderen Todesursachen in 7/22 Fällen (32%). Eine Umstellung der initialen antiinfektiven Therapie ging mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko bei Patienten mit ($p = 0.002$) und ohne MRE-SBP ($p = 0.014$) einher.

Wir konnten zeigen, dass unabhängig von der Leberfunktion das Überleben bei Patienten mit MRE-SBP stärker beeinträchtigt ist als bei anderen Patienten mit SBP. Das Auftreten von multiresistenten Organismen ist eine schwerwiegende Komplikation bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und Ansätze zur Verbesserung des Überlebens dieser Patienten sind erforderlich. Unter Berücksichtigung der Hospitalisierungsdauer, MRE-Historie und ggfs. des zu erwartenden Erregerspektrums der hiesigen Stationen muss daher bereits initial eine individuelle, empirische antiinfektive Therapie gewählt werden. Eine entsprechende Anpassung nach Erhalt des Antibiogramms kann erforderlich sein. Weiterhin untersuchten wir den Nutzen eines nicht-invasiven Screenings (rektales, nasopharyngeales und kutanes MRE-Screening), um Patienten mit Risiko für eine MRE-SBP zu identifizieren. Das MRE-Screening kann als nicht-invasives diagnostisches Instrument hierfür dienen. Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose sollten vom ersten Tag der stationären Behandlung auf Kolonisierung mit MRE untersucht werden.

1.2 Abstract

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a spontaneously occurring bacterial infection of the peritoneum and is considered as one of the most severe acute complications of decompensated liver cirrhosis. Clinical diagnosis of SBP can be difficult due to late onset of symptoms which correlates with a significantly impaired survival. Outcome of patients with decompensated cirrhosis is especially poor in case of colonisation or infection with multidrug-resistant organisms (MDRO). The underlying pathophysiology as well as the relevance of MDRO in causing SBP is incompletely understood, the prevalence of MDRO, however, is increasing. Identification of patients at risk for infections with MDRO is crucial to adapt early antibiotic treatment in such patients. In an approach to assess the likelihood of SBP caused by MDRO (MDRO-SBP), we investigated whether MDRO found in ascitic cultures can also be found in samples determined by non-invasive screening procedures.

This retrospective study was conducted at the liver center of University Hospital Frankfurt am Main, Germany. Between 2011 and 2016, patients with cirrhosis were included upon diagnosis of SBP, sample collection of aerobic/anaerobic ascitic cultures and complete MDRO screening (multidrug-resistant gram-negative bacteria, vancomycin-resistant enterococci (VRE) or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)). The aim of the study was to characterise patients with SBP caused by MDRO, to analyse their survival and to define risk factors for MDRO-SBP.

133 patients met the abovementioned criteria, including 75/133 patients (56%) with positive ascitic cultures and 22/133 patients (17%) with SBP caused by MDRO (MDRO-SBP). Of patients with positive ascitic cultures, 29/75 (39%) yielded gram-positive, 25/75 (33%) yielded gram-negative and 21/75 (28%) yielded both gram-positive and gram-negative pathogens. MDRO (multidrug-resistant gram-negative bacteria, VRE or MRSA) were detected in 72/133 patients (54%) in total. Multidrug-resistant *Escherichia coli* (*E. coli*) (10/22; 46%) and VRE (7/22; 31%) resembled the major causatives in MDRO-SBP. Rectal swabs identified MDRO in 17/22 patients (77%) who developed MDRO-SBP with a time-dependent sensitivity of 77% and 87% after 30 and 90 days upon testing, while negative predictive value was 83% and 76%, respectively. MELD, CLIF-AD

and ALBI scores were equal in patients with and without MDRO-SBP. Sepsis was the leading cause of death (8/22 patients, 36%; $p < 0.001$) compared to other reasons of death in 7/22 cases (32%). Inadequate initial antibiotic therapy was associated with increased risk of death in patients with ($p = 0.002$) and without MDRO-SBP ($p = 0.014$).

In this study we showed that survival is more impaired in patients with MDRO-SBP compared to other patients with SBP, independently from liver function. The occurrence of multidrug-resistant organisms (MDRO) is a severe event in patients with decompensated cirrhosis, and approaches to improve outcome are warranted. Taking account of the time of hospitalisation, the history of MDRO and the expected spectrum of pathogens in the wards, adjustment of individual empiric antibiotic therapy is required.

We assessed the utility of non-invasive screening (rectal, nasopharyngeal and cutaneous MDRO-screening) to identify patients at risk for spontaneous bacterial peritonitis caused by MDRO. MDRO screening may serve as a non-invasive diagnostic tool to identify patients at risk for MDRO-SBP. Patients with decompensated cirrhosis should be screened for MDRO from the first day of inpatient treatment onward.

2 EINLEITUNG

2.1 Epidemiologie der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose stellt ein globales Gesundheitsproblem dar, das weltweit alle Ethnien, Altersklassen sowie beide Geschlechter betrifft¹. Männer erkranken etwa doppelt so häufig wie Frauen. Die Inzidenz der Leberzirrhose beträgt in den westlichen Industrieländern (Europa und USA) ca. 250 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr²⁻³, die globale Prävalenz liegt zwischen vier und zehn Prozent⁴. Die Anzahl der erkrankten Personen in Deutschland wird auf 300.000-400.000 Patienten geschätzt, wobei die Tendenz steigend ist⁵. Weltweit ist die Leberzirrhose die elfthäufigste Todesursache⁶, in Abhängigkeit von Ursache und Schweregrad der Erkrankung liegt die 1-Jahres-Überlebensrate zwischen 45% und 100%⁷. Im dekompensierten Krankheitsstadium beträgt die 5-Jahres-Mortalität ohne eine Lebertransplantation 85%^{3,7}.

2.2 Krankheitsbild und klinischer Verlauf der Leberzirrhose

2.2.1 Pathogenese und Ätiologie

Fast jede chronische Lebererkrankung führt zu einer hepatischen Fibrosierungsreaktion, die ausgehend von einer einfachen Leberzellschädigung zunehmend mit einer gestörten Gewebearchitektur und knotigen Veränderungen des Lebergewebes einhergeht. Unbehandelt kann dieser Prozess nach Jahren oder Jahrzehnten der Progression in einer irreversiblen Leberzirrhose mit fortschreitendem Verlust der Organfunktion enden⁸.

Pathophysiologischer Auslöser der Leberzirrhose sind lokale entzündliche Vorgänge, die zu einer Nekrose der Hepatozyten mit Parenchymdegeneration und Schrumpfung des Organs führen¹. Kompensatorisch stattfindende, bindegewebige Reparaturvorgänge sowie Proliferation der Hepatozyten führen zur Ausbildung von Regeneratknoten und Pseudolobuli^{1,9}, die durch eine Aufhebung der klassischen Läppchenstruktur des Lebergewebes gekennzeichnet sind¹⁰. Dieser destruktive Vorgang und knotige Umbau der Leber führt zu Zirkulationsstörungen des Organs^{3,9} sowie zu Einschränkungen oder Ausfall der exokrinen und metabobischen Leberfunktion. Als zentrales Organ des Stoffwechsels entfallen damit wesentliche Syntheseleistungsparameter¹¹:

Die alterierte Bildung von Gerinnungsfaktoren führt zu einer erhöhten Blutungsneigung und Hyperkoagulabilität¹², der Gallensäuremangel reduziert die Aufnahme fettlöslicher Vitamine¹³ und die Hypalbuminämie verstärkt durch eine Reduktion des intravasalen onkotischen Druckes die Aszitesneigung¹⁴. Neben der eingeschränkten Synthese versagt in fortgeschrittenen Zirrhosestadien auch die Abbau- und Entgiftungsfunktion. Durch die reduzierte Metabolisierung von Harnstoff führen erhöhte Ammoniakspiegel zur Entstehung der hepatischen Enzephalopathie (HE)¹⁵⁻¹⁶. Diese wird eingeteilt nach Art der Grunderkrankung, Schweregrad (Grad eins bis vier), Zeitverlauf und Beginn der Symptome¹⁶. Klinisch präsentiert sich die HE in Form einer reversiblen neuropsychologischen Dysfunktion, die von milden kognitiven Defiziten bis hin zum Koma reichen kann¹⁷. Der Grad eins, auch subklinischer (engl.: covert hepatic encephalopathy, deutsch: verdeckte hepatische Enzephalopathie) Typ genannt, zeigt in neuropsychometrischen Tests unter anderem milde Einschränkungen in Kognition, Aufmerksamkeit und Geschwindigkeit der psychomotorischen Informationsverarbeitung¹⁶. In den Graden zwei bis vier (manifesten Typ, engl.: overt hepatic encephalopathy, deutsch: offenkundige hepatische Enzephalopathie) werden eine erhebliche Minderung der Bewusstseinslage bis hin zum Koma, Persönlichkeitsveränderungen, Ataxie, Dysarthrie und Hyperreflexie bis hin zur Areflexie apparent¹⁶. Weiterhin erfolgt bei der fortgeschrittenen Leberzirrhose die Metabolisierung von Arzneimitteln, Alkohol und körperfremden Noxen nur noch unzureichend¹⁸.

Im Vordergrund für die Entstehung der Leberzirrhose stehen in der westlichen Welt der Alkoholabusus (ca. 60% der Fälle), gefolgt von chronisch verlaufenden Virushepatitiden (Hepatitis B, C)^{2,5}. Letztgenannte sind in vielen afrikanischen und asiatischen Ländern die führende Ursache². Die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) stellt in der westlichen Welt bereits heute eine sehr häufige Ursache für die Leberzirrhose dar und wird durch die global zunehmende Prävalenz bis 2030 vermutlich die häufigste Ursache sein¹⁹. Risikofaktoren für die Entwicklung einer nicht-alkoholischen Fettleber (NAFLD, engl.: non-alcoholic fatty liver disease), aus der sich die NASH entwickelt, sind Adipositas, Insulinresistenz und andere Komponenten des metabolischen Syndroms¹⁹. Weitere seltenere Ursachen sind medikamentöse Leberschäden, entzündliche

Krankheiten (z.B. Autoimmunhepatitis, primär biliäre Cholangitis (früher: primär biliäre Zirrhose), primär sklerosierende Cholangitis) sowie Stoffwechselerkrankungen (z.B. Hämochromatose, Morbus Wilson, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel)². Die kryptogene Leberzirrhose, bei der ein Auslöser weder anamnestisch noch serologisch eruiert werden kann, weist durch verbesserte diagnostische Methoden einen abnehmenden Anteil auf²⁰.

2.2.2 Klassifizierung der Leberzirrhose

Um das Stadium und den Schweregrad der Leberzirrhose zu stratifizieren und daraus eine entsprechende Therapie(anpassung) abzuleiten, wurde bereits im 20. Jahrhundert ein Scoring-System eingeführt, das seitdem weiterentwickelt wird. Der älteste Score, der Child-Pugh-Score, wurde 1964 erstmalig von Child und Turcotte publiziert (damals Child-Turcotte-Score). Dies geschah unter der Intention, das operative Risiko bei Patienten mit Ösophagusvarizenblutungen und Anlage eines portosystemischen Shunts vorherzusagen²¹⁻²². In der damaligen Zeit war die heute gängige Praxis der Varizenligatur noch nicht etabliert²¹. Nach einer Modifikation durch Pugh liegen dem Score heute folgende fünf Kriterien zugrunde: Bilirubin, Serum-Albumin, Quick-Wert bzw. International Normalized Ratio (INR), Aszites und Grad der HE²¹. Je nach Laborwert bzw. klinischem Befund werden für jede Variable jeweils ein bis drei Punkte vergeben, woraus sich eine Gesamtpunktzahl zwischen fünf und fünfzehn Punkten ergibt (Tabelle 1). Diese dient der Einteilung in die Child-Pugh-Stadien A (kompensierte Leberzirrhose), B (leicht dekompenzierte Leberzirrhose) und C (schwer dekompenzierte Leberzirrhose), mit denen der Ausfall der Leberfunktion abgeschätzt werden kann²².

Der Child-Pugh-Score wird weltweit genutzt und ist aufgrund der einfachen Berechnung schnell zu verwenden. Allerdings unterliegt er der subjektiven Einschätzung der klinischen Parameter Aszites und insbesondere der HE, die zudem je nach klinischem Verlauf und Therapie mit z.B. Diuretika und Lactulose unterschiedlich zu- und abnehmen können^{2,23}. Eine objektivierbarere Aussage über die Prognose der Patienten, welche zudem statistisch validiert ist, lässt sich mit einem neueren Score, dem Model for End-stage Liver Disease-Score (MELD-

Score), treffen. Er beinhaltet die Laborwerte Serum-Kreatinin, Serum-Bilirubin und INR, auf dessen Basis die 3-Monatsmortalität bei Patienten mit elektiver Anlage eines transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) abgeschätzt werden kann²³⁻²⁴. Die erreichbaren Werte dieses Scoring-Systems reichen von 6 bis 40 Punkten, wobei niedrige Werte eine hohe Wahrscheinlichkeit angeben, die nächsten drei Monate zu überleben.

Aufgrund dieser Eigenschaften wird der MELD-Score zur Priorisierung der Allokation von Spenderorganen bei der allogenen Lebertransplantation herangezogen²⁵, wodurch die Wartezeit auf das Organ nur noch eine untergeordnete Rolle spielt²⁶. Doch auch dieses System ist anfällig für Variationen der Laborwerte, die aufgrund von unterschiedlichen Messmethoden der Laboratorien Messabweichungen liefern können²⁶⁻²⁷. Eine noch höhere Genauigkeit als prognostischer Faktor bietet der Chronic Liver Failure Consortium Acute Decompensation-Score (CLIF-C AD-Score), der aus den Parametern Alter, Leukozyten, Kreatinin, Natrium und INR einen Score zwischen 0 und 100 Punkten errechnet. Mit diesem lässt sich eine Prognose über das mittlere (drei bis sechs Monate) und langfristige (ein Jahr) Überleben der Patienten angeben und eine Einteilung in Niedrig- und Hochrisikogruppen durchführen²⁸. In dieser Hinsicht ist der CLIF AD-Score den Goldstandards Child-Pugh- und MELD-Score überlegen, doch weist auch er als Schwäche besagte Zeitabhängigkeit auf und bezieht darüber hinaus keine objektivierbaren klinischen Parameter mit ein²⁸. Daneben existiert der CLIF Sequential Organ Failure Assessment Score (CLIF-SOFA Score). Dieser stellt eine modifizierte Variante des SOFA-Scores dar und wurde erstellt, um die Mortalität bei Patienten mit akut-auf-chronischem Leberversagen (ACLF, engl.: acute-on-chronic liver failure) vorherzusagen²⁹⁻³⁰. Hierbei werden sechs Komponenten bzw. ihren zugehörigen Labor- oder klinischen Befunden, nämlich Leber (Bilirubin), Niere (Kreatinin), Gehirn (Grad der HE), Koagulation (INR), Zirkulation (mittlerer arterieller Blutdruck) und Lungen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oder $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$) jeweils die Werte 0 bis 4 zugeordnet, wobei ein höherer Punktwert einen größeren Organschaden angibt^{29,31} (Tabelle 2). Der CLIF-SOFA Score ist hinsichtlich des prognostizierten Überlebens etwas präziser als der Child-Pugh-Score und in etwa gleich genau wie der MELD-Score³¹.

Der Albumin-Bilirubin-Score (ALBI-Score) ist ein neu entwickeltes Modell zur Evaluation des Schweregrades der Leberfunktionsstörung bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom³². Er umfasst die Laborparameter Albumin und Gesamtbilirubin. Prognostisch relevant ist der ALBI-Score außerdem bei der Einschätzung des Überlebens von Patienten mit ACLF, hier korreliert der ALBI-Score positiv mit dem MELD- und Child-Pugh-Score³².

2.2.3 Dekompensationsereignisse

Der Verlauf der Leberzirrhose ist ein dynamischer Prozess, der ohne entsprechendes Management zu einem Krankheitsprogress bis zur Dekompensation und Notwendigkeit einer Lebertransplantation führen kann³³. Als dekompensierte Leberzirrhose wird das Auftreten von Komplikationen und Zeichen zunehmender Leberinsuffizienz bezeichnet, sie ist der häufigste Grund für eine Hospitalisierung von Patienten mit Leberzirrhose³¹. Komplikationen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose sind zum Großteil direkte Konsequenzen der sogenannten portalen Hypertension (PH). Diese umfassen die Ausbildung von Umgehungskreisläufen und gastroösophageale Varizenblutungen, hydropische Dekompensation in Form von (therapierefraktärem) Aszites und die SBP^{34,35,36}. Von den genannten Komplikationen ist die Entstehung von Aszites die häufigste³⁷⁻³⁸. In ca. 85% der Fälle ist die Ursache von Aszites hepatisch³⁹. Andere Ursachen des Aszites, z.B. kardialer, maligner, inflammatorischer oder chylöser Genese, werden in dieser Arbeit außer Betracht gelassen, da sie nicht dem pathophysiologischen Prinzip der PH entsprechen. Weitere Formen der Dekompensation, die nicht oder nur indirekt aus der PH resultieren, sind die HE und das hepatorenale Syndrom (HRS). Weiterhin sind häufig die kardialen, respiratorischen und zerebralen Funktionen der Patienten eingeschränkt³⁶. Dieser Zustand der Dekompensation kann in ein ACLF münden, wenn eine (intensivmedizinische) Stabilisierung und Rekompensation des Patienten nicht suffizient stattfindet⁴⁰. Auf Basis der Consortium Acute on Chronic Liver Failure in Cirrhosis-Studie (CANONIC-Studie) wurde von der European Association for the Study of the Liver - chronic liver failure-Konsortium (EASL-CLIF Konsortium) eine evidenzbasierte Definition des ACLF mit Unterteilung in drei Schweregrade aufgestellt. ACLF ist demnach ein dynamisches Syndrom bestehend aus akuter

Dekompensation der Leberzirrhose und Organversagen³¹. Die Mortalität ist mit 30% hoch³¹⁻³³. Grad eins des ACLF umfasst drei Subgruppen: 1. Patienten mit isolierter Niereninsuffizienz, 2. Patienten mit isoliertem Versagen der Leber, Koagulation, Blutzirkulation oder des respiratorischen Systems sowie moderater Nierenfunktionsstörung (Kreatinin 1,5-1,9 mg/dl) und/oder moderater HE, 3. Patienten mit HE Grad III oder IV sowie moderater Nierenfunktionsstörung (Kreatinin 1,5-1,9 mg/dl)⁴¹. Grad zwei des ACLF umfasst Patienten mit zwei Organversagen, Grad drei umfasst Patienten mit mehr als zwei Organversagen⁴¹.

2.2.4 Portale Hypertension: Grundlagen der Aszitesbildung

Das Ausmaß der PH kann mithilfe des Lebervenenendruckgradienten bestimmt werden, der eine Differenz zwischen dem Lebervenenverschlussdruck (ungefähr äquivalent zum Druck in der Vena portae) und dem freien Lebervenenendruck darstellt⁴². Physiologische Druckverhältnisse betragen 1-5 mmHg. Ein Anstieg des Druckgradienten auf 5-9 mmHg wird als präklinische PH, Drücke von ≥ 10 mmHg als klinisch signifikante PH definiert⁴²⁻⁴³. Pathogenetisch verantwortlich sind im Wesentlichen zwei Mechanismen: Zum einen reduziert sich aufgrund der Destruktion der Leberarchitektur und konsekutiver Gefäßkompression der Gesamtquerschnitt der intrahepatischen Gefäße, sodass sich der sinusoidale Strömungswiderstand erhöht („Backward-Flow-Theorie“)^{44,45,46}. Zum anderen manifestiert sich eine hyperdynamische Zirkulation im Splanchnikusgebiet und im systemischen Kreislauf aufgrund einer zunehmenden Sekretion von Vasodilatoren (z.B. Bradykinin, Prostaglandine, Stickstoffmonoxid, Lipopolysaccharide) mit konsekutiv erniedrigtem peripheren Widerstand („Forward-Flow-Theorie“)^{34,47-48}. Die häufigste Komplikation der Leberzirrhose, die sich daraus ergibt, ist die Entstehung von Aszites³⁷⁻³⁸. Innerhalb von 10 Jahren entwickeln mehr als 50% der Patienten mit Zirrhose Aszites^{39,49}. Durch die verminderte Albuminsynthese in der Leber mit folgender Hypalbuminämie wird der kolloidonkotsche Druck gesenkt, während gleichzeitig der erhöhte Widerstand in den Lebergefäßen den hydrostatischen Druck im portalen Kreislauf erhöht. Diese beiden diametral wirkenden Kräfte induzieren eine Transsudation im splanchnischen Kreislauf³⁷. Kompensatorisch erfolgt zunächst

eine vermehrte lymphatische Rückresorption. Sobald jedoch die Kapazität des Lymphabflusses der Lymphbildung unterliegt, kommt es zu einem Übertreten proteinreicher Flüssigkeit in den Peritonealraum und es entsteht Aszites⁵⁰⁻⁵¹.

2.2.4.1 Pharmakologische Therapieoptionen der PH

Die pharmakologischen und interventionellen Therapieoptionen der PH zielen auf eine Reduktion des hepato-venösen Druckgradienten (HVPG) ab, da somit das Risiko von Komplikationen der PH (s.o.), und damit auch der Mortalität, gesenkt werden kann⁵²⁻⁵³. Die häufigste und gefährlichste Komplikation ist die Ösophagusvarizenblutung, sie stellt die Hauptursache für die Mortalität dieser Patienten dar⁵³. Studien haben gezeigt, dass ein HVPG über 12 mmHg die Entstehung von Varizenblutungen begünstigt⁵⁴⁻⁵⁵. Mit einer Senkung des HVPG auf ≤ 12 mmHg wird das Risiko einer ersten oder wiederholten Varizenblutung nahezu aufgehoben⁵⁶⁻⁵⁷. Auch eine Reduktion des HVPG von $\geq 20\%$ des Ausgangswertes senkt das Blutungsrisiko signifikant^{56,58}. Weiterhin wird ein Rückgang des hyperdynamischen Blutstromes in die Portalvene durch ein Entgegenwirken der pathologischen Vasodilatation im Splanchnikusgebiet angestrebt⁹. Pharmakotherapeutische Grundpfeiler sind einerseits nicht-selektive β -Blocker, die im Wesentlichen durch zwei Mechanismen den portal-venösen Zufluss mindern: Die Blockade kardialer β_1 -adrenerger Rezeptoren vermindert das Herzzeitvolumen, die Blockade der vasodilatativ wirkenden β_2 -adrenergen Rezeptoren verstärkt die α -adrenerge Wirkung von Katecholaminen mit Folge einer Vasokonstriktion^{9,59}. Der andere Grundpfeiler der medikamentösen Therapie sind Diuretika. Ziel der Diuretikatherapie ist eine Inhibition des durch die Leberzirrhose ausgebildeten sekundären Hyperaldosteronismus^{38,60}. Mittel der Wahl sind Aldosteronantagonisten wie Spironolacton, durch die die Natriumresorption am distalen Tubulus gehemmt und die Natriurese beschleunigt wird³⁸. Spironolacton erzielt hierbei nachweislich bessere Ergebnisse als Schleifendiuretika⁶¹. Bei unzureichendem Therapieansprechen trotz Dosissteigerung kann die Therapie dennoch mit einem Schleifendiuretikum, z.B. Furosemid, erweitert werden⁶⁰. Eine geeignete Methode zur Quantifizierung des Therapieerfolges ist die tägliche

Gewichtskontrolle der Patienten, da diese die Mobilisierung des Aszites gut widerspiegelt⁶⁰.

2.2.4.2 Nicht-pharmakologische Therapie des therapierefraktären Aszites

Patienten mit therapierefraktärem Aszites und Ösophagusvarizenblutungen sollten für eine TIPS-Anlage evaluiert werden⁶², da auch wiederholte Aszitespunktionen häufig nur zu kurzzeitiger Entlastung führen und in vielen Fällen keine ausreichende Behandlungsoption darstellen⁶³⁻⁶⁴. Für die TIPS-Anlage wird angiographisch durch das Leberparenchym hindurch eine permanente Verbindung zwischen den Lebervenen und dem rechten Pfortaderast mittels Stent etabliert⁶⁴. Ein Teil des Blutes aus dem Portalkreislauf fließt somit nicht in die Leber, sondern direkt in den großen Blutkreislauf. Damit wird eine Verbesserung der hämodynamischen Situation und somit der Prognose der Patienten erreicht⁶⁴. Eine kurative Therapieoption für Patienten mit Leberzirrhose im Endstadium stellt die orthotope Lebertransplantation dar⁶⁵⁻⁶⁶.

2.2.5 Bakterielle Infektionen bei Leberzirrhose

Trotz Fortschritten bei der Therapie der Leberzirrhose über die letzten Jahrzehnte besteht in Europa eine jährliche Mortalität an den Folgen und Komplikationen der Erkrankung von etwa 170.000 Menschen⁶⁷. Dabei ist ca. ein Drittel der Todesfälle auf bakterielle Infektionen (v.a. SBP, Harnwegsinfekte, Pneumonien und Bakteriämie) zurückzuführen⁶⁸, die somit die Haupttodesursache der Leberzirrhose darstellen und das Mortalitätsrisiko vierfach erhöhen⁶⁹⁻⁷⁰. 30-50% der stationär aufgenommenen Patienten mit Zirrhose haben entweder bereits bei Aufnahme in das Krankenhaus eine bakterielle Infektion oder entwickeln sie im Laufe des Krankenhausaufenthaltes als nosokomiale Infektion⁷¹. Auslöser hierfür sind eine erworbene lokale und systemische Immundefizienz (sog. „cirrhosis associated immune dysfunction“, deutsch: „Zirrhose-assoziierte Immundefizienz“) sowie eine bakterielle Translokation von intestinal nach extraintestinal – beide Faktoren gehen mit einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Infektionen einher^{72,73,74}. Die geschwächte

Immunfunktion bei Zirrhosepatienten ist unter anderem durch die portosystemische Shuntbildung bedingt⁷²⁻⁷³. Im Rahmen der Bindegewebsbildung bei der Leberzirrhose entstehen Gefäßbrücken in den Bindegewebssepten, die portale Venolen und Arterienaufzweigungen mit den Zentralvenen verbinden unter Umgehung der Parenchymknoten und somit zur Ausbildung des portosystemischen Shunts führen⁷⁵. Dadurch umgeht das Blut die Leber und wird in den systemischen Kreislauf umgeleitet⁷²⁻⁷³. Zum anderen ist bei der Leberzirrhose das retikuloendotheliale System, dessen Zellen (z.B. Kupffer-Zellen) zu 90% in der Leber liegen, als Teil des Immunsystems in seiner Funktion eingeschränkt^{73,76}. Beide Mechanismen führen dazu, dass die Leber das Blut weniger effektiv von aus dem Darm hergeleiteten Bakterien sowie von Endotoxinen reinigen kann^{73,76}. Weiterhin sind bei fortgeschrittener Leberzirrhose fast alle Komponenten der systemischen Immunantwort eingeschränkt aktiv oder in der Zellzahl vermindert, was mit der Schwere der Lebererkrankung korreliert⁷⁶. Dazu zählt u.a. eine verminderte Ausbreitung der Monozyten und Mobilisation von Neutrophilen, eine reduzierte Chemotaxis, eine eingeschränkte Opsonierung (sowohl im Serum als auch im Aszites) und damit eine begrenzte Phagozytose von Bakterien^{73,76}. Außerdem besteht eine dysregulierte Zytokinantwort mit exzessiver Freisetzung und Aktivierung proinflammatorischer Zytokine, die zu schädlichen Entzündungsprozessen führen⁷⁶. Weitere Faktoren wie Mangelernährung bis hin zur Kachexie oder immunsupprimierende Medikamente (Steroide) tragen zusätzlich zur Immundefizienz bei⁷³. Ursächlich für die bakterielle Translokation sind demgegenüber eine verlangsamte Darmmotilität mit gesteigertem bakteriellen Wachstum sowie eine Veränderung der Struktur und Permeabilität der Darmmukosa durch Endotoxine, Stickstoffmonoxid und Zytokine⁷³. Durch die Translokation der intestinalen Mikroflora sind diese Patienten somit für Bauchrauminfektionen und insbesondere für die SBP prädisponiert⁷⁶. Eine responsive systemische Entzündungsreaktion, wie auch die Infektion selbst, kann hierbei bis zum Multiorganversagen und Tod führen⁷⁴.

2.2.6 Spontan bakterielle Peritonitis

Die SBP, erstmals 1971 beschrieben von Conn und Fessel, ist definiert durch eine bakterielle Infektion vormals steriler Aszitesflüssigkeit – damit unterscheidet sich diese sog. sekundäre Durchwanderungsperitonitis von der primären Peritonitis durch die Abwesenheit einer offenkundigen oder identifizierbaren intraabdominalen Infektionsquelle oder eines Entzündungsprozesses (z.B. im Rahmen einer Darmperforation)⁷⁷⁻⁷⁸. Diese Differenzierung ist vor allem therapeutisch bedeutend, da eine primäre Peritonitis auch primär chirurgisch saniert werden muss⁷⁹. Laborchemisch lässt sich die Diagnose der SBP sichern durch eine Zellzahl der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten von >250/µl im Aszites⁷⁹.

Die SBP ist nach Harnwegsinfektionen und Infektionen der Haut und des subkutanen Gewebes die häufigste bakterielle Infektion bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites ist die SBP die zweithäufigste Infektion⁶⁸. Dies wurde in einer monozentrischen Studie über die Prävalenz von Infektionen unter hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose in den USA ermittelt⁶⁸ (Tabelle 3). Mittlerweile ist die Anzahl der beobachteten Infektionen noch weiter angestiegen.

Das Auftreten der SBP ist abhängig vom Zirrhosestadium (meist Stadium Child-Pugh C)⁸⁰. Die Prävalenz der SBP bei in ein Krankenhaus eingelieferten Patienten mit Leberzirrhose und Aszites liegt zwischen 10 – 30%^{79,81}. Eine Parazentese sollte bei jedem Zirrhose-Patienten mit Aszites bei Aufnahme in das Krankenhaus durchgeführt werden, um eine SBP zu ermitteln bzw. auszuschließen⁷⁹. Weiterhin sollte nach 48-72 Stunden eine Kontrollparazentese durchgeführt werden, ebenso beim Auftreten von lokalen Symptomen einer Peritonitis (z.B. abdominelle Schmerzen, Änderung der gastrointestinalen Motilität) oder systemischen Zeichen einer Infektion (z.B. Fieber, Leukozytose)⁷⁹.

Die SBP ist durch das Einwandern bakterieller Erreger durch die Darmwand oder über die mesenterialen Lymphgefäße zum Peritoneum bedingt. Seltener geschieht dies hämatogen von einer entfernten Infektionsquelle, was wiederum durch die eingeschränkte Immunkompetenz und das Zytokinmilieu bei dekompensierter Leberzirrhose begünstigt wird^{78,82}.

Risikofaktoren für eine pathologische bakterielle Überwucherung sowie bakterielle Translokation aus dem Darm in die mesenterialen Lymphknoten oder anderen extraintestinalen Organe sind vor allem die PH⁸⁰, eine veränderte Darmflora⁸⁴, mangelhafte Darmbarrieren⁸⁵ und eine Zirrhose-assoziierte Immundefizienz^{86,87,88}. Insbesondere der Einfluss der Darmflora ist jedoch immer noch unzureichend untersucht.

2.2.6.1 Klinik und Therapie der SBP

Klinisch präsentiert sich eine SBP sehr variabel und häufig auch asymptomatisch. Symptome sind meist unspezifisch und umfassen subfebrile Temperaturen, abdominelle Schmerzen, Tachykardie, Hypotonie, Tachypnoe und Subileussyndrom^{80,89}. Einhergehend mit einer SBP treten weitere Dekompensationsereignisse wie Varizenblutung, HRS oder HE gehäuft auf^{79,90}. Das Risiko einer systemischen Infektion mit Sepsis ist groß⁷⁸. Bei Diagnosestellung einer SBP muss umgehend eine empirische antibiotische Therapie erfolgen, meist mit Cephalosporinen der 3. Generation laut internationalen Richtlinien⁹¹⁻⁹². Dabei richtet sich die Dauer der Behandlung nach der Schwere der Infektion und dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie und ist somit sehr individuell⁷⁸. Nach durchgemachter SBP wird eine lebenslange Sekundärprophylaxe empfohlen, die das Risiko für eine Rezidiv-SBP senkt und das Überleben von Hochrisiko-Patienten verbessert⁹³⁻⁹⁴. Diese wird leitliniengerecht mit Fluorchinolonen (Norfloxacin oder Ciprofloxacin) durchgeführt und auch im primärprophylaktischen Setting bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine SBP empfohlen⁹³⁻⁹⁴. Problematisch ist hierbei, dass der Anteil an Enterokokken als verursachende Pathogene der SBP seit Jahren zunehmend ist⁹⁵.

2.2.6.2 Erregerspektrum der SBP

Meist handelt es sich bei den aus dem Aszites isolierten Bakterien um gram-negative *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*))^{80,96}. Dennoch ist in den letzten Jahrzehnten ein epidemiologischer

Wandel des Erregerspektrums zu beobachten⁹⁷. Der Trend geht zunehmend hin zu gram-positiven SBP-Infektionen, wobei die Enterokokken besonders häufig isoliert werden^{92,98-99}. Gründe hierfür sind vermehrte Hospitalisierungen, invasive Prozeduren und antibiotische Prophylaxe bei Patienten mit Leberzirrhose⁹⁸. Eine prolongierte Gabe von Breitbandantibiotika führt außerdem zur Selektion von non-Fermentern¹⁰⁰. Extraintestinal beheimatete Erreger z.B. aus dem oberen Respirationstrakt (*Haemophilus*, *Streptococcus pneumoniae*) oder Erreger kutanen Ursprungs (meist Streptokokken oder Staphylokokken, seltener auch Propionibakterien) werden weitaus seltener isoliert⁸⁰. Weiterhin stellen invasive Fremdkörper wie Katheter eine mögliche Infektionsquelle dar⁸⁰.

2.3 Resistenzentwicklung und -lage

2.3.1 Gründe und Risikofaktoren der Resistenzentwicklung

Seit einigen Jahren verändert sich das mikrobiologische Profil bei Patienten mit Leberzirrhose und SBP hin zu einer Zunahme an gram-positiven Bakterien, Fluorchinolon-resistenten sowie multiresistenten Erregern, gegen die eine antibiotische Standardtherapie weniger wirksam ist oder versagt^{101,102,103,104}. Gründe für den Anstieg der bakteriellen Resistenzentwicklung sind unter anderem repetitive antibiotische (Breitspektrum-)Therapien sowie eine die Sekundärprophylaxe mit Fluorchinolonen^{71,101}. Risikofaktoren für eine Resistenz gegenüber den 3.-Generations-Cephalosporinen sind nosokomial erworbene Infektionen, eine stattgehabte Verabreichung von β -Laktam-Antibiotika, Langzeit-Norfloxacin-Prophylaxe sowie eine kürzlich stattgehabte Infektion mit multiresistenten Bakterien¹⁰⁵. Zudem tragen invasive Prozeduren und die dauerhafte, wiederholte Hospitalisierung von Patienten mit Leberzirrhose zu einem Anstieg der Prävalenz von gram-positiven Bakterienstämmen bei^{93,98}. Dies gilt insbesondere für Patienten auf Intensivstationen¹⁰⁶.

2.3.2 Definition von MRE, XDR, PDR

Vor einigen Jahren wurde durch eine internationale Arbeitsgruppe ein Vorschlag für eine standardisierte internationale Terminologie resistenter Mikroorganismen

vorgelegt¹⁰⁷. In dieser Definition gilt ein Bakterienisolat als resistent gegenüber einer Antibiotikaklasse, wenn die Resistenz gegenüber einem oder mehreren Wirkstoffen innerhalb dieser Klasse vorliegt¹⁰⁷⁻¹⁰⁸. MRE weisen eine Unempfindlichkeit gegenüber mindestens einem Wirkstoff aus drei oder mehr Antibiotikaklassen vor¹⁰⁷. Sogenannte XDR-Bakterien (extensively drug-resistant, deutsch: extensiv arzneimittelresistent) sind resistent gegen alle relevanten Antibiotikaklassen und nur noch einer oder zwei Antibiotikaklasse(n) gegenüber empfindlich¹⁰⁷. Weiterhin existieren PDR-Bakterien (pandrug-resistant, deutsch: gegen alle Antibiotika resistent), die gegen alle Wirkstoffe aus jeder Antibiotikaklasse resistent sind und somit die ausgeprägteste Form der Resistenz besitzen¹⁰⁷.

2.3.3 Definition von MRGN

Von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des Robert-Koch-Instituts wurde eine Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen (MRGN) auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften vorgenommen¹⁰⁹. Dabei wurden nur Resistenzen gegenüber den klinisch relevanten Antibiotika betrachtet, die als primär bakterizide Monotherapeutika bei schweren Infektionen eingesetzt werden¹⁰⁹. Dies sind Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone. Jede dieser Antibiotikagruppen wird durch eine Leitsubstanz repräsentiert¹⁰⁹. Die MRGN-Klassifikation umfasst gramnegative Erreger mit erworbener Resistenz gegen mehrere oder alle der in Tabelle 4 genannten Antibiotikaklassen: Sogenannte 3MRGN-Bakterien (multiresistente gram-negative Bakterien) werden definiert als resistent gegen drei der genannten vier Antibiotikagruppen, nämlich gegen Penicilline, Cephalosporine und Fluorchinolone. Sobald eine Resistenz gegenüber Carbapenemen vorliegt oder das Stäbchen gegen alle vier Antibiotikagruppen resistent ist, liegt ein sog. 4MRGN-Bakterium vor¹⁰⁹. 4MRGN-Bakterien gelten somit als panresistent, ebenso wie 4MRGN-Bakterien mit Resistenz gegen Amikacin und/oder Colistin.

2.3.4 Mikrobiologische Charakterisierung von MRE bei SBP

Zu den SBP-auslösenden multiresistenten Bakterien zählen unter anderem extended-spectrum β -lactamases (ESBL)-produzierende *Enterobacteriaceae*, nicht-fermentierende gram-negative Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) und MRSA^{94,99,103}. ESBL-produzierende Bakterien sind durch ihre β -Lactamase in der Lage, Penicilline und Cephalosporine zu spalten und sind dadurch diesen Antibiotika gegenüber resistent¹¹⁰⁻¹¹¹. MRSA wird als MRE definiert, da seine Resistenz gegen Oxacillin oder Cefoxitin eine Unempfindlichkeit gegenüber allen β -Laktamen vorhersagt, d.h. gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen, β -Lactamase-Inhibitoren und Carbapenemen¹⁰⁷. Weiterhin können VRE eine SBP verursachen¹¹². Enterokokken besitzen eine intrinsische Resistenz gegenüber β -Laktamen aufgrund ihrer geringen Affinität zum Penicillin-bindenden Protein, das für die Zellwandsynthese vieler Bakterien notwendig ist, sowie der Produktion von β -Lactamase¹¹². Vancomycin zeigt als Reserveantibiotikum normalerweise gute Aktivität gegen Enterokokken, doch der unkritische Einsatz kann zur Entwicklung von VRE führen¹¹². Patienten mit hepatobiliären Erkrankungen sind besonders durch den Erwerb von VRE gefährdet¹¹³.

Weiterhin treten in jüngster Zeit immer häufiger durch XDR-Bakterien ausgelöste Fälle von SBP auf, was mit einer erhöhten Letalität der Patienten korreliert¹⁰³. Dazu gehören unter anderem Carbapenemase-produzierende *K. pneumoniae*¹⁰³. Auch VRE, die zusätzlich zur Vancomycin-Resistenz eine Resistenz gegenüber Teicoplanin, Linezolid oder Tigecyclin aufweisen (sog. VRE+), können zu den XDR zählen^{103,99}. Die therapeutischen Möglichkeiten werden durch obengenannte Entwicklungen zunehmend eingeschränkt^{101,105,107(p)}.

2.3.5 Internationaler Vergleich der Resistenzlagen

Antibiotikaresistenzen stellen ein generelles und globales Problem des Gesundheitswesens dar⁶⁷. Die Prävalenz von (multi-)resistenten Bakterien fällt nicht nur über die Zeit, sondern auch regional und je nach Art des Gesundheitswesens, der Infektionskontrolle und dem Gebrauch von Antibiotika

unterschiedlich aus¹¹⁴⁻¹¹⁵. In Südeuropa herrschen sehr hohe Raten an Antibiotikaresistenzen¹⁰⁴. In Spanien hat sich die Prävalenz von multiresistenten Erregern von <10% im Zeitraum 1998 bis 2000 auf 23% zwischen 2010 bis 2011 verdoppelt^{67,94}. Eine monozentrische Studie aus Italien zeigte einen Anstieg von XDR- und PDR-Organismen von 16% in den Jahren 2008 bis 2009 auf 36% zwischen 2012 und 2013¹¹⁵.

Weiterhin variiert die geographische Verteilung von antibiotikaresistenten Bakterien je nach Bakterienstamm: Während ESBL-produzierende *Enterobacteriaceae* weltweit pandemisch und Carbapenem-resistente *Enterobacteriaceae* in einigen Teilen der Erde endemisch geworden sind, zeigen gram-positive resistente Kokken wie MRSA oder VRE eine heterogene geographische Verteilung⁶⁷. Von Patienten mit Leberzirrhose wurden aus unterschiedlichen Regionen weltweit erhöhte Raten an ESBL-Infektionen berichtet. Die ESBL-Produktion unter den *Enterobacteriaceae* beträgt in Europa insgesamt 4%, wobei vor allem *Klebsiella spp.* (7%) und *E. coli* (5%) betroffen sind¹¹⁶. Die Rate an ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* erreicht die höchsten Werte für *E. coli* in Asien und für *K. pneumoniae* in Lateinamerika⁶⁷ (Tabelle 5).

Aufgrund der hohen Prävalenz von ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae* bei Patienten mit Leberzirrhose ist der empirische Gebrauch von Carbapenemen konsekutiv gestiegen und hat so die Entstehung von Carbapenem-resistenten *Enterobacteriaceae* vorangetrieben.

Die Prävalenz von MRSA variiert von <1% in Nordeuropa (Skandinavien) über 5% in Mitteleuropa bis hin zu 30% in Südeuropa (Griechenland, Italien, Portugal)¹¹⁷. Auch in Nordamerika, Asien (v.a. Japan) und Südafrika werden hohe MRSA-Prävalenzen verzeichnet¹¹⁸⁻¹¹⁹. Nach der Einführung verschiedener Maßnahmen für die Infektionskontrolle in vielen europäischen Ländern sind die Inzidenzen von MRSA-Infektionen vor allem in Frankreich und dem Vereinigten Königreich zurückgegangen¹¹⁷. Die Prävalenz von VRE verhält sich ähnlich wie die von MRSA, sie variiert zwischen <1% in Nordeuropa und Frankreich bis hin zu >70% in den USA (Tabelle 6). Aufgrund dieser Daten sollte sich der empirische Gebrauch von Antibiotika an den lokalen epidemiologischen Daten

orientieren, um eine Entwicklung und Ausbreitung von multiresistenten Erregern zu minimieren⁶⁷.

3 FRAGESTELLUNG

Die SBP ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose. Sie spielt im klinischen Alltag eine wichtige Rolle und führt meist zu verlängerten und wiederholten Hospitalisierungen sowie zu einer reduzierten Lebenszeit. Gefährlich ist die SBP unter anderem aufgrund des späten Symptombeginns sowie des weiten Spektrums an zugrundeliegenden Pathogenen. Besonders im Falle von MRE als Auslöser der SBP ist die Prognose der Patienten deutlich herabgesetzt. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten und einen weiteren Selektionsdruck auf die multiresistenten Stämme zu vermeiden, ist eine individualisierte antibiotische Therapie mit präziser Abstimmung der Patientendaten notwendig.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zum einen, die Prävalenz und klinische Relevanz von multiresistenten Erregern bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und SBP zu untersuchen. Hierfür wurde nach *a priori*-definierten Kriterien ein Kollektiv von 133 Patienten herangezogen, welches retrospektiv auf biometrische, klinische, laborchemische, bildgebende und mikrobiologische Befunde untersucht wurde.

Weiterhin wurde untersucht, inwiefern durch nicht-invasive Prozeduren pathogene Keime, die als mögliche Auslöser einer SBP zu erwarten sind, vor Auftreten einer SBP bzw. MRE-SBP nachgewiesen werden können. Hierfür wird der diagnostische Nutzen von rektalen, nasopharyngealen und kutanen MRE-Screenings in der Studienkohorte beurteilt. In diesem Zusammenhang werden außerdem die mikrobiologischen Charakteristika sowie der klinische Einfluss einer MRE-SBP auf die Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ermittelt.

4 PATIENTEN UND METHODIK

4.1 Studiencharakterisierung

4.1.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende retrospektive Studie wurde am Leberzentrum des Universitätsklinikums Frankfurt am Main (KGU, kurz für Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main) durchgeführt. Von einer elektronischen Datenbank wurden sämtliche Patientenakten ausgewählt, die im Zeitraum von 2011 bis 2016 als „Peritonitis“ (ICD-10 Diagnosecodes K65.0 – akute Peritonitis, K65.8 – sonstige Peritonitis und K65.9 – Peritonitis, nicht näher bezeichnet) kodiert wurden. Von diesen insgesamt erfassten 419 Patienten wurden diejenigen in die Studie aufgenommen, die folgende Studieneinschlusskriterien erfüllten: (1) Erstdiagnose einer SBP nach der Definition der Zellzahl der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten von $>250/\mu\text{l}$ im Aszites bei Patienten mit Leberzirrhose, (2) Durchführung mindestens einer Aszitespunktion mit Anlegen einer aeroben und anaeroben Asziteskultur zu dem Zeitpunkt der Diagnosestellung der SBP und (3) vollständiges MRE-Screening (s.u.). Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer sekundären Peritonitis oder eines malignen Aszites im Rahmen von abdominellen Metastasen oder einer Peritonealkarzinose.

4.1.2 Datenerhebung

Alle biometrischen, klinischen, Labor- und mikrobiologischen Daten, die diagnostische Bildgebung (Ultraschall, Endoskopie, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie) sowie die Antibiotikagabe wurden elektronischen Patientenakten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie entnommen. Für die detailliertere Patientencharakterisierung wurden die entsprechenden Daten zu definierten Zeitpunkten nach der Aufnahme in die Studie abgerufen. Weitere mikrobiologische Daten wurden vom Tag des Studieneinschlusses bis zum Tod oder „Loss of follow-up“ (Abbruch der Nachbeobachtung) gesammelt, was bei den meisten Patienten zum Vorliegen multipler mikrobiologischer Testergebnisse führt.

Die Laborparameter umfassten Natrium (mmol/l), CRP (mg/dl), Kreatinin (mg/dl), Bilirubin (mg/dl), Albumin (mg/dl), INR, Leukozyten/nl, Hämoglobin (g/dl) und TSH (mU/l). Diese Parameter wurden zur Berechnung der verschiedenen Leber-Scores herangezogen. Bei Studieneinschluss wurden folgende klinische Daten erhoben: Sepsis bei Studieneinschluss, Granulozytenzahl/nl im Aszites, Vorerkrankungen und Risikofaktoren des Patienten (Grunderkrankung, Vorliegen von Alkoholabusus, Lebertransplantation, Ösophagusvarizenblutung, HRS, Pfortaderthrombose und hepatozelluläres Karzinom) sowie die primären Endpunkte (Tod, der Nachbeobachtung verloren gegangen [loss of follow-up]) und sekundären Endpunkte (Todesursache, Sepsis im Verlauf, Aufenthalt auf Intensivstation). Für jeden Patienten wurden alle Keime dargestellt, die während des gesamten Zeitraums in MRE-Abstrichen (Zeitpunkt des Auftretens, Typ, Lokalisation), in Asziteskulturen (Typ, MRE-SBP, Fluorchinolonresistenz, adäquate initiale Antibiotikatherapie) und in Blutkulturen (Zeitpunkt des Auftretens, Typ) nachgewiesen wurden. Falls während des Zeitraums im Einzelfall auch in anderen Materialien MRE nachgewiesen wurden, so sind diese ebenfalls vollständig aufgeführt.

4.1.3 Kolonisation, Infektion und Faldefinition

Wurden MRE nur in Rektal-, Rachen- oder Hautabstrichen nachgewiesen, galten die Patienten als „kolonisiert“. Wurde der MRE-Stamm zusätzlich im Aszites, Blut, Urin, Bronchial- oder Pleurasekret, Eiter, in der Gallenflüssigkeit, in Wunden, an chirurgischen Stellen oder an medizinischen Geräten oder Kathetern nachgewiesen, wurden die Patienten als „infiziert“ klassifiziert.

Die „nosokomiale SBP“ wurde definiert als SBP, die mindestens drei Tage nach der Hospitalisierung diagnostiziert⁸¹ oder bis sieben Tage nach Entlassung aus dem Krankenhaus erworben wurde.

Die MRE-SBP wurde definiert als SBP mit nachgewiesenen MRGN-Bakterien, VRE, MRSA sowie dem gram-negativen non-Fermenter *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*). Obwohl *S. maltophilia* ein breites Spektrum an Antibiotikaresistenzen aufweist, z.B. gegen Carbapeneme, wird es nicht in den Sammelbegriff „MRE“ aufgenommen, da es meist auf Cotrimoxazol oder

Tigecyclin anspricht, wobei die Zahl der resistenten Stämme zunehmend ist^{120,121}. Da beim Vorliegen von *S. maltophilia* im Rahmen einer SBP jedoch genauso wie bei MRGN-Bakterien, VRE und MRSA eine Behandlung mit Breitbandantibiotika erforderlich ist, wurde *S. maltophilia* in den Sammelbegriff „MRE-SBP“ integriert.

MRGN-Bakterien wurden definiert als *Enterobacteriaceae* mit ESBL-Phänotyp sowie *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) mit Resistenz gegen Piperacillin, einem 3./4.-Generations-Cephalosporin und Fluorchinolonen +/- Carbapenemen.

Sepsis wurde definiert als klinisch vermutete oder sicher nachgewiesene bakterielle Infektion, kombiniert mit den klinischen Parametern gemäß des quickSOFA-Scores (qSOFA-Score)¹²¹: hämodynamische Instabilität mit systolischem Blutdruck von <100 mmHg (inkl. Patienten mit systolischem Blutdruck von >100 mmHg, die Noradrenalin erhalten), einer Atemfrequenz von >22/min oder arteriellem Kohlendioxidpartialdruck (paCO₂) von <32 mmHg und/oder verändertem Bewusstsein.

4.1.4 MRE-Screening

Das MRE-Screening umfasste Untersuchungen auf MRGN-Bakterien, auf VRE (*Enterococcus faecalis* oder *Enterococcus faecium*), die zusätzlich zu der Vancomycin-Resistenz gegen Fluorchinolone resistent sein können¹²³, sowie auf MRSA. Für *S. maltophilia* gab es kein reguläres Screening.

Das MRE-Screening wurde gemäß des Hygieneprotokolls des KGU durchgeführt, welches auf der Grundlage des deutschen Infektionsschutzgesetzes beruht (§23, Infektionsschutzgesetz)¹²⁴.

Screening-Maßnahmen gelten z.B. für Patienten, die aus Krankenhäusern in Hochprävalenzländern oder aus lokalen Hochprävalenzkrankenhäusern für MRGN-Bakterien und/oder MRSA kommen sowie für Patienten, die am Tag der Aufnahme in das KGU auf die Intensivstation oder Intensivüberwachungspflegestation aufgenommen werden. Zusätzlich ist ein wöchentliches MRE-Screening auf der Intensivstation und

Intensivüberwachungspflegestation am KGU vorgesehen. Im Zeitraum von 2011 bis 2016 war auf den normalen hepatologischen Stationen kein reguläres MRE-Screening geplant.

4.2 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden in einer Datenbank des Programms Microsoft Excel 2008 tabellarisch erfasst und anschließend in die Statistikprogramme BiAS Software (Version 11.06, epsilon Verlag, Darmstadt, Deutschland) und R (Version 3.2.0, R Core Team [2015], R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) eingelesen. Mittels BiAS, R und Excel wurden die Daten anschließend statistisch ausgewertet.

Tod durch Sepsis, Tod durch andere Ursachen und das Auftreten einer MRE-SBP wurden als Endpunkte definiert und Patienten, die keinen Endpunkt erreichten, wurden ab dem letzten Tag der stationären Behandlung zensiert. Der MELD-, ALBI-, Child-Pugh- und CLIF-AD-Score wurden mithilfe derjenigen Laborparameter errechnet, die am Tag der Diagnosestellung der SBP ermittelt worden waren. Standardabweichungen wurden für Alter, MELD- und CLIF-AD-Score sowie für die Laborparameter berechnet. Der Standardfehler des Mittelwerts wurde für alle Beobachtungsintervalle, angegeben in Tagen, berechnet. Die klinischen Scores wurden mithilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney U-Tests verglichen. Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve wurde für die Darstellung vergleichender Überlebensanalyse und der Cox-Mantel χ^2 -Test für die Berechnung der logarithmischen Hazard-Ratio (HR) und p-Werte verwendet. In Anbetracht des Auftretens einer MRE-SBP als interessierendes Ereignis wurden unter Verwendung des Aalen-Johansen Schätzers der Tod durch Sepsis und Tod aufgrund anderer Ursachen als konkurrierende Risiken definiert. Für den Fall, dass der Tod durch Sepsis als Ereignis von Interesse betrachtet wurde, wurde der Tod durch andere Ursachen als Sepsis als konkurrierendes Risiko definiert. Unabhängige Risikofaktoren für den Tod wurden mithilfe des multivariaten Cox-Regressions-Modells berechnet. Zur Berechnung der unverzerrten Sensitivität und Spezifität für zensierte Daten mit konkurrierenden Risiken wurde die Methode nach Blanche et al. gebraucht¹²⁵.

5 ERGEBNISSE

5.1 Gesamtkollektiv – Charakterisierung und klinischer Verlauf

5.1.1 Allgemeiner Studienaufbau

Für die vorliegende Studie wurde ein Patientenkollektiv von 298 Patienten mit diagnostizierter Peritonitis am Universitätsklinikum Frankfurt am Main im Zeitraum von Dezember 2011 bis August 2016 retrospektiv analysiert (Abb. 1). Zunächst wurden in allen Fällen die Einschlusskriterien geprüft (siehe 3.1.1). 149 Patienten erfüllten die Kriterien nicht und wurden aus der Studie ausgeschlossen. Gründe für den Ausschluss waren das Vorliegen einer anderen Grunderkrankung als Leberzirrhose, das Fehlen von Laborwerten und Asziteskulturen in der Datenbank, der laborchemische Ausschluss einer SBP anhand der Neutrophilenzahl im Aszites sowie das Vorhandensein einer sekundären Peritonitis oder eines malignen Aszites. Von den vorläufig eingeschlossenen Patienten mit Leberzirrhose, vorhandenen Asziteskulturen und gesicherter SBP anhand einer Zellzahl der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten von $>250/\mu\text{l}$ im Aszites, wurden 16 Patienten aus der Studie ausgeschlossen aufgrund eines fehlenden MRE-Screenings. Die endgültige Studienteilnehmerzahl von 133 Patienten wurde einer klinischen und mikrobiologischen Charakterisierung sowie statistischen Analyse unterzogen. Besonderer Fokus lag hierbei auf den 22 Patienten mit nachgewiesener MRE-SBP, die in einer Subgruppen-Analyse gesondert untersucht wurden. Bei einem dieser Patienten lag kein rektales MRE-Screening vor (Abb. 1). Dieser Patient wurde dennoch in die Überlebensanalyse eingeschlossen, da Patienten mit MRE-SBP ein seltenes und damit wertvolles klinisches Kollektiv darstellen. Eine detaillierte Übersicht über die Studienkohorte liefert Tabelle 7.

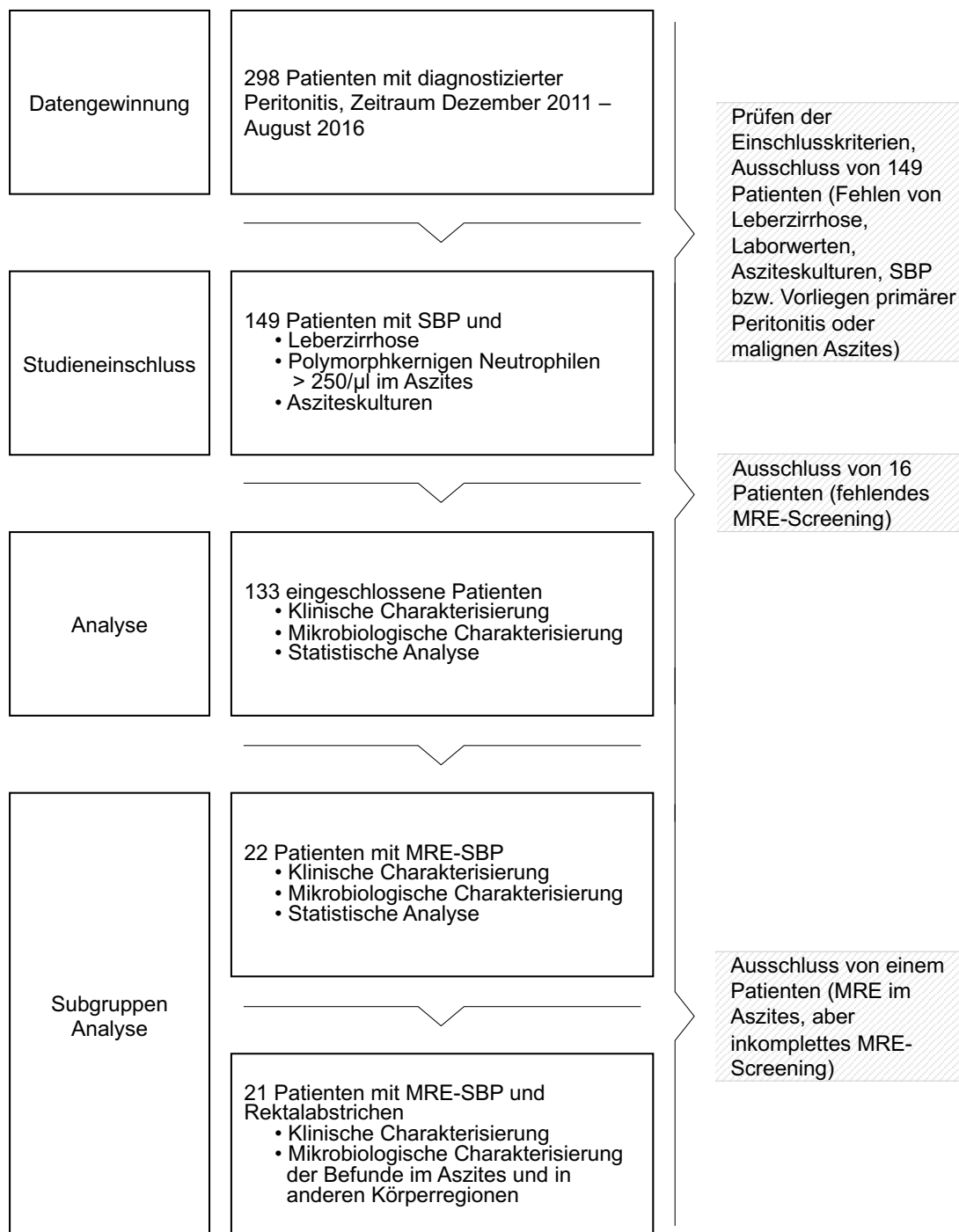


Abb. 1: Studienübersicht. Diagramm des Studienaufbaus. Bei einem Patienten mit einer durch ESBL- und Fluorchinolon-resistente *E. coli* ausgelösten SBP wurde kein rektales MRE-Screening durchgeführt, da er weder auf einer Intensivstation behandelt wurde noch ein reguläres MRE-Screening auf der Normalstation durchgeführt worden war. Der Patient wurde dennoch in die Studie eingeschlossen aufgrund des MRE-Nachweises im Aszites sowie eines vollständigen kutanen MRE-Screenings, und wurde als MRE-negativ im rektalen Screening definiert.

5.1.2 Alter, Geschlecht, Beobachtungszeitraum

Der Altersdurchschnitt der insgesamt 133 Studienteilnehmer betrug bei Studieneinschluss 55 Jahre (Standardabweichung: 11 Jahre) mit einer Altersspanne von 28 bis 86 Jahren, wobei der Median bei 56 Jahren lag. Bei der Betrachtung der Geschlechterverteilung zeigte sich eine Überzahl an männlichen Patienten mit 74% bzw. 98/133 Patienten. 35/133 Patienten (26%) waren weiblichen Geschlechts. Der Beobachtungszeitraum der Studienteilnehmer reichte von einem bis 1529 Tag(en), wobei die mittlere Beobachtungszeit 230 Tage (Standardfehler: 29 Tage) und der Median 55 Tage betrug. 105/133 Patienten (79%) konnten nach der ersten stationären Behandlung entlassen werden.

5.1.3 Grunderkrankung

Bei der Mehrheit aller Patienten (80/133 Patienten bzw. 60%) zeigte sich ein Alkoholabusus als Genese der Leberzirrhose. Weitere 45 Patienten (34%) wiesen eine viral bedingte Leberzirrhose auf der Grundlage einer chronischen Hepatitis B- respektive Hepatitis C-Infektion vor. Eine Leberzirrhose aufgrund von Alkoholabusus als auch Hepatitis-Viren gemeinsam präsentierten sich bei 11/133 Patienten (8%). Eine Leberzirrhose anderer Ätiologie als die genannten lag bei 19/133 Patienten (14%) vor. Hier ergaben sich medikamentös-toxische Ursachen, NASH, Cirrhose cardiaque, Hämochromatose, primär sklerosierende Cholangitis, Alpha-1-Antitrypsinmangel, Autoimmunhepatitis, Chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis (CASH) und kryptogene Leberzirrhose als Ursachen der Leberzirrhose. Bei 29/133 Patienten (22%) lag bei Studieneinschluss ein Diabetes mellitus vor.

5.1.4 Leberfunktion/ Scores

Das Studienkollektiv bestand fast ausschließlich aus Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose. 97/133 Patienten (73%) wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh C auf. Bei 35/133 Patienten (26%) zeigte sich das Stadium Child-Pugh B, bei einem

Patienten (1%) das Stadium Child-Pugh A. Der durchschnittliche MELD-Score lag zum Untersuchungszeitpunkt bei 22 Punkten mit einer Spanne von 7-40 Punkten. Der CLIF-AD-Score betrug durchschnittlich 62 Punkte mit einer Spanne von 43 bis 88 Punkten. Der mittlere ALBI-Score lag bei 1,15 Punkten mit einer Spanne von 0,35-1,9 Punkten.

Die eingeschränkte Leberfunktion des Gesamtkollektivs zeigte sich neben den auffälligen Leberscores auch an spezifischen laborchemischen Parametern, die bei jedem Studienteilnehmer am Tag der primär aufgetretenen SBP erhoben wurden und relevant mit der Leberzirrhose assoziiert werden konnten. Hierzu gehörten unter anderem die Werte von Bilirubin, Kreatinin, Natrium, Albumin und der INR. Der mittlere Wert des Gesamt-Bilirubins lag mit 6,4 mg/dl (Spannweite von 0,2-44,6 mg/dl) deutlich über dem Referenzbereich von bis zu 1,1 mg/dl. Ebenso erhöht waren die mittleren Werte des Serum-Kreatinins mit 2,01 mg/dl, der Leukozyten mit 11,6/nl, des Gerinnungsparameters INR mit 1,73 und des C-reaktiven Proteins (CRP) mit 7,1 mg/dl.

Erniedrigt zeigten sich die durchschnittlichen Werte des Serum-Natriums mit 134 mmol/l, des Serum-Albumins mit 2,8 g/dl und des Hämoglobins mit 9,9 g/dl. Im Durchschnitt referenzwertig war der Spiegel des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) im Blut mit 3,9 mU/l.

5.1.5 Mikrobiologische Parameter

Die mikrobiologischen Befunde der gesamten Studienkohorte wurden in verschiedenen Körpersekreten (Aszites- und Blutkulturen, Urin) und Abstrichen (Rektal-, Nasen-, Rachen-, Haut-, Wundabstriche) ermittelt. Im beschriebenen Kollektiv traten eine Vielzahl verschiedenster bakterieller Erreger aus dem gram-positiven und gram-negativen Bereich sowie diverse Candida-Spezies auf. Die Betrachtung aller Körpersekrete und Abstriche ergab gram-positive Organismen bei 80/133 Patienten (60%) und gram-negative Organismen bei 67/133 Patienten (50%) (Tabelle 8).

Bei insgesamt 75/133 Patienten (56%) wurden pathologische Erreger in der Aszitesflüssigkeit ermittelt, bei 60/133 Patienten (45%) war bereits die erste Parazentese positiv. Bei insgesamt 50/75 Patienten (67%) lagen gram-positive,

bei 46/75 Patienten (61%) gram-negative und bei 21/75 Patienten (28%) sowohl gram-positive als auch gram-negative Erreger in der Asziteskultur vor. Ein simultanes Vorliegen von gram-positiven und gram-negativen Erregern im Sinne einer polymikrobiellen SBP fand sich in 6/75 Fällen (8%), während in 9/75 Fällen (12%) gram-positive und gram-negative Erreger zeitversetzt auftraten (Tabelle 9). Die in den Asziteskulturen ermittelten Organismen waren in 12/133 Fällen MRGN-Bakterien (9%), 8/133 Fällen VRE (6%), in 7/133 Fällen Candida (5%), in 2/133 Fällen *S. maltophilia* (2%) und in 1/133 Fällen MRSA (1%). In 49/133 Fällen (37%) lagen andere Organismen als die genannten vor. Bei 58/133 Patienten (44%) lag eine kulturnegative SBP vor.

Bei 84/133 Patienten (63%) wurden bis zu einer Woche vor, während oder bis zu einer Woche nach der Diagnosestellung der SBP Blutkulturen entnommen. 33 dieser 84 Patienten (39%) wiesen dabei einen Erreger in der Blutkultur auf. In 15/33 Fällen (46%) stimmten die Erreger in den Blutkulturen mit denen aus den Asziteskulturen überein, in 10/33 Fällen (30%) lagen in den Blutkulturen andere Erreger als in den Asziteskulturen vor. In 8/33 Fällen (24%) wurden die Erreger in den Blutkulturen bei kulturnegativen Asziteskulturen festgestellt.

5.1.6 Therapie und Prophylaxe der SBP

Alle Patienten wurden nach Diagnosestellung der SBP antibiotisch therapiert. In 68/133 Fällen (51%) wurde initial ein Carbapenem (Meropenem oder Imipenem) verabreicht, in 36/133 Fällen (27%) ein Cephalosporin (Ceftriaxon, Cefuroxim oder Cefotaxim), in 33/133 Fällen (25%) ein Glykopeptid (Vancomycin oder Teicoplanin), in 21/133 Fällen (16%) ein Fluorchinolon (Ciprofloxacin oder Levofloxacin), in 17/133 Fällen (13%) Piperacillin/Tazobactam und in 6/133 Fällen (5%) Tigecyclin. Die verschiedenen Wirkstoffe wurden alleine oder in Kombination eingesetzt. Bei 41/133 Patienten (31%) war die initiale antibiotische Therapie antibiogrammgerecht gegen den Erreger im Aszites, in 19/133 Fällen (14%) wurde der Keim nicht getroffen. Eine Umstellung der initialen Therapie wurde in 75/133 Fällen (56%) vorgenommen (Tabelle 10). Die Patienten, welche initial nicht antibiogrammgerecht behandelt wurden oder deren antiinfektive

Therapie im Verlauf umgestellt werden musste, hatten ein höheres Sterberisiko (HR=1,92, p=0,014).

Nach abgeschlossener antibiotischer Therapie erhielten 86/133 Patienten (65%) eine leitliniengemäße antibiotische SBP-Sekundärprophylaxe mit einem Fluorchinolon (65/86 Patienten, 76%) oder mit Rifaximin (13/86 Patienten, 15%, Tabelle 11). 12/133 Patienten (9%) erhielten keine SBP-Prophylaxe. Gründe hierfür waren eine Verlegung in ein anderes Krankenhaus oder rehabilitative Einrichtung mit weiterführender intravenöser Antibiotikatherapie, eine Änderung des Therapieziels hin zur palliativmedizinischen Versorgung, oder rezidivierende Clostridium difficile-assoziierte Enterokolitiden. 28/133 Patienten (21%) verstarben während ihres stationären Aufenthalts, in dem die SBP diagnostiziert wurde. 105/133 Patienten (79%) konnten nach der SBP-Episode aus dem stationären Aufenthalt entlassen werden. Bei 35/105 Patienten (33%) wurde im Verlauf eine Rezidiv-SBP diagnostiziert, wobei die mittlere Zeit von der ersten bis zur Rezidiv-SBP bei 166 Tagen lag. 7/35 Patienten (20%) mit Rezidiv-SBP hatten nach der ersten SBP-Episode keine SBP-Prophylaxe eingenommen. Bei 28/35 Patienten (80%) trat die Rezidiv-SBP trotz Prophylaxe auf. Bei diesen Patienten lag in 6/28 Fällen (21%) eine MRE-SBP vor, die in 5/6 Fällen (83%) als Rezidiv-SBP und in 1/6 Fällen (17%) als primäre SBP auftrat. Neben den MRE lagen bei den 28 Patienten mit Rezidiv-SBP trotz Prophylaxe v.a. *E. coli*, *Streptococcus spp.* und *K. pneumoniae* vor.

Hinsichtlich der Überlebenszeit fanden sich geringe Unterschiede bei Patienten mit Rezidiv-SBP und SBP-Sekundärprophylaxe im Vergleich zu Patienten mit Rezidiv-SBP ohne Prophylaxe. 13/28 Patienten (46%) mit Rezidiv-SBP, die unter antibiotischer Sekundärprophylaxe standen, überlebten während der Zeit des Studieneinschlusses. 15/28 Patienten (54%) erlitten im Verlauf weitere hepatische Dekompensationsereignisse. Der Tod trat unter Fluorchinolonen in 1/20 Fällen (5%) und unter Rifaximin in 1/8 Fällen (13%) auf. Bei den Patienten mit Rezidiv-SBP ohne antibiotische Sekundärprophylaxe zeigte sich das Überleben leicht vermindert und die Sterblichkeit nach 30 und 90 Tagen insgesamt erhöht (Tabelle 12).

Eine Fluorchinolon-Resistenz lag nach Aszites-Antibiogramm in 36/75 Fällen (48%) der Patienten mit kultur-positiver SBP vor. Hierbei handelte es sich in

16/36 Fällen (44%) um *Enterococcus spp.* oder VRE, in 8/36 Fällen (22%) um MRGN-Bakterien, in einem Fall (3%) um MRSA und in 11/36 Fällen (31%) um andere Erreger-Stämme.

5.1.7 Klinische Verlaufsdaten

Im Zusammenhang mit einer stattgehabten SBP zeigte sich eine deutlich erhöhte Inzidenz für weitere hepatische Dekompensationsereignisse (Tabelle 13). 88/133 Patienten (66%) entwickelten im klinischen Verlauf eine HE. 49/133 Patienten (37%) erlitten eine Ösophagusvarizenblutung, wobei diese in 43 Fällen (88%) der ersten SBP-Episode vorausging und nur in 6 Fällen (12%) nach der ersten SBP-Episode auftrat. Bei 50/133 Patienten (38%) lag ein HRS vor, wobei sich dieses bei 29/133 Patienten (22%) zeitlich während oder nach der SBP-Episode entwickelte. 22/133 Patienten (19%) entwickelten die SBP auf dem Boden einer Pfortaderthrombose, während bei 3/133 Patienten (2%) eine Pfortaderthrombose erst nach der ersten SBP-Episode auftrat. Eine Lebertransplantation war bei 9/133 Patienten (7%) durchgeführt worden, bei 3 Patienten vor und bei 6 Patienten nach der ersten SBP-Diagnose.

Das Studienkollektiv zeichnete sich durch einen hohen Anteil überwachungs- und/oder intensivpflichtiger Patienten aus, da im Beobachtungszeitraum nur auf diesen Stationen ein regelhaftes MRE-Screening stattfand. 104/133 Patienten (78%) hatten im Verlauf mindestens einen Aufenthalt auf der Intensivstation, davon 67/133 Patienten (50%) während der SBP-Episode. Eine Sepsis wurde bei insgesamt 29/133 Patienten (22%) diagnostiziert, bei 9/133 Patienten (7%) lag diese zum Zeitpunkt der SBP-Diagnose vor.

Von der Studienkohorte verstarben während des Beobachtungszeitraums insgesamt 58/133 Patienten (44%). 18/133 Patienten (14%) unterlagen den Folgen einer Sepsis, bei 40/133 Patienten (30%) lag ein Tod durch andere Ursachen vor (Leberversagen, Multiorganversagen, Laktatazidose, gastrointestinale Blutungen, Blutungskomplikationen außerhalb des Gastrointestinaltraktes, respiratorische Insuffizienz, Nierenversagen, Lebertransplantatversagen und Herzversagen). Wie durch die multivariate Cox-Regressionsanalyse berechnet wurde, waren der MELD-Score ($p < 0,001$), der

ALBI-Score ($p=0,03$) und Sepsis zum Zeitpunkt der ersten SBP ($p=0,01$) unabhängige Prädiktoren für das Überleben. 33/133 Patienten (25%) verstarben innerhalb von 30 Tagen nach Studieneinschluss, 37/133 Patienten (28%) innerhalb von 90 Tagen. Der mittleren Werte der Leberdekomensation (MELD-Score, CLIF-AD-Score und ALBI-Score) bei Studieneinschluss zeigten sich bei den verstorbenen Patienten gegenüber den Werten der vorzeitig aus der Beobachtungsstudie gefallenen Patienten deutlich erhöht.

5.2 Patienten mit MRE – klinische und mikrobiologische Charakterisierung

5.2.1 Klinische Eingangs- und Verlaufsdaten

Jeder Studienteilnehmer wurde zu Beginn oder im Verlauf des Beobachtungszeitraums einem MRE-Screening unterzogen (Abb. 2). Dabei zeigten 72/133 Patienten (54%) eine positive Kolonisation und/oder Infektion mit multiresistenten Erregern. Die eingeschlossenen Patienten erwarben meist erst nach der ersten SBP-Episode einen MRE. So wurden MRE mit einer mittleren Latenzzeit von 62 Tagen (Standardfehler: 29 Tage) nach Studieneinschluss bzw. 8 Tage (Standardfehler: 27 Tage) nach Rezidiv-SBP ermittelt (Abb. 2).

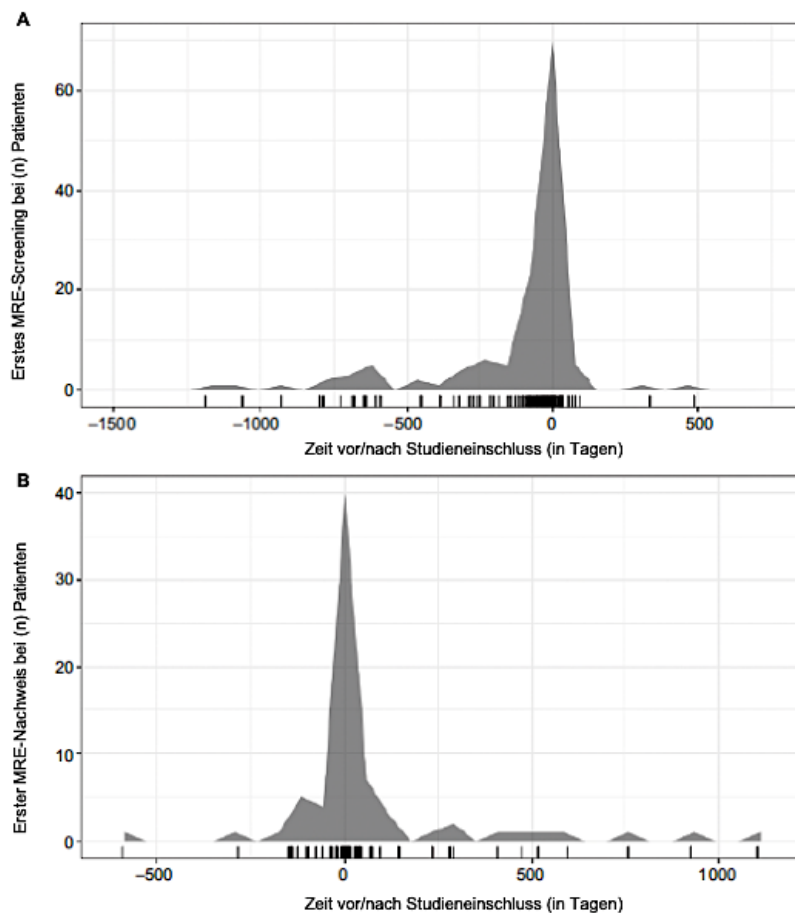


Abb. 2: Übersicht über den Zeitpunkt des ersten MRE-Screenings und der ersten MRE-Nachweise aller Studienteilnehmer. Graphik A: Zeitpunkt des ersten MRE-Abstriches im Universitätsklinikum Frankfurt im Verhältnis zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Die Markierungen auf der x-Achse stellen die ersten Rektalabstriche dar. Bei 123/133 Patienten (92%) wurde das MRE-Screening vor oder innerhalb von 28 Tagen nach Studieneinschluss durchgeführt, bei 10/133 Patienten (8%) später als 28 Tage nach Studieneinschluss. Graphik B: Zeitpunkt des ersten positiven MRE-Nachweises im Verhältnis zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Bei 24/72 Patienten (33%) wurde der erste MRE vor Studieneinschluss nachgewiesen, bei 48/72 Patienten (67%) nach Studieneinschluss.

Die biometrischen Daten, Laborparameter und die Ätiologie der Leberzirrhose unterschieden sich bei den Patienten mit MRE-Nachweis nicht wesentlich von den Daten der Patienten ohne MRE-Nachweis (vgl. Tabelle 7). Der MELD-Score war bei Patienten mit MRE-Nachweis mit einem mittleren Wert von 23 ± 8 im Vergleich zu Patienten ohne MRE (22 ± 9) leicht erhöht ($p=0,23$). Auch der CLIF-AD-Score ergab bei Patienten mit MRE durchschnittlich höhere Werte ($63,3$ im Vergleich zu $61,9$ bei Patienten ohne MRE) ($p=0,02$).

Im klinischen Verlauf zeigte sich ein höherer Anteil an schwerwiegenden Verläufen bei Patienten mit MRE im Vergleich zur gesamten Studienkohorte bzw.

zu Patienten ohne MRE-Nachweis. Neben den häufiger auftretenden Komplikationen wie hepatische Enzephalopathie, Ösophagusvarizenblutung oder Portalvenenthrombose, waren außerdem die Anzahl der Patienten mit Sepsis ($p=0,04$, zweiseitiger Test) sowie die Zahl der Patienten mit Aufenthalt auf der Intensivstation ($p=0,02$) signifikant höher. Ebenso traten bei Patienten mit MRE prozentual häufiger der Tod insgesamt ($p=0,6$) und der Tod durch Sepsis ($p=0,31$) ein.

5.2.2 Multiresistentes Erregerspektrum

In 72/133 Fällen (54%) konnten multiresistente Erreger in Aszites- und/oder Blutkulturen, in Rektal-, Rachen-/Nasen-/Haut- oder Wundabstrichen, im Urin oder an anderen Körperstellen nachgewiesen werden. Der MRE-Nachweis erfolgte im Mittel 62 Tage nach SBP-Erstdiagnose bzw. 8 Tage nach Rezidiv-SBP.

Von den insgesamt 72 der 133 Patienten mit MRE-Nachweis lagen in 42/72 Fällen (58%) MRGN-Bakterien vor (Tabelle 14). Hierbei wurden am häufigsten multiresistente *E. coli*-Bakterien ermittelt. Weitere gram-negative MRE waren *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* und *Citrobacter freundii*. 50/72 Patienten (69%) wiesen gram-positive VRE und weitere 5/72 Patienten (7%) MRSA auf. Zusätzlich wurde in 2/72 Fällen (3%) *S. maltophilia* nachgewiesen. Dieser wird zwar offiziell nicht als MRE klassifiziert, wurde aber dennoch aufgrund seiner intrinsischen Resistenz gegenüber Carbapenemen als relevanter Erreger erachtet. Eine Kolonisation (definiert als positives MRE-Screening ohne Nachweis von MRE in invasivem Material) wurde bei 16/42 Patienten (38%) mit MRGN-Bakterien, bei 39/50 Patienten (78%) mit VRE und bei 2/5 Patienten (40%) mit MRSA festgestellt.

5.2.3 Multiple MRE-Nachweise

In 14/72 Fällen (19%) lagen zum Untersuchungszeitpunkt mehrere verschiedene MRE zeitgleich vor (Tabelle 15). Bei der Mehrheit der Patienten (9/14 Patienten, 64%) wurde der erste MRE rektal nachgewiesen. Bei 5/14 Patienten (36%) war

der erste MRE im Aszites lokalisiert und wurde bei 4/5 Patienten im Rektalabstrich am gleichen Tag des MRE-Nachweises im Aszites (3/4 Patienten) oder mit einer Latenz von 6 Tagen (1/4 Patienten) ermittelt. Bei 1/5 Patienten wurde der MRE rektal schon 239 Tage vor Nachweis des MRE im Aszites ermittelt. Bei 13/14 Patienten (93%) wurde mindestens ein MRGN-Bakterium detektiert. Bei einem Patienten (7%) waren MRGN-Bakterien, VRE und MRSA gleichzeitig und bei einem weiteren Patienten (7%) MRSA und VRE gemeinsam vorhanden.

Hepatische Dekompensationsereignisse zeigten sich besonders häufig bei Patienten mit multiplen MRE-Nachweisen. Der mittlere MELD-Score lag bei diesen Patienten bei 19 Punkten, der mittlere Child-Pugh-Score bei 9 Punkten. Bei 9/14 Patienten (64%) trat im Verlauf eine Rezidiv-SBP auf, wobei 7/9 Patienten (78%) zuvor keine Rezidiv-Prophylaxe erhalten hatten. Eine Ösophagusvarizenblutung vor und/oder nach SBP-Diagnose trat in 8/14 Fällen (57%) auf, ein HRS in 9/14 Fällen (64%) und eine PAT in 6/14 Fällen (43%). 13/14 Patienten (93%) mit multiplen MRE-Nachweisen wurden auf der Intensivstation behandelt, 5/14 Patienten (36%) verstarben.

5.3 Patienten mit MRE-SBP

5.3.1 Laborchemische Charakterisierung

Bei 22/133 Patienten (17%) wurden während mindestens einer SBP-Episode MRE (MRGN-Bakterien, VRE oder MRSA) in den Asziteskulturen nachgewiesen, was der Definition einer MRE-SBP entsprach. Die Patienten mit MRE-SBP wiesen eine deutlich eingeschränkere Leberfunktion sowie schlechtere Werte der relevanten laborchemischen Parameter auf als Patienten mit MRE-Nachweis gemeinsam betrachtet, wie auch als Patienten ohne MRE-Nachweis sowie Patienten mit kultur-negativer SBP (siehe Tabelle 7). Der MELD-Score betrug durchschnittlich 24 Punkte, der CLIF-AD-Score durchschnittlich 64 Punkte. Die mittlere Zellzahl der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten im Aszites lag mit bei 4/ml deutlich über dem Durchschnitt der Patienten ohne MRE-SBP.

5.3.2 Mikrobiologische Charakterisierung und Resistenzmuster

Das MRE-Screening zeigte sich als ein robuster Test, um Patienten mit Risiko für eine MRE-SBP zu definieren. Die geschätzte zeitabhängige Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer MRE-SBP zum Zeitpunkt des ersten positiven rektalen MRE-Screenings betrug 12% nach 30 Tagen (Standardfehler: 3%) respektive 13% nach 60 Tagen (Standardfehler: 3%). Die zeitabhängige Sensitivität des MRE-Screenings vor dem Auftreten einer MRE-SBP betrug 77% nach 30 Tagen bzw. 87% nach 90 Tagen, während der negativ prädiktive Wert 83% bzw. 76% betrug (Tabelle 16).

Bei allen Patienten mit MRE-positiver Asziteskultur konnten die resistenten Organismen aus dem Aszites auch in anderen Körperteilen und -flüssigkeiten nachgewiesen werden (Tabelle 17). Dabei waren Rektalabstriche mit 18/21 Fällen (86%) am häufigsten positiv. Weiterhin wurden die MRE aus dem Aszites in Rachen-, Haut- und Wundabstrichen, in Tracheal-, Gallen- und Pleuraflüssigkeit, an Medizinprodukten wie Herzunterstützungssysteme und Shaldon-Katheter sowie in Blutkulturen nachgewiesen.

Das rektale, kutane und nasopharyngeale Screening identifizierte die der MRE-positiven SBP zugrundeliegenden Erreger in 20/22 Fällen (91%). Ein Patient wurde von der mikrobiologischen Analyse ausgeschlossen, da bei ihm kein rektaler Abstrich vorlag. Dieser Patient entwickelte eine MRE-SBP mit ESBL *K. pneumoniae* auf dem Boden einer Sepsis mit einem zentralen Venenkatheter als Infektfokus. Die MRE-SBP trat durchschnittlich 142 Tage nach dem ersten Rektalabstrich bzw. 69 Tage nach dem ersten positiven Rektalabstrich auf.

Bei 15/22 Patienten (68%) lag die MRE-SBP zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, d.h. zum Zeitpunkt der ersten diagnostizierten SBP-Episode, vor. In 7/22 Fällen (32%) trat die MRE-SBP erst als zweite oder dritte SBP-Episode auf. Bei diesen Patienten lag die mittlere Latenzzeit von der ersten SBP-Episode bis zum Auftreten der MRE-SBP bei 71 Tagen. Eine MRE-SBP trat in einem mittleren Zeitraum von 46 Tagen nach dem Zeitpunkt des ersten MRE-Nachweises auf. Eine MRE-SBP zum Zeitpunkt des ersten MRE-Nachweises lag in 9/22 Fällen (41%) vor.

Die MRE-SBP war in den meisten Fällen (13/21 Fälle, 62%) MRGN-assoziiert (Tabelle 17): In 10/21 Fällen (48%) lagen multiresistente *E. coli* vor, wobei bei 10/10 Patienten (100%) ESBL *E. coli* und bei 8/10 Patienten (80%) Fluorchinolon-resistente *E. coli* nachgewiesen werden konnten (Tabelle 18). Bei jeweils 2/21 Patienten (10%) zeigte sich ein Nachweis ESBL-produzierender *K. pneumoniae* bzw. *S. maltophilia*. Weiterhin wurden die gram-positiven Organismen VRE (8/21 Fälle, 38%) und MRSA (1/21 Fälle, 5%) ermittelt. Bei einem Patienten lagen zeitversetzt sowohl MRGN-Bakterien als auch VRE vor.

Bei den Patienten mit mehreren verschiedenen MRE zum Untersuchungszeitpunkt wurden in 8/14 Fällen (57%) multiresistente Organismen in der Asziteskultur nachgewiesen, womit eine MRE-SBP vorlag. Bei 7/14 Patienten (50%) wurde weiterhin ein Erreger in der Blutkultur nachgewiesen, diese waren bei 4/7 Patienten (57%) multiresistent. Es handelte sich dabei um *Enterobacter cloacae*, MRSA, VRE, 3MRGN *K. pneumoniae* und 3MRGN *E. coli*.

5.3.3 Klinische Verlaufsdaten

20/22 Patienten (91%) mit MRE-SBP waren männlich. Die MRE-SBP war in 15/22 Fällen (68%) nosokomial erworben, d.h. in einem Zeitraum von mindestens 72 Stunden nach der Hospitalisierung oder von bis zu sieben Tagen nach der letzten Entlassung aus dem Krankenhaus. Der klinische Verlauf gestaltete sich bei Patienten mit MRE-SBP komplikationsreicher und schwerwiegender als bei Patienten ohne MRE (vgl. Tabelle 7, Tabelle 19). In 8/22 Fällen (36%) trat eine Rezidiv-SBP mit einer mittleren Latenzzeit von 149 Tagen (Standardfehler: 70 Tage) auf. Ebenso war bei diesen Patienten die Rate an Sepsis-Fällen insgesamt (12/22 Patienten bzw. 55%) sowie Sepsis-Fällen zum Zeitpunkt der SBP-Diagnose (5/22 Patienten bzw. 23%) deutlich höher. Ein Aufenthalt auf der Intensivstation lag mit 19/22 Patienten mit MRE-SBP (86%) deutlich über dem Durchschnitt der anderen Subgruppen. Die MRE-SBP war mit einem sehr schlechten Überleben assoziiert. So starben insgesamt 15/22 Patienten mit MRE-SBP (68%), davon erlagen 8/22 Patienten (36%) einer letalen Sepsis und 7/22 Patienten (31%) starben aufgrund nicht-infektiöser Ursachen. Die gesamte wie auch die infektassoziierte (HR=4,83, $p < 0,001$) Sterberate war damit

gegenüber den anderen Subgruppen deutlich erhöht (Abb. 3). Das mittlere Überleben nach Diagnose der MRE-SBP betrug 48 Tage (Standardfehler: 26 Tage) mit einer Spanne von 0 bis 390 Tagen. 9/22 Patienten (41%) starben innerhalb der ersten 30 Tage nach Diagnose der MRE-SBP, 10/22 Patienten (46%) innerhalb von 90 Tagen. Der klinische Verlauf von Patienten mit unterschiedlichen Erregern der MRE-SBP unterschied sich nicht.

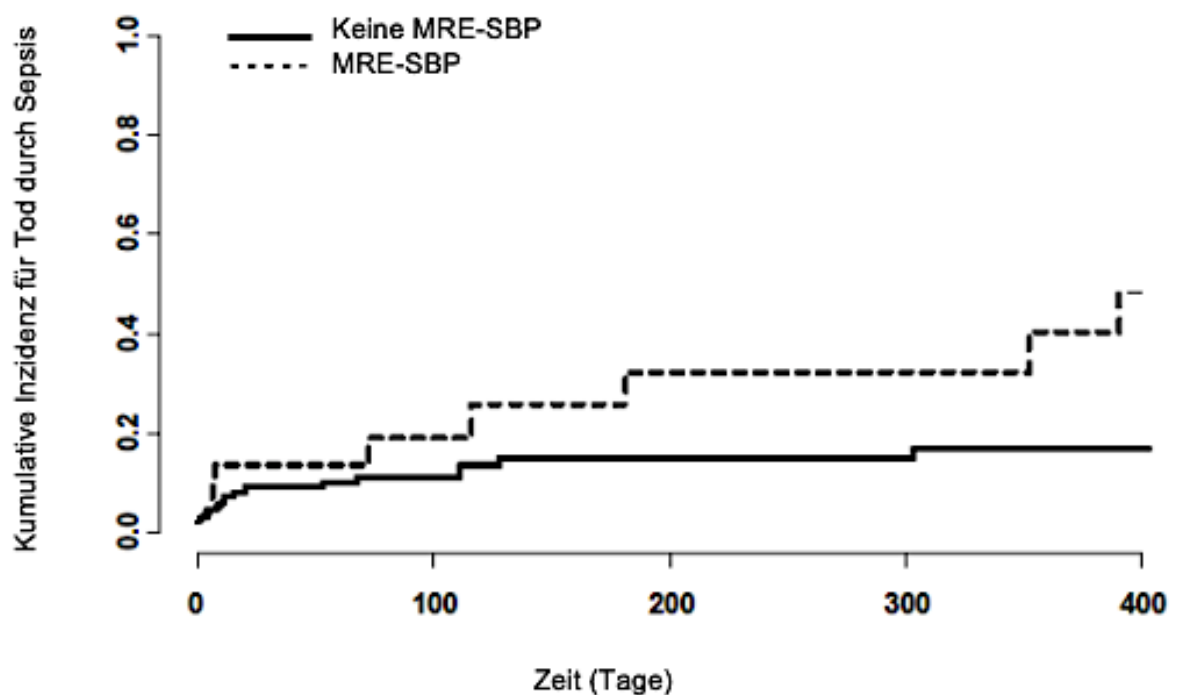


Abb. 3: Konkurrierende Risikoanalyse von 22 Patienten mit MRE-SBP verglichen mit 111 Patienten ohne MRE-SBP. Die Patienten wurden vom ersten Tag des SBP-Nachweises eingeschlossen. Das Eintreten eines Todes durch Sepsis war bei Patienten mit MRE-SBP signifikant erhöht (HR = 5,67, $p < 0,001$).

5.3.4 Antibiotische Therapie

Alle Patienten mit MRE-SBP wurden nach Diagnosestellung einer antibiotischen Therapie unterzogen. Als Standard der empirischen antibiotischen Behandlung einer ambulant erworbenen SBP wird am Universitätsklinikum Frankfurt am Main Ceftriaxon intravenös verabreicht, während als Standardtherapie einer nosokomial erworbenen SBP Carbapeneme wie Meropenem oder Imipenem eingesetzt werden. Aufgrund individueller mikrobiologischer Befunde und Komorbiditäten kann im Einzelfall von Standards abgewichen worden sein.

Die initiale antibiotische Therapie der MRE-SBP erfolgte in 16/22 Fällen (73%) am häufigsten mit den Breitspektrum- β -Lactam-Antibiotika Imipenem oder Meropenem. In jeweils 2/22 Fällen (9%) wurden Cephalosporine und die Kombination aus dem β -Lactam-Antibiotikum Piperacillin mit dem β -Lactamase-Inhibitor Tazobactam eingesetzt, in einem Fall (5%) war ein Fluorchinolon das Mittel der Wahl. 3/8 Patienten (38%) mit VRE-assoziiertes MRE-SBP wurden zusätzlich initial mit dem Oxazolidinon Linezolid, dem Glykopeptid Teicoplanin oder dem Glycylcyclin Tigecyclin behandelt. Dabei wiesen 4/8 Patienten (50%) Resistenzen gegen einen oder mehrere dieser Wirkstoffe auf (VRE+). Zusätzlich lag bei allen 8 Patienten mit VRE-assoziiertes MRE-SBP eine Fluorchinolonresistenz vor.

Eine Umstellung der initial verabreichten antibiotischen Therapie erfolgte bei unzureichender Wirksamkeit und bei Nichtansprechen dieser auf den resistenten Organismus entsprechend des Antibiotogramms. Dennoch zeigte sich ein erhöhtes Sterberisiko bei den Patienten mit inadäquater initialer antibiotischer Therapie (HR=11,4, p=0.002).

5.3.5 Rezidivprophylaxe

10/22 Patienten (46%) mit MRE-SBP wurde nach der SBP-Episode eine medikamentöse Sekundärprophylaxe verordnet, 2/22 Patienten (9%) erhielten eine prophylaktische Therapie mittels TIPS-Anlage bzw. Warren-Shunt (bei frustraner TIPS-Anlage) und 10/22 Patienten (46%) verstarben während des stationären Aufenthalts, in dem die MRE-SBP diagnostiziert wurde.

Bei 9/22 Patienten (41%) wurde im Verlauf eine Rezidiv-SBP diagnostiziert. Diese trat in 8/9 Fällen (89%) unter der Prophylaxe und in 1/9 Fällen (11%) ohne Prophylaxe auf, wobei hier die Rezidiv-SBP während des gleichen stationären Aufenthaltes, in dem sich auch die erste SBP-Episode ereignete, stattfand und die Situation als palliativ eingeschätzt wurde.

Bei 15/22 Patienten (68%) lag eine Fluorchinolonresistenz der Erreger in der MRE-positiven Asziteskultur vor. Bei 7/15 Patienten (47%) mit Fluorchinolonresistenz trat eine Rezidiv-SBP auf, darunter in 2/7 Fällen (29%) trotz Rezidivprophylaxe.

6 DISKUSSION

6.1 Zusammenfassung der Studie

Die zunehmende Bedeutung multiresistenter Erreger bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose, insbesondere der Erreger mit Resistenzen gegenüber Cephalosporinen und Flurochinolonen, konnte in jüngster Vergangenheit bei steigender Inzidenz belegt werden¹²⁶⁻¹²⁷. Um einer weiteren Ausbreitung von MRE vorzubeugen und somit Patienten vor lebensgefährdenden Infektionen zu bewahren, müssen individualisierte Behandlungskonzepte basierend auf patientenspezifischen Daten sowie Strategien zur Frühdiagnostik von MRE etabliert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde in einem retrospektiven Studiendesign ein ausgewähltes Patientenkollektiv von 133 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und SBP unter dem Aspekt der Prävalenz und klinischen sowie prognostischen Relevanz multiresistenter Erreger untersucht. Mit dieser Studie wurde nach unserem Kenntnisstand die bislang detaillierteste Arbeit bezüglich mikrobiologischer Aspekte einer Patientenkohorte mit MRE-SBP durchgeführt. Ziel der Arbeit war es, einen Vergleich zwischen Patienten mit MRE-positiver SBP und Patienten ohne MRE hinsichtlich klinischer Verlaufs- und Überlebensdaten aufzustellen und Risikofaktoren für die Entwicklung einer MRE-SBP zu ergründen. Weiterhin sollte der Nutzen nicht-invasiver MRE-Screeningmethoden bei Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung einer MRE-SBP beurteilt und somit gezeigt werden, dass ein MRE-Screening die Diagnose der MRE-SBP verbessern kann.

Die Analysen ergaben, dass das Vorliegen einer MRE-SBP das Sterberisiko der Patienten unabhängig von der Leberfunktion aufgrund erhöhter Inzidenz schwerer hepatischer Dekompensationsereignisse sowie septischer Krankheitsverläufe erhöht. Eine Unterscheidung der Krankheitsverläufe von nosokomial und ambulant erworbener MRE-SBP erfolgte dabei nicht. Eine initiale ineffektive Antibiotikatherapie nach SBP-Diagnosestellung wirkte sich negativ auf das Überleben der Patienten aus. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass auch gram-positive Erreger wie v.a. VRE eine MRE-SBP auslösen können.

Präzise mikrobiologische Untersuchungen könnten für die Identifikation von MRE als Auslöser einer MRE-SBP dienen und der Früherkennung gefährdeter Patienten dienen, um gegebenenfalls eine antibiogrammgesteuerte antibiotische Therapie zu etablieren. Dies ist hinsichtlich der häufigen Entwicklung letaler Sepsis entscheidend für die Prognose der Patienten.

6.2 Studiendesign, Methoden und Limitierungen

Hinsichtlich der Aussagekraft der vorliegenden Studie nehmen das Studiendesign und die verwendeten Methoden eine zentrale Rolle ein. Die Ergebnisse dieser Studie müssen daher vor dem Hintergrund der folgenden Limitierungen betrachtet werden. In unserer Studie wurden die vorliegenden Patientendaten einer retrospektiven Analyse unterzogen. Bei einem retrospektiven Studiendesign kann ein Selektions- und/oder Informationsbias bei Einschluss der Studienteilnehmer nicht zuverlässig verhindert werden, da eine fehlerhafte oder ungenaue Dokumentierung der Patientendaten in der Vergangenheit nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Die vorliegende Studie umfasste jedoch ein relativ großes Patientenkollektiv von 133 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die eine solche Verzerrung minimieren sollten. Die verwendeten Patientendaten wurden außerdem aufgezeichnet, ohne dass eine spätere Abrufung der Daten für eine retrospektive Studie bekannt war. Somit liegen die Daten weitgehend unbeeinflusst vor. Es ist weiterhin annehmbar, dass bestimmte patientenindividuelle Faktoren einen Einfluss auf den Progress der Leberzirrhose ausübten, wie z.B. ein Alkoholabusus oder das Vorliegen einer Begleiterkrankung wie Diabetes mellitus. Dies muss bei der Betrachtung des Krankheitsstadiums der Patienten bei Studieneinschluss berücksichtigt werden. Dennoch zeigten die Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses weitgehend ähnliche Ausgangswerte, sodass von einer homogenen Population bezüglich der Schwere der Leberzirrhose auszugehen ist.

Ferner sind technische und mikrobiologische Limitierungen zu erwähnen. Hierbei sollte bedacht werden, dass die Sensitivität des Erregernachweises in den Asziteskulturen je nach Technik der Probeentnahme, eventueller Kontamination des Untersuchungsmaterials und Expertise des Untersuchers variieren kann.

Relevant ist weiterhin die externe Validität der Studie. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie können aufgrund der Beschränkung der Daten auf ein regionales Zentrum keine allgemein gültigen Therapieempfehlungen ausgesprochen werden. Mikrobiologische Daten sowie die Prävalenz von MRE hängen von lokalen Resistenzmustern ab, die damit nicht beliebig auf andere Gegenden oder Länder übertragen werden können. Zusätzlich verändern sich nationale und kontinentale Resistenzmuster kontinuierlich und stellen damit eine Herausforderung bezüglich antibiotischer Therapieempfehlungen dar^{116,128}. Regelmäßige Analysen der Prävalenz von Erregern und lokalen Resistenzmustern sind erforderlich, um die geltenden Empfehlungen und Leitlinien antibakterieller Therapien an die aktuelle Situation anpassen zu können. Dies entspricht den Ergebnissen weiterer monozentrischer Studien aus verschiedenen Kontinenten^{94,114-115}.

In einer groß angelegten Studie wurde die Prognose von Patienten mit Leberzirrhose und MRE erstmals in einem prospektiven, multizentrischen Setting beschrieben¹²⁹. Weitere Studien werden notwendig sein, um den Langzeit-Effekt von MRE bei Patienten mit Leberzirrhose sowie den klinischen Verlauf von Patienten mit MRE-SBP zu dokumentieren, epidemiologische Veränderungen zu erfassen und Therapiestrategien zu erarbeiten. Es wird darauf zu achten sein, dass eine weitere Evaluierung der Früherkennungsmaßnahmen von MRE bei Patienten mit Leberzirrhose sowie eine Bewertung von Präventionsmaßnahmen stattfindet.

6.3 Risikofaktoren für den MRE-Erwerb und die Entwicklung einer MRE-SBP

Patienten mit Leberzirrhose sind besonders im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung sehr anfällig für bakterielle Infektionen⁶⁷. Dies liegt nicht nur an den pathophysiologischen Grundlagen der Bakterientranslokation, sondern ist auch auf eine gehäufte Inanspruchnahme des Gesundheitssystems, wiederkehrende Hospitalisierungen und damit verbundene häufige Antibiotikatherapien zurückzuführen^{67,115}. Eine frühere Metaanalyse berichtete über eine vierfach erhöhte Sterblichkeitsrate bei Patienten mit Leberzirrhose und erworbener

Infektion⁶⁹. In den letzten Jahren wurde die Aufmerksamkeit besonders auf die Epidemiologie und Risikofaktoren für die Entwicklung von Infektionen durch MRE gerichtet. Die genannten Faktoren tragen zu einer steigenden Prävalenz von MRE-assoziierten Infektionen im Gesundheitswesen bei⁶⁷. Unsere Daten bestätigen, dass im nosokomialen Setting MRE-assoziierte Infektionen zu erwarten sind, sofern die Bakterien einem gewissen Selektionsdruck durch repetitive Antibiotikatherapien unterliegen. Eine gehäufte Exposition gegenüber nosokomialen bzw. multiresistenten Erregern birgt per se ein erhöhtes Risiko für den Erwerb von MRE, sodass bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose immer auch eine hygienetechnische Problematik besteht. Eine italienische monozentrische prospektive Studie aus dem Jahr 2015 konnte einen aktuellen oder zurückliegenden Kontakt mit der Umgebung des Gesundheitssystems, eine Antibiotikatherapie im vergangenen Monat sowie eine dauerhafte Antibiotikaprohylaxe signifikant als Risikofaktoren und unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung von multiresistenten Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose ausfindig machen. Zusätzlich berichteten sie über eine Zunahme der Prävalenz von MRE bei Patienten mit Leberzirrhose von 16% zwischen 2008-2009 bis auf 36% zwischen 2012-2013¹¹⁵. Die Patienten unserer Studie erwarben die MRE meist erst nach der ersten SBP-Episode, im Mittel 62 Tage nach Studieneinschluss. Frühere Daten zeigen, dass ca. 30% der bakteriellen Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose ambulant erworben werden („community-acquired“), 30% im Gesundheitswesen (d.h. Infektionen innerhalb der ersten zwei Tage nach Krankenhausaufnahme bei Patienten mit Kontakt zum Gesundheitswesen innerhalb der letzten drei Monate; „healthcare-associated“) und 40% nosokomial⁹⁴. In unserer Studienpopulation zeigten sich der Einfluss des Gesundheitswesens und Antibiotika(vor-)therapien als Risikofaktoren für die Entwicklung von MRE. Weiterhin waren das Vorliegen einer Sepsis bei Studieneinschluss ($\log[\text{HR}]=2,36$, $p<0,001$) sowie der INR ($\log[\text{HR}]=0,865$, $p=0,02$) unabhängig mit der Entwicklung einer MRE-SBP assoziiert.

Durch den zunehmenden Einsatz diagnostischer und interventioneller Maßnahmen in der Gastroenterologie werden vermehrt invasive Maßnahmen unter Antibiotikaprohylaxe durchgeführt, wie z.B. endoskopische Ligaturen oder Sklerosierung von Ösophagusvarizen bei Vorhandensein von akuten Blutungen.

Diese invasiven Prozeduren tragen vermutlich ebenfalls zur Entwicklung von Resistenzen und zum Wandel des Keimspektrums hin zu vermehrt gram-positiven Erregern bei⁹⁸. In unserer Studie wurde eine Ösophagusvarizenligatur bei 41/133 Patienten (31%) durchgeführt. Bei 25/41 Patienten (61%) lag ein positiver MRE-Nachweis vor, wovon diese in 17/25 Fällen (68%) gram-positiv und in 10/25 Fällen (40%) gram-negativ waren (teilweise lagen gram-positive und gram-negative Erreger gemeinsam vor). 8/41 Patienten (20%) mit Ösophagusvarizenligatur wiesen eine MRE-SBP auf.

Auch der Aufenthalt auf einer Intensivstation erhöht das Risiko für einen MRE-Erwerb, v.a. durch VRE^{106,113}. Vorangegangene Studien identifizierten unter anderem ein fortgeschrittenes Alter, Nieren- und Leberinsuffizienz, invasive Prozeduren, mechanische Beatmung und die Nähe zu anderen VRE-positiven Patienten als Risikofaktoren für eine Kolonisation und/oder Infektion mit MRE bzw. VRE^{130,131,132}. In unserer Studie wurden 104 Patienten im Verlauf des Beobachtungszeitraums auf die Intensivstation verlegt. 39/104 Patienten (38%) entwickelten dabei nach Studieneinschluss einen MRE. Mit der Dauer des Intensivaufenthaltes wird auch die Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie wahrscheinlicher, was den Selektionsdruck der Bakterien verstärkt und damit die Resistenzausbildung fördert. Ebenso führt eine verlängerte intensivmedizinische Behandlung zur erhöhten Wahrscheinlichkeit einer MRE-Kolonisation^{113,133}.

Weiterhin sind internationale Reisen und Patiententransfers von Krankenhäusern in Hochprävalenzregionen zu Krankenhäusern in Niedrigprävalenzregionen als Risikofaktoren für die Verbreitung von MRE zu nennen^{106,119}. Eine monozentrische deutsche Studie, die Patienten mit einem mindestens 48-stündigen Auslandsaufenthalt innerhalb der letzten 14 Tage vor Aufnahme in das deutsche Krankenhaus analysierte, zeigte, dass 21% der aus dem Ausland transferierten Patienten mit MRE kolonisiert waren, hauptsächlich mit MRGN-Bakterien und XDR-Bakterien¹¹⁹. Epidemiologische Daten belegen eine hohe Prävalenz von VRE und MRSA in den USA, während ESBL-produzierende *Enterobacteriaceae* in Südeuropa und Asien überwiegen⁹⁷. Eine weitere kürzlich durchgeführte Studie am Universitätsklinikum Frankfurt, in der die Infektionsrate und Mortalität von Patienten auf der Intensivstation untersucht wurde, zeigte eine im Vergleich zu anderen deutschen Krankenhäusern erhöhte Prävalenz (23%)

von MRE bei Patienten mit bakteriellen Infektionen¹³⁴. Als möglicher Grund hierfür wurde die regionale Nähe des Universitätsklinikums Frankfurt zum Frankfurter Flughafen genannt, durch die der Anteil von Patienten mit MRE, die aus entsprechenden Hochprävalenzländern kommen, ggfs. höher als in anderen deutschen Regionen ist¹⁰⁶.

6.4 Erregerspektrum der MRE-SBP

Immundefekte bei Patienten mit Leberzirrhose begünstigen die bakterielle Translokation durch eine erhöhte Darmpermeabilität und bakterielle Überwucherung des Darms¹³⁵. Die Erreger einer SBP können aus verschiedenen anatomischen Reservoirs oder Kompartimenten stammen, und nicht ausschließlich Darmbakterien können in die Peritonealhöhle gelangen^{97,136-137}. Als Konsequenz können auch verschiedene Arten von Bakteriämie zu kultur-positiven Asziteskulturen führen¹³⁶ (Tabelle 8). Dennoch zeigen unsere Daten, dass auch im Falle einer MRE-SBP ein intestinaler Ursprung hochwahrscheinlich ist. Der kontinuierliche Selektionsdruck auf die körpereigene Bakterienflora unter anderem durch langfristige Fluorchinolonprophylaxe und den breiten Einsatz von 3.-Generations-Cephalosporinen haben vermutlich zur Entwicklung von MRE-positiven Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose beigetragen⁹⁷. Durch das Vorhandensein und die Ausbreitung der Pathogene infolge der intestinalen Dysbiose bei zugrundeliegender Leberzirrhose erhöht sich das Risiko von Patienten, eine SBP infolge von MRE zu erwerben¹³⁸⁻¹³⁹. Als allgemein häufigste MRE bei Patienten mit Leberzirrhose werden ESBL-produzierende *Enterobacteriaceae*, nicht-fermentierende gram-negative Bakterien wie *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* oder *A. baumannii* und gram-positive Erreger wie MRSA und VRE genannt⁹⁷.

Der kontinuierliche mikrobiologische Wandel im Bereich der klinischen Hepatologie führt zur Notwendigkeit der stetigen Aktualisierung lokaler epidemiologischer Daten. In der vorliegenden Studie belief sich der Gesamtanteil kultur-positiver SBP auf 56%. Dabei wurden in insgesamt 67% der Fälle gram-positive und in 62% der Fälle gram-negative Erreger nachgewiesen (s. Abschnitt 5.1.5). Besonderer Fokus dieser Studie lag auf den Patienten mit MRE-SBP. Das

beobachtete mikrobiologische Spektrum bei nachgewiesenen MRE-positiven Asziteskulturen ergab in fast zwei Drittel der Fälle (62%) multiresistente gramnegative *Enterobacteriaceae*, wie bei dieser Art der Infektion zu erwarten ist. Nachgewiesen wurden ESBL-produzierende und Fluorchinolon-resistente *E. coli*, ESBL-produzierende *K. pneumoniae* und *S. maltophilia*, welche auch zu den häufigsten MRE bei Patienten mit Leberzirrhose zählen. In ca. einem Drittel der Fälle (38%) ermittelten wir multiresistente gram-positive Erreger, v.a. VRE und zu einem geringen Anteil MRSA, als Ursache für kultur-positive Infektionen. Es konnte bereits in früheren Studien nachgewiesen werden, dass hospitalisierte Patienten mit Leberzirrhose unter einem höheren Risiko stehen, Infektionen durch gram-positive Bakterien, speziell auch Infektionen durch multiresistente VRE, aufgrund des vermehrten Einsatzes invasiver Prozeduren während der Hospitalisierung und vermehrten Behandlungen auf der Intensivstation zu erwerben^{98,113,140}. Weitere MRE, die in unserer Studie in anderen Körperteilen und -flüssigkeiten (rektal, Rachen/Haut, Blut, Tracheal-/Pleura-/ Gallensekret, Wunden und Medizinprodukte) nachgewiesen werden konnten, waren neben den o.g. Erregern *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* und *Citrobacter freundii*.

Eine der unseren Studie ähnliche deutsche Studie aus dem Jahr 2016, die die Epidemiologie von Bakterien und Antibiotikaresistenzen bei Patienten mit erstmalig aufgetretener SBP untersuchte, zeigte ähnliche Zahlen bzgl. des Verteilungsmusters der Erreger bei kultur-positiven Infektionen von Patienten mit Leberzirrhose⁹². Die Asziteskulturen waren bei 114/311 Patienten (37%) positiv, wobei die Verteilung von gram-positiven Bakterien (48%) und gram-negativen Bakterien (45%) relativ ausgeglichen war. MRE wurden jedoch nur in 6/311 Fällen (2%) ermittelt, in allen Fällen waren es VRE⁹². Eine andere kürzlich durchgeführte deutsche Studie konnte in einer retrospektiven Untersuchung von Patienten mit Leberzirrhose und SBP keine multiresistenten Erreger als Ursache einer SBP ermitteln¹¹⁴. Eine Kolonisierung mit MRE wurde jedoch in 11/65 Fällen (17%) durch ein MRE-Screening der Patienten nachgewiesen. Die häufigsten MRE waren hierbei VRE (7/11 Fälle, 64%). Eine weitere monozentrische Studie aus den USA aus dem Jahr 2012 untersuchte die Prävalenz von Antibiotikaresistenten bakteriellen Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose an einem amerikanischen Leberzentrum. Unter 13 Patienten mit kultur-positiven

Asziteskulturen wurden in nur 7 Fällen Antibiotika-resistente Bakterien im Aszites identifiziert, darunter 3/7 (43%) gram-negative Erreger und 4/7 (57%) gram-positive Erreger¹⁰⁴. In unserer Studie erhoben wir mit einem Patientenkollektiv von 22/133 Patienten (17%) die bislang größte und am genauesten charakterisierte Studienpopulation von Patienten mit MRE-SBP. Viele vergleichbare Studien untersuchten vor allem die Prävalenz von bakteriellen Infektionen im Allgemeinen, nicht jedoch spezifisch aufgrund von MRE, bei Patienten mit Leberzirrhose^{92,94,104}. Eine aktuelle prospektive, multizentrische, interkontinentale Studie analysierte zwar die Epidemiologie von MRE-assoziierten Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose weltweit¹²⁹. Hierbei wurde jedoch nicht speziell auf die klinische und mikrobiologische Charakterisierung der Patienten mit MRE-SBP eingegangen. Die Daten unserer Studie geben erstmals einen größeren Überblick über das lokale mikrobiologische Spektrum bei MRE-SBP und können insbesondere der hausinternen oder nationalen Einschätzung von empirischen Antibiotikatherapien bei Patienten mit MRE und SBP dienen.

Eine neue Bedrohung stellt die zunehmende Verbreitung von Carbapenemase-produzierenden *K. pneumoniae* weltweit dar¹⁴¹⁻¹⁴². 2012 stellte eine italienische Studie den ersten Fall einer nosokomial erworbenen MRE-SBP auf dem Boden einer Infektion mit Carbapenemase-produzierenden *K. pneumoniae* vor¹⁰⁵. Es existieren nur begrenzte Wirkstoffe gegen diese Art von Erregern, sodass der Umgang mit solchen Infektionen in Zukunft herausfordernd sein wird. Hinsichtlich der Unwirksamkeit von Carbapenemen konnten wir bereits zeigen, dass das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose durch den Nachweis von Carbapenem-resistenten gram-negativen Bakterien negativ beeinflusst wird, wobei der Schwerpunkt auf nicht-fermentierenden Bakterien wie *P. aeruginosa* oder *S. maltophilia* liegt¹⁰⁰. Unsere Studie zeigte zwar keinen Fall von MRE-SBP durch Carbapenemase-produzierende *Klebsiella spp.*, was als Ausdruck eines niedrigen, eher sporadischen regionalen Prävalenzmusters für diese Erreger in Deutschland angesehen werden kann¹⁴³. Es lagen jedoch zwei Fälle von MRE-SBP aufgrund von *S. maltophilia* vor. In beiden Fällen wurde initial mit Carbapenemen therapiert und in beiden Fällen erfolgte eine Umstellung der antibiotischen Therapie.

6.5 Diagnostischer Stellenwert nicht-invasiver Screeningverfahren zur Identifizierung von MRE

Die frühzeitige Entnahme von Asziteskulturen bei Patienten mit SBP ist von wesentlicher Bedeutung für eine schnelle Diagnosestellung und unverzügliche Einleitung einer optimalen Behandlung. Es konnte gezeigt werden, dass verspätete Parazentesen mit einer 2,7-fach erhöhten Mortalität der Patienten mit SBP einhergeht, während eine Parazentese innerhalb der ersten 12 Stunden nach Krankenhausaufnahme das kurzfristige Überleben verbessern kann¹⁴⁴. Liegt bereits zum Zeitpunkt der Patientenaufnahme ein MRE im Aszites vor, kann dieser schon in der initialen Asziteskultur identifiziert werden. Es ist jedoch bekannt, dass die Sensitivität der Asziteskulturen für MRE nur bei ca. 50% liegt¹⁴⁵. Der Nachweis von MRE ist allerdings, wie auch unsere Beobachtungen zeigen, ein entscheidender Prognosefaktor für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose^{114,126}, da bei diesen Patienten eine rapide klinische Verschlechterung und Tod häufig sind^{106,146}. Es scheint daher plausibel, dass innovative Strategien zur frühzeitigen Identifizierung von MRE erforderlich sind. In der vorliegenden Studie untersuchten wir daher den diagnostischen Nutzen von rektalen, nasopharyngealen und kutanen MRE-Abstrichen bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose. Im Universitätsklinikum Frankfurt wird ein reguläres MRE-Screening bei Patienten durchgeführt, die aus MRE-Hochprävalenzregionen oder -krankenhäusern kommen, sowie bei Patienten, die bei Krankenhausaufnahme direkt auf eine Intensivstation oder Intensivüberwachungspflegestation aufgenommen werden. Auf diesen Stationen werden zusätzlich wöchentliche MRE-Abstriche durchgeführt, sodass die Patienten unserer Studienkohorte je nach Dauer des Klinikaufenthaltes möglicherweise wiederholten MRE-Abstrichen unterzogen wurden. Im erfassten Zeitraum unserer Studie von 2011 bis 2016 fand keine regelmäßige Untersuchung auf MRE auf den hepatologischen Normalstationen statt. Fehlende MRE-Diagnostik führte zum Studienausschluss, sodass von den 22 Patienten mit MRE-SBP ein Patient von der mikrobiologischen Analyse ausgeschlossen wurde, da ein rektaler Abstrich fehlte. Die rektalen, kutanen und nasopharyngealen Abstriche identifizierten die MRE in 20/22 Fällen (91%) der Patienten mit MRE-SBP. Die zeitabhängige Sensitivität des MRE-Screenings vor

dem Auftreten einer MRE-SBP stieg mit der Zeit von 77% nach 30 Tagen über 87% nach 90 Tagen bis auf 95% nach zwei Jahren. Auch der negativ-prädiktive Wert war mit 83% nach 30 Tagen und 76% nach 90 Tagen relativ hoch. Da eine negative MRE-Untersuchung eine MRE-SBP mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen konnte, ist diese Maßnahme bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose aus unserer Sicht obligat. Die Spezifität des Tests betrug in unserer Studie jedoch nur ca. 50%, sodass sich der Goldstandard der Aszitesdiagnostik aus Parazentese und rektalen Abstrichen zusammensetzen sollte.

In unserer Studienkohorte wurde bei fast der Hälfte der Patienten der erste Nachweis eines MRE zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der MRE-SBP erbracht. Diese Patienten waren bisher also entweder nicht mit MRE kolonisiert bzw. infiziert, oder es lagen bisher keine Abstrich-Ergebnisse vor. Aufgrund der Resultate dieser Studie erachten wir eine MRE-Untersuchung bei Patienten mit hohem SBP-Risiko für sinnvoll. Dieses sollte möglichst am Tag der Krankenhausaufnahme stattfinden. Weitere Studien weisen darauf hin, dass eine regelmäßige mikrobiologische Überprüfung der Patienten, z.B. in Form eines Screening-Programms bei jeder Krankenhausaufnahme, nützlich sein könnte, um eine lokale Verbreitung von MRE zu minimieren¹⁴⁷. Weitere Studien mit einer größeren Studienpopulation von Patienten mit MRE-SBP werden jedoch nötig sein, um unsere Hypothesen zu überprüfen. Zu bedenken ist dabei auch, dass sich die Sensitivität von Früherkennungsmethoden möglicherweise bei der Identifizierung bestimmter Resistenzmechanismen oder -phänotypen unterscheiden kann und nicht jeder Erreger gleich gut nachweisbar ist¹⁴⁸.

6.6 Einfluss des MRE-Nachweises auf die Prognose

6.6.1 Leber-Scores zur Einschätzung der Prognose

Vorausgehende Studien konnten zeigen, dass Zirrhose-spezifische Scores, wie z.B. der MELD-Score und CLIF-AD-Score, nützliche Instrumente bei der Vorhersage des Schweregrades der Leberzirrhose und der Einteilung in Niedrig- und Hochrisikogruppen sind²⁸. In der vorliegenden Studie wiesen die Patienten mit MRE-Nachweis zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses durchschnittlich

höhere Werte der Leber-Scores auf als Patienten ohne MRE. Sowohl der MELD-Score als auch der CLIF-AD-Score lagen mit mittleren Werten von 23 respektive 63 Punkten jeweils auf höherem Niveau als bei den Patienten mit kultur-negativer SBP (20 respektive 59 Punkte). Wie bedingt durch die Aussagekraft validierter Prognose-Scores wie den oben genannten zu erwarten ist, zeigten bezogen auf alle Patienten mit MRE-Nachweis die verstorbenen Patienten deutlich höhere Werte des MELD-Scores (26 Punkte) und CLIF-AD-Scores (84 Punkte) verglichen mit den überlebenden Patienten (20 respektive 78 Punkte). Unsere Studie kann zwar aufgrund des retrospektiven Ansatzes bezüglich des Zusammenhangs zwischen erhöhtem Erkrankungsrisiko an einer MRE-SBP und höherem MELD-Score keine allgemeingültige Aussage treffen. Es bestätigte sich jedoch auch unter allen eingeschlossenen Studienteilnehmern der Zusammenhang zwischen höherem MELD-Score bzw. CLIF-AD-Score und erhöhter Mortalität. Frühere Studien stellten bereits einen Zusammenhang zwischen erhöhten Leber-Scores und der Mortalität her. Basierend auf den Daten der CANONIC-Studie, die 1343 Patienten mit Leberzirrhose und Hospitalisierung aufgrund akuter hepatischer Komplikationen in acht europäischen Ländern untersuchte, wurde anhand einer Hochrisiko-Patientengruppe von 163 Patienten mit CLIF-AD-Score von ≥ 60 Punkten eine 3-Monats-Überlebensrate von 69% gezeigt²⁸. Die Überlebensdaten unserer Studie sind somit konklusiv.

6.6.2 Krankheitsverläufe bei Patienten mit MRE-Nachweis

MRE-assoziierte Infektionen bei Leberzirrhose erhöhen das Risiko für Therapieversagen, akute Niereninsuffizienz, ACLF, Sepsis, Hospitalisierung und Mortalität^{94,104,115}. Ein Auftreten von MRE ist mit einer erhöhten Inzidenz von septischen Schocks und rascher Verschlechterung der Leberfunktion assoziiert^{94,149-150}. Dies ist auch das Ergebnis der vorliegenden Studie. Das von uns untersuchte Patientenkollektiv mit MRE-Nachweis wies vermehrt hepatische Dekompensationsereignisse wie HE, Ösophagusvarizenblutung oder ein HRS auf. Weiterhin ergaben sich im Vergleich zu Patienten ohne MRE mehr Aufenthalte auf der Intensivstation, mehr Fälle von septischen

Krankheitsverläufen und eine erhöhte Mortalität. Die Patienten wurden jedoch hauptsächlich von der Intensivstation bzw. Intensivüberwachungspflegestation rekrutiert, was zu vergleichsweise hohen Leberwerten bei Studieneinschluss sowie zu einem insgesamt reduzierten Überleben sowohl während des stationären Aufenthalts als auch unter der SBP-Sekundärprophylaxe führte. Patienten mit MRE-SBP hatten bezüglich der Sepsis-Fälle und Todesfälle, jeweils bei SBP-Diagnose und insgesamt, eine noch ungünstigere Prognose als Patienten mit MRE-Nachweisen außerhalb des Aszites.

Neben den bakteriellen Infektionen des Aszites stellen auch Bakteriämien häufig beobachtete Komplikationen bei Leberzirrhose dar und sind ebenso mit einer schlechten Prognose assoziiert⁹⁸. Die SBP gilt dabei als Risikofaktor für die Entwicklung einer Bakteriämie¹⁵¹. Weiterhin wurde von einer Zunahme multiresistenter Organismen bei Patienten mit Leberzirrhose auch in Blutkulturen berichtet¹⁵¹⁻¹⁵². In unserer gesamten Studienpopulation lagen in 25% der Fälle positive Blutkulturen vor, wobei die Erreger in 46% dieser Fälle die gleichen waren wie die Erreger in den Asziteskulturen der jeweiligen Patienten. MRE wurden bei 6% der Patienten in den Blutkulturen ermittelt. Eine signifikant erhöhte Mortalität bei Patienten mit positiven Blutkulturen konnte in unserer Studie nicht beobachtet werden, unabhängig davon, ob resistente oder nicht-resistente Erreger vorlagen. Dies ist möglicherweise auf die geringe Fallzahl zurückzuführen.

6.7 Bewertung der antiinfektiven Therapie

Obwohl die vorliegenden Daten keine allgemeingültige Therapieempfehlung zulassen, soll im Folgenden die Effektivität der antibiotischen Therapie kursorisch bewertet werden. Eine antibiotische Therapie mit Cephalosporinen der dritten Generation über fünf Tage ist bislang die etablierte Therapie der SBP¹³⁶. Im Kontext der steigenden Inzidenz von SBP und anderen bakteriellen Infektionen bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose wurde gezeigt, dass eine intravenöse Applikation von 3.-Generations-Cephalosporinen (Ceftriaxon) das Risiko bakterieller Infektionen wirksamer senkt als eine orale Therapie mit Fluorchinolonen (Norfloxacin bzw. Ciprofloxacin)¹⁵³⁻¹⁵⁴. Dennoch hat der Anstieg

bakterieller Resistenzen sowie die steigende Inzidenz von Enterokokken als Auslöser einer SBP mit ihrer intrinsischen Resistenz gegenüber Cephalosporinen die Effektivität von Cephalosporinen der dritten Generation und Fluorchinolonen vermindert^{140,155}. Die Empfehlungen gehen heute eher zum Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika wie Piperacillin / Tazobactam oder Meropenem plus/minus Glykopeptide¹⁵⁵. Cephalosporine der dritten Generation sollen laut Stellungnahme der EASL (European Association for the Study of the Liver) der ambulant erworbenen („community-acquired“) SBP vorbehalten werden¹⁵⁵. Die Patienten unserer Studie wurden initial am häufigsten mit Carbapenemen behandelt, gefolgt von Cephalosporinen. In einer kürzlich durchgeführten multizentrischen Studie konnten MRE-Infektionen mit einem Misserfolg der Erstlinientherapie als unabhängiger Risikofaktor für die 3-Monats-Mortalität ermittelt werden; die Wirksamkeit der initialen antibiotischen Therapie war entscheidend für das Überleben der Patienten¹⁴⁷. Dies sind auch die Ergebnisse einer weiteren, monozentrischen deutschen Studie über hospitalisierte Patienten mit SBP, die einen Zusammenhang zwischen dem Versagen der antibiotischen Erstlinientherapie und der Mortalität bei Patienten mit SBP herstellten und berichteten, dass jeder zeitliche Verzug bis zum Beginn einer effektiven Antibiotikatherapie die Mortalität erhöht¹⁴⁶. Auch in unserer Studienpopulation war das Überleben bei Patienten herabgesetzt, bei denen die initiale antibiotische Therapie die Pathogene nicht erfasste und eine Umstellung der Therapie erforderlich war. Eine inadäquate initiale Antibiotikatherapie war bei Patienten mit (p=0,002) und ohne MRE (p=0,014) mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert. Die Kombination moderner Breitspektrumantibiotika wie Carbapeneme oder Glykopeptide kann in solchen Fällen zwar als wirksame Erstlinientherapie dienen^{155,157}. Jedoch bestehen Bedenken hinsichtlich renaler Toxizität, steigender Kosten und Induktion von weiteren multiresistenten Organismen¹³⁶.

In der vorliegenden Studie offenbarten die MRE-Abstriche bei den meisten Patienten mit MRE-SBP die gleichen MRE, die auch in den Asziteskulturen ermittelt wurden. Diese Patienten mit MRE-Kolonisation sollten eine breite empirische Antibiotikatherapie erhalten, beispielsweise die Kombination aus Meropenem und Daptomycin¹⁵⁶. Um einen Übergebrauch dieser wertvollen Breitspektrum-Antibiotika mit Ausbildung neuer Resistenzen jedoch zu

vermeiden und damit das Risiko einer tödlichen Sepsis für Patienten mit MRE-SBP gering zu halten, empfehlen wir eine frühzeitige Reevaluation des Antibiotika-Regimes, eine erneute diagnostische Parazentese 48 Stunden nach Behandlungsbeginn¹⁵⁸ sowie eine engmaschige klinische Überwachung. Eine engere, spezifische Antibiotikatherapie könnte bei solchen Patienten mit SBP gerechtfertigt sein, bei denen das MRE-Screening negativ ausfällt. Für die Einschätzung dieses Ansatzes sind allerdings prospektive Daten notwendig.

6.8 Beurteilung der SBP-Sekundärprophylaxe

6.8.1 Medikamentöse SBP-Sekundärprophylaxe und das Überleben

In der vorliegenden Studie erhielten 86/105 Patienten (82%) eine antibiotische Sekundärprophylaxe nach der ersten SBP-Episode. 75% der Patienten erhielten hierfür ein Fluorchinolon, 15% erhielten Rifaximin. Zur Sekundärprophylaxe der SBP wird seit mehr als zwei Jahrzehnten die Gabe von Fluorchinolonen empfohlen¹⁵⁸, was auf den Ergebnissen einer multizentrischen klinischen Studie¹⁵⁹ und den Daten weiterer Studien beruht, die den Effekt einer antibiotischen Prophylaxe bei Patienten mit und ohne stattgehabter SBP untersuchten¹⁶⁰⁻¹⁶¹. Der Einsatz von Fluorchinolonen bei Patienten mit Leberzirrhose minimiert das Auftreten schwerer Infektionen wie SBP und Sepsis sowie die Mortalität der Patienten¹⁶². Seit der Einführung dieser Sekundärprophylaxe ist jedoch von einer steigenden Inzidenz von Infektionen durch Fluorchinolon-resistente Bakterien berichtet worden^{94,104}.

Ein neuer Ansatz in der SBP-Prophylaxe wird durch den Gebrauch nicht-resorbierbarer Antibiotika verfolgt, die nur im Darmlumen wirksam sind und sich somit von den systemischen Antibiotika unterscheiden¹⁶². Ein Kandidat hierfür wäre das Breitspektrum-Antibiotikum Rifaximin, dessen Spektrum antimikrobieller Aktivität auch gram-positive Bakterien umfasst. Nach vorangegangenen inkonsistenten Aussagen bezüglich der Wirksamkeit von Rifaximin^{163,164,165} ergeben neuere Analysen gute Resultate für Rifaximin in der SBP-Sekundärprophylaxe^{166,167,168}, sodass bei Patienten mit MRE entweder Norfloxacin oder Rifaximin zur SBP-Sekundärprophylaxe eingesetzt werden kann. In unserer Studie war unter allen Patienten mit SBP-Sekundärprophylaxe

die Mortalität unter Fluorchinolonen höher (35%) als unter Rifaximin (15%), wobei die Kohorte der Patienten mit Rifaximin-Prophylaxe mit einer Zahl von 13 Patienten relativ klein war. Bezüglich der Überlebensdaten bei Patienten mit Rezidiv-SBP, die unter antibiotischer Sekundärprophylaxe standen, ergaben sich in unserer Studienkohorte nur sehr geringe Unterschiede in der Wirksamkeit von Fluorchinolonen und Rifaximin. Das Überleben der Patienten war unter Rifaximin (50%) im Vergleich zu Fluorchinolonen (45%) bei diesen Patienten nur minimal erhöht.

Die Bedeutung der SBP-Sekundärprophylaxe ist besonders bei Patienten mit Leberzirrhose und MRE hervorzuheben. In der vorliegenden Studie trat eine MRE-SBP bei vielen Patienten als Rezidiv-SBP auf, und eine Rezidiv-SBP war ein Risikofaktor für das Auftreten einer MRE-SBP ($p=0,001$). Eine Antibiotikaprophylaxe scheint daher auch durch unsere Daten gerechtfertigt.

6.8.2 Einfluss antibiotischer SBP-Sekundärprophylaxe auf die Entwicklung von SBP-Rezidivereignissen

In unserer Studie trat eine Rezidiv-SBP in 80% der Fälle (28/35 Patienten) trotz Einnahme einer antibiotischen SBP-Sekundärprophylaxe auf, in 20% der Fälle (7/35 Patienten) war vorher keine Prophylaxe eingenommen worden. Die hohe Zahl an Rezidivereignissen unter der antibiotischen Sekundärprophylaxe ist möglicherweise auf die Tatsache zurückzuführen, dass bei 17 der 28 Patienten (61%) ein positiver MRE-Nachweis vorlag und die antibiotische Prophylaxe in diesen Fällen nicht ausreichend wirksam war. In 5/28 Fällen (18%) war die Rezidiv-SBP eine MRE-SBP. Bei den Patienten ohne MRE trat eine Rezidiv-SBP trotz Prophylaxe in 11/28 Fällen (39%) auf. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür ist das Vorliegen einer sehr weit fortgeschrittenen Leberzirrhose in dieser Subgruppe mit einem mittleren CLIF-AD-Score dieser Patienten von 70 Punkten und einem mittleren MELD-Score von 17 Punkten sowie dem Vorliegen von massivem Aszites in den meisten Fällen (9/11 Fälle, 83%). Bei diesen Patienten lag somit eine sehr stark eingeschränkte Leberfunktion vor, die durch eine antibiotische SBP-Prophylaxe möglicherweise nicht mehr kompensiert werden konnte. 5 der 11 Patienten (46%) erlagen einem Leberversagen.

Bisher liegen keine Studien zur SBP-Sekundärprophylaxe bei Patienten mit Leberzirrhose und MRE-SBP vor. In diesen Fällen ist bislang ungewiss, ob eine standardmäßig durchgeführte Antibiotikaprophylaxe neue SBP-Episoden verhindern würde¹⁶⁹. Die Patienten unserer Studie unterlagen einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Rezidiv-SBP bei Vorliegen von MRE. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen abermals die Notwendigkeit der Identifizierung lokaler MRE-Prävalenzmuster bei Patienten mit Leberzirrhose und sollten im Allgemeinen anregen, weitere Strategien zur Prophylaxe bakterieller Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose zu erforschen.

6.9 Interpretation und Ausblick

Die mikrobiologischen (Resistenz-)Muster und spezifischen Patientendaten am Universitätsklinikum Frankfurt am Main haben keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit. Dennoch kann unsere Studie mehrere praktische Botschaften liefern.

Das hohe Vorkommen bakterieller Infektionen im Allgemeinen sowie die zunehmende Prävalenz multiresistenter Erreger im Spezifischen stellt eine relevante Bedrohung der Gesundheit von Patienten mit Leberzirrhose dar. Zukünftig sollten daher Anstrengungen unternommen werden, die Diagnostik der MRE-SBP zu beschleunigen und die Effizienz der diagnostischen Maßnahmen zu steigern, sodass Hochrisikopatienten früher identifiziert werden können. Zur Identifizierung der MRE bei Patienten mit einem Hochrisikoprofil für die Entwicklung einer MRE-SBP werden diagnostische Screening-Verfahren als Früherkennungssysteme mit hoher Spezifität und Sensitivität benötigt, die in weiteren randomisierten kontrollierten Studien zu evaluieren sind. Der von uns vorgeschlagene Ansatz nicht-invasiver Screening-Maßnahmen bleibt in nachfolgenden Studien weiter zu untersuchen. Konklusiv sollten nach Identifizierung der MRE-kolonisierten Patienten entsprechende Vorkehrungsmaßnahmen bezüglich des Patientenkontakts und der Krankenhaushygiene getroffen werden, um eine weitere Verbreitung der Organismen zu verhindern. Die Strategien des individuellen, antimikrobiellen Regimes sollten im Rahmen des jeweiligen aktuellen Kontextes sorgfältig

evaluiert werden. Berücksichtigung müssen dabei die aktuelle, lokale Resistenzlage sowie der bisherige Krankheits- und Krankenhausverlauf der Patienten finden.

Weitere wichtige Fragestellungen betreffen neben der antibiotischen Akuttherapie die SBP-Sekundärprophylaxe bei Patienten mit Leberzirrhose und MRE-SBP. Der Einsatz einer Sekundärprophylaxe begründet sich durch die hohe Wahrscheinlichkeit eines Rezidiv-Ereignisses nach überstandener SBP¹²⁸ sowie das Risiko der Entwicklung einer MRE-SBP als Rezidiv-SBP, wie unsere Resultate zeigen. Aus diesem Grund ist die sorgfältige Gabe einer Sekundärprophylaxe bei Patienten mit Risikoprofil für die Entwicklung einer MRE-SBP empfehlenswert. Ein in verschiedenen Studien durchgeführter Vergleich zwischen dem Fluorchinolon Norfloxacin und Rifaximin ergab bisher keine eindeutige Evidenz für ein bestimmtes Antibiotikum, sodass beide Antibiotika in der SBP-Sekundärprophylaxe Anwendung finden können. Bei häufigeren Resistenzen von gram-positiven Erregern gegenüber Fluorchinolonen sowie von uns beobachteten Resistenzraten auf Fluorchinolone von 27% ist der verstärkte Einsatz von Rifaximin zu überlegen. Rifaximin wirkt zusätzlich präventiv auf die Entwicklung rezidivierender Episoden von HE¹⁷⁰.

Die vorliegenden Ergebnisse erfordern bei zunehmender Prävalenz multiresistenter Erreger weiterhin eine Erarbeitung und Verbesserung von Präventivmaßnahmen gefährdeter Patienten, um die Effektivität des Therapiemanagements von Patienten mit Leberzirrhose und MRE zu steigern. Die Wirksamkeit aktueller Strategien zur selektiven Dekontamination des Darms mit Antibiotika sowie innovative Ansätze der nicht-selektiven Dekontamination mit Rifaximin, Probiotika, Prokinetika, Beta-Blockern¹⁷¹ und weiteren Mechanismen werden in Zukunft zu spezifizieren sein, um Dekompensationsereignisse und Multiorganversagen bei Patienten mit Leberzirrhose beschränken zu können. Auf Basis der bakteriellen Translokation als Hauptursache der Entwicklung bakterieller Infektionen und des proinflammatorischen Zustands bei Patienten mit Leberzirrhose wird aktuell an Maßnahmen zur Prävention bakterieller Translokation geforscht. Im Folgenden seien einige Beispiele kurz erwähnt. Rifaximin als Antibiotikum mit Breitspektrum-Aktivität scheint einen direkten Einfluss auf die Bakterienfunktion zu haben,

indem es ihre Fähigkeit zur Translokation beeinträchtigt¹⁷². Probiotika haben einen protektiven Effekt auf die Darmmukosa, indem sie unter anderem eine Kolonisation mit pathogenen Erregern verhindern¹⁷¹. Prokinetika und nicht-selektive Beta-Blocker verbessern die Motilität des Darms, wodurch die Rate der bakteriellen Überwucherung des Darms und der bakteriellen Translokation reduziert wird¹⁷³⁻¹⁷⁴. Gallensäuren als bakteriostatische Substanzen helfen, die Darmbarrierefunktion zu verbessern¹⁷⁵. Der zu den Zytokinen zählende Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor (kurz G-CSF) kann möglicherweise den Immundefekt bei Patienten mit Leberzirrhose verbessern und das Risiko für die Entwicklung einer Sepsis und anderer hepatischer Dekompensationsereignisse reduzieren¹⁷⁶⁻¹⁷⁷. Die Therapie basiert auf einer Repopulation der Leber mit sowohl Hepatozyten als auch nicht-parenchymatösen Zellen wie Immunzellen (z.B. Neutrophile, T-Zellen), die dabei helfen können, Infektionen zu verhindern¹⁷⁸. Die Evidenz für einige dieser Strategien wurde jedoch bisher nur auf Tierversuche beschränkt. Es werden weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit dieser Methoden und Selektion der Patienten, die von diesen Strategien profitieren würden, notwendig sein.

Die Herausforderungen durch Komplikationen der Leberzirrhose werden global vermehrt an Bedeutung gewinnen. P. Marcellin, ein französischer Professor der Hepatologie der Universität Paris, schrieb hinsichtlich chronischer Lebererkrankungen:

„Our role is to increase the awareness of the public, healthcare professionals and public health authorities to encourage active policies for early overall management that will decrease the short- and long-term public health burden of these diseases .“^{179 1}

¹ Deutsche Übersetzung: „Unsere Aufgabe besteht darin, das Bewusstsein der Öffentlichkeit, des medizinischen Personals und der Gesundheitsbehörden zu schärfen, um aktive Maßnahmen für ein frühzeitiges Management zu fördern, das die kurz- und langfristige Belastung der öffentlichen Gesundheit durch diese Krankheiten verringert.“

7 TABELLEN

| Parameter | 1 Punkt | 2 Punkte | 3 Punkte |
|-------------------------|--------------|---|---------------|
| Gesamtbilirubin (mg/dl) | < 2,0 | 2,0-3,0 | > 3,0 |
| Serumalbumin (g/dl) | > 3,5 | 2,8-3,5 | < 2,8 |
| INR (Quick-Wert in %) | < 1,7 (> 70) | 1,71-2,20 (40-70) | > 2,20 (< 40) |
| Aszites (klinisch) | Kein | Geringfügig oder durch Diuretika kontrolliert | Refraktär |
| Enzephalopathie | Keine | Grad 1-2 | Grad 3-4 |

Tab. 1: Child-Pugh-Klassifikation. Aus der möglichen Gesamtpunktzahl zwischen 5 und 15 Punkten erfolgt Einteilung in die Child-Pugh-Stadien A (kompensierte Leberzirrhose), B (leicht dekompenzierte Leberzirrhose) und C (schwer dekompenzierte Leberzirrhose).

| Organ/System | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|----------------|------------------------------------|---|---|--|
| Leber (Bilirubin, mg/dl) | < 1,2 | ≥ 1,2 bis < 2,0 | ≥ 2,0 bis < 6,0 | ≥ 6,0 bis < 12 | ≥ 12 |
| Niere (Kreatinin, mg/dl) | < 1,2 | ≥ 1,2 bis < 2,0 | ≥ 2,0 bis < 3,5 oder Nierenersatztherapie | ≥ 3,5 bis < 5,0 oder Nierenersatztherapie | ≥ 5,0 oder Nierenersatztherapie |
| Gehirn (Grad der HE) | Keine | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 | Grad 4 |
| Blutgerinnung (INR) | < 1,1 | ≥ 1,1 bis < 1,25 | ≥ 1,25 bis < 1,5 | ≥ 1,5 bis < 2,5 | ≥ 2,5 oder Thrombozyten ≤ 20 x10 ⁹ /l |
| Kreislauf (mittlerer arterieller Blutdruck, mmHg) | ≥ 70 | < 70 | Dopamin ≤ 5 µg/kg KG/min oder Dobutamin oder Terlipressin | Dopamin > 5 µg/kg KG/min oder Epinephrin ≤ 0,1 µg/kg KG/min oder Norepinephrin ≤ 0,1 µg/kg KG/min | Dopamin > 15 µg/kg KG/min oder Epinephrin > 0,1 µg/kg KG/min oder Norepinephrin > 0,1 µg/kg KG/min |
| Atmung Horowitz-Quotient (PaO ₂ (mmHg) / FiO ₂ (%)) oder SpO ₂ (%) / FiO ₂ (%) | > 400 > 512 | > 300 bis ≤ 400 > 357 bis ≤ 512 | > 200 bis ≤ 300 > 214 bis ≤ 357 | > 100 bis ≤ 200 > 89 bis ≤ 214 | ≤ 100 ≤ 89 |

Tab. 2: CLIF-SOFA Score. Wie der SOFA-Score beinhaltet auch der CLIF-SOFA Score Teilwerte von 0 bis 4 Punkten für jede der sechs Komponenten (Leber, Niere, Gehirn, Blutgerinnung, Kreislauf, Atmung), wobei höhere Werte auf eine stärkere Organschädigung hinweisen. Insgesamt kann ein Score zwischen 0 bis 24 Punkten erreicht werden, womit eine Auskunft über den Gesamtschweregrad der Organschädigung angegeben werden kann.

| Jahr (Zahl der Patienten mit diagnostizierter Leberzirrhose bei Entlassung) | Harnwegsinfektion | Haut- und subkutane Gewebsinfektion | SBP | Pneumonie | Clostridium difficile-Infektion | Andere Infektionen |
|---|-------------------|-------------------------------------|-----|-----------|---------------------------------|--------------------|
| 1998 (n = 55264) | 9% | 5% | 2% | 2% | 1% | 21% |
| 1999 (n = 59840) | 9% | 5% | 2% | 1% | 1% | 21% |
| 2000 (n = 63561) | 9% | 5% | 2% | 1% | 1% | 21% |
| 2001 (n = 66137) | 9% | 5% | 2% | 1% | 1% | 21% |
| 2002 (n = 72389) | 10% | 5% | 2% | 1% | 1% | 22% |
| 2003 (n = 79663) | 10% | 5% | 3% | 1% | 1% | 22% |
| 2004 (n = 83121) | 11% | 6% | 2% | 1% | 1% | 23% |
| 2005 (n = 83653) | 11% | 6% | 2% | 1% | 1% | 24% |
| 2006 (n = 89090) | 12% | 6% | 2% | 1% | 2% | 25% |
| 2007 (n = 89673) | 12% | 6% | 2% | 1% | 2% | 25% |

Tab. 3: Bakterielle Infektionen bei Patienten mit diagnostizierter Leberzirrhose in den USA. Angegeben ist der jeweilige Anteil der Patienten mit verschiedenen Infektionen unter allen Patienten mit Diagnose einer Leberzirrhose bei Entlassung aus dem Krankenhaus. Die Daten zeigen einen Anstieg der Prävalenz von Infektionen bei hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose.

| Antibiotikagruppe | Leitsubstanz | Enterobakterien | | Pseudomonas aeruginosa | | Acinetobacter baumannii | |
|----------------------------------|-------------------------------|-----------------|-------|--|-------|-------------------------|-------|
| | | 3MRGN | 4MRGN | 3MRGN | 4MRGN | 3MRGN | 4MRGN |
| Acylureidopenicilline | Piperacillin | R | R | Nur eine der 4 Antibiotikagruppen sensibel | R | R | R |
| 3./4.-Generations-Cephalosporine | Cefotaxim und/oder Ceftazidim | R | R | | R | R | R |
| Carbapeneme | Imipenem und/oder Meropenem | S | R | | R | S | R |
| Fluorchinolone | Ciprofloxacin | R | R | | R | R | R |

Tab. 4: Klassifizierung multiresistenter gram-negativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften. Für jede Antibiotikagruppe sind Leitsubstanzen angegeben. R = resistent, S = sensibel.

| Geographische Lokalisation | | Anteil der gegen 3.-Generations-Cephalosporine resistenten Isolate der jeweiligen Spezies | |
|--------------------------------|---|---|------------------------|
| | | <i>E. coli</i> | <i>Klebsiella spp.</i> |
| Europa | | 12% | 28% |
| | Niederlande, Skandinavien | 5-7% | 2-8% |
| | Österreich, Deutschland, Irland, Vereinigtes Königreich | 8-10% | 8-13% |
| | Belgien, Frankreich, Spanien | 10-12% | 16-30% |
| | Tschechische Republik, Ungarn, Portugal | 14-16% | 35-53% |
| | Griechenland, Italien | 20-29% | 55-72% |
| | Bulgarien, Slowakei, Rumänien | 29-40% | 69-75% |
| Vereinigte Staaten von Amerika | | 14% | 23% |
| Lateinamerika | | 25% | 53% |
| | Argentinien, Brasilien | 13-18% | 50-60% |
| | Chile | 24% | 60% |
| | Mexiko | 48% | 33% |
| Asien-Pazifik-Region | | 37% | 26% |
| | Australien, Neuseeland | 2-3% | 8-15% |
| | Malaysia, Philippinen | 18-20% | 35-40% |
| | Hongkong, Südkorea | 25-30% | 8-12% |
| | Thailand, Vietnam | 40-56% | 33-48% |
| | China, Indien | 65-68% | 30-57% |

Tab. 5: Geographische Verteilung von gegen 3.-Generations-Cephalosporine resistenten Isolaten unter *E. coli* und *Klebsiella spp.* Die Gesamtraten der ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae variieren weltweit, wobei die höchsten Raten in Asien für *E. coli* und in Lateinamerika für *K. pneumoniae* zu beobachten sind.

| Anteil an VRE | Geographische Lokalisation |
|---------------|--|
| <1% | Finnland, Frankreich, Island, Schweden |
| 1% bis < 5% | Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Niederlande, Norwegen, Spanien |
| 5% bis < 10% | Deutschland, Italien, Ungarn |
| 10% bis < 20% | Asien-Pazifik-Region, Bulgarien, Kroatien, Slowakei |
| 20% bis < 30% | Kanada, Griechenland, Portugal, Rumänien, Vereinigtes Königreich |
| 40% bis < 50% | Lateinamerika, Irland |
| > 70% | USA |

Tab. 6: Geographische Verteilung von VRE-Isolaten in Krankenhäusern auf der ganzen Welt. Die Prävalenz von VRE ist je nach Kontinent und Land sehr unterschiedlich.

| Studienteilnehmer | | 133 | | | |
|---|----------------------|--------------------------------|---------------------------------|--|--|
| Alter (Jahre) | | 28 – 86 (57) | | | |
| Männlich | | 98 (74%) | | | |
| Beobachtungszeit (Tage) | | 230 (1 – 1529) | | | |
| | | Alle Patienten n=133 (100%) | Patienten mit MRE n=72 (54%) | Patienten mit MRE-SBP n=22 (17%) | Patienten mit kultur- negativer SBP n=58 (44%) |
| Leberparameter | | | | | |
| Leber- Score | MELD | 22 (7- 40) | 23 (11 – 40) | 24 (13 – 40) | 20 (7 – 40)* |
| | CHILD A | 1 (1%) | 1 (1%) | 0 (0%) | 1 (2%) |
| | CHILD B | 35 (26%) | 14 (19%) | 3 (14%) | 21 (36%) |
| | CHILD C | 97 (73%) | 57 (79%) | 19 (86%) | 36 (62%) |
| | CLIF-AD | 62 (32 – 89) | 63 (43 – 88) | 64 (43 – 88) | 59 (32 – 85)* |
| | ALBI | 1,15 (0,35 – 1,9) | 1,17 (0,55 – 1,89) | 1,21 (0,55 – 1,65) | 1,09 (0,35 – 1,9) |
| Ätiologie der Zirrhose ^a | Äthyltoxisch | 80 (60%) | 44 (61%) | 15 (68%) | 37 (64%) |
| | HBV/HCV | 45 (34%) | 23 (32%) | 7 (32%) | 18 (31%) |
| | Andere ^b | 19 (14%) | 11 (15%) | 4 (18%) | 10 (17%) |
| Laborparameter | | | | | |
| Natrium (mmol/l) | | 134 (110 - 159) | 133 (118 - 149) | 132 (118 – 145)* | 136 (122 - 159)* |
| Kreatinin (mg/dl) | | 2,01 (0,45 – 7,66) | 2,08 (0,60 – 7,66) | 2,34 (0,60 – 7,66) | 1,83 (0,45 – 4,61) |
| Bilirubin (mg/dl) | | 6,4 (0,2 – 44,6) | 6,4 (0,4 – 43,1) | 5,9 (0,4 – 18,6) | 6,1 (0,2 – 44,6) |
| Albumin (g/dl) | | 2,8 (1,5 – 4,4) | 2,8 (1,5 – 4,3) | 2,7 (1,5 – 4) | 2,9 (1,8 – 4,4) |
| INR | | 1,73 (1,04 – 3,75) | 1,77 (1,04 – 3,1) | 1,86 (1,04 – 3,1) | 1,59 (1,05 – 2,79)* |
| Leukozyten/µl | | 11,6 (2 – 96,1) | 12,6 (2,7 – 96,1) | 11,8 (3,1 – 23,8) | 12,7 (2,4 – 96,1) |
| CRP (mg/dl) | | 7 (0,2 – 30) | 7 (0,2 – 30) | 7 (0,2 – 28) | 7 (0,5 – 26) |
| Hämoglobin (g/dl) | | 9,9 (5,5 – 15,3) | 9,6 (5,5 – 14,6) | 9,9 (6,3 – 14,6) | 9,7 (5,8 – 14,8) |
| TSH | | 3,9 (<0,01 – 126) | 3,27 (0,03 – 77) | 2 (0,2 – 5,1) | 5,18 (<0,01 – 126)* |
| Neutrophile/ml Aszites | | 3,6 (0,25-31,4) | 3,9 (0,26 – 31,4) | 4,3 (0,26 – 16,4) | 1,81 (0,25 – 9,94)* |
| Klinischer Verlauf | | | | | |
| Hepatische Enzephalopathie | | 88 (66%) | 50 (69%) | 15 (68%) | 35 (60%) |
| Ösophagusvarizenblutung | | 49 (37%) | 30 (42%) | 9 (41%) | 18 (31%) |
| Hepatorenales Syndrom | | 29 (22%) | 16 (22%) | 6 (27%) | 11 (20%) |
| Portalvenenthrombose | | 25 (19%) | 17 (24%) | 5 (23%) | 9 (16%) |
| HCC | | 25 (19%) | 7 (10%)* | 1 (5%) | 14 (24%) |
| Lebertransplantation ^c | | 9 (7%) | 9 (13%)* | 3 (14%) | 1 (2%) |
| Sepsis | Bei SBP- Diagnose | 9 (7%) | 7 (10%) | 5 (23%) | 1 (2%) |
| | Gesamt | 29 (22%) | 21 (29%) | 12 (55)* | 6 (10%) |
| Intensiv- Station | Bei SBP- Diagnose | 67 (50%) | 39 (54%) | 10 (46%) | 27 (47%) |
| | Gesamt | 104 (78%) | 62 (86%)* | 20 (91%) | 38 (66%) |

| | | | | | |
|-------------------|----------------------------|----------|----------|-----------|----------|
| Tod | Gesamt | 58 (44%) | 33 (46%) | 15 (68%)* | 22 (38%) |
| | Durch Sepsis | 18 (14%) | 12 (17%) | 8 (36%)* | 3 (5%)* |
| | Durch anderes ^d | 40 (30%) | 21 (29%) | 7 (31%) | 19 (33%) |
| Tod nach 30 Tagen | | 33 (25%) | 19 (26%) | 9 (41%) | 12 (21%) |
| Tod nach 90 Tagen | | 37 (28%) | 22 (31%) | 10 (46%) | 15 (26%) |

Tab. 7: Charakterisierung des Patientenkollektivs. Angegeben sind Durchschnittswerte für Alter, Beobachtungszeit, MELD-, CLIF-AD- und ALBI-Score sowie Laborparameter. Für alle Durchschnittswerte ist die Spannweite in Klammern angegeben. Für Geschlecht, Child-Pugh-Score und klinischen Verlauf sind absolute Zahlen angegeben, gefolgt vom prozentualen Anteil in Klammern. (*): Bei diesen Patienten wurden signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) im Vergleich zu Patienten ohne Nachweis von MRE, MRE-SBP bzw. mit kultur-positiver SBP ermittelt. (a) Bei 11 Patienten war die Ursache der Leberzirrhose sowohl äthyltoxisch als auch viral bedingt, was insgesamt zu einem Zahlenwert von 146 in der Zeile Ätiologie führt. (b) Leberzirrhose anderer Ätiologie umfasste primär sklerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitis, Alpha-1-Antitrypsinmangel und Zirrhose bedingt durch HBV und Cirrhose cardiaque, mit jeweils $n=1$. (c) Zwei Patienten hatten eine SBP aufgrund einer Re-Zirrhose des Transplantats 11 bzw. 19 Jahre nach der Lebertransplantation, und ein Patient entwickelte eine SBP bei Lebertransplantatversagen. (d) Tod durch andere Ursachen umfasste Leberversagen (10 Patienten), Multiorganversagen (6 Patienten), Laktatazidose (5 Patienten), gastrointestinale Blutungen (4 Patienten), Blutungen außerhalb des Gastrointestinaltraktes (6 Patienten), Atemversagen (4 Patienten), Nierenversagen (2 Patienten), Lebertransplantatversagen und Herzversagen (jeweils 1 Patient).

| Spezies | Lokalisation | | | | | | |
|--|--------------|----------|----------|--------------------------|--------|--------|--------|
| | Aszites | Blut | Rektal | Rachen/ Nase/ Haut | Urin | Wunde | Andere |
| n = 133 Patienten | | | | | | | |
| Gram-positive Organismen (n = 80) | | | | | | | |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 18 (23%) | 1 (1%) | 47 (59%) | 2 (3%) | 3 (4%) | 2 (3%) | 1 (1%) |
| Davon VRE (n = 50) | 8 (10%) | 1 (1%) | | | | | |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 10 (13%) | 8 (10%) | - | - | - | - | - |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 7 (9%) | 4 (5%) | | | | | |
| Davon MRSA (n = 5) | 1 (1%) | 1 (1%) | 2 (2%) | 5 (6%) | 1 (1%) | 1 (1%) | 1 (1%) |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 4 (5%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 4 (5%) | 1 (1%) | 1 (1%) | - | - | 1 (1%) | - |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 3 (4%) | 2 (3%) | 2 (3%) | - | 3 (4%) | - | - |
| <i>Streptococcus mitis/oralis</i> | 3 (4%) | 1 (1%) | - | - | - | - | - |
| <i>Micrococcus luteus</i> | 3 (4%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 2 (3%) | 1 (1%) | - | - | - | - | - |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 2 (3%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Streptococcus salivarius</i> | 2 (3%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Staphylococcus hominis</i> | 1 (1%) | 1 (1%) | - | - | - | - | - |
| <i>Staphylococcus capitis</i> | 1 (1%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Enterococcus hirae</i> | 1 (1%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Enterococcus gallinarum</i> | 1 (1%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Streptococcus gordonii</i> | 1 (1%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Streptococcus anginosus</i> | 1 (1%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Streptococcus gallolyticus</i> | 1 (1%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Streptococcus parasanguis</i> | 1 (1%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Clostridium tertium</i> | 1 (1%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> | 1 (1%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Bacillus simplex</i> | 1 (1%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Bacillus species</i> | 1 (1%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Bacillus cereus</i> | 1 (1%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | 1 (1%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Propionibacterium acnes</i> | 1 (1%) | - | - | - | - | - | - |
| Gram-negative Organismen (n = 67) | | | | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 31 (46%) | 10 (15%) | 19 (28%) | 2 (3%) | 2 (3%) | - | 1 (2%) |
| Davon ESBL / ESBL+QR | 10 (15%) | 2 (3%) | | | | | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 7 (10%) | 5 (8%) | 13 (19%) | 6 (9%) | 1 (2%) | 1 (2%) | 1 (2%) |
| Davon ESBL | 2 (3%) | 1 (2%) | 1 (2%) | | | | 1 (2%) |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 1 (2%) | - | 3 (5%) | - | - | - | - |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 2 (3%) | - | 1 (2%) | 1 (2%) | - | - | - |
| <i>Citrobacter koseri</i> | 1 (2%) | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | | |
|------------------------------------|--------|--------|---|---|---|---|---|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 1 (2%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Pseudomonas putida</i> | 1 (2%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Serratia marcescens</i> | 1 (2%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Providencia rettgeri</i> | 1 (2%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Aeromonas veronii</i> | - | 1 (2%) | - | - | - | - | - |
| <i>Aeromonas hydrophila/caviae</i> | - | 1 (2%) | - | - | - | - | - |
| Candida spp. (n = 8) | | | | | | | |
| <i>Candida albicans</i> | 5 (4%) | 2 (2%) | - | - | - | - | - |
| <i>Candida glabrata</i> | 2 (2%) | 2 (2%) | - | - | - | - | - |
| <i>Candida famata</i> | 1 (1%) | - | - | - | - | - | - |
| <i>Candida tropicalis</i> | 1 (1%) | 1 (1%) | - | - | - | - | - |

Tab. 8: Erreger bei Patienten mit SBP und MRE-Screening. Die Tabelle gibt eine Übersicht über die mikrobiologischen Funde aller positiven Aszites- und Blutkulturen. Die Daten der Rektal-, Rachen-, Nasen-, Haut- und Wundabstriche sowie des Urins und anderer Lokalisationen beschränken sich auf MRE-Nachweise. Bei einigen Patienten lag die gleiche Spezies in multiplen Lokalisationen vor. Abkürzungen: ESBL = extended- spectrum beta-lactamases. QR = Fluorchinolonresistenz

| Erreger in der Asziteskultur | Anteil an Erregern |
|--|---|
| | Kultur-positive Parazentese (n=75) |
| Gram-positiv insgesamt | 50 (67%) |
| Gram-negativ insgesamt | 46 (61%) |
| Gram-positiv & gram-negativ zeitgleich | 6 (8%) |
| Gram-positiv & gram-negativ zeitversetzt | 9 (12%) |
| | Kultur-negative Parazentese (n=58) |

Tab. 9: Kultur-positive und kultur-negative Asziteskulturen. Die Tabelle gibt eine Übersicht über den Anteil an gram-positiven und gram-negativen Organismen bei mono- bzw. polymikrobiellen Parazentesen.

| Initiale antibiotische Therapie | Erreger direkt getroffen | | | Antibiotikatherapie umgestellt | |
|---------------------------------|--------------------------|---------|----------|--------------------------------|----------|
| | Ja | Nein | Zensiert | Ja | Nein |
| Carbapeneme (n=68) | 28 (41%) | 8 (12%) | 32 (47%) | 44 (65%) | 24 (35%) |
| Cephalosporine (n=36) | 8 (22%) | 4 (11%) | 24 (67%) | 17 (47%) | 19 (53%) |
| Glykopeptide (n=33) | 17 (52%) | 1 (3%) | 15 (46%) | 20 (61%) | 13 (39%) |
| Fluorchinolone (n=21) | 5 (24%) | 6 (29%) | 10 (48%) | 10 (48%) | 11 (52%) |
| Piperacillin/Tazobactam (n=17) | 3 (18%) | 2 (12%) | 12 (71%) | 8 (47%) | 9 (53%) |
| Tigecyclin (n=6) | 2 (33%) | 1 (17%) | 3 (50%) | 5 (83%) | 1 (17%) |

Tab. 10: Initiale Antibiotikatherapie bei SBP-Diagnosestellung. Die Tabelle stellt den Anteil an direkt getroffenen Organismen bei antibiotischer Mono- oder Kombinationstherapie sowie die Häufigkeit der Umstellung der initialen antibiotischen Therapie dar.

| Patienten mit SBP-Sekundärprophylaxe | Tod insgesamt (n=30) | der Nachbeobachtung verloren gegangen (n=75) |
|--------------------------------------|----------------------|--|
| Fluorchinolone (n=65) | 23 (35%) | 42 (65%) |
| Rifaximin (n=13) | 2 (15%) | 11 (85%) |
| TIPS (n=9) | 2 (22%) | 7 (78%) |
| Lebertransplantation (n=6) | 3 (50%) | 3 (50%) |
| Keine Prophylaxe (n=12) | 0 (0%) | 12 (100%) |

Tab. 11: Mortalität von Patienten mit antibiotischer SBP-Sekundärprophylaxe oder kurativer Behandlung. Gründe für den Nichterhalt einer SBP-Prophylaxe waren folgende: Entlassung in ein anderes Krankenhaus oder eine Rehabilitationsklinik mit weitergeführter intravenöser Antibiotikatherapie (n=3), Verlegung in die Palliativmedizin (n=3), rezidivierende Infektionen durch Clostridium difficile (n=1) und andere, nicht identifizierbare Ursachen (n=5).

| Patienten mit Rezidiv-SBP | Überleben (n=16) | Tod insgesamt (n=19) | Tod nach 30 Tagen (n=5) |
|--|------------------|----------------------|-------------------------|
| mit SBP-Sekundärprophylaxe (n=28) | | | |
| Fluorchinolone (n=20) | 9 (45%) | 11 (55%) | 3 (15%) |
| Rifaximin (n=8) | 4 (50%) | 4 (50%) | 0 |
| TIPS (n=2) | 0 | 2 (100%) | 0 |
| Lebertransplantation (n=5) | 2 (40%) | 3 (60%) | 0 |
| ohne SBP-Sekundärprophylaxe (n=7) | | | |
| | 3 (43%) | 4 (57%) | 2 (29%) |

Tab. 12: Überlebensdaten von Patienten mit Rezidiv-SBP mit und ohne antibiotische(r) SBP-Sekundärprophylaxe. Von den insgesamt verstorbenen Patienten mit Rezidiv-SBP lag der Todeszeitpunkt der nicht in der Tabelle aufgeführten Patienten jenseits von 90 Tagen.

| Klinischer Verlauf aller Patienten (n=133) | Vor / bei SBP-Nachweis | Nach SBP-Nachweis |
|--|------------------------|-------------------|
| Hepatische Enzephalopathie (n=88) | 88 (100%) | - |
| Ösophagusvarizenblutung (n=49) | 43 (88%) | 6 (12%) |
| Hepatorenales Syndrom (n=50) | 29 (58%) | 21 (42%) |
| Pfortaderthrombose (n=25) | 22 (88%) | 3 (12%) |
| Hepatozelluläres Karzinom (n=24) | 18 (75%) | 6 (25%) |
| Lebertransplantation (n=9) | 3 (33%) | 6 (67%) |
| Sepsis (n=29) | 9 (31%) | 20 (69%) |
| Aufenthalt auf Intensivstation (n=104) | 67 (64%) | 37 (36%) |
| Tod durch Sepsis (n=18) | 7 (39%) | 11 (61%) |

Tab. 13: Klinische Verlaufsdaten aller Patienten. Die Tabelle liefert eine Übersicht über das Auftreten von Komplikationen vor oder am Datum der ersten SBP-Episode bzw. nach der ersten SBP-Episode.

| Multiresistente Erreger n=72 Patienten ^a | | Lokalisation | | | | | | |
|--|------------|----------------|---------------|-----------------|--------------------------|---------------|---------------|---------------|
| MRGN-Bakterien (n=42, 58%) | | Aszites | Blut | Rektal | Rachen/ Nase/ Haut | Urin | Wunde | Andere |
| <i>E. coli</i> | ESBL+ QR | 8 (11%) | 3 (4%) | 16 (22%) | 2 (3%) | 2 (3%) | - | 1 (1%) |
| | ESBL | 2 (3%) | - | 3 (4%) | - | 1 (1%) | - | - |
| <i>K. pneumoniae</i> | ESBL+ QR | - | 2 (3%) | 7 (10%) | 2 (3%) | 1 (1%) | - | - |
| | CR + QR | - | - | 2 (3%) | - | - | - | - |
| | ESBL | 2 (3%) | 2 (3%) | 4 (6%) | 4 (6%) | - | 1 (1%) | 1 (1%) |
| <i>P. aeruginosa</i> | CR + QR | - | - | 1 (1%) | 1 (1%) | 1 (1%) | - | - |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | CephR | - | - | - | - | 1 (1%) | - | - |
| | CephR/QR | - | - | 2 (3%) | - | 2 (3%) | - | - |
| <i>Citrobacter freundii</i> | CephR | - | - | 2 (3%) | - | - | - | - |
| | CephR + QR | - | - | 1 (1%) | - | - | - | - |
| <i>S. maltophilia</i> | Kein MRE | 2 (3%) | - | 1 (1%) | - | - | - | - |
| VRE (n=50, 69%) | | 8 (11%) | 1 (1%) | 47 (65%) | 2 (3%) | 3 (4%) | 2 (3%) | 1 (1%) |
| MRSA (n=5, 7%) | | 1 (1%) | - | 1 (1%) | 7 (10%) | 1 (1%) | 2 (3%) | - |

Tab. 14: Lokalisation der MRE und *S. maltophilia* bei Patienten mit SBP. Ein Patient war sowohl für ESBL+QR *E. coli* als auch für VRE positiv, was zum Nachweis von insgesamt 23 MRE im Aszites führte. *S. maltophilia* wird offiziell nicht als MRE klassifiziert, wurde aber dennoch aufgrund seiner intrinsischen Resistenz gegenüber Carbapenemen als relevanter Erreger erachtet. Abkürzungen: QR = Fluorchinolonresistenz, CR = Carbapenemresistenz, CephR = Cephalosporinresistenz. Extended-spectrum β -lactamases (ESBL)-produzierende *Enterobacteriaceae* sowie *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* mit Resistenz gegen Piperacillin, jegliche 3./4. Generation Cephalosporine (Ceph) und Fluorchinolone (QR) +/- Carbapeneme (CR). (a) multiple MRE-Stämme wurden bei 24 Patienten nachgewiesen, somit wurden 22 Patienten positiv für MRGN-Bakterien und VRE, ein Patient für MRSA und VRE und ein Patient für MRGN-Bakterien, MRSA und VRE getestet.

| Patient | Erster MRE | Lokalisation des ersten MRE | Weitere MRE | Lokalisation der weiteren MRE |
|---------|------------------------------|-----------------------------|--|-------------------------------|
| A | <i>E. coli</i> ESBL/QR | Aszites | <i>K. pneumoniae</i> ESBL / QR | Rektal |
| | | | VRE | Rektal |
| B | <i>E. coli</i> ESBL/QR | Urin | <i>K. pneumoniae</i> CR | Rektal |
| | | | <i>P. aeruginosa</i> CephR / QR / CR | Rektal |
| | | | VRE | Rektal |
| C | <i>K. pneumoniae</i> ESBL/QR | Rektal | <i>E. coli</i> CephR / QR | Rektal |
| | | | <i>Enterobacter cloacae</i> CephR / QR | Rektal |
| | | | VRE | Rektal |
| D | <i>E. coli</i> ESBL/QR | Rektal | MRSA | Nase |
| | | | VRE | Rektal |
| E | <i>E. coli</i> ESBL/QR | Aszites | VRE | Rektal |
| | | | <i>Enterobacter cloacae</i> CephR / QR | Urin |
| F | <i>K. pneumoniae</i> ESBL/QR | Trachealsekret, rektal | VRE | Rektal |
| | | | <i>P. aeruginosa</i> CephR / QR / CR | Rektal |
| G | VRE | Rektal | <i>K. pneumoniae</i> ESBL / QR | Rektal |
| H | <i>E. coli</i> ESBL/QR | Rektal | VRE | Rektal |
| I | VRE | Rektal | <i>S. maltophilia</i> | Rektal |
| | | | <i>E. coli</i> ESBL / QR | Rektal |
| J | VRE | Rektal | 3MRGN <i>K. pneumoniae</i> ESBL / QR | Urin |
| K | <i>E. coli</i> ESBL/QR | Rektal, Aszites | VRE | Rektal |
| L | VRE | Rektal | MRSA | Rachen |
| M | VRE | Aszites | <i>E. coli</i> ESBL / QR | Rektal |
| N | 3MRGN <i>E. coli</i> ESBL/QR | Blut, Aszites | VRE | Rektal |

Tab. 15: Patienten mit multiplen Nachweisen von MRE und *S. maltophilia*. Die Tabelle gibt eine Übersicht über die Resistenzen und jeweiligen Lokalisationen der MRE-Nachweise. Abkürzungen: QR = Fluorchinolonresistenz, CR = Carbapenemresistenz, CephR = Cephalosporinresistenz

| Zeit nach dem ersten positiven Screening | Sensitivität | Spezifität | Positiv prädiktiver Wert | Negativ prädiktiver Wert |
|--|--------------|------------|--------------------------|--------------------------|
| 30 Tage | 77% | 50% | 10% | 83% |
| 90 Tage | 87% | 50% | 19% | 76% |
| 1 Jahr | 92% | 62% | 34% | 62% |
| 2 Jahre | 95% | 71% | 52% | 48% |

Tab. 16: Zeit-abhängige Sensitivität und Spezifität des rektalen MRE-Screenings zur Vorhersage der Entwicklung einer MRE-SBP. Die Berechnung schließt alle 132 Patienten mit SBP und rektalem MRE-Screening ein.

| MRE-SBP (n=21) aufgrund von | Lokalisation | | | | | |
|--|----------------|------------------------|-------------|--|---------------------------|---------------------------|
| | Rektal n=18 | Rachen/ Haut n=2 | Blut n=5 | Körper- flüssigkeit ^a n=3 | Wunde/ chirurg. n=3 | Gerät ^b n=2 |
| MRGN-Bakterien und <i>S. maltophilia</i> (n=13) | | | | | | |
| <i>K. pneumoniae</i> ESBL (n=2) | 1 | - | 2 | - | - | 1 |
| <i>E. coli</i> ESBL + QR (n=9) | 7 | 1 | 2 | 1 | 1 | - |
| <i>S. maltophilia</i> (n=2) | 1 | - | - | 1 | - | - |
| gram-positive Organismen (n=8) | | | | | | |
| VRE (n=7) | 6 | - | 1 | - | 1 | - |
| MRSA (n=1) | 1 | 1 | - | - | 1 | 1 |
| VRE + MRGN-Bakterien (n=1) | | | | | | |
| <i>E. coli</i> ESBL + QR | 1 | - | - | - | - | - |
| VRE | 1 | - | - | 1 | - | - |

Tab. 17: Lokalisation der MRE und *S. maltophilia* in weiteren Körperteilen bei Patienten mit MRE-SBP. Nur Bakterienstämme aus den Asziteskulturen und den oben genannten Lokalisationen werden dargestellt. Ein Patient wurde aufgrund eines unvollständigen MRE-Screenings von der Analyse ausgeschlossen, wodurch die Tabelle 21 Patienten umfasst. (a) Körperflüssigkeit beinhaltet Trachealsekret (*S. maltophilia*), Gallenflüssigkeit (VRE) und Pleurasekret (*E. coli*); (b) Medizinprodukte mit positivem MRE-Nachweis umfassen linksventrikuläres Herzunterstützungssysteme (MRSA) und Shaldon-Katheter (*K. pneumoniae*).

| Pathogen | Resistenzmuster | | | |
|--|-----------------|----------------------|-------------------------|--|
| | ESBL | Carbapenem-resistenz | Fluorchinolon-resistenz | Teicoplanin (± Tigecyclin / Linezolid ^a) |
| Gram-negative Organismen (n=13) | | | | |
| <i>E. coli</i> (n=10) | 10 | - | 8 | - |
| <i>K. pneumoniae</i> (n=2) | 2 | - | - | - |
| <i>S. maltophilia</i> (n=2) | - | - | - | - |
| Gram-positive Organismen (n=8) | | | | |
| VRE (n=8) | - | - | 8 | 4 |
| MRSA (n=1) | - | - | 1 | - |

Tab. 18: Resistenzmuster der Erreger bei Patienten mit MRE-SBP. Die genannten Erreger wurden sowohl im MRE-Screening als auch in den Asziteskulturen der Patienten nachgewiesen. (a) Von den Patienten mit VRE und Teicoplanin-Resistenz waren jeweils 2/4 zusätzlich gegen Tigecyclin bzw. Linezolid resistent.

| | 22 Patienten mit MRE-SBP aufgrund von | | | | |
|------------------------------|--|----------------------------------|------------------------------|------------|-------------|
| | <i>E. coli</i> ESBL ± Fluorchinolon-resistenz n=9 | <i>K. pneumoniae</i> ESBL n=2 | <i>S. maltophilia</i> n=2 | VRE n=8 | MRSA n=1 |
| Rezidiv-SBP (n=8) | - | 2 | 1 | 4 | - |
| Sepsis insgesamt (n=12) | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| Sepsis bei SBP-Nachweis n=5) | 1 | 1 | 1 | 2 | - |
| Intensivstation (n=19) | 2 | 2 | 2 | 8 | 1 |
| Tod (n=15) | 2 | 2 | 2 | 6 | 1 |
| Tod durch Sepsis (n=8) | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 |
| Tod durch anderes* (n=7) | 1 | 1 | - | 4 | - |

Tab. 19: Klinischer Verlauf bei Patienten mit MRE-SBP, sortiert nach Pathogenen. (*) Tod durch anderes umfasste Laktatazidose (n=3), hämorrhagischer Schock aufgrund von Varizenblutung (n=2), terminale Niereninsuffizienz (n=1) und Multiorganversagen (n=1).

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Fukui H, Saito H, Ueno Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(7):629-650.
2. Hackl C, Schlitt HJ, Renner P, Lang SA. Liver surgery in cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2016;22(9):2725-2735.
3. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-851.
4. Lim Y-S, Kim WR. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. *Clin Liver Dis*. 2008;12(4):733-746, vii.
5. Klassifikation und Pathologie. In: *Gastroenterologie in Klinik Und Praxis*. 2008th ed. Thieme Verlag; 2008. <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/pdf/10.1055/b-0034-79954.pdf>.
6. van Erpecum KJ. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2006;(243):79-84.
7. Grattagliano I, Ubaldi E, Bonfrate L, Portincasa P. Management of liver cirrhosis between primary care and specialists. *World J Gastroenterol*. 2011;17(18):2273-2282.
8. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2013;110(6):85-91.
9. Garbuzenko DV. Contemporary concepts of the medical therapy of portal hypertension under liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(20):6117-6126.
10. Trautwein C, Zeuzem S. Komplikationen der Leberzirrhose. *Gastroenterol*. 2016;11(1):1-3.
11. Riemann JF. *Gastroenterologie in Klinik und Praxis: Das komplette Referenzwerk für Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag; 2007.
12. Buresi M, Hull R, Coffin CS. Venous thromboembolism in cirrhosis: A review of the literature. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(12):905.
13. Li T, Chiang JYL. Bile Acid Signaling in Metabolic Disease and Drug Therapy. *Pharmacol Rev*. 2014;66(4):948.

14. Bernardi M, Maggioli C, Zaccherini G. Human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *Crit Care*. 2012;16(2):211.
15. Frederick RT. Current Concepts in the Pathophysiology and Management of Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;7(4):222-233.
16. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015;13(12):2048.
17. Rahimi RS, Rockey DC. Hepatic encephalopathy: how to test and treat. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(3):265-271.
18. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(12):1147-1161.
19. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*.:n/a-n/a.
20. Almdal TP, Sørensen TI. Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark, 1981 to 1985: analysis of hospitalization registry data. The Danish Association for the Study of the Liver. *Hepatol Baltim Md*. 1991;13(4):650-655.
21. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-649.
22. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2877.
23. Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, et al. MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol*. 2002;36(4):494-500.
24. Montgomery A, Ferral H, Vasan R, Postoak DW. MELD score as a predictor of early death in patients undergoing elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) procedures. *Cardiovasc*

- Intervent Radiol.* 2005;28(3):307-312.
25. Rostved AA, Lundgren JD, Hillingsø J, Peters L, Mocroft A, Rasmussen A. MELD score measured day 10 after orthotopic liver transplantation predicts death and re-transplantation within the first year. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(11):1360-1366.
 26. Trotter JF, Brimhall B, Arjal R, Phillips C. Specific laboratory methodologies achieve higher model for endstage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2004;10(8):995-1000.
 27. Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, Smith AD, Arjal R, Kenison J. Changes in international normalized ratio (INR) and model for endstage liver disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2007;7(6):1624-1628.
 28. Jalan R, Pavesi M, Saliba F, et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2015;62(4):831-840.
 29. Silva PESE, Fayad L, Lazzarotto C, et al. Single-centre validation of the EASL-CLIF consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2015;35(5):1516-1523.
 30. Lee M, Lee J-H, Oh S, et al. CLIF-SOFA scoring system accurately predicts short-term mortality in acutely decompensated patients with alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2015;35(1):46-57.
 31. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1426-1437, 1437.e1-9.
 32. Chen B, Lin S. Albumin-bilirubin (ALBI) score at admission predicts possible outcomes in patients with acute-on-chronic liver failure. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(24).

33. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet Lond Engl.* 2014;383(9930):1749-1761.
34. Fernandez M. Molecular pathophysiology of portal hypertension. *Hepatology Baltim Md.* 2015;61(4):1406-1415.
35. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2010;362(9):823-832.
36. Lerschmacher O, Koch A, Streetz K, Trautwein C, Tacke F. [Management of decompensated liver cirrhosis in the intensive care unit]. *Med Klin Intensivmed Notfallmedizin.* 2013;108(8):646-656.
37. Moore CM. Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *World J Hepatol.* 2013;5(5):251.
38. Pedersen JS, Bendtsen F, Møller S. Management of cirrhotic ascites. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(3):124-137.
39. Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(10):1237-1248.
40. Maschmeier M, Hüsing A, Schmidt H, Kabar I. Dekompensierte Leberzirrhose: intensivmedizinische Aspekte. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(20):1514-1516.
41. Moreau R, Jalan R, Arroyo V. Acute-on-Chronic Liver Failure: Recent Concepts. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(1):81-85.
42. Leung JC-F, Loong TC-W, Pang J, Wei JL, Wong VW-S. Invasive and non-invasive assessment of portal hypertension. *Hepatology Int.* March 2017.
43. Suk KT. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2014;20(1):6-14.
44. Trebicka J, Hennenberg M, Schulze Pröbsting A, et al. Role of beta3-adrenoceptors for intrahepatic resistance and portal hypertension in liver cirrhosis. *Hepatology Baltim Md.* 2009;50(6):1924-1935.
45. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology.* 2008;134(6):1715-1728.
46. Okumura H, Aramaki T, Katsuta Y. Pathophysiology and epidemiology of portal hypertension. *Drugs.* 1989;37 Suppl 2:2-12; discussion 47.
47. Hennenberg M, Trebicka J, Sauerbruch T, Heller J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut.* 2008;57(9):1300-

- 1314.
48. Benoit JN, Granger DN. Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension. *Semin Liver Dis.* 1986;6(4):287-298.
 49. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology.* 1987;7(1):122-128.
 50. Henriksen JH, Winkler K. Transvascular escape rate of albumin in liver cirrhosis, and its possible role in formation of ascites. *Scand J Gastroenterol.* 1977;12(7):877-884.
 51. Witte CL, Witte MH, Dumont AE. Lymph imbalance in the genesis and perpetuation of the ascites syndrome in hepatic cirrhosis. *Gastroenterology.* 1980;78(5 Pt 1):1059-1068.
 52. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatol Baltim Md.* 2003;37(4):902-908.
 53. Villanueva C, López-Balaguer JM, Aracil C, et al. Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;40(5):757-765.
 54. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatol Baltim Md.* 1985;5(3):419-424.
 55. Viallet A, Marleau D, Huet M, et al. Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. Relationship between bleeding varices and the portohepatic gradient. *Gastroenterology.* 1975;69(6):1297-1300.
 56. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology.* 2006;131(5):1611-1624.
 57. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1990;99(5):1401-1407.
 58. Albillos A, Bañares R, González M, et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a

- meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(5):1116-1126.
59. Lebrech D, Poynard T, Hillon P, Benhamou JP. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study. *N Engl J Med*. 1981;305(23):1371-1374.
 60. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the international Ascites club. *Hepatology*. 2003;38(1):258-266.
 61. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology*. 1983;84(5 Pt 1):961-968.
 62. Pillai AK, Andring B, Patel A, Trimmer C, Kalva SP. Portal hypertension: a review of portosystemic collateral pathways and endovascular interventions. *Clin Radiol*. 2015;70(10):1047-1059.
 63. Bureau C, Thabut D, Oberti F, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology*. 2017;152(1):157-163.
 64. Pateria P, Jeffrey GP, Garas G, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Indications, complications, survival and its use as a bridging therapy to liver transplant in Western Australia. *J Med Imaging Radiat Oncol*. January 2017.
 65. Gur I, Diggs BS, Orloff SL. Surgical portosystemic shunts in the era of TIPS and liver transplantation are still relevant. *HPB*. 2014;16(5):481-493.
 66. Veldt BJ, Lainé F, Guillygomarc'h A, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol*. 2002;36(1):93-98.
 67. Fernández J, Bert F, Nicolas-Chanoine M-H. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *J Hepatol*. 2016;65(5):1043-1054.
 68. Singal AK, Salameh H, Kamath PS. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalised patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*.

- 2014;40(1):105-112.
69. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1246-1256, 1256.e1-5.
 70. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):26-42.
 71. Mattos AA de, Costabeber AM, Lionço LC, Tovo CV. Multi-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis: A new step in management? *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(39):14079.
 72. Hackstein C-P, Assmus LM, Welz M, et al. Gut microbial translocation corrupts myeloid cell function to control bacterial infection during liver cirrhosis. *Gut*. 2017;66(3):507-518.
 73. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2011;9(9):727-738.
 74. Cai J, Zhang M, Han T, Jiang H-Q. Characteristics of infection and its impact on short-term outcome in patients with acute-on-chronic liver failure. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(37):e8057.
 75. Saile B, Ramadori G. Fibrogenese – Zirrhose. *Gastroenterol*. 2007;2(4):228-237.
 76. Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol*. 2016;8(6):307-321.
 77. Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis-bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(11):1116-1131.
 78. Lippi G, Danese E, Cervellin G, Montagnana M. Laboratory diagnostics of spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2014;430:164-170.
 79. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol*. 2000;32(1):142-153.
 80. Lata J, Stiburek O, Kopacova M. Spontaneous bacterial peritonitis: A severe complication of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol WJG*.

- 2009;15(44):5505-5510.
81. Peck KR, Cheong HS, Kang C-I, et al. Clinical Significance and Outcome of Nosocomial Acquisition of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Liver Cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(9):1230-1236. d
 82. Bruns T, Stallmach A. Spontan-bakterielle und sekundäre Peritonitis bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites. *Zentralblatt Für Chir - Z Für Allg Visz Thorax- Gefäßchirurgie*. 2014;139(02):160-167.
 83. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;58(5):911-921.
 84. Lachar J, Bajaj JS. Changes in the Microbiome in Cirrhosis and Relationship to Complications: Hepatic Encephalopathy, Spontaneous Bacterial Peritonitis, and Sepsis. *Semin Liver Dis*. 2016;36(4):327-330.
 85. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;60(1):197-209.
 86. Bernardi M. Spontaneous bacterial peritonitis: from pathophysiology to prevention. *Intern Emerg Med*. 2010;5 Suppl 1:S37-44.
 87. Sipeki N, Antal-Szalmas P, Lakatos PL, Papp M. Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2564-2577.
 88. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014;61(6):1385-1396.
 89. Thanopoulou AC, Koskinas JS, Hadziyannis SJ. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP): clinical, laboratory, and prognostic features: A single-center experience. *Eur J Intern Med*. 2002;13(3):194-198.
 90. Oladimeji AA, Temi AP, Adegunle AE, Taiwo RH, Ayokunle DS. Prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis with ascites. *Pan Afr Med J*. 2013;15.
 91. Fernández J, Bauer TM, Navasa M, Rodés J. Diagnosis, treatment and prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000;14(6):975-990.
 92. Friedrich K, Nüsse S, Rehlen T, Stremmel W, Mischnik A, Eisenbach C. Microbiology and resistance in first episodes of spontaneous bacterial peritonitis: implications for management and prognosis. *J Gastroenterol*

- Hepatol.* 2016;31(6):1191-1195.
93. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Lahanas A, Xanthaki A, Kontou-Kastellanou C, Archimandritis AJ. Increasing frequency of Gram-positive bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2005;25(1):57-61.
 94. Fernández J, Acevedo J, Castro M, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology.* 2012;55(5):1551-1561.
 95. Fernández J, Acevedo J. New antibiotic strategies in patients with cirrhosis and bacterial infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(12):1495-1500.
 96. Foris LA, Stapleton MT. Spontaneous Bacterial Peritonitis. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448208/>.
 97. Acevedo J, Silva A, Prado V, Fernández J. The new epidemiology of nosocomial bacterial infections in cirrhosis: therapeutical implications. *Hepatol Int.* 2013;7(1):72-79.
 98. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatol Baltim Md.* 2002;35(1):140-148.
 99. Alexopoulou A, Papadopoulos N, Eliopoulos DG, et al. Increasing frequency of gram-positive cocci and gram-negative multidrug-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2013;33(7):975-981.
 100. Ferstl PG, Filmann N, Brandt C, et al. The impact of carbapenem resistance on clinical deterioration and mortality in patients with liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2017;37(10):1488-1496.
 101. Oliveira AM, Branco JC, Barosa R, et al. Clinical and microbiological characteristics associated with mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a multicenter cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(10):1216-1222.
 102. Piroth L, Pechinot A, Di Martino V, et al. Evolving epidemiology and antimicrobial resistance in spontaneous bacterial peritonitis: a two-year observational study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:287.

103. Alexopoulou A, Vasilieva L, Agiasotelli D, et al. Extensively drug-resistant bacteria are an independent predictive factor of mortality in 130 patients with spontaneous bacterial peritonitis or spontaneous bacteremia. *World J Gastroenterol*. 2016;22(15):4049-4056.
104. Tandon P, Delisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2012;10(11):1291-1298.
105. Piano S, Romano A, Rosi S, Gatta A, Angeli P. Spontaneous bacterial peritonitis due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: the last therapeutic challenge. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(10):1234-1237.
106. Friedrich-Rust M, Wanger B, Heupel F, et al. Influence of antibiotic-regimens on intensive-care unit-mortality and liver-cirrhosis as risk factor. *World J Gastroenterol*. 2016;22(16):4201-4210.
107. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;18(3):268-281.
108. Kallen AJ, Hidron AI, Patel J, Srinivasan A. Multidrug resistance among gram-negative pathogens that caused healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):528-531.
109. Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(10):1311-1354.
110. García-Tello A, Gimbernat H, Redondo C, et al. Prediction of infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: development of a clinical decision-making nomogram. *Scand J Urol*. 2017;0(0):1-6.

111. Rood IG, Li Q. Review: Molecular detection of extended spectrum- β lactamase- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a clinical setting. *Diagn Microbiol Infect Dis*. August 2017.
112. Lee J-H, Yoon J-H, Kim BH, et al. Enterococcus: not an innocent bystander in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(1):21.
113. Pan S-C, Wang J-T, Chen Y-C, Chang Y-Y, Chen M-L, Chang S-C. Incidence of and Risk Factors for Infection or Colonization of Vancomycin-Resistant Enterococci in Patients in the Intensive Care Unit. *PLoS ONE*. 2012;7(10).
114. Lutz P, Nischalke HD, Krämer B, et al. Antibiotic resistance in healthcare-related and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(1):44-52.
115. Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, et al. The Spread of Multi Drug Resistant Infections Is Leading to an Increase in the Empirical Antibiotic Treatment Failure in Cirrhosis: A Prospective Survey. *PLoS ONE*. 2015;10(5).
116. Ho J, Tambyah PA, Paterson DL. Multiresistant Gram-negative infections: a global perspective. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(6):546-553.
117. van Duijn PJ, Dautzenberg MJD, Oostdijk EAN. Recent trends in antibiotic resistance in European ICUs. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(6):658-665.
118. Zinn CS, Westh H, Rosdahl VT, Sarisa Study Group. An international multicenter study of antimicrobial resistance and typing of hospital *Staphylococcus aureus* isolates from 21 laboratories in 19 countries or states. *Microb Drug Resist Larchmt N*. 2004;10(2):160-168.
119. Mutters NT, Günther F, Sander A, Mischnik A, Frank U. Influx of multidrug-resistant organisms by country-to-country transfer of patients. *BMC Infect Dis*. 2015;15.
120. Al-Jasser AM. *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim – sulfamethoxazole: an increasing problem. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006;5:23.

121. Tekçe YT, Erbay A, Cabadak H, Sen S. Tigecycline as a therapeutic option in *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Chemother Florence Italy*. 2012;24(3):150-154.
122. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
123. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). springermedizin.de. <https://www.springermedizin.de/vancomycin-resistente-enterokokken-vre/8012448>.
124. Infektionsschutzgesetz. In: *Wikipedia*. ; 2017. <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Infektionsschutzgesetz&oldid=168918821>.
125. Blanche P, Dartigues J-F, Jacqmin-Gadda H. Estimating and comparing time-dependent areas under receiver operating characteristic curves for censored event times with competing risks. *Stat Med*. 2013;32(30):5381-5397.
126. Fiore M, Maraolo AE, Gentile I, et al. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis antibiotic treatment in the era of multi-drug resistance pathogens: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(25):4654-4660.
127. Sanchez LO, Gustot T. Multidrug-Resistant Bacterial Infection in Patients with Cirrhosis. A Review. *Curr Hepatol Rep*. 2019;18(1):28-35.
128. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-460.
129. Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1368-1380.e10.
130. Bonten MJ, Hayden MK, Nathan C, et al. Epidemiology of colonisation of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci. *Lancet Lond Engl*. 1996;348(9042):1615-1619.
131. Padiglione AA, Wolfe R, Grabsch EA, et al. Risk factors for new detection of vancomycin-resistant enterococci in acute-care hospitals that employ strict infection control procedures. *Antimicrob Agents Chemother*.

- 2003;47(8):2492-2498.
132. Kaye KS, Engemann JJ, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am.* 2004;18(3):467-511, viii.
 133. Warren DK, Kollef MH, Seiler SM, Fridkin SK, Fraser VJ. The epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(4):257-263.
 134. Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arzteblatt Int.* 2011;108(6):87-93.
 135. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology Baltim Md.* 2005;41(3):422-433.
 136. Lutz P, Nischalke HD, Strassburg CP, Spengler U. Spontaneous bacterial peritonitis: The clinical challenge of a leaky gut and a cirrhotic liver. *World J Hepatol.* 2015;7(3):304-314.
 137. Rogers GB, van der Gast CJ, Bruce KD, et al. Ascitic microbiota composition is correlated with clinical severity in cirrhosis with portal hypertension. *PloS One.* 2013;8(9):e74884.
 138. Cobos-Trigueros N, Solé M, Castro P, et al. Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* and its resistance phenotypes in critically ill medical patients: role of colonization pressure and antibiotic exposure. *Crit Care.* 2015;19(1).
 139. Winter SE, Bäumlér AJ. Dysbiosis in the inflamed intestine. *Gut Microbes.* 2014;5(1):71-73.
 140. Reuken PA, Pletz MW, Baier M, Pfister W, Stallmach A, Bruns T. Emergence of spontaneous bacterial peritonitis due to enterococci – risk factors and outcome in a 12-year retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(10):1199-1208.
 141. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *Lancet Infect Dis.* 2011;11(5):381-393.
 142. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;18(5):413-431.

143. Lee C-R, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Front Microbiol.* 2016;7.
144. Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, et al. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(9):1436-1442.
145. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol.* 2014;60(6):1310-1324.
146. Umgelter A, Reindl W, Miedaner M, Schmid RM, Huber W. Failure of current antibiotic first-line regimens and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Infection.* 2009;37(1):2-8.
147. Salerno F, Borzio M, Pedicino C, et al. The impact of infection by multidrug-resistant agents in patients with cirrhosis. A multicenter prospective study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2017;37(1):71-79.
148. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:1-55.
149. Park YH, Lee HC, Song HG, et al. Recent increase in antibiotic-resistant microorganisms in patients with spontaneous bacterial peritonitis adversely affects the clinical outcome in Korea. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(8):927-933.
150. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2010;8(11):979-985.
151. Xie Y, Tu B, Xu Z, et al. Bacterial distributions and prognosis of bloodstream infections in patients with liver cirrhosis. *Sci Rep.* 2017;7.
152. Kang C-I, Song J-H, Chung DR, et al. Liver cirrhosis as a risk factor for mortality in a national cohort of patients with bacteremia. *J Infect.* 2011;63(5):336-343.

153. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006;131(4):1049-1056; quiz 1285.
154. Kim BI, Kim HJ, Park JH, et al. Increased intestinal permeability as a predictor of bacterial infections in patients with decompensated liver cirrhosis and hemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(3):550-557.
155. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014;60(6):1310-1324.
156. Piano S, Fasolato S, Salinas F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatol Baltim Md*. 2016;63(4):1299-1309.
157. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;56:S1-S12.
158. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53(3):397-417.
159. Ginés P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Baltim Md*. 1990;12(4 Pt 1):716-724.
160. Saab S, Hernandez JC, Chi AC, Tong MJ. Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):993-1001; quiz 1002.
161. Segarra-Newnham M, Henneman A. Antibiotic prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis in patients without gastrointestinal bleeding. *Ann Pharmacother*. 2010;44(12):1946-1954.
162. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut*. 2012;61(2):297-310.
163. Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(3):450-455.

164. Assem M, Elsabaawy M, Abdelrashed M, et al. Efficacy and safety of alternating norfloxacin and rifaximin as primary prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites: a prospective randomized open-label comparative multicenter study. *Hepatol Int*. 2016;10(2):377-385.
165. Lutz P, Parcina M, Bekeredjian-Ding I, et al. Impact of rifaximin on the frequency and characteristics of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites. *PLoS One*. 2014;9(4):e93909.
166. Goel A, Rahim U, Nguyen LH, Stave C, Nguyen MH. Systematic review with meta-analysis: rifaximin for the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(11-12):1029-1036.
167. Elfert A, Ali LA, Soliman S, Ibrahim S, Abd-El Salam S. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(12):1450-1454.
168. Kang SH, Lee YB, Lee J-H, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):845-855.
169. Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. *World J Hepatol*. 2018;10(12):892-897.
170. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1071-1081.
171. Yan K, Garcia-Tsao G. Novel Prevention Strategies for Bacterial Infections in Cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(5):689-701.
172. Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, et al. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One*. 2013;8(4):e60042.
173. Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatol Baltim Md*. 2000;31(1):43-48.
174. Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, et al. The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in

- cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2015;35(2):362-369.
175. Ding JW, Andersson R, Soltesz V, Willén R, Bengmark S. The role of bile and bile acids in bacterial translocation in obstructive jaundice in rats. *Eur Surg Res Eur Chir Forsch Rech Chir Eur*. 1993;25(1):11-19. d
176. Garg V, Garg H, Khan A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2012;142(3):505-512.e1.
177. Duan X-Z, Liu F-F, Tong J-J, et al. Granulocyte-colony stimulating factor therapy improves survival in patients with hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol*. 2013;19(7):1104-1110.
178. Gaia S, Olivero A, Smedile A, et al. Multiple courses of G-CSF in patients with decompensated cirrhosis: consistent mobilization of immature cells expressing hepatocyte markers and exploratory clinical evaluation. *Hepatology Int*. 2013;7(4):1075-1083.
179. Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int*. 2018;38(S1):2-6.

Tabellen:

Tabelle 1:

Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, et al. MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol*. 2002;36(4):494-500, Table 2

Tabelle 2:

Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-1437, 1437.e1-9, Table 1

Tabelle 3:

Singal AK, Salameh H, Kamath PS. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalised patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(1):105-112, Table 1

Tabelle 4:

Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2012;55(10):1311-1354, Tabelle 2

Tabelle 5:

Fernández J, Bert F, Nicolas-Chanoine M-H. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *J Hepatol.* 2016;65(5):1043-1054, Table 3

Tabelle 6:

Fernández J, Bert F, Nicolas-Chanoine M-H. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *J Hepatol.* 2016;65(5):1043-1054, Table 2

9 ANHANG

9.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Studienübersicht, Seite 32
- Abb. 2 Übersicht über den Zeitpunkt des ersten MRE-Screenings und der ersten MRE-Nachweise aller Studienteilnehmer, Seite 39
- Abb. 3 Konkurrierende Risikoanalyse von 22 Patienten mit MRE-SBP verglichen mit 111 Patienten ohne MRE-SBP, Seite 44

9.2 Tabellenverzeichnis

| | |
|---------|--|
| Tab. 1 | Child-Pugh-Klassifikation, Seite 64 |
| Tab. 2 | CLIF-SOFA Score, Seite 64 |
| Tab. 3 | Bakterielle Infektionen bei Patienten mit diagnostizierter Leberzirrhose in den USA, Seite 65 |
| Tab. 4 | Klassifizierung multiresistenter gram-negativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften, Seite 65 |
| Tab. 5 | Geographische Verteilung von gegen 3.-Generations-Cephalosporine resistenten Isolaten unter <i>E. coli</i> und <i>Klebsiella spp.</i> , Seite 66 |
| Tab. 6 | Geographische Verteilung von VRE-Isolaten in Krankenhäusern auf der ganzen Welt, Seite 66 |
| Tab. 7 | Charakterisierung des Patientenkollektivs, Seite 67 |
| Tab. 8 | Erreger bei Patienten mit SBP und MRE-Screening, Seite 69 |
| Tab. 9 | Kultur-positive und kultur-negative Asziteskulturen, Seite 70 |
| Tab. 10 | Initiale Antibiotikatherapie bei SBP-Diagnosestellung, Seite 71 |
| Tab. 11 | Mortalität von Patienten mit antibiotischer SBP-Sekundärprophylaxe oder kurativer Behandlung, Seite 71 |
| Tab. 12 | Überlebensdaten von Patienten mit Rezidiv-SBP mit und ohne antibiotische(r) SBP-Sekundärprophylaxe, Seite 72 |
| Tab. 13 | Klinische Verlaufsdaten aller Patienten, Seite 72 |
| Tab. 14 | Lokalisation der MRE und <i>S. maltophilia</i> bei Patienten mit SBP, Seite 73 |
| Tab. 15 | Patienten mit multiplen Nachweisen von MRE und <i>S. maltophilia</i> , Seite 74 |
| Tab. 16 | Zeit-abhängige Sensitivität und Spezifität des rektalen MRE-Screenings zur Vorhersage der Entwicklung einer MRE-SBP, Seite 75 |
| Tab. 17 | Lokalisation der MRE und <i>S. maltophilia</i> in weiteren Körperteilen bei Patienten mit MRE-SBP, Seite 75 |
| Tab. 18 | Resistenzmuster der Erreger bei Patienten mit MRE-SBP, Seite 76 |

Tab. 19 Klinischer Verlauf bei Patienten mit MRE-SBP, sortiert nach Pathogenen, Seite 76

9.3 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| A. baumannii | Acinetobacter baumannii |
| ACLF | Acute-on-chronic liver failure (dt.: Akut-auf-chronisches Leberversagen) |
| ALBI-Score | Albumin-Bilirubin-Score |
| CANONIC-Studie | Consortium Acute on Chronic Liver Failure in Cirrhosis – Studie |
| CASH | Chemotherapie-assoziierte Steatohepatitis |
| CLIF-C AD Score | Chronic liver failure-consortium acute decompensation score |
| CLIF-SOFA Score | CLIF-Sequential Organ Failure Assessment Score |
| CRP | C-reaktives Protein |
| E. coli | Escherichia coli |
| EASL-CLIF | European Association for the Study of the Liver - chronic liver failure |
| ESBL | Extended-spectrum β -lactamases |
| FiO ₂ | Inspiratorische Sauerstoffkonzentration |
| G-CSF | Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor |
| HE | Hepatische Enzephalopathie |
| HR | Hazard Ratio |
| HRS | Hepatorenales Syndrom |
| HVPG | Hepato-venöser Druckgradient |
| INR | International Normalized Ratio |
| K. pneumoniae | Klebsiella pneumoniae |
| KGU | Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main |
| MDRO | multidrug-resistant organisms |
| MELD-Score | Model for End-Stage Liver Disease-Score |
| MRE | Multiresistente Erreger |
| MRGN | Multiresistente gram-negative Bakterien |
| MRSA | Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus |

| | |
|-----------------------|--|
| NAFLD | Non-alcoholic fatty liver disease (dt.: nicht-alkoholische Fettleber) |
| NASH | Nicht-alkoholische Steatohepatitis |
| <i>P. aeruginosa</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| PaCO ₂ | Arterieller Kohlendioxidpartialdruck |
| PaO ₂ | Arterieller Sauerstoffpartialdruck |
| PDR | Pandrug-resistent |
| PH | Portale Hypertension |
| qSOFA-Score | quick Sequential Organ Failure Assessment-Score |
| <i>S. maltophilia</i> | <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| SBP | Spontan bakterielle Peritonitis |
| SpO ₂ | Sauerstoffsättigung |
| spp. | species pluralis |
| TIPS | Transjugular intrahepatic portosystemic shunt |
| TSH | Thyreoidea-stimulierendes Hormon |
| VRE | Vancomycin-resistente Enterokokken |
| VRE+ | Vancomycin-resistente Enterokokken mit zusätzlicher Resistenz gegen Teicoplanin, Linezolid oder Tigecyclin |
| XDR | Extensively drug-resistant |

9.4 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Prävalenz und klinische Relevanz von multiresistenten Erregern bei Patienten mit Leberzirrhose und spontan bakterieller Peritonitis

in der Medizinischen Klinik 1, Zentrum der Inneren Medizin am Universitätsklinikum Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Oliver Waidmann mit Unterstützung durch Dr. med. Philip Ferstl ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Philip G. Ferstl, Mona Müller, Natalie Filmann, Michael Hogardt, Volkhard A. J. Kempf, Thomas A. Wichelhaus, Christian M. Lange, Johannes Vermehren, Stefan Zeuzem, Claudia Reinheimer, Oliver Waidmann, Noninvasive screening identifies patients at risk for spontaneous bacterial peritonitis caused by multidrug-resistant organisms, *Infection and Drug Resistance*, Band 11, Seiten 2047-2061, 2018.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

9.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich herzlichst meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Oliver Waidmann danken für die Überlassung dieses interessanten Themas. Meinem Betreuer Dr. med. Philip Ferstl danke ich besonders für die Themastellung, die hervorragende und unterstützende Betreuung während der Arbeit an der vorliegenden Dissertation und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens bedanke ich mich herzlich. Außerdem bedanke ich mich bei allen weiteren Personen, die an der Publikation des Papers mitgewirkt haben.

Abschließend danke ich meiner Familie und meinem Freund für ihre uneingeschränkte, liebevolle Unterstützung und Ermöglichung meiner Vorhaben, ebenso für die vielen anregenden Diskussionen und die hilfreichen Hinweise.