

**Prospektive Untersuchung des Keimspektrums in Rachenabstrich und  
Magensekret bei Patienten mit Leberzirrhose**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn**

**Juliane Vogel geb. Münch  
aus Bonn - Bad Godesberg  
2008**

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Christian Rabe
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Marcus Gorschlüter

Tag der Mündlichen Prüfung: 08.12.2008

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn  
Direktor: Prof. Dr. Tilman Sauerbruch

Erscheinungsjahr: 2009

Meiner Großmutter



## Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung .....	6
1.1	Pathogenese und Risikofaktoren beatmungsassoziierter Pneumonien .....	7
1.2	Ziel der Studie.....	10
2	Material und Methoden .....	12
2.1	Patienten.....	12
2.2	Statistik .....	12
2.3	Erhobene Daten.....	13
2.4	Mikrobiologische Untersuchungen.....	14
3	Ergebnisse .....	18
3.1	Demographische Daten .....	18
3.2	Mikrobiologische Untersuchungen.....	19
4	Diskussion.....	40
4.1	Risikofaktoren für eine veränderte oropharyngeale und gastrale Flora .....	40
4.2	Prävention der beatmungsassozierten Pneumonie.....	45
5	Zusammenfassung .....	47
6	Literatur.....	49
7	Danksagungen.....	60

## 1 Einleitung

Eine kontinuierliche Leberzellschädigung über viele Jahre bewirkt häufig einen fortschreitenden knotigen Umbau des gesamten Leberparenchyms mit Bindegewebsvermehrung, die im irreparablen Endzustand, der Leberzirrhose, mündet. Die in Deutschland am häufigsten zu einer Leberzirrhose führenden Ursachen sind ein chronischer Alkoholabusus und eine chronische Hepatitis C Infektion. Seltener sind eine Hämochromatose, eine chronische Hepatitis B Infektion, ein Morbus Wilson, eine nichtalkoholische Steatohepatitis oder ein Alfa-1 Antitrypsinmangel Ursache einer kontinuierlichen Leberzellschädigung.

In Deutschland starben 2002 rund 18.000 Menschen an Leberzirrhose (World Health Organization Department of Measurement and Health Information 2004). Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose sind dabei eine häufige Komplikation. Bakterielle Infektionen sind für schätzungsweise 25% der Todesfälle bei Leberzirrhosepatienten verantwortlich (Brann 2001; Schlichting et al. 1983). Die häufigsten Infektionen sind Infektionen der Harnwege, des Respirationstrakts, die spontan bakterielle Peritonitis und eine Sepsis ohne erkennbaren Fokus. Ein niedriges Serumalbumin, gastrointestinale Blutungen, therapeutische endoskopische Untersuchungen und die Behandlung auf der Intensivstation gelten als besondere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Infektion bei Patienten mit Leberzirrhose (Brann 2001).

Das Überleben auf der Intensivstation behandelter Patienten mit Leberzirrhose ist bereits von einigen Arbeitsgruppen untersucht worden. Dabei wurde nachgewiesen, dass künstlich beatmete Zirrhosepatienten eine schlechte Prognose mit hohen Todesraten aufweisen (Aggarwal et al. 2001; Castera et al. 1996; Foreman et al. 2003; Goldfarb et al. 1983; Lee, Chiang 1997; Moreau et al. 1992; Rabe et al. 2004; Shellman et al. 1988). Die in der Literatur angegebene Mortalität von Patienten mit Leberzirrhose, die eine Langzeitbeatmung (Beatmung > 7 Tage) benötigten, reichen von 40% bis zu 90%. Das Risiko eines Patienten mit Leberzirrhose auf der Intensivstation zu versterben korreliert neben der Leberfunktion besonders gut mit Scoring-Systemen, welche die Nierenfunktion beschreiben oder berücksichtigen (Becker et al. 1995; Jenq et al. 2007; Teh et al. 2007; Wehler et al. 2001). So ist das Risiko eines Leberzirrhosepatienten mit

eingeschränkter Nierenfunktion auf einer Intensivstation zu versterben deutlich höher als bei Leberzirrhotikern mit normaler Nierenfunktion.

Viele Leberzirrhotiker in intensivmedizinischer Behandlung versterben an einer Sepsis. Interessanterweise sind dabei pneumonieverdächtige Lungeninfiltrate im Röntgen-Thorax bei verstorbenen beatmeten Zirrhotikern häufiger nachzuweisen (Rabe et al. 2004). Weiter versterben Zirrhotiker häufiger an Septikämien als Nicht-Zirrhotiker (Aggarwal et al. 2001; Foreman et al. 2003; Shellman et al. 1988; Singh et al. 1998; Zauner et al. 2000).

### **1.1 Pathogenese und Risikofaktoren beatmungsassoziierter Pneumonien**

Beatmungs- oder Ventilator assoziierte Pneumonien (VAP, (Kollef 2005)) werden meist durch Mikroorganismen verursacht (Celis et al. 1988; Chastre, Fagon 2002; Craven, Steger 1995; Dore et al. 1996; El-Solh et al. 2002; El-Solh et al. 2001; Lim, Macfarlane 2001; Yu et al. 1982), die sekundär im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes erworben werden (sekundär endogene Infektion, typischerweise gramnegative Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherischia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, und *Acinetobacter* spp.). Seltener gehören die Erreger der VAP zur normalen Standortflora (primär endogene Infektion, bei Erwachsenen meist *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae*).

Damit es zu einer beatmungsassozierten Pneumonie kommt, ist eine Störung der Balance zwischen Abwehrmechanismen des Patienten auf der einen Seite und Pathogenität des Erregers auf der anderen Seite notwendig. Mögliche Infektionsquellen stellen dabei vor allem das nächste Umfeld des Patienten dar (Luft, Wasser, Geräte und kontaminierte Gegenstände), Erreger können durch Personal – Patientenkontakte übertragen werden (Celis et al. 1988; Chastre, Fagon 2002; Craven, Steger 1995; Kollef 1999; Pittet et al. 2000; Stout et al. 1982; Tablan et al. 2004; Torres et al. 1990). Wirtsfaktoren, wie eine bereits bestehende Erkrankung oder vorangegangene Operation, besondere Umstände wie eine Immunsuppression im Rahmen einer onkologischen Erkrankung oder HIV-Infektion, aber auch die Behandlungsvorgeschichte wie Einnahme von Antibiotika oder Gabe von Zytostatika beeinflussen dabei

entscheidend das Risiko für eine VAP (Craven, Steger 1996; Johanson et al. 1972; Kollef 1999).

### *1.1.1 Mikroaspiration von Erregern aus dem Oropharynx*

Damit es zu einer ventilator-assoziierten Pneumonie kommen kann, muss der Erreger in die tiefen Lungenabschnitte gelangen, um dort zur Kolonisation und schließlich Infektion zu führen. Dabei müssen mechanische (Zilienepithel, Schleimproduktion), humorale (Antikörper und Komplement) und zelluläre (Granulozyten, Makrophagen, und Lymphozyten) Abwehrmechanismen des Wirtes überwunden werden, damit eine Infektion stattfinden kann (Chastre, Fagon 2002; Craven, Steger 1996).

Die Aspiration von Erregern aus dem Oropharynx - am Tubus vorbei - stellt dabei die wesentliche Eintrittspforte dar (Cameron et al. 1973; Cook et al. 1998; du Moulin et al. 1982; Valles et al. 1995). Magen und Nasennebenhöhlen sind ein weiteres Erregerreservoir (Bonten 1999; Bonten et al. 1996; Bonten et al. 1997; Cook et al. 1998; Niederman, Craven 1997; Prod'hom et al. 1994). Der Tubus selbst stellt dabei ein wesentliches Risiko für eine Pneumonie dar, weil durch ihn die natürliche Barrierefunktion der Glottis überwunden wird. So erhöht sich das Risiko für eine Pneumonie nach Intubation um das 6 – 21 fache (Craven, Steger 1996; Tablan et al. 2004; Torres et al. 1995; Weinstein 1991). Nichtinvasive Beatmungstechniken, z.B. die Maskenbeatmung mit kontinuierlich positiven Beatmungsdrücken sind mit einem deutlich niedrigerem Risiko für eine beatmungsassoziierte Pneumonie vergesellschaftet als eine invasive Beatmung über einen Tubus (Brochard et al. 1995; Carlucci et al. 2001; Hilbert et al. 2001; Keenan 2000; Nava et al. 1998; Nourdine et al. 1999).

Maßnahmen, die das Risiko von Mikroaspirationen verringern, wirken sich dabei günstig auf das Risiko, eine beatmungsassoziierte Pneumonie zu erleiden, aus. Eine tiefe Sedierung oder gar Relaxierung des Patienten nach Intubation mit der Folge einer Unterdrückung des Hustenreflexes und der Spontanatmung sind Risikofaktoren für eine Pneumonie (Brook et al. 1999; Kress et al. 2000; Marelich et al. 2000). Eine zu geringe Tubusblockung mit der Folge von ungehindertem Sekretfluss um den Tubus herum (Cook et al. 1998; Rello et al. 1996) ist ebenfalls ein Risikofaktor. In verschiedenen Studien hat sich weiter gezeigt, dass ein kontinuierliches Absaugen von subglottischem

Sekret das Risiko für beatmungsassoziierte Pneumonien senken kann (Kollef et al. 1999; Mahul et al. 1992; Valles et al. 1995). Dieses Verfahren hat sich jedoch in der Praxis bislang nicht durchgesetzt.

Eine Lagerung des intubierten Patienten in der Horizontalen führt zu vermehrtem gastralem Reflux (Davis et al. 2001; Orozco-Levi et al. 1995; Torres et al. 1992). Radioaktiv markierte Sondenkost konnte bei vollständig in der Horizontalen gelagerten Patienten wesentlich häufiger endotracheal nachgewiesen werden als bei Patienten, welche in einer 45° aufrechten Position gelagert wurden (Orozco-Levi et al. 1995; Torres et al. 1992). Weiter konnte gezeigt werden, dass sich das Risiko für eine beatmungsassoziierte Pneumonie bei Patienten in halbaufrechter Lagerung im Vergleich zu flach gelagerten Patienten um den Faktor drei reduziert (Drakulovic et al. 1999). In einer Metaanalyse von insgesamt 7 Studien konnte weiter gezeigt werden, dass eine postpylorische im Vergleich zu einer gastralen Ernährung zu einer weiteren Verringerung des Risikos beatmungsassoziierter Pneumonien führt (Heyland et al. 2002).

### *1.1.2 Hämatogene Aussaat von Erregern aus dem Magen-/ Darmtrakt*

Eine hämatogene Aussaat von Erregern in die Lunge durch bakterielle Translokation von Bakterien aus dem Gastrointestinaltrakt stellt insgesamt eine seltene Infektionsquelle für nosokomiale Pneumonien dar (Alcon et al. 2005; Hijazi, MacIntyre 2000). Unter einer bakteriellen Translokation versteht man dabei den Übertritt von bakteriellen Erregern des Gastrointestinaltrakts in mesenteriale Lymphknoten oder andere extraintestinale Gewebe (Berg, Garlington 1979). Die wiederholt nachgewiesene Assoziation zwischen erhöhtem Magen-pH und erhöhtem Risiko für Pneumonien und Katheterinfektionen sprechen für eine solche Pathogenese (Apte et al. 1992; Cook et al. 1996; Driks et al. 1987; Eddleston et al. 1991; Kappstein et al. 1991; O'Keefe et al. 1998; Prod'hom et al. 1994; Tryba, Cook 1995). Allerdings ist dieser Zusammenhang weiterhin umstritten und es finden sich ebenfalls eine Reihe von Studien, welche diesen Zusammenhang nicht zeigen konnten (Cook et al. 1998; Hanisch et al. 1998; Kallet, Quinn 2005; Messori et al. 2000; Pickworth et al. 1993; Ryan et al. 1993; Thomason et al. 1996). Ein erhöhter Magen pH führt rasch zu einer Überwucherung des sonst sterilen

Magens mit Bakterien. Bei Patienten mit Leberzirrhose spielt die bakterielle Translokation von Bakterien aus dem Magen/ Darmtrakt eine besonders wichtige Rolle, da es durch die Leberzirrhose zu einer Verschlechterung des Immunstatus (Albillos et al. 2003; Lombardo et al. 1995; Xing et al. 2007) mit höherer Anfälligkeit gegenüber bakteriellen Infekten kommt (Borzio et al. 2001; Navasa et al. 1997; Thalheimer et al. 2005). So zeigt sich im Rahmen der Leberzirrhose ein vermehrter Komplementmangel (Sobhonslidsuk et al. 2001), eine erniedrigte Phagozytoseaktivität des retikuloendothelialen Systems (Rimola et al. 1984) und eine Beeinträchtigung der Monozytenfunktion (Frances et al. 2005; Gomez et al. 1994). In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Ratten mit einer Leberzirrhose deutlich häufiger eine Translokation von Bakterien in mesenteriale Lymphknoten aufweisen als nicht-zirrhose Ratten. So zeigten Ratten mit Leberzirrhose in 40% und Ratten mit Zirrhose und einer spontan-bakteriellen Peritonitis in 80% der Fälle eine bakterielle Translokation in mesenteriale Lymphknoten auf (Garcia-Tsao et al. 1995; Guarner et al. 1997; Llovet et al. 1994; Runyon et al. 1995; Runyon et al. 1994). Vergleichbare Befunde konnten bei Patienten mit Leberzirrhose erhoben werden, welche eine Lebertransplantation oder Leberteilektomie erhielten. So wiesen Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose Child C in 31% aller Fälle Darmbakterien in hepatischen Lymphknoten auf, etwa 5 mal so häufig wie das Kontrollkollektiv der Patienten mit einer klinisch weniger fortgeschrittenen Leberzirrhose Child A oder B (Cirera et al. 2001; Yeh et al. 2003). Interessanterweise sind insbesondere Erreger wie *Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*, welche auch Erreger von beatmungsassoziierten Pneumonien sein können, zur Translokation befähigt.

## **1.2 Ziel der Studie**

Wie oben dargestellt, stellen die Mikroaspiration und die hämatogene Aussaat von Mikroben in die Lunge wichtige Pathomechanismen einer beatmungsassoziierten Pneumonie dar. Leberzirrhotiker weisen häufiger als nicht-Zirrhotiker beatmungsassoziierte Pneumonien und Septikämien auf. Dabei könnte ein bei Leberzirrhose verändertes Keimspektrum in Magen und Rachen Ursache für die gehäuften Infekte sein. Ziel dieser Studie war es zu klären, ob eine veränderte Keimbeseidlung des

Rachen und Magen bei fortgeschrittener Leberzirrhose die Ursache für die vermehrte Sterblichkeit sein könnte.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Dieser Arbeit liegen die Daten von 101 Patienten mit Leberzirrhose und von 33 lebergesunden Patienten zu Grunde, die sich zwischen 2004 und 2007 in der Universitätsklinik Bonn einer Magenspiegelung unterzogen haben. Es handelt sich um eine prospektive Studie, die Datenerhebung von ambulanten und stationären Patienten erfolgte im selben Zeitraum.

Voraussetzung für das Einschließen eines Patienten in die Gruppe der Probanden war das Vorliegen einer Leberzirrhose Child-Stadium A bis C sowie die Indikation zur Ösophagogastroduodenoskopie. Einschlusskriterien für Patienten des Kontrollkollektivs war die Indikation zur Magenspiegelung. Ausschlusskriterien für Patienten des Kontrollkollektivs waren hier ein laborchemischer, klinischer oder sonographischer Hinweis einer Leberzirrhose.

Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki und den Prinzipien der „Good Clinical Practice“ durchgeführt. Das Studienprotokoll war zuvor von der Ethikkommission der Universitätskliniken Bonn genehmigt worden. Die Aufklärung der Patienten wurde schriftlich dokumentiert.

### **2.2 Statistik**

In dieser Studie gingen wir von mittleren bis großen Unterschieden zwischen den zu analysierenden Gruppen aus. Um bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  und einer Teststärke  $\epsilon=0,8$  entsprechende Unterschiede feststellen zu können, wurde nach Bortz und Lienert (Bortz, Lienert 1998) ein Stichprobenumfang von 100 Probanden und 30 Kontrollen festgesetzt.

Die Gruppen wurden bezüglich kontinuierlicher Variablen mittels Mann-Whitney U-Test und für dichotome Variablen mittels Chi-Quadrat- bzw. Fisher's Exakt Test verglichen. Zur Untersuchung des unterschiedlichen Keimspektrums bei Lebergesunden und Leberzirrhotikern wurden im Vorfeld 5 primäre Zielgrößen festgelegt:

- Anteil an Patienten mit pathologischem Keimnachweis
- Anteil an Patienten mit pathologischem Nachweis grampositiver Erreger
- Anteil an Patienten mit pathologischem Nachweis gramnegativer Erreger
- Anteil an Patienten mit pathologischem Nachweis Pneumonie-Erreger
- Anteil an Patienten mit pathologischem Nachweis von *Candida albicans*.

Dabei wurde nach Bonferroni-Adjustierung um den Faktor 5 ein zweiseitiges Fehlerniveau (p-Wert) von  $< 0,01$  als statistisch signifikant erachtet. Die statistischen Berechnungen wurden mittels einer statistischen Software (SPSS 14.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) auf einem herkömmlichen Personal-Computer (PC) berechnet.

### **2.3 Erhobene Daten**

Am Tage des Einschusses des Patienten wurden neben Geschlecht und Geburtsdatum folgende Daten erhoben:

- Aufnahmezustand stationär oder ambulant
- Ursache der Leberzirrhose
- Vorhandensein eines portosystemischen Shunts
- Anzahl der Hospitaltage in den letzten zwei Monaten vor der Untersuchung
- Einnahme eines Protonenpumpenhemmers
- Einnahme eines Antibiotikums in den letzten zwei Monaten vor der Untersuchung
- Aktueller Child-Pugh-Score (Child, Turcotte 1964) mit den Werten für Albumin, Quick, und Bilirubin sowie den aktuellen Aszites und Enzephalopathie-Status.
- Aktueller MELD-Score (Wiesner et al. 2001) mit den Werten für Kreatinin, INR und Bilirubin
- Zusätzliche Laborwerte: Alkalische Phosphatase (AP) und Alanin-Aminotransferase (ALT)

Alle Laborwerte wurden im Institut für Klinische Biochemie mittels Autoanalyse zentral bestimmt (Dimension, Dade Behring Inc., Newark, Del, USA). Tabelle 1 gibt die gültigen Normwerte der jeweiligen Parameter wieder.

Tabelle 1: Normwerte der erhobenen Laborparameter

<b>Laborparameter</b>	<b>Normwert für Frauen</b>	<b>Normwert für Männer</b>
INR	0,9-1,1	0,9-1,1
Quick [%]	70-130	70-130
Bilirubin [mg/dl]	0,1-1,2	0,1-1,2
Albumin [g/l]	35,0-52,0	35,0-52,0
Kreatinin [mg/dl]	0,5-1,4	0,5-1,4
AP [U/l]	34-131	34-131
ALT [U/l]	<35	<46

## 2.4 Mikrobiologische Untersuchungen

Bei allen Patienten wurde am Tag der Untersuchung ein Rachenabstrich und bei der darauf folgenden Gastroskopie Magensaft gewonnen. Beides wurde mikrobiologisch untersucht.

Der hintere Rachen wurde mit einem sterilen Rayon-Tupfer der Firma MAST (MASTASWAB, MAST Diagnostica GmbH, Reinfeld, Deutschland) abgestrichen. Der Tupfer wurde dann in den dazugehörigen Behälter mit Nährmedium (MASTASWAB, MAST Diagnostica GmbH, Reinfeld, Deutschland) für aerobe und anaerobe Bakterien getaucht und der Behälter verschlossen.

Die Magenspiegelungen erfolgten mit Standard-Videogastroskopen der Firma Olympus (Olympus, Hamburg, Deutschland). Zunächst wurde ohne Absaugung bis in den Magen vorgespiegelt. Dort wurde dann durch Absaugen mit zwischengeschaltetem sterilem Auffangbehälter der Firma Nalgene (Nalge Nunc, Rochester, New York, USA) das Magensekret gewonnen. Der sterile Behälter wurde ohne Zugabe von Nährmedium sofort verschlossen.

Alle mikrobiologischen Proben wurden ohne Zeitverzögerung (< 1 Stunde) in das Institut für medizinische Mikrobiologie und Immunologie zur weiteren Diagnostik transportiert. Dort wurden die Proben auf Standard-Nährböden bebrütet und ausgewertet.

#### 2.4.1 Einteilung der mikrobiologischen Erreger

Für die Interpretation mikrobiologischer Befunde sind die Kenntnisse der normalen Standortflora des Untersuchungsgebietes erforderlich. Bei der Beurteilung ist zu berücksichtigen, dass neben der Spezies die Menge der vorhandenen Erreger eine entscheidende Rolle in der Beurteilung der Pathogenität spielt. So finden sich z.B. im Oropharynx gelegentlich geringe Mengen an Pneumokokken als Bestandteil der normalen Flora, ohne dass diese krankheitsauslösend sind. Nach Bebrütung der Erreger wurde daher bei jedem Erreger eine semiquantitative Angabe über die Erregermenge getroffen, um eine Beurteilung hinsichtlich pathologischen oder physiologischen Wachstums treffen zu können.

Pathologisches Wachstum im Bereich des Rachens wurde definiert als Wachstum, das in der normalen Mund- und Rachenflora nicht oder in deutlich geringerer Menge vorkommt (siehe Tabelle 2). Wachstum von Keimen im Magensaft wurde stets als pathologisch gewertet, da der Magen physiologisch aufgrund des niedrigen pH – bis auf eine mögliche krankhafte Besiedelung mit *H. pylori* - steril ist.

Tabelle 2: Mikroorganismen der normalen Mund- und Rachenflora

<b>Regelmäßig und meist in mäßiger Menge nachweisbar</b>	<b>Gelegentlich und meist in geringer Menge nachweisbar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergrünende (<math>\alpha</math>-hämolyisierende) und nicht hämolysierende Streptokokken</li> <li>• Apathogene Neisserien</li> <li>• Mikrokokken und plasmakoagulasenegative Staphylokokken</li> <li>• Laktobazillen</li> <li>• Anaerobier (<i>Bacteroides</i>, <i>Porphyromonas</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Peptostreptococcus</i>, <i>Fusobacterium</i>)</li> <li>• Aerobe und anaerobe, fermentative Aktinomyzeten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haemophilus-Arten</li> <li>• Pneumokokken (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)</li> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>• B-hämolyisierende Streptokokken</li> <li>• Enterokokken</li> <li>• Enterobacteriaceae</li> <li>• Meningokokken (<i>Neisseria meningitidis</i>)</li> <li>• <i>Moraxella catarrhalis</i></li> <li>• Pilze (hauptsächlich <i>Candida</i>-Arten)</li> </ul>

Pathologisches Wachstum in Rachen oder Magen wurde weitergehend nach Erregern eingeteilt in grampositive und gramnegative Bakterien, Pilze und Pneumonieerreger. Pilze wurden weiter unterteilt in *Candida albicans* und nicht-*albicans* Pilze. Unter den nicht-*albicans* Pilzen wurde dann weiter unterschieden zwischen *Candida glabrata* und anderen. Bei den Pneumonieerregern wurde dabei unter Rücksicht auf die Zielsetzung der Arbeit insbesondere das Erregerspektrum nosokomialer Pneumonien berücksichtigt (Tabelle 3 (2005; Opferkuch, Tauchnitz 1994)).

Da das nosokomiale Erregerspektrum von Klinik zu Klinik und Station zu Station stark variieren kann wurde in einem Vorversuch zusätzlich zu der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit eine lokale Analyse der im Jahr 2007 intensivstationär behandelten Patienten vorgenommen, bei denen als Haupt oder Nebendiagnose „Pneumonie“ (ICD 10 Codes J13 – J18) codiert worden war. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 37 Patienten, welche auf der internistischen Intensivstation behandelt worden waren, identifiziert. Die meisten Patienten in diesem Kollektiv wiesen als prädisponierende Faktoren für eine schwere Infektion eine chronische Grunderkrankung (terminale Niereninsuffizienz mit intermittierender Hämodialyse (n=13), Leberzirrhose (n=5), Diabetes mellitus (n=4), HIV-Infektion (n=2), Zustand nach Nierentransplantation (n=2) oder Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (n=1) oder eine maligne Erkrankung (n=8) auf. Hier zeigte sich jedoch ein mit der Literatur vergleichbares Erregerspektrum so dass keine lokalen Besonderheiten des Erregerspektrums zu berücksichtigen waren.

Tabelle 3: Erreger Nosokomialer Pneumonien

Erreger Literatur (2005; Opferkuch, Tauchnitz 1994)	Erreger Universität Bonn <sup>4</sup>	Definition „Pneumonieerreger“	
<p><b>Häufig:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudomonas aeruginosa</li> <li>• Escherischia coli</li> <li>• Klebsiella pneumoniae</li> <li>• Acinetobacter spp.</li> <li>• Staphylococcus aureus</li> <li>• Serratia spp.</li> </ul> <p><b>Selten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Streptococcus pneumoniae<sup>1</sup></li> <li>• Haemophilus influenzae<sup>1</sup></li> <li>• Enterobacter spp.</li> <li>• Legionella pneumophila<sup>2</sup></li> <li>• Citrobacter spp.</li> <li>• Stenotrophomonas Maltophilia<sup>3</sup></li> <li>• Burkholderia Cepacia<sup>3</sup></li> <li>• Aspergillus spp.</li> </ul> <p>• Viren (z.B. Influenza)</p>	<p><b>Erregerisolate Trachealsekret<sup>5</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Staphylococcus aureus, n=4</li> <li>• Pseudomonas spp., n=2</li> <li>• Escherischia coli, n=2</li> <li>• Klebsiella spp., n=2</li> <li>• Enterobacter spp., n=2</li> <li>• Proteus spp., n=2</li> <li>• Acinetobacter baumannii, n=1</li> <li>• Morganella morgani, n=1</li> <li>• Bacillus cereus, n=1</li> <li>• Aspergillus flavus, n=1</li> </ul>	<p><b>Erreger</b></p>	<p><b>Wachstum<sup>6</sup></b></p>
		Pseudomonas aeruginosa	+
		Escherischia coli	+
		Klebsiella spp.	+
		Acinetobacter spp.	+
		Staphylococcus aureus	++
		Serratia spp.	+
		Streptococcus pneumoniae	++
		Haemophilus influenzae	++
		Enterobacter spp.	++
		Legionella pneumophila <sup>2</sup>	siehe Kommentar
		Citrobacter spp.	+
		Aspergillus spp.	+

1 Selten Erreger nosokomialer Pneumonien; 2 Vorkommen von Legionella ist stark abhängig von der Trinkwasserqualität (i.e. Legionellenverseuchung) des Krankenhauses, der Nachweis von Legionella gelingt nicht über Standard-Kulturverfahren; 3 Stenotrophomonas und Burkholderia führen in der Regel nur zu einer Kolonisation; 4 Analyse von 37 Patienten mit der Haupt- oder Nebendiagnose Pneumonie im Jahr 2007, Intensivstation Innere Medizin, Universitätsklinikum Bonn und Verfügbarkeit eines Trachealsekrets. 5 Nachweis von Pneumonieerregern in 14/30 Proben, 6/30 Proben ohne Wachstum, Flora- oder keine Pneumonieerreger in 10/30 Proben; 6 Keimnachweis im Magensaft wurde stets gewertet, Keimnachweis im Rachen wurde nur bei einer deutlich gegenüber der Standortflora veränderten Erregerdichte gewertet; + spärlich, ++ mäßig, +++ reichlich Bakterien / Erreger, z.B. wurde nur der reichliche Peptostreptococcus-Nachweis als krankhaft gewertet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Daten

Die Gastroskopie erfolgte bei Leberzirrhotikern um Ösophagusvarizen auszuschließen oder behandeln zu können. Im lebergesunden Kontrollkollektiv diente die Magenspiegelung in 10 Fällen der Abklärung epigastrischer Schmerzen, weitere Gründe waren die Abklärung von einem Ulcus (n=3), Dysphagie (n=3), Magen-Karzinom (n=2), Duodenalstenose (n=2), Barrett-Ösophagus (n=2), Gastrointestinale Blutung (n=2), Lymphom (n=2), Reflux (n=2), Ösophagitis (n=1), Zöliakie (n=1), Ösophagus-Karzinom (n=1), Kaposi-Sarkom (n=1) und Hämoptysen (n=1).

Die Patientendaten sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Das mediane Patientenalter lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 54 Jahren, 61% der Patienten waren männlich. 2/3 der untersuchten Probanden (62%) unterzogen sich einer Gastroskopie unter stationären Bedingungen, während die übrigen 38% der Patienten die Magenspiegelung ambulant durchführen ließen.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden 23% der Patienten mit einem Antibiotikum behandelt, 75% nahmen einen Protonenpumpenhemmer ein.

Ein Vergleich der Gruppe der Leberzirrhotiker mit dem lebergesunden Kontrollkollektiv zeigte keine statistisch relevanten Unterschiede im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Aufnahmezustand und Einnahme von Antibiotika oder Protonenpumpeninhibitoren.

Die Patienten mit Leberzirrhose wurden nach den Child-Pugh-Kriterien eingeteilt in 39 Patienten der Gruppe Child A, 35 Patienten der Child-Gruppe B und 27 Patienten der Child-Gruppe C.

Die häufigste Ursache für die bestehende Leberzirrhose war der chronische Alkoholabusus (54,5%). Eine HCV-Infektion war bei 20,8% der Patienten ursächlich für die Lebererkrankung und bei 10,9% der Patienten konnte eine HBV-Infektion für den Leberschaden verantwortlich gemacht werden. Andere Ursachen fanden sich bei 21,8% der Patienten. Bei 6 Patienten lagen zwei Risikofaktoren für eine Leberzirrhose vor.

Tabelle 4: Charakteristika von Patienten mit Leberzirrhose und Kontrollen

	Zirrhotiker (n=101)	Kontrollen (n=33)	Signifikanz*
Geschlecht [männlich] (%)	62 (61,4)	20 (60,6)	1,000
Alter [a]	53 (19 – 86)	60 (27 – 94)	0,373
Krankenhausaufenthalt [d]	4 (0 – 46)	3 (0 – 15)	0,148
PPI (%)	76 (75,2)	25 (75,8)	1,000
Antibiotika (%)	27 (26,7)	4 (12,1)	0,098
Stationär (%)	61 (60,4)	22 (66,7)	0,544
Ambulant (%)	40 (39,6)	11 (33,3)	0,544
INR	1,2 (0,9 – 2,1)	1,0 (0,8 – 2,2)	< 0,0001
Bilirubin [mg/dl]	1,63 (0,22 – 26,58)	0,38 (0,23 – 1,4)	< 0,0001
Kreatinin [mg/dl]	0,9 (0,52 – 7,40)	0,89 (0,53 – 7,6)	0,527
MELD	11 (6 – 26)	-	
Child-Pugh-Score	7 (5 – 13)	-	
Alkoholismus (%)	55 (54,5)	-	
HCV (%)	21 (20,8)	-	
HBV (%)	11 (10,9)	-	
Andere (%)	22 (21,8)	-	
Aszites (%)	60 (59,4)	-	
Enzephalopathie (%)	29 (28,7)	-	
Shunt/TIPS (%)	16 (15,9)	-	

Werte sind bei kontinuierlichen Variablen in Median (Range) bzw. bei dichotomen Variablen in Häufigkeit (% aller Patienten) angegeben. **a** Jahre; **d** Tage; **PPI** Protonenpumpenhemmer; **INR** International Normalisierte Ratio des Quick-Wertes; **MELD** Model for End Stage Liver disease nach (Wiesner et al. 2001); **HCV** Hepatitis C Virus Infektion; **HBV** Hepatitis B Virus Infektion; **Andere** Andere Gründe einer Leberzirrhose; **TIPS** Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt; \* bei dichotomen Variablen statistischer Test mittels Fisher's Exakt Test, bei kontinuierlichen Variablen mittels Mann-Whitney U-Test.

### 3.2 Mikrobiologische Untersuchungen

Der Magensaft und der Rachenabstrich von insgesamt 101 Patienten mit Leberzirrhose und von 33 lebergesunden Kontrollpatienten wurde hinsichtlich grampositivem, gramnegativem und Pilzwachstum untersucht und weiter in physiologisch oder pathologisch vorkommende Keime und potentiell eine Pneumonie verursachende Keime klassifiziert.

Pathologisches mikrobielles Wachstum in Rachen und Magensaft wurde in beiden Gruppen ähnlich häufig nachgewiesen. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde bei 66% Wachstum im Magensaft nachgewiesen, im Rachen zeigte sich bei 48% der Zirrhosepatienten pathologisches Wachstum. In der Kontrollgruppe wiesen 58% der Patienten Wachstum im Magensaft auf und 36% zeigten eine pathologische Rachenflora (Magensaft  $p=0,406$ , Rachenabstrich  $p=0,314$ ).

Mikrobielles Wachstum im Magensaft wurde weiter in Wachstum grampositiver und gramnegativer Bakterien sowie Pneumonie verursachender Bakterien und Pilzwachstum unterteilt. Die Häufigkeiten der Erreger im Einzelnen sind in Tabelle 5, 6 und 7 zusammengefasst.

Insgesamt zeigten sich hinsichtlich des Wachstums im Magensaft und Rachen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Leberzirrhose und dem lebergesunden Kontrollkollektiv.

Tabelle 5: Nachgewiesene Erreger in Magen und Rachen von Leberzirrhotikern und Kontrollen.

	Zirrhotiker (n=101)	Kontrollen (n=33)
<b>Rachen</b>		
<i>Candida albicans</i>	12 (12%)	2 (6%)
<i>Escherichia coli</i>	6 (6%)	4 (12%)
<i>Staphylococcus</i> spp.	4 (4%)	0 (0%)
<i>Klebsiella</i> spp.	4 (4%)	2 (6%)
<i>Enterococcus</i> spp.	2 (2%)	0 (0%)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (2%)	0 (0%)
<i>Pseudomonas</i> spp.	2 (2%)	1 (3%)
<i>Streptococcus</i> spp.	2 (2%)	0 (0%)
<i>Haemophilus influenza</i>	1 (1%)	1 (3%)
Nicht- <i>albicans Candida</i>	1 (1%)	1 (3%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 (0%)	1 (3%)
<i>Citrobacter freundii</i>	0 (0%)	1 (3%)
<b>Magen</b>		
<i>Streptococcus</i> spp.	35 (35%)	10 (30%)
<i>Candida albicans</i>	31 (31%)	10 (30%)
Flora der oberen Luftwege	19 (19%)	1 (3%)
<i>Staphylococcus</i> spp.	19 (19%)	1 (3%)
<i>Escherichia coli</i>	6 (6%)	3 (9%)
Nicht- <i>albicans Candida</i>	6 (6%)	3 (9%)
<i>Enterococcus</i> spp.	5 (5%)	3 (9%)
<i>Klebsiella</i> spp.	3 (3%)	1 (3%)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (2%)	0 (0%)
<i>Enterobacter</i> spp.	2 (2%)	0 (0%)
<i>Lactobacillus</i> spp.	1 (1%)	0 (0%)
<i>Sacharomyces cerevisiae</i>	1 (1%)	0 (0%)
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (1%)	0 (0%)
<i>Bacteroides</i> spp.	1 (1%)	0 (0%)
<i>Porphyromonas prevotella</i>	1 (1%)	0 (0%)
<i>Morganella sibonii</i>	1 (1%)	0 (0%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (1%)	0 (0%)
<i>Citrobacter</i> spp.	1 (1%)	2 (6%)

Jeder Erregernachweis im Magensaft wurde als pathologisch eingestuft. Im Rachen wurde nur ein von der Rachenflora abweichendes Wachstum als pathologisch eingestuft. Angaben in Anzahl (%) der Patienten.

Tabelle 6: Mikrobielles Wachstum im Magensaft bei Patienten mit Leberzirrhose und Kontrollen

	Zirrhotiker n=101	Kontrollen n=33	Signifikanz* p-Wert	Child A n=39	Child B n=35	Child C n=27
Wachstum Erreger (%)*	67 (66,3)	19 (57,6)	0,406	20 (51,3)	31 (88,6)	16 (59,3)
Wachstum grampositiver Bakterien (%)	56 (55,4)	12 (36,4)	0,570	15 (38,5)	26 (74,3)	15 (55,6)
Wachstum gramnegativer Bakterien (%)	29 (28,7)	7 (21,2)	0,399	9 (23,1)	15 (42,9)	5 (18,5)
Pneumonieerreger (%)	28 (27,7)	6 (18,2)	0,359	6 (15,4)	13 (37,1)	9 (33,3)
Pilzwachstum (%)	52 (51,5)	14 (42,4)	0,366	17 (43,6)	27 (77,1)	8 (29,6)
Candida albicans (%)	31 (30,7)	10 (30,3)	1,000	9 (23,1)	16 (45,7)	6 (22,2)
Nicht-albicans Candida (%)	13 (12,9)	5 (15,2)	0,771	6 (15,4)	6 (17,1)	1 (3,7)
Candida glabrata (%)	4 (4,0)	3 (9,1)	0,363	2 (5,1)	2 (5,7)	0 (0,0)
Andere (%)	9 (9,8)	2 (6,1)	0,732	4 (10,3)	4 (11,4)	1 (3,7)

Häufigkeiten von gramnegativen, grampositiven Bakterien und Pilzwachstum angegeben in Anzahl (%) der Patienten.\* **Wachstum Erreger** jeder Erregernachweis; **Signifikanz** statistischer Vergleich Kontrollgruppe mit Zirrhotikern mittels Fisher's Exakt Test.

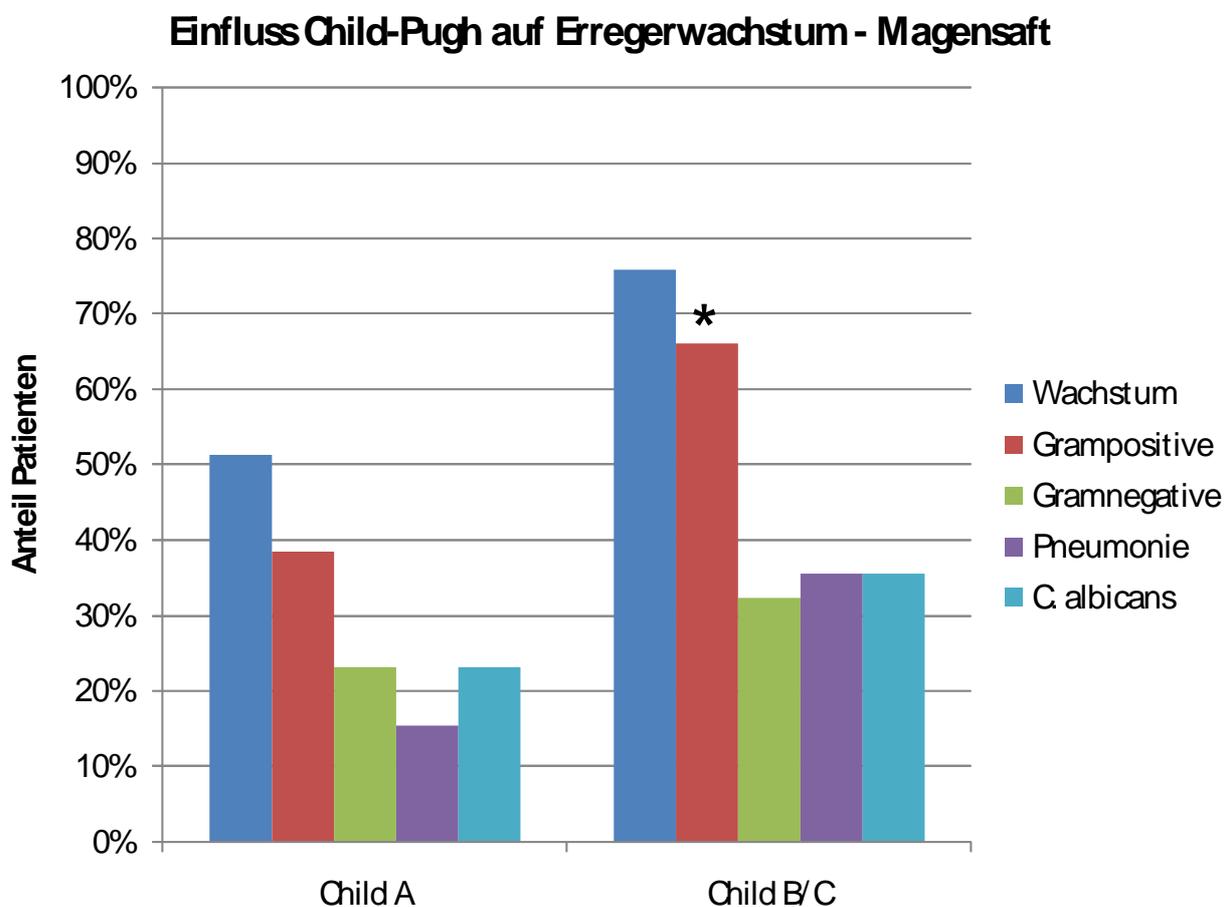
Tabelle 7: Mikrobielles Wachstum im Rachen bei Patienten mit Leberzirrhose und Kontrollen

	Zirrhotiker n=101	Kontrollen n=33	Signifikanz* p-Wert	Child A n=39	Child B n=35	Child C n=27
Wachstum Erreger (%) *	48 (47,5)	12 (36,4)	0,316	18 (46,2)	19 (54,3)	11 (40,7)
Wachstum grampositiver Bakterien (%)	12 (11,9)	1 (3,0)	0,184	4 (10,3)	5 (14,3)	3 (11,1)
Wachstum gramnegativer Bakterien (%)	15 (14,9)	9 (27,3)	0,123	5 (12,8)	5 (14,3)	5 (18,5)
Pneumonieerreger (%)	18 (17,8)	9 (27,3)	0,317	6 (15,4)	6 (17,1)	6 (22,2)
Pilzwachstum (%)	36 (35,6)	9 (27,3)	0,403	12 (30,8)	16 (45,7)	8 (29,6)
Candida albicans (%)	31 (30,7)	7 (21,2)	0,376	10 (25,6)	13 (37,1)	8 (29,6)
Nicht-albicans Candida (%)	14 (13,9)	5 (15,2)	1,000	4 (10,3)	6 (17,1)	4 (14,8)
Candida glabrata (%)	2 (2,0)	2 (6,1)	0,254	0 (0,0)	1 (2,9)	1 (3,7)
Andere (%)	12 (11,9)	3 (9,1)	1,000	4 (10,3)	5 (14,3)	3 (11,1)

Häufigkeiten von pathologischen gramnegativen und grampositiven Bakterien und Pilzwachstum angegeben in Anzahl (%) der Patienten.\* **Wachstum Erreger** jeder pathologische Erregernachweis; **Signifikanz** statistischer Vergleich Kontrollgruppe mittels Zirrhotikern mit Fisher's Exakt Test.

### 3.2.1 Einfluss des Schweregrades der Leberzirrhose auf die mikrobielle Besiedelung von Rachen und Magensaft

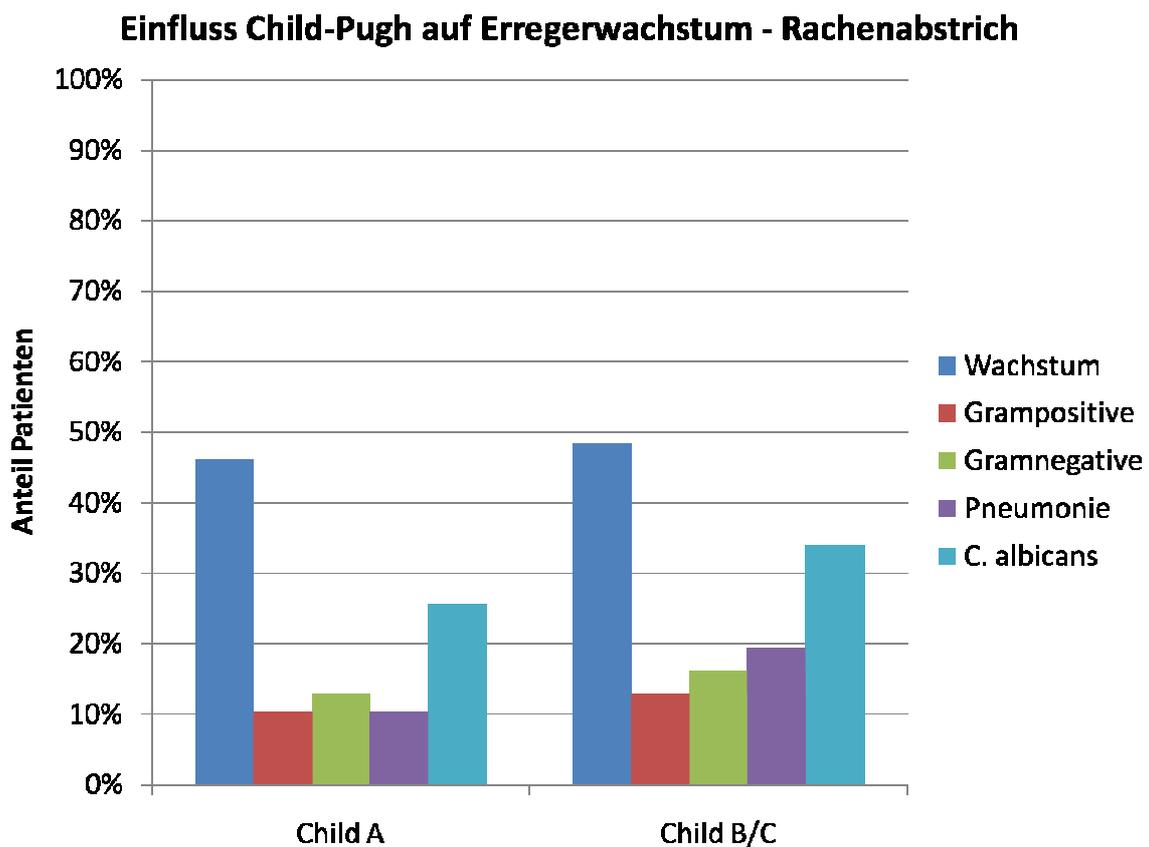
Der Schweregrad der Leberzirrhose ausgedrückt durch den Child-Pugh-Score (Child, Turcotte 1964) beeinflusste die mikrobielle Besiedelung des Magensaftes. Patienten mit einer Zirrhose im Anfangsstadium, Child A, zeigten weniger Wachstum von Erregern im Magensaft als Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose Child B oder C (Abbildung 1).



**Abbildung 1: Nachweis von Erregerwachstum im Magensaft von Leberzirrhotikern in Abhängigkeit von Child-Pugh Score.** Wachstum Wachstum überhaupt; Grampositive Erreger; Gramnegative Erreger; Pneumonie Erreger; C. albicans Candida albicans; \* Signifikant mehr Wachstum grampositive Erreger ( $p=0,008$ ) bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose im Vergleich zu Patienten mit kompensierter Leberzirrhose Child A. Vergleich des Wachstum insgesamt ( $p=0,017$ ), gramnegativer ( $p=0,372$ ), Pneumonieerreger ( $p=0,039$ ) und C. albicans ( $p=0,268$ ) zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant.

So zeigte sich bei den 62 Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose häufiger Wachstum im Magensaft (76% vs. 51%,  $p=0,017$ ) als bei den 39 Patienten mit einer Leberzirrhose Child A. Dabei fanden sich insbesondere grampositive Erreger (66% vs.

38%,  $p=0,008$ ) signifikant häufiger bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose als bei Patienten mit einer Leberzirrhose Child A. Auch zeigte sich ein häufigerer, statistisch allerdings nicht signifikanter, Keimnachweis von gramnegativen Keimen (32% vs. 23%,  $p=0,372$ ), Pneumonie-Erregern (35% vs. 15%,  $p=0,039$ ) und *C. albicans* (35% vs. 23%,  $p=0,268$ ) im Magensaft bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose Child B / C im Vergleich zu Patienten mit einer Leberzirrhose Child A.



**Abbildung 2: Nachweis von Erregerwachstum im Rachen von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit von Child-Pugh Score.** Wachstum pathologisches Wachstum, abweichend von der normalen mikrobiellen Flora des Oropharynx; Grampositive Erreger; Gramnegative Erreger; Pneumonie Erreger; *C. albicans* Candida albicans; Vergleich des Wachstum überhaupt ( $p=0,841$ ), von grampositiven ( $p=0,762$ ), gramnegativen ( $p=0,778$ ), Pneumonie ( $p=0,272$ ) Erregern und *C. albicans* ( $p=0,507$ ) zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant.

Eine weitergehende Analyse der Besiedelung von Pilzen im Magensaft, i.e. non-*Albicans* Stämme, *C. glabrata* und „Anderen“, zeigte bei insgesamt niedriger Prävalenz (siehe Tabelle 6) keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede.

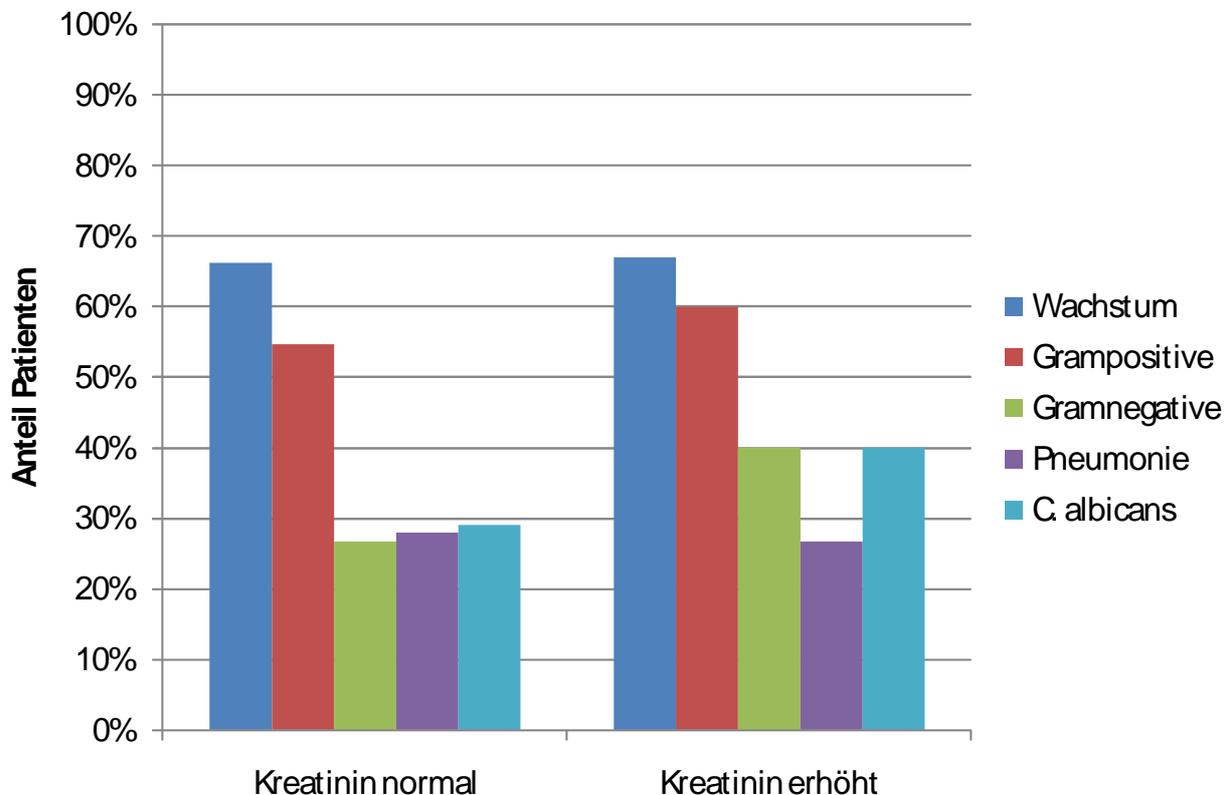
Das Wachstum von Erregern im Rachen hingegen wurde durch den Grad der Leberzirrhose nicht beeinflusst (Abbildung 2). So fand sich bei Patienten mit

fortgeschrittener Leberzirrhose Child B oder C gleich häufig ein von der Standortflora abweichendes Wachstum im Rachen (48% vs. 46%,  $p=0,841$ ) als bei Patienten mit einer Leberzirrhose Child A. Ebenso fanden sich bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose im Rachen gleich häufig grampositive (13% vs. 10%,  $p=0,762$ ), gramnegative (16% vs. 13%,  $p=0,778$ ), Pneumonie-Erreger (19% vs. 10%,  $p=0,272$ ) und *C. albicans* (34% vs. 26%,  $p=0,507$ ) als bei Patienten mit einer Leberzirrhose Child A. Eine weitergehende Analyse der Besiedelung von Pilzen im Rachen, i.e. non-*Albicans* Stämme, *C. glabrata* und „Anderen“, zeigte bei insgesamt niedriger Prävalenz (siehe Tabelle 7) keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede.

### *3.2.2 Einfluss der Nierenfunktion auf die mikrobielle Besiedelung von Rachen und Magensaft bei Patienten mit Leberzirrhose*

Wie eingangs erwähnt spielt bei Leberzirrhose die Nierenfunktion eine besondere Rolle hinsichtlich des Risikos während eines intensivstationären Aufenthalts zu versterben. Bezogen auf die mikrobielle Fehlbesiedelung des Magens unterschieden sich Leberzirrhose mit normwertigem Kreatinin jedoch nicht von denen mit einem erhöhten Kreatininwert (Abbildung 3). So wiesen Patienten mit einem Serumkreatinin zwischen 0,5 mg/dl und 1,4 mg/dl gleich häufig pathologisches Wachstum insgesamt (66% vs. 67%,  $p=0,613$ ), grampositiver Erreger (55% vs. 60%,  $p=0,462$ ), gramnegativer Erreger (27% vs. 40%,  $p=0,226$ ), Pneumonie-Erreger (28% vs. 27%,  $p=0,597$ ) und von *Candida albicans* (29% vs. 40%,  $p=0,287$ ) auf wie Patienten mit einem erhöhtem Serumkreatinin  $> 1,4$  mg/dl.

### Einfluss Kreatinin auf Erregerwachstum bei Leberzirrhose - Magensaft



**Abbildung 3: Nachweis von Erregerwachstum im Magen von Leberzirrhotikern in Abhängigkeit der Nierenfunktion.** Wachstum pathologisches Wachstum, abweichend von der normalen mikrobiellen Flora des Oropharynx; Grampositive Erreger; Gramnegative Erreger; Pneumonie Erreger; C. albicans Candida albicans; Vergleich zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant.

Bei dem Vergleich zwischen Leberzirrhotikern mit normalem und erhöhtem Serum-Kreatinin hinsichtlich der mikrobiellen Fehlbesiedelung des Rachen zeigt sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine höhere, statistisch allerdings nicht signifikante Rate an pathologischem Wachstum insgesamt (73% vs. 43%,  $p=0,029$ ) und Candida albicans (53% vs. 27%,  $p=0,043$ , Abbildung 4). Deutliche Unterschiede in der Rate an Fehlbesiedelung mit grampositiven Erregern (28% vs. 9%,  $p=0,076$ ), gramnegativen Erregern (13% vs. 15%,  $p=0,609$ ) oder Pneumonie-Erregern (13% vs. 16%,  $p=0,563$ ) fanden sich nicht.

### Einfluss Kreatinin auf Erregerwachstum bei Leberzirrhose - Rachenabstrich

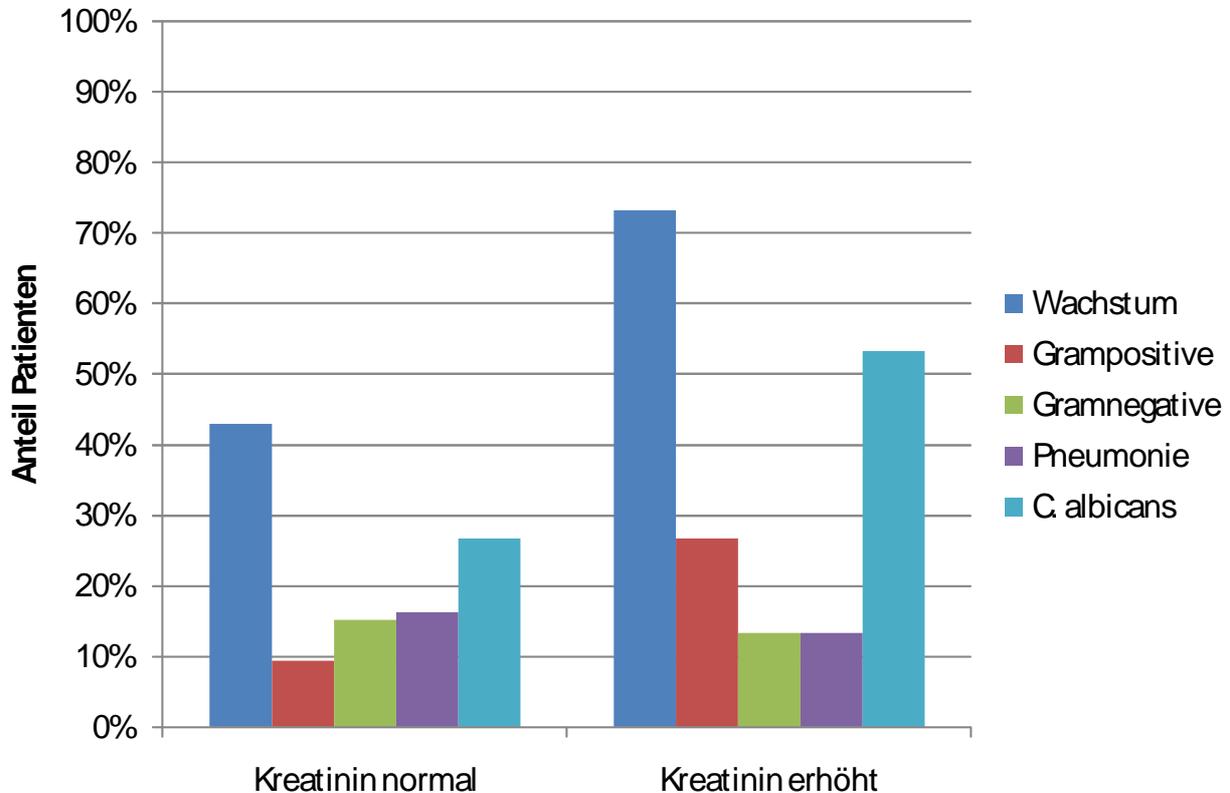
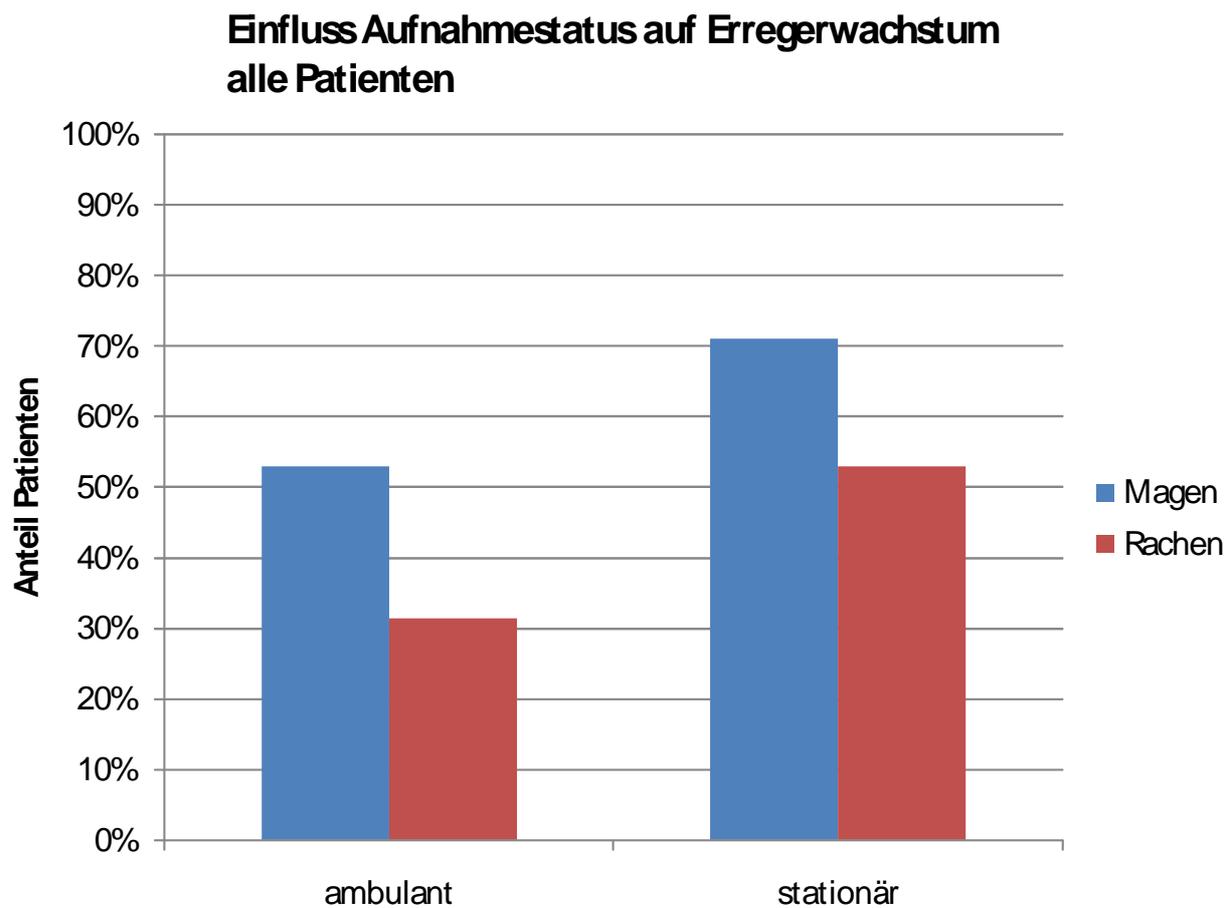


Abbildung 4: Nachweis von Erregerwachstum im Rachen von Leberzirrhotikern in Abhängigkeit von der Nierenfunktion. **Wachstum** Wachstum überhaupt; **Grampositive** Erreger; **Gramnegative** Erreger; **Pneumonie** Erreger; **C. albicans** Candida albicans. Vergleich zwischen den übrigen Gruppen statistisch nicht signifikant.

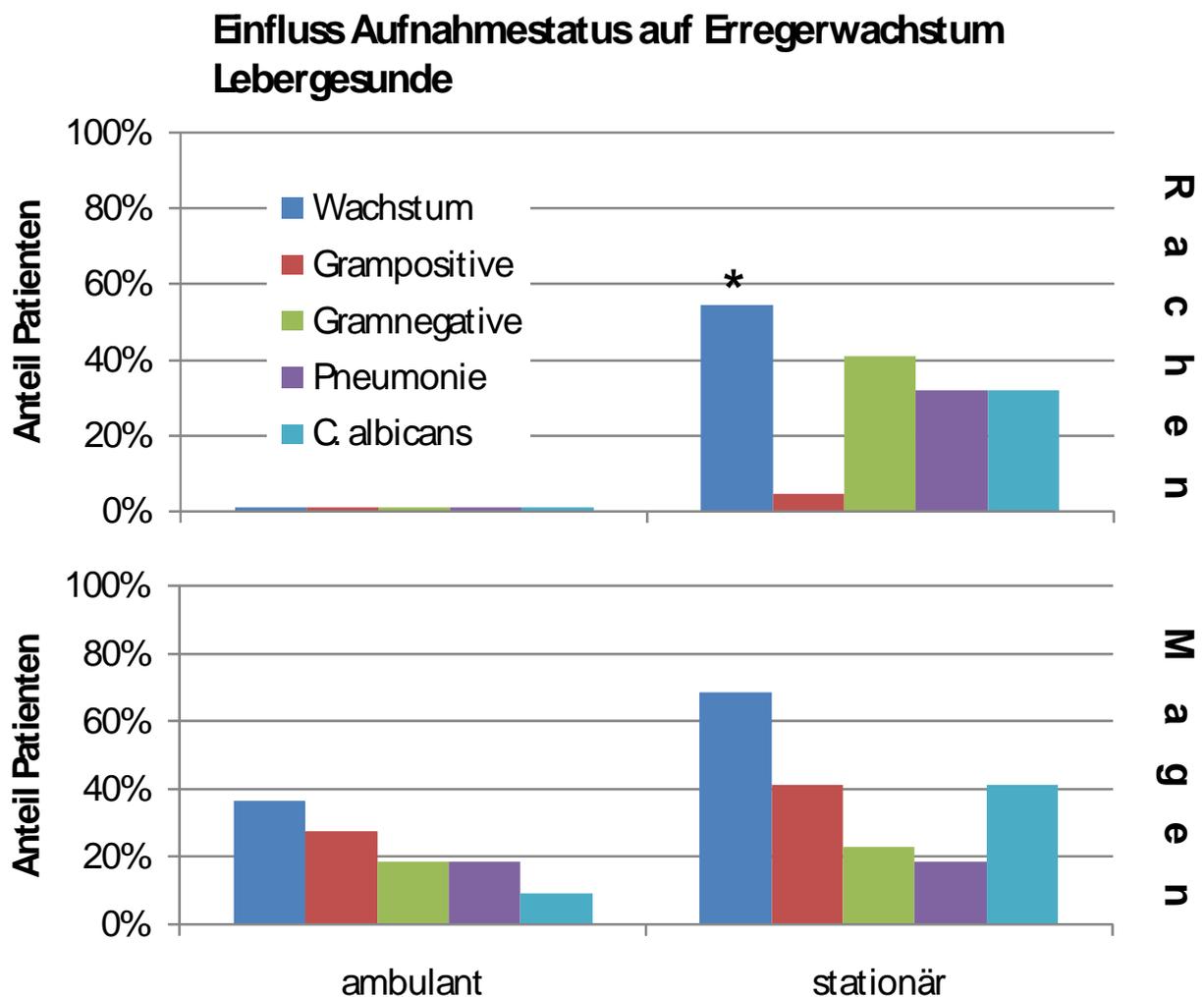
#### 3.2.3 Einfluss des Aufnahmestatus auf die mikrobielle Besiedelung von Rachen und Magensaft

Ob sich ein Patient unter ambulanten oder einer stationären Bedingungen einer Gastroskopie unterzog, hatte keinen entscheidenden Einfluss auf die Rate der mikrobiellen Besiedelung von Rachen und Magensaft (Abbildung 5). Zwar ließ sich bei stationär aufgenommenen Patienten häufiger ein pathologischer Keimnachweis in Magen und Rachen führen, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant. So fand sich bei 53% der stationären Patienten pathologisches Wachstum im Rachen im Vergleich zu 31% der ambulanten Patienten ( $p=0,020$ ). Im Magen fand sich bei 71% der stationären Patienten Keimwachstum im Vergleich zu 51% der ambulanten Patienten ( $p=0,042$ ).



**Abbildung 5: Nachweis von Erregerwachstum in Magen und Rachen in Abhängigkeit von Aufnahmezustand.** Nachweis von pathologischem Wachstum zwischen ambulanten und stationären Patienten in Magen ( $p=0,042$ ) und Rachen ( $p=0,020$ ) statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Analysiert man weiter hinsichtlich des Vorliegens einer Leberzirrhose und der Unterteilung der Bakterien nach Gram-Kriterien beziehungsweise nach Pneumonieerregern und Pilzen, so war festzustellen, dass insbesondere bei Lebergesunden eine Zunahme pathologischen Wachstums im Rachen unter stationären Bedingungen vorzufinden war. So fand sich hier signifikant häufiger eine bakterielle Fehlbesiedelung stationärer Patienten im Vergleich zu ambulanten Patienten (55% vs. 0%,  $p=0,002$ , Abbildung 6).



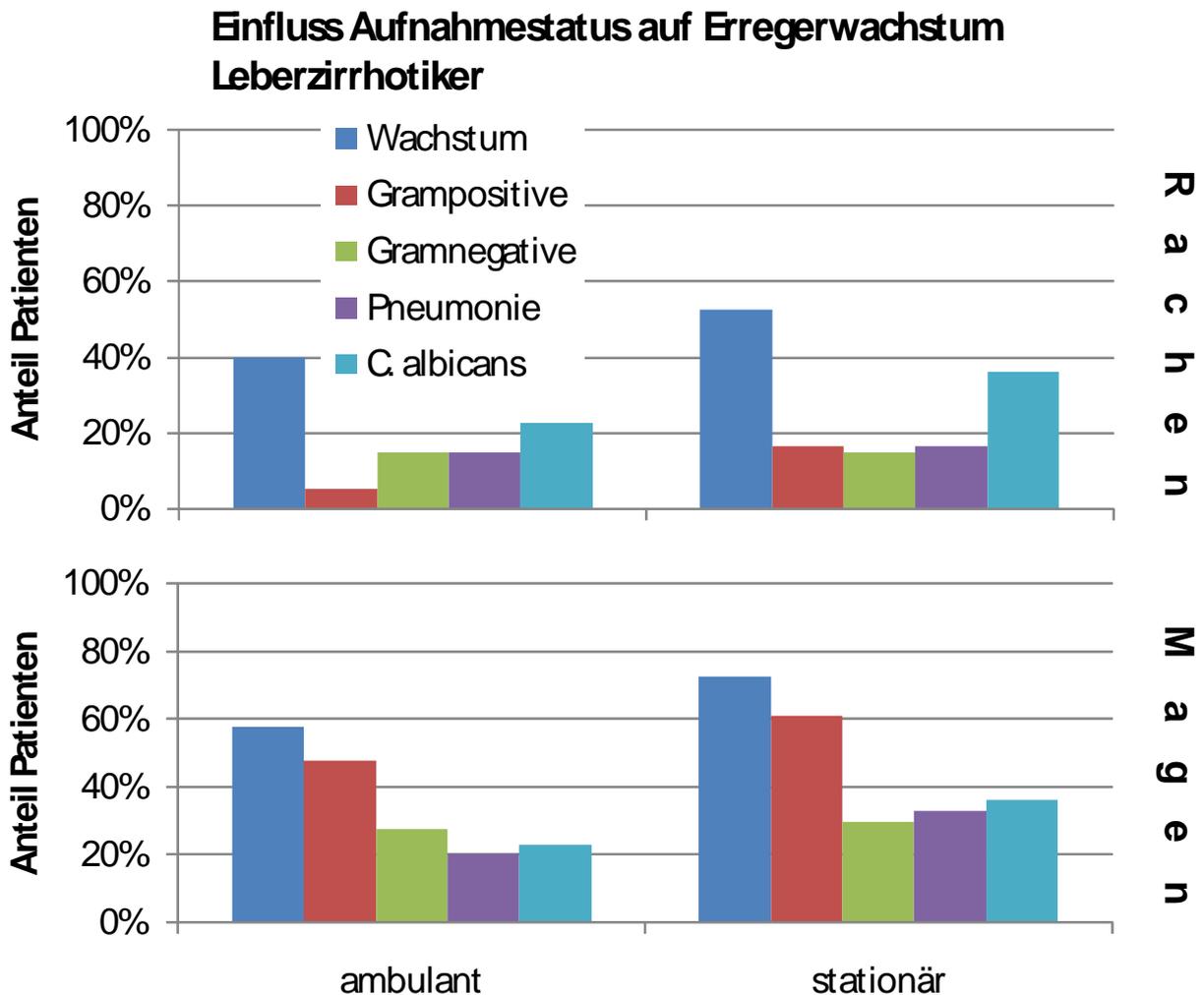
**Abbildung 6: Nachweis von Erregerwachstum bei Lebergesunden in Abhängigkeit von Aufenthaltsstatus.** Wachstum pathologisches Wachstum; Grampositive Erreger; Gramnegative Erreger; Pneumonie Erreger; C. albicans Candida albicans; Signifikant mehr Wachstum überhaupt ( $p=0,002$ ) im Rachen. Übrige Erregergruppen in Rachen und Magen ohne statistisch signifikanten Unterschied.

Grampositive (15% vs. 0%,  $p=1,000$ ), gramnegative (41% vs. 0%,  $p=0,015$ ), Pneumonieerreger (32% vs. 0%,  $p=0,067$ ) und C. albicans (32% vs. 0%,  $p=0,067$ ) fanden sich zwar häufiger im Rachen stationärer lebergesunder Patienten als bei ambulanten, jedoch waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Ebenso zeigte sich im Magen meist ein häufiger aber statistisch nicht signifikanter Nachweis von Erregern stationär behandelter Lebergesunder im Vergleich zu ambulant behandelten. So fanden sich im Magen stationär behandelter Lebergesunder häufiger Erreger insgesamt (68% vs. 36%,  $p=0,136$ ), grampositive (41% vs. 27%,  $p=0,703$ ), gramnegative Erreger (23% vs. 18%,  $p=1,000$ ) und C. albicans (41% vs. 9%,  $p=0,109$ ).

Pneumonieerreger fanden sich gleich häufig im Magen (18% vs. 18%,  $p=1,000$ ) stationärer und ambulanter lebergesunder Patienten.

Die Gruppe der Leberzirrhosepatienten zeigte keinen Unterschied in der Rate der bakteriellen Besiedelung von Rachen und Magensaft in Abhängigkeit vom Aufnahmezustand (Abbildung 7). Im Rachen zeigte sich hier bei stationären Leberzirrhosepatienten eine mit ambulanten Zirrhosepatienten vergleichbar häufige Besiedelung mit pathologischen Erregern (52% vs. 40%,  $p=0,231$ ), grampositiven (16% vs. 5%,  $p=0,118$ ), gramnegativen (15% vs. 15%,  $p=1,000$ ), Pneumonie-Erregern (16% vs. 15%,  $p=1,000$ ) und *C. albicans* (36% vs. 23%,  $p=0,188$ ). Im Vergleich zu den Kontrollpatienten fiel auf, dass Leberzirrhosepatienten unabhängig vom Aufnahmezustand wesentlich häufiger eine bakterielle Fehlbesiedelung des Oropharynx aufwiesen als ambulante Kontrollpatienten.

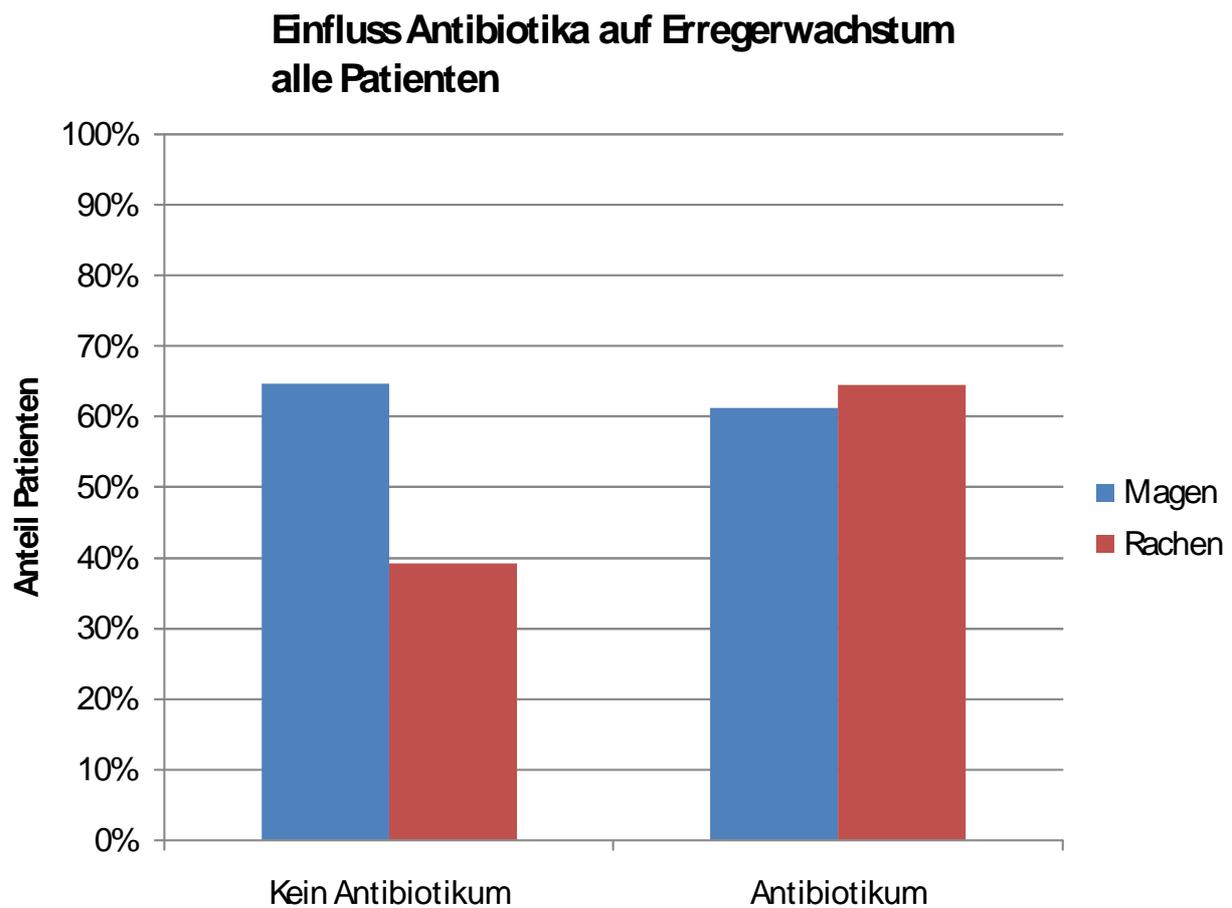
Im Magen stationärer und ambulanter Leberzirrhosepatienten fand sich eine vergleichbare Besiedelung insgesamt (72% vs. 56%,  $p=0,139$ ), grampositiver (61% vs. 48%,  $p=0,223$ ), gramnegativer (30% vs. 28%,  $p=1,000$ ), Pneumonie-Erreger (33% vs. 20%,  $p=0,180$ ) und *C. albicans* (36% vs. 23%,  $p=0,188$ ).



**Abbildung 7: Nachweis von Erregerwachstum bei Leberzirrhotikern in Abhängigkeit von Aufenthaltsstatus.** Wachstum pathologisches Wachstum; **Grampositive** Erreger; **Gramnegative** Erreger; **Pneumonie** Erreger; **C. albicans** Candida albicans; In allen Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen stationären und ambulanten Patienten.

### 3.2.4 Einfluss einer Antibiotikatherapie auf die mikrobielle Besiedelung von Rachen und Magensaft

Eine Antibiotikabehandlung zeigte keinen deutlichen Einfluss auf die Rate der mikrobiellen Besiedelung von Rachen und Magensaft. Vergleicht man die Patienten, die zum Zeitpunkt der Gastroskopie unter Antibiotikatherapie standen mit denen ohne Antibiotikum in der Medikation, so wurde bei 20 von 31 mit Antibiotika behandelten Patienten pathologisches Wachstum im Rachen nachgewiesen, im Vergleich zu 40 von 102 Patienten ohne Antibiotikum,  $p=0,022$  (Abbildung 8).

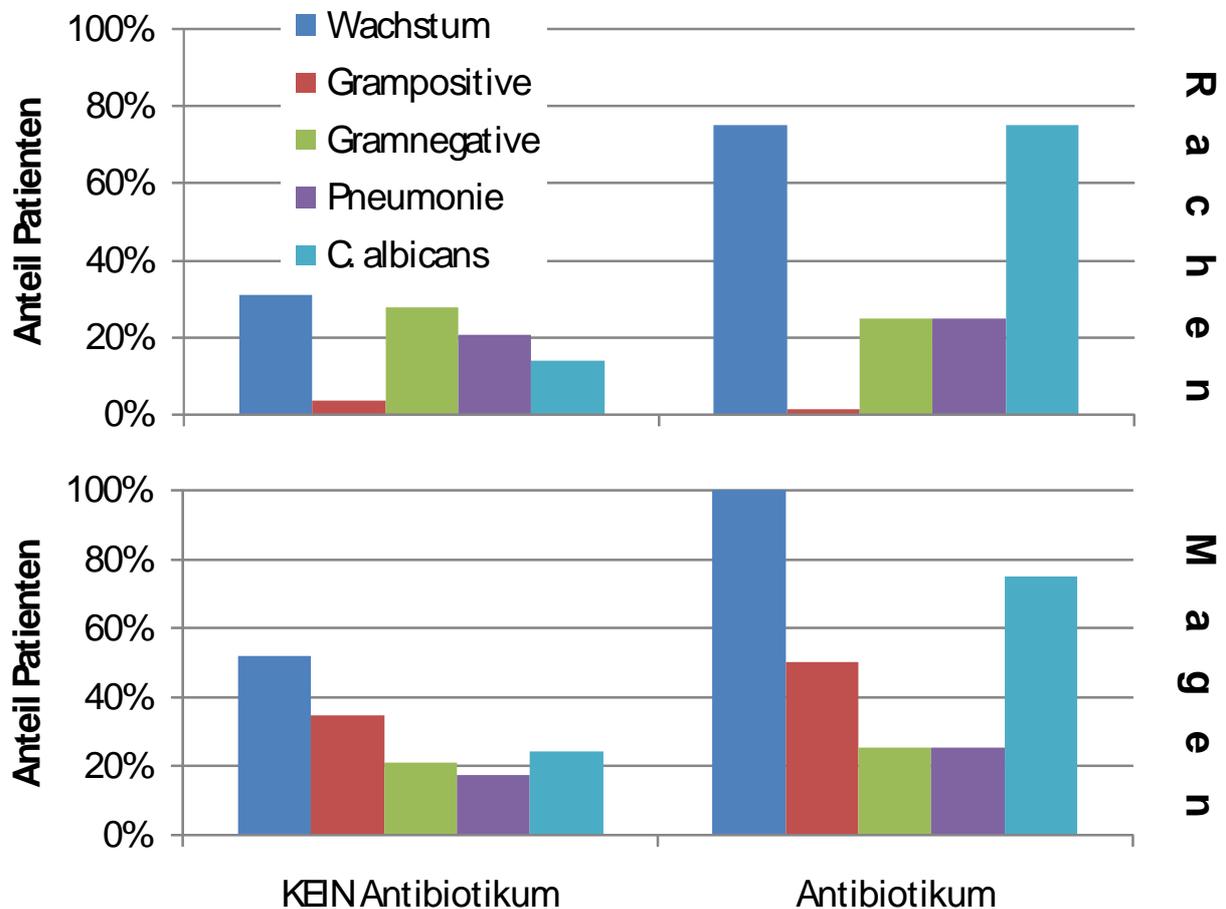


**Abbildung 8: Nachweis von Erregerwachstum in Magen und Rachen in Abhängigkeit von Antibiotikaeinnahme.** Wachstum in Magen (61% vs. 65%,  $p=0,831$ ) und Rachen (67% vs. 39%,  $p=0,022$ ) vergleichbar zwischen Patienten mit und ohne Antibiotikum

Wachstum im Magensaft zeigte sich bei 19 von 31 Antibiotika-behandelten Patienten und bei 66 von 102 Patienten ohne Antibiotikatherapie ( $p=0,831$ ).

Weitere Analysen der Kontrollen und Leberzirrhotiker im Hinblick auf den Einfluss einer Antibiotika-Behandlung auf das mikrobielle Milieu von Rachen und Magen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Abbildungen 9 und 10).

## Einfluss Antibiotika auf Erregerwachstum Lebergesunde



**Abbildung 9: Nachweis von Erregerwachstum bei Lebergesunden in Abhängigkeit von Antibiotikaeinnahme.** Wachstum pathologisches Wachstum; Grampositive Erreger; Gramnegative Erreger; Pneumonie Erreger; C. albicans Candida albicans. Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Antibiotikatherapie. Statistische Aussagekraft bei kleiner Gruppengröße der Patienten, welche ein Antibiotikum erhielten (n=4) eingeschränkt.

Allerdings ist die Gruppe der Lebergesunden, welche ein Antibiotikum zum Zeitpunkt der Untersuchung einnahmen klein (n=4), so dass die Aussagekraft des statistischen Vergleichs gering ist. Pathologisches Erregerwachstum insgesamt (3/4 vs. 9/29,  $p=0,125$ ), grampositive (0/4 vs. 1/29,  $p=1,000$ ), gramnegative (1/4 vs. 8/29,  $p=1,000$ ), Pneumonieerreger (1/4 vs. 6/29,  $p=1,000$ ) und C. albicans (3/4 vs. 4/29,  $p=0,023$ ) fanden sich vergleichbar häufig im Rachen bei Lebergesunden mit und ohne Antibiotikum (Abbildung 9).

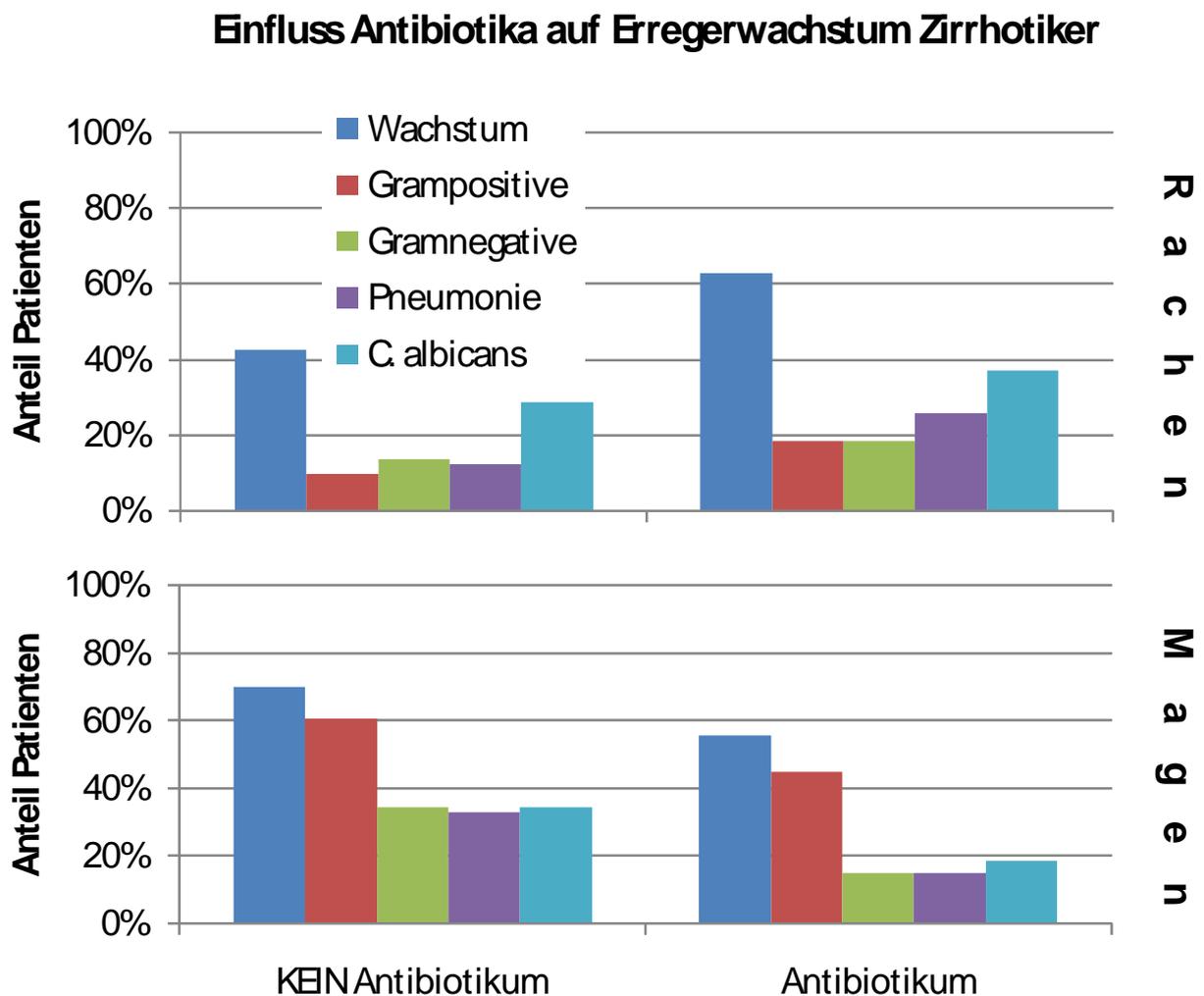
Im Magen Lebergesunder fanden sich mit und ohne Antibiotikum ebenfalls vergleichbare Häufigkeiten von Erregern insgesamt (4/4 vs. 15/29,  $p=0,119$ ), grampositiven (2/4 vs.

10/29,  $p=0,610$ ), gramnegativen (1/4 vs. 6/29,  $p=1,000$ ), Pneumonie-Erregern (1/4 vs. 5/29,  $p=1,000$ ) und *C. albicans* (3/4 vs. 7/29,  $p=0,073$ ).

Die Gruppe der Leberzirrhosepatienten zeigte keinen Unterschied in der Rate der bakteriellen Besiedelung von Rachen und Magensaft in Abhängigkeit von der Einnahme eines Antibiotikums (Abbildung 10).

Im Rachen fanden sich bei Leberzirrhosepatienten, welche ein Antibiotikum einnahmen, vergleichbar häufig pathologisches Wachstum (63% vs. 42%,  $p=0,076$ ), grampositive (19% vs. 10%,  $p=0,297$ ), gramnegative (19% vs. 14%,  $p=0,541$ ), Pneumonie-Erreger (26% vs. 12%,  $p=0,126$ ) und *C. albicans* (37% vs. 29%,  $p=0,470$ ) wie bei Leberzirrhosepatienten, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung kein Antibiotikum einnahmen.

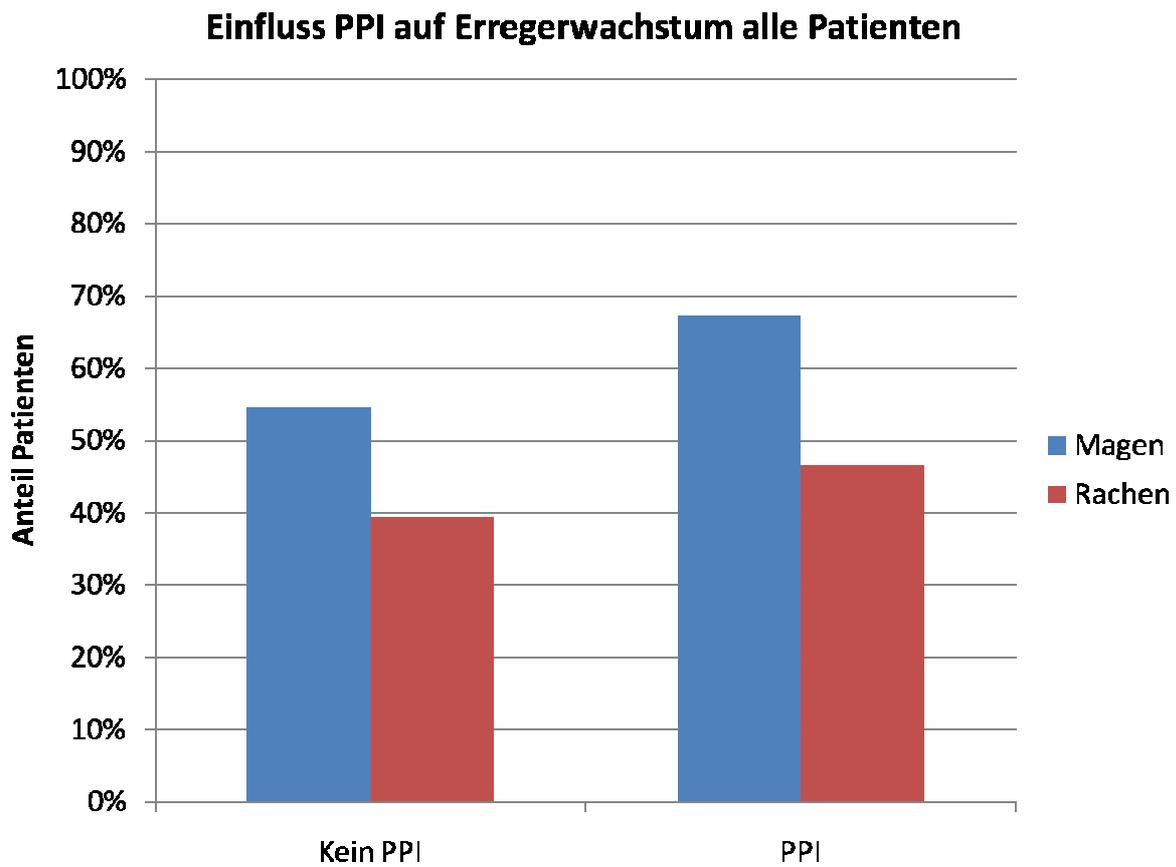
Ebenso fand sich im Magen von Leberzirrhosepatienten mit und ohne Einnahme eines Antibiotikums eine vergleichbare Besiedelung insgesamt (56% vs. 70%,  $p=0,235$ ), grampositiver (44% vs. 60%,  $p=0,179$ ), gramnegativer (15% vs. 34%,  $p=0,082$ ), Pneumonie-Erreger (15% vs. 33%,  $p=0,085$ ) und *C. albicans* (19% vs. 34%,  $p=0,148$ ).



**Abbildung 10: Nachweis von Erregerwachstum bei Zirrhotikern in Abhängigkeit von Antibiotikaeinnahme.** Wachstum pathologisches Wachstum; **Grampositive** Erreger; **Gramnegative** Erreger; **Pneumonie** Erreger; **C. albicans** Candida albicans; In allen Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Antibiotikatherapie.

### 3.2.5 Einfluss einer Protonenpumpenhemmereinnahme auf die mikrobielle Besiedelung von Rachen und Magensaft

Ein anderer wichtiger Parameter mit signifikantem Einfluss auf das mikrobielle Wachstum in Rachen und Magensaft war die Einnahme eines Protonenpumpenhemmers (PPI). Patienten die zum Zeitpunkt der Gastroskopie unter einer PPI-Therapie standen zeigten häufiger pathologisches Wachstum in Magensaft und Rachen als Patienten, welche keinen PPI einnahmen, wenngleich sich hier statistisch keine Signifikanz zeigte (Abbildung 11).



**Abbildung 11: Einfluss von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) auf das Erregerwachstum in Rachen und Magen.** Wachstum in Magen und Rachen zwischen Patienten mit und ohne PPI statistisch nicht signifikant verändert.

Im Kollektiv der Lebergesunden zeigte sich ein häufigerer Nachweis von pathologischem Erregerwachstum im Rachen, auch wenn dieser Unterschied nicht signifikant war (Abbildung 12). So fand sich im Vergleich von Patienten mit und ohne PPI bei Lebergesunden im Rachen Wachstum insgesamt bei 44% vs. 13% ( $p=0,206$ ), grampositive Erreger bei 4% vs. 0% ( $p=1,000$ ), gramnegative Erreger bei 33% vs. 13% ( $p=0,394$ ), Pneumonie-Erreger bei 24% vs. 13% ( $p=0,652$ ) und *C. albicans* bei 28% vs. 0% ( $p=0,154$ ).

Ähnlich fand sich bei Lebergesunden Patienten mit PPI ein häufigerer Nachweis von Keimen im Magen als bei Patienten ohne PPI, allerdings ebenfalls ohne statistische Signifikanz. Wachstum fand sich bei Patienten mit PPI vs. ohne PPI bei 64% vs. 38% ( $p=0,238$ ), grampositive Erreger bei 40% vs. 25% ( $p=0,678$ ), gramnegative Erreger bei 24% vs. 13% ( $p=0,652$ ), Pneumonieerreger bei 20% vs. 13% ( $p=1,000$ ), und *C. albicans* bei 40% vs. 0% ( $p=0,071$ ).

## Einfluss PPI auf Erregerwachstum Lebergesunde

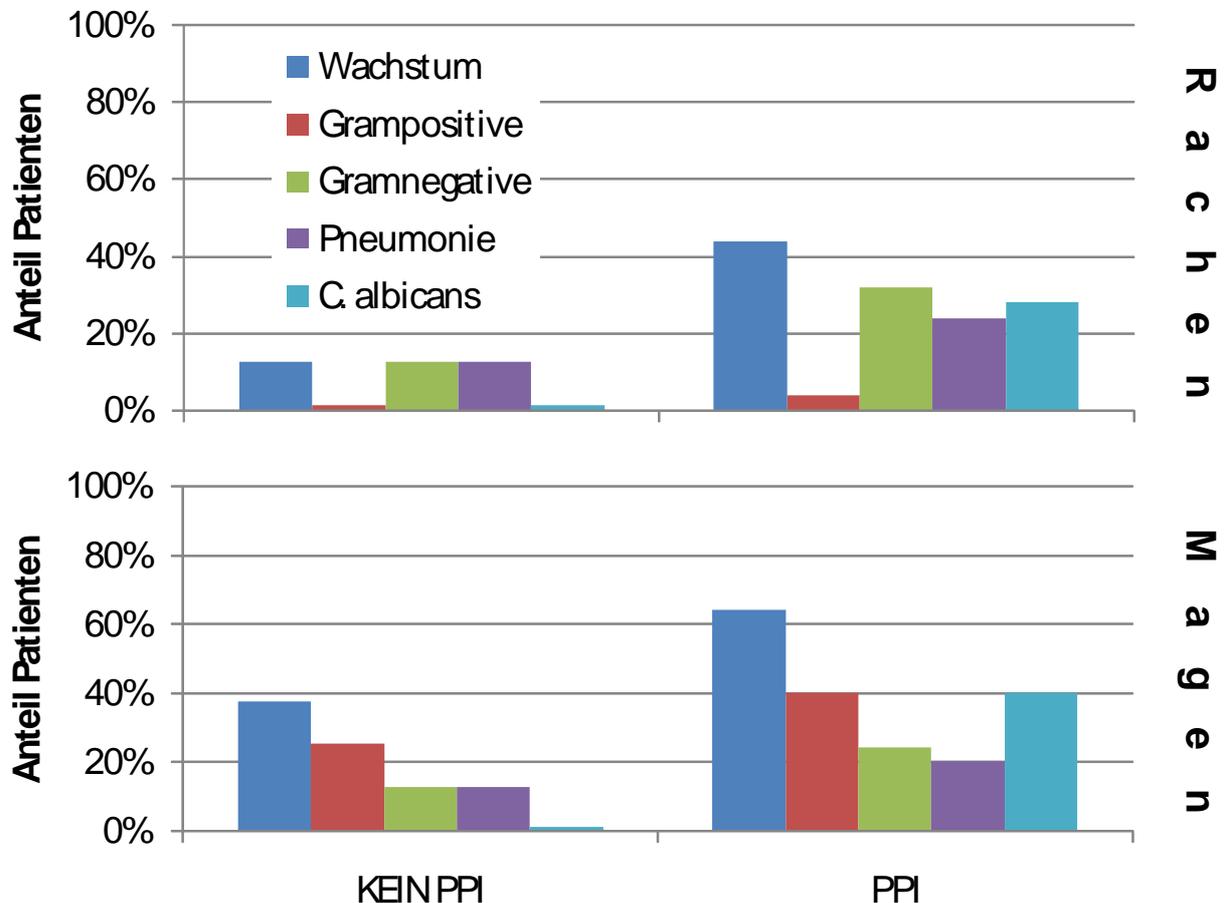
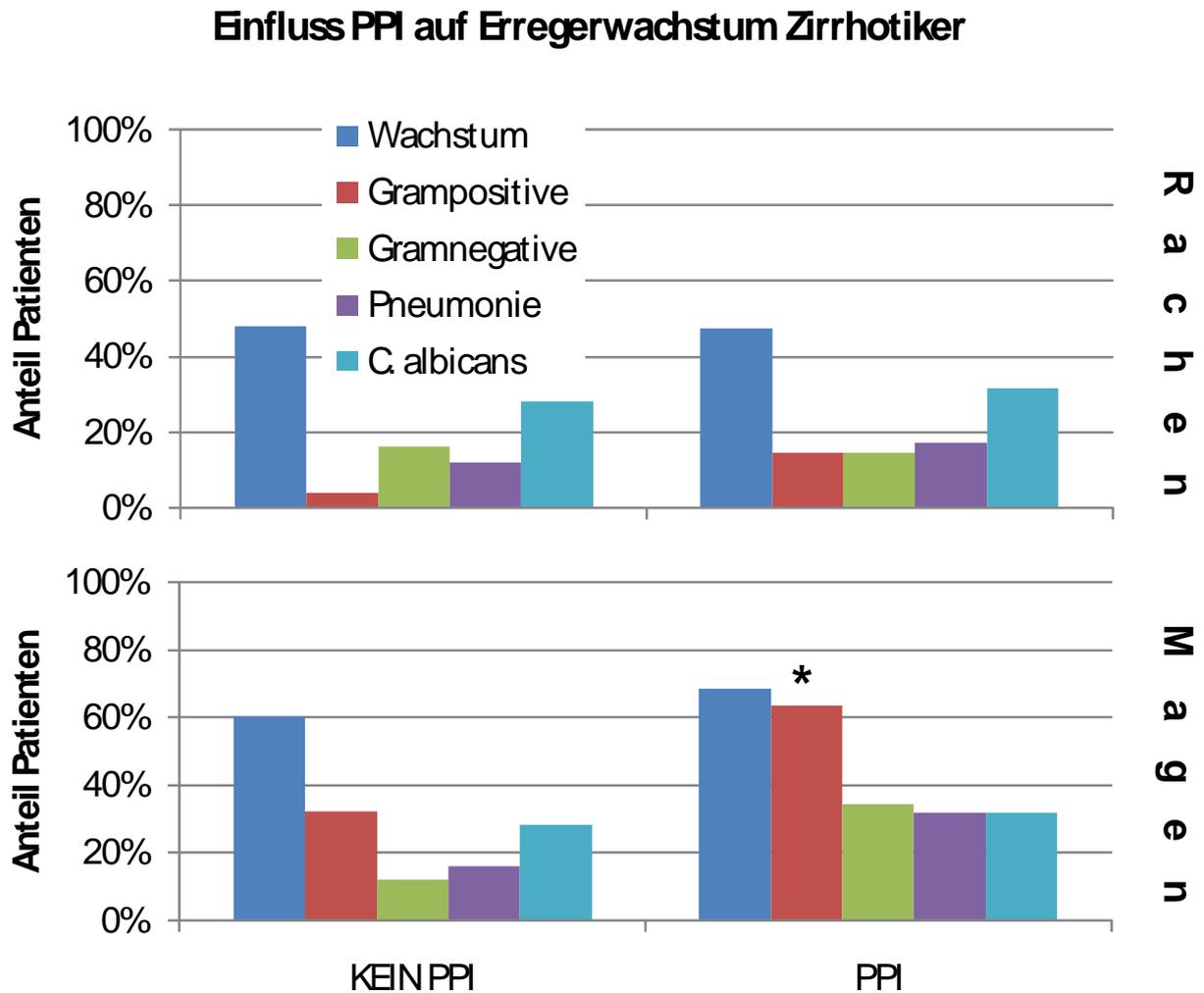


Abbildung 12: Nachweis von Erregerwachstum bei Lebergesunden in Abhängigkeit von Protonenpumpenhemmer (PPI)-Einnahme. **Wachstum** pathologisches Wachstum; **Grampositive** Erreger; **Gramnegative** Erreger; **Pneumonie** Erreger; **C. albicans** Candida albicans; In allen Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne PPI.

Im Kollektiv der Leberzirrhotiker zeigte sich bei Patienten mit und ohne PPI im Bereich des Rachens kein Unterschied in der mikrobiellen Besiedelung (Abbildung 13). So fand sich im Vergleich von Patienten mit PPI zu ohne PPI Wachstum insgesamt bei 47% vs. 48% ( $p=1,000$ ), grampositive Erreger bei 14% vs. 4% ( $p=0,285$ ), gramnegative Erreger bei 14% vs. 16% ( $p=1,000$ ), Pneumonie-Erreger bei 17% vs. 12% ( $p=0,755$ ) und C. albicans bei 32% vs. 28% ( $p=0,807$ ).

Im Magen zeigte sich jedoch bei Leberzirrhotikern mit PPI Einnahme ein signifikant häufigerer Nachweis pathologischen Wachstums von grampositiven Erregern (63% vs. 32%,  $p=0,010$ ) im Vergleich zu Patienten ohne PPI. Wachstum insgesamt (68% vs.

60%,  $p=0,471$ ), gramnegative Erreger (34% vs. 12%,  $p=0,042$ ), Pneumonie-Erreger (32% vs. 16%,  $p=0,197$ ) und *C. albicans* (32% vs. 28%,  $p=0,807$ ) waren nicht signifikant häufiger zu finden.



**Abbildung 13: Nachweis von Erregerwachstum bei Leberzirrhotikern in Abhängigkeit von Protonenpumpenhemmer (PPI)-Einnahme. Wachstum** pathologisches Wachstum; **Grampositive** Erreger; **Gramnegative** Erreger; **Pneumonie** Erreger; **C. albicans** Candida albicans; \* signifikant häufiger grampositive Erreger (63% vs. 32%,  $p=0,010$ ) im Magen von Patienten mit PPI im Vergleich zu Patienten ohne PPI. Alle anderen Gruppen ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne PPI.

## **4 Diskussion**

In einer früheren Arbeit unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass der Schweregrad der Leberzirrhose entscheidend das Überleben eines intensivstationären Aufenthaltes beeinflusst (Rabe et al. 2004). Dabei war auffällig, dass 9 von 19 verstorbenen intubierten Leberzirrhosepatienten nach der Intubation Lungeninfiltrate im Röntgen Thorax entwickelten, während von den 16 überlebenden intubierten Zirrhosepatienten nur zwei pneumonieähnliche Verschattungen in der Röntgenaufnahme des Thorax zeigten. Obwohl vor der Intubation keine Unterschiede in der Lungenfunktion zwischen den Patientengruppen vorlagen, entwickelten Patienten, die im Verlauf verstarben, einen signifikant höheren Gradienten zwischen alveolärer und arterieller Oxygenierung am ersten Tag nach der Intubation als Zeichen eines beginnenden Lungenversagens. Diese Erkenntnisse führten zu der Frage, warum eine Leberzirrhose das Risiko für beatmungsassoziierte Pneumonien erhöht. Möglicherweise verändert eine Leberzirrhose das bakterielle Milieu in Oropharynx und Magen, welches als wichtige Infektionsquelle für beatmungsassoziierte Pneumonien gilt.

Darüberhinaus konnten Rabe et al. (Rabe et al. 2004) in der vorangegangenen Untersuchung zeigen, dass die Überlebenschancen eines intensivstationären Aufenthaltes mit der Schwere der Leberzirrhose, gemessen im Child-Pugh-Score, abnimmt. Daher stellt sich insbesondere unter Berücksichtigung der vorangegangenen Arbeitshypothese die Frage, inwieweit eine Fehlbesiedelung des Oropharynx und Magens mit dem Grad der Leberfunktion korreliert. Neben verschiedenen im folgenden diskutierten Risikofaktoren galt es zu klären, inwieweit sich das Keimspektrum in Magen und Rachen, das häufig den Erregerpool für Beatmungspneumonien darstellt, mit dem Vorliegen beziehungsweise mit dem Schweregrad der Zirrhose verändert.

### **4.1 Risikofaktoren für eine veränderte oropharyngeale und gastrale Flora**

#### *4.1.1 Leberzirrhose*

Entgegen unseren Erwartungen fanden wir vergleichbar hohe Raten bakterieller Fehlbesiedelung von Magen und Rachen bei Leberzirrhosepatienten und lebergesunden Kontrollen, wie sie sonst nur nach längerem Intensivaufenthalt bei kritisch erkrankten

Patienten während des Intensivaufenthalts gefunden werden (Garrouste-Orgeas et al. 1997). Allerdings unterschieden sich in unserer Studie die Patienten mit Leberzirrhose von den Patienten der Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer Morbidität nur durch das Vorliegen einer Leberzirrhose und wiesen insgesamt einen hohen Anteil schwer kranker Patienten auf. So unterschieden sich Kontrollen und Zirrhotiker nicht hinsichtlich Alter, Antibiotika- und PPI-Einnahme und Krankenhausaufenthalt. Wie an einem tertiären Zentrum der Krankenversorgung zu erwarten, wiesen die Kontrollpatienten zum Teil schwerwiegende Erkrankungen auf. So waren 6 von 33 (18%) Kontrollen an einem Magen- oder Ösophaguskarzinom, Kaposi-Sarkom oder Lymphom erkrankt. Somit lässt sich das hohe Risiko eines Leberzirrhotikers an einer Pneumonie auf Intensivstation zu versterben, teilweise mit seinem hohen Morbiditätsindex zu Beginn seiner Aufnahme erklären (Rabe et al. 2004).

Darüber hinaus zeigte sich in unserer Studie aber ein deutlicher Einfluss des Schweregrads der Leberzirrhose auf das Wachstum von Erregern in Magen und Rachen. So fand sich in der vorliegenden Studie bei 76% der Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose Wachstum im Magensaft im Vergleich zu 51% der Patienten im Stadium Child A. In einer weiteren Analyse des Keimspektrums fanden sich dabei insbesondere grampositive signifikant häufiger im Magensaft von Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose im Vergleich zu Patienten mit einer Leberzirrhose Child A. Dies könnte mit erklären, warum Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose häufiger an Pneumonien und Sepsis versterben (Foreman et al. 2003; Rabe et al. 2004) da eine pathologische Besiedelung mit Keimen im Magen mit einem erhöhten Risiko für Pneumonien, bakterielle Translokation und Sepsis assoziiert ist (Apte et al. 1992; MacFie et al. 1999; Torres et al. 1996). Darüber hinaus spielt wie eingangs ausgeführt bei Leberzirrhotikern möglicherweise die bakterielle Translokation eine besondere Rolle in der Pathogenese der bakteriellen Pneumonie. So zeigen Studien, dass Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose etwa 5 mal so häufig wie Patienten mit einer Leberzirrhose Child A oder B eine bakterielle Translokation aufweisen (Cirera et al. 2001; Yeh et al. 2003). Interessanterweise sind hierbei insbesondere Erreger wie *Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*, welche auch

Erreger von beatmungsassoziierten Pneumonien sein können, zur Translokation befähigt.

Bei Leberzirrhotikern wurde eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz in verschiedenen Studien als besonderer Risikofaktor für Tod nach Aufnahme einer intensivstationären Behandlung herausgearbeitet (Becker et al. 1995; Jenq et al. 2007; Teh et al. 2007; Wehler et al. 2001). In unserer Untersuchung konnten wir nur einen schwachen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Kreatininwert und der mikrobiellen Fehlbesiedelung von Magen und Rachen bei Patienten mit Leberzirrhose feststellen. Da die Untersuchung des Einflusses der Niereninsuffizienz auf die mikrobielle Fehlbesiedelung nicht das primäre Untersuchungsziel dieser Arbeit war, wurde in der Planung der Studie lediglich das Kreatinin als Surrogatmarker der Nierenfunktion festgehalten. Der Kreatininwert allein spiegelt die tatsächliche Nierenfunktion jedoch schlecht wider (Baxmann et al. 2008), so dass unsere Ergebnisse diesbezüglich kritisch zu betrachten sind.

#### *4.1.2 Aufnahmestatus*

Korrespondierend zu anderen Studien konnten wir in der vorliegenden Studie zeigen, dass die Dauer des stationären Aufenthalts die Keimbesiedelung von Magensaft und Rachen beeinflusst (Garrouste-Orgeas et al. 1997; Safdar, Maki 2002). Patienten welche unter stationären Bedingungen untersucht wurden, wiesen häufiger pathologisches Keimwachstum in Magen und Rachen auf als Patienten, welche ambulant untersucht wurden. Dabei waren die Unterschiede in den Subgruppenanalysen nur für die lebergesunden Patienten signifikant. So zeigten stationär untersuchte lebergesunde Patienten signifikant häufiger (55% vs. 0%) pathologisches Wachstum im Rachen auf als ambulante Patienten.

Bei Patienten mit Leberzirrhose zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei auffallend hohen pathologischen Besiedelungsraten von Magen und Rachen bei ambulanten Patienten. Unseres Wissens nach ist unsere Studie die erste Studie, die bakterielle Fehlbesiedelung von Magen und Rachen bei Patienten mit Leberzirrhose untersucht. Allerdings gibt es mehrere Studien, welche die bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms bei Patienten mit Leberzirrhose untersucht haben. Hier zeigt sich, dass

Patienten mit einer Leberzirrhose deutlich häufiger eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms aufweisen als Patienten ohne Leberzirrhose (Bauer et al. 2001; Chang et al. 1998; Morencos et al. 1995). Somit unterliegen Patienten mit einer Leberzirrhose unabhängig vom Aufnahmezustand aufgrund der bereits vorliegenden Prädisposition für eine bakterielle Fehlbesiedelung des Gastrointestinaltraktes einem besonderen Infektionsrisiko.

#### *4.1.3 Antibiotika*

Im gesamten untersuchten Patientenkollektiv ließ sich eine pathologisch veränderte oropharyngeale Flora unter Antibiotika-Einnahme nachweisen. Dies korrespondiert mit früheren Studien, welche eine Veränderung der Oropharyngealen Flora unter Antibiotikaeinnahme beschreiben (Adamsson et al. 1997; Koning et al. 2008; Malhotra-Kumar et al. 2007; Matute et al. 2002; Safdar, Maki 2002; Sullivan et al. 2001). In unserer Studie zeigte sich vor allem eine Veränderung der Rachenflora bei lebergesunden Patienten. Hier kam es zu einer deutlich häufigeren, wenngleich nicht statistisch signifikanten, pathologischen Besiedelung mit *Candida albicans*, wie dies auch in anderen Körperregionen der Fall ist, zum Beispiel der häufig vorkommenden *Candida albicans* Vulvovaginitis nach Antibiotikaeinnahme (Pirodda et al. 2004).

Unbeeinflusst von der Antibiotikatherapie zeigte sich die Keimbesiedelung des Magens bei Patienten mit Leberzirrhose und lebergesunden Kontrollen. Man könnte vermuten, dass eine antibiotische Therapie ähnlich wie auch im Rachen die Besiedelung des Magens mit Pilzen begünstigt. Die von uns durchgeführte Studie lieferte jedoch keinen Anhalt hierfür.

#### *4.1.4 Protonenpumpeninhibitoren*

In der vorliegenden Studie wurde deutlich, dass die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren die Keimansiedelung im Magen begünstigt. Wenngleich im Gesamtkollektiv Patienten mit einem Protonenpumpenhemmer ähnlich häufig eine bakterielle Fehlbesiedelung von Magen oder Rachen aufwies wie Patienten ohne Einnahme eines Protonenpumpenhemmer, so zeigten sich im Kollektiv der Leberzirrhosiker Unterschiede. Bei 63% der Leberzirrhosepatienten, die mit einem

Säureblocker behandelt wurden ließen sich grampositive Erreger im Magensaft nachweisen, signifikant weniger als bei Patienten ohne PPI. Durch die Blockade der  $H^+/K^+$ -ATPase kommt es zur Hemmung der Salzsäuresekretion im Magen und der gastrale pH-Wert kann Werte über 4 erreichen. Normalerweise stellt der saure Magensaft eine effiziente Barriere für bakterielle Überwucherung des oberen Intestinums dar (Drasar et al. 1969; Howden, Hunt 1987; Marshall 1999). Die Anhebung des pH-Werts im Magen führt nun gehäuft zu einer vermehrten Besiedelung des normalerweise keimfreien oberen intestinalen Trakts mit Bakterien. Indirekt konnte dieser Zusammenhang auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Der Zusammenhang zwischen gastraler Säuresekretion und einem erhöhten Pneumonierisiko wurde, wie eingangs erwähnt, wiederholt gezeigt (Apte et al. 1992; Cook et al. 1996; Driks et al. 1987; Eddleston et al. 1991; Kappstein et al. 1991; O'Keefe et al. 1998; Prod'hom et al. 1994; Tryba, Cook 1995). Somit tragen Leberzirrhotiker aufgrund der häufigen Einnahme von Protonenpumpenhemmern ein erhöhtes Pneumonierisiko mit sich.

Unabhängig von der Einnahme eines Antazidums, beeinträchtigt jedoch auch eine Leberzirrhose an sich den Magen-pH, und bedingt damit eine Erhöhung der bakteriellen Fehlbesiedelung. In der Studie von Nam et al. konnte bei Patienten mit einer Leberzirrhose verglichen mit einem lebergesunden Patientenkollektiv, unabhängig von der Einnahme eines Antazidums, ein erhöhter pH-Wert des Magens festgestellt werden (Nam et al. 2004). In unserer Studie wurde der pH-Wert als eigener Parameter nicht erfasst, allerdings fanden sich korrespondierend dazu hohe Raten an Keimbesiedelung (66,3% der Fälle) bei Patienten mit Leberzirrhose, wenn man davon ausgeht, dass der Magensaft bei gesunden Patienten nahezu steril ist (Marshall 1999).

Im lebergesunden Patientenkollektiv konnte in der vorliegenden Studie der Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Protonenpumpenhemmers und dem Nachweis von grampositiven Bakterien im Magensaft nicht nachgewiesen werden. Bei 25 lebergesunden Patienten mit Protonenpumpenhemmer in der Medikation zeigte sich bei 10 Wachstum grampositiver Bakterien im Magensaft ( $p=0,678$ ). Diese Feststellungen führen zu der Hypothese, dass das Vorliegen einer Leberzirrhose verbunden mit der

Einnahme eines Protonenpumpenhemmers ein besonderes Risiko für die Besiedelung des Magens mit grampositiven Keimen darstellt.

## **4.2 Prävention der beatmungsassoziierten Pneumonie**

### *4.2.1 Enterale Ernährung*

Leberkranke Patienten leiden sehr häufig unter einem geschwächten Immunsystem (Rimola et al. 1984) und unter bakterieller Überwucherung des Gastrointestinaltrakts. Die bakterielle Translokation ist hierbei von klinisch großer Relevanz und möglicherweise auch einer der Gründe für die schlechten Überlebensraten von Patienten mit Leberzirrhose im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung. Vor diesem Hintergrund sind die Vorteile einer enteralen Ernährung im Vergleich mit einer parenteralen Nährstoffzufuhr (Radrizzani et al. 2006) von beatmeten Patienten in Erwägung zu ziehen. Eine ausgewogene physiologische bakterielle Darmbesiedelung wird unter anderem durch eine gesunde Peristaltik aufrechterhalten, welche wiederum durch eine physiologische Passage von Nahrung durch den Magen-Darm-Trakt angeregt wird. Diese Tatsachen sprechen für eine enterale Ernährung von beatmeten Patienten, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

### *4.2.2 Selektive Darmdekontamination*

Gleiches könnte für die selektive Darmdekontamination zutreffen. Diese soll zwar in erster Linie die Inzidenz beatmungsassoziiertes Pneumonien herabsetzen (Krueger et al. 2003), könnte möglicherweise aber auch eine Rolle bei der Prävention der bakteriellen Translokation spielen (Rasaratnam et al. 2004), da auch hier die bakterielle Überwucherung des intestinalen Trakts von entscheidender Bedeutung ist.

### *4.2.3 Invasive Diagnostik und Therapie*

Darüber hinaus gilt es zu bedenken, dass invasive Eingriffe im Rahmen der Diagnostik oder der Therapie der Leberzirrhose auch immer ein erhöhtes Infektionsrisiko mit sich bringen. Carey et al. konnten einen Zusammenhang zwischen invasiven Eingriffen bei Patienten mit Leberzirrhose und dem Vorkommen einer spontan bakteriellen Peritonitis nachweisen (Carey et al. 1986). So tragen beispielsweise Verfahren wie endoskopische

Untersuchungen, das Einbringen von Venenverweilkanülen oder zentralen Kathetern, Leberbiopsien oder Aszites- und Pleurapunktionen immer die Gefahr einer Infektion. Diese Interventionen sind bei Patienten mit Leberzirrhose jedoch häufig unvermeidbar und so kommt auch hier, vor allem im Hinblick auf den oftmals schlechten Immunstatus dieser Patienten, dem sterilen Arbeiten eine besondere Bedeutung zu.

#### *4.2.4 Beatmungstechnik*

Bei der Pathogenese von beatmungsassoziierten Pneumonien spielen natürlich die Intubation und die darauf folgende Zeit der künstlichen Beatmung eine besondere Rolle. Wie bereits einleitend dargestellt kommt es hier häufig zu einem gastroösophagealen Reflux und danach zur Aspiration von womöglich keimbesiedeltem Magensaft, oder der endotracheale Tubus kommt im Bereich des Oropharynx in Kontakt mit pathogenen Keimen, die dann in den Bereich distal der Stimmbänder verschleppt werden und hier zu Infektionen führen können. Aber nicht nur der eigentliche Akt der Intubation birgt ein Risiko für die Entstehung einer Pneumonie, sondern auch der Verlauf der künstlichen Beatmung. So sammeln sich Sekrete wie Speichel oder Schleim gerne im Bereich oberhalb des Cuffs des Tubus an (Greene et al. 1994). Diese können kontaminiert sein oder sich im Laufe der Zeit infizieren und am Cuff entlang in die unteren Atemwege rinnen und dort eine Lungenentzündung hervorrufen (Isakow, Kollef 2006). Aufgrund dieser Erkenntnisse gibt es einige präventive Maßnahmen durch die die Entwicklung einer beatmungsassoziierten Pneumonie womöglich in einigen Fällen verhindert werden kann. Dazu zählen insbesondere die Hochlagerung des Oberkörpers des beatmeten Patienten von um 30 – 45° Grad (Orozco-Levi et al. 1995; Torres et al. 1992), und regelmäßige Sedierungspausen (Brook et al. 1999; Kress et al. 2000; Marelich et al. 2000).

## 5 Zusammenfassung

Leberzirrhotiker, die sich einer intensivmedizinischen Behandlung unterziehen müssen, haben eine schlechte Prognose. Hierbei korreliert das Risiko, trotz intensivmedizinischer Betreuung zu versterben, mit dem Child-Pugh-Score. Todesursachen sind, neben leberassoziierten Ursachen, häufig Infektionen, insbesondere beatmungsassoziierter Pneumonien. Der Gastrointestinaltrakt als Reservoir für Keime, die durch Aspiration oder bakterielle Translokation mit hämatogener Aussaat in die Lunge gelangen können, spielt dabei eine wichtige Rolle. Daher sollte in dieser Studie geklärt werden, ob der Schweregrad der Leberzirrhose mit der Keimbeseidlung des Magens oder mit einer pathologischen oropharyngealen Flora zusammenhängt und dies somit eine Ursache für häufige Pneumonien bei beatmeten Patienten mit Leberzirrhose darstellen könnte.

In dieser prospektiven Studie wurden zwischen 2004 und 2007 insgesamt 101 Patienten mit Leberzirrhose und 33 lebergesunde Patienten untersucht. Diese wiederum konnten anhand der Child-Pugh-Kriterien in 39 Child-A-Zirrhotiker, 35 Child-B-Zirrhotiker und 27 Child-C-Zirrhotiker unterteilt werden. Im Rahmen einer bei diesen Patienten durchgeführten Gastroskopie wurde Magensaft gewonnen und ein Abstrich des Rachens angefertigt. Beides wurde mikrobiologisch auf Bakterien- und Pilzwachstum untersucht, relevantes Wachstum wurde hierbei definiert als Wachstum, das nicht zur physiologischen Standortflora gehört.

Das mediane Patientenalter lag bei 54 Jahren (19-94). 61% der Patienten waren männlich, 62% der Patienten wurden stationär behandelt. Die Leberzirrhotiker unterschieden sich von der Kontrollgruppe hinsichtlich Alter, Geschlecht, Aufnahmezustand und Einnahme von Protonenpumpenhemmern und Antibiotika nicht. Relevantes pathologisches Wachstum wurde in der Gruppe der Leberzirrhotiker (Magensaft 66%; Rachen 48%) ähnlich häufig gefunden wie in der Kontrollgruppe (Magensaft 58%,  $p=0.406$ ; Rachen 36%,  $p=0.314$ ).

In der statistischen Analyse zeigten sich eine fortgeschrittene Leberzirrhose, eine stationäre Behandlung und die Einnahme eines Antibiotikums oder Protonenpumpen-

hemmers als relevante Risikofaktoren für eine pathologische Besiedelung von Magen und Rachen.

Die schlechten Überlebensraten intensivpflichtiger Patienten mit Leberzirrhose sind durch die Ergebnisse unserer Studie zum Teil erklärbar. Aufgrund der hier gefundenen hohen Raten bakterieller Fehlbesiedelung weisen Leberzirrhotiker möglicherweise in der Tat eine Prädisposition für Infekte, wie zum Beispiel beatmungsassoziierte Pneumonien auf. Zur Reduktion der beatmungsassoziierten Pneumonie erscheinen insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose Maßnahmen vor und während der künstlichen Beatmung besonders wichtig zu sein. Dazu zählen unter anderem eine enterale Ernährung zur Reduktion des Translokationsrisikos von Mikroben aus dem Gastrointestinaltrakt, eine Lagerung in 30 – 45° aufgerichtetem Oberkörper und Sedierungspausen zur Minimierung von gastralem Reflux und Mikroaspirationen nach erfolgter Intubation.

## 6 Literatur

- Adamsson I, Edlund C, Sjostedt S, Nord CE. Comparative effects of cefadroxil and phenoxymethylpenicillin on the normal oropharyngeal and intestinal microflora. *Infection* 1997; 25: 154-158
- Aggarwal A, Ong JP, Younossi ZM, Nelson DR, Hoffman-Hogg L, Arroliga AC. Predictors of mortality and resource utilization in cirrhotic patients admitted to the medical ICU. *Chest* 2001; 119: 1489-1497
- Albillos A, de la Hera A, Gonzalez M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, Ruiz-del-Arbol L, Alvarez-Mon M. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003; 37: 208-217
- Alcon A, Fabregas N, Torres A. Pathophysiology of pneumonia. *Clin Chest Med* 2005; 26: 39-46
- American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416
- Apte NM, Karnad DR, Medhekar TP, Tilve GH, Morye S, Bhave GG. Gastric colonization and pneumonia in intubated critically ill patients receiving stress ulcer prophylaxis: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1992; 20: 590-593
- Bauer TM, Steinbruckner 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
- Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, Heilberg IP. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 348-354
- Becker RB, Zimmerman JE, Knaus WA, Wagner DP, Seneff MG, Draper EA, Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD. The use of APACHE III to evaluate ICU length of stay, resource use, and mortality after coronary artery by-pass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1995; 36: 1-11
- Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979; 23: 403-411
- Bonten MJ. Controversies on diagnosis and prevention of ventilator-associated pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 199-204

- Bonten MJ, Bergmans DC, Ambergen AW, de Leeuw PW, van der Geest S, Stobberingh EE, Gaillard CA. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1339-1346
- Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 309-319
- Bortz J, Lienert G. *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Ein praktischer Leitfaden für die Analyse kleiner Stichproben*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 1998
- Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, Boccia S, Colloredo-Mels G, Corigliano P, Fornaciari G, Marengo G, Pistara R, Salvagnini M, Sangiovanni A. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 41-48
- Brann OS. Infectious complications of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 285-292
- Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817-822
- Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, Kollef MH. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27: 2609-2615
- Cameron JL, Reynolds J, Zuidema GD. Aspiration in patients with tracheostomies. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 136: 68-70
- Carey WD, Boayke A, Leatherman J. Spontaneous bacterial peritonitis: clinical and laboratory features with reference to hospital-acquired cases. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 1156-1161
- Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 874-880
- Castera L, Pauwels A, Levy VG. Prognostic indicators in patients with liver cirrhosis admitted to an intensive care unit. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20: 263-268
- Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93: 318-324

- Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998; 28: 1187-1190
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903
- Child C, Turcotte J. *Surgery and portal hypertension*. Philadelphia: Saunders, 1964
- Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taura P, Fuster J, Garcia-Valdecasas JC, Lacy A, Suarez MJ, Rimola A, Rodes J. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 34: 32-37
- Cook D, De Jonghe B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: evidence from randomized trials. *Jama* 1998; 279: 781-787
- Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, Peters S, Rutledge F, Griffith L, McLellan A, Wood G, Kirby A. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 791-797
- Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, Tryba M. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *Jama* 1996; 275: 308-314
- Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. *Chest* 1995; 108: 1S-16S
- Craven DE, Steger KA. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996. *Semin Respir Infect* 1996; 11: 32-53
- Davis K, Jr., Johannigman JA, Campbell RS, Marraccini A, Luchette FA, Frame SB, Branson RD. The acute effects of body position strategies and respiratory therapy in paralyzed patients with acute lung injury. *Crit Care* 2001; 5: 81-87
- Dore P, Robert R, Grollier G, Rouffineau J, Lanquetot H, Charriere JM, Fauchere JL. Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1292-1298
- Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 1851-1858
- Drasar BS, Shiner M, McLeod GM. Studies on the intestinal flora. I. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons. *Gastroenterology* 1969; 56: 71-79

- Driks MR, Craven DE, Celli BR, Manning M, Burke RA, Garvin GM, Kunches LM, Farber HW, Wedel SA, McCabe WR. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. *N Engl J Med* 1987; 317: 1376-1382
- du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, Lisbon A. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. *Lancet* 1982; 1: 242-245
- Eddleston JM, Vohra A, Scott P, Tooth JA, Pearson RC, McCloy RF, Morton AK, Doran BH. A comparison of the frequency of stress ulceration and secondary pneumonia in sucralfate- or ranitidine-treated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1991; 19: 1491-1496
- El-Solh AA, Aquilina AT, Dhillon RS, Ramadan F, Nowak P, Davies J. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1038-1043
- El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 645-651
- Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest* 2003; 124: 1016-1020
- Frances R, Rodriguez E, Munoz C, Zapater P, De la ML, Ndongo M, Perez-Mateo M, Such J. Intracellular cytokine expression in peritoneal monocyte/macrophages obtained from patients with cirrhosis and presence of bacterial DNA. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 45-51
- Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 1995; 108: 1835-1841
- Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, Schlemmer B. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1647-1655
- Goldfarb G, Nouel O, Poynard T, Rueff B. Efficiency of respiratory assistance in cirrhotic patients with liver failure. *Intensive Care Med* 1983; 9: 271-273
- Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1122-1128
- Greene R, Thompson S, Jantsch HS, Teplick R, Cullen DJ, Greene EM, Whitman GJ, Hulka CA, Llewellyn HJ. Detection of pooled secretions above endotracheal-tube cuffs: value of plain radiographs in sheep cadavers and patients. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 1333-1337

- Guarner C, Runyon BA, Young S, Heck M, Sheikh MY. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol* 1997; 26: 1372-1378
- Hanisch EW, Encke A, Naujoks F, Windolf J. A randomized, double-blind trial for stress ulcer prophylaxis shows no evidence of increased pneumonia. *Am J Surg* 1998; 176: 453-457
- Heyland DK, Drover JW, Dhaliwal R, Greenwood J. Optimizing the benefits and minimizing the risks of enteral nutrition in the critically ill: role of small bowel feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: S51-55; discussion S56-57
- Hijazi MH, MacIntyre NR. Advances in infection control: ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21: 245-262
- Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 481-487
- Howden CW, Hunt RH. Relationship between gastric secretion and infection. *Gut* 1987; 28: 96-107
- Isakow W, Kollef MH. Preventing ventilator-associated pneumonia: an evidence-based approach of modifiable risk factors. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 5-17
- Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, Lin CY, Yang C, Liu NJ, Lien JM, Chen YC, Fang JT, Chen PC, Yang CW. RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1921-1930
- Johanson WG, Jr., Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972; 77: 701-706
- Kallet RH, Quinn TE. The gastrointestinal tract and ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005; 50: 910-921; discussion 921-913
- Kappstein I, Schulgen G, Friedrich T, Hellinger P, Benzing A, Geiger K, Daschner FD. Incidence of pneumonia in mechanically ventilated patients treated with sucralfate or cimetidine as prophylaxis for stress bleeding: bacterial colonization of the stomach. *Am J Med* 1991; 91: 125S-131S
- Keenan SP. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Jama* 2000; 284: 2376-2378
- Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 1999; 340: 627-634

- Kollef MH. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respir Care* 2005; 50: 714-721; discussion 721-714
- Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest* 1999; 116: 1339-1346
- Koning CJ, Jonkers DM, Stobberingh EE, Mulder L, Rombouts FM, Stockbrugger RW. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 178-189
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471-1477
- Krueger WA, Heininger A, Unertl KE. Selective digestive tract decontamination in intensive care medicine. Fundamentals and current evaluation. *Anaesthesist* 2003; 52: 142-152.
- Lee KC, Chiang AA. The outcome of terminal liver cirrhosis patients requiring mechanical ventilation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1997; 59: 88-94
- Lim WS, Macfarlane JT. A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 18: 362-368
- Llovet JM, Bartoli R, Planas R, Cabre E, Jimenez M, Urban A, Ojanguren I, Arnal J, Gassull MA. Bacterial translocation in cirrhotic rats. Its role in the development of spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 1994; 35: 1648-1652
- Lombardo L, Capaldi A, Poccardi G, Vineis P. Peripheral blood CD3 and CD4 T-lymphocyte reduction correlates with severity of liver cirrhosis. *Int J Clin Lab Res* 1995; 25: 153-156
- MacFie J, O'Boyle C, Mitchell CJ, Buckley PM, Johnstone D, Sudworth P. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. *Gut* 1999; 45: 223-228
- Mahul P, Auboyer C, Jospe R, Ros A, Guerin C, el Khouri Z, Galliez M, Dumont A, Gaudin O. Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 1992; 18: 20-25
- Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007; 369: 482-490
- Marellich GP, Murin S, Battistella F, Inciardi J, Vierra T, Roby M. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care

- practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 118: 459-467
- Marshall JC. Gastrointestinal flora and its alterations in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 405-411
- Matute AJ, Schurink CA, Krijnen RM, Florijn A, Rozenberg-Arska M, Hoepelman IM. Double-blind, placebo-controlled study comparing the effect of azithromycin with clarithromycin on oropharyngeal and bowel microflora in volunteers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 427-431
- Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2000; 321: 1103-1106
- Moreau R, Hadengue A, Soupison T, Kirstetter P, Mamzer MF, Vanjak D, Vauquelin P, Assous M, Sicot C. Septic shock in patients with cirrhosis: hemodynamic and metabolic characteristics and intensive care unit outcome. *Crit Care Med* 1992; 20: 746-750
- Morencos FC, de las Heras Castano G, Martin Ramos L, Lopez Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1252-1256
- Nam YJ, Kim SJ, Shin WC, Lee JH, Choi WC, Kim KY, Han TH. Gastric pH and *Helicobacter pylori* infection in patients with liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2004; 10: 216-222
- Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, Brigada P, Fracchia C, Rubini F. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 721-728
- Navasa M, Rimola A, Rodes J. Bacterial infections in liver disease. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 323-333
- Niederman MS, Craven DE. Devising strategies for preventing nosocomial pneumonia--should we ignore the stomach? *Clin Infect Dis* 1997; 24: 320-323
- Nourdine K, Combes P, Carton MJ, Beuret P, Cannamela A, Ducreux JC. Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med* 1999; 25: 567-573
- O'Keefe GE, Gentilello LM, Maier RV. Incidence of infectious complications associated with the use of histamine<sub>2</sub>-receptor antagonists in critically ill trauma patients. *Ann Surg* 1998; 227: 120-125

- Opferkuch W, Tauchnitz C. Pneumonien. In: H. Hahn, D. Falke, P. Klein, Hrsg. Medizinische Mikrobiologie. Berlin: Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1994: 522 - 527
- Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, Piera C, el-Ebiary M, de la Bellacasa JP, Rodriguez-Roisin R. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1387-1390
- Pickworth KK, Falcone RE, Hoogbeem JE, Santanello SA. Occurrence of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: a comparison of sucralfate and ranitidine. *Crit Care Med* 1993; 21: 1856-1862
- Pirotta M, Gunn J, Chondros P, Grover S, O'Malley P, Hurley S, Garland S. Effect of lactobacillus in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial. *Bmj* 2004; 329: 548
- Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, Perneger TV. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet* 2000; 356: 1307-1312
- Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chiolerio R, Schaller MD, Perret C, Spinnler O, Blondel J, Siegrist H, Saghafi L, Blanc D, Francioli P. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 120: 653-662
- Rabe C, Schmitz V, Paashaus M, Musch A, Zickermann H, Dumoulin FL, Sauerbruch T, Caselmann WH. Does intubation really equal death in cirrhotic patients? Factors influencing outcome in patients with liver cirrhosis requiring mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1564-1571
- Radrizzani D, Bertolini G, Facchini R, Simini B, Bruzzone P, Zanforlin G, Tognoni G, Iapichino G. Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1191-1198. Epub 2006 Jun 1121.
- Rasaratnam B, Connelly N, Chin-Dusting J. Nitric oxide and the hyperdynamic circulation in cirrhosis: is there a role for selective intestinal decontamination? *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 425-434.
- Rello J, Sonora R, Jubert P, Artigas A, Rue M, Valles J. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 111-115
- Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Piera C, Rodes J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 1984; 4: 53-58

- Runyon BA, Borzio M, Young S, Squier SU, Guarner C, Runyon MA. Effect of selective bowel decontamination with norfloxacin on spontaneous bacterial peritonitis, translocation, and survival in an animal model of cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 1719-1724
- Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1994; 21: 792-796
- Ryan P, Dawson J, Teres D, Celoria G, Navab F. Nosocomial pneumonia during stress ulcer prophylaxis with cimetidine and sucralfate. *Arch Surg* 1993; 128: 1353-1357
- Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002; 136: 834-844
- Schlichting P, Christensen E, Fauerholdt L, Poulsen H, Juhl E, Tygstrup N. Main causes of death in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 881-888
- Shellman RG, Fulkerson WJ, DeLong E, Piantadosi CA. Prognosis of patients with cirrhosis and chronic liver disease admitted to the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1988; 16: 671-678
- Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Outcome of patients with cirrhosis requiring intensive care unit support: prospective assessment of predictors of mortality. *J Gastroenterol* 1998; 33: 73-79
- Sobhonslidsuk A, Roongpisuthipong C, Nantiruj K, Kulapongse S, Songchitsomboon S, Sumalnop K, Bussagorn N. Impact of liver cirrhosis on nutritional and immunological status. *J Med Assoc Thai* 2001; 84: 982-988
- Stout J, Yu VL, Vickers RM, Shonnard J. Potable water supply as the hospital reservoir for Pittsburgh pneumonia agent. *Lancet* 1982; 1: 471-472
- Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 101-114
- Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53: 1-36
- Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, Talwalkar JA, Kim WR, Kamath PS. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1261-1269
- Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005; 54: 556-563

- Thomason MH, Payseur ES, Hakenewerth AM, Norton HJ, Mehta B, Reeves TR, Moore-Swartz MW, Robbins PI. Nosocomial pneumonia in ventilated trauma patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, antacid, and ranitidine. *J Trauma* 1996; 41: 503-508
- Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, Celis R, Rodriguez-Roisin R. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 523-528
- Torres A, El-Ebiary M, Soler N, Monton C, Fabregas N, Hernandez C, Alp E, Voss A, Marshall JC, Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, Schlemmer B, Cade JF, McOwat E, Siganporia R, Keighley C, Presneill J, Sinickas V, Viani F, Siegrist HH, Pignatelli B, Cederberg C, Idstrom JP, Verdu EF, Fried M, Blum AL, Armstrong D. Stomach as a source of colonization of the respiratory tract during mechanical ventilation: association with ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 1996; 9: 1729-1735.
- Torres A, Gatell JM, Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 137-141
- Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, Piera C, Puig de la Bellacasa J, Cobos A, Lomena F, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116: 540-543
- Tryba M, Cook DJ. Gastric alkalinization, pneumonia, and systemic infections: the controversy. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995; 210: 53-59
- Valles J, Artigas A, Rello J, Bonsoms N, Fontanals D, Blanch L, Fernandez R, Baigorri F, Mestre J. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 179-186
- Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology* 2001; 34: 255-261
- Weinstein RA. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. *Am J Med* 1991; 91: 179S-184S
- Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567-580
- World Health Organization Department of Measurement and Health Information, 2004: Causes of Death Report. <http://www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bodgbd-deathdalyestimates.xls> (Zugriffsdatum: 21.01.2008)

- Xing T, Li L, Cao H, Huang J. Altered immune function of monocytes in different stages of patients with acute on chronic liver failure. *Clin Exp Immunol* 2007; 147: 184-188
- Yeh DC, Wu CC, Ho WM, Cheng SB, Lu IY, Liu TJ, P'Eng F K. Bacterial translocation after cirrhotic liver resection: a clinical investigation of 181 patients. *J Surg Res* 2003; 111: 209-214
- Yu VL, Kroboth FJ, Shonnard J, Brown A, McDearman S, Magnussen M. Legionnaires' disease: new clinical perspective from a prospective pneumonia study. *Am J Med* 1982; 73: 357-361
- Zauner C, Schneeweiss B, Schneider B, Madl C, Klos H, Kranz A, Ratheiser K, Kramer L, Lenz K. Short-term prognosis in critically ill patients with liver cirrhosis: an evaluation of a new scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 517-522

## **7 Danksagungen**

Herrn PD Dr. C. Rabe möchte ich für die Betreuung meiner Dissertation herzlich danken.

Außerdem bedanke ich mich bei dem Team der Endoskopie der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn für die freundliche Zusammenarbeit.