

Aus der Medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und
Rheumatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Retrospektive Analysen zu Erregerspektrum, Resistenzen und
empirischer Therapie der eitrigen Cholangitis**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Güse-Jaschuk

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.03.2022

Vorwort

Wesentliche Daten der vorliegenden Dissertation wurden in dem Artikel

Kruis T, Güse-Jaschuck S, Siegmund B, Adam T, Epple H-J. Use of microbiological and patient data for choice of empirical antibiotic therapy in acute cholangitis. BMC Gastroenterol 2020;20:65

bereits publiziert.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Abstract.....	8
2. Einleitung.....	10
3. Methodik.....	13
3.1 Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien.....	13
3.2 Fallidentifikation.....	13
3.3 Patientencharakteristika.....	15
3.4 Untersuchungsergebnisse und Verlaufsdaten.....	17
3.5 Antibiotikaeinsatz.....	17
3.7 Mikrobiologische Daten.....	20
3.8 Datenauswertung und Statistik.....	20
4. Ergebnisse.....	21
4.1 Studienpopulation.....	21
4.2. Erregerhäufigkeiten und Resistenzraten.....	25
4.2.1 Galleasservate.....	25
4.2.2 Blutkulturen.....	25
4.2.3 Multiresistente Erreger in Galle und Blut.....	26
4.3 Patientenfaktoren und Erregerspektrum in Galle-Isolaten.....	28
4.3.1 Assoziation von Patientenfaktoren mit dem Nachweis von Enterobacterales.....	28
4.3.2 Assoziation von Patientenfaktoren mit dem Nachweis von Enterokokken.....	29
4.3.3 Assoziation von Patientenfaktoren mit dem Nachweis von Pseudomonas aeruginosa.....	30
4.3.4 Assoziation von Patientenfaktoren mit dem Nachweis von Anaerobier.....	30
4.4 Patientenfaktoren und Resistenzraten.....	32
4.4.1 Assoziation von Patientenfaktoren mit dem Nachweis Cephalosporin-resistenter Erreger.....	32
4.4.2 Assoziation von Patientenfaktoren mit dem Nachweis multiresistenter gramnegativer Stäbchen.....	32
4.4.3 Assoziation von Patientenfaktoren mit dem Nachweis Vancomycin-resistenter Enterokokken.....	34

4.5 Empirische Therapie	35
4.6 Fallbezogene Erregerhäufigkeiten und Resistenzen	35
4.7 Prädiktoren für eine effektive empirische Carbapenem-sparende Therapie.....	38
5. Diskussion	39
5.1 Diagnostische Kriterien für die Cholangitis	40
5.2 Erregerspektrum in Galle und Blut	42
5.3 Bedeutung der Kulturergebnisse für die Auswahl der Antibiotikatherapie	43
5.4 Häufigkeit resistenter Erreger in Galle und Blut.....	45
5.5 Assoziation von Patientenfaktoren mit Erregerhäufigkeiten	46
5.6 Prädiktoren für Kolonisation mit resistenten Erregern	47
5.7 Auswahl der empirischen Therapie	48
5.8 Limitationen	50
Literatur	51
Eidesstattliche Versicherung	56
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	57
Lebenslauf	58
Publikationen	61
Danksagung	61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fallidentifikation	14
Abbildung 2: Erregerhäufigkeiten in der Galle	25
Abbildung 3: Erregerhäufigkeiten in Blutkulturen.....	26
Abbildung 4: Multiresistente Erreger in der Galle	27
Abbildung 5: Multiresistente Erreger im Blut.....	28
Abbildung 6: Linearer Trend zwischen Anzahl der Vorinterventionen an den Gallenwegen und dem Nachweis von Enterokokken, MRGN und Erregern mit Resistenz gegen Cephalosporine der dritten Generation in der Galle.....	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Punktebewertung des Charlson-Komorbiditäts-Index.....	15
Tabelle 2:	Diagnostische Kriterien der akuten Cholangitis gemäß Revised Tokyo Giudelines	19
Tabelle 3:	Patientenkollektiv.....	22
Tabelle 4:	Anteil MRE an Gesamtsolaten und Einzelspezies in Galle und Blut.....	27
Tabelle 5:	Multivariate Analyse unabhängiger Prädiktoren mit Einfluss auf das Erregerspektrum.....	30
Tabelle 6:	Assoziation von Patientenfaktoren und Erregerspektrum.....	31

Abkürzungsverzeichnis

3MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenzen gegen 3 der Antibiotikagruppen Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone
4MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenzen gegen 4 der Antibiotikagruppen Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase, Alanin- Aminotransferase
AP	Aminopenicillin
API	Aminopenicillin+Betalaktame-Inhibitor
ASA-PS-Score	American-Society-of-Anesthesiologist- physical-status-classification-score

AST	Aspartat-Aminotransferase
AUP	Acylureidopenicillin + Betalaktamase-Inhibitor
BDA	Biliodigestive Anastomose
Ceph2/3A	Cephalosporine der Gruppe 2/3A
Ceph3B	Cephalosporine der Gruppe 3B
CP	Carbapeneme
CRP	C-reaktives Protein
CTX	Cefotaxim
CTxR	resistent gegen Cefotaxim
E.coli	Escheria coli
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatektomie
ESBL	Extended-Spectrum-Betalaktamase
E-Test	Plattendifusions- und Epsilomertest
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FC	Fluorchinolone
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
K.pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
LTx	Lebertransplantation

M	Metronidazol
MDR	Multi Drug Resistant
MRE	multiresistente Erreger inklusive MRSA, VRE und MRGN
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRGN	multiresistente gramnegative Stäbchen
OR	Odds Ratio
P.aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
paVK	periphere arterielle Verschluss-Krankheit
PTC	perkuaten transhepatische Cholangiographie
spp.	Species
T-Bil	Bilirubin gesamt
TZP	Piperacillin/Tazobactam
TG13	Tokyo Guidelines 2013
TG18	Tokyo Guidelines 2018
TG7	Tokyo Guidelines 2007
TL	Traverso-Longmire
V	Vancomycin
VRE	Vancomycin-resistente Enterococcus spp.

1. Abstract

Hintergrund: Die akute Cholangitis ist ohne adäquate Therapie mit einer hohen Letalität verbunden. Grundpfeiler der Therapie sind die Herstellung der Gallengangsdrainage und die effektive antimikrobiellen Therapie, wobei die Auswahl der empirisch eingesetzten Antibiotika lokale Erreger- und Resistenzdaten berücksichtigen sollte. Oft aber liegen diese Daten dem Kliniker nicht vor. Zudem ergibt sich durch die zunehmende Verbreitung resistenter Erreger häufig ein Konflikt zwischen sicherer Erregererfassung und dem Bestreben Breitspektrum-Antibiotika sparsam einzusetzen. In dieser Studie wurden Erregerspektrum und Resistenzdaten aus Galle- und Blutproben von Patienten mit akuter Cholangitis analysiert und die Frage untersucht, ob durch Verknüpfung von mikrobiologischen Daten mit Patientendaten, die Auswahl der empirischen Therapie bei Patienten mit akuter Cholangitis verbessert werden kann.

Methodik: Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Über das mikrobiologische Labor der Charité wurden aus 541 konsekutiven Einsendungen von Galle-Asservaten 423 Fälle identifiziert, die gemäß den Kriterien der Revised Tokyo Guidelines von 2013 eine wahrscheinliche oder sichere Cholangitis aufwiesen. Die in den Galle-Asservaten und in assoziierten Blutkulturen gefundenen Erreger wurden hinsichtlich Häufigkeit und Resistenzprofil ausgewertet. Ferner wurde die Abdeckung der jeweiligen Erreger durch die empirische Therapie analysiert. Durch Korrelation der mikrobiologischen mit Patienten-bezogenen Daten wurden Prädiktoren für Resistenzen identifiziert und aus diesen Kriterien für die Auswahl der empirischen Therapie entwickelt. Der Zusammenhang zwischen Patientendaten und mikrobiologischen Daten wurde mittels Chi-Quadrat-Tests und multivariater logistischer Regression untersucht.

Ergebnisse: In der Galle waren Enterobacterales und Enterokokken mit jeweils ca. 30% die häufigsten Spezies. In den Blutkulturen hingegen dominierten Enterobacterales (56%) vor Enterokokken (21%). Die Abdeckung durch die empirische Therapie war in Galle und Blut gleichermaßen unzureichend (51% und 69%). Bei den Enterobacterales fanden sich im ungefilterten Patientenkollektiv Resistenzraten für Fluorchinolone, Cephalosporine und Acylureidopenicilline von jeweils > 20%. Lediglich für Carbapeneme zeigten die Erreger eine niedrige Resistenzrate von < 2%. Mittels multivariater Analyse konnten einfach zu erhebende Patientenfaktoren identifiziert werden, bei deren Vorliegen auch eine Carbapenem-freie Therapie eine sehr gute

Abdeckung der Erreger gewährleistet.

Schlussfolgerung: Beim ungefilterten Patientenkollektiv erscheinen Carbapeneme als die einzige sichere Option für eine ausreichende Abdeckung durch die empirische Therapie. Durch die Analyse der Assoziation von Patientendaten mit mikrobiologischen Daten und zeigte sich jedoch, dass bei Patienten mit ambulant erworbener Cholangitis, die keine vorbestehende Drainage der Gallenwege aufweisen und keiner intensivmedizinischen Behandlung bedürfen, mit einer Acylureidopenicillin/Betalaktamaseinhibitor-Kombination (Piperacillin/Tazobactam) eine sehr gute antimikrobielle Abdeckung erreicht werden kann.

Background: Without adequate therapy, acute cholangitis is associated with high mortality. Establishment of biliary drainage and effective antimicrobial therapy are the cornerstones of therapy. The selection of empiric antibiotic therapy should take into account local microbial spectra and resistance data. However, often these data are not available. Furthermore, due to the increasing prevalence of multiresistant pathogens, there is a conflict between the need of pathogen coverage and the desire to use broad-spectrum antibiotics sparingly. In this study, the spectrum and resistancies of pathogens isolated from bile and blood samples of patients with acute cholangitis were analyzed. Based on these analyses, we investigated the question whether linking patient data with microbiological data can improve the selection of empirical therapy in patients with acute cholangitis.

Methods: The present work is a retrospective observational study. 423 cases with probable or definite cholangitis according to the criteria of the 2013 Revised Tokyo Guidelines were identified from 541 consecutive bile assay submitted to the microbiological laboratory of the Charité. The biliary specimens and associated blood cultures were evaluated for pathogen frequencies and resistance profiles, and coverage of each pathogen by empiric therapy was analyzed. Predictors of resistance were identified by correlating patient-related data with microbiological data, and criteria for the selection of empirical therapy were developed. The association between patient data and microbiological data was examined using the chi-square test and multivariate logistic regression.

Results: In bile, enterobacterales and enterococci dominated, each accounting for approximately 30% of pathogens. In blood cultures Enterobacterales (56%) dominated over Enterococci (21%). Coverage by empiric therapy was equally inadequate in bile

and blood (51% and 69%). Among the enterobacterales, high resistance rates of > 20% for fluoroquinolones, cephalosporins, and acylureidopenicillins, respectively, were found in the unfiltered patient population. In these patients, only for carbapenems the pathogens showed a low resistance rate of < 2%. However, by use of easily ascertainable patient factors, we identified a subgroup of patients, in which carbapenem-free therapy also leads to very good coverage of the pathogens.

Conclusion: In the unfiltered patient population, carbapenems appear to be the only safe option for adequate coverage by empiric therapy. By analyzing the linkage of patient data with microbiological, we found that good antimicrobial coverage can be achieved using piperacillin/tazobactam in patients with community-acquired cholangitis without preexisting drainage of the biliary tract and who do not require intensive medical care.

2. Einleitung

Bereits im 19. Jahrhundert wurde nach Charcot das klinische Syndrom der akuten Cholangitis als Trias aus Schmerzen im oberen rechten Quadranten, Fieber und Ikterus erkannt.¹ Die akute Cholangitis entsteht dabei durch das Zusammenspiel von zwei Faktoren: Obstruktion und Bakterienwachstum in der Galle.² Die häufigsten Ursachen für eine Gallenobstruktion bei Patienten mit akuter Cholangitis ohne Gallengangsstenosen sind Choledocholithiasis (28 bis 70%), benigne biliäre Strikturen (5 bis 28%) und Malignome (10 bis 57%). Eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) ist in 0,7 bis 1,7% der Fälle Ursache einer akuten Cholangitis.² Die Infektion der Galle geschieht auf verschiedenen Wegen. Entweder steigen Erreger aus dem Zwölffingerdarm auf, oder sie treten hämatogen aus dem portalen Blut in die Galle über, wobei die aufsteigende Infektion, der häufigere Infektionsmodus ist.

Verschiedene Mechanismen verhindern physiologischer Weise eine Infektion der Galle. Eine wirksame mechanische Barriere gegen aufsteigende Infektionen ist durch die Funktion eines intakten Sphinkter Oddi gegeben. Eine Infektion über den Portalkreislauf wiederum wird durch die Makrophagen-Aktivität der in den Sinusoiden lokalisierten Kupffer-Zellen und die Abdichtung der Canaliculi biliferi durch die Tight Junctions der Hepatozyten verhindert. Beiden Infektionsmodi wirken der kontinuierliche Gallefluss und die bakterio-statische Wirkung der Gallensalze entgegen, die die Cholangien unter

physiologischen Bedingungen nahezu steril halten. Das sekretorische Immunglobulin A, das vorherrschende Immunglobulin in der Galle, und der vom Gallenepithel ausgeschiedene Schleim wirken wahrscheinlich als Anti-Adhärenzfaktoren und verhindern die mikrobielle Besiedlung.

Als wichtiger Schlüsselfaktor bei der Entstehung einer Cholangitis gilt der intrabiliäre Druck. Eine Obstruktion der Gallengänge erhöht den intrabiliären Druck, wodurch die genannten Abwehrmechanismen kompromittiert werden: es kommt zu pathologischen Strukturveränderungen der Tight junctions und zur Störung der Abwehrfunktion der Kupffer-Zellen. Der fehlende Gallefluss begünstigt zudem die Besiedlung mit pathogenen Bakterien.³ Die Kolonisation der Galle wird auch durch iatrogene Maßnahmen wie die Spinkterotomie oder die Einlage einer Gallengangsdrainage gefördert.

Klinisch handelt es sich bei der akuten Cholangitis um eine ernste Erkrankung, die zu schweren Infektionen bis hin zum Tod führen kann.⁴ Die berichtete Letalität der akuten Cholangitis variiert zwischen 2,5% und 65%.² Die Sterblichkeitsrate vor 1980 betrug 50%, und nach 1980 10% bis 30%.² Der Rückgang der Letalität ist wahrscheinlich auf frühere Diagnosestellung und verbesserte Behandlung zurückzuführen.²

Die Diagnose einer akuten Cholangitis basiert gemäß den international akzeptierten revidierten Tokyo Leitlinien⁵ auf den drei Kategorien: (A) Zeichen einer systemischen Inflammation, (B) Vorhandensein einer Cholestase (C) typische Befunde in der Bildgebung. Das Vorhandensein eines typischen Befunds in allen drei Kategorien wird als diagnostisch beweisend für die akute Cholangitis angesehen.⁵ Nach der Fassung der Tokyo Leitlinie von 2013 liegt eine wahrscheinliche Cholangitis vor bei Zeichen der systemischen Inflammation und einem zusätzlichen positiven Befund in entweder B oder C.⁵

Nach Sicherung der Diagnose ist die zeitnahe Einleitung einer Therapie erforderlich. Bei Patienten mit bestätigter Cholangitis besteht das Management aus drei Eckpfeilern: Supportive Therapie, empirische Antibiotikatherapie und biliäre Drainage zur Wiederherstellung des Galleflusses. Die supportive Therapie umfasst die Überwachung des Volumenhaushaltes, die Schmerzbehandlung und das Management von Komplikationen. Für die biliäre Drainage bei akuter Cholangitis ist die ERCP die Therapie der Wahl.⁴ Die Auswahl der empirischen Antibiotikatherapie soll gemäß den Prinzipien der Antibiotikatherapie unter Kenntnis der lokalen mikrobiellen Epidemiologie erfolgen.⁴ Sie sollte bei Patienten mit septischen Schock sofort eingeleitet werden. Bei

anderen Patientengruppen sollte eine Zeitspanne von vier Stunden nach Diagnosestellung nicht überschritten werden. Bei der Notwendigkeit eines invasiven Eingriffes wird eine antimikrobielle Therapie vor Intervention empfohlen.⁴ Die aktuellen Tokyo Leitlinien von 2013 legen sich nicht auf eine Substanz fest, sondern empfehlen verschiedene Substanzen der Antibiotikagruppen, Cephalosporine, Fluorchinolone, Acylureidopenicilline oder Carbapeneme, abhängig vom zu erwartenden Erregerspektrum, der lokalen Resistenzlage und Schweregrad der Infektion.⁵ Zwar wurden in verschiedenen Enterobacterales (wie *Escheria coli* (*E.coli*) und *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*)) und Enterokokken am häufigsten aus der Galle von Patienten mit Cholangitis identifiziert.^{6, 7, 8, 9} Dennoch empfehlen aktuelle Leitlinien, Enterokokken aufgrund ihrer geringen Pathogenität nur bei schweren Infektionen zu berücksichtigen. Daher ist die empirische Therapie der akuten Cholangitis in erster Linie gegen Enterobacterales gerichtet. Die steigende Prävalenz von Enterobacterales mit Resistenzen gegen Betalaktam-Antibiotika und Fluorchinolone und die zunehmende Verbreitung Vancomycin-resistenter Enterokokken¹⁰ erschweren im klinischen Alltag die Auswahl der empirischen Therapie und machen es erforderlich bei der Substanzwahl lokale Erregerspektren und Resistenzraten zu berücksichtigen. Hier besteht jedoch häufig ein Informationsdefizit. Für ganz Deutschland gibt es derzeit nur zwei ältere^{11,12} und eine relativ aktuelle Studie¹⁰ zu Erregerspektrum und Resistenzlage bei akuter Cholangitis. Aus dem Großraum Berlin gibt es bisher noch keine Daten. Die Frage, ob möglicherweise Patienten-bezogene Faktoren sinnvoll zur Auswahl der empirischen Therapie herangezogen werden können, wurde bislang kaum bearbeitet. Aus Studien ist lediglich bekannt, dass eine einliegende Drainage der Gallenwege mit höheren Raten an Enterokokken-Nachweisen assoziiert ist.^{10,11,12,13,14} Ein Ziel der vorliegenden Studie war es, Erreger- und Resistenzraten bei Patienten, die wegen einer akuten Cholangitis an der Charité in Berlin behandelt wurden, zu analysieren. Wie oben dargelegt, ist die Kenntnis dieser Daten eine notwendige Voraussetzung für eine effektive empirische Therapie gemäß den Anforderungen der modernen Antibiotikatherapie. Darüber hinaus wurden in dieser Studie auch Patientenfaktoren und deren Assoziation mit bestimmten Erregern und/oder Resistenzen analysiert. Ziel dieser Analyse war die Beantwortung der Frage, ob und – falls ja – in welcher Weise Patientenfaktoren genutzt werden können, um einen übermäßigen Carbapenem-Einsatz in der empirischen Therapie zu vermeiden. Die

erzielten Ergebnisse können direkt für die Versorgung von Patienten mit akuter Cholangitis an der Charité und im Großraum Berlin verwendet werden.

3. Methodik

3.1 Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Dabei wurden Galle- und Blutproben, die von Patienten mit akuter Cholangitis gewonnen wurden, hinsichtlich Keimspektrum und Resistenzprofil untersucht, und die gewonnenen mikrobiologischen Daten mit Patienten-bezogenen Daten korreliert. Parallel zur Galle-Asservierung zusätzlich abgenommene Blutkulturen wurden hinsichtlich Erregerhäufigkeiten und Resistenzprofil analysiert und die Ergebnisse mit denen der Galle-Asservate verglichen. Bei vorbestehender empirischer Therapie wurde die Häufigkeit der verwendeten Substanzen und die Abdeckung der Erreger in der Galle bzw. Blutkulturen erfasst.

Eingeschlossen wurden Fälle, bei denen Galle mittels ERCP, perkutaner transhepatischer Cholangiographie (PTC) oder intraoperativ zur mikrobiologischen Analyse asserviert wurde und die gemäß den Kriterien der Revised Tokyo Guidelines von 2013⁵ eine wahrscheinliche oder sichere Cholangitis aufwiesen (Tab.2).

Ausschlusskriterien waren: Alter < 18 Jahre, mikrobiologische Befunde mit dokumentierten Probenfehlern, unzureichende Dokumentation (fehlende Befunde und/oder. Arztbriefe) und Asservate, die im Rahmen einer Cholezystektomie erfolgten.

3.2 Fallidentifikation

Die Probenasservierung erfolgte auf den gastroenterologischen und abdominalchirurgischen Stationen der drei Standorte der Charité. Diese werden durch dasselbe mikrobiologische Labor versorgt (Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH). Im Zeitraum 1/2007 bis 7/2015 wurden dort 541 unabhängige (d.h. nicht in derselben Prozedur) gewonnene Asservate mikrobiologisch analysiert. Ausgehend von diesen Asservaten wurden die zugehörigen Fälle identifiziert und bezüglich des Vorliegens von

Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Dadurch wurden 423 Fälle identifiziert, die in die Studie aufgenommen wurden (Abbildung 1). Die Ermittlung der Patientendaten und der klinischen Daten erfolgte über das elektronische Krankenhausinformationssystem der Charité (SAP), aus dem elektronischen Archivsystem der Charité (Pegasos) oder bei fehlender elektronischer Archivierung aus der physischen Patientenakte.

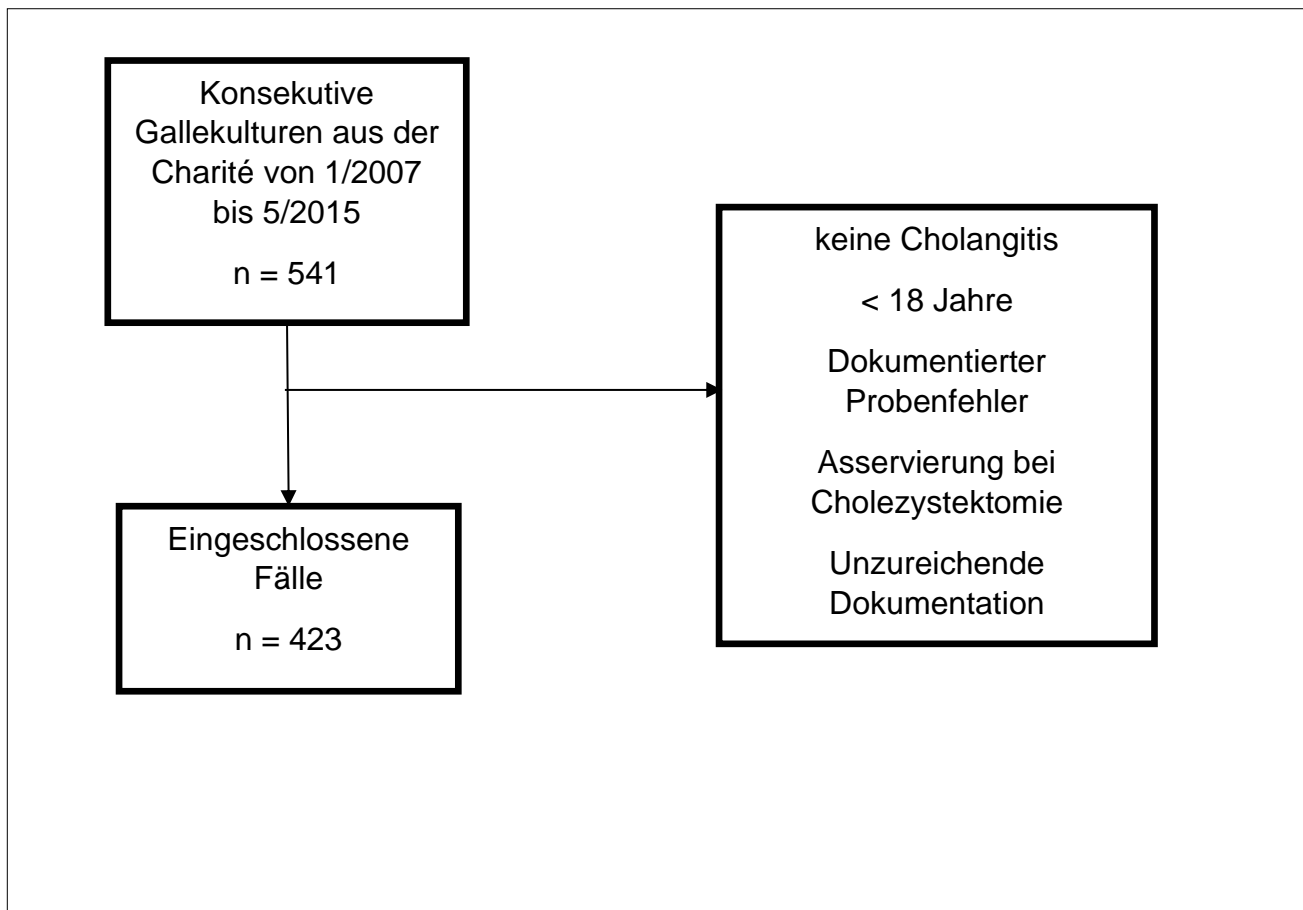


Abbildung 1: Fallidentifikation

3.3 Patientencharakteristika

Es wurden folgende allgemeine Basis-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten erfasst:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Zeitpunkt der Intervention
- Vorerkrankungen: Herz-Kreislauf-System, Lungen-, Nieren-, Leber- und neurologische Erkrankungen, Diabetes mellitus
- aktueller Nikotin- oder Alkoholkonsum

Die Basis-Charakteristika wurden genutzt, um den Charlson-Komorbiditäts-Index zu berechnen. Dabei handelt es sich um einen validierten Test zur Abschätzung der Morbidität und Mortalität individueller Patienten anhand von 19 prognostisch relevanten Erkrankungen, die mit einer standardisierten Punktbewertung erfasst werden (Tab.1). Zu diesen Erkrankungen gehören u. a. Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschluss-Krankheit (paVK), zerebrovaskuläre Erkrankung, Demenz, Lungen- oder Lebererkrankung sowie maligne Erkrankungen.^{15,16}

Tabelle 1: Punktbewertung des Charlson-Komorbiditäts-Index

Charakteristikum/Erkrankung	Punkte
Alter ≤ 40	0
Alter 41 – 50	1
Alter 51 – 60	2
Alter 61 – 70	3
Alter 71 oder älter	4

Fortsetzung Tabelle 1: Punktebewertung des Charlson-Komorbiditäts-Index

Charakteristikum/Erkrankung	Punkte
Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere Gefäßerkrankungen, Demenz, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Bindegewebserkrankungen, Geschwüre, chronische Lebererkrankungen, Diabetes mellitus	1
Hemiplegie, mittelschwere bis schwere Nierenerkrankung, Diabetes mellitus mit Endorganschäden, solider Tumor, Leukämie, Lymphom	2
Mäßige bis schwere Lebererkrankung	3
Maligner Tumor, Metastasen, Aids	6

Des Weiteren wurden spezifische Patientencharakteristika erfasst:

- Erkrankungen der Gallenwege mit Abflussbehinderung: Choledocholithiasis, benigne oder maligne Stenose
- vorbestehende iatrogene Veränderungen der Gallenwege (z.B. Papillotomie, biliodigestive Anastomose, Ductus-hepaticus-communis-Stent, sonstige Gallengangsdrainage)
- aktuelle medikamentöse Immunsuppression (inklusive Chemotherapie)
- antibiotische Therapie zum Zeitpunkt der Intervention (Prophylaxe wurde hierbei nicht berücksichtigt) oder in den letzten 90 Tagen vor Intervention
- vorbeschriebene Kolonisation mit multiresistenten Erregern

3.4 Untersuchungsergebnisse und Verlaufsdaten

Bezüglich der Intervention wurden erfasst:

- die Indikation
- die Interventionsart (ERCP, PTCD, Andere)
- die Anzahl vorheriger Interventionen
- der endoskopische Befund
- das Vorhandensein von eitrigem Sekret
- Wiederherstellung des Galleabflusses

Zum klinischen Verlauf nach Intervention wurden folgende Parameter erfasst:

- Aufenthalt auf einer Intensivstation während des stationären Aufenthaltes
- der Tod des Patienten während des stationären Aufenthaltes
- die Liegedauer.

3.5 Antibiotikaeinsatz

Bezüglich des Einsatzes einer antimikrobiellen Therapie bei den Patienten wurde erfasst, ob und ggfs. mit welchen Substanzen eine periinterventionelle Prophylaxe und empirische antibiotische Therapie durchgeführt wurden. Als periinterventionelle Prophylaxe wurde eine prophylaktische Einmalgabe zur Intervention angesehen. Als empirische Therapie wurde eine über mehr als 24 Stunden gegebene Antibiotikatherapie angesehen, die zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose und ohne Vorliegen eines mikrobiologischen Befundes begonnen wurde.

Die verwendeten Antibiotika wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

- Aminopenicillin (AP)
- Aminopenicillin + Betalaktamase-Inhibitor (API)
- Acylureidopenicillin + Betalaktamase-Inhibitor (AUP)
- Cephalosporine der Gruppe 2/3A (Ceph2/3A)
- Cephalosporine der Gruppe 3B (Ceph3B)
- Carbapeneme (CP)
- Fluorchinolone (FC)

- Vancomycin (V)
- Metronidazol (M)
- Andere (z.B. Clindamycin, Cotrimoxazol, Tigecyclin u.a.).

3.6 Präanalytik und Analytik

Die untersuchten Gallekulturen wurden über eine interne (ERCP) oder eine externe (PTCD, T-Drain) Drainage vor Gabe des Kontrastmittels gewonnen und das Nativmaterial ohne Transportmedium in sterilen Röhrchen zur mikrobiologischen Untersuchung verschickt. Im mikrobiologischen Labor wurden die Gallenproben auf konventionellen festen Medien kultiviert und unter aeroben und anaeroben Bedingungen bei 37°C inkubiert. Die erste Messung für aerobe Bakterien erfolgte nach 24 Stunden und für Anaerobier nach 48 Stunden. Bei Bedarf wurde die Kultivierungszeit verlängert. Die Erreger wurden am Institut für Mikrobiologie und Hygiene der Charité-Universitätsmedizin (vor 2011) oder dem Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH (seit 2011) mittels eines automatisierten Systems für die Antibiotikaempfindlichkeitsprüfung (VITEK® 2, bioMérieux Deutschland GmbH, Nürtingen) nachgewiesen und auf Resistenzen getestet. Bei Bedarf wurden weitere Verfahren wie das Matrix-unterstützte Laser-Desorptions-/Ionisation-Verfahren (Bruker, Massachusetts, USA; bioMérieux Deutschland GmbH, Nürtingen) zur Artenidentifikation oder Plattendiffusions- und Epsilomertest (E-Test) zur Resistenztestung eingesetzt.

Bei Nachweis Koagulase-negativer Staphylokokken wurden die untersuchten Blutkulturen als positiv gewertet, wenn ein Nachweis des Erregers in zwei abgenommenen Proben gelang. Wurde der Erreger in nur einer Flasche nachgewiesen galt dies als Kontamination.

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien der akuten Cholangitis gemäß Revised Tokyo Guidelines⁵

A: Systemische Inflammation

A1: Fieber und/oder Schüttelfrost

A2: Labor (erhöhte Entzündungswerte)

B: Cholestase

B1: Ikterus

B2: Labor (pathologische Leberfunktionstests)

C: Bildgebung

C1: Erweiterte Gallengänge

C2: Beweis der Ursache (Striktur, Stein, Gallengangsdrainage, etc.)

Wahrscheinliche Cholangitis: 1 Punkt aus A + 1 Punkt aus B oder C

Sichere Cholangitis: einen Punkt aus A + 1 Punkt aus B + 1 Punkt aus C

A2: pathologische Leukozytenzahl, CRP¹-Anstieg und andere Veränderungen, die auf eine Entzündung hinweisen

B2: erhöhte Serum-ALP², GGT³, AST⁴ und ALT⁵-Spiegel

Grenzwerte

A1	Fieber		> 38°C
A2	Entzündungswerte	Leukozyten x1000/µl	< 4, or > 1000
		CRP mg/dl	≥ 1
B1	Ikterus	T-Bil ⁶	≥ 2
B2	Leberfunktionstests	ALP	> 1,5 des oberen Referenzbereichs
		GGT	> 1,5 des oberen Referenzbereichs
		AST	> 1,5 des oberen Referenzbereichs
			> 1,5 des oberen
		ALT	Referenzbereichs

¹ C-reaktives Protein, ² Alkalische Phosphatase, ³ Gamma-Glutamyl-Transferase, ⁴ Aspartat-Aminotransferase, ⁵ Alanin-Aminotransferase, ⁶ Bilirubin gesamt

3.7 Mikrobiologische Daten

Die mikrobiologischen Befunde der Galle- und Blutkulturen wurden im elektronischen Krankenhausinformationssystem der Charité gesichtet und ausgewertet. Erfasst wurden Spezies und Resistenzprofil der Erreger. Die Einteilung der Erreger erfolgte in die Gruppen: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., sonstige Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, Koagulase-negative Staphylokokken, sonstige grampositive Bakterien, sonstige gramnegative Stäbchen, Anaerobier, Sprosspilze und sonstige Fungi. Die Einteilung der Resistenzen erfolgte in die unter 3.5 benannten Antibiotikaklassen (API, AUP, Ceph2/3A, Ceph3B, CP, FC, V, M, andere). Die Empfindlichkeit bzw. Resistenz gegen Antibiotika wurden vom mikrobiologischen Labor unter Verwendung der vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) im Zeitraum 2002-2018 verwendeten Werte zur minimalen Hemmkonzentration als sensibel, resistent oder nicht getestet/unbekannt gewertet. Die gemäß der bis 2018 geltenden EUCAST-Definition als intermediär getestete wurden in dieser Studie als resistent eingestuft.

Das Vorhandensein multiresistenter Erreger wurde gemäß der Einteilung des Robert-Koch-Instituts in multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone als „3MRGN“, mit Resistenz gegen 4 der genannten Antibiotikagruppen als „4MRGN“ erfasst, Vancomycin-resistente *Enterococcus* spp. wurden als VRE erfasst.¹⁷

3.8 Datenauswertung und Statistik

Die mikrobiologischen Daten wurden zunächst hinsichtlich Erregerhäufigkeiten und Resistenzlage in der Gesamtpopulation analysiert. Es folgte eine Analyse potentieller Prädiktoren für Infektionen mit resistenten Erregern.

Als mögliche Prädiktoren wurden untersucht:

- Alter
- Geschlecht
- Komorbiditäten/Charlson Index
- vorbekannte multiresistente Erreger
- Entnahme der Galle innerhalb der ersten 48 h nach Aufnahme vs. spätere Asservierung
- Interventionsart (perkutan vs. endoskopisch)
- Aufenthalt auf einer Intensivstation vor und/oder während der Asservation
- antibiotische Vortherapie
- Vorinterventionen an den Gallewegen
- präinterventionell einliegende Gallengangs-Drainage
- benigne oder maligne Stenosen der Gallenwege
- iatrogene Veränderungen der Gallenwege
- Zustand nach Lebertransplantation

Die statistische Auswertung und die Bestimmung der Odds Ratio erfolgten mit SPSS für Windows mittels Chi²-Tests und multipler logistischer Regression.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden zum Teil bereits in einem Journalbeitrag veröffentlicht, der im Folgenden nicht mehr explizit aufgeführt wird.¹⁸

4.1 Studienpopulation

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde die Analyse der mikrobiologischen Daten an insgesamt 423 Cholangitisepisoden durchgeführt (siehe Abb.1) Zur Patienten-bezogenen Auswertung wurde jeder Patient – auch wenn dieser mehrere unabhängige Cholangitisepisoden durchgemacht hatte – nur einmal berücksichtigt, so dass in diese Analyse 348 Patienten eingeschlossen wurden.

Tabelle 3 zeigt die Zusammensetzung der Studienpopulation und die ausgewerteten Patientencharakteristika. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten (63,8%) war männlich. Mit einem medianen Alter von 64 Jahren handelt es sich um Patienten mittleren bis höheren Lebensalters, die, wie für ein Zentrum der Maximalversorgung mit angeschlossenen Transplantationszentrum zu erwarten war, eine hohe Belastung mit Komorbiditäten aufwiesen (medianer Charlson-Komorbiditäts-Index 5). Gemäß der Tokyo-Kriterien von 2013⁵ lag bei 22,4% wahrscheinliche und bei 86,4% eine sichere Cholangitis vor.

Nahezu die Hälfte der Patienten (46,6%) hatte in den vergangenen 90 Tagen bereits im Rahmen verschiedener Erkrankungen eine antibiotische Therapie erhalten. Mehr als Dreiviertel (81%) hatten bereits eine Vorintervention an den Gallengängen. Ebenso hoch war die Rate an iatrogenen oder pathologischen Veränderungen der Gallenwege (83%). Die Interventionsindikationen waren breit gefächert. Am häufigsten waren es Stenosen der Gallengänge (25,9%) oder Choledocholithiasis (21,0%). Häufige andere Indikationen (21,3%) waren z.B. intraoperativ gelegte oder CT-gesteuerte Drainagen. Der Anteil der endoskopischen Interventionen war mit 58,3% etwas häufiger als die der Perkutanen (40,5%). Bei der Mehrzahl der Patienten (92,8%) konnte der Gallefluss erfolgreich wiederhergestellt werden.

Tabelle 3: Patientenkollektiv

Gesamtpopulation	N = 348	
Geschlecht	(n)	
männlich	63,8%	222
weiblich	36,2%	126
Alter zum Zeitpunkt der Intervention in Jahren (Median,Spanne)	64	(18-94)
Charlson Komorbiditätsindex (Median, Spanne)	5	(0-12)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	42,2%	147
Malignome	40,5%	141

Fortsetzung Tabelle 3: Patientenkollektiv

Lebererkrankungen	27,6%	96
Diabetes Mellitus	24,1%	84
Nierenerkrankungen	20,4%	71
Lungenerkrankungen	15,2%	53
Neurologische Erkrankungen	8,6%	30
Vorbekannte Besiedlung mit MRE*	15,60%	59
Pathologische Veränderungen der Gallengänge**	83,0%	289
Papillotomie	30,7%	107
Maligne Stenose	30,5%	106
Biliodigestive Anastomose	28,7%	100
Choledocholithiasis	23,9%	83
Benigne Stenose	23,6%	82
Lebertransplantation	13,2%	46
Vorinterventionen an den Gallenwegen		
Ja	81,0%	282
Nein	18,4%	64
Nicht bekannt/dokumentiert	0,6%	2
Anzahl vorherige Interventionen*** (Median, Spanne)	2	(0-32)
Vorbestehende Drainage der Gallenwege		
Ja	41,1%	143
Nein	58,9%	205
Nicht bekannt/dokumentiert	8,0%	28
Antibiotische Therapie innerhalb der letzten 90 Tage		
Ja	46,6%	162
Nein	45,4%	158
Nicht bekannt/dokumentiert	8,0%	28
Interventionsindikation		
Stenose	25,9%	90

Fortsetzung Tabelle 3: Patientenkollektiv

Choledocholithiasis	21,0%	73
Verschluss der Gallengangsdrainage	14,4%	50
Drainage nach Lebertransplantation	8,0%	28
Leberabszess	4,9%	17
Pankreatitis	4,6%	16
andere	21,3%	74
Diagnose gemäß Tokyo-Kriterien		
sicher	68,4%	238
wahrscheinlich	22,4%	78
Interventionsart		
endoskopisch	58,3%	203
perkutan	40,5%	141
unbekannt	1,1%	4
Gallefluss wieder hergestellt		
Ja	92,8%	323
Nein	3,4%	12
unbekannt	3,7%	13
Outcome		
Tod	14,4%	50
Intensivaufenthalt gesamt	37,6%	131
vor oder während Abnahme	35,1%	122
während oder nach Abnahme	31,9%	111
nach Abnahme	7,8%	27
Liegedauer in Tagen (Median, Spanne)	16,5	(1-367)

* MRE, multiresistente Bakterien inklusive MRSA, VRE und MRGN

** bei einem Patienten können mehrere Veränderungen vorliegen

*** genaue Anzahl bei 260 Patienten bekannt

4.2. Erregerhäufigkeiten und Resistenzraten

4.2.1 Galleasservate

Aus 423 in die Auswertung eingeschlossenen Gallekulturen wurden insgesamt 1066 Erreger isoliert. Neunundsechzig Prozent (292/423) der Kulturen zeigten ein polymikrobielles Wachstum. Die am häufigsten isolierten Erreger waren Enterococcus spp. (31%), Enterobacterales (29,5%) und Sprosspilze (16,9%). Mit Abstand folgten Streptococcus spp. (6,6%) und Anaerobier (4,9%). Pseudomonas aeruginosa (P.aeruginosa) machten nur 2,3% der Isolate aus (Abb.2).

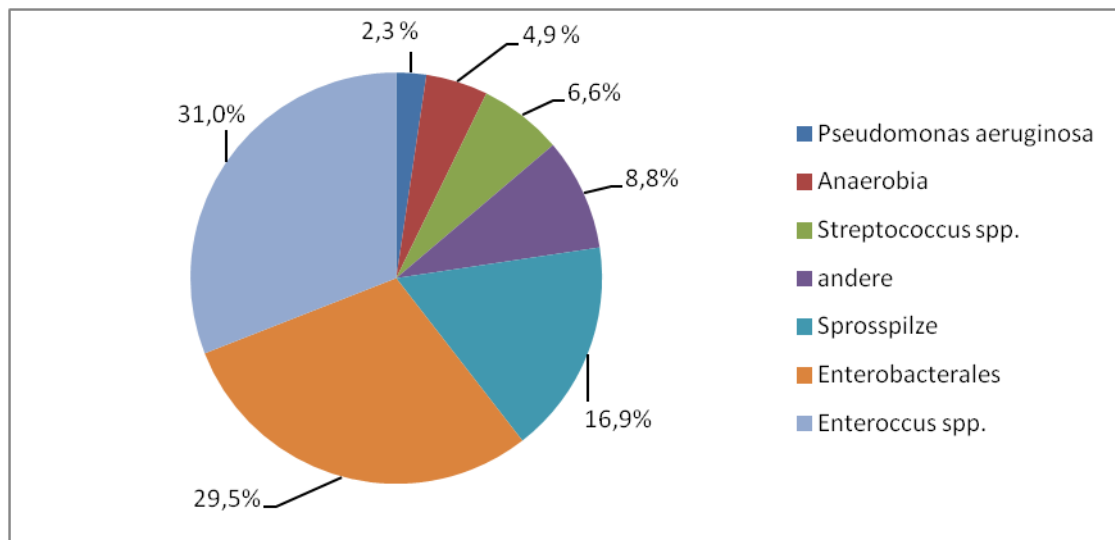


Abbildung 2: Erregerhäufigkeiten in der Galle

4.2.2 Blutkulturen

In 197 der 423 Cholangitisepisoden wurden parallel zur Galle auch Blutkulturen gewonnen. Einen Erregernachweis zeigten 70 der abgenommenen Blutkulturen, wobei acht der positiven Kulturen als kontaminiert eingestuft wurden. Somit waren 62/197 (31,5%) als positiv zu werten. Zehn der 62 positiven Blutkulturen (16,1%) zeigten ein polymikrobielles Wachstum.

Im Vergleich zu den aus der Galle isolierten Erregern, dominierten in den Blutkulturen deutlich die Enterobacterales (56,4% in Blut- vs. 29,5% in Gallekulturen). Enterokokken wurden aus den Blutkulturen seltener isoliert als aus den Galleasservaten (20,5% vs.

31%). Die relative Häufigkeit von *P. aeruginosa*-Isolaten dagegen war in den Blutkulturen mehr als dreimal so hoch wie in den Gallekulturen (7,7% vs. 2,3%). Der Nachweis von Sprosspilzen (2,6% vs. 16,9%), Anaerobiern (1,3% vs. 4,9%) und Streptokokken (1,3% vs. 6,6%) war in den Blutkulturen deutlich seltener als in den Galleasservaten (Abb.3).

Bei Fall-bezogener Betrachtung des Erregerspektrums von Galle- und Blutkulturen gab es in 35,5% (22/62) der Fälle keine Übereinstimmung, 45,2% (28/62) stimmten teilweise und 19,4% (12/62) vollständig bezüglich des Erregerspektrums überein.

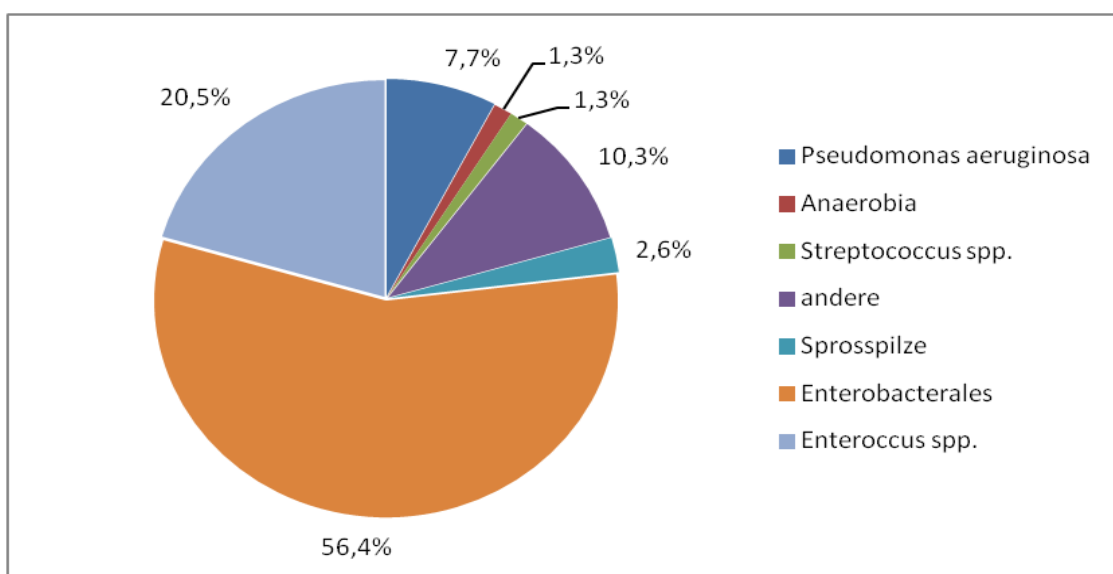


Abbildung 3: Erregerhäufigkeiten in Blutkulturen

4.2.3 Multiresistente Erreger in Galle und Blut

Der Anteil von multiresistenten Erregern (MRE) an den isolierten Erregern in Galle und Blut (8% vs. 9%) war vergleichbar (Tabelle 4).

Tabelle 4: Anteil MRE an Gesamtisolaten und Einzelspezies in Galle und Blut

		% der Gesamtisolate	% der Spezies
MRE¹ Gesamt	Galle	7,97% (85/1066)	
	Blut	8,97% (7/78)	
Enterobacterales spp	Galle	3,19% (34/1066)	10,79% (34/315)
	Blut	3,85% (3/78)	6,82% (3/44)
Acinetobacter baumanii	Galle	0,28% (3/1066)	75,0% (3/4)
	Blut	0% (0/78)	/
Pseudomonas aeruginosa	Galle	0,66% (7/1066)	28,0% (7/25)
	Blut	1,28% (1/78)	16,67% (1/6)
Enterococcus spp. (VRE²)	Galle	3,85% (41/1066)	12,42% (41/330)
	Blut	3,85% (3/78)	18,75% (3/16)

1 MRE, multiresistente Bakterien inklusive MRSA, VRE und MRGN

2 Vancomycin-resistente Enterokokken

Wie in den folgenden Diagrammen dargestellt, war der Anteil der Enterobacterales (40% vs. 42,86%) und Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) (48,24% vs. 42,86%) an den isolierten MRE in Galle und Blut vergleichbar. *P. aeruginosa* wurde im Blut fast doppelt so häufig (14,29% vs. 8,24%) isoliert wie in der Galle. Dahingegen wurden multiresistente *Acinetobacter baumanii* in den Blutkulturen nicht nachgewiesen.

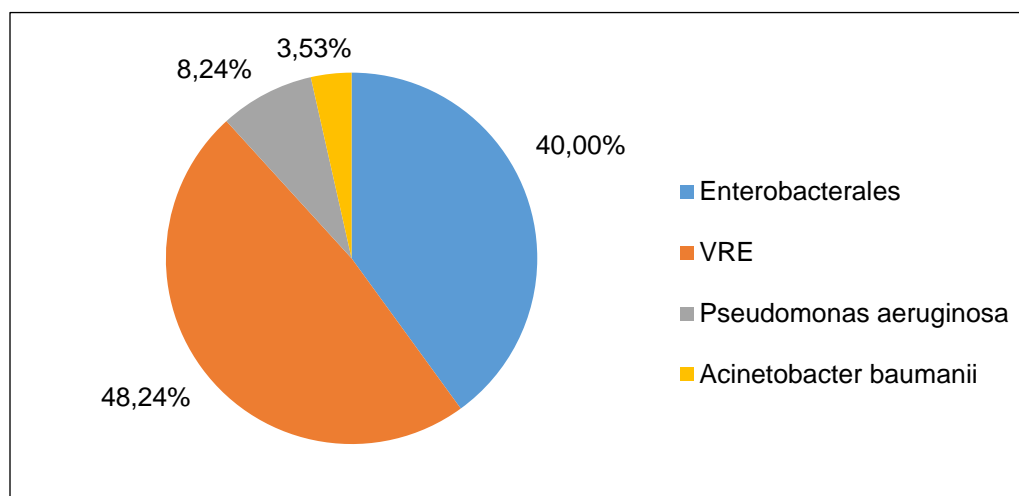


Abbildung 4 Multiresistente Erreger in der Galle

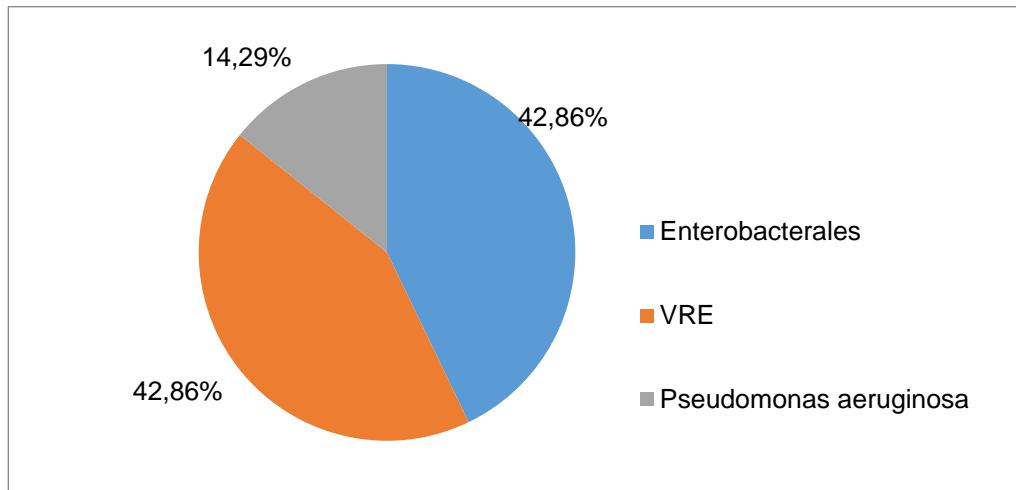


Abbildung 5: Multiresistente Erreger im Blut

4.3 Patientenfaktoren und Erregerspektrum in Galle-Isolaten

Für die Auswertung der Assoziation von Patientenfaktoren mit Erregerhäufigkeiten und Antibiotika-Resistenzen wurde bei mehrfach hospitalisierten Patienten jeweils nur die letzte Cholangitisepisode berücksichtigt (n = 348, Tabelle 3).

4.3.1 Assoziation von Patientenfaktoren mit dem Nachweis von Enterobacterales

In der univariaten Analyse waren folgende Faktoren mit höheren Raten von Enterobacterales in der Galle assoziiert (Tabelle 6): endoskopische (versus perkutane) Galle-Asservierung (60,1% vs. 42,6%, $p \leq 0,001$), Galle-Asservierung ≤ 48 h nach stationärer Aufnahme (versus >48 h) (69,3% vs. 38,9%; $p \leq 0,001$), keine Behandlung auf einer Intensivstation (63,3% vs. 32,0%, $p \leq 0,001$), kein Zustand nach Lebertransplantation (56,6% vs. 23,9%; $p \leq 0,001$), keine biliodigestive Anastomose (56,6% vs. 41,0%; $p = 0,009$).

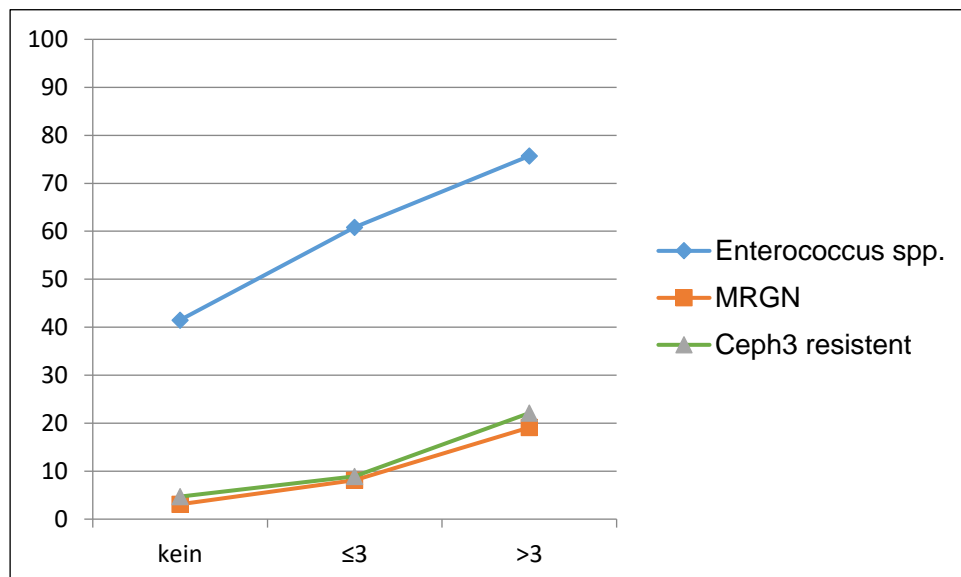
Von den genannten Faktoren waren Proben-Asservierung ≤ 48 h nach stationärer Aufnahme“ und „keine Behandlung auf einer Intensivstation“ auch in der multivariaten Analyse mit dem Nachweis von Enterobacterales assoziiert ($p \leq 0,001$) (Tabelle 5).

4.3.2 Assoziation von Patientenfaktoren mit dem Nachweis von Enterokokken

In der univariaten Analyse waren folgende Faktoren mit Nachweis von Enterokokken in der Galle assoziiert (Tabelle 6): Charlson Index ≥ 5 (53,7% vs. 65,8%, $p = 0,027$), antibiotische Vortherapie (67,9% vs. 52,5%, $p = 0,006$), Vorinterventionen an den Gallenwegen (63,1% vs. 42,2%, $p = 0,003$), einliegende Gallengangsdrainage (69,8% vs. 43,4%, $p \leq 0,001$) und Stenose der Gallenwege (65,8% vs. 50,9%, $p=0,006$). Von den genannten Faktoren war „einliegende Gallengangsdrainage“ auch in der multivariaten Analyse mit dem Nachweis von Enterokokken assoziiert ($p \leq 0,001$) (Tabelle 5).

Bei 260 Fällen war die genaue Anzahl der Vorinterventionen bekannt. Hier zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Anzahl der Eingriffe und der Häufigkeit von Infektionen mit *Enterococcus* spp. ($p \leq 0,001$) (Abb.6).

Abbildung 6: Linearer Trend zwischen Anzahl der Vorinterventionen an den Gallenwegen und dem Nachweis von Enterokokken, MRGN und Erregern mit Resistenz gegen Cephalosporine der dritten Generation in der Galle



MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen
Ceph3: Cephalosporine der dritten Generation

4.3.3 Assoziation von Patientenfaktoren mit dem Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*

Sowohl in der univariaten als auch multivariaten Analyse war lediglich „Behandlung auf einer Intensivstation“ mit dem Nachweis von *P. aeruginosa* (11,5% vs. 3,1%, $p = 0,003$) assoziiert (Tabelle 5 und 6).

4.3.4 Assoziation von Patientenfaktoren mit dem Nachweis von Anaerobier

In der univariaten Analyse waren folgende Faktoren mit dem Nachweis von Anaerobiern in der Galle assoziiert (Tabelle 6): Alter ≥ 65 Jahre (12,50% vs. 6,10%, $p=0,043$), keine Behandlung auf einer Intensivstation (11,5% vs. 4,9%; $p=0,051$), Galle-Asservierung ≤ 48 h nach stationärer Aufnahme (14,4% vs. 5,3%; $p = 0,005$) (Tabelle 6).

Von den genannten Faktoren war nur „Galle-Asservierung ≤ 48 h nach stationärer Aufnahme“ auch in der multivariaten Analyse mit dem Nachweis von Anaerobiern assoziiert ($p=0,005$) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Multivariate Analyse unabhängiger Prädiktoren mit Einfluss auf das Erregerspektrum

Enterobacteriales	OR (95% CI)	p-Wert*
Entnahme der Galle > 48h nach Aufnahme	0.41 (0.25-0.66)	≤ 0.001
Intensivaufenthalt	0.38 (0.23-0.63)	≤ 0.001
<i>Enterococcus spp.</i>		
Einliegender Stent oder Drainage	3.11 (1.94-5.00)	≤ 0.001
<i>P. aeruginosa</i>		
Intensivaufenthalt	4.06 (1.59-10.34)	0.003
Anaerobier		
Entnahme der Galle > 48 h nach Aufnahme	0.33 (0,15-0,72)	0.005

* Chi² exakte Signifikanz zweiseitig

Tabelle 6: Assoziation von Patientenfaktoren und Erregerspektrum

Risikofaktor		<i>Enterobacterales</i>		<i>Enterococcus spp.</i>		<i>P. aeruginosa</i>		Anaerobier	
		<i>pWert*</i>		<i>pWert*</i>		<i>pWert*</i>		<i>pWert*</i>	
Alter	< 65y	48,30%	0,134	57,80%	0,664	5,60%	0,823	6,10%	0,043
	>=65y	56,50%		60,10%		6,50%		12,50%	
Geschlecht	m	53,20%	0,738	58,60%	0,91	7,20%	0,252	9,50%	0,85
	w	50,80%		59,50%		4,00%		8,70%	
Charlson	<5	50,20%	0,384	53,70%	0,027	5,00%	0,366	8,00%	0,353
	>= 5	55,50%		65,80%		7,50%		11,00%	
MRE ¹ vorbekannt	nein	51,60%	0,57	57,80%	0,386	5,20%	0,142	9,00%	0,805
	ja	55,90%		64,40%		10,20%		10,20%	
Entnahmezeitpunkt	≤ 48h	69,30%	≤ 0,001	59,50%	1	4,60%	0,488	14,40%	0,005
	> 48h	38,90%		58,90%		6,80%		5,30%	
Interventionsart	endoskopisch	60,10%	≤ 0,001	56,70%	0,438	5,40%	0,648	8,90%	0,851
	perkutan	42,60%		61,00%		7,10%		9,90%	
antibiotische Vortherapie	nein	56,30%	0,372	52,50%	0,006	4,40%	0,345	10,10%	0,704
	ja	51,20%		67,90%		7,40%		8,60%	
Vorinterventionen	nein	46,90%	0,406	42,20%	0,003	4,70%	0,777	7,80%	0,813
	ja	53,50%		63,10%		6,40%		9,60%	
Einliegender Stent/Drainage	nein	51,70%	0,913	43,40%	≤ 0,001	5,60%	0,823	9,80%	0,851
	ja	52,70%		69,80%		6,30%		8,80%	
Stenose	nein	47,80%	0,133	50,90%	0,006	5,00%	0,503	8,10%	0,579
	ja	56,10%		65,80%		7,00%		10,20%	
BDA/TL ²	nein	56,90%	0,009	59,30%	0,904	5,60%	0,804	9,70%	0,687
	ja	41,00%		58,00%		7,00%		8,00%	
LTx ³	nein	56,60%	≤ 0,001	60,30%	0,201	6,60%	0,333	10,30%	0,099
	ja	23,90%		50,00%		2,20%		2,20%	
Intensivaufenthalt	nein	63,30%	≤ 0,001	59,70%	0,732	3,10%	0,003	11,50%	0,051
	ja	32,00%		57,40%		11,50%		4,90%	

¹ Multiresistente Erreger, ² Biliodigestive Anastomose/Traverso-Longmire, ³ Lebertransplantation

4.4 Patientenfaktoren und Resistenzraten

4.4.1 Assoziation von Patientenfaktoren mit dem Nachweis Cephalosporin-resistenter Erreger

In der univariaten Analyse waren folgende Faktoren mit Isolation eines Gallekeims mit Resistenz gegen Drittgenerations-Cephalosporine assoziiert (Tabelle 7): männliches Geschlecht (15,6% vs. 6,5 %, $p = 0.016$), Charlson Index ≥ 5 (8,6% vs. 17,4%, $p = 0.019$), vorbekannte Besiedlung mit multiresistenten Erregern (28,1% vs. 9,1%; $p \leq 0,001$), Vorinterventionen an den Gallenwegen (14,1% vs. 4,8%, $p = 0,054$), einliegende Gallengangsdrainage (15,4% vs. 7,8%; $p=0,044$), Stenosen der Gallengänge (15,8% vs. 8,2%; $p = 0,033$).

Von den genannten Faktoren waren „männliches Geschlecht“, „Charlson Index ≥ 5 “ und „vorbekannte Besiedlung mit einem multiresistenten Erreger“ auch in der multivariaten Analyse mit Isolation eines Cephalosporin-resistenten Stamms assoziiert (Tabelle 8).

Bei den 260 Fällen, bei denen die genaue Anzahl der Vorinterventionen bekannt war, zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Anzahl der Eingriffe und der Häufigkeit von Nachweisen von Erregern mit Resistenzen gegen Cephalosporine der dritten Generation ($p \leq 0,001$) (Abbildung 6).

4.4.2 Assoziation von Patientenfaktoren mit dem Nachweis multiresistenter gramnegativer Stäbchen

In der univariaten Analyse waren folgende Faktoren mit Nachweis eines Gallekeims mit Resistenzen gegenüber mehreren Antibiotikaklassen gemäß dem Phänotyp „3MRGN“ der MRGN-Klassifikation¹⁷ assoziiert (Tabelle 7): männliches Geschlecht (13,3% vs. 4,0%, $p = 0,008$), vorbekannte Besiedlung mit multiresistenten Erregern (22,8% vs. 7,3%, $p \leq 0,001$), Vorliegen einer biliodigestiven Anastomose (15,3% vs. 7,7%, $p = 0,044$), Vorinterventionen an den Gallenwegen (11,8% vs. 3,2%, $p = 0,059$), Stenose der Gallenwege (13,4% vs. 5,7%; $p=0,018$), perkutane Galle-Asservierung (15,8 % vs. 6,1 %, $p = 0,003$) und vorbestehende Kolonisation mit einem MRGN-Erreger (40,9% vs. 7,8%, $p \leq 0,001$).

Tabelle 7: Assoziation von Patientenfaktoren mit der Häufigkeit von Resistenzphänotypen (univariate Analyse)

Risikofaktor		CTxR ¹		MRGN ²		VRE ³	
			<i>p</i> Wert*		<i>p</i> Wert*		<i>p</i> Wert*
Alter	< 65y	11,2%	0,621	9,0%	0,592	7,1%	0,836
	>=65y	13,5%		10,8%		8,1%	
Geschlecht	<i>m</i>	15,6%	0,016	13,3%	0,008	6,2%	0,279
	<i>w</i>	6,5%		4,0%		10,0%	
Charlson-Komorbidity-Index	<5	8,6%	0,019	7,5%	0,100	7,9%	1,000
	>= 5	17,4%		13,2%		7,2%	
MRE ⁴ vorbekannt	<i>nein</i>	9,1%	≤0,001	7,3%	0,001	7,0%	0,416
	<i>ja</i>	28,1%		22,8%		10,2%	
Entnahmezeitpunkt	≤ 48h	13,9%	0,509	7,2%	0,147	9,5%	0,298
	> 48h	11,3%		12,3%		6,1%	
Interventionsart	<i>endoskopisch</i>	11,0%	0,402	6,0%	0,005	10,7%	0,011
	<i>perkutan</i>	14,5%		15,8%		3,1%	
antibiotische Vortherapie	<i>nein</i>	13,0%	1,000	7,0%	0,179	5,8%	0,206
	<i>ja</i>	12,4%		11,9%		10,0%	
Vorinterventionen	<i>nein</i>	4,8%	0,054	3,2%	0,059	3,2%	0,188
	<i>ja</i>	14,1%		11,5%		8,6%	
Einliegender Stent/Drainage	<i>nein</i>	7,8%	0,044	7,1%	0,198	7,2%	1,000
	<i>ja</i>	15,4%		11,8%		7,8%	
Stenose	<i>nein</i>	8,2%	0,033	5,7%	0,018	9,9%	0,150
	<i>ja</i>	15,8%		13,4%		5,6%	
BDA/TL ⁵	<i>nein</i>	11,5%	0,586	7,7%	0,044	8,4%	0,489
	<i>ja</i>	14,1%		15,3%		5,3%	
LTx ⁶	<i>nein</i>	12,8%	0,628	9,7%	0,788	8,0%	0,754
	<i>ja</i>	8,7%		11,1%		4,8%	
Intensivaufenthalt	<i>nein</i>	14,0%	0,228	8,9%	0,451	7,8%	1,000
	<i>ja</i>	9,1%		11,7%		7,1%	

¹ resistent gegen Cefotaxim

² multiresistente gramnegative Stäbchen

³ Vancomycin-resistente Enterokokken

⁴ Multiresistente Erreger

⁵ Biliodigestive Anastomose/Traverso-Longmire

⁶ Lebertransplantation

* chi² exakte Signifikanz zweiseitig

Von den genannten Faktoren waren „männliches Geschlecht“, „Kolonisation mit einem MRE-Erreger“, „perkutane Galle-Asservierung“ und „Stenose der Gallenwege“ auch in der multivariaten Analyse mit einem MRGN-Phänotyp assoziiert (Tabelle 8).

Bei den 260 Fällen, bei denen die genaue Anzahl der Vorinterventionen bekannt war, zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Anzahl der Eingriffe und der Häufigkeit des Nachweises eines MRGN-Phänotyps ($p = 0,002$) (Abbildung 6).

4.4.3 Assoziation von Patientenfaktoren mit dem Nachweis Vancomycin-resistenter Enterokokken

In der univariaten Analyse waren folgende Faktoren mit Nachweis eines VRE assoziiert (Tabelle 7): vorbekannte Besiedlung mit einem VRE (7,0% vs. 20,0%; $p = 0,095$) und endoskopische Galle-Asservierung (10,7% vs. 3,1%, $p = 0,018$). In der multivariaten Analyse war nur der Faktor „endoskopische Galle-Asservierung“ assoziiert mit Isolation eines VRE (Tabelle 8).

Tabelle 8: Prädiktoren für Resistenzphänotypen (multivariate Analyse)

CTX-RE¹	OR (95% CI)	p-Wert
männliches Geschlecht	2.61 (1.15-5.95)	0,022
Charlson Index ≥ 5	1.98 (1.00-3.92)	0,049
MRE ² vorbekannt	3.57 (1.73-7.37)	$\leq 0,001$
MRGN³		
männliches Geschlecht	4.27 (1.42-2.82)	0,010
MRE vorbekannt	2.47 (1.04-5.86)	0,040
perkutane Galle-Asservierung	2.61 (1.13-6.01)	0,024
Stenose	2.66 (1,02-6,95)	0,046
VRE⁴		
perkutane Galle-Asservierung	0.21 (0.07-0.67)	0,008

¹ resistent gegen Cefotaxim, ² Multiresistente Erreger, ³ Multiresistente gramnegative Stäbchen,

⁴ Vancomycin-resistente Enterokokken

4.5 Empirische Therapie

Bei 229 von 348 Patienten konnte aus den klinischen Unterlagen ermittelt werden, welches empirische Antibiotika-Regime eingesetzt wurde. Einhundertsechunddreißig dieser Patienten (59,4%) erhielten eine Monotherapie, während die anderen 93 Patienten mit verschiedenen Kombinationsschemata behandelt wurden. Die am häufigsten verwendeten Antibiotika-Regime zeigt Tabelle 9.

Bezogen auf die Resistenzprofile der jeweiligen Galle-Isolate, wurde durch die eingesetzte empirische Therapie in nur 50,5% (97/192) der Fälle eine vollständige antimikrobielle Abdeckung erreicht. Auch die jeweiligen Blutkulturisolate wurden durch die empirisch eingesetzten Antibiotika nur in 68,6% (24/35) der Fälle abgedeckt.

Tabelle 9: Verwendete Antibiotika-Regime (n348)

Substanz	relativ (absolut)	Abdeckung Galle	Abdeckung Blutkultur
AUP ¹	13,5% (31/229)	64,5% (20/31)	83,3% (5/6)
API ²	11,6% (26/229)	57,7% (15/26)	50,0% (3/6)
Ceph2/3A ³	10,0% (23/229)	8,7% (2/23)	75,0% (3/4)
Fluorchinolon	9,2% (21/229)	28,6% (6/21)	50,0% (1/2)
Carbapenem	8,3% (19/229)	31,6% (6/19)	66,7% (4/6)
Ceph3A+Metronidazol	6,6% (15/229)	33,3% (5/15)	0% (0/1)
API+Metronidazol	3,9% (9/229)	44,4% (4/9)	/
CP ⁴ +Vanco	3,9% (9/229)	77,8% (7/9)	100% (2/2)
AUP+FC ⁵	3,5% (8/229)	12,5% (1/8)	33,3% (1/3)

¹ Acylureidopenicillin, ² Aminopenicillin+Inhibitor, ³ Cephalosporin Generation 2 und 3a, ⁴ Carbapenem, ⁵ Fluorchinolon

4.6 Fallbezogene Erregerhäufigkeiten und Resistenzen

Für die Auswahl der empirischen Therapie wird empfohlen, das Erregerspektrum und die lokalen Resistenzraten zu berücksichtigen.¹⁹ Hierbei stellt sich die Frage der Bezugsgröße. Je nachdem, ob man Erregerspektrum und Resistenzen auf die

Gesamtzahl der Isolate oder eher fallbezogen betrachtet, ergeben sich unterschiedliche Schlussfolgerungen. Dies sei am gefundenen Erregerspektrum verdeutlicht. Bezogen auf die Gesamtzahl der gefundenen Erreger machten in unserer Studie Enterobacterales und Enterokokken etwa 30% der Galleasservate aus, Sprosspilze knapp 17%, Anaerobier und *P. aeruginosa* weniger als 5% (siehe Abb. 2). Bei den Blutkulturen waren dies entsprechend ca. 50% Enterobacterales, ca. 20% Enterokokken, knapp 8% *Pseudomonas* und weniger als 5% Anaerobier und Sprosspilze (siehe Abb.3). Aufgrund der häufigen Mischkolonisationen bzw. -infektionen entsteht ein deutlich anderes Bild, wenn man die Erregerhäufigkeiten fallbezogen analysiert. Bei dieser Betrachtung wurden Enterobacterales und Enterokokken in jeweils mehr als 70% der Erreger-positiven Galle-Asservate gefunden. In den positiven Blutkulturen zeigte sich hingegen nur in 25,8% der Fälle ein Nachweis von Enterokokken, während hier, mit 71% der Fälle, die Enterobacterales deutlich dominierten (Tabelle 10). Eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für eine Infektion mit einem resistenten Erreger ist folglich ebenfalls nur aus einer Fall-basierten Betrachtung zu gewinnen. Betrachtet man auf diese Weise die Resistenzraten der in die Studie eingeschlossenen Fälle (Tabelle 10), so zeigt sich, dass bei Verwendung der in den Leitlinien zur empirischen Therapie empfohlenen Substanzen (abhängig vom Schweregrad: Aminopenicillin + Inhibitor, Cephalosporine der dritten Generation, Metronidazol, Fluorchinolone oder Carbapeneme)¹⁹ durch alle Nicht-Carbapeneme schon a priori eine unzureichende Abdeckung zu erwarten ist. Von einer unzureichenden Wirkung auf Enterokokken und *Pseudomonas* abgesehen, scheinen in unserem Patientengut Carbapeneme die einzige Option mit hinreichend breiter Abdeckung zu sein. Um den Selektionsdruck auf Carbapenem-resistente Enterobakterien möglichst gering zu halten, sollte diese Substanzgruppe aber aus übergeordneten Gesichtspunkten möglichst restriktiv eingesetzt werden. Wir haben uns daher die Frage gestellt, ob durch bestimmte Prädiktoren Patienten selektioniert werden können, bei denen auch mit einer Carbapenem-sparende Therapie eine suffiziente Erreger-Abdeckung gewährleistet ist.

Tabelle 10: Resistenzraten getesteter Isolate

Erreger	Häufigkeiten	AP+I ¹	AUP+I ²	CEPH III/ IIIa ³	CEPH IIIb ⁴	CP ⁵	FC ⁶	VC ⁷	
Enterobacteriales spp.	Galle	74,5% (315/423)	54,2% (167/308)	34,0% (103/303)	26,9% (83/308)	20,5% (63/307)	1,9% (6/310)	20% (62/310)	/
	Blut	71,0% (44/62)	56,8% (25/44)	25,0% (11/44)	11,4% (5/44)	11,4% (5/44)	2,3% (1/44)	29,6% (13/44)	/
Enterococcus spp.	Galle	78,0% (330/423)	33,1% (103/311)	31,8% (99/311)	/	/	32,8% (97/296)	50,5% (152/301)	13,2% (40/302)
	Blut	25,8% (16/62)	37,5% (6/16)	37,5% (6/16)	100% (14/14)	100% (14/14)	46,2% (6/13)	64,3% (9/14)	18,6% (3/16)
Pseudomonas	Galle	5,9 % (25/423)	100,0% (10/10)	41,7% (10/24)	100,0% (20/20)	45,5% (10/22)	33,3% (8/24)	39,1% (9/23)	/
	Blut	9,7% (6/62)	100% (1/1)	33,3% (2/6)	83,3% (5/6)	33,3% (2/6)	33,3% (2/6)	33,3% (2/6)	/
Anaerobier	Galle	12,1 % (52/423)	11,4% (5/44)	6,5% (3/46)	0% (0/1)	/	4,7% (2/43)	0% (0/1)	/
	Blut	1,6% (1/62)	0% (0/1)	0% (0/1)	/	/	0% (0/1)	/	/

¹ Aminopenicillin+Inhibitor, ² Acylureidopenicillin+Inhibitor, ³ Cephalosporin der Gruppe 2/3a, ⁴ Cephalosporin der Gruppe 3b, ⁵ Carbapenem, ⁶ Fluorchinolon, ⁷ Vancomycin

4.7 Prädiktoren für eine effektive empirische Carbapenem-sparende Therapie

Die aktuellen Tokyo-Richtlinien empfehlen eine Enterokokken-gesteuerte Therapie nur für schwere Fälle.¹⁹ Deshalb wurden für die Analyse der Prädiktoren für eine effektive Carbapenem-sparende empirische Therapie Enterokokken nicht berücksichtigt, sondern diese Analyse auf Enterobacterales abgestimmt. Die Effektivität der Therapie wurde anhand ihrer zu erwartenden Wirkung auf die in den Blutkulturen gefundenen Erreger evaluiert, weil eine positive Blutkultur den Durchtritt von Erregern in die systemische Zirkulation beweist, während bei Erregernachweis in der Galle nicht zwischen Kolonisation und Infektion unterschieden werden kann.

In der multivariaten Analyse konnten drei Faktoren identifiziert werden, die mit einer höheren Nachweisrate von Enterobacterales, bzw. geringerer Nachweisrate an Enterokokken assoziiert waren: Galle-Asservierung ≤ 48 h nach stationärer Aufnahme, keine intensivmedizinische Behandlung, keine einliegende Gallengangs-Drainage (siehe oben, Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2). Diese drei Faktoren wurden hinsichtlich ihrer Eignung als Prädiktoren für die Effektivität einer Carbapenem-sparenden Therapie getestet.

Bei Vorhandensein jeweils eines einzelnen Faktors, wird die zu erwartende Effektivität von Dritt-Generations-Cephalosporinen oder Acylureidopenicillin/Betalaktamase-Hemmer verbessert. So ist bei Patienten, bei denen die Galle-Asservierung ≤ 48 h nach stationärer Aufnahme erfolgte, mit Cephalosporinen der dritten Generation eine 71,4% Abdeckung zu erwarten, bei Patienten ohne einliegende Gallengangs-Drainage eine 81,8% Abdeckung bei einer Therapie mit Piperacillin/Tazobactam. Allerdings sind die zu erwartenden Abdeckungsraten für einen Einsatz als empirische Therapie immer noch nicht ausreichend.

Falls aber alle drei Faktoren vorhanden waren (Galle-Asservierung ≤ 48 h nach Aufnahme, keine intensivmedizinische Behandlung, keine einliegende Gallengangs-Drainage) zeigt sich eine zu erwartende Abdeckung mit Piperacillin/Tazobactam von 100%. Eine Therapie mit Piperacillin/Tazobactam ist bei Patienten, die diese drei Faktoren aufweisen, vermutlich ebenso effektiv wie eine Carbapenem-haltige Therapie (Tabelle 11).

Tabelle 11: Empfindlichkeitsraten bei Patienten mit positiven Blutkulturen und bestimmten Risikofaktoren

Risikofaktor	CTX ¹		TZP ²		CP ³		
	n	p-Wert	p-Wert	p-Wert			
Entnahme-Zeitpunkt der Gallekultur	≤ 48h	21 71,4%	0,062	81,0%	0,044	95,2%	0,101
	> 48h	23 43,5%		52,2%		78,3%	
Intensivstation	<i>nein</i>	29 69,0%	0,024	75,9%	0,053	89,7%	0,376
	<i>ja</i>	15 33,3%		46,7%		80,0%	
Einliegende Gallenwegs-Drainage	<i>nein</i>	22 68,2%	0,128	81,8%	0,026	90,9%	0,380
	<i>ja</i>	22 45,5%		50,0%		81,8%	
einer der oben genannten Risikofaktoren vorhanden	<i>nein</i>	9 77,8%	0,155	100,0%	0,016	100,0%	0,181
	<i>ja</i>	35 51,4%		57,1%		82,9%	

¹ Cefotaxim

² Tazobactam

³ Carbapenem

p Wert: chi² exakte Signifikanz 2seitig

5. Diskussion

Die Auswahl der in den Leitlinien zur empirischen Therapie der akuten Cholangitis empfohlenen Substanzen ist breit und dadurch im klinischen Alltag mit einem Entscheidungsproblem verbunden.¹⁹ Angesichts steigender Resistenzraten gegen die in den Leitlinien empfohlenen Substanzen, wird empfohlen das lokale Erregerspektrum und die lokalen Suszeptibilitätsraten zu berücksichtigen.¹⁹ Eine notwendige Voraussetzung zur Umsetzung dieser Empfehlung ist die Verfügbarkeit jeweils lokal erhobener mikrobiologischer Daten. Meist kann der Kliniker aber im Alltag nicht auf solche Daten zurückgreifen, weil entsprechende lokale Auswertungen nicht vorhanden sind. Erhebungen wie in der vorliegenden Studie schließen diese Informationslücke und tragen somit direkt zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität im Erhebungsgebiet bei.

Aber selbst wenn lokale mikrobiologische Auswertungen vorhanden sind, ist die Substanzauswahl für die empirische Therapie wegen der zunehmenden Prävalenz resistenter Erreger oft limitiert. Insbesondere bezüglich der für die Cholangitis besonders bedeutsamen Enterobacterales erscheint der Einsatz von Carbapenemen oft

die einzige Option, die eine sichere Abdeckung gewährleistet. Ein übermäßiger Einsatz von Carbapenemen erhöht jedoch weiter den Selektionsdruck und trägt damit zur Förderung der Verbreitung von Carbapenem-Resistenzen bei Enterobacteriales bei. Unter Antibiotic-Stewardship-Gesichtspunkten wäre es daher wünschenswert, den Einsatz von Carbapenemen so gering wie möglich zu halten.²⁰

Diese Studie hatte das Ziel, bei an der Charité behandelten Patienten mit eitriger Cholangitis das lokale Erregerspektrum und deren Resistenzprofil zu erfassen. Wie oben aufgeführt bilden diese Daten eine wichtige Grundlage für die rationale Auswahl eines empirischen Therapieregimes. Darüber hinaus verfolgte die Studie die Frage, ob die Auswahl der Substanzen für die empirische Therapie durch Hinzunahme von Patientendaten in den Auswahlprozess noch weiter optimiert werden könnte. Für diese Analyse wurden Patienten-bezogene Prädiktoren identifiziert, die mit einer Verschiebung des Erregerspektrums einhergingen oder mit dem Risiko für das Vorliegen resistenter Erreger assoziiert waren. Ob mit den gefundenen Prädiktoren ein positiver Einfluss auf die Substanzwahl in der empirischen Therapie hätte erzielt werden können, wurde anhand der Abdeckungsrate der jeweiligen Therapie bei Patienten mit bakteriäischem Verlauf evaluiert.

5.1 Diagnostische Kriterien für die Cholangitis

Die akute Cholangitis ist zunächst eine klinische Diagnose, die bereits seit dem 19. Jahrhundert nach Charcot als Trias aus Schmerzen im oberen rechten Quadranten, Fieber und Ikterus beschrieben wird. Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch den Erregernachweis.¹ Die klinische Präsentation der akuten Cholangitis ist jedoch nicht immer eindeutig. Bis heute ist die Galle-Asservierung nur im Rahmen invasiver Maßnahmen wie z.B. einer ERCP möglich, weshalb es kaum Studien gibt, die das klinische Bild der Charcot Trias mit dem direkten Nachweis von z.B. Eiter in der Galleflüssigkeit untersucht haben. Eine prospektive Studie zeigte, dass nur 22% der Patienten mit eitriger Cholangitis auch alle klinischen Kriterien der Charcot Trias erfüllten.¹ Die Tokyo Guidelines 2007 (TG7) berichten, dass bei maximal 72% (Spannweite 15,4-72 %) der Patienten mit akuter Cholangitis das klassische Bild der Charcot Trias zu beobachten ist.²¹ Die Sensitivität ist also als gering einzuschätzen. Da

es bislang keine anerkannten diagnostischen Kriterien für die akute Cholangitis gab, wurde aufgrund internationaler Initiative im Jahr 2006 ein internationales Consensus Meeting in Tokyo abgehalten. Die in diesem Meeting erzielten Ergebnisse führten zu einer Formulierung von diagnostischen Kriterien die 2007 erstmal als sogenannte Tokyo Guidelines publiziert wurden. Kernaussage der TG7 ist, dass die Diagnose einer akuten Cholangitis gesichert ist, wenn das klinische Bild der Charcot Trias vorliegt. Sind nicht alle Kriterien erfüllt, dann kann die Diagnose durch Laborwerte und Bildgebung gesichert werden, welche das Vorliegen einer Entzündung und einer Obstruktion bestätigen. Die Einteilung der Schweregrade I - III erfolgt anhand der Faktoren "Organdysfunktion" und "Ansprechen auf die initiale medikamentöse Therapie".²¹ In der Zwischenzeit wurden die TG7 bereits zweimal überarbeitet und revidiert. 2012 wurden die Tokyo Guidelines das erste Mal revidiert. Um eine höhere Sensitivität zu erreichen, wurden die Diagnosekriterien in den Kategorien A, B und C anders sortiert und abdominelle Schmerzen als Hauptkriterium gestrichen. In den revidierten Tokyo Guidelines 2013 (TG13) wurden als Hauptkriterien Fieber und/oder Schüttelfrost sowie der laborchemische Nachweis einer Entzündung festgelegt. Abdominelle Schmerzen wurden als Nebenkriterium definiert. Des Weiteren wurde die Definition der Schweregrade überarbeitet, um diese für die Anwendung im klinischen Alltag zu verbessern.⁵ 2018 erfolgte erneut eine Überarbeitung mit dem Ergebnis der revidierten Tokyo Guidelines 2018 (TG18). Diagnosekriterien und Einteilung der Schweregrade wurden als TG18/13 ohne Änderungen beibehalten, da sie sich nach eingehender Prüfung als nützliche Indikatoren im klinischen Alltag erwiesen.²² Das Flowchart zum Management der akuten Cholangitis wurde hingegen überarbeitet. Es beinhaltet nun Behandlungspfade für jeden Schweregrad basierend auf Risikofaktoren wie Charlson-Comorbidity-Index, American-Society-of-Anesthesiologist-physical-status-classification-score (ASA-PS-Score) und Prädiktoren. Die moderate und schwere akute Cholangitis soll nur an dafür ausgestatteten Kompetenzzentren erfolgen.²³ Die Kriterien der aktuellen Version haben Eingang in die deutsche S3-Leitlinie gefunden.²⁴ Für die vorliegende Studie wurden die TG13 Kriterien verwendet, da diese Studie bereits 2015 begonnen wurde.

5.2 Erregerspektrum in Galle und Blut

In mehreren großen Studien in Asien und Europa wurde das Erregerspektrum in der Galle bei Patienten mit akuter Cholangitis untersucht. Die jeweiligen Häufigkeiten der isolierten Erreger waren dabei sehr variabel. In allen Studien dominieren jedoch Enterobacterales (32,8-55,8%) und Enterokokken (15,2-46,9%) vor Anaerobiern (1,5-20,4%), Pseudomonaden (3-15,7%), Streptokokken (3,3-7%) und Sprosspilzen (2,2 - 7,8%).^{6,10,11,12,25} Wichtig ist hierbei, dass sich in einem hohen Anteil der Proben ein polymikrobielles Wachstum nachweisen lässt (39-78%).^{10,12,25} Dies erschwert die Einschätzung, welche pathogene Bedeutung Erregern zukommt, die häufig in Mischkulturen gefunden werden (wie z.B. Enterobacterales, Enterokokken oder *Candida* spp.). Die in Studien erarbeiteten Erregerhäufigkeiten aus Galleproben dürfen also nicht unreflektiert mit der Bedeutung der jeweiligen Erreger als Verursacher der Cholangitis gleichgesetzt werden.

Drei Studien untersuchten ergänzend zur Galle auch das Erregerspektrum im Blut. Es zeigten sich auch im Blut Enterobacterales (55,7-64,8%) als dominierende Spezies vor Enterokokken (8,9%-18%), *P. aeruginosa* (3,5-7,4%) und Streptokokken (4-7,4%).^{10,25,11} Anaerobier wurden nur in einer Studie in geringer Zahl (2,1%) in Blutkulturen nachgewiesen.²⁵ Die Raten polymikrobiellen Wachstums lagen zwischen 7,1% und 18,4%.^{11,19} Die Studien zeigen, dass sich im Vergleich zu Gallekulturen das Verhältnis von Enterobacterales zu Enterokokken in den Blutkulturen zugunsten der Enterobacterales verschiebt.^{10,11,25} Dies reflektiert die im Vergleich zu Enterokokken höhere Pathogenität von Enterobacterales, was wiederum die Grundlage der Leitlinienempfehlung darstellt, Enterokokken nur bei schweren Verläufen in der empirischen Therapie zu berücksichtigen.^{19,26}

Anaerobiern wurde historisch eine pathogene Bedeutung zugeschrieben und eine antibiotische Abdeckung gefordert.²⁷ Die aktuelle Studienlage kann diese Bedeutung nicht belegen. Es zeigt sich in den meisten Studien ein sehr geringer Anteil der Anaerobier an den Gesamtisolaten der Galle und nur in einer Studie wurden Anaerobier in Blutkulturen nachgewiesen.¹¹ Daher wird von einigen Autoren eine spezielle Abdeckung der Anaerobier – bei erfolgreicher Drainage der Gallenwege – nicht als notwendig angesehen.²⁸

Unsere Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der aktuellen Studien. Enterobacterales und Enterokokken waren auch in unserer Studie die häufigsten Erreger in der Galle, und in den Blutkulturen verschob sich das Verhältnis zugunsten der Enterobacterales. Ein hoher Anteil der ausgewerteten Gallekulturen zeigte ein polymikrobielles Wachstum, und auch in den Blutkulturen war die Rate polymikrobiellen Wachstums (16%) mit denen anderer Studien vergleichbar. Anaerobier machten auch in unserer Studie sowohl in den Gallekulturen wie auch in den Blutkulturen nur einen geringen Prozentsatz der nachgewiesenen Erreger aus.

5.3 Bedeutung der Kulturergebnisse für die Auswahl der Antibiotikatherapie

Mit der Auswahl der empirischen Therapie soll das Erregerspektrum einer systemischen Infektion abgedeckt werden. Inwieweit dies durch die aus der Galle gefundenen Erreger repräsentiert wird, ist fraglich.¹⁴ Im klinischen Alltag gestaltet sich die Interpretation von Erregernachweisen oft problematisch. Eine Verunreinigung der Probe bei endoskopischer Entnahme ist nie ganz auszuschließen.¹² Des Weiteren gestaltet sich die Abgrenzung zwischen Kolonisation und Infektion oft als schwierig.^{12,29} In der Galle nachgewiesene Erreger stellen daher nicht per se eine Behandlungsindikation dar und sind nur mit Einschränkung zur Auswahl der antibiotischen Therapie zu verwenden. Es stellt sich daher die Frage, inwieweit die Gallekulturen auf das Erregerspektrum im Blut schließen lassen.

Frühere Studien zeigten eine Übereinstimmung von Erregerspektrum in Galle- und Blutkulturen zwischen 31 und 71% der Fälle.^{25,29} Eine Studie zeigte in 50% eine teilweise und in 19% keine Übereinstimmung.²⁹

Diese Ergebnisse sind im Großen und Ganzen vergleichbar mit denen unserer Studie. In unserer Studie gab es in 19,4% eine vollständige und in 45,2% eine partielle Übereinstimmung bezüglich des Erregerspektrums. In 35,5% der Fälle gab es keine Übereinstimmung. Die Gallekultur scheint also nur bedingt geeignet, die Keime zu identifizieren, die bei der Cholangitis zu einer systemischen Infektion führen. In der Literatur wird diese Frage kontrovers diskutiert. So zeigten Negm et al. in ihrer Studie, dass Patienten mit häufigen Vorinterventionen an den Gallenwegen ein höheres Risiko für Infektionen mit Bakterien, Pilzen und MDR (Multi Drug Resistant) -Erregern in der

Galle haben. Die Autoren empfehlen eine mikrobielle Analyse der Galle.¹² Die geringere Sensitivität von Blutkulturen gegenüber Gallekulturen und der Befund dieser Studie, dass alle im Blut nachgewiesenen Mikroorganismen auch in der Galle gefunden wurden, spricht nach den Autoren dieser Studie dafür, dass die Orientierung an Gallekulturen alleine ebenso effektiv ist wie die an Blutkulturen. Allerdings wurde in der Studie ein positiver Effekt der Verwendung der Gallekultur zur Auswahl der Antibiotika auf das Outcome nicht nachgewiesen.¹²

Im Gegensatz dazu fanden Park et al. eine niedrigere Mortalität, wenn die in der Blutkultur gefundenen Isolate durch die empirische Therapie abgedeckt waren, während die Abdeckung der Galle-Isolate keinen Effekt auf die Mortalität zeigte.²⁹ Die Autoren stellen sich daher die Frage ob alle Organismen in der Galle auch Pathogene sind und wie diese Ergebnisse die Auswahl der empirischen Therapie beeinflussen, wenn keine Bakteriämie vorliegt. Park et al. sehen den Nachweis von Bakterien in der Galle als Hinweis für einen Trägerstatus aber nicht als Nachweis einer Infektion.²⁹ So fanden sich in der Nachbeobachtung auch bei deutlich klinischer Verbesserung fortbestehend positive Gallekulturen mit zum Teil verändertem Erregerspektrum. Die Autoren betonen, dass aufgrund der im Vergleich zu Blut-Isolaten bei Galle-Isolaten höheren Resistenzraten die routinemäßige Auswahl der Antibiotikatherapie anhand der Resultate von Gallekulturen zu einem übermäßigen Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika führen kann.²⁹

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse von Gallekulturen nur nach klinischer Interpretation zur Antibiotikaauswahl herangezogen werden sollten. Die Berücksichtigung der Erregernachweise in der Blutkultur scheint klare klinische Relevanz zu besitzen und führte in Studien zu einer Verbesserung des Outcomes von Patienten mit akuter Cholangitis²⁹ während dies für die analoge Verwendung der Gallekulturnachweise bislang nicht gezeigt werden konnte.¹² Die Auswahl der empirischen Therapie sollte sich daher in erster Linie nach dem lokal ermittelten Erregerspektrum in der Blutkultur richten. Weil allerdings oft keine positiven Blutkulturergebnisse zur Auswahl der Antibiose zur Verfügung stehen und sich in allen Studien immerhin ein signifikanter Anteil an Übereinstimmung der Ergebnisse von Blut- und Gallekulturen zeigte, ist es in der klinischen Praxis dennoch häufig notwendig, die Ergebnisse der Gallekulturen für die Therapieauswahl mit heranzuziehen.

5.4 Häufigkeit resistenter Erreger in Galle und Blut

Aktuelle Leitlinien empfehlen als Erstlinientherapie in Abhängig vom Schweregrad der Cholangitis eine der folgenden Optionen: Aminopenicillin/Betalaktamaseinhibitor, Cephalosporine der dritten Generation mit Metronidazol, Fluorchinolone oder Carbapeneme.¹⁹ Die Auswahl für eine dieser Optionen soll anhand des zu erwartenden Erregerspektrums und der lokalen Resistenzlage getroffen werden.¹⁹

Die Zunahme resistenter Erreger in den letzten Jahren stellt dabei eine große Herausforderung dar und erschwert die Auswahl einer geeigneten Substanz zur empirischen Therapie.³⁰ In fünf Studien zur akuten Cholangitis wurden Suszeptibilitäts- bzw. Resistenzraten der isolierten Erreger in der Galle angegeben. Es zeigten sich variable Resistenzraten gegen Ampicillin/Sulbactam (47-51,9%), gegen Ceftriaxon (10-69%), Fluorchinolone (2-31,2%) und Carbapeneme (0-25%). Der Anteil von ESBL (Extended-Spectrum-Betalaktamase)-Bildnern lag zwischen 31 und 65,4%.^{10,25,12,28,29} Drei Studien zeigten auch Ergebnisse bezüglich der in den Blutkulturen isolierten Erreger. Bei Reuken et al. waren 7% der abgenommenen Blutkulturen und 6% aller Patienten MDR-positiv im Blut (ESBL E. coli, MRSA, Pseudomonas aeruginosa). 9,6% der positiven Blutkulturen wurden positiv auf multiresistente Erreger getestet (eingeschlossen MRGN, VRE und Enterobacterales mit Resistenz gegen Cephalosporine der dritten Generation). Bezogen auf alle Patienten zeigten 22,4% der Gallekulturen und 1,4% der Blutkulturen einen MDR-Phänotyp.¹⁰

Goo et al. wiesen bei 7,4% der getesteten Isolate im Blut Antibiotikaresistenzen nach. Davon waren 83% ESBL-bildner und 17% Carbapenemase-Bildner.²⁵ Viel höhere Raten zeigten sich bei Park et al. 33% der im Blut getesteten Erreger zeigten Resistenzen gegen Cephalosporine der dritten Generation und 26% wurde ein ESBL-Phänotyp zugewiesen.²⁹ Diese deutliche Diskrepanz zwischen den einzelnen Studien belegt die Bedeutung der Erhebung lokaler Erreger- und Resistenzdaten und verdeutlicht wie schwierig es ist, bei einem ungefilterten Patientenkollektiv die richtige Substanz für die empirische Therapie zu finden.

In unserer Studie zeigten sich beim ungefilterten Patientenkollektiv in Galle und Blut ähnlich hohe Resistenzraten mit einem MDR-Phänotyp bei ca. 9%. Die Resistenzraten der in den Gallekulturen isolierten Enterobacterales gegenüber den in den Leitlinien als

Erstlinientherapie empfohlenen Substanzen¹⁹ lagen bei fast allen empfohlenen Substanzen bei über 20%. Nur Carbapeneme scheinen sowohl in der Galle wie auch im Blut eine sichere Abdeckung zu gewährleisten mit Resistenzraten von 1,9 bzw. 2,3%. (Tabelle 10). Gemäß den oben dargelegten Überlegungen zur Vermeidung weiterer Resistenzentwicklungen bei gramnegativen Bakterien, ist aber der generelle Einsatz von Carbapenemen bei allen Patienten mit Cholangitis keine befriedigende Lösung.

5.5 Assoziation von Patientenfaktoren mit Erregerhäufigkeiten

Diese Studie hatte daher auch das Ziel zu prüfen, ob durch zusätzliche Verwendung von Patientendaten die Auswahl des empirischen Regimes verbessert werden kann. In einem ersten Schritt wurden die Assoziation bestimmter Patientenfaktoren mit Verschiebungen im Erregerspektrum in den Galleproben untersucht.

In unserer Studie zeigte sich eine einliegende Drainage als Prädiktor für eine Infektion mit Enterokokken (OR 3,1). Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien bei denen sich eine Verschiebung des Erregerspektrums in Richtung grampositive Spezies bei einliegender Drainage der Gallenwege zeigte.^{10,12,14} Darüber hinaus zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Anzahl an Vorinterventionen und dem Nachweis von Enterokokken in der Galle was sich mit den Ergebnissen von Lübbert et al. deckt, die wiederholte Vorinterventionen als unabhängiger Prädiktor für Enterokokken nachgewiesen haben.¹⁴ In unserer Studie war ein Entnahmezeitpunkt der Galle > 48h nach Krankenhausaufnahme negativ mit dem Nachweis von Enterobacterales in der Galle assoziiert. Ortega et al. konnten eine negative Assoziation zwischen nosokomialer Infektion und dem Nachweis von *E. coli* im Blut (40% vs. 62%) zeigen. Sie fanden darüber hinaus mehr Enterokokken (20% vs. 8%) und Pseudomonaden (13% vs. 3%) in der asservierten Galle bei nosokomialer Infektion.³¹ In unserer Studie war die Behandlung auf einer Intensivstation negativ mit dem Nachweis von Enterobacterales und positiv mit dem Nachweis von *P.aeruginosa* assoziiert. Die Abnahme der Enterobacterales bei nosokomialer Cholangitis lässt sich am ehesten durch den Einsatz einer antibiotischen Therapie erklären, die gemäß den geltenden Leitlinien vor allem Erreger im gramnegativen Spektrum wie Enterobacterales abdecken soll.¹⁹ Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine einliegende Drainage der Gallenwege,

ein Zeitpunkt der Galleasservation ≥ 48 h nach Krankenhausaufnahme Faktoren sind, die zu einer Verschiebung des Erregerspektrums in Galle und Blut führen und bei der Wahl der empirischen Therapie berücksichtigt werden sollten.

5.6 Prädiktoren für Kolonisation mit resistenten Erregern

In einer weiteren Analyse untersuchten wir die Assoziation von Patientenfaktoren mit der Häufigkeit von resistenten Erregern in der Galle. Für die Auswahl der empirischen Therapie besonders bedeutsam ist das Vorhandensein von multiresistenten gramnegativen Erregern, die wir in dieser Studie als so genannte 3MRGN erfasst haben. Hier waren in der multivariaten Analyse die Patientenfaktoren „männliches Geschlecht“, „Stenose der Gallenwege“, „Kolonisation mit einem MRGN Erreger“ und „perkutane Galle-Asservierung“ mit einem 3MRGN-Phänotyp assoziiert (siehe 4.4.2, Tabelle 8). Zudem zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Anzahl Vorinterventionen und der Häufigkeit von 3MRGN-Isolaten.

Da multiresistente Bakterien unter dem Einfluss von Antibiotika selektioniert werden, stellt sich die Frage, ob die genannten Faktoren überhaupt einen eigenen Einfluss auf die Prävalenz multiresistenter Erreger ausüben oder ob sie nicht vielleicht als Surrogatmarker für vorangegangene Antibiotikatherapien zu werten sind.

So beobachteten Schneider et al. eine positive Assoziation zwischen Anzahl der Vorintervention an den Gallenwegen, antibiotischer Vortherapie und Resistenzen gegen Fluorchinolone, Ampicillin/Sulbactam, Ceftriaxon und Cotrimoxazol. Sie kommen zu dem Schluss, dass die Antibiotikatherapie und nicht die Stent-Therapie als Ursache für Zunahme der Resistenzen zu werten sei.²⁸ Goo et al. identifizierten Vorinterventionen an den Gallenwegen und nosokomiale Infektionen (mit entsprechender Antibiotikatherapie) als Risikofaktoren für ESBL- und Carbapenemasen-produzierende Organismen im Blut und eine einliegende Drainage als Risikofaktoren für ESBL- und Carbapenemasen-bildende Organismen in der Galle.²⁵ Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Ortega et al. Sie zeigten ein höheres Risiko für Cefotaxim-resistente Enterobacterales bei antibiotischer Vortherapie und nosokomialer Infektion.³¹ Dass eine Besiedlung auch mit einer Infektion mit resistenten Erregern assoziiert ist, erscheint naheliegend. Wie in unserer Studie fanden auch Reuken et al., dass

Patienten mit einem bekannten MDR in der Galle auch häufiger MDR in Blutkulturen hatten. Auch sie identifizierten eine einliegende Drainage der Gallenwege als Risikofaktor für Cholangitis mit resistenten Bakterien. Zudem wurde das männliche Geschlecht in der univariaten, nicht aber in der multivariaten Analyse als Risikofaktor für Infektionen mit MDR-Bakterien identifiziert.¹⁰ Auch wenn dies in Studien bislang nicht erarbeitet wurde, ist es naheliegend zu vermuten, dass Patienten mit Risikofaktoren für Infektionen mit einem resistenten Keim wie „einliegende Gallengangsdrainage“, „Kolonisation mit einem MRGN Erreger“ und „perkutane Galle-Asservierung“ im Vergleich zu Patienten, die diese Faktoren nicht aufweisen, in der Vorgeschichte häufiger antibiotische Therapie erhalten haben und dies die Entstehung von Resistenzen begünstigte. Die Assoziation des männlichen Geschlechts mit einem MRGN-Phänotyp ist schwerer zu erklären. Sie wurde auch in einer anderen Studie beschrieben,¹⁰ und auch hier konnte bislang keine zufriedenstellende Erklärung gefunden werden.

5.7 Auswahl der empirischen Therapie

Die von Fachgesellschaften gegebenen Empfehlungen zur empirischen Therapie der Cholangitis orientieren sich an dem aus den genannten Studien ermittelten Erregerspektrum. So benennt die Paul-Ehrlich-Gesellschaft in ihren Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen von 2018 bei Cholangitis Enterobacterales, Enterokokken, Pseudomonaden und Anaerobier als wahrscheinlichste Erreger.³² Auch in der aktuellen Version der Tokyo Guidelines wird empfohlen, die Auswahl der empirischen Therapie an dem zu erwartenden Erregerspektrum, am Schweregrad der Infektion und zusätzlich an der lokalen Resistenzlage auszurichten.¹⁹ Die Therapie soll primär Enterobacterales erfassen, während Enterokokken nur in schweren Fällen berücksichtigt werden sollten.¹⁹ Für mittelgradige und schwere Episoden sind gemäß der Leitlinie folgende Substanzgruppen möglich:
Aminopenicilline/Betalaktamaseinhibitor, Acylaminopenicilline/Betalaktamaseinhibitor, Cephalosporine der Gruppe 3 oder 4 (fakultativ mit Metronidazol), Carbapeneme, Monobactame (fakultativ mit Metronidazol). Die Auswahl sollte im Idealfall in Kenntnis

der lokalen Resistenzlage erfolgen.¹⁹

Leider ist in der Praxis gerade die Information zur lokalen Resistenzlage nicht verfügbar. Dadurch kann es sein, dass trotz Verwendung von Substanzen, die in der Leitlinie empfohlen werden, die Abdeckung durch die empirische Therapie unakzeptabel niedrig ist. Bei Reuken et al. erhielten 67 der 83 in die Studie eingeschlossenen Patienten eine empirische Therapie. Nur 26,8 % waren vollständig durch die verwendeten Substanzen in Mono- oder Kombinationstherapie abgedeckt.¹⁰ Auch Negm et al. kamen zu dem Schluss, dass die in der Galle isolierten Erregern in der Mehrzahl der Fälle nicht durch die empirische Therapie abgedeckt waren.¹² Ortega et al. beobachteten ein häufigeres Therapieversagen bei Nachweis von *P. aeruginosa*, Enterokokken und Enterobacterales mit Cefotaxim-Resistenz.³¹

Auch in unserer Studie zeigte sich, dass obwohl die für die empirische Therapie gewählten Substanzen den oben gegebenen Leitlinien-Empfehlungen entsprachen, in der Galle in nur 50,5 % und bei den Blutkulturisolaten in 68,6 % der Fälle eine vollständige antimikrobielle Abdeckung erreicht wurde. Die schlechte Abdeckung wird dabei zum einen durch Antibiotikaresistenzen zum anderen aber auch durch die häufigen polymikrobiellen Infektionen erklärt. Ins besondere letztere werden nur bei einer Fall-bezogenen Betrachtungsweise der mikrobiologischen Daten evident. In einer Fall-bezogenen Betrachtung zeigte sich in unserer Studie, dass die gewählte empirische Therapie oft insuffizient war und vermeintlich nur durch den Einsatz von Carbapenemen eine sichere Abdeckung der Erreger gewährleistet werden konnte. Es stellt sich daher die Frage, ob in der Gesamtgruppe der Patienten mit Cholangitis, Patienten mit bestimmten Charakteristika identifiziert werden können, die – trotz einer lokal hohen Prävalenz resistenter Erreger – effektiv mit einem Carbapenem-sparenden Regime behandelt werden können. Tatsächlich zeigte sich in unserer Studie, dass bei Patienten mit ambulant erworbener Cholangitis, ohne einliegende Gallengangsdrainage und ohne Behandlung auf einer Intensivstation eine empirische Therapie mit Piperacillin/ Tazobactam ebenso effektiv war wie eine Carbapenem-basierte Therapie. Umgekehrt waren eine hohe Komorbidität, bekannte Besiedlung mit einem multiresistenten Erreger, Stenosen der Gallenwege und häufige Vorinterventionen an den Gallenwegen Prädiktoren für eine Infektion mit multiresistenten Erregern. Liegen einer oder sogar mehrere dieser Faktoren vor, sollte folglich ein Carbapenem als Erstlinientherapie verwendet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in einem Krankenhaus mit hoher Prävalenz

an multiresistenten gramnegativen Erregern aktuell Carbapeneme die sicherste Option darstellen um die akute Cholangitis zu behandeln. Um den Selektionsdruck möglichst gering zu halten und damit der weiteren Verbreitung von Carbapenem-resistenten gramnegativen Stäbchen entgegenzuwirken, ist es jedoch wichtig diejenigen Patienten zu identifizieren, die auch mit alternativen Substanzen erfolgreich behandelt werden können. Unsere Ergebnisse zeigen, dass dies durch die Verknüpfung von mikrobiologischen Daten und patientenbezogenen Risikofaktoren gelingt. Dieses Vorgehen könnte also einen Weg darstellen um dem in den letzten Jahren stetig zunehmenden Carbapenem-Verbrauch³³ entgegenzuwirken und die Empfehlungen der Leitlinien lokal zu spezifizieren und zu optimieren.

5.8 Limitationen

Die Limitationen dieser Studie liegen vor allem in ihrem retrospektiven Charakter. Zudem sind Kontaminationen der Gallenproben insbesondere bei endoskopischer Galle-Asservierung nicht sicher zu vermeiden.¹² Die Bewertung der Ergebnisse wird auch dadurch erschwert, dass es insgesamt nur acht prospektive Studien mit klinischen Endpunkten gibt.^{7,8,9,12–14,25,31} Hinzu kommen sechs retrospektive Studien.^{6,10,11,27–29} Insgesamt wurden nur sechs dieser Studien in Deutschland durchgeführt.^{10–14,28}

Literatur

1. Lee JG. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:533–41.
2. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, Yoshida M, Mayumi T, Wada K, Miura F, Yasuda H, Yamashita Y, Nagino M, Hirota M, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Strasberg SM, Gadacz TR. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:15–26.
3. Sung JY, Costerton JW, Shaffer EA. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Dig Dis Sci* 1992;37:689–96.
4. Bornscheuer T, Schmiedel S. Calculated Antibiosis of Acute Cholangitis and Cholecystitis. *Viszeralmedizin* 2014;30:297–302.
5. Kiriyaama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, Buchler MW, Yokoe M, Kimura Y, Tsuyuguchi T, Itoi T, Yoshida M, Miura F, Yamashita Y, Okamoto K, Gabata T, Hata J, Higuchi R, Windsor JA, Bornman PC, Fan S-T, Singh H, Santibanes E de, Gomi H, Kusachi S, Murata A, Chen X-P, Jagannath P, Lee S, Padbury R, Chen M-F. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:548–56.
6. Gomi H, Takada T, Hwang T-L, Akazawa K, Mori R, Endo I, Miura F, Kiriyaama S, Matsunaga N, Itoi T, Yokoe M, Chen M-F, Jan Y-Y, Ker C-G, Wang H-P, Wada K, Yamaue H, Miyazaki M, Yamamoto M. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;24:310–8.
7. Kaya M, Bestas R, Bacalan F, Bacaksiz F, Arslan EG, Kaplan MA. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography patients. *World J Gastroenterol* 2012;18:3585–9.
8. Atilla Csendes MD, Maria Fernandez MD, Pedro Uribe MD. Bacteriology of the gallbladder bile in normal subjects.
9. Melzer M, Toner R, Lacey S, Bettany E, Rait G. Biliary tract infection and bacteraemia: presentation, structural abnormalities, causative organisms and clinical outcomes. *Postgrad Med J* 2007;83:773–6.

10. Reuken PA, Torres D, Baier M, Löffler B, Lübbert C, Lippmann N, Stallmach A, Bruns T. Risk Factors for Multi-Drug Resistant Pathogens and Failure of Empiric First-Line Therapy in Acute Cholangitis. *PLoS ONE* 2017;12:e0169900.
11. Weber A, Schneider J, Wagenpfeil S, Winkle P, Riedel J, Wantia N, Feihl S, Römmler F, Baur DM, Schmid RM, Algül H, Huber W. Spectrum of pathogens in acute cholangitis in patients with and without biliary endoprosthesis. *J Infect* 2013;67:111–21.
12. Negm AA, Schott A, Vonberg R-P, Weismueller TJ, Schneider AS, Kubicka S, Strassburg CP, Manns MP, Suerbaum S, Wedemeyer J, Lankisch TO. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2010;72:284–91.
13. Schneider J, Hapfelmeier A, Fremd J, Schenk P, Obermeier A, Burgkart R, Forkl S, Feihl S, Wantia N, Neu B, Bajbouj M, Delius S v., Schmid RM, Algül H, Weber A. Biliary endoprosthesis: a prospective analysis of bacterial colonization and risk factors for sludge formation. *PLoS ONE* 2014;9:e110112.
14. Lübbert C, Wendt K, Feisthammel J, Moter A, Lippmann N, Busch T, Mössner J, Hoffmeister A, Rodloff AC. Epidemiology and Resistance Patterns of Bacterial and Fungal Colonization of Biliary Plastic Stents: A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE* 2016;11:e0155479.
15. Mary E. Charlson, Peter Pompei, Kathy L. Ales, C. Ronald MacKenzie. A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation. *J Chron Dis* 1987;(5):373–83.
16. Pschyrembel Online | Charlson-Komorbiditätsindex, 2017. (Accessed April 20, 2017, at <https://www.pschyrembel.de/Charlson-Komorbidit%C3%A4tsindex/K0PUP>).
17. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) [Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012;55:1311–54.
18. Kruis T, Güse-Jaschuck S, Siegmund B, Adam T, Epple H-J. Use of microbiological and patient data for choice of empirical antibiotic therapy in acute cholangitis. *BMC Gastroenterol* 2020;20:65.

- 19.** Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Ukai T, Endo I, Iwashita Y, Hibi T, Pitt HA, Matsunaga N, Takamori Y, Umezawa A, Asai K, Suzuki K, Han H-S, Hwang T-L, Mori Y, Yoon Y-S, Huang WS-W, Belli G, Dervenis C, Yokoe M, Kiriyaama S, Itoi T, Jagannath P, Garden OJ, Miura F, Santibañes E de, Shikata S, Noguchi Y, Wada K, Honda G, Supe AN, Yoshida M, Mayumi T, Gouma DJ, Deziel DJ, Liau K-H, Chen M-F, Liu K-H, Su C-H, Chan ACW, Yoon D-S, Choi I-S, Jonas E, Chen X-P, Fan ST, Ker C-G, Giménez ME, Kitano S, Inomata M, Mukai S, Higuchi R, Hirata K, Inui K, Sumiyama Y, Yamamoto M. Tokyo Guidelines 2018, Antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018;25:3–16.
- 20.** Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) [Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012;55:1311–54.
- 21.** Wada K, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Yoshida M, Mayumi T, Strasberg S, Pitt HA, Gadacz TR, Buchler MW, Belghiti J, Santibanes E de, Gouma DJ, Neuhaus H, Dervenis C, Fan S-T, Chen M-F, Ker C-G, Bornman PC, Hilvano SC, Kim S-W, Liau K-H, Kim M-H. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:52–8.
- 22.** Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Han H-S, Kim M-H, Hwang T-L, Chen M-F, Huang WS-W, Kiriyaama S, Itoi T, Garden OJ, Liau K-H, Horiguchi A, Liu K-H, Su C-H, Gouma DJ, Belli G, Dervenis C, Jagannath P, Chan ACW, Lau WY, Endo I, Suzuki K, Yoon Y-S, Santibañes E de, Giménez ME, Jonas E, Singh H, Honda G, Asai K, Mori Y, Wada K, Higuchi R, Watanabe M, Rikiyama T, Sata N, Kano N, Umezawa A, Mukai S, Tokumura H, Hata J, Kozaka K, Iwashita Y, Hibi T, Yokoe M, Kimura T, Kitano S, Inomata M, Hirata K, Sumiyama Y, Inui K, Yamamoto M. Tokyo Guidelines 2018, Initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018;25:31–40.

- 23.** Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, Iwashita Y, Hibi T, Pitt HA, Umezawa A, Asai K, Han H-S, Hwang T-L, Mori Y, Yoon Y-S, Huang WS-W, Belli G, Dervenis C, Yokoe M, Kiriya S, Itoi T, Jagannath P, Garden OJ, Miura F, Nakamura M, Horiguchi A, Wakabayashi G, Cherqui D, Santibañes E de, Shikata S, Noguchi Y, Ukai T, Higuchi R, Wada K, Honda G, Supe AN, Yoshida M, Mayumi T, Gouma DJ, Deziel DJ, Liau K-H, Chen M-F, Shibao K, Liu K-H, Su C-H, Chan ACW, Yoon D-S, Choi I-S, Jonas E, Chen X-P, Fan ST, Ker C-G, Giménez ME, Kitano S, Inomata M, Hirata K, Inui K, Sumiyama Y, Yamamoto M. Tokyo Guidelines 2018, Flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018;25:55–72.
- 24.** Gutt C, Jenssen C, Barreiros A-P, Götze TO, Stokes CS, Jansen PL, Neubrand M, Lammert F. Aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen [Updated S3-Guideline for Prophylaxis, Diagnosis and Treatment of Gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and German Society for Surgery of the Alimentary Tract (DGAV) - AWMF Registry 021/008]. *Z Gastroenterol* 2018;56:912–66.
- 25.** Goo JC, Seong MH, Shim YK, Lee HS, Han J-H, Han J-H, Shin KS, Choi J-W, Youn SJ, Park SM. Extended Spectrum- β -Lactamase or Carbapenemase Producing Bacteria Isolated from Patients with Acute Cholangitis. *Clin Endosc* 2012;45:155–60.
- 26.** KRINKO. Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen.
- 27.** Brook I. Aerobic and Anaerobic Microbiology of Biliary Tract Disease. *Journal of Clinical Microbiology*;1989 Oct;27(10):2373-5.
- 28.** Schneider J, Waha P de, Hapfelmeier A, Feihl S, Rommler F, Schlag C, Algul H, Schmid RM, Wantia N, Huber W, Weber A. Risk factors for increased antimicrobial resistance: a retrospective analysis of 309 acute cholangitis episodes. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:519–25.
- 29.** Park JW, Lee JK, Lee KT, Lee KH, Sung YK, Kang C-I. How to interpret the bile culture results of patients with biliary tract infections. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014;38:300–9.
- 30.** Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2009;64 Suppl 1:i3-10.

- 31.** Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, López J, Pitart C, Mensa J. Epidemiology and prognostic determinants of bacteraemic biliary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1508–13.
- 32.** PEG-S2k-Leitlinie-Update-2018.
- 33.** germap2015.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sarah Güse-Jaschuk, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Retrospektive Analysen zu Erregerspektrum, Resistenzen und empirischer Therapie der eitrigen Cholangitis (Retrospective analyses of pathogen spectrum, resistance, and empiric therapy of suppurative cholangitis) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum 12.04.2021

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Sarah Güse-Jaschuk hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Kruis T, Güse-Jaschuck S, Siegmund B, Adam T, Epple H-J. Use of microbiological and patient data for choice of empirical antibiotic therapy in acute cholangitis. BMC Gastroenterol 2020;20:65.

Aus meiner Datenerhebung sind die Tabellen 1, 2, 3, 5 entstanden.

Aus meiner statistischen Auswertung sind die Tabellen 4 und 6 und die Abbildung 2 entstanden.

Unterschrift der Doktorandin

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationen

Kruis T, Güse-Jaschuck S, Siegmund B, Adam T, Epple H-J. Use of microbiological and patient data for choice of empirical antibiotic therapy in acute cholangitis. BMC Gastroenterol 2020;20:65.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben. Insbesondere gilt mein Dank den folgenden Personen, ohne deren Hilfe die Anfertigung dieser Doktorarbeit niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Hans-Jörg Epple, für die Betreuung dieser Arbeit sowie der stets herzlichen Hilfe und Unterstützung, insbesondere dann, wenn es schwierig wurde und so manch persönlicher Rückschlag einem Vorwärtskommen im Wege stand. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene waren stets eine große Hilfe für mich und haben mich stets positiv beeinflusst und ermutigt. Sowohl die wissenschaftliche Betreuung als auch die Hilfsbereitschaft waren mir stets eine große Unterstützung. Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. Tassilo Kruis für die wissenschaftliche Zusammenarbeit an diesem Projekt. Diese war stets geprägt von einer angenehmen Atmosphäre, wertvollen Diskussionen und gegenseitiger Unterstützung.

Darüber hinaus gilt mein Dank meiner Familie und Freunden für ihre Geduld und Ermutigungen während des Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation. Sie haben mich auch in schwierigen Zeiten unterstützt und immer wieder aufgeheitert. Dies war stets ein großer Rückhalt für mich, der als wichtiger Teil zum Erfolg beigetragen hat.