

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

„Biliäre Bakterienflora bei Patient\*innen mit Indikation zur ERC im Verhältnis zur  
antibiotischen Therapie“

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Jenny Hesse  
aus Frankfurt (Oder)

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Ulrich Förstermann

1. Gutachter: PD Dr. med. Jens Martin Kittner

2. Gutachter: PD Dr. med. Arndt Joachim Weinmann

Tag der Promotion: 27. März 2024

Meinem Sohn, Finn,  
meinem Lebensgefährten, Norman,  
meiner Omi, meinen Eltern und  
Geschwistern, Alexandra, Bernd und Sophie  
gewidmet.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Tabellenverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung/ Ziel der Dissertation .....	1
2 Literaturdiskussion .....	2
2.1.1 Anatomie und Physiologie der Gallenwege .....	2
2.1.2 Galle-Metabolismus .....	3
2.1.3 Immunologie der Galle.....	3
2.2 Cholestase und Ikterus.....	4
2.3 Definition Cholangitis.....	5
2.4 Endoskopische retrograde Cholangio(pankreato)graphie ERC(P) und Perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) .....	8
2.5 Keimspektrum in den Gallenwegen .....	9
2.5.1 Detektion von Erregern in den Gallekulturen .....	9
2.5.2 Monomikrobielles Wachstum .....	11
2.5.3 Polymikrobielles Wachstum .....	11
2.5.4 Fungales Wachstum .....	12
2.6 Klinische Relevanz der Kolonisation der Gallenwege.....	12
2.7 Resistente und multiresistente(r) Erreger (MRE) in Gallekulturen .....	13
2.8 Allgemeine Überlegungen zu Voraussetzungen einer antiinfektiven Therapie der Gallenwege .....	16
2.9 Therapieempfehlungen bei akuter Cholangitis .....	16
2.9.1 Therapie der ambulant erworbenen akuten Cholangitis.....	17
2.9.2 Therapie der nosokomial erworbenen akuten Cholangitis .....	17
2.9.3 Antibiotika-Resistenzen und komplexe Therapiekonzepte bei besonderen Patient*innen-Gruppen/-Indikationen .....	18
2.10 Risikofaktoren für biliäre bakterielle und fungale Kolonisation.....	19

2.11	Präemptive Antibiotikatherapie bei Indikation zur ERC .....	20
2.12	Laborchemische Entzündungsparameter bei Gallenwegserkrankungen .....	22
2.13	Sinnhaftigkeit regulärer Gallekulturen.....	23
2.14	Übereinstimmung von Blut- und Gallekulturen .....	23
2.15	Biliäre Endoprothesen und deren Bedeutung.....	24
2.16	Immunsuppression .....	24
2.17	Hygiene .....	25
3	Material und Methoden .....	26
3.1	Studiendesign.....	26
3.2	Methodik: Patient*innen-Daten.....	26
3.2.1	Mikrobiologische Analyse .....	27
3.2.2	Einstufung der Pathogenität.....	27
3.2.3	Statistische Auswertung.....	28
3.2.4	Literatur.....	28
4	Ergebnisse .....	29
4.1	Patient*innen-Kollektiv.....	29
4.2	Nachgewiesene Erreger .....	30
4.2.1	Monomikrobielles Wachstum .....	34
4.2.2	Polymikrobielles Wachstum .....	35
4.2.3	Multiresistente Erreger .....	35
4.2.4	Fungales Wachstum .....	36
4.3	Pathogenität der Erreger .....	36
4.4	Eingesetzte Antiinfektiva zum Zeitpunkt des Eingriffes .....	38
4.5	Resistenzen.....	39
4.6	Häufigkeit einer wirksamen antiinfektiven Behandlung zum Zeitpunkt des Eingriffs ( <i>wahrscheinlich</i> oder <i>möglich</i> pathogener Erreger) .....	40
4.7	Labor .....	41

4.6	Einfluss der antiinfektiven Therapie auf das C-reaktive Protein (bei Patient*innen mit <i>wahrscheinlich</i> oder <i>möglich</i> pathogenen Erregern) .....	43
4.7	Übereinstimmung Gallenmaterial und Blutkultur .....	46
4.8	Klinische Endpunkte .....	47
4.9	Besondere Patient*innen-Gruppen.....	48
4.9.1	Patient*innen mit Immunsuppression.....	48
4.9.2	Patient*innen mit biliärer Endoprothese.....	48
4.9.3	Patient*innen mit perkutaner transhepatischer Cholangiodrainage (PTCD) 49	
5	Diskussion.....	52
5.1	Pathogenitätseinteilung .....	52
5.2	Das Patient*innen-Kollektiv .....	53
5.2.1	Positive Gallekulturen .....	53
5.2.2	Keimspektrum nach Gramfärbung .....	53
5.2.3	Monomikrobielles Wachstum .....	54
5.2.4	Polymikrobielles Wachstum .....	55
5.2.5	Fungales Wachstum .....	56
5.2.6	Resistenzen und multiresistente Erreger (MRE) .....	58
5.3	Besondere Patient*innen-Gruppen.....	61
5.3.1	Patient*innen mit biliären Endoprothesen .....	61
5.3.2	Patient*innen mit perkutaner transhepatischer Cholangiodrainage (PTCD) 63	
5.3.3	Patient*innen mit Immunsuppression.....	64
5.4	Sinnhaftigkeit regulärer Gallekulturen.....	65
5.5	Übereinstimmung Gallenmaterial und Blutkultur .....	66
5.6	Antiinfektive Therapie .....	69
5.7	Limitationen .....	71
6	Zusammenfassung.....	73

7	Literaturverzeichnis .....	75
8	Anhang.....	86
9	Danksagung.....	87
10	Tabellarischer Lebenslauf .....	88

## Abkürzungsverzeichnis

AP = Alkalische Phosphatase

APC = Antigenpräsentierende Zellen

APLD = Adulte polyzystische Lebererkrankung

Bzw. = Beziehungsweise

CRP = C-reaktives Protein

GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase

dl = Deziliter

EPT = Endoskopische Papillotomie

ERC(P) = Endoskopische Retrograde Cholangio(pankreatiko)graphie

E. coli = Escherichia coli

EPT = Endoskopische Papillotomie

ESBL = Extended-Spektrum Betalaktamasen

EUS = Endoskopischer Ultraschall

Gr. = Griechisch

IgA = Immunglobulin A

i.S. = im Serum

ITBL = ischemic type biliary lesions

K. pneumoniae = Klebsiella pneumoniae

Lat. = Lateinisch

LTX = Lebertransplantation

M. = Musculus

mg = Milligramm

MRC = Magnetresonanz-Cholangiographie

MRE = Multiresistente Erreger

MRGN = Multiresistente gramnegative Bakterien

MRSA = Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

o. g. = oben genannten

OLT = Orthotope Lebertransplantation

P. aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa

PAMPs = pathogen-associated molecular patterns

PSC = Primär sklerosierende Cholangitis

PTC = Perkutane Transhepatische Cholangiographie

PTCD = Perkutane Transhepatische Cholangio-Drainage

spp. = species pluralis

SSC-CIP = Sekundär sklerosierende Cholangitis kritisch kranker Patient\*innen

TLR = Toll like Rezeptor

V. = Vena

v.a. = vor allen

VRE = Vancomycin-resistente Enterokokken

vs. = versus

μmol = Mikromol

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erkrankungen.....	29
Tabelle 2: Detektierte Erreger.....	31
Tabelle 3: Monomikrobielles Wachstum: Detektierte Erreger .....	35
Tabelle 4: Erreger mit Resistenzen gegenüber Piperacillin/Tazobactam .....	40
Tabelle 5: Laborergebnisse periinterventionell (AP, GGT, Bilirubin, Leukozyten vor Eingriff erhoben) .....	41
Tabelle 6: Wirksamkeit antibiotischer Therapie <i>möglich</i> und <i>wahrscheinlich</i> pathogener Erreger .....	45
Tabelle 7: Erreger biliäre Endoprothesen (n = 44).....	49
Tabelle 8: Detektierte Erreger ERC vs. PTCD .....	50
Tabelle 9: Antiinfektive Resistenzen.....	86

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grampositive Kokken.....	32
Abbildung 2: Grampositive Stäbchen .....	32
Abbildung 3: Gramnegative Kokken .....	33
Abbildung 4: Gramnegative Stäbchen .....	33
Abbildung 5: Fungales Wachstum .....	34
Abbildung 6: Pathogenität.....	37
Abbildung 7: Pathogenität ERC .....	37
Abbildung 8: Eingesetzte Antiinfektiva zum Zeitpunkt des Eingriffes in Mono- oder Kombinationstherapie .....	38
Abbildung 9: Antiinfektiva-Resistenzen .....	39
Abbildung 10: Häufigkeit einer wirksamen antiinfektiven Behandlung zum Zeitpunkt des Eingriffes ( <i>wahrscheinlich</i> oder <i>möglich</i> pathogener Erreger).....	40
Abbildung 12: CRP gesamt (ERC + PTCD) vor und nach Intervention .....	41
Abbildung 13: CRP (ERC vs. PTCD) vor und nach Intervention.....	42
Abbildung 14: Leukozyten und Gesamtbilirubin (gesamt vs. ERC und PTCD) vor Intervention.....	42
Abbildung 15: GGT und AP (gesamt vs. ERC und PTCD) vor Intervention.....	43
Abbildung 16: CRP Subgruppenanalyse vor und nach Intervention .....	44
Abbildung 17: CRP <i>möglich</i> und <i>wahrscheinlich</i> pathogener Erreger vor und nach Intervention je nach Wirksamkeit der antibiotischen Therapie.....	46
Abbildung 18: Erreger in Blutkulturen .....	47
Abbildung 19: Pathogenität PTCD .....	51

## **1 Einleitung/ Ziel der Dissertation**

Die Gallenwege stellen ein Kompartiment des menschlichen Organismus mit besonderen Ansprüchen für die antibiotische Therapie dar. Die Wirksamkeit vieler Antibiotika scheint insbesondere unter cholestatischen Bedingungen durch komplexe Mechanismen eingeschränkt.

Zudem ergeben sich durch multiresistente Erreger zunehmende Herausforderungen in der antibiotischen Therapie. Aufgrund zahlreicher Resistenzen erschöpft sich die Auswahl der zur Verfügung stehenden Antiinfektiva.

Im Sinne des Antibiotic Stewardship ist die Kenntnis des Erregerspektrums unerlässlich zur Auswahl empirischer antibiotischer Therapien.

Die vorliegende Arbeit evaluiert die antibiotische Sensibilität der aus Galleproben gewonnenen Erreger und analysiert die klinische Relevanz der Ergebnisse aufgrund der limitierten Datenlage bezüglich der Risikofaktoren für das Vorkommen bakterieller Kolonisation und Pilzkolonisation in routinemäßigen Galleproben.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Erfassung der Gallenwegsflora bei Patient\*innen, die aus unterschiedlichsten Gründen eine ERCP oder PTCD erhalten haben, in erster Linie zur Bestimmung des erforderlichen antibakteriellen Spektrums. Darüber hinaus können Daten zur Effektivität einer antiinfektiven Therapie gewonnen werden, zum Beispiel durch die Bestimmung des Verlaufs der Entzündungsparameter.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1.1 Anatomie und Physiologie der Gallenwege

Durch ihre Struktur und Funktion stellen Gallenwege besondere Anforderungen an die Wirksamkeit der antibiotischen Therapie. Zum Verständnis der Mechanismen, die dafür verantwortlich sind, ist die Kenntnis der Anatomie - makroskopisch und mikroskopisch – sowie der Physiologie der Gallenwege notwendig.

Die Gallenwege werden in einen intrahepatischen und einen extrahepatischen Anteil gegliedert. Sie entspringen intrahepatisch als Gallenkanälchen (Canaliculi biliferi) blind, bzw. ohne eigene Wandauskleidung, an der apikalen Plasmamembran angrenzender Hepatozyten. Die Hepatozyten bilden mittels junctionaler Komplexe eine Röhre. Junctionale Komplexe werden auch als Tight junctions bezeichnet und sind Verschlusskontakte, die für eine Versiegelung des Interzellulärspalts sorgen und somit eine Infektionsbarriere darstellen. Dadurch bildet sich eine Diffusionsbarriere, die zwei extrazelluläre Räume unterschiedlichen chemischen Milieus, voneinander trennt. Hierdurch wird eine bidirektionale Barriere der Gallebestandteile zwischen Interzellularraum, Blut und Gallekanälchen gewährleistet. Die Hepatozyten sezernieren die Galle (lat.: bilis; gr.: chole) in die Gallenkanälchen. Die Galle strömt in zentrifugaler Richtung, dem Blutstrom entgegengesetzt über ein kurzes Schaltstück, das Hering-Kanälchen, zu den interlobulären Gallengängen (Ductuli biliferi). Diese sind Bestandteil der Glisson-Trias und sind einschichtig mit Cholangiozyten ausgekleidet (1). Aus den interlobulären Gallengängen entstehen die zwei Endkanäle der intrahepatischen Gallenwege, Ductus hepaticus dexter und Ductus hepaticus sinister, die sich zum Ductus hepaticus communis vereinen, welcher über die Leberpforte aus der Leber austritt. Der extrahepatische Anteil der Gallenwege verläuft von der Leberpforte bis zum Duodenum (2). Der Ductus cysticus mündet in den Ductus hepaticus communis, welcher sich anschließend als Ductus choledochus fortsetzt. Dieser tritt, oft gemeinsam mit dem Pankreasgang, auf der Papilla duodeni major in das Duodenum ein. Sein Ausgang ist durch einen glatten Muskel begrenzt, den M. sphincter ductus choledochus. Für den glatten Muskel werden Sphincter Oddi und Papilla Vateri synonym verwendet. Ein intakter M. sphincter ductus choledochus verhindert den Übertritt von Bakterien vom Duodenum in das Gallenwegsystem.

Die Wand der großen Gallengänge besteht hauptsächlich aus Bindegewebe, ohne eine durchgehende Lage aus glatter Muskulatur. Aufgrund der dünnen Wand des Ductus choledochus kann dieser in seinem Verlauf durch das Pankreasgewebe leicht komprimiert und verschlossen werden. Die großen Gallengänge sind mehrschichtig mit Cholangiozyten ausgekleidet (1).

### **2.1.2 Galle-Metabolismus**

Bis zu 1000 ml Galle pro Tag werden durch Hepatozyten sezerniert und über Gallenwege transportiert. Die Galle ist eine zähe, leicht alkalische Körperflüssigkeit, die unter anderem Gallensäuren, Phospholipide, Cholesterin, antimikrobielle Peptide sowie zahlreiche Metaboliten von körpereigenen und exogenen Stoffen enthält. Somit erfüllt die Galle drei Funktionen:

1. Fettresorption
2. Ausscheidung nicht-wasserlöslicher Produkte wie Cholesterin, Bilirubin und Medikamente sowie deren Stoffwechselprodukte
3. Neutralisierung des stark sauren Verdauungsbreis

Die Gallensäuren spielen zur Erfüllung dieser Funktionen aufgrund ihrer amphiphilen Eigenschaften eine wichtige Rolle. Aufgrund eines osmotischen Gradienten zwischen Hepatozyten und Gallenkanälchen folgt Wasser den Gallensäuren in die Gallenkanälchen und erzeugt den Gallefluss. Die Gallensäuren werden nicht vollständig über die Fäzes ausgeschieden, sondern größtenteils im terminalen Ileum resorbiert und über die Pfortader wieder der Leber zugeführt. Aufgrund des enterohepatischen Kreislaufs werden die Gallensäuren fünf- bis zehnmal täglich wiederverwendet (1).

### **2.1.3 Immunologie der Galle**

Neben ihrer epithelialen Barrierefunktion haben Cholangiozyten eine immunologische Funktion. Sie agieren als antigenpräsentierende Zellen (APC) durch die Expression von Major Histocompatibility Complex-Rezeptoren zur Antigenprozessierung. Zudem exprimieren sie Toll-like-Rezeptoren, welche Fremdmaterial, Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs), detektieren können. Die Erkennung von PAMPs führt wiederum zu Downstream Effekten, welche in der Sekretion antimikrobieller Peptide (IgA, HBD = human beta defensin1 & 2, Interleukine, Interferon gamma, TNF alpha & beta) in die Galle resultiert, sodass Cholangiozyten eine essenzielle Rolle bei der Antwort auf Gallengangsinfektionen

spielen (3). Dies geschieht durch die Sekretion von Immunglobulinen in die Galle, die Bakterien binden könnten (4), aber auch von Gallensäuren, die in vitro antibakteriell wirkten (5). Wahrscheinlich wirkt auch kontinuierlicher Gallefluss positiv, indem Mikroorganismen darüber eliminiert werden (6). Die biliäre Mukosa stellt eine chemische, mechanische und immunologische Barriere dar, die aber eine immunologische Toleranz gegenüber Kommensalen vermittelt. Die Bildung von Muzin, die dichte epitheliale Schicht zusammen mit der Expression von Immunrezeptoren sowie der lokalen Produktion antimikrobieller Peptide weisen somit darauf hin, dass das biliäre System auf die mögliche Präsenz von Bakterien vorbereitet ist. Es wird spekuliert, dass die immunologisch tolerante Umgebung notwendig ist, um die immunologische Homöostase aufrechtzuerhalten bezüglich der intestinalen Antigene, die über den enterohepatischen Kreislauf gelangen. Ob diese Toleranz die nicht-pathologische bakterielle Kolonisation des biliären Systems unterstützt, bleibt unklar (7).

## **2.2 Cholestase und Ikterus**

Cholestase ist die pathophysiologische Bezeichnung für das Erliegen des Galleflusses, der durch verschiedene Ursachen wie die Störung der Gallenbildung bzw. -sekretion sowie des Gallenabflusses bedingt sein kann. Zugrunde liegen können sowohl intra- als auch extrahepatische Pathologien. Symptomatisch können Ikterus, Pruritus und Schmerzen des rechten Oberbauches präsentieren. Diagnostisch fallen elevierte Cholestaseparameter, Alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ GT) und Gesamtbilirubin auf. Auch die Leberenzyme, Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) lassen Rückschlüsse auf eine pathologische Situation zu.

Ikterus beschreibt die Gelbfärbung von Haut, Schleimhäuten und Skleren durch Ablagerung von Bilirubin im Gewebe. Der Sklerenikterus ist ab einem Gesamtbilirubin i.S.  $> 2$  mg/dl ( $> 34$   $\mu$ mol/l) erkennbar. Der Ikterus wird in hämolytischen (prähepatischen), hepatozellulären (hepatischen) und cholestatischen (Verschluss-) Ikterus unterteilt. Zum besseren Verständnis der vorliegenden Arbeit ist die Kenntnis des cholestatischen Ikterus am wichtigsten. Dieser tritt als Folge des gestörten Gallenflusses auf und kann wie eingangs beschrieben, durch intra- und extrahepatische Cholestase bedingt sein. Die intrahepatische Cholestase umfasst die Störung der Gallensekretion in der Leber. Die extrahepatische bzw. posthepatische Cholestase bezeichnet die Abflussstörungen der Galle in den

extrahepatischen großen Gallengängen, beispielsweise durch Gallensteine im Ductus hepatocholedochus (Choledocholithiasis). Bei einer schweren Cholestase können alle gallepflichtigen Stoffe ins Blut übertreten. Gallepflichtige Stoffe sind: Bilirubin, Gallensäuren, Cholesterin, Gallenenzyme (8). Eine Cholestase bzw. eine Gallenstauung scheint die Keimbesiedlung zu fördern (9) (10) und die Entzündung der Gallenwege zu begünstigen (6).

### **2.3 Definition Cholangitis**

Eine Cholangitis beschreibt die Entzündung der Gallenwege. Ursächlich für infektiöse Cholangitiden sind hauptsächlich bakterielle Infektionen. Es werden zwei Infektionswege angenommen, der hämatogene (11)(12) und der retrograde, d. h. der biliär ascendierende Infektionsweg (13). Die hämatogene Route bezeichnet die Translokation von intestinalen Bakterien über die Darmwand in die V. porta, in die Lebersinusoide und über den Disseiraum in die Gallenwege (14).

Die retrograde Route beschreibt die Bakterienmigration vom Duodenum über den M. sphincter ductus choledochus in das Gallenwegssystem (15).

Für die beschriebenen Infektionswege gibt es anatomische Barrieren. Tight junctions zwischen den Hepatozyten stellen die Barriere für den hämatogenen Infektionsweg dar als Barriere zwischen den Lebersinusoiden und den Gallekanälchen. Ein intakter M. sphincter ductus choledochus verhindert den Übertritt von Bakterien vom Duodenum in das Gallenwegssystem (1). Neben dem hämatogenen und retrograden Infektionsweg können Infektionen auch iatrogen durch endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC) oder perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) hervorgerufen werden. Begünstigend für ascendierende Infektionen sind biliäre Obstruktionen auch durch, Strikturen, Stenosen, endoskopische Interventionen, Fremdmaterialien am Gallengang bzw. biliäre Endoprothesen, Resektionen an den Gallenwegen und Hepatikojejunostomien. Die klinischen Symptome können von einer asymptomatischen Kolonisierung bis hin zu einer Cholangiosepsis mit Todesfolge reichen (16).

Die Aufhebung der antimikrobiellen Barriere des M. sphincter ductus choledochus (17) durch endoskopische Sphinkterektomie sowie biliäres Stenting und der niedrige Druck des Ductus hepaticus communis führen zu duodenalem Reflux. Dieser begünstigt bakterielle Kolonisation und Biofilmbildung, welche wiederum in Stentokklusion resultieren können (18)(19)(17). Wenn sich durch ein Abflusshindernis zusätzlich der Druck in den Gallenwegen erhöht, kommt es

gegebenenfalls zur systemischen, bakteriellen Translokation bis hin zum Multiorganversagen bei biliärer Sepsis (20). Sepsis ist definiert als lebensbedrohliche Organdysfunktion infolge einer dysregulierten Immunantwort auf eine Infektion (21). Sepsis induziert grundlegende Veränderungen der hepatischen Mechanismen Gallensäuren und Bilirubin in die Canaliculi biliferi zu transportieren, wodurch Cholestase entsteht (22). Bei Cholestase konnte in Tiermodellen bakterielle Translokation aus der Darmflora durch strukturelle Veränderungen der Enterozyten mit erhöhter Permeabilität gezeigt werden (23). Dementsprechend stellt die Cholangitis eine schwerwiegende Komplikation vieler Gallenwegserkrankungen dar. Aufgrund dessen muss die Diagnosestellung so schnell wie möglich erfolgen, um geeignete Therapien zu initiieren, die die Mortalität und Morbidität reduzieren (24). Die Zeichen einer Cholangitis beschreibt die Charcot-Trias II mit Schmerzen im rechten Oberbauch, Ikterus und Fieber. Die Charcot-Trias zeigt sich jedoch bei maximal einem Drittel der Patient\*innen. In einem systematischen Review wurden eine Sensitivität von 36,3% und eine Spezifität von 93,2% berechnet, so dass der klinische Nutzen der Charcot Trias im Diagnostik-Algorithmus für Patient\*innen mit akuter Cholangitis limitiert ist (25). Insbesondere für vulnerable Patient\*innen-Gruppen kann die Diagnostik so verzögert werden: Bei älteren Patient\*innen kann die Charcot Trias fehlen (26), bei Patient\*innen unter immunsuppressiver Therapie kann die Diagnostik durch häufig ausbleibendes Fieber, erschwert werden (27). Unter diesen Umständen gilt der Diagnostik der akuten Cholangitis besondere Sorgfalt (28). Die Sicherheit der Diagnose kann durch sonographische und laborchemische Untersuchungen gesteigert werden. Laborchemisch eleviert zeigen sich Entzündungswerte (Leukozyten, CRP) und Cholestaseparameter ( $\gamma$ -GT, AP, Bilirubin und Leberenzyme insbesondere GPT).

In der aktualisierten S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) wurden die Tokyo-Leitlinien 2018 implementiert (29). Diese beinhalten drei Kriterien zur Diagnosestellung:

- a) Systemische Inflammation
- b) Cholestase
- c) Bildgebung.

Die systemische Inflammation umfasst Fieber ( $> 38\text{ °C}$ ) oder Schüttelfrost sowie eine laborchemische Entzündungskonstellation (Leukozyten  $< 4000$  oder  $> 10000/\mu\text{l}$ ; CRP  $\geq 1\text{mg/dl}$ ). Cholestase wurde definiert als Ikterus (Bilirubin  $\geq 2\text{mg/dl}$ ) und erhöhte Cholestaseparameter und Transaminasen (ALP, GGT, AST, ALT [IU]  $> 1,5$  x des oberen Referenzbereiches). Das Kriterium der Bildgebung verlangt eine Gallengangsdilatation  $> 7\text{ mm}$  und der Nachweis eines Konkrementes oder einer Cholestase. Wenn alle Kriterien vorhanden sind, ist das Vorhandensein einer akuten Cholangitis hochwahrscheinlich. Bei Vorliegen von 2 Kriterien besteht ein dringender Verdacht auf eine akute Cholangitis (30).

Die akute Cholangitis ist eine häufige Erkrankung, die, wenn nicht adäquat behandelt, zu fortschreitenden schweren Infektionen und Tod führen kann (31). Eine schnelle Diagnosestellung ist wichtig, um eine adäquate Therapie zu initiieren und Mortalität sowie Morbidität zu reduzieren (24)(32). Im Rahmen der Tokyo-Leitlinien (2018) wurde eine Schweregradeinteilung der akuten Cholangitis in eine milde (Grad I), mäßig schwere (Grad II) und schwere akute Cholangitis (Grad III) vorgenommen. Die Einteilung dient der Evaluation des Zeitpunktes der endoskopischen Sanierung sowie der Indikation intensivmedizinischer Maßnahmen. Dabei sollte die milde akute Cholangitis innerhalb der ersten 72 Stunden, die mäßig schwere akute Cholangitis innerhalb von 24 Stunden und die schwere akute Cholangitis schnellstmöglich interventionell behandelt werden (30).

Die Therapie der akuten Cholangitis stützt sich einerseits auf die frühzeitige Entlastung der Gallenwege durch Drainage (33), andererseits auf die antibiotische Therapie (24). Die Möglichkeit zur biliären Entlastung bzw. Drainage bieten folgende Verfahren:

- Endoskopische retrograde Cholangio(-pankreato)graphie (ERC(P))
- Perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC)
- Endoskopischer Ultraschall (EUS)
- Chirurgische Sanierung

Das Verfahren der ERCP spielt eine zentrale Rolle in der Behandlung der akuten Cholangitis (34). Mit der Entwicklung nicht-invasiver diagnostischer Methoden wie der Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (35) und der Endoskopischen Ultraschalluntersuchung (36) rückte die *diagnostische* Komponente der ERCP in den Hintergrund (37).

## **2.4 Endoskopische retrograde Cholangio(pankreato)graphie ERC(P) und Perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC)**

Den Goldstandard zur Sanierung der Gallenwege stellt die zeitnahe endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) dar (38). Diese Technik wurde erstmals 1968 angewendet und stellt eine effektive Intervention zur Diagnostik, aber hauptsächlich Therapie bei vielfältigen benignen und malignen Gallenwegserkrankungen dar (39)(40). Hinsichtlich der Durchführung wird ein flexibler Untersuchungsschlauch (Endoskop) über den Mund-Rachen-Raum, die Speiseröhre und den Magen in den Zwölffingerdarm geführt. Hier münden der Gallen- und der Pankreasgang als Papilla duodeni major. Über das Endoskop, welches die Optik seitlich trägt, wird ein feiner Katheter in den Gallengang eingebracht. In einem Review ergab sich für die Durchführung der ERC kein signifikanter Unterschied zwischen Führungsdraht-gestütztem und Kontrastmittel-gestütztem Zugang in die Gallenwege (41). Nach Gabe von Kontrastmittel werden die Gallengänge unter Verwendung von Röntgenstrahlen dargestellt. Bei Feststellung einer Obstruktion kann die Eröffnung der Papille mit einem Schnitt über das Endoskop (endoskopische Papillotomie = EPT) notwendig werden, um Gallengangssteine zu entfernen oder Gallengangstents einzusetzen. In Situationen, in denen ein transpapillärer Zugang frustriert ist oder bei veränderter Anatomie z.B. nach partieller Duodenopankreatektomie (z.B. nach einer Whipple-Operation) oder papillennahen Tumoren kann eine ERC nicht durchführbar sein. Alternativ ist die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) möglich, gegebenenfalls mit der Anlage einer perkutanen transhepatischen Cholangio-Drainage (PTCD). Hierbei werden mittels Hohnadel unter Durchleuchtungskontrolle und vorsichtiger Kontrastmittelapplikation die erweiterten Gallenwege punktiert. Durch den transhepatischen Zugang lassen sich neben der Ableitung der Galle durch Drainagen auch weitere interventionelle Eingriffe durchführen, z.B. die Stentapplikation in die Gallenwege, Sludge-Entfernung und Gallensteinextraktion. Eine perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) zu ausschließlich diagnostischen Zwecken ist kaum noch indiziert, da hierzu die Kernspintomographie als Magnetresonanz-Cholangiographie (MRC) eingesetzt werden kann (42).

ERC und PTC können wiederum selbst zu Bakteriämie und polymikrobieller Infektion führen (43), indem die natürliche, enterobiliäre, mechanische Barriere einerseits

durch endoskopische Papillotomie (EPT) und andererseits mittels Endoskop durch Translokation enteraler Bakterien in die Gallenwege aufgehoben werden.

## **2.5 Keimspektrum in den Gallenwegen**

Die antimikrobielle Therapie wurde neben den gallenwegsentslastenden Verfahren als weiteres Konzept der Behandlung von Cholangitiden aufgeführt (24)(31). Die Bestimmung des biliären Keimspektrums scheint für die zielgerichtete antibiotische Therapie von Cholangitiden relevant zu sein. Aufgrund dieser Annahme befassten sich Untersuchungen seit den 1970er Jahren mit der Gewinnung und mikrobiologischen Bestimmung von Gallenmaterial zunächst über operative Eingriffe z.B. bei Cholezystektomien, später endoskopisch via ERC bzw. PTC (44)(31).

### **2.5.1 Detektion von Erregern in den Gallekulturen**

In Studien, in denen Galleproben mikrobiologisch untersucht wurden, fand zu unterschiedlichen Prozentsätzen ein mikrobiologisches Wachstum statt, abhängig vom untersuchten Patient\*innen-Kollektiv. Ein Review von 1998 fasste zusammen, dass Pathologika mit bakterieller Kolonisation einhergingen: Dies geschah eher bei benignen als bei malignen Erkrankungen (6).

In einer Studie von 2010 wurden bei allen Patient\*innen (n = 234) mit Indikation zur ERC Galleproben entnommen. 85% der Gallekulturen zeigten ein mikrobielles Wachstum. Insgesamt wurden 689 Organismen isoliert, welche 78 verschiedene Spezies umfassten (45). Die Häufigkeit von positiven Gallekulturen bei Patient\*innen mit Cholangitis (n = 77) und ohne Cholangitis (n = 48) vergleichend, ergab signifikant mehr (46) positive Gallekulturen bei Patient\*innen mit Cholangitis ( $p = 0.012$ ) (47). In einer weiteren Studie waren 50,5% der Gallekulturen positiv (48). In einem Patient\*innen-Kollektiv mit Cholelithiasis (n = 132) wurden Galleproben entnommen und analysiert. In 37,87% der Gallekulturen fand bakterielles Wachstum statt (49).

Eine prospektive Studie der Universitätsklinik Heidelberg wurde durchgeführt, um die Bedeutung von biliärer bakterieller und Pilzbesiedelung nach orthotoper Lebertransplantation zu evaluieren. Bei 180 Patient\*innen wurden Galleproben entnommen, die zu 70% ein mikrobielles Wachstum aufwiesen (50). In einer retrospektiven Studie waren bei insgesamt 348 Patient\*innen 54% der entnommenen Gallekulturen positiv für aerobes Bakterienwachstum (51).

72 Patient\*innen mit sekundär sklerosierender Cholangitis kritisch kranker Patient\*innen (SSC-CIP) und 97 Patient\*innen mit primär sklerosierender Cholangitis

(PSC) wurden in eine prospektive Studie eingeschlossen (52). Patient\*innen mit SSC-CIP wiesen ein signifikant unterschiedliches biliäres mikrobiologisches Profil auf. *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* und nicht-*albicans Candida species* wurden häufiger gefunden im Vergleich zu Patient\*innen mit primär sklerosierender Cholangitis ( $p < 0.05$ ).

In einer umfangreichen Beobachtungsstudie wiesen 71,6% der Gallekulturen ein mikrobielles Wachstum auf (53).

Die mittels ERC gewonnenen Galleproben waren bei Patient\*innen mit Cholangitis zu 97% ( $n = 90$ ) positiv (54).

Die Einteilung der in den Gallekulturen detektierten Bakterien erfolgte im Rahmen der Studien nach der Gramfärbung. In der mikroskopischen Untersuchung stellen sich die meisten Bakterien bei der Gramfärbung je nach Zellwandeigenschaften blau (= grampositiv) oder rot (= gramnegativ) dar (55). In einem Review von 1998 wurden in den zugrundeliegenden Studien mehr gramnegative als grampositive Bakterien erfasst. Hierunter zeigten sich vor allen *E. coli* (55%), *Klebsiella spp.* (20-30%), *Enterobacter spp.* (10-15%), *Citrobacter spp.* (5%), *Proteus spp.* (5%), *Salmonella spp.* (0-5%) und andere gramnegative Bakterien (5-20%). In den unterschiedlichen Studien, die durch das systematische Review eingeschlossen waren, wurden hingegen 15-40% Enterokokken als grampositive Erreger detektiert. Die größte Variation der Detektion wies *Pseudomonas spp.* (0-25%) auf (6). Dies wurde zurückgeführt auf eventuelle iatrogene Einbringung von Bakterien z.B. nicht ausreichend gereinigte Endoskope, perkutane Drainage oder durch eine veränderte mikrobielle Flora nach stattgehabter antibiotischer Therapie (18). Folgende Studien kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass mehr gramnegative als grampositive Bakterien erfasst wurden, wobei *E. coli* jeweils zu den am häufigsten detektierten Erregern gehörte (45)(46)(48)(49)(51)(56)(56). Grampositive Erreger konnten häufiger bei Patient\*innen mit Gallenwegsstent (90%) als bei Patient\*innen ohne Stent nachgewiesen werden (43). Auch eine weitere Studie, in der biliäre Stents mikrobiologisch analysiert wurden, detektierte man mehr grampositive Enterokokken als gramnegative Enterobacteriaceae (57). Zwei aktuellere Studien (50)((53) bestimmten insgesamt mehr grampositive als gramnegative Erreger in den Gallekulturen. Aktuell zeigte eine Studie eine Gleichverteilung von gramnegativen *Enterobacter* und grampositiven Enterokokken in Gallekulturen auf (58).

### **2.5.2 Monomikrobielles Wachstum**

Monomikrobielles Wachstum bezeichnet die Detektion ausschließlich einer Erreger-Art. In einer Studie mit Routine Galleprobenentnahme bei heterogenem Patient\*innen-Kollektiv zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für monomikrobielles Wachstum bei folgenden Patient\*innen-Charakteristika: Abwesenheit biliärer Stents ( $p = 0.001$ ), benigne biliäre Strikturen ( $p = 0.02$ ) und PSC ( $p = 0.001$ ). Gramnegative monomikrobielle Kulturen traten zu 10 % nach orthotoper Lebertransplantation (OLT) auf, jedoch signifikant häufiger bei Patient\*innen, die das Immunsuppressivum Tacrolimus einnahmen ( $p = 0.02$ ) (45). In einer Studie, in der Galleproben von Patient\*innen mit Cholelithiasis entnommen wurden, beobachtete man überwiegend monomikrobielles Wachstum (94%) (49). Wenn einzelne Erreger aus der Galle kultiviert wurden, wies dies eine klinische Relevanz auf (59). Im Rahmen einer systemischen Bakteriämie wurde in mehreren Studien nur ein Organismus in den Gallekulturen detektiert (60)(18)(61).

Grampositive und gramnegative Bakterien waren bei monomikrobiellen Kulturen gleich häufig verteilt (48% vs. 46%) (45).

### **2.5.3 Polymikrobielles Wachstum**

Polymikrobielles Wachstum bezeichnet die Detektion von mehr als einer Erreger-Art. Eine Mischinfektion bezeichnet das Vorhandensein sowohl aerober als auch anaerober Bakterien. Auch Bakterien gewinnen Energie aus organischen Nährsubstraten über ihren Stoffwechsel. Dieser kann über aerobe und anaerobe Atmung (Respiration) erfolgen oder über Gärung (Fermentation). Bei der Atmung steht Sauerstoff frei (aerob) oder anorganisch gebunden (anaerob) zur Verfügung. Die Gärung funktioniert unter Abwesenheit von Sauerstoff durch einen organischen Elektronen- und Protonenakzeptor. Man unterscheidet Bakterien hinsichtlich ihres Verhaltens gegenüber Sauerstoff. Obligate Aerobier können sich nur unter Anwesenheit von Sauerstoff vermehren. Obligate Anaerobier sterben in Anwesenheit von Sauerstoff ab. Fakultative Anaerobier können Energie über Atmung und Gärung gewinnen. Aerotolerante Anaerobier gewinnen Energie über Gärung, aber tolerieren Sauerstoff (55). Bei chronischen biliären Erkrankungen, iatrogenen Interventionen oder Infektionen treten polymikrobielle Infektionen gehäuft auf, v.a. als Mischinfektion aus aeroben und anaeroben Bakterien. *Bacteroides* 1-20%, *Clostridium* spp. 5-15% (6) waren v.a. bei Mischinfektionen zu finden (62)(63)(64). In einer aktuelleren Studie

wurden Anaerobier bei 16% der Patient\*innen bestimmt v.a. *Bacteroides fragilis* (4%) und *Bacteroides perfringens* (12%) (49).

Patient\*innen mit Cholangitis wiesen mehr polymikrobielles als monomikrobielles Wachstum auf (64)(61)(65)(54). Polymikrobielles Wachstum war meist mit schweren klinischen Verläufen assoziiert (61).

Polymikrobielles Wachstum zeigte sich in nahezu allen untersuchten Stents (43)(66)(57)(54). Eine gemischte intestinale Flora lag bei 3 von 93 Patient\*innen vor (54).

#### **2.5.4 Fungales Wachstum**

Neben dem bakteriellen Wachstum wurde in mehreren Studien Pilzwachstum in den gewonnenen Gallekulturen erfasst. Es wurden in allen analysierten Studien *Candida* Spezies gefunden, wobei andere Pilze nicht isoliert werden konnten (50)(45)(51)(67). Beim mikrobiologischen Vergleich von Patient\*innen mit primär und sekundär sklerosierender Cholangitis wurden auch nicht-*albicans* *Candida* Spezies häufiger bei SSC detektiert ( $p < 0.05$ ) (52). Neben weiteren Isolaten wurden *Candida* spp. häufiger in okkludierten als in nicht okkludierten Stents erfasst (40% vs. 6%;  $p < 0,05$ ) (66). Es konnten mehrere Risikofaktoren, die mit dem Erwerb einer Candidiasis assoziiert waren, identifiziert werden (68)(67). Lübbert C et al. (57) fanden ein Drittel Resistenzen der *Candida* spp. in den untersuchten biliären Endoprothesen.

#### **2.6 Klinische Relevanz der Kolonisation der Gallenwege**

In früheren Studien wurden die Gallenblasen nach konventionellen Cholezystektomien mikrobiologisch untersucht. Bei Gallenblasen ohne Pathologika konnten keine Mikroorganismen detektiert werden (69)(6). Schlussfolgernd wurden die Gallenwege als steriles Kompartiment betrachtet. Pathologika gingen mit bakterieller Kolonisation einher. Dies geschah eher bei benignen als bei malignen Erkrankungen, wobei mehr gramnegative Bakterien isoliert wurden, jedoch immerhin 15-40% Enterokokken detektiert wurden (6). Transiente Bakteriämien ohne klinische Konsequenz waren häufig bei Patient\*innen im Rahmen einer ERCP (70), während klinisch relevante Septitiden seltener auftraten (71). Darauf aufbauend wurden Indikatoren zur Differenzierung zwischen asymptomatischer bakterieller Kolonisation und biliärer Sepsis untersucht (6). Orthotope Lebertransplantation, biliäres Stenting und wiederholte Interventionen wurden als Risikofaktoren für bakterielle Kolonisation der

Gallenwege identifiziert (45). Die Anwesenheit polymikrobieller Infektionen wurde als offensichtlichsste Eigenschaft bei chronischen biliären Erkrankungen, iatrogenen Interventionen und Sepsis detektiert v.a. als Mischinfektion aus aeroben und anaeroben Bakterien (64)(61). Bakterielle Kolonisationen können unbemerkt verlaufen und benötigen eine biliäre Obstruktion, um zu einer septisch verlaufenden Infektion zu führen. Bei der Durchführung einer ERC entsteht ein Druckaufbau in den Gallenwegen durch Kontrastmittelgabe mit Reflux in die Sinusoide. Wenn Bakterien in den Gallenwegen vorhanden sind, dann entsteht so eine Bakteriämie, wenn auch passager (6). Die ERC wurde als Eingriff mit erhöhter Bakteriämierate gewertet, die jedoch im Kontext einer vergleichsweise höheren Frequenz transienter Bakteriämien bei täglichen Aktivitäten wie Zähneputzen (20 – 68%) oder Kauen (7 – 51%) bewertet werden sollte (72)(73) und meist ohne klinische Relevanz bleibt (74). Der Anwesenheit von Erregern in den Gallenwegen lag nicht immer eine aktive Infektion zugrunde und bei über der Hälfte der Gallenwegsinfektionen begleitend entnommene Blutkulturen verblieben negativ (59). Demnach ergibt sich die Frage, wie bei Patient\*innen mit einer Cholangitis die positiven Ergebnisse von Gallekulturen bei negativen Blutkulturen zu interpretieren sind bzw. welchen Einfluss diese auf die Wahl des Antibiotikums haben. So wurden Gallekulturen mit begleitend entnommenen Blutkulturen bei bakteriämischen Infektionen des biliären Trakts verglichen, um Faktoren zu evaluieren, die mit einer Übereinstimmung von Galle- und Blutkulturen assoziiert sein könnten. Über die Hälfte der isolierten Erreger aus Gallekulturen, insbesondere die grampositiven Organismen sind wahrscheinlich nicht pathogen. Ein systematischer Review (7) beschrieb komplexe Mikrobiome der Gallenblase unter nicht-pathologischen Bedingungen in nicht-humanen und humanen Studien. Monomikrobielle Gallekulturen wiesen eine klinische Relevanz auf. Auf ein Routine Follow-up der Gallekulturen wurde bei Symptombesserung verzichtet (59).

## **2.7 Resistente und multiresistente(r) Erreger (MRE) in Gallekulturen**

Bakterien verfügen über unterschiedliche Resistenzmechanismen gegenüber Antibiotika. Prinzipiell unterscheidet man zwischen natürlicher (intrinsischer) Resistenz und erworbener Resistenz. Eine natürliche Resistenz beschreibt die natürlichen Eigenschaften eines Bakteriums, gegen einen Wirkstoff resistent zu sein. Häufig sind es die fehlenden Angriffspunkte des Antibiotikums, wie z.B. die Betalaktamresistenz in Bakterien ohne typische Zellwand (Mykoplasmen), oder die

Wirkstoffe können die Zellwand der Bakterien nicht durchdringen. Dagegen ist eine erworbene Resistenz stammspezifisch und kann aufgrund einer chromosomalen Mutation oder durch die Aufnahme eines fremden Resistenzgens erfolgen. Dies geschieht entweder vertikal (Zellteilung) oder horizontal (unabhängig von der Zellteilung). Die horizontale Resistenz ist besonders kritisch, weil die Resistenzinformation nicht nur innerhalb derselben Bakterienspezies übertragen werden kann, sondern auch zwischen unterschiedlichen Spezies (75). Die Anwendung der antibiotischen Therapie kann die Entstehung und Verbreitung von resistenten Erregern begünstigen. Dies geschieht durch Abtöten der sensiblen Bakterien und dadurch entstehender Selektion resistenter Bakterien, dem sogenannten Selektionsdruck. Ein wichtiger Ansatz zur Verringerung von Antibiotikaresistenzen ist daher die gezielte, erregerspezifische und resistogramm-gerechte antibiotische Therapie.

Bakterien können auch mehrere Resistenzgene aufnehmen, welche gegen unterschiedliche Antibiotikaklassen wirksam sind. Auf diese Weise entstehen multi-resistente Erreger (MRE). MRE werden charakterisiert durch die Unwirksamkeit gegen drei oder mehr Antibiotikaklassen (76).

Häufige Erreger, die den MRE zuzuordnen sind:

- Multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN)
- Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)
- Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Erreger mit Extended-Spektrum Beta-Laktamasen (ESBL)

Eine Gruppe der multiresistenten Erreger sind **multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN)**. Zu dieser Gruppe gehören zum Beispiel *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*. Die Begriffe 3MRGN und 4MRGN beschreiben Erreger, die eine vorliegende Resistenz gegen drei bzw. vier definierte Antibiotikaklassen (Acylureidopenicilline, Cephalosporin der Generation 3 und 4, Fluorchinolone und Carbapeneme) aufweisen. **Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)** sind Bakterien, die dem Antibiotikum Vancomycin gegenüber resistent sind. Nach Noll et al. (77) haben VRE besondere Aufmerksamkeit verdient aufgrund der anhaltenden Zunahme bei VRE.

Zudem existieren **Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)**. Diese Bakterien sind durch die Aufnahme des Methicillin-Resistenz-kodierenden Gens

(*mecA*) resistent gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika und häufig auch gegenüber anderen Antibiotikaklassen. MRSA können die Haut und Schleimhaut von Menschen und Tieren besiedeln. Je nach Vorkommen werden die Bakterien als LA-MRSA (Livestock-associated), HA-MRSA (Hospital-associated) und CA-MRSA (Community-associated) klassifiziert.

Ein Resistenzmechanismus der MRE sind die Beta-Laktamasen mit erweitertem Spektrum (**Extended-Spektrum Beta-Laktamasen = ESBL**). Beta-Laktamasen sind Enzyme, die von Bakterien produziert werden und die Beta-Laktam-Antibiotika durch enzymatischen Abbau wirkungslos machen. Zudem sind häufig weitere Antibiotikaklassen von der Resistenz betroffen (76).

In einer Studie mit Patient\*innen nach Lebertransplantation wurden MRE bei 21 von 180 Galleproben (12%) detektiert (50). In weiteren Studien wurden höhere Raten von MRE nachgewiesen (78)(51)(65).

Für die in der Studie von Negm et al. (45) insgesamt 689 detektierten Mikroorganismen, erfolgte die Testung auf die Wirksamkeit von wenigstens 15 antimikrobiellen Substanzen. Kaya et al. (48) beobachteten die Wirksamkeit gegenüber eines breiten Erregerspektrums und geringe Resistenzentwicklung bei Meropenem, Amikacin und Imipenem. Auch in einer weiteren Studie wurden hohe Resistenzraten gesehen (66)(58).

Voigtländer T et al. (52) schlossen 72 kritisch kranke Patient\*innen mit sekundär sklerosierender Cholangitis (SSC-CIP) und 97 Patient\*innen mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) in ihre prospektive Studie ein. Hier konnten signifikante Unterschiede im Resistenzprofil gezeigt werden. Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobakterien (CRE) stellen aufgrund ihrer hohen Morbidität und Mortalität insbesondere bei Nachweis von *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-bildenden Erregern für Lebertransplantatempfänger eine wachsende Bedrohung dar (79). Zudem wurde ein signifikant höheres Risiko für Infektionen mit multiresistenten Erregern bei Patient\*innen nach orthotoper Lebertransplantation ( $p = 0.01$ ) gesehen (45).

2014 zeigten Schneider et al. (80) mittels logistischer Regressionsanalyse, dass die Wahrscheinlichkeit einen Ceftriaxon-resistenten Enterobacteriaceae zu erwerben vier Mal höher bei Patient\*innen war, die eine biliäre Endoprothesenversorgung erhielten ( $p = 0.039$ ). Auch in extrahierten und mikrobiologisch untersuchten biliären Plastik-Endoprothesen wurde eine hohe Anzahl an MRE detektiert (57). Ferner war eine

höhere Anzahl biliärer Interventionen (PTC/ERC) assoziiert mit geringerer antibiotischer Sensibilität (56). Multiresistente Erreger und Pilze sind ein sich entwickelndes Problem bei Cholangitis, insbesondere immunkompromittierter Patient\*innen (53).

Die zunehmende Resistenzlage gerade bei hospitalisierten Patient\*innen oder dem Auftreten von Erregern mit intrinsischer Resistenz gegenüber einigen Antibiotika erschweren die Auswahl einer wirksamen empirischen Therapie. So basiert die Durchführung einer adäquaten antiinfektiven Therapie auf der Kenntnis der lokalen mikrobiellen Epidemiologie und auf patient\*innenspezifischen Faktoren (44) (31).

## **2.8 Allgemeine Überlegungen zu Voraussetzungen einer antiinfektiven Therapie der Gallenwege**

Bei Cholangitis stellte eine antiinfektive Therapie einen wichtigen Teil der Behandlung bei betroffenen Patient\*innen dar, neben der supportiven Therapie und den antiobstruktiven Maßnahmen (31). Die ideale antiinfektive Therapie bei Cholangitiden sollte in die Galle sezerniert werden wie Cephalosporine der dritten Generation, Acylaminopenicilline, Carbapeneme und Fluorchinolone, um Resistenzen und polymikrobielle Ätiologien zu bekämpfen (51). Die Gängigkeit des Antiinfektivums in das biliäre System ist theoretisch eine sinnvolle Voraussetzung für die Wahl des Antiinfektivums. Aufgrund einer vielfach belegten, Einschränkung der biliären Sekretion durch eine Obstruktion (60)(81)(82)(83) wurde dieses Konzept jedoch in Frage gestellt im Vergleich zu den nicht in die Galle sezernierten Substanzen (84)(81)(85). Antimykotika können notwendig werden, um eine Fungämie zu verhindern, wenn die Patient\*innen nicht auf die Entlastung der Gallenwege durch Intervention und auf die antiinfektive Therapie ansprechen (51). Die bakterielle Flora der Gallenwege ändert sich durch antibiotische Therapien und biliäre Eingriffe (6).

## **2.9 Therapieempfehlungen bei akuter Cholangitis**

Im Rahmen der in Kapitel 2.3. erwähnten Tokyo-Leitlinien wurden entsprechend der Erfahrungen von Experten Empfehlungen zur antibiotischen Therapie bei Cholangitis gegeben (86). Der Wirkstoff und die Dauer der Anwendung sind abhängig von der Schwere der Erkrankung, dem klinischen Ansprechen sowie von den mikrobiologischen Befunden (87).

### **2.9.1 Therapie der ambulant erworbenen akuten Cholangitis**

Bei ambulant erworbenen Fällen wurde eine empirische Therapie mit Penicillin in Kombination mit einem Betalaktamaseinhibitor empfohlen (86). 3. bzw. 4. Generation Cephalosporine stellen alternative Breitspektrum-Antibiotika bei schwereren Cholangitisverläufen dar.

Bei Grad III einer ambulant erworbenen Cholangitis innerhalb eines intensivmedizinischen Settings wurde die Ergänzung der Therapie durch Vancomycin empfohlen zur Abdeckung von *Enterococcus* spp. bis die mikrobiologischen Befunde der Gallekulturen verfügbar waren. Fluorchinolone sollten ausschließlich bis Grad II verwendet werden. Die Verwendung wurde mit oder ohne Ergänzung von Metronidazol empfohlen. Der Einsatz von Metronidazol sollte ausdrücklich nach bilioenterischen Eingriffen und bei hoher Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins von *Clostridioides* und *Bacteroides* spp. erfolgen. Carbapeneme stellen eine Alternative zu Metronidazol dar.

Bei Unwirksamkeit der antibiotischen Initialtherapie wurde empfohlen, den Erfolg der Infektfokussanierung zu hinterfragen. Die Qualität der biliären Entlastung/Drainage wurde durch eine Studie hervorgehoben, in der bei erfolgreicher ERCP im Sinne einer Infektfokussanierung die klinischen Ergebnisse nach 3 und 5 Tagen antibiotischer Therapie einen signifikanten Unterschied ergaben (88). Im Gegenteil dazu wurde bei residuellen Gallensteinen und einer persistierenden Obstruktion empfohlen, die antibiotische Behandlung bis zur Sanierung der anatomischen Gegebenheiten fortzuführen. In Fällen mit dokumentierter Bakteriämie mit Endokarditis verursachenden grampositiven Kokken wie *Enterococcus* spp. oder *Streptococcus* spp. erschien die Fortführung der antibiotischen Therapie über zwei Wochen sinnvoll, ohne, dass dieses Vorgehen in randomisierten kontrollierten Studien belegt wurde (84).

### **2.9.2 Therapie der nosokomial erworbenen akuten Cholangitis**

Zimmer V. und Lammert F beschrieben 2015 in einem Review Artikel (84), dass die Therapie nosokomialer Cholangitiden komplexer ist als die, der ambulant erworbenen Cholangitiden durch vermehrtes Vorkommen von polymikrobiellen Infektionen und/oder durch (multi-)resistente Erreger wie *Pseudomonas*, MRSA und VRE. Eine empirische antibiotische Therapie gegen *Pseudomonas* Spezies und ESBL-produzierende gramnegative Erreger wurde empfohlen (89). Bei bekannter Kolonisation mit grampositiven Bakterien wie MRSA und/oder *Enterococcus* spp.

oder wahrscheinlich multiresistenten Organismen wurde Vancomycin empfohlen. Bei Vorliegen von VRE im Rahmen einer Kolonisation, bei vorangegangener Therapie mit Vancomycin oder bei erhöhtem Vorkommen in der Population sollte eine Therapie dieser mit Linezolid oder Daptomycin erfolgen (90)(52).

### **2.9.3 Antibiotika-Resistenzen und komplexe Therapiekonzepte bei besonderen Patient\*innen-Gruppen/-Indikationen**

Imipenem und Meropenem waren die wirksamsten Antiinfektiva in mehreren Studien (48)(46)(78). Allerdings mahnten Kwon JS et al. (78) die Anwendung von Carbapenemen auf die Situationen zu beschränken, in denen Betalaktamase-Inhibitoren oder 3. bzw. 4. Generation Cephalosporine ohne oder mit Metronidazol nicht wirksam waren oder eine mikrobiologische Testung entsprechende Resistenzen der Pathogene ergaben. Auch Salvador VB et al. (46) griffen die Warnung der „Surgical Infection Society/Infectious Diseases Society of America“ auf, gegen die Verwendung von Aminoglykosiden als empirische antibiotische Therapie, wenn sicherere und gleichsam effektive antiinfektive Regime zur Verfügung stehen. In einer Studie aus dem Jahr 2020 (58) wies die empirische Antibiotikatherapie eine geringe Wirksamkeit auf. Sie schlussfolgerten, dass bei unselektierten Patient\*innen, die aufgrund einer Cholangitis behandelt wurden, die Verwendung von Carbapenemen notwendig war, um eine gute antibiotische Wirksamkeit zu erreichen. Jedoch konnten Subgruppen zur carbapenemsparenden Therapie ausgemacht werden (58).

Patient\*innen mit ausstehender definitiver biliärer Entlastung, Sepsis und Patient\*innen, die nicht schnell auf Gyrasehemmer ansprechen, könnten von additiver Gabe eines Antibiotikums mit Wirkspektrum gegen grampositive Erreger profitieren, welche gegen Enterokokken gerichtet sind (43).

Chinolone bzw. Gyrasehemmer stellen möglicherweise keine adäquate antibiotische Therapie im Rahmen einer Cholangitis mit Stent-Okklusion dar (66). Dies wurde in einer weiteren Studie für Patient\*innen mit einer biliären Endoprothese gezeigt (80). Das Vorhandensein biliären Stentings sollte bei der Wahl der empirischen antibiotischen Therapie berücksichtigt werden (91).

Demnach sollte bei Patient\*innen unter Chemotherapie in Verbindung mit malignitätsbedingter und Stentokklusions-assoziiertes biliärer Sepsis eine Candida- und Enterokokken-abdeckende Therapie in Betracht gezogen werden, da bei diesen Konstellationen *Pseudomonas* spp. und *Candida* spp. detektiert wurden. In weiteren

Studien wurde für Patient\*innen mit biliären Stents, die eine akute Cholangitis entwickelten, eine empirische antibiotische Therapie empfohlen, die Enterokokken und ESBL-produzierende Enterobakterien abdeckt (66)(65).

## **2.10 Risikofaktoren für biliäre bakterielle und fungale Kolonisation**

Bereits in Kapitel 2.7 wurden Risikofaktoren für MRE beschrieben.

Es wurde überwiegend bakterielle Kolonisation bei benignen Strikturen gegenüber malignen Strikturen gefunden (92)(93). Eine erhöhte Rate an biliären Bakterien bei Ampullenkarzinomen könnte jedoch implizieren, dass eine teilweise oder intermittierende Obstruktion, wie sie auch bei Steinen im Ductus hepatocholedochus auftritt, die bakterielle Besiedlung förderte (6).

Als Risikofaktoren für bakterielle Kolonisation wurden Verschlussikterus (9)(10), vorausgehende klinische relevante Infektion (Cholangitis) (92)(9), Alter > 70 Jahre (9)(10), Diabetes mellitus (9), Choledocholithiasis vs. Cholezystolithiasis (92)(9)(10) und vorausgehende biliäre Intervention (15) identifiziert. Negm et al. (45) zeigten, dass Patient\*innen mit biliären Endoprothesen ( $p = 0.001$ ) und Patient\*innen nach orthotoper Lebertransplantation ( $p = 0.03$ ) insbesondere bei Immunsuppression mit Steroiden ( $p = 0.02$ ), ein signifikant höheres Risiko für den Erwerb einer bakteriellen Besiedelung hatten. Es wurde ein Risiko für grampositive monomikrobielle Infektionen detektiert bei Patient\*innen ohne biliäre Endoprothese ( $p = 0.001$ ) und bei Patient\*innen mit benignen Strikturen ( $p = 0.02$ ) sowie insbesondere bei Patient\*innen mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) ( $p = 0.001$ ).

Gramnegative monomikrobielle Gallekulturen wurden bei 10% der Patient\*innen nach orthotoper Lebertransplantation gesehen, traten jedoch signifikant häufiger unter der Behandlung mit Tacrolimus auf ( $p = 0.02$ ). Negm et al. (45) evaluierten orthotope Lebertransplantationen, biliäres Stenting und wiederholte Interventionen als Risikofaktoren für bakterielle Kolonisation der Galle.

Vorausgehende endoskopische Untersuchung, klinische und laborchemische Zeichen einer Cholangitis sowie das Patient\*innen-Alter stellten unabhängige Risikofaktoren für eine bakterielle, aber auch fungale biliäre Kolonisation dar (53). Hingegen konnte kein signifikanter Risikofaktor für bakterielle Kolonisation bei Patient\*innen mit biliärer Obstruktion ausgemacht werden (48). Als unabhängige Risikofaktoren für biliäre Candidiasis wurden das Patient\*innen-Alter und die endoskopische Papillotomie ( $p < 0.05$ ) ausgemacht bei einer Detektion von *Candida* spp. von 29,9% der Galleproben (68)(53).

## **2.11 Präemptive Antibiotikatherapie bei Indikation zur ERC**

In einem Review von 1999 wurde angemerkt, dass bei Operationen im Bereich des Gallenwegsystems die antibiotische Prophylaxe zur Reduktion postoperativer Sepsis bereits evident war (6)(94). Für ERCP-assoziierte Infektionen wurde dies ebenfalls angenommen, zu dieser Zeit ohne empirischen Beleg (6). Im Rahmen eines randomized controlled Trials wurde die antibiotische Prophylaxe bei therapeutischen oder komplizierten diagnostischen ERCPs untersucht (95). Hier und in einer nachfolgenden Studie wurde die antibiotische Prophylaxe nur bei präexistenter obstruktiver Gallenwegserkrankung und insbesondere nach insuffizienter Dekompression einer Obstruktion empfohlen (70). In einer an diese Erkenntnisse angeschlossenen Studie resultierte bei Verschlussikterus eine antibiotische Prophylaxe vor ERCP in weniger Cholangitis und war kostensparend im Vergleich ohne antibiotische Prophylaxe bei Verschlussikterus (96).

Hingegen wurde in einer anderen Studie mittels Single Shot antibiotischer Prophylaxe mit Piperacillin keine signifikante Reduktion des Auftretens einer akuten Cholangitis nach ERC bei 551 Patient\*innen mit Gallensteinen oder Strikturen der distalen Gallenwege gesehen (81). Auch Kaya et al. (48) sahen keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich erfolgter präemptiver, antiinfektiver Therapie bei Durchführung einer ERC. Dies wurde anhand eines nicht signifikanten Unterschiedes in der Rate positiver Gallekulturen bewertet bei Patient\*innen, die eine empirische antiinfektive Therapie vor einer ERC erhielten im Gegensatz zu keiner antiinfektiven Therapie (51.4% vs. 60.7%,  $p = 0.384$ ).

Cotton PB et al. (97) analysierten die antibiotische Prophylaxe vor ERCs über 11 Jahre. In diesem Zeitraum wurden schrittweise Maßnahmen ergriffen, um die antibiotische Prophylaxe vor ERC zu optimieren. In der finalen Phase konnte die antibiotische Prophylaxe auf 26% der Patient\*innen mit Indikation zur ERC reduziert werden. In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2008 wurde postuliert, dass die meisten Patient\*innen keine antibiotische Prophylaxe vor einer ERC benötigten. Eine inkomplette biliäre Drainage war der Hauptgrund zur antibiotischen Prophylaxe bei ERC. Eine antibiotische Therapie zurückzuhalten, bis die Drainage definitiv fehlschlug, wurde als Hilfsmittel zur Einsparung von Antibiotika erachtet. Eine antibiotische Prophylaxe schien jedoch sinnvoll bei Patient\*innen mit PSC, Pseudozysten und hilären Tumoren, für die eine komplette biliäre Drainage nicht möglich war. Im Rahmen einer Metaanalyse kam man zu dem Schluss, dass eine

antibiotische Prophylaxe eine Post-ERCP-Cholangitis/-Sepsis bei unselektierten Patient\*innen nicht verhindern konnte (98).

In einem Review wurden neun Studien analysiert zur antibiotischen Prophylaxe bei Patient\*innen, bei denen eine elektive ERC durchgeführt wurde (99). Brand M et al. fanden im Rahmen der Analyse heraus, dass präemptive antibiotische Therapien Bakteriämien reduzierten und Cholangitiden sowie Septikämien verhinderten, bei Patient\*innen, bei denen eine elektive ERC durchgeführt wurde. In einer Subgruppe von Patient\*innen mit unkomplizierter ERCP, deren biliäre Obstruktion durch die erste Intervention saniert werden konnte (in 3 Studien) war der Effekt der antibiotischen Prophylaxe nicht signifikant. Für den Zeitpunkt der antibiotischen Prophylaxe wurde die Durchführung weiterer Studien empfohlen, um herauszufinden, ob die Antiinfektiva während oder nach der ERCP gegeben werden können, wenn ersichtlich wird, dass die biliäre Obstruktion nicht während der Intervention behoben werden kann.

Minami T et al. (100) schlussfolgerten aus ihrer Studie, dass die antibiotische Prophylaxe bei ERCs die Detektionsrate multiresistenter Erreger im Gallesekret erhöhte. In einer anderen Studie wurde empfohlen, dass die Anwendung antiinfektiver Substanzen empirisch gewählt werden sollte und so früh wie möglich bei klinischem Verdacht auf eine Cholangitis appliziert werden sollten (84). Innerhalb einer Stunde sollte die antibiotische Therapie bei Zeichen eines septischen Schocks begonnen werden, sonst innerhalb von vier Stunden und definitiv vor jeder gallenwegsentlastenden Intervention (84). Im Rahmen von Empfehlungen zur antibiotischen Prophylaxe bei gastrointestinaler Endoskopie von 2011 wurde die ERCP als Eingriff mit erhöhter Bakteriämierate eingestuft (101). Nur bei suffizienter biliärer Gallenwegsobstruktion/Stent-Wechsel bei Gallenwegen ohne Cholangitis wurde keine antibiotische Therapie empfohlen. Für alle weiteren Indikationen (insuffiziente biliäre Drainage, mehrfache ERCPs mit EPT/Stent, anderweitige Intervention via ERCP, biliären Komplikationen nach LTX) wurde eine antiinfektive Therapie als Einzeldosisprophylaxe empfohlen. Abhängig von der Grunderkrankung wurde eine Wirkstoff-Empfehlung gegeben, wobei Ciprofloxacin jeweils als Erstlinientherapie vorgeschlagen wurde, gefolgt von Gentamycin (102).

Im Rahmen einer britischen Leitlinie wurde empfohlen keine präemptive antibiotische Therapie bei organtransplantierten und/oder medikamentös immunkompromittierten Patient\*innen oder Patient\*innen mit HIV ohne Nachweis einer Neutropenie

durchzuführen (103). Rosien U et al. empfahlen 2011 eine Einzeldosisprophylaxe bei Patient\*innen mit biliären Komplikationen nach Lebertransplantation (102)

Kohli DR et al. kamen 2018 ebenfalls zu dem Schluss, dass das Risiko infektiöser Komplikationen nach ERCP bei Patient\*innen nach Lebertransplantation niedrig war und nicht durch die Gabe einer präemptiven antibiotischen Therapie beeinflussbar war. Hinsichtlich Patient\*innen mit Lebertransplantation mit niedrigem Infektionsrisiko wurde ein individueller Ansatz statt eines universellen Einsatzes einer präemptiven Therapie diskutiert (104).

2020 beschrieben Deutsch et al. weitere Risikofaktoren für Post-ERC-Bakteriämien. Neben der inkompletten biliären Drainage wurden in der Studie die Dauer der ERCP > 60 Minuten, Tandem-Intervention mittels ERC und EUS mit Feinnadelaspiration und ein Alter > 75 Jahren als Risikofaktoren identifiziert. Für die Risikokonstellation (Dauer der ERC > 60 Minuten, Tandem-Intervention mittels ERC und EUS mit Feinnadelaspiration und ein Alter > 75 Jahren bei ERC wurde ebenso die Notwendigkeit einer antibiotischen Prophylaxe suggeriert (105).

Ein kürzlich publizierter systematischer Review verglich 10 Studien, die die antibiotische Prophylaxe bei Patient\*innen mit Indikation zur ERC von insgesamt 1757 Patient\*innen analysierten (106). Die Autor\*innen dieser Metaanalyse kamen zu dem Schluss, dass die präemptive antibiotische Therapie bei Patient\*innen mit einer elektiven ERCP das Risiko für Bakteriämien reduzierte, aber keinen Einfluss auf das Auftreten von Cholangitiden, Septikämien, Pankreatitiden und die Mortalität hatte.

## **2.12 Laborchemische Entzündungsparameter bei Gallenwegserkrankungen**

In einer Studie wurden eine Leukozytenzahl > 20000 Zellen / $\mu$ L und ein Gesamtbilirubinlevel > 10mg/dL als unabhängige prognostische Faktoren für Komplikationen bei akuter Cholangitis herausgearbeitet (107).

In einer prospektiven single-center Studie war Procalcitonin ein nützlicher Biomarker, um eine schwere akute Cholangitis vorherzusagen. Mittels Procalcitonin ließ sich eine schwere Cholangitis besser, jedoch nicht signifikant besser, vorhersagen als mit den konventionellen laborchemischen Entzündungsparametern (Leukozytenzahl und C-Reaktives Protein) (108).

### **2.13 Sinnhaftigkeit regulärer Gallekulturen**

Das Pro und Kontra der Entnahme sowie deren Einbezug in die klinischen Entscheidungen, insbesondere der antiinfektiven Therapie werden diskutiert (70). Aktuellere Studien zeigten auf, dass die Kenntnis des Erregerspektrums sinnvoll ist, um eine adäquate antiinfektive Therapie durchzuführen, v.a. in Anbetracht von Resistenzen, die eine empirische Therapie erschweren (44)(45)(53)(54)(109).

Das Patient\*innen-Kollektiv mit dem jeweiligen patient\*innenspezifischen biliären Erregerspektrum sollte bei der Auswahl der antiinfektiven Therapie berücksichtigt werden (31)(52)(57).

Die Tokyo-Leitlinien von 2013 (110) und 2018 (111) empfahlen gleichsam Blut- und oder Gallekulturen bei Patient\*innen ab mäßig schwerer akuter Cholangitis (Grad II) und schwerer akuter Cholangitis (Grad III) zu asservieren (110).

### **2.14 Übereinstimmung von Blut- und Gallekulturen**

Das Erregerspektrum war sowohl in Gallekulturen als auch in Blutkulturen präsent: Im Rahmen einer systemischen Bakteriämie wurde nur ein Organismus detektiert (60)(18)(61), obwohl polymikrobielle Gallekulturen meist bei schweren Verläufen zu finden waren (61). Anaerobier wurden seltener gleichzeitig in Blut- und Gallekulturen gefunden. E. coli wurde häufiger sowohl in Blut- als auch in Gallekulturen detektiert (60)(61).

Der Anwesenheit von Erregern in der Galle lag nicht immer eine aktive Infektion zugrunde (6)(44) und bei über der Hälfte der Gallenwegsinfektionen verblieben begleitend entnommene Blutkulturen negativ (59). Wenn einzelne Erreger, insbesondere gramnegative aus der Galle kultiviert wurden, wies dies eine klinische Relevanz auf. Aufgrund dessen wurde die Initiierung bzw. die Anpassung der antibiotischen Therapie bei Detektion einzelner Erreger aus der Gallekultur empfohlen. Es wurde gesehen, dass die durchschnittliche Anzahl der Organismen und die Anzahl des polymikrobiellen Wachstums in den Gallekulturen im Vergleich zu den Blutkulturen überwog (1.25 vs. 1.98,  $p < 0.001$  und 58.5% vs. 19.2%,  $p < 0.001$ ) (58).

Bei multiplen Organismen waren die Gallekulturen weiterhin erschwert zu interpretieren. Letztlich wurde hier die Empfehlung zur klinischen Evaluation des Patient\*innen und des Symptomverlaufs gegeben (59).

Durch ERCPs gewonnene Gallekulturen waren eine verlässliche und gut durchführbare Methode, um Patient\*innen mit Verdacht auf eine Infektion des biliären

Trakts zu evaluieren. Die Signifikanz dieser Technik stieg, wenn die Gallekulturen mit gleichzeitig gewonnenen Blutkulturen verglichen wurden (54). Bei Vorliegen der Ergebnisse von Blut- und Gallekulturen wurde in einem Review empfohlen die initiale antibiotische Breitspektrum-Therapie antibiogrammgerecht zu deeskalieren, um eine gezielte Therapie gegen den detektierten Erreger zu etablieren und wenn vertretbar die Therapie zu oralisieren (84).

### **2.15 Biliäre Endoprothesen und deren Bedeutung**

Biliäre Endoprothesen wurden als eine gut etablierte Methode erachtet, um Patient\*innen mit malignen und benignen biliären Erkrankungen zu behandeln (66)(57)(54). Jedoch wurde die Okklusion biliärer Endoprothesen mit konsekutiver Cholangitis als Spätkomplikation gewertet und bakterielle Kolonisation schien eine Schlüsselrolle in deren Entwicklung zu spielen (66). Mehrere Studien (66)(56)(57) untersuchten die epidemiologischen Aspekte und Resistenzmuster mikrobieller Besiedelung biliärer Plastikstents. Es wurde beobachtet, dass sich die mikrobielle Kolonisation der Gallenwege mit der Verweildauer des biliären Stents änderte und Sludge der Gallenblase wurde assoziiert mit einem veränderten Spektrum und einer höheren Anzahl an Mikroorganismen des Gallesekretes (56). Polymikrobielles Wachstum wurde mehrfach auch signifikant mit biliären Endoprothesen assoziiert (66)(57)(54).

Eine weitere Studie verglich das Spektrum der Pathogene bei akuter Cholangitis von Patient\*innen mit und ohne einliegender biliärer Endoprothese (91). Die Anwesenheit von biliären Endoprothesen bei Cholangitis wurde als Surrogatindikator für nosokomiale Pathogene gewertet. Aufgrund dessen wurde empfohlen das Vorhandensein biliärer Endoprothesen bei der Wahl der empirischen antibiotischen Therapie zu berücksichtigen (91), da diese ein höheres Risiko für Cholangitis aufwiesen (57)(65). Insbesondere sollte die empirische antibiotische Behandlung stentassoziiertes Cholangitiden auf Enterokokken, Enterobacteriaceae, Streptokokken, Anaerobier und Candida zielen (57).

### **2.16 Immunsuppression**

In einer Studie aus dem Jahr 2014 wurden die Symptome und Laborwerte von Patient\*innen mit akuter Cholangitis mit oder ohne Immunsuppression verglichen. Bei Patient\*innen unter Immunsuppression waren die Transaminasen-Level niedriger und die Häufigkeit des Auftretens eines Ikterus geringer als bei Patient\*innen ohne

Immunsuppression. Aufgrund dessen wurde von den Autor\*innen besondere Aufmerksamkeit bei der Diagnosestellung der akuten Cholangitis bei Patient\*innen mit Immunsuppression angemahnt (28).

### **2.17 Hygiene**

Besiedlung von ERCP-Geräten mit Keimen, insbesondere mit multiresistenten, führte bereits zu zahlreichen Übertragungen geführt. Insbesondere aufgrund des Albarran-Hebels mit der komplizierteren Mechanik lässt sich ein Duodenoskop schwierig reinigen bzw. hat ein höheres Risiko für eine Rest-Kontamination. Natürlich ist es in erster Linie Aufgabe der Krankenhaushygiene, durch regelmäßige Beprobungen diese Kontaminationen unter Kontrolle zu halten, dennoch ist es auch vor diesem Hintergrund von Interesse, über das Keim- und Resistenzspektrum der Erreger in den Gallenwegen Kenntnisse zu haben.

Dies führt bereits so weit, dass Einmal-Geräte beworben und verkauft werden, d.h. Einmal-Endoskope mit einer fast vollwertigen Mechanik und Elektronik, die nach einmaligem Gebrauch entsorgt werden müssen. Diese Geräte sind fast ebenso gut einsetzbar, der Ressourcen-Verbrauch und die damit einhergehende Umweltschädigung ist jedoch erheblich!

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Im Rahmen aller ERCPs, die in der Funktionsabteilung Interdisziplinäre Endoskopie der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum zwischen 01.02.2015 und 31.01.2016 durchgeführt wurden, erfolgte die Entnahme von Gallenmaterial für eine mikrobiologische Analyse. Über in diesem Zeitraum etablierte PTCDs wurde ebenso Gallenmaterial zu diesem Zweck entnommen. Die Gewinnung des Gallesekrets als Überschussmaterial wurde im Ethikantrag mit der Nummer 837.199.10 (7208) genehmigt.

#### **3.2 Methodik: Patient\*innen-Daten**

Insgesamt wurde von 151 erwachsenen Patient\*innen Gallenmaterial (n = 188) zwischen dem 01.02.2015 und 31.01.2016 im Rahmen einer ERCP (n = 164, 87,23 %) und / oder PTCD (n = 24, 12,77%) entnommen. Dabei erfolgte bei 32 Patient\*innen eine zweifache und bei drei Patient\*innen eine dreifache Materialgewinnung, entsprechend 188 mikrobiologischen Analysen. Eine PTCD erfolgte, wenn die Durchführung einer ERCP nicht möglich war. Bei Anlage einer PTCD (n = 24) dominierte als Interventionsgrund eine maligne Erkrankung (n = 21, 87,5%).

Die Erfassung der konsekutiven Patient\*innen, die eine ERCP mit biliärer Materialgewinnung erhielten, erfolgte aus dem Programm SAP (M1LSEND0). Zudem fand eine retrospektive Befragung der Stationen der 1. Medizinischen Klinik statt, um die Patient\*innen, die eine PTCD-Neuanlage erhielten, zu detektieren. Die PTCD-Neuanlagen wurden in der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

Es wurden Patient\*innen-Akten aus dem Archiv der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz und das Krankenhaus-Informationssystem SAP retrospektiv hinsichtlich folgender klinischer Daten ausgewertet: Grunderkrankung; Vorangegangene Lebertransplantation (LTX); Medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der ERCP/ PTCD; Medikamentöse Therapie in den vorausgegangenen 6 Monaten vor ERCP/ PTCD -soweit erfassbar mittels der genannten Quellen der Patient\*innen-Informationen- mit Antiinfektiva, Immunsuppressiva, Glukokortikoiden und Chemotherapeutika; Gewinnung von Gallenmaterial während einer ERCP oder aus einer PTCD mit mikrobiologischen Befunden; Gewinnung von Blutkulturen zeitnah der Intervention; Indirekte Schließung auf febrile Patient\*innen anhand der

entnommenen Blutkulturen; Mortalität; Schmerzen im oberen rechten abdominellen Quadranten; Dauer der Krankenhausaufenthalte in den vorausgegangenen 6 Monaten vor Intervention -soweit erfassbar mittels der genannten Quellen der Patient\*innen-Informationen.

Durch das medizinische Dokumentationssystem, ViewPoint - Befundmanagementsystem endoskopischer Untersuchungen,- wurde die Durchführung der ERCPs erfasst, ob bereits eine Versorgung mit einem Gallenwegsstent vorgenommen wurde. Folgende Laborparameter wurden durch das Laboranforderungssystem der Klinik, LAURIS, erhoben: C-Reaktives Protein (CRP), Leukozyten, Gesamt-Bilirubin, Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ GT), Alkalische Phosphatase (AP).

### **3.2.1 Mikrobiologische Analyse**

Bei febrilen Patient\*innen wurden routinemäßig Blutkulturen abgenommen zeitnah vor oder nach der invasiven Prozedur und nach Möglichkeit vor Beginn einer antiinfektiven Therapie.

Die Gewinnung des Gallesekrets erfolgte auf zwei Wegen. Einerseits wurde Galle im Rahmen der ERCPs durch Katheteraspiration vor Applikation des Kontrastmittels entnommen. Die ERCs wurden entsprechend der S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie (74) durchgeführt. Andererseits wurde Gallesekret aus dem Drainagesekret der PTCDs gewonnen, ausschließlich bei PTCD-Neuanlagen, zeitnah der Intervention.

Sowohl die Blutkulturen als auch das entnommene Gallesekret wurden mikrobiologisch auf aerobe und anaerobe Bakterienspezies sowie Pilzspezies untersucht und einer antibiotischen Resistenztestung unterzogen.

### **3.2.2 Einstufung der Pathogenität**

Die Klassifizierung der mittels Gallekultur nachgewiesenen Spezies erfolgte anhand der mutmaßlichen pathogenetischen Relevanz anhand mikrobiologischer Kriterien als *wahrscheinlich* pathogen, *möglich* pathogen oder Kontamination. Die Einordnung der Erreger in die zuvor genannten Kategorien erfolgte entsprechend der Beurteilung des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universitätsmedizin Mainz.

### **3.2.3 Statistische Auswertung**

Die gewonnenen Patient\*innen-Daten wurden mit Hilfe von Microsoft™ Excel 2010 zu einer Datenbank organisiert. Mit dieser Datenbank konnten einfache mathematische und statistische Berechnungen vorgenommen werden. Es wurden Mittelwert, Standardabweichung und Median berechnet. Des Weiteren erfolgte die Bestimmung von Korrelationskoeffizient, Konfidenzintervall, T-Test und P-Wert mittels Microsoft™ Excel 2010. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse erfolgte eine bildliche Darstellung in Tabellen, Säulen- und Kreisdiagrammen.

### **3.2.4 Literatur**

Zur systematischen Literaturrecherche wurden die folgende Schlüsselwörter einzeln und in Kombination in der Datenbank PubMed nach englischen und deutschen Artikeln, bevorzugt für die Jahre 2013-2022, durchsucht: „acute cholangitis“, „microbiology“, „bile“, „bile culture“, „bacteriobilia“, „antibiotic prophylaxis“, „ERCP“, „percutaneous cholecystostomy“. Zusätzlich wurde google scholar für eine gezielte Literatursuche verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patient\*innen-Kollektiv

Das untersuchte Galle-Material stammte von Patient\*innen (Frauen: n = 63, 42%; Männer: n = 88, 58%; medianes Alter 65 Jahre, Range 38-88 Jahre) mit benignen (n = 97, 64%) und malignen (n = 54, 36%) Grunderkrankungen, da die Patient\*innen unabhängig von der Indikation zu ERCP und PTCD in die Studie einbezogen wurden. Die benignen Erkrankungen wurden in neun Gruppen und die malignen Erkrankungen in sieben Gruppen unterteilt (Tabelle 1). Zu den entzündlichen Cholangiopathien zählen chronische Cholezystitis mit Cholangitis, Hepatopathien mit Cholangitiszeichen und die Cholangitis nach Cholezystektomie. Des Weiteren bildeten folgende maligne Erkrankungen hepatische Filiae aus: Mammakarzinom (n = 3), Ovarialkarzinom (n = 2), Neuroendokriner Tumor (n = 2), Malignes Melanom (n = 1), Adenokarzinom des gastroösophagealen Überganges (n = 1) und Rektumkarzinom (n = 1).

Tabelle 1: Erkrankungen

<b>Erkrankungen</b>		
<b>benigne (n=97)</b>	Cholelithiasis	42
	Benigne Gallengangsstenosen	16
	Cholangiopathie nach LTX (ITBL/Anastomosenstenose)	12
	Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC)	10
	Entzündliche Cholangiopathie	6
	Sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC)	6
	Autoimmunhepatitis (+ Overlap-Syndrome)	3
	Papillenadenom	2
	Adulte polyzystische Lebererkrankung (APLD)	1
<b>maligne (n=54)</b>	Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)	21
	Pankreaskarzinom (inkl. hepatische Metastasierung)	17
	Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	3
	Gallenblasenkarzinom	2
	Neuroendokriner Tumor	2
	Papillenkarzinom	1
	Hepatische Metastasierung	10

## 4.2 Nachgewiesene Erreger

Bei insgesamt 188 mikrobiologischen Analysen wurden 428 Erreger detektiert. Dabei ließen sich 77 Subspezies differenzieren. Pro analysiertem Material wurden 0 bis 8 Bakterien- oder Pilz-Spezies (im Mittel  $2,37 \pm 1,70$ ) nachgewiesen. Es fand mehr polymikrobielles ( $n = 116$ , 62%) als monomikrobielles Wachstum ( $n = 46$ , 24%) statt. Im Gallmaterial wurde bei 162 von 188 Eingriffen (86%) mindestens ein Erreger identifiziert. Bei 26 (14%) mikrobiologischen Analysen wurde kein Erreger detektiert. Überwiegend wurden grampositive Bakterien ( $n = 212$ , 50%) erfasst, gefolgt von gramnegativen Bakterien ( $n = 160$ , 37%) und *Candida* spp. ( $n = 56$ , 13%). Bei den grampositiven Bakterien waren primär die Kokken vertreten und bei den gramnegativen Bakterien vor allem die Stäbchen. Zwei Bakterien-Spezies wurden am häufigsten ermittelt und machten jeweils circa ein Viertel der insgesamt detektierten Erreger aus. Dies waren die Enterobacteriaceae ( $n = 121$ , 28%) und die Enterococcaceae ( $n = 109$ , 25%).

Tabelle 2: Detektierte Erreger

<b>Gesamt</b>	<b>Gram +</b>	<b>212</b>	<b>Gram -</b>	<b>160</b>	<b>Pilze</b>	<b>56</b>
<b>Kokken</b>	Enterococcaceae	109	Neisseriaceae	2	Candida spp.	56
	Streptococcaceae	53	Veillonellaceae	3		
	Staphylococcaceae	24				
	Brevibacteriaceae	1				
	Micrococcaceae	2				
<b>Stäbchen</b>	Clostridiaceae	10	Enterobacteriaceae	121		
	Bifidobacteriaceae	2	Bacteroidaceae	20		
	Bacillaceae	3	Pseudomonadaceae	9		
	Actinomycetaceae	2	Moraxellaceae	1		
	Lactobacillaceae	6	Xanthomonadaceae	3		
			Aeromonadaceae	1		

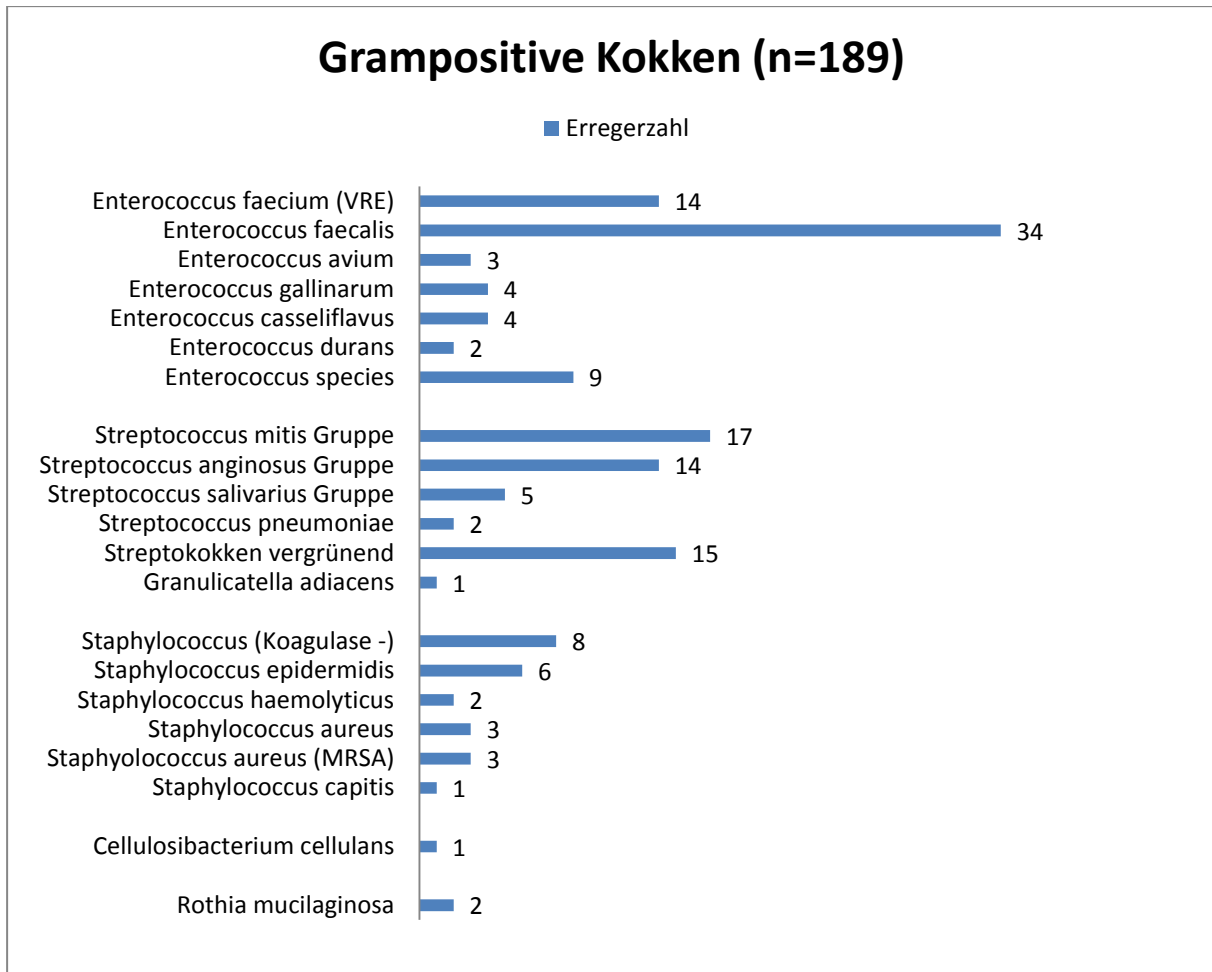


Abbildung 1: Grampositive Kokken

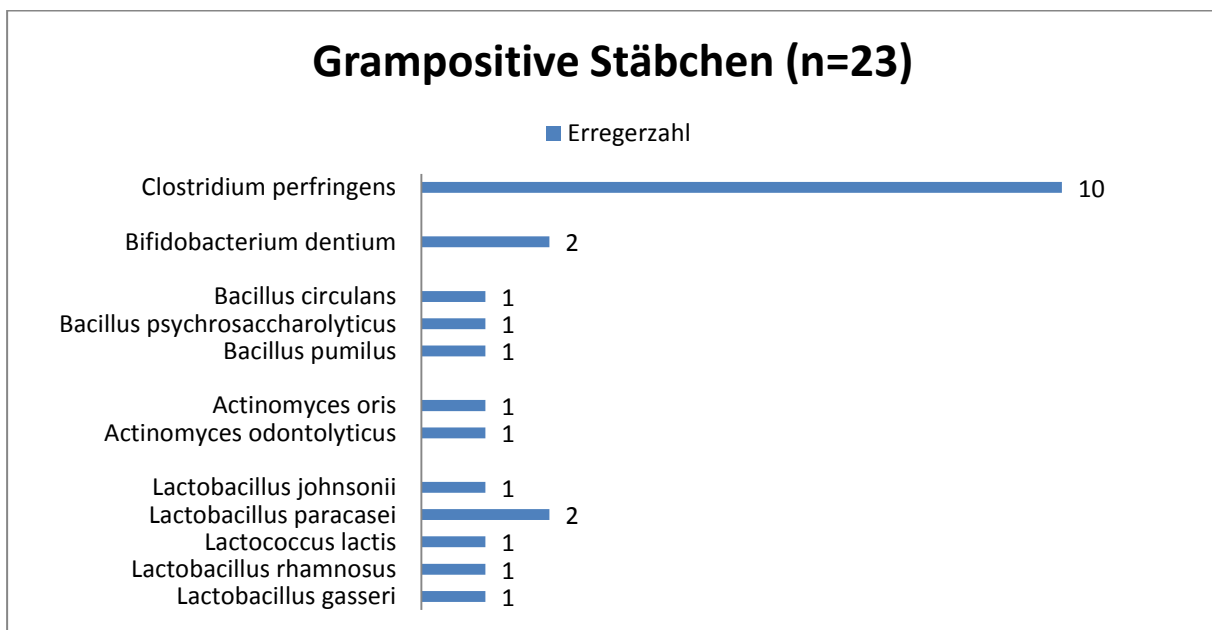


Abbildung 2: Grampositive Stäbchen

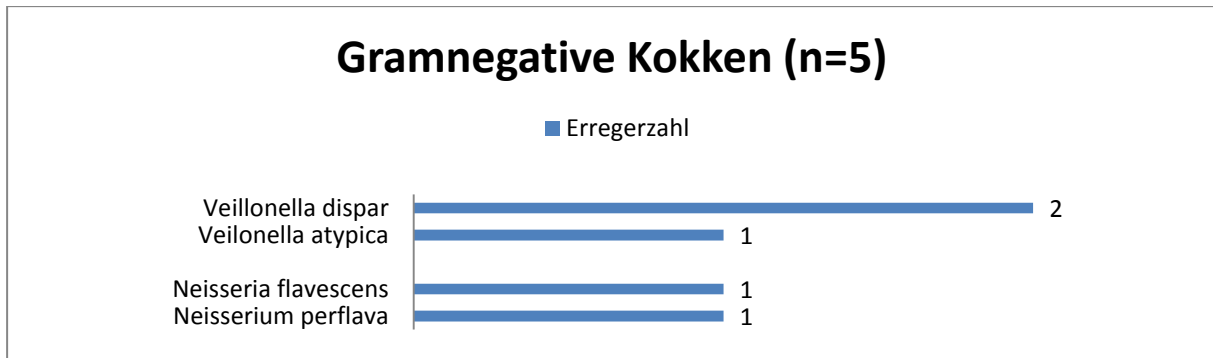


Abbildung 3: Gramnegative Kokken

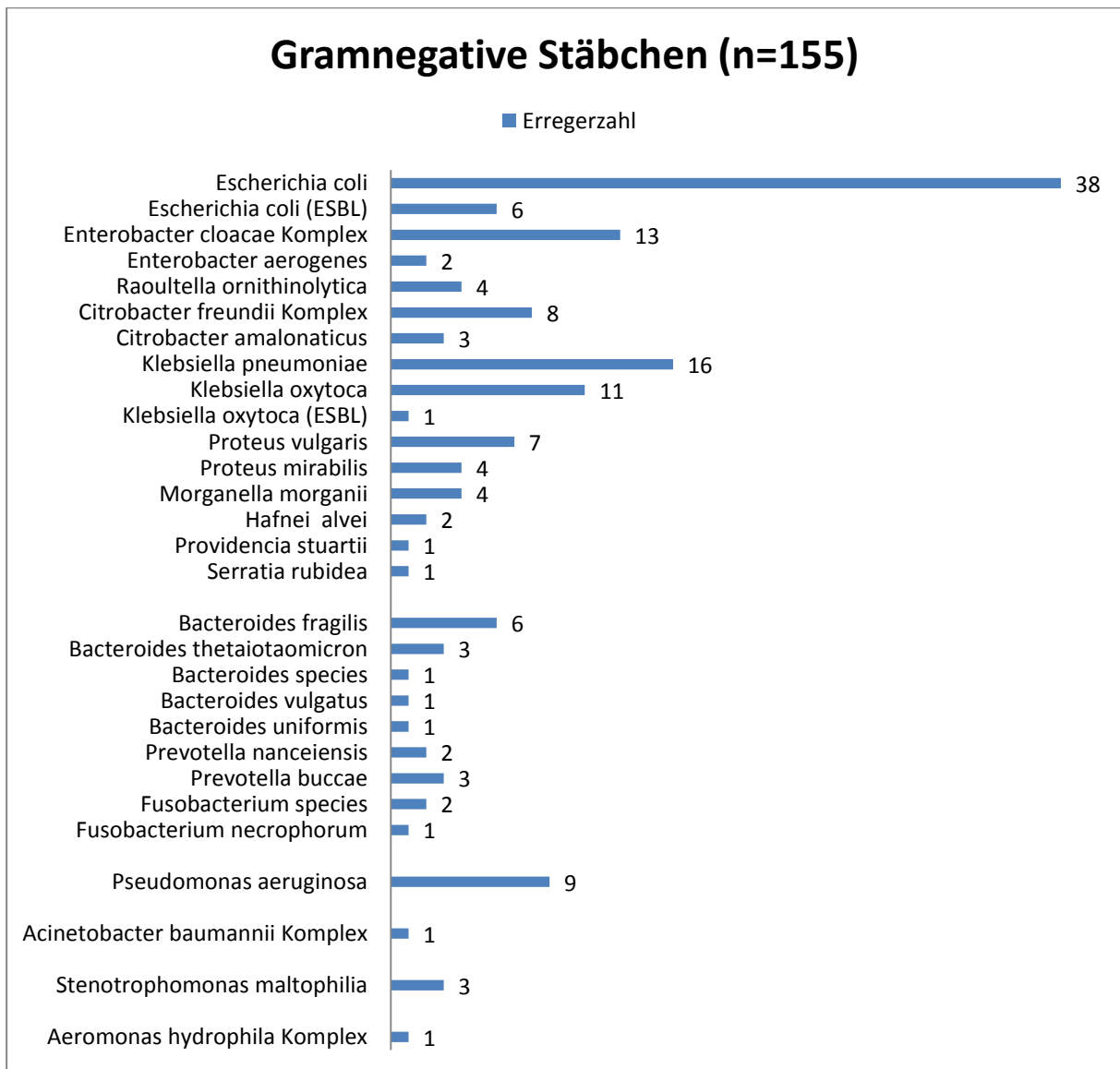


Abbildung 4: Gramnegative Stäbchen

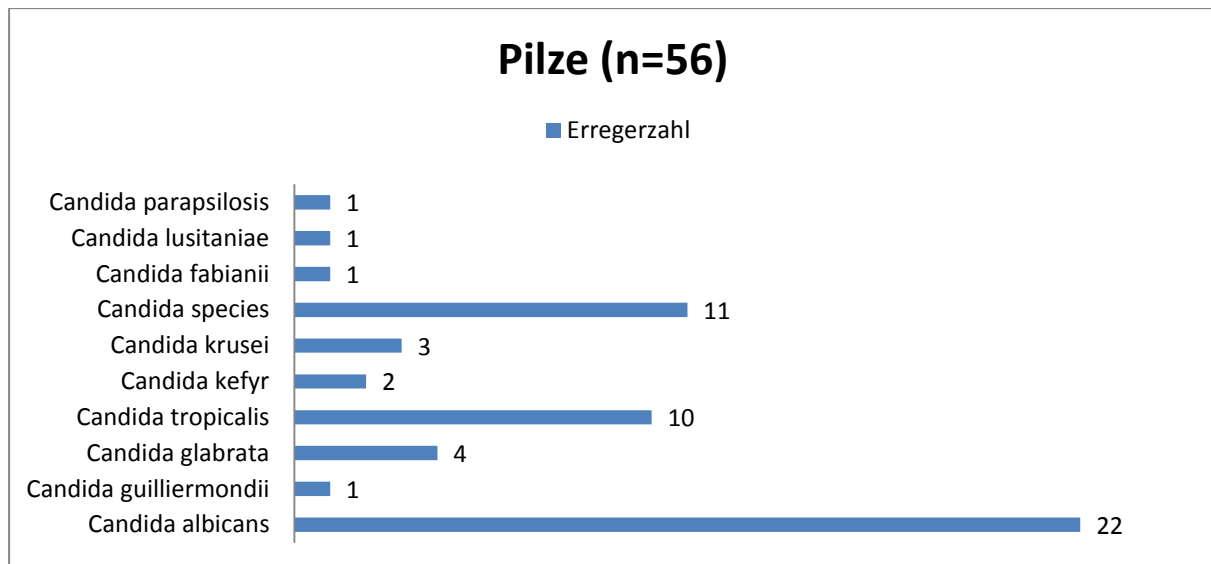


Abbildung 5: Fungales Wachstum

#### 4.2.1 Monomikrobielles Wachstum

Es fand 47 Mal monomikrobielles Wachstum statt (11% aller detektierten Erreger), wobei die Materialgewinnung mittels ERCP (n = 45, 96%) gegenüber PTCD (n = 2, 4%) überwog. Die benignen (n = 34; 72%) überwogen gegenüber den malignen (n = 13; 28%) Indikationen zur Intervention. Es wurden mehr grampositive (n = 34, 72%) als gramnegative (n = 11, 23%) Erreger detektiert (Tabelle 3). Zweimalig wurden Candida spp. (4%) erfasst. Vier der 46 detektierten Erreger waren multiresistent und machten 9% des monomikrobiellen Wachstums aus. Dies entsprach 18% der insgesamt identifizierten, multiresistenten Erreger. Bei fünf der Proben waren biliäre Endoprothesen einliegend, wobei dies 13% der Analysen von Patient\*innen mit biliärem Stenting ausmachte. In 27 Fällen (59%) erfolgte keine antibiotische Therapie. Bei etablierter antibiotischer Therapie war diese in 37,5% der Fälle wirksam und wies überwiegend in- und extrinsische Resistenzen bei den Erregern auf.

Tabelle 3: Monomikrobielles Wachstum: Detektierte Erreger

<b>grampositiv (n = 34)</b>	<b>n</b>	<b>gramnegativ (n = 11)</b>	<b>n</b>
Actinomyces oris	1	Raoultella ornithinolytica	2
Enterococcus faecium	7	Enterobacter cloacae complex	1
Enterococcus faecium (VRE)	2	Enterobacter aerogenes	1
Bifidobacterium dentium	1	Veilonella dispar	1
Enterococcus faecalis	4	Escherichia coli	2
Streptococcus mitis Gruppe	6	Escherichia coli (ESBL)	1
Staphylococcus Koagulase -	1	Enterobacter aerogenes	1
Streptokokken vergrünend	4	Klebsiella oxytoca	1
Streptococcus anginosus Gruppe	1	Klebsiella oxytoca (ESBL)	1
Streptococcus salivarius Gruppe	1		
Staphylococcus epidermidis	2	<b>Pilze (n = 2)</b>	
Staphylococcus haemolyticus	1	Candida albicans	1
Lactobacillus gasseri	1	Candida tropicalis	1
Lactobacillus paracasei	1		
Rothia mucilaginosa	1		

#### 4.2.2 Polymikrobielles Wachstum

Polymikrobielles Wachstum wurde bei 116 Eingriffen gesehen. Das Gallenmaterial wurde via ERC (n = 95, 82%) und PTCD (n = 21, 18%) gewonnen. Dies machte 88% der PTCDs aus. Es konnten 382 Erreger (89% aller Erreger) bei den Analysen mit polymikrobiellem Wachstum detektiert werden. Davon waren 177 (46%) grampositive, 150 (39%) gramnegative Erreger und 55 (15%) Candida spp. Bei polymikrobiellem Wachstum lagen ebenfalls mehr benigne (n = 79; 63%) als maligne (n = 43; 37%) Grunderkrankungen zugrunde. Biliäre Endoprothesen spielten bei 39 (34%) Eingriffen mit polymikrobiellem Wachstum eine Rolle. Diese entsprachen 87% der Analysen von Patient\*innen mit biliären Endoprothesen. 91% (n = 20) der multiresistenten Erreger wurden im Rahmen polymikrobiellen Wachstums identifiziert.

#### 4.2.3 Multiresistente Erreger

Bei 14 von 151 Patient\*innen (9%) mit benignen (n = 8) und malignen (n = 6) Grunderkrankungen erfolgten 19 mikrobielle Analysen mit Identifikation von multiresistenten Erregern (n = 22). MRE machten 0,5% der gesamten detektierten Erreger (n = 428) aus. 29% der Patient\*innen mit MRE hatten eine einliegende PTCD und 38% waren stentassoziiert. Multiresistente Erreger kamen häufiger im Rahmen

von polymikrobiellem Wachstum (n = 19, 91%) als bei monomikrobiellem Wachstum (n = 2, 9%) vor. Insgesamt wurden folgende multiresistente Erreger (n = 22) detektiert: Enterococcus faecium VRE (n = 14), ESBL-produzierende Escherichia coli (n = 6), ESBL-produzierende Klebsiella oxytoca (n = 1) und MRSA (n = 1). Es erfolgten 6 Mehrfach-Galleentnahmen im Beobachtungszeitraum bei 14 Patient\*innen mit MRE. Im Mittel konnten  $3 \pm 1,3$  Erreger in den Galleproben mit MRE nachgewiesen werden.

#### **4.2.4 Fungales Wachstum**

Es wurden ausschließlich Candida spp. detektiert (n = 56) bei 30 Patient\*innen mit einmaliger und bei 8 Patient\*innen mit mehrfachen Interventionen (zwei- bis höchstens dreimalig) und Nachweis mehrerer Candida spp. simultan. Candida albicans (n = 22, 39% aller Fungi) und tropicalis (n = 10) wurden am häufigsten erfasst. Die Detektion von Candida spp. war überwiegend assoziiert mit Vorhandensein von PTCDs (n = 14 Patient\*innen; 58% der Patient\*innen mit PTCD) und/oder biliären Endoprothesen (n = 13 Patient\*innen, 30% der Patient\*innen mit biliären Stents). Im Rahmen der mikrobiologischen Analyse mittels ERCP gewonnener Gallekulturen wurden 35 (62,5%) Candida spp. und mittels PTCD 21 (37,5%) Candida spp. identifiziert. Bei den Patient\*innen lagen mehr maligne (n = 19) als benigne (n = 11) Erkrankungen zugrunde. In den Proben, in denen Candida identifiziert wurden, konnten 1 bis 8 Erreger isoliert werden. Im Mittel wurden  $3,5 \pm 1,4$  Erreger in den Candida-assozierten Galleproben nachgewiesen.

#### **4.3 Pathogenität der Erreger**

Unter Verwendung der mikrobiologischen Pathogenitätseinteilung wurden 132 *wahrscheinlich* pathogene Erreger (31%), 183 *möglich* pathogene Erreger (43%) und 113 Erreger (26%), welche a. e. als Kontamination des Gallematerials gewertet wurden, identifiziert.

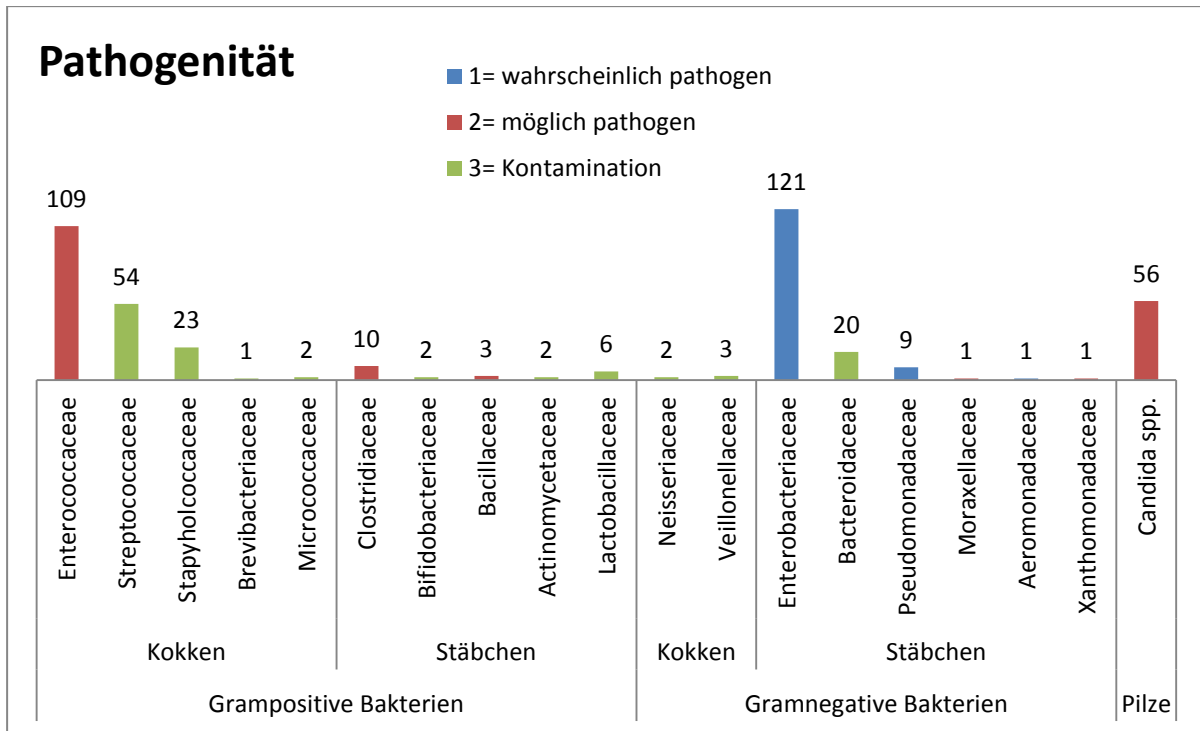


Abbildung 6: Pathogenität

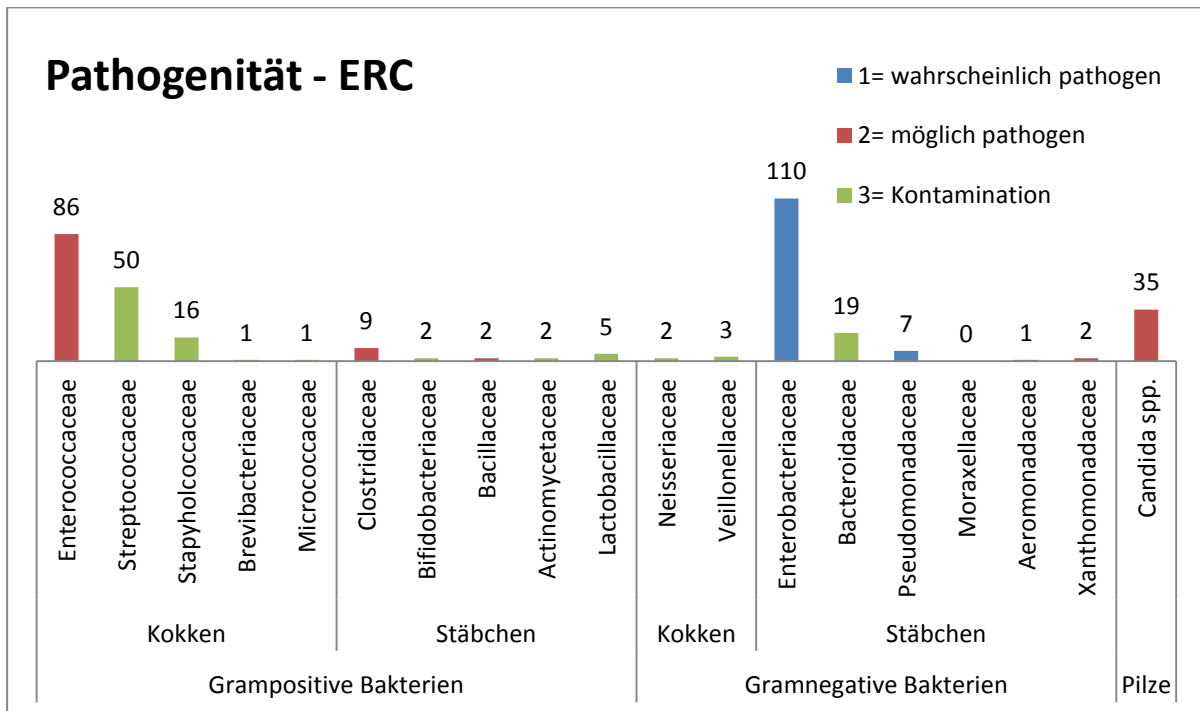


Abbildung 7: Pathogenität ERC

#### 4.4 Eingesetzte Antiinfektiva zum Zeitpunkt des Eingriffes

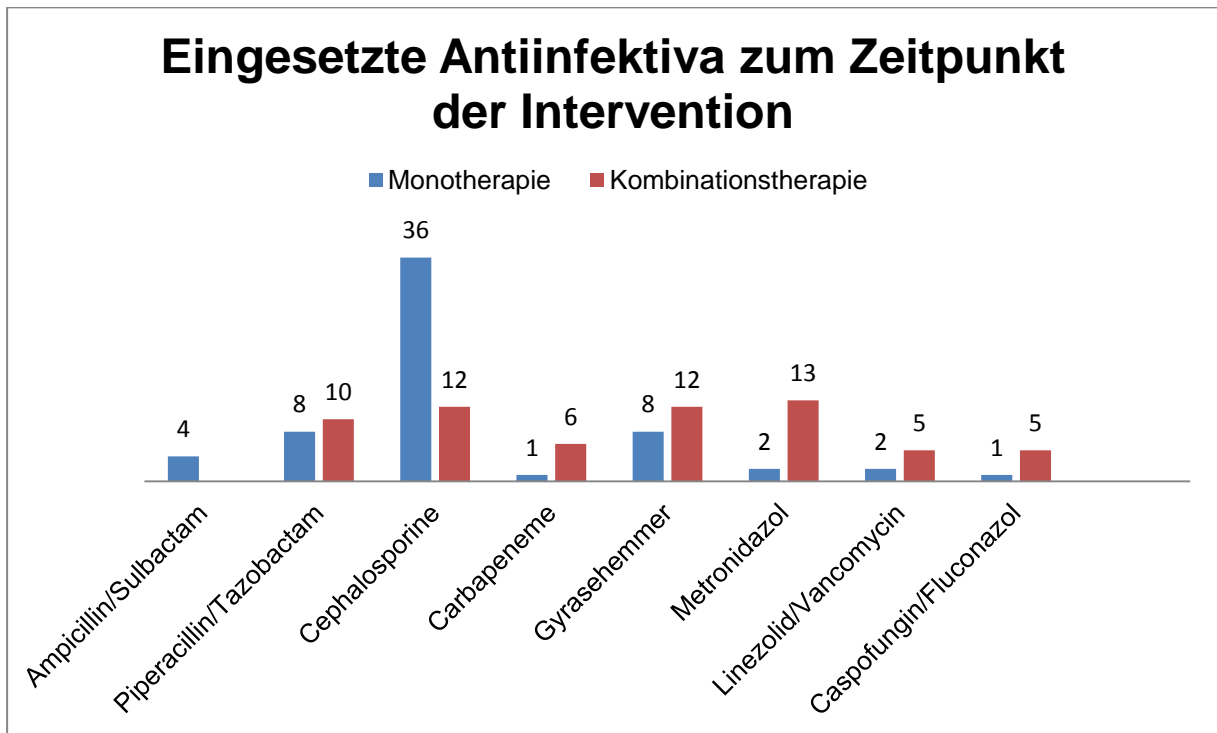


Abbildung 8: Eingesetzte Antiinfektiva zum Zeitpunkt des Eingriffes in Mono- oder Kombinationstherapie

Zum Zeitpunkt des Eingriffs wurden die Patient\*innen bei 97 von 188 Eingriffen (51,6%) antiinfektiv behandelt. Bei 91 Eingriffen (48,4%) war keine antiinfektive Therapie zum Zeitpunkt der Intervention initiiert. In der Gruppe der Cephalosporine wurde ausschließlich Ceftriaxon verwendet. Unter den Gyrasehemmern wurde Ciprofloxacin (n = 19) am häufigsten eingesetzt.

Metronidazol wurde insbesondere in Kombination mit Ceftriaxon oder Ciprofloxacin verabreicht. Ceftriaxon wurde in der Mehrzahl als Monotherapie zum Zeitpunkt der Intervention verwendet.

## 4.5 Resistenzen

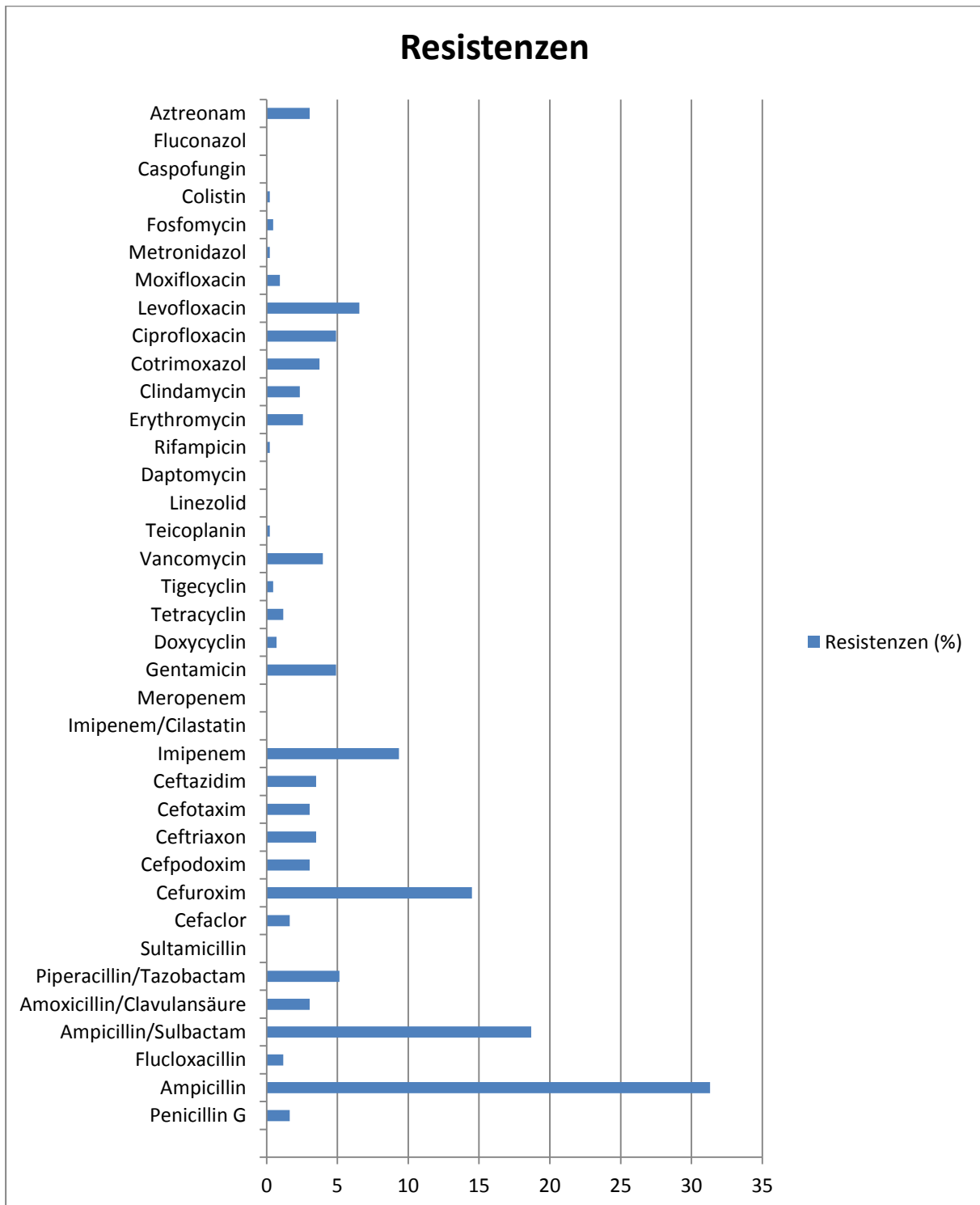


Abbildung 9: Antiinfektiva-Resistenzen

Tabelle 4: Erreger mit Resistenzen gegenüber Piperacillin/Tazobactam

<b>Resistenzen gegenüber Piperacillin/Tazobactam n = 22</b>	
Enterobacter cloacae Komplex	4
Escherichia coli (ESBL)	6
Klebsiella oxytoca (ESBL)	1
Escherichia coli	5
Providencia stuartii	1
Hafnia alvei	2
Proteus mirabilis	1
Pseudomonas aeruginosa	2

#### 4.6 Häufigkeit einer wirksamen antiinfektiven Behandlung zum Zeitpunkt des Eingriffs (*wahrscheinlich* oder *möglich* pathogener Erreger)

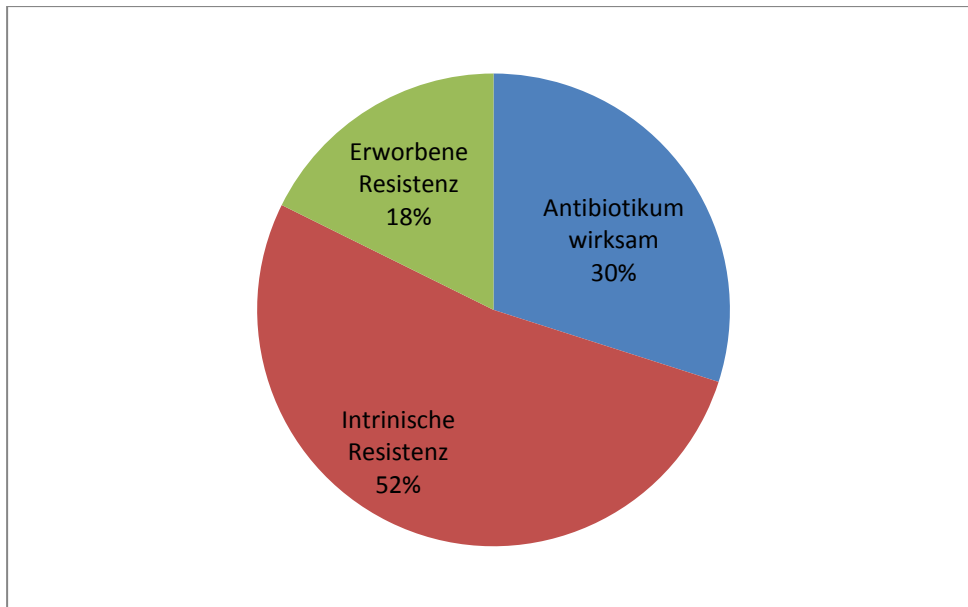


Abbildung 10: Häufigkeit einer wirksamen antiinfektiven Behandlung zum Zeitpunkt des Eingriffs (*wahrscheinlich* oder *möglich* pathogener Erreger)

Zum Zeitpunkt der Intervention wurden 79 Patient\*innen (52%) bei 97 Eingriffen (52%) antiinfektiv behandelt. Davon wurden bei 60 Patient\*innen (40%) von insgesamt 151 Patient\*innen *wahrscheinlich* und/oder *möglich* pathogene Erreger (n = 147) identifiziert. Wirksam war die antibiotische Therapie bei 30% (n = 44) der Erreger. Erreger mit erworbener Resistenz gegenüber der gewählten antibiotischen Therapie waren Enterococcus faecium VRE (n = 4), Klebsiella oxytoca ESBL (n = 1), Enterococcus faecium (n = 8), Enterobacter cloacae Komplex (n = 2), Pseudomonas aeruginosa (n = 2) und Enterococcus faecalis.

## Ergebnisse

Ein großes Spektrum der ermittelten Erreger zeigte eine intrinsische Resistenz gegen die eingesetzte antibakterielle Therapie (n = 76), insbesondere *Candida* spp. (n = 30).

### 4.7 Labor

Tabelle 5: Laborergebnisse periinterventionell (AP, GGT, Bilirubin, Leukozyten vor Eingriff erhoben)

Laborparameter	Einheit	Mittelwert (Standardabweichung)	Referenzwert	Anzahl der Untersuchungen
CRP vor Eingriff	[mg/l]	74 ( $\pm$ 81)	<5	185
CRP nach Eingriff	[mg/l]	95 ( $\pm$ 83)	<5	142
Leukozyten	[/nl]	9,6 ( $\pm$ 6,6)	3,5-10	184
Bilirubin (gesamt)	[mg/dl]	6,2 ( $\pm$ 6,5)	1,2	184
GGT	[U/l]	647 ( $\pm$ 632)	<36	174
AP	[U/l]	461 ( $\pm$ 467)	<111	172

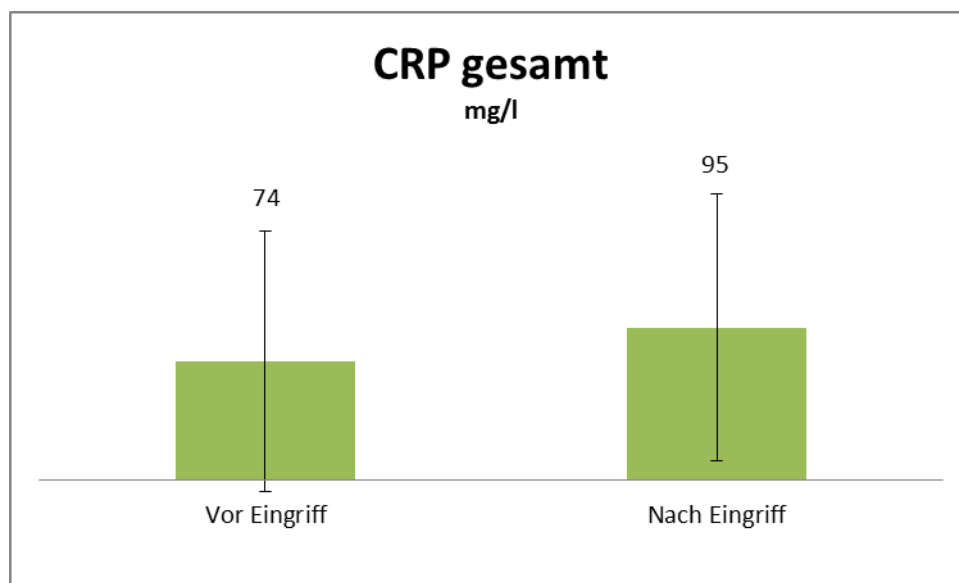


Abbildung 11: CRP gesamt (ERC + PTCD) vor und nach Intervention

## Ergebnisse

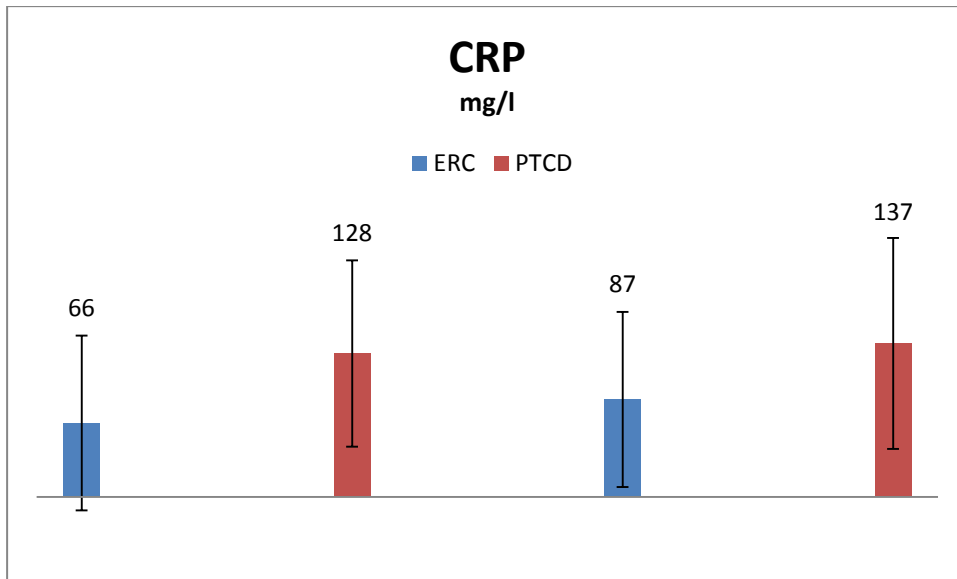


Abbildung 12: CRP (ERC vs. PTCD) vor und nach Intervention

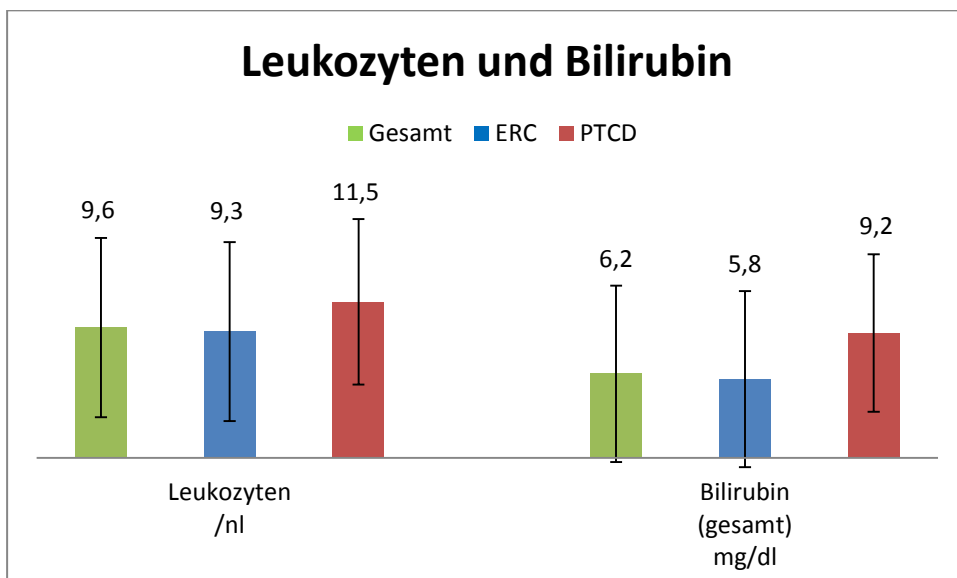


Abbildung 13: Leukozyten und Gesamtbilirubin (gesamt vs. ERC und PTCD) vor Intervention

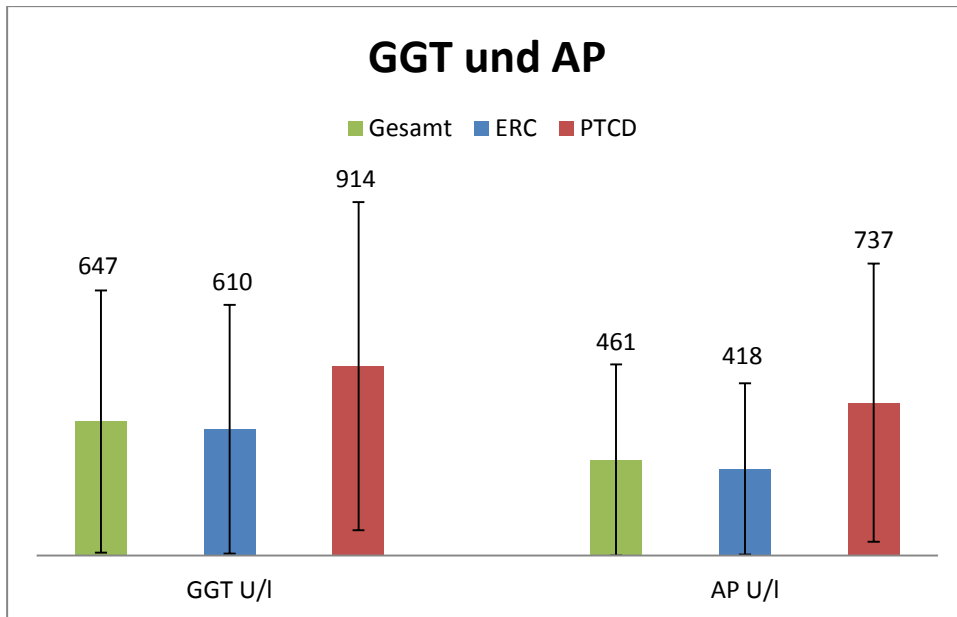


Abbildung 14: GGT und AP (gesamt vs. ERC und PTCD) vor Intervention

#### 4.6 Einfluss der antiinfektiven Therapie auf das C-reaktive Protein (bei Patient\*innen mit *wahrscheinlich* oder *möglich* pathogenen Erregern)

Die Messung des C-reaktiven Proteins (CRP) fand zu zwei Zeitpunkten statt. Einerseits wurde der Parameter vor dem Eingriff, das heißt am Tag des Eingriffs bis maximal 24 Stunden davor erhoben. Andererseits wurde das CRP nach dem Eingriff bis maximal 72 Stunden danach erfasst, wobei in diesem Zeitintervall der Wert, der zeitlich am weitesten vom Zeitpunkt der Intervention entfernt lag, gewählt wurde. Der Zeitpunkt der CRP-Erhebung nach dem Eingriff war abhängig von der Verweildauer der Patient\*innen, sodass die Anzahl der Bestimmungen geringer war als vor dem Eingriff. Insgesamt wurden bei 101 Patient\*innen mit *wahrscheinlich* oder *möglich* pathogenen Erregern der Parameter CRP erhoben. 121 CRP-Bestimmungen fanden vor dem Eingriff statt und 95 nach dem Eingriff, wobei es doppelte ( $n = 16$ ) und dreifache ( $n = 2$ ) Bestimmungen gab. In den Subgruppen (Abbildung 14) wurden die CRP-Werte gemittelt vor und nach dem Eingriff verglichen, wobei ausnahmslos in jeder Subgruppe die CRP-Werte nach der Intervention höher als vor der Intervention waren.

Ergebnisse

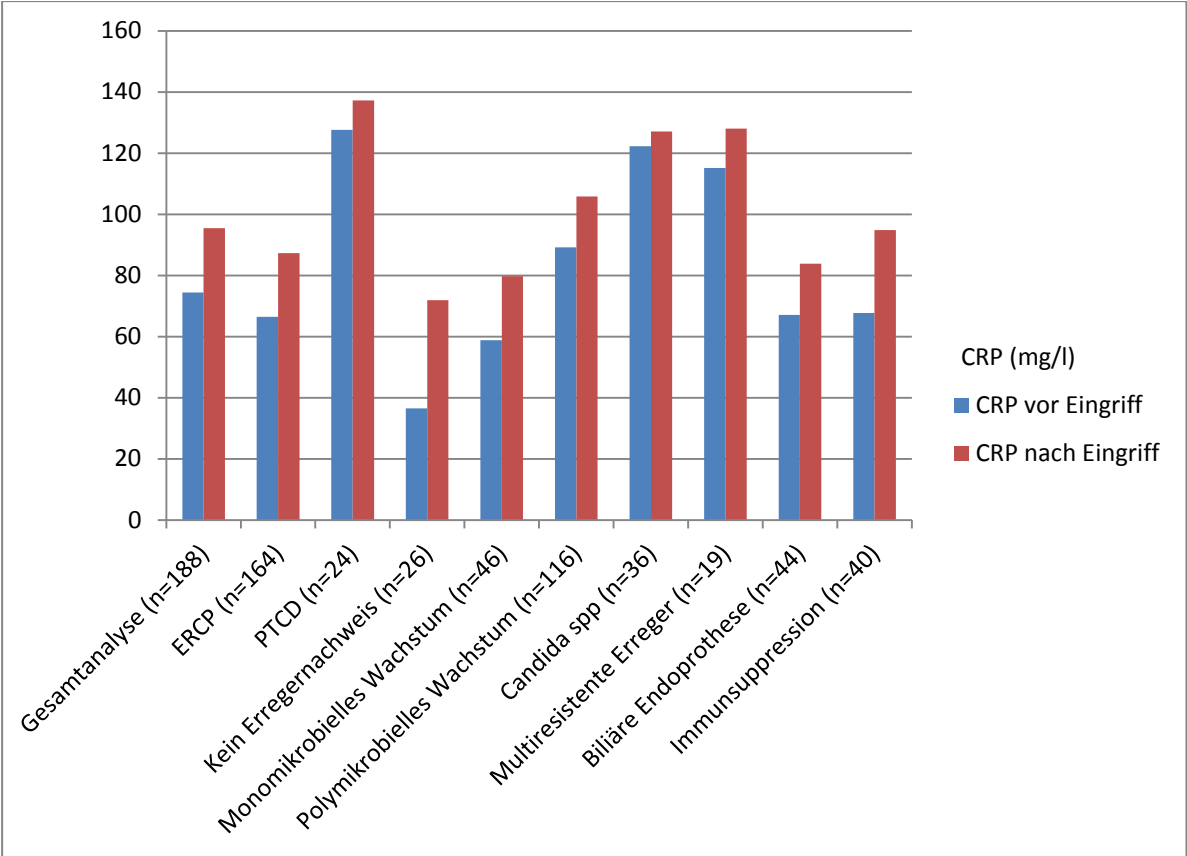


Abbildung 15: CRP Subgruppenanalyse vor und nach Intervention

Tabelle 6: Wirksamkeit antibiotischer Therapie *möglich* und *wahrscheinlich* pathogener Erreger

<b>Pathogenität</b>			
<b><i>wahrscheinlich</i></b>			
	Antibiotikum wirksam	17	14
	Erreger ohne Antibiotikum	48	30
	Intrinsische/erworbene Resistenz	11	10
<b><i>möglich</i></b>			
	Antibiotikum wirksam	2	2
	Erreger ohne Antibiotikum	12	9
	Intrinsische/erworbene Resistenz	31	30

Die CRP-Mittelwerte wurden vor und nach dem Eingriff innerhalb der folgenden drei Gruppen verglichen. In der Gruppe, in der die Erreger sensibel gegenüber der antiinfektiven Therapie waren, fiel das CRP von 137 mg/l ( $\pm$  83 mg/l) vor dem Eingriff auf 125,8 mg/l ( $\pm$  79 mg/l) (95% Konfidenzniveau [0.016, 1.302]; P-Wert < 0,045) nach dem Eingriff. In den Gruppen mit intrinsischer und/oder erworbener Resistenz sowie ohne antibiotische Behandlung stieg das CRP nach dem Eingriff an. In der Gruppe mit intrinsischer oder extrinsischer Resistenz der Erreger gegenüber dem Antiinfektivum zeigte sich ein CRP-Anstieg von 98,2 mg/l ( $\pm$  85 mg/l) auf 107,2 mg/l ( $\pm$  80 mg/l) (95% Konfidenzniveau [0.605, 1.052]; P-Wert < 0,001). Bei den Patient\*innen mit Erregern ohne Antibiotikum stieg das CRP von 54 mg/l ( $\pm$  52 mg/l) auf 76,6 mg/l ( $\pm$  58 mg/l) an (95% Konfidenzniveau [0.440, 0.849]; P-Wert < 0,001). Bei Patient\*innen ohne Erregernachweis stieg das CRP von 36,5mg/l auf 71,6 mg/l.

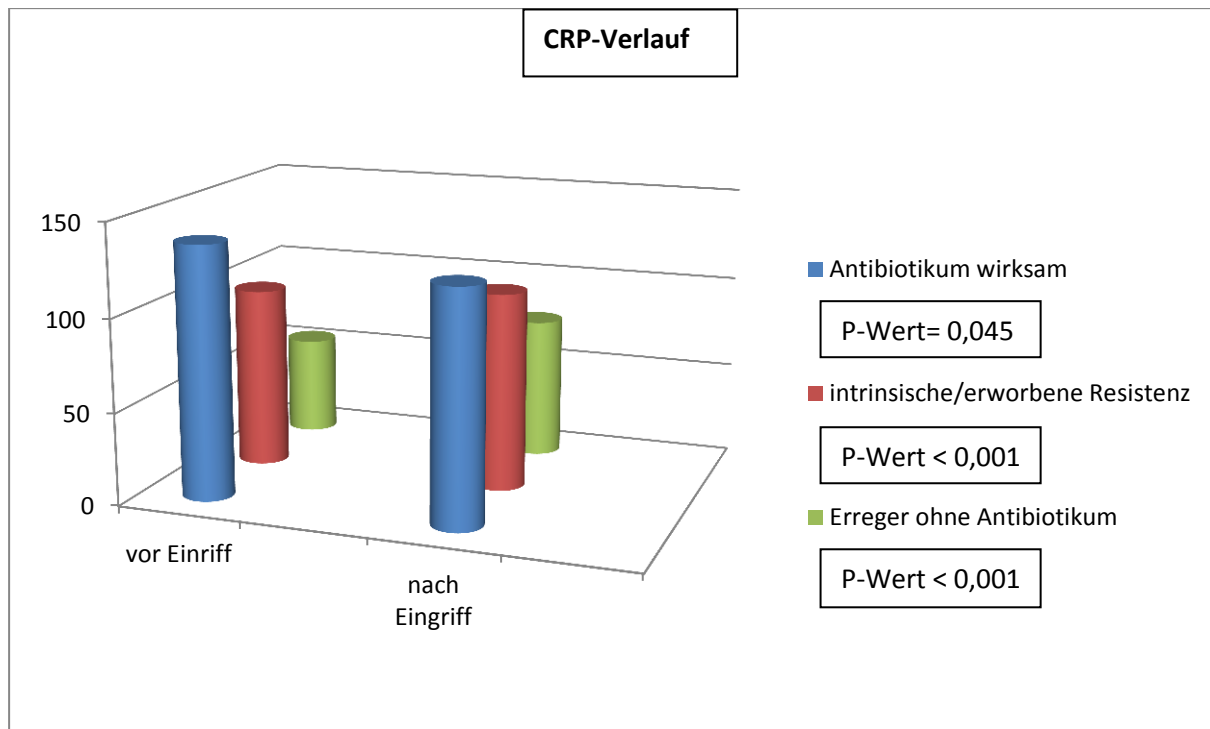


Abbildung 16: CRP *möglich* und *wahrscheinlich* pathogener Erreger vor und nach Intervention je nach Wirksamkeit der antibiotischen Therapie

#### 4.7 Übereinstimmung Gallematerial und Blutkultur

Es wurden insgesamt 53 Blutkulturen von 41 Patient\*innen vor und/oder nach dem Eingriff bei 44 Interventionen entnommen. Bei 9 Interventionen fand die Blutkulturentnahme sowohl vor als auch nach dem Eingriff statt. 32 Mal waren die Blutkulturen positiv (60,38%). Als Kriterium für die Übereinstimmung von Galle- und Blutkulturen wurde mindestens ein übereinstimmender Erreger angesetzt. Daraus ergab sich eine Übereinstimmung bei 24 (45,28%) Blutkulturen mit den assoziierten Gallekulturen. Es wurden 39 Erreger im Rahmen der Blutkulturen detektiert (im Mittel 0,9 Erreger pro Blutkultur). Es wurden mehr gramnegative ( $n = 23$ ; 59%) als grampositive ( $n = 14$ ; 36%) Erreger detektiert. Zudem konnten *Candida* spp. ( $n = 2$ ; 5%) identifiziert werden. In der Mehrzahl wurden *Escherichia coli* ( $n = 14$ ; 36%) und Enterokokken ( $n = 8$ ; 21%) detektiert.

Im Beobachtungszeitraum wurde die antiinfektive Therapie häufiger aufgrund der Befunde der Gallekulturen ( $n = 26$ ) adaptiert und seltener aufgrund von Blutkulturen ( $n = 4$ ).

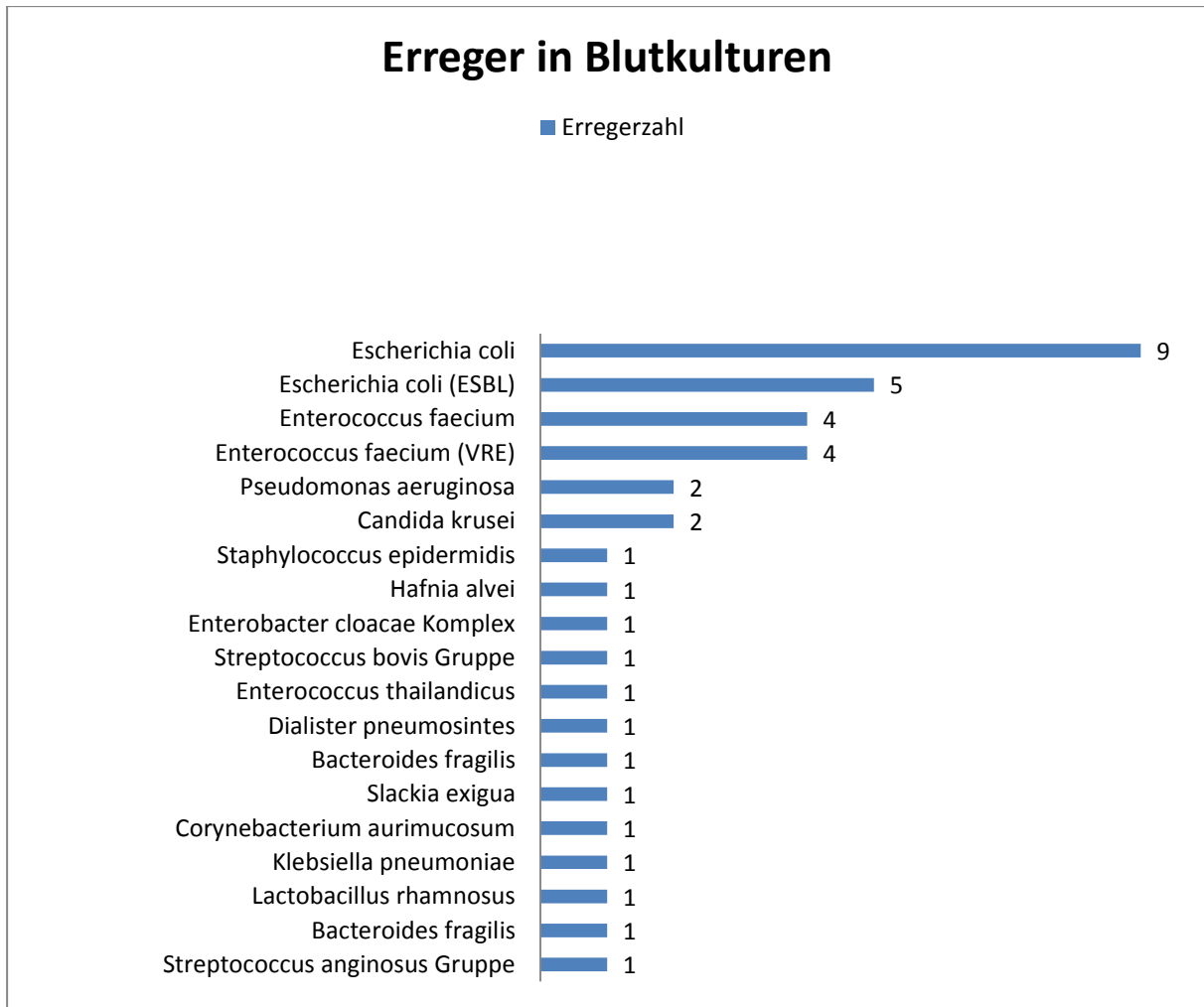


Abbildung 17: Erreger in Blutkulturen

#### 4.8 Klinische Endpunkte

11 Patient\*innen verstarben im Beobachtungszeitraum. Bei 36% (n=4) der Patient\*innen war eine PTCD einliegend. Bei 8 von 11 Patient\*innen lag eine maligne Erkrankung zugrunde. Bei allen Patient\*innen konnte mindestens ein Erreger in den Gallekulturen detektiert werden. Überwiegend lag ein polymikrobielles biliäres Wachstum vor und bei 2 von 11 (18%) der verstorbenen Patient\*innen wurde ein monomikrobielles Wachstum in den Gallekulturen erfasst. Es wurden 5 Mal MRE bei 4 Patient\*innen in den Gallekulturen detektiert. Bei 9 von 11 (82%) Patient\*innen wurde ein Candida spp. detektiert. Einmalig lag eine wirksame antibiotische Therapie vor mit konsekutiver Senkung des CRP nach 2. Intervention und bei zugrundeliegender maligner Erkrankung.

## **4.9 Besondere Patient\*innen-Gruppen**

### **4.9.1 Patient\*innen mit Immunsuppression**

In dieser Studie wurden Gallekulturen von Patient\*innen (n = 40) mit Immunsuppression analysiert. Die Immunsuppression erfolgte aufgrund stattgehabter Organtransplantationen (Lebertransplantation n = 15, Lungentransplantation n = 1) oder autoimmunbedingten Erkrankungen (PSC n = 1, Granulomatose mit Polyangiitis n = 1) oder befanden sich unter laufender Chemotherapie. 43% der multiresistenten Erreger (n = 10) und 17 % der *Candida* spp. (n = 14) wurden bei Patient\*innen unter Immunsuppression detektiert. Bei Patient\*innen mit Immunsuppression war polymikrobielles Wachstum (n = 33) vorherrschend gegenüber monomikrobiellem Wachstum (n = 6). 4 Mal fand kein Erregerwachstum statt. Im Mittel wurden  $2,3 \pm 1,7$  Erreger erfasst. Bei Patient\*innen mit Immunsuppression wurden mehr grampositive als gramnegative Erreger detektiert (n = 47 vs. n = 34).

### **4.9.2 Patient\*innen mit biliärer Endoprothese**

Es wurden Gallekulturen (n = 44) bei 42 Patient\*innen mit biliären Endoprothesen entnommen. Als Vorhandensein biliärer Endoprothesen wurden Patient\*innen definiert, die in den untersuchten Interventionen einen Stentwechsel bzw. eine Stententfernung erhielten. Die Patient\*innen hatten mehr maligne (n = 25) als benigne (n = 17) Grunderkrankungen. Jede Analyse einer Gallekultur -assoziiert mit biliären Endoprothesen- ergab einen Erregernachweis. Davon wurden 5 MRE (13% aller MRE) identifiziert und *Candida* spp. (n = 20, 13%; 36% aller detektierten *Candida* spp.). Zu 89% wurde ein polymikrobielles Wachstum gesehen und zu 11% ein monomikrobielles Wachstum. Insgesamt wurden 151 Erreger stentassoziiert erfasst, entsprechend 35% der Gesamterregerzahl. In den Galleproben bei Patient\*innen mit biliären Stents wurden im Mittel  $3,4 \pm 1,8$  Erreger erfasst. Es konnten mehr gramnegative (n = 69, 46%) als grampositive Erreger (n = 62, 41%) gefunden werden. 59% der gramnegativen Erreger waren Enterobakterien und 59% der grampositiven Erreger waren Enterokokken (siehe Tabelle 6).

Tabelle 7: Erreger biliäre Endoprothesen (n = 44)

<b>Gramnegativ (n = 69)</b>	<b>n</b>	<b>Grampositiv (n = 62)</b>	<b>n</b>
Escherichia coli	12	Streptococcus anginosus Gruppe	6
Escherichia coli (ESBL)	1	Streptokokken vergrünend	4
Enterobacter cloacae Komplex	7	Streptococcus mitis Gruppe	2
Citrobacter freundii Komplex	6	Enterococcus faecium	12
Citrobacter amalonaticus	1	Enterococcus faecium (VRE)	3
Pseudomonas aeruginosa	3	Enterococcus faecalis	12
Klebsiella oxytoca	6	Enterococcus avium	3
Klebsiella pneumoniae	7	Enterococcus durans	2
Bacillus psychrosaccharolyticus	1	Enterococcus gallinarum	2
Proteus mirabilis	3	Enterococcus casseliflavus	1
Proteus vulgaris	3	Enterococcus species	2
Hafnia alvei	1	Granulicatella adiacens	1
Raoultella ornithinolytica	1	Staphylococcus aureus	2
Prevotella nanceiensis	1	Staphylococcus aureus (MRSA)	1
Prevotella buccae	2	Staphylococcus epidermidis	1
Stenotrophomonas maltophilia	1	Bacillus circulans	1
Morganella morganii	3	Clostridium perfringens	6
Bacteroides fragilis	5	grampositive Mischflora	1
Bacteroides vulgatus	1		
Bacteroides species	1	<b>Pilze (n = 20)</b>	<b>n</b>
Bacteroides thetaiotaomicron	1	Candida tropicalis	4
Fusobacterium species	1	Candida krusei	2
Fusobacterium necrophorum	1	Candida albicans	7
		Candida guilliermondii	1
		Candida species	3
		Candida glabrata	1
		Candida lusitaniae	1
		Candida fabianii	1

#### 4.9.3 Patient\*innen mit perkutaner transhepatischer Cholangiodrainage (PTCD)

Bei Patient\*innen mit PTCD (n = 21) -maximal 3 Tage vor Probeentnahme gelegtwurde Gallenmaterial aus der Drainage entnommen. Es erfolgte die Analyse des Gallenmaterials (n = 24) mit Erregernachweis (n = 23) und ohne Erregernachweis (n = 1). Überwiegend wurde polymikrobielles Wachstum (n = 21) im Vergleich zu monomikrobiellem Wachstum (n = 2) beobachtet. Insgesamt wurden 74 Erreger in den mikrobiologischen Analysen des Gallenmaterials via PTCD identifiziert (17% der Gesamterregerzahl), wobei durchschnittlich 3 Erreger pro Patient\*in  $\pm 1,6$  mit einer

## Ergebnisse

Range von 0-7 erfasst wurden. Die malignen Grunderkrankungen (n=18; 75%) überwogen gegenüber den benignen (n = 6; 25%). Es wurden 32% (n = 7) der in der gesamten Studie erfassten multiresistenten Erreger (VRE: n = 4; ESBL: n = 3) detektiert. 38% (n = 21) aller *Candida* spp. waren mit einer PTCD assoziiert.

Hier wurde in 88% eine Mischflora (n = 21) erfasst. Es wurden mehr grampositive (n = 37) als gramnegative (n = 16) Erreger detektiert.

Tabelle 8: Detektierte Erreger ERC vs. PTCD

		ERC	PTCD			ERC	PTCD			ERC	PTCD
	Gram +	175	37	Gram -	144	16	Pilze	35	21		
<b>Kokken</b>	Enterococcaceae	86	23	Neisseriaceae	2	0	Candida spp.	35	21		
	Streptococcaceae	50	4	Veillonellaceae	3	0					
	Staphylococcaceae	16	7								
	Brevibacteriaceae	1	0								
	Micrococcaceae	2	0								
<b>Stäbchen</b>	Clostridiaceae	9	1	Enterobacteriaceae	110	11					
	Bifidobacteriaceae	2	0	Bacteroidaceae	19	1					
	Bacillaceae	2	1	Pseudomonadaceae	7	2					
	Actinomycetaceae	2	0	Moraxellaceae	0	1					
	Lactobacillaceae	5	1	Xanthomonadaceae	2	1					
				Aeromonadaceae	1	0					

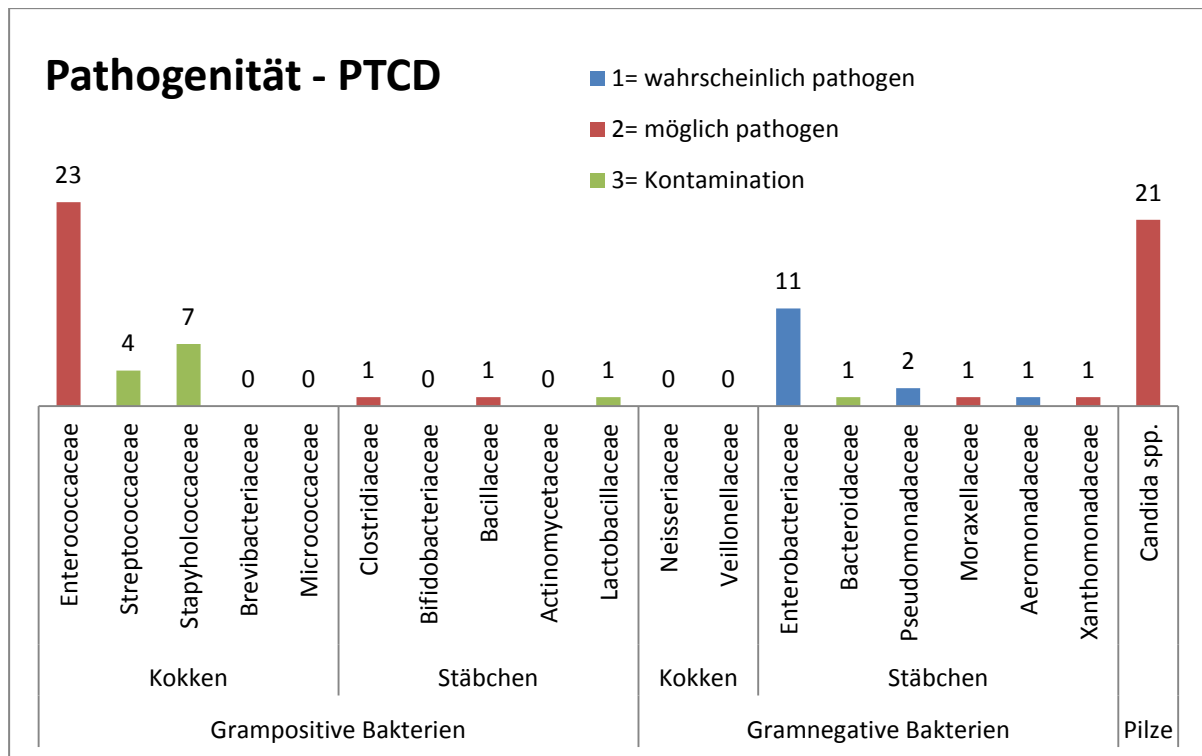


Abbildung 18: Pathogenität PTCD

## 5 Diskussion

Eine Cholangitis stellt eine schwere Erkrankung dar. Sie wird begünstigt durch eine Cholestase jedweder Genese. Zur Behandlung ist es erforderlich, erstens, die Cholestase zu beseitigen und zweitens, eine passende antiinfektive Therapie zu etablieren. Hierfür ist es sinnvoll, über die üblicherweise auftretenden Keime informiert zu sein. Eine zunehmende Resistenzlage erschwert die Therapie.

Die aktuelle Arbeit hat daher prospektiv mithilfe von Gallenwegskulturen von 164 konsekutiven ERCs und 24 PTCDs Daten aus einer Universitätsklinik gesammelt.

Unsere Daten zeigen ein sehr breites Spektrum von Bakterien und Pilzen mit 77 Subspezies.

Ungelöst bleibt das Problem, ob die nachgewiesenen Keime tatsächlich aus der Gallenflüssigkeit stammen, oder ob sie aus dem Oropharynx oder Oesophagus im Rahmen der Endoskopie eingetragen wurden und daher eine Komplikation im Rahmen der ERCP darstellen.

Die Breite des bakteriellen Spektrums erschwert eine antibiotische Therapie erheblich. Allerdings bleibt es unklar, ob immer auch alle Erreger behandelt werden müssen. Liegt in einer gleichzeitigen Blutkultur derselbe Erreger vor, ist die Frage vergleichsweise einfach zu beantworten. Dies wird allerdings nur in Ausnahmefällen zu beobachten sein. Die „Selbstreinigungskräfte“ der Gallenwege, insbesondere der Abfluss sowie die eingangs beschriebenen immunologischen Mechanismen können mutmaßlich in vielen Fällen zu einer Keimsanierung beitragen, sofern nur ein hinreichender Abfluss geschaffen werden konnte.

### 5.1 Pathogenitätseinteilung

Die Einteilung entsprechend der Pathogenität erfolgte zur Differenzierung der Kontamination bzw. das iatrogene Einbringen von Erregern des Oropharynx und des oberen Gastrointestinaltraktes in das biliäre System durch Endoskope. Die Enterokokken wurden nach mikrobiologischem Ermessen als *möglich* pathogene Erreger eingestuft, während die Enterobakterien als *wahrscheinlich* pathogene Erreger befunden wurden.

Auffällig ist die hohe Detektionsrate der Enterokokken in der aktuellen Studie, jedoch auch in vorangegangenen Studien. Ein Erklärungsansatz bietet die bakterielle Translokation bei Cholestase wie eingangs beschrieben (22). Letztlich kann die Frage der Kontamination nicht gänzlich geklärt werden.

## **5.2 Das Patient\*innen-Kollektiv**

In der vorliegenden Studie waren bei einer konsekutiven Gruppe von Patient\*innen mehr benigne (n = 97, 64%) im Vergleich zu malignen (n = 54, 36%) Grunderkrankungen Anlass für eine ERC oder PTC. Eine vergleichbare Verteilung der benignen und malignen Grunderkrankungen zeigten auch weitere Studien. In einer Studie wurden insgesamt 91 Patient\*innen eingeschlossen mit mehr benignen (n = 79) als malignen Erkrankungen (n = 12) (48).

### **5.2.1 Positive Gallekulturen**

Im gewonnenen Gallenmaterial wurde bei 162 von 188 Eingriffen (86%) mindestens ein Erreger identifiziert. Mit 86% positiven Gallekulturen beim untersuchten Patient\*innen-Kollektiv, ist der prozentuale Anteil vergleichbar mit vorangegangenen Studien (45)(50)(53)(54). Die Ergebnisse differieren und in weiteren Studien fielen die positiven Gallekulturen geringer aus (48)(49)(51). Bei selektionierten Patient\*innen mit Cholangitis zeigten sich die mittels ERC gewonnenen Galleproben sogar zu 97% (n = 90) positiv (54). In einer umfangreichen Beobachtungsstudie wurden bei 744 Patient\*innen 1401 ERCs durchgeführt aufgrund von Lebertransplantation (33%), primär sklerosierende Cholangitis (15%), ausschließlich Choledocholithiasis (11%), maligner Obstruktion (25%) oder anderer Erkrankungen (16%). Bei allen Patient\*innen wurden Galleproben entnommen. Dabei wiesen 71,6% der Gallekulturen ein mikrobielles Wachstum auf (50).

Die Differenz der Anzahl positiver Gallekulturen ergibt sich am ehesten aus der Selektion der eingeschlossenen Patient\*innen, insbesondere der zugrundeliegenden Erkrankung.

### **5.2.2 Keimspektrum nach Gramfärbung**

In dieser Studie konnten mehr grampositive (n=212, 50%) als gramnegative Erreger (n=160, 37%) detektiert werden (212 vs. 160). Bei den grampositiven Bakterien waren primär die Kokken vertreten und bei den gramnegativen Bakterien vor allem die Stäbchen.

In einem Review von 1998 wurden in den zugrundeliegenden Studien mehr gramnegative als grampositive Bakterien erfasst (6). Auch aktuellere Studien kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass mehr gramnegative als grampositive Bakterien identifiziert wurden (45)(46)(48)(49)(51)(91). Gotthard et al. (50) bestimmten insgesamt mehr grampositive (57%) als gramnegative (24%) Erreger in den

Gallekulturen (n = 180). Überwiegend wurden *Enterococcus* spp. isoliert (40%). Alpha- und beta-hämolytische Streptokokken wurden in 21% und Koagulase-negative Staphylokokken in 13% der Proben gefunden. Die gramnegativen Spezies setzten sich aus *E. coli* (10%), *Klebsiella* spp. (4%) *Enterobacter cloacae* (2%) und anderen gramnegativen Erregern zusammen. Eine weitere Studie aus Deutschland mit großem Patient\*innen-Kollektiv und umfangreich entnommenen Gallekulturen (n = 1150) verzeichnete ebenso mehr grampositive als gramnegative Isolate (53). Die hauptsächlich detektierten Erreger waren *Enterococcus* spp (33%) und *Escherichia coli* (12%). Wie in einer kürzlich erhobenen Studie waren gramnegative *Enterobacter* und grampositive Enterokokken in den Gallekulturen nahezu gleichverteilt (109 vs. 121) (58).

In der Subgruppenanalyse wurden bei Patient\*innen mit PTCD und Immunsuppression mehr grampositive (PTCD: n = 37, 52%; Immunsuppression: n = 47, 51%) als gramnegative (PTCD: n = 16, 23% Immunsuppression: n = 34, 37%) Erreger detektiert. In anderen Studien konnten grampositive Enterokokken auch häufiger bei Patient\*innen mit Gallenwegsstent (90%) als bei Patient\*innen ohne Stent nachgewiesen werden (43). Dies stützend wurden in einer prospektiven Kohortenstudie die Besiedlung von Plastikstents von 120 Patient\*innen mit biliären Strikturen (35% maligne und 65% benigne) analysiert. 95 verschiedene Bakterienspezies wurden detektiert und am häufigsten grampositive Enterokokken (79.3%) und gramnegative Enterobakterien (73.7%) nachgewiesen (57). Hingegen wurden in der vorliegenden Studie bei einliegender biliärer Endoprothese etwas mehr gramnegative (n = 69, 46%) als grampositive Erreger (n = 62, 41%) gefunden. Allerdings wurden prozentual gleichverteilt Enterobakterien und Enterokokken detektiert übereinstimmend mit den vorbeschriebenen Studien.

### **5.2.3 Monomikrobielles Wachstum**

Es fand 46 Mal monomikrobielles Wachstum statt (11%), wobei die Materialgewinnung bei ERCP (n = 44, 96%) gegenüber PTCD (n = 2, 4%) überwog. Die benignen (n = 33; 72%) überwogen gegenüber den malignen (n = 13; 28%) Indikationen zur Intervention. In einer Studie, in der Galleproben von Patient\*innen mit Cholelithiasis -entsprechend einer benignen Interventionsindikation- entnommen wurden, beobachtete man ebenfalls überwiegend monomikrobielles Wachstum (94%) (49). Es wurden mehr grampositive (n = 35, 76%) als gramnegative (n = 10, 22%) Erreger detektiert. In einer Studie mit vergleichbarem Studiendesign zeigte

sich, dass grampositive und gramnegative Bakterien bei monomikrobiellen Gallekulturen gleich häufig verteilt waren (48% vs. 46%) (45). Zudem wurden hier u.a. benigne biliäre Strikturen ( $p = 0.02$ ) als signifikantes Patient\*innen-Charakteristikum für monomikrobielles Wachstum ausgemacht (45).

Einmalig wurde ein *Candida* spp. (2%) erfasst. Vier der 46 detektierten Erreger waren multiresistent und machten 9% des monomikrobiellen Wachstums aus. Dies entsprach 18% der insgesamt identifizierten, multiresistenten Erreger. Bei fünf von 46 monomikrobiellen Befunden waren biliäre Endoprothesen einliegend, wobei dies 13% der Analysen von Patient\*innen mit biliärem Stenting ausmachte. Die Abwesenheit biliärer Endoprothesen konnte als signifikantes Patient\*innen-Charakteristikum bei Detektion monomikrobiellen Wachstums identifiziert werden (45). Entgegen der Feststellung, dass monomikrobielles Wachstum mit klinischer Relevanz einherging (59), spiegelte sich dies in der klinischen Vorgehensweise entsprechend der Unterlassung einer antibiotischen Therapie in 59% der Fälle bei monomikrobiellem Wachstum nicht wieder. Bei 41% der Fälle wurde eine antibiotische Therapie etabliert, wobei eine intrinsische und extrinsische Resistenz gegenüber den gewählten Antiinfektiva überwog, ohne Umstellung oder Eskalation der etablierten antibiotischen Therapie. Der Umgang mit der antiinfektiven Therapie sowie nur bei 5/46 Analysen vorkommenden biliären Stents -in dieser Studie- suggerieren, dass monomikrobielles Wachstum mit einer geringen klinischen Relevanz einherging.

#### **5.2.4 Polymikrobielles Wachstum**

In dieser Studie fand mehr polymikrobielles ( $n = 116$ , 62%) als monomikrobielles Wachstum ( $n = 46$ , 24%) statt. Auch in einer Studie mit Routine Galleprobenentnahmen bei einem heterogenen Patient\*innen-Kollektiv war ein vermehrtes polymikrobielles Wachstum (67%) der Gallekulturen im Vergleich zu monomikrobiellem Wachstum (33%) zu verzeichnen (45).

In der vorliegenden Studie wurde das Gallematerial via ERC ( $n = 95$ , 82%) und PTCD ( $n = 21$ , 18%) gewonnen. Dies machte 88% der PTCDs aus. Die PTCD-Anlage war überwiegend mit malignen Indikationen ( $n = 18$ ; 75%) assoziiert. Dementsprechend waren PTCD-Anlagen als Ultima Ratio meist verbunden mit schweren klinischen Verläufen, wenn die Entlastung der Gallenwege mittels ERC nicht möglich war. Dies widerspiegelnd verstarben 19% der Patient\*innen ( $n = 4$ ) mit einliegender PTCD im Beobachtungszeitraum. Die Assoziation von polymikrobiellem

Wachstum mit schweren klinischen Verläufen wurde ebenso in einer Studie aus dem Jahr 1995 aufgezeigt (61).

In einer Studie, in die 93 Patient\*innen mit Cholangitis eingeschlossen wurden, zeigten sich bei 97% positive Gallekulturen, von denen 38% ein monomikrobielles Wachstum aufwiesen (54). Auch weitere Studien eruierten polymikrobielles Wachstum als Charakteristikum von Cholangitiden (64)(61)(65).

Biliäre Endoprothesen spielten bei 39/116 Eingriffen (34%) mit polymikrobiellem Wachstum eine Rolle. Dies entsprach 87% der Analysen von Patient\*innen mit biliären Endoprothesen. Die Assoziation von polymikrobiellem Wachstum wurde in weiteren Studien beschrieben. So kamen polymikrobielle Infektionen häufiger bei Patient\*innen mit Gallenwegsstenose (90%) vor (43). Biliäre Stents waren in einer anderen Studie als einziger Faktor signifikant assoziiert mit polymikrobiellem Wachstum (83%;  $p = 0.007$ ) (54). Zudem zeigte sich polymikrobielles Wachstum in nahezu allen untersuchten Stents. Die am häufigsten detektierten Erreger waren Enterokokkus spp (74%), E. coli (62%) und Klebsiella spp (58%). E. coli wurde häufiger bei Patient\*innen mit benignen als mit malignen Erkrankungen (78% vs. 43%,  $p < 0.05$ ) gefunden (66). In einer weiteren Studie, die extrahierte Stents mikrobiologisch untersuchte, dominierte ebenso eine polymikrobielle Kolonisation (95.8%,  $p < 0.001$ ). Folgende Erreger wurden übereinstimmend mit (66) am häufigsten gefunden: Enterococcus spp. (79.3%), Enterobacteriaceae (73.7%) und Candida spp. (55.9%) (57).

Es konnten 382 Erreger (89% des gesamten Erregerspektrums) bei den Analysen mit polymikrobiellem Wachstum detektiert werden. Davon waren 177 (46%) grampositive, 150 (39%) gramnegative Erreger und 55 (15%) Candida spp. Diese Ergebnisse decken sich mit der Verteilung in anderen Studien (66)(57). 91% ( $n = 20$ ) der multiresistenten Erreger wurden im Rahmen polymikrobiellen Wachstums identifiziert. Aufgrund dieser Ergebnisse lässt sich eine klinische Relevanz bei polymikrobiellem Wachstum vermuten.

### **5.2.5 Fungales Wachstum**

Innerhalb eines Jahres bei konsekutiven Patient\*innen mit Indikation zur ERC/PTC wurden 13% Candida spp. detektiert. In einer Studie mit ähnlichem Studiendesign, gehörten 10% der Isolate der Candida Spezies an (45). In einer anderen Studie wurden Patient\*innen eingeschlossen, die eine endoskopische Intervention bei biliärer Komplikation nach orthotoper Lebertransplantation erhielten. Insgesamt

zeigten 18% der Proben ein Pilzwachstum. Davon machte *Candida albicans* 16 % aus (50). In einer retrospektiven Studie, in der die Gallekulturen von 348 Patient\*innen mit Cholangitis untersucht wurden, konnten zwei *Candida* spp.-Isolate gewonnen werden (51). Die vorliegende Studie erbrachte ausschließlich *Candida* spp. (n = 56) bei 30 Patient\*innen in den mikrobiologischen Analysen. Bei 27% der Patient\*innen mit Candidiasis fanden mehrfache, da heißt zwei- bis dreimalige Interventionen im Beobachtungszeitraum statt. *Candida albicans* (n = 22, 39% aller Fungi) und *tropicalis* (n = 10) wurden am häufigsten erfasst. In mehreren Studien wurde auch Pilzwachstum in den gewonnenen Gallekulturen gesehen. Je nach Patient\*innen-Charakteristika differierte der Anteil des Pilzwachstums. In allen analysierten Studien wurden *Candida* Spezies gefunden, wobei andere Pilze nicht isoliert werden konnten (50). Eine Studie, in der Patient\*innen mit primär und sekundär sklerosierender Cholangitis mikrobiologisch verglichen wurden, konnten auch nicht-*albicans* *Candida* Spezies isoliert werden. Dies geschah signifikant häufiger bei SSC ( $p < 0.05$ ) (52). Die Detektion von *Candida* spp. war überwiegend assoziiert mit Vorhandensein von PTCDs (n = 14 Patient\*innen; 58% der Patient\*innen mit PTCD) und oder biliären Endoprothesen (n = 13 Patient\*innen). Als unabhängige Risikofaktoren für biliäre Candidiasis wurden das Patient\*innen-Alter und die endoskopische Papillotomie ( $p < 0.05$ ) ausgemacht bei einer Detektion von *Candida* spp. von 29,9% der Galleproben (68)(53). Weitere Charakteristika wurden mit dem Vorhandensein von *Candida* spp. assoziiert. Dazu gehören klinische sowie laborchemische Zeichen einer Cholangitis (C-reaktives Protein 34.5-51.2 vs. 52.9-59.7;  $p < 0.001$ ), vorangegangene endoskopische Intervention und Immunsuppression (53). Im Rahmen der mikrobiologischen Analyse mittels ERC gewonnener Gallekulturen wurden 35 (62,5%) *Candida* spp. und mittels PTCD 21 (37,5%) *Candida* spp. identifiziert. Bei den Patient\*innen lagen mehr maligne (n = 19) als benigne (n = 11) Erkrankungen zugrunde. Lübbert C et al. fanden zudem in 32.9% der Isolate azol-resistente *Candida* Spezies in den untersuchten biliären Endoprothesen. *Candida* Spezies wurden häufiger bei Patient\*innen erfasst, die zuvor eine verlängerte antibiotische Therapie erhalten hatten, sodass sich hier der Verdacht auf eine Selektionierung zugunsten von *Candida* spp. ergab (57). In den Proben, in denen *Candida* identifiziert wurden, konnten im Mittel mehr Erreger nachgewiesen werden als im analysierten Gesamtmaterial ( $3,5 \pm 1,4$  vs.  $2,37 \pm 1,70$ ,  $P = 0,048$ ). Dies ging mit einer statistischen Signifikanz einher.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denen weiterer Studien vergleichend, scheint die Detektion von Candida mit biliär einliegendem Fremdmaterial assoziiert zu sein. Auch in Anbetracht der überwiegend malignen Interventionsindikationen scheint eine Candidiasis mit einer klinischen Relevanz einherzugehen.

### **5.2.6 Resistenzen und multiresistente Erreger (MRE)**

Bei 14 von 151 Patient\*innen (9%) mit benignen (n = 8) und malignen (n = 6) Grunderkrankungen erfolgten 19 mikrobielle Analysen mit Identifikation von multiresistenten Erregern (n = 21). MRE machten 0,5% der gesamten detektierten Erreger (n=428) aus. Insgesamt wurden folgende multiresistente Erreger (n = 22) detektiert: Enterococcus faecium VRE (n = 14), ESBL-produzierende Escherichia coli (n = 6), ESBL-produzierende Klebsiella oxytoca (n = 1) und MRSA (n = 1). In einer Studie wurden Gallekulturen von Patient\*innen untersucht, die endoskopisch therapiert wurden aufgrund von biliären Komplikationen nach Lebertransplantation. Es wurden MRE bei 21 von 180 Galleproben (12%) detektiert (50). Hier umfassten MRE die folgenden:

1% Vancomycin-resistente (VRE) Enterococcus faecalis, 1% ESBL-produzierende E. coli und 7% Enterococcus faecium Stränge, die nur gegenüber Vancomycin, Linezolid, oder anderen Reserveantibiotika sensibel waren. In weiteren Studien lag der MRE-Nachweis über dem in der vorliegenden Studie. In der Studie von Kwon JS et al. (78) waren ESBL-produzierende E. coli die häufigste Ursache für akute Cholangitiden. Auch bei Shenoy et al. (51) waren 66 bis 73% der Escherichia coli- und Klebsiellen-Isolate ESBL-Produzenten. 2017 isolierten Reuken PA et al. (65) MRE aus den Galleproben bei 24 von 83 Proben, sodass bei 29% der Patient\*innen MRE vorlagen.

29% der Patient\*innen mit MRE hatten eine einliegende PTCD und 38% waren stentassoziiert. Multiresistente Erreger kamen häufiger im Rahmen von polymikrobiellem Wachstum (n = 19, 91%) als bei monomikrobiellem Wachstum (n = 2, 9%) vor. Im Mittel konnten  $3 \pm 1,3$  Erreger in den Galleproben mit MRE nachgewiesen werden. Negm et al. (45) analysierten 689 Mikroorganismen beobachteten eine verminderte Wirksamkeit oder hohe Resistenz gegenüber Cefuroxim (69%), Ampicillin/Sulbactam (51%) und Ampicillin/Clavulansäure (47%). Insbesondere Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecium und Enterobacter cloacae wurden außerhalb des Wirksamkeitsspektrums oder mit hohem Resistenzprofil erfasst (45). Kaya et al. (48) beobachteten die Wirksamkeit

gegenüber eines breiten Erregerspektrums und geringe Resistenzentwicklung bei Meropenem, Amikacin und Imipenem. In der vorliegenden Studie wurden keine Resistenzen gegenüber Meropenem, Imipenem/Cilastatin, Daptomycin und Linezolid detektiert.

Im Rahmen einer Cholangitis-Studie auf den Philippinen suggerierten die Antibiogramme die Sensibilität gegenüber Imipenem/Cilastatin (100%), Meropenem (100%), Amikacin (90-100%), Cefepim (75-100%), Ceftriaxon (75-100%), Gentamicin (67-100%) und Piperacillin/Tazobactam (50-100%). Diese waren die wirksamsten Antiinfektiva gegenüber den am häufigsten erfassten gramnegativen Bacilli und Enterobacteriaceae der Studie (46).

Auch bei Kwon JS et al. (78) war Imipenem in vitro über den gesamten Beobachtungszeitraum das effektivste Antibiotikum. Bei Basioukas et al. (66) wiesen *E. coli* 34% und *Pseudomonas* spp. 50% Resistenzraten gegenüber Chinolonen/Gyrasehemmern auf. *Enterobacter* spp. exprimierten in 35 % eine AmpC Derepression. *Enterococcus* spp, *Klebsiella* spp. und *Pseudomonas* spp. wiesen geringe Resistenzraten auf. Kruis T et al. (58) detektierten antibiotische Resistenzen bei mehr als 20% der Enterobakterien gegenüber Fluorochinolone, Cephalosporine und Acylaminopenicilline, jedoch nicht für Carbapeneme (< 2%).

Voigtländer T et al. (52) schlossen 2015 72 kritisch kranke Patient\*innen mit sekundär sklerosierender Cholangitis (SSC-CIP) und 97 Patient\*innen mit primär sklerosierende Cholangitis (PSC) in ihre prospektive Studie über einen Beobachtungszeitraum von 2010 bis 2013 ein. Die Patient\*innen mit SSC-CIP wiesen ein signifikant unterschiedliches mikrobiologisches biliäres Profil auf. *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* und nicht-albicans *Candida* species wurden häufiger bei SSC-CIP gefunden im Vergleich zu PSC- Patient\*innen ( $p < 0.05$ ). Patient\*innen mit SSC-CIP zeigten eine signifikant höhere Inzidenz von resistenten bzw. multiresistenten Organismen in den Galleproben ( $p < 0.001$ ). 2016 untersuchten Lübbert C et al. (57) die epidemiologischen Aspekte und Resistenzmuster bakterieller sowie fungaler Besiedlung biliärer Plastik-Endoprothesen in einer prospektiven Kohortenstudie. Die Plastikstents von 120 Patient\*innen mit biliären Strikturen (35% maligne und 65% benigne) wurden analysiert. Vancomycinresistente Enterokokken (VRE) machten 13.7%, ESBL-produzierende Enterobakterien mit Koresistenz gegen Ciprofloxacin 13,9% und azol-resistente *Candida* Spezies 32.9% der Isolate aus. Schneider J et al. (56) zeigten

2014 mittels logistischer Regressionsanalyse, dass die Wahrscheinlichkeit einen Ceftriaxon-resistenten Enterobacteriaceae zu erwerben vier Mal höher bei Patient\*innen war, die eine biliäre Endoprothesenversorgung erhielten ( $p = 0.039$ ). Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobakterien (CRE) stellen aufgrund ihrer hohen Morbidität und Mortalität weltweit eine wachsende Bedrohung für Lebertransplantatempfänger (LTR) dar, vor allem bei Nachweis von *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-bildenden Erregern (79).

In der vorliegenden Untersuchung wurden die häufigsten Resistenzen gesehen bei (in absteigender Reihenfolge aufgeführt) Ampicillin ( $n = 134, 31,3\%$ ), Ampicillin/Sulbactam ( $n = 80, 18,7\%$ ), Cefuroxim ( $n = 62, 14,5\%$ ) und Imipenem (ohne Cilastatin) ( $n = 40, 9,5\%$ ) (siehe Tabelle 8 im Anhang). In der vorliegenden Studie erfolgten 6 Mehrfach-Galleentnahmen im Beobachtungszeitraum bei 14 Patient\*innen mit MRE. Eine höhere Anzahl biliärer Interventionen (PTC/ERC) war assoziiert mit geringerer antibiotischer Sensibilität (56). Die Wahrscheinlichkeit der Sensibilität reduzierte sich pro biliärem Eingriff gegenüber Ampicillin um 2%, Ampicillin/Sulbactam um 2%, Ceftriaxon um 4% Quinolonen/Fluorchinolonen um 6% und Co-Trimoxazol um 3%. Das Alter, das Geschlecht und die Art der biliären Intervention stellten keine signifikante Kausalität für die Entwicklung antimikrobieller Resistenz dar. Schlussfolgernd wurde die Therapie mittels biliären Endoprothesen als Risikofaktor für vermehrte antimikrobielle Resistenzen bei Patient\*innen mit akuter Cholangitis identifiziert, insbesondere bei denen, die mehrfache Interventionen vor dem Auftreten der Cholangitis hatten (56). In einer Studie aus dem Jahr 2016 wurden in 11,3% aller Galleproben MRE gefunden und waren mit klinischen und laborchemischen Zeichen einer Cholangitis assoziiert (53). Hier hingegen wurde das Alter als Risikofaktor für vermehrte antimikrobielle Resistenzen beschrieben (53). Vorausgegangene endoskopische Interventionen und ein supprimierter Immunstatus wurden als Risikofaktoren für den Nachweis von MRE identifiziert. Schlussfolgernd waren multiresistente Erreger und Pilze ein sich entwickelndes Problem bei Cholangitis insbesondere immunkompromittierter Patient\*innen (53). Dies stützend wurde ein höheres Risiko für Infektionen mit multiresistenten Erregern bei Patient\*innen nach orthotoper Lebertransplantation ( $p = 0.01$ ) gesehen (45).

In vorangegangenen Studien wurden Risikofaktoren für die Isolation von MRE aus Gallekulturen identifiziert. So konnten Kruis T et al. (58) zusätzlich den MRE-

Trägerstatus, umfangreiche Komorbiditäten und biliäre Stenosen als Risikofaktoren für MRE. ausmachen.

In der vorliegenden Studie waren Patient\*innen mit MRE 6 Jahre älter ( $70 \pm 11$  Jahre) als das Durchschnittsalter ( $64 \pm 12$  Jahre) aller untersuchter Patient\*innen, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $P = 0,075$ ).

### **5.3 Besondere Patient\*innen-Gruppen**

#### **5.3.1 Patient\*innen mit biliären Endoprothesen**

In der durchgeführten Studie wurden Gallekulturen ( $n = 44$ , 23% aller Untersuchungen) bei 42 Patient\*innen mit biliären Endoprothesen im Beobachtungszeitraum entnommen. Die Patient\*innen hatten mehr maligne ( $n = 25$ ) als benigne ( $n = 17$ ) Grunderkrankungen. Es konnten mehr gramnegative ( $n = 69$ , 46%) als grampositive Erreger ( $n = 62$ , 41%) gefunden werden. 13% aller MRE (*Enterococcus faecium* (VRE):  $n = 3$ ; *Staphylococcus aureus* (MRSA):  $n = 1$ ; *Escherichia coli* (ESBL):  $n = 1$ ) wurden identifiziert und 36% aller detektierten *Candida* spp. ( $n=20$ ).

In einer prospektiven Kohortenstudie wurden die epidemiologischen Aspekte und Resistenzmuster mikrobieller Besiedelung biliärer Plastikstents untersucht. Die Plastikstents von 120 Patient\*innen mit biliären Strikturen (35% maligne und 65% benigne) wurden analysiert. Die mediane Stentverweildauer betrug 63 Tage. Stentokklusionen traten in 11,5% der malignen und in 13% der benignen Strikturen auf. Bei Vorhandensein einer Stentokklusion ergab sich ein signifikant höheres Risiko zur Entwicklung einer Cholangitis (38.5% vs. 9.1%,  $p < 0.001$ ) (57). Auch Reuken PA et al. (65) erkannten, dass Patient\*innen mit biliären Stents ein erhöhtes Risiko für Sepsis aufgrund von multiresistenten Erregern und Pilzen aufwiesen. Hingegen entwickelte sich in 35% der untersuchten Fälle aus Stentokklusion eine Cholestase mit Cholangitis. So konnte gezeigt werden, dass Stentokklusion nicht unbedingt zu einer symptomatischen biliären Obstruktion führte (80).

Auch in einer späteren prospektiven Studie wurde Sludge der Gallenblase assoziiert mit einem veränderten mikrobiellen Spektrum, einer höheren Anzahl an Mikroorganismen des Gallesekretes sowie einer langen Verweildauer biliärer Stents (80).

Hinsichtlich der detektierten Organismen waren die häufigsten Pathogene Enterococci (79.3%), Enterobacteriaceae (73.7%) und *Candida* spp. (55.9%). Daraus

wurde geschlussfolgert, dass Enterokokken und Candida spezie eine wichtige Rolle bei der mikrobiellen Besiedlung biliärer Stents spielten (57). In einer Studie mit ähnlichem Studiendesign waren Enterococcus spp, E. coli und Klebsiella spp. die am häufigsten mit Stentokklusion assoziierten Organismen (66). In einer Studie, die das Spektrum der Pathogene bei akuter Cholangitis von Patient\*innen mit und ohne einliegender biliärer Endoprothese untersuchten (91), war die Inzidenz der Enterococcus spp. und der Nonfermenter bei den akuten Cholangitis-Episoden mit biliärer Endoprothese signifikant höher als bei akuter Cholangitis ohne biliäre Endoprothese. Insbesondere wurden signifikant häufiger Pseudomonas aeruginosa [27 (16%) vs. 12(8%);  $p = 0.027$ ] und Enterococcus faecium [59 (36%) vs. 34 (23%);  $p = 0.013$ ] bei Patient\*innen mit biliärer Endoprothese isoliert. Die Anwesenheit von biliären Endoprothesen bei Cholangitis fungiert als Surrogatindikator für nosokomiale Pathogene. Daher wurde für Patient\*innen mit einliegenden biliären Stents, die eine akute Cholangitis entwickelten, eine empirische antibiotische Therapie empfohlen, die gegen Enterokokken und ESBL-produzierende Enterobakterien wirksam war (65). Aufgrund weiterer mit der Besiedelung biliärer Endoprothesen assoziierter Erreger sollte die empirische antibiotische Behandlung stentassoziierter Cholangitiden auf Enterokokken, Enterobacteriaceae, Streptokokken, Anaerobier und Candida zielen (57).

Aufgrund dessen empfahlen auch Weber A et al. (91) das Vorhandensein biliärer Endoprothesen bei der Wahl der empirischen antibiotischen Therapie zu berücksichtigen.

Nach multivariabler Analyse zeigte sich das Vorhandensein eines biliären Stents als einziger signifikanter Faktor assoziiert mit polymikrobiellem Wachstum (83% vs.  $p = 0.007$ ) (54). Auch in den Studien von Basioukas P et al. (66) und Lübbert et al. (57) (95.8% vs. 4.2%,  $p < 0.001$ ) dominierte ein polymikrobielles Wachstum.

In der vorliegenden Studie ergab jede Analyse einer Gallekultur -assoziiert mit biliären Endoprothesen- mindestens einen Erregernachweis. Das Alter von Patient\*innen mit einliegender Endoprothese war im Vergleich zum Gesamtkollektiv nicht signifikant ( $P = 0,078$ ). Überwiegend wurde ein polymikrobielles Wachstum (89%) gesehen und zu 11% ein monomikrobielles Wachstum. In den Galleproben bei Patient\*innen mit biliären Stents wurden im Mittel  $3,4 \pm 1,8$  Erreger erfasst. Insgesamt wurden 151 Erreger stentassoziert erfasst, entsprechend 35% der Gesamterregerzahl, obwohl Untersuchungen mit Stentassoziation nur 23% aller

Untersuchungen ausmachten. 77% waren *wahrscheinlich* (n = 52, 39% aller *wahrscheinlich* pathogenen Erreger) und *möglich* (n = 64, 35% aller *möglich* pathogenen Erreger) pathogene Erreger (n = 116, 37% aller *wahrscheinlich* und *möglich* pathogener Erreger). Die überproportional häufigere Erfassung *wahrscheinlich* und *möglich* pathogener Erreger in dieser Subgruppe, suggeriert die Notwendigkeit der Kenntnis des Erregerspektrums zur Etablierung einer gezielten antiinfektiven Therapie im Sinne des Antibiotic Stewardship.

### **5.3.2 Patient\*innen mit perkutaner transhepatischer Cholangiodrainage (PTCD)**

In der vorliegenden Studie wurde bei Patient\*innen mit PTCD (n = 21, 14%) -maximal 3 Tage vor Probeentnahme gelegt- Gallenmaterial aus der Drainage entnommen. Es erfolgte die Analyse des Gallenmaterials (n = 24) mit Erregernachweis (n = 23) und ohne Erregernachweis (n = 1). Hier wurde in 88% eine Mischflora (n = 21) erfasst. Es wurden mehr grampositive (n = 37) als gramnegative (n = 16) Erreger detektiert. Über die Hälfte der isolierten Erreger aus Gallekulturen, insbesondere die grampositiven Organismen sind wahrscheinlich nicht pathogen (59).

In einer Studie wurde Gallenmaterial aus PTCDs analysiert, entnommen zum Zeitpunkt der PTCD-Anlage, 24 Stunden später und nach mehreren Tagen einliegender Drainage (44). Initial wurde ein mikrobiologisches Mischspektrum detektiert, wobei in späteren Entnahmen *Escherichia coli*, Enterokokken, *Klebsiella* und *Bacteroides* Spezies vorrangig erfasst wurden. Die *Candida*-Detektion stieg von initial 15% auf 80% der Fälle nach 24 Stunden, aber fiel später auf 30% ab. Letztlich wurden Erreger initial häufig und bei länger einliegender PTCD regulär gesehen. Bereits 1985 konnte dies für benigne Entitäten in einer Studie gezeigt werden (93). Dies deckte sich mit der polymikrobiellen Tendenz in der vorliegenden Studie und der hohen Erregeranzahl (n = 74, 17% der Gesamterregerzahl). Die vergleichsweise hohe Rate an MRE (n = 7, 32% der gesamten MRE) ist vereinbar mit einer Selektion durch zuvor applizierte antiinfektive Therapien. Auch die nach 24 Stunden erhöhte *Candida*-Detektion war vergleichbar mit den in dieser Studie erfassten *Candida* spp. bis maximal 3 Tage nach PTCD-Anlage.

Klinisch relevante Komplikationen waren während längerer Zeit einliegender Drainage selten und beschränkten sich auf die initiale, invasivere Phase der PTCD. Das konnte in einer aktuelleren Studie aus den Niederlanden bestätigt werden (112).

Auch die Autor\*innen einer 2003 entstandenen Studie (44) konkludierten, dass die Kenntnis des Erregerspektrums wichtig für die Wahl des adäquaten Antiinfektivums ist im Falle einer Komplikation bzw. für anstehende weiterführende Interventionen, z. B. Operationen. Die in der vorliegenden Studie gemessenen CRP-Werte im Rahmen der PTCD-Anlage zeigten die höchsten im Vergleich zu allen weiteren Subgruppen (siehe Abbildung 11).

Im Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie verstarben 36% (n=4) der Patient\*innen, die eine PTCD einliegend hatten. Bereits die Indikation für eine PTCD (maligne 75%, benigne 25%) als Eskalation der Therapie, wobei die Durchführung einer ERCP nicht möglich ist, suggeriert den regelhaften schweren Verlauf der Grunderkrankung. In dieser Studie waren 38% (n = 21) aller *Candida* spp. mit einer PTCD assoziiert. *Candida* spp. scheinen mit Fremdmaterial assoziiert zu sein, ob mittels ERC oder PTCD. Die Anwesenheit polymikrobieller Infektionen wurde als offensichtlichsste Eigenschaft bei chronischen biliären Erkrankungen, iatrogenen Interventionen und Sepsis detektiert v.a. als Mischinfektion aus aeroben und anaeroben Bakterien (64)(61).

### **5.3.3 Patient\*innen mit Immunsuppression**

Bei den Patient\*innen mit Immunsuppression war die Differenz zwischen den CRP-Werten vor und nach der Intervention im Vergleich zu den anderen Subgruppen größer. Das vorherrschende polymikrobielle Wachstum, die Detektion von MRE und *Candida* spp. ließ eine antiinfektive Vortherapie annehmen. Orthotope Lebertransplantation, welche mit einer Immunsuppression einhergeht, wurde als Risikofaktor für bakterielle Kolonisation der Gallenwege identifiziert (45). In einer Studie mit Patient\*innen nach Lebertransplantation wurden MRE bei 21 von 180 Galleproben (12%) detektiert (50). Multiresistente Erreger sind ein sich entwickelndes Problem bei Cholangitis insbesondere immunkompromittierter Patient\*innen (53).

„Erschwerend kommt hinzu, dass immunsupprimierte Patienten aufgrund häufiger Krankenhausaufenthalte und/oder antibiotischer Vortherapien oft mit multiresistenten Erregern (MRE) kolonisiert sind“ (27). In der vorliegenden Arbeit wurden mehr grampositive als gramnegative Erreger detektiert, sodass sich auch hier der Hinweis auf vermehrte biliäre Kolonisation ergab. Hingegen wurden in der vorliegenden Studie bei einliegender biliärer Endoprothese etwas mehr gramnegative (n = 69, 46%) als grampositive Erreger (n = 62, 41%) gefunden.

#### **5.4 Sinnhaftigkeit regulärer Gallekulturen**

Im Sinne einer prognostischen Abschätzung wurden positive Gallekulturen und Gallekulturen mit mehr als zwei Erregern als Prädiktoren für ein Therapieversagen bei akuter Cholangitis evaluiert (113). Da bei Cholangitis vermehrt polymikrobielles Wachstum detektiert wurde, ist diese Prognoseabschätzung zu diskutieren. Insbesondere klinische und laborchemische Zeichen für ein antiinfektives Therapieversagen sollten in eine Anpassung der Therapie einbezogen werden. Anhand einer Studie (70) wurde empfohlen die mikrobiologische Evaluation ausschließlich über Blutkulturen und nicht Gallekulturen durchzuführen.

Jedoch erschwert die zunehmende Resistenzlage gerade bei hospitalisierten Patient\*innen oder dem Auftreten von Erregern mit intrinsischer Resistenz gegenüber den üblichen Antibiotika die Auswahl einer wirksamen empirischen Therapie (44).

In der vorliegenden Studie unterstrich der CRP-Anstieg bei Patient\*innen nach Intervention, wenn die antiinfektive Therapie unwirksam aufgrund von Resistenzen war, die Problematik der Wahl einer adäquaten empirischen antiinfektiven Therapie.

So erschien es essenziell das biliäre bakterielle Spektrum mittels Galleproben zu erfassen, um eine adäquate antiinfektive Therapie durchzuführen (44)(45)(31)(54). Routinemäßige mikrobiologische Untersuchungen des Gallesekretes, um relevante Erreger zu detektieren, wurden im Rahmen einer anderen Studie empfohlen (53). Mittels ERCs gewonnene Gallekulturen wurden als eine verlässliche und gut durchführbare Methode gewertet, um Patient\*innen mit Verdacht auf eine Infektion des biliären Trakts zu evaluieren (54). In der Aktualisierung der Tokyo Guidelines von 2018 wurde die Gewinnung von Galleproben zur mikrobiologischen Testung ab einer mäßig schweren Cholangitis empfohlen (109).

Ein routinemäßiges Follow-up der Gallekulturen war nicht notwendig bei Patient\*innen, die eine klinische Besserung der Symptomatik aufwiesen (59). Um die ursächlichen Pathogene zu bestimmen, könnte eine akkurate mikrobiologische Analyse entfernter biliärer Stents hilfreich sein (57). In Subgruppenanalysen konnten aufgrund der Galleanalysen antibiogrammgerechte antibiotische Therapien bei 56.3% (89/158) der Patient\*innen etabliert werden (57).

In einer Studie wurde das Gallesekret von 169 Patient\*innen mit SSC und PSC vergleichend analysiert (52). Patient\*innen mit SSC wiesen eine höhere Inzidenz an antiinfektiven Resistenzen in der Galle auf. Aufgrund der Gallekulturen wurde bei

64% der Patient\*innen die antiinfektive Therapie angepasst aufgrund von Resistenzen und detektierten Erregern, die nicht durch die etablierte antimikrobielle Therapie erfasst wurden. Schwer therapierbare Organismen traten gehäuft bei Patient\*innen mit SSC auf. Bei unzureichender Wirksamkeit der antiinfektiven Therapie sollte eine ERC mit Gewinnung von Galleflüssigkeit zur mikrobiologischen Analyse erwogen werden (52). Die Autor\*innen einer weiteren Studie kamen zu dem Ergebnis und fassten damit zusammen, dass die empirische antibiotische Therapie der Gallenwege auf auch auf patient\*innenspezifischen Faktoren basierte (31).

Im Beobachtungszeitraum wurde die antiinfektive Therapie häufiger aufgrund der Befunde der Gallekulturen (n = 26, 14%) adaptiert und seltener aufgrund von Blutkulturen (n = 4, 7%). Der CRP-Verlauf vor und nach Intervention wies eine fallende Tendenz auf bei Patient\*innen, die mit einem wirksamen Antibiotikum therapiert wurden, wenn in den Gallekulturen *wahrscheinlich* und *möglich* pathogene Erreger nachgewiesen wurden. Vereinbar mit den Empfehlungen der S3-Leitlinie der DGVS und DGAV (26) ist bei Cholangitiszeichen, unklarer infektiologischer Situation, geplanten Operationen unter Einbezug des biliären Trakts und Vorliegen von Fremdmaterial, insbesondere biliären Endoprothesen, die Entnahme von Gallenmaterial zu empfehlen. Bei Therapieversagen kann so das biliäre Erregerspektrum insbesondere, wenn *wahrscheinlich* und *möglich* pathogene Erreger vorliegen, in die Auswahl der antiinfektiven Therapie einbezogen werden. Dass in der vorliegenden die antibiotische Therapie nur in 21% der Fälle angepasst werden musste, ist am ehesten erklärbar durch eine erfolgreiche biliäre Drainage mit Besserung der klinischen Symptomatik und regredienten laborchemischen Zeichen einer Cholangitis. Letztlich scheint die antibiotische Therapie adäquat zu sein, wenn nicht das gesamte biliäre Erregerspektrum, jedoch die *wahrscheinlich* und *möglich* pathogenen Erreger wirksam therapiert werden.

### **5.5 Übereinstimmung Gallenmaterial und Blutkultur**

Das Erregerspektrum war gleichsam in Gallekulturen als auch in Blutkulturen präsent: Im Rahmen einer systemischen Bakteriämie wurde nur ein Organismus detektiert (60)(18)(61), obwohl polymikrobielle Gallekulturen meist bei schweren Verläufen zu finden waren (61). Anaerobier wurden seltener gleichzeitig in Blut- und Gallekulturen gefunden. E. coli wurde häufiger sowohl in Blut- als auch in Gallekulturen detektiert (60)(61).

Der Anwesenheit von Erregern in der Galle lag nicht immer eine aktive Infektion zugrunde (6)(44) und bei über der Hälfte der Gallenwegsinfektionen verblieben begleitend entnommene Blutkulturen negativ (59). Inwiefern bei Patient\*innen mit Cholangitis die Ergebnisse von Gallekulturen bei negativen Blutkulturen zu interpretieren waren bzw. welchen Einfluss diese auf die Wahl des Antiinfektivums hatten, wurde in einer Studie untersucht (59). So wurden Gallekulturen mit begleitend entnommenen Blutkulturen bei bakteriämischen Infektionen des biliären Trakts verglichen, um Faktoren zu evaluieren, die mit einer Übereinstimmung von Galle- und Blutkulturen assoziiert waren. Über die Hälfte der isolierten Erreger aus Gallekulturen, insbesondere die grampositiven Organismen waren wahrscheinlich nicht pathogen. Aber wenn einzelne Erreger aus der Galle kultiviert wurden, wies dies eine klinische Relevanz auf. Aufgrund dessen wurde die Initiierung bzw. die Anpassung der antibiotischen Therapie bei Detektion einzelner Erreger aus der Gallekultur empfohlen.

In der vorliegenden Studie waren biliäre monomikrobielle Infektionen nicht überwiegend mit einer klinischen Relevanz assoziiert. Dies suggerieren die zweitniedrigsten CRP-Werte (vor und nach Intervention) bei monomikrobiellen Infektionen/Kolonisationen nach den CRP-Werten bei Interventionen ohne Detektion von Erregern.

Von 266 bakteriämischen Ereignissen zeigten 258 davon positive Gallekulturen. Von den 258 positiven Gallekulturen zeigten 80 (31%) die gleichen Organismen wie in den Blutkulturen, 129 (50%) zeigten eine teilweise Übereinstimmung und 49 (19%) wiesen keine Übereinstimmung der detektierten Organismen mit denen der Blutkulturen auf. Häufiger stimmten gramnegative als grampositive Organismen in Galle- und Blutkulturen überein. Die Analyse zeigte auf, dass grampositive Bakterien in den Gallekulturen gegenüber den Blutkulturen überwogen (32.1% vs. 25.5%,  $p = 0.031$ ). In Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 53 Blutkulturen von 41 Patient\*innen in kurzem Zeitabstand vor und/oder nach dem Eingriff bei 44 Interventionen entnommen. Bei neun Interventionen fand die Blutkulturentnahme sowohl vor als auch nach dem Eingriff statt. Im Rahmen von 32 Eingriffen waren die Blutkulturen positiv (60,38%). Als Kriterium für die Übereinstimmung von Galle- und Blutkulturen wurde das Vorliegen mindestens eines übereinstimmenden Erregers definiert. Daraus ergab sich eine Übereinstimmung bei 24 (45,28%) Blutkulturen mit den assoziierten Gallekulturen. Es wurden mehr gramnegative ( $n = 23$ ; 59%) als

grampositive ( $n = 14$ ; 36%) Erreger detektiert. In den 84 Follow-up Galleproben verblieben 94% positiv und wiesen eine höhere Anzahl antibiotischer Resistenzen auf (59). Zu diesem Ergebnis kam auch eine spätere Studie (58). Hier wurden in den Gallekulturen Enterobakterien und Enterokokken zu jeweils ca. 30% detektiert, wohingegen in Blutkulturen Enterobakterien dominierten (56% im Vgl. zu 21% Enterokokken).

In der vorliegenden Studie wurden *Escherichia coli* ( $n = 14$ ; 36%) und Enterokokken ( $n=8$ ; 21%) detektiert, wobei sich die Verteilung mit der aus der Studie von Kruis T et al. (58) deckt.

Zusätzlich wurde gesehen, dass die durchschnittliche Anzahl der Organismen und die Anzahl des polymikrobiellen Wachstums in den Gallekulturen im Vergleich zu den Blutkulturen überwog (1.25 vs. 1.98,  $p < 0.001$  und 58.5% vs. 19.2%,  $p < 0.001$ ).

Dies konnte ebenso in der vorliegenden Studie gezeigt werden. Es wurden 39 Erreger im Rahmen der Blutkulturen detektiert, wobei die mittlere Erregeranzahl 0,9 Erreger pro Blutkultur ergab.

Die Anzahl der antibiotisch resistenten Pathogene unterschieden sich nicht in den jeweiligen Kulturen (58).

Bei klinischer Verbesserung der Symptomatik wurde die bereits etablierte antibiotische Therapie üblicherweise beibehalten, statt das Antibiotikum zu wechseln oder die antibiotische Therapie zu eskalieren, selbst wenn die Organismen in der Gallekultur hochgradig resistent gegenüber der initialen antibiotischen Therapie waren oder gar nicht durch die empirische Therapie abgedeckt wurden. Hieraus schlussfolgerten die Autor\*innen der Studie (59) auch, dass nicht alle Organismen, die in Gallekulturen detektiert wurden, klinisch relevante Pathogene waren. Die Verwendung antibiogrammgerechter Antibiotika gegen Isolate aus Gallekulturen war nicht mit der Mortalität assoziiert, eine antibiogrammgerechte Therapie gegen Isolate aus Blutkulturen war jedoch signifikant. Daraus wurde geschlossen, dass es nicht notwendig ist gegen alle Isolate des Gallesekretes eine antibiotische Therapie zu etablieren. Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen liegt der Sinn der antibiotischen Therapie bei Gallenwegsinfektionen darin, die Behandlung und die Prävention systemischer infektiöser Komplikation zu erzielen ohne dabei die Eradikation aller Organismen der Galle anzustreben. Die Autor\*innen kamen zu dem Schluss, dass es keinen definitiven Weg zur Unterscheidung von Pathogenen, kolonisierenden Organismen und Kontamination gab. Jedoch ergab sich in der Studie, dass einzelne

aus der Galle isolierte Erreger insbesondere, wenn diese gramnegativ waren, wahrscheinlich klinisch relevante Pathogene waren. Bei multiplen Organismen waren die Gallekulturen weiterhin erschwert zu interpretieren. Letztlich wurde hier die Empfehlung zur klinischen Evaluation des\*der Patient\*in und des Symptomverlaufs gegeben (59). Höhere Übereinstimmungsraten zwischen Blut- und Gallekulturen fanden andere Studien (53)(54). Insgesamt 87% der positiven Blutkulturen zeigten sich identisch hinsichtlich des mikrobiellen Wachstums zu den Gallekulturen derselben Patient\*innen. Durch ERCs gewonnene Gallekulturen waren eine verlässliche und gut durchführbare Methode, um Patient\*innen mit Verdacht auf eine Infektion des biliären Trakts zu evaluieren. Die Signifikanz dieser Technik stieg, wenn die Gallekulturen mit gleichzeitig gewonnenen Blutkulturen verglichen wurden (54). Bei Kruis T et al. (58) wies die empirische Antibiotikatherapie eine geringe Wirksamkeit auf mit einer Abdeckung der Isolate der Gallekulturen in 51% und der Blutkulturen in 69%.

Die Gallekulturen waren bei 59-93% der Patient\*innen mit akuter Cholangitis positiv. Dagegen wurden positive Blutkulturen in der Cholangitis Population bei 21-71% gesehen, wobei die meisten bakteriämischen Isolate keine endokardialen Vegetationen oder Miliarabszesse an nicht vorerkrankten Herzklappen hervorriefen. Da die Ergebnisse von Blutkulturen üblicherweise keinen Einfluss auf das klinische Management und Ergebnisse hatten, wurden routinemäßige Blutkulturen weiter diskutiert. Bei Vorliegen der Ergebnisse von Blut- und Gallekulturen wurde empfohlen die initiale antibiotische Breitspektrum-Therapie antibiogrammgerecht zu deeskalieren, um eine gezielte Therapie gegen den detektierten Erreger zu etablieren und wenn vertretbar die Therapie zu oralisieren (84). Auch in der vorliegenden Studie wurde im Beobachtungszeitraum die antiinfektive Therapie häufiger aufgrund der Befunde der Gallekulturen (n = 26) adaptiert und seltener aufgrund von Blutkulturen (n = 4). Bei 3 von 4 Umstellungen der antibiotischen Therapie wurde der in den Blutkulturen detektierte Erreger auch in den Gallekulturen erfasst, sodass eine Bakteriämie biliärer Genese wahrscheinlich war.

## **5.6 Antiinfektive Therapie**

Zum Zeitpunkt des Eingriffs wurden die Patient\*innen bei 97 von 188 Eingriffen (51,6%) antiinfektiv behandelt. Bei 91 Eingriffen (48,4%) war keine antiinfektive Therapie zum Zeitpunkt der Intervention initiiert. In der Gruppe der Cephalosporine wurde ausschließlich Ceftriaxon verwendet. Unter den Gyrasehemmern wurde

Ciprofloxacin (n = 19) am häufigsten eingesetzt. Metronidazol wurde insbesondere in Kombination mit Ceftriaxon oder Ciprofloxacin verabreicht. Ceftriaxon wurde überwiegend als Monotherapie zum Zeitpunkt der Intervention verwendet.

Zum Zeitpunkt der Intervention wurden 79 Patient\*innen (52%) bei 97 Eingriffen (52%) antiinfektiv behandelt. Davon wurden bei 60 Patient\*innen (40%) von insgesamt 151 Patient\*innen *wahrscheinlich* und/oder möglich pathogene Erreger (n = 147) identifiziert. Die antibiotische Therapie war bei 30% (n = 44) der Erreger wirksam. Die anderen erfassten Erreger wiesen eine erworbene Resistenz oder eine intrinsische Resistenz (n = 76) gegen die eingesetzte antiinfektive Therapie. Insbesondere die *Candida* spp. (n = 30) zeigten überwiegend eine intrinsische Resistenz.

Aufgrund der geringen Wirksamkeit der empirischen Antibiotikatherapie wurde in einer aktuelleren Studie geschlussfolgert, dass bei unselektierten Patient\*innen, die aufgrund einer Cholangitis behandelt wurden, die Verwendung von Carbapenemen notwendig war, um eine gute antibiotische Wirksamkeit zu erreichen. Durch Analyse der Patient\*innen-Daten und der mikrobiologischen Daten, wurden Subgruppen zur carbapenemsparenden Therapie identifiziert. So bot für Patient\*innen mit ambulant erworbener Cholangitis ohne biliäre Stents, die keine intensivmedizinische Behandlung benötigten, Piperacillin/Tazobactam eine adäquate empirische antibiotische Wirksamkeit (58).

Piperacillin/Tazobactam wurde in der vorliegenden Studie am vierthäufigsten nach den oben genannten verwendet und wies 5 % Resistenzen auf. In Tabelle 4 wurden die Erreger mit Resistenzen gegenüber Piperacillin/Tazobactam aufgeführt, wobei 20 der 22 identifizierten resistenten Erreger den Enterobakterien zuzuordnen sind. Enterobakterien wurden laut Pathogenitätskriterien den wahrscheinlich pathogenen Erregern zugeordnet, sodass dies eine klinische Relevanz aufweist. Aufgrund dessen ist die Ergänzung um Ciprofloxacin denkbar. Um Koresistenzen aufzudecken und die Therapie auf ein Carbapenem zu eskalieren, ist wiederum die Kenntnis des Erregerspektrums sinnvoll.

Bei ausstehender definitiver biliärer Entlastung, Sepsis und Patient\*innen, die nicht schnell auf Gyrasehemmer ansprechen, könnten von additiver Gabe eines Antibiotikums mit Wirkspektrum gegen grampositive Erreger profitieren, welche gegen Enterokokken gerichtet sind (43). Enterokokken wurden für diese Studie nach mikrobiologischen Kautelen als *möglich* pathogene Erreger gewertet.

Für Chinolone bzw. Gyrasehemmer ergaben sich Zweifel an der adäquaten antibiotischen Wirksamkeit im Rahmen einer Cholangitis mit Stent-Okklusion (66). Auch Schneider J und De Waha P et al. (56) zeigten, dass Patient\*innen, die mit einer biliären Endoprothese versorgt wurden einen geringen Anteil an Enterobacteriaceae mit Sensibilität gegenüber Quinolonen/Fluorchinolonen (Ofloxacin/Ciprofloxacin) (184/239 vs. 205/221;  $p = 0.001$ ) und gegenüber Ceftriaxon aufwiesen (208/239 vs. 209/222;  $p = 0.014$ ). Bei der Wahl der empirischen antibiotischen Therapie sollte biliär einliegendes Fremdmaterial (biliäre Endoprothesen und PTCD) berücksichtigt werden (91). Bei Patient\*innen unter Chemotherapie in Verbindung mit malignitätsbedingter und Stentokklusions-assoziiertes biliärer Sepsis sollte eine Candida- und Pseudomonas-abdeckende Therapie in Betracht gezogen werden, da bei diesen Konstellationen *Pseudomonas* spp. und *Candida* spp. detektiert wurden (91).

Bei prolongierter antibiotischer Therapie wurden *Candida* spp. ebenso vermehrt erfasst, sodass sich hier der Verdacht auf eine Selektionierung zugunsten von *Candida* spp. ergab (57).

Mehrere Studien (66)(57)(65) empfahlen für Patient\*innen mit biliären Stents, die eine akute Cholangitis entwickelten, eine empirische antibiotische Therapie, die Enterokokken und ESBL-produzierende Enterobakterien abdeckt. Diese Patient\*innen wiesen ein erhöhtes Risiko für Sepsis aufgrund von multiresistenten Erregern auf.

In der aktuellen Studie konnte bei Vorliegen von *möglich* und *wahrscheinlich* pathogenen Erregern bei wirksamer antiinfektiver Therapie eine CRP-Regredienz nach der Intervention gezeigt werden ( $p = 0,045$ ). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass neben der suffizienten biliären Drainage mittels ERC/PTCD, eine adäquate antiinfektive Therapie zur Besserung der klinischen Symptomatik beitragen kann. Patient\*innen mit schwerem Verlauf einer Cholangitis und Risikofaktoren für MRE sollten eine breite antibiotische Therapie mit Carbapenemen erhalten mit vorheriger Entnahme von Blutkulturen und biliärer mikrobiologischer Testung, sodass entsprechend des Antibiotic Stewardship ggf. eine Deeskalation der antiinfektiven Therapie erfolgen kann.

## 5.7 Limitationen

Die hauptsächliche Limitation der Studie macht der Single-Center Charakter aus, welcher eine Extrapolation der Daten auf andere Zentren einschränkte. Des Weiteren

wurde ausschließlich die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes ohne Follow-Up erfasst.

Die Unterscheidung zwischen ambulant und nosokomial erworbener Cholangitis wurde nicht in die Analyse einbezogen. Durch die konsekutive Gewinnung des Gallenmaterials bei jeder ERC/PTCD, wenn möglich, ergab sich ein heterogenes Patient\*innen-kollektiv, welches das biliäre Keimspektrum breit widerspiegelte.

### **5.3 Weiterführende Untersuchungen**

Eine erneute Gewinnung und mikrobiologische Untersuchung von Gallenmaterial erscheint zur Beurteilung der aktuellen und sich gegebenenfalls verändernden Resistenzlage insbesondere in Hinblick auf die multiresistenten Erreger sinnvoll (78). Bezüglich des biliären Mikrobioms und dessen Dysbiose als möglicher Trigger inflammatorischer biliärer und hepatischer Erkrankungen (7) scheinen Mikrobiomanalysen ein Potenzial zur ätiologischen Klärung zu bergen.

## 6 Zusammenfassung

Hintergrund: Eine Cholangitis stellt eine schwere Erkrankung dar. Sie wird begünstigt durch eine Cholestase jedweder Genese. Zur Behandlung ist es erforderlich, die Cholestase zu beseitigen und eine adäquate antiinfektive Therapie zu etablieren. Entsprechend war die Absicht dieser Arbeit, das Erregerspektrum mit den Resistenzen zu erfassen, um die Auswahl der empirischen antibiotischen Therapie zu evaluieren und gegebenenfalls anzupassen. Hierfür ist die Kenntnis des lokalen Erreger- und Resistenzspektrums wichtig.

Methode: Mittels Gallenwegskulturen von 164 konsekutiven ERCPs und 24 PTCs aus der Universitätsklinik Mainz wurden mikrobiologische Analysen ausgewertet und mit klinischen Daten korreliert.

Ergebnisse: Bei den 151 untersuchten Patient\*innen zeigte sich ein breites Spektrum von Bakterien und Pilzen mit 428 detektierten Erregern, wobei sich 77 Subspezies differenzieren ließen. Die Erreger wurden nach mikrobiologischem Ermessen drei verschiedenen Pathogenitäts-Kategorien zugeordnet: *wahrscheinlich* pathogen: 132 Erreger (31%), *möglich* pathogen: 183 Erreger (43%), a. e. Kontamination des Gallenmaterials: 113 Erreger (26%). In der Subgruppe der Patient\*innen mit biliären Endoprothesen wurde eine überproportional häufigere Erfassung *wahrscheinlich* und *möglich* pathogener Erreger gezeigt. Die antibiotische Therapie war bei 30% (n = 44) der Erreger wirksam. Bei wirksamer antiinfektiver Therapie bei Vorliegen von *wahrscheinlich* und *möglich* pathogenen Erregern konnte eine CRP-Regredienz nach der Intervention gezeigt werden ( $p = 0,045$ ).

Schlussfolgerung: Die Breite des bakteriellen Spektrums erschwert eine antibiotische Therapie erheblich. Letztlich scheint die Kenntnis des Erregerspektrums, insbesondere bei Cholestase sinnvoll zu sein, um eine gezielte antibiotische Therapie zu etablieren. Die Daten suggerieren die Notwendigkeit der Therapie der *wahrscheinlich* pathogenen Erreger. Allerdings bleibt es unklar, ob immer alle Erreger behandelt werden müssen. Liegt in einer gleichzeitigen Blutkultur derselbe Erreger vor, ist die Frage immer mit „ja“ zu beantworten. Dies wird allerdings nur in Ausnahmefällen zu beobachten sein. Die „Selbstreinigungskräfte“ der Gallenwege, insbesondere der Abfluss sowie die eingangs beschriebenen immunologischen Mechanismen können mutmaßlich in vielen Fällen zu einer Keimsanierung beitragen.

## Zusammenfassung

Patient\*innen mit schwerem Verlauf einer Cholangitis und Risikofaktoren für MRE sollten eine breite antibiotische Therapie mit Carbapenemen erhalten mit vorheriger Entnahme von Blutkulturen und biliärer mikrobiologischer Testung, sodass entsprechend des Antibiotic Stewardship ggf. eine Deeskalation der antiinfektiven Therapie erfolgen kann.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. 3., vollst. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. 644 p.
2. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus LernAtlas der Anatomie: Innere Organe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. 240–249 p.
3. Syal G, Fausther M, Dranoff JA. Advances in cholangiocyte immunobiology. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2012;303(10):G1077-86. Available from: <http://ajpgi.physiology.org/content/ajpgi/303/10/G1077.full.pdf>
4. Nagura H, Smith PD, Nakane PK, Brown WR. IgA in human bile and liver. *J Immunol*. 1981;126(2).
5. Sung JY, Shaffer EA, Costerton JW. Antibacterial activity of bile salts against common biliary pathogens. Effects of hydrophobicity of the molecule and in the presence of phospholipids. *Dig Dis Sci*. 1993;38(11):2104–12.
6. Subhani JM, Kibbler C, Dooley JS. Review article: antibiotic prophylaxis for endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(2):103–16.
7. Verdier J, Luedde T, Sellge G. Biliary Mucosal Barrier and Microbiome. *Visz Gastrointest Med Surg*. 2015;31(3):156–61.
8. Herold G. Innere Medizin 2021 [Internet]. Berlin, Boston: De Gruyter; 2020. Available from: <https://doi.org/10.1515/9783110738896>
9. Landau O, Kott I, Deutsch AA, Stelman E, Reiss R. Multifactorial analysis of septic bile and septic complications in biliary surgery. *World J Surg*. 1992;16:962–964.
10. Wells G, Taylor E, Lindsay G, Morton L. Relationship between bile colonization, high-risk factors and postoperative sepsis in patients undergoing biliary tract operations while receiving a prophylactic antibiotic. *Br J Surg*. 1989;76:374–7.
11. Scott AJ, Khan GA. ORIGIN OF BACTERIA IN BILEDUCT BILE. *Lancet*. 1967;290(7520):790–2.
12. Sung JY, Shaffer EA, Olson ME, Leung JWC, Lam K, Costerton JW. Bacterial invasion of the biliary system by way of the portal-venous system. *Hepatology* [Internet]. 1991;14:313–7. Available from:

- <https://doi.org/10.1002/hep.1840140218>
13. Dowidar N, Kolmos H, Lyon H, Matzen P. Clogging of biliary Endoprotheses. *Scand J Gastroenterol.* 1964;26:114–44.
  14. Hancke E, Marklein G, Helpap B. Keimbesiedlung der Gallenwege. *Langenbecks Arch Chiv.* 1980;353:121–127.
  15. Sand J, Airo I, Hiltunen K, Mattila J, Nordback I. Changes in biliary bacteria after endoscopic cholangiography and sphincterotomy. *Am Surg.* 1992;58(5):324–8.
  16. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19(5):548–56.
  17. Sung J, Shaffer E, Costerton J. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Dig Dis Sci.* 1992;37:689–696.
  18. Motte S, Deviere J, Dumonceau J-M, Serruys E, Thys J-P, Cremer M. Risk factors for septicemia following endoscopic biliary stenting. *Gastroenterology.* 1991;101(5):1374–81.
  19. Donelli G, Guaglianone E, Di Rosa R, Fiocca F, Basoli A. Plastic biliary stent occlusion: Factors involved and possible preventive approaches. *Clin Med Res.* 2007;5(1):53–60.
  20. Shinya S, Sasaki T, Yamashita Y, Kato D, Yamashita K, Nakashima R, et al. Procalcitonin as a useful biomarker for determining the need to perform emergency biliary drainage in cases of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(10):777–85.
  21. David S, Brunkhorst FM. Sepsis-3: What has been confirmed in therapy? *Internist.* 2017;58(12):1264–71.
  22. Bhogal H, Sanyal A. The molecular pathogenesis of cholestasis in sepsis. *Front Biosci (Elite Ed).* 2013;1(5(1)):87–96.
  23. Parks R, Stuart Cameron C, Gannon C, Pope C, Diamond T, Rowlands B. Changes in gastrointestinal morphology associated with obstructive jaundice. *J Pathol.* 2000;192(4):526–32.
  24. Lan Cheong Wah D, Christophi C, Muralidharan V. Acute cholangitis: Current concepts. *ANZ J Surg.* 2017;
  25. Rumsey S, Winders J, MacCormick AD. Diagnostic accuracy of Charcot’s triad: a systematic review. *ANZ J Surg.* 2017;87(4):232–8.

26. Rahman SH, Larvin M, McMahon MJ, Thompson D. Clinical presentation and delayed treatment of cholangitis in older people. *Dig Dis Sci.* 2005;50(12):2207–10.
27. Guberina H, Sava M, Witzke O. Infektionen bei immunkompromittierten Patienten. *Nephrologe.* 2016;11(6):388–95.
28. Tomizawa M, Shinozaki F, Hasegawa R, Shirai Y, Ichiki N, Motoyoshi Y, et al. Comparison of Laboratory Data of Acute Cholangitis Patients Treated with or without Immunosuppressive Drugs. 2014;2014.
29. Gutt C, Jenssen C, Barreiros A, Al. E. 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.
30. Yokoe M, Hata J, Takada T, Al. E. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25:41–54.
31. Bornscheuer T, Schmiedel S. Calculated antibiosis of acute cholangitis and cholecystitis. *Visz Gastrointest Med Surg.* 2014;30(5):297–302.
32. Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004.
33. Sun Z, Zhu Y, Zhu B, Xu G, Zhang N. Controversy and progress for treatment of acute cholangitis after Tokyo Guidelines (TG13). *Biosci Trends.* 2016;10(1):22–6.
34. Mosler P. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(2):166–72.
35. Fernández-Esparrach G, Ginès A, Sánchez M. Comparison of Endoscopic Ultrasonography and Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in the Diagnosis of Pancreatobiliary Diseases. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(8):1632–9.
36. Petrov MS, Savides TJ. Systematic review of endoscopic ultrasonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis. *Br J Surg.* 2009;96(9):967–74.
37. Cohen S, Bacon B, Berlin J, Fleischer D, Hecht G, Loehrer PS, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: ERCP for

- diagnosis and therapy. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(6):803–9.
38. Tan M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Laursen SB. Association between early ERCP and mortality in patients with acute cholangitis. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2017;1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2017.04.009>
39. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic Cannulation of the Ampulla of Vater: A Preliminary Report. *Gastrointest Endosc.* 1968;34(3):278–80.
40. Adler DG, Baron TH, Davila RE, Al. E. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(1):1–8.
41. Tse F, Yuan Y, Bukhari M, Gi L, Moayyedi P, Barkun A. Pancreatic duct guidewire placement for biliary cannulation for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography ( ERCP ) pancreatitis ( Review ). 2016;(5).
42. Zorger N, Feuerbach S. Technik der perkutanen transhepatischen cholangio-drainage (PTCD). *J für Gastroenterol und Hepatol Erkrankungen.* 2010;8(4):21–6.
43. Rerknimitr R, Fogel EL, Kalayci C, Esber E, Lehman GA, Sherman S. Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(6):885–9.
44. Rösch T, Triptrap A, Born P, Ott R, Weigert N, Frimberger E, et al. Bacteriobilia in percutaneous transhepatic biliary drainage: occurrence over time and clinical sequelae. A prospective observational study. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(11):1162–8.
45. Negm A a, Schott A, Vonberg R-P, Weismueller TJ, Schneider AS, Kubicka S, et al. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2010;72(2):284–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541201>
46. Salvador V, Lozada M, Consunji R. Microbiology and antibiotic susceptibility of organisms in bile cultures from patients with and without cholangitis at an Asian academic medical center. *Surg Infect.* 2011;12(2):105–11.
47. Lee BS, Hwang JH, Lee SH, Jang SE, Jang ES, Jo HJ, et al. Risk factors of organ failure in patients with bacteremic cholangitis. *Dig Dis Sci.* 2013;58(4):1091–9.

48. Kaya M, Beştaş R, Bacalan F, Bacaksız F, Arslan EG, Kaplan MA. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography patients. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2012;18(27):3585–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3400861&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
49. Moazeni-Bistgani M, Imani R. Bile bacteria of patients with cholelithiasis and theirs antibiogram. *Acta Med Iran*. 2013;51(11):779–83.
50. Gotthardt DN, Weiss KH, Rupp C, Bode K, Eckerle I, Rudolph G, et al. Bacteriobilia and fungibilia are associated with outcome in patients with endoscopic treatment of biliary complications after liver transplantation. *Endoscopy* [Internet]. 2013;45(11):890–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24165814>
51. Shenoy S, Shenoy S, Gopal S, Tantry B, Baliga S, Jain A. Clinicomicrobiological analysis of patients with cholangitis. *Indian J Med Microbiol* [Internet]. 2014;32(2):157. Available from: <http://www.ijmm.org/text.asp?2014/32/2/157/129802>
52. Voigtländer T, Leuchs E, Vonberg R-P, Solbach P, Manns MP, Suerbaum S, et al. Microbiological analysis of bile and its impact in critically ill patients with secondary sclerosing cholangitis. *J Infect*. 2015 May;70(5):483–90.
53. Rupp C, Bode K, Weiss KH, Rudolph G, Bergemann J, Kloeters-plachky P, et al. Microbiological Assessment of Bile and Corresponding Antibiotic Treatment. 2016;95(10):1–8.
54. Chandra S, Singh Klair J, Soota K, Livorsi DJ, Johlin FC. Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography-Obtained Bile Culture Can Guide Antibiotic Therapy in Acute Cholangitis. *Dig Dis*. 2019;37(2):155–60.
55. Kayser F, Böttger E, Zinkernagel R, Haller O, Eckert J, Deplazes P. Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie. 12. überar. Stuttgart, New York: Georg Theme Verlag; 2010. 774 p.
56. Schneider J, De Waha P, Hapfelmeier A, Feihl S, Römmler F, Schlag C, et al. Risk factors for increased antimicrobial resistance: A retrospective analysis of 309 acute cholangitis episodes. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(2):519–25.
57. Lübbert C, Wendt K, Feisthammel J, Moter A, Lippmann N, Busch T, et al. Epidemiology and Resistance Patterns of Bacterial and Fungal Colonization of

- Biliary Plastic Stents: A Prospective Cohort Study. PLoS One [Internet]. 2016;11(5):e0155479. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0155479>
58. Kruis T, Güse-Jaschuck S, Siegmund B, Adam T, Epple HJ. Use of microbiological and patient data for choice of empirical antibiotic therapy in acute cholangitis. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):1–10.
  59. Park JW, Lee JK, Lee KT, Lee KH, Sung YK, Kang CI. How to interpret the bile culture results of patients with biliary tract infections. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet]. 2014;38(3):300–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2014.02.005>
  60. Leung J, Ling T, Chan R. Antibiotics, biliary sepsis and bile duct stones. *Gastrointest Endosc*. 1994;40:71–21.
  61. Sung JJY, Roamy DJ, Suen L, Chung SCS. Intravenous ciprofloxacin as treatment for patients with acute suppurative cholangitis: a randomized, controlled clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 1995;35(6):855–864.
  62. Nielsen ML, Justesen T. Anaerobic and Aerobic Bacteriological Studies in Biliary Tract Disease. *Scand J Gastroenterol*. 1976;11(5):437–46.
  63. Brook I. C ~ ~ ~ ~ itrobac dvru. 1989;27(10):2373–5.
  64. Shimada K, Noro T, Inamatsu V, Urayama K, Adachi K. Journal of Clinical Microbiology. *J Clin Microbiol*. 1981;14(5):522–6.
  65. Lu C, Reuken PA, Torres D, Baier M, Lo B, Lippmann N, et al. Risk Factors for Multi-Drug Resistant Pathogens and Failure of Empiric First-Line Therapy in Acute Cholangitis. 2017;1–12.
  66. Basioukas P, Vezakis A, Zarkotou O, Fragulidis G, Themeli-Digalaki K, Rizos S, et al. Isolated microorganisms in plastic biliary stents placed for benign and malignant diseases. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(4):399–403.
  67. Rupp C, Bode KA, Chahoud F, Wannhoff A, Friedrich K, Weiss K-H, et al. Risk factors and outcome in patients with primary sclerosing cholangitis with persistent biliary candidiasis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014;14(1):562. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/562>
  68. Lenz P, Eckelskemper F, Erichsen T, Lankisch T, Dechêne A, Lubritz G, et al. Prospective observational multicenter study to define a diagnostic algorithm for biliary candidiasis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(34):12260–8.
  69. Csendes A, Fernandez M, Uribe P. Bacteriology of the gallbladder bile in

- normal subjects. *Am J Surg.* 1975 Jun;129(6):629–31.
70. Byl B, Devière J, Struelens MJ, Roucloux I, Coninck A De, Thys J-P, et al. Antibiotic Prophylaxis for Infectious Complications After Therapeutic Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clin Infect Dis.* 1995;20(5):1236–1240.
71. Cotton P. PROGRESS REPORT Progress report. *Gut.* 1977;18:316–41.
72. Roberts G. Dentists Are Innocent! ``Everyday`` Bacteremia Is the Real Culprit: A Review and Assessment of the Evidence That Dental Surgical Procedures Are a Principal Cause of Bacterial Endocarditis in Children. *Pediatr Cardiol.* 1999;20:317–325.
73. Warren M, Guntheroth G. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am Journal of Cardiol.* 1994;54(7):797–801.
74. Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, Faiss S, Jakobs R, Jenssen C, et al. S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastro- Erstaufgabe 2015 S2k guideline : quality requirements for gastrointestinal. *Z Gastroenterol.* 2015;53(021):E1–227.
75. Antão EM, Wagner-Ahlf C. Antibiotic resistance: A challenge for society. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz.* 2018;61(5):499–506.
76. Antibiotikaresistenz [Internet]. Robert Koch Institut. 2019 [cited 2022 Nov 26]. Available from: [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Krankenhauserkrankungen-und-Antibiotikaresistenz/FAQ\\_Liste.html](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Krankenhauserkrankungen-und-Antibiotikaresistenz/FAQ_Liste.html)
77. Noll I, Eckmanns T, Sin MA. Ein heterogenes Bild. *Dtsch Arztebl [Internet].* 2020;117(1–2):28. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/211751>
78. Kwon JS, Han J, Kim TW, Oh J, Kwon HH, Jung JT, et al. 급성담관염의 원인균주와 항생제감수성의 시간흐름에 따른 변화 over a Period of 6 Years. 2014;63(5):299–307.
79. Lubbert C, Hau HM, Rodloff A, Mossner J, Mischnik A, Bercker S, et al. [Clinical impact of infections with carbapenem-resistant enterobacteriaceae in liver transplant recipients]. *Z Gastroenterol.* 2015;53(11):1276–87.
80. Schneider J, Hapfelmeier A, Fremd J, Schenk P, Obermeier A, Burgkart R, et al. Biliary endoprosthesis: A prospective analysis of bacterial colonization and risk factors for sludge formation. *PLoS One.* 2014;9(10).
81. Van Den Hazel SJ, Speelman P, Dankert J, Huibregtse K, Tytgat GNJ, Van

- Leeuwen DJ. Piperacillin to prevent cholangitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996;125(6):442–7.
82. Dooley JS, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W, Sherlock S. Antibiotics in the treatment of infection. *Gut.* 1984;25(9):988–998.
83. Yamamoto S, Kubota Y, Takaoka M, Ogura M, Tsuji K, Yanagitani K, et al. No TitleThe effect of biliary decompression on antibiotic biliary excretion. *Hepatogastroenterology.* 2002;49(44):330–4.
84. V. Z, F. L. Acute Bacterial Cholangitis. *Visz Gastrointest Med Surg [Internet].* 2015;31(3):166–72. Available from:  
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L605294032%0Ahttp://dx.doi.org/10.1159/000430965%0Ahttp://findit.library.jhu.edu/resolve?sid=EMBASE&issn=16626672&id=doi:10.1159%2F000430965&atitle=Acute+Bacterial+Cholangitis&stitle>
85. Leung JWC, Chan RCY, Cheung SW, Sung JY, Chung SCS, French GL. The effect of obstruction on the biliary excretion of cefoperazone and ceftazidime. Vol. 25, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1990. p. 399–406.
86. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):15–26.
87. Hagel S, Epple HJ, Feurle GE, Kern W V., Lynen Jansen P, Malfetheriner P, et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple 1. *Z Gastroenterol.* 2015;53(5):418–59.
88. Van Lent AUG, Bartelsman JFWM, Tytgat GNJ, Speelman P, Prins JM. Duration of antibiotic therapy for cholangitis after successful endoscopic drainage of the biliary tract. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(4):518–22.
89. Sung YK, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Kang C-I. The Clinical Epidemiology and Outcomes of Bacteremic Biliary Tract Infections Caused by Antimicrobial-Resistant Pathogens. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(3):473–83.
90. Kirchner GI, Rümmele P. Update on Sclerosing Cholangitis in Critically Ill Patients. *Visz Gastrointest Med Surg.* 2015;31(3):178–84.
91. Weber A, Schneider J, Wagenpfeil S, Winkle P, Riedel J, Wantia N, et al. Spectrum of pathogens in acute cholangitis in patients with and without biliary

- endoprosthesis. *J Infect.* 2013;67(2):111–21.
92. Pitt HA, Postier RG, Cameron JL. Biliary Bacteria Significance and Alterations After Antibiotic Therapy. *Arch Surg.* 1982;117(4):445–9.
93. Mannella P, Benea G, Addesso F, Borrelli M, Galeotti R, Bonari R. [Culture studies of the bile during transhepatic cholangiography]. *Minerva Medica.* 1985;76(41):1917–20.
94. Meijer WS, Schmitz PIM, Jeekel J. Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials of antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. *Br J Surg.* 1990;77(3):283–290.
95. Niederau C, Pohlmann U, Lubke H, Thomas L. Prophylactic antibiotic treatment in therapeutic or complicated diagnostic ERCP: results of a randomized controlled clinical study. *Gastrointest Endosc.* 1994;40(5):533–7.
96. Thompson BF, Arguedas MR, Wilcox CM. Antibiotic prophylaxis prior to endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with obstructive jaundice: Is it worth the cost? *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(4):727–34.
97. Cotton PB, Connor P, Rawls E, Romagnuolo J. Infection after ERCP, and antibiotic prophylaxis: a sequential quality-improvement approach over 11 years. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(3):471–5.
98. Bai Y, Gao F, Gao J, Zou D-W, Li Z-S. Prophylactic Antibiotics Cannot Prevent Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Induced Cholangitis A Meta-Analysis. *Pancreas.* 2009;28(2):126–40.
99. Brand M, Bizo D, O'Farrell PJ. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010;(10). Available from: <http://search.ebscohost.com.subzero.lib.uoguelph.ca/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=2010841661&site=ehost-live&scope=site>
100. Minami T, Sasaki T, Serikawa M, Ishigaki T, Murakami Y, Chayama K. Antibiotic prophylaxis for endoscopic retrograde cholangiopancreatography increases the detection rate of drug-resistant bacteria in bile. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2014;(January 2009). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925282>
101. Nelson DB. Infectious disease complications of GI endoscopy: Part I, endogenous infections. Vol. 57, *Gastrointestinal Endoscopy.* 2003. p. 546–56.
102. Rosien U, Gaus A, Jung M. Empfehlungen zur Antibiotikaprophylaxe bei

- gastrointestinalen Endoskopien. *Z Gastroenterol.* 2011;49(11):1493–9.
103. Allison MC, Sandoe JAT, Tighe R, Simpson IA, Hall RJ, Elliott TSJ. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy. *Gut.* 2009;58:869–80.
104. Kohli D, Shah T, BouHaidar D, Al. E. Significant infections in liver transplant recipients undergoing endoscopic retrograde cholangiography are few and unaffected by prophylactic antibiotics. *Dig Liver Dis.* 2018;50(11):1220–4.
105. Deutsch L, Matalon S, Phillips A, Leshno M, Shibolet O, Santo E. Older age, longer procedures and tandem endoscopic-ultrasound as risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography bacteremia. *World J Gastroenterol.* 2020;26(41):6402–13.
106. Merchan MFS, de Moura DTH, de Oliveira GHP, Proença IM, do Monte Junior ES, Ide E, et al. Antibiotic prophylaxis to prevent complications in endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastrointest Endosc.* 2022;14(11):718–30.
107. Schwed AC, Boggs MM, Pham X-BD, Watanabe DM, Bermudez MC, Kaji AH, et al. Association of Admission Laboratory Values and the Timing of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography With Clinical Outcomes in Acute Cholangitis. *JAMA Surg [Internet].* 2016;151(11):1039. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamasurg.2016.2329>
108. Umefune G, Kogure H, Hamada T, Isayama H, Ishigaki K, Takagi K, et al. Procalcitonin is a useful biomarker to predict severe acute cholangitis: a single-center prospective study. *J Gastroenterol.* 2017;52(6):734–45.
109. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M, et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Jan;20(1):60–70.
110. Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Garden OJ, et al. TG13 management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):55–9.
111. Mayumi T, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1).
112. Turan AS, Jenniskens S, Martens JM, Rutten MJCM, Yo LSF, van Strijen MJL,

- et al. Complications of percutaneous transhepatic cholangiography and biliary drainage, a multicenter observational study. *Abdom Radiol* [Internet]. 2022;47(9):3338–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03207-4>
113. THOMPSON J, BENNION RS, PITT HA. An Analysis of Infectious Failures in Acute Cholangitis. *HPBSurgery*. 1994;8:139–45.

**8 Anhang**

Tabelle 9: Antiinfektive Resistenzen

Getestete Antiinfektiva	Resistenzen	
	n	%
Penicillin G	7	1,63
Ampicillin	134	31,31
Flucloxacillin	5	1,17
Ampicillin/Sulbactam	80	18,69
Amoxicillin/Clavulansäure	13	3,04
Piperacillin/Tazobactam	22	5,14
Sultamicillin	0	
Cefaclor	7	1,63
Cefuroxim	62	14,49
Cefpodoxim	13	3,04
Ceftriaxon	15	3,5
Cefotaxim	13	3,04
Ceftazidim	15	3,5
Imipenem	40	9,35
Imipenem/Cilastatin	0	
Meropenem	0	
Gentamicin	21	4,91
Doxycyclin	3	0,7
Tetracyclin	5	1,17
Tigecyclin	2	0,47
Vancomycin	17	3,97
Teicoplanin	1	0,23
Linezolid	0	
Daptomycin	0	
Rifampicin	1	0,23
Erythromycin	11	2,57
Clindamycin	10	2,34
Cotrimoxazol	16	3,74
Ciprofloxacin	21	4,91
Levofloxacin	28	6,54
Moxifloxacin	4	0,93
Metronidazol	1	0,23
Fosfomycin	2	0,47
Colistin	1	0,23
Aztreonam	13	3,04
Fluconazol	0	
Caspofungin	0	

## **9 Danksagung**

Bereits in der Ausbildung zur Gesundheits-und Krankenpflegerin wuchs mein Interesse an der Inneren Medizin und setzt sich bis in mein ärztliches Berufsleben fort. Als sich die Gelegenheit der vorliegenden Dissertation im Fachbereich der Inneren Medizin nach einer fesselnden Infektiologie-Vorlesung ergab, war ich sofort begeistert. Mein Dank gilt insbesondere meinem Doktorvater und Dozent der erwähnten Vorlesung, Herrn PD Dr. med. Jens Kittner, für die ausgezeichnete Betreuung und Umsetzung der Doktorarbeit auf dem langen Weg. Motiviert und initiiert durch meinen Doktorvater konnten Zwischenergebnisse der Arbeit im Rahmen eines Referates auf dem Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (KIT) 2016 in Würzburg im Rahmen eines Referates vorgestellt werden.

Des Weiteren danke ich der gesamten 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz für die endoskopische Materialgewinnung und der Unterstützung bei der Datenerhebung.

Frau Dr. med. Lucia Feldmann, eine geschätzte Freundin, möchte ich hier besonders erwähnen und für ihre konstruktive Kritik und lektorische Unterstützung danken.

Stets zur Seite standen mir mit fortwährender Unterstützung meine Familie, insbesondere meine Eltern und Geschwister sowie meine Freunde. Besonders mein Lebensgefährte, Norman Steinborn, und unser Sohn, Finn, verzichteten auf viele gemeinsame Stunden zum Gelingen der Dissertation. Vielen Dank für eure Motivation, Geduld und Ausdauer!

## 10 Tabellarischer Lebenslauf

### Persönliche Daten:

---

Name: Jenny Hesse  
Geburtsdatum: 15.11.1986  
Geburtsort: Frankfurt (Oder)  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Studium und Schulbildung:

---

10/2011 - 12/2017 Studium der Humanmedizin  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
09/1999 - 06/2006 Städtisches Gymnasium I Frankfurt (Oder)  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife  
08/1993 - 07/1999 Grundschulzeit: 2. Gesamtschule Frankfurt (Oder)

### Berufliche Tätigkeiten & Berufsausbildung:

---

06/2023 - Assistenzärztin Fachbereich Innere Medizin  
Kreiskrankenhaus Demmin  
01/2023 - 04/2022 Assistenzärztin Fachbereich Innere Medizin  
Mediclin Waren (Müritz)  
03/2018 - 12/2022 Assistenzärztin Fachbereich Innere Medizin  
DRK Krankenhaus Teterow  
09/2019 - 10/2020 Mutterschutz/ Elternzeit  
04/2011 - 10/2011 Gesundheits-und Krankenpflegerin  
Charité Campus Mitte, Berlin Station 144 i/ü  
Pulmologie/Infektiologie  
04/2008 - 03/2011 Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin  
Gesundheitsakademie Charité, Berlin  
01/2007 - 03/2008 Au pair-Tätigkeit in Hever/Kent, England

Basedow, Mai 2023