

Bakterielle Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose im stationären Bereich

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Lina Marise Schulte

aus Warstein

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Philipp Lutz
2. Gutachter: Prof. Dr. Marc Hübner

Tag der Mündlichen Prüfung: 30.05.2023

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

Direktor: Prof. Dr. Christian P. Strassburg

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1.	Einleitung	7
1.1	Überblick	7
1.2	Krankheitsbild Leberzirrhose	7
1.3	Komplikationen der Leberzirrhose	9
1.4	Bakterielle Infektionen bei Leberzirrhose	10
1.5	Risikofaktoren und Prävention	12
1.6	Antibiotic Stewardship	13
1.7	Zielsetzung	14
2.	Material und Methoden	15
2.1	Patientenpopulation und Studiendesign	15
2.2	Datenerhebung	15
2.3	Definitionen	17
2.4	Statistische Analyse	21
3.	Ergebnisse	22
3.1	Datencharakteristika und Patientenkollektiv	22
3.2	Bakterielle Infektionen	27
3.3	Erreger und Resistenzen	35
3.3.1	Harnwegsinfektionen	38
3.3.2	Spontan bakterielle Peritonitis	40
3.3.3	Pneumonie	42
3.3.4	Bakteriämie	44
3.3.5	Bakteraszites	46
3.3.6	Haut- und Weichteilinfektionen	48
3.3.7	Katheter-assoziierte Infektionen	50
3.3.8	Clostridioides-difficile-assoziierte Kolitis	51
3.3.9	Asymptomatische Bakteriurie	52
3.4	Risikofaktoren	57
3.5	Auswirkungen von Rifaximin in der antibiotischen Dauertherapie	59
4.	Diskussion	65

4.1	Überblick	65
4.2	Datencharakteristika und Patientenkollektiv	66
4.3	Infektionen	68
4.4	Erreger und Resistenzen	75
4.4.1	Harnwegsinfektionen	77
4.4.2	Spontan bakterielle Peritonitis	79
4.4.3	Pneumonie	80
4.4.4	Bakteraszites	81
4.4.5	Bakteriämie	83
4.4.6	Haut- und Weichteilinfektionen	83
4.4.7	Katheter-assoziierte Infektionen	85
4.4.8	Clostridioide-difficile-assoziierte Kolitis	85
4.4.9	Asymptomatische Bakteriurie	86
4.4.10	Multiresistente Erreger	89
4.5	Rifaximin	89
4.6	Stärken und Limitationen	93
4.7	Ausblick	94
5.	Zusammenfassung	95
6.	Abbildungsverzeichnis	96
7.	Tabellenverzeichnis	98
8.	Literaturverzeichnis	100
9.	Anhang	110
10.	Danksagung	125

Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic Stewardship
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
bzw.	beziehungsweise
CPS	Child-Pugh-Score
CRP	C-reaktives Protein
E. coli	Escherichia coli
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B Infektion
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Infektion
HE	Hepatische Enzephalopathie
HEV	Hepatitis E Virus
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
KNS	Koagulase negative Staphylokokken
LTX	Lebertransplantation
MAFLD	Metabolic Associated Fatty Liver Disease
MDR	Multiresistente Erreger (Multi Drug Resistance)
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
NAFLD	nichtalkoholische Fettlebererkrankung

ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PCT	Procalcitonin
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
SBP	Spontan Bakterielle Peritonitis
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
UKB	Universitätsklinikum Bonn
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
vs.	versus
ZVK	Zentralvenenkatheter
3-MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenzen gegen drei der wichtigsten Antibiotikagruppen
4-MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenzen gegen vier der wichtigsten Antibiotikagruppen

1. Einleitung

1.1 Überblick

Bakterielle Infektionen sind eine häufige und gefährliche Komplikation der Leberzirrhose. Bei knapp einem Drittel der Patienten mit Leberzirrhose besteht bei Aufnahme in ein Krankenhaus eine bakterielle Infektion oder sie entwickelt sich im Verlauf der stationären Behandlung (Fernández und Gustot 2012). Die Mortalität bakterieller Infektionen ist bei Zirrhosepatienten vierfach höher als bei Patienten ohne Zirrhose (Arvaniti et al. 2010). Die inflammatorische Reaktion auf die Infektion löst häufig weitere Komplikationen wie Nierenversagen, hepatische Enzephalopathie (HE), Gastrointestinale Blutungen, hypervolämische Hyponatriämie und Akut-auf-chronisches Leberversagen aus (Arvaniti et al. 2010; Jalan et al. 2014). Durch die hohe Inzidenz sowie die hohe Morbidität und Mortalität stellen bakterielle Infektionen die häufigste Todesursache bei Patienten mit Leberzirrhose dar (Fernández und Gustot 2012). Es sind nur wenige spezifische Risikofaktoren für bakterielle Infektionen bei Leberzirrhose bekannt, die zudem zum Teil kontrovers diskutiert werden. Da präventive Maßnahmen ohne dieses Wissen schwer zu etablieren sind, kommt der Behandlung auftretender Infektionen mit einer effektiven, antibiotischen Therapie unter Berücksichtigung der lokalen Erreger- und Resistenzlage eine besondere Bedeutung zu.

1.2 Krankheitsbild Leberzirrhose

Die Leberzirrhose hat eine große gesellschaftliche und gesundheitspolitische Relevanz. Weltweit versterben jährlich mehr als 1 Millionen Menschen an der Erkrankung (Tsochatzis et al 2014). In Zentraleuropa ist sie sogar die vierthäufigste Todesursache (Tsochatzis et al. 2014). Die Leberzirrhose ist das Endstadium verschiedener Lebererkrankungen. Sie ist gekennzeichnet durch eine diffuse Fibrogenese, die zum irreversiblen Umbau des Leberparenchyms und Zerstörung der Läppchenstruktur führt (Pausch und Rösch 2009). Es resultiert eine voranschreitende Leberinsuffizienz mit Störung der Entgiftungsfunktion und Syntheseleistung sowie die Entwicklung einer portalen Hypertonie. Ätiologisch führen eine Vielzahl von Noxen und Erkrankungen zur Leberzirrhose.

Bei 50 % der Patienten ist ein chronischer Alkoholabusus eruierbar (Engelmann et al. 2020). Darüber hinaus sind die Haupterkrankungen, die in Industrieländern zu einer Leberzirrhose führen, Hepatitis C (HCV) Infektionen und mit steigender Anzahl die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (Tsochatzis et al. 2014). Weitere Ursachen sind Hepatitis B Infektionen (HBV), Autoimmunerkrankungen, wie die primär biliäre Zirrhose, Gallenwegserkrankungen, wie die sekundär sklerosierende Cholangitis, Stoffwechselerkrankungen, wie Morbus Wilson, Hämochromatose oder ein α 1-Antitrypsin-Mangel oder kardiovaskuläre Erkrankungen wie das Budd-Chiari-Syndrom oder eine chronische Rechts Herzinsuffizienz. Kann keine Ursache festgestellt werden, spricht man von einer kryptogenen Leberzirrhose. Dies ist in 10 % der Fall (Engelmann et al. 2020). Erkrankungen und Noxen können auch kombiniert auftreten und dabei das Risiko zur Entstehung einer Leberzirrhose zusätzlich erhöhen.

Im Anfangsstadium verläuft die Leberzirrhose lange stumm oder äußert sich durch unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme. Mit zunehmender portaler Hypertension durch weiteres Voranschreiten der Fibrosierung geht die Erkrankung in einen dekompensierten Zustand über. Die Progression der Erkrankung verläuft dabei individuell und kann sich über wenige Monate bis mehrere Jahrzehnte erstrecken. Der Verlauf wird unter anderem durch die Ätiologie der Zirrhose und zusätzlich durch externe Faktoren wie bakterielle Infektionen beeinflusst (Tannapfel 2020). Im dekompensierten Stadium kommt es zum Auftreten von Aszites und gastroösophagealen Varizen durch Umgehungskreisläufe und Hepatischer Enzephalopathie als klinisches Zeichen der gestörten Entgiftungsfunktion. Durch die abnehmende Syntheseleistung der Leber treten Gerinnungsstörungen auf. Bei zwei Dritteln der Patienten kommt es zu einer Splenomegalie. Anämie, Thrombo- und Leukozytopenie sind mögliche weitere Folgen (Engelmann et al. 2020; Pausch und Rösch 2009). Therapeutisch stehen die Verhinderung der Progredienz der Erkrankung und die Behandlung der Komplikationen im Vordergrund. Die einzige kurative Therapie ist die Lebertransplantation. Da die Anzahl an Spenderorganen den Bedarf an Lebertransplantationen nicht decken kann, wird zur Listung in Transplantationsregistern und zur Verteilung der Organe in Europa primär der MELD-Score verwendet, der unter Einbezug klinischer und laborchemischer Parameter die Dringlichkeit einer Transplantation abbilden soll.

Die Prognose der Leberzirrhose variiert mit dem Schweregrad der Erkrankung stark. Zur genaueren Abschätzung wird häufig der Child-Pugh-Score (CPS) verwendet, in den neben den Serumwerten von Albumin, Gesamtbilirubin und INR als Korrelat für die Syntheseleistung der Leber auch der Schweregrad von Aszites und Hepatischer Enzephalopathie mit einfließen. Aus dem errechneten Child-Stadium lässt sich eine 1-Jahres-Überlebensrate ableiten, die bei Child A bei fast 100 %, bei Child B bei 85 % und bei Child C nur noch bei 35 % liegt (Herold 2017).

1.3 Komplikationen der Leberzirrhose

Die verminderte Syntheseleistung und die unzureichende Entgiftungsfunktion der Leber sowie die portale Hypertension bewirken im fortgeschrittenen Stadium zahlreiche systemische Komplikationen, die einen häufigen Grund für stationäre Behandlungen und Interventionen darstellen. Ein verminderter Albumingehalt und ein hoher hydrostatischer Druck durch die portale Hypertension führen zur Extravasation von Flüssigkeit im splanchnischen Gefäßbett. Es resultiert Aszites (Engelmann et al. 2020). Im Rahmen des Hepatorenalen Syndroms kann es zur Funktionseinschränkung der Niere ohne das Vorliegen einer strukturellen Nierenerkrankung kommen (Engelmann et al. 2020). Der ansteigende portalvenöse Druck führt zur Veränderung der Strömungsverhältnisse mit Ausbildung von portokavalen Umgehungskreisläufen, unter anderem über ösophageale Venen. 90 % der Zirrhosepatienten entwickeln im Verlauf Ösophagusvarizen, aus denen es zu Ösophagusvarizenblutungen mit einer Mortalität von 7 – 12 % kommen kann (Biecker 2013). Klinisches Korrelat der gestörten Entgiftungsfunktion der Leber ist die Hepatische Enzephalopathie. Als HE wird eine Dysfunktion des Gehirns bezeichnet, die durch eine Leberinsuffizienz bedingt ist. Sie wird durch Neurotoxine aus dem Darm, vor allem durch Ammoniak, ausgelöst, die durch die Leberdysfunktion über Shunts in den systemischen Kreislauf und ins Gehirn gelangen, und manifestiert sich in einem breiten Spektrum neurologischer und psychiatrischer Störungen, die in ihrem Ausmaß von subklinischen Beschwerden bis hin zum tiefen Koma reichen (American Association for the Study of Liver Diseases und European Association for the Study of the Liver 2014). Neben Laktulose kommt zur Therapie und Prophylaxe rezidivierender HE Episoden das Antibiotikum Rifaximin zum Einsatz. Als Breitspektrumantibiotikum reduziert Rifaximin die Ammoniak-produzierenden Bakterien im Darm. Durch eine minimale Resorption weist es weniger systemische Nebenwirkungen

auf als Antibiotika mit einer höheren Bioverfügbarkeit (Bass et al. 2010). Trotz weit verbreiteter Anwendung existieren nur wenige Studien zur Auswirkung von Rifaximin auf Infektionsgeschehen und die Ausbildung von Antibiotikaresistenzen. Einzelne Studien an Gesunden bei kurzfristigen Einnahme zeigen keinen oder nur einen reversiblen Anstieg von Antibiotikaresistenzen im Stuhl gegen Rifaximin oder Rifampicin, einem verwandten Antibiotikum (DuPont und Jiang 2004; DeLeo et al. 1986). Chang et al. wiesen 2017 dahingegen bei 50 % der Probanden mit Leberzirrhose Rifampicin resistente Staphylokokken ein bis sieben Wochen nach Beginn der Rifaximin-Einnahme auf der Haut oder im perianalen Abstrich nach. Studien zur klinischen Relevanz dieser möglichen Resistenzen und Auswirkungen auf Infektionsgeschehen durch eine Rifaximin-Langzeittherapie bei Patienten mit Leberzirrhose existieren, soweit bekannt, kaum.

Eine weitere häufige Komplikation ist das Auftreten des Hepatozellulären Karzinoms (HCC). Das HCC ist ein maligner Tumor ausgehend von den Hepatozyten. 90 % der HCC treten in Verbindung mit einer Leberzirrhose auf. Die Inzidenz ist dabei abhängig von der Ätiologie der Zirrhose. Bei Leberzirrhosen durch Virushepatitiden treten HCC am häufigsten auf. Zudem unterliegt die Inzidenz geographischen Unterschieden, mit höchstem Vorkommen in Ostasien (Tannapfel 2020).

1.4 Bakterielle Infektionen bei Leberzirrhose

Wie anfangs erläutert, sind bakterielle Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose häufig und gehen mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher. Am häufigsten treten die Spontane Bakterielle Peritonitis (SBP), Harnwegsinfektionen, Pneumonien, Haut- und Weichteilinfektionen und Bakteriämien auf (Jalan et al. 2014). Die SBP ist eine primäre Infektion der Bauchhöhle ohne intraabdominellen Infektionsfokus und geht mit einer hohen Mortalität einher (Niu et al. 2018). Aus dem Darm translozierte Bakterien gelten als Quelle der Infektion (Wiest et al. 2014). Da Rezidive häufig sind, werden Antibiotika sowohl zur akuten Therapie als auch zur Rezidivprophylaxe eingesetzt (Jalan et al. 2014).

Die Diagnose bakterieller Infektionen ist bei Zirrhosepatienten erschwert, weil eine typische Klinik mit Fieber und Leukozytose häufig fehlt und Erhöhungen des C-reaktiven Proteins (CRP) und Procalcitonins (PCT) auch bei Zirrhosepatienten ohne Infektion häufig sind. Teilweise zeigen sich Infektionen erst durch ihre Komplikationen, wie HE, Niereninsuffizienz oder Organversagen (Bajaj et al. 2021).

Ursächlich für die erhöhte Infektanfälligkeit bei Leberzirrhose sind neben therapiebedingten Faktoren wie Hospitalisierungen, invasiven Behandlungen, vermehrtem Antibiotikaeinsatz und der Nutzung von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) zahlreiche Zirrhosebedingte Faktoren (Bajaj et al. 2021). Zwischen der Leber und dem Darm besteht über den portalen Zufluss und die Sekretion von Gallensäuren eine enge anatomische und funktionelle Beziehung. Die Leber-Darm-Achse bietet eine Barriere mit Schutz vor intestinalen Pathogenen (Brunns und Stallmach 2020). Bei der Leberzirrhose kommt es zur Veränderung der Darmflora, gekennzeichnet durch eine intestinale bakterielle Überwucherung und eine Dysbiose. Dabei sind benigne Bakterienstämme im Darm von Zirrhosepatienten im Vergleich zu Gesunden reduziert. Opportunistische Krankheitserreger wie Enterobakterien und grampositive Kokken kommen hingegen vermehrt vor (Jalan et al. 2014).

Eine Translokation, das heißt der Übertritt von Bakterien und bakteriellen Bestandteilen aus dem Darm in mesenteriale Lymphknoten ist physiologisch und findet auch bei Gesunden statt. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist diese Translokation jedoch aufgrund der folgenden Veränderungen stark gesteigert: Im Darm findet sich ein bakterieller Überwuchs und eine veränderte Motilität. Die Sekretion antimikrobieller Substanzen, wie IgA ist vermindert. Durch die Synthesestörung der Leber wird weniger Galle sezerniert. Vermindert wird dadurch der trophische Effekt auf die Mukosa, die neutralisierende Wirkung auf Endotoxine sowie die erschwerte Adhärenz von Darmbakterien an das Darmpithel durch Gallensäuren. (Wiest et al. 2014). Proteine der Tight junctions, die zwischen den Epithelzellen des Darms eine mechanische Barriere gegen den Übertritt von Bakterien aufbauen, zeigen bei Leberzirrhose Veränderungen, die zur Abschwächung ihrer Funktion führen (Jalan et al. 2014). Darüber hinaus fällt die Immunantwort des Mukosaassoziierten lymphatischen Gewebe auf translozierte Bakterien schwächer aus als bei Gesunden (Wiest et al. 2014).

Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es zur Zirrhosebedingten Immundysfunktion. Diese ist durch folgende Faktoren gekennzeichnet: Portosystemische Shunts und eine verminderte Anzahl der Kupferzellen, der Makrophagen der Leber, vermindern die Clearance-Leistung der Leber (Bajaj et al. 2021). Somit gelangen mehr translozierte Bakterien und Bakterienbestandteile in den systemischen Blutkreislauf. Die Synthesestörung der Leber bewirkt eine Verminderung der zirkulierenden Komplementfaktoren und weiterer Proteine, die zur Generierung einer adäquaten Immunantwort notwendig sind (Jalan et al.

2014). Darüber hinaus ist die Leberzirrhose mit einer verminderten Anzahl und Funktion von Monozyten, Makophagen, Lymphozyten und Neutrophilen assoziiert (Albillos et al. 2014). Diese Immundysfunktion bewirkt eine verminderte Widerstandsfähigkeit gegenüber translozierten Bakterien und Bakterien, die über Atemwege, Harnwege, Wunden oder Fremdkörper in den Körper gelangen (Bajaj et al. 2021).

Da zirrrosebedingt auch die Synthese von antiinflammatorischen Zytokinen und die Entwicklung antiinflammatorischer, regulatorischer T-Zellen gestört ist, resultiert eine unkontrollierte, überschießende Immunantwort auf die Bakteriämie (Hensley und Deng 2018). Die Inflammation löst Zellschäden, die zusätzlich proinflammatorisch wirken, und Hypoxie, durch Veränderungen in Mitochondrien und der mikrovaskulären Zirkulation, aus (Bajaj et al. 2021). Diese Kaskade kann so in Kreislaufdysregulation, Gerinnungsstörungen und Organversagen, unter anderem mit akut-auf-chronischem Leberversagen münden (Bonnel et al. 2011).

1.5 Risikofaktoren und Prävention

Als Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten bakterieller Infektionen bei Leberzirrhose assoziiert sind, gelten eine verminderte Leberfunktion, gastrointestinale Blutungen, vorausgegangene Episoden Spontaner Bakterieller Peritonitiden und Hospitalisierung. Die Rolle von Protonenpumpeninhibitoren und einem verminderten Aszites-Gesamteiweiß als Risikofaktoren werden zudem diskutiert (Jalan et al. 2014). Etablierte präventive Maßnahmen zur Vorbeugung bakterieller Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose beinhalten Impfungen und primäre und sekundäre Antibiotikaprophylaxen (Bajaj et al. 2021). Die Langzeiteinnahme von systemisch wirkenden Antibiotika ist jedoch mit dem Auftreten von Infektionen durch multiresistente Erreger (MDR) assoziiert (Tandon et al. 2012; Fernández et al. 2012). Neuere nicht-antibiotische Präventionsansätze, die auf eine Verminderung der Dysbiose und bakteriellen Translokation abzielen, sind klinisch bisher noch nicht etabliert und es fehlen große Placebo-kontrollierte Studien an Zirrhosepatienten (Lorenzo-Zúñiga et al. 2003; Reiberger et al. 2013; Chiva et al. 2002). Es wird deutlich, dass noch ein großer Forschungsbedarf zur Detektion von Risikofaktoren für bakterielle Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose besteht, um weitere, auch nicht-antibiotische, präventive Maßnahmen zu entwickeln.

1.6 Antibiotic stewardship

Eine Verzögerung der Diagnose und eine unzureichende empirische Therapie erhöhen das Risiko für ein akut-auf-chronisches Leberversagen und steigert die Mortalität bakterieller Infektionen maßgeblich (Fernández et al. 2021). Zur Senkung dieser Morbidität und Mortalität erscheint daher noch vor Bekanntwerden der mikrobiologischen Ergebnisse eine frühe Antibiotikatherapie nötig, die ein breites Spektrum an Erregern abdeckt. Auf der anderen Seite sind Patienten mit Leberzirrhose durch häufige Hospitalisierungen und den häufigen Einsatz passagerer und langfristiger Antibiotikatherapien einem stark erhöhten Risiko für Infektionen mit multiresistenten Erregern ausgesetzt (Hensley und Deng 2018). Bei Zirrhosepatienten führen MDR-Infektionen im Vergleich zu Infektionen mit anderen Erregern signifikant häufiger zum Auftreten von Sepsis und Leberversagen. Auch die 28-Tage-Mortalität ist signifikant höher (Fernández et al. 2018). Die Prävalenz multiresistenter Erreger steigt kontinuierlich. Fernández et al. zeigten einen Anstieg von 29 % auf 38 % Multiresistenzen-bedingter Infektionen in Europa bei Patienten mit Leberzirrhose zwischen 2011 und 2017-2018 (2018). Auch ist das Risiko für die Entwicklung einer antibiotika-assoziierten Infektion mit *Candida albicans* und *Clostridioides difficile* nicht außer Acht zu lassen. Zusätzlich wurden in den vergangenen Jahren wenig neue antibiotische Wirkstoffe auf den Markt gebracht, daher ist es wichtig, die Effektivität von vorhandenen Antibiotika aufrechtzuerhalten und noch wirksame Antibiotika nicht leichtfertig einzusetzen (Fishman 2006).

Zur Lösung dieser Herausforderungen wurde die Strategie des „Antibiotic Stewardship“ (ABS) entwickelt. Durch einen „umsichtigen, kontrollierten und angemessenen“ Antibiotikaeinsatz soll die Therapie Kosten-effizient sein und einer Entwicklung von Multiresistenzen entgegenwirken, ohne dabei die Patientensicherheit zu gefährden (Kather 2018). Fehler, die zu einer ungeeigneten Antibiotikatherapie führen, sind vor allem die Verschreibung von Antibiotika mit einem zu breiten Spektrum oder eine zu lang andauernde Therapie. Je nach Studie ist dies selbst in Ländern mit geringem Antibiotikaverbrauch in 25-50 % der Fall (Lesprit 2008).

Die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie hat 2018 die Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ herausgegeben.

Mit dem höchsten Empfehlungs- und Evidenzgrad ist darin unter anderem die Erfassung lokaler Infektionserreger und Resistenzen aufgeführt (Kather 2018).

Infektionserreger und Resistenzen variieren weltweit stark. Und selbst zwischen einzelnen Krankenhäusern einer Region sind Unterschiede zu erkennen. Das Wissen darüber, welche Infektionserreger mit welchen Resistenzmustern lokal und klinikintern häufig auftreten, ermöglicht es noch vor Eintreffen der mikrobiologischen Ergebnisse und des Antibiogramms eine antiinfektive Therapie zu beginnen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit wirksam ist, ohne Breitband- und Reserveantibiotika einsetzen zu müssen. Zudem kann dieses Wissen als Grundlage für lokale Therapieleitlinien und angepasste Antibiogramme dienen (Kather 2018). Eine Übersichtsarbeit über die ersten Studien zu diesem Thema zeigt mit einer Reduktion der Sterblichkeit von 35 % von überwiegend Pneumonienpatienten die Effektivität der Anwendung lokaler Therapie-Linien. Zusätzlich zeigen viele Studien eine Verkürzung der stationären Behandlungsdauer (Schuts et al. 2016).

1.7 Zielsetzung

Diese Arbeit dient der Untersuchung bakterieller Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose im stationären Bereich. Sie soll dazu beitragen, lokale Erreger und Resistenzlagen zu erforschen, mögliche Risikofaktoren zu identifizieren und Auswirkungen neuer Therapien in klinischer Umgebung zu beleuchten. Dieses Wissen könnte dazu beitragen, das Auftreten und die hohe Morbidität und Mortalität durch bakterielle Infektionen zu senken. Unter diesen Gesichtspunkten beschäftigt sich die vorliegende Dissertationsschrift mit den folgenden Forschungsfragen:

Welche Erreger verursachen bakterielle Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose?
Wie beschreibt sich die lokale Resistenzlage?

Lassen sich Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion bei Patienten mit Leberzirrhose detektieren?

Haben Komedikationen, wie zum Beispiel Rifaximin, eine Auswirkung auf das Auftreten von bakteriellen Infektionen?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenpopulation und Studiendesign

Retrospektiv wurden die Daten aller Patienten mit der Diagnose Leberzirrhose erfasst, die sich innerhalb eines Jahres vom 01.07.2017 bis zum 30.06.2018 in stationärer Behandlung auf der hepatologischen Station in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Bonn (UKB) befanden. Einschlusskriterium zur Studie war die Diagnose einer Leberzirrhose. Die Ethik-Kommission der Universität Bonn stimmte der Datenanalyse unter der Nummer 313/18 zu.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte tabellarisch mittels Microsoft Excel. Als Datenquelle diente das Krankenhausdokumentationsprogramm „Orbis“ unter Berücksichtigung von Entlassbriefen, Fieberkurven sowie laborchemischen, mikrobiologischen und bildgebenden Befunden. Tabelle 1 zeigt die erfassten Variablen.

Tab. 1: Erfasste Daten

Kategorie	Variable	Kategorie	Variable
Patienten- daten	<ul style="list-style-type: none"> • Alter [Jahre] • Geschlecht • Grund stationäre Aufnahme 	Mikro- biologische Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Nachgewiesener Bakterien- stamm • VRE/ MRSA/ 3-MRGN/ 4-MRGN [ja/nein] • Material zum Erregernachweis • Antibiotische Therapie bei Mate- rialgewinnung [ja/nein] • Dauer der Antibiotikatherapie [Tage] • Wirkstoff der Antibiose bei Ma- terialgewinnung • Antibiotikaresistenzen des Bak- terienstamms
Bakterielle Infektion	<ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein bakterielle Infektion [ja/nein] • Art der Infektion • Fieber [ja/nein] 	Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotikum zur Behandlung der Infektion
Labor- chemische Ergebnisse im Serum	<ul style="list-style-type: none"> • Natrium [mmol/l] • Kreatinin [mg/dl] • Nierenersatzverfahren [ja/nein] • Albumin [g/l] • Gesamtbilirubin [mg/dl] • GOT [U/l] • GPT [U/l] • γ-GT [U/l] • AP [U/l] • Hb [g/dl] • Thrombozyten [G/L] • INR • Procalcitonin [μg/l] • CRP [mg/l] • Leukozyten [G/l] 	Komplika- tionen und Behand- lung der Leber- zirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • Zustand nach SBP [ja/nein] • Prophylaktische systemische Antibiose [ja/nein] • Wirkstoff der prophylaktischen Antibiose • Aktuelle Blutung des oberen Gastrointestinaltraktes [ja/nein] • Grad der Ösophagusvarizen • TIPS [ja/nein] • HCC [ja/nein]
Labor- chemische Ergebnisse im Aszites	<ul style="list-style-type: none"> • Leukozyten im Aszites [Leukozyten/μl] • Neutrophile Granulozyten im Aszites [Neutophile Granulozyten/μl] • Erythrozyten in Aszites [Erythrozyten/μl] • Gesamteiweiß im Aszites [g/l] 	Dauer- medikation	<ul style="list-style-type: none"> • Protonenpumpeninhibitor [ja/nein] • Rifaximin [ja/nein] • Betablocker [ja/nein] • Wirkstoff des Betablockers • Dosierung des Betablockers • Medizinische Immunsuppres- sion [ja/nein] • Wirkstoff Immunsuppressivums • Diuretikum [ja/nein]
Schwere- grad der Leber- zirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad der Hepatische Enzephalopathie [Punkte nach Child-Pugh] • Schweregrad des Aszites [Punkte nach Child-Pugh] • Child-Pugh-Score [Punkte] • Child-Pugh Stadium • MELD-Score [Punkte] 	Interventio- nen und Outcome	<ul style="list-style-type: none"> • Transurethraler Dauerkatheter [ja/nein] • Zentralvenöser Katheter [ja/nein] • Dauer der stationären Behand- lung [Tage] • Intensivstationäre Behandlung [ja/nein] • Outcome [Entlassung/ Tod/ LTX/ Verlegung]
Neben- diagnosen	<ul style="list-style-type: none"> • Malignom [ja/nein] • Diabetes mellitus [ja/nein] • Koronare Herzkrankheit [ja/nein] • Nierenfunktionsstörung [ja/nein] 		

2.3 Definitionen

Voraussetzung für den Einschluss des Patienten aufgrund der Diagnose Leberzirrhose waren eine entsprechende Anamnese mit passenden klinischen Befunden, Laborveränderungen mit chronisch erhöhten Leberparametern, Zeichen der eingeschränkten synthetischen Leberfunktion oder einer Thrombopenie und übereinstimmende bildgebende Darstellung, insbesondere eine irregulär, knotig veränderte Leber in der Sonographie, in der Computer- oder der Magnetresonanztomographie (Tsochatzis et al. 2014). Diagnosebestätigende Leberbiopsien lagen häufig vor, waren aber keine Voraussetzung für den Einschluss zur Studie.

Erfasst wurde das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. Bei Patienten ohne bakterielle Infektion wurden die Laborparameter vom Tag der stationären Aufnahme verwendet. Bei bakterieller Infektion wurden die Laborparameter vom Tag der Diagnosestellung verwendet. Fieber bestand ab 38° Celsius aurikulär gemessen.

Die Einteilung des Schweregrades der Leberzirrhose erfolgte nach Child-Pugh (Child und Turcotte 1964) und mittels MELD-Score (Wiesner et al. 2003). Die Hepatische Enzephalopathie wurde nach den West-Haven-Kriterien klassifiziert (American Association for the Study of Liver Diseases und European Association for the Study of the Liver 2014). Ösophagusvarizen wurden anhand des endoskopischen Befundes nach Paquet eingeteilt (Paquet 1982). Nierenfunktionsstörungen wurden definiert als das Vorliegen einer akuten oder chronischen Niereninsuffizienz. Die Definitionen der akuten und chronischen Niereninsuffizienz erfolgten analog zu den Leitlinien der KDIGO von 2012 und 2013 (International Society of Nephrology 2012, 2013). Als akute Blutung des oberen Gastrointestinaltraktes wurden Blutungen aus dem Ösophagus, dem Magen und dem Duodenum zusammengefasst, die während des stationären Aufenthalts stattgefunden haben oder deren Auftreten zur Einweisung in die Klinik geführt haben (Herold 2017).

Beim Outcome der Patienten wurde zwischen Entlassung, Verlegung in eine andere Klinik oder Abteilung, Versterben des Patienten oder Lebertransplantation (LTX) unterschieden.

Die Gruppe der Patienten mit Infektion wies eine oder mehrere der folgend definierten Infektionen auf: Eine Harnwegsinfektion bestand bei Patienten mit Zystitis, Pyelonephritis oder Urosepsis mit klinischer Symptomatik und dem Nachweis von mehr als 10⁴ Koloniebildenden Einheiten (KBE) Bakterien in der Urinkultur (Bonkat et al. 2021). Der Nachweis

von 10^5 KBE Bakterien oder mehr in der Urinkultur bei fehlender klinischer Symptomatik wurde als Asymptomatische Bakteriurie betitelt (Bonkat et al. 2021). Die nachgewiesenen Bakterien bei asymptomatischen Bakteriurien wurden zusammen mit ihrer Resistenzlage erfasst und für diese spezielle Kategorie ausgewertet. Bei allen anderen statistischen Untersuchungen wurden diese Patienten jedoch zur Gruppe der Patienten ohne Infektion gezählt.

Die Kategorie „Pneumonie“ umfasste die ambulant und nosokomial erworbenen Pneumonien. Die Diagnose wurde analog der Leitlinie der AWMF beim Nachweis eines Infiltrats in radiologischen Verfahren, klinischer Symptomatik und/oder positiven Biomarkern gestellt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2021; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2017).

Haut- und Weichteilinfektionen umfassten die Krankheitsbilder Erysipel, Zellulitis, Wundinfektionen und Hautabszesse (Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration 2013).

Die Diagnose einer SBP wurde bei mehr als 250 neutrophilen Granulozyten pro μl Aszites gestellt (Gerbes und Labenz 2018). Bakterien im Aszites mit weniger als 250 neutrophilen Granulozyten im Aszites wurden als Bakteraszites deklariert (Gerbes und Labenz 2018).

Voraussetzungen für die Clostridien-Kolitis war das Auftreten von Diarrhoen und dem Nachweis von Toxin-bildenden Clostridien im Stuhl.

Das Vorkommen von Bakterien ausgehend von venösen Kathetern wurde als Katheter-assoziierte Infektion definiert (Gahlot et al. 2014). Diese Gruppe beinhaltete Patienten mit dem Nachweis von Bakterienstämmen an mikrobiologisch untersuchten Zentralvenenkathetern (ZVK) und Peripheren Venenverweilkanülen und klinischen Zeichen einer Infektion. Bakteriämien wurden definiert als mindestens eine positive Blutkultur bei Patienten mit Anzeichen einer systemischen Infektion wie Fieber, Schüttelfrost oder Hypotonie (Lutwick et al. 2018).

Alle Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden unter der Kategorie „keine bakterielle Infektion“ als Kontrollgruppe für einige der statistischen Untersuchungen erfasst.

Zur Bestimmung der bakteriellen Infektionserreger und ihrer Resistenzen gegenüber Antibiotika wurden die mikrobiologischen Ergebnisse des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie des Universitätsklinikums Bonn verwendet. Koagulase negative Staphylokokken (KNS) wurden erfasst, allerdings in der statistischen Analyse nur bei den Katheter-assoziierten Infektionen als Infektion berücksichtigt, da sonst davon ausgegangen wurde, dass es sich um Verunreinigungen der Proben durch Bakterien der Hautflora handelte. Bei der Untersuchung der Auswirkung von Rifaximin auf die bakterielle Flora und vorkommende Resistenzen wurden die Analysen mit, ohne und nur mit KNS durchgeführt.

Die Analyse der Antibiotikaresistenzen erfolgte aufgrund natürlicher Resistenzen getrennt nach grampositiven und gramnegativen Erregern. Tabelle 2 zeigt die verwendeten Leitsubstanzen zur Beschreibung der Resistenzen gegenüber den verschiedenen Antibiotikaklassen.

Tab. 2: Leitsubstanzen der Antibiotikaklasse

Antibiotikaklasse	Leitsubstanz
Klassische Penicilline	Penicillin G ¹
Isoxazolympenicilline	Oxacillin ¹
Aminopenicilline	Ampicillin/Sulbactam
Acylaminopenicilline	Piperacillin/Tazobactam
Cephalosporine	
1. Generation	Cefazolin ¹
2. Generation	Cefuroxim
3. Generation (a)	Cefotaxim
3. Generation (b)	Ceftazidim
4. Generation	Cefepim
Carbapeneme	Imipenem/ Meropenem ³
Fluorchinolone	Ciprofloxacin
	Moxifloxacin
Makrolide	Clarithromycin
Aminoglykoside	Gentamicin
	Tobramycin
Glykopeptide	Vancomycin
Tetracycline	Doxycyclin
Lincosamide	Clindamycin
Sulfonamid + Dihydrofolatreduktase-Hemmer	Cotrimoxazol
Oxazolidinone	Linezolid ¹
Monobactame	Aztreonam ²
Sonstiges	Fosfomycin
	Rifampicin
	Fusidinsäure ¹
	Nitrofurantoin

¹ Resistenzbewertung aufgrund natürlicher Resistenzen nur bei grampositiven Erregern

² Resistenzbewertung aufgrund natürlicher Resistenzen nur bei gramnegativen Erregern

³ Die Resistenztestung gegen Carbapeneme erfolgte nicht einheitlich, so dass abhängig vom Erregertyp und Infektion Daten zu Meropenem oder Imipenem vorliegen. Zur besseren Übersicht wurden die Ergebnisse der Resistenztestung für die beiden Wirkstoffe zusammengefasst.

Als multiresistente Erreger wurden Methicillin-resistente Staphylokokkus aureus Stämme (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und gramnegative Erreger mit Resistenzen gegen drei (3-MRGN) beziehungsweise (bzw.) vier (4-MRGN) der wichtigsten Antibiotikagruppen (Acylaminopenicilline, Cephalosporine der dritten Generation, Fluorchinolone, Carbapeneme) bezeichnet (Hof und Schlüter 2019).

2.4 Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 26 durchgeführt. Qualitative Daten wurden mittels Häufigkeitsverteilungen und dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Bei normalverteilten quantitativen Daten wurde der T-Test Mittelwertvergleich für unabhängige Stichproben genutzt. Nicht normalverteilte quantitative Daten wurden mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht. Als Test auf Normalverteilung kam der Shapiro-Wilk-Test zum Einsatz. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

Abhängig von der Fragestellung wurden die Patienten in verschiedene Gruppen eingeteilt und miteinander verglichen. Die Einteilung geht aus Tabelle 3 hervor.

Tab. 3: Statistische Einteilung der Patienten

Topik	Patientenkollektiv/Gruppeneinteilung
Datencharakteristika und Patientenkollektiv	Alle Patienten
Bakterielle Infektionen	Patienten mit bakterieller Infektion versus (vs.) Patienten ohne bakterielle Infektion
Erreger und Resistenzen	Alle stationären Aufenthalte mit bakterieller Infektion
Risikofaktoren für bakterielle Infektionen	Zwei Gruppen: Patienten mit mehrfachem Aufenthalt ohne Infektion bei der ersten Behandlung. A: keine Infektion im Verlauf. B: Infektion im Verlauf
Auswirkungen von Rifaximin in der antibiotischen Dauertherapie	Patienten mit Rifaximin-Dauermedikation vs. Patienten ohne Rifaximin-Dauermedikation

3. Ergebnisse

3.1 Datencharakteristika und Patientenkollektiv

Tab. 4: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	
Erfassungszeitraum	01.07.2017 - 31.06.2018
Patienten gesamt, n	341
Patienten mit einmaligem stationärem Aufenthalt	246
Patienten mit mehrfachem stationärem Aufenthalt	95
Erfasste stationäre Behandlungen, n	501
Alter (Jahre)	60 ± 12
Geschlecht, n (%)	
Männlich	202 (59)
Weiblich	139 (41)
Schweregrad der Leberzirrhose, n (%)	
Child-Pugh-Stadium A	159 (47)
Child-Pugh-Stadium B	154 (45)
Child-Pugh-Stadium C	23 (7)
Ätiologie der Leberzirrhose, n (%)	
MAFLD ¹	214 (63)
Viral	62 (18)
Autoimmun	23 (7)
Sonstiges	42 (12)

¹Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD): äthyltoxisch, NAFLD, nutritiv-toxisch

Erfasst wurden 501 stationäre Behandlungen von 341 Patienten mit der Diagnose einer Leberzirrhose. 246 dieser Patienten wurden einmalig im Erfassungszeitraum behandelt, 95

mehrfach. Die Häufigkeit reichte von einem bis sechs Behandlungen (Median 1, $Q_{0,25}=1$, $Q_{0,75}=2$). Die Patienten waren zum Behandlungszeitpunkt 30 bis 91 Jahre, im Mittelwert 60 ± 12 Jahre alt. 59 % der Patienten waren männlich, 41 % weiblich. Der Schweregrad der Leberzirrhose stellte sich wie folgt dar: Der Mittelwert des MELD-Scores lag bei $14,2 \pm 6,2$, sowie bei $6,8 \pm 1,7$ Child-Pugh-Punkten (siehe auch Abbildung 1).

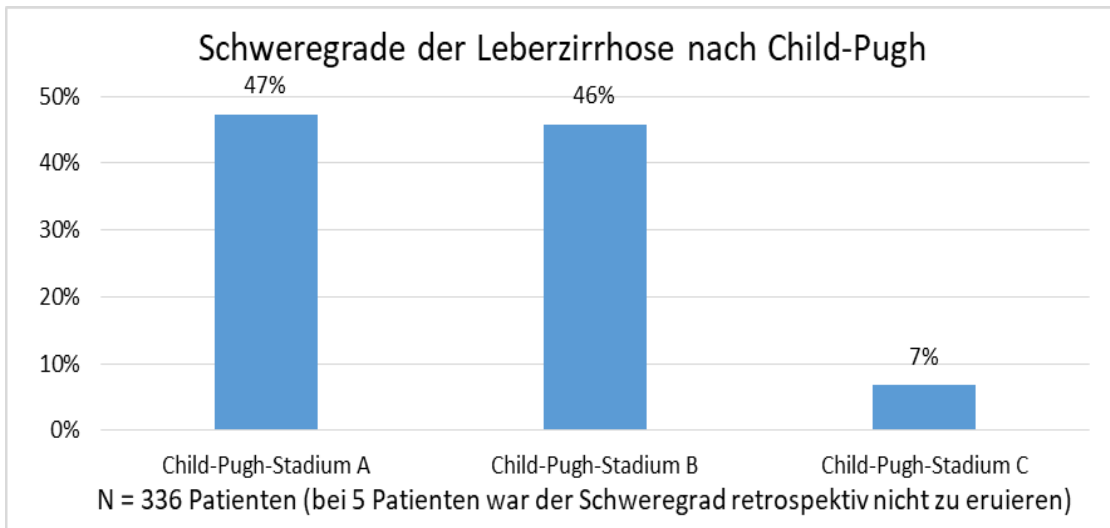


Abb. 1: Verteilung der Schweregrade der Leberzirrhose

Komplikationen der Leberzirrhose traten wie folgt auf: Der Anteil der Patienten mit einem HCC lag bei 19 % ($n = 65/341$). 8 % ($n=27/341$) der Patienten waren bisher mindestens einmal an einer SBP erkrankt. Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes wurden bei 9 % ($n = 30/341$) der Patienten diagnostiziert. Das Auftreten von Ösophagusvarizen ist in Abbildung 2 dargestellt.

Akute Komplikationen zeigten sich wie folgt: Bei 17 % der stationären Behandlungen ($n=86/501$) litten die Patienten an einer Hepatischen Enzephalopathie, bei 45 % der Behandlungen wurde Aszites diagnostiziert. Zu gastrointestinalen Blutungen kam es unmittelbar vor oder während 7 % ($n=34/501$) der stationären Aufenthalte.

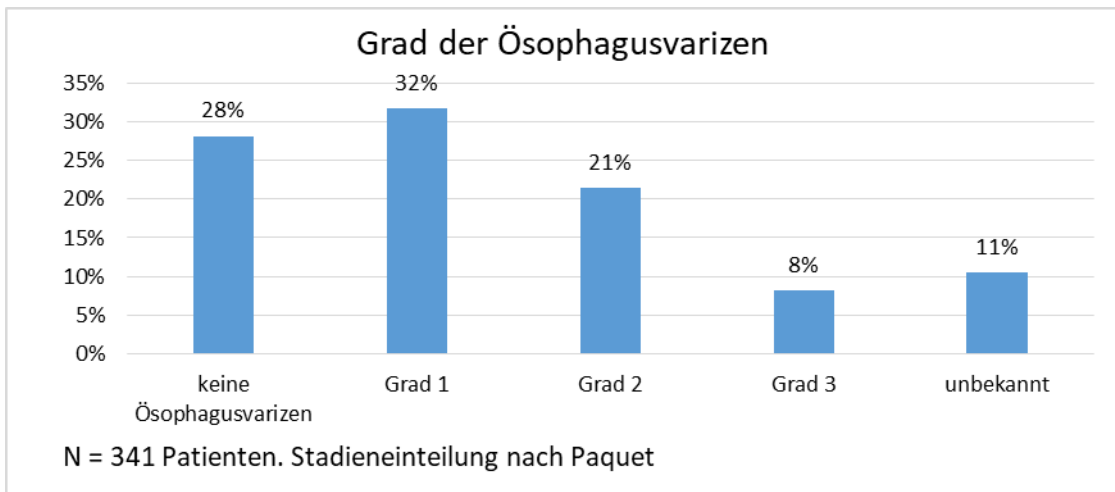


Abb. 2: Auftreten und Schweregrad von Ösophagusvarizen

Bei 63 % der Patienten ($n = 214/341$) war eine Stoffwechsel-bedingte Fettlebererkrankung (Metabolic Associated Fatty Liver Disease, MAFLD) ursächlich für die Entstehung der Leberzirrhose. Innerhalb dieser Gruppe war bei 81 % ein chronischer Alkoholabusus eruierbar ($n = 174/214$). Chronische Virusinfektionen führten in 18 % ($n = 62/341$), Autoimmunerkrankungen in 7 % ($n = 23/341$) der Fälle zur Leberzirrhose. Seltener waren Speichererkrankungen ($n = 6/341$, 2 %), (kardio-) vaskuläre Erkrankungen ($n = 4/341$, 1 %), Medikamente ($n = 5/341$, 1 %) und die sekundär sklerosierende Cholangitis ($n = 1/341$, 0 %) ursächlich für die Entstehung der Leberzirrhose. Teilweise lagen diese Ursachen auch kombiniert vor. Bei 11% der Patienten ($n = 37/341$) konnte die Ätiologie der Leberzirrhose nicht bestimmt werden (siehe Tabelle 3). Die Ursachen im Einzelnen gehen aus der Tabelle 18 im Anhang hervor.

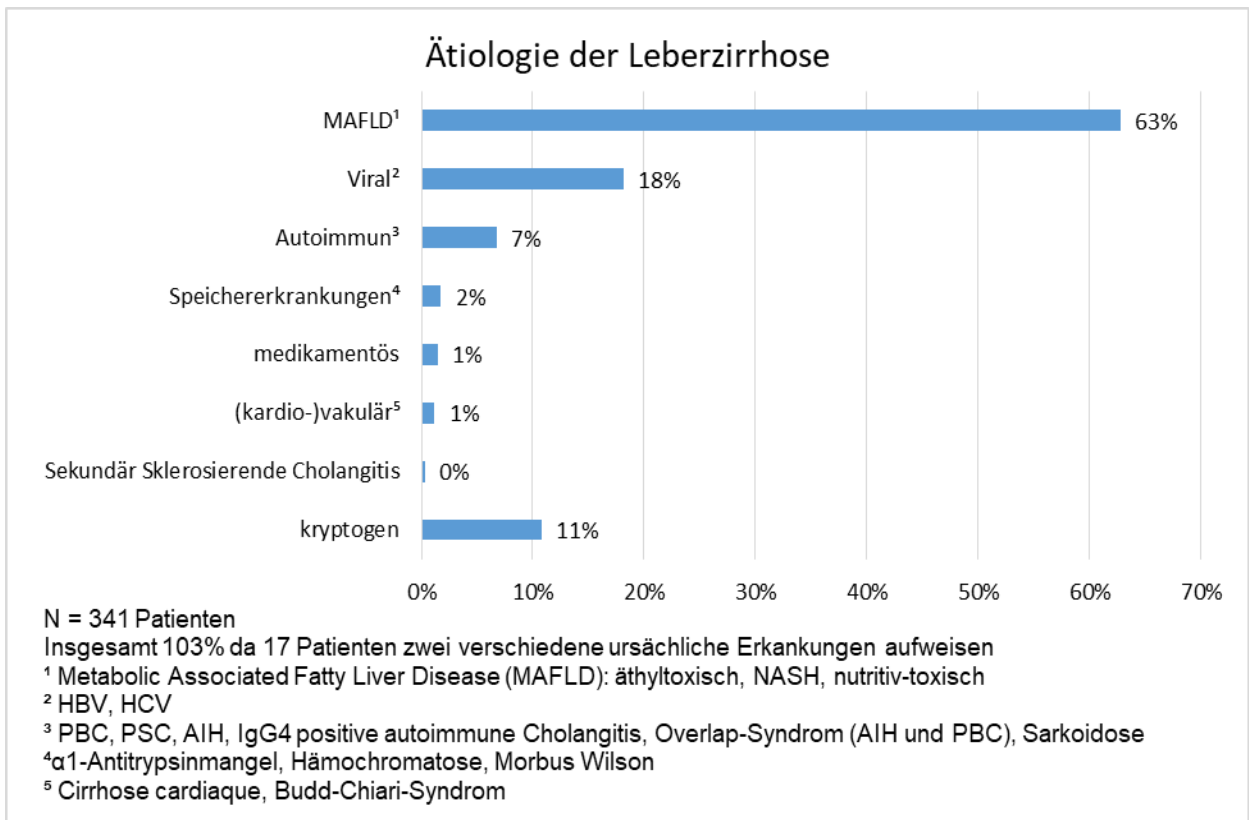


Abb. 3: Überblick über die Ursachen der Leberzirrhose

Nebendiagnosen mit möglichem Einfluss auf das Infektionsrisiko lagen in unterschiedlicher Prävalenz vor. 28 % der Patienten (n = 96/341) litten an einem Diabetes mellitus, 18 % (n = 60/341) an einer Nierenfunktionsstörung, 9 % (n = 31/341) an einer Koronaren Herzkrankheit (KHK). Bei 4 % (n = 14/341) der Patienten war anamnestisch ein Malignom exklusive des HCC zu eruieren.

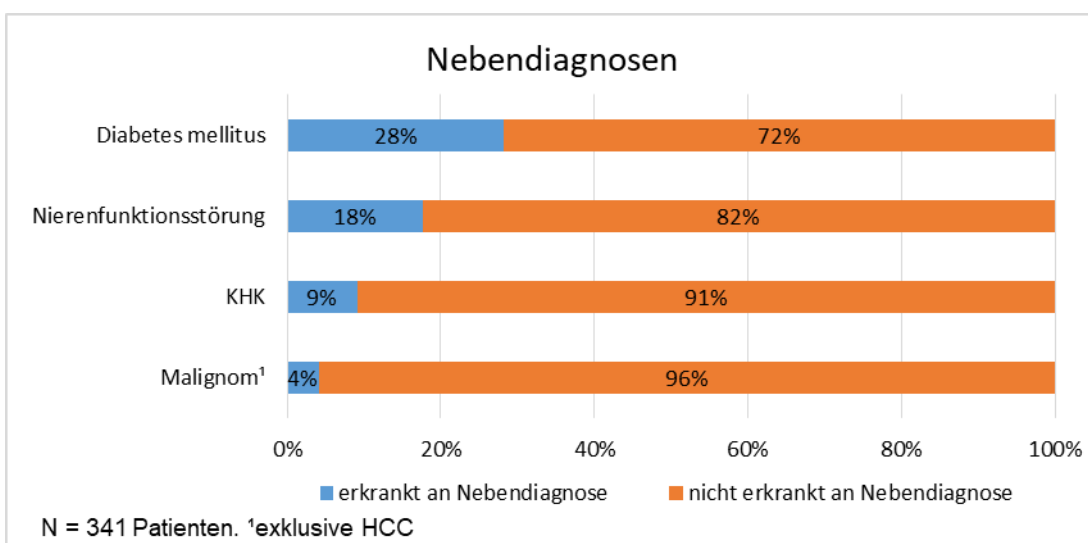


Abb. 4: Übersicht über die nebenbefundlichen Diagnosen

Die erfassten Daten zur Medikamentenanamnese zeigten, dass Protonenpumpeninhibitoren ($n = 285/341$, 84 %) und Diuretika ($n = 242/341$, 71 %) sehr häufig eingenommen wurden. Betarezeptorenblocker waren in etwa der Hälfte der Fälle Teil der Dauermedikation ($n = 185/341$, 54 %). Eine medikamentöse Immunsuppression lag bei 10 % ($n = 33/341$) der Patienten vor (siehe Abbildung 5).

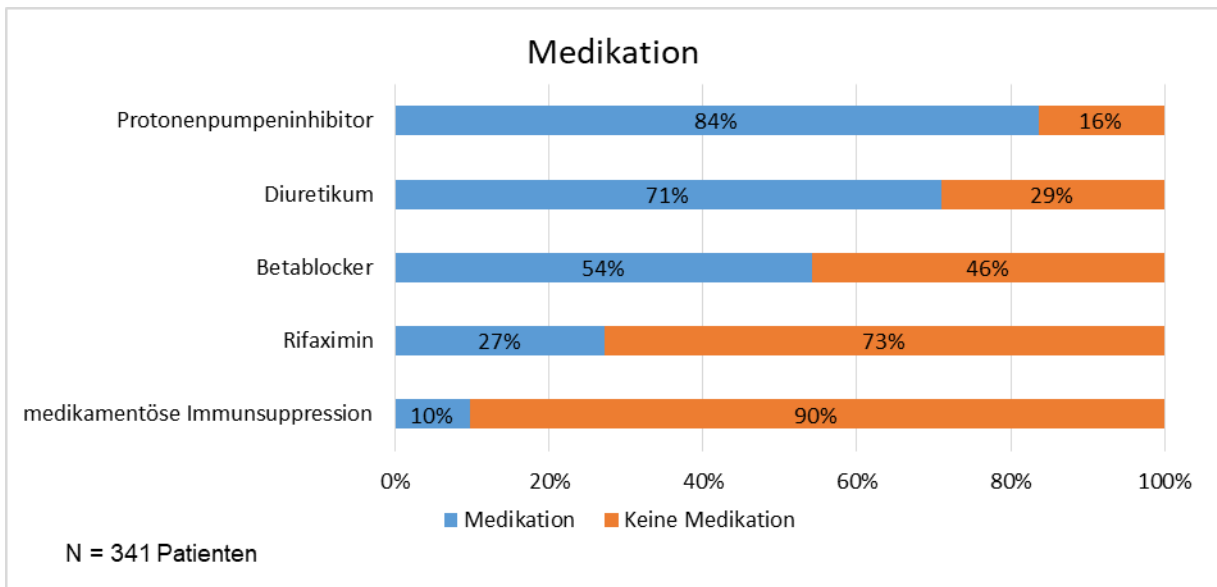


Abb. 5: Übersicht über die Medikamenteneinnahme

Die häufigsten Gründe für eine stationäre Behandlung stellten mit 29 % ($n=145/501$) die akuten Komplikationen der Leberzirrhose wie hydropische Dekompensation, Hepatische Enzephalopathie und Gastrointestinale Blutungen dar. Elektive Untersuchungen wie Diagnostik zur Klärung der Entität der Leberzirrhose und Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von Ösophagusvarizen und dem HCC sowie notwendige Untersuchungen zur Listung zur Transplantation führten in 22 % ($n=108/501$) der Fälle zum stationären Aufenthalt. Es folgten mit 20 % ($n=99/501$) Einweisungen mit dem Ziel, chronische Komplikationen wie Aszites etc. zu verbessern. In diesen Bereich fielen vor allem die Evaluation und Durchführung der Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) und dessen Kontrolle. Infektionen allein stellten in 4 % ($n=18/501$) den Grund für die stationäre Aufnahme dar. Alle Behandlungsindikationen gehen im Einzelnen aus Tabelle 19 im Anhang hervor.

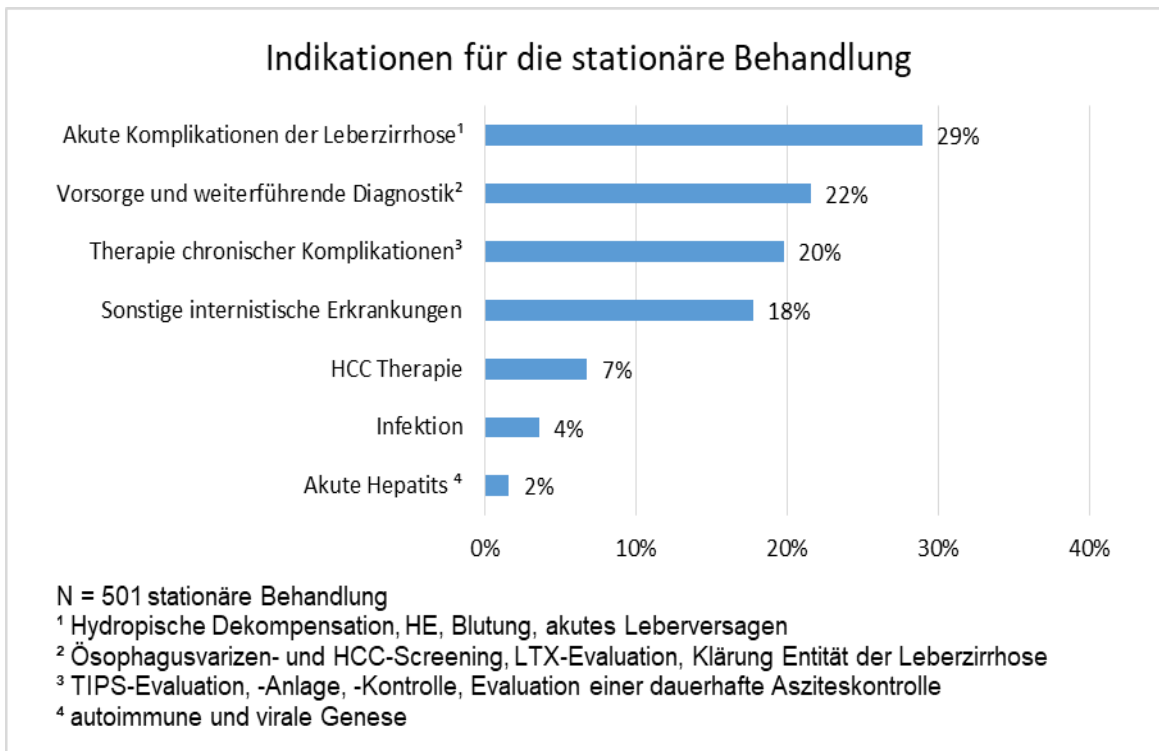


Abb. 6: Übersicht über die Ursachen der stationären Behandlung

Die Dauer der 501 erfassten stationären Behandlungen umfasste im Median 9 Tage (Q_{0,25}: 3 Tage, Q_{0,75}: 17 Tage). Sie endete zu 85 % (n = 426/501 stationäre Behandlungen) mit einer Entlassung und zu 10 % (n = 52/501) mit dem Versterben des Patienten. 1 % (n=3/501) der Patienten wurden lebertransplantiert. Primär zur Lebertransplantation aufgenommene Patienten wurden nicht erfasst. Die Patienten der restlichen stationären Behandlungen (n=20/501; 4 %) wurden in eine andere Klinik oder Abteilung verlegt.

3.2 Bakterielle Infektionen

Bei 152 (30 %) der stationären Behandlungen lagen eine oder mehrere bakterielle Infektionen (n=196 bakterielle Infektionen) vor. Die Infektion der Harnwege bildete mit 37 % (n=73/196) den größten Anteil der bakteriellen Infektionen. Es folgte die Spontane Bakterielle Peritonitis mit 18 % (n=35/196) und die Pneumonie mit 15 % (n=30/196). Bakteriaszites machte einen Anteil von 9 % (n=17/196) aus, Bakteriämien (n=16/196) und Infektionen von Haut- und Weichteilen (n=16/196) jeweils einen Anteil von 8 %. Clostridien-Kolitionen (n=5/196) und Katheter-assoziierte Infektionen (n=4/196) stellten den geringsten Anteil mit jeweils 2 % der Infektionen dar.

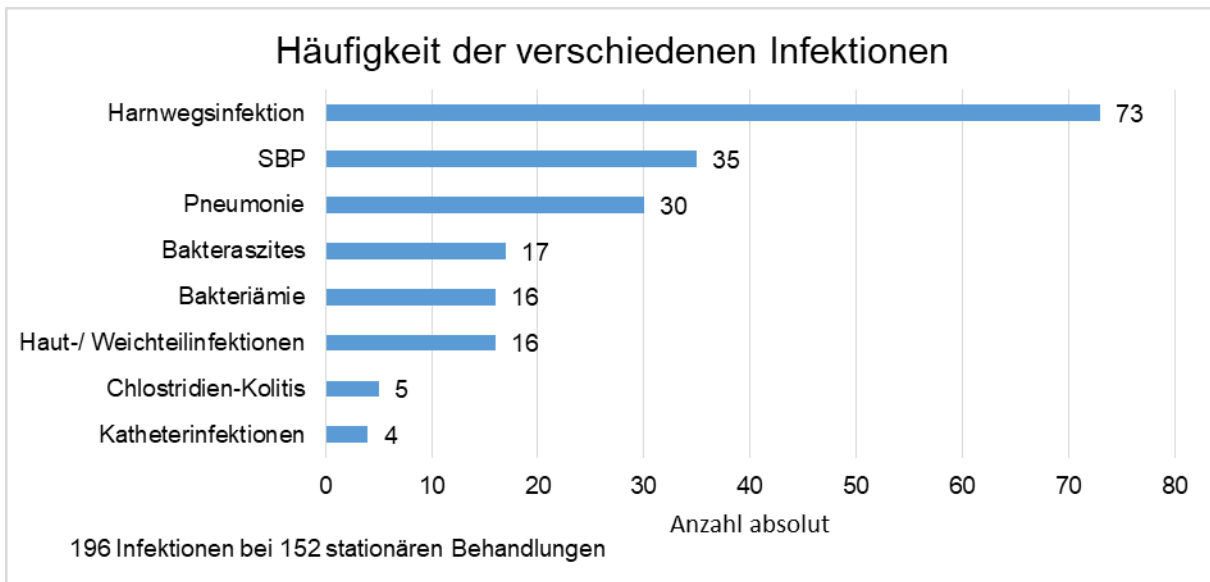


Abb. 7: Anzahl der verschiedenen Infektionen

Um zu analysieren, welche Veränderungen bei Patienten mit bakterieller Infektion im Vergleich zu Patienten ohne Infektion vorhanden waren, wurden alle stationären Behandlungen nach dem Vorhandensein einer Infektion in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Gruppe der Patienten mit Infektion umfasste 152 Patienten, die Gruppe ohne Infektion 347 Patienten. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich in mehreren Bereichen.

Tab. 5: Zentrale Tendenz, Lagemaße und Signifikanz der metrischen Variablen

Variable	Status	n	Me- dian ¹	Q _{0,25} ¹	Q _{0,75} ¹	Mittelwert ± Standard- abweichung ²	Signifikanz
CRP [mg/l]	Infektion	152	46,72	21,36	93,16		p < 0,001
	keine Infektion	336	7,02	2,96	17,95		
PCT [µg/l]	Infektion	40	1,33	0,54	4,76		p = 0,007
	keine Infektion	20	0,47	0,19	0,94		
Leukozyten im Serum [G/l]	Infektion	152	8,59	5,49	14,94		p < 0,001
	keine Infektion	349	5,74	4,15	7,74		
Leukozyten im Aszites [µl]	Infektion	96	244,50	116,25	869,25		p = 0,007
	keine Infektion	67	165,00	103,00	324,00		
Neutophile Granulozyten im Aszites [µl]	Infektion	96	73,50	13,50	1000,00		p < 0,001
	keine Infektion	66	19,00	11,00	35,50		
Gesamteiweiß im Aszites [g/l]	Infektion	78				11,04 ± 7,10	p = 0,001
	keine Infektion	61				14,88 ± 8,27	
Bilirubin [mg/dl]	Infektion	150	1,97	0,88	2,19		p < 0,001
	keine Infektion	345	1,48	0,76	2,83		
Albumin [g/l]	Infektion	150				28,15 ± 7,24	p < 0,001
	keine Infektion	329				34,34 ± 7,36	
INR	Infektion	152	1,30	1,20	1,70		p < 0,001
	keine Infektion	349	1,20	1,10	1,40		
Natrium [mmol/l]	Infektion	124				135,93 ± 6,16	p = 0,010
	keine Infektion	313				137,25 ± 4,13	
Kreatinin [mg/dl]	Infektion	151				1,82 ± 1,40	p < 0,001
	keine Infektion	349				1,10 ± 0,84	
Hb [g/l]	Infektion	151				9,82 ± 2,21	p < 0,001
	keine Infektion	349				12,13 ± 7,45	
MELD	Infektion	95				18,01 ± 7,06	p < 0,001
	keine Infektion	258				12,13 ± 4,42	

¹ Angabe bei nicht normalverteilten Werten

² Angabe bei normalverteilten Werten

Die Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin und die Leukozyten waren im Serum von Patienten mit bakterieller Infektion im Mittel signifikant höher als bei Patienten ohne Infektion. Auch Fieber trat häufiger bei Patienten mit Infektion auf. Während 37 % (n=56/151) der Patienten mit Infektion Fieber hatten, waren es bei Patienten ohne Infektion 2 % (n=8/347) ($p < 0,001$). Auch im Aszites fanden sich bei Infektionen signifikant mehr Leukozyten und neutrophile Granulozyten. Das Gesamteiweiß im Aszites unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten ohne Infektion und Patienten mit SBP (Median: 12,80 g/l, $Q_{0,25}=8,55$ g/l, $Q_{0,75}=19,45$ g/l vs. Median: 10,00 g/l, $Q_{0,25}=7,60$ g/l, $Q_{0,75}=15,00$ g/l, $p=0,069$). Dahingegen war das Gesamteiweiß bei Patienten mit Bakteraszites (Median: 5,60 g/l, $Q_{0,25}=4,63$ g/l, $Q_{0,75}=10,95$ g/l) sowohl signifikant niedriger als bei Patienten ohne Infektion ($p < 0,001$) als auch signifikant niedriger als bei Patienten mit SBP ($p=0,019$) (siehe Abbildung 8).

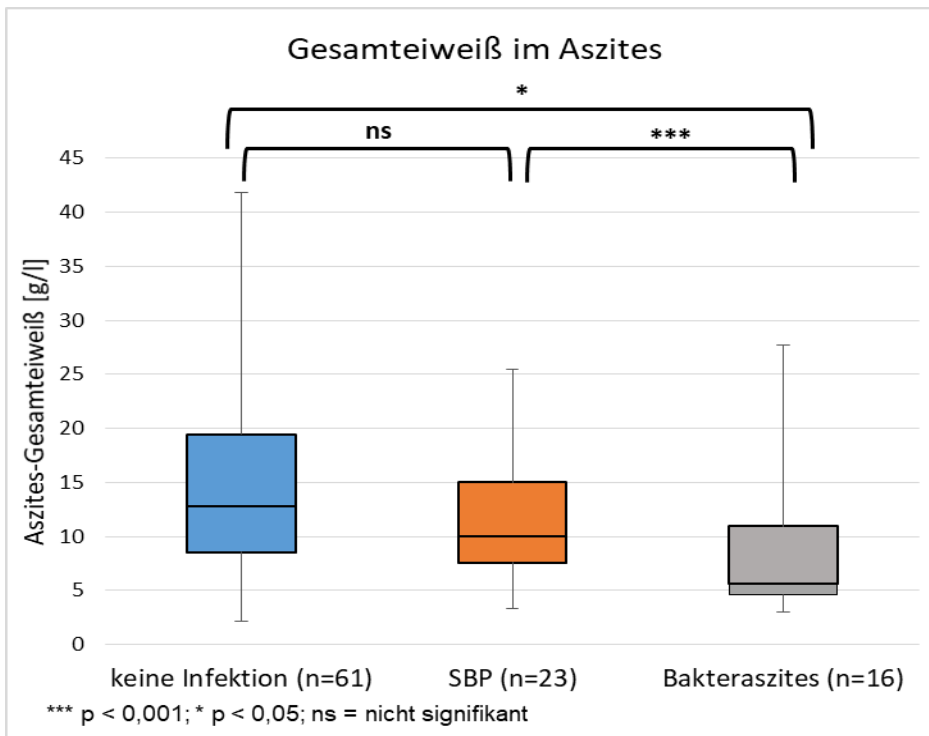


Abb. 8: Gesamteiweiß im Aszites

Ferner zeigten sich signifikante Unterschiede in der Leberfunktion zwischen den Gruppen. Beim Vorhandensein einer Infektion zeigten sich höhere Bilirubinwerte sowie niedrigere Albumin- und INR-Werte im Serum der Patienten. Darüber hinaus wurden durchschnittlich niedrigere Natrium- und höhere Kreatininkonzentrationen bei Patienten mit Infektion gemessen. Eine Hyponatriämie mit Serum-Natriumwerten von weniger als 136 mmol/l lag bei 44 % der Patienten mit Infektion (n=54/124) und bei 28 % der Patienten ohne Infektion

vor ($n=86/313$, $p=0,001$). Die Hämoglobinkonzentration (Hb) war bei Infektion im Vergleich zur Gruppe ohne Infektion signifikant erniedrigt (siehe Tabelle 5). Die Leberzirrhose der Patienten mit Infektion ließ sich mittels Child-Pugh-Score häufiger höheren Schweregraden zuordnen als bei Patienten ohne Infektion ($p<0,001$) (siehe Abbildung 9).

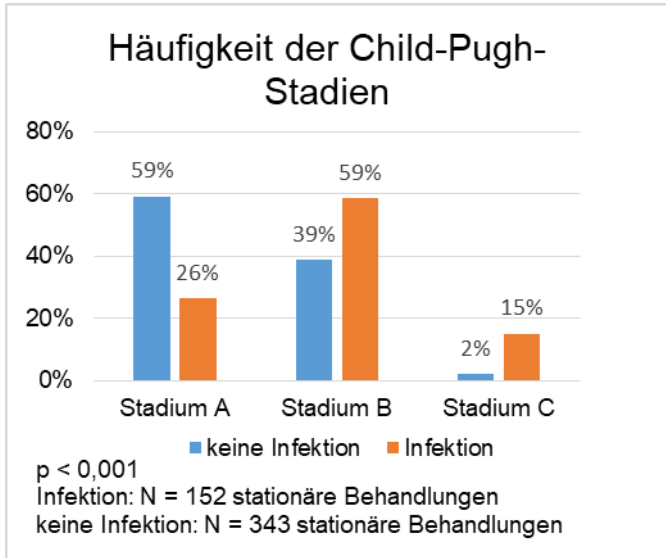


Abb. 9: Schweregrade der Leberzirrhose nach Child-Pugh bei Patienten mit und ohne Infektion

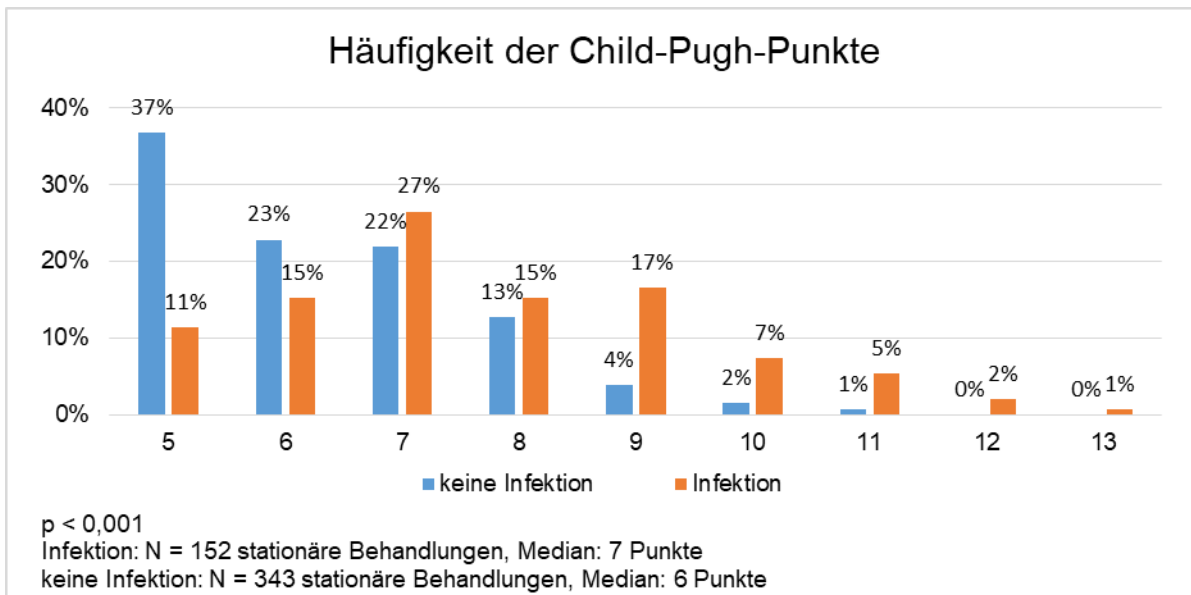


Abb. 10: Häufigkeit der Child-Pugh-Punkte bei Patienten mit und ohne Infektion

Neben der stärker ausgeprägten Leberinsuffizienz innerhalb der Gruppe mit Infektion waren auch verschiedene Komplikationen der Zirrhose signifikant häufiger in dieser Gruppe zu finden: Eine Nierenfunktionsstörung lag zu 28 % ($n=43/152$) bei Patienten mit Infektion

vor, in der Gruppe der Patienten ohne Infektion war dies in 10 % (n=34/347) der Fall ($p < 0,001$). Eine durchgemachte SBP war häufiger Bestandteil der Anamnese von Patienten mit Infektion (17,8 % vs. 5,7 %) ($p < 0,001$). Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes traten häufiger in Verbindung mit Infektionen auf als ohne ($p = 0,004$): In der Gruppe von Patienten mit Infektionen hatten 12 % (n=18/152) eine Blutung. In der Gruppe der Patienten ohne Infektion hatten 5 % (n=16/347) der Patienten eine Blutung unmittelbar vor oder während der stationären Behandlung. Aszites und hepatische Enzephalopathie war in der Gruppe der Patienten mit bakteriellen Infektionen stärker ausgeprägt als in der anderen Gruppe, wie sich in der Graduierung nach Child-Pugh widerspiegelte. Bei Patienten mit Infektion lag bei dem größten Teil (41 %) sogar ein schwerer Aszites vor (Aszites: $p < 0,001$; Hepatische Enzephalopathie: $p = 0,001$) (siehe Abbildung 11).

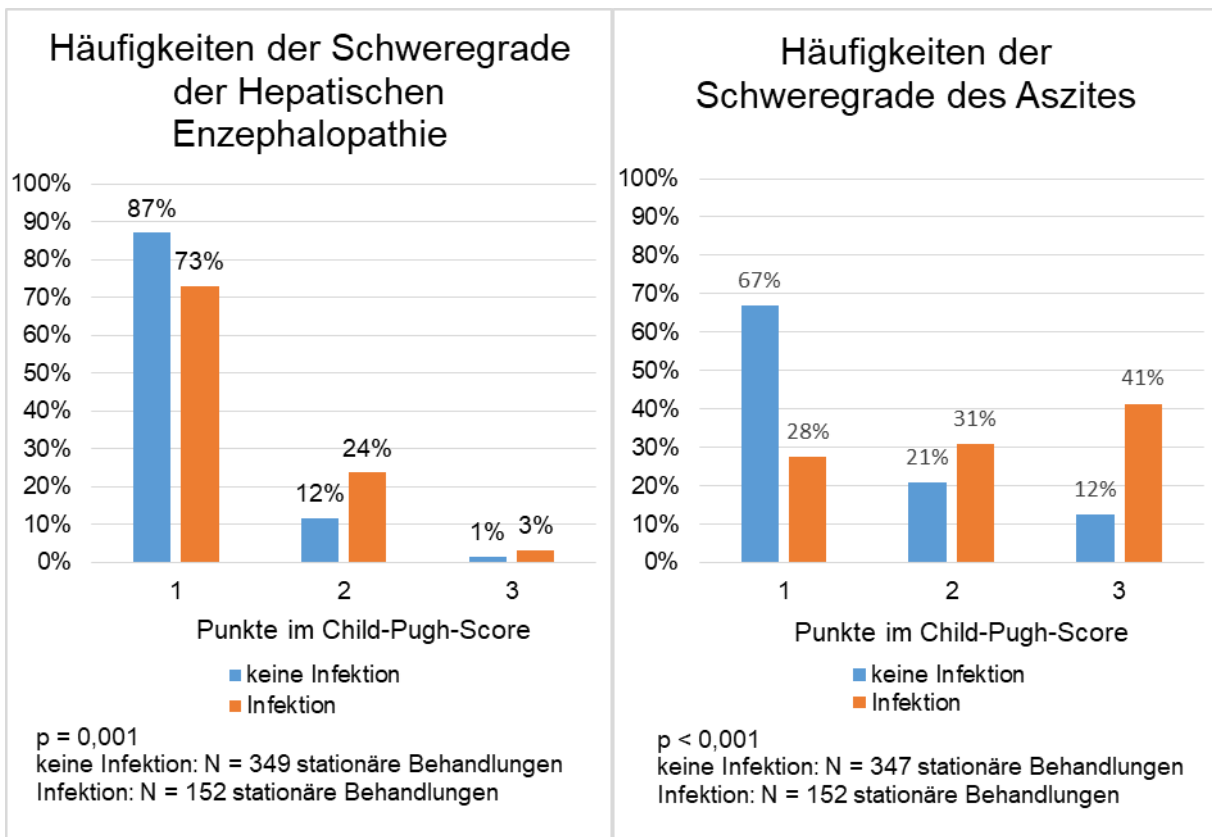


Abb. 11: Hepatische Enzephalopathie und Aszites bei Patienten mit und ohne Infektion

Ösophagusvarizen waren anteilig häufiger und in einem höheren Schweregrad in der Gruppe der Patienten mit Infektion vorhanden ($p = 0,048$) (siehe Abbildung 12).

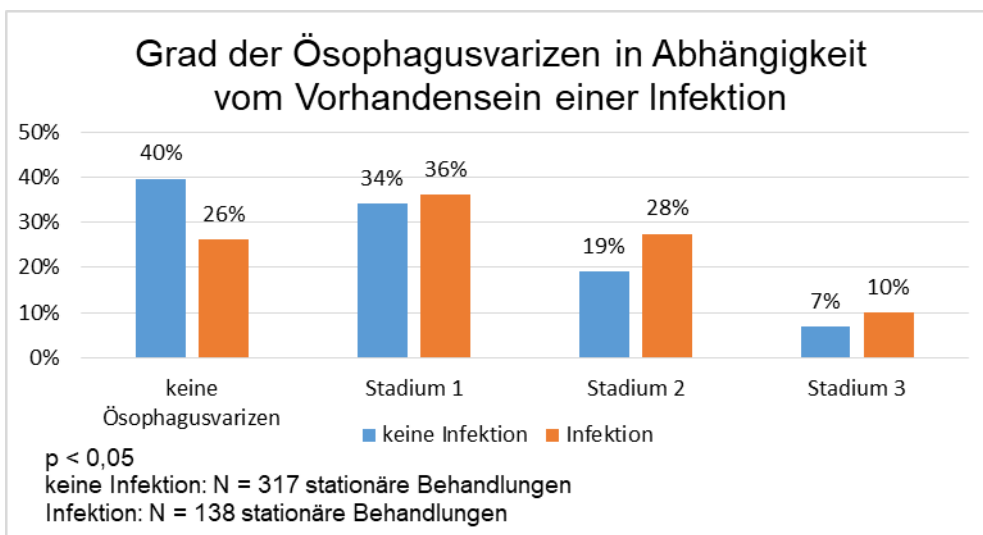


Abb. 12: Ösophagusvarizen bei Patienten mit und ohne Infektion

Dem entgegen hatten mit 26 % ($n=91/347$) anteilig signifikant ($p=0,022$) häufiger Patienten ohne Infektion ein HCC als in der Gruppe der Patienten mit Infektion, in der 17 % ($n=25/152$) an einem HCC erkrankt waren.

Darüber hinaus zeigten sich ebenfalls einige signifikante Unterschiede in der Medikamentenanamnese der beiden Gruppen. Patienten mit Infektion nahmen prozentual häufiger einen Protonenpumpeninhibitor ein (91 %, $n=138/152$ vs. 81 %, $n=281/347$; $p=0,004$). Auch der Anteil an Patienten, die Rifaximin-Einnahmen, war in der Gruppe mit Infektion mit 39 % ($n=59/152$) gegenüber 27 % ($n=94/347$) höher ($p=0,008$).

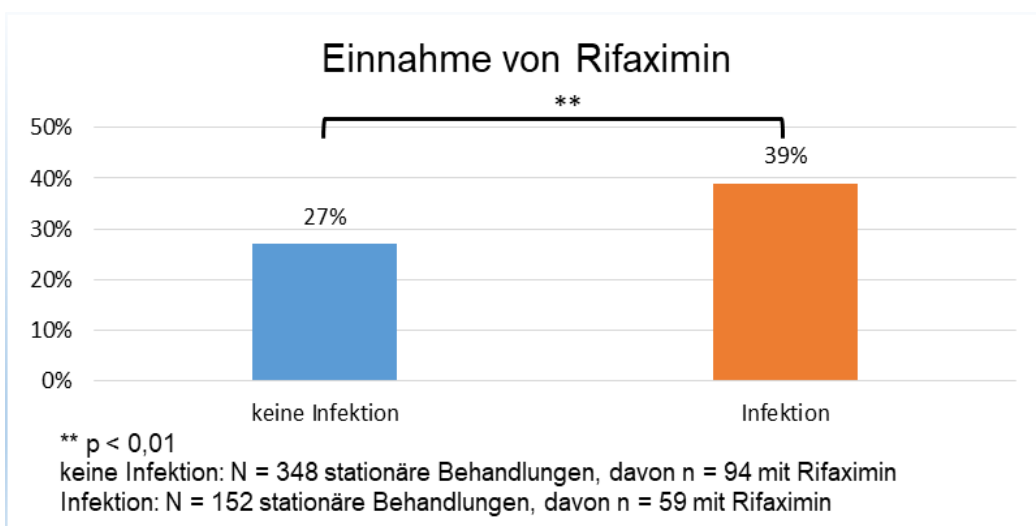


Abb. 13: Rifaximin-Einnahme bei Patienten mit und ohne Infektion

Patienten ohne Infektion wurden in 7 % ($n=25/347$) der Behandlungen zwischenzeitlich auf die Intensivstation verlegt. Dahingegen lag die Notwendigkeit der intensivstationären

Behandlung bei Patienten mit Infektion bei einem Drittel ($n=51/152$; 34 %) ($p<0,001$) (siehe Abbildung 14).

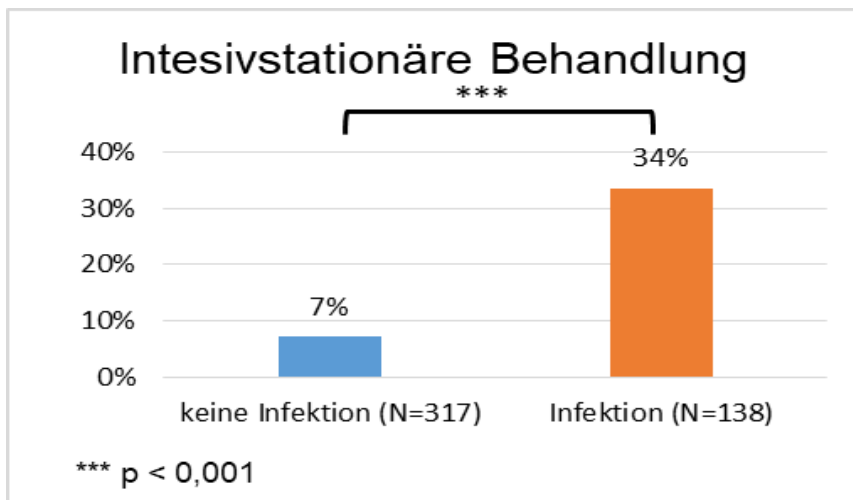


Abb. 14: Intensivstationäre Behandlung bei Patienten mit und ohne Infektion

Der intensivere Behandlungsbedarf von Patienten mit Infektion spiegelt sich ebenfalls in der Häufigkeit von transurethralen Dauerkathetern und ZVK wider. In der Gruppe der Patienten mit Infektion hatten 36 % ($n=54/152$) gegenüber 5 % ($n=17/347$) einen Urinkatheter ($p<0,001$) und 31 % ($n=47/152$) gegenüber 4 % ($n=14/347$) einen ZVK ($p<0,001$). Die Anzahl der Behandlungstage unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen. Im Median wurden Patienten ohne bakterielle Infektion 7 Tage ($Q_{0,25}=3$ Tage, $Q_{0,75}=11$ Tage) und Patienten mit Infektion 15 Tage ($Q_{0,25}=9$ Tage, $Q_{0,75}=29$ Tage) stationär therapiert ($p<0,001$). Patienten ohne Infektion konnten zu 93 % ($n=324/347$) nach der Behandlung entlassen werden, bei den Patienten mit Infektion lag dieser Anteil bei 67 % ($n=102/152$). 5 % ($n=16/347$) der Behandlungen ohne Infektion endeten mit dem Versterben des Patienten. Bei den Behandlungen mit Infektion verstarb knapp ein Viertel (24 %; $n=36/152$) der Patienten während des stationären Aufenthalts ($p<0,001$). Eine Lebertransplantation oder Verlegung in eine andere Klinik bzw. Abteilung kamen in beiden Gruppen selten vor (siehe Abbildung 15).

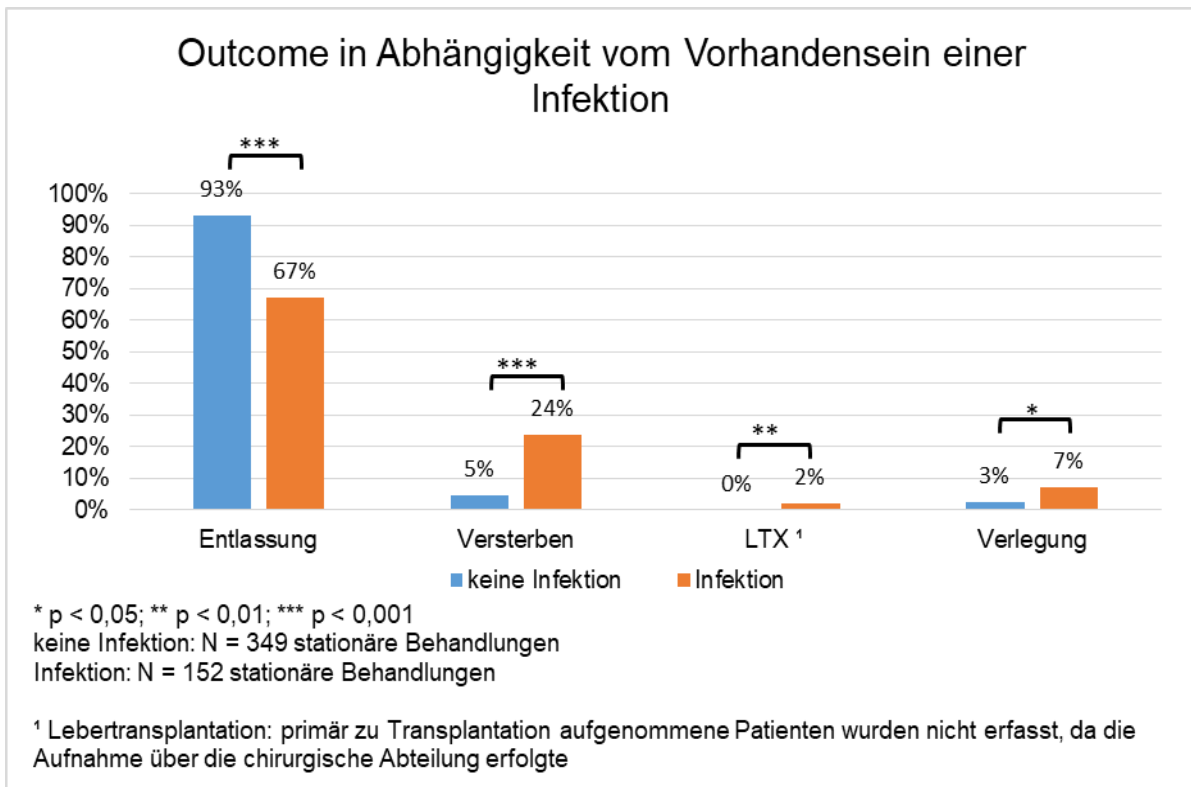


Abb. 15: Outcome von Patienten mit und ohne Infektion

3.3 Erreger und Resistenzen

Zur genaueren Untersuchung der Infektionen wurden die mikrobiologisch nachgewiesenen Bakterienstämme mit Resistenzlage analysiert.

Es wurden 207 infektionsverursachende Bakterienstämme isoliert: 92 grampositive Erreger (44 %) und 115 gramnegative Erreger (55 %). Die häufigsten Bakterien waren Enterobakterien (n=104/207, 50 %), gefolgt von Enterokokken (n=45/207; 22 %), Staphylokokkus aureus (n=24/207; 12 %) und Streptokokken (n=10/207; 5 %) (siehe Abbildung 16).

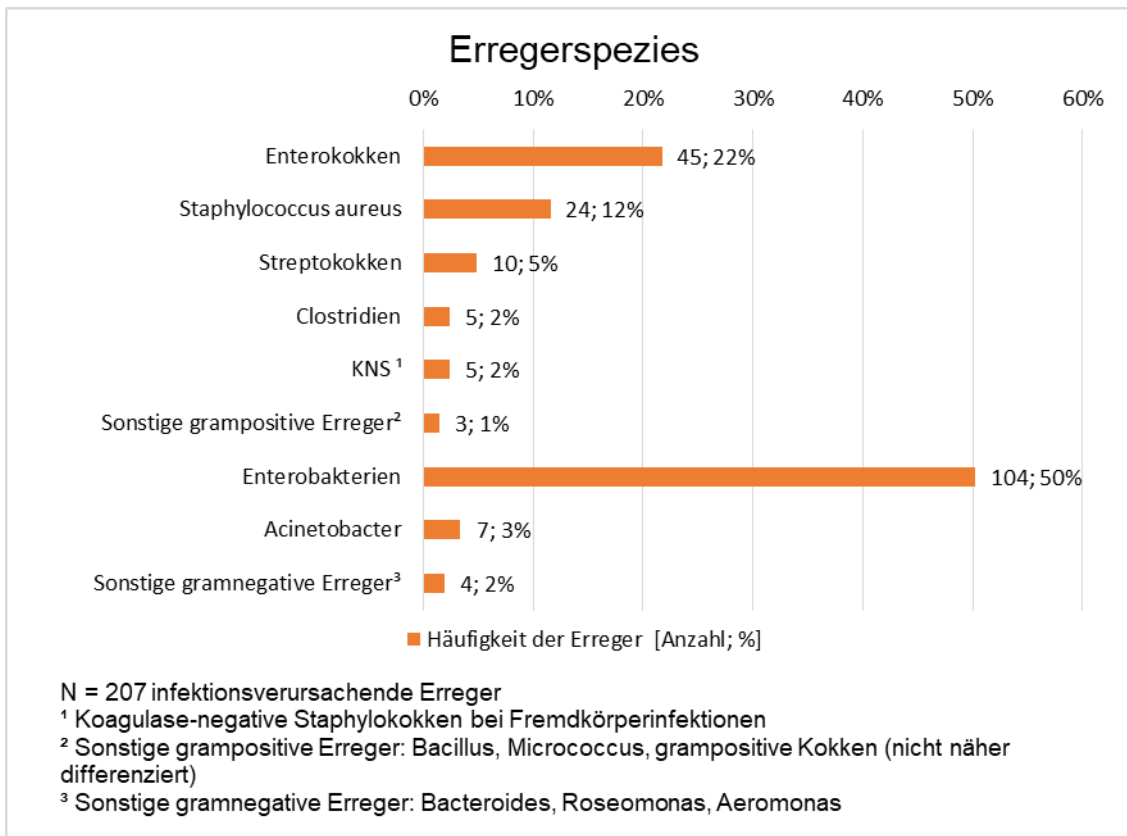


Abb. 16: Erregerspezies gesamt

Die grampositiven Erreger zeigten die höchsten erworbenen Resistenzraten gegenüber Aminoglykosiden (Tobramycin: n=43/92; 47 %), Cephalosporinen der ersten Generation (Cefazolin: n= 41/92; 45 %), Aminopenicillinen (Ampicillin/Sulbactam: n=30/92; 33 %) und dem Carbapenem Imipenem (n=29/92; 32 %). Gramnegative Erreger wurden am häufigsten resistent gegenüber Aminopenicillinen (Ampicillin/Sulbactam: n=57/115; 50 %), Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol + Trimetoprim: n=39/115; 34 %) und Fluorchinolonen (Ciprofloxacin: n=37/115; 32 %) getestet (siehe Abbildung 17, sowie Tabellen 20, 29 und 30 im Anhang).

Es ist anzumerken, dass nicht alle Erreger auf alle Substanzen, sondern nur in Bezug auf erworbene Resistenzen getestet wurden. Natürliche Resistenzen wie beispielsweise die Cephalosporin-Resistenz von Enterokokken sind daher nicht in den Statistiken enthalten.

Ohne eine Differenzierung nach Gramfärbung beschreibt sich die Resistenzlage gegen die häufig angewendeten Antibiotika wie folgt: Es wurden 42 % aller infektionsverursachenden Bakterien resistent gegen Ampicillin/Sulbactam (n=87/207), 24 % (n=49/207) re-

sistent gegen Piperacillin/Tazobactam und 15 % (n=31/207) resistent gegen das Carba-peneme getestet. Gegen Cephalosporine der dritten Generation lagen erworbene Resistenzraten von 8 – 12 % vor (Cefotaxim: n=25/207, Ceftazidim: n=17/207). Unter Einbeziehung der natürlichen Resistenzen der Enterokokken sowie der Pseudomonaden bei Cefotaxim ergibt sich eine Resistenzrate von 30 – 35% (Cefotaxim: n=72/207, Ceftazidim: n=62/207).

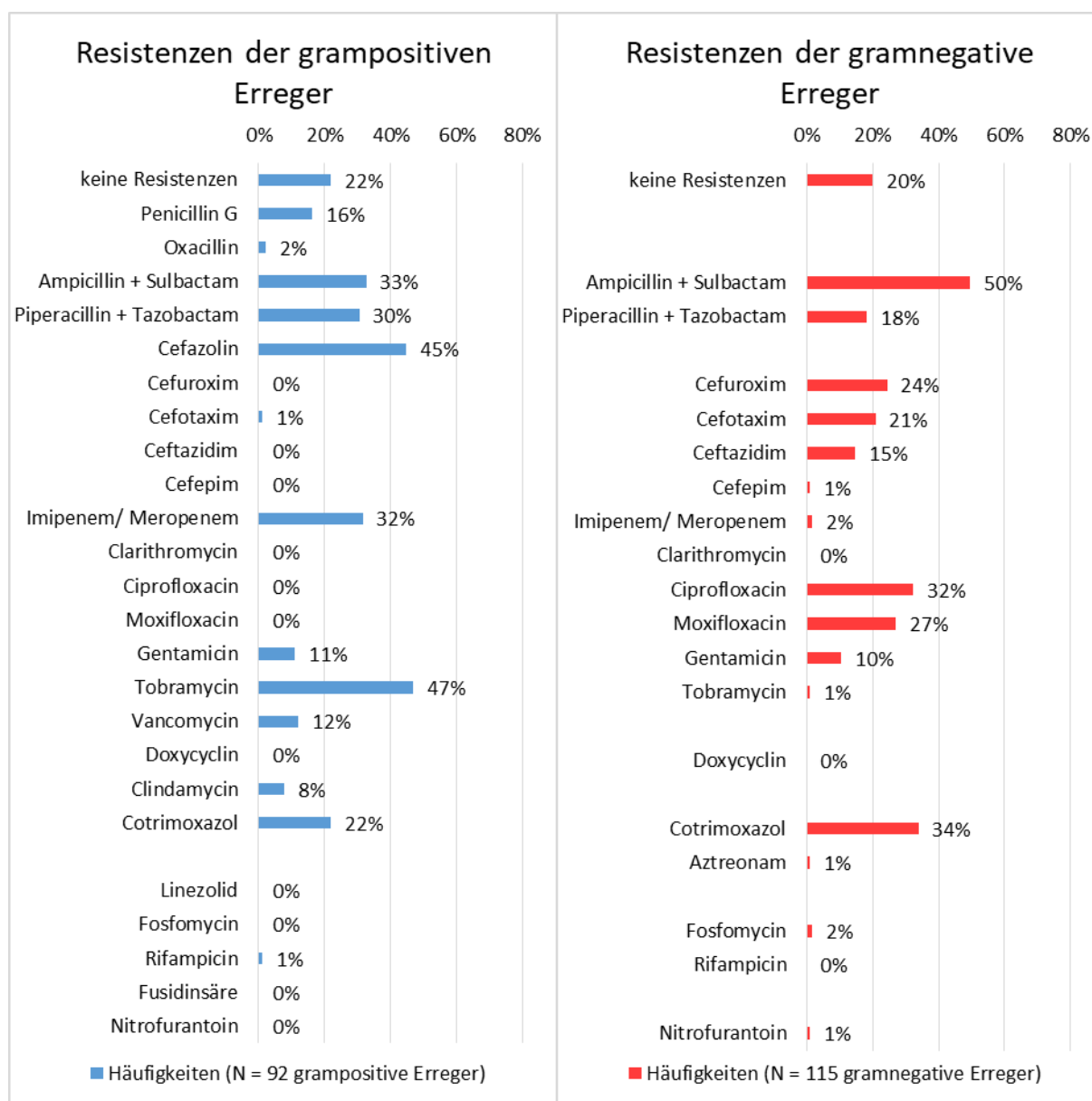


Abb. 17: Resistenzlage der Erreger, gesamt

23 Bakterienstämme waren multiresistent. Es wurden 11 Vancomycin-resistente Enterokokken (24 % der Enterokokken), 7 multiresistente gramnegative Erreger im Sinne von 3-MRGN (6 % der gramnegativen Erreger), 3 Methicillin-resistente Staphylokokki aureus

(13 % der *Staphylokokki aureus*) und 2 multiresistente gramnegative Erreger im Sinne von 4 MRGN (2 % der gramnegativen Erreger) nachgewiesen. Somit waren 11 % der isolierten Erreger multiresistent. Die Betrachtung einzelner Erregerspezies zeigte folgende Ergebnisse: Neun *Enterokokkus faecium* Stämme wurden als VRE eingestuft (n=9/30, 30 %). Sechs *Escherichia coli* (*E. coli*) Stämme waren 3-MRGN (n=6/57, 11%). 4-MRGN *E. coli* Stämme kamen nicht vor. Die meisten multiresistenten Erreger wurden bei Harnwegsinfektionen nachgewiesen (n=11/95 Bakterienstämme; 12%). Außerdem kamen sie bei SBPs (n=4/31; 13%), Bakteriämien (n=4/17; 24%), Haut- und Weichteilinfektionen (n=3/17; 18%) sowie einmalig bei Bakteraszites (n=1/20; 5%) vor.

3.3.1 Harnwegsinfektionen

Bei Harnwegsinfektionen wurden 95 Bakterienstämme mikrobiologisch nachgewiesen. Harnwegsinfektionen wurden häufiger durch gramnegative Erreger (n=71) als durch grampositive Erreger (n=24) verursacht. Die häufigsten Erreger waren Enterobakterien (n=70/95; 74 %) und Enterokokken (n=19/95; 20 %) (siehe Tabelle 6 und Tabelle 21).

Tab. 6: Erreger der Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen	
Erreger gesamt, n (%)	95 (100)
Enterokokken	19 (20)
<i>Staphylokokkus aureus</i>	5 (5)
Enterobakterien	70 (74)
<i>Acinetobacter</i>	1 (1)

Die häufigsten erworbenen Resistenzen der grampositiven Erreger zeigten sich gegenüber Aminoglykosiden (Tobramycin: n=17/24; 71 %) und Cephalosporinen der ersten Generation (Cefazolin: n=17/24; 71 %). Gegen Aminopenicilline, Acylaminopenicilline und Carbapeneme wurde jeweils 50 % der grampositiven Erreger resistent getestet (n=12/24). Seitens der gramnegativen Erreger zeigten sich am häufigsten erworbene Resistenzen gegenüber Aminopenicillinen (Ampicillin/Sulbactam: n=35/71; 49 %), Cotrimoxazol (Trimetoprim + Sulfamethoxazol: n=23/71; 39 %) und Chinolonen (Ciprofloxacin:

n=27/71; 38 %). Resistenzen gegenüber den Cephalosporinen der zweiten bis vierten Generation waren ebenfalls häufig (siehe Abbildung 18, sowie Tabelle 30 im Anhang).

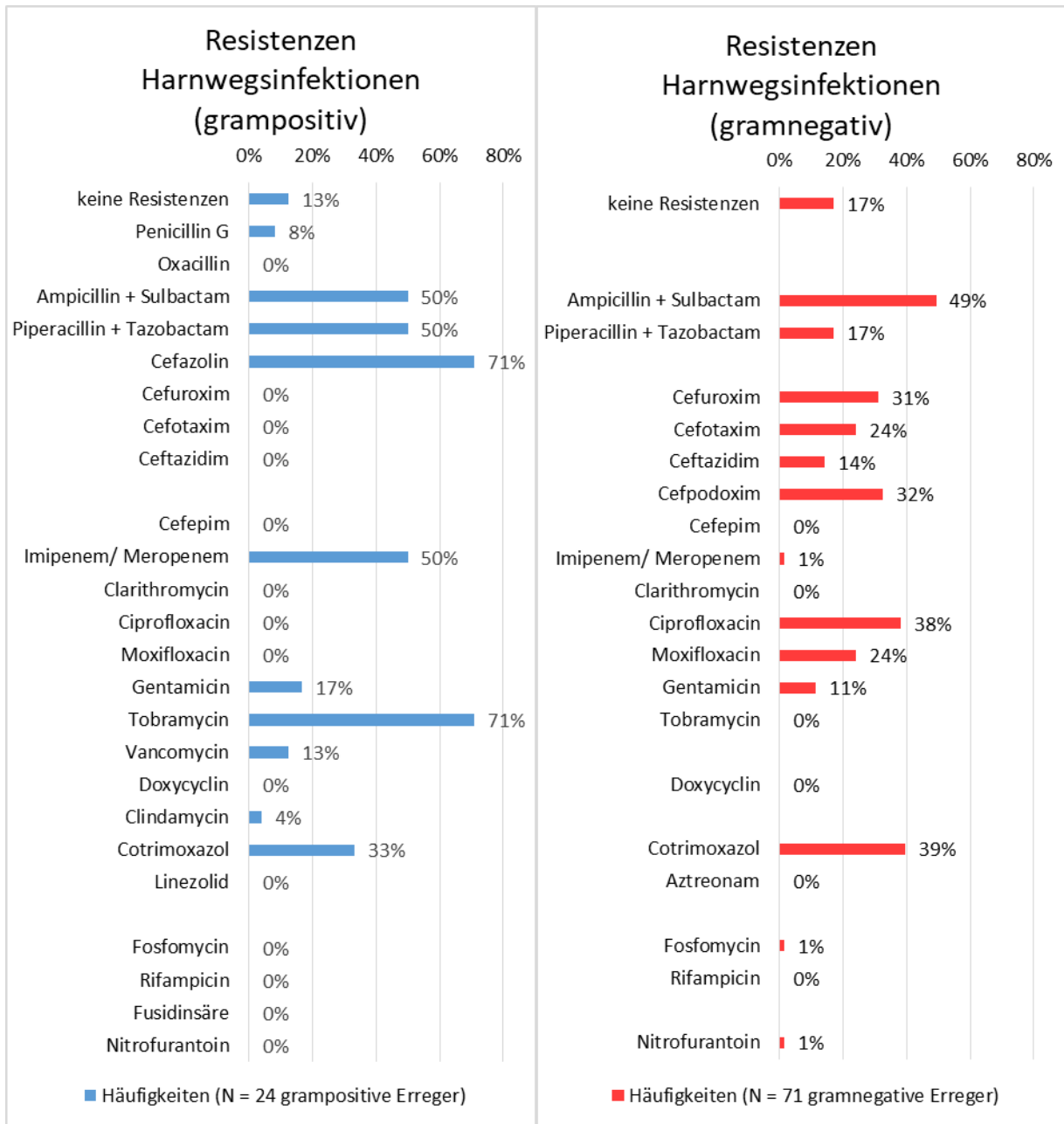


Abb. 18: Resistenzlage der Erreger bei Harnwegsinfektionen

3.3.2 Spontan Bakterielle Peritonitis

17 grampositive und 14 gramnegative Bakterienstämme wurden als Erreger einer SBP detektiert (N=31). Die am häufigsten vorkommenden Erreger waren Enterobakterien (n=11/31; 35 %), Enterokokken (n=9/31; 29 %) und Streptokokken (n=4/31; 13 %) (siehe Tabelle 7 und Tabelle 22).

Tab. 7: Erreger der SBP

SBP	
Erreger gesamt, n (%)	31 (100)
Enterokokken	9 (29)
Streptokokken	4 (13)
Staphylokokkus aureus	3 (10)
Clostridien	1 (3)
Enterobakterien	11 (35)
Acinetobacter	3 (10)

Erworbene Resistenzen der grampositiven Erreger lagen am zahlreichsten gegen Cephalosporine der ersten Generation (Cefazolin: n=9/17; 53 %), gegen Aminopenicilline (Ampicillin/Sulbactam: n=8/17; 47 %) und gegen Aminoglykoside (Tobramycin: n=8/17; 47 %) vor. Erworbene Resistenzen gegen Acylaminopenicilline (Piperacillin/Tazobactam: n=7/17; 41 %) und gegen Carbapeneme (n=7/17; 41 %) waren ebenfalls häufig. Gramnegative Erreger wurden am häufigsten resistent gegenüber Aminopenicillinen (Ampicillin/Sulbactam: n=6/14; 43 %) und Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol + Trimetoprim: n= 4/14; 29 %) getestet (siehe Abbildung 19).

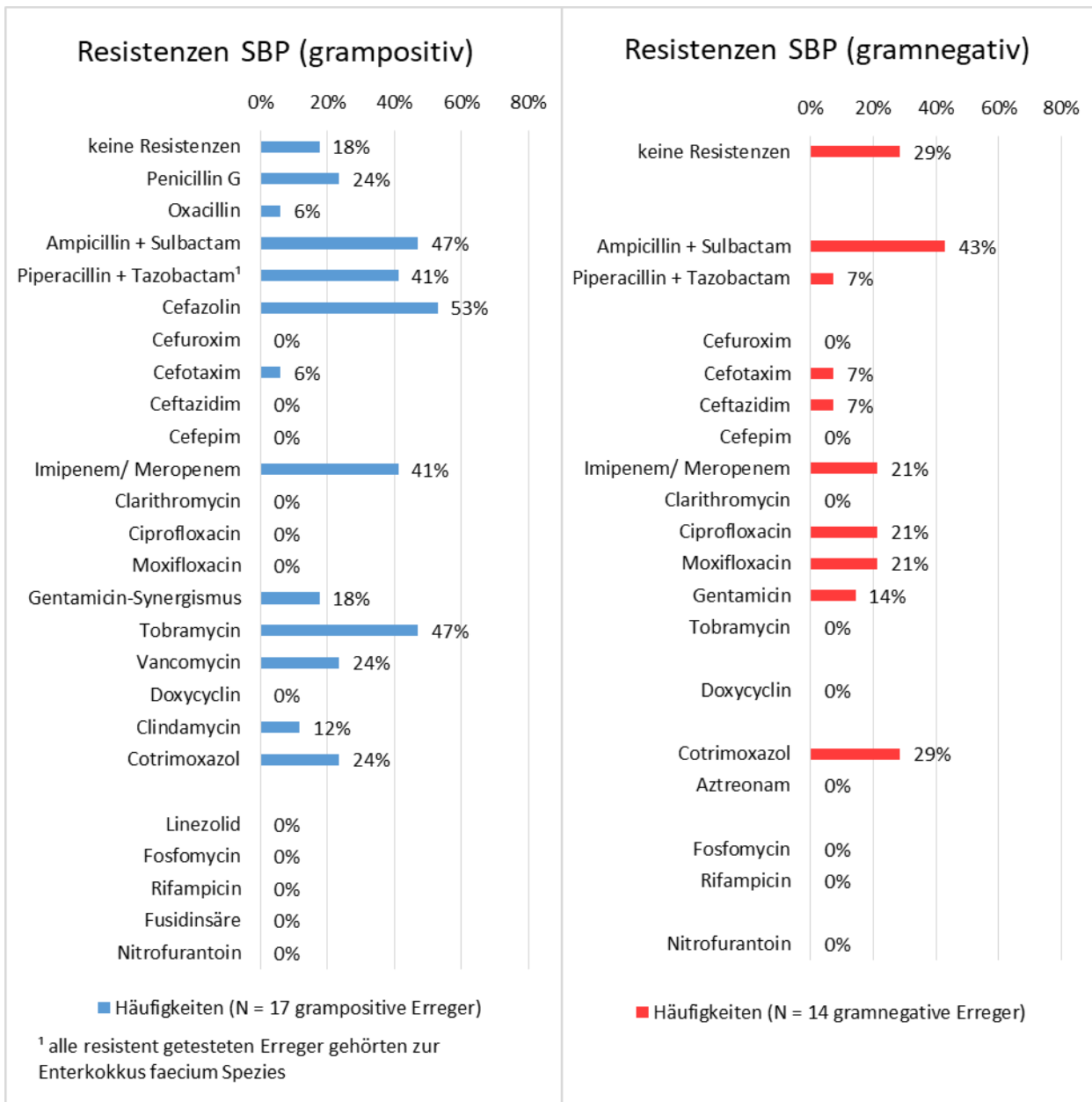


Abb. 19: Resistenzlage der Erreger bei SBP

3.3.3 Pneumonie

Aus Sputum, Trachealsekret, aus dem bei einer Bronchoalveolären Lavage entnommenem Material sowie aus Blutkulturen konnten bei Patienten mit Pneumonie 17 Bakterien, 8 grampositive (47 %) und 9 gramnegative (53 %) nachgewiesen werden. Die häufigsten Erreger waren Enterobakterien (n=8/17; 44 %), Staphylokokkus aureus (n=4/17; 22 %) und Enterokokken (n=4/17; 22 %) (siehe Tabelle 8 und Tabelle 23). Enterokokken wurden als Erreger mitberücksichtigt, obwohl sie klassisch nicht als Erreger einer Pneumonie betrachtet werden. Diese Diskrepanz ließ sich jedoch in der retrospektiven Analyse nicht auflösen.

Tab. 8: Erreger der Pneumonie

Pneumonie	
Erreger gesamt, n (%)	17 (100)
Staphylokokkus aureus	4 (22)
Enterokokken	4 (22)
Enterobakterien	8 (44)
Acinetobacter	1 (6)

Die grampositiven Erreger wurden zu jeweils 50 % resistent gegenüber Penicillin G (n=4/8), Aminopenicillinen (Ampicillin/Sulbactam: n=4/8), Acylaminopenicillinen (Piperacillin/Tazobactam: n=4/8), Cephalosporinen der ersten Generation (Cefazolin: n=4/8), Carbapenemen (Imipenem: n=4/8) und Aminoglykosiden (Tobramycin: n=4/8) getestet. Erworbene Resistenzen der gramnegativen Bakterien kamen am häufigsten gegenüber Aminopenicillinen (Ampicillin/Sulbactam: n=7/9; 78 %), Fluorchinolonen (Ciprofloxacin: n=4/9; 44 %) und Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol + Trimetoprim: n=4/9; 44 %) vor (siehe Abbildung 20).

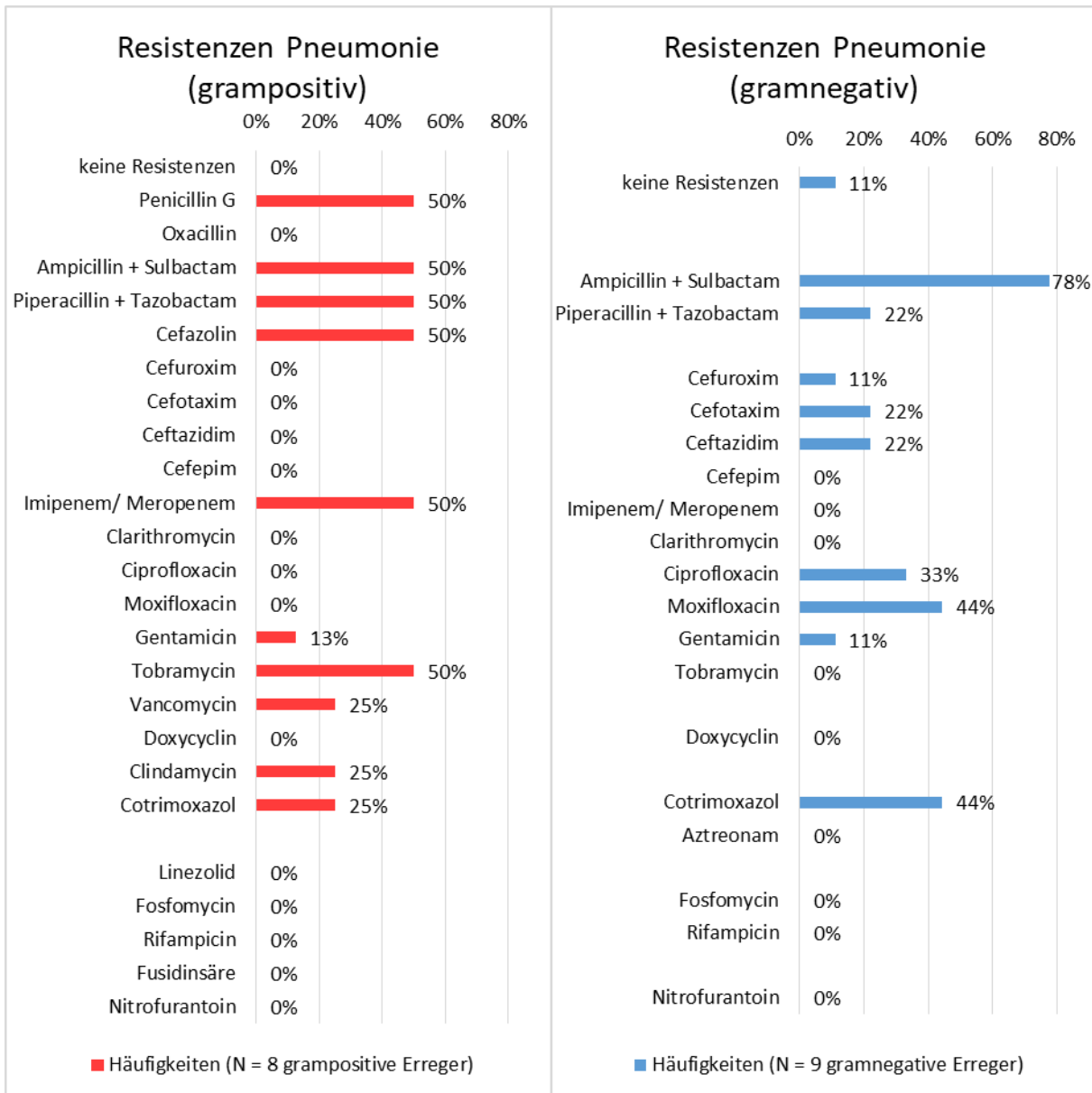


Abb. 20: Resistenzlage der Erreger bei Pneumonie

3.3.4 Bakteriämie

17 Bakterienstämme wurden in Blutkulturen als Verursacher einer Bakteriämie nachgewiesen. 10 Erreger waren grampositiv (59 %), 7 gramnegativ (41 %). Enterobakterien (n=7/17; 41 %) stellten den größten Anteil, gefolgt von Staphylokokkus aureus (n=5/17; 29 %) und Enterokokken (n=3/17; 18 %) (siehe Tabelle 9 und Tabelle 24).

Tab. 9: Erreger der Bakteriämie

Bakteriämie	
Erreger gesamt, n (%)	17 (100)
Staphylokokkus aureus	5 (29)
Enterokokken	3 (18)
Streptokokken	1 (6)
Clostridien	1 (6)
Enterobakterien	7 (41)

Die grampositiven Erreger zeigten sich in der Testung am häufigsten resistent gegenüber Penicillin G (n=3/10; 30 %). Ebenso häufig lagen keine Resistenzen vor (n=3/10; 30 %). Es folgten erworbene Resistenzen gegen Aminoglykoside (Tobramycin: n=2/10; 20 %) und Glykopeptide (Vancomycin: n=2/10; 20 %). Der größte Anteil der gramnegativen Erreger zeigte in der Testung keine Resistenzen (n=4/7; 57 %). Die häufigsten erworbenen Resistenzen lagen gegen Cephalosporine der dritten Generation (Cefotaxim: n=2/7; 29 %, Ceftazidim: n=2/7; 29 %), Aminopenicilline (Ampicillin/Sulbactam: n=2/7; 29 %) und Fluorchinolone (Moxifloxacin: n=2/7; 29 %) vor (siehe Abbildung 21).

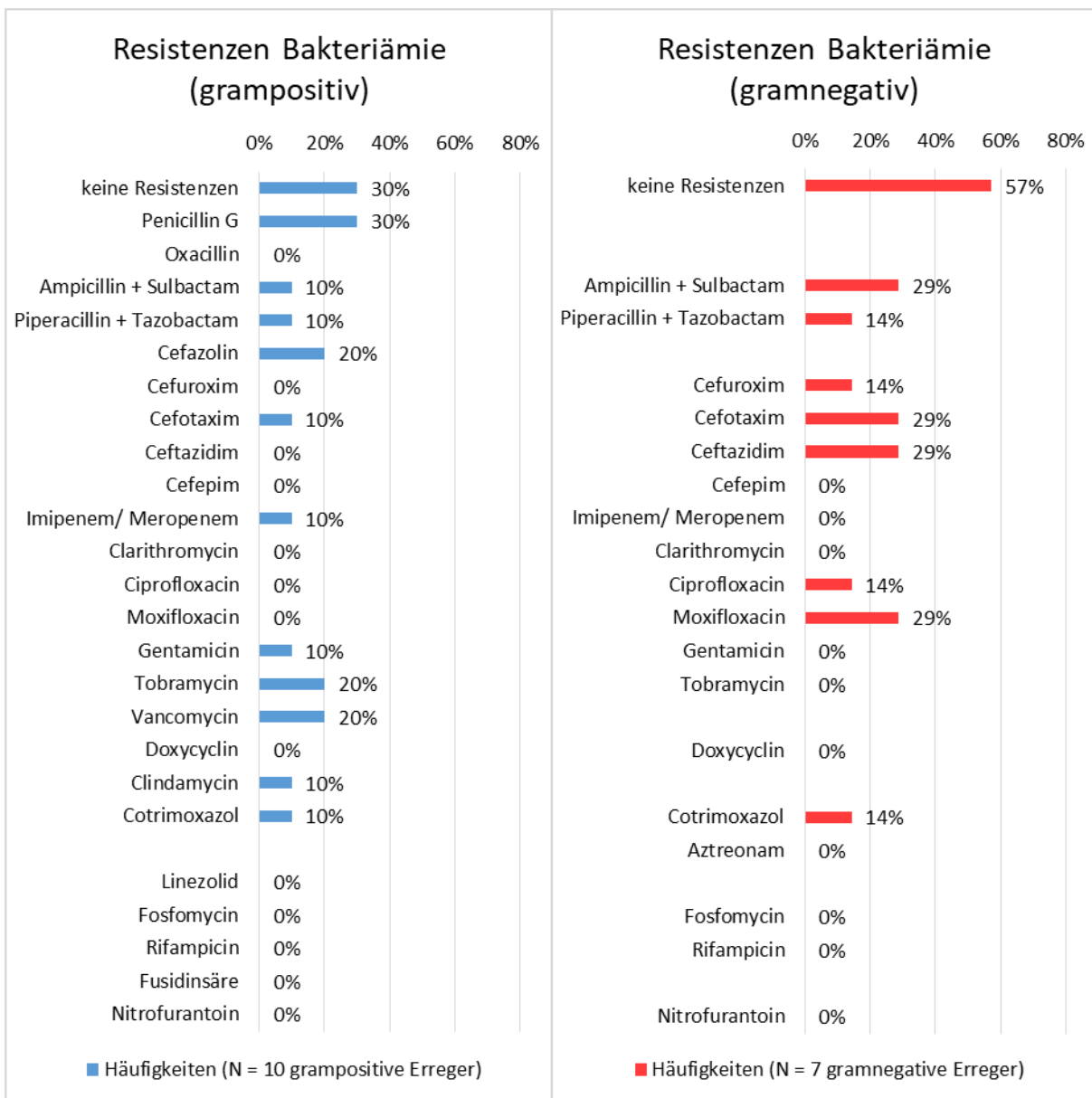


Abb. 21: Resistenzen der Erreger bei Bakteriämie

3.3.5 Bakteraszites

Mikrobiologisch konnten 20 Bakteraszites-verursachende Bakterienstämme detektiert werden: 15 Stämme waren grampositiv (75 %), 5 waren gramnegativ (25 %). Am häufigsten kamen Enterokokken (n=6/20; 30 %), Streptokokken (n=4/20; 20 %) und Enterobakterien (n=3/20; 15 %) vor (siehe Tabelle 10 und Tabelle 25).

Tab. 10: Erreger des Bakteraszites

Bakteraszites	
Erreger gesamt, n (%)	20 (100)
Enterokokken	6 (30)
Streptokokken	4 (20)
Sonstige grampositive Erreger ¹	3 (15)
Staphylokokkus aureus	2 (10)
Enterobakterien	3 (15)
Acinetobacter	1 (5)
Roseomonas	1 (5)

¹ Bacillus, Microkokkus, grampositive Kokken (nicht näher differenziert)

Die grampositiven Erreger wurden am häufigsten resistent gegen Aminoglykoside (Tobramycin: n=8/15; 53 %), Cephalosporine der ersten Generation (Cefazolin: n=4/15; 27 %) und Carbapeneme (Imipenem: n=4/15; 27 %) getestet. Keine erworbenen Resistenzen waren ebenfalls häufig (n=5/15; 33 %). Gramnegative Erreger wurden häufig resistent gegenüber Aminopenicillinen (Ampicillin/Sulbactam: n=4/5; 80 %) getestet (siehe Abbildung 22).

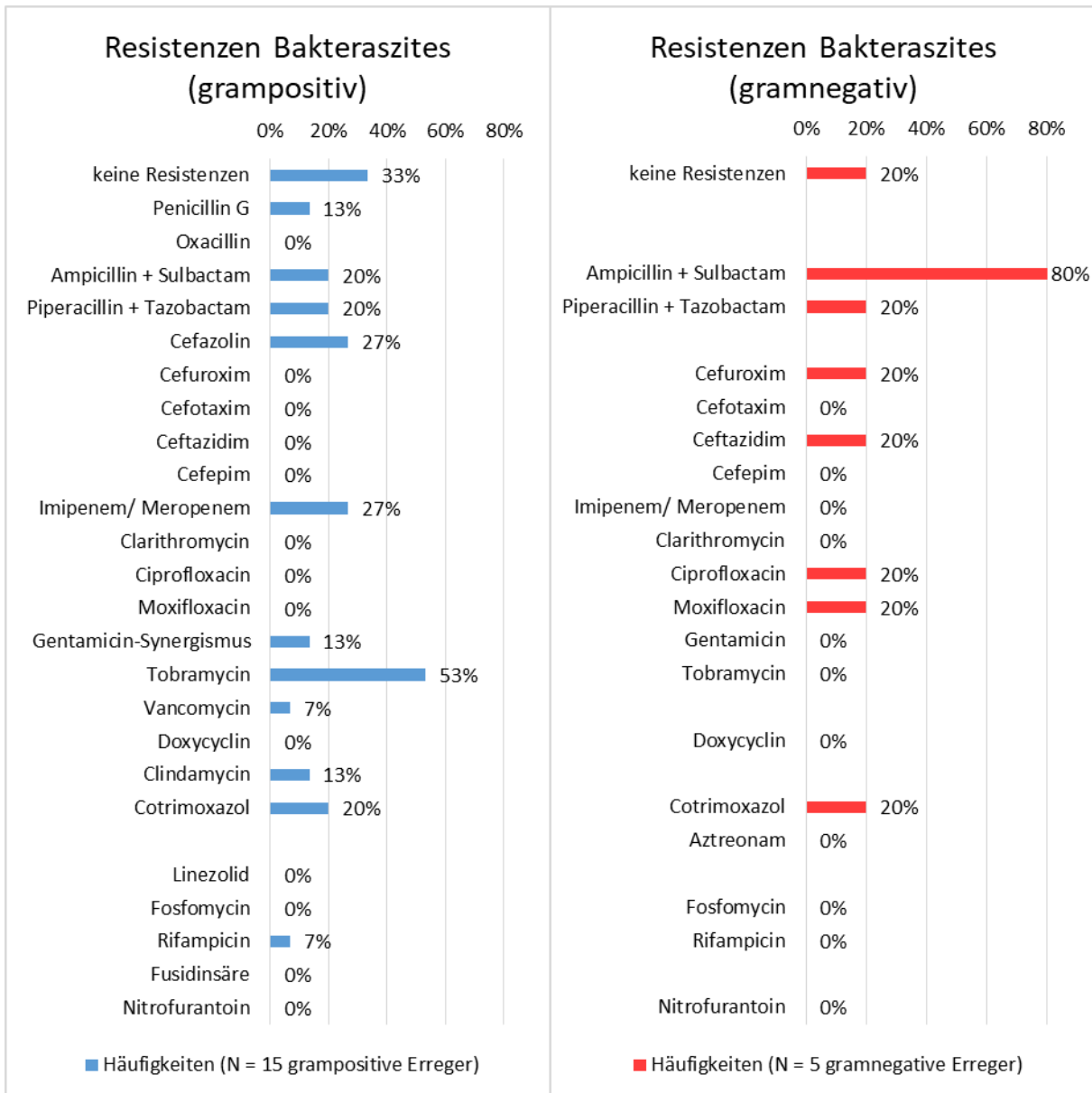


Abb. 22: Resistenzen der Erreger bei Bakteraszites

3.3.6 Haut- und Weichteilinfektionen

Beim Vorliegen von Haut- und Weichteilinfektionen konnten 17 Erreger, 11 grampositive (65 %) und 6 gramnegative (35 %), isoliert werden. Den größten Anteil stellten Enterokokken (n=6/17; 35 %), Staphylokokkus aureus (n=4/17; 24 %) und Enterobakterien (n=4/17; 24 %) (siehe Tabelle 11 und Tabelle 26).

Tab. 11: Erreger der Haut- und Weichteilinfektionen

Haut- und Weichteilinfektionen	
Erreger gesamt, n (%)	17 (100)
Enterokokken	6 (35)
Staphylokokkus aureus	4 (24)
Streptokokken	1 (6)
Enterobakterien	4 (24)
Acinetobacter	1 (6)
Bacteroides	1 (6)

Seitens der grampositiven Erreger lag die höchste erworbene Resistenzrate gegen Cephalosporine der ersten Generation vor (Cefazolin: n=7/11; 64 %). Es folgten erworbene Resistenzen gegen Aminoglykoside (Tobramycin: n=6/11; 55 %) und Aminopenicilline (Ampicillin/Sulbactam: n=4/11; 36 %). Der größte Anteil der gramnegativen Erreger zeigte keine erworbenen Resistenzen (n=2/6; 33 %) (siehe Abbildung 23).

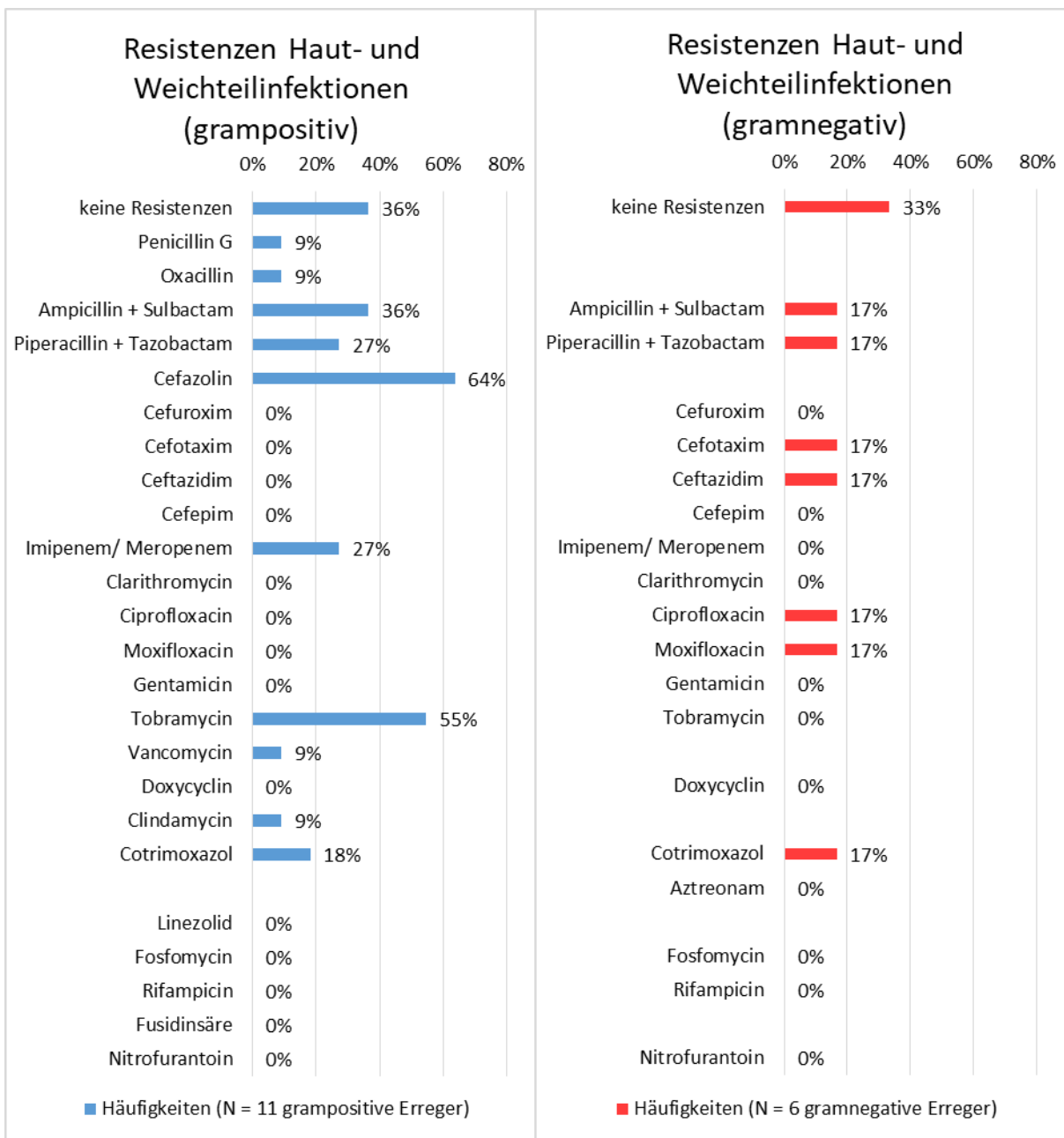


Abb. 23: Resistenzen der Erreger bei Haut- und Weichteilinfektionen

3.3.7 Katheter-assoziierte Infektionen

Beim Vorliegen einer Katheter-assoziierten Infektion wurden 8 Bakterienstämme nachgewiesen: 7 grampositive Bakterienstämme (88 %) und 1 gramnegativer Bakterienstamm (12 %). KNS bildeten den größten Anteil (n=5/8; 63 %). Staphylokokkus aureus (n=1/8; 13 %), Enterokokken (n=1/8; 13 %) und Acinetobacter (n=1/8; 13 %) kamen jeweils einmal vor (siehe Tabelle 12 und Tabelle 27).

Tab. 12: Erreger der Katheter-assoziierten Infektionen

Katheter-assoziierte Infektionen	
Erreger gesamt, n (%)	8 (100)
KNS	5 (63)
Enterokokken	1 (13)
Staphylokokkus aureus	1 (13)
Acinetobacter	1 (13)

Grampositive Erreger zeigten sich am häufigsten resistent gegenüber Aminoglykosiden (Gentamicin: n=4/7; 57 %) (siehe Abbildung 24). Der isolierte gramnegative Acinetobacter-Stamm zeigte keine erworbenen Resistenzen.

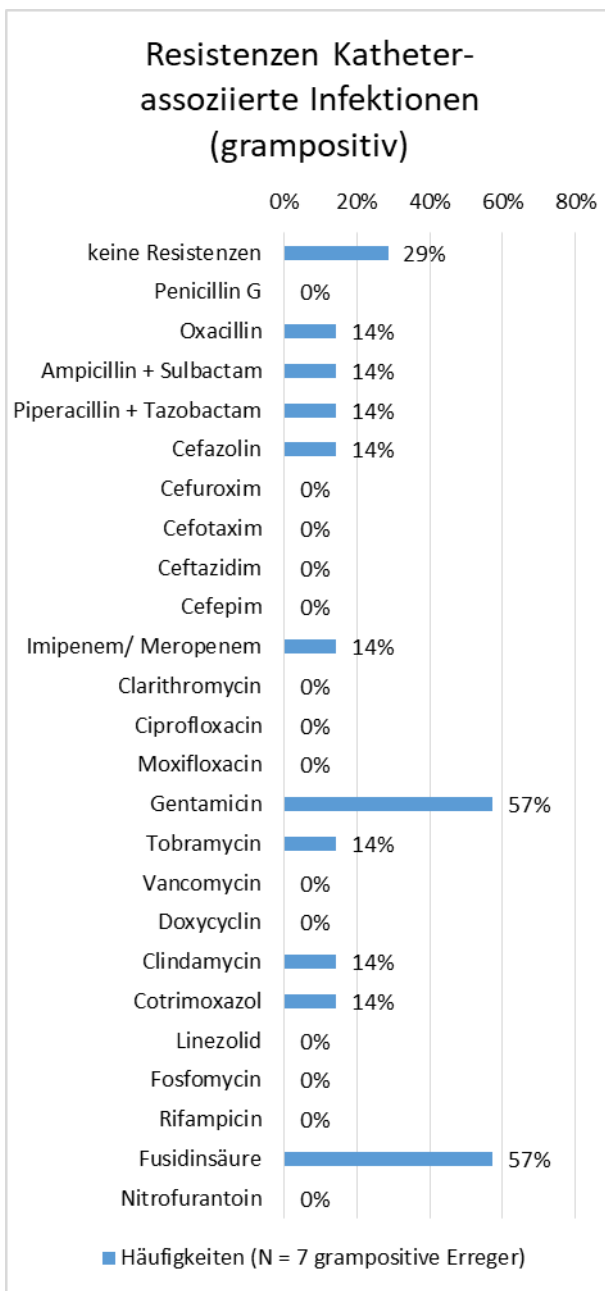


Abb. 24: Resistenzlage der grampositiven Erreger bei Katheter-assoziierten Infektionen

3.3.8 Clostridioides-difficile-assoziierte Kolitis

Kolitiden wurden bei 5 Patienten durch das Bakterium *Clostridioides difficile* verursacht. Diarrhoen durch andere pathologische Erreger kamen im Erfassungszeitraum nicht vor.

3.3.9 Asymptomatische Bakteriurie

Asymptomatische Bakteriurien wurden durch 52 Bakterienstämme, 11 grampositive (21 %) und 41 gramnegative (79 %), verursacht. Den größten Anteil bildeten Enterobakterien (n=41/52; 79 %) und Enterokokken (n=6/52; 12 %) (siehe Tabelle 13 und Tabelle 28). Die nachgewiesenen Erreger unterschieden sich nicht signifikant zum Erregerspektrum bei Harnwegsinfektionen (Enterobakterien: p=0,487, Enterokokken: p=0,192, Staphylokokkus aureus: p=0,700, Streptokokken: p=0,054, Acinetobacter: p=0,458).

Tab. 13: Bakterienstämme bei Asymptomatischer Bakteriurie

Asymptomatische Bakteriurie	
Erreger gesamt, n (%)	52 (100)
Staphylokokkus aureus	2 (4)
Streptokokken	2 (4)
Enterokokken	6 (12)
Actinotignum schaalii	1 (2)
Enterobakterien	41 (79)

Seitens der grampositiven Bakterienstämme lagen am häufigsten erworbene Resistenzen gegen Cephalosporine der ersten Generation (Cefazolin: n=5/11; 45 %) und Aminoglykoside (Tobramycin: n=5/11; 45 %) vor. Gramnegative Bakterien wurden gehäuft resistent gegen Aminopenicilline (Ampicillin/Sulbactam: n=15/41; 37 %) und Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol + Trimetoprim: n=9/41; 22 %) getestet. Stämme ohne erworbene Resistenzen waren ebenfalls häufig (n=11/41; 27 %) (siehe Abbildung 25). Im Vergleich zu den Erregern der Harnwegsinfektionen kamen Resistenzen gegen Piperacillin/Tazobactam (n=24/95 vs. n=4/52; p=0,009), Cefotaxim (n=17/95 vs. n=3/52; p=0,040), Cotrimoxazol (n=36/95 vs. n=11/52; p=0,0374) und Ciprofloxacin (n=27/95 vs. n=6/52; p=0,019) signifikant seltener vor.

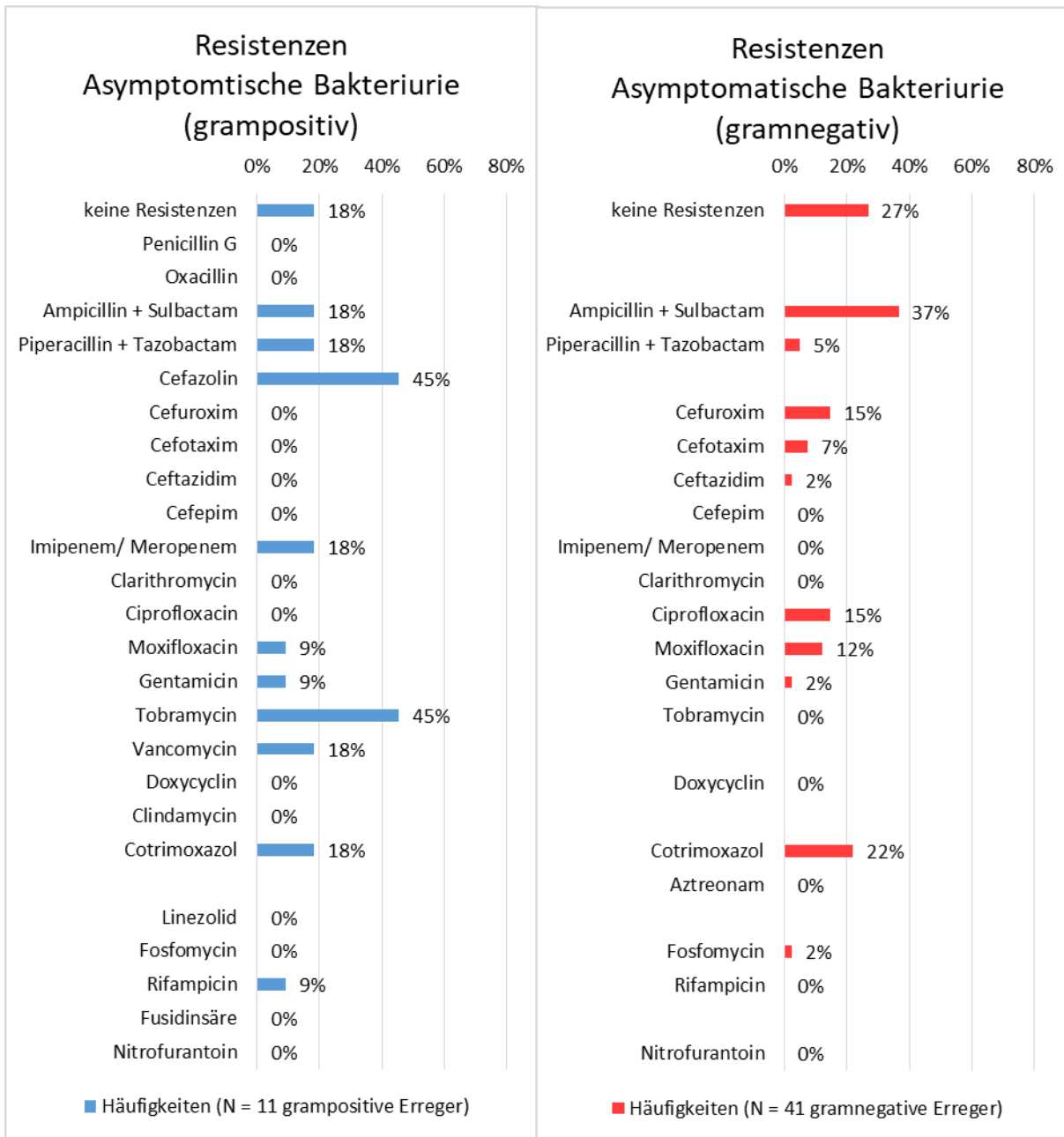


Abb. 25: Resistenzlage der Bakterien bei Asymptomatischer Bakteriurie

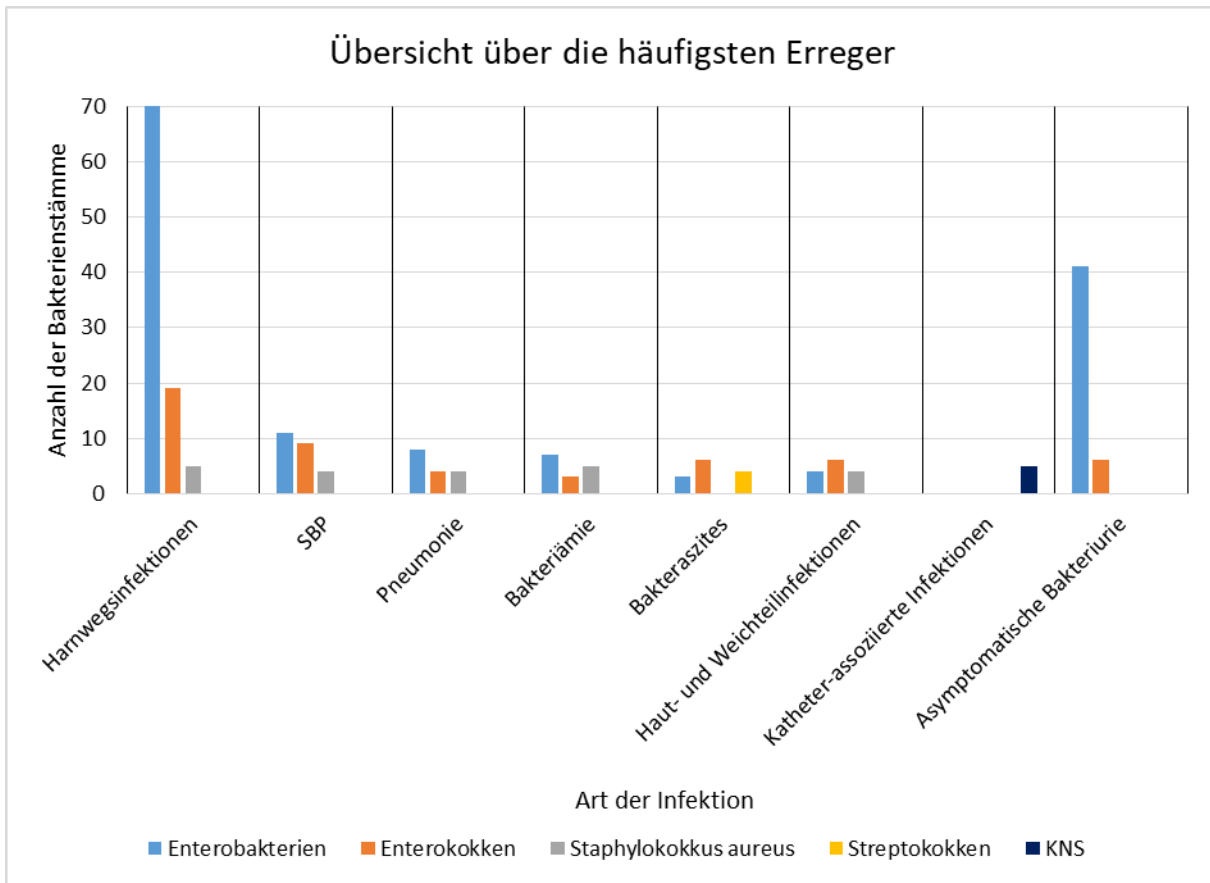


Abb. 26: Übersicht über die häufigsten Erreger

Tab. 14: Übersicht über die häufigsten Erreger und erworbenen Resistenzen

	Harnwegs- infektionen (N=95)	SBP (N=31)	Pneumonie (N=17)	Bakteriämie (N=17)	Bakteraszites (N=20)	Haut- und Weicht- eiiinfektionen (N=17)	Katheter- assoziierte Infektionen (N=8)
Häufigste	Enterobakterien	Enterobakterien	Enterobakterien	Enterobakterien	Enterokokken	Enterokokken	KNS
Erreger	Enterokokken	Enterokokken	Staph. aureus ¹	Staph. aureus ¹	Streptokokken	Staph. aureus ¹	
	Staph. aureus ¹	Streptokokken	Enterokokken	Enterokokken	Enterobakterien	Enterobakterien	
Resistenzen	Aminoglykoside	Cephalosporine 1 ²	Penicillin G	Penicillin G	Aminoglykoside	Cephalosporine 1 ²	Aminoglyko- sido
grampositive	Cephalosporine 1 ²	Aminopenicilline	Aminopenicilline	Aminoglykoside	Cephalosporine 1 ²	Aminoglykoside	
Erreger	Aminopenicilline	Aminoglykoside	Acylaminopenicilline	Glykopeptide	Carbapeneme	Aminopenicilline	
	Acylaminopenicilline		Cephalosporine 1 ²				
	Carbapeneme		Carbapeneme				

Tab. 14 (Fortsetzung): Übersicht über die häufigsten Erreger und erworbenen Resistenzen

	Harnwegs- infektionen (N=95)	SBP (N=31)	Pneumonie (N=17)	Bakteriämie (N=17)	Bakteraszites (N=20)	Haut- und Weicht- eiiinfektionen (N=17)	Katheter- assoziierte Infektionen (N=8)
Resistenzen	Aminopenicilline	Aminopenicilline	Aminopenicilline	Cephalosporine 3 ³	Aminopenicilline	Aminopenicilline	
gram-	Cotrimoxazol	Cotrimoxazol	Fluorchinolone	Aminopenicilline		Acylaminopenicilline	
negative	Fluorchinolone		Cotrimoxazol	Fluorchinolone		Cephalosporine 3 ³	
Erreger						Makrolide	
						Cotrimoxazol	

¹ Staphylokokus aureus; ² Cephalosporine der ersten Generation; ³ Cephalosporine der dritten Generation

3.4 Risikofaktoren

Der im Teil 3.2 beschriebene Vergleich zeigt zum Teil deutliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne bakterieller Infektion. Bei dieser Art der Analyse lässt sich jedoch nicht differenzieren, ob diese Unterschiede Hinweise auf eine Anfälligkeit für Infektionen sind oder ob sie durch die Infektion selbst verursacht sind.

Um mögliche Risikofaktoren für eine bakterielle Infektion zu detektieren, wurden die Patienten mit mehrfacher stationärer Behandlung, die bei der ersten stationären Behandlung keine Infektion aufwiesen, in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Patienten der ersten Gruppe, insgesamt 42 Patienten, blieben im gesamten Zeitraum frei von bakteriellen Infektionen. Die Patienten der zweiten Gruppe, 18 Patienten, entwickelten mindestens eine Infektion innerhalb des erfassten Jahres. Die statistische Analyse wurde jeweils mit den Daten des ersten Aufenthalts bei fehlender Infektion durchgeführt. Signifikante Unterschiede zeigten sich in der Anzahl der Krankenhausaufenthalte ($p < 0,001$): Patienten ohne Infektion waren im Median 2 Mal ($Q_{0,25}=2$, $Q_{0,75}=2,25$) innerhalb eines Jahres im Krankenhaus. Patienten mit mindestens einer Infektion im Verlauf wurden im Median 3 Mal stationär ($Q_{0,25}=3$, $Q_{0,75}=5$) behandelt.

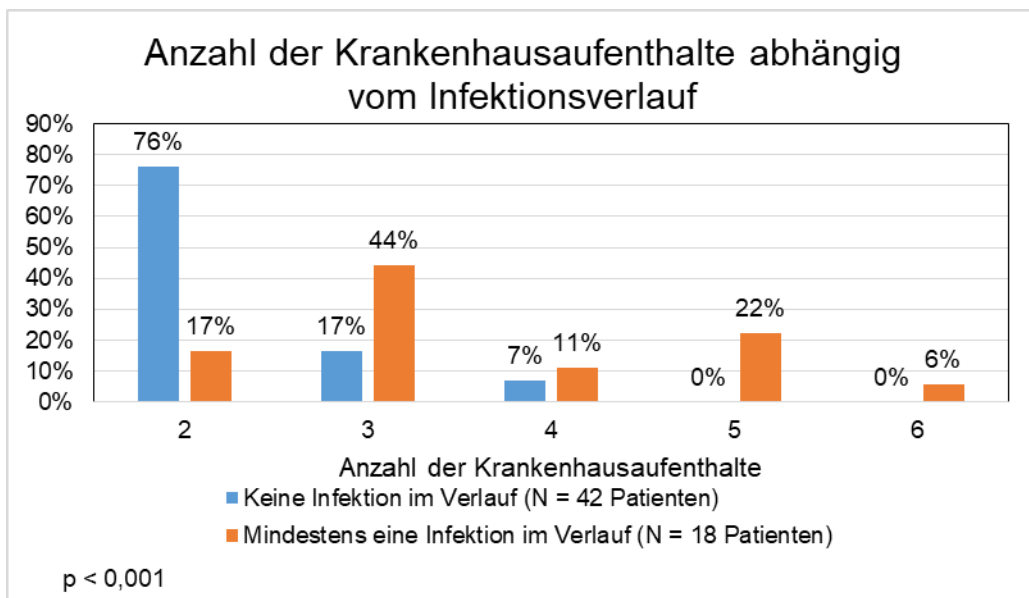


Abb. 27: Anzahl der stationären Behandlungen von Patienten mit und ohne Infektion im Verlauf

Zur Analyse des Outcomes der Patientengruppen wurde die letzte stationäre Behandlung im Erfassungszeitraum verwendet. Patienten mit bakterieller Infektion im Verlauf verstarben signifikant häufiger oder wurden in eine andere Klinik oder Abteilung verlegt ($p=0,014$) (siehe Abbildung 28).

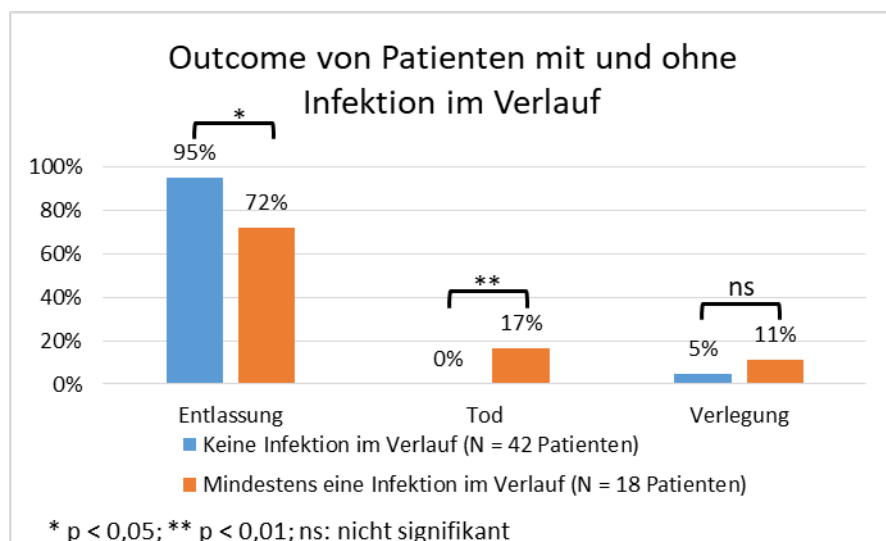


Abb. 28: Outcome von Patienten mit und ohne Infektion im Verlauf

Die Hb-Werte von Patienten mit Infektion im Verlauf waren bei der ersten infektionsfreien Behandlung signifikant niedriger als bei Patienten, die stets ohne Infektion blieben ($9,92 \pm 2,72$ g/dl vs. $11,64 \pm 2,75$ g/dl, $p=0,030$).

Die weiteren erfassten Parameter, insbesondere Alter, Geschlecht, Leukozyten- und Thrombozytenanzahl, Leber- und Nierenwerte, Nebendiagnosen, Auftreten von Komplikationen der Zirrhose und die Medikamentenanamnese, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Auch ließ sich kein Unterschied im Schweregrad der Leberzirrhose abgebildet im MELD- oder Child-Pugh-Scores feststellen.

Um zu überprüfen, ob eine Infektion eines Organsystems einen Risikofaktor für das erneute Auftreten derselben Infektion darstellt, wurde analysiert, ob bestimmte Infektionen mehrfach im Verlauf auftraten. Dazu wurden alle Patienten herangezogen, die sich mehrfach in stationärer Behandlung befanden und mindestens eine Infektion entwickelten (N=47). Bei 21 % (n=10) trat die gleiche Art der Infektion rezidivierend auf. 6 dieser Patienten entwickelten rezidivierende Harnwegsinfektionen, 2 Patienten zeigten mehrfach

Bakteraszites. Andere bakterielle Infektionen traten nur in Einzelfällen rezidivierend auf (siehe Tabelle 15).

Tab. 15: Infektion als möglicher Risikofaktor

Wiederholungen von Infektionen	
Patienten mit mehrfacher stationärer Behandlung (mit und ohne Infektion), n	95
Patienten ohne Infektion, n	48
Patienten mit mindestens einer Infektion, n	47
Rezidivierende Infektion eines Systems, n [Patienten]	10
Rezidivierende Infektionsarten ¹ , n	
Harnwegsinfektion	6
Bakteraszites	2
Bakteriämie	1
Haut- und Weichteilinfektionen	1
Pneumonie	1
SBP	1

¹ 1 Patient: Harnwegsinfektion & Bakteraszites, 1 Patient: Harnwegsinfektion & Haut- und Weichteilinfektion

3.5 Auswirkungen von Rifaximin in der antibiotischen Dauertherapie

Rifaximin findet in der Rezidivprophylaxe der Hepatischen Enzephalopathie eine häufige Anwendung. Obwohl das Antibiotikum nur eine sehr geringe Bioverfügbarkeit ausweist, sind Auswirkungen auf Infektionsgeschehen und Resistenzen von Erregern denkbar.

Bei 27 % (n=93/341) der Patienten, sowie bei 31 % (n=153/501) der Behandlungen war Rifaximin Teil der Dauermedikation. Während der stationären Behandlung von Patienten unter Rifaximin-Therapie traten signifikant häufiger ($p = 0,008$) bakterielle Infektionen auf (siehe Abbildung 29).

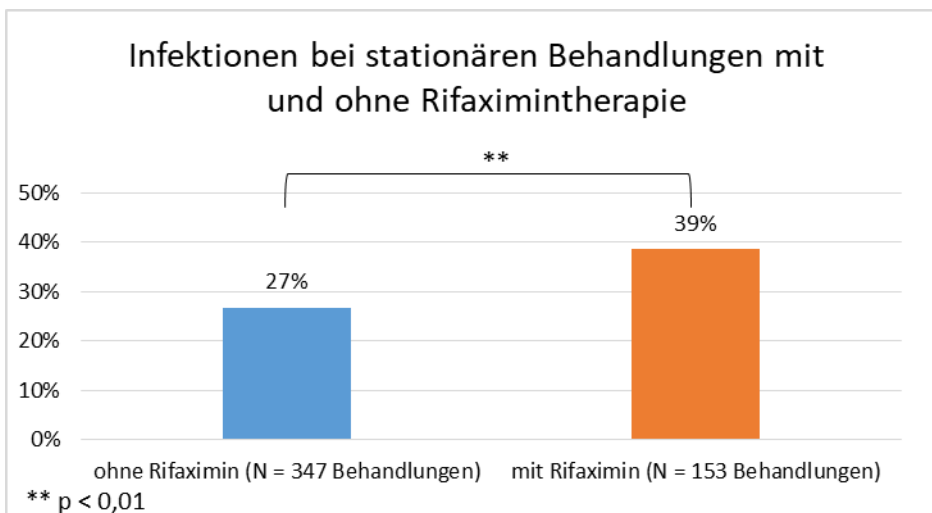


Abb. 29: Infektionen bei stationären Behandlungen mit und ohne Rifaximin Medikation

Unterschiede in der Häufigkeit der verschiedenen Infektionen zeigten sich nicht, mit der Ausnahme von Haut- und Weichteilinfektionen, die einen signifikant größeren Anteil in der Gruppe der Patienten ohne Rifaximin-Therapie (11 % vs. 3 %, $p = 0,032$) ausmachten (siehe Abbildung 30).

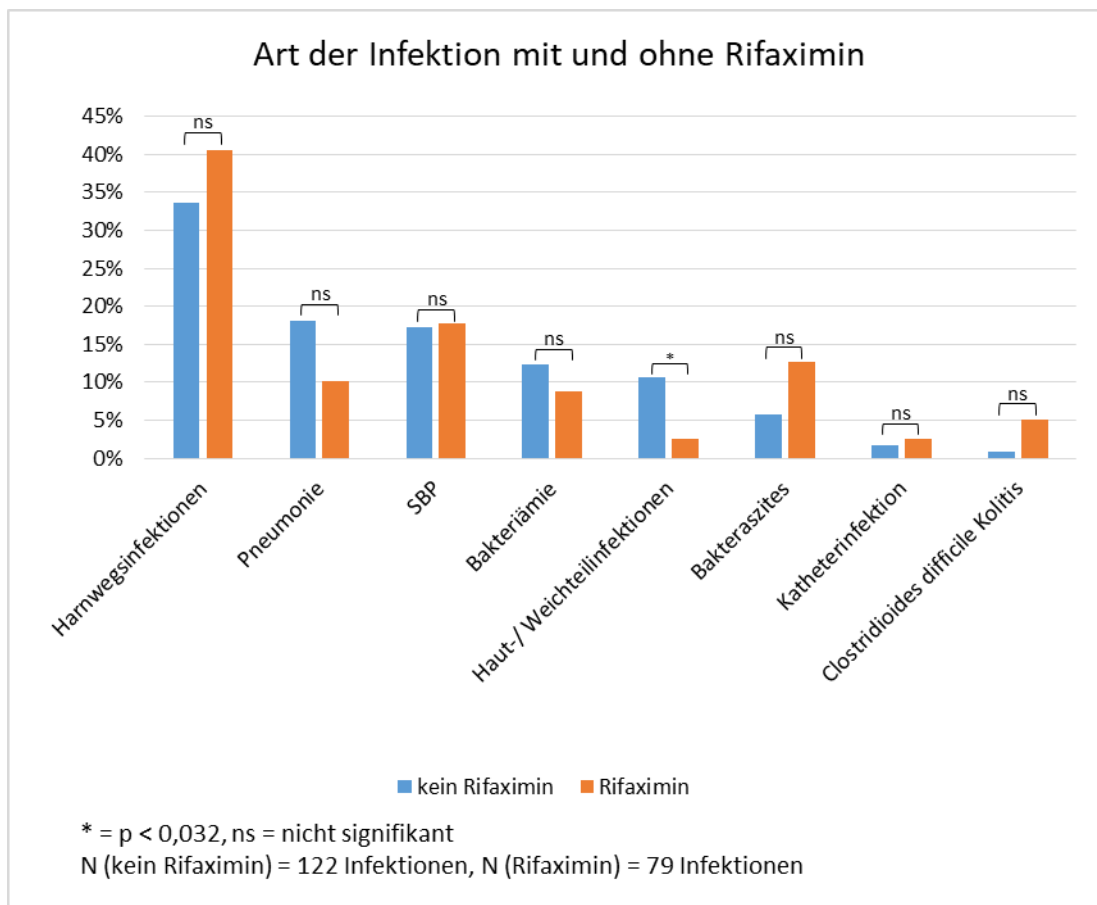


Abb. 30: Häufigkeit der verschiedenen Infektionen mit und ohne Rifaximin

Patienten mit Rifaximin-Therapie erreichten signifikant höhere Werte im MELD- (Median: 13 vs. 11,5; $p=0,001$) und Child-Pugh-Score (Median: 7 vs. 6; $p<0,001$). Bei der Betrachtung der Patienten, die bei Ersterfassung keinen Infekt aufwiesen, zeigte sich zwischen der Kohorte, die im Verlauf eine Infektion bekam und der Kohorte, die stets infektionsfrei blieb, kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer Rifaximin-Therapie ($n=5/22$, 23 % vs. $n=9/42$, 21% Rifaximin-Therapie, $p = 0,905$).

Es wurden 92 Bakterienstämme bei Patienten mit Rifaximin-Therapie und 154 Bakterienstämme bei Patienten ohne Rifaximin-Therapie mikrobiologisch nachgewiesen. Das Spektrum der Erreger unterschied sich signifikant ($p = 0,015$). Staphylokokkus aureus ($n=2/92$ vs. $n=22/154$) und Enterokokken ($n=13/92$ vs. $n=31/154$) kamen anteilig seltener, Streptokokken ($n=7/92$ vs. $n=3/154$) und Enterobakterien ($n=45/92$ vs. $n=58/154$) kamen anteilig häufiger unter Rifaximin-Therapie vor (siehe Abbildung 31).

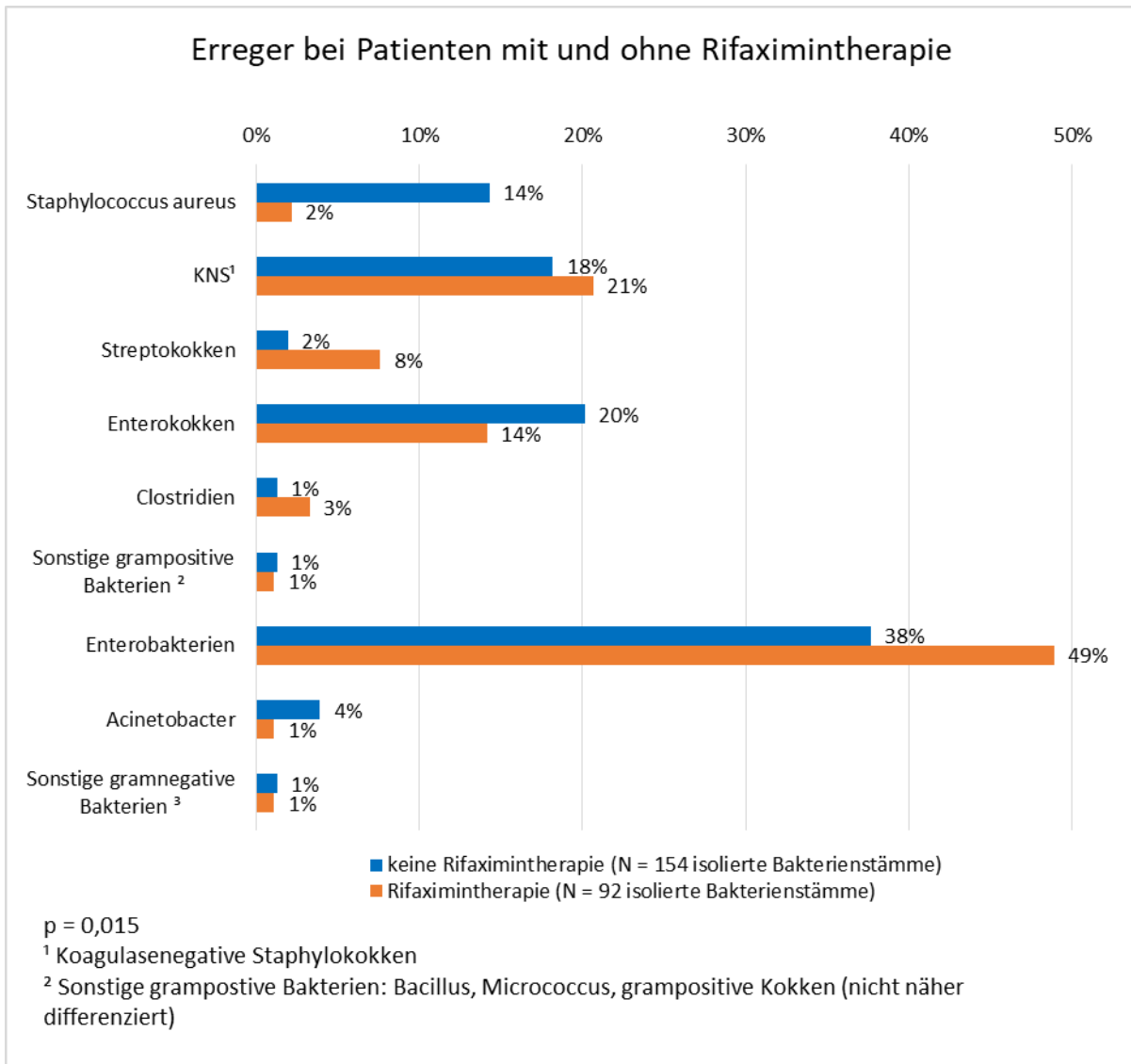


Abb. 31: Spektrum der isolierten Bakterienstämme bei Patienten mit und ohne Rifaximin

Ferner ist es denkbar, dass sich Resistenzen gegenüber Antibiotika aus der gleichen Antibiotikagruppe wie Rifaximin unter Rifaximin-Therapie entwickeln. Zur Untersuchung der Hypothese wurden die Resistenzraten gegenüber Rifampicin herangezogen, einem systemisch wirkenden Antibiotikum, welches wie Rifaximin zur Gruppe der Rifamycine gehört. Der Anteil an Rifampicin-Resistenzen unterschied sich in Abhängigkeit von einer Rifaximin-Dauertherapie bei den infektionserregenden Bakterien nicht signifikant. Die KNS zeigten dahingegen signifikante Unterschiede: Unter Rifaximin-Therapie waren 68 % der KNS resistent gegenüber Rifampicin (n=13/19). Ohne Rifaximin-Medikation waren lediglich 11 % der Koagulase-negativen Staphylokokken resistent gegenüber Rifampicin (n=3/28; p<0,001).

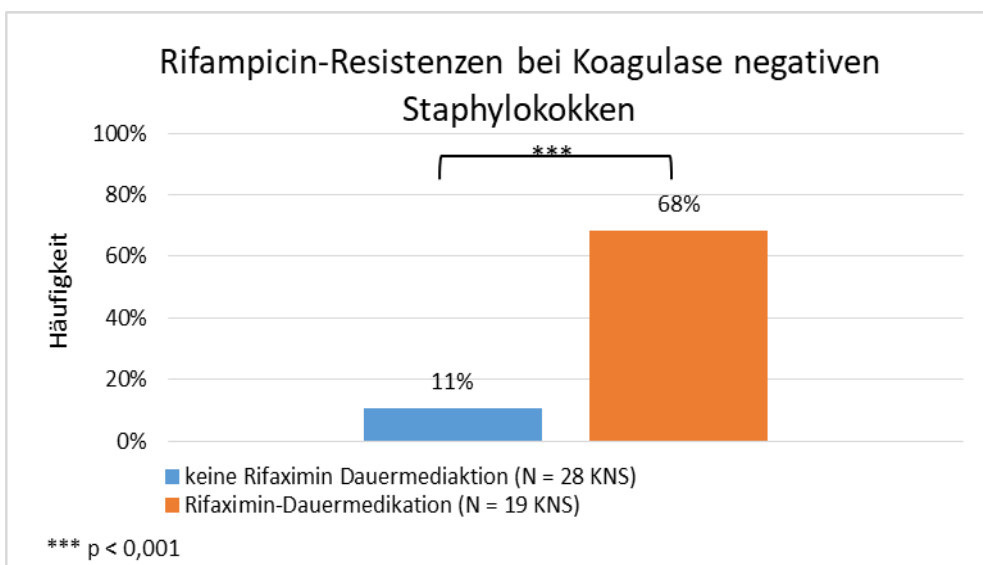


Abb. 32: Rifampicin-resistente KNS bei Patienten mit und ohne Rifaximin-Therapie

Darüber hinaus waren 47 % (n=9/19) der KNS unter Rifaximin-Therapie gegen Cotrimoxazol resistent. KNS bei Patienten ohne Rifaximin zeigten diese Resistenz nur in 18 % (n=5/28; p=0,03). Fusidinsäure-resistente KNS kamen bei Rifaximin-Einnahme seltener vor (16 %, n=3/19 vs. 50 %, n=14/28; p=0,017). Bei den *Staphylokokkus auerus* Stämmen ließen sich diese Veränderungen nicht finden. Eine Resistenz gegenüber Rifampicin wurde nur bei einem *Staphylokokkus aureus* Stamm gefunden. Zwar trat diese Resistenz unter einer Rifaximin-Therapie auf, eine sinnvolle Aussage über eine mögliche Korrelation ließ sich jedoch aufgrund der geringen Anzahl der *Staphylokokkus aureus* Infektionen unter Rifaximin nicht treffen.

Unterschiede bei Resistenzen gegenüber anderen Antibiotikaklassen konnten auch bei den klassischen infektionsverursachenden Erregern festgestellt werden: Gramnegative Erreger von Patienten mit Rifaximin-Therapie waren signifikant häufiger resistent gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation (Cefotaxim: n=17/63 vs. n=10/93; p=0,009. Ceftazidim: n=14/63 vs. n=4/93; p=0,001. Cefpodoxim: n=24/63 vs. n=17/93; p=0,006) sowie gegenüber den Fluorchinolonen Moxifloxacin (n=20/63 vs. n=16/93; p=0,034) und Ciprofloxacin (n=23/63 vs. n=20/93; p=0,040) (siehe Abbildung 33). Die grampositiven Erreger zeigten anteilig häufiger Resistenzen gegenüber Gentamicin unter Rifaximin-Therapie (n=3/26 vs. n=0/60; p=0,007).

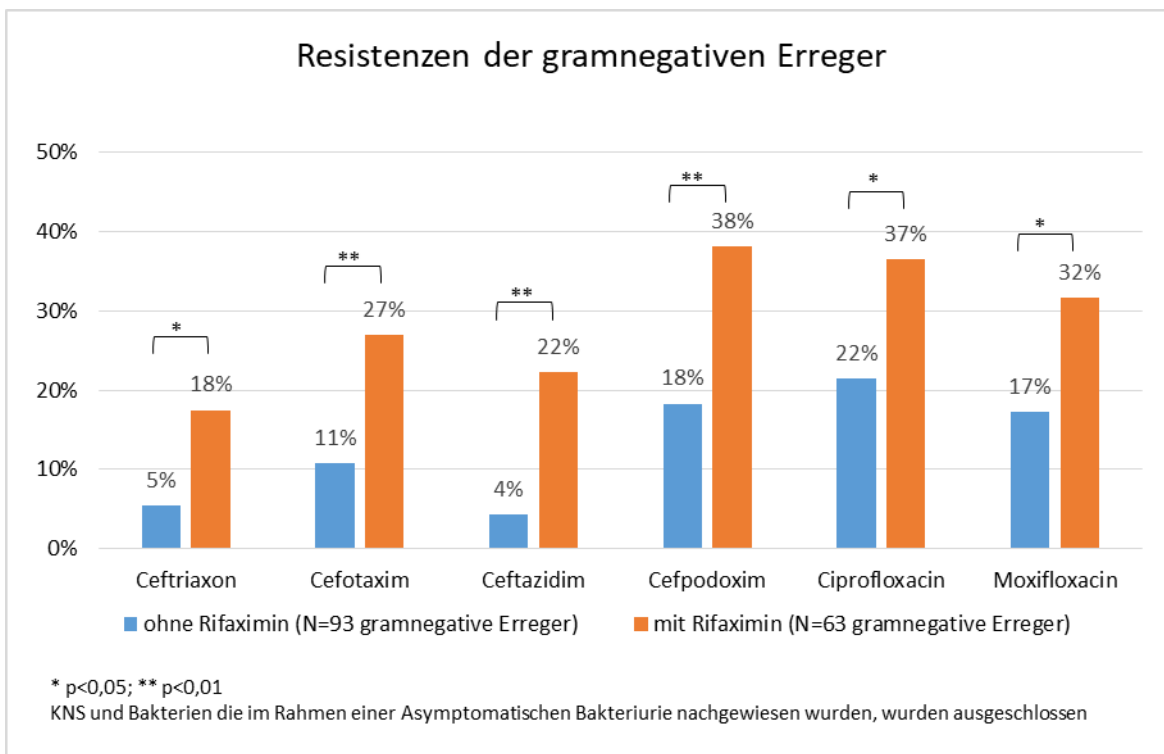


Abb. 33: Resistenzen der gramnegativen Erreger bei Patienten mit und ohne Rifaximin-Therapie

Der Anteil an Infektionen durch multiresistente Erreger unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne Rifaximin-Therapie. Unter Rifaximin waren 15 % der Erreger multiresistent (n=11/73; MRGN: n=8, VRE: n=3), ohne Rifaximin waren dies 10 % der Erreger (n=12/126; MRGN: n=1, VRE: n=8, MRSA: n=3; p=0,238). Auf die Erreger-Gruppe betrachtet war der Anteil an MRGN bezogen auf alle gramnegativen Erreger jedoch signifikant höher unter Rifaximin-Therapie (n=8/47 vs. n=1/66, p=0,003). Bei der separaten Betrachtung des Anteiles von MRSA an *Staphylokokkus aureus* oder VRE an Enterkokken ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

4. Diskussion

4.1 Überblick

Bakterielle Infektionen stellen eine häufige Komplikation der Leberzirrhose dar. 32 % der Patienten mit Leberzirrhose haben oder entwickeln eine bakterielle Infektion im Verlauf einer stationären Behandlung (Fernández et al. 2002). Bakterielle Infektionen können das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen, hepatischer Enzephalopathie, Nierenversagen und Akut-auf-chronisches Leberversagen begünstigen (Jalan et al. 2014). Außerdem erhöhen bakterielle Infektionen die Mortalität von Patienten mit Leberzirrhose um das Vierfache im Vergleich zu Patienten ohne Zirrhose (Arvaniti et al. 2010). Klinisch präsentieren sich Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose häufig atypisch. Klassische Entzündungszeichen wie Fieber und Leukozytose können fehlen oder auch bei Patienten mit Leberzirrhose ohne Infektion auftreten (Bajaj et al. 2021). Eine der Folgen ist, dass die stationäre Behandlung von Patienten mit Sepsis und Leberzirrhose zweifach so lange dauert und dreifach so viel kostet wie die Behandlung von Patienten mit Sepsis ohne Leberzirrhose (Bajaj et al. 2021).

Die erhöhte Infektanfälligkeit von Patienten mit Leberzirrhose ist bedingt durch eine Zirrhose-assoziierte Immundysfunktion. Diese resultiert aus einer veränderten Anzahl und einer verminderten Funktion von zellulären und humoralen Bestandteilen des Immunsystems und einer gestörten Leber-Darm-Achse. Diese Störung ist gekennzeichnet durch eine verminderte Gallenausscheidung, eine Dysbiose der Darmflora sowie eine gestörte Darmbarriere mit gesteigerter Translokation von Bakterien (Bajaj et al. 2021). Der häufige Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren, Alkoholabusus, häufige Hospitalisierungen und invasive Behandlungen begünstigen zudem die Entstehung von bakteriellen Infektionen (Bajaj et al. 2021).

Zur Senkung der hohen Morbidität und Mortalität sind die frühe Detektion von bakteriellen Infektionen und eine schnelle und effektive Antibiotikatherapie indiziert. Verdeutlicht wird dies durch die Ergebnisse von Karvellas et al. 2015, die zeigen, dass sich das Risiko zu versterben für Patienten mit septischem Schock bei SBP jede Stunde ohne effektive Antibiotikatherapie um 1,86 erhöht.

Zu beachten ist andererseits der wachsende Anteil multiresistenter Erreger, insbesondere die Zunahme von VRE in den letzten Jahren in Europa und weltweit (Noll et al. 2020). Im Besonderen steigern häufige Hospitalisierungen, rezidivierende antibiotische Therapien und prophylaktische Antibiotikalangzeittherapien das Risiko für Infektionen mit multiresistenten Erregern (MDR) für Patienten mit Leberzirrhose zusätzlich (Hensley und Deng 2018). So stieg der Anteil von MDR in Europa bei mikrobiologisch nachweisbaren Infektionen bei Leberzirrhose von 2011 bis 2017/2018 von 29 % auf 38 % (Fernández et al. 2018).

Um die Entstehung multiresistenter Erreger zu verhindern und kosteneffizient zu behandeln, ohne die Patientensicherheit zu gefährden, ist der rationale und kontrollierte Einsatz von Antibiotika im Sinne eines „Antibiotic Stewarships“ nötig (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2018). Um empirisch wirksame Antibiotika einsetzen zu können, ohne auf Reserve- und Breitbandantibiotika zurückgreifen zu müssen, ist es notwendig, lokale Erreger- und Resistenzlagen häufig auftretender Infektionen zu kennen. Daneben kann die Detektion von Risikofaktoren helfen, Infektionen zu verhindern oder frühzeitig zu erkennen und so die Morbidität, Mortalität und Kostenbelastung durch bakterielle Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose zu senken.

4.2 Datencharakteristika und Patientenkollektiv

Für die vorliegende Datenanalyse wurden 347 Patienten mit Leberzirrhose erfasst, die innerhalb eines Jahres 501-mal stationär auf der hepatologischen Station der medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Bonn behandelt wurden. Das mittlere Alter lag bei 60 Jahren. 59 % der Patienten waren männlich. Die Leberzirrhose war ätiologisch am häufigsten auf eine MAFLD zurückzuführen (63 %). Alkoholbedingte Leberzirrhosen allein betrachtet stellten einen Anteil von 50 %. Virale Hepatitiden waren bei 18 % der Patienten ursächlich. Der Schweregrad der Leberzirrhose lag im Mittel bei 14,2 Punkten im MELD-Score bzw. bei 6,8 Punkten nach Child-Pugh. Vergleichbare Studien zeigen ähnliche epidemiologische Daten zur Altersstruktur, Geschlechtsverteilung und Schweregrad der Zirrhose: Hsiang et al. erfassten von 2000 bis 2011 retrospektiv 746 Patienten mit Leberzirrhose, die in diesem Zeitraum in einem Krankenhaus der Maximalversorgung in Neuseeland behandelt wurden. Ätiologisch zeigten sich jedoch Unterschiede: Virale Hepatitiden waren zu 53 % ursächlich an der Entstehung der Zirrhose. Ein chronischer Alkoholabusus

fürte bei 22 %, eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) bei 15 % der Patienten zur Zirrhose. Betrachtet man jedoch nur die Patienten mit europäischer Herkunft, wobei die Definition der Herkunft von den Autoren nicht näher erklärt ist, war die Häufigkeitsverteilungen der Ätiologien vergleichbar mit der vorliegenden Datenanalyse. 90 % der Zirrhosen waren durch eine MAFLD bedingt, 9 % durch eine Hepatitis B oder C Infektion. Diese Ergebnisse unterstreichen die geographischen Unterschiede in den Entstehungsursachen der Zirrhose. Die am UKB erhobenen Daten entsprechen dabei der Verteilung, die für westliche Industriestaaten beschrieben ist (Tsochatzis et al. 2014).

Die Hauptindikationen für die stationäre Behandlung stellten akute Komplikationen der Leberzirrhose, gefolgt von elektiven Vorsorgeuntersuchungen oder weiterer Diagnostik sowie die Therapie chronischer Zirrhose-Komplikationen dar. Der hohe Anteil an akuten Komplikationen wie hydropische Dekompensation, hepatische Enzephalopathie, gastrointestinale Blutungen und akut-auf-chronisches Leberversagen unterstreicht die hohe Morbidität ausgehend von der Leberzirrhose, die in fortgeschrittenen Stadien nicht allein auf die Leber beschränkt ist (Engelmann et al. 2020).

Komplikationen der Leberzirrhose traten häufig im Patientenkollektiv auf. Ein großer Anteil zeigte Ösophagusvarizen (61 %) und Aszites (45 %). Bei 19 % der Patienten war ein HCC bekannt. Hepatische Enzephalopathien wurden bei 17 % der stationären Behandlungen diagnostiziert. Gastrointestinale Blutungen traten bei 7 % der Behandlungen unmittelbar vor oder während des stationären Aufenthalts auf. In der prospektiven, unizentrischen Datenerhebung von Fernandez et al. aus Spanien wurden anders als im vorliegenden Patientenkollektiv nur Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose eingeschlossen (2002). Während der Anteil an Patienten mit HCC vergleichbar ist, kamen Gastrointestinale Blutungen (16 %) und Hepatische Enzephalopathien (55 %) häufiger vor. Diese Ergebnisse heben ebenfalls das Risiko für systemische Komplikationen hervor, welches mit dem Voranschreiten der Leberzirrhose steigt. Eine Ausnahme bildet das Auftreten des HCC, dessen Inzidenz vor allem von der Ätiologie der Zirrhose und geographischen Faktoren und weniger vom Schweregrad der Zirrhose abhängig ist (Fattovich et al. 2004).

Nebenbefundlich waren die Patienten am häufigsten an Diabetes mellitus (28 %) erkrankt und zeigten Nierenfunktionsstörungen (18 %). KHK und Malignome waren seltener vor-

handen (9 % und 4 %). Die häufige Koinzidenz von Diabetes mellitus und renaler Dysfunktion mit Leberzirrhose geht ebenfalls aus der Übersichtsarbeit von Arvaniti et al. aus dem Jahr 2010 hervor. Eingeschlossen wurden dabei 178 Studien weltweit mit Patienten mit Leberzirrhose und bakteriellen Infektionen.

Protonenpumpeninhibitoren, Diuretika und Betablocker als klassische Therapie-Bestandteile von Patienten mit Leberzirrhose wurden in der hier beschriebenen Kohorte häufig eingenommen (84 %, 71 %, 54 %). Rifaximin wurde in 27 % der Fälle zur Rezidivprophylaxe einer hepatischen Enzephalopathie dauerhaft eingesetzt.

Vergleichbare, aktuelle epidemiologische Daten für Deutschland liegen, soweit bekannt, nicht vor.

4.3 Infektionen

Die erhobenen Daten zeigen, dass bakterielle Infektionen eine häufige Komplikation der Leberzirrhose darstellen. 30 % (n=152/501) der Patienten mit Leberzirrhose hatten zu Beginn einer stationären Behandlung eine oder mehrere bakterielle Infektionen oder entwickelten diese im Verlauf. Die Harnwegsinfektionen stellten den deutlich größten Anteil der 202 nachgewiesenen Infektionen (n=73/202, 36 %). Es folgten SBP (n=35/202, 17 %), Pneumonien (n=30/202, 15 %), Bakteriämien (n=22/202, 11 %), Bakteraszites (n=17/202, 8 %) und Haut- und Weichteilinfektionen (n=16/202, 8 %). Weniger häufig wurden Clostridien-Kolitiden (n=5/202, 2 %) und Katheter-assoziierte Infektionen (n=4/202, 2 %) diagnostiziert. Die hohe Prävalenz bakterieller Infektionen geht ebenfalls aus der Datenerhebung von Fernandez et al. hervor, in der bei 32 % der Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose eine bakterielle Infektion auftrat. Auch Piano et al. (2019) beschrieben in einer Übersichtsarbeit Harnwegsinfektionen, SBP und Pneumonien als die häufigsten Infektionen, gefolgt von Bakteriämien und Infektionen von Haut- und Weichteilen. Die Autoren analysierten dafür die Daten von 1302 hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose und Infektion aus vier verschiedenen Kontinenten.

Es ist zahlreich beschrieben, dass die Detektion von Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose durch fehlende typische Klinik sowie fehlendem Fieber und Leukozytose erschwert wird (Bajaj et al. 2021). Die Rolle des CRPs als diagnostischer Marker für bakterielle Infektionen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Bota et al. konnten sowohl bei

Lebergesunden als auch bei Patienten mit Leberzirrhose einen CRP-Anstieg bei Infektion feststellen und bewerten CRP daher als geeigneten Indikator bakterieller Infektionen (2005). Cervoni et al. schätzen 2012 das Serum-CRP-Level dahingegen als ungeeignet ein, eine bakterielle Infektion zu detektieren, da die Mehrzahl der untersuchten Patienten mit Leberzirrhose und erhöhten CRP-Werten keine bakterielle Infektion hatte.

Die erhobenen Daten unterstreichen die große Herausforderung, bakterielle Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose zu erkennen. Zwar hatten Patienten mit bakterieller Infektion signifikant häufiger Fieber ($n=56/152$, 37 % vs. $n=8/349$, 2 %), die Mehrheit der Patienten mit bakterieller Infektion ($n=95/152$, 63 %) entwickelte jedoch kein Fieber. Außerdem kam Fieber auch vereinzelt ohne bakterielle Infektion vor ($n=8/349$, 2 %). Patienten mit Infektion hatten signifikant höhere Leukozyten (8,56 vs. 5,74 G/l), PCT-Werte (1,33 vs. 0,47 $\mu\text{g/l}$) und CRP-Werte (46,72 vs. 7,2 mg/l) als Patienten ohne bakterielle Infektion. Allerdings trat eine Leukozytose (Leukozyten > 10,3 G/l) nur bei 41 % ($n=62/152$) der bakteriellen Infektionen auf, aber auch bei 12 % ($n=42/349$) der Patienten ohne Infektion. Die Serum-PCT-Werte, die allerdings nur bei 40 Patienten mit und 20 Patienten ohne bakterielle Infektion bestimmt wurden, lagen bei Patienten mit und ohne Infektion oberhalb der Norm. Bakterielle Infektionen gingen überwiegend mit erhöhten CRP-Werten einher: Bei 97 % ($n=147/152$) der Patienten mit Infektion wurden CRP-Werte über 3 mg/l gemessen. Jedoch kam es auch bei 76 % ($n=264/349$) der Patienten mit Leberzirrhose ohne Infektion zu einer CRP-Erhöhung.

In der Zusammenschau lassen die Daten vermuten, dass Fieber, Leukozytose und einmalig gemessene, über die Norm erhöhte CRP- und PCT-Werte ungeeignet sind, um bakterielle Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose zu detektieren. Da aber durchaus Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Infektionen erkennbar waren, sollte weiter untersucht werden, inwiefern eine Dynamik zwischen mehrfachbestimmten Laborparametern bakterielle Infektionen besser anzeigen kann.

Die Datenerhebung zeigt eine deutliche Assoziation zwischen bakteriellen Infektionen und einer gesteigerten Morbidität und Mortalität auf. Nierenfunktionsstörungen traten signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit Infektion auf (28 % vs. 10 %). Die Kreatininwerte lagen in dieser Gruppe ebenfalls signifikant höher und waren im Durchschnitt über die Norm von 1,2 mg/dl erhöht (1,8 vs. 1,1 mg/dl). Gastrointestinale Blutungen traten

ebenfalls signifikant häufiger in Verbindung mit bakteriellen Infektionen auf (12 % vs. 5 %). Hyponatriämien kamen in beiden Gruppen gehäuft vor, jedoch signifikant häufiger in Verbindung mit bakteriellen Infektionen (44 % vs. 28 %). Zusätzlich traten die folgenden Komplikationen häufiger in der Gruppe der Patienten mit Infektion auf: Bei Infektion wurden signifikant niedrigere Hb-Werte gemessen (9,8 vs. 12,13 g/l). Aszites war beim Vorhandensein einer Infektion häufiger und ausgeprägter. Ösophagusvarizen wurden in beiden Gruppen häufig diagnostiziert, bei Patienten mit Infektion jedoch signifikant häufiger und in höheren Stadien (73 % vs. 60 %). Bakterielle Infektionen waren zudem mit einer ausgeprägteren Leberfunktionsstörung assoziiert: Patienten mit Infektion zeigten eine signifikant verminderte Syntheseleistung der Leber, gemessen an den Serum-Werten für Bilirubin, INR und Albumin. Zudem erreichten sie signifikant höhere Werte im Child-Pugh- und MELD-Score. Die gesteigerte Morbidität durch Infektionen spiegelt sich ebenfalls in der intensivierten Behandlung dieser Patientengruppe: Während mehr als ein Drittel (34 %) der Patienten mit Infektion intensivstationär behandelt wurde, war der Anteil bei Patienten ohne Infektion deutlich geringer (7 %). Die Behandlungsdauer von Patienten mit bakterieller Infektion war im Schnitt mehr als doppelt so lang wie die von Patienten ohne Infektion (15 vs. 7 Tage). Zudem waren Patienten mit Infektion signifikant häufiger auf Urinkatheter (36 % vs. 5 %) und ZVKs (31 % vs. 4 %) angewiesen.

Die Datenanalyse zeigt eine deutlich erhöhte infektionsbedingte Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose. Der Anteil der Patienten, die während der stationären Behandlung verstarben, war bei Infektion fünffach höher als ohne Infektion (24 % vs. 5 %). Gestützt wird die Assoziation zwischen bakteriellen Infektionen und hoher Mortalität durch die Daten von Arvaniti et al. (2010). Die Autoren berechneten in ihrer Übersichtsarbeit eine vierfach erhöhte Mortalität von Patienten mit Leberzirrhose durch Infektionen. Für die Übersichtsarbeit wurden 178 Studien zur Mortalität ein, zwei und zwölf Monate nach bakterieller Infektion von Patienten mit Leberzirrhose analysiert. 30 % der Patienten verstarben innerhalb eines Monats nach Infektion, weitere 30 % verstarben innerhalb eines Jahres.

Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Infektion zeigten sich darüber hinaus in der Prävalenz des HCC. HCCs waren in der Subkohorte der Patienten ohne Infektion signifikant häufiger (26 % vs. 17 %). Patienten mit HCC wurden häufig bei relativ guter Leberfunktion zur Therapie des Karzinoms stationär aufgenommen. Patienten ohne HCC

wurden hingegen häufig zur Behandlung von Komplikationen bei fortgeschrittener Zirrhose aufgenommen. Die Korrelation zwischen fortgeschrittener Zirrhose und bakterieller Infektionen könnte das Zustandekommen des statistischen Ergebnisses erklären.

Die hohe Morbidität und Mortalität unterstreichen die enorme Relevanz, Risikofaktoren für bakterielle Infektionen zu detektieren, um präventive Maßnahmen entwickeln zu können. Um bekannte Risikofaktoren zu überprüfen und neue Risikofaktoren zu detektieren, wurden Patienten mit mehreren stationären Behandlungen, die bei der ersten Behandlung keine Infektion hatten, in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe blieb stets frei von bakteriellen Infektionen. Die Patienten der anderen Kohorte entwickelten im Verlauf mindestens eine bakterielle Infektion.

Eine verminderte Leberfunktion gilt als gesicherter Risikofaktor für bakterielle Infektionen (Fernández et al. 2021). Beim Vergleich des ersten Aufenthalts ohne Infektion zeigten sich jedoch keine Unterschiede in der Rate von Komplikationen und explizit unterschieden sich die Schweregrade der Leberzirrhose zu diesem Zeitpunkt noch nicht. Auf Grund der kleineren Fallzahl in dieser Subkohorten-Analyse könnten jedoch signifikante Effekte verpasst worden sein.

Die Rolle von Protonenpumpeninhibitoren als Risikofaktor für die Entwicklung von Infektionen, insbesondere SBP, bei Leberzirrhose wird aktuell kontrovers diskutiert. Protonenpumpeninhibitoren reduzieren die bakterizid wirkende Magensäure, wodurch Auswirkungen auf Infektionsgeschehen denkbar sind. Bauer et al. konnten 2001 einen positiven Zusammenhang zwischen der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und einer Dünndarmfehlbesiedlung nachweisen, was die Translokation von Bakterien und das Auftreten von Infektionen insbesondere der Spontan Bakteriellen Peritonitis begünstigen könnte (Bauer et al. 2001; Terg et al. 2015). Unterstützt wird diese These durch zahlreiche retrospektive Studien und Übersichtsarbeiten, die eine Assoziation zwischen der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und bakteriellen Infektionen nahelegen (Bajaj et al. 2012; Fisher und Fisher 2017). Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2021, in der 23 Studien von 2008 bis 2020 berücksichtigt wurden, errechnet, dass sich das Risiko für SBP um 1,8fach durch die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren erhöht (Alhumaid et al. 2021). Allerdings merken die Autoren eine große Heterogenität in den Patientenkol-

lektiven und in der Methodik der berücksichtigten Studien an. In den qualitativ hochwertigen Studien sei kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und dem Auftreten von SBPs nachweisbar gewesen. Terg et al. erfassten 2015 in einer national in Argentinien angelegten Studie über 13 Monate prospektiv und multizentrisch die Daten von 707 Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose. Die Patienten wurden anhand ihrer Medikation der letzten 3 Monate in PPI-Nutzer und Nicht-PPI-Nutzer eingeteilt. Es zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit von SBP und anderen bakteriellen Infektionen zwischen den Gruppen (Terg et al. 2015). In dem dieser Arbeit zugrundeliegenden Patientenkollektiv wurden Protonenpumpeninhibitoren signifikant häufiger von Patienten mit Infektion eingenommen (91 %, n=138/152 vs. 81 %, n=281/347). In der Verlaufsbeurteilung zeigte sich jedoch kein Unterschied in der PPI-Einnahme zwischen Patienten, die im Folgenden eine Infektion entwickelten und Patienten, die nicht an einer Infektion erkrankten. Unter Berücksichtigung der Datenlage könnte die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren daher eher als Ausdruck einer schweren Grunderkrankung mit gastrointestinalen Blutungen anstatt als Risikofaktor für Infektionen interpretiert werden. Daneben ist die breite Verordnung von PPIs im stationären Bereich anzumerken. In methodisch vergleichbaren Studien variiert der Anteil an Patienten mit PPI Medikation stark (Choi et al. 2011: 12 %; Campbell et al. 2008: 37 %, Mandorf et al. 2014: 86 %). Im vorliegenden Patientenkollektiv liegt die Höhe der PPI-Verordnung mit 84 % im oberen Bereich dieses Spektrums. Aufgrund des nicht sicher auszuschließenden erhöhten Risikos für bakterielle Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose sollte die Verordnung von PPIs im stationären Bereich individuell stets kritisch evaluiert werden.

Ein erniedrigtes Gesamteiweiß im Aszites galt lange als Risikofaktor für das Auftreten einer SBP. Zahlreiche Studien zeigten signifikant niedrigere Gesamteiweiß-Werte bei Patienten mit SBP als bei Patienten mit sterilem Aszites. Werte unter 10 g/l galten darüber hinaus als Risikofaktor für die Entwicklung einer SBP (Runyon 1986). Erklärt wurden diese Befunde damit, dass niedrige Gesamteiweiß-Konzentrationen mit niedriger Opsonierungsaktivität des Aszites und erniedrigten Immunglobulinkonzentrationen korrelieren (Runyon et al. 1985; García-Díaz et al. 1995). Translozierte Bakterien könnten so weniger effizient eliminiert werden und den Aszites sekundär infizieren (Häussinger et al. 2000). Aktuelle Daten konnten allerdings keinen Unterschied mehr zwischen den Gesamteiweiß-Konzentrationen im Aszites von Patienten mit und ohne SBP feststellen (Terg et al. 2015;

Bruns und Lutz 2015). Bruns und Lutz detektierten im Aszites von 463 Patienten ohne SBP und 220 Patienten mit SBP keine signifikant unterschiedlichen Gesamteiweiß-Konzentrationen. Auch zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Konzentration während und nach einer SBP. Die Autoren halten eine Veränderung in der Epidemiologie oder eine veränderte Therapie von Patienten mit Leberzirrhose für eine mögliche Erklärung dieser Entwicklung. Diuretika erhöhen beispielsweise die Opsonierungsaktivität im Aszites in einem höheren Maß als sie die Gesamteiweiß-Konzentration steigern. Dies könnte die Korrelation zwischen Gesamteiweiß und Opsonierungsaktivität vermindern, so dass die Gesamteiweißkonzentration keinen geeigneten Marker mehr für die Immunkompetenz im Aszites darstellt (Bruns und Lutz 2015). Auch die hier vorliegenden Daten bestärken die aktuelle Studienlage. Die Gesamteiweiß-Konzentration von Patienten mit SBP und Patienten mit sterilem Aszites unterschied sich nicht signifikant voneinander (Median: 12,80 g/l vs. Median: 10,00 g/l).

Anders als in den anderen Studien wurde bei der vorliegenden Arbeit eine zusätzliche Gruppe untersucht. Bei Patienten mit Bakteraszites war das Gesamteiweiß im Aszites (Median: 5,60 g/l) im Vergleich signifikant niedriger sowohl als bei Patienten ohne Infektion als auch bei Patienten mit SBP. Es existieren nur wenige vergleichbare Studien, in denen die Gesamteiweißkonzentration im Bakteraszites untersucht wurde. In dem Patientenkollektiv von Runyon et al. zeigten sich im Mittel ebenfalls niedrigere Werte des Aszites-Gesamteiweiß bei Bakteraszites als bei SBP, jedoch erreichte dieser Unterschied keine Signifikanz (1990). Interpretierend lässt sich die Überlegung aufstellen, dass erniedrigtes Gesamteiweiß im Aszites kein Risiko für das Auftreten einer SBP darstellt, sondern ein Ausdruck einer erniedrigten Immunkompetenz des Aszites sein könnte. Ein erniedrigtes Gesamteiweiß im Aszites kann einen Mangel an Immunglobulinen, Komplementfaktoren und anderen humoralen Bestandteilen des Immunsystems anzeigen. Es ist denkbar, dass durch diesen Mangel eine adäquate Immunantwort, unter anderem mit Granulozyten-Anstieg auf translozierte Bakterien ausbleibt und es somit nicht zum Auftreten einer SBP kommt.

Patienten mit Infektion im Verlauf wurden signifikant häufiger im Erfassungszeitraum stationär behandelt als Patienten ohne Infektion (Median: 3 vs. 2 stationäre Behandlungen).

Die häufigere stationäre Therapie kann als Risikofaktor für nosokomiale Infektionen gewertet werden. Unterstützt wird dies zum Beispiel durch eine multizentrische, amerikanische Studie aus dem Jahr 2020, in der 15 % (n=436/2864) der hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose eine nosokomiale Infektion entwickelten (Bajaj et al. 2019). Da bei den vorliegenden Daten nicht zwischen ambulant und nosokomial erworbenen Infektionen unterschieden wurde, lässt sich jedoch nicht sicher ausschließen, dass das Auftreten von Infektionen zu einer gesteigerten Hospitalisierung beigetragen hat und nicht durch diese bedingt war.

Bei Patienten mit mehreren Infektionen im Verlauf kam es häufiger zu wechselnden Infektionen als zu rezidivierenden Infektionen eines Organsystems (n=10/47 mit rezidivierender Infektion). Infektionen scheinen daher unter den heutigen Bedingungen einer sekundären antibiotischen Prophylaxe nach erster SBP kein Risikofaktor für das erneute Auftreten der gleichen Infektion zu sein.

Der Vergleich von Patienten, die im Verlauf eine Infektion bekamen und Patienten, die stets frei von bakteriellen Infektionen blieben, zeigte darüber hinaus einen bisher noch nicht beschriebenen Unterschied der Hämoglobinkonzentrationen im Serum. Patienten mit Infektion im Verlauf hatten bei der ersten infektionsfreien Behandlung signifikant niedrigere Hb-Werte als Patienten ohne Infektion im Verlauf ($9,92 \pm 2,72$ g/dl vs. $11,64 \pm 2,75$ g/dl, $p=0,030$). Singh et al. zeigten 2020 eine negative Korrelation zwischen dem Hb-Wert und dem Schweregrad der Leberzirrhose. Demnach könnten niedrige Hb-Werte ein Ausdruck für eine fortgeschrittene Leberzirrhose mit gesteigerter Infektanfälligkeit sein. Dieser Erklärungsansatz wird jedoch dadurch unwahrscheinlich, dass sich die Patientenkollektive weder im Child-Pugh-Score noch im MELD-Score signifikant unterschieden. Niedrige Hb-Werte kommen bei Patienten mit Leberzirrhose darüber hinaus durch einen vermehrten Abbau bei Hypersplenie sowie durch alkoholbedingte Knochenmarkstoxizität und Vitamin B12- und Folsäuremangel vor (Singh et al. 2020). Diese Mechanismen können auch eine Leukozytopenie mit resultierender erhöhter Infektanfälligkeit verursachen. Die Leukozytenzahl unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Studien, die einen niedrigen Hb-Wert als unabhängigen Risikofaktor für bakterielle Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose identifizieren, gibt es so weit bekannt nicht. Unterstützt werden diese Ergebnisse jedoch durch die Arbeit von Bothou et al., die 2020 eine

Assoziation zwischen niedrigen Hb-Werten und akuter Dekompensation der Leberzirrhose zeigten. In der unizentrischen, prospektiven Studie wurden 338 ambulante Patienten mit Leberfibrose und -zirrhose im Median über 6 Monate beobachtet. Auch bakterielle Infektionen wurden dabei als akute Dekompensation definiert. Ein niedriger Hb-Wert zeigte sich als starker Prädiktor für das Auftreten einer stationär behandlungspflichtigen Dekompensation der Leberzirrhose. Kausale Zusammenhänge zwischen Hämoglobinwerten und bakteriellen Infektionen und die Rolle von Hämoglobinwerten in der Prädiktion oder Prävention von bakteriellen Infektionen können weder durch die aktuelle Datenlage noch durch die vorliegende Studie abschließend erklärt werden. Weitere Untersuchungen sind erforderlich.

Es wird deutlich, dass Risikofaktoren für bakterielle Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose schwer zu detektieren sind und noch großer Forschungsbedarf in diesem Bereich besteht (Jalan et al. 2014). Ohne valide Risikofaktoren fehlen gezielte präventive Behandlungsstrategien. Um die infektionsbedingte hohe Mortalität und Morbidität dennoch zu senken, kommt einer effektiven Therapie auftretender Infektionen eine umso größere Bedeutung zu.

4.4 Erreger und Resistenzen

Um einen schnellen und effektiven Antibiotikaeinsatz zu gewährleisten, ohne die Entstehung von Multiresistenzen zu begünstigen, ist es wichtig, die lokale Erreger- und Resistenzlage zu kennen. In der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Bonn wurden innerhalb eines Jahres 207 infektionserregende Bakterienstämme bei den untersuchten Patienten mit Leberzirrhose mikrobiologisch nachgewiesen. Die häufigsten Erreger waren Enterobakterien (50 %), führend hierbei *E. coli* (28 %) und Klebsiellen (14 %), sowie Enterokokken (22 %) und *Staphylokokkus aureus* (12 %). Dieses Ergebnis deckt sich mit den international erhobenen Daten von Piano et al. 2019: Von 959 mikrobiologischen Erregern bei 1302 hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose und bakteriellen Infektionen waren 28 % *E. coli*, 15 % Klebsiellen, 10 % *Enterokokkus faecalis* und *faecium* Stämme zusammen und 8 % *Staphylokokkus aureus* Stämme. Einzelne unizentrische Studien zeigten darüber hinaus ein gehäuftes Vorkommen von Streptokokken (n=51/346; 15 %) in Spanien (Fernández et al. 2002) und *Acinetobacter* (n=7/64; 11 %) in Korea (Park et

al. 2015). Beide Bakteriengattungen waren im vorliegenden Patientenkollektiv nur für geringere Anteile der Infektionen verantwortlich (Streptokokken: 5 %; Acinetobacter: 3 %). Das gehäufte Vorkommen von Enterobakterien und Enterokokken bestärkt die Hypothese, dass bakterielle Translokation aus dem Darm eine große Rolle in der Entstehung von Infektionen bei Leberzirrhose spielt (Jalan et al. 2014). Die Ergebnisse passen zur gehäuft vorkommenden Dysbiose im Darm von Patienten mit Leberzirrhose. Diese ist gekennzeichnet durch einen Anstieg von Enterokokken, Enterobakterien und Staphylokokken zu Ungunsten autochthoner, benigner Bakterienstämme, was opportunistische Infektionen begünstigen kann (Bajaj et al. 2014; Jalan et al. 2014). In der Zusammenschau unterstreicht dies die Theorie, dass das Zusammenspiel aus Dysbiose, bakterieller Translokation und Immundysfunktion für die Entstehung der meisten Infektionen bei Leberzirrhose verantwortlich ist (Jalan et al. 2014).

Häufige erworbene Resistenzen der grampositiven Erreger kamen gegen Aminoglykoside, Aminopenicilline und Carbapeneme vor. Während erworbene Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der ersten Generation häufig waren (45%), kamen erworbene Resistenzen gegenüber Cephalosporinen höherer Generationen nur selten vor. Bei der Wahl eines geeigneten Antibiotikums ist jedoch der große Anteil an Enterokokken, die 49 % der grampositiven Erreger ausmachten, mit intrinsischer Cephalosporin-Resistenz zu beachten, die nicht mit in die Statistik zur Cephalosporin-Resistenz eingeflossen sind. Gramnegative Erreger zeigten am häufigsten erworbene Resistenzen gegen Aminopenicillin, Cotrimoxazol und Fluorchinolone. Zur Einordnung dieser Resistenzlage bietet sich die Studie von Piano et al. aus dem Jahr 2019 an. Die Autoren veröffentlichten die Häufigkeit der getesteten Resistenzen gegenüber häufig eingesetzten Antibiotikawirkstoffen von 1302 hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose aus 46 Kliniken in Europa, Nord- und Südamerika und Asien. Dabei wurde zwischen ambulant und nosokomial erworbenen Infektionen unterschieden, nicht aber zwischen gramnegativen und grampositiven Erregern. Die europäischen und internationalen Ergebnisse von Piano et al. zu den Resistenzen gegen Cephalosporine der dritten Generation (inklusive natürlicher Resistenzen der Enterokokken und Pseudomonaden), gegen Piperacillin/Tazobactam und Carbapeneme waren vergleichbar mit den Ergebnissen im Erfassungszeitraum am Universitätsklinikum Bonn (siehe Tabelle 16).

Tab. 16: Zum Vergleich der häufigsten Resistenzen

	Patientenkollektiv	Piano et. al 2019			
		Gesamt		EU	
		ambulant erworben	nosokomial	ambulant erworben	nosokomial
Cephalosporine der 3. Generation	30 - 35 % ¹	37 %		37 %	
Piperacillin/Tazobactam	30 %	30 %	45 %	36 %	38 %
Carbapeneme	15 % ²	15 %	20 %	13 %	27 %

¹ Cefotaxim: 35 %; Ceftazidim: 30 %; die Zahlen beinhalten getestete erworbene Resistenzen der gramnegativen und grampositiven Erreger sowie die natürlichen Resistenzen der Enterokokken sowie Pseudomonaden für Cefotaxim

² Getestete Resistenzrate aller Erreger gegen das Carbapenem Imipenem oder Meropenem

4.4.1 Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen wurden in der vorliegenden Studie 35-mal diagnostiziert und waren damit die häufigsten Infektionen im Erfassungszeitraum. Es wurden 95 infektionsverursachende Bakterienstämme nachgewiesen. Das Verhältnis von grampositiven zu gramnegativen Erregern lag bei 1:3. Das Erregerspektrum und die Häufigkeiten unterschieden sich nicht vom Spektrum der Harnwegsinfektionsverursachenden Erreger in der Allgemeinbevölkerung (Cornely und Hof 2019a). Im Erfassungszeitraum wurden 74 % Enterobakterien (vs. 60-80 %), 20 % Enterokokken (vs. 20 %) und 5 % Staphylokokkus aureus (vs. 5 %) nachgewiesen.

Die deutsche Leitlinie zur rationalen Antibiotika-Anwendung empfiehlt die Erstellung und regelmäßige Aktualisierung lokaler Therapieleitlinien unter Berücksichtigung internationaler Leitlinien und regionaler Erreger- und Resistenzlagen (Kather 2018). Daher sollen im Folgenden die Therapieempfehlungen des Universitätsklinikums Bonn anhand der erhobenen Resistenzlage diskutiert werden. Herangezogen werden dazu die „Empfehlungen

zur Anti-Infektiva-Therapie und –Prophylaxe“ herausgegeben von der „Arzneimittelkommission des UKB“, der „Anti-Infektiva-Arbeitsgruppe“ und des „ABS-Teams des UKB“ (siehe Tabelle 17) (Boesecke et al. 2017).

Zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis wird als Mittel der Wahl Cotrimoxazol und als Alternative Fosfomycin empfohlen. Da bei Männern per definitionem keine unkomplizierte Harnwegsinfektion vorliegen kann, werden zur Diskussion dieser Antibiotikaempfehlung im Folgenden nur die Resistenzen der Erreger herangezogen, die im Urin von Frauen isoliert wurden. Dies waren 41 gramnegative und 9 grampositive Bakterienstämme. Resistenzen gegen Cotrimoxazol kamen häufig vor. 66 % der grampositiven Erreger und 44 % der gramnegativen Erreger wurden resistent gegen diese Wirkstoffkombination getestet. Daher eignet sich Fosfomycin besser zur Therapie, gegen welches grampositive Erreger in keinem Fall und gramnegative Erreger in 4 % der Fälle resistent getestet wurden. Zur Behandlung der komplizierten Harnwegsinfektion werden als Mittel der Wahl Cefuroxim und alternativ Ciprofloxacin oder Cefpodoxim empfohlen. Gegen diese drei Wirkstoffe traten jeweils hohe Resistenzraten über 30 % der gramnegativen Erreger auf. Die deutlich seltener vorkommenden grampositiven Erreger zeigten keine erworbenen Resistenzen gegen die empfohlenen Antibiotika. Die „European Association of Urology“ gibt eine Empfehlung für Cephalosporine der dritten Generation zur Therapie der komplizierten Harnwegsinfektion, falls die lokale Resistenzlage dies zulässt (Bonkat et al. 2021). Mit 24 % wurden etwas geringere Resistenzraten der gramnegativen Erreger gegen Cefotaxim getestet als gegenüber Cefpodoxim. Nicht außer Acht zu lassen ist dabei jedoch, dass 20 % der Harnwegsinfektion-verursachenden Bakterien Enterokokken mit natürlicher Cephalosporin-Resistenz waren. Alternativ wird eine Therapie mit einem Aminoglykosid ggf. in Kombination mit einem Aminopenicillin empfohlen. Gegen Gentamycin wurden 17 % der grampositiven und 11 % der gramnegativen Erreger resistent getestet. Erworbene Resistenzen gegen Ampicillin/Sulbactam lagen bei 50 % der grampositiven und 49 % der gramnegativen Erreger vor. Die Kombination aus Gentamycin mit Ampicillin/Sulbactam scheint entsprechend der Resistenzlage daher wirksamer als eine Therapie mit einem Cephalosporin.

Piperacillin/Tazobactam wird als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Pyelonephritis und Urosepsis empfohlen, gegen das jedoch 50 % der grampositiven Erreger und 17 % der gramnegativen Erreger resistent getestet wurden. Daher eignet sich bereits initial das

Medikament der zweiten Wahl, Ceftriaxon, besser. Es ist an dieser Stelle kritisch anzumerken, dass in der vorliegenden Datenanalyse nicht zwischen den verschiedenen Formen der Harnwegsinfektionen unterschieden wurde. Die Resistenzlage bezieht sich somit auf alle Erreger. Es ist nicht sicher auszuschließen, dass sich Resistenzlagen anders darstellen könnten, wenn die Erreger getrennt nach den Subkategorien erhoben und ausgewertet worden wären.

4.4.2 Spontan Bakterielle Peritonitis

Bei 35 SBPs wurden 31 Bakterienstämme aus Blut oder Aszites isoliert. Grampositive Erreger kamen etwas häufiger vor als gramnegative Erreger (17:14). Die häufigsten Bakterienspezies waren Enterobakterien (35 %), gefolgt von Enterokokken (29 %) und Streptokokken (13 %). Während Fernandez et al. von 1998 bis 2000 noch deutlich mehr gramnegative SBP-Erreger nachwiesen, dominierten am UKB von 2017 bis 2018 grampositive Erreger (Fernández et al. 2002). Diese Ergebnisse bestärken den in einer Übersichtsarbeit beschriebenen Wandel in der Epidemiologie von SBP-Erregern mit einem steigenden Anteil grampositiver Bakterien (Dever und Sheikh 2015). Verantwortlich dafür wird der Anstieg invasiver und intensivstationärer Behandlungen gemacht, welche mit dem Auftreten von grampositiven Infektionen assoziiert sind (Fernández et al. 2002).

Zur Behandlung der SBP wird an dem Universitätsklinikum Bonn Piperacillin/Tazobactam empfohlen. Die Resistenzrate der grampositiven Erreger lag jedoch bei 41 % und die der Gramnegativen bei 7 %. Zustande kommt die hohe Resistenzrate unter den grampositiven Erregern dadurch, dass alle nachgewiesenen Enterokokkus-faecium-Stämme resistent gegen Piperacillin/Tazobactam getestet wurden. Gegen die anderen grampositiven Erreger ist von einer guten Wirksamkeit auszugehen. Gegen das alternativ empfohlene Ciprofloxacin kamen 29 % erworbene Resistenzen der gramnegativen und keine Resistenzen der grampositiven Erreger vor. Die Leitlinie der DGVS zu den „Komplikationen der Leberzirrhose“ empfiehlt zur Behandlung der ambulant erworbenen, unkomplizierten SBP ein Cephalosporin der Generation 3a. Der Einsatz von Carbapenemen könne bei nosokomial erworbener SBP oder Risikofaktoren für Therapieversagen und individuellem Risiko für schwere Verläufe erwogen werden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2018). Jeweils 6 % der grampositiven Erreger und 7 % der gramnegativen Erreger zeigten erworbene Resistenzen gegen Cefotaxim.

Dennoch stellen diese Wirkstoffe aufgrund des hohen Enterokokken-Vorkommens (29 %) nur bedingt eine Alternative dar. Um auch die Enterokokken-Stämme zu erfassen, erscheint Linezolid als geeigneter Kombinationspartner, gegen welches keine Resistenzen vorlagen. Soll bei schweren, nosokomialen Verläufen analog zur Leitlinie auf ein Carba-penem zurückgegriffen werden, eignet sich Meropenem, gegen welches keine grampositiven und 21 % der weniger vorkommenden gramnegativen Erreger resistent getestet wurden.

Zusammenfassend erscheint eine Therapie mit Piperacillin/Tazobactam oder alternativ mit Cefotaxim ggf. in Kombination mit Linezolid in einer Mehrzahl der Fälle sinnvoll. Bei Therapieversagen oder schweren nosokomialen Infektionen bietet Meropenem eine gut wirksame Therapiemöglichkeit.

4.4.3 Pneumonie

Im Erfassungszeitraum erkrankten 30 Patienten an einer Pneumonie. Ein Erregernachweis gelang in weniger als der Hälfte der Fälle (n=13/30). Vier der 17 isolierten Bakterienstämme waren Enterokokken, die als Kontamination gewertet wurden, da sie bei Schwerkranken vermehrt im Trachealsekret vorkommen und „praktisch keine pathogene Bedeutung für die Entstehung einer Pneumonie“ haben (Hof et al. 2019; Cornely und Hof 2019b). Die als Pneumonie-verursachend bewerteten Erreger, Enterobakterien (n=8/13; E. coli, Klebsiella pneumoniae und Enterobacter), Staphylokokkus aureus (n=4/13) und Acinetobacter (n=1/13) sind dem Spektrum der nosokomial erworbenen Pneumonien zuzuordnen (Cornely und Hof 2019b). Typische Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie wie Streptokokkus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae und Chlamydia pneumoniae wurden nicht isoliert. Daher soll im Folgenden nur die am UKB empfohlene Therapie der nosokomial erworbenen Pneumonie in Bezug auf die lokale Resistenzlage diskutiert werden. Die Antibiotikaempfehlung erfolgt risikoadaptiert. Als Risikofaktoren gelten ein Alter von über 65 Jahren, strukturelle Lungenerkrankungen, eine antibiotische Vorbehandlung, ein Infektionsbeginn nach dem 4. Behandlungstag, eine schwere respiratorische Insuffizienz und extrapulmonales Organversagen (Boesecke et al. 2017).

Bei wenigen Risikofaktoren wird eine Therapie aus der Wirkstoffkombination Ampicillin/Sulbactam empfohlen, gegen die allerdings 78 % der gramnegativen Bakterienstämme resistent getestet wurden. Besser geeignet erscheinen daher das alternativ empfohlene

Medikament Ceftriaxon. Gegen Cephalosporine der Generation 3a wurden 0 % grampositive und 22 % gramnegative Erreger resistent getestet. Auch eine Therapie mit dem ebenfalls alternativ empfohlenen Levofloxacin, mit 25 % resistent getesteten grampositiven und 0 % resistent getesteten gramnegativen Erregern, scheint nach erhobener Datenlage sinnvoller.

Die Empfehlungen zur Therapie der nosokomialen Pneumonie bei mittlerem und hohem Risiko mit Piperacillin/Tazobactam kann unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzlage als sinnvoll angesehen werden. Es kamen 0 % gegen Piperacillin/Tazobactam resistent getestete grampositive und 22 % resistent getestete gramnegative Erreger vor. Bei Pneumonien durch gramnegative Erreger oder bei Therapieversagen erscheint Levofloxacin als gute Wahl, gegen welches keine erworbenen Resistenzen seitens der gramnegativen Erreger vorlagen. Sollte auf ein alternativ empfohlenes Carbapenem bei hohem Risiko zurückgegriffen werden, empfiehlt sich die Verwendung von Meropenem oder Imipenem, gegen welche jeweils keine getesteten Resistenzen vorkamen, siehe dazu auch Tabelle 17. Es ist jedoch zu beachten, dass häufig kein Erregernachweis gelang, wodurch die Daten zur Resistenzlage nur auf einer kleinen Fallzahl basieren.

4.4.4 Bakteraszites

Aus dem Aszites von 17 Patienten mit Bakteraszites wurden 20 Bakterienstämme isoliert. Es wurden häufiger grampositive als gramnegative Erreger nachgewiesen (15:5). Die häufigsten Bakterienspezies waren Enterokokken, gefolgt von Streptokokken und Enterobakterien. Zudem wurden bei Bakteraszites einzelne seltene Bakterienstämme wie *Bacillus*, *Microkokkus* und *Roseomonas* isoliert, die bei anderen Infektionen nicht gefunden wurden. Wie bereits beschrieben, existieren nur wenige Studien zu Bakteraszites bei Patienten mit Leberzirrhose. Oey et al. analysierten 2018 retrospektiv die Daten von 123 Patienten mit Leberzirrhose mit 142 Episoden Bakteraszites aus den Jahren 2003 bis 2016. Dabei traten ebenfalls gehäuft grampositive Erreger auf. Da die Autoren auch KNS einbezogen, während diese im vorliegenden Patientenkollektiv als Kontamination gewertet wurden, lag der Staphylokokken Anteil höher (43 % vs. 10 %). Dementsprechend wurden prozentual weniger Enterokokken (14 % vs. 30 %) und Streptokokken (17 % vs. 20 %) isoliert.

Es existieren mehrere Hypothesen zur Erklärung der fehlenden bzw. mildereren Immunantwort bei Bakteraszites im Vergleich zur SBP. Einige Autoren sehen Bakteraszites als frühe Phase der SBP an (Runyon 2013). Im aktuell untersuchten Patientenkollektiv wurden im Vergleich zur SBP bei Bakteraszites ein höherer Anteil grampositiver Erreger gefunden (75 % vs. 54 %, $p=0,146$). Einige Arbeiten zeigten eine geringere Virulenz grampositiver Erreger und eine geringere Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen als Immunantwort auf grampositive Erreger im Vergleich zu Gramnegativen (Abe et al. 2010; Surbatovic et al. 2015). Die vorliegenden Ergebnisse stärken daher die Hypothese, dass Bakteraszites durch die Besiedlung des Aszites durch weniger virulente Bakterienstämme hervorgerufen wird, die eine zu geringe Immunantwort hervorrufen, um die Diagnosekriterien der SBP zu erfüllen (Oey et al. 2018).

Die Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie des Bakteraszites ist umstritten. Die amerikanischen Leitlinien der AASLD und die europäischen Leitlinien der EASL empfehlen eine Therapie nur bei symptomatischem Bakteraszites mit Fieber oder abdominellem Schmerz oder Spannungsgefühl. Asymptomatische Patienten sollten nur bei erneutem Bakteriennachweis in der Kontrollparazentese antibiotisch behandelt werden (Runyon 2013; European Association for the Study of the Liver 2018). Deutsche Leitlinien sehen dahingegen jeden Bakteraszites als Therapieindikation an (AWMF 2018). Auch Oey et al. empfehlen aufgrund der relativ hohen Kurzzeitsterblichkeit eine antibiotische Therapie von allen Patienten mit Bakteraszites (2018).

Da die Diagnose einer Bakteraszites durch das Ergebnis der mikrobiologischen Testung gestellt wird, kann, falls notwendig, direkt eine angepasste antibiotische Therapie gewählt werden. Daher soll an dieser Stelle auf die Diskussion einer empirischen Therapie verzichtet werden.

4.4.5 Bakteriämie

Bakteriämien lassen sich in primäre und sekundäre Bakteriämien unterteilen. Primäre Bakteriämien unterliegen der gleichen Pathogenese wie Spontan Bakterielle Peritonitiden. Bakterien gelangen durch Translokation aus dem Darm in den Blutkreislauf (Bunchorntavakul und Chavalitdhamrong 2012). Sekundäre Bakteriämien gehen von einem nachweisbaren Infektionsgebiet aus (Lutwick et al. 2018). Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden 16 Bakteriämien diagnostiziert. Drei Fälle traten primär ohne anderen Infektionsfokus auf. Die sekundären Bakteriämien traten am häufigsten bei Harnwegsinfektionen, Pneumonien und SBP auf. Die 17 isolierten Bakterienstämme waren häufiger grampositiv als gramnegativ (10:7). Am häufigsten kamen Enterobakterien, Staphylokokkus aureus und Enterokokken vor.

Die Therapie der sekundären Bakteriämie sollte entsprechend des Infektfokus erfolgen. Zur antibiotischen Therapie der primären Bakteriämie bei Leberzirrhose gibt es am UKB und in der Leitlinie der DGVS zu den Komplikationen der Leberzirrhose keine Therapieempfehlungen. Auch existieren soweit bekannt nur wenige Studien zum Erreger- und Resistenzspektrum primärer Bakteriämien bei Patienten mit Leberzirrhose. Campillo et al. sammelten von 1996 bis 2001 die Daten von 200 Patienten mit Leberzirrhose und nosokomialen SBPs und/oder Bakteriämien. Auch hier wurden bei Bakteriämie am häufigsten Enterobakterien, Enterokokken und Staphylokokkus aureus isoliert. Zusätzlich kamen bei Campillo et al. auch Streptokokken gehäuft vor (Campillo et al. 2002). Piperacillin/Tazobactam besitzt eine gute Wirksamkeit gegen diese Erregerspezies und weist lokal nur eine Resistenzrate von 10 % der grampositiven und 14 % der gramnegativen Bakteriämieerreger auf. Es kann daher zur Behandlung der primären Bakteriämie empfohlen werden. Alternativ deckt Ciprofloxacin das erfasste Erregerspektrum ebenfalls gut ab. Resistenzen seitens grampositiver Erreger wurden nicht, seitens gramnegativer Erreger in 14 % der Fälle gemessen.

4.4.6. Haut- und Weichteilinfektionen

Im vorliegenden Patientenkollektiv erkrankten 16 Patienten an Haut- und Weichteilinfektionen. Es wurden 17 Erreger isoliert. Die Mehrzahl der Erreger war grampositiv (65 %).

Im vorliegenden Patientenkollektiv traten vor allem Enterokokken-, Staphylokokkus aureus- und Enterobakterien-bedingte Haut- und Weichteilinfektionen wie Wundinfektionen auf (Cornely und Hof 2019c). Streptokokken-vermittelte Infektionen wie Erysipel traten dahingegen selten auf. Die Empfehlungen des UKB zur antiinfektiven Therapie von Haut- und Weichteilinfektionen erfolgt separiert nach einzelnen Krankheitsbildern und soll im Folgenden in Bezug auf die lokale Resistenzlage diskutiert werden. Die Antibiose bei Wundinfektionen soll antibiogrammgerecht nach Abstrichentnahme erfolgen. Falls eine Anbehandlung bis zum Erhalt der Ergebnisse notwendig ist, bietet sich nach den erhobenen Daten zum Beispiel eine Therapie mit Piperacillin/Tazobactam an, die das auftretende Erregerspektrum gut erfasst und gegen welches vergleichsweise geringe Resistenzraten vorlagen. 27 % der vorkommenden grampositiven Erreger und 17 % der gramnegativen Erreger wurden resistent gegen die Wirkstoffkombination getestet. Bei nekrotisierender Faszitis und Phlegmonen wird die Kombination von Piperacillin/Tazobactam mit Clindamycin empfohlen. Gegen Clindamycin lagen 10 % erworbene Resistenzen der grampositiven Erreger vor. Durch eine Kombination ist mit einer guten Wirksamkeit vor allem gegen die häufiger vorkommenden grampositiven Erreger zu rechnen. Pyodermien, Furunkeln und Karbunkeln sollen mit Cefazolin oder Flucloxacillin oder als zweite Wahl mit Clindamycin behandelt werden. In Bezug auf die lokale Resistenzlage eignen sich Flucloxacillin, ohne getestete Resistenzen, und Clindamycin besser als Cefazolin. Allerdings sollte bei der Therapie bedacht werden, dass 35 % der Erreger von Haut- und Weichteilinfektionen gramnegativ waren, gegen die Flucloxacillin und Clindamycin keine Wirksamkeit besitzen. Zur Therapie des Erysipels werden sowohl Cefazolin als auch Ampicillin/Sulbactam als erste Wahl empfohlen. Ampicillin/Sulbactam scheint aufgrund niedrigerer Resistenzraten als die bessere Therapieoption. 30 % der grampositiven Erreger und 25 % der gramnegativen Erreger wurden resistent gegen diese Wirkstoffkombination getestet. Es gilt jedoch zu beachten, dass Erysipela in den meisten Fällen durch Streptokokken verursacht werden, die im Patientenkollektiv nur einmalig nachgewiesen wurden, so dass diese Bewertung nur eingeschränkt sinnvoll ist.

4.4.7 Katheter-assoziierte Infektionen

Im Erfassungszeitraum wurden 8 Bakterienstämme bei vier Patienten mit Katheter-assoziiierter Infektion isoliert. Erwartungsgemäß wurde der Hauptteil der Infektionen durch Bakterien der residenten Hautflora ausgelöst (Gahlot et al. 2014). KNS wurden fünfmal nachgewiesen (63 %). Staphylokokkus aureus und Enterokokken wurden jeweils einmal isoliert. Es wurde nur ein gramnegativer Erreger (Acinetobacter) nachgewiesen. Zum Vergleich geeignete epidemiologische Erregerdaten zu Katheter-assoziierten Infektionen von Patienten mit Leberzirrhose existieren soweit bekannt nicht.

Am Uniklinikum Bonn wird je nach vermutetem Fokus eine Therapie mit Vancomycin ggf. in Kombination mit Piperacillin/Tazobactam empfohlen. Gegen Vancomycin lagen keine erworbenen Resistenzen der grampositiven Erreger vor. Gegen Piperacillin/Tazobactam wurden 14 % der grampositiven und keine gramnegativen Erreger resistent getestet. Somit ist bei dieser Kombination von einer guten Wirksamkeit auszugehen. Aufgrund der geringen Resistenzlagen wäre aber auch die alternativ empfohlene deeskalierte Antibiotikatherapie mit Flucloxacillin möglich, gegen welches keine erworbenen Resistenzen vorlagen. Andererseits sollte jedoch bedacht werden, dass gramnegative Erreger zwar selten waren, dennoch aber vorkamen und diese durch Flucloxacillin nicht abgedeckt werden.

4.4.8 Clostridioides-difficile-assoziierte Kolitis

Kolitiden durch Clostridioides difficile traten bei 5 Patienten im Erfassungszeitraum auf. Erkrankungen durch Clostridioides difficile stellen eine mögliche Folge von Antibiotikagebrauch dar. Eine Einordnung der Inzidenz im Patientenkollektiv ist schwierig, da Inzidenzzahlen aufgrund von epidemischen Verläufen stark variieren (Hof und Schlüter 2019). Zudem unterscheidet sich die Erfassung der Krankheitsfälle häufig voneinander. So werden vom Robert-Koch-Institut für Deutschland zum Beispiel nur schwer verlaufene Erkrankungen erfasst (Robert Koch-Institut 2019). Ein Vergleich ist daher methodisch nicht sinnvoll.

Da Resistenzen gegen die zur Behandlung empfohlenen Antibiotika Metronidazol und Vancomycin „praktisch nicht vorkommen“ (Hof 2019a), erfolgten keine Resistenztestungen im Erfassungszeitraum.

4.4.9 Asymptomatische Bakteriurie

Asymptomatische Bakteriurien traten häufig im Erfassungszeitraum auf. Bei 38 Patienten wurden 52 Bakterienstämme aus dem Urin kultiviert. Das Spektrum der nachgewiesenen Bakterien bei asymptomatischer Bakteriurie unterschied sich nicht signifikant vom Erregerspektrum der Harnwegsinfektionen. Es traten gehäuft gramnegative Enterobakterien (79 %) und grampositive Enterokokken (12 %) auf. Die Erreger der Harnwegsinfektionen zeigten jedoch höhere Resistenzraten gegen einige Antibiotika als die Bakterienstämme bei asymptomatischer Bakteriurie. Harnwegsinfektionserreger wurden signifikant häufiger resistent gegen Piperacillin/Tazobactam, Cefotaxim, Cotrimoxazol und Ciprofloxacin getestet.

Da eine antibiotische Behandlung der asymptomatischen Bakteriurie außerhalb der Schwangerschaft an dem Universitätsklinikum Bonn und allgemein nicht empfohlen wird, erfolgt an dieser Stelle keine Diskussion der Resistenzlage (Boesecke et al. 2017; Bonkat et al. 2021).

Tab. 17: Diskussion der am UKB empfohlenen Antibiotikatherapie auf Grundlage der getesteten Resistenzlage

Infektionsart	Empfohlene Antibiose (1. Wahl) (Resistenzrate der GPE ¹ ; Resistenzrate der GNE ²)	Empfohlene Antibiose (2. Wahl) (Resistenzrate der GPE ¹ ; Resistenzrate der GNE ²)	Alternativvorschlag entsprechend der gemessenen Resistenzlage (Resistenzrate der GPE ¹ ; Resistenzrate der GNE ²)
Unkomplizierte Zystitis (nur Frauen)	Cotrimoxazol (66 %; 44 %)	Fosfomycin (0 %; 4 %)	Fosfomycin
Komplizierter Harnwegsinfekt	Cefuroxim (0 %; 31 %)	Ciprofloxacin (0 %; 38 %)	Ampicillin/Sulbactam ³ (50 %; 49 %) + Gentamycin ³ (17 %; 11 %)
		Cefpodoxim (0 %; 32 %)	
Pyelonephritis, Urosepsis	Piperacillin/Tazobactam (50 %; 17 %)	Ceftriaxon (0 %; 24 %)	Ceftriaxon

Tab. 17 (Fortsetzung): Diskussion der am UKB empfohlenen Antibiotikatherapie auf Grundlage der getesteten Resistenzlage

Infektionsart	Empfohlene Antibiose (1. Wahl) (Resistenzrate der GPE ¹ ; Resistenzrate der GNE ²)	Empfohlene Antibiose (2. Wahl) (Resistenzrate der GPE ¹ ; Resistenzrate der GNE ²)	Alternativvorschlag entsprechend der gemessenen Resistenzlage (Resistenzrate der GPE ¹ ; Resistenzrate der GNE ²)
SBP	Piperacillin/Tazobactam (41 %; 7 %)	Ciprofloxacin (0 %; 21 %)	unkompliziert: Piperacillin/Tazobactam ⁴ oder Cefotaxim (6 %, 7 %) ggf. + Linezolid (0 %, -) kompliziert: Meropenem ⁵ (0 %; 21 %)
Pneumonie (nosokomial, wenig Risikofaktoren)	Ampicillin/Sulbactam (0 %; 78 %)	Ceftriaxon (0 %; 22 %)	Ceftriaxon/Levofloxacin
		Fluorchinolon (Levofloxacin (25 %; 0 %))	
Pneumonie (nosokomial, mittlere Risikofaktoren)	Piperacillin/Tazobactam (0 %; 22 %)	Ceftazidim (0 %; 22%)	Piperacillin/Tazobactam
		Fluorchinolon (Levofloxacin (25 %; 0 %))	
Pneumonie (nosokomial, zahlreiche Risikofaktoren)	Piperacillin/Tazobactam (0 %; 22 %) + Aminoglykosid (Gentamycin (0 %; 0 %)) oder: + Fluorchinolon (Levofloxacin (0 %; 0 %))	Carbapenem (Imipenem/Meropenem (0 %; 0 %)) + Fluorchinolon (Levofloxacin (25 %; 0 %))	Piperacillin/Tazobactam + Gentamycin oder + Levofloxacin
Bakteraszites			Therapie nach Antibiogramm
Primäre Bakteriämie			Piperacillin/Tazobactam ⁷ (10 %; 14 %)
			Ciprofloxacin ⁷ (0 %; 14 %)

Tab. 17 (abgeschlossen): Diskussion der am UKB empfohlenen Antibiotikatherapie auf Grundlage der getesteten Resistenzlage

Infektionsart	Empfohlene Antibiose (1. Wahl) (Resistenzrate der GPE ¹ ; Resistenzrate der GNE ²)	Empfohlene Antibiose (2. Wahl) (Resistenzrate der GPE ¹ ; Resistenzrate der GNE ²)	Alternativvorschlag entsprechend der gemessenen Resistenzlage (Resistenzrate der GPE ¹ ; Resistenzrate der GNE ²)
Wundinfektion	Therapie nach Antibiogramm		Piperacillin/Tazobactam ⁷ (27 %; 17 %)
Erysipel	Cefazolin (60 %, -)		Ampicillin/Sulbactam
	Ampicillin/Sulbactam (30 %; 25 %)		
Nekrotisierende Fasziitis/ Phlegmone	Piperacillin/Tazobactam (20 %; 25 %) + Clindamycin (10 %, -)		Piperacillin/Tazobactam + Clindamycin
Pyodermie/ Furunkel/ Karbunkel	Cefazolin (60 %, -)	Clindamycin (10 %; -)	Flucloxacillin oder Clindamycin
	Flucloxacillin (0 %, -)		
Katheter-assoziierte Infektion	Vancomycin (0 %, -) ggf. + Piperacillin/Tazobactam (14 %; 0 %)	Falls empfindlich: Flucloxacillin (0 %; -)	Vancomycin ggf. + Piperacillin/Tazobactam
			Flucloxacillin
Clostridien-Kolitis	Metronidazol ⁸	Vancomycin ⁸	Metronidazol
			Vancomycin

Resistenzraten entstammen dem dieser Dissertationsschrift zugrundeliegenden Patientenkollektiv.

Antibiotikaempfehlungen der ersten und zweiten Wahl auf Grundlage der „Empfehlungen zur Anti-Infektiva-Therapie und –Prophylaxe“ herausgegeben von der „Arzneimittelkommission des UKB“, der „Anti-Infektiva-Arbeitsgruppe“ und des „ABS-Teams des UKB“ (Boesecke et al. 2017).

¹ GPE: grampositive Erreger

² GNE: gramnegative Erreger

³ Empfehlung der "European Association of Urology"

⁴ hohe Resistenzrate nur bei Enterokokkus faecium

⁵ Empfehlung der Leitlinie der DGVS zu den "Komplikationen der Leberzirrhose"

⁶ Empfehlung in Anlehnung zur Therapieempfehlung bei SBP am UKB

⁷ Empfehlung auf Grundlage des ermittelten Erregerspektrums und getesteter Resistenzen

⁸ keine Resistenztestung im Erfassungszeitraum

4.4.10 Multiresistente Erreger

Durch gehäufte Hospitalisierungen und invasive Diagnostiken und Therapien sind Patienten mit Leberzirrhose einem erhöhten Risiko ausgesetzt, an Infektionen durch multiresistente Bakterien zu erkranken (Fernández et al. 2016). Im vorliegenden Patientenkollektiv waren 11 % der infektionserregenden Bakterien multiresistent (n=23/207). Am häufigsten waren Vancomycin-resistente Enterokokken (n=11) vertreten, gefolgt von 3MRGN (n=7). MRSA (n=3) und 4MRGN (n=2) kamen seltener vor.

Die meisten Multiresistenzen traten bei Harnwegsinfektionen auf. Außerdem wurden multiresistente Erreger bei Patienten mit SBP, Bakteriämie, Haut- und Weichteilinfektionen und Bakteraszites nachgewiesen.

Die Daten zeigen, dass Multiresistenzen bei Patienten mit Leberzirrhose am UKB seltener auftraten als im europäischen Vergleich. Fernandez et al. sammelten von April 2017 bis Februar 2018 Daten aus 19 Krankenhäusern aus 9 Ländern in West-, Süd- und Osteuropa. Eingeschlossen wurden Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (Fernández et al. 2018). Erreger mit erworbenen Resistenzen gegen drei oder mehr Antibiotikaklassen wurden als multiresistent definiert. Analog zur vorliegenden Arbeit wurden auch MRSA und VRE in die Gruppe der multiresistenten Erreger eingeordnet. Die Prävalenz von Infektionen durch multiresistente Erreger betrug 23,3 %, wohingegen im Patientenkollektiv an dem Universitätsklinikum Bonn nur 15,1 % der Infektionen (n=23/152) durch multiresistente Erreger verursacht wurden. Der Vergleich der Inzidenz von Multiresistenzen bei Patienten mit Leberzirrhose mit einer Gesamtheit hospitalisierter Patienten ist dahingegen schwierig, da Multiresistenzen je nach Arbeit sehr heterogen definiert werden und kein geeignetes Patientenkollektiv für diesen Vergleich vorliegt.

4.5 Rifaximin

Rifaximin, initial zur Behandlung der Reisediarrhoe angewendet, wird auch zur Behandlung und Prävention der Hepatischen Enzephalopathie eingesetzt (Bass et al. 2010; Dupont et al. 2005). Rifaximin ist ein orales Breitspektrumantibiotikum aus der Gruppe der Rifamycine, welches im Darm nur minimal resorbiert wird und zu größten Teilen in unveränderter Form über den Stuhl ausgeschieden wird (Descombe et al. 1994; Rizzello et al. 1998). Rifaximin wirkt bakterizid gegen grampositive und –negative, aerobe und anaerobe

Bakterien (Hoover et al. 1993). Neben der antibakteriellen Wirkung soll Rifaximin weitere Effekte auf Pathogene und Wirt haben. Die Expression von Virulenzfaktoren einiger Erreger wird durch Rifaximin reduziert. Zudem soll es die bakterielle Adhäsion und Internalisierung von Bakterien an der Mukosa inhibieren und antiinflammatorisch auf die Mukosa wirken (DuPont 2016). Die Einnahme von Rifaximin zur Sekundärprophylaxe der Hepatischen Enzephalopathie erfolgt im Gegensatz zur Behandlung der Reisediarrhoe langfristig. Eine Auswirkung auf Infektionsgeschehen und die Entwicklung von Resistenzen durch Rifaximin ist daher denkbar und bisher noch nicht vollständig geklärt.

In dem der Arbeit zugrundeliegenden Patientenkollektiv nahmen 27 % der Patienten Rifaximin ein (n=93/341). Patienten mit Rifaximin erkrankten signifikant häufiger an bakteriellen Infektionen. Allerdings erreichten Patienten mit Rifaximin-Therapie auch signifikant höhere Werte im MELD- und Child-Pugh-Score. Außerdem zeigte sich zwischen der Gruppe der Patienten, die im Verlauf des Erfassungszeitraums eine Infektion entwickelten und der Patientengruppe, die nicht an einer Infektion erkrankten, kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Rifaximin-Einnahme. Es lässt sich daher annehmen, dass die Korrelation zwischen Infektionen und Rifaximin-Therapie dadurch bedingt ist, dass Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose sowohl ein erhöhtes Risiko für Hepatische Enzephalopathie, mit Indikation zur Rifaximin-Therapie, als auch ein erhöhtes Risiko haben, an einer Infektion zu erkranken.

Signifikante Unterschiede in der Verteilung der verschiedenen Infektionsarten zwischen Patienten mit und ohne Rifaximin zeigten sich nicht, mit Ausnahme von Haut- und Weichteilinfektionen, die in der Gruppe der Patienten ohne Rifaximin einen signifikant größeren Anteil der Infektionen stellten. Rifaximin besitzt eine gute Wirksamkeit gegen aerobe und anaerobe Kokken und reduziert die Anzahl von Staphylokokken im Stuhl (DeLeo et al. 1986; Kim et al. 2013). Es ist daher möglich, dass unter Rifaximin-Therapie weniger potentielle Erreger von Haut- und Weichteilinfektionen aus dem Fäkalbereich verschleppt werden und Infektionen auslösen. Zudem zeigen Valentin et al. qualitative Veränderungen in Staphylokokken-Isolaten der Haut nach Rifaximin-Einnahme (2011). Eine Wirkung von Rifaximin auf die Hautflora und eine dadurch bedingte Reduktion von Haut- und Weichteilinfektionen ist daher ebenfalls denkbar.

Auch ist die Auswirkung von Rifaximin auf das Spektrum infektionsverursachender Bakterien bisher wenig untersucht. In der Datenerhebung zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Rifaximin-Therapie. Unter Rifaximin wurden bakterielle Infektionen häufiger durch Enterobakterien und Streptokokken verursacht. Staphylokokkus aureus und Enterokokken wurden anteilig seltener mikrobiologisch nachgewiesen. Es ist zu vermuten, dass Rifaximin Veränderungen in der Darmflora im Dünndarm induziert, welche sich über den Mechanismus der Translokation auf das Erregerspektrum bakterieller Infektionen auswirkt. Gestützt wird diese Theorie durch die Ergebnisse von DeLeo et al. aus dem Jahr 1986. Die Autoren zeigten eine deutliche Reduktion von aeroben und anaeroben Kokken in Stuhlproben von gesunden Probanden nach fünftägiger Rifaximin-Einnahme, wohingegen die Anzahl von Enterobakterien nur leicht reduziert war. Untersuchungen an Ratten zeigten nach zehntägiger Rifaximin-Therapie ebenfalls eine Reduktion von Staphylokokkus aureus im Fäzes. Zudem verminderte die Rifaximin-Therapie die absolute Bakterienanzahl im Dünndarm signifikant, nicht aber im Kolon. Auch bei den nur im Kolon vorkommenden koliformen Bakterien, zu denen die Enterobakterien zählen, zeigten sich keine Unterschiede zwischen Ratten mit und ohne Rifaximin-Therapie (Kim et al. 2013). Die selektive Wirkung im Dünndarm wird mit der dort vorherrschenden höheren Bioverfügbarkeit von Rifaximin aufgrund der hohen Gallen-Löslichkeit erklärt (DuPont 2016). Darüber, warum in der vorliegenden Arbeit ein Zuwachs von Infektionen durch Streptokokken unter Rifaximin beobachtet wurde, können nur Vermutungen angestellt werden. Aufgrund der guten Wirksamkeit gegen aerobe und anaerobe Kokken im Darm kann vermutet werden, dass die Infektionen durch Streptokokken nicht durch Translokation aus dem Darm, sondern aus anderen Infektionsquellen hervorgegangen sind. Es ist möglich, dass ein Einstrom von Streptokokken aus der Mundhöhle, in der Rifaximin keine Wirksamkeit besitzt, einen Infektionsweg darstellt (Hof 2019b; Gillis und Brogden 1995).

Rifaximin hat eine ähnliche Struktur und ein ähnliches Wirkspektrum wie Rifampicin, welches ebenfalls zur Gruppe der Rifamycine gehört (Kim et al. 2013). Zu möglichen (Kreuz-) Resistenzen existieren jedoch nur wenige Studien mit kontroversen Ergebnissen: In Stuhlproben von gesunden Probanden wurden nach fünftägiger Rifaximin-Einnahme abhängig von der Erregerspezies 30-90 % der Bakterienstämme resistent gegen Rifaximin getestet. Diese Rifaximin-Resistenzen waren spätestens drei Monate nach Absetzen

des Medikamentes nicht mehr nachweisbar (DeLeo et al. 1986). DuPont et al. untersuchten 2004 das Auftreten von Rifampicin-Resistenzen im Stuhl von Gesunden während und nach dreitägiger Rifaximin-Einnahme. Bei diesem Studiendesign zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Rifaximin- und Rifampicin-resistenten Bakterienstämme im Fäzes zwischen der Behandlungsgruppe und der Kontrollgruppe (DuPont und Jiang 2004). In dem der Arbeit zugrundeliegenden Patientenkollektiv unterschied sich der Anteil an Rifampicin-resistenten Stämmen bei den infektionserregenden Bakterien nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne Rifaximin-Therapie. Jedoch zeigten sich unter Rifaximin signifikant häufiger Rifampicin-resistente KNS. KNS wurden in dieser Arbeit als Kontamination durch Bakterien der Hautflora bewertet. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Einnahme von Rifaximin Rifampicin-Resistenzen in Staphylokokken der Hautflora induziert. Gestützt wird dieses Ergebnis von den Daten von Valentin et al. (2011). Die Autoren untersuchten Staphylokokkenstämme der Hautflora perianal, an Händen und Unterarmen von elf gesunden Freiwilligen. Vor und während einer siebentägigen, oralen Rifaximin-Therapie wurden keine Rifampicin-resistente Staphylokokken-Kolonien von den Abstrichen isoliert. Nach Therapieende wurden bei sieben Teilnehmern Rifampicin-resistente Staphylokokkenstämme zunächst perianal und später auch an den oberen Extremitäten nachgewiesen. Die Autoren vermuten, dass der Rifaximin-haltige Stuhl in den Staphylokokken der perianalen Hautflora Resistenzen induziert, die sich von dort über die restliche Haut verteilen. Auch Chang et al. detektierten neu aufgetretene, transiente Rifampicin-Resistenzen von Staphylokokkenstämmen auf der Haut von Patienten mit Leberzirrhose ein bis sieben Wochen nach dem Start einer Rifaximin-Therapie (2017). Infektionen durch Rifampicin-resistente Staphylokokken traten im Erhebungszeitraum in der vorliegenden Untersuchung nicht auf.

In Zusammenschau der erhobenen Daten und der vorhandenen Literatur scheint eine langfristige Rifaximin-Therapie folglich die Rate an Rifampicin-resistenten Staphylokokken auf der Haut, nicht aber die Infektionswahrscheinlichkeit durch Rifampicin-resistente Bakterien zu erhöhen.

Die Entstehung von Infektionen durch multiresistente Erreger scheint Rifaximin ebenfalls nicht signifikant zu beeinflussen. Die Anzahl von Infektionen durch multiresistente Erreger unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne Rifaximin-Therapie.

Bei der weiteren Untersuchung der Resistenzlage der infektionsverursachenden Erreger viel auf, dass Resistenzen gegen Cephalosporine der dritten Generation und gegen Fluorchinolone unter Rifaximin signifikant häufiger vorkamen als bei Patienten ohne Rifaximin-Therapie. Auch dieses Ergebnis lässt sich als Ausdruck einer fortgeschrittenen Grunderkrankung bei Patienten mit Rifaximin-Therapie interpretieren, die mit einer höheren Rate an Antibiotikatherapien in der Vergangenheit einhergeht, was wiederum zur Entstehung von Antibiotikaresistenzen führen kann.

4.6 Stärken und Limitationen

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. Zum einen ist die Studie retrospektiv. Die unizentrische Erhebung schränkt den Übertrag der Ergebnisse auf andere Zirrhosepatienten zwar grundsätzlich ein, allerdings decken sich die Patientencharakteristika und Ergebnisse mit vergleichbaren Studien weltweit. Bei lokal stark variierender Resistenzlage ist die dezentrale Erfassung darüber hinaus für einen rationalen Antibiotikaeinsatz notwendig. Die monozentrische Erhebung erleichtert die Anwendung einer effektiven Antibiotikatherapie im Sinne des Antibiotic Stewardship für Patienten mit Leberzirrhose in der Region Bonn. Bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion bei Patienten mit Leberzirrhose kann durch diese Arbeit auf häufige Erreger und mögliche Resistenzen noch vor bekannt werden der mikrobiologischen Testung rückgeschlossen werden. Die Wahl einer kalkulierten Antibiotikatherapie kann so erleichtert werden. Bei Patienten mit Pneumonie lag häufig kein Keimnachweis vor, daher stützen sich die Ergebnisse auf eine kleine Anzahl Erreger. Die Empfehlungen zur Antibiotikatherapie sind daher bei Pneumonien nur eingeschränkt gültig.

Deutliche Stärke der Datenerhebung ist die große Fallzahl von 341 Patienten mit 501 stationären Aufenthalten. Während bei anderen Studien häufig nur Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose eingeschlossen wurden, bildet die aktuelle Arbeit das gesamte Kollektiv der hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose ab. Rückschlüsse sind daher auch für Patienten in frühen Stadien der Leberzirrhose möglich. Eine weitere Stärke ist die Erhebung umfassender Parameter in klinischer Umgebung, wodurch klinische Auswirkungen von Infektionen unter Realbedingungen erfasst werden konnten. Darüber hinaus konnte durch den Erfassungszeitraum über ein Jahr versucht werden, Risikofaktoren für bakterielle Infektionen im Verlauf herauszuarbeiten.

Während sich bisherige Studien vor allem auf Auswirkungen einer kurzfristigen Rifaximin-Therapie fokussieren, liegt der Fokus dieser Arbeit darin, gezielt Veränderungen zu untersuchen, die in Begleitung einer langfristigen Rifaximin-Therapie entstehen. Neben der Erfassung möglicher Unterschiede im Erregerspektrum und in der Resistenzlage wurde durch die Untersuchung von Infektionshäufigkeiten und Infektionsarten zudem die klinische Relevanz von möglichen Veränderungen durch Rifaximin untersucht.

4.7 Ausblick

Es konnte umfassend analysiert werden, welche Erreger Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose im stationären Bereich verursachen und wie sich die lokale Resistenzlage beschreibt. Jedoch lässt die Untersuchung der Risikofaktoren noch einige Fragen offen. Mit dem vorliegenden Studiendesign lässt sich nicht abschließend klären, ob die mit Infektionen assoziierten Faktoren Zeichen der infektionsbedingten Morbidität sind oder unabhängige Risikofaktoren darstellen. Eine prospektive Untersuchung könnte hier weitere Informationen bringen.

Die vorliegenden Daten geben den Hinweis, dass eine Anämie ein Risikofaktor für das Auftreten bakterieller Infektionen sein könnte. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit, dieses Ergebnis in weiteren Studien zu untersuchen und mögliche präventive Maßnahmen daraus abzuleiten.

Rifaximin ist zur Sekundärprophylaxe der hepatischen Enzephalopathie bei Patienten mit Leberzirrhose klinisch etabliert. Die Literaturrecherche zeigt jedoch, dass Auswirkungen auf Infektionsgeschehen und mögliche induzierte Resistenzen bisher überwiegend nur für die kurzfristige Anwendung untersucht sind. Die vorliegende Arbeit zeigt jedoch signifikante Veränderungen bei Patienten mit Rifaximin-Dauertherapie. Genauere Untersuchungen mit Fokus auf die vorgefundenen Veränderungen können daher von Interesse und klinischer Relevanz sein.

5. Zusammenfassung

Bakterielle Infektionen sind eine häufige Komplikation der Leberzirrhose. Zur Senkung der infektionsbedingten hohen Morbidität und Mortalität ist eine frühzeitige, effektive Antibiotikatherapie unter Berücksichtigung der lokalen Erreger- und Resistenzlage essentiell. In der vorliegenden Arbeit sollen infektionsverursachende Erreger und deren Resistenzen bei Patienten mit Leberzirrhose im stationären Bereich untersucht werden. Die Datenlage zu Risikofaktoren bakterieller Infektionen und den Auswirkungen neuer Komedikationen auf Infektionsgeschehen ist limitiert. Zur Etablierung präventiver Strategien sollen diese Faktoren in dieser Studie näher untersucht werden. Retrospektiv wurden die Daten von 501 stationären Behandlungen von 347 Patienten mit Leberzirrhose analysiert. Bakterielle Infektionen traten bei 30 % der Patienten auf. Am häufigsten zeigten sich Harnwegsinfektionen und in abnehmender Häufigkeit SBP, Pneumonien, Bakteriämien, Bakteraszites und Haut- und Weichteilinfektionen. Die häufigsten Erreger waren Enterobakterien, Enterokokken und Staphylokokkus aureus. Seitens der grampositiven Erreger wurden am häufigsten Resistenzen gegen Aminoglykoside, Aminopenicilline und Carbapeneme, seitens der Gramnegativen gegen Aminopenicilline, Cotrimoxazol und Fluorchinolone getestet. 11 % der Erreger waren multiresistent. Hohe Resistenzraten gegen einige der empfohlenen antibiotischen Therapeutika traten bei Harnwegsinfektionen und SBP auf. Risikofaktoren waren schwer zu detektieren. Die PPI-Einnahme war mit dem Auftreten bakterieller Infektionen assoziiert, wobei dies eher als Zeichen einer fortgeschrittenen Grunderkrankung mit gleichzeitig erhöhtem Infektionsrisiko zu werten sein könnte. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen erniedrigtem Aszites-Gesamteiweiß und SBP. Erniedrigte Hb-Werte waren mit dem Auftreten einer Infektion im Verlauf assoziiert. 27 % der Patienten nahmen Rifaximin, ein orales, minimal-resorbierbares Breitspektrumantibiotikum mit Verwandtschaft zum Rifampicin, zur Sekundärprophylaxe der HE ein. Bakterielle Infektionen traten unter Rifaximin-Therapie häufiger auf, wobei dies eher als Zeichen einer fortgeschrittenen Grunderkrankung zu interpretieren ist. Unter Rifaximin wurden Infektionen anteilig häufiger durch Enterobakterien und Streptokokken ausgelöst. Rifaximin scheint einen Anstieg von Rifampicin-Resistenzen in kolonisierenden Koagulase-negativen Staphylokokken der Hautflora zu induzieren. Rifaximin scheint jedoch keinen Anstieg von Rifampicin-resistenten Infektionserregern und keinen Anstieg von multiresistenten Erregern zu bewirken.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Schweregrade der Leberzirrhose	22
Abbildung 2: Auftreten und Schweregrad von Ösophagusvarizen	23
Abbildung 3: Überblick über die Ursachen der Leberzirrhose	24
Abbildung 4: Übersicht über die nebenbefundlichen Diagnosen	24
Abbildung 5: Übersicht über die Medikamenteneinnahme	25
Abbildung 6: Übersicht über die Ursachen der stationären Behandlung	26
Abbildung 7: Anzahl der verschiedenen Infektionen	27
Abbildung 8: Gesamteiweiß im Aszites	29
Abbildung 9: Schweregrade der Leberzirrhose nach Child-Pugh bei Patienten mit und ohne Infektion	30
Abbildung 10: Häufigkeit der Child-Pugh-Punkte bei Patienten mit und ohne Infektion	30
Abbildung 11: Hepatische Enzephalopathie und Aszites bei Patienten mit und ohne Infektion	31
Abbildung 12: Ösophagusvarizen bei Patienten mit und ohne Infektion	32
Abbildung 13: Rifaximin-Einnahme bei Patienten mit und ohne Infektion	32
Abbildung 14: Intensivstationäre Behandlung bei Patienten mit und ohne Infektion	33
Abbildung 15: Outcome von Patienten mit und ohne Infektion	34
Abbildung 16: Erregerspezies gesamt	35
Abbildung 17: Resistenzlage der Erreger, gesamt	36
Abbildung 18: Resistenzlage der Erreger bei Harnwegsinfektionen	38
Abbildung 19: Resistenzlage der Erreger bei SBP	40

Abbildung 20: Resistenzlage der Erreger bei Pneumonie	42
Abbildung 21: Resistenzen der Erreger bei Bakteriämie	44
Abbildung 22: Resistenzen der Erreger bei Bakteraszites	46
Abbildung 23: Resistenzen der Erreger bei Haut- und Weichteilinfektionen	48
Abbildung 24: Resistenzlage der grampositiven Erreger bei Katheter-assoziierten Infektionen	50
Abbildung 25: Resistenzlage der Bakterien bei Asymptomatischer Bakteriurie	52
Abbildung 26: Übersicht über die häufigsten Erreger	53
Abbildung 27: Anzahl der stationären Behandlungen von Patienten mit und ohne Infektion im Verlauf	56
Abbildung 28: Outcome von Patienten mit und ohne Infektion im Verlauf	57
Abbildung 29: Infektionen bei stationären Behandlungen mit und ohne Rifaximin Medikation	59
Abbildung 30: Häufigkeit der verschiedenen Infektionen mit und ohne Rifaximin	60
Abbildung 31: Spektrum der isolierten Bakterienstämme bei Patienten mit und ohne Rifaximin	61
Abbildung 32: Rifampicin-resistente KNS bei Patienten mit und ohne Rifaximin-Therapie	62
Abbildung 33: Resistenzen der gramnegativen Erreger bei Patienten mit und ohne Rifaximin-Therapie	63

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erfasste Daten	15
Tabelle 2: Leitsubstanzen der Antibiotikaklassen	19
Tabelle 3: Statistische Einteilung der Patienten	20
Tabelle 4: Patientencharakteristika	21
Tabelle 5: Zentrale Tendenz, Lagemaße und Signifikanz der metrischen Variablen	28
Tabelle 6: Erreger der Harnwegsinfektionen	37
Tabelle 7: Erreger der SBP	39
Tabelle 8: Erreger der Pneumonie	41
Tabelle 9: Erreger der Bakteriämie	43
Tabelle 10: Erreger des Bakteraszites	45
Tabelle 11: Erreger der Haut- und Weichteilinfektionen	47
Tabelle 12: Erreger der Katheter-assoziierten Infektionen	49
Tabelle 13: Bakterienstämme bei Asymptomatischer Bakteriurie	51
Tabelle 14: Übersicht über die häufigsten Erreger und erworbenen Resistenzen	54
Tabelle 15: Infektion als möglicher Risikofaktor	58
Tabelle 16: Zum Vergleich der häufigsten Resistenzen	76
Tabelle 17: Diskussion der am UKB empfohlenen Antibiotikatherapie auf Grundlage der getesteten Resistenzlage	85
Tabelle 18: Ursache der Leberzirrhose im Detail	109
Tabelle 19: Indikationen für die stationäre Aufnahme im Detail	110
Tabelle 20: Erregerspezies gesamt im Detail	112
Tabelle 21: Erregerspezies Harnwegsinfektionen im Detail	114
Tabelle 22: Erregerspezies Spontan Bakterielle Peritonitis im Detail	114

Tabelle 23: Erregerspezies Pneumonie im Detail	115
Tabelle 24: Erregerspezies Bakteriämie im Detail	116
Tabelle 25: Erregerspezies Bakteraszites im Detail	116
Tabelle 26: Erregerspezies Haut- und Weichteilinfektionen im Detail	117
Tabelle 27: Erregerspezies Katheter-assoziierte Infektionen im Detail	117
Tabelle 28: Erregerspezies Asymptomatische Bakteriurie im Detail	118
Tabelle 29: Resistenzspektrum der grampositiven Erreger	119
Tabelle 30: Resistenzspektrum der gramnegativen Erreger	122

8. Literaturverzeichnis

Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y, Shinozaki K, Hirasawa H. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care* 2010; 14: 27

Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014; 61:1385-1396

Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, Zaidi ARZ, Rabaan AA, Elhazmi A, Al-Omari A. Proton pump inhibitors use and risk of developing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis. *Gut Pathog* 2021; 13: 17

American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014; 61: 642-659

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinie: Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie–Update2021. 2021 Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-020I_S3_Behandlung-von-erwachsenen-Patienten-mit-ambulant-erworbener-Pneumonie__2021-05.pdf (Zugriffsdatum: 29.06.2021)

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. S2k Leitlinie – Komplikationen der Leberzirrhose. 2018. Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-017I_S2k_Komplikationen-der-Leberzirrhose_2019-04.pdf (Zugriffsdatum: 11.09.21)

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017. 2017 Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-013I_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf (Zugriffsdatum: 29.06.2021)

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus.

Update 2018. Verfügbar: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/092-001.html> (Zugriffsdatum: 16.09.2021)

Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1246-1256

Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-1081

Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, Noble NA, Unser AB, Daita K, Fisher AR, Sikaroodi M, Gillevet PM. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014; 60: 940-947

Bajaj JS, Kamath PS, Reddy KR. The Evolving Challenge of Infections in Cirrhosis. *N Engl J Med* 2021; 384: 2317-2330

Bajaj JS, O'Leary JG, Tandon P, Wong F, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Biggins SW, Lai JC, Vargas HE, Maliakkal B, Fallon MB, Thuluvath PJ, Subramanian RM, Thacker LR, Reddy KR. Nosocomial Infections Are Frequent and Negatively Impact Outcomes in Hospitalized Patients With Cirrhosis. *AM J Gastroenterol* 2019; 114: 1091-1100

Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Schwacha H, Aponte JJ, Pelz K, Kist M, Blum HE. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2962-2967

Biecker E. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding: diagnosis, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5035-5050

Boesecke C; Eis-Hübinger AM; Engelhart S; Fazeli S; Gembruch U; Gonzalez-Carmona M; Hischebeth G; Hornung T; Hundt F; Lutz P; Molitor E; Pantelis D; Remy C; Ruiner C; Schlabe S; Schneeweiß S; Strassburg CP; van Bremen K; Wasmuth JC. Empfehlungen zur Anti-Infektiva-Therapie und –Prophylaxe. Arzneimittelkommission des UKB; Anti-Infektiva-Arbeitsgruppe; ABS-Team des UKB; Hrsg. Universitätsklinikum Bonn 2017

Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, Schubert S, Wagenlehner F. Guidelines in Urological Infections. European Association of Urology, Hrsg. 2021
Verfügbar: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3> (Zugriffdatum: 11.09.2022)

Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 727-738

Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincent JL. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 2005; 146: 347-351

Bruns T, Lutz P, Stallmach A, Nischalke HD. Low ascitic fluid protein does not indicate an increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in current cohorts. *J Hepatol* 2015; 63: 527-528

Bruns T, Stallmach A. Gastrointestinale Mikrobiota bei Leberzirrhose: pathophysiologische Veränderungen und therapeutische Interventionen. *Gastroenterologe* 2020; 15: 194–200

Bunaj JS, Ratliff SM, Heuman DM, Lapane KL. Proton pump inhibitors are associated with a high rate of serious infections in veterans with decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 866-874

Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *World J Hepatol* 2012; 4: 158-168

Campbell MS, Obstein K, Reddy KR, Yang YX. Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 394-398

Campillo B, Richardet JP, Kheo T, Dupeyron C. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1-10

Chang JY, Kim SE, Kim TH, Woo SY, Ryu MS, Joo YH, Lee KE, Lee J, Lee KH, Moon CM, Jung HK, Shim KN, Jung SA. Emergence of rifampin-resistant staphylococci after rifaximin administration in cirrhotic patients. *PLoS One*. 2017; 12: e0186120

Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration. Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Hrsg. 2013 Verfügbar: <https://www.fda.gov/media/71052/download> (Zugriffsdatum: 29.06.2021)

Choi EJ, Lee HJ, Kim KO, Lee SH, Eun JR, Jang BI, Kim TN. Association between acid suppressive therapy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 616-620

Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. in: Child CG. *The Liver and Portal Hypertension*. Philadelphia: Saunders, 1964: 50–64

Chiva M, Soriano G, Rochat I, Peralta C, Rochat F, Llovet T, Mirelis B, Schiffrin EJ, Guarner C, Balanzó J. Effect of *Lactobacillus johnsonii* La1 and antioxidants on intestinal flora and bacterial translocation in rats with experimental cirrhosis. *J Hepatol* 2002; 37: 456-462

Cornely OA, Hof H (2019a). Infektionen der Haut und Weichteile. in: Hof H, Schlüter, Dörries R, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie*. 7. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe), 2019: 672–678

Cornely OA, Hof H (2019b). Infektionen der Niere und der ableitenden Harnwege. in: Hof H, Schlüter, Dörries R, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie*. 7. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe), 2019: 659–662

Cornely OA, Hof H (2019c). Infektionen der unteren Luftwege. in: Hof H, Schlüter, Dörries R, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie*. 7. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe), 2019: 636-642

De Leo C, Eftimiadi C, Schito GC. Rapid disappearance from the intestinal tract of bacteria resistant to rifaximin. *Drugs Exp Clin Res* 1986; 12: 979-981

Descombe JJ, Dubourg D, Picard M, Palazzini E. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994; 14: 51-56

Deutsch M, Manolakopoulos S, Andreadis I, Giannaris M, Kontos G, Kranidioti H, Pirounaki M, Koskinas J. Bacterial infections in patients with liver cirrhosis: clinical characteristics and the role of C-reactive protein. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 77-83

Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis--bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:1116-1131

DuPont HL. Review article: the antimicrobial effects of rifaximin on the gut microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43 Suppl 1: 3-10

DuPont HL, Jiang ZD. Influence of rifaximin treatment on the susceptibility of intestinal Gram-negative flora and enterococci. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 1009-1011

Engelmann C, Böhling A, Berg T. Leberzirrhose und deren Komplikationen Pathologie. in: Tannapfel A, Klöppel G, Hrsg. *Leber, Gallenwege und Pankreas*. Berlin: Springer-Verlag GmbH, 2020: 346-371

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J. Hepatol* 2018; 69: 406–460

Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: 35-50

Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-148

Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, Pavesi M, Sola E, Moreira L, Silva A, Seva-Pereira T, Corradi F, Mensa J, Ginès P, Arroyo V. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012; 55: 1551-1561

Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 56: 1-12

Fernández J, Prado V, Trebicka J, Amoros A, Gustot T, Wiest R, Deulofeu C, Garcia E, Acevedo J, Fuhrmann V, Durand F, Sánchez C, Papp M, Caraceni P, Vargas V, Bañares R, Piano S, Janicko M, Albillos A, Alessandria C, Soriano G, Welzel TM, Laleman W,

Gerbes A, De Gottardi A, Merli M, Coenraad M, Saliba F, Pavesi M, Jalan R, Ginès P, Angeli P, Arroyo V; European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-Clif). Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol* 2019; 70: 398-411

Fernández J, Piano S, Bartoletti M, Wey EQ. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: The MDRO challenge. *J Hepatol* 2021; 75 Suppl 1: 101-117

Fisher L, Fisher A. Acid-Suppressive Therapy and Risk of Infections: Pros and Cons. *Clin Drug Investig* 2017; 37: 587-624

Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Infect Control* 2006; 34(5 Suppl 1): 55-73

Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S. Catheter-related bloodstream infections. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2014; 4: 162-167.

García-Díaz M, Alcalde M, de Sande F, Romero J, Sánchez-Risco P, Pijierro A, Pascasio JM, Soria A. Low protein concentration in cirrhotic ascites is related to low ascitic concentrations of immunoglobulins G and A. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 963-969

Gerbes A, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Gülberg V, Holstege A, Jansen PL, Steib CJ, Trebicka J, Wiest R, Zipprich A. S2k Leitlinie – Komplikationen der Leberzirrhose. Aktualisierung der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Hrsg. 2018
Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-017I_S2k_Komplikationen-der-Leberzirrhose_2019-04.pdf (Zugriffsdatum: 16.09.2021)

Gravel D, Miller M, Simor A, Taylor G, Gardam M, McGeer A, Hutchinson J, Moore D, Kelly S, Boyd D, Mulvey M; Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: a Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 568-576

Häussinger D, Wettstein M, Kudlek C. Spontan bakterielle Peritonitis: Diagnose, Therapie und Prophylaxe. *Dt Ärztebl* 2000; 97: 2789-2792

Hensley MK, Deng JC. Acute on Chronic Liver Failure and Immune Dysfunction: A Mimic of Sepsis. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 588-597

Herold G. *Innere Medizin* 2018. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Gerd Herold, 2017

Hof H. Grampositive, anaerobe, sporenbildende Stäbchenbakterien. in: Hof H, Schlüter D, Dörries R, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie*. 7. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe), 2019: 364–373

Hof H, Schlüter D. Bakteriologie. in: Hof H, Schlüter D, Dörries R, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie*. 7. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe), 2019: 283-473

Hof H; Schlüter D (Hg.) (2019): *Medizinische Mikrobiologie*. Georg Thieme Verlag KG. 7. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).

Hoover WW, Gerlach EH, Hoban DJ, Eliopoulos GM, Pfaller MA, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of rifaximin, a new topical rifamycin derivative. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 16:111-118

International Society of Nephrology. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012; 2 (Supplements)

Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310-1324

Kim MS, Morales W, Hani AA, Kim S, Kim G, Weitsman S, Chang C, Pimentel M. The effect of rifaximin on gut flora and *Staphylococcus* resistance. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1676-1682

Karvellas CJ, Abraldes JG, Arabi YM, Kumar A; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Appropriate and timely antimicrobial therapy in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis-associated septic shock: a retrospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 747-757

Lesprit P, Brun-Buisson C. Hospital antibiotic stewardship. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 344-349

Lorenzo-Zúñiga V, Bartolí R, Planas R, Hofmann AF, Viñado B, Hagey LR, Hernández JM, Mañé J, Alvarez MA, Ausina V, Gassull MA. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology* 2003; 37: 551-557

Lutwick L, Radel K, Bearman G. Central Line Associated Bloodstream Infections. in: International Society for Infectious Disease, Hrsg. *Guide to infection control in the healthcare setting*. 2018 Verfügbar: <https://isid.org/guide/hospital/central-line-associated-bloodstream-infections/> (Zugriffsdatum: 11.09.2021)

Niu B, Kim B, Limketkai BN, Sun J, Li Z, Woreta T, Chen PH. Mortality from Spontaneous Bacterial Peritonitis Among Hospitalized Patients in the USA. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 1327-1333

Noll I, Eckmanns T. Antibiotikaresistenz: Gegenläufige Entwicklungen. *Dtsch Arztl* 2008; 115: 2291

Oey RC, van Buuren HR, de Jong DM, Eler NS, de Man RA. Bacterascites: A study of clinical features, microbiological findings, and clinical significance. *Liver Int* 2018; 38: 2199-2209

Park JK, Lee CH, Kim IH, Kim SM, Jang JW, Kim SH, Kim SW, Lee SO, Lee ST, Kim DG. Clinical characteristics and prognostic impact of bacterial infection in hospitalized patients with alcoholic liver disease. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 598-605

Pausch J, Rösch W. Leber, Galle, Pankreas. in: Arastéh K, Baenkler HW, Hrgs. *Innere Medizin*. 2., vollständig überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe), 2009: 573–628

Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, Lammert F, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Vogelsang H; Vienna Hepatic Hemodynamic Lab. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58: 911-921

Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, Soares EC, Kim DJ, Kim SE, Marino M, Vorobioff J, Barea RCR, Merli M, Elkrief L, Vargas V, Krag A, Singh SP, Lesmana LA, Toledo C, Marciano S, Verhelst X, Wong F, Intagliata N, Rab-inowich L, Colombato L, Kim SG, Gerbes A, Durand F, Roblero JP, Bhamidimarri KR, Boyer TD, Maevskaya M, Fassio E, Kim HS, Hwang JS, Gines P, Gadano A, Sarin SK, Angeli P; International Club of Ascites Global Study Group. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology* 2019; 156: 1368-1380

Rizzello F, Gionchetti P, Venturi A, Ferretti M, Peruzzo S, Raspanti X, Picard M, Canova N, Palazzini E, Campieri M. Rifaximin systemic absorption in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 91-93

Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018, Berlin 2019

Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990; 12: 710-715

Runyon BA, Morrissey RL, Hoefs JC, Wyle FA. Opsonic activity of human ascitic fluid: a potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985; 5: 634-637

Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986; 91: 1343-1346

Runyon BA; AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651-1653

Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, van der Linden PD, Natsch S, Hertogh CPM, Wolfs TFW, Schouten JA, Kullberg BJ, Prins JM. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 847-856

Singh S, Manrai M, V S P, Kumar D, Srivastava S, Pathak B. Association of liver cirrhosis severity with anemia: does it matter? *Ann Gastroenterol* 2020; 33: 272-276

Surbatovic M, Popovic N, Vojvodic D, Milosevic I, Acimovic G, Stojicic M, Veljovic M, Jevdjic J, Djordjevic D, Radakovic S. Cytokine profile in severe Gram-positive and Gram-negative abdominal sepsis. *Sci Rep* 2015; 5: 11355

Tannapfel A. Tumoren der Leber. in: Tannapfel A, Klöppel G, Hrsg. *Pathologie. Leber, Gallenwege und Pankreas*. Berlin: Springer, 2020: 377-428

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* 2012; 10: 1291-1298

Terg R, Casciato P, Garbe C, Cartier M, Stieben T, Mendizabal M, Niveyro C, Benavides J, Marino M, Colombato L, Berbara D, Silva M, Salgado P, Barreyro F, Fassio E, Gadano A; Study Group of Cirrhosis Complications of the Argentine Association for the Study of Liver Disease. Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a multicenter prospective study. *J Hepatol* 2015; 62: 1056-1060

Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383: 1749-1761

Valentin T, Leitner E, Rohn A, Zollner-Schwetz I, Hoenigl M, Salzer HJ, Krause R. Rifaximin intake leads to emergence of rifampin-resistant staphylococci. *J Infect* 2011; 62: 34-38

Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60: 197-209

9. Anhang

Tab. 18: Ursachen der Leberzirrhose im Detail

Ätiologie der Leberzirrhose	
Gesamt, n (%)	341 (100)
C2 ¹	174 (51)
HCV ²	32 (9)
Autoimmunhepatitis	6 (2)
Kryptogen	37 (11)
IgG4 positive autoimmune Cholangitis	1 (0)
α_1 -Antitrypsin-Mangel	3 (1)
Primär Biliäre Cholangitis	8 (2)
HBV ³	14 (4)
Kardial	3 (1)
Medikamentös	5 (2)
Nicht alkoholische Steatohepatitis	19 (6)
nutritiv-toxisch	9 (3)
Hämochromatose	2 (1)
Sarkoidose	1 (0)
Primär Sklerosierende Cholangitis	4 (1)
Sekundär Sklerosierende Cholangitis	1 (0)
Morbus Wilson	1 (0)
Budd-Chiari-Syndrom	1 (0)
Overlap-Syndrom ⁴	3 (1)
C2 ¹ und HCV ²	10 (3)
C2 ¹ und HBV ³	1 (0)
HBV ³ und HCV ²	5 (2)
C2 ¹ und Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	1 (0)

¹ chronischer Alkohol Missbrauch

² Hepatitis C Infektion

³ Hepatitis B Infektion

⁴ Erkrankung mit Merkmalen verschiedener autoimmuner Lebererkrankungen

Tab. 19: Indikationen für die stationäre Aufnahme im Detail

Aufnahmeindikation	
Gesamt, n (%)	501 (100)
TIPS-Evaluation	63 (13)
Hydropische Dekompensation	57 (11)
ÖGD ¹	51 (10)
Hepatische Enzephalopathie	38 (8)
HCC Therapie	34 (7)
TIPS-Anlage/-Revision	28 (6)
Blutung	25 (5)
LTX-Evaluation	20 (4)
Verschlechterung des Allgemeinzustandes	19 (4)
HCC Diagnostik	18 (4)
Infektion	18 (4)
Diagnostik/Klärung Entität Leberzirrhose	16 (3)
Dekompensation der Leberzirrhose	11 (2)
ERCP ²	13 (3)
Diagnostik bei V.a. Malignom	10 (2)
akutes Leberversagen	7 (1)
Koloskopie	6 (1)
Abdominelle Schmerzen	6 (1)
Akute Hepatitis	5 (1)
TIPS-Kontrolle/-Nachsorge	5 (1)
V.a. Blutung	5 (1)
ÖGD ¹ und HCC-Vorsorge	3 (1)
HEV ³ -Infektion	3 (1)

Tab. 19 (Fortsetzung): Indikationen für die stationäre Aufnahme im Detail

Aufnahmeindikation	
Verdacht auf Pfortaderthrombose	3 (1)
Diarrhoe	3 (1)
Anämie	3 (1)
PTCD ⁴ -Wechsel	2 (0)
akutes Nierenversagen	2 (0)
Übelkeit, Erbrechen	2 (0)
Ileus	2 (0)
CRP-Erhöhung	1 (0)
Inkarzerierte Umbilikalhernie	1 (0)
Hypotonie	1 (0)
Thorakale Schmerzen	1 (0)
akute Mesenterialischämie	1 (0)
Portimplantation	1 (0)
Verdacht auf hepatorenales Syndrom	1 (0)
Hämoglobin-Abfall	1 (0)
Alkoholintoxikation	1 (0)
Evaluation dauerhafte Aszitesversorgung	1 (0)
Cholangitis	1 (0)
Cholezystolithiasis	1 (0)
weitere Diagnostik bei auffälliger Leberperfusion	1 (0)
Medikamentenintoxikation	1 (0)
Ikterus	1 (0)
Troponin-Evaluation	1 (0)
ARDS ⁵	1 (0)
Blutung aus Ileostoma-Beutel	1 (0)
Exsikkose	1 (0)

Tab. 19 (abgeschlossen): Indikationen für die stationäre Aufnahme im Detail

Aufnahmeindikation	
chronische Pankreatitis	1 (0)
Elektrolytentgleisung	1 (0)
PEG ⁶ -Anlage	1 (0)
Akute Pankreatitis	1 (0)

¹ Ösophagogastroduodenoskopie

² endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie

³ Hepatitis E Virus

⁴ Perkutane transhepatische Cholangiodrainage

⁵ Acute Respiratory Distress Syndrome

⁶ Perkutane endoskopische Gastrostomie

Tab. 20: Erregerspezies gesamt im Detail

Erregerspezies, gesamt	
Gesamt, n (%)	207 (100)
Escherichia coli	57 (28)
grampositive Kokken	1 (0)
Staphylokokkus aureus	24 (12)
Klebsiella oxytoca	7 (3)
Klebsiella pneumoniae	21 (10)
Proteus vulgaris	2 (1)
Acinetobacter baumannii	3 (1)
Enterokokkus faecium	30 (14)
Streptokokkus parasanguinis	1 (0)
Enterobacter cloacae	5 (2)
Clostridioides difficile	4 (2)
Acinetobacter johnsonii	1 (0)
Pseudomonas aeruginosa	2 (1)
Aeromonas hydrophilia/punctata (caviae)	1 (0)

Tab. 20 (Fortsetzung): Erregerspezies gesamt im Detail

Erregerspezies, gesamt	
Citrobacter freundii	2 (1)
Streptokokkus anginosus	1 (0)
Bacteroides fragilis	1 (0)
Enterokokkus faecalis	12 (6)
Streptokokkus gallolyticus	1 (0)
Streptokokkus gordonii	1 (0)
Klebsiella aerogenes	2 (1)
Acinetobacter junii	1 (0)
Proteus mirabilis	3 (1)
Acinetobacter radioresistens	1 (0)
Streptokokkus salivarius	4 (2)
Streptokokkus dysgalactiae	1 (0)
Enterokokken (nicht weiter spezifiziert)	2 (1)
Acinetobacter lwoffii	1 (0)
Enterokokkus gallinarium	1 (0)
Citrobacter amalonaticus	1 (0)
Bacillus simplex	1 (0)
Streptokokkus mitis/oralis - Gruppe	1 (0)
Roseomonas species	1 (0)
Citrobacter braakii	1 (0)
Clostridium paraputrificum	1 (0)
Enterobacter hormaechei	1 (0)
Microkokkus luteus	1 (0)
Bacteroides thetaiotaomicron	1 (0)
Staphylokokkus epidermidis (Katheter-assoziierte Infektionen)	5 (2)

Tab. 21: Erregerspezies Harnwegsinfektionen im Detail

Erregerspezies Harnwegsinfektionen	
Gesamt, n (%)	95 (100)
Escherichia coli	40 (42)
Staphylokokkus aureus	5 (5)
Klebsiella oxytoca	6 (6)
Klebsiella pneumoniae	14 (15)
Proteus vulgaris	2 (2)
Enterokokkus faecium	12 (13)
Enterobacter cloacae	1 (1)
Acinetobacter johnsonii	1 (1)
Pseudomonas aeruginosa	1 (1)
Enterokokkus faecalis	5 (5)
Klebsiella aerogenes	2 (2)
Proteus mirabilis	2 (2)
Enterokokken (nicht weiter spezifiziert)	2 (2)
Citrobacter amalonaticus	1 (1)
Citrobacter braakii	1 (1)

Tab. 22: Erregerspezies Spontan Bakterielle Peritonitis im Detail

Erregerspezies Spontan Bakterielle Peritonitis	
Gesamt, n (%)	31 (100)
Escherichia coli	6 (19)
Staphylokokkus aureus	3 (10)
Klebsiella oxytoca	1 (3)
Klebsiella pneumoniae	1 (3)
Acinetobacter baumannii	2 (7)
Enterokokkus faecium	8 (26)

Tab. 22 (Fortsetzung): Erregerspezies Spontan Bakterielle Peritonitis im Detail

Erregerspezies Spontan Bakterielle Peritonitis	
Enterobacter cloacae	1 (3)
Citrobacter freundii	1 (3)
Enterokokkus faecalis	1 (3)
Streptokokkus gordonii	1 (3)
Acinetobacter junii	1 (3)
Proteus mirabilis	1 (3)
Streptokokkus salivarius	2 (7)
Streptokokkus mitis/oralis – Gruppe	1 (3)
Clostridium paraputrificum	1 (3)

Tab. 23: Erregerspezies Pneumonie im Detail

Erregerspezies Pneumonie	
Gesamt, n (%)	17 (100)
Escherichia coli	5 (28)
Staphylokokkus aureus	4 (22)
Klebsiella pneumoniae	1 (6)
Acinetobacter baumannii	1 (6)
Enterokokkus faecium	4 (22)
Enterobacter cloacae	1 (6)
Enterobacter hormaechei	1 (6)

Tab. 24: Erregerspezies Bakteriämie im Detail

Erregerspezies Bakteriämie	
Gesamt, n (%)	17 (100)
Escherichia coli	5 (29)
Staphylokokkus aureus	5 (29)
Klebsiella pneumoniae	1 (6)
Enterokokkus faecium	1 (6)
Citrobacter freundii	1 (6)
Enterokokkus faecalis	1 (6)
Streptokokkus salivarius	1 (6)
Enterokokkus gallinarium	1 (6)
Clostridium paraputrificum	1 (6)

Tab. 25: Erregerspezies Bakteraszites im Detail

Erregerspezies Bakteraszites	
Gesamt, n (%)	20 (100)
Escherichia coli	2 (10)
grampositive Kokken (nicht weiter spezifiziert)	1 (5)
Staphylokokkus aureus	2 (10)
Enterokokkus faecium	4 (20)
Streptokokkus parasanguinis	1 (5)
Enterobacter cloacae	1 (5)
Enterokokkus faecalis	2 (10)
Streptokokkus gallolyticus	1 (5)
Streptokokkus salivarius	2 (10)
Acinetobacter Iwoffii	1 (5)
Bacillus simplex	1 (5)

Tab. 25 (Fortsetzung): Erregerspezies Bakteraszites im Detail

Erregerspezies Bakteraszites	
Roseomonas species	1 (5)
Microkokkus luteus	1 (5)

Tab. 26: Erregerspezies Haut- und Weichteilinfektionen im Detail

Erregerspezies Haut- und Weichteilinfektionen	
Gesamt, n (%)	17 (100)
Staphylokokkus aureus	4 (24)
Klebsiella pneumoniae	2 (12)
Enterokokkus faecium	3 (18)
Enterobacter cloacae	1 (6)
Pseudomonas aeruginosa	1 (6)
Enterokokkus faecalis	3 (18)
Acinetobacter radioresistens	1 (6)
Streptokokkus dysgalactiae	1 (6)
Bacteroides thetaiotaomicron	1 (6)

Tab. 27: Erregerspezies Katheter-assoziierte Infektionen im Detail

Erregerspezies Katheter-assoziierte Infektionen	
Gesamt, n (%)	8 (100)
Staphylokokkus aureus	1 (13)
Acinetobacter baumannii	1 (13)
Enterokokkus faecium	1 (13)
Staphylokokkus epidermidis	5 (63)

Tab. 28: Erregerspezies Asymptomatische Bakteriurie im Detail

Erregerspezies Asymptomatische Bakteriurie	
Gesamt, n (%)	52 (100)
Escherichia coli	27 (52)
Staphylokokkus aureus	2 (4)
Klebsiella oxytoca	2 (4)
Klebsiella pneumoniae	5 (10)
Enterokokkus faecium	2 (4)
Enterobacter cloacae	2 (4)
Citrobacter freundii	1 (2)
Enterokokkus faecalis	3 (6)
Proteus mirabilis	4 (8)
Streptokokkus dysgalactiae	1 (2)
Enterokokken (nicht weiter spezifiziert)	1 (2)
Streptokokkus agalactiae	1 (2)
Actinotignum schaalii	1 (2)

Tab. 29: Resistenzspektrum der grampositiven Erreger je nach Infektionsart

Resistenzen der grampositiven Erreger	Gesamt	Harnwegsinfektion	SBP	Pneumonie	Bakteriämie	Bakterasziertes	Haut-/Weichteilinfektionen	Katheter-assoziierte Infektionen	Asymptomatische Bakteriurie
Erreger gesamt, n (%)	92 (100)	24 (100)	17 (100)	8 (100)	10 (100)	15 (100)	11 (100)	7 (100)	11 (100)
keine Resistenzen	20 (22)	3 (13)	3 (18)	0 (0)	3 (30)	5 (33)	4 (36)	2 (29)	2 (18)
Penicillin G	15 (16)	2 (8)	4 (24)	4 (50)	3 (30)	2 (13)	1 (9)	0 (0)	0 (0)
Oxacillin	2 (2)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (00)	0 (0)	1 (9)	1 (14)	0 (0)
Ampicillin/Sulbactam	30 (33)	12 (50)	8 (47)	4 (50)	1 (10)	3 (20)	4 (36)	1 (14)	2 (18)
Piperacillin/Tazobactam	28 (30)	12 (50)	7 (41)	4 (50)	1 (10)	3 (20)	3 (27)	1 (14)	2 (18)
Cefazolin	41 (45)	17 (71)	9 (53)	4 (50)	2 (20)	4 (27)	7 (64)	1 (14)	5 (45)
Cefuroxim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cefotaxim	1 (1)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ceftazidim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cefepim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tab. 29 (Fortsetzung): Resistenzspektrum der grampositiven Erreger je nach Infektionsart

Resistenzen der grampositiven Erreger	Gesamt	Harnwegsinfektion	SBP	Pneumonie	Bakteriämie	Bakterasziertes	Haut-/Weichteilinfektionen	Katheter-assoziierte Infektionen	Asymptomatische Bakteriurie
Imipenem/ Meropenem	29 (32)	12 (50)	7 (41)	4 (50)	1 (10)	4 (27)	3 (27)	1 (14)	2 (18)
Clarithromycin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ciprofloxacin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Moxifloxacin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9)
Gentamicin-Synergismus	10 (11)	4 (17)	3 (18)	1 (13)	1 (10)	2 (13)	0 (0)	4 (57)	1 (9)
Tobramycin	43 (47)	17 (71)	8 (47)	4 (50)	2 (20)	8 (53)	6 (55)	1 (14)	5 (45)
Vancomycin	11 (12)	3 (13)	4 (24)	2 (25)	2 (20)	1 (7)	1 (9)	0 (0)	2 (18)
Doxycyclin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Clindamycin	7 (8)	1 (4)	2 (12)	2 (25)	1 (10)	2 (13)	1 (9)	1 (14)	0 (0)
Cotrimoxazol	20 (22)	8 (33)	4 (24)	2 (25)	1 (10)	3 (20)	2 (18)	1 (14)	2 (18)
Linezolid	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tab. 29 (abgeschlossen): Resistenzspektrum der grampositiven Erreger je nach Infektionsart

Resistenzen der grampositiven Erreger	Gesamt	Harnwegsinfektion	SBP	Pneumonie	Bakteriämie	Bakterasziertes	Haut-/ Weichteilinfektionen	Katheter-assoziierte Infektionen	Asymptomatische Bakteriurie
Fosfomycin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rifampicin	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (9)
Fusidinsäure	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (57)	0 (0)
Nitrofurantoin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tab. 30: Resistenzspektrum der gramnegativen Erreger je nach Infektionsart

Resistenzen der gram-negativen Erreger	Gesamt	Harn-wegs-in-fektion	SBP	Pneum-onie	Bakteriämie	Bakter-aszites	Haut-/Weichteil-infektionen	Katheter-assozierte Infektionen	Asympto-matische Bakte-riurie
Erreger gesamt, n (%)	115 (100)	71 (100)	14 (100)	9 (100)	7 (100)	5 (100)	6 (100)	1 (100)	41 (100)
keine Resistenzen	23 (20)	12 (17)	4 (29)	1 (11)	4 (57)	1 (20)	2 (33)	1 (1)	11 (27)
Ampicillin/Sulbactam	57 (50)	35 (49)	6 (43)	7 (78)	2 (29)	4 (80)	1 (17)	0 (0)	15 (37)
Piperacil-lin/Tazobactam	21 (18)	12 (17)	1 (7)	2 (22)	1 (14)	1 (20)	1 (17)	0 (0)	2 (5)
Cefuroxim	28 (24)	22 (31)	0 (0)	1 (11)	1 (14)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	6 (15)
Cefotaxim	24 (21)	17 (24)	1 (7)	2 (22)	2 (29)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	3 (7)
Ceftazidim	17 (15)	10 (14)	1 (7)	2 (22)	2 (29)	1 (20)	1 (17)	0 (0)	1 (2)
Cefepim	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Imipenem/ Merope-nem	2 (2)	1 (1)	3 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Clarithromycin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ciprofloxacin	37 (32)	27 (38)	3 (21)	3 (33)	1 (14)	1 (20)	1 (17)	0 (0)	6 (15)

Tab. 30 (Fortsetzung): Resistenzspektrum der gramnegativen Erreger je nach Infektionsart

Resistenzen der gramnegativen Erreger	Gesamt	Harnwegsinfektion	SBP	Pneumonie	Bakteriämie	Bakterasziertes	Haut-/Weichteilinfektionen	Katheter-assoziierte Infektionen	Asymptomatische Bakteriurie
Moxifloxacin	31 (27)	17 (24)	3 (21)	4 (44)	2 (29)	1 (20)	1 (17)	0 (0)	5 (12)
Gentamicin	12 (10)	8 (11)	2 (14)	1 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Tobramycin	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Doxycyclin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cotrimoxazol	39 (34)	28 (39)	4 (29)	4 (44)	1 (14)	1 (20)	1 (17)	0 (0)	9 (22)
Aztreonam	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fosfomycin	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Rifampicin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nitrofurantoin	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cefpodoxim		23 (32)							

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen herzlichst bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Dissertationsschrift unterstützt, motiviert und begleitet haben.

Besonders danken möchte ich Herrn Dr. Philipp Lutz, der mich für das Thema begeistert und mich in außerordentlichem Maß fachlich unterstützt und stets motiviert hat, alle Hürden bei der Erstellung dieser Arbeit zu überwinden.

Vielen Dank an meine Kommilitoninnen und Freundinnen Maike Adamson und Charlotte Dreher für den fachlichen Austausch.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir sowohl beim Korrekturlesen als auch persönlich immer zur Seite gestanden haben.

Danke an meine Großeltern und an Anne und Gregor Schulte, die mich auf meinem Weg durch das Studium stets begleitet und unterstützt haben.

Zuletzt möchte ich mich bei Marco Hesse für seine Geduld, Ermutigung und persönliche Unterstützung während des Studiums und in der Zeit der Entstehung dieser Arbeit bedanken.