

Simone Nüßle  
Dr. med.

## **Das Keimspektrum von Patienten mit spontan bakterieller Peritonitis und der Einfluss auf den klinischen Verlauf lebererkrankter Patienten**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Christoph Eisenbach

Die spontan bakterielle Peritonitis ist die häufigste bakterielle Infektion bei Patienten mit Leberzirrhose. Sie gilt als eine ernsthafte Komplikation bei Aszitesbildung und ist mit einer hohen Krankenhausmortalität vergesellschaftet. Ihre Diagnose basiert allein auf dem Nachweis von  $\geq 250$  Neutrophile pro  $\mu\text{l}$  Aszitesflüssigkeit, sofern eine andere Ursache der intraabdominellen Infektion ausgeschlossen werden kann. Leitlinien raten, dass bereits bei Diagnosestellung mit einer empirischen Antibiotikatherapie begonnen werden sollte ohne dabei das Ergebnis der zuvor angelegten bakteriellen Kultur aus der Aszitesflüssigkeit abzuwarten. Sie empfehlen hierzu ein Cephalosporin der dritten Generation unter der Annahme, dass es sich bei den Infektionsauslösern hauptsächlich um gramnegative Bakterien handelt. Allerdings basieren diese Empfehlungen auf Studien verschiedener Nationen, die vor vielen Jahren durchgeführt wurden.

Da eine korrekte empirische Initialtherapie den Verlauf einer spontan bakteriellen Peritonitis verbessert, befasste sich diese Arbeit mit den Fragen, wie sich heutzutage das Keimspektrum und die antibiotischen Resistenzen der nachgewiesenen Keime speziell bei Patienten unseres Universitätsklinikums Heidelberg zusammensetzen.

Zudem setzten wir uns das Ziel, Risikofaktoren zu analysieren, die mit einer schlechten Prognose bezüglich der gewählten Endpunkte Tod oder Lebertransplantation assoziiert sind.

Hierzu untersuchten wir retrospektiv 311 Patienten mit Leberzirrhose, bei denen im Zeitraum zwischen 2007 und 2013 an der Universitätsklinik Heidelberg ihre erste Episode einer spontan bakteriellen Peritonitis diagnostiziert wurden. Keiner dieser Patienten erhielt innerhalb der letzten drei Monate vor der Episode eine antibiotische Therapie.

Die Analyse ergab, dass bei 114 Patienten eine positive Asziteskultur vorlag und bei 197 Patienten allein der Nachweis von  $\geq 250$  Neutrophile pro  $\mu\text{l}$  Aszitesflüssigkeit gelang. Somit blieben die bakteriellen Kulturen in 63,3% negativ. Keime wuchsen insgesamt in 138 verschiedenen Kulturen. Dabei handelte es sich am häufigsten um grampositive Bakterien (47,8%), gefolgt von gramnegativen Keimen (44,9%) und Pilzen (7,2%). Betrachtet man die Keimfamilien, wurden am häufigsten Enterobacteriaceae (40,6%), Enterococcaceae (26,1%) und Staphylococcaceae (13,8%) nachgewiesen.

Bezüglich der antibiotischen Resistenzen dieses Keimspektrums ergab unsere Untersuchung, dass die empfohlenen Cephalosporine der dritten Generation 70,2% der ambulant erworbenen Fälle und 56,3% der nosokomialen Episoden einer spontan bakteriellen Peritonitis abdeckten.

Auf eine Therapie mit Piperacillin/Tazobactam hingegen reagierten in unserer Studie 85,1% der Keime einer ambulant erworbenen SBP und 92,5% der Keime einer nosokomialen SBP sensibel.

Hinsichtlich der Risikofaktoren zeigte sich in unserer Arbeit, dass eine positive Asziteskultur ( $p < 0,001$ ), der Nachweis von Enterokokken bei einer SBP ( $p = 0,048$ ), eine Resistenz der Keime gegen Cephalosporine der dritten Generation ( $p = 0,023$ ) und ein steigender MELD-Score ( $p < 0,001$ ) mit einem schlechten Überleben signifikant assoziiert sind. Die univariate Analyse ergab, dass sich die mittlere Überlebenszeit bei einer Aszitesinfektion mit positivem Keimnachweis ( $13,9 \pm 2,9$  Monate; 95% - KI: 8,1 – 19,8) hochsignifikant von der mittleren Überlebenszeit bei einer kulturnegativen SBP ( $44,1 \pm 5,4$  Monate; 95% - KI: 33,4 - 54,9) unterscheidet. Auch in der multivariaten Analyse blieb eine positive Asziteskultur (OR: 1,49; 95% - KI: 1,09 – 2,03) zusammen mit dem MELD-Score (OR: 1,05; 95% - KI: 1,03 – 10,7) ein unabhängiger Risikofaktor, der mit einem schlechten Überleben assoziiert ist.

Zusammenfassend lassen sich die Fragestellungen dieser Arbeit folgendermaßen beantworten.

Unsere Arbeit bestätigte die Aussagen einiger vorheriger Studien, die davon berichteten, dass sie eine Bedeutungszunahme grampositiver Bakterien bei einer SBP in den letzten Jahren beobachteten. Wir zeigten, dass diese bei Patienten, die ihre erste Episode einer SBP entwickelten und unter keinem antibiotischen Einfluss standen, häufiger nachweisbar waren als gramnegative Keime. Dabei stellten Enterokokken die Hauptvertreter der wachsenden Anzahl grampositiver Keime dar. Die Sensitivität auf Cephalosporine der nachgewiesenen Keime war in unserer Untersuchung sehr niedrig.

Bezüglich der analysierten Resistenzlage der nachgewiesenen Keime, lässt unsere Untersuchung den Schluss zu, dass die empirische Therapie mit Cephalosporinen der dritten Generation nicht mehr als effektiv zu betrachten ist. Wir zeigten, dass alternative Antibiotika existieren, die einen höheren Anteil der Bakterien bei einer SBP abdecken. In unserer Kohorte erwies sich Piperacillin/Tazobactam als adäquates Antibiotikum einer Initialtherapie.

Uns gelang auch die Identifikation von Risikofaktoren, die mit einer schlechten Prognose hinsichtlich Überleben oder Lebertransplantation assoziiert sind. Dabei erwiesen sich ein Nachweis von Enterokokken, eine Resistenz gegen Cephalosporine der dritten Generation, ein steigender MELD-Score und eine positive Asziteskultur als Faktoren, die mit einem schlechteren Überleben einhergehen.

Diese Erkenntnisse müssen in prospektiven Studien bestätigt werden.

Als klinische Konsequenz wünschen wir uns einerseits, dass die Leitlinien ihre Empfehlungen an das veränderte Keimspektrum anpassen. Außerdem erhoffen wir uns, dass prognostische Modelle entwickelt werden, die unsere analysierten Risikofaktoren beinhalten.