

Spontane bakterielle Peritonitis

Diagnostik, Therapie und Prophylaxe

T. Glück

Spontaneous bacterial peritonitis: diagnosis, therapy and prophylaxis

Die spontane bakterielle Peritonitis (SBP) ist die häufigste primäre Peritonitis. Definitionsgemäß besteht bei einer „primären“ im Gegensatz zur „sekundären“ Peritonitis keine Verletzung der Integrität oder eine direkte Infektion eines intraabdominellen Organs. Eine SBP entsteht auf dem Boden einer portalen Hypertension mit mehr oder weniger ausgeprägtem Aszites bei meist fortgeschrittener Leberzirrhose und stellt für die betroffenen Patienten ein bedrohliches Krankheitsbild dar.

Pathophysiologie

Verschiedene Faktoren begünstigen bei Patienten mit Leberzirrhose die Entwicklung einer SBP (9, 11). Eine verminderte Peristaltik stellt die Ursache für eine Fehlbesiedelung proximaler Darmabschnitte mit Überwucherung von potenziell pathogenen Darmkeimen dar (häufig *E. coli*) (2). Der Hochdruck im Pfortadergebiet verursacht ein Ödem der intestinalen Schleimhäute und die Stauung der Lymphbahnen, dabei entstehen zwischen den intestinalen Epithelzellen Spalträume. Diese erleichtern die Invasion von Darmkeimen, die dann weiter in die Lymphbahnen eindringen – der Prozess der bakteriellen Translokation. Noch häufiger erfolgt die Invasion des Aszites jedoch vermutlich über den hämatogenen Weg, begünstigt durch die herabgesetzte Clearance von Bakterien bei Patienten mit Zirrhose. Im Blut wie im Aszites weisen diese verminderte Konzentrationen von Komplement und anderen antimikrobiellen bzw. opsonisierenden Proteinen auf, sowie eine reduzierte Aktivität von Phagozyten. Dazu leiten Varizen als portosystemische Shunts Blut aus dem Darm, in dem sich einzelne translozierte Bakterien befinden können, an der Leber als natürlichem „Filter“ vorbei. Über diesen Mechanismus können Erreger auch aus anderen infektiösen Prozessen, z. B. im Respirations- oder Urogenitaltrakt, bei Patienten mit Zirrhose im Blut länger überleben und damit hämatogen den Aszites besiedeln (3).

Ob die den Aszites erreichenden Bakterien schließlich eine SBP induzieren, hängt von den oben angeführten physiologischen bakteriziden Mechanismen des Aszites ab. Bei guter Abwehrlage wird sich keine Infektion entwickeln. Bei grenzwertiger Bakterizidie

entsteht eine Entzündungsreaktion, welche die weitere Vermehrung der Erreger verhindert („Neutrozytischer Aszites“). Zu einer klassischen SBP mit Nachweis von Erregern und Leukozyten im Aszites kommt es bei zu geringer Bakterizidie des Aszites. „Bakteriaszites“ stellt eine Sonderform dar mit Nachweis von Bakterien im Aszites ohne wesentliche zelluläre Entzündungsreaktion. **Abb. 1** zeigt ein schematisches Konzept der Pathogenese der SBP.

kurzgefasst: Die Pathogenese der SBP ist multifaktoriell und reflektiert ein Ungleichgewicht zwischen lokalen Abwehrmechanismen und bakterieller Translokation bzw. unkontrollierter Bakteriämie.

Klinik der SBP

Symptome

Bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose und portaler Hypertension führt die chronische Stimulation des unspezifischen Immunsystems durch resorbierte und bei Leberinsuffizienz nicht ausreichend abgebaute bakterielle Antigene zu einer erhöhten TNF-Konzentration in der Zirkulation. Adaptationsmechanismen an diese erhöhten Zytokinspiegel dämpfen die Entzündungsreaktion, so dass sich wirkliche Infektionen mit nur geringer Symptomatik präsentieren können: subfebrile Temperaturen, geringe Erhöhung der Entzündungsparameter, Verschlechterung einer ggf. bereits bestehenden hepatischen Enzephalopathie, Abfall der Thrombozytenzahl oder Verschlechterung der Leber- bzw. Nierenfunktion stellen bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose diskrete, aber wichtige Hinweise auf eine aktive Infektion dar.

Diagnostik

Auf die evtl. diskreten Symptome einer SBP muss bei Patienten mit Zirrhose geachtet werden. Da Aszites eine der wesentlichen Voraussetzungen für eine SBP darstellt, sollte dieser im Zweifelsfall diagnostisch punktiert werden. Dabei gilt die Parazentese auch bei einer ggf. vorhandenen Koagulopathie als eine sichere Maßnahme: Blutungen oder Verletzungen des Darmes

Institut

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg

Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. Thomas Glück · Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Regensburg · 93042 Regensburg · E-Mail: thomas.glueck@klinik.uni-regensburg.de

eingereicht: 4.5.2004 · akzeptiert: 22.7.2004

Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2004-831386

Dtsch Med Wochenschr 2004;129:99–101 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

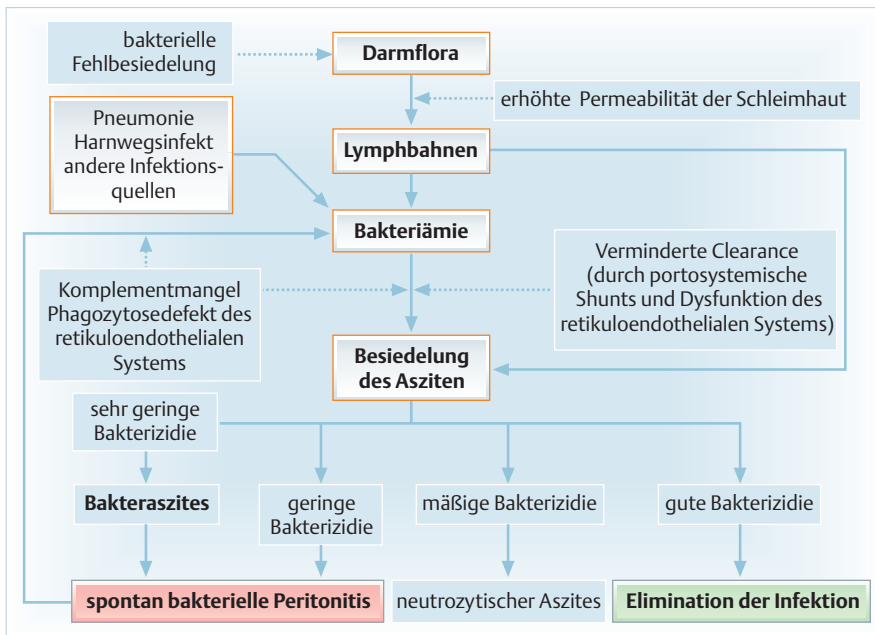


Abb. 1 Pathophysiologie der spontanen bakteriellen Peritonitis.

werden in weniger als einem von 1000 Fällen gesehen (7). Aus dem Punktat ist die Leukozytenzahl zu bestimmen und eine Leukozyten-Differenzierung im Zytospin-Präparat vorzunehmen. Eine Granulozytenzahl im Aszites >250/µl (hilfswise Leukozyten >500/µl) gilt als sicherer Hinweis für eine SBP (6). Glukose (normal deutlich >50 mg/dl), Laktat (normal <2 mmol/l) und LDH (normal <225 U/l) fallen im infizierten Aszites ebenfalls pathologisch aus, sind aber weniger spezifisch als die Zellzahl. Sie sind jedoch hilfreich in der Differenzierung der SBP zu sekundärer Peritonitis bei Perforation eines abdominalen Organs (1). Die Eiweißkonzentration lässt bei der SBP kaum eine Aussage zu, sie ist hingegen bei der sekundären Peritonitis deutlich erhöht (meist >30 g/l).

Zur mikrobiologischen Diagnostik wird Aszites-Punktat unmittelbar am Patientenbett in Blutkulturflaschen eingimpft (je 10 ml in eine aerobe und eine anaerobe Flasche). Dieses Vorgehen besitzt die höchste Sensitivität in der mikrobiologischen Diagnostik einer SBP. Bei trübem Aszites kann zusätzlich eine Probe nativ in einem sterilen Gefäß zur Gramfärbung versandt werden, die Konzentration der Bakterien ist aber oft gering, so dass die Gramfärbung negativ ausfällt. Meist ist nur ein einzelner Erreger für eine SBP verantwortlich, am häufigsten *E. coli* (Tab. 1). Polymikrobielle Infektionen machen unter 15% aus. Unter Fluorchinolonen zur Infektionsprophylaxe für Patienten mit Aszites verschiebt sich dieses Spektrum zu mehr grampositiven Isolaten. Insbesondere die nosokomiale SBP und Infektionen durch *S. aureus* weisen eine hohe Letalität auf.

Abgrenzung einer SBP von einer sekundären Peritonitis

Eine sekundäre Peritonitis tritt bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites viel seltener auf als eine SBP (< 5% der Fälle). Die korrekte Differenzierung dieser beiden Peritonitis-Formen hat jedoch erhebliche Bedeutung für die Prognose, denn eine unerkannte, nur antibiotisch behandelte sekundäre Peritonitis führt bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites fast immer zum Tod (1). Allerdings erhöht auch eine unnötige Laparotomie bei einem Patienten mit SBP die ansonsten moderate Letalität be-

Tab. 1 Mikrobielles Spektrum von 253 SBP-Episoden mit 287 Erregern (12).

<i>E. coli</i>	47%
<i>Klebsiella spp.</i>	11%
andere gramnegative Erreger	11%
Streptokokken, Pneumokokken	26%
Enterokokken	5%
Anaerobier	5%

Tab. 2 Parameter zur Abgrenzung zwischen SBP und sekundärer Peritonitis (nach 1).

Für eine sekundäre Peritonitis sprechen:

- freie Luft im Abdomen in der Bildgebung
- Glucose << 50 mg/dl
- LDH >> 225 U/l
- Gesamtprotein >> 10 g/l
- positives Gram-Präparat
- Nachweis von mehr als einem Erreger
- Granulozyten >> 5000/µl

trächtlich. Für die Differenzierung kommt zunächst der Bildgebung eine wesentliche Rolle zu, denn eine SBP führt nicht zu freier Luft im Peritoneum. Aszites-Parameter, die für eine sekundäre Peritonitis sprechen, sind in Tab. 2 zusammengefasst.

kurzgefasst: Die klinischen Symptome der SBP können diskret sein. Die Diagnose wird über die Aszitespunktion gestellt. Granulozyten >250/µl im Aszites weisen auf eine SBP hin. Die Möglichkeit einer sekundären Peritonitis muss erwogen und aktiv ausgeschlossen werden.

Therapie der SBP

Die Datenlage zur optimalen Therapie der SBP ist unzureichend. So waren die bis 2001 publizierten Studien zur antibiotischen

Therapie der SBP nicht geeignet, eine Metaanalyse nach den üblichen Evidenzkriterien der Cochrane-Kollaboration zu erstellen (8). Mehrere Studien fanden Cephalosporine der Gruppe 3a (Ceftriaxon 1×2 g i.v./d, Cefotaxim 3×2 g i.v./d) als effektive Therapie (11). Cephalosporine der Gruppe 3a sind erwartungsgemäß auch bei Patienten, die unter Fluorchinolone-Prophylaxe eine Infektion durch Chinolon-resistente Keime entwickeln, gut wirksam. Vergleichbare Ergebnisse fanden sich bei Therapie mit Breitspektrum-Penicillinen mit β -Lactamase-Inhibitor, wie Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam (3×2,2 g bzw. 3 g i.v./d), gefolgt von p.o.-Therapie (5), oder mit Fluorchinolonen der Gruppe 2 (Ciprofloxacin 2×400 mg i.v./d, Levofloxacin 2×500 mg i.v./d) (4). Letztere bieten sich auch für effektive orale Therapie an, wenn der Zustand des Patienten dies zulässt. Die Therapie sollte nach ca. 5 Tagen evaluiert werden. Bei gutem Ansprechen kann die antibiotische Behandlung dann abgesetzt werden, bei protrahiertem Ansprechen wird einige Tage länger therapiert.

Von der Verwendung von Aminoglykosiden zur Therapie der SBP wird wegen des Risikos der Verschlechterung der Nierenfunktion ausdrücklich abgeraten (6), da speziell unter den Bedingungen einer Infektion Patienten mit Leberzirrhose und Aszites nicht selten ein hepatorenales Syndrom entwickeln, was durch nephrotoxische Substanzen wie Aminoglykoside noch begünstigt wird.

kurzgefasst: Cephalosporine der Gruppe 3a sind Mittel der Wahl zur Behandlung der SBP, alternativ Ampicillin/ β -Lactamase-Kombinationen und Fluorchinolone. Oft reichen 5 Tage Therapiedauer aus.

Prognose und Antibiotika-Prophylaxe

Für Patienten mit SBP muss mit einer Krankenhaus-Letalität von ca. 20% gerechnet werden. Indikatoren für eine ungünstige Prognose sind die Entwicklung eines hepatorenalen Syndroms, Ösophagusvarizenblutung und/oder Intensivpflichtigkeit. Die großzügige Substitution von Albumin (1 – 1,5 g/kg KG) scheint das Risiko für die Entwicklung eines hepatorenalen Syndroms zu vermindern und die Letalität zu senken (10).

Ohne Antibiotikaprophylaxe muss mit einer Rezidiv-SBP von 70% pro Jahr gerechnet werden. Risikofaktoren für Rezidive sind geringer Proteingehalt des Aszites (<10 g/l), eine vorangegangene SBP-Episode, Bilirubin > 2,5 mg/dl, Blutung aus Ösophagusvarizen und schlechter Ernährungsstatus. Bei Patienten, die eine SBP-Episode überlebt haben, sollte daher eine Lebertransplantation erwogen werden.

Unter prophylaktischer Gabe von Fluorchinolonen (z.B. Ciprofloxacin 750 mg 1×p.o./Woche) oder Cotrimoxazol (960 mg 5×p.o./Woche) kann eine Reduktion der SBP-Inzidenz um ca. den Faktor 5 erreicht werden. Norfloxacin (400 mg p.o./Tag) reduzierte die Häufigkeit von SBP-Rezidiven um ca. 66%. Alle diese Studien fanden jedoch keine signifikante Senkung der Gesamt mortalität. Dagegen führt langfristige Antibiotikagabe zur Selektion resistenter Darmflora, weshalb eine routinemäßige primäre Antibiotikaprophylaxe zur Verhinderung einer SBP-Episode derzeit nicht empfohlen wird. Eine sekundäre Prophylaxe sollte nur bei häufigen Rezidiven oder für Patienten auf der Lebertransplantations-Warteliste erwogen werden.

In jedem Fall sollten jedoch Patienten mit Zirrhose und Aszites eine kurzzeitige Antibiotikaprophylaxe (z.B. mit Ceftriaxon 2 g i.v. oder Amoxicillin/ β -Lactamaseinhibitor 2–3 g i.v.) zur Vermeidung einer SBP erhalten, wenn potenziell mit Bakteriämie einhergehende diagnostische oder therapeutische Maßnahmen (Endoskopie, Zahnbehandlung, operativer Eingriff) durchgeführt werden oder die Patienten eine gastrointestinale Blutung erleiden (6).

kurzgefasst: Eine langfristige Antibiotikaprophylaxe für die SBP wird nur bei häufigen Rezidiven und für Patienten vor Lebertransplantation empfohlen, kurzfristige Antibiotikaprophylaxe ist jedoch bei Endoskopien oder Blutungen angezeigt.

Fazit

Bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites muss auf die Komplikation einer spontan bakteriellen Peritonitis geachtet werden. Die Diagnose und Abgrenzung gegen sekundäre Peritonitiden erfolgt durch Punktion und Analyse des Aszites, der wichtigste Parameter ist dabei die Neutrophilenzahl. Zur antibiotischen Behandlung werden in erster Linie Cephalosporine der Gruppe 3a, aber auch Fluorchinolone benutzt. Patienten mit überstandener spontan bakterieller Peritonitis weisen eine hohe Rezidivrate und insgesamt eine schlechte Prognose auf, daher sollten sie für eine Lebertransplantation evaluiert werden.

Literatur

- Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990; 98: 127–133
- Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis. Prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2962–2967
- Frances R, Benlloch S, Zapater P et al. A sequential study of serum bacterial DNA in patients with advanced cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2004; 39: 484–491
- Navasa M, Follo A, Llovet JM et al. Randomized comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1011–1017
- Ricart E, Soriano G, Novella MT et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000; 32: 596–602
- Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M et al. Diagnosis, treatment, and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. A consensus document. *J Hepatol* 2000; 32: 142–153
- Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid: A safe procedure. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2259
- Soares-Weiser K, Brezis M, Leibovici L. Antibiotics for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3: CD002232
- Sola R, Soriano G. Why do bacteria reach ascitic fluid? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 351–354
- Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403–409
- Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 669–674
- Wilcox CM, Dismukes WE. Spontaneous bacterial peritonitis. A review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Medicine* 1987; 66: 447–456