

Machine-Learning basiertes Score-Modell zur Differenzierung zwischen spontan bakterieller Peritonitis und sekundärer Peritonitis bei Patienten mit hydropisch dekompensierter Leberzirrhose

Fabian Dominik Studen

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz:

apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Jochen Schneider
2. apl. Prof. Dr. Rainer Burgkart

Die Dissertation wurde am 09.08.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 06.02.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis	5
1. Einleitung.....	7
1.1. <i>Definition und Formen der Peritonitis</i>	<i>7</i>
1.1.1. Spontan Bakterielle Peritonitis (SBP)	7
1.1.2. Sekundäre Peritonitis (SP).....	8
1.1.3. Tertiäre Peritonitis	9
1.2. <i>Epidemiologische Aspekte der SBP und der SP</i>	<i>9</i>
1.3. <i>Pathogenese der SBP und der SP</i>	<i>11</i>
1.3.1. Die hydropisch dekompensierte Leberzirrhose	11
1.3.2. SBP	12
1.3.3. SP	13
1.4. <i>Klinische Aspekte der SBP und der SP.....</i>	<i>15</i>
1.5. <i>Diagnostik der SBP und der SP</i>	<i>16</i>
1.5.1. SBP	16
1.5.2. SP	17
1.5.3. Unterscheidungskriterien	20
1.6. <i>Therapie der SBP und der SP</i>	<i>21</i>
1.6.1. SBP.....	21
1.6.2. SP	23
2. Zielsetzung der Arbeit.....	25
3. Material und Methoden	26
3.1. <i>Ethische Aspekte</i>	<i>26</i>
3.2. <i>Studienpopulation</i>	<i>26</i>
3.3. <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	<i>27</i>
3.4. <i>Datenerhebung.....</i>	<i>28</i>
3.5. <i>Scores zur Klassifikation der Leberzirrhose und Komorbiditäten.....</i>	<i>33</i>
3.5.1. Child-Pugh-Score	33
3.5.2. MELD-Score	35
3.5.3. ACLF-Grading.....	36
3.5.4. Charlson-Komorbiditätsindex.....	38
3.6. <i>Diagnostik.....</i>	<i>39</i>
3.7. <i>Statistische Methoden.....</i>	<i>40</i>
3.7.1. Univariate Analysen	41
3.7.2. Random Forest.....	41
3.7.3. LASSO Regression	42

3.7.4. Fagan Nomogramm	43
4. Ergebnisse	45
4.1. <i>Univariate Analyse</i>	45
4.1.1. Klinische Parameter	45
4.1.2. Klinisch-chemische Laborparameter	49
4.1.3. Mikrobiologische Parameter.....	51
4.1.4. Scores.....	52
4.2. <i>Random Forest- und LASSO Regressionsanalyse</i>	53
4.2.1. Random Forest Modell: Wichtigste Prädiktoren zur Differenzierung.....	53
4.2.2. Score-Modell nach der LASSO Regression	56
5. Diskussion.....	61
6. Zusammenfassung.....	73
7. Danksagung	75
8. Literatur	76
9. Publikationen	85

Abkürzungsverzeichnis

ACLF	Acute-on-chronic liver failure
AP	Alkalische Phosphatase
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
GI	Gastrointestinal
HE	Hepatische Enzephalopathie
ICU	Intermediate Care Unit
INR	International Normalized Ratio
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LR	Likelihood-Ratio
MELD	Model for end stage liver disease
PMN	Polymorphnukleär
SBP	Spontan Bakterielle Peritonitis
SP	Sekundäre Peritonitis
ZZ	Zellzahl

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für das Entstehen einer SBP	10
Tabelle 2: Klinische Symptome einer SBP	15
Tabelle 3: Diagnostische Unterscheidungskriterien zur Differenzierung zwischen SBP und SP	19
Tabelle 4: Erhobene klinische Parameter	31
Tabelle 5: Erhobene klinisch-chemische Laborparameter	31
Tabelle 6: Erhobene mikrobiologische Parameter	32
Tabelle 7: Child-Pugh-Score	34
Tabelle 8: Überlebensraten der Child-Pugh-Stadien	34
Tabelle 9: 3-Monats-Mortalität nach Punktwert im MELD-Score	36
Tabelle 10: Einteilung der ACLF-Schweregrade	36
Tabelle 11: Berechnung des Charlson-Komorbiditätsindex	37
Tabelle 12: 1-Jahresmortalität nach Gesamtwert im Charlson-Komorbiditätsindex ...	38
Tabelle 13: Vergleich der klinischen Parameter der SBP und SP Episoden	46
Tabelle 14: Vergleich der klinisch-chemischen Laborparameter der SBP und SP Episoden	49
Tabelle 15: Vergleich der mikrobiologischen Parameter der SBP und SP Episoden.	51
Tabelle 16: Vergleich der klinischen Scores der SBP und SP Episoden	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht: Pathogenese der SBP und SP	14
Abbildung 2: Therapeutisches Vorgehen bei SBP und SP	24
Abbildung 3: Patientenrekrutierung	29
Abbildung 4: Rangfolge wichtigster Prädiktoren zur Differenzierung zwischen SBP und SP nach dem Random Forest Modell.....	54
Abbildung 5: ROC Kurve und AUC des Random Forest Modells.....	55
Abbildung 6: Fagan Nomogramm zur Darstellung der Nachtstahrscheinlichkeit bei einem Scorewert < 25	57
Abbildung 7: Fagan Nomogramm zur Darstellung der Nachtstahrscheinlichkeit bei einem Scorewert \geq 45	58
Abbildung 8: Score-Modell zur Differenzierung zwischen SBP und SP	59

Gender Hinweis: Zur besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit des Textes wird in der folgenden Arbeit stets die maskuline Form verwendet. Diese spricht alle Geschlechter an und soll keine Diskriminierung darstellen.

1. Einleitung

1.1. Definition und Formen der Peritonitis

Unter einer Peritonitis versteht man eine Entzündung des Bauchfells, welche örtlich begrenzt sein kann (= lokale Peritonitis) oder diffus das gesamte Peritoneum betrifft (= generalisierte Peritonitis) (Lefebvre et al., 2012).

Unbehandelt entwickelt sich aus einer Peritonitis häufig eine generalisierte Sepsis mit Multiorganversagen und hoher Mortalität (bis zu 30%), weshalb eine zeitnahe Diagnose der Peritonitis-Form und die rasche Einleitung einer adäquaten Therapie notwendig ist (Beyer et al., 2016; Kreis & Jauch, 2011).

Man unterscheidet bakteriell, chemisch-toxisch und radiogen verursachte Peritonitiden, sowie die primäre oder auch spontan bakterielle Peritonitis von einer sekundären und tertiären Form (Bayer et al., 2016; Hartl & Kuppinger, 2015;).

1.1.1. Spontan Bakterielle Peritonitis (SBP)

Die Spontan Bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine meist monomikrobielle Infektion des Aszites in der Peritonealhöhle ohne Vorliegen eines chirurgisch therapierbaren, intraabdominellen Fokus und somit bei erhaltener Organintegrität (Wiest et al., 2012). Grundlage der Erkrankung ist die Translokation von Darmbakterien über mesenteriale Lymphknoten und die systemische Zirkulation in die Peritonealhöhle mit nachfolgendem Infektionsgeschehen (Runyon et al., 1994).

Per Definition muss die Anzahl polymorphnukleärer Zellen (PMN-Zellen) für die Diagnosestellung mehr als 250 pro mm³ Aszites sein (Rimola et al., 2000; Rostkowska et al., 2018).

Die Therapie der Wahl ist die sofortige Einleitung einer Antibiose (Gerbes et al., 2019).

Die SBP macht mit ca. 95% den Großteil aller Peritonitiden bei Patienten mit hydropisch dekompensierter Leberzirrhose aus (Bruns & Stallmach, 2011).

In Deutschland wird zwischen der ambulant und der nosokomial erworbenen SBP unterschieden (Gerbes et al., 2019).

1.1.2. Sekundäre Peritonitis (SP)

Bei einer sekundären Peritonitis (SP) handelt es um eine meist polymikrobielle Infektion der Peritonealhöhle auf Grund einer Schädigung des Gastrointestinaltraktes oder eines anderen viszeralen Organs. Ursache hierfür können spontane, traumatische oder iatrogen verursachte Perforationen (wie z.B. peptische Ulcera oder intestinale Divertikel), sowie ischämische oder entzündliche intraabdominelle Prozesse ohne Perforation (wie z.B. die Ischämie oder die Cholezystitis) sein (Hartl et al., 2011; van Ruler & Boermeester, 2017).

Im Gegensatz zur SBP ist bei der SP die Organintegrität nicht erhalten. Die Therapie der Wahl ist daher meistens ein invasives, chirurgisches Vorgehen (Gerbes et al., 2019).

Mit ca. 5% aller Peritonitiden bei Patienten mit hydropisch dekompensierter Leberzirrhose tritt die SP deutlich seltener als die SBP auf (Bruns & Stallmach, 2011).

Unter der Gesamtheit aller Peritonitiden stellt die SP den größten Anteil dar (Laroche & Harding, 1998).

1.1.3. Tertiäre Peritonitis

Unter der Tertiären Peritonitis versteht man eine persistierende oder wiederkehrende intraabdominelle Infektion trotz initial adäquater chirurgischer Therapie der sekundären Peritonitis (Panhofer et al., 2009).

1.2. Epidemiologische Aspekte der SBP und der SP

Die SBP ist mit 10-30% die häufigste infektiöse Begleiterkrankung bei hospitalisierten Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose, gefolgt von Harnwegsinfektionen (20%) und Pneumonien (15%) (Balaraju et al., 2017; Rimola et al., 2000).

Bei ambulant erworbenen SBPs ist die Prävalenz mit weniger als 3,5% deutlich geringer (Evans et al., 2003).

Die SBP verursacht den Großteil (> 95%) aller Peritonitiden bei Patienten mit hydropisch dekompensierter Leberzirrhose (Bruns & Stallmach, 2011).

Abhängig von den Risikofaktoren liegt die Krankenhausmortalitätsrate der SBP bei 30% und erhöht sich bei gleichzeitigem Vorliegen eines Organversagens auf bis zu 50% (Tay et al., 2021; Thuluvath, 2001).

Die 1-Jahres Überlebensrate wird mit 30-50% angegeben, die 5-Jahres-Überlebensrate nur noch mit ca. 15 % (Rostkowska et al., 2018).

In Tabelle 1 sind Risikofaktoren für das Entstehen einer SBP bei Patienten mit hydropisch dekompensierter Leberzirrhose dargestellt:

<ul style="list-style-type: none"> • Obere gastrointestinale Blutungen
<ul style="list-style-type: none"> • Gesamteiweißgehalt im Aszites < 1,5g/dl, kombiniert mit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schwere Leberinsuffizienz, d.h. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Child-Pugh Score > 9 ▪ Serum Bilirubin > 3 mg/dl, und/oder ○ Niereninsuffizienz, <ul style="list-style-type: none"> ▪ Serum Kreatinin > 1,2 mg/dl ○ Natrium < 130 mEq/l
<ul style="list-style-type: none"> • Frühere SBP Episoden
<ul style="list-style-type: none"> • Weitere: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter ○ endoskopische Eingriffe zur Behandlung von Varizen ○ Einnahme von Protonenpumpen Inhibitoren (PPI) ○ genetische Varianten TLR2, NOD2

Tabelle 1: Risikofaktoren für das Entstehen einer SBP, adaptiert nach Bruns & Stallmach, 2011 und Marciano et al., 2019

Die Inzidenz der SP bei Patienten mit hydropisch dekompensierter Leberzirrhose liegt bei < 1% (Bruns & Stallmach, 2011) und die Erkrankung ist Ursache von 5% (Soriano et al., 2010) bis 15% (Gerbes et al., 2019) aller Peritonitiden in diesem Patientenkollektiv.

Ca. 50% aller SPs werden, wie auch bei Patienten ohne Leberzirrhose, durch Hohlorganperforationen unterschiedlicher Genese (i.e. spontan, traumatisch oder iatrogen) ausgelöst. Die andere Hälfte ist auf entzündliche (z.B. Appendizitiden) oder ischämische intraabdominelle Prozesse ohne Perforation zurückzuführen (Bruns & Stallmach, 2011).

Die Mortalität der SP ist hoch und beträgt 50-80% (Soriano et al., 2010).

Da das Vorliegen einer schweren bakteriellen Infektion, wie SBP oder SP, die Prognose von Patienten mit Leberzirrhose deutlich verschlechtert, schlugen

Wissenschaftler bereits 2010 vor, die „critically ill cirrhotic“ als neues Zirrhose Stadium zu etablieren (Arvaniti et al., 2010).

1.3. Pathogenese der SBP und der SP

1.3.1. Die hydropisch dekompensierte Leberzirrhose

Grundlage der SBP ist die hydropisch dekompensierte Leberzirrhose.

Der schädigende Einfluss unterschiedlicher Noxen führt zum chronisch-fibrotischen Umbau der Hepatozyten, was im Laufe der Zeit im Vollbild einer Leberzirrhose resultieren kann (Pearson & Thompson, 2018).

In Zuge des Voranschreitens der Leberzirrhose kommt es zum zunehmenden Funktionsverlust des Organs, unter anderem in Form einer abnehmenden Syntheseleistung von Albumin, welche wiederum zu einem verringerten kolloidosmotischen Druck in der systemischen Zirkulation führt. Zudem resultiert der knotige Umbau der Leber in einem steigenden Widerstand im portalen Blutkreislauf mit Folge einer portalen Hypertension, sowie einer peripheren Vasodilatation (vor allem im Splanchnikusgebiet) (Gülberg & Gerbes, 2013; Tsochatzis et al., 2014).

Diese hämodynamischen Veränderungen wiederum führen über ein vermindertes effektives Blutvolumen und eine damit einhergehende neurohumorale Gegenregulation zu einer renalen Natrium- und Wasserretention. Das Ergebnis dieses Pathomechanismus ist die Entstehung von Aszites (Gülberg & Gerbes, 2013).

1.3.2. SBP

Zur Entstehung einer SBP kommt es durch Translokation von Darmbakterien über mesenteriale Lymphknoten in die systemische Zirkulation (Runyon et al., 1994).

Wenn ein Erreger von dort in die mit Aszites gefüllte Peritonealhöhle gelangt und sich darin vermehrt, kann es zur Infektion kommen. Die Organintegrität bleibt bei diesem Vorgang zu jeder Zeit erhalten (Wiest et al., 2012).

Der exakte Pathomechanismus ist noch nicht zufriedenstellend erforscht, doch vier Faktoren spielen bei der Krankheitsentstehung eine wichtige Rolle (Marciano et al., 2019):

- die Änderung des gastrointestinalen Mikrobioms
- die erhöhte intestinale Permeabilität
- die bakterielle Translokation
- die Immundysfunktion

So kommt es bei Leberzirrhose häufig zu einer Zunahme und Überwucherung des Darms mit potenziell pathogenen Bakterien, wie Enterobakterien und Streptokokken bei einer gleichzeitigen Reduktion nützlicher Mikrobionten, wie den Lachnospiraceae (Chen et al., 2011).

Zudem führt die Erkrankung der Leber zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der Darmschleimhaut, welche mit einer erhöhten Permeabilität für Darmbakterien einhergeht (Wiest et al., 2012).

Die größte Gefahr für die Entwicklung einer SBP stellt die Immuninsuffizienz bei einem gleichzeitigen verstärkten Entzündungsgeschehen dar – beides ebenso Folgen einer Leberzirrhose (Marciano et al., 2019).

Die eingeschränkte Syntheseleistung der Leber geht mit weniger Komplement, sowie defizitären Leukozyten mit einer reduzierten Fähigkeit zur Chemotaxis, Opsonierung, Phagozytose und Eliminierung von Pathogenen einher (Rajkovic & Williams, 1986; Wiest et al., 2012). Zeitgleich führt die bakterielle Translokation zu einer Überproduktion proinflammatorischer Zytokine (Munoz et al., 2012).

1.3.3. SP

Die Pathogenese der SP ist im Vergleich zur SBP weniger komplex. Zudem ist sie unabhängig von Vorliegen und Schweregrad einer Leberzirrhose (Wiest & Schoelmerich, 2010).

Grundlage einer SP ist eine anatomische Störung der Organintegrität im Gastrointestinaltrakt (Hartl & Kuppinger, 2015). Zu dieser kann es durch Perforationen unterschiedlicher Genese (i.e. spontan, traumatisch oder iatrogen), sowie ischämische oder entzündliche intraabdominelle Prozesse ohne Perforation kommen (van Ruler & Boermeester, 2017). Daraus resultiert eine Kontamination der Peritonealhöhle mit Mikroorganismen (meist in größerer Anzahl und Vielfalt als bei der SBP), welche zu einer häufig stark ausgeprägten inflammatorischen Reaktion führt (Hartl & Kuppinger, 2015). Solange der intraabdominelle Infektionsfokus nicht chirurgisch saniert wird, kommt es zum anhaltenden Übertritt von Keimen, welcher durch die Peritonealblätter nicht lokal begrenzt werden kann (Bruns & Stallmach, 2011).

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Pathogenese von SBP und SP.

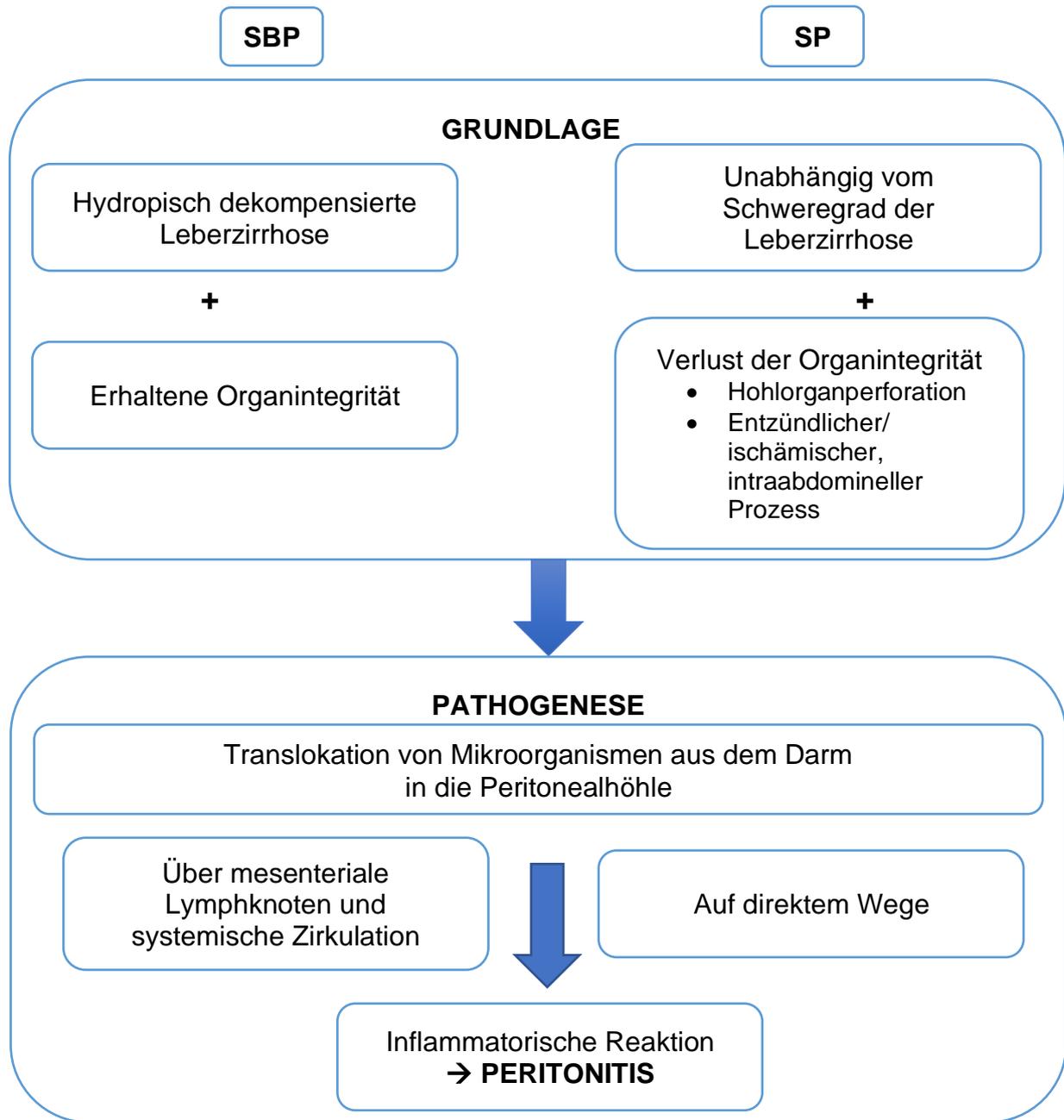


Abbildung 1: Übersicht: Pathogenese der SBP und SP (Bruns & Stallmach, 2011; Marciano et al., 2019)

1.4. Klinische Aspekte der SBP und der SP

Eine SBP kann zu diversen klinischen Symptomen führen, die in Tabelle 2 dargestellt werden:

<ul style="list-style-type: none">• Lokale Symptome, wie<ul style="list-style-type: none">○ Bauchschmerzen,○ Erbrechen,○ Diarrhoe oder○ Ileus
<ul style="list-style-type: none">• Symptome einer systemischen Infektion, wie<ul style="list-style-type: none">○ Fieber,○ Ikterus,○ Schüttelfrost,○ Tachykardie,○ Tachypnoe,○ Hyper- oder Hypotonie oder○ eine veränderte Leukozytenzahl
<ul style="list-style-type: none">• Eine Verschlechterung der Leberfunktion
<ul style="list-style-type: none">• Schock
<ul style="list-style-type: none">• Eine hepatische Enzephalopathie
<ul style="list-style-type: none">• Eine Gastrointestinale Blutungen
<ul style="list-style-type: none">• Ein hepatorenales Syndrom

Tabelle 2: Klinische Symptome einer SBP (Angeli et al., 2018)

Die Differenzierung zwischen einer SBP und einer SP allein anhand von klinischen Symptomen ist kaum möglich, doch können diese bereits einen ersten Hinweis auf die Genese der Peritonitis geben (Chinnock et al., 2008).

Bis zu 30% aller Patienten mit infiziertem Aszites zeigen keine klinischen Symptome (Akriviadis & Runyon, 1990; Lu et al., 2017).

Eine SBP kann gerade anfangs asymptomatisch verlaufen (Bhat et al., 2023; Evans, 2003).

Fieber tritt bei beiden Erkrankungen etwa gleich häufig bei knapp der Hälfte aller Patienten auf (SBP: 42,4%; SP: 45,8%) (Soriano et al., 2010).

Doch leiden Patienten mit SP öfter an Bauchschmerzen als Patienten mit SBP (80% vs. 50%), welche in der Literatur als einziges signifikantes klinisches Unterscheidungskriterium angegeben wird (Soriano et al., 2010).

Auf Grund dessen ist bei Verdacht auf eine SBP oder SP umgehend eine weitere diagnostische Abklärung angezeigt.

1.5. Diagnostik der SBP und der SP

Die Diagnostik der SBP basiert auf den klinisch-chemischen, sowie mikrobiellen Befunden der Aszitespunktion. Diese ist auch für die differentialdiagnostische Abgrenzung einer SP von Bedeutung, jedoch gibt es im Gegensatz zur SBP keine klar definierten Kriterien, anhand derer die Diagnose durch die genannten Befunde gestellt werden kann. Hierfür ist eine Bildgebung des Abdomens in Form einer CT notwendig (Gerbes et al., 2019).

1.5.1. SBP

Goldstandard für die Diagnosestellung einer SBP ist die Aszitespunktion mit anschließender Zellzählung (Shizuma, 2018).

Diese sollte bei allen Patienten mit neu aufgetretenem Aszites (Grad 2 oder 3) und bei hospitalisierten Patienten im Falle einer Zunahme des Aszites oder dem Auftreten

jedweder Komplikation der Leberzirrhose durchgeführt werden (Angeli et al., 2018). Weitere Indikationen zur Parazentese sind eine Verschlechterung der Leber- und Nierenfunktionsparameter, des Elektrolythaushaltes, sowie der klinische Hinweis auf eine Infektion (siehe oben) (Gerbes et al., 2019; Runyon, 2009).

Parazentese und Diagnostik sollen möglichst zeitnah erfolgen, da eine verzögerte Diagnosestellung mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Kim et al., 2014).

In über der Hälfte der untersuchten Aszitespunktate gelingt kein Keimnachweis (Marciano et al., 2019).

Ist dies doch der Fall handelt es sich meist um monomikrobielle Kontaminationen, bei ambulant erworbenen SBPs vorwiegend in Form von Gram-negativen (v.a. E.coli) und bei nosokomial erworbenen Erkrankungen zunehmend auch in Form von Gram-positiven Keimen (Gerbes et al., 2019). Anaerobier und *Candida* spp. können nur selten (ca. 2%) nachgewiesen werden (Soriano et al., 2010).

Da bis zu 65% der mikrobiologischen Aszitesuntersuchungen negativ bleiben, wird die Diagnose SBP mit Hilfe der automatischen oder manuellen Zelldifferenzierung gestellt (Piotrowski & Borón-Kaczmarska, 2017).

Diagnostisches Kriterium ist eine Aszites-PNM-Konzentration > 250 PNM pro mm^3 Aszites (Shizuma, 2018).

Nach Einleitung einer antibiotischen Therapie sollte es zu einer Abnahme der Zellzahl $> 25\%$ innerhalb von 48h kommen (Rimola et al., 2000).

1.5.2. SP

Klinisch-chemische und mikrobielle Befunde der Aszitespunktion sind auch für die Diagnostik einer SP von Bedeutung. Es wurden diverse Parameter auffindig gemacht,

die mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen der Erkrankung sprechen, ohne, dass einer davon ein offizielles Diagnosekriterium darstellt.

1984 postulierten Runyon und Hoefs, dass das Zutreffen von mindestens zwei der folgenden Kriterien für das Vorliegen einer SP spricht (Runyon & Hoefs, 1984):

- Gesamtprotein im Aszites > 10 g/l
- Glukose im Aszites < 50 mg/dl
- Lactatdehydrogenase im Aszites > 225 U/l

Diese Kriterien zeigten in der bislang größten Studie zur SP eine Sensitivität von 66% und eine Spezifität von 89,6% (Soriano et al., 2010).

Die Konzentration an neutrophilen Granulozyten im Aszites ist bei Vorliegen einer SP deutlich erhöht (durchschnittlich 14000/ mm³), jedoch gibt es keinen offiziellen Cut-off-Wert (Gerbes et al., 2019; Soriano et al., 2010).

Zudem kommt es nur selten zum Abfall der Zellzahl nach 48h Therapie (Bruns & Stallmach, 2011).

Wu et al. (2001) identifizierten ein erhöhtes Carcinoembryonales Antigen (CEA) > 5 ng/ml, sowie eine alkalische Phosphatase (AP) > 240 U/l als relevante Prädiktoren für eine SP im Zuge einer Hohlorganperforation. Hier liegen Sensitivität und Spezifität bei 92% und 88%, wobei bei einem Teil der eingeschlossenen Patienten keine Leberzirrhose vorlag (Soriano et al., 2010).

Ein weiterer wichtiger Hinweis für das Vorliegen einer SP ist der mikrobielle Keimnachweis im Aszites: In der bislang größten Studie zur SP gelang dieser bei allen eingeschlossenen Patienten (Soriano et al., 2010). Bei 63% konnte sogar mehr als ein Erreger im Aszites nachgewiesen werden (=polymikrobieller Aszites). Gram-negative

Keime fanden sich etwas häufiger als Gram-positive Keime. Besonders das Vorliegen von Anaerobiern und *Candida species* im Aszites (in 25% aller Fälle) spricht für das Vorliegen einer SP (Soriano et al., 2010).

Da alle bislang untersuchten Prädiktoren nur unzureichend für eine sichere Diagnose der SP geeignet sind, bleibt die abdominelle Computertomographie weiterhin der diagnostische Goldstandard für den Nachweis einer SP (Gerbes et al., 2011).

1.5.3. Unterscheidungskriterien

In Tabelle 3 werden diagnostische Unterscheidungskriterien zur Differenzierung zwischen SBP und SP dargestellt:

	SBP	SP
Klinisch-chemische Aszitesdiagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • PNM > 250/mm³ • Abfall der ZZ > 25% innerhalb von 48h • Gesamteiweiß < 1g/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • PNM >> 250/mm³ (Ø 14000/mm³) • kein Abfall der ZZ innerhalb von 48h • Gesamteiweiß > 1g/dl, Glukose < 50 mg/dl, LDH > 225 U/l • CEA > 5 ng/ml, AP > 240 U/l
Mikrobielle Aszitesdiagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • > 50% kein Keimnachweis • monomikrobiell • ambulant erworben: Gram-negatives Erregerspektrum • nosokomial erworben: Shift von Gram-negativem zu Gram-positivem Erregerspektrum • selten Anaerobier und <i>Candida</i> spp. 	<ul style="list-style-type: none"> • meist Keimnachweis • > 50% polymikrobiell • Gram-positive und Gram-negative Keime ähnlich häufig • gehäuft Anaerobier und <i>Candida</i> spp.

Tabelle 3: Diagnostische Unterscheidungskriterien zur Differenzierung zwischen SBP und SP (Bruns & Stallmach, 2011)

1.6. Therapie der SBP und der SP

Die Behandlungsstrategien der SBP und SP unterscheiden sich grundlegend: während erstere rein konservativ mit Antibiotika therapiert wird, ist bei letzterer in der Regel ein chirurgisches Vorgehen indiziert. Dieses wiederum sollte bei Patienten mit SBP unbedingt vermieden werden, da eine unnötige Laparotomie bei Leberzirrhotikern mit einer hohen Mortalität einhergeht (Soriano et al., 2010).

1.6.1. SBP

Da die SBP ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis darstellt, ist die sofortige Einleitung einer empirischen Antibiose ohne Abwarten des Ergebnisses der mikrobiologischen Untersuchung notwendig (Gerbes et al., 2019).

Da es keine international gültigen Leitlinien zur Behandlung der SBP gibt, werden im Folgenden die Behandlungsschemata, welche in Deutschland und der Europäischen Union gelten, genauer erläutert.

Bei der Wahl des passenden Antibiotikums wird zwischen der ambulant und der nosokomial erworbenen SBP unterschieden (Gerbes et al., 2019).

Patienten mit letzterer befinden sich vornehmlich in einem fortgeschrittenen Stadium der Leberzirrhose, sind tendenziell älter, hatten häufiger gastrointestinale Blutungen, endoskopische Eingriffe und hepatische Enzephalopathien (Balaraju et al., 2017).

Die ambulant erworbene, meist unkompliziertere erste Episode einer SBP, genau wie Patienten ohne vorherige Antibiotikatherapien, werden mit Cephalosporinen der 3. Generation behandelt (Angeli et al., 2018).

Die nosokomial erworbene SBP in Regionen mit geringer Prävalenz multiresistenter Erreger kann mit Piperazillin/Tazobactam behandelt werden (Gerbes et al., 2019).

In Regionen mit einer hohen Prävalenz ESBL (Extended Spectrum Betalactamase) bildender Enterobakterien werden Carbapeneme vorgeschlagen.

In Regionen mit einer hohen Prävalenz an gram-positiven multiresistenten Erregern sollten ggf. zudem Carbapeneme mit Glykopeptiden, Daptomycin oder Oxazolidinone (z.B. Linezolid) kombiniert werden (Angeli et al., 2018).

Insgesamt sollte die Wahl des Antibiotikums immer unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren des Patienten, sowie der lokalen epidemiologischen Antibiotikaresistenzlage getroffen werden (Fernández et al., 2016).

48h nach Beginn der Antibiotikatherapie wird durch Beurteilung des klinischen Erscheinungsbildes und einer Kontrollparazentese der Erfolg der Therapie evaluiert. Falls die Anzahl PMN nicht um mindestens 25% abgenommen hat, spricht dies für ein Therapieversagen. In diesem Fall sollte immer das Vorliegen einer SP, sowie die Eskalation der Antibiose in Erwägung gezogen werden (Rimola et al., 2000).

Bei Therapieerfolg wird die Antibiose 5 Tage lang beibehalten (Wiest et al., 2012).

Zusätzlich zur Antibiose wird an Tag 1 und Tag 3 eine Substitutionstherapie mit Humanalbumin empfohlen, da somit das Risiko einer durch die systemische Entzündungsreaktion verursachte Niereninsuffizienz in Form eines hepatorenenalen Syndroms gesenkt wird (Sort et al., 1999).

Im Anschluss ist eine Sekundärprophylaxe mit Norfloxacin oder alternativ Rifaximin indiziert. Nach Genesung sollte stets eine Evaluation der Lebertransplantation durchgeführt werden (Gerbes et al., 2019).

1.6.2. SP

Grundlage der Therapie einer SP ist in der Regel ein zeitnahes operatives Vorgehen in Form der chirurgischen Sanierung des Infektfokus mittels Laparotomie. Lediglich eindeutig isolierte intraabdominelle Infektionen (Abszesse) werden CT-gesteuert perkutan drainiert (Gerbes et al., 2019; Hartl et al., 2011).

Dabei soll der Zeitraum zwischen Diagnose und operativer Versorgung möglichst kurz sein (Bruns & Stallmach, 2011).

Zudem ist eine sofortige Therapie mit Breitspektrum-Antibiotika mit anaerobem Wirkspektrum entsprechend der empirischen Erstlinientherapie einer SP indiziert. Die Auswahl der passenden Antibiose soll unter Berücksichtigung des spezifischem Keimspektrums der jeweiligen Klinik und einem eventuellen sekundären Organversagen erfolgen (Hartl et al., 2011).

Präferiert werden in der Regel Betalaktam-Antibiotika mit einer hohen Resistenzbarriere (Wong et al., 2005).

Da ein Drittel der Patienten mit hydropisch dekompensierter Leberzirrhose ein funktionelles Nierenversagen entwickelt, sollte bei Vorliegen einer SBP oder einer SP auf nephrotoxische Antibiotika verzichtet werden (Gerbes et al., 2011).

Analog zur Behandlung der SBP ist die Substitution von Humanalbumin bei Patienten mit SP sinnvoll (Bruns & Stallmach, 2011).

In Abbildung 2 wird das therapeutische Vorgehen bei SBP und SP vereinfacht dargestellt.

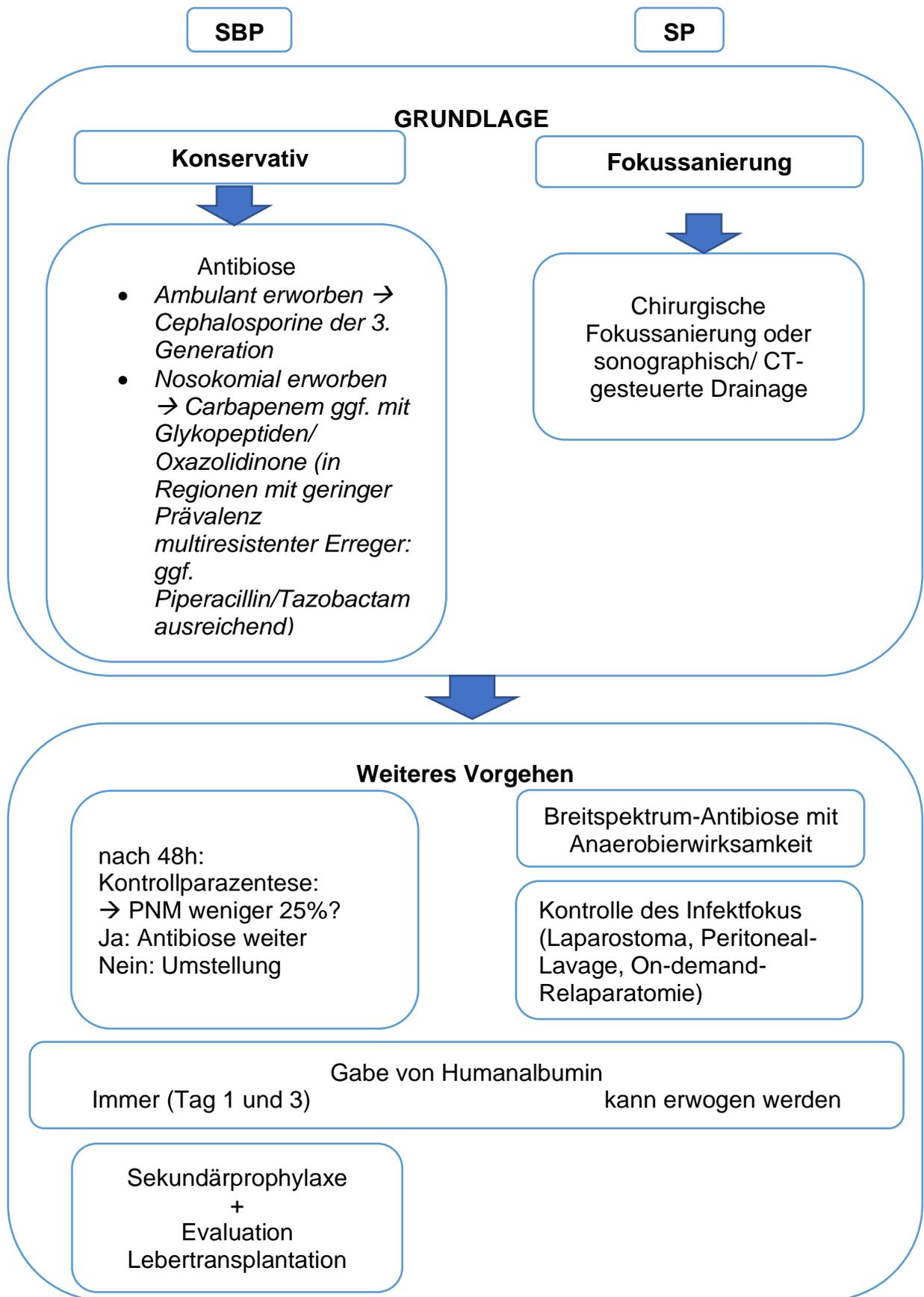


Abbildung 2: Therapeutisches Vorgehen bei SBP und SP (Gerbes et al., 2019; Hartl et al., 2011)

2. Zielsetzung der Arbeit

SBP und SP sind gefährliche Komplikationen bei Patienten mit hydropisch dekompenzierter Leberzirrhose, wobei letztere zwar eine deutlich niedrigere Inzidenz hat, aber ihre Prognose auf Grund der hohen Mortalität nochmals schlechter ist.

Die Differenzierung zwischen beiden Erkrankungen gestaltet sich oft schwierig, ist jedoch wegen der verschiedenen therapeutischen Ansätze (konservativ vs. chirurgisch) von großer Bedeutung.

Alle bislang beschriebenen Kriterien zur Abgrenzung sind jeder für sich genommen nur ungenügend für eine zuverlässige Unterscheidung geeignet, sodass für die sichere Differenzierung zwischen beiden Entitäten weiterhin eine CT-Bildgebung notwendig ist.

Ziel dieser Dissertation war die Evaluation verschiedener klinischer, laborchemischer, sowie mikrobiologischer Differenzierungskriterien mittels eines Machine-Learning Ansatzes zur Erstellung eines Score-Modells, das zuverlässig die Unterscheidung einer SBP von einer SP ohne Notwendigkeit einer CT-Bildgebung erlaubt.

3. Material und Methoden

3.1. Ethische Aspekte

Im Vorfeld dieser Studie wurde ein Antrag an die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München gestellt. Die Datenerhebung begann nach Annahme des Antrags durch die Kommission mit der Genehmigungsnummer 201/19 S-SR. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns wurde gemäß Artikel 27 des Bayerischen Krankenhausgesetzes auf Aufklärung und Einwilligung verzichtet (WHO-Registriernummer IDRKS00014785).

3.2. Studienpopulation

In die vorliegende Studie wurden Patienten mit hydropisch dekompensierter Leberzirrhose und infiziertem Aszites eingeschlossen, welche an einem der drei folgenden Krankenhäuser der Maximalversorgung mit 600 bis 1160 Betten behandelt wurden:

- Universitätsklinikum Rechts der Isar
- München Klinik Bogenhausen
- RoMed Klinikum Rosenheim

Der Zeitraum der Krankenhausaufenthalte der Patienten erstreckte sich von 2006 bis 2020.

Insgesamt wurden über 9000 Patienten gescreent, bei welchen mikrobiologische Analysen stattfanden.

Dabei trafen auf 473 Patienten mit 532 SBP-Episoden und 35 Patienten mit 37 SP-Episoden die in 3.3. aufgeführten Einschlusskriterien zu.

8752 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, da bei ihnen keine hydropisch dekompensierte Leberzirrhose vorlag (n= 7398), die Zellzahl im Aszites nicht erhöht war (n= 1253) oder eines der Ausschlusskriterien (siehe 3.3.) zutraf.

3.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Die folgenden Einschlusskriterien wurden definiert:

- Alter ≥ 18
- Leberzirrhose
- eine erhöhte Zellzahl > 250 polymorphnukleärer Zellen pro Mikroliter Aszites (PMN)/mm³
 - Falls keine polymorphnukleären Zellen bestimmt wurden, musste die Anzahl aller Leukozyten > 500 pro Mikroliter Aszites (ZZ)/mm³ sein

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Hämorrhagischer, maligner, tuberkulöser, pankreatischer oder chylöser Aszites
- CAPD Peritonitis
- Ungenügende Dokumentation

3.4. Datenerhebung

Die Datenerhebung an den drei Kliniken erfolgte retrospektiv zwischen dem 01.06.2019 und dem 01.10.2020.

Zunächst wurden alle Patienten, bei denen eine mikrobiologische Analyse eines Organpunktats erfolgte (n= 9207), mit Hilfe des Statistik- und Analysesystems HyBASE (Cymed, Bochum, Deutschland) identifiziert.

53 Patienten mussten wegen unzureichender Dokumentation bereits im Voraus ausgeschlossen werden.

Im nächsten Schritt wurden Patienten mit hydropisch dekompensierter Leberzirrhose auffindig gemacht, welche zudem eine Aszitespunktion erhielten (n= 1809).

Patienten ohne Nachweis einer erhöhten Zellzahl im Aszites (n= 1253) wurden nachfolgend ausgeschlossen. Zuletzt erfolgte der Ausschluss von Patienten, bei denen eines der in 3.3. definierten Ausschlusskriterien zutraf (n= 48).

Abbildung 3 gibt einen Überblick über die Patientenrekrutierung der vorliegenden Studie.

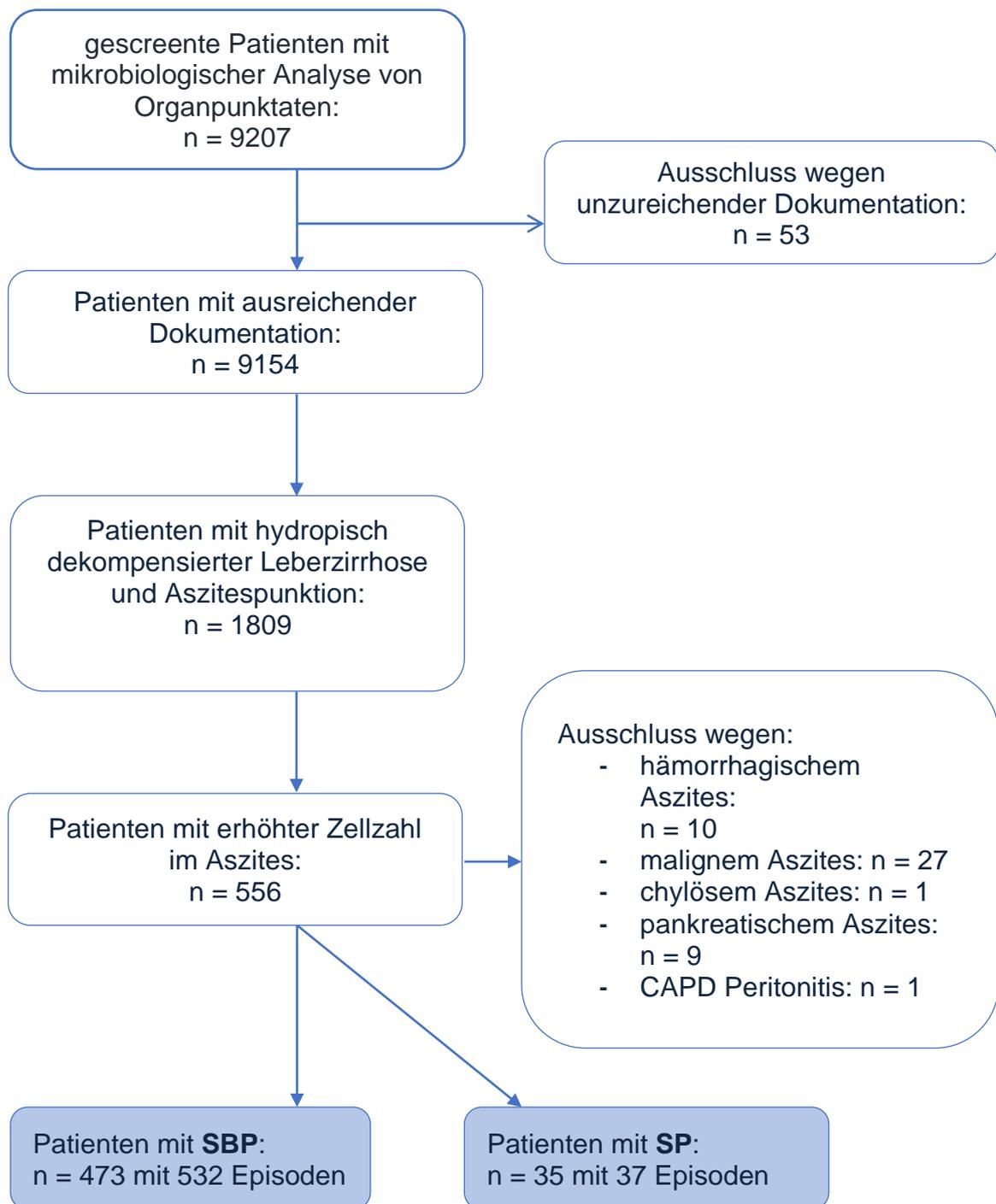


Abbildung 3: Patientenrekrutierung

Die Ursachen der eingeschlossenen SPs sind im Folgenden aufgeführt:

- vorausgegangene intraabdominelle chirurgische Eingriffe (n= 5)
 - Hemikolektomie (n= 2)
 - Notfalllaparotomie bei unklarer Blutung (n= 2)
 - Anastomoseninsuffizienz (n= 1)
- Intestinale Perforationen (n= 23)
 - Oberer GI Trakt (n= 8)
 - Unterer GI Trakt (n= 15)
- Intraabdominelle Infektionen ohne Perforationen (n= 9)
 - Appendizitis (n= 2)
 - Cholezystitis (n= 1)
 - Leberabszess (n= 1)
 - Ischämie oder Inkarzeration bedingte Darmnekrosen (n= 5)

Die retrospektive Erfassung der folgenden Daten erfolgte anschließend anhand von Patientenakten, Arztbriefen, Patientenkurven, Laborbefunden und mikrobiologischer Analysen.

Die erhobenen klinischen, laborchemischen und mikrobiologischen Parameter sind in den Tabellen 4 bis 6 aufgeführt. Des Weiteren wurden für jeden Patienten der Child-Pugh-Score, der MELDNa-Score, der Charlson-Komorbiditätsindex und das ACLF Grading zur Einteilung des Schweregrades der Leberzirrhose und der Komorbiditäten ermittelt. Diese werden in Kapitel 3.6. genauer beschrieben.

Klinische Parameter		
- Alter	- Frühere HE	- Immunsuppressiva
- Geschlecht	- Aktive Tumorerkrankung	- Dauer Aufenthalt
- Frühere Dekompensationen der Leberzirrhose	- Diabetes Mellitus	- Anzahl Aszitespunktionen
- Frühere SBP < 3 Monate	- Chronische Nierenerkrankung	- ICU Aufenthalt
- Frühere obere GI-Blutung < 3 Monate	- Frühere Nieren- oder Lebertransplantation	- Erstdiagnose auf ICU
- Pleuraerguss	- Ösophagusvarizen	- Akute obere GI-Blutung
- HE	- Mortalität	

Tabelle 4: Erhobene klinische Parameter; Als Diabetes Mellitus wurden gewertet der Diabetes Mellitus Typ 1, Typ 2 und der pankreoprive Diabetes Mellitus. Folgende Medikationen wurden als immunsuppressive Therapie gewertet: Prednisolon und andere Cortisonpräparate (wie Dexamethason und Mycophenolat), Tacrolimus, Azathioprin, sowie Immunchemotherapien

Laborparameter im Blut		
- Kreatinin	- CRP	- Bilirubin
- Glukose	- Leukozyten	- Thrombozyten
- INR		
Laborparameter im Aszites		
- Zellzahl	- Gesamteiweiß	
- Serum-Aszites-Leukozyten-Gradient		

Tabelle 5: Erhobene klinisch-chemische Laborparameter; Laborparameter bei Erstdiagnose wurden am Tag der Erstdiagnose, sowie bei Nicht-Vorliegen am Tag zuvor bzw. am Tag danach erhoben.

Mikrobiologische Parameter		
- Keimnachweis	- <i>Candida</i> spp.	- <i>Enterococcus</i> spp.
- Anaerobier	- Keimpersistenz	- Polymikrobielle Infektion

Tabelle 6: Erhobene mikrobiologische Parameter; Koagulase-negative Staphylokokken (wie z.B. Staphylococcus epidermidis) wurden aus der Studie ausgeschlossen, da ihr Nachweis im Aszites häufig mit einer Kontamination zu vereinbaren ist. Keimpersistenz wird definiert als Nachweis des gleichen Keims über einen Zeitraum von >3 Tagen trotz Antibiose.

3.5. Scores zur Klassifikation der Leberzirrhose und Komorbiditäten

3.5.1. Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score teilt den Schweregrad der Leberzirrhose anhand der klinischen Symptomatik in unterschiedliche Stadien ein (Scott et al., 2011). Er wurde initial von den Chirurgen Child und Turcotte entwickelt, um das Risiko chirurgischer portosystemischer Shunt-Verfahren zu bewerten (Krige et al., 2020). Später erkannte man, dass der Score das Langzeitüberleben bei Patienten mit Zirrhose vorhersagt (Gu et al., 2022).

Mit Hilfe von fünf Kriterien (zwei klinische Befunde und drei Laborwerte) wird eine Gesamtpunktzahl errechnet, durch welche die Einteilung in die Child-Pugh-Stadien A bis C erfolgt. Die Kriterien sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Anhand dieser Stadien lässt sich eine Prognose hinsichtlich des Krankheitsverlaufs und der Mortalität stellen, welche sich zwischen chirurgischen und nicht chirurgischen Patienten unterscheidet und bei ersteren nochmals höher ist (Jo et al., 2021). Die 1- und 2-Jahres-Überlebensrate der Child-Pugh-Stadien sind in Tabelle 9 aufgeführt (Cha, 2012; Lee & Moreau, 2015).

Punkte	Bilirubin (mg/dL)	Albumin (g/dL)	Prothrombin- Zeit (sec)	Hepatische Enzephalopathie (Grad)	Aszites
1	< 2	> 3,5	< 4	-	-
2	2-3	2,8-3,5	4-6	1-2	leicht
3	> 3	< 2,8	> 6	3-4	schwer
Class A = 5-6 Punkte; Class B = 7-9 Punkte; Class C = 10-15 Punkte					

Tabelle 7: Relevante Parameter, ihre jeweiligen Punktwerte und Stadieneinteilung des Child-Pugh-Scores (Robertson et al., 2006)

	1-Jahres-Überlebensrate	2-Jahres-Überlebensrate
Class A	95 %	90 %
Class B	80 %	70 %
Class C	45 %	38 %

Tabelle 8: Überlebensraten der Child-Pugh-Stadien (Lee & Moreau, 2015)

3.5.2. MELD-Score

Neben dem Child-Pugh-Score ist der MELD-(Model for end stage liver disease) Score ein weiteres Mittel, um den Schweregrad und die Prognose einer Leberzirrhose zu ermitteln (Peng et al., 2016). Anhand des MELD-Scores wird heute vor allem die Dringlichkeit einer Lebertransplantation eingeschätzt, um eine Priorisierung der Organverteilung zu ermöglichen (Freeman, 2002).

Folgende drei Parameter gehen in den Score ein:

- Gesamt-Bilirubin,
- INR (International normalized ratio), und
- Serumkreatinin. (Angeli & Gines, 2012)

Berechnet wird der MELD Score mit Hilfe folgender Formel:

$$9.6 \times \log_e (\text{creatinine [mg/dL]}) + 3.8 \times \log_e (\text{bilirubin [mg/dL]}) + 11.2 \times \log_e (\text{INR}) + 6.4$$

Hierbei wurden in der vorliegenden Studie die Kreatininwerte auf mindestens 1 und maximal 4 mg/dL gesetzt. Bei Dialyse-bedingten falsch niedrigen Werten wurde ein Kreatininwert von 4 mg/dL gewählt.

Es können zwischen 6 und 40 Punkte erreicht werden, wobei eine hohe Punktzahl für eine hohe Mortalität innerhalb der kommenden drei Monate spricht (Wang et al., 2018).

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die 3-Monats-Mortalität nach Punktwert im MELD-Score:

MELD-Score (in Punkten)	3-Monats-Mortalität (in Prozent)
10	2
15	5
20	11
26	28
30	49
35	80
40	98

Tabelle 9: 3-Monats-Mortalität nach Punktwert im MELD-Score (Kaiser et al., 2013)

Der MELDNa-Score bezieht als weiteren Parameter Natrium ein, was zu einer nochmals genaueren Vorhersage der Mortalität führt (Nagai et al., 2018). Aus diesem Grund wurde er auch für die vorliegende Studie gewählt. Der MELDNa-Score wird folgendermaßen berechnet:

$$MELDNa = MELD - Na - [0.025 \times MELD \times (140 - Na)] + 140$$

(Kim et al., 2008)

3.5.3. ACLF-Grading

Unter dem sogenannten „Akut-auf-chronisches Leberversagen“ (ACLF) versteht man die akute Dekompensation eines chronischen Leberversagens, welche mit einem (Mehr-) Organversagen und einer hohen Kurzzeit-Mortalität einhergeht (Hernaez et al., 2017). Die häufigsten Trigger des ACLF stellen bakterielle und virale Infektionen, Alkohol-induzierte Hepatitiden, sowie chirurgische Eingriffe dar (Bernal et al., 2015). Bakterielle Infektionen wiederum werden in einem Großteil der Fälle durch eine SBP verursacht (Moreau et al., 2013).

Das ACLF kann anhand des CLIF-Sofa-Scores in drei Schweregrade eingeteilt werden, wofür die folgenden sechs Organsysteme eine Rolle spielen:

Leber, Nieren, Gehirn, Gerinnung, Hämodynamik und Respiration (Zimmermann & Trautwein, 2016).

Gemäß den ACLF Kriterien ist ein Nierenversagen ab einem Kreatininwert > 2 mg/dL definiert.

Bei einem CLIF-Sofa-Score von 3 besteht ein Organversagen (Zimmermann & Trautwein, 2016).

Die genauen Kriterien werden vereinfacht in Tabelle 11 dargestellt.

Auf Grund fehlender Daten wurde in dieser Studie der ACLF-Score wie folgt modifiziert: Die Hämodynamik wurde mittels des Bedarfs an Vasopressoren und die Respiration mittels des Bedarfs an maschineller Beatmung (= Intubation ja/nein) beurteilt.

Organsystem	Subscore = 1	Subscore = 2	Subscore = 3
Leber (Bilirubin)	< 6 mg/dl	6 ≥ Wert < 12 mg/dl	≥ 12 mg/dl
Niere (Kreatinin)	< 2 mg/dl	2 ≥ Wert < 3,5 mg/dl	≥ 3,5 mg/dl
Gehirn (hepatische Enzephalopathie)	Grad 0	Grad 1-2	Grad 3-4
Gerinnung (INR)	< 2	≥ 2, < 2,5	≥ 2,5
Hämodynamik (Mitteldruck/ Vasopressoren)	≥ 70 mmHg nein	< 70 mmHg nein	 ja
Respiration (PaO₂/FiO₂)	> 300 > 357	≤ 300 > 200 > 214 ≤ 357	≤ 200 ≤ 214
Beatmung	nein	nein	ja

Tabelle 10: Einteilung der ACLF-Schweregrade (Zimmermann & Trautwein, 2016)

3.5.4. Charlson-Komorbiditätsindex

Anhand des Charlson-Komorbiditätsindex (CKI) kann man die ungefähre 1-Jahresmortalität anhand von 19 Grunderkrankungen berechnen (Charlson et al., 1987).

Tabelle 12 zeigt die entsprechenden einfließenden Erkrankungen, sowie deren Gewichtung im Score. In dieser Studie wurden alle Lebererkrankungen auf Grund der Dekompensation in Form von Aszites automatisch als mindestens moderat gewertet.

Tabelle 13 illustriert die 1-Jahresmortalität in Abhängigkeit von der errechneten Gesamtpunktzahl.

Erkrankung	Punkte
Herzinfarkt	1
Systolische Herzinsuffizienz	
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	
Zerebrovaskuläre Erkrankung	
Demenz	
Chronische Lungenerkrankung	
Kollagenose	
Gastroduodenale Ulkuskrankheit	
Leichte Lebererkrankung	
Diabetes Mellitus	
Hemiplegie	2
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	
Diabetes mellitus mit Endorganschäden	
Tumor	
Leukämie	
Lymphom	
Moderate bis schwere Lebererkrankung	3
Metastasierender solider Tumor	6
AIDS	

Tabelle 11: Berechnung des Charlson-Komorbiditätsindex (Charlson et al., 1987)

Gesamtwert	1-Jahresmortalität (in %)
0	12
1-2	26
3-4	52
> 5	85

Tabelle 12: 1-Jahresmortalität nach Gesamtwert im CKI (Charlson et al., 1987)

3.6. Diagnostik

Eine Aszitesparazentese kann grundsätzlich aus therapeutischen und diagnostischen Gründen durchgeführt werden (Angeli et al., 2018).

Die Indikationen für eine Aszitesparazentese wurden bereits im Kapitel „Diagnostik“ (1.6.) beschrieben.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnte die Aszitesparazentese nicht standardisiert werden. Dies gilt insbesondere für die laborchemische diagnostische Untersuchung des Aszitespunktats:

In der Regel wurden die Patienten bevorzugt im unteren Quadranten des Abdomens unter Lokalanästhesie und unter sonographischer Kontrolle punktiert.

Im Anschluss erfolgt die Bestimmung der Zellzahl inklusive Zelldifferenzierung, sowie optional die Bestimmung der folgenden laborchemischen Parameter:

- Gesamteiweiß
- Albumin
- pH-Wert
- Lipase
- Glukose
- Hämoglobin
- Mikrobiologische Anlage auf pathogene Keime

Für die mikrobiologischen Untersuchungen wurde in der Regel eine aerobe und eine anaerobe Blutkulturflasche (BacTec system, Becton Dickinson, Heidelberg, Germany) mit 5-10 ml Aszites beimpft bzw. Aszites direkt auf Agarplatten ausplattiert. Optional wurde zusätzlich eine Blutkulturflasche mit 5-10 ml Blut beimpft. In der Regel wurden Blutkulturflaschen für bis zu fünf Tage bei 37 Grad Celsius inkubiert. Im Anschluss erfolgt die Erregeridentifizierung mittels biochemischer Testsysteme (ATB, API, VITEK system, BioMérieux, Nürtingen, Germany) oder mittels Massenspektrometrie (MALDI-TOF, Bruker Corporation, Billerica, U.S.A).

3.7. Statistische Methoden

Anhand einer univariaten Analyse und eines Random Forest Modells wurden statistisch signifikante Parameter zur Differenzierung zwischen SBP und SP identifiziert und eine Rangfolge der wichtigsten Prädiktoren erstellt. Im nächsten Schritt wurde im Zuge einer LASSO Regression aus ausgewählten Parametern ein Score-Modell für die klinische Nutzung erstellt. Zur Darstellung der Nachtestwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der entsprechenden Vortestwahrscheinlichkeit wurde ein Fagan Nomogramm verwendet.

Folgende Variablen mit mehr als 30% fehlenden Werten wurden von der Analyse ausgeschlossen: Albumin, Alkalische Phosphatase, Carcinoembryogenes Antigen, Glukose, Lactat, Lactatdehydrogenase, Procalcitonin, pH, sowie die entsprechenden Serum-/Aszites Verhältnisse. Fehlende Werte anderer Variablen wurden mit Hilfe eines Random Forest basierten „Miss-Forest“ Algorithmus imputiert (Stekhoven & Buhlmann, 2012). Informationen zur Gruppenzugehörigkeit (SBP oder SP) wurden dabei exkludiert, um zu verhindern, dass Assoziationen zwischen dem Ergebnis und

den Prädiktorvariablen erzeugt werden. Das erneute Auftreten einer Infektion nach mehr als zwei Wochen ohne Rezidiv außerhalb der Klinik wurde als neue Krankheitsepisode gewertet.

3.7.1. Univariate Analysen

Kategoriale Variablen werden mit ihrer absoluten und relativen Häufigkeit angegeben. Die Verteilung kontinuierlicher Variablen werden anhand des Medians, sowie der Spannweite (range) angegeben.

Gruppenvergleiche wurden unter Verwendung des exakten Fisher Tests oder des Pearson´s Chi Quadrat Tests für qualitative und der Wilcoxon Rangsummentests für quantitative Parameter durchgeführt.

Statistische Hypothesentests wurden als zweiseitige Signifikanztests mit einem Signifikanzniveau von 5% ausgeführt.

3.7.2. Random Forest

Basierend auf einer Random Forest Regressionsanalyse wurde eine Rangfolge in Bezug auf die Wertigkeit der Prädiktoren für die Diagnose unter Verwendung der intern validierten „Out-of-Bag-Permutations importance measure“ erstellt (Hapfelmeier et al., 2014). Zu diesem Zweck wurde ein Random-Forest-Modell gewählt, um potenziell interagierende und nicht lineare Effekte abzudecken. Random Forest ist eine Form des Machine-Learnings zur Klassifikations- und Regressionsanalyse von Datensätzen (Couronné et al., 2018).

Grundlage dieser Methode ist die Erstellung sogenannter unkorrelierter, sich alle gleichermaßen voneinander unterscheidender Entscheidungsbäume. Dies geschieht mit Hilfe des Bagging (Bootstrap Aggregation). Jeder Baum für sich betrachtet ist ein Vorhersagemodell, der Daten verschiedenen Klassen zuordnet (Ng & Soo, 2018). Durch das folgenden Ensembling werden die verschiedenen Ergebnisse der Vorhersagemodelle durch eine Kombination von Median und Mittelwert kombiniert. Die am häufigsten gewählte Klasse stellt das Ergebnis der Random Forest Regressionsanalyse dar (Scornet et al., 2015).

3.7.3. LASSO Regression

Die LASSO (least absolute shrinkage and selection operator) Regressionsanalyse erlaubt die Erstellung eines additiven Punkte-Scores aus dichotomen Prädiktoren zur Differenzierung zwischen SBP und SP. Die Dichotomisierung wurde durch vordefinierte und etablierte Cut-off-Werte (ACLF Score > 2, Child-Pugh-Score > 9) oder durch die Berechnung optimaler Cut-off-Werte durchgeführt.

Die LASSO Regression ist eine Erweiterung der linearen Regression, im Zuge derer durch Analyse von unabhängigen und abhängigen Variablen Prädiktoren ermittelt werden können. Durch sogenannte Regularisierung in Form eines Hyperparameters werden unbrauchbare Variablen soweit verkleinert oder aus dem Modell eliminiert, dass nur noch aussagekräftige Parameter übrigbleiben. Im Gegensatz zur reinen linearen Selektion muss im Vorhinein keine Variablenselektion durchgeführt werden, was die Objektivität des Tests verbessert (Mueller & Massaron, 2016). Das Parameter Shrinkage des LASSO-Modells wurde mit Hilfe des Werts der maximalen Fläche unter der Kurve (AUC) gemäß der „1se“-Regel und unter Verwendung einer fünffachen

Kreuzvalidierung erreicht. Die resultierenden Modellkoeffizienten wurden durch den kleinsten Koeffizienten dividiert und auf die nächste ganze Zahl gerundet, um ein additives Punktwertmodell zu erhalten. Die prognostische Genauigkeit des Punkte-Score-Modells und „optimaler“ Cut-off-Werte, die eine Sensitivität und Spezifität von 95 % im Data Learning erreichen, wurde intern durch fünffache Kreuzvalidierung validiert. Die relativen Häufigkeiten von SBP und SP wurden beibehalten und die Dichotomisierung von Variablen, der Aufbau des Punkte-Score-Modells und die Bestimmung der „optimalen“ Cut-Off-Werte wurden im Zuge der Kreuzvalidierung wiederholt, um das Auftreten von Bias zu verhindern.

3.7.4. Fagan Nomogramm

Anhand eines Fagan Nomogramms kann die Nachtstwahrscheinlichkeit einer SP entsprechend dem erreichten Punktwert im Score-Modell bestimmt werden. Anhand des Fagan Nomogramms kann über die Vortestwahrscheinlichkeit (VW) und die Likelihood-Ratio (LR; Wahrscheinlichkeitsverhältnis) die Nachtstwahrscheinlichkeit (NW) bestimmt werden, um zu entscheiden, ob die Durchführung eines Tests sinnvoll ist. In der Klinik wird die Vortestwahrscheinlichkeit häufig zunächst anhand verschiedener Parameter, wie Laborwerte oder bildgebende Befunde, gefolgt von wissenschaftlicher Recherche bestimmt. Die LR eines Tests ist meist bekannt oder kann über eine 4-Felder Tafel mit Hilfe von Sensitivität und Spezifität berechnet werden. Durch Verbindung von VW und LR auf einem Fagan Nomogramm erhält man die NW. Diese hilft bei der Entscheidung, ob ein bestimmter Test durchgeführt werden sollte (Kluth et al., 2013).

Alle statistischen Analysen wurden softwaregestützt mit dem Programm R Studio Version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Univariate Analyse

4.1.1. Klinische Parameter

In die vorliegende Studie wurden 473 Patienten mit insgesamt 532 SBP-Episoden und 35 Patienten mit insgesamt 37 SP-Episoden eingeschlossen. Die erkrankten Patienten mit SBP litten an einer oder bis zu fünf Krankheitsepisoden, die stationär behandelt wurden. Patienten mit SP litten an einer oder maximal zwei Krankheitsepisoden. Der Median lag bei jeweils einer Episode. Ein Patient erlitt vier Jahre nach einer SP eine SBP. Beide Episoden wurden in diese Studie mit aufgenommen. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich stets auf die Gesamtzahl aller Episoden, auch wenn auf Grund der besseren Lesbarkeit meist von Patienten gesprochen wird. Das Durchschnittsalter der Patienten beider Gruppen lag bei rund 63 Jahren. Auch die Geschlechterverteilung war mit einem Anteil von 20% (7/35) bzw. 25,2% (119/473) an weiblichen Erkrankten vergleichbar. Somit war der Großteil aller eingeschlossener Patienten männlich. Die Verweildauer aller Patienten lag zwischen 1 und 287 Tagen, wobei die durchschnittliche Verweildauer 17 Tage bei Patienten mit SBP (range 1-287d) und 32 Tage bei Patienten mit SP (range 2-124d) betrug. Die Patienten erhielten während des stationären Aufenthalts zwischen einer und 22 Aszitespunktionen. Bei den Patienten mit SBP waren es durchschnittlich drei Punktionen (range 1-22) und bei den Patienten mit SP durchschnittlich zwei Punktionen (range 1-17). Ein signifikant größerer Anteil der Patienten mit SP musste auf der Intensivstation behandelt werden (73% (27/37) vs. 44,5% (237/532)). Auch die Erstdiagnose fand bei deutlich mehr Patienten dieser Studienpopulation auf Intensivstation statt (SP 29,7% (11/37) vs. SBP 17,0% (90/530)). Die SBP hat in der vorliegenden Studie mit 26,1% (473/1811) eine

deutlich höhere Inzidenz als die SP mit 1,9% (35/1811). Die SBP machte mit 93,1% (473/508) auch den Großteil aller Peritonitiden aus. 6,9% (35/508) aller Peritonitiden waren in der vorliegenden Studie sekundärer Genese. Die Krankenhaus-Mortalität der Patienten mit SP lag mit 45,7% (16/35) über der der Patienten mit SBP mit 39,7% (188/473). Ein etwas größerer Anteil der Patienten mit SP erlitt in der Vorgeschichte bereits eine hydropische Dekompensation der Leberzirrhose (82,1% (23/28) vs. 74,9% (341/455)). Der Anteil der Patienten mit einer vorangegangenen SBP Episode innerhalb der letzten 3 Monate war unter den Patienten mit SBP im aktuellen Aufenthalt höher (17,4% (91/524) vs. 8,1% (3/37)). Kein Patient mit SP (0/37) litt zuvor an einer hepatischen Enzephalopathie und auch nur lediglich 5,4% (2/37) an einer oberen GI-Blutung in den letzten 3 Monaten. Unter den Patienten mit SBP hatten immerhin bereits 5,1% (27/532) eine hepatische Enzephalopathie und ähnlich viele (6,4% (33/517)) eine obere GI-Blutung in der Vorgeschichte. Krebsneuerkrankungen traten etwas häufiger unter den Patienten mit SBP auf (22,3% (118/529) vs. 16,2% (6/37)). Knapp ein Drittel beider Patientenpopulationen (SBP 32,5% (173/532); SP 35,1% (13/37)) litt an einem Diabetes Mellitus. Auch die Anzahl an Patienten, bei denen ein chronisches Nierenversagen vorlag, war ähnlich groß (SBP 22% (117/531); SP 24,3% (9/37)). Ein größerer Anteil der Patienten mit SP wurde in den drei Monaten vor Krankenhausaufnahme mit Immunsuppressiva behandelt (22,9% (8/35) vs. 13,5% (70/517)). Bei etwas weniger als der Hälfte aller Patienten wurden im aktuellen Aufenthalt Pleuraergüsse diagnostiziert (SBP 40,7% (210/516); SP 43,2 % (16/37)). Ösophagus- oder Magenvarizen wurden hingegen bei beiden Studienpopulationen bei mehr als 50% aller Patienten diagnostiziert (SBP 63,0% (308/489); SP 60,0% (21/35)). Akute obere GI-Blutungen traten jedoch bei nur wenige Patienten auf, wobei dies unter den Patienten mit SBP häufiger der Fall war (SBP 12,6% (67/532); SP 5,4% (2/37)).

Ein größerer Anteil der Patienten mit SBP litt bei Erstdiagnose an einer akuten hepatischen Enzephalopathie (SBP 37,6% (200/532); SP 29,7% (11/37) SP). Tabelle 14 gibt eine Übersicht über die klinischen Parameter beider Studienpopulationen.

Parameter	SP Episoden (n=37; 35 Patienten)	SBP Episoden (n=532; 473 Patienten)	P-Wert
Baseline Characteristics			
Alter*	63 (45-92)	63 (23-88)	0.573
Weibliche Patienten*	20.0% (7/35)	25.2% (119/473)	0.911
Länge des Aufenthalts*	32 (2-124)	17 (1-287)	0.005
Anzahl der Aszitespunktionen*	2 (1-17)	3 (1-22)	0.554
Intensivaufenthalt*	73.0% (27/37)	44.5% (237/532)	0.001
Erstdiagnose auf Intensivstation	29.7% (11/37)	17.0% (90/530; 2 NA)	0.189
Mortalität*	45.7% (16/35)	39.7% (188/473)	-
Inzidenz*	1,9% (35/1811)	26,1% (473/1811)	-
Anteil an allen Peritonitiden*	6,9% (35/508)	93,1% (473/508)	-
Frühere hydropische Dekompensation der LZ	82.1% (23/28; 9 NA)	74.9% (341/455; 77 NA)	0.527
Frühere SBP Episoden < 3 Monate	8.1% (3/37)	17.4% (91/524; 8 NA)	0.165
Frühere obere GI-Blutung < 3 Monate	5.4% (2/37)	6.4% (33/517; 15 NA)	1.000
Frühere hepatische Enzephalopathie	0% (0/37)	5.1% (27/532)	0.246
Tumorerkrankung	16.2% (6/37)	22.3% (118/529; 3 NA)	0.509
Diabetes Mellitus	35.1% (13/37)	32.5% (173/532)	0.883
Chronische Niereninsuffizienz	24.3% (9/37)	22.0% (117/531 ;1 NA)	0.905
Frühere Nieren- oder Lebertransplantation	2.7% (1/37)	2.6% (14/532)	1

Immunsuppressive Therapie	22.9% (8/35; 2 NA)	13.5% (70/517; 15 NA)	0.133
Pleuraerguss	43.2% (16/37)	40.7% (210/516; 16 NA)	0.755
Ösophagusvarizen	60.0% (21/35; 2 NA)	63.0% (308/489; 43 NA)	0.865
Akute obere GI-Blutung	5.4% (2/37)	12.6% (67/532)	0.296
Hepatische Enzephalopathie	29.7% (11/37)	37.6% (200/532)	0.434

*Tabelle 13: Vergleich der klinischen Parameter der SBP und SP Episoden; Die Parameter werden in Form der relativen Häufigkeit in % (absoluter Häufigkeit) oder des Median (Spannweite) angegeben. Parameter mit einem * konnten aus statistischen Gründen nicht in die Regressionsanalysen mit aufgenommen werden. Alle Parameter basieren auf Episoden abgesehen vom Geschlecht und der Mortalität, welche sich auf die Patienten bezieht. NA = non available.*

4.1.2. Klinisch-chemische Laborparameter

Die Laborparameter Kreatinin, CRP und Leukozyten (jeweils im Serum), sowie die Leukozytenanzahl im Aszites unterschieden sich in den univariaten Analysen signifikant zwischen beiden Studienpopulationen. Patienten mit SP zeigten sowohl höhere Kreatininwerte (2,9 vs. 1,7 mg/dL), als auch höhere Infektionsmarker in Form von CRP (10,4 vs. 6,1 mg/dL) und Leukozyten (12,7 vs. 9,1 G/l). Die Bilirubinwerte (SP: 3,4; SBP: 3,6 mg/dL) waren ebenso wie die Blutzuckerwerte (SP: 124; SBP: 118 mg/dL) und die INR Werte (SP: 1,4; SBP: 1,5) vergleichbar. Ähnlich verhielt es sich mit den Thrombozytenwerten (SP: 160; SBP: 112 G/l). Die Anzahl der Leukozyten im Aszites von Patienten mit SP war signifikant höher (4,0 vs. 1,5 G/l). Die Menge an Gesamtprotein war ebenfalls höher als bei der SBP (1,94 vs. 1,4 g/dL). Patienten mit SBP zeigten einen höheren Serum-Aszites-Leukozyten-Gradienten (5,71 vs. 3,89). Tabelle 15 gibt eine Übersicht über die klinisch-chemischen Laborparameter der SP- und SBP-Episoden.

Parameter	SP Episoden (n=37; 35 Patienten)	SBP Episoden (n=532; 473 Patienten)	P-Wert
Klinisch-chemische Laborparameter			
Kreatinin im Serum (mg/dL)	2.9 (1.0-4.0; 1 NA)	1.7 (0.9 - 4.0; 9 NA)	0.010
C-reaktives Protein (CRP) im Serum (mg/dL)	10.4 (1.1-34.3; 5 NA)	6.1 (0.1-32.7; 84 NA)	0.004
Bilirubin im Serum (mg/dL)	3.4 (0.2-31.2; 1 NA)	3.6 (0.2-46.4; 78 NA)	0.239
Glukose im Serum (mg/dL)	124 (9- 330; 11 NA)	118 (18-408; 140 NA)	0.955
Leukozyten im Blut (G/L)	12.7 (3.2-27.8)	9.1 (1.2-41.0; 6 NA)	0.007
Thrombozyten im Blut (G/L)	160 (15-676; 1 NA)	112 (4-674; 5 NA)	0.080
International normalized ratio (INR)	1.4 (1.0-3.8)	1.5 (0.9-7.1; 47 NA)	0.247
Leukozyten im Aszites (G/L)	4.0 (0.5-70.3)	1.5 (0.1-46.0)	0.027
Gesamteiweiß im Aszites (g/dL)	1.94 (0.29-3.74)	1.40 (0.19-5.82)	0.419
Serum-Aszites-Leukozyten-Gradient	3.89 (0.29-35.71)	5.71 (0.02-273.44; 6 NA)	0.090

Tabelle 14: Vergleich der klinisch-chemischen Laborparameter der SBP und SP Episoden; Die Parameter werden in Form der relativen Häufigkeit in % (absoluter Häufigkeit) oder des Median (Spannweite) angegeben. Alle Parameter basieren auf Episoden. NA = non available. Der Parameter Kreatinin (im Blut) wurde an die Dialyse adaptiert, wie zuvor zum MELDNa-Score in 3.6.2. beschrieben

4.1.3. Mikrobiologische Parameter

Alle untersuchten mikrobiologischen Parameter unterschieden sich signifikant zwischen beiden Studienpopulationen. Ein Keimnachweis gelang bei 78,4% (29/37) der Patienten mit SP. Unter den Patienten mit SBP war dies bei nur 42,1% (224/532) der Fall. Sowohl *Candida* spp., als auch Enterokokken und Anaerobier konnten bei Patienten mit SP signifikant häufiger detektiert werden (44,8% (13/29) vs. 13,4% (30/224); 72,4% (21/29) vs. 21,9% (49/224); 17,2% (5/29) vs. 4,5% (10/224)).

Keime im Aszites persistierten bei der SP auch deutlich öfter über mehr als drei Tage (34,5% (10/29) vs. 13,4% (30/224)). Bei über der Hälfte aller Patienten mit SP (62,1% (18/29)) konnte mehr als ein Keim nachgewiesen werden. Dies war bei lediglich 16,5% (37/224) der Patienten mit SBP der Fall. Tabelle 16 gibt einen Überblick über die mikrobiologischen Parameter der SP- und SBP-Episoden.

Parameter	SP Episoden (n=37; 35 Patienten)	SBP Episoden (n=532; 473 Patienten)	P-Wert
Mikrobiologische Parameter			
Keimnachweis	78,4% (29/37)	42,1% (224/532)	< 0.001
<i>Candida</i> spp.	44,8% (13/29)	13,4% (30/224)	< 0.001
<i>Enterococcus</i> spp.	72,4% (21/29)	21,9% (49/224)	< 0.001
Anaerobe Bakterien	17,2% (5/29)	4,5% (10/224)	0.002
Keimnachweis > 3 Tage	34,5% (10/29)	13,4% (30/224)	< 0.001
Polymikrobielle Infektion	62,1% (18/29)	16,5%% (37/224)	< 0.001

Tabelle 15: Vergleich der mikrobiologischen Parameter der SBP und SP Episoden; Die Parameter werden in Form der relativen Häufigkeit in % (absolute Häufigkeit) angegeben.

4.1.4. Scores

Der ACLF-Score zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Studienpopulationen. So lag dieser bei über 2/3 (71,4% (25/35)) aller Patienten mit SP bei >1. Unter den Patienten mit SBP war dies bei nur 53,6% (231/431) der Fall. Auch wenn der mediane Child-Pugh-Score beider Studienpopulationen bei 10 lag, litten signifikant mehr Patienten mit SBP an einer Leberzirrhose des Stadiums C (75,1% (326/434) vs. 58,3% (21/36)). Im MELDNa-Score und Charlson Komorbiditätsindex schnitten die Patienten beider Studienpopulationen nahezu identisch ab (26,9 (SP) vs. 26,3 (SBP); 7 vs. 7). Tabelle 17 gibt einen Überblick über die klinischen Scores der SP- und SBP-Episoden.

Parameter	SP Episoden (n=37; 35 Patienten)	SBP Episoden (n=532; 473 Patienten)	P-Wert
Klinische Scores			
ACLF-Score > 1	71,4% (25/35, 2 NA)	53,6% (231/431, 101 NA)	0.007
Child-Pugh-Score	10 (7-14, 1 NA)	10 (7-15, 98 NA)	0.697
Child-Pugh-Score ≥ 10 (= Class C)	58,3% (21/36, 1 NA)	75,1% (326/434, 98 NA)	0,045
MELDNa-Score	26.9 (11.7-40.0; 2 NA)	26.3 (6.2-40.0; 108 NA)	0.850
Charlson Komorbiditätsindex (CCI)	7 (4-14)	7 (3-20)	0.840

Tabelle 16: Vergleich der klinischen Scores der SBP und SP Episoden; Die Parameter werden in Form der relativen Häufigkeit in % (absolute Häufigkeit) oder des Median (Spannweite) angegeben. Alle Parameter basieren auf Episoden. NA = non available.

4.2. Random Forest- und LASSO Regressionsanalyse

Durch die Anwendung zweier, voneinander unabhängiger Ansätze, dem Random Forest Modell und der LASSO Regression, wurden die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale zwischen der SBP und der SP identifiziert, um im Anschluss einen diagnostischen Score zur Differenzierung zu entwickeln.

4.2.1. Random Forest Modell: Wichtigste Prädiktoren zur Differenzierung

Abbildung 4 zeigt die Rangfolge der wichtigsten Prädiktoren zur Differenzierung zwischen SBP und SP Episoden gemäß der Random Forest Analyse. Die zugehörige ROC (Receiver operating curve) Kurve ist in Abbildung 5 dargestellt und zeigt eine AUC (Area under the curve) von 0,86. Die mit Abstand größte Vorhersagekraft hat demnach der Keimnachweis im Aszites: An erster Stelle steht der Nachweis von *Enterococcus* spp., gefolgt vom Nachweis einer polymikrobiellen Infektion, dem Nachweis jedweden Keimes und dem Nachweis von *Candida* spp.. Außerdem wurden die folgenden Marker als relevant für eine Differenzierung identifiziert:

- systemische Entzündungsmarker: Leukozyten und CRP
- Kreatinin als Marker für ein Organversagen der Niere
- Marker für eine Störung der Blutgerinnung: INR und Thrombozyten
- Marker für ein Organversagen der Leber: ACLF-, MELDNa- und Child-Pugh-Score und das Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie
- Laborparameter im Aszites: Gesamteiweiß und Leukozyten

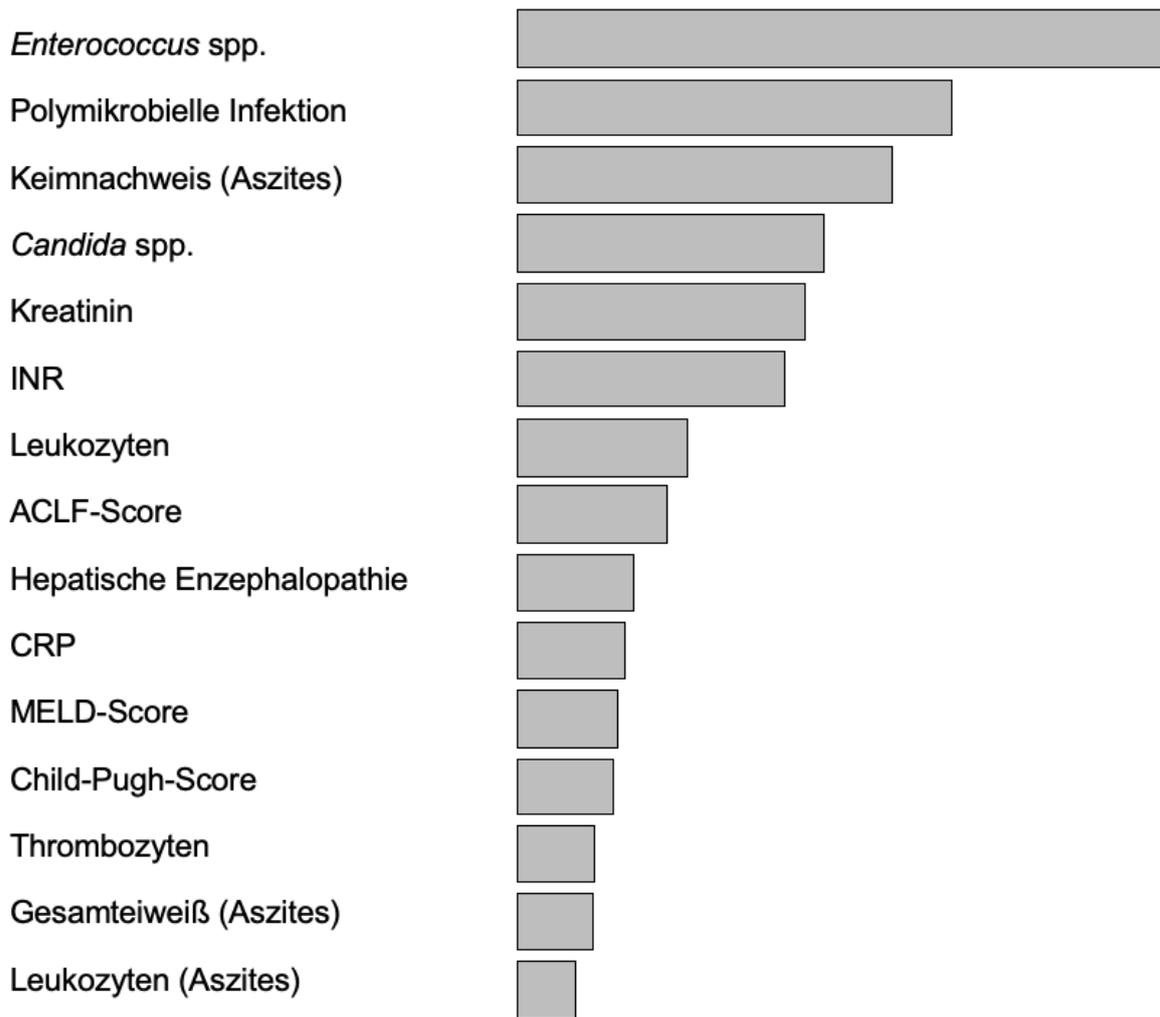


Abbildung 4: Rangfolge wichtigster Prädiktoren zur Differenzierung zwischen SBP und SP nach dem Random Forest Modell (Würstle et al., 2023)

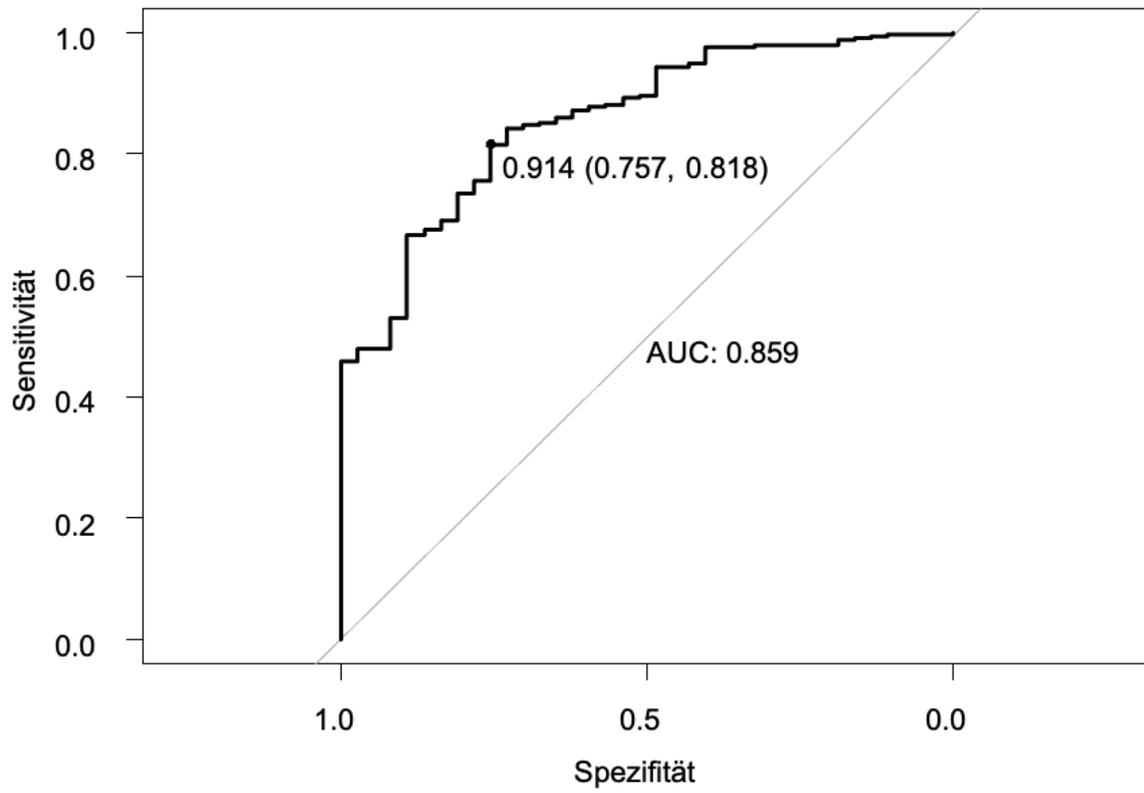


Abbildung 5: ROC Kurve und AUC des Random Forest Modells (Würstle et al., 2023)

4.2.2. Score-Modell nach der LASSO Regression

Basierend auf einem LASSO Regressionsmodell wurde anhand von zehn Parametern ein additiver Punkte-Score zur Differenzierung zwischen einer SBP und einer SP gebildet. Ausgehend von 0 steigt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer SBP mit zunehmender Punktezahl. Vice versa sinkt die Wahrscheinlichkeit für eine SP. Es können maximal 47 Punkte erreicht werden. Die Prädiktoren werden mit einem Punktwert zwischen 1 und 12 bewertet. Die genaue Wertung der ausgewählten Parameter wird in Abbildung 8 dargestellt. Es wurden die folgenden Cut-off-Werte für den Ein- bzw. Ausschluss einer SBP-Episode definiert: Bei einer gewünschten Sensitivität $\geq 95\%$ betrug der ideale Cut-off-Wert zum Ausschluss einer SBP 25. Dies bedeutet, dass mindestens 95% aller SBP-Episoden einen Scorewert ≥ 25 erzielten. Die mittlere kreuzvalidierte Sensitivität lag bei 95,7%, was bedeutet, dass 95,7% aller SBP-Episoden ($n=532$) einen Scorewert ≥ 25 und nur 4,3% aller SBP-Episoden einen Scorewert < 25 erzielten. Die mittlere kreuzvalidierte Spezifität betrug 41%. Somit hatten 41% aller SPs einen Scorewert < 25 . Die Post-Test Wahrscheinlichkeit kann mit Hilfe des Fagan Nomogramms ermittelt werden (Abbildung 6). Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit für eine SBP von 99%, 95% oder 90% (entsprechend der Prävalenz einer SP von 1%, 5% und 10%), führt ein Scorewert < 25 zu einer Nachtestwahrscheinlichkeit von 91,2%, 66,7% und 48,6%. Bei einer gewünschten Spezifität $\geq 95\%$ betrug der ideale Cut-off-Wert zum Einschluss einer SBP 45. Die mittlere kreuzvalidierte Spezifität lag bei 92,1%, was bedeutet, dass 92,1% aller SP-Episoden einen Scorewert < 45 erzielten. Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit für eine SBP von 95%, 90% oder 85% (entsprechend der Prävalenz einer SP von 5%, 10% und 15%), führt ein Scorewert ≥ 45 zu einem positiv prädiktiven Wert von 97,4%,

94,6% und 91,7% (siehe Abbildung 7). Basierend auf dem Cut-off-Wert zum Einschluss einer SBP erfolgte die Einteilung der Studienpopulation in 3 Risikogruppen für das Vorliegen einer SP (siehe Abbildung 8). Wie in Abbildung 8 dargestellt, wurden 73,5 % der Patienten mit infiziertem Aszites (403 Patienten mit SBP-Episoden, 15 Patienten mit SP-Episoden) der Gruppe mit mittlerem Risiko (Scorewert < 45 und ≥ 25) zugeordnet, sodass keine zuverlässige Unterscheidung zwischen SBP und SP möglich ist. 59,5 % (22/37) der SP-Episoden und 4,9% (26/532) der SBP-Episoden wurden der Hochrisikogruppe (Scorewert < 25) für eine SP zugeordnet. Keine SP-Episode und 19,4% (103/532) der SBP-Episoden fiel in die Niedrigrisikogruppe (Scorewert ≥ 45) für eine SP. Die Medianwerte der SBP- und SP-Episoden betragen 39 bzw. 23. In Bezug auf die SP-Untergruppen betrug der Medianwert der nicht perforierten SP-Episoden ($n = 14$) 28, während der Medianwert der perforierten SP-Episoden ($n = 23$) 20 betrug.

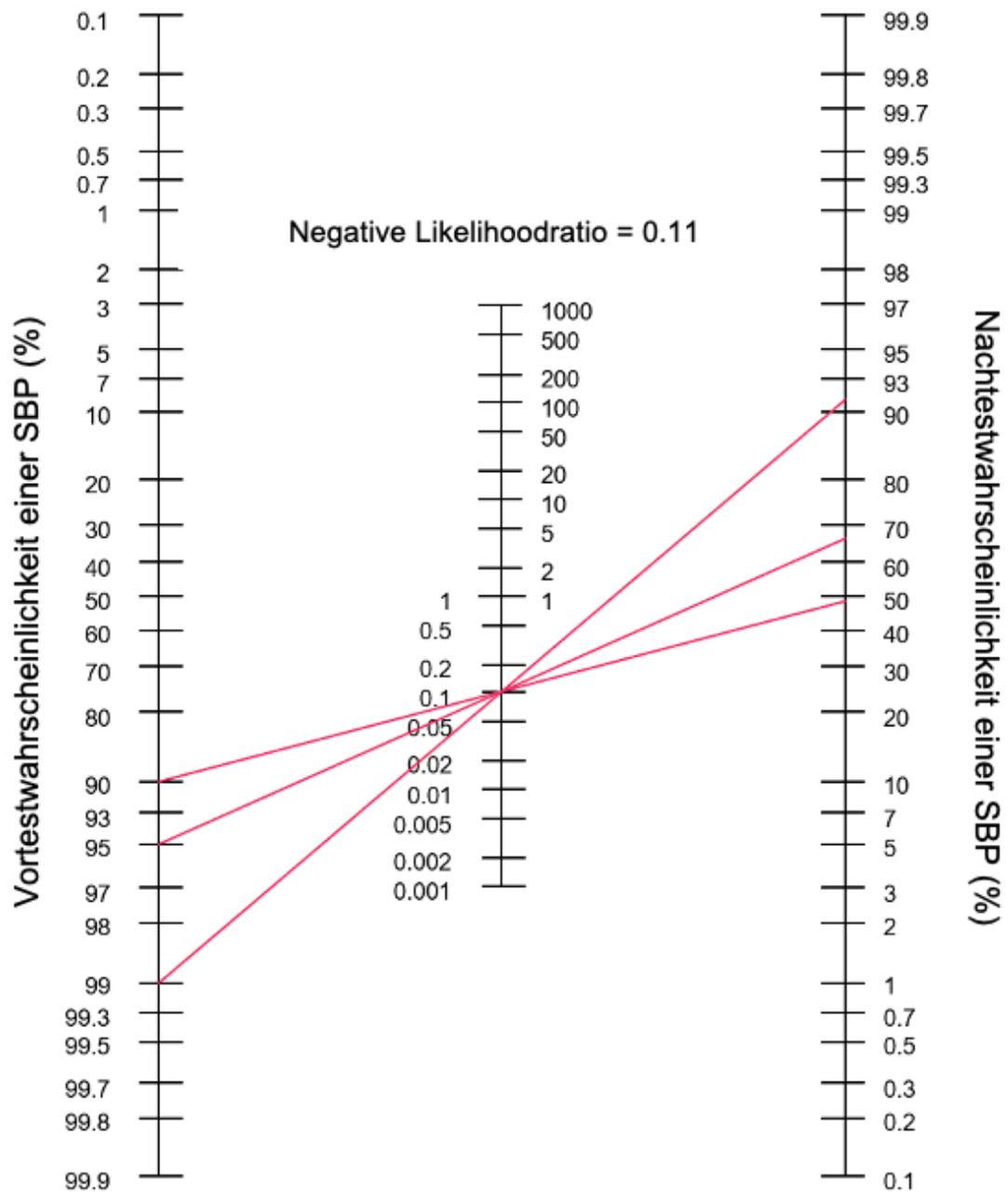


Abbildung 6: Fagan Nomogramm zur Darstellung der Nachtestwahrscheinlichkeit bei einem Scorewert < 25 (Würstle et al., 2023)

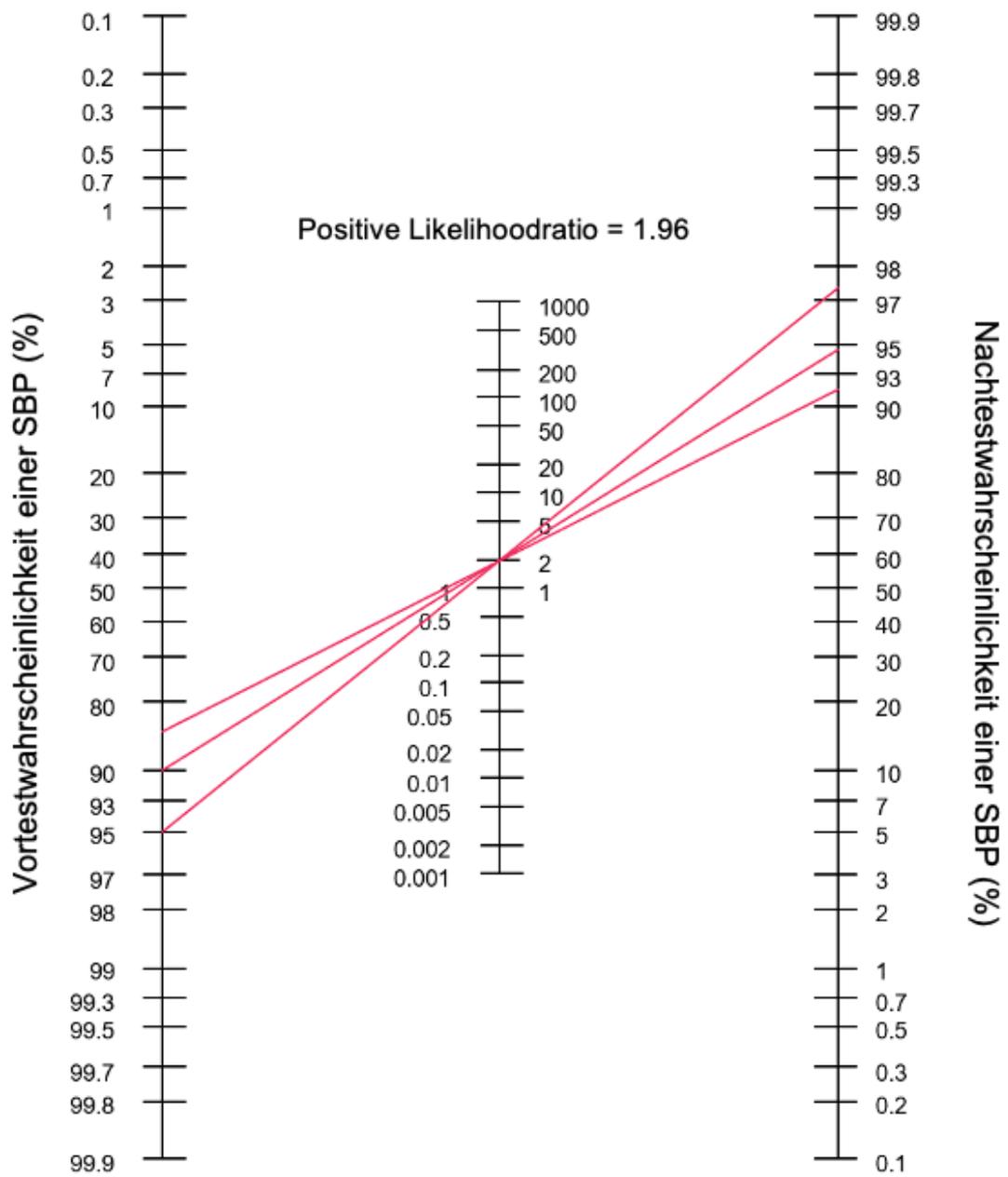


Abbildung 7: Fagan Nomogramm zur Darstellung der Nachtestwahrscheinlichkeit bei einem Scorewert ≥ 45 (Würstle et al., 2023)

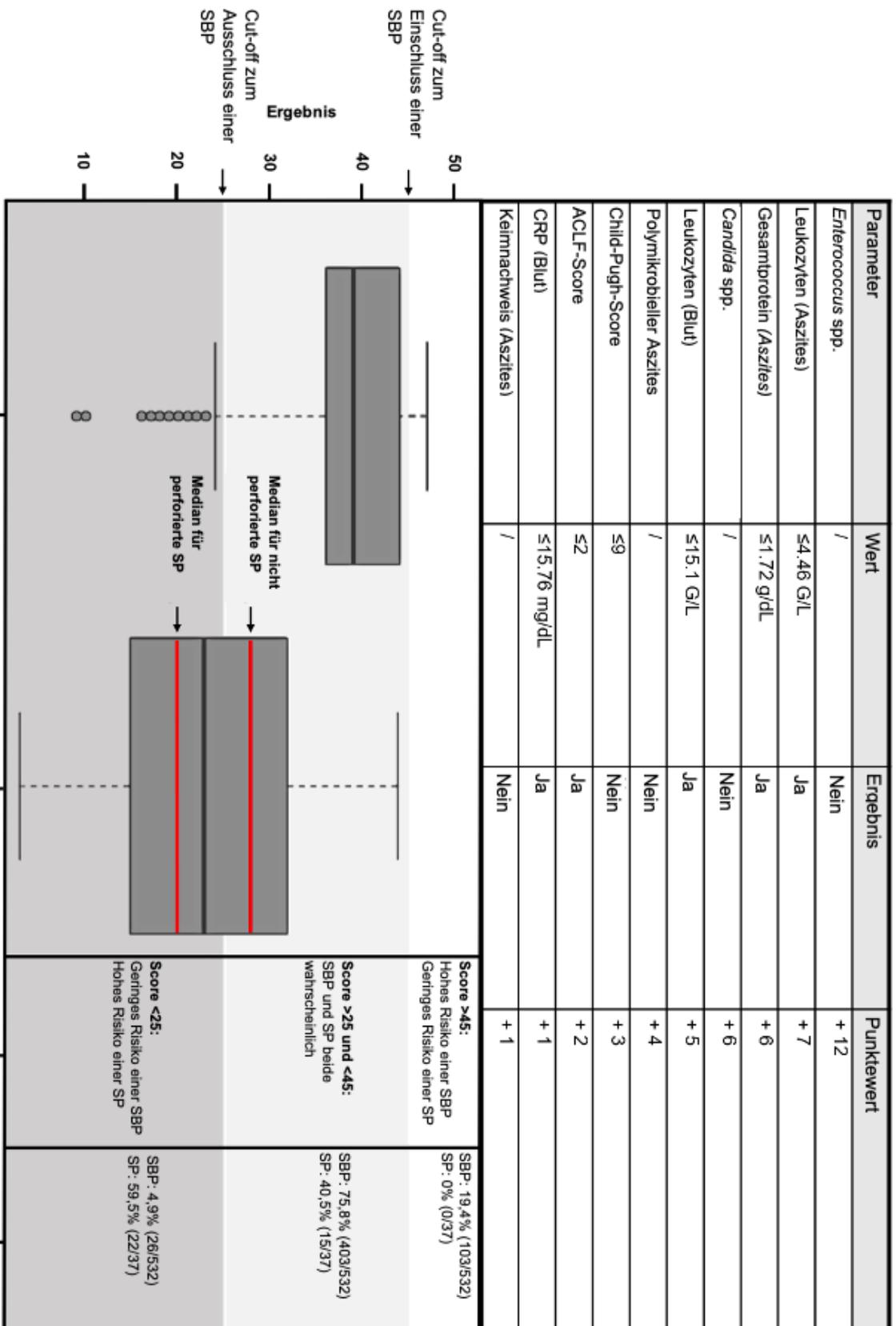


Abbildung 8: Score-Modell zur Differenzierung zwischen SBP und SP (Würstle et al., 2023)

5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war die Erstellung eines zuverlässigen und praktischen Scores für den Kliniker zur Differenzierung zwischen einer SBP und einer SP bei Patienten mit hydropisch dekompensierter Leberzirrhose bei gleichzeitigem Nachweis eines infizierten Aszites.

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv mehr als 30 klinische, laborchemische und mikrobiologische Parameter von 473 Patienten mit SBP (mit 532 Episoden) und 35 Patienten mit SP (mit 37 Episoden) am Universitätsklinikum Rechts der Isar, der München Klinik Bogenhausen und dem RoMed Klinikum Rosenheim erhoben. Damit wurde die bislang größte Anzahl an SPs untersucht (Soriano et al., 2010). Infolgedessen wurden im Zuge einer univariaten statistischen Analyse, sowie einer Random Forest Regressionsanalyse diejenigen Parameter ausfindig gemacht, welche sich statistisch signifikant unterscheiden und eine hohe Vorhersagekraft zur Differenzierung haben. Der mikrobiologische Keimnachweis im Aszites (insbesondere *Enterococcus* spp. und *Candida* spp.), gefolgt von Markern für die Schwere der Erkrankung (wie Organversagen und systemische Entzündungswerte) und Laborparameter im Aszites (wie Leukozyten und Gesamteiweiß) wurden vom Random Forest Modell als besonders relevant für eine Differenzierung identifiziert. Im Anschluss wurde mit Hilfe einer LASSO Regressionsanalyse aus 10 Parametern ein additives Punkte-Score-Modell anhand validierter Cut-off-Werte erstellt (siehe Tabelle 14). Mit einer Sensitivität und Spezifität von 95% zum Ein- oder Ausschluss einer SBP wurden 2 Cut-off-Werte definiert, welche die Patienten mit infiziertem Aszites in eine Gruppe mit geringem (Score ≥ 45), mittlerem (Score 25-45) und hohem Risiko (< 25) für eine SP einteilt.

Bislang wurden auf Grund der geringen Inzidenz einer SP bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen einer hydropisch dekompensierten Leberzirrhose nur wenige Studien mit jeweils geringer Anzahl untersuchter Fälle durchgeführt und die Ergebnisse sind für eine sichere Differenzierung zwischen beiden Erkrankungen nur bedingt für die Anwendung im klinischen Alltag geeignet (Akriviadis & Runyon, 1990; Caralis et al., 1984; Runyon & Hoefs, 1984; Soriano et al., 2010; Wu et al., 2001). Die bekannteste Studie hierzu wurde von Runyon und Hoefs im Jahre 1984 publiziert: Runyon und Hoefs (1984) ermittelten die folgenden drei Kriterien zur Differenzierung zwischen einer SBP und einer SP: Gesamtprotein im Aszites (>10 g/l), Glukose im Aszites (<50 mg/dl) und LDH im Aszites (>225 U/l). Die Autoren postulierten, dass bei Vorliegen von mindestens 2 der 3 Kriterien die Wahrscheinlichkeit für eine SP erhöht sei. Die bislang größte Studie zu diesem Thema ergab für die Kriterien von Runyon und Hoefs nur eine ungenügende Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 90% (Soriano et al., 2010). Wu et al. (2001) untersuchten mit dem CEA und der AP zwei weitere laborchemische Marker im Aszites hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes. Das CEA lässt sich in den Enterozyten des Kolons nachweisen und die AP im gesamten Gastrointestinaltrakt (insbesondere in der Dünndarmwand) und beide sind somit wahrscheinlich Marker für okkulte intestinale Perforationen (Wu et al., 2001). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine Erhöhung der CEA >5 ng/ml und der AP >240 u/l mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 88% für das Vorliegen einer SP spricht. Nachteil der Studie war jedoch die Tatsache, dass nur 11 der eingeschlossenen 38 Patienten mit SP zeitgleich an einer Leberzirrhose litten. Eine Überprüfung der Wertigkeit von CEA und AP als Marker für eine SP war in der vorliegenden Studie nicht möglich, da die Aszitespunktionen in den 3 eingeschlossenen Kliniken weder auf CEA noch AP standardmäßig untersucht

wurden. In die vorliegende Studie wurden 473 Patienten mit insgesamt 532 SBP-Episoden, sowie 35 Patienten mit 37 SP-Episoden eingeschlossen. Damit untersucht die vorliegende Studie die bislang größte Anzahl an Patienten mit SP bei gleichzeitigem Vorliegen einer hydropisch dekompensierten Leberzirrhose. Die untersuchte Studienpopulation von Wu et al. (2001) schloss 38 Patienten ein, jedoch litten nur 11 Patienten zeitgleich an einer Leberzirrhose. Die Anzahl der eingeschlossenen SPs in anderen wichtigen Studien lag bei jeweils unter 25 (Akriviadis & Runyon, 1990; Caralis et al., 1984; Runyon & Hoefs., 1984). Soriano et al. (2010) untersuchten 24 Patienten mit SP und Leberzirrhose, was die bislang größte Studienpopulation darstellte. Über die Hälfte aller SPs (62,2%) in der vorliegenden Studie waren, wie auch bei Soriano et al. (2010), Folge eine Hohlorganperforation. Zweithäufigste Ursache war eine intraabdominelle Infektion ohne Perforation (24,3%), gefolgt von einer vorausgegangenen intraabdominellen OP (13,5%).

Das durchschnittliche Alter der Patienten beider Studienpopulationen lag bei 63 Jahren und entspricht damit, ebenso wie die Geschlechterverteilung (20% (SP) und 25,2% (SBP) weiblich) der aktuellen Studienlage (Soriano et al., 2010). Die SBP hat in der vorliegenden Studie eine Inzidenz von 26,1%; die Inzidenz der SP liegt bei 1,9%. Diese Werte sind mit den in der aktuellen Literatur beschriebenen Inzidenz-Werten vergleichbar (Rimola et al., 2000; Soriano et al., 2010; Tay et al., 2021). Die SBP machten mit 93,1% erwartungsgemäß den Großteil aller Peritonitiden aus. Lediglich 6,9% aller Peritonitiden waren in der vorliegenden Studie sekundärer Genese. In der bislang größten Studie zum Thema lag der Anteil bei 4,5% (Bruns & Stallmach, 2011; Soriano et al., 2010). Die Krankenhaus-Mortalität der Patienten mit SP lag in der vorliegenden Studie bei 45,7% und damit unter der ermittelten Mortalität früherer Studien von 66,6% und 53% (Akriviadis & Runyon, 1990; Soriano et al., 2010).

Die Mortalität der Patienten mit einer SBP (39,7%) liegt geringfügig über der in der aktuellen Literatur beschriebenen Mortalität von ca. 30% (Tay et al., 2021). Grundsätzlich haben Patienten mit Leberzirrhose mit Abstand die höchste Sterblichkeitsrate unter allen chronischen Krankheiten (Gu et al., 2022). Der Hauptgrund für den Mortalitätsunterschied zwischen einer SBP und einer SP ist die Tatsache, dass ein intraabdomineller Eingriff bei Patienten mit Leberzirrhose generell mit einer deutlich erhöhten Mortalität einhergeht (Jo et al., 2021). Grund dafür sind vor allem das häufigere Auftreten von Nachblutungen, Sepsis und Leberversagen, sowie von zirrhosespezifischen Komplikationen, wie oberen GI-Blutungen, einer hepatischen Enzephalopathie oder einem hepatorenenalen Syndrom. Ein weiterer Grund für den Mortalitätsunterschied zwischen den beiden Komplikationen der Leberzirrhose sind die meist deutlich höhere bakterielle und zudem auch oft polymikrobielle Kontamination bei Patienten mit SP, die über proinflammatorische Mediatoren in einem überschießenden Inflammationsgeschehen resultieren (Holzheimer, 1995; Wiest & Schoelmerich, 2010). Dieses spiegelt sich in den im Folgenden diskutierten Prädiktoren zur Differenzierung wider.

Die mikrobiologischen Parameter (i.e. Vorliegen von *Enterococcus* spp., *Candida* spp., polymikrobieller Aszites, jedweder Keimnachweis) wurden sowohl in der Random Forest Regressionsanalyse als auch in der LASSO Regressionsanalyse als bedeutendste Unterscheidungsmerkmale zwischen SBP und SP identifiziert. In beiden statistischen Analysen hatte das Vorliegen von Enterokokken die größte Vorhersagekraft und wurde auch im LASSO-Score-Modell mit der höchsten Punktzahl von 12 bewertet. Bakterien dieser Gattung konnte in der vorliegenden Studie bei einem Großteil aller Patienten mit SP (72,4%) nachgewiesen werden. Zu demselben Ergebnis kamen auch Jang et al. (2015) in ihrer Studie, in welcher Enterokokken den

am häufigsten detektierten Keim bei sekundären Peritonitiden im Zuge einer intestinalen Perforation darstellten. Mit 21,9%% aller Patienten fanden sich Enterokokken in der aktuellen Studie deutlich seltener bei Patienten mit SBP. Generell kommen gram-positiven Keime im Falle eher bei einer nosokomial erworbenen SBP vor, weshalb bei einer ambulant erworbenen Erkrankung standardmäßig Ceftriaxon gegeben werden kann. Auch *Candida* spp. wurden bei Patienten mit SP weitaus häufiger detektiert (44,8% vs. 13,4%). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen frühere Studien (Akriviadis & Runyon, 1990; Soriano et al., 2010). Möglicherweise ist der Nachweis von *Candida* spp. ein weiterer Grund für die erhöhte Mortalität einer SP. Gründe für die hohe Sterblichkeit bei Candidainfektionen sind die oftmals späte Diagnosestellung und damit einhergehende späte Therapieeinleitung, sowie das häufige Vorliegen von Resistenzen gegen empirische, antifungale Therapien (Shizuma, 2018). Sowohl Enterokokken als auch Pilze, unter denen *Candida* spp. die größte Subgruppe darstellen, gehören zur physiologischen Darmflora (Gatermann, 2020; Schulze & Sonnenborn, 2009). Bei einer Perforation des Intestinaltraktes kann es somit zum Übertritt dieser Pathogene auf das Peritoneum kommen. Im Gegensatz dazu erscheint bei der SBP die Translokation von *Candida* spp. über das Lymphsystem in den Aszites auf Grund der Größe von *Candida* spp. im Vergleich zu Bakterien deutlich schwieriger und somit seltener der Fall zu sein, was die geringe Prävalenz von SBPs mit Pilzinfektion erklären könnte (Shizuma, 2018). In vielen vorausgegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei einer SP häufig mehr als ein Keim im Aszites vorliegt (Akriviadis & Runyon, 1990; Runyon & Hoefs, 1984; Soriano et al., 2010; Wu et al., 2001). Die vorliegende Studie kommt zu demselben Ergebnis: Bei über der Hälfte aller Patienten mit SP (62,1%) gelang ein polymikrobieller Keimnachweis. Unter den Patienten mit SBP war dies nur bei 16,5% der Patienten der

Fall. In der bislang größten Studie zur Differenzierung von SBP und SP gelang bei 62,5% der Patienten mit SP ein polymikrobieller Keimnachweis. Auch in weiteren Studien konnte stets bei über der Hälfte aller Patienten mit SP mehr als ein Keim im Aszites nachgewiesen werden (53% bis 100%) (Akriviadis & Runyon, 1990; Runyon et al., 1994; Soriano et al., 2010; Wu et al., 2001) Die SBP gilt grundsätzlich als monobakterielle Infektion (Rimola et al., 2000). Nur selten kann bei der Erkrankung mehr als ein Keim im Aszites detektiert werden. Bei Soriano et al. (2010) war dies bei lediglich 0,9% der Patienten mit SBP der Fall. Dieser Unterschied lässt sich pathophysiologisch erklären, da es bei einer Perforation zu einer deutlich immenserem Kontamination der Bauchhöhle mit Bakterien kommt, als bei der viel längeren Passage über mesenteriale Lymphknoten und die systemische Zirkulation. Auch die Frage danach, ob überhaupt ein Keimnachweis gelingt, stellt einen relevanten Parameter zur Differenzierung dar. Dies ist bei einer SP signifikant häufiger der Fall. Zu diesem Ergebnis kommt auch die vorliegende Studie (78,4% vs. 42,1%). Auch Soriano et al. (2010) identifizierten den Keimnachweis im Aszites als signifikanten Prädiktor für eine SP: Da der Keimnachweis in der bislang größten Studie zur SP ein Einschlusskriterium darstellte, traf dieser folglich auf in 100% aller Patienten mit SP zu. Unter den SBPs konnten nur bei 43,3% der Patienten ein Keim nachgewiesen werden (Soriano et al., 2010). Dies bestätigt die Ergebnisse der aktuellen Forschung zur SBP, der zufolge bis zu 65% der mikrobiologischen Aszites-Untersuchungen negativ bleiben (Piotrowski & Borón-Kaczmarska, 2017). Grund dafür ist die geringe Konzentration von Bakterien im Aszites bei Vorliegen einer SBP. Runyon et al. (1988) kamen zu dem Ergebnis, dass die Konzentration bei einer SBP bei durchschnittlich 1 Bakterium pro Milliliter Aszites liegt. Die univariaten Analysen zeigten zudem, dass sich bei einer SP signifikant häufiger Anaerobier nachweisen ließen, welche hingegen bei einer SBP kaum

detektiert werden konnten (17,2% vs. 4,5%). Zu diesem Ergebnis kommen auch Soriano et al. (2010) und es spiegelt sich ebenso in der aktuellen leitliniengerechten Therapie der ambulant erworbenen SBP mit Cephalosporinen der dritten Generation wider, die nur eine geringe Wirksamkeit gegen Anaerobier aufweisen (Angeli et al., 2018; Marciano et al., 2019). Man geht davon aus, dass das geringe Vorliegen von Anaerobiern bei einer SBP am relativ hohen Sauerstoffpartialdruck im Aszites liegt, welcher das Wachstum von anaeroben Keimen hemmt (Sheckmann et al., 1977). Auch der Vergleich der Keimpersistenz über drei Tage trotz antibiotischer Therapie zeigte einen signifikanten Unterschied und lag bei einer SP deutlich häufiger vor (34,5% vs. 13,4%). Zu selbigem Ergebnis kamen auch Akriviadis und Runyon (1990), in deren Studie es sogar bei allen Patienten mit SP, die wiederholt Aszites punktiert wurden, zu einer Keimpersistenz über 96 Stunden kam. Unter den Patienten mit SBP war dies bei lediglich 4,5% der Fall (Akriviadis & Runyon, 1990).

Neben den mikrobiologischen Parametern spielen klinisch-chemische Laborparameter eine wichtige Rolle bei der Differenzierung zwischen SBP und SP. Die größte Relevanz identifizierte hierbei die LASSO Regressionsanalyse für die Konzentration der Leukozyten und des Gesamtproteins im Aszites. Patienten mit SP zeigten in der vorliegenden Studie signifikant höhere Leukozytenwerte im Aszites (4 vs. 1,5 G/L), was auch durch diverse andere Studien unterstützt wird (Caralis et al., 1984; Soriano et al., 2010). Wiest und Schoelmerich (2010) erklären dies mit der höheren bakteriellen Kontamination und häufigeren polymikrobiellen Infektion, welche mit einer größeren Leukozyten-Rekrutierung in die Peritonealhöhle einhergeht. Ein Grenzwert mit optimaler Trennschärfer wurde jedoch bisher noch nicht definiert (Bruns & Stallmach, 2011). Im Zuge der LASSO Regression wurde ein Cut-off-Wert von 4,46 G/L ausgemacht. Werte darüber sprechen für das Vorliegen einer SP. Auch fanden sich

bei Patienten mit SP durchschnittlich höhere Gesamtprotein-Werte im Aszites (1,94 vs. 1,4 g/dL). Andere Studien zeigten hier noch deutlich größere Differenzen: bei Soriano et al. (2010) hatten Patienten mit SP durchschnittliche Gesamteiweiß-Werte von 2 g/dl, der Durchschnittswert der Patienten mit SBP lag bei 1,3 g/dl. Die Studie von Caralis et al. (1984) ermittelte durchschnittliche Werten von 4,4 g/dl (SP) vs. 0,8 g/dl (SBP). Da in die vorliegende Studie auch Patienten mit nicht perforierter SP eingeschlossen wurden, ist der durchschnittliche Gesamteiweiß-Wert der Studienpopulation mit SP vermutlich etwas niedriger als in anderen Studien. Das Vorliegen von Aszites mit erniedrigtem Gesamteiweißgehalt ($< 1,5\text{g/dl}$) ist ein bekannter Risikofaktor für eine SBP (Marciano et al., 2019). Man geht davon aus, dass erniedrigte Eiweißwerte mit einer verringerten Opsonin-Konzentration im Aszites einhergehen, welche wiederum die Wahrscheinlichkeit für eine bakterielle Besiedlung und somit auch für eine SBP erhöhen, wohingegen ein Hohlorgan eher zufällig bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen von Aszites perforiert (Runyon et al., 1986). Der Parameter ist auch eines der drei Kriterien, die Runyon und Hoefs bereits 1984 zur Differenzierung zwischen SBP und SP aufstellten. Werte $> 1\text{ g/dl}$ sprachen demnach eher für das Vorliegen einer SP (Runyon & Hoefs, 1984). Die im Zuge der vorliegenden Studie durchgeführte LASSO Regression ergab einen höheren Cut-off-Wert von 1,72 g/dl. Des Weiteren wurden die Entzündungsmarker CRP und Leukozyten im Blut als relevante Parameter zu Differenzierung identifiziert. Diese spiegeln das Infektionsgeschehen wider, welches bei einer SP in Folge der massiveren inflammatorischen Reaktion intensiviert ist (Wiest & Schoelmerich, 2010). Dies wiederum geht mit höheren Entzündungswerten bei einer SP einher, welche auch in anderen Studien nachgewiesen werden konnten (Caralis et al., 1984; Soriano et al., 2010). Im Zuge der vorliegenden Studie wurden jedoch erstmals Cut-off-Werte

definiert: Die LASSO Regression ergab für die Leukozyten einen Cut-off-Wert von 15,1 G/L und für das CRP von 15,76 mg/dl. Höhere Werte sprechen jeweils für das Vorliegen einer SP.

Zwei der vier untersuchten klinischen Scores, der ACLF- und der Child-Pugh-Score, wurden in den statistischen Analysen dieser Studie als relevant für die Differenzierung zwischen den untersuchten Erkrankungen identifiziert.

Der ACLF-Score ist ein Maß für den Schweregrad der akuten Erkrankung eines Patienten, ermittelt anhand der Betrachtung verschiedener Organsysteme. Patienten mit SP haben dabei signifikant häufiger einen Scorewert ≥ 2 (67,6% vs. 43,4%). Somit lag bei über der Hälfte der Patienten mit SP ein Versagen von zwei oder drei Organen vor. Dies geht nach Zimmermann und Trautwein (2016) mit einer 30-Tages-Mortalität von bis zu 86% einher. Somit sind diese Patienten durchschnittlich schwerer erkrankt und mit einer höheren Mortalität behaftet als die Vergleichspopulation. Dies spiegelt auch den durchschnittlich längeren Krankenhausaufenthalt (32 vs. 17 Tage), sowie die häufigere Behandlung auf der Intensivstation (73% vs. 44,5%) wider. Beide Parameter unterscheiden sich statistisch signifikant, wurden jedoch zuvor in keiner anderen Studie untersucht.

Die vorliegende Studie kommt zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer SBP häufiger eine fortgeschrittene Leberzirrhose hatten als Patienten mit einer SP. Dies wird durch einen signifikanten Unterschied der Child-Pugh-Stadien erkennbar. Patienten mit SBP litten häufiger an einer Leberzirrhose der Child-Pugh-Class C (75,1% vs. 58,3%). Auch bei Soriano et al. (2010) lag bei signifikant mehr Patienten mit SBP eine Leberzirrhose der Child-Pugh-Class C vor (SBP 51,8% vs. SP 37,5%). Die schlechtere Leberfunktion bei Patienten mit SBP ist durch den Umstand erklärbar, dass eine SBP spontan durch bakterielle Translokation auftritt, deren Wahrscheinlichkeit mit schlechterer

Leberfunktion zunimmt (Marciano et al., 2019; Munoz et al., 2012). Zu Peritonitiden sekundärer Genese kommt es hingegen unabhängig von der Leberfunktion (Runyon & Hoefs, 1984). Der Cut-off-Wert des Child-Pugh-Scores liegt nach der LASSO Regression bei > 9 , wobei höhere Werte (und somit eine Child-Pugh-Class C) für das Vorliegen einer SBP sprechen.

Keiner der in der vorliegenden Studie erhobenen Baseline Characteristics wurde von den statistischen Regressionsanalysen als relevant für eine Differenzierung identifiziert. Die beiden Studienpopulationen zeigten weder in Bezug auf ihre medizinische Vorgeschichte, insbesondere in Bezug auf die Leberzirrhose und ihre Komplikationen, noch hinsichtlich der Vorerkrankungen und der Klinik bei Erstdiagnose statistisch signifikante Unterschiede. Zu demselben Ergebnis kam auch die bislang größte Studie zur Differenzierung zwischen SBP und SP (Soriano et al., 2010). Lediglich die Länge des Krankenhausaufenthalts und die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung zeigte signifikante Unterschiede, die aber von den Regressionsanalysen nicht als relevant identifiziert wurden. Soriano et al. (2010) konnten eine signifikant höhere Inzidenz von abdominellen Beschwerden (79,1% vs. 49%) bei Patienten mit SP nachweisen. Eine Analyse dieses Parameters war im Zuge der retrospektiven Analyse nicht möglich, da Schmerzen in den eingeschlossenen Krankenhäusern nicht standardmäßig dokumentiert wurden.

Alle bislang beschriebenen Kriterien zur Differenzierung zwischen SBP und SP erlaubten bisher keine sichere Unterscheidung zwischen den beiden Erkrankungen. In der aktuellen Studie wurde versucht, unter Verwendung eines LASSO Regressionsmodells anhand von zehn Parametern ein Score-Modell zu erstellen, welches den Kliniker beim weiteren diagnostischen Vorgehen unterstützen soll.

Wie bereits bei Akriadiadis und Runyon (1990) gestaltete sich die Detektion eines validen Cut-off-Wertes mit hohen prädiktiven Werten für das Vorliegen einer SP auch in dieser Studie als schwierig. Auf Grund dessen wurden zwei Cut-off-Werte für den Einschluss (rule-in) bzw. Ausschluss (rule-out) einer SBP festgelegt. Da die Präzision des vorliegenden Score-Modells zu großem Maße von der Prävalenz von SBP und SP abhängt, wurde das Fagan Nomogramm zur besseren Darstellung der Nachtestwahrscheinlichkeit gewählt (siehe Abbildungen 9 und 10). Der Cut-off-Wert für den Einschluss einer SBP wurde bei einem Scorewert ≥ 45 festgelegt. Bei einer Prävalenz von 95% für eine SBP (entsprechend einer Prävalenz von 5% für eine SP) unter allen Patienten mit infiziertem Aszites, führt ein positives Testergebnis (≥ 45 Punkte) zu einer Nachtestwahrscheinlichkeit von 97,5%. Der Cut-off-Wert für den Ausschluss einer SBP wurde bei einem Scorewert < 25 festgelegt. Basierend auf einer Prävalenz von 95% und 90% für eine SBP, führt ein Scorewert < 25 zu negativ prädiktiven Werten von 33,3% und 51,4% für eine SBP, entsprechend den Nachtestwahrscheinlichkeiten für eine SP. Basierend auf diesen beiden Cut-off-Werten wurden Patienten mit infiziertem Aszites in eine Gruppe mit geringem, mit mittlerem und mit hohem Risiko für eine SP eingeteilt (siehe Abbildung 11).

Ergibt das Score-Modell einen Punktwert von < 25 ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer SP erhöht, sodass ein CT zur Diagnosesicherung oder zum Ausschluss durchgeführt werden sollte. Bei einem Scorewert ≥ 45 ist eine SP mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen.

Der größte Nachteil des vorliegenden Score-Modells ist die Tatsache, dass ein Großteil der Patienten (73,5%, $n = 418/569$) mit infiziertem Aszites der Gruppe mit mittlerem Risiko zugeteilt wurde, welche keine klare Differenzierung zwischen SBP und SP zulässt. Eine solche war lediglich bei 26,5% der Patienten (151/569) durch

Zuteilung in die Gruppe mit hohem Risiko (Score < 25) bzw. niedrigem Risiko (Score \geq 45) für eine SP möglich. Als weiterer limitierender Faktor der vorliegenden Studie ist das retrospektive Studiendesign zu nennen. Dies lässt keine Beeinflussung der Diagnostik zu, weshalb innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs keine standardisierte Erfassung von Labormarkern in Aszites und Blut gegeben war. Mehrere klinisch-chemische Laborparameter im Aszites (Albumin, CEA >5 ng/dL, Glukose, Laktat, LDH, pH und AP) wurden unregelmäßig bestimmt und mussten deshalb aufgrund einer entsprechenden Fehlrate von mehr als 30% von den Analysen ausgeschlossen werden. Daher war eine erneute Evaluation der drei Runyon Kriterien (Gesamtprotein, Glukose und LDH), sowie der von Wu et al. (2001) untersuchten laborchemischen Marker CEA und AP in der vorliegenden Studie leider nicht möglich (Runyon & Hoefs, 1984). Weitere denkbare Prädiktoren für den Nachweis einer okkulten Perforation des Gastrointestinaltrakts wären Lipase und Amylase im Aszites. Sie sollten, wie auch die Runyon Kriterien, CEA und AP, im Rahmen gezielter prospektiven Studie untersucht und im Falle mit in das Score-Modell zur Differenzierung aufgenommen werden. Zuletzt sind die mikrobiologischen Score-Parameter als limitierende Faktoren der Studie zu nennen. In der Regel dauert der mikrobiologische Nachweis von Bakterien im Aszites mehrere Tage, auf Grund dessen das vorliegende Score-Modell nicht zur schnellen Differenzierung zwischen SBP und SP angewandt werden kann.

6. Zusammenfassung

Die zeitnahe Differenzierung von SBP und SP bei Patienten mit hydropisch dekompensierter Leberzirrhose ist auf Grund des ähnlichen klinischen Erscheinungsbildes schwierig, aber angesichts der hohen Mortalität und der unterschiedlichen Therapieansätze (konservativ vs. operativ) von großer klinischer Relevanz.

Ziel der Studie war die Evaluation potenzieller Unterscheidungskriterien für die beiden Entitäten, mit dem Ziel, einen praktikablen Score zur Differenzierung zwischen SBP und SP zu etablieren.

Hierzu wurden im Zuge einer retrospektiven, multizentrischen Studie an drei deutschen Krankenhäusern der Maximalversorgung 532 SBP Episoden bei 473 Patienten und 37 SP Episoden bei 35 Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen einer hydropisch dekompensierten Leberzirrhose analysiert.

Insgesamt wurden 36 klinische, mikrobiologische und Laborparameter mittels eines Machine-Learning Ansatzes evaluiert und die relevantesten Prädiktoren in ein Score Modell integriert.

Der mikrobiologische Keimnachweis im Aszites (insbesondere von *Enterococcus* spp., *Candida* spp. und polymikrobiellem Aszites), gefolgt von Markern für die Erkrankungsschwere (wie Organversagen und systemische Entzündungswerte) und Laborparameter im Aszites (wie Leukozyten und Gesamteiweiß) wurden vom Random Forest Modell als relevant für eine Differenzierung identifiziert. Unter Verwendung eines LASSO Regressionsmodells wurde im Anschluss aus zehn Parametern ein Score Modell etabliert. Mit einer Sensibilität und Spezifität von 95% zum Ein- oder Ausschluss einer SBP wurden ein SBP Rule-in und ein SBP Rule-out Cut-off-definiert,

welche die Patienten mit infiziertem Aszites in eine Gruppe mit geringem (Score ≥ 45), mittlerem (Score 25-45) und hohem Risiko (< 25) für eine SP einteilt. Eine zuverlässige Unterscheidung zwischen SBP und SP ist für die Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppe möglich, während dies für Patienten der mittleren Risikogruppe nicht der Fall ist. Da die meisten Studienpatienten mit infiziertem Aszites (73,5 %) der Gruppe mit mittlerem Risiko zugeordnet wurden, bleibt die Differenzierung zwischen beiden Entitäten schwierig. Dies gilt insbesondere für die Unterscheidung einer SBP von einer nicht perforierten SP, wobei die meisten perforierten SP-Episoden (Medianwert: 20 Punkte) der Hochrisikogruppe für eine SP zugeordnet wurden. Eine weitere Limitation der Studie stellt ihr retrospektives Design dar, auf Grund dessen einige Laborparameter, wie LDH oder CEA, wegen einer Fehlrate von mehr als 30% von den Analysen ausgeschlossen werden mussten.

Mit der bildgebenden Diagnostik im Sinne einer CT-Aufnahme kann sich der Kliniker selbstverständlich bestmöglich absichern. Viele Patienten mit SBP oder SP leiden jedoch häufig zeitgleich an einer Niereninsuffizienz, welche durch eine Kontrastmittelgabe weiter verschlechtert würde. Da eine CT-Diagnostik außerdem mit einer nicht unerheblichen Strahlendosis einhergeht, kann das vorliegende Score-Modell einen Beitrag dazu leisten, die Anzahl an CT-Scans zu reduzieren.

Daher sollten in einer prospektiven Studie weitere potenzielle Parameter zur Differenzierung zwischen SBP und SP, wie z.B. Lipase und Amylase, analysiert werden. Als relevant identifizierte Parameter können dann in das neu etablierte Score-Modell integriert werden, welches im Anschluss im Rahmen einer prospektiven Studie auf seinen Nutzen untersucht werden sollte.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Jochen Schneider für die hervorragende Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Hervorheben möchte ich das enorme Engagement und die ausgezeichnete Betreuung durch meine Mentorin Dr. med. Silvia Würstle, die jederzeit erreichbar war und für alle Fragen stets ein offenes Ohr hatte.

Auch meinen Eltern möchte ich von Herzen danken für die aufmerksame, liebevolle und vielseitige Unterstützung während des gesamten Studiums und auf allen Lebenswegen.

Mein größter Dank gilt meiner Freundin Laura, die mich stets mit unendlicher Geduld, Motivation und Liebe während der Arbeit an dieser Dissertation und in der Examensphase unterstützt hat. Ihr ist diese Arbeit gewidmet.

8. Literatur

- Akriviadis, E. A., & Runyon, B. A. (1990). Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology*, *98*(1), 127–133. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)91300-U](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)91300-U)
- Angeli, P., Bernardi, M., Villanueva, C., Francoz, C., Mookerjee, R. P., Trebicka, J., Krag, A., Laleman, W., & Gines, P. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, *69*(2), 406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
- Angeli, P., & Gines, P. (2012). Hepatorenal syndrome, MELD score and liver transplantation: An evolving issue with relevant implications for clinical practice. *Journal of Hepatology*, *57*(5), 1135–1140. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.024>
- Arvaniti, V., D'Amico, G., Fede, G., Manousou, P., Tsochatzis, E., Pleguezuelo, M., & Burroughs, A. K. (2010). Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. *Gastroenterology*, *139*(4), 1246–1256. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.019>
- Balaraju, G., Patil, M., Krishnamurthy, A. C., Karanth, D., & Devarbhavi, H. (2017). Comparative Study of Community Acquired and Nosocomial Spontaneous Bacterial Peritonitis and its Variants in 150 Patients. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, *7*(3), 215–221. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.03.005>
- Bernal, W., Jalan, R., Quaglia, A., Simpson, K., Wendon, J., & Burroughs, A. (2015). Acute-on-chronic liver failure. *The Lancet*, *386*(10003), 1576–1587. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00309-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00309-8)
- Beyer, K., Menges, P., Keßler, W., & Heidecke, C.-D. (2016). Pathophysiologie der Peritonitis. *Der Chirurg*, *87*(1), 5–12. <https://doi.org/10.1007/s00104-015-0117-6>
- Bhat, C., Reinglas, J., & Costain, N. (2023). Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Canadian Medical Association Journal*, *195*(3), 120. <https://doi.org/10.1503/cmaj.221090>
- Bruns, T., & Stallmach, A. (2011). Spontan-bakterielle und sekundäre Peritonitis bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites. *Zentralblatt für Chirurgie - Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, *139*(02), 160–167. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1283815>

- Caralis, P. V., Sprung, C. L., & Schiff, E. R. (1984). Secondary Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients With Ascites: *Southern Medical Journal*, 77(5), 579–583. <https://doi.org/10.1097/00007611-198405000-00010>
- Cha, C. (2012). Assessment of hepatic function. In *Blumgart's Surgery of the Liver, Pancreas and Biliary Tract* (S. 58-64). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1454-8.00002-3>
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40(5), 373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Chen, Y., Yang, F., Lu, H., Wang, B., Chen, Y., Lei, D., Wang, Y., Zhu, B., & Li, L. (2011). Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*, 54(2), 562–572. <https://doi.org/10.1002/hep.24423>
- Chinnock, B., Afarian, H., Minnigan, H., Butler, J., & Hendey, G. W. (2008). Physician Clinical Impression Does Not Rule Out Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients Undergoing Emergency Department Paracentesis. *Annals of Emergency Medicine*, 52(3), 268–273. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2008.02.016>
- Couronné, R., Probst, P., & Boulesteix, A.-L. (2018). Random forest versus logistic regression: A large-scale benchmark experiment. *BMC Bioinformatics*, 19(1), 270. <https://doi.org/10.1186/s12859-018-2264-5>
- Evans, L. (2003). Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology*, 37(4), 897–901. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50119>
- Fernández, J., Bert, F., & Nicolas-Chanoine, M.-H. (2016). The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *Journal of Hepatology*, 65(5), 1043–1054. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.006>
- Freeman, R. (2002). The new liver allocation system: Moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transplantation*, 8(9), 851–858. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.35927>
- Gatermann, S. (2020). Enterokokken und weitere katalasenegative grampositive Kokken. In S. Suerbaum, G.-D. Burchard, S. H. E. Kaufmann, & T. F. Schulz (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S. 281–284). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-61385-6_27

- Gerbes, A., Gülberg, V., Sauerbruch, T., Wiest, R., Appenrodt, B., Bahr, M., Dollinger, M., Rössle, M., & Schepke, M. (2011). S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 49(06), 749–779. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273405>
- Gerbes, A. L., Labenz, J., Appenrodt, B., Dollinger, M., Gundling, F., Gülberg, V., Holstege, A., Lynen-Jansen, P., Steib, C. J., Trebicka, J., Wiest, R., Zipprich, A., Collaborators:, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI), Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V./Bundesverband deutscher Pathologen e.V. (DGP/BDP), Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG), Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR), ... Lebertransplantierte Deutschland e.V. (2019). Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“: AWMF-Nr.: 021-017. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 57(05), 611–680. <https://doi.org/10.1055/a-0873-4658>
- Gu, W., Hortlik, H., Erasmus, H.-P., Schaaf, L., Zeleke, Y., Uschner, F. E., Ferstl, P., Schulz, M., Peiffer, K.-H., Queck, A., Sauerbruch, T., Brol, M. J., Rohde, G., Sanchez, C., Moreau, R., Arroyo, V., Zeuzem, S., Welsch, C., & Trebicka, J. (2022). Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018). *The Lancet Regional Health - Europe*, 12, 100240. <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2021.100240>
- Gülberg, V., & Gerbes, A. L. (2013). Komplikationen der Leberzirrhose: Aszites, spontane bakterielle Peritonitis und hepatorenales Syndrom. *Der Gastroenterologe*, 8(3), 241–249. <https://doi.org/10.1007/s11377-013-0751-9>
- Hapfelmeier, A., Hothorn, T., Ulm, K., & Strobl, C. (2014). A new variable importance measure for random forests with missing data. *Statistics and Computing*, 24(1), 21–34. <https://doi.org/10.1007/s11222-012-9349-1>
- Hartl, W., & Kuppinger, D. (2015). Peritonitis. In G. Marx, E. Muhl, K. Zacharowski, & S. Zeuzem (Hrsg.), *Die Intensivmedizin* (S. 863–873). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54953-3_66
- Hartl, W., Kuppinger, D., & Vilsmaier, M. (2011). Sekundäre Peritonitis. *Zentralblatt für Chirurgie*, 136(01), 11–17. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1262603>
- Hernaez, R., Solà, E., Moreau, R., & Ginès, P. (2017). Acute-on-chronic liver failure: An update. *Gut*, 66(3), 541–553. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312670>

- Holzheimer, R. G. (1995). Inflammatory Response in Peritoneal Exudate and Plasma of Patients Undergoing Planned Relaparotomy for Severe Secondary Peritonitis. *Archives of Surgery*, 130(12), 1314. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1995.01430120068010>
- Jang, J. Y., Lee, S. H., Shim, H., Choi, J. Y., Yong, D., & Lee, J. G. (2015). Epidemiology and Microbiology of Secondary Peritonitis Caused by Viscus Perforation: A Single-Center Retrospective Study. *Surgical Infections*, 16(4), 436–442. <https://doi.org/10.1089/sur.2014.148>
- Jo, H. H., Min, C., Kyoung, D.-S., Park, M.-A., Kim, S. G., Kim, Y. S., Chang, Y., Jeong, S. W., Jang, J. Y., Lee, S. H., Kim, H. S., Jun, B. G., Kim, Y. D., Cheon, G. J., & Yoo, J.-J. (2021). Adverse outcomes after surgeries in patients with liver cirrhosis among Korean population: A population-based study. *PLOS ONE*, 16(6), e0253165. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253165>
- Kaiser, Thorsten, Zeuzerm, Stefan, & Thiery, Joachim. (2013). *Laborwerte- das Zünglein an der Waage*. Deutsches Ärzteblatt 3.
- Kim, J. J., Tsukamoto, M. M., Mathur, A. K., Ghomri, Y. M., Hou, L. A., Sheibani, S., & Runyon, B. A. (2014). Delayed Paracentesis Is Associated With Increased In-Hospital Mortality in Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis: *American Journal of Gastroenterology*, 109(9), 1436–1442. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.212>
- Kim, W. R., Biggins, S. W., Kremers, W. K., Wiesner, R. H., Kamath, P. S., Benson, J. T., Edwards, E., & Therneau, T. M. (2008). Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *New England Journal of Medicine*, 359(10), 1018–1026. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801209>
- Kluth, L. A., Rink, M., Chun, F. K. H., Fisch, M., Shariat, S. F., & Dahm, P. (2013). Die „likelihood ratio“: Beeinflussung der Therapieentscheidung durch einen diagnostischen Test. *Der Urologe*, 52(7), 982–985. <https://doi.org/10.1007/s00120-013-3145-1>
- Kreis, M. E., & Jauch, K.-W. (2011). Chirurgie der Peritonitis. In J. Bauch (Hrsg.), *Behandlungsfehler und Haftpflicht in der Viszeralchirurgie* (S. 285–294). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-05372-6_23

- Krige, J., Spence, R. T., Jonas, E., Hoogerboord, M., & Ellsmere, J. (2020). A New Recalibrated Four-Category Child–Pugh Score Performs Better than the Original Child–Pugh and MELD Scores in Predicting In-Hospital Mortality in Decompensated Alcoholic Cirrhotic Patients with Acute Variceal Bleeding: A Real-World Cohort Analysis. *World Journal of Surgery*, *44*(1), 241–246. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05211-8>
- Laroche, M., & Harding, G. (1998). Primary and secondary peritonitis: An update. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, *17*(8), 542–550. <https://doi.org/10.1007/BF01708616>
- Lee, S. S., & Moreau, R. (2015). *Cirrhosis: A practical guide to management*. Wiley-Blackwell.
- Lefebvre, C. W., Babich, J. P., Grendell, J. H., Grendell, J. H., Heffner, J. E., Thibault, R., Pichard, C., Monnet, X., Teboul, J.-L., Sinderby, C. A., Beck, J., Onugha, O. I., Spain, D. A., Bensard, D. D., Partrick, D. A., Asensio, J. A., Verde, J. M., Yeh, D. D., Cohen, M., ... Muizelaar, J. P. (2012). Peritonitis: Definitions of Primary, Secondary, and Tertiary. In J.-L. Vincent & J. B. Hall (Hrsg.), *Encyclopedia of Intensive Care Medicine* (S. 1723–1729). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-00418-6_84
- Lu, M. L. R., Agarwal, A., Sloan, J., & Kosmin, A. (2017). Infected ascites: Distinguishing secondary peritonitis from spontaneous bacterial peritonitis in a cirrhotic patient with classic symptoms. *IDCases*, *8*, 29–31. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2017.02.010>
- Marciano, S., Díaz, J. M., Dirchwolf, M., & Gadano, A. (2019). Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: Incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, *11*, 13–22. <https://doi.org/10.2147/HMER.S164250>
- Moreau, R., Jalan, R., Gines, P., Pavesi, M., Angeli, P., Cordoba, J., Durand, F., Gustot, T., Saliba, F., Domenicali, M., Gerbes, A., Wendon, J., Alessandria, C., Laleman, W., Zeuzem, S., Trebicka, J., Bernardi, M., & Arroyo, V. (2013). Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*, *144*(7), 1426–1437. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>
- Mueller, J. P., & Massaron, L. (2016). *Data Science mit Python für Dummies* (N. Wappler & E. Zuchantke, Übers.; 1. Auflage). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

- Muñoz, L., José Borrero, M., Ubeda, M., Lario, M., Díaz, D., Francés, R., Monserrat, J., Pastor, Ó., Aguado-Fraile, E., Such, J., Álvarez-Mon, M., & Albillos, A. (2012). Interaction between intestinal dendritic cells and bacteria translocated from the gut in rats with cirrhosis. *Hepatology*, *56*(5), 1861-1869. <https://doi.org/10.1002/hep.25854>
- Nagai, S., Chau, L. C., Schilke, R. E., Safwan, M., Rizzari, M., Collins, K., Yoshida, A., Abouljoud, M. S., & Moonka, D. (2018). Effects of Allocating Livers for Transplantation Based on Model for End-Stage Liver Disease–Sodium Scores on Patient Outcomes. *Gastroenterology*, *155*(5), 1451–1462. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.025>
- Ng, A., & Soo, K. (2018). Random Forests. In A. Ng & K. Soo, *Data Science – was ist das eigentlich?!* (S. 117–127). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56776-0_10
- Panhofer, P., Izay, B., Riedl, M., Ferenc, V., Ploder, M., Jakesz, R., & Götzinger, P. (2009). Age, microbiology and prognostic scores help to differentiate between secondary and tertiary peritonitis. *Langenbeck's Archives of Surgery*, *394*(2), 265–271. <https://doi.org/10.1007/s00423-008-0301-y>
- Pearson, J., & Thomson, E. (2018). Decompensated liver cirrhosis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, *19*(3), 101–106. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2017.12.010>
- Peng, Y., Qi, X., & Guo, X. (2016). Child–Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine*, *95*(8), 2877. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002877>
- Piotrowski, D., & Boroń-Kaczmarska, A. (2017). Bacterial infections and hepatic encephalopathy in liver cirrhosis–prophylaxis and treatment. *Advances in Medical Sciences*, *62*(2), 345–356. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2016.11.009>
- Rajkovic, I. A., & Williams, R. (1986). Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology*, *6*(2), 252–262. <https://doi.org/10.1002/hep.1840060217>
- Rimola, A., García-Tsao, G., Navasa, M., Piddock, L. J. V., Planas, R., Bernard, B., & Inadomi, J. M. (2000). Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: A consensus document. *Journal of Hepatology*, *32*(1), 142–153. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80201-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80201-9)

- Robertson, K. M., Shukla, A. C., McGowan, F. X., Beebe, D. S., Belani, K. G., & Scott, V. L. (2006). Anesthesia for Pediatric Organ Transplantation. In *Smith's Anesthesia for Infants and Children* (S. 895–974). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-032302647-5.50033-3>
- Rostkowska, K. A., Szymanek-Pasternak, A., & Simon, K. A. (2018). Spontaneous bacterial peritonitis – therapeutic challenges in the era of increasing drug resistance of bacteria. *Clinical and Experimental Hepatology*, 4(4), 224–231. <https://doi.org/10.5114/ceh.2018.80123>
- Runyon, B. A. (1986). Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*, 91(6), 1343–1346. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90185-X](https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90185-X)
- Runyon, B. A. (2009). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology*, 49(6), 2087–2107. <https://doi.org/10.1002/hep.22853>
- Runyon, B. A., Canawati, H. N., & Akriviadis, E. A. (1988). Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology*, 95(5), 1351–1355. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(88\)90372-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(88)90372-1)
- Runyon, B. A., & Hoefs, J. C. (1984). Ascitic Fluid Analysis in the Differentiation of Spontaneous Bacterial Peritonitis from Gastrointestinal Tract Perforation into Ascitic Fluid. *Hepatology*, 4(3), 447-450. <https://doi.org/10.1002/hep.1840040316>
- Runyon, B. A., Squier, S., & Borzio, M. (1994). Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of Hepatology*, 21(5), 792–796. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(94\)80241-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(94)80241-6)
- Schulze, J., & Sonnenborn, U. (2009). *Yeasts in the Gut*. Deutsches Aerzteblatt Online. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0837>
- Scornet, E., Biau, G., & Vert, J.-P. (2015). Consistency of random forests. *The Annals of Statistics*, 43(4). <https://doi.org/10.1214/15-AOS1321>
- Scott, V. L., Wahl, K. M., Soltys, K., Belani, K. G., Beebe, D. S., & Davis, P. J. (2011). Anesthesia for Organ Transplantation. In *Smith's Anesthesia for Infants and Children* (S. 889–949). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-06612-9.00028-6>

- Sheckman, P., Onderdonk, Andrew B., & Bartlett, John G. (1977). ANAEROBES IN SPONTANEOUS PERITONITIS. *The Lancet*, 310(8050), 1223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(77\)90456-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(77)90456-1)
- Shizuma, T. (2018). Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. *World Journal of Hepatology*, 10(2), 254–266. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i2.254>
- Soriano, G., Castellote, J., Álvarez, C., Girbau, A., Gordillo, J., Baliellas, C., Casas, M., Pons, C., Román, E. M., Maisterra, S., Xiol, X., & Guarner, C. (2010). Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: A retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *Journal of Hepatology*, 52(1), 39–44. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.10.012>
- Sort, P., Navasa, M., Arroyo, V., Aldeguer, X., Planas, R., Ruiz-del-Arbol, L., Castells, L., Vargas, V., Soriano, G., Guevara, M., Ginès, P., & Rodés, J. (1999). Effect of Intravenous Albumin on Renal Impairment and Mortality in Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *New England Journal of Medicine*, 341(6), 403–409. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908053410603>
- Stekhoven, D. J., & Buhlmann, P. (2012). MissForest—Non-parametric missing value imputation for mixed-type data. *Bioinformatics*, 28(1), 112–118. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btr597>
- Tay, P. W. L., Xiao, J., Tan, D. J. H., Ng, C., Lye, Y. N., Lim, W. H., Teo, V. X. Y., Heng, R. R. Y., Yeow, M. W. X., Lum, L. H. W., Tan, E. X. X., Kew, G. S., Lee, G. H., & Muthiah, M. D. (2021). An Epidemiological Meta-Analysis on the Worldwide Prevalence, Resistance, and Outcomes of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis. *Frontiers in Medicine*, 8, 693652. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.693652>
- Thuluvath, P. (2001). Spontaneous bacterial peritonitis—In-hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988 to 1998. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(4), 1232–1236. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(01\)02271-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(01)02271-7)
- Tsochatzis, E. A., Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 383(9930), 1749–1761. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5)
- van Ruler, O., & Boermeester, M. A. (2017). Surgical treatment of secondary peritonitis: A continuing problem. *Der Chirurg*, 88(1), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s00104-015-0121-x>

- Wang, Y.-Y., Zhao, X.-H., Ma, L., Ye, J.-Z., Wu, F.-X., Tang, J., You, X.-M., Xiang, B.-D., & Li, L.-Q. (2018). Comparison of the ability of Child-Pugh score, MELD score, and ICG-R15 to assess preoperative hepatic functional reserve in patients with hepatocellular carcinoma: WANG et al. *Journal of Surgical Oncology*, *118*(3), 440–445. <https://doi.org/10.1002/jso.25184>
- Wiest, R., Krag, A., & Gerbes, A. (2012). Spontaneous bacterial peritonitis: Recent guidelines and beyond. *Gut*, *61*(2), 297–310. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300779>
- Wiest, R., & Schoelmerich, J. (2010). Secondary peritonitis in cirrhosis: “Oil in fire”. *Journal of Hepatology*, *52*(1), 7–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.10.022>
- Wong, P. F., Gilliam, A. D., Kumar, S., Shenfine, J., O’Dair, G. N., & Leaper, D. J. (2005). *Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults*. Cochrane Database of Systematic Reviews. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004539.pub2>
- Wu, S.-S., Lin, O. S., Chen, Y.-Y., Hwang, K.-L., Soon, M.-S., & Keeffe, E. B. (2001). Ascitic fluid carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase levels for the differentiation of primary from secondary bacterial peritonitis with intestinal perforation. *Journal of Hepatology*, *34*(2), 215–221. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)00039-8)
- Würstle, S., Hapfelmeier, A., Karapetyan, S., Studen, F., Isaakidou, A., Schneider, T., Schmid, R. M., von Delius, S., Gundling, F., Burgkart, R., Obermeier, A., Mayr, U., Ringelhan, M., Rasch, S., Lahmer, T., Geisler, F., Turner, P. E., Chan, B. K., Spinner, C. D., & Schneider, J. (2023). Differentiation of Spontaneous Bacterial Peritonitis from Secondary Peritonitis in Patients with Liver Cirrhosis: Retrospective Multicentre Study. *Diagnostics*, *13*(5), 994. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050994>
- Zimmermann, H. W., & Trautwein, C. (2016). Akut-auf-chronisches Leberversagen: Eine neue Entität. *Der Gastroenterologe*, *11*(1), 28–33. <https://doi.org/10.1007/s11377-015-0032-x>

9. Publikationen

Die Ergebnisse dieser Studie wurden publiziert.

Artikel

Würstle, S., Hapfelmeier, A., Karapetyan, S., Studen, F., Isaakidou, A., Schneider, T., Schmid, R.M., von Delius, S., Gundling, F., Burgkart, R., Obermeier, A., Mayr, U., Ringelhan, M., Rasch, S., Lahmer, T., Geisler, F., Turner, P.E., Chan, B.K., Spinner, C.D., Schneider, J., 2023. Differentiation of Spontaneous Bacterial Peritonitis from Secondary Peritonitis in Patients with Liver Cirrhosis: Retrospective Multicentre Study. *Diagnostics* 13, 994.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics13050994>

Kongressbeiträge

Postersession auf der 32. ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) 2022 in Lissabon mit dem Titel:
“Scoring model for stratification between spontaneous bacterial peritonitis and secondary peritonitis in liver cirrhosis”