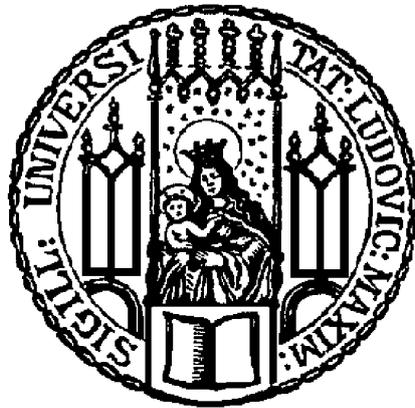


---

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Frau Prof. Dr. med. Julia Mayerle

**Evaluation einer geeigneten kalkulierten  
antibiotischen Therapie bei Patienten mit  
Leberzirrhose und spontan bakterieller Peritonitis**



Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Hanwei Li  
aus Zunyi, Guizhou, China  
2021

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Christian J. Steib

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Veit Gülberg  
Prof. Dr. med. Norbert Grüner

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.01.2021

---

## Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Evaluation einer geeigneten kalkulierten antibiotischen Therapie bei Patienten mit Leberzirrhose und spontan bakterieller Peritonitis“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen, keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 07.01.2020

Hanwei Li

---

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Eidesstattliche Versicherung.....	4
1 Abkürzungsverzeichnis.....	5
2 Publikationsliste.....	6
3 Eigener Beitrag.....	6
4 Einleitung.....	7
4.1 Hintergrund und Ziel.....	7
4.2 Keimspektrum.....	9
4.3 MDROs und ihre klinischen Konsequenzen.....	9
4.4 Pharmakologische Überlegungen.....	10
4.5 Wirtschaftlicher Aspekt.....	12
5 Zusammenfassung.....	13
6 Summary.....	17
7 Veröffentlichung I.....	20
8 Veröffentlichung II.....	21
9 Literaturverzeichnis.....	22
10 Danksagung.....	28

---

## 1 Abkürzungsverzeichnis:

ACLF	Akut-auf-chronisches Leberversagen
AST	Antimicrobial Susceptibility Testing = antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfung
EASL	Europäische Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Lactamasen
EUCAST	Europäische Kommission der antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung
MDRO	Multi-resistente Organismen
MHK	Minimale Hemmkonzentration
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis

---

## 2 Publikationsliste

### 2.1 Veröffentlichung I

Wieser A<sup>\*</sup>, Li H<sup>\*</sup>, Zhang J, Mayerle J, Gerbes AL, Steib CJ, et al. Evaluating the best empirical antibiotic therapy in patients with acute-on-chronic liver failure and spontaneous bacterial peritonitis. Dig Liver Dis. 2019;51:1300-1307.

\* These authors contributed equally.

### 2.2 Veröffentlichung II

Li H<sup>\*</sup>, Wieser A<sup>\*</sup>, Zhang J, Mayerle J, Gerbes AL, Steib CJ, et al. Patients with cirrhosis and SBP: increase in multidrug-resistant organisms and complications. Eur J Clin Invest. 2020 Feb;50(2):e13198.

\* These authors contributed equally.

## 3 Eigener Beitrag

Der Autor war an Studienkonzept und -design, Datenerfassung, Datenanalyse, Interpretation der Daten, Erstellung der Abbildungen und Verfassen der Manuskripte maßgeblich beteiligt, somit der Autor die erste Autorschaft bei den beiden Publikationen mit PD Dr. Wieser geteilt hat.

---

## 4 Einleitung

### 4.1 Hintergrund und Ziel

Die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine intraabdominelle Infektion ohne chirurgisch sanierbaren Fokus gemäß der neuen Leitlinie der EASL (Europäische Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber) von 2018 [1]. Aufgrund der erhöhten Durchlässigkeit der Darmwand bei Patienten mit Leberzirrhose wandern pathogene Keime vom Darmlumen in die Bauchhöhle und können eine SBP verursachen [2]. Eine portale Hypertonie, die zu Stauungen und Ödemen der Darmwand führt, könnte die bakterielle Translokation zu regionalen Lymphknoten und systemischem Kreislauf fördern [3].

Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF) ist eine relativ neu beschriebene Entität [4-8]. Es beschreibt eine akute Entwicklung einer oder mehrerer schwerwiegender Komplikationen einer chronischen Lebererkrankung (z. B. Aszites, hepatische Enzephalopathie, gastrointestinale Blutung) [4]. Infektionen sind häufige Risikofaktoren für die Entwicklung eines ACLF. Es gibt aber auch ein ACLF ohne Infektion. Dieser Sachverhalt ist bislang nicht abschließend geklärt. Alkohol- und Arzneimittelinduzierter Leberschaden wurden in manchen Literaturen als die Ursachen diskutiert [1, 9, 10]. Das ACLF ist aber insgesamt mit einer hohen Mortalität assoziiert (Mortalität 20-80%, je nach ACLF-Grad) [4, 11, 12]. Patienten mit Leberzirrhose und spontan bakterieller Peritonitis haben eine 30-Tage-Mortalität von etwa 20–40% [13-18]. Bislang war aber unklar, ob die Patienten mit einem ACLF, das insbesondere durch eine SBP getriggert wurde, von einer aggressiveren kalkulierten antibiotischen Therapie profitieren. Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, die Patienten mit Leberzirrhose, ACLF und SBP systematisch zu untersuchen.

---

Im Falle einer SBP, sollte die antibiotische Therapie unmittelbar begonnen werden [1, 10]. Diese antimikrobielle Behandlung wird als kalkulierte antibiotische Therapie bezeichnet [1, 10]. Da diese Behandlung die Prognose verbessern kann, aber wahrscheinlich die Antibiotikaresistenz erhöht und Nebenwirkungen bei den Patienten hervorruft, wird eine antibiotische Therapie auf der Grundlage der am häufigsten isolierten Erreger und ihres Resistenzprofils empfohlen [1, 10].

Als Erreger im Aszites von SBP-Patienten wurden hauptsächlich gramnegative Bakterien beschrieben [19-21]. Dementsprechend ist ein Cephalosporin der dritten Generation eine häufig eingesetzte kalkulierte antibiotische Therapie bei Patienten mit SBP [19-21].

In den letzten Jahren wurde jedoch wiederholt über einen erhöhten Anteil an grampositiven Bakterien und multi-resistenten Organismen (MDROs) berichtet [22-26], insbesondere bei Patienten mit nosokomial erworbener SBP [22, 24, 25]. Das wiederum führt zu einer höheren Mortalität und einer Verschlechterung der Prognose bei dieser Patientenpopulation [22, 24, 25]. Im Gegensatz zur ambulant erworbenen SBP gibt es bei der nosokomialen SBP große Unterschiede bzgl. Antibiotikaresistenzraten zwischen den Regionen [1].

Eine prospektive Studie mit 32 Patienten in Italien ergab Hinweise darauf, dass die Kombinationstherapie mit Meropenem und Daptomycin im Vergleich zu Ceftazidim als kalkulierte antibiotische Therapie für die nosokomiale SBP signifikante höhere Ansprechraten aufwies [22]. Dies ist nicht überraschend, da Ceftazidim ohne Avibactam ein enges Spektrum aufweist [27, 28]. Daptomycin wirkt allerdings mit einer hohen Serumalbumin-Bindungsrate von 92% hauptsächlich intravaskulär und ist damit vermutlich nicht das Antibiotikum der ersten Wahl, um Keime im Aszites zu bekämpfen [29]. Insofern sahen wir einen großen Bedarf, diese Fragestellung weiter aufzuarbeiten. In unserer Studie verglichen wir deshalb die klinischen Parameter von Patienten mit sensitiver und nicht sensitiver kalkulierter

---

antibiotischer Therapie durch Anwendung einer multivariablen Regressionsanalyse unter Berücksichtigung des individuellen ACLF-Grades, um festzustellen, welche Patientengruppe am meisten von einer besonders breiten und wirksamen empirischen antimikrobiellen Mittel profitieren würde. Darüber hinaus haben wir die AST-Ergebnisse (Antimicrobial Susceptibility Testing = antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfung) von 17 häufig angewandten Antibiotika bei SBP-Patienten in den letzten 11 Jahren unter Berücksichtigung der intrinsischen Resistenzen gemäß EUCAST (Europäische Kommission der antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung) aufgearbeitet [30], um eine potentielle kalkulierte antibiotische Therapie möglichst korrekt zu erfassen.

#### **4.2 Keimspektrum**

Jüngste Veröffentlichungen in Europa und Nordamerika haben berichtet, dass die grampositiven Bakterien im Aszites von Patienten mit Leberzirrhose genauso häufig oder noch häufiger als die gramnegativen Bakterien entdeckt wurden (grampositive Bakterien: 45-65%) [18, 22, 24, 26, 31-33]. In unserer Kohorte waren grampositive Bakterien doppelt so häufig wie gramnegative Krankheitserreger, was der Epidemiologie in dieser Region entspricht.

In Ostasien überwiegen gramnegative Bakterien bei SBP-Patienten (60-85%) [25, 34-36]. Wie in Europa wurde in diesem Bereich bei nosokomialen SBP-Patienten eine erhöhte Resistenzrate gegen Cephalosporine der dritten Generation festgestellt [25, 34]. Daher sollte bei dieser Patientenpopulation eine kalkulierte antibiotische Therapie mit einem breiteren Spektrum in Betracht gezogen werden.

#### **4.3 MDROs und ihre klinischen Konsequenzen**

Wir haben auch die Hypothese aufgestellt, dass der Prozentsatz der MDROs von 2007 bis 2017 angestiegen ist. Entsprechend haben wir die möglichen klinischen Konsequenzen wie die Veränderung der stationären Mortalität und der Komplikationen in dieser retrospektiven Kohorte untersucht. Da

---

Koinfektionen auch die klinischen Ergebnisse von SBP-Patienten beeinflussen können, wurden auch Isolate von begleitenden klinisch relevanten Infektionen anderer Organe neben dem Peritoneum einbezogen.

Eine prospektive Studie in Spanien zeigte, dass MDRO mit einer höheren Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose korreliert [11]. In dieser Studie waren ESBL-Bildner (Extended-Spectrum Beta-Lactamasen) die häufigsten multiresistenten Organismen (8,7%) [11]. In unserer Forschung war *Enterococcus faecium* jedoch die häufigste MDRO (11,4%). Insbesondere bei nosokomialen SBP-Patienten lag der Anteil von *Enterococcus faecium* bei 18,8%. Dieser Unterschied impliziert, dass Meropenem, mit dem die meisten ESBL-Bildner wirksam behandelt werden können, weiterhin an einem anderen Ort wie in Spanien angewandt werden könnte. In der Münchner Umgebung könnte Meropenem jedoch bei fast 20% der nosokomialen SBP-Patienten keine ausreichende Aktivität aufweisen, da *Enterococcus faecium* intrinsisch resistent gegen Carbapeneme ist [30].

In einigen Veröffentlichungen korrelierte die nosokomiale SBP mit signifikant höheren MDRO-Raten [24, 25, 32, 37], was unseren Beobachtungen entspricht. Da fast die Hälfte unserer nosokomialen SBP-Patienten über MDROs verfügte, wiesen die meisten Antibiotika in der nosokomialen SBP-Gruppe eine signifikant niedrigere Empfindlichkeit gegenüber antimikrobiellen Substanzen auf als in der ambulant-erworbenen SBP-Gruppe.

#### **4.4 Pharmakologische Überlegungen**

Neben den In-vitro-Empfindlichkeitsraten wurden auch die pharmakologischen Eigenschaften und Nebenwirkungsprofile der potenziellen antimikrobiellen Substanzen zur Verwendung in der kalkulierten antibiotischen Therapie einer SBP berücksichtigt.

Aufgrund der schnellen Penetration und einer hohen Konzentration im Gewebe könnte Linezolid eine ideale Wahl für die Behandlung der Peritonitis sein, die durch grampositive Bakterien verursacht wird [38].

---

Pharmakokinetische Daten zeigten, dass die Konzentration von Linezolid in der Peritonealflüssigkeit 4 und 8 Stunden nach oraler Verabreichung größer als 4 mg / l war [39]. Diese Werte liegen über der für die meisten Krankheitserreger getesteten minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Linezolid [38]. Bei Patienten mit gleichzeitiger Sepsis ist dies jedoch möglicherweise nicht die beste Option, da die Wirkung eher auf die bakterio-statische Seite gerichtet ist und daher möglicherweise zu schwach ist, um die Bakteriämiekomponente ideal zu behandeln [38].

Im Gegensatz zu Linezolid weist Vancomycin aufgrund seiner großen Molekülmasse und schwachen Penetrationsfähigkeit eine geringere Konzentration im Gewebe auf [40]. Unserer Meinung nach ist es möglicherweise nicht für die Behandlung von Infektionen im Peritoneum geeignet, aber eine gute Wahl für die Sepsis [40].

Die Serumalbumin-Bindungsrate von Daptomycin kann bis zu 92% betragen [29]. Infolgedessen wird die Konzentration im Peritoneum nur 6% der im Serum betragen [41]. Aufgrund seiner bakteriziden Wirkung und hohen Konzentration im Blutkreislauf könnte es bei Bakteriämie wie Vancomycin sehr wirksam sein, bei Peritonitis jedoch weniger [41].

Sowohl Piperacillin/Tazobactam als auch Meropenem können aufgrund ihres moderaten Verteilungsvolumens und ihrer hervorragenden Penetrationsfähigkeit (0,2-0,6 l / kg) für Infektionen des Peritoneums sowie bei Bakteriämie sehr gut eingesetzt werden [42, 43].

Neben diesen pharmakokinetischen Überlegungen müssen mögliche toxische Nebenwirkungen der potenziellen antimikrobiellen Substanzen betrachtet werden. In der vorliegenden Studie litten 37% der SBP-Patienten bereits zu Beginn der SBP an Nierenversagen, während weitere 26% während des Krankenhausaufenthaltes eine Niereninsuffizienz aufgrund eines hepatorenenalen Syndroms oder einer Arzneimitteltoxizität entwickelten. Vancomycin ist daher bei Sepsis bei Patienten mit Leberzirrhose möglicherweise nur zweite Wahl im Vgl. zu Daptomycin.

---

Linezolid kann bei Nierenversagen aufgrund seiner nahezu unveränderten Konzentration (etwa 15%-Spiegelerhöhung im Serum) von Vorteil sein, selbst wenn die Kreatinin-Clearance nur 10-40 ml / min beträgt [44]. Knochenmarksuppression mit Thrombozytopenie und Anämie als Nebenwirkungen von Linezolid treten normalerweise erst nach längerer Anwendung über 15 Tage auf [45]. Daher sollte die Anwendung als initiale Therapie bis zum Vorliegen mikrobiologischer Ergebnisse unproblematisch sein.

#### **4.5 Wirtschaftlicher Aspekt**

Insgesamt könnte der wirtschaftliche Nutzen aufgrund des geringeren medizinischen Behandlungsbedarfs bei Patienten mit einer wirksamen kalkulierten antibiotischen Therapie erheblich sein. Ein zusätzlicher Tag auf der Intensivstation allein entspricht zusätzlichen Kosten in Höhe von ca. 3.000 US-Dollar [46]. In unserer Studie verbrachten Patienten mit Isolaten, die auf die empirische antimikrobielle Behandlung empfindlich sind, durchschnittlich 6 Tage weniger auf der Intensivstation. Dies allein würde 18.000 US-Dollar pro Patient einsparen. Zusätzliche Ausgaben für Medikamente und Organersatztherapie, die ebenfalls einen erheblichen Einfluss auf die Behandlungskosten haben, würden ebenfalls gespart.

---

## 5 Zusammenfassung

In unserer Studie wurde gezeigt, dass grampositive Bakterien fast doppelt so häufig identifiziert wurden wie gramnegative Bakterien im Aszites von SBP-Patienten. *Escherichia coli* war das häufigste gramnegative Bakterium, während *Enterococcus faecium* das am häufigsten isolierte grampositive Bakterium war. Pilze waren mit Abstand weniger.

Wenn die Keime in 10 große Arten eingeteilt werden, stellten sich die *Enterobacterales* als die häufigsten gramnegativen Bakterien dar, während Staphylokokken die häufigsten grampositiven Krankheitserreger waren.

Die ambulant-erworbenen SBP-Patienten hatten mehr *Enterobacterales*, während nosokomiale SBP-Patienten mehr Enterokokken und Staphylokokken hatten.

Der Anteil der Patienten mit MDRO stieg signifikant in den letzten 11 Jahren. Dies ging einher mit einem Anstieg der Inzidenzen von Sepsis, hepatorenalem Syndrom und einem Anstieg des Bedarfs an mechanischer invasiver Beatmung, Nierenersatztherapie, Vasopressortherapie und der Notwendigkeit einer Katecholamintherapie während des Krankenhausaufenthaltes. Interessanterweise änderte sich die stationäre Mortalität nicht signifikant.

Darüber hinaus verglichen wir die klinischen Ergebnisse der ambulant-erworbenen SBP mit Patienten mit nosokomialer SBP. Die nosokomiale SBP korrelierte mit höheren Raten von MDRO und Koinfektion. Infolgedessen wurden Bluttransfusion, Beatmung, Intensivstation-Behandlung, Vasopressor und Katecholamine häufiger bei nosokomialen SBP-Patienten eingesetzt, während die stationäre Mortalität in beiden Gruppen nahezu gleich war.

Um herauszufinden, ob die höhere MDRO-Rate für die höhere Komplikationsrate ursächlich ist, analysierten wir noch einmal alle klinischen Ergebnisse mit multivariabler logistischer Regression, einschließlich Alter,

---

Geschlecht, Ätiologie, MELD-Ausgangswert, Zeit (2007-2014 vs. 2015-2017), Ursprung der SBP (ambulant-erworben vs. nosokomial) und MDRO. Es ist offensichtlich, dass MDRO ein isolierter Prädiktor für die meisten klinischen Parameter ist. Patienten mit MDRO wiesen somit eine signifikant höhere stationäre Mortalität auf als Patienten ohne MDRO.

Wenn die Erreger im Aszites der SBP-Patienten nicht auf die kalkulierte antibiotische Therapie ansprechen, sind die Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit katecholaminpflichtig und leiden öfter unter Kreislaufversagen. Der West-Haven-Grad im Rahmen der hepatischen Enzephalopathie war höher, und ein zerebrales Versagen trat ebenfalls häufiger auf.

Darüber hinaus mussten Patienten mit ineffizienter kalkulierter antimikrobieller Behandlung eine signifikant längere Nierenersatztherapie erhalten; ebenso verbrachten diese Patienten mehr Tage auf Intensivstation, und die stationäre Gesamtaufenthalt war ebenfalls länger in dieser Patientengruppe.

Darüber hinaus korrelierte eine ineffiziente empirische antibiotische Therapie mit signifikant höheren kumulativen Tagesdosen systemischer antimikrobieller Mittel, mehr verschiedenen Antibiotikaklassen und dem Bedarf an mehr Erythrozytenkonzentraten.

Beim Vergleich der stationären Mortalität bei jedem ACLF-Grad wurde der größte Unterschied bei ACLF-Grad 3 beobachtet, wohingegen es fast keinen Unterschied bei den unteren ACLF-Klassen gab. Die Gesamtmortalität während des stationären Aufenthalts in der ineffektiv behandelten Gruppe war signifikant höher als die der effektiv behandelten Gruppe.

Die Empfindlichkeitsraten der isolierten Krankheitserreger gegenüber den 17 häufig angewandten Antibiotika wurden aufgeführt. Gegenüber gramnegativen Bakterien wies Meropenem die höchsten antimikrobiellen Empfindlichkeitsraten von allen auf, gefolgt von Amikacin, Piperacillin / Tazobactam und Cefepim. Die grampositiven Isolate wiesen die höchsten Empfindlichkeitsraten gegenüber Tigecyclin, Daptomycin, Linezolid und

---

Vancomycin auf.

Durch die Kombination der antibiotischen Substanzen mit den höchsten antimikrobiellen Empfindlichkeitsraten bei gramnegativen Bakterien mit denen bei grampositiven Bakterien konnten die besten theoretischen Kombinationstherapien berechnet werden. Da Tigecyclin mit schlechteren klinischen Ergebnissen im Vergleich zu vielen anderen Antibiotika eher bakteriostatisch ist, ist der Einsatz stets kritisch zu prüfen [47-49]. Daher ist Tigecyclin sicherlich nicht die erste therapeutische Option für eine schwere SBP.

Meropenem-Daptomycin, Meropenem-Linezolid und Meropenem-Vancomycin wiesen unter den antibiotischen Kombinationen unter Berücksichtigung aller gramnegativen und grampositiven Bakterien die höchsten antimikrobiellen Empfindlichkeitsraten auf. Diese Empfindlichkeitsraten waren signifikant höher als die von Piperacillin / Tazobactam. Die antimikrobielle Empfindlichkeitsrate von Piperacillin / Tazobactam war jedoch im Vergleich zu den meisten anderen Monotherapien (bzw. feste Kombinationen) wie Ceftriaxon, Cefotaxim, Amoxicillin / Clavulansäure und Ciprofloxacin signifikant höher. Interessanterweise unterschied sich Meropenem in Bezug auf die antimikrobielle Empfindlichkeit nicht signifikant von Piperacillin / Tazobactam. Unter Berücksichtigung der antimikrobiellen Empfindlichkeitsmuster, der Pharmakokinetik und der Nebenwirkungsprofile jedes Antibiotikums könnten die folgenden therapeutischen Ansätze empfohlen werden:

i) Bei Patienten mit typischen Symptomen von SBP und ACLF Grad 0 bis Grad 2 ohne Verdacht auf Sepsis könnte Piperacillin / Tazobactam die erste Wahl für eine kalkulierte antibiotische Therapie sein. Antibiotikakombinationen mit umfassenderen Wirkungen werden möglicherweise nicht empfohlen, um einen Anstieg der Antibiotikaresistenzraten bei dieser Patientenpopulation zu vermeiden.

ii) Wenn bei einem Patienten SBP und ACLF Grad 3 ohne Sepsis diagnostiziert werden, könnte anstelle des oben vorgeschlagenen

---

Behandlungsschemas eine Kombinationstherapie mit Meropenem-Linezolid angeraten werden, da diese Patientengruppe am meisten von einer wirksamen empirischen antimikrobiellen Behandlung profitiert, und Linezolid hauptsächlich im Gewebe wirkt [38]. Die stationäre Mortalität könnte in dieser Patientenkohorte um ca. 20% gesenkt werden (von 73.1% auf 54.5%).

iii) Falls die klinischen Symptome und Laborparameter auf einen Beginn der Sepsis hinweisen, könnte eine Kombinationstherapie mit Meropenem-Daptomycin in Betracht gezogen werden, da Daptomycin hauptsächlich im Blutkreislauf wirkt [29, 41].

Nach Vorliegen der Ergebnisse des Antibiogramms für die aus Aszites isolierten Krankheitserreger sollte die empirische antibiotische Therapie auf eine gezielte Behandlung deeskaliert werden [1, 10]. Das lokale Resistenzspektrum ist jedoch weiterhin wichtig.

---

## 6 Summary

In our study it was shown, the grampositive bacteria were separated almost twice as frequently as the gramnegative bacteria in the ascites of SBP patients. *E. coli* was the most frequently isolated gramnegative bacterium, while *E. faecium* was the most commonly identified grampositive bacterium. Fungi were much less.

When the germs are divided into 10 large species, *enterobacterales* are the most frequent gramnegative bacteria, while staphylococci are the most common grampositive pathogens.

Patients with community-acquired SBP had more *enterobacterales*, while patients with nosocomial SBP had more enterococci and staphylococci.

The percentage of patients with MDRO increased significantly in the last 11 years. This was accompanied by an increase in the incidence of sepsis, hepatorenal syndrome, an increase of the need for invasive mechanical ventilation, renal replacement therapy, vasopressor therapy and the need for catecholamine therapy during hospitalization. Interestingly, in-patient mortality has not changed significantly.

In addition, the clinical outcomes of the patients with community-acquired SBP were compared with those of nosocomial SBP. The nosocomial SBP correlated with significantly higher MDRO- and coinfectionrates. Blood transfusion, mechanical ventilation, intensive care unit, vasopressor, and catecholamines were applied more commonly in nosocomial SBP patients as well, while in-hospital mortality was nearly the same in the both groups.

To determine if the higher MDRO-rate was responsible for the higher complication rate, we once again analyzed all clinical outcomes by multivariable logistic regression, including age, etiology, gender, baseline MELD, time (2007-2014 compared with 2015-2017) , Origin of SBP (community-acquired compared with nosocomial) and MDRO-rate. It is evident

---

that MDRO-rate is an isolated predictor of most clinical outcomes. The patients with MDRO had a significantly higher in-hospital mortality than patients without MDRO.

If the pathogens in the ascites of SBP patients did not respond to the initial empirical antibiotic therapy, patients are more likely to be catecholamine dependent and to get circulatory failure. The West-Haven-grade was higher and cerebral failure was also more common.

Furthermore, patients with inefficient calculated antibiotic therapy had to acquire significantly longer dialysis. ICU treatment and overall hospital stay were also longer in this group.

Additionally, ineffective initial antimicrobial treatment correlated with higher cumulative systemic antibiotic daily doses, more different classes of antimicrobials, and the necessity for more red-blood-cell-concentrates.

When comparing in-patient mortality at each ACLF-grade, the greatest difference was found in ACLF-grade 3, whereas almost no difference in the lower ACLF-grades was observed. The whole inpatient mortality in the ineffectively treated group was found to be significantly higher than that in the efficiently treated group.

The sensitivity rates of isolated microbes to the 17 commonly applied antibiotics were outlined. Meropenem has the highest antimicrobial sensitivity rates in gramnegative bacteria, followed by amikacin, piperacillin / tazobactam and cefepime. The grampositive isolates have the highest sensitivity rates to tigecycline, daptomycin, linezolid and vancomycin.

By combining the antibiotics with the highest antimicrobial sensitivity rates in gramnegative bacteria with those of grampositive bacteria, the best theoretical combination therapies could be calculated. Since tigecycline with worse clinical results is rather bacteriostatic comparing with many other antibiotics, its use was discouraged by several studies [47-49]. Therefore, it was not considered the first antibiotic therapy for severe SBP.

Meropenem-daptomycin, meropenem-linezolid and meropenem-vancomycin

---

showed the highest antimicrobial sensitivity among antibiotic combinations, taking into account all gramnegative and grampositive bacteria. These rates of sensitivity were significantly higher than those of piperacillin / tazobactam. However, the antimicrobial sensitivity rate of piperacillin / tazobactam was significantly higher comparing with most other monotherapies (or fixed combinations) such as ceftriaxone, cefotaxime, amoxicillin / clavulanic acid and ciprofloxacin. Interestingly, in terms of antimicrobial sensitivity, meropenem did not differ significantly from piperacillin / tazobactam.

Considering the antimicrobial sensitivity patterns, side effects and pharmacokinetics, the following therapeutic pathway could be proposed:

i) In patients with ACLF grade 0 to 2 and typical symptoms of SBP without suspected sepsis, piperacillin / tazobactam might be the first option for a calculated antibiotic therapy. Antibiotic combinations with more extensive effects may not be recommended to avoid increase in antibiotic resistance in this patient population.

ii) In patients with ACLF grade 3 and SBP without sepsis, meropenem plus linezolid may be recommended instead of the regimen proposed above, as this group of patients benefits most from efficient calculated antibiotic therapy and linezolid works primarily in the tissue [38]. Inpatient mortality in the patient cohort could be reduced by approximately 20% (from 73.1% to 54.5%).

iii) If the laboratory parameters and clinical symptoms indicate onset of sepsis, a combination therapy with meropenem and daptomycin might be considered, because daptomycin works mainly in bloodstream [29, 41].

After the results of the antibiogram for microbes isolated from ascites are available, we should deescalate empirical antimicrobial treatment to targeted therapy [1, 10]. However, the local antimicrobial resistance profile is still important.

---

## 7 Veröffentlichung I

Evaluating the best empirical antibiotic therapy in patients with acute-on-chronic liver failure and spontaneous bacterial peritonitis.

Wieser A<sup>\*</sup>, Li H<sup>\*</sup>, Zhang J, Liss I, Markwardt D, Hornung R, Suerbaum S, Mayerle J, Gerbes AL, Steib CJ.

Dig Liver Dis. 2019;51:1300-1307.

\* These authors contributed equally.

---

## 8 Veröffentlichung II

Patients with cirrhosis and SBP: increase in multidrug-resistant organisms and complications.

**Li H\***, Wieser A\*, Zhang J, Liss I, Markwardt D, Hornung R, Neumann-Cip AC, Mayerle J, Gerbes AL, Steib CJ.

Eur J Clin Invest. 2020 Feb;50(2):e13198.

\* These authors contributed equally.

---

## 9 Literaturverzeichnis

- (1) EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69:406-60.
- (2) Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Tsiaoussis GI, Karatza E, Triantos C, Vagianos CE, et al. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability. *Eur J Clin Invest.* 2012;42:439-46.
- (3) Hashimoto N, Ohyanagi H. Effect of acute portal hypertension on gut mucosa. *Hepatogastroenterology.* 2002;49:1567-70.
- (4) Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144:1426-37, 37.e1-9.
- (5) Trebicka J. Predisposing Factors in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis.* 2016;36:167-73.
- (6) Laleman W, Verbeke L, Meersseman P, Wauters J, van Pelt J, Cassiman D, et al. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5:523-37; quiz 37.
- (7) Garg H, Kumar A, Garg V, Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Clinical profile and predictors of mortality in patients of acute-on-chronic liver failure. *Dig Liver Dis.* 2012;44:166-71.
- (8) Di Campli C, Zocco MA, Saulnier N, Grieco A, Rapaccini G, Addolorato G, et al. Safety and efficacy profile of G-CSF therapy in patients with acute on chronic liver failure. *Dig Liver Dis.* 2007;39:1071-6.
- (9) Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update. *Hepatol Int.*

---

2019;13:353-90.

(10) Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013;57:1651-3.

(11) Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut*. 2017.

(12) Shalimar, Rout G, Jadaun SS, Ranjan G, Kedia S, Gunjan D, et al. Prevalence, predictors and impact of bacterial infection in acute on chronic liver failure patients. *Dig Liver Dis*. 2018.

(13) Alexopoulou A, Vasilieva L, Agiasotelli D, Siranidi K, Pouriki S, Tsiriga A, et al. Extensively drug-resistant bacteria are an independent predictive factor of mortality in 130 patients with spontaneous bacterial peritonitis or spontaneous bacteremia. *World J Gastroenterol*. 2016;22:4049-56.

(14) Goel A, Biewald M, Huprikar S, Schiano T, Im G. A Real-World Evaluation of Repeat Paracentesis-guided Management of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:278-84.

(15) Jindal A, Kumar M, Bhadoria A, Maiwall R, Sarin S. A randomized open label study of 'imipenem vs. cefepime' in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int*. 2016;36:677-87.

(16) Kim J, Lim K, Min Y, Lee H, Min B, Rhee P, et al. Proton pump inhibitors do not increase the risk for recurrent spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:1064-70.

(17) Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:260-5.

(18) Tandon P, Kumar D, Seo Y, Chang H, Chaulk J, Carbonneau M, et al. The 22/11 risk prediction model: a validated model for predicting 30-day mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1473-9.

- 
- (19) Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Perez-Ayuso R, Quintero E, Gines P, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology*. 1985;5:457-62.
- (20) Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1996;111:1011-7.
- (21) Rimola A, Salmerón J, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda M, et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology*. 1995;21:674-9.
- (22) Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology*. 2016;63:1299-309.
- (23) Yakar T, Guclu M, Serin E, Aliskan H, Husamettin E. A recent evaluation of empirical cephalosporin treatment and antibiotic resistance of changing bacterial profiles in spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1149-54.
- (24) Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, Rota R, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol*. 2012;56:825-32.
- (25) Cheong HS, Kang CI, Lee JA, Moon SY, Joung MK, Chung DR, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1230-6.
- (26) Reuken P, Pletz M, Baier M, Pfister W, Stallmach A, Bruns T. Emergence of spontaneous bacterial peritonitis due to enterococci - risk factors and outcome in a 12-year retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther*.

---

2012;35:1199-208.

(27) Roberts JA, Webb SA, Lipman J. Cefepime versus ceftazidime: considerations for empirical use in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29:117-28.

(28) Varotto F, Maria GD, Azzaro R, Bellissima P, Amato R, Fogliani V, et al. An observational study on the epidemiology of respiratory tract bacterial pathogens and their susceptibility to four injectable beta-lactam antibiotics: piperacillin, piperacillin/tazobactam, ceftazidime and ceftriaxone. *J Chemother*. 2001;13:413-23.

(29) Lawson W, Nathwani D, Eckmann C, Corman S, Stephens J, Solem C, et al. Weight-based antibiotic dosing in a real-world European study of complicated skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21 Suppl 2:S40-6.

(30) Leclercq R, Canton R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:141-60.

(31) Poca M, Concepcion M, Casas M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Hernandez-Gea V, et al. Role of albumin treatment in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:309-15.

(32) Lutz P, Nischalke HD, Kramer B, Goeser F, Kaczmarek DJ, Schlabe S, et al. Antibiotic resistance in healthcare-related and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Clin Invest*. 2017;47:44-52.

(33) Friedrich K, Nüssle S, Rehlen T, Stremmel W, Mischnik A, Eisenbach C. Microbiology and resistance in first episodes of spontaneous bacterial peritonitis: implications for management and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:1191-5.

(34) Li YT, Yu CB, Huang JR, Qin ZJ, Li LJ. Pathogen profile and drug resistance analysis of spontaneous peritonitis in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol*. 2015;21:10409-17.

(35) Kim J, Kang C, Gwak G, Chung D, Peck K, Song J. Clinical impact of

---

healthcare-associated acquisition in cirrhotic patients with community-onset spontaneous bacterial peritonitis. *Korean J Intern Med.* 2018.

(36) Na S, Kim E, Nam E, Song K, Choe P, Park W, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of spontaneous bacterial peritonitis and culture negative neutrocytic ascites. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:199-203.

(37) Tandon P, Delisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1291-8.

(38) Dryden M. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 4:iv7-iv15.

(39) DePestel DD, Peloquin CA, Carver PL. Peritoneal dialysis fluid concentrations of linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* peritonitis. *Pharmacotherapy.* 2003;23:1322-6.

(40) Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51:1-13.

(41) Cardone KE, Lodise TP, Patel N, Hoy CD, Meola S, Manley HJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous daptomycin during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1081-8.

(42) Ulldemolins M, Vaquer S, Llauradó-Serra M, Pontes C, Calvo G, Soy D, et al. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy. *Crit Care.* 2014;18:227.

(43) Karjagin J, Lefeuvre S, Oselin K, Kipper K, Marchand S, Tikkerberi A, et al. Pharmacokinetics of meropenem determined by microdialysis in the peritoneal fluid of patients with severe peritonitis associated with septic shock. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:452-9.

(44) Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, Batts DH, Ryan KK, O'Grady M, et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2775-80.

(45) Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, et al.

---

Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:2723-6.

(46) Dasta J, McLaughlin T, Mody S, Piech C. Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2005;33:1266-71.

(47) Tasina E, Haidich AB, Kokkali S, Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:834-44.

(48) Prasad P, Sun J, Danner R, Natanson C. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1699-709.

(49) Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1963-71.

---

## 10 Danksagung

Ich danke ganz herzlich allen, die mich bei dieser Arbeit beraten, begleitet und unterstützt haben.

Ich danke meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Steib und dem Kooperator Herrn PD Dr. Wieser ganz herzlich für den sehr intelligenten Forschungskonzept, die hervorragende Betreuungen, intelligente Beratungen und geduldige Korrigierungen der Manuskripte.

Ich danke den Leitern der Abteilungen Herrn Prof. Gerbes, Frau Prof. Mayerle und Herrn Prof. Suerbaum ganz herzlich für die sehr wichtigen Tipps bei "Scientific Seminar" und kritische Überarbeitungen der Manuskripte.

Ich danke den Teammitgliedern Herrn Dr. Zhang, Herrn Dr. Markwardt, Frau Dr. Neumann, Frau Liss und Herrn von Hesler ganz herzlich für die Besorgung der Patientenakten, Belehrung der Anwendung von Photoshop und GraphPad-Prism und die Hilfe zur Überwindung vieler technischer Hürden im Labor.

Ich danke Herrn Dr. Hornung ganz herzlich für die Belehrung der Anwendung von SPSS und Datenanalyse.

Ich danke meinen Eltern ganz herzlich für die seelische und ökonomische Unterstützungen.

Ich schätze sehr die super angenehme Atmosphäre im unseren Team und im ganzen Labor. Die Arbeit und das Leben im Forschungslabor B werde ich nie vergessen.