



Technische Universität München

II. Medizinische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar

(Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid)

**Veränderungen des Keimspektrums und der  
antimikrobiellen Resistenz in Abhängigkeit zur  
Krankenhausverweildauer und deren Einfluss auf das  
klinische Outcome bei der schweren akuten Pankreatitis**

Caroline Sophie Wöhrle

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Jochen Schneider
2. apl. Prof. Dr. Alexander Novotny

Die Dissertation wurde am 05.03.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.08.2020 angenommen.



## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Jochen Schneider, der mit seiner hilfsbereiten und engagierten Betreuung einen großen Teil zum Abschluss dieser Arbeit beigetragen hat. Daneben möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich während des Studiums tatkräftig unterstützt hat und mir stets Rückhalt bietet.



## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	7
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....	8
Tabellenverzeichnis.....	8
Abbildungsverzeichnis.....	8
1    Einleitung .....	9
1.1    Das Pankreas - Anatomie, Funktion und Lage .....	9
1.2    Definition der akuten Pankreatitis .....	10
1.2.1    Klassifikation der akuten Pankreatitis .....	11
1.3    Epidemiologie.....	12
1.4    Ätiopathogenese.....	13
1.5    Klinik.....	14
1.5.1    Klassifizierung des klinischen Schweregrades.....	15
1.6    Diagnostik.....	18
1.7    Therapie .....	19
1.7.1    Stellenwert der Antibiotikatherapie.....	22
2    Ziele der Arbeit.....	24
3    Patienten und Methoden .....	25
3.1    Patientenkollektiv.....	25
3.2    Datenerhebung.....	25
3.3    Einteilung des Schweregrades und Komorbiditäten .....	25
3.4    Ein- und Ausschlusskriterien .....	27
3.5    Antibiotikatherapie .....	27
3.6    Probeentnahmeverfahren .....	28
3.6.1    Radiologisch: CT-gesteuerte Probeentnahme .....	28
3.6.2    Radiologisch: Abdomensonographisch gesteuerte Probeentnahme.....	28
3.6.3    Endoskopische/ endosonographische Probeentnahme .....	28
3.6.4    Probeentnahme mittels chirurgischer Nekrosektomie.....	29
3.7    Mikrobiologische Diagnostik .....	29
3.7.1    Mikrobiologische Kultivierung der Proben.....	29
3.7.2    Identifikation und Resistenztestung .....	30
3.8    Mikrobiologische Auswertung .....	30

3.9	Ethik .....	32
3.10	Statistische Methoden .....	32
4	Ergebnisse .....	34
4.1	Studienpopulation (Baseline-Charakteristika).....	34
4.2	Antimikrobielle Therapie .....	38
4.3	Erregerspektrum.....	39
4.4	Veränderung des Pathogenspektrums im zeitlichen Verlauf .....	41
4.5	Antimikrobielle Resistenzentwicklung bei Enterobakterien.....	43
4.6	Multiresistente Erreger .....	45
4.7	Analyse des klinischen Outcomes in Bezug auf Keimspektrum und multiresistente Erreger .....	45
5	Diskussion.....	49
6	Zusammenfassung.....	61
7	Literatur.....	63

## Abkürzungsverzeichnis

APA American Pancreatic Association  
APACHE Acute Physiology and Chronic Health Evaluation  
ASAT Aspartat-Aminotransferase  
CARS compensatory antiinflammatory response syndrome  
CLSI Clinical and Laboratory Standards Institute  
CMH Cochran-Mantel-Haenszel Chi Quadrat Test  
COPD Chronic obstructive pulmonary disease – chronisch obstruktive Lungenerkrankung  
CRP C-reaktives Protein  
CT Computertomographie  
CXCL16 CXC-Motiv Chemokin 16  
ERCP Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie  
ESBL Extended-Spectrum-Betalaktamase  
EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing  
IAP International Association of Pancreatology  
KRINKO Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention  
LDH Laktat-Dehydrogenase  
LMU Ludwig-Maximilians-Universität (München)  
MALDI-TOF Matrix-assistierte Laser-Desorption-Ionisierung-Time of Flight  
MRGN multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien  
MRSA Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus  
MRT Magnetresonanztomographie  
pAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit  
RKI Robert Koch-Institut  
SAP schwere akute Pankreatitis  
SIRS Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom  
spp. species pluralis  
TIA Transitorisch ischämische Attacke  
TUM Technische Universität München  
VRE Vancomycin-resistente Enterokokken  
WHO World Health Organization - Weltgesundheitsorganisation

# Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: APACHE II Score und Mortalität .....	16
Tabelle 2: Vergleich internationaler Leitlinien bzgl. antibiotischer Prophylaxe.....	23
Tabelle 3: Berechnung des Charlson-Komorbiditätsindex.....	26
Tabelle 4: Definition multiresistenter gramnegativer Erreger nach KRINKO.....	31
Tabelle 5: Studienpopulation .....	35
Tabelle 6: Komorbiditäten innerhalb der Studienpopulation .....	36
Tabelle 7: Erhobene Laborwerte im Verlauf des stationären Aufenthaltes .....	37
Tabelle 8: Anzahl der gewonnen Proben nach Entnahmeart.....	38
Tabelle 9: Übersicht der Antibiotikagaben .....	38
Tabelle 10: Keimspektrum von 122 Patienten mit Pankreasnekrosen.....	40
Tabelle 11: Veränderung der Sensibilität gegenüber ausgewählten Antibiotika .....	43
Tabelle 12 a-c: Analyse des Keimspektrums.....	46

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Pankreas.....	9
Abbildung 2: Phasen der akuten Pankreatitis .....	11
Abbildung 3: Hauteinblutungen in Folge einer schweren akuten Pankreatitis .....	15
Abbildung 4: Keimspektren im Verlauf des stationären Aufenthaltes. ....	42
Abbildung 5: Time-to-Event Analyse (Kaplan-Meier Kurve).....	44



# 1 Einleitung

## 1.1 Das Pankreas - Anatomie, Funktion und Lage

Das Pankreas ist eine im Retroperitoneum liegende Drüse, die aus einem endokrinen und exokrinen Anteil besteht. In Abbildung 1 ist die Anatomie des Pankreas dargestellt. Im exokrinen Pankreas befinden sich die Epithelzellen, welche Bicarbonat herstellen um die Magensäure im Duodenum zu neutralisieren. Des Weiteren produzieren die Pankreasazini Enzyme, die für die Verdauung relevant sind. Unter anderem ist dies das Proenzym Trypsinogen, das zu den Elastasen gehört und bei Umwandlung in die aktivierte Form (Trypsin) bereits im Pankreas zu einer Selbstverdauung führt.(Whitcomb, 2013) Im endokrinen Pankreas werden Hormone wie Glukagon und Insulin produziert.(Reihe, 2018)

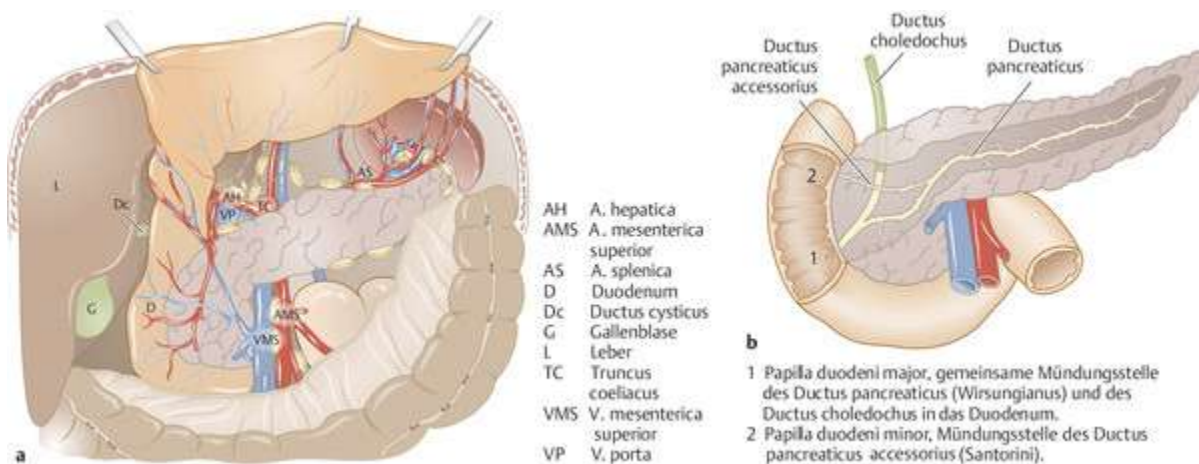


Abbildung 1: Anatomie des Pankreas (Quelle: (Reihe, 2018))

## 1.2 Definition der akuten Pankreatitis

Bei der akuten Pankreatitis kommt es zu einer vorzeitigen Aktivierung von Pankreasenzymen im Pankreas, die eine inflammatorische Reaktion auslösen. (Banks et al., 2006) Generell werden zwei Erkrankungsphasen unterteilt – die ödematöse Pankreatitis in der frühen Phase (< 1 Woche) und die nekrotisierende Pankreatitis in der späten Phase (> 1 Woche). (Podolsky et al., 2015) Die ödematöse Pankreatitis ist gekennzeichnet durch eine sterile inflammatorische Reaktion, einem sogenannten systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS), das zu einem oder mehreren Organversagen führen kann. (Tsui et al., 2009) Das Pankreas zeigt sich diffus-ödematös aufgetrieben, Hämorrhagien oder Nekrosen fehlen. (Tenner et al., 2013) In dieser Phase können sich die morphologischen Veränderungen komplett zurückbilden oder in die nekrotisierende Phase mit Bildung von Pseudozysten oder Nekrosen übergehen. (Cahen et al., 2005) Die späte Phase ist gekennzeichnet durch ein sogenanntes compensatory antiinflammatory response syndrome (CARS), welches intra- und extrapancreatische Infektionen begünstigt. (Banks et al., 2006) (Beger et al., 1986) (Fritz et al., 2010) Beide Phasen sind in Abbildung 2 dargestellt.

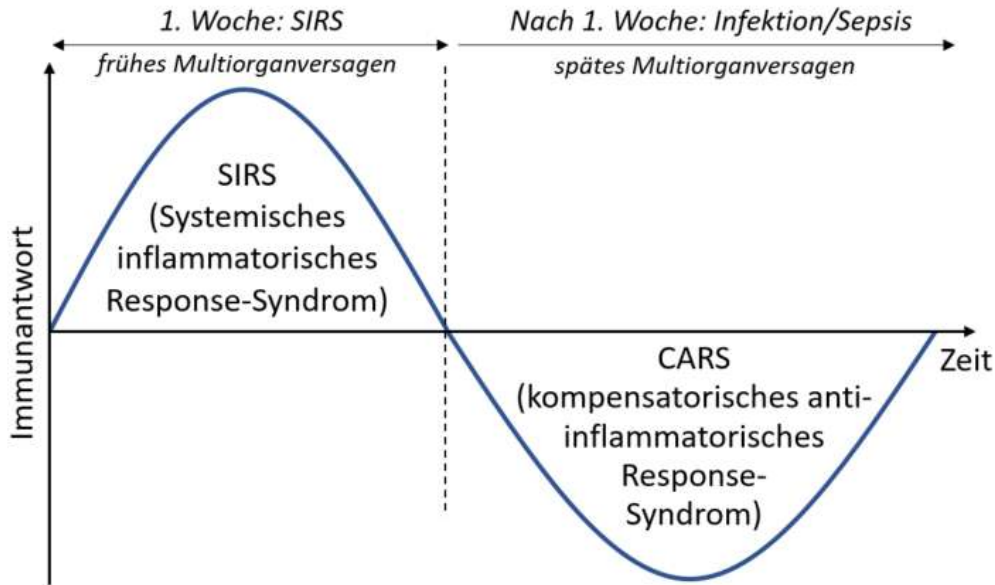


Abbildung 2: Phasen der akuten Pankreatitis. Ödematöse Pankreatitis (frühe Phase, innerhalb der ersten Woche, SIRS) sowie nekrotisierende Pankreatitis (späte Phase, nach der ersten Woche, CARS); in Anlehnung an: (Algül et al., 2015)

### 1.2.1 Klassifikation der akuten Pankreatitis

Die akute Pankreatitis wird anhand der Atlanta-Klassifikation in eine milde, moderate und schwere Form eingeteilt. (Portelli et al., 2017)

#### Milde akute Pankreatitis:

Die milde Pankreatitis geht nicht mit Organversagen oder Pankreasnekrosen einher und die Symptome bessern sich innerhalb von 48 Stunden. Nach der überarbeiteten Atlanta-Klassifikation wird sie als interstitiell ödematöse Pankreatitis definiert.

(Tenner et al., 2013) (Banks et al., 2013)

#### Moderate akute Pankreatitis:

Die moderate Pankreatitis geht mit lokalen Komplikationen einher (Pseudozysten, Nekrosen) und weist häufig Organfunktionsstörungen auf, die sich jedoch nach

spätestens 48 Stunden wieder zurückbilden. (Hasselblatt et al., 2014) Die Atlanta-Klassifikation definiert eine Pankreasnekrose als ein Areal abgestorbenen Pankreasparenchyms, oftmals auch mit Beteiligung des peripankreatischen Fettgewebes. Davon zu unterscheiden ist ein Pankreasabszess, der als eine umschriebene Ansammlung von Eiter mit minimaler oder fehlender Pankreasnekrose definiert ist. (Escourrou et al., 2008)

### Schwere Pankreatitis:

Die schwere akute Pankreatitis geht mit einer persistierenden Organfunktionsstörung einher (> 48 Stunden). Es kann ein Versagen eines oder mehrerer Organe vorliegen. Häufig entwickeln sich lokale Komplikationen wie z.B. Nekrosen. (Banks et al., 2013)

## 1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz der akuten Pankreatitis zeigt sich im internationalen Ländervergleich uneinheitlich und liegt zwischen 5-73 pro 100 000 Einwohner weltweit. (Tenner et al., 2013) (Fagenholz et al., 2007) (Stimac et al., 2013) (Lankisch et al., 2009) Diese große Spanne ergibt sich einerseits aus der unterschiedlichen Verbreitung der typischen Risikofaktoren in verschiedenen Ländern für eine akute Pankreatitis (z.B. Alkoholkonsum, Übergewicht), andererseits können beispielsweise bereits milde Pankreatitiden bei Vorhandensein einer besseren medizinischen Versorgung diagnostiziert werden. (Yadav et al., 2006) In vielen Ländern wird ein Anstieg der Inzidenz beschrieben, der v.a. mit zunehmendem Alkoholkonsum in Verbindung gebracht wird. (Roberts et al., 2008) (Tenner et al., 2013) Ca. 80% der Pankreatitiden zeigen einen milden Verlauf. Bei ungefähr jeder fünften akuten Pankreatitis kommt es zur Ausbildung von Nekrosen. (Bradley et al., 1991) Ungefähr 30-40% der

nekrotisierenden Pankreatitiden infizieren sich sekundär, meistens infolge einer bakteriellen Translokation. (Tsui et al., 2009) (Beger et al., 1986) (Fritz et al., 2010) Die Gesamtmortalität liegt je nach Studie zwischen 2-9%, wobei die Mortalität der nekrotisierenden Pankreatitis deutlich höher ist als die der ödematösen Pankreatitis (17% gegenüber 3%). (Blum et al., 2001) Die Mortalität in der frühen Phase der schweren Pankreatitis ist meistens auf ein SIRS-induziertes Multiorganversagen zurückzuführen, wohingegen die „late-onset“ Mortalität (> 2 Wochen) größtenteils durch septische Komplikationen bedingt ist. (Blum et al., 2001)

#### 1.4 Ätiopathogenese

Die akute Pankreatitis wird durch intra-pankreatische Aktivierung von Verdauungsenzymen verursacht, die eine Selbstverdauung des Gewebes zur Folge haben. (Munhoz-Filho et al., 2015) Es gibt zahlreiche Ursachen, die eine akute Pankreatitis herbeiführen können, der genaue Pathomechanismus ist jedoch noch ungeklärt. (Wang et al., 2009) (Jakkampudi et al., 2016) (Papachristou et al., 2008) (Portelli et al., 2017) In Deutschland ist die häufigste Ursache für eine akute Pankreatitis die Verlegung des Gallengangs durch Gallensteine (ca. 40%), gefolgt von der äthyltoxischen Genese (ca. 35%). (Portelli et al., 2017) (Gurusamy et al., 2005) (Wang et al., 2009) (Frossard et al., 2008) Bei der biliären Pankreatitis geht man davon aus, dass es durch Hyperstimulation des Pankreas und die Obstruktion durch Gallensteine im Gallengang aufgrund eines erhöhten intraluminalen Drucks zu einem Reflux an aktiviertem Trypsin kommt, was die Selbstverdauung des Organs fördert. (Wang et al., 2009) (Diehl et al., 1997) Die alkoholbedingten akuten Pankreatitiden werden vor allem mit exzessivem Alkoholkonsum in Verbindung gebracht und betreffen häufiger Männer als Frauen. (Yadav et al., 2006) (Frossard et al., 2008)

(Tenner et al., 2013) (Phillip et al., 2011) Es wird vermutet, dass Alkohol den Grenzwert für die Trypsinaktivierung innerhalb des Pankreas senkt und über verschiedene Signalwege die Apoptose des Pankreasgewebes hemmen und Nekrosen fördern kann. (Wang et al., 2006) (Wang et al., 2009)

Eine häufige iatrogene Genese der akuten Pankreatitis ist die sogenannte post-ERCP<sup>1</sup> Pankreatitis. Die Ursache der post-ERCP Pankreatitis sind noch nicht vollständig geklärt. Man geht davon aus, dass diese multifaktoriell bedingt ist. Eine post-ERCP Pankreatitis kann zum einen durch mechanische Manipulation, andererseits durch eine Aktivierung von proteolytischen Enzymen begünstigt werden. (Cheng et al., 2006) Die Inzidenz der post-ERCP Pankreatitis liegt je nach Studie zwischen 1,3-8,6%. (Cheng et al., 2006) Weitere, deutlich seltenere Formen der akuten Pankreatitis sind auf autoimmune, medikamentöse oder infektiöse Genesen zurückzuführen. (Madhani et al., 2016) (Badalov et al., 2007) (Parenti et al., 1996) Eine weitere seltene Form der akuten Pankreatitis ist die Hypertriglyceridämie-induzierte Pankreatitis. (Fortson et al., 1995) (Tenner et al., 2013) In 10% der Fälle kann bei einer akuten Pankreatitis keine abschließende Ursache gefunden werden. (Tandon et al., 2001) (Al-Haddad et al., 2008) (Frossard et al., 2008)

## 1.5 Klinik

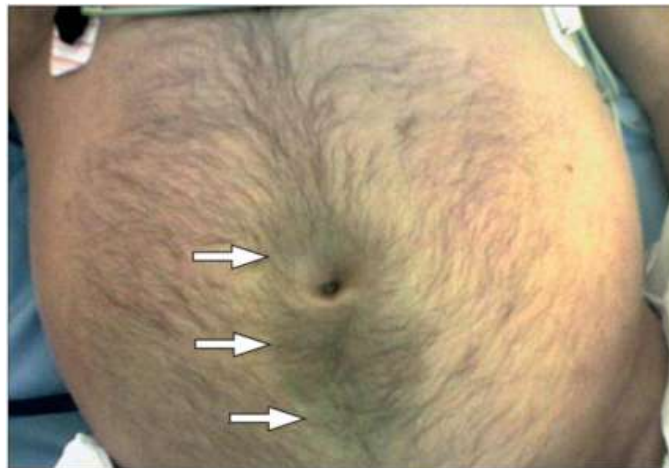
Patienten mit einer akuten Pankreatitis leiden in der Regel unter plötzlich auftretenden, anhaltenden, starken, gürtelförmigen Oberbauchschmerzen mit zum Teil begleitendem Erbrechen, Übelkeit und Fieber. (Munhoz-Filho et al., 2015) Aufgrund

---

<sup>1</sup> endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie

einer Flüssigkeitsumverteilung im Rahmen der Entzündung kann es zu einer Hypotension kommen. (Frossard et al., 2008)

Die milde akute Pankreatitis verläuft selbstlimitierend innerhalb von drei bis fünf Tagen. (Werner et al., 2005) Die schwere akute Pankreatitis kann hingegen über Wochen und Monate bestehen. Bei schweren Verläufen können Exsudate von Pankreasnekrosen entlang des Ligamentum falciforme ins Peritoneum wandern. Hier werden durch Pankreasenzyme verursachte Hauteinblutungen sichtbar (periumbilikal: Cullen-Zeichen; an den Flanken: Grey-Turner-Zeichen), Abbildung 3. (Frossard et al., 2008)



*Abbildung 3: Hauteinblutungen in Folge einer schweren akuten Pankreatitis (weiße Pfeile). (Quelle: (Frossard et al., 2008))*

### 1.5.1 Klassifizierung des klinischen Schweregrades

Im Folgenden soll auf drei verschiedene Klassifizierungsmethoden eingegangen werden, die für die Einteilung des Schweregrades bei der akuten Pankreatitis verwendet werden.

## APACHE II-Score:

Der APACHE II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) wurde eingeführt, um die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten während des stationären Aufenthalts auf der Intensivstation vorherzusagen. (Larvin et al., 1989) Er betrachtet zum einen den Schweregrad der aktuellen Erkrankung und zum anderen den Allgemeinzustand des Patienten zu Krankheitsbeginn. (Knaus et al., 1985) Die Punkte zur Berechnung des Scores ergeben sich aus aktuellen Parametern (u.a. Atem-, Herzfrequenz, Temperatur, Glasgow Coma Scale), dem Alter des Patienten sowie chronischen Leiden (z.B. vorliegende Leberzirrhose, Dialysepflicht, Immunschwäche durch Leukämie o.ä.). (Mounzer et al., 2012) Ein höherer Score (Punktwert) ist hierbei mit einer niedrigeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert. (Markgraf et al., 2001) Dies geht unter anderem aus der Studie von Knaus et. al hervor. (Knaus et al., 1985) Die hierbei festgestellten Zusammenhänge sind in Tabelle 1 aufgelistet.

*Tabelle 1: Zusammenhang zwischen APACHE II Score und Mortalität (Knaus et al., 1985)*

<b>APACHE II Score (Punktwert)</b>	<b>Mortalität in %</b>
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	24
20-24	40
25-29	55
30-34	73
35-100	85



### Ranson Score:

Der Ranson Score war einer der ersten Scores, um die Prognose und das Mortalitätsrisiko einer akuten Pankreatitis zu bestimmen. (Güldoğan et al., 2017) Es werden elf Parameter erhoben, fünf bei Aufnahme (Alter, Leukozytenzahl, LDH<sup>2</sup>, ASAT<sup>3</sup>, Glucose) und sechs weitere nach 48 Stunden (Hämatokrit, Harnstoff, Serumkalzium, arterieller Sauerstoffpartialdruck, Basendefizit, Flüssigkeitsbilanz), die ab einem bestimmten Grenzwert jeweils maximal einen Wertungspunkt ergeben können. Je höher die Gesamtpunktzahl, desto schlechter fällt die Prognose aus. (Ruan et al., 2019) Der Ranson-Score hat den Nachteil, dass er somit erst nach 48 h erhoben werden kann. (Mounzer et al., 2012)

### Marshall Score:

Mit Hilfe des modifizierten Marshall-Scores werden verschiedene Organsysteme (pulmonal mittels pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, kardiovaskulär mittels systolischem Blutdruck in mmHg, renal mittels Serumkreatinin in mmol/l oder mg/dl) bei Vorliegen einer akuten Pankreatitis betrachtet und basierend hierauf ermittelt, ob ein Organversagen vorliegt. (Rinninella et al., 2017) Jedes Organsystem wird mit Zahlenwerten von null bis vier abgebildet. Haben ein oder mehrere Organe einen Punktwert von zwei oder mehr, handelt es sich per Definition um ein Organversagen und demnach bei persistierendem Organversagen um eine schwere akute Pankreatitis. (Carioca et al., 2015) Der Marshall-Score ist eine vereinfachte Methode, die helfen kann, die Schwere einer akuten Pankreatitis zu ermitteln. (Carioca et al., 2015)

---

<sup>2</sup> Laktat-Dehydrogenase

<sup>3</sup> Aspartat-Aminotransferase

## 1.6 Diagnostik

Laut den IAP<sup>4</sup>/APA<sup>5</sup>-Leitlinien handelt es sich um eine akute Pankreatitis, wenn zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sind (Ismail et al., 2017) (Sutton et al., 2009) (IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis, 2013) (Bendersky et al., 2016):

- Klinik des Patienten (Oberbauchschmerzen),
- erhöhte Lipasewerte um den dreifachen Normwert,
- typische Anzeichen in der radiologischen Bildgebung (hauptsächlich Abdomensonographie aber auch CT<sup>6</sup> und MRT<sup>7</sup>).

Da die meisten akuten Pankreatitiden einen milden Verlauf zeigen und ohne CT und MRT diagnostiziert werden können, wird eine standardisierte CT- und MRT-Untersuchung nicht empfohlen. Lediglich bei unklaren Fällen, Abklärung von Komplikationen oder einer ausbleibenden Besserung des Zustands des Patienten ist eine solche Untersuchung indiziert. (IAP/APA, 2013) (Charbonney et al., 2008) Auch um das Ausmaß von Pankreasnekrosen erfassen zu können wird auf eine CT-Untersuchung zurückgegriffen. Die Pankreasnekrose zeigt sich hierbei im CT als fokales oder diffuses, umschriebenes Areal im Pankreasparenchym, in dem sich kein Kontrastmittel anreichert.

Für den weiteren Verlauf und die Therapie ist das Ermitteln der Ätiologie der Pankreatitis äußerst wichtig, dies gilt insbesondere für die biliäre Pankreatitis. Dies erfolgt über eine ausführliche Anamnese und Untersuchung, Bestimmung

---

<sup>4</sup> International Association of Pancreatology

<sup>5</sup> American Pancreatic Association

<sup>6</sup> Computertomographie

<sup>7</sup> Magnetresonanztomographie

entsprechender Laborwerte sowie mit Hilfe einer Abdomensonographie. (IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis, 2013)

## 1.7 Therapie

Die Therapie der akuten Pankreatitis ist in erster Linie symptomorientiert und besteht aus einer parenteralen Flüssigkeitssubstitution sowie einer Analgesie. (Werner et al., 2005) (Frossard et al., 2008) (Mirtallo et al., 2012) Grundsätzlich ist es sowohl bei milden, als auch bei schweren Pankreatitiden wichtig, den Flüssigkeitsverlust in den paravasalen Raum möglichst früh auszugleichen und hierfür in den ersten 24 Stunden eine aggressive Flüssigkeitsgabe zu verfolgen. (Tenner et al., 2013) (IAP/APA, 2013) Wichtig ist zudem eine Überwachung des Patienten, damit auftretende Komplikationen und eine Verschlechterung des Gesundheitszustands zeitnah erkannt werden. (Munhoz-Filho et al., 2015)

Eine Sonderstellung stellt das Vorgehen bei der biliären Pankreatitis dar. Hier wird eine möglichst rasche kausale Therapie in Form einer Steinextraktion mittels ERCP empfohlen, wenn intraduktale Konkremente vorliegen. (Werner et al., 2005) Eine frühzeitig durchgeführte ERCP (innerhalb der ersten 72 Stunden) senkt die Komplikationsrate der akuten schweren, biliären Pankreatitis. (Ayub et al., 2004) (Gurusamy et al., 2005)

Um die Funktion des exokrinen Pankreas bei einer akuten Pankreatitis zu unterdrücken, wurde lange Zeit von einer oralen Ernährung abgeraten und stattdessen die parenterale Ernährung bevorzugt. (Windsor et al., 1998) Jedoch haben Studien gezeigt, dass das Aussetzen oraler Ernährung mit einer Atrophie der intestinalen Mukosa sowie vermehrter Komplikationen durch bakterielle Translokation aus dem

Darm einhergeht. (Rinninella et al., 2017) (Gogos et al., 1995) (Heinrich et al., 2006) Daher wird heute eine möglichst rasche orale oder enterale Ernährung empfohlen, sofern der Gesundheitszustand des Patienten dies zulässt. (Munhoz-Filho et al., 2015) (Mirtallo et al., 2012)

Für das therapeutische Vorgehen bei Pankreasnekrosen ist die Unterscheidung zwischen steriler und infizierter Nekrose essentiell. (Werner et al., 2005) (Uhl et al., 2002) Die Punktion ist hierfür eine verlässliche Methode, die CT- oder ultraschallgesteuert durchgeführt werden kann und bei Patienten mit zuvor im CT sichtbarer Nekrose oder klinischen Zeichen für eine Sepsis zum Einsatz kommen kann. (Uhl et al., 2002) Falls klinisch vertretbar sollte eine Punktion vor einer Antibiotikatherapie stattfinden. Im Falle einer positiven Mikrobiologie kann dann im Anschluss eine testgerechte antibiotische Therapie eingeleitet werden. (Tenner et al., 2013). Nach derzeitigem Stand wird bei nekrotisierenden Pankreatitiden eine konservative Stufentherapie verfolgt, da eine frühe chirurgische Therapie deutlich schwerere Komplikationen wie Infektionen, Fistelbildung, Blutungen, Darminfarkt oder Multiorganversagen begünstigt. (Mier et al., 1997) (van Santvoort et al., 2010) (Castellanos et al., 2005) (Sileikis et al., 2013) (Raraty et al., 2010) (Werner et al., 2005) Außerdem besteht eine erhöhte Gefahr, dabei auch gesundes Pankreasgewebe mit zu entfernen, was in der Folge zu einer Pankreasinsuffizienz und somit auch einem neu entwickelten Diabetes und der Notwendigkeit der Einnahme von Pankreasenzymen einhergehen kann. (van Santvoort et al., 2010) Ein frühes chirurgisches Eingreifen wird nur bei schweren Krankheitsbildern wie Blutungen, Perforationen, abdominellem Kompartiment-Syndrom oder fulminanten Nekrosen empfohlen. (Tenner et al., 2013) Da sich Nekrosen erst nach zwei bis drei Wochen demarkieren und dann leichter zu erkennen sowie besser zu entfernen sind, sollte

nach Möglichkeit mit einer interventionellen Therapie bis zu diesem Zeitpunkt gewartet werden. (Portelli et al., 2017) (Werner et al., 2005) Die Stufentherapie sieht eine perkutane bzw. transgastrische Drainageneinlage vor, mit der Flüssigkeitsansammlungen wie Abszesse oder Pseudozysten drainiert werden können. (Tenner et al., 2013) (van Sonnenberg et al., 1997) Kleine, sterile Nekrosen können in der Regel konservativ behandelt werden. (Uhl et al., 2002) (Büchler et al., 2000) Bei ausgedehnteren Nekrosen kann eine Nekrosektomie erforderlich sein. (Tenner et al., 2013) (Werner et al., 2005) Hier stehen sich die endoskopische und die chirurgische Nekrosektomie gegenüber. (Dellinger et al., 2012) Immer häufiger wird die endoskopische Variante der chirurgischen vorgezogen, da diese mit einem besseren Outcome und einer geringen Komplikationsrate verbunden ist. (Mathew et al., 2008) (Bakker et al., 2012) Hierbei wird der Zugangsweg transgastral oder transduodenal gewählt. Unter Zuhilfenahme eines therapeutischen Endoskops können anschließend die Nekrosen abgetragen werden. Die Entfernung der Nekrose wird unter regelmäßigem Spülen mit Kochsalzlösung mittels Körben, Schlingen, Zangen oder Netzen durchgeführt. (Friedland et al., 2009) (Fabbri et al., 2014) (Escourrou et al., 2008) (Mathew et al., 2008) Je nach Ausmaß der Nekrose sind mehrere Sitzungen notwendig, um sie gänzlich zu entfernen, sodass die ehemalige Nekrosehöhle von gesundem Granulationsgewebe ausgekleidet ist. (Seewald et al., 2005) (Haghshenasaskashani et al., 2011)

Die chirurgische Nekrosektomie empfiehlt sich bei ausgedehnten, komplizierten Pankreasnekrosen. (Mathew et al., 2008) Insbesondere Lokalisationen, die endoskopisch schlecht zugänglich sind, werden chirurgisch versorgt (beispielsweise Nekrosen in der parakolischen Rinne oder im Becken). (Seewald et al., 2005) Die laparoskopische Entfernung der Nekrosen, bei der der retroperitoneale Zugangsweg

über einen kleinen Schnitt an der Flanke gewählt wird, erfolgt video-assistiert mit der vorausgehenden Einlage einer perkutanen Drainage. Die offene Nekrosektomie, bei der mittels Laparotomie die Entfernung der Nekrosen durchgeführt wird, wird aufgrund häufig auftretender Komplikationen (z. B. akut ansteigende Entzündungsmarker, die die Entwicklung eines SIRS begünstigen) immer seltener durchgeführt. (Bakker et al., 2012) (Seewald et al., 2005) Fabbri et al. zeigen in ihrem Review, dass die chirurgische Nekrosektomie im Vergleich mit der ultraschallgesteuerten, endoskopischen Nekrosektomie mit häufigerem Auftreten von Organversagen verbunden ist. (Fabbri et al., 2014)

#### 1.7.1 Stellenwert der Antibiotikatherapie

Infizierte Pankreasnekrosen sowie extrapankreatische Infektionen stellen eindeutige Indikationen für die Einleitung einer antibiotischen Therapie dar. (Arlt et al., 2014) In der Regel sollten vorrangig Antibiotika mit einer guten Anreicherung im Pankreasgewebe eingesetzt werden, hierzu zählen unter anderem Carbapenem, Piperacillin/Tazobactam und Ceftazidim. (Boumitri et al., 2017) In Bezug auf die Therapiedauer gibt es keine klaren leitliniengerechten Therapieempfehlungen, eine Therapiedauer von mehr als zwei Wochen sollte allerdings vermieden werden, da so die Selektion von multiresistenten Erregern gefördert wird und dadurch die antibiotische Therapie nachfolgender Infektionen verkompliziert werden kann. (Leekha et al., 2011) Der Stellenwert der antimikrobiellen Prophylaxe bei der schweren akuten Pankreatitis ist nach wie vor umstritten. Die aktuellen Leitlinien sind in diesem Punkt widersprüchlich, wobei sich diese mehrheitlich gegen eine antimikrobielle Prophylaxe aussprechen, da der klinische Nutzen bisher nicht eindeutig belegt werden konnte. (Tenner et al., 2013) (IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis, 2013) (Isaji et al., 2015)

Tabelle 2 zeigt die entsprechenden Empfehlungen ausgewählter internationaler Leitlinien hierzu im Vergleich.

*Tabelle 2: Vergleich unterschiedlicher internationaler Leitlinien in Bezug auf den Einsatz antibiotischer Prophylaxe bei schwerer akuter Pankreatitis: Japanische Leitlinien (JPN), International Association of Pancreatology (IAP), American Pancreatic Association (APA), American College of Gastroenterology (ACG) sowie American Gastroenterological Association (AGA). (Isaji et al., 2015) (IAP/APA, 2013) (Tenner et al., 2013) (Crockett et al., 2018)*

<b>JPN 2015 (Isaji et al., 2015)</b>	<b>Working Group IAP/APA 2013 (IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis, 2013)</b>	<b>ACG 2013 (Tenner et al., 2013)</b>	<b>AGA 2018 (Crockett et al., 2018)</b>
„The prophylactic administration of antibiotics in severe acute pancreatitis and necrotizing pancreatitis may improve the prognosis, if carried out in the early phases of pancreatitis (within 72 h of onset) “	“Intravenous antibiotic prophylaxis is not recommended for the prevention of infectious complications in acute pancreatitis”	“Routine use of prophylactic antibiotics in patients with severe acute pancreatitis is not recommended”	“In patients with predicted severe AP and necrotizing pancreatitis, the AGA suggests against the use of prophylactic antibiotics”

## 2 Ziele der Arbeit

Die schwere akute Pankreatitis (SAP) ist in der Regel ein Erkrankungsbild mit Notwendigkeit einer Hospitalisation, teilweise über mehrere Wochen bis Monate. Währenddessen sind in den meisten Fällen zahlreiche antibiotische Therapien aufgrund von intra- oder extrapankreatischen Infektionen erforderlich. Ziel der Studie war es, die Entwicklung der für diese Infektionen ursächlichen Keime genauer zu analysieren, um basierend darauf verbesserte, standardisierte Therapieansätze ableiten zu können. Konkret wurde hierfür das Keimspektrum und die antimikrobielle Resistenzentwicklung in Abhängigkeit von der Krankenhausverweildauer und deren Einfluss auf das klinische Outcome (bspw. Mortalität) untersucht. Zu diesem Zweck wurden Punktate von Pankreasnekrosen in einer retrospektiven Datenbank erhoben und detailliert analysiert.



## 3 Patienten und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden die Daten von insgesamt 122 Patienten (davon 82 männlich und 40 weiblich) des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM) und des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) ausgewertet, die erstmalig eine nekrotisierende Pankreatitis entwickelt hatten. Der Zeitpunkt der Krankenhausaufenthalte der Patienten erstreckt sich von 2005 bis 2016.

### 3.2 Datenerhebung

Die Patientenrekrutierung erfolgte mittels einer retrospektiven mikrobiologischen Datenbankabfrage. Zunächst wurden alle Patienten mit einer positiven intraabdominellen mikrobiologischen Kultur ermittelt. Danach wurde mittels Arztbriefen und Interventionsberichten der Grund der abdominalen Probeentnahme ermittelt und anschließend die Daten der Patienten mit einer moderaten und schweren akuten Pankreatitis aufgenommen. Zusätzlich wurden Haupt- und Nebendiagnosen, angewendete bildgebende Verfahren sowie Laborwerte der ausgewählten Patienten untersucht.

### 3.3 Einteilung des Schweregrades und Komorbiditäten

In dieser Studie zeigten alle Patienten lokale Komplikationen im Sinne von Pankreasnekrosen, teils mit und teils ohne Organversagen. Somit handelte es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv ausschließlich um Patienten mit moderater oder schwerer akuter Pankreatitis gemäß der Atlanta-Klassifikation 2012 (siehe Kapitel

1.2.1). Für die Beurteilung des Organversagens wurde der Marshall-Score herangezogen (siehe Kapitel 1.5.1). Bei einem Wert  $\geq 2$  wurde ein Organversagen konstatiert. Um das Ausmaß der Nebenerkrankungen zu beurteilen wurde der Charlson-Komorbiditätsindex verwendet. Dieser Index beschreibt das 10-Jahres-Mortalitätsrisiko unter Einbeziehung sämtlicher Begleiterkrankungen (siehe Tabelle 3). Insgesamt werden 19 Diagnosen berücksichtigt, die mit unterschiedlichen Punkten (Punktwerte 1,2,3 oder 6) bewertet werden. Je höher der Punktwert, desto schlechter ist die Prognose. (Charlson et al., 1987)

*Tabelle 3: Relevante Diagnosen mit ihren jeweiligen Punktwerten bei der Berechnung des Charlson-Komorbiditätsindex.  
(Quelle: (Charlson et al., 1987))*

<b>Erkrankung</b>	<b>Punktwert</b>
Herzinfarkt	1
Herzinsuffizienz	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	1
Cerebrovaskuläre Erkrankung	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Rheumatische Erkrankung	1
Peptidische Ulcera	1
Leichte Lebererkrankung	1
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)	1
Hemi- oder Paraplegie	2
Moderate und schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes mellitus (mit Endorganschäden)	2
Tumorerkrankung (ohne Metastasierung)	2
Leukämie	2
Lymphom	2
Moderate und schwere Lebererkrankung	3
Metastasierte Tumorerkrankung	6
AIDS	6

### 3.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- Vorliegen einer moderaten oder schweren akuten nekrotisierenden Pankreatitis gemäß Atlanta Klassifikation (siehe Kapitel 1.2.1)
- Alter  $\geq$  18 Jahre
- Positive Mikrobiologie aus Pankreaspunktaten (radiologisch-transkutan, endoskopisch, chirurgisch)

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Unvollständige Patientenunterlagen, die keine aussagekräftige Erhebung der relevanten Daten zulassen

### 3.5 Antibiotikatherapie

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war eine standardisierte antibiotische Behandlung nicht gegeben. Es wurde in beiden Kliniken keine prophylaktische antimikrobielle Behandlung durchgeführt. Die Diagnose einer infizierten Pankreasnekrose wurde als klare Indikation angesehen, um mit einer antimikrobiellen Therapie zu beginnen. Die Wahl der antimikrobiellen Therapie war abhängig von weiteren vorhandenen extrapancreatischen Infektionen, vorheriger antibiotischer Behandlung sowie dem vorliegenden Keimspektrum und der antimikrobiellen Resistenzlage. Antibiotika mit einer guten Anreicherung im Pankreasgewebe wurden vorrangig eingesetzt (Carbapenem, Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim). (Algül et al., 2015) (Blum et al., 2001) (Boumitri et al., 2017) Die Dauer der antimikrobiellen Therapie wurde abhängig von der Schwere der Erkrankung, dem Verlauf der Entzündungsmarker und klinischen Symptomen (beispielsweise Fieber) gemacht. In der Regel wurde eine Therapiedauer von sieben bis 14 Tagen gewählt.

## 3.6 Probeentnahmeverfahren

### 3.6.1 Radiologisch: CT-gesteuerte Probeentnahme

Die CT-gesteuerte Probeentnahme wurde in der Regel mit dem Einlegen einer Drainage kombiniert. Verwendet wurde ein Multislice-CT mit intravenöser und oraler Kontrastmittelgabe, falls hierfür keine Kontraindikationen vorlagen (bspw. Kontrastmittelallergie, Nierenschäden, Schilddrüsenüberfunktion). Die Punktionsstelle wurde markiert und desinfiziert. Je nach Bedarf wurde ein Lokalanästhetikum subkutan/intramuskulär injiziert und in koaxialer Technik eine Pigtail-Drainage (8-12 Fr) eingelegt. Ein Teil der aspirierten Flüssigkeit wurde im Rahmen einer mikrobiologischen Analyse im Labor untersucht.

### 3.6.2 Radiologisch: Abdomensonographisch gesteuerte Probeentnahme

Unter perkutaner, sonographischer Kontrolle (u.a. *Hitachi EUB-8500*) und unter Verwendung einer Chiba-Nadel wurde nach vorherigem sterilem Abdecken und Lokalanästhesie eine sonographiegesteuerte Punktion des Gewebes durchgeführt. Anschließend wurde der Führungsdraht eingeführt und der Stichkanal stufenweise aufbougiert. Danach erfolgte in der Regel das Einbringen einer (Pigtail-)Drainage. Das Aspirat wurde für eine mikrobiologische Untersuchung verwendet.

### 3.6.3 Endoskopische/ endosonographische Probeentnahme

Unter Verwendung von linearen oder radialen Gastrovideoendoskopen der Hersteller *Pentax* und *Olympus* und unter vorheriger Prämedikation mit Dormicum und Propofol wurde transgastrisch unter endosonographischer Führung mittels einer 19-22 G Nadel punktiert und Flüssigkeit/Gewebe zur mikrobiologischen Untersuchung aspiriert. Teils wurde die transgastrische Probeentnahme mit dem Einlegen eines Stents als Drainage kombiniert. Hierzu wurde ein Führungsdraht eingeführt und nach einer Dilatation des

transgastrischen Zugangsweges konnten die Stents eingebracht werden. Über den transgastrischen Zugangsweg erfolgte falls notwendig in mehreren Sitzungen eine endoskopische Nekrosektomie.

#### 3.6.4 Probeentnahme mittels chirurgischer Nekrosektomie

Mikrobiologische Probegewinnung unter Durchführung einer Nekrosektomie. Diese wurde teils laparoskopisch sowie teils mittels Laparotomie durchgeführt. Nach Intubationsnarkose, Lagerung auf den Rücken, Hautdesinfektion sowie sterilem Abdecken erfolgte die Operation. Die Gewebeproben wurden anschließend zur mikrobiologischen Untersuchung eingeschickt.

### 3.7 Mikrobiologische Diagnostik

Die mikrobiologischen Proben wurden durch die oben beschriebenen Verfahren in sterilen Behältern oder in einem aeroben und anaeroben Blutkultursystem (*BacTec*<sup>TM</sup> System, Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland) unter Berücksichtigung der präanalytischen Vorgaben gesammelt. Die Untersuchung der mikrobiologischen Proben erfolgte durch die jeweiligen Institute der beiden beteiligten Universitäten (Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene des Klinikums Rechts der Isar, sowie Max von Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München).

#### 3.7.1 Mikrobiologische Kultivierung der Proben

Die Inkubation der Blutkulturflaschen erfolgte bis zu fünf Tage bei 37°C in einem vollautomatisierten Blutkultursystem mit Fluoreszenz-Messprinzip zum Nachweis von mikrobiellem Wachstum (*BacTec*<sup>TM</sup> System, *Becton Dickinson*, Heidelberg, Germany). Im Falle eines positiven Wachstumssignals wurden die Blutkulturen auf Flüssig- und

Festmedien abgeimpft und unter aeroben und anaeroben Bedingungen für mindestens 48 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Als Festmedien kamen Schokoladen-, Sabouraud-, Schädler -, Schädler KV -, Columbia Schafsblut-, sowie McConkey-Agar zum Einsatz. Die Flüssigmedien bestanden aus Thioglykolat und Glukose. Nach 24 Stunden wurden die Fest- und Flüssigmedien erstmals auf Keimwachstum überprüft, die finale Ablesung erfolgte 48 Stunden nach Erstabimpfung.

### 3.7.2 Identifikation und Resistenztestung

Die Identifizierung der Erreger erfolgte entweder auf der Basis von biochemischen Nachweisverfahren (*API*®, *bioMérieux*, Nürtingen, Deutschland, *VITEK*®, *bioMérieux*, Nürtingen, Deutschland) oder mittels massenspektrometrischen Verfahren (MALDI-TOF – Matrix-assistierte Laser-Desorption-Ionisierung-Time of Flight, *Bruker Corp.*, Billerica, USA).

Für die Resistenztestung wurde das automatisierte *VITEK*® II-System (*bioMérieux*, Nürtingen, Deutschland) sowie Agardiffusionsmethoden wie der Plättchentest oder E-Test verwendet. Um den internationalen Standard der Untersuchungen zu wahren wurde nach den Vorgaben des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) sowie des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) vorgegangen. (Leclercq et al., 2013)

## 3.8 Mikrobiologische Auswertung

Für jeden Patienten wurden die Ergebnisse der mikrobiologischen Proben bis zur Entlassung aus der Klinik oder bis zum Tode dokumentiert. Die antimikrobielle Resistenzentwicklung der Gruppe der Enterobakterien im Verhältnis zur Krankenhausverweildauer wurde unter Berücksichtigung der intrinsischen Resistenz

gemäß Vorgaben der EUCAST ermittelt. Folglich wurden Bakterienstämme mit intrinsischer Resistenz gegenüber den zu prüfenden Antibiotika nicht in die Auswertung aufgenommen, sodass letztlich nur während des stationären Aufenthalts neu erworbene antimikrobielle Resistenzen der Enterobakterien in der Auswertung berücksichtigt wurden. Multiresistente gramnegative Erreger wurden nach den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) am Robert Koch-Institut (RKI) definiert, siehe Tabelle 4. (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI), 2012)

*Tabelle 4: Definition von multiresistenten gramnegativen Erregern nach KRINKO. Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Erreger auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften (Quelle: Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI), 2012)*

Antibiotikagr.	Leitsubstanz	Enterobakterien		Pseudomonas aeruginosa		Acinetobacter baumannii	
		3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>	3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>	3MRGN <sup>1</sup>	4MRGN <sup>2</sup>
Acylureido-penicilline	Piperacillin	resistent	resistent	Nur eine der 4 Antibiotikagruppen wirksam /sensibel	resistent	resistent	resistent
3./4. Gen. Cephalosporine	Cefotaxim und/ oder Ceftazidim	resistent	resistent		resistent	resistent	resistent
Carbapeneme	Imipenem und/ oder Meropenem	sensibel	resistent		resistent	sensibel	resistent
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	resistent	resistent		resistent	resistent	resistent

<sup>1</sup>3MRGN (Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)

<sup>2</sup>4MRGN (Multiresistente gramnegative Erreger mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

### 3.9 Ethik

Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar (Technische Universität München) genehmigt. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns wurde gemäß Artikel 27 des Bayerischen Krankenhausgesetzes auf Aufklärung und Einwilligung verzichtet.

WHO<sup>8</sup>-Registrierungsnummer: *DRKS00014785*.

### 3.10 Statistische Methoden

Verteilungen kontinuierlicher Variablen, beispielsweise einzelne Laborwerte, wurden anhand ihres Medians sowie ihrer Spannweite (minimaler zu maximalem Wert) charakterisiert. Kategoriale Variablen wurden mit ihren absoluten sowie relativen Häufigkeiten angegeben.

Der Cochran-Mantel-Haenszel Chi Quadrat Test (CMH) wurde verwendet, um bei Hypothesentests mit kategorialen Variablen eine mögliche Beeinflussung aufgrund der Länge des Krankenhausaufenthaltes (Scheinkorrelation) zu prüfen. Hierfür wurden die zu untersuchenden Datensätze entsprechend der Quartile der Aufenthaltsdauer (Intervallgrenzen: 16 Tage, 32 Tage, 66,5 Tage) stratifiziert.

Das Keimspektrum wurde mit Hilfe logistischer Regressionsmodelle hinsichtlich des Auftretens von Keimen und der Länge des Krankenhausaufenthaltes analysiert. Diese Modelle beschreiben daher die kumulative Inzidenz von Keimen in Abhängigkeit von der Gesamtaufenthaltsdauer eines stationären Patienten. Da sich die getesteten Keime je nach Patienten unterscheiden können, erfolgte die Schätzung der

---

<sup>8</sup> World Health Organization -- Weltgesundheitsorganisation



Kovarianzen mit Hilfe des robusten Huber-White Schätzers. Mit Hilfe von Kaplan-Meier Kurven wurde jeweils die Zeit bis zum Eintritt einer Resistenzbildung (Time-to-Event) von Patienten mit Enterobakterien gegenüber den folgenden Antibiotika dargestellt: Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Sulbactam Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Cefotaxim, Ciprofloxacin, Tigecyclin, Meropenem, and Imipenem.

Binäre logistische Regression wurde verwendet, um die kumulative Inzidenz multiresistenter Bakterien in Abhängigkeit der Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes zu modellieren. Mit Hilfe multivariabler logistischer und linearer Regressionsmodelle wurde das klinische Outcome (Sterberate, Organversagen, intensivmedizinische Versorgung) bei mit unterschiedlichen Erregern infizierten Pankreasnekrosen verglichen. Hierbei wurden außerdem die Untergruppen des Keimspektrums berücksichtigt sowie die Ergebnisse im Hinblick auf den Charlson Komorbiditätsindex angepasst.

Statistische Hypothesentests wurden als zweiseitige Signifikanztests mit Signifikanzniveau 5% ( $< .01$  \*\*,  $< .001$  \*\*\*) ausgeführt.

Sämtliche Analysen wurden softwaregestützt mit Hilfe der Programme *IBM SPSS Statistics 20* (Version 24, *IBM Corp.*, Armonk, N.Y., USA) sowie *R* (Version 3.2.3; *R Foundation for Statistical Computing*, Wien, Österreich) durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienpopulation (Baseline-Charakteristika)

Die Studie umfasst insgesamt 122 Patienten aus den beiden Kliniken – Klinikum rechts der Isar (TUM) sowie des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU). Alle Patienten haben mindestens eine Pankreaspunktion/Nekrosektomie zur mikrobiologischen Untersuchung erhalten, davon wurde in mindestens einer Probe positives Keimwachstum nachgewiesen. Eine Probeentnahme innerhalb der ersten zwei Wochen erhielten 92 der 122 Patienten (75,4%). 30 Patienten (24,6%) erhielten die erste Probeentnahme mehr als 14 Tage nach Aufnahme im Krankenhaus. Das mittlere Patientenalter lag bei 58 Jahren. Der jüngste Patient war 21, der älteste 81 Jahre alt. Insgesamt befanden sich unter den Patienten 82 Männer (67,2%) und 40 Frauen (32,8%). Während des Krankenhausaufenthaltes sind 24 Patienten verstorben (19,7%). Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der Studienpopulation. Der mediane Charlson-Komorbiditätsindex lag bei 1, der Mittelwert bei 1,6 (Minimum: 0, Maximum: 12). In Tabelle 6 sind die häufigsten Komorbiditäten der Studienpatienten dargestellt.

*Tabelle 5: Studienpopulation in Bezug auf Patientenzahl, Altersverteilung, Krankenhausaufenthaltsdauer, Atlanta-Klassifikation und weitere Merkmale*

<b>Gesamtzahl und Geschlecht</b>	<b>Absolute Zahlen (%)</b>
Gesamt	122 (100)
Männlich	82 (67)
Weiblich	40 (33)
<b>Altersverteilung der Patienten</b>	
Minimum	21 Jahre
Maximum	81 Jahre
Durchschnitt (arithmetisches Mittel)	57,5 Jahre
Median	58 Jahre
<b>Krankenhausaufenthaltsdauer</b>	
Minimum	1 Tag
Maximum	353 Tage
Durchschnitt (arithmetisches Mittel)	48 Tage
Median	37 Tage
<b>Klinische Daten</b>	
Mortalität	24 (19,7)
Intensivaufenthalt	70 (57,4)
Maschinell beatmet	44 (36,1)
<b>Atlanta-Klassifikation</b>	
Moderate Pankreatitis	65 (53,3)
Schwere Pankreatitis	57 (46,7)

*Tabelle 6: Komorbiditäten innerhalb der Studienpopulation entsprechend des Charlson Scores*

<b>Charlson Score</b>	<b>Absolute Zahlen (%)</b>
Z.n. Herzinfarkt	2 (1,6)
Herzinsuffizienz	3 (2,5)
pAVK	1 (0,8)
Z.n. Apoplex/TIA <sup>9</sup>	7 (5,7)
Demenz	1 (0,8)
COPD <sup>10</sup>	7 (5,7)
Gastrale/duodenale Ulcera	10 (8,2)
Milde Lebererkrankung	5 (4,1)
Moderate-schwere Lebererkrankung	30 (24,6)
Diabetes ohne Endorganschäden	11 (9,0)
Diabetes mit Endorganschäden	16 (13,6)
Hemiplegie	2 (1,6)
Nierenerkrankung	44 (36,1)
Tumorerkrankung	34 (27,9)
Metastasierte Tumorerkrankung	18 (14,8)
Leukämie	2 (1,6)

Die häufigste Genese der Pankreatitis war alkoholbedingt und bei 35 Patienten (28,7%) zutreffend, gefolgt von der idiopathischen Pankreatitis, die bei 30 Patienten (24,6%) vorlag und der biliären Pankreatitis, an der 26 Patienten erkrankt waren (21,3%). Unter Berücksichtigung der überarbeiteten Atlanta-Klassifikation von 2012 (siehe Kapitel 1.2.1), zeigten 65 Patienten (53,3%) eine moderate und 57 Patienten (46,7%) eine schwere akute Pankreatitis. Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer

<sup>9</sup> Transitorisch ischämische Attacke

<sup>10</sup> Chronic obstructive pulmonary disease – chronisch obstruktive Lungenerkrankung

betrug 37 Tage (Minimum 1 Tag, Maximum 353 Tage). Gemäß des Marshall-Scores hatten 57 Patienten (46,7%) ein Organversagen und somit einen Score von größer oder gleich zwei Punkten. 70 Patienten (57,4%) wurden während des Krankenhausaufenthaltes intensivmedizinisch versorgt. 44 Patienten wurden während des stationären Aufenthaltes maschinell beatmet (36,1%).

In Tabelle 7 sind die erhobenen medianen Laborparameter (Leukozyten, CRP<sup>11</sup>, Lipase, Calcium, Glucose, Hämatokrit) sowie die Minimal- und Maximalwerte bei Aufnahme sowie nach 48 Stunden dargestellt.

*Tabelle 7: Erhobene Laborwerte im Verlauf des stationären Aufenthaltes*

Laborwert (Einheit)	Bei Aufnahme			Nach 48 Stunden		
	Median	Min	Max	Median	Min	Max
CRP (mg/dl)	12,8	0	49,5	17,7	0,5	47,2
Leukozyten (G/l)	11,2	3,1	29,5	11,5	2,5	40,9
Hämatokrit (%)	33,8	19,7	52,0	31,0	21,8	50,0
Glukose (mg/dl)	133,5	58	403	128,0	66	391
Lipase (U/l)	81,0	4	18774	121,5	5	7560
Calcium (mmol/l)	2,10	1,18	2,59	1,98	0,97	2,42

Tabelle 8 gibt die absoluten und relativen Häufigkeiten der verschiedenen durchgeführten Probegewinnungsverfahren (transgastrisch/transduodenal, abdomensonographisch/CT-gesteuert, operativ) an.

<sup>11</sup> C-reaktives Protein

Tabelle 8: Anzahl der gewonnenen Proben nach Entnahmeart

Probeentnahme	Absolute Zahlen (%)
Durchgeführte Punktionen gesamt	254 (100%)
Transgastrische/transduodenale	58 (22,8%)
CT- bzw. abdomensonographisch	155 (61,0%)
Operativ	41 (16,1%)

## 4.2 Antimikrobielle Therapie

Insgesamt wurden 24 verschiedene Antibiotika als Monotherapie oder in Kombination appliziert: Ampicillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam, Piperacillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefuroxim, Cetriaxon, Ceftazidim, Imipenem, Meropenem, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Metronidazol, Gentamicin, Tigecyclin, Cotrimoxazol, Vancomycin, Linezolid, Clindamycin, Doxycyclin, Roxythromycin, Amikacin, Cefpodoxim, Rifampicin). Tabelle 9 zeigt eine Auflistung der am häufigsten verabreichten Antibiotika.

Tabelle 9: Antibiotikagaben, jeweils in absoluten Zahlen sowie in Prozent des Patientenkollektivs

Antibiotikum	Anzahl Patienten, denen mind. eine Dosis verabreicht wurde
Ciprofloxacin	23 (18,9%)
Imipenem	18 (14,8%)
Meropenem	23 (18,9%)
Linezolid	17 (13,9%)
Vancomycin	12 (9,8%)
Piperacilin/Tazobactam	10 (8,2%)
Metronidazol	9 (7,4%)

Antimykotika erhielten 15 Patienten (12,3%), acht Patienten (6,6%) nahmen Fluconazol ein, drei Patienten Caspofungin (2,5%), ein Patient Amphotericin (0,8%).

Eine antimykotische Kombinationstherapie bestehend aus liposomalen Amphotericin B und Fluconazol sowie Caspofungin und Fluconazol erhielt jeweils ein Patient (je 0,8%).

33 der 122 Patienten (27,0%) erhielten mehr als eine antimikrobielle Therapie, zehn der 122 Patienten (8,2%) erhielten mehr als zwei unterschiedliche antimikrobielle Therapien.

### 4.3 Erregerspektrum

Insgesamt wurden 309 verschiedene Mikroorganismen von 122 Patienten isoliert (siehe Tabelle 10), darunter folgende Bakterienarten: *Actinomyces* spp.<sup>12</sup>, *Aeromonas* spp., *Bacteroides* spp., *Citrobacter* spp., *Clostridium* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Escherichia* spp., *Fusobacterium* spp., *Haemophilus* spp., *Klebsiella* spp., *Lactobaccillus* spp., *Morganella* spp., *Neisseria* spp., *Parvimonas* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Rothia* spp., *Serratia* spp., *Staphylococcus* spp., *Stenotrophomonas* spp., *Streptococcus* spp., and *Veillonella* spp.. *Enterococcus* spp. wurden am häufigsten nachgewiesen (64/122, 52,5%), gefolgt von der Gruppe der Enterobakterien (46/122; 37,7%) und Nonfermentern (11/122, 9,0%).

Eine Pilzinfektion konnte bei 50 Patienten (41,0%) nachgewiesen werden. *Candida albicans* wurde am häufigsten isoliert (27,9%, 34/122). Der Anteil von *Candida non albicans* spp. betrug 13,9% (17/122).

50 Patienten (41%) hatten eine monomikrobielle Infektion, während 72 Patienten (59%) eine polymikrobielle Infektion aufwiesen. Beim Vergleich des resultierenden

---

<sup>12</sup> species pluralis – verschiedene Arten

Keimspektrums bei transgastrischen/-duodenalen Punktionen gegenüber perkutanen Punktionen zeigt sich hinsichtlich des Auftretens von *Streptococcus spp.* ein deutlicher Unterschied zwischen transgastrischen (25,4%, 15/59) und perkutanen Punktionen (16,2%, 12/74).

Tabelle 10: Keimspektrum von 122 Patienten mit Pankreasnekrosen

Keim	Anzahl Patienten
<b>Pankreasnekrosen mit positivem Keimnachweis</b>	122 (100%)
<b>Pankreasnekrosen mit Nachweis von Bakterien</b>	111 (91%)
<u>Enterokokken</u>	64 (53%)
<i>Enterococcus faecium</i>	50 (41%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	19 (16%)
<i>E. faecium + E. faecalis</i>	7 (6%)
<u>Nonfermenter</u>	11 (9%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (7%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (2%)
<u>Enterobakterien</u>	46 (38%)
<i>Escherichia Coli</i>	23 (19%)
<i>Citrobacter spp.</i>	3 (2%)
<i>Enterobacter spp.</i>	7 (6%)
<i>Klebsiella spp.</i>	20 (16%)
<i>Morganella spp.</i>	1 (1%)
<i>Proteus spp.</i>	5 (4%)
<i>Serratia spp.</i>	2 (2%)
<b>Pankreasnekrosen mit Nachweis von Pilzen</b>	50 (41%)
<u><i>Candida spp.</i></u>	49 (40%)
<i>Candida albicans</i>	34 (28%)
<i>Candida glabrata</i>	12 (10%)



#### 4.4 Veränderung des Pathogenspektrums im zeitlichen Verlauf

Insgesamt nahm die Inzidenz von infizierten Pankreasnekrosen mit der Krankenhausverweildauer zu [ $p < 0,001$ ].

Abbildung 4 zeigt die Dynamik des Keimspektrums und der antimikrobiellen Resistenz in Bezug auf die Krankenhausverweildauer. Das Auftreten von *Enterococcus spp.* stieg hierbei mit zunehmender Krankenhausverweildauer am deutlichsten an ( $\Delta d150-d1 = 94,2\% - 28,4\% = 65,8\%$ ), gefolgt von *Candida spp.* ( $\Delta d150-d1 = 68,4\% - 28,5\% = 39,9\%$ ), Nonfermentern ( $\Delta d150-d1 = 40,5\% - 3,4\% = 37,1\%$ ), und der Gruppe der Enterobakterien ( $\Delta d150-d1 = 53,1\% - 30,0\% = 23,1\%$ ). Bei den *Enterococcus spp.* zeigte sich mit zunehmender Krankenhausverweildauer ein Shift von *Enterococcus faecalis* ( $\Delta d150-d1 = 14,6\% - 16,7\% = -2,1\%$ ) zu *Enterococcus faecium* ( $\Delta d150-d1 = 93,1\% - 16,3\% = 76,8\%$ ) [ $p < 0,001$ ], (siehe

Abbildung 4B). Analog hierzu zeigte sich bei den *Candida spp.* ein Shift von *Candida albicans* ( $\Delta d150-d1 = 39,7\% - 23,6\% = 16,1\%$ ) zu *non-albicans Candida spp.* ( $\Delta d150-d1 = 43,5\% - 6,4\% = 37,1\%$ ) [ $p = 0,005$ ], (siehe Abbildung 4C).

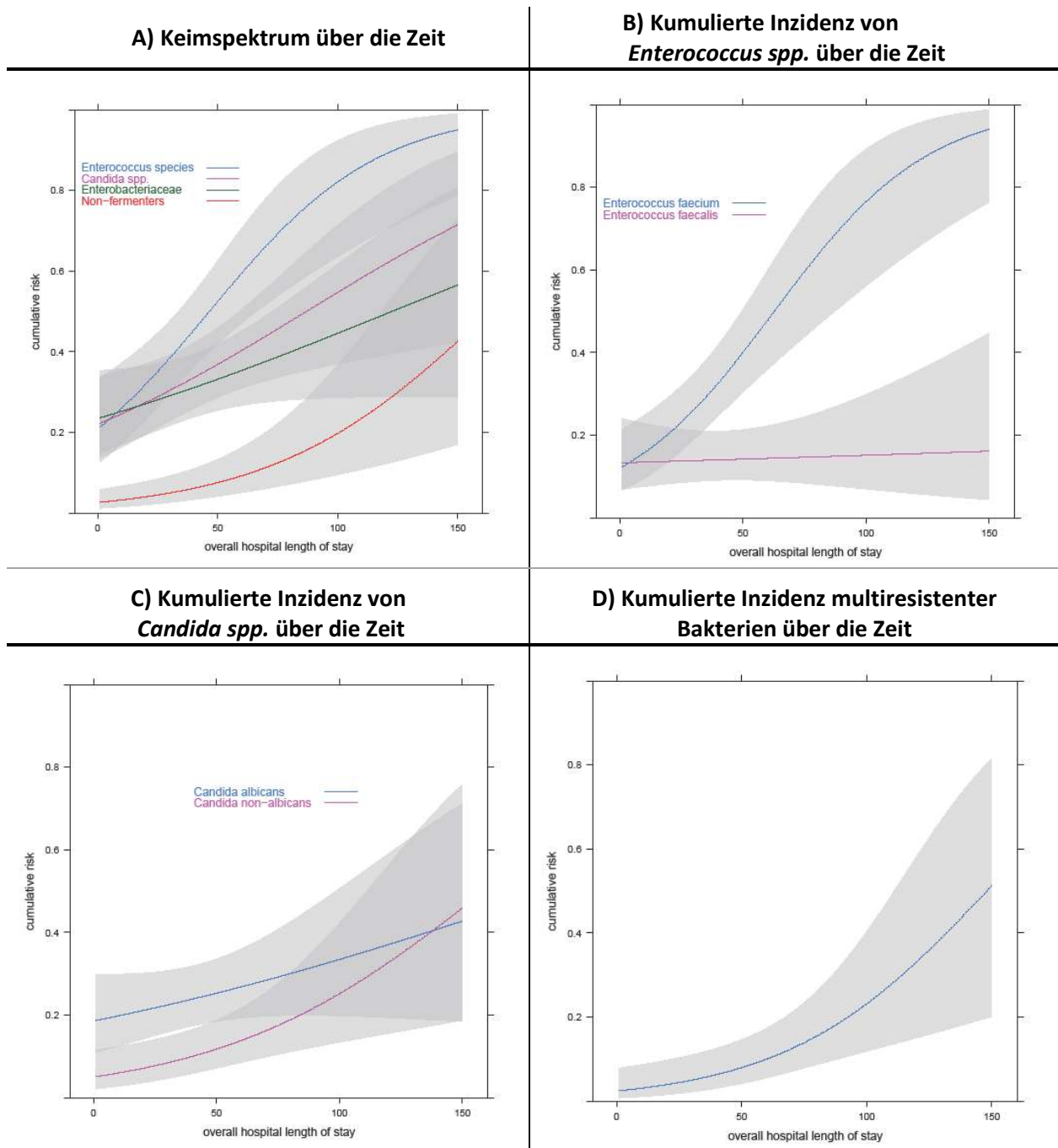


Abbildung 4: Keimspektren im Verlauf des stationären Aufenthaltes. Die farbigen Kurven geben jeweils den erwarteten Verlauf an. Die grau hinterlegten Bereiche zeigen für jede Kurve das jeweilige 95%-Konfidenzintervall.

## 4.5 Antimikrobielle Resistenzentwicklung bei Enterobakterien

Abbildung 5 zeigt die erworbene, kumulative antimikrobielle Resistenzentwicklung der Gruppe der Enterobakterien im Verhältnis zur Krankenhausverweildauer gegenüber einem der folgenden Antibiotika: Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Cefotaxim, Ciprofloxacin, Tigecyclin, Meropenem, sowie Imipenem. Die Anzahl der Patienten mit Enterobakterien und einem Wildtyp-Antibiogramm, d.h. eine erhaltene Empfindlichkeit gegenüber sämtlichen oben aufgeführten Antibiotika sank während des Krankenhausaufenthalts um 59,7% ( $\Delta d_{100-d1} = 27,3\% - 87,0\% = -59,7\%$ ). Am stärksten nahm die Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin/Sulbactam ab ( $\Delta d_{100-d1} = -44,2\%$ ), wohingegen sich die Empfindlichkeit gegenüber den Carbapenemen über die Zeit nur marginal reduzierte (Meropenem  $\Delta d_{100-d1} = -3,1\%$ ; Imipenem  $\Delta d_{100-d1} = 0,0\%$ ) (Tabelle 11).

*Tabelle 11: Veränderung der Sensibilität gegenüber ausgewählten Antibiotika zwischen erstem und 100. Tag des Klinikaufenthalts*

<b>Antibiotikum</b>	<b>Tag 1</b>	<b>Tag 100</b>	<b>Änderung</b>
Ampicillin/Sulbactam	88,1%	43,9%	-44,2%
Piperacillin/Tazobactam	93,5%	52,9%	-40,6%
Cefotaxim	97,7%	59,7%	-38,0%
Ciprofloxacin	95,7%	58,8%	-36,9%
Meropenem	100,0%	96,9%	-3,1%
Imipenem	97,0%	97,0%	0,0%

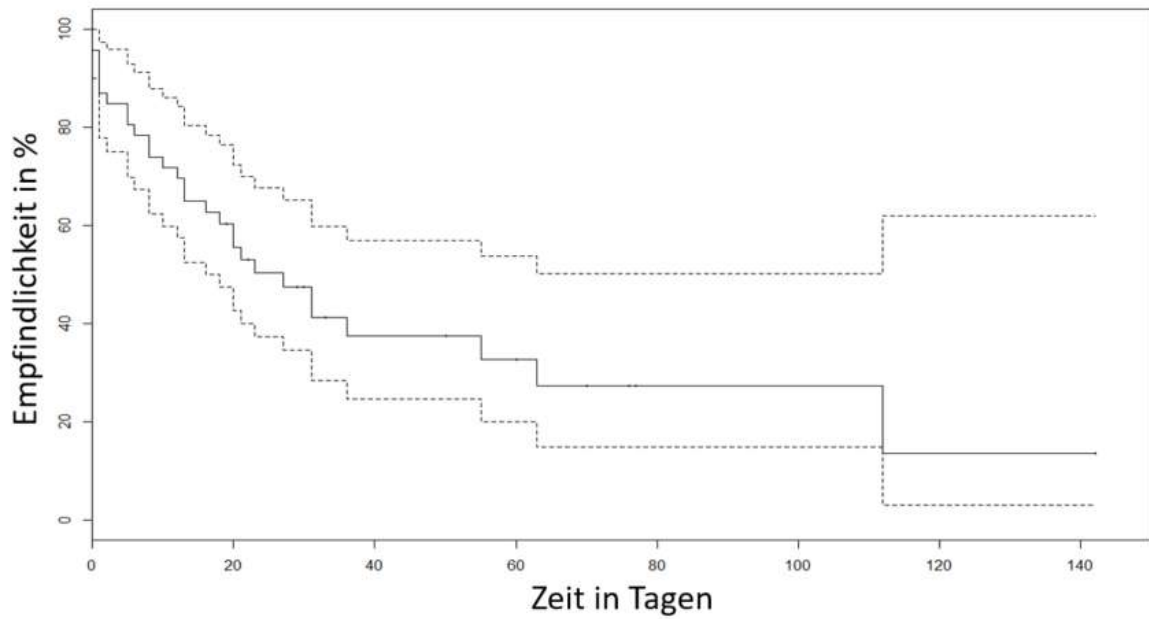


Abbildung 5: Time-to-Event Analyse (Kaplan-Meier Kurve); kumulative Resistenzen gegenüber (mindestens) einem der folgenden Antibiotika (entsprechend EUCAST-Kriterien): Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Sulbactam Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Cefotaxim, Ciprofloxacin, Tigecyclin, Meropenem, sowie Imipenem. Die gestrichelten Linien zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

#### 4.6 Multiresistente Erreger

Multiresistente Bakterien wurden bei 15 Patienten (12,3%) festgestellt. 4MRGN Bakterien wurden bei 6 Patienten (4,9%), 3MRGN Bakterien bei 7 (5,7%), Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) bei 2 (1,6%) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) bei 4 Patienten (3,3%) isoliert. Wie in Abbildung 4D dargestellt nahm dabei die kumulative Inzidenz multiresistenter Bakterien mit der Hospitalisationsdauer zu; 46,0% ( $\Delta d_{150-d1} = 49,1\% - 3,1\%$ ) [ $p=0,004$ ].

#### 4.7 Analyse des klinischen Outcomes in Bezug auf Keimspektrum und multiresistente Erreger

Die Analyse des Keimspektrums und der antimikrobiellen Resistenz in Relation zu Mortalität, Organversagen, Intensivaufenthalt sowie der Krankenhausverweildauer ist in Tabelle 12 a-c unter Berücksichtigung des Charlson-Komorbiditätsindex als multivariate logistische Regression dargestellt. Patienten mit *non-albicans Candida spp.* oder *Enterococcus faecium* infizierten Pankreasnekrosen zeigten eine signifikant höhere Mortalitätsrate als Patienten mit Pankreasnekrosen ohne *non-albicans Candida spp.* [OR = 3,32 (95%CI: 1,07–10,35),  $p = 0,039$ ] bzw. *Enterococcus faecium* [OR = 3,73 (95%CI: 1,38–10,05),  $p = 0,009$ ]. Patienten mit *non-albicans Candida spp.* hatten darüber hinaus auch ein höheres Risiko, ein Organversagen zu erleiden, verglichen mit Patienten ohne Nachweis von *non-albicans Candida spp.* [OR = 5,64 (95%CI: 1,77–18,06),  $p = 0,004$ ]. Des Weiteren zeigte sich ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen Pankreasnekrosen mit und ohne Nachweis von multiresistenten Bakterien in Bezug auf Multiorganversagen [OR = 4,51 (95%CI: 1,33–15,33),  $p = 0,016$ ] und Mortalität [OR = 5,08 (95%CI: 1,55–16,66),  $p = 0,007$ ].

12 a: Klinisches Outcome in Bezug auf Candida spp.

klinisches Outcome				
	<i>Candida spp.</i>	keine <i>Candida spp.</i>	<i>non-albicans Candida</i>	kein <i>non-albicans Candida</i>
<b>Sterblichkeitsrate im KH in % /absolut</b>	24.5% (12/49)	16.4% (12/73)	41.2% (7/17)	16.2% (17/105)
univariate Analyse	1.65 (0.67-4.05) p=0.275		3.62 (1.21-10.85) p=0.021	
multivariate Analyse	1.94 (0.75-5.04) p=0.171		3.32 (1.07-10.35) p=0.039	
<b>Multiorganversagen in % /absolut</b>	16.3% (8/49)	13.7% (10/73)	41.2% (7/17)	10.5% (11/105)
univariate Analyse	1.23 (0.45-3.37) p=0.689		5.98 (1.89-18.90) p=0.002	
multivariate Analyse	1.33 (0.47-3.72) p=0.588		5.64 (1.77-18.06) p=0.004	
<b>Intensivmed. Behandlung in % /absolut</b>	73.5% (36/49)	46.6% (34/73)	88.2% (15/17)	52.4% (55/105)
univariate Analyse	3.18 (1.45-6.95) p=0.004		6.82 (1.48-31.31) p=0.014	
multivariate Analyse	3.26 (1.48-7.16) p=0.003		6.63 (1.44-30.55) p=0.015	

12 b: Klinisches Outcome in Bezug auf Nonfermenter sowie Enterobakterien

klinisches Outcome				
	Nonfermenter	keine Nonfermenter	Enterobakterien	keine Enterobakterien
<b>Sterblichkeitsrate im KH in % /absolut</b>	36.4% (4/11)	18.0% (20/111)	17.4% (8/46)	21.1% (16/76)
univariate Analyse	2.60 (0.69-9.74) p=0.156		0.79 (0.31-2.02) p=0.622	
multivariate Analyse	2.18 (0.54-8.80) p=0.272		0.78 (0.29-2.07) p=0.614	
<b>Multiorganversagen in % /absolut</b>	27.3% (3/11)	13.5% (15/111)	26.1% (12/46)	7.9% (6/76)
univariate Analyse	2.40 (0.57-10.07) p=0.232		4.12 (1.42-11.91) p=0.009	
multivariate Analyse	2.14 (0.50-9.22) p=0.308		4.38 (1.48-13.02) p=0.009	
<b>Intensivmed. Behandlung in % /absolut</b>	90.9% (10/11)	54.1% (60/111)	65.2% (30/46)	52.6% (40/76)
univariate Analyse	8.50 (1.05-68.67) p=0.045		1.69 (0.79-3.59) p=0.175	
multivariate Analyse	8.20 (1.01-66.53) p=0.049		1.70 (0.79-3.62) p=0.172	

12 c: Klinisches Outcome in Bezug auf Enterokokken und multiresistenten Bakterien

klinisches Outcome	Enterokokken		Keine Enterokokken		multiresistente Bakterien	
	<i>Enterococcus spp.</i>	keine <i>Enterococcus spp.</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	Kein <i>Enterococcus faecium</i>	multiresistente Bakterien	keine multiresistenten Bakterien
<b>Sterblichkeits-rate im KH in % /absolut</b>	25.0% (16/64)	13.8% (8/58)	32.0% (16/50)	11.1% (8/72)	53.3% (8/15)	15.0% (16/107)
univariate Analyse	2.08 (0.82-5.31) p=0.125		3.76 (1.46-9.69) p=0.006		6.50 (2.09-20.43) p=0.001	
multivariate Analyse	2.02 (0.75-5.42) p=0.164		3.73 (1.38-10.05) p=0.009		5.08 (1.55-16.66) p=0.007	
<b>Multiorgan-versagen in % /absolut</b>	17.2% (11/64)	12.1% (7/58)	22.0% (11/50)	9.7% (7/72)	40.0% (6/15)	11.2% (12/107)
univariate Analyse	1.51 (0.54-4.20) p=0.428		2.62 (0.94-7.32) p=0.066		5.28 (1.60-17.43) p=0.006	
multivariate Analyse	1.45 (0.51-4.10) p=0.481		2.51 (0.89-7.10) p=0.083		4.51 (1.33-15.33) p=0.016	
<b>Intensivmed. Behandlung in % /absolut</b>	65.6% (42/64)	48.3% (28/58)	74.0% (37/50)	45.8% (33/72)	80.0% (12/15)	54.2% (58/107)
univariate Analyse	2.05 (0.99-4.24) p=0.054		3.36 (1.54-7.37) p=0.003		3.38 (0.90-12.66) p=0.071	
multivariate Analyse	2.00 (0.96-4.16) p=0.064		3.30 (1.50-7.26) p=0.003		3.21 (0.84-12.30) p=0.089	



## 5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der Krankenhausverweildauer auf das Keimspektrum und die antimikrobielle Resistenz bei Patienten mit schwerer akuter nekrotisierender Pankreatitis untersucht. Dabei lag die Krankenhausverweildauer im Median bei 37 Tagen (Range 1-353 Tage). In Bezug auf das Keimspektrum zeigte sich mit fortdauerndem stationären Aufenthalt eine Verschiebung des Keimspektrums zugunsten nosokomialer, schwer therapierbarer und teilweise multiresistenter Erreger. Konkret war ein Anstieg von Enterokokken, Nonfermentern und *Candida spp.* mit zunehmender Krankhausverweildauer zu beobachten. Auf Speziesebene zeigte sich zudem ein Shift von *Enterococcus faecalis* zu *Enterococcus faecium* und von *Candida albicans* zu *non-albicans Candida spp.* Bei *Enterococcus spp.* zeigte sich mit zunehmender Krankenhausaufenthaltsdauer eine Verlagerung von *Enterococcus faecalis* zu *Enterococcus faecium* (über 150 Tage zeigte sich eine Abnahme von *Enterococcus faecalis* um 2,1 %, während *Enterococcus faecium* um 76,8 % zunahm), was mit dem ausgeübten Selektionsdruck durch Antibiotika und den zahlreichen intrinsischen Resistenzen von *Enterococcus faecium* gegenüber einer Vielzahl von Antibiotika erklärt werden kann. (Baran et al., 2008) (Oz et al., 2014) (Eckmann, 2016) Intrinsische Resistenzen sind bei *Enterococcus faecium* deutlich stärker ausgeprägt als bei *Enterococcus faecalis* und führen in der Folge zu deutlich erschwerten Bedingungen bei der Antibiotikatherapie. (Beukers et al., 2017) (Kim et al., 2014) So ist der Shift auf Speziesebene von *Enterococcus faecalis* zu *Enterococcus faecium* in erster Linie darauf zurückzuführen, dass *Enterococcus faecium* in 80 – 95 % der Fälle eine intrinsische Resistenz gegenüber sämtlichen Beta-laktam Antibiotika besitzt. (Arias et al., 2012) (Cattoir et al., 2014) Da insbesondere Beta-laktam Antibiotika aufgrund ihres breiten Wirkspektrums sehr häufig eingesetzt werden, hat dies eine

verstärkte Selektion zugunsten von *Enterococcus faecium* mit zunehmender Krankenhausverweildauer zur Folge. (Gagetti et al., 2019) Einhergehend mit dem Shift hin zu *Enterococcus faecium* zeigte sich gleichzeitig eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate. Dies deckt sich mit anderen Studien, die ebenfalls eine negative Auswirkung von *Enterococcus faecium* auf die Mortalitätsrate im intensivmedizinischen Umfeld feststellen konnten. (Morvan et al., 2019) (Vydra et al., 2012) Als Risikofaktoren für das Auftreten von Enterokokken bei intraabdominellen Infektionen identifizierten Burnett et al. in einer prospektiven Studie einen erhöhten APACHE II Score, hohes Alter der Patienten sowie eine lange Dauer des Krankenhausaufenthalts. Als weitere Risikofaktoren identifizierten sie eine bereits vorliegende Infektion sowie ein im Vorfeld erfolgter chirurgischer abdomineller Eingriff. (Burnett et al., 1995) Dies deckt sich mit Studien von Kajihara et al., Sitges-Serra et al. sowie Kang et al., die ebenfalls operative Eingriffe sowie eine lange Krankenhausaufenthaltsdauer als Risikofaktoren für die Besiedelung von Enterokokken bei abdominellen Infektionen ausweisen. (Kajihara et al., 2015) (Sitges-Serra et al., 2002) (Kang et al., 2010) Li et al. und Heinrich et al. nennen als weiteren generellen Risikofaktor für Pankreasinfektionen die rein parenterale Ernährung, da hierdurch die Translokation von Darmbakterien in das Pankreas begünstigt wird. (Heinrich et al., 2006) (Li et al., 2018)

Auch in Bezug auf Pilze konnte eine Veränderung des Keimspektrums während der Krankenhausverweildauer beobachtet werden. Der in unserer Arbeit absolut betrachtet am häufigsten vorkommende Pilz war *Candida albicans*, gefolgt von *Candida glabrata*. Im Laufe der Krankenhausaufenthaltsdauer zeigte sich eine Änderung des Keimspektrums von anfangs hauptsächlich *Candida albicans* hin zu vermehrt *Candida non-albicans* Spezies. Es ist anzunehmen, dass der Anstieg von

*Candida non-albicans* Spezies ebenfalls mit zunehmend häufiger angewendeten antimikrobiellen Behandlungen in Verbindung steht. (Fidel et al., 1999) Passend zu unseren Ergebnissen zeigten Vazquez et al. in einer prospektiven epidemiologischen Studie, dass eine lange Krankenhausaufenthaltsdauer sowie eine vorausgehende antimikrobielle Therapie die zwei größten Risikofaktoren für das Auftreten von *Candida non-albicans* spp. Infektionen darstellen (wie z.B. *Candida glabrata*). (Vazquez et al., 1998) Insbesondere eine antibiotische Vortherapie ist sehr häufig mit einer Selektion von nosokomialen Keimen wie Enterokokken, Pseudomonas oder Candida assoziiert. (Schwaber et al., 2008) (Demirdag et al., 2010) (Verhamme et al., 2007) Bei Vorliegen von *Candida non albicans*-Infektionen zeigte sich in unserer Studie ein signifikanter Anstieg der Mortalitätsrate im Vergleich zu *Candida albicans*-Infektionen. Dies korreliert mit den Studien von Komshian et al., Fraser et al. sowie Rodrigues et al., die ebenfalls eine durch *Candida non albicans*-Infektionen (z.B. *Candida glabrata*) bedingte erhöhte Mortalität gegenüber einer Infektion mit *Candida albicans* beschreiben. (Komshian et al., 1989) (Fraser et al., 1992) (Rodrigues et al., 2017) Als mögliche Ursache für die erhöhte Mortalitätsrate in Verbindung mit *Candida non albicans* kommt die zunehmende Resistenzbildung von *Candida glabrata* sowie *Candida krusei* vor allem gegenüber den Azol-Antimykotika wie z.B. Fluconazol in Betracht, was in den Studien von Fidel et al. und Pfaller et al. bestätigt wurde. (Fidel et al., 1999) (Pfaller et al., 2006)

Auch die Ausbildung von Resistenzen über die Zeit wurde in dieser Arbeit untersucht und am Beispiel der Enterobakterien verdeutlicht. Hierbei zeigte sich eine Abnahme der Sensibilität (d.h. Resistenz gegenüber mindestens einem Antibiotika) während des Krankenhausaufenthalts um 59,7%. Jain et al. und Ning et al. kamen in ihren Studien zu vergleichbaren Ergebnissen und beschreiben ebenfalls einen negativen Einfluss

von multiresistenten Erregern bei der infizierten nekrotisierenden Pankreatitis auf die Mortalität. (Jain et al., 2018) (Ning et al., 2019) Das Auftreten resistenter Bakterien stieg signifikant über die Zeit der stationären Behandlung an ( $p=0,004$ ). Ein ähnliches Ergebnis zeigte auch eine Studie von Schneider et al., bei der die Entwicklung von antimikrobiellen Resistenzen bei Patienten mit Cholangitis und Stenttherapie untersucht wurde. Hier konnte ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Stenttherapie und dem Anstieg von antimikrobiellen Resistenzen nachgewiesen werden. (Schneider et al., 2014) Somit sind insbesondere Patienten mit langer Krankheitsdauer, beispielsweise aufgrund eines chronischen Leidens, oder einer langwierigen Erkrankung wie der akuten nekrotisierenden Pankreatitis einem höheren Risiko ausgesetzt, resistente Erreger zu erwerben. In Bezug auf multiresistente Erreger, darunter MRSA, VRE, 3MRGN und 4 MRGN, zeigte sich ein signifikanter Anstieg mit zunehmender Krankenhausverweildauer, der mit einer signifikant erhöhten Mortalität und vermehrtem Multiorganversagen einherging. Somit wird die Antibiotikatherapie im Verlauf der SAP immer komplexer. Ziel muss es daher sein, die Ausbildung (multi-)resistenter Erreger zu minimieren. Wie die Ergebnisse dieser Studie zeigen, ist hierfür eine rationale antimikrobielle Therapie bei Patienten mit akuter nekrotisierender Pankreatitis absolut essentiell. Quirante et al. konnten in einer retrospektiven Fallkontrollstudie zeigen, dass eine vorhergehende antimikrobielle Therapie (mit mindestens zwei unterschiedlichen Antibiotikaklassen) bei Patienten mit hämatogener Infektion mit *Escherischia coli* und *Klebsiella pneumoniae* das Risiko der Bildung von Spectrum-Betalaktamase-produzierenden Stämmen erhöht. Hierzu wurden insgesamt 212 Patienten sowohl mit Extended-Spectrum-Betalaktamase-produzierenden (ESBL) *Escherischia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* (53 Patienten) als auch nicht ESBL-produzierenden *Escherischia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* (159 Patienten) retrospektiv bezüglich ihrer vorhergehenden antibiotischen Therapie

untersucht. (Quirante et al., 2011) Die aktuelle Studienlage wurde auch in der S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017 aufgegriffen. (Dalhof et al., 2017) Hier wird eine vorausgegangene intravenöse antimikrobielle Therapie innerhalb der letzten 90 Tage als Hauptrisikofaktor für multiresistente Infektionserreger bei nosokomialer Pneumonie beschrieben.

In der aktuellen Studienkohorte erhielt etwa jeder dritte Patient eine antibiotische Therapie mit einem Carbapenem (41 von 122 Patienten). Der großzügige Einsatz von Carbapenemen ist hierbei zum einen mit deren guter Wirksamkeit bei der Pankreatitis, zum anderen mit der präventiven Wirkung bezüglich einer infizierten Nekrose zu erklären (Villatoro et al., 2010):

Generell ist für die antibiotische Behandlung der akuten nekrotisierenden Pankreatitis jedoch zu beachten, dass aufgrund der Beschaffenheit der Pankreasnekrose nur wenige Antibiotika in der Lage sind, das nekrotisierende Pankreas überhaupt zu erreichen. (Bassi et al., 1994) Die Penetrationsfähigkeit der Antibiotika ist hierbei unter anderem abhängig von der molekularen Größe, der chemischen Struktur, der Polarität und Fettlöslichkeit der Antibiotika, der Art der Verabreichung (z.B. intravenös, intramuskulär) sowie der verabreichten Dosis. (Büchler et al., 1989) (Burns et al., 1986) Vor allem Aminoglykoside weisen hierbei eine schlechte Diffusionsfähigkeit auf. (Bradley, 1989) Im Gegensatz dazu sind Carbapeneme sehr gut pankreasgängig. (Bassi et al., 1994) (Muto et al., 2008) In anderen klinischen Studien konnte die Verwendung von Fluorquinolonen, Metronidazol und hochdosierte Cephalosporine als mögliche Alternativen zu Carbapenemen gezeigt werden. (Tenner et al., 2013) (Mandal et al., 2017)

Bassi et al. konnten in einer randomisierten Studie zeigen, dass bei Patienten mit einer nekrotisierenden Pankreatitis, die über zwei Wochen dreimal täglich 500mg Imipenem erhielten, die Anzahl infizierter Nekrosen sowie extrapankreatischer Infektionen gegenüber einer Kontrollgruppe, die zweimal täglich 400mg Perfloracin erhielten, signifikant geringer war. Die Mortalitätsrate divergierte jedoch nicht zwischen den beiden Gruppen. (Bassi et al., 1998) Dem gegenüber betrachten Arlt et al. die präferierte Gabe von Imipenem bei akuter nekrotisierender Pankreatitis eher kritisch und fordern weitere Untersuchungen bezüglich der Effizienz der unterschiedlichen Antibiotika. (Arlt et al., 2014)

Bislang gibt es keine eindeutige, leitliniengerechte Vorgehensweise, die die antimikrobielle Behandlung der akuten nekrotisierenden Pankreatitis beschreibt. (Waele, 2010) Klare Indikation für die Einleitung einer antimikrobiellen Therapie sind infizierte Pankreasnekrosen sowie extrapankreatische Begleitinfektionen, da diese mit einem schlechteren Outcome verbunden sind. (Huber et al., 2017) (Huber et al., 2019) (Singh et al., 2011) Werge et al. ermittelten in ihrer Metaanalyse eine doppelt so hohe Mortalität bei Patienten mit infizierter nekrotisierender Pankreatitis als bei Patienten ohne Infektion. (Werge et al., 2016) In anderen Studien wird die Mortalitätsrate bei infizierter nekrotisierender Pankreatitis mit 20 – 50 % angegeben. (Chua et al., 2017) (UK guidelines for the management of acute pancreatitis, 2005) (Petrov et al., 2010) Als Infektionsursache bei der nekrotisierenden Pankreatitis kommt zum einen die Translokation von Darmbakterien, zum anderen die Verschleppung von Keimen im Rahmen von abdominalen Interventionen infrage. (Werge et al., 2016) Infektionen des Pankreas haben ihren Erkrankungsgipfel in der zweiten bis vierten Woche. (Besselink et al., 2009) Nach Tenner et al. sowie Chua et al. sollte daher vor allem eine Infektion der Pankreasnekrose in Betracht gezogen werden, falls nach ca. zehntägigem

Krankenhausaufenthalt noch keine Besserung oder gar eine Verschlechterung des Allgemeinzustands des Patienten auftritt (hohes Fieber, Multiorganversagen). (Tenner et al., 2013) (Chua et al., 2017)

Hinsichtlich der Dauer der antimikrobiellen Therapie von infizierten Pankreasnekrosen gibt es ebenfalls keine klaren Empfehlungen. Das Ziel der Antibiose sollte die Verhinderung einer lokalen sowie hämatogenen Ausbreitung der Keime sein, was aufgrund der zentralen Lage des Pankreas im Abdomen und der fehlenden Organkapsel eine gefürchtete Komplikation bei der akuten nekrotisierenden Pankreatitis darstellt. Generell ist jedoch zu bedenken, dass jede antibiotische Therapie einen Selektionsdruck auf Bakterien ausübt, der solange aufrechterhalten wird, bis das Antibiotikum wieder abgesetzt wird. Eine prolongierte Therapiedauer fördert somit die Selektion von multiresistenten Bakterien und *Candida spp.*, die die Therapie von nachfolgenden Infektionen erschweren kann. Unnötig lange antibiotische Therapie sollten aus diesem Grund vermieden werden. (Eckmann, 2016) (Leekha et al., 2011) Idealerweise sollte die antibiotische Therapie solange gegeben werden, bis der Infektionsfokus saniert ist. Dieser Zeitpunkt ist allerdings bei infizierten Pankreasnekrosen schwer zu eruieren. (Waele, 2011) Die häufigste Methode, diesen Zeitpunkt zu bestimmen basiert auf der Berücksichtigung der Entzündungsmarker. Diese sind im Rahmen einer Infektion häufig erhöht und fallen im Verlauf der Infektion bei Ansprechen auf die Therapie ab. Ein mit einer schweren akuten nekrotisierenden Pankreatitis einhergehendes SIRS kann jedoch auch mit erhöhten Entzündungswerten einhergehen, ohne dass hierbei eine Infektion vorliegt. (Algül et al., 2015) (Marshall et al., 2003) Somit ist letztlich die Gewinnung einer mikrobiologischen Probe notwendig, um eine Pankreasinfektion sicher diagnostizieren bzw. ausschließen zu können. (Wittel et al., 2015) Dies erfordert jedoch auch einen

Eingriff (z.B. Feinnadelpunktion), der wiederum Risiken birgt, wie beispielsweise das Verschleppen von Keimen, Verursachen von Gewebsschäden oder Blutungen. (Nathens et al., 2004) Aus diesem Grund gibt es Versuche, eine infizierte Pankreasnekrose mit Hilfe von Biomarkern zu erkennen (allen voran Procalcitonin), was jedoch kontrovers diskutiert wird. Während Rau et al. beschreiben, dass der Verlauf des Procalcitonins eine Abschätzung von klinisch relevanten Pankreasinfektionen und schweren Komplikationen im Verlauf erlaubt, kamen andere Studien zu dem Schluss, dass mittels Procalcitonin keine zuverlässigen Vorhersagen für infizierte nekrotisierende Pankreatitiden getroffen werden können. (Rau et al., 2007) (Müller et al., 2000) (Modrau et al., 2005) Cardoso et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer schweren akuten Pankreatitis, einer Pankreasnekrose sowie die Auswirkung auf die Mortalität von unterschiedlichen CRP-Werten und kamen zu dem Ergebnis, dass die CRP-Werte 48 Stunden nach Aufnahme in das Krankenhaus die beste Vorhersagekraft haben und Werte von 170-190 mg/l mit schwerer akuter Pankreatitis, Pankreasnekrose sowie der Mortalität korrelieren. (Cardoso et al., 2013) Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist die Auswertung von CXCL16<sup>13</sup> und anderen Chemokinen, um das Vorliegen einer infizierten nekrotisierenden Pankreatitis nachweisen zu können. Wittel et al. untersuchten das membrangebundene Chemokin CXCL16, das vor allem auf antigenpräsentierenden Zellen wie dendritischen Zellen und Makrophagen zu finden und unter anderem an der Phagozytose von Bakterien beteiligt ist. Bei Mäusen zeigte sich ein erhöhtes CXCL16 bei nekrotisierenden Pankreatitiden und infizierten Pankreasnekrosen. (Wittel et al., 2015)

---

<sup>13</sup> CXC-Motiv Chemokin 16



Das Für und Wider einer Antibiotikaprophylaxe bei der SAP wird seit mehreren Jahren sehr kontrovers diskutiert. Nach der Leitlinie des American College of Gastroenterology von 2013 sowie der Leitlinie der International Association of Pancreatology (IAP)/American Pancreas Association (APA) von 2013 wird eine routinemäßige, prophylaktische Antibiotikagabe bei der schweren akuten Pankreatitis nicht empfohlen. (Tenner et al., 2013) (IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis, 2013) Auch Mandal et al. konnten in ihrer Studie keinen Vorteil einer prophylaktischen Therapie nachweisen und empfehlen eine Antibiotikagabe nur, wenn pankreatische oder extrapancreatische Infektionen bereits nachgewiesen oder vermutet werden. (Mandal et al., 2017) Ebenso zeigten andere Studien keinen Unterschied im Auftreten von Infektionen, Mortalität und chirurgischem Interventionsbedarf oder zeigten sogar Komplikationen wie vermehrte Infektionen mit Pilzen oder erhöhte antibiotische Resistenz auf. (Arlt et al., 2014) (Dellinger et al., 2007) (Wittau et al., 2011) Dies steht im Widerspruch zu Isaji et al., die in den Japanischen Leitlinien von 2015 ausführen, dass eine frühe antibiotische Prophylaxe der schweren nekrotisierenden Pankreatitis innerhalb der ersten 72 Stunden nach Symptombeginn mit einer besseren Prognose verbunden sei. (Isaji et al., 2015) Ukai et al. sprechen sich in ihrer Meta-Analyse ebenfalls für die Durchführung einer prophylaktischen Antibiotikagabe aus und beschreiben eine signifikante Reduktion der Mortalität sowie ein geringeres Auftreten von infizierten Pankreasnekrosen bei der akuten nekrotisierenden Pankreatitis. (Ukai et al., 2015) Dieser Studie zufolge ergibt sich ein positiver Einfluss auf die Sterblichkeitsrate bei frühzeitiger Antibiotikagabe. Dies lässt vermuten, dass die prophylaktische Gabe von Antibiotika die Infektionsrate des Pankreas sowie das Ausmaß der Infektion (z.B. die Entwicklung von Organversagen) vermindern kann. Tatsächlich konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass Keime aus dem Intestinaltrakt eine Pankreatitis bedingen können. In

einer experimentellen Studie ergab sich, dass sich bei C57BL6 Mäusen, die Antibiotika im Trinkwasser erhalten hatten, deutlich seltener schwere, caerulein-induzierte Pankreatitiden entwickelten als bei der Kontrollgruppe. (Foitzik et al., 1995) (Tsuji et al., 2012)

Weitere Studien beleuchten Ansätze, die eine indirekte Infektion des Pankreas verhindern sollen. Ein Teil der für eine infizierte Pankreatitis verantwortlichen Bakterien erreichen das Pankreas, wie bereits zuvor beschrieben, durch Translokation aus dem Darm aufgrund einer gesteigerter intestinalen Permeabilität. Basierend auf dieser Annahme könnte eine Dekontamination des Darms (d.h. Reduktion der Darmflora) daher eine infizierte Pankreatitis verhindern. (Foitzik et al., 1995) Luiten et al. untersuchten in ihrer Studie den Nutzen der selektiven Darmdekontamination mittels Colistinsulfat, Amphotericin, Norfloxacin sowie Cefotaxim bei 50 Patienten im Vergleich mit einer 52 Patienten umfassenden Kontrollgruppe. Es zeigte sich eine Abnahme der Mortalität und ein geringeres Auftreten einer Sepsis bedingt durch gram-negative Keime sowie eine verminderte Notwendigkeit von nachfolgenden operativen Eingriffen. (Luiten et al., 1995) Die Leitlinie des American College of Gastroenterology stuft die selektive Darmdekontamination als einen aussichtsreichen Therapieansatz ein, auch wenn die aktuelle Studiendatenlage für eine definitive Empfehlung bisher nicht ausreicht. (Tenner et al., 2013) Kritiker der systemischen antimikrobiellen Prophylaxe betrachten diese Ergebnisse als noch nicht ausreichend geprüft und beziehen sich dabei auf eine Metaanalyse von Wittau et al., die insgesamt 14 Studien verglichen hat und keinen signifikanten Effekt der systemischen Antibiotikaprophylaxe bezüglich Mortalität, Notwendigkeit anschließender operativer Eingriffe und Auftreten von Pankreasinfektionen zeigen konnte. (Wittau et al., 2011) (Lim et al., 2015) Aufgrund der uneindeutigen Studienlage kann daher keine Empfehlung bezüglich

einer prophylaktischen Antibiotikagabe ausgesprochen werden. Im Einklang hiermit wurde daher - wie in den meisten gastroenterologischen Zentren - auch in den in dieser Studie referenzierten Kliniken keine antimikrobielle Prophylaxe verwendet. Eine antimikrobielle Behandlung wurde stattdessen nur veranlasst, sofern eine pankreatische oder extrapancreatische Infektion vorlag.

Als ein limitierender Faktor dieser Studie ist ihr retrospektiver Ansatz zu nennen. Dieser lässt keine Beeinflussung der Therapie zu, somit war innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs keine standardisierte antimikrobielle Behandlungsmethode gegeben. Generell muss beachtet werden, dass aufgrund des gehäuften Auftretens multiresistenter Keime (in 15 von insgesamt 122 Fällen, 12,3%) und der hohen Anzahl an schwer kranken Patienten in der Folge vielfach auf Reserveantibiotika wie Meropenem, Imipenem, Vancomycin oder Linezolid zurückgegriffen werden musste. Bei Vorliegen weniger schwerer Erkrankungen ist daher davon auszugehen, dass die Gabe von Breitband- sowie Reserveantibiotika nur in geringerem Maße notwendig ist als dies in dieser Studie der Fall war. Des Weiteren ist hervorzuheben, dass keine Informationen in Bezug auf zurückliegende Antibiotikaverabreichungen bei den hier untersuchten Patienten vorlagen. Hieraus können sich Auswirkungen auf die individuelle Ausbildung von Resistenzen bei einzelnen Patienten ergeben, die die Ergebnisse der Studie implizit beeinflussen.

Eine Beeinträchtigung des ermittelten Keimspektrums durch die Art der Entnahme (transgastrische/transduodenale versus perkutane Entnahme) kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zwar zeigen sich bei beiden Entnahmeverfahren insgesamt ähnliche Keimspektren, auffällig ist jedoch die deutliche Abweichung bei der Auftretenshäufigkeit von Streptokokken (transgastrisch/transduodenal: 25,4%; perkutan: 16,2%). Dies könnte durch die Entnahmeart bedingt sein, da Streptokokken

zur Normalflora der Mund-Nasen-Rachenschleimhaut gehören und durch den Speichel in den Magen gelangen. (Aas et al., 2005) Somit könnte die Kontaminationsrate und das daraus folgende Risiko einer sekundären Infektion bei einer sterilen Pankreasnekrose nach einer transgastrischen/transduodenalen Probeentnahme gegenüber einer perkutanen Probeentnahme erhöht sein. Die vorliegenden Daten lassen jedoch hierzu keine eindeutige Aussage zu.

Wie sich anhand der untersuchten Zusammenhänge hinsichtlich Dauer der Behandlung, Veränderung des Keimspektrums, sowie der resultierenden negativen Auswirkungen wie etwa Organversagen sowie gesteigertem Mortalitätsrisiko zeigt, ist eine optimale antimikrobielle Therapie essenziell. Es sind daher weitere Untersuchungen notwendig, damit hierzu klare, standardisierte Behandlungsverfahren festgelegt werden können. Hierbei sollte der Fokus insbesondere auf die Ermittlung des optimalen Timings der antimikrobiellen Therapie sowie den Einfluss einer antimikrobiellen Prophylaxe gelegt werden, damit die Entstehung von schwer therapierbaren Keimen wie *Enterococcus faecium* durch eine zielgerichtete, standardisierte Behandlung reduziert werden kann.

## 6 Zusammenfassung

Infizierte Pankreasnekrosen stellen bei der akuten Pankreatitis eine schwerwiegende Komplikation dar, die mit einer deutlich erhöhten Mortalität sowie Morbidität einhergeht. Im Fokus dieser Studie standen die Analyse des Keimspektrums und der antimikrobiellen Resistenz anhand von Pankreaspunktaten in Abhängigkeit zur Krankenhausverweildauer sowie deren Auswirkung auf das klinische Outcome.

Insgesamt erfüllten 122 Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis (SAP) am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM) sowie am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) die Einschlusskriterien und wurden retrospektiv analysiert.

Die Hospitalisierungsdauer betrug im Median 37 Tage (Range: 1-353 Tage). Insgesamt wurden 254 Pankreasproben mittels CT- bzw. abdomensonographisch gesteuerter Verfahren, endoskopischer oder operativer Verfahren entnommen und mikrobiologisch untersucht. Dabei konnten 309 verschiedene Mikroorganismen nachgewiesen werden. Am häufigsten waren dies *Enterococcus spp.* (64/122, 52,5%), gefolgt von der Gruppe der Enterobakterien (46/122; 37,7%) und Nonfermentern (11/122, 9,0%). Mit fortdauerndem Krankenhausaufenthalt zeigte sich eine Verschiebung des Keimspektrums hin zu resistenteren und schwerer therapierbaren nosokomialen Erregern. Konkret konnte eine deutliche Zunahme von *Enterococcus faecium* gegenüber *Enterococcus faecalis* sowie von *non-albicans Candida spp.* gegenüber *Candida albicans* beobachtet werden. Ebenfalls ergab sich mit zunehmender Krankenhausverweildauer ein Anstieg multiresistenter Erreger (4MRGN, 3MRGN, MRSA sowie VRE). Der Nachweis von *Enterococcus faecium*, *non-*

*albicans Candida spp.* sowie multiresistenten Erregern aus Pankreasproben korrelierte hierbei signifikant mit der Inzidenz von Organversagen und Mortalität.

Aufgrund dieser Zusammenhänge zeigt sich die zentrale Bedeutung einer rationalen antimikrobiellen Therapie bei Patienten mit SAP, um die Selektion von resistenten bzw. schwer therapierbaren nosokomialen Erregern bestmöglich zu reduzieren. Bisher fehlen jedoch klare Empfehlungen bezüglich Dauer und Art der antimikrobiellen Therapie bei der SAP. Zudem ist der Stellenwert der Antibiotikaphylaxe bei Patienten mit einer SAP nicht hinreichend geklärt. Diese offenen Fragen sollten daher im Rahmen gezielter Studien weiter untersucht werden. Parallel dazu sollten bereits bestehende Ansätze zur verantwortungsbewussten, zielgerichteten Antibiotikagabe weiterverfolgt und intensiviert werden.

## 7 Literatur

- Aas, J. A., Paster, B. J., Stokes, L. N., Olsen, I., Dewhirst, F. E. (2005). Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(11), 5721–5732.
- Algül H, Weber A, Huber H, Schmid R. M. Acute pancreatitis.: Yamada's Textbook of Gastroenterology 2015; chapter 82, 1653-91.
- Al-Haddad, M., Wallace, M. B. (2008). Diagnostic approach to patients with acute idiopathic and recurrent pancreatitis, what should be done? *World Journal of Gastroenterology*, 14(7), 1007–1010.
- Arias, C. A., Murray, B. E. (2012). The rise of the Enterococcus: Beyond vancomycin resistance. *Nature Reviews. Microbiology*, 10(4), 266–278.
- Arlt, A., Erhart, W., Schafmayer, C., Held, H.-C., Hampe, J. (2014). Antibiosis of Necrotizing Pancreatitis. *Viszeralmedizin*, 30(5), 318–324.
- Ayub, K., Imada, R., Slavin, J. (2004). Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. (4), CD003630.
- Badalov, N., Baradarian, R., Iswara, K., Li, J., Steinberg, W., Tenner, S. (2007). Drug-induced acute pancreatitis: An evidence-based review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 5(6), 648-61; quiz 644.

- Bakker, O. J., van Santvoort, H. C., van Brunschot, S., Geskus, R. B., Besselink, M. G., Bollen, T. L., van Eijck, C. H., Fockens, P., Hazebroek, E. J., Nijmeijer, R. M., Poley, J. W., van Ramshorst, B., Vleggaar, F. P., Boermeester, M. A., Gooszen, H. G., Weusten, B. L., Timmer, R. (2012). Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: A randomized trial. *JAMA*, 307(10), 1053–1061.
- Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., Tsiotos, G. G., Vege, S. S. (2013). Classification of acute pancreatitis--2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 62(1), 102–111.
- Banks, P. A., Freeman, M. L. (2006). Practice guidelines in acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(10), 2379–2400.
- Baran, G., Erbay, A., Bodur, H., Ongürü, P., Akinci, E., Balaban, N., Cevik, M. A. (2008). Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 12(1), 16–21.
- Bassi, C., Pederzoli, P., Vesentini, S., Falconi, M., Bonora, A., Abbas, H., Benini, A., Bertazzoni, E. M. (1994). Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 38(4), 830–836.
- Bassi, C., Falconi, M., Talamini, G., Uomo, G., Papaccio, G., Dervenis, C., Salvia, R., Minelli, E. B., Pederzoli, P. (1998). Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 115(6), 1513–1517.



- Beger, H. G., Bittner, R., Block, S., Büchler, M. (1986). Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology*, 91(2), 433–438.
- Bendersky, V. A., Mallipeddi, M. K., Perez, A., Pappas, T. N. (2016). Necrotizing pancreatitis: challenges and solutions. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 9, 345–350.
- Besselink, M. G., van Santvoort, H. C., Boermeester, M. A., Nieuwenhuijs, V. B., van Goor, H., Dejong, C. H. C., Schaapherder, A. F., Gooszen, H. G. (2009). Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *The British Journal of Surgery*, 96(3), 267–273.
- Beukers, A. G., Zaheer, R., Goji, N., Amoako, K. K., Chaves, A. V., Ward, M. P., McAllister, T. A. (2017). Comparative genomics of *Enterococcus* spp. isolated from bovine feces. *BMC Microbiology*, 17(1), 52.
- Blum, T., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B., Lankisch, P. G. (2001). Fatal outcome in acute pancreatitis: Its occurrence and early prediction. *Pancreatology : Official Journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*, 1(3), 237–241.
- Boumitri, C., Brown, E., Kahaleh, M. (2017). Necrotizing Pancreatitis: Current Management and Therapies. *Clinical Endoscopy*, 50(4), 357–365.
- Bradley, E. L. (1989). Antibiotics in acute pancreatitis. *The American Journal of Surgery*, 158(5), 472–477.
- Bradley, E. L., Allen, K. (1991). A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *The American Journal of Surgery*, 161(1), 19–25.

Büchler, M., Malfertheiner, P., Friess, H., Bittner, R., Vanek, E., Schlegel, P., Beger, H. G. (1989). The penetration of antibiotics into human pancreas. *Infection*, 17(1), 20–25.

Büchler, M. W., Gloor, B., Müller, C. A., Friess, H., Seiler, C. A., Uhl, W. (2000). Acute necrotizing pancreatitis: Treatment strategy according to the status of infection. *Annals of Surgery*, 232(5), 619–626.

Burnett, R. J., Haverstock, D. C., Dellinger, E. P., Reinhart, H. H., Bohnen, J. M., Rotstein, O. D., Vogel, S. B., Solomkin, J. S. (1995). Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: Analysis of a prospective randomized trial. *Surgery*, 118(4), 716–723.

Burns, G. P., Stein, T. A., Kabnick, L. S. (1986). Blood-pancreatic juice barrier to antibiotic excretion. *The American Journal of Surgery*, 151(2), 205–208.

Cahen, D., Rauws, E., Fockens, P., Weverling, G., Huibregtse, K., Bruno, M. (2005). Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts: Long-term outcome and procedural factors associated with safe and successful treatment. *Endoscopy*, 37(10), 977–983.

Cardoso, F. S., Ricardo, L. B., Oliveira, A. M., Canena, J. M., Horta, D. V., Papoila, A. L., Deus, J. R. (2013). C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: Timing of measurement and cutoff points. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 25(7), 784–789.

Carioca, A. L., Jozala, D. R., Bem, L. O. de, Rodrigues, J. M. d. S. (2015). Severity assessment of acute pancreatitis: applying Marshall scoring system. *Revista Do Colegio Brasileiro De Cirurgioes*, 42(5), 325–327.

- Castellanos, G., Piñero, A., Serrano, A., Llamas, C., Fuster, M., Fernandez, J. A., Parrilla, P. (2005). Translumbar retroperitoneal endoscopy: An alternative in the follow-up and management of drained infected pancreatic necrosis. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*, 140(10), 952–955.
- Cattoir, V., Giard, J.-C. (2014). Antibiotic resistance in *Enterococcus faecium* clinical isolates. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 12(2), 239–248.
- Charbonney, E., Nathens, A. B. (2008). Severe acute pancreatitis: A review. *Surgical Infections*, 9(6), 573–578.
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40(5), 373–383.
- Cheng, C.-L., Sherman, S., Watkins, J. L., Barnett, J., Freeman, M., Geenen, J., Ryan, M., Parker, H., Frakes, J. T., Fogel, E. L., Silverman, W. B., Dua, K. S., Aliperti, G., Yakshe, P., Uzer, M., Jones, W., Goff, J., Lazzell-Pannell, L., Rashdan, A., Temkit, M., Lehman, G. A. (2006). Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective multicenter study. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(1), 139–147.
- Chua, T. Y., Walsh, R. M., Baker, M. E., Stevens, T. (2017). Necrotizing pancreatitis: Diagnose, treat, consult. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 84(8), 639–648.
- Crockett, S. D., Wani, S., Gardner, T. B., Falck-Ytter, Y., Barkun, A. N. (2018). American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, 154(4), 1096–1101.

- Dellinger, E. P., Forsmark, C. E., Layer, P., Lévy, P., Maraví-Poma, E., Petrov, M. S., Shimosegawa, T., Siriwardena, A. K., Uomo, G., Whitcomb, D. C., Windsor, J. A. (2012). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: An international multidisciplinary consultation. *Annals of Surgery*, 256(6), 875–880.
- Dellinger, E. P., Tellado, J. M., Soto, N. E., Ashley, S. W., Barie, P. S., Dugernier, T., Imrie, C. W., Johnson, C. D., Knaebel, H.-P., Laterre, P.-F., Maravi-Poma, E., Olsina Kissler, J. J., Sanchez-Garcia, M., Utzolino, S. (2007). Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of Surgery*, 245(5), 674–683.
- Demirdag, K., Hosoglu, S. (2010). Epidemiology and risk factors for ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*: A case control study. *Journal of Infection in Developing Countries*, 4(11), 717–722.
- Diehl, A. K. (1997). Gallstone Size and Risk of Pancreatitis. *Archives of Internal Medicine*, 157(15), 1674.
- Eckmann, C. (2016). Antibiotikatherapie intraabdomineller Infektionen im Zeitalter der Multiresistenz [Antibiotic therapy of intra-abdominal infections in the era of multiresistance]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 87(1), 26–33.
- Escourrou, J., Shehab, H., Buscail, L., Bournet, B., Andrau, P., Moreau, J., Fourtanier, G. (2008). Peroral transgastric/transduodenal necrosectomy: Success in the treatment of infected pancreatic necrosis. *Annals of Surgery*, 248(6), 1074–1080.

- Fabbri, C., Luigiano, C., Lisotti, A., Cennamo, V., Virgilio, C., Caletti, G., Fusaroli, P. (2014). Endoscopic ultrasound-guided treatments: Are we getting evidence based- -a systematic review. *World Journal of Gastroenterology*, 20(26), 8424–8448.
- Fagenholz, P. J., Castillo, C. F.-d., Harris, N. S., Pelletier, A. J., Camargo, C. A. (2007). Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Annals of Epidemiology*, 17(7), 491–497.
- Fidel, P. L., Vazquez, J. A., Sobel, J. D. (1999). *Candida glabrata*: Review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(1), 80–96.
- Foitzik, T., Fernández-del Castillo, C., Ferraro, M. J., Mithöfer, K., Rattner, D. W., Warshaw, A. L. (1995). Pathogenesis and prevention of early pancreatic infection in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Annals of Surgery*, 222(2), 179–185.
- Fortson, M. R., Freedman, S. N., Webster, P. D. (1995). Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 90(12), 2134–2139.
- Fraser, V. J., Jones, M., Dunkel, J., Storfer, S., Medoff, G., Dunagan, W. C. (1992). Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 15(3), 414–421.
- Friedland, S., Kaltenbach, T., Sugimoto, M., Soetikno, R. (2009). Endoscopic necrosectomy of organized pancreatic necrosis: A currently practiced NOTES procedure. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 16(3), 266–269.

Fritz, S., Hackert, T., Hartwig, W., Rossmanith, F., Strobel, O., Schneider, L., Will-Schweiger, K., Kommerell, M., Büchler, M. W., Werner, J. (2010). Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *American Journal of Surgery*, 200(1), 111–117.

Frossard, J.-L., Steer, M. L., Pastor, C. M. (2008). Acute pancreatitis. *The Lancet*, 371(9607), 143–152.

Gagetti, P., Bonofiglio, L., García Gabarrot, G., Kaufman, S., Mollerach, M., Vigliarolo, L., Specht, M., Toresani, I., Lopardo, H. A. (2019). Resistance to  $\beta$ -lactams in enterococci. *Revista Argentina De Microbiologia*, 51(2), 179–183.

Gogos, C. A., Kalfarentzos, F. (1995). Total parenteral nutrition and immune system activity: A review. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 11(4), 339–344.

Güldoğan, C. E., Kılıç, M. Ö., Balamir, İ., Tez, M., Turhan, T. (2017). Correlation between ischemia-modified albumin and Ranson score in acute pancreatitis. *Ulusal Travma Ve Acil Cerrahi Dergisi = Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery : TJTES*, 23(6), 472–476.

Gurusamy, K. S., Farouk, M., Tweedie, J. H. (2005). UK guidelines for management of acute pancreatitis: Is it time to change? *Gut*, 54(9), 1344–1345.

Haghshenasskashani, A., Laurence, J. M., Kwan, V., Johnston, E., Hollands, M. J., Richardson, A. J., Pleass, H. C. C., Lam, V. W. T. (2011). Endoscopic necrosectomy of pancreatic necrosis: A systematic review. *Surgical Endoscopy*, 25(12), 3724–3730.

Hasselblatt, P., Markert, A. (2014). Akute Pankreatitis - Update 2014. Falk Gastro-Kolleg. [https://www.dr.falkpharma.de/uploads/tx\\_tocme2/FGK\\_4-14\\_Hasselblatt\\_Web.pdf](https://www.dr.falkpharma.de/uploads/tx_tocme2/FGK_4-14_Hasselblatt_Web.pdf). (abgerufen am 16.02.20)

Heinrich, S., Schäfer, M., Rousson, V., Clavien, P.-A. (2006). Evidence-based treatment of acute pancreatitis: A look at established paradigms. *Annals of Surgery*, 243(2), 154–168.

Huber, W., Algül, H. (2019). Therapie der akuten nekrotisierenden Pankreatitis [Treatment of acute necrotizing pancreatitis]. *Der Internist*, 60(3), 226–234.

Huber, W., Phillip, V., Schmid, R., Schneider, J. (2017). Akute Pankreatitis: Was ist neu? [Acute Pancreatitis: What is new?]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946), 142(7), 525–529.

IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis (2013). *Pancreatology: Official Journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*, 13(4 Suppl 2), e1-15.

Isaji, S., Takada, T., Mayumi, T., Yoshida, M., Wada, K., Yokoe, M., Itoi, T., Gabata, T. (2015). Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: Revised concepts and updated points. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 22(6), 433–445.

Ismail, O. Z., Bhayana, V. (2017). Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? *Clinical Biochemistry*, 50(18), 1275–1280.

Jain, S., Mahapatra, S. J., Gupta, S., Shalimar, Garg, P. K. (2018). Infected Pancreatic Necrosis due to Multidrug-Resistant Organisms and Persistent Organ

failure Predict Mortality in Acute Pancreatitis. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 9(10), 190.

Jakkampudi, A., Jangala, R., Reddy, B. R., Mitnala, S., Nageshwar Reddy, D., Talukdar, R. (2016). NF- $\kappa$ B in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential. *Pancreatology: Official Journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*, 16(4), 477–488.

K. Dalhof et al. S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017.

Kajihara, T., Nakamura, S., Iwanaga, N., Oshima, K., Takazono, T., Miyazaki, T., Izumikawa, K., Yanagihara, K., Kohno, N., Kohno, S. (2015). Clinical characteristics and risk factors of enterococcal infections in Nagasaki, Japan: A retrospective study. *BMC Infectious Diseases*, 15, 426.

Kang, C.-I., Chung, D. R., Ko, K. S., Peck, K. R., Song, J.-H. (2010). Clinical predictors for enterococcal bacteraemia in patients with bacteraemic intra-abdominal infections. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 42(11-12), 817–820.

Kim, E. B., Marco, M. L. (2014). Nonclinical and clinical *Enterococcus faecium* strains, but not *Enterococcus faecalis* strains, have distinct structural and functional genomic features. *Applied and Environmental Microbiology*, 80(1), 154–165.

Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, 13(10), 818–829.



- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) (2012). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 55(10), 1311–1354.
- Komshian, S. V., Uwaydah, A. K., Sobel, J. D., Crane, L. R. (1989). Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: Frequency, characteristics, and evaluation of factors influencing outcome. *Reviews of Infectious Diseases*, 11(3), 379–390.
- Lankisch, P. G., Karimi, M., Bruns, A., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B. (2009). Temporal trends in incidence and severity of acute pancreatitis in Lüneburg County, Germany: A population-based study. *Pancreatology: Official Journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*, 9(4), 420–426.
- Larvin, M., McMahon, M. J. (1989). APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet (London, England)*, 2(8656), 201–205.
- Leclercq, R., Cantón, R., Brown, D. F. J., Giske, C. G., Heisig, P., MacGowan, A. P., Mouton, J. W., Nordmann, P., Rodloff, A. C., Rossolini, G. M., Soussy, C.-J., Steinbakk, M., Winstanley, T. G., Kahlmeter, G. (2013). EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology and Infection: the Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 19(2), 141–160.
- Leekha, S., Terrell, C. L., Edson, R. S. (2011). General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(2), 156–167.

- Li, W., Liu, J., Zhao, S., Li, J. (2018). Safety and efficacy of total parenteral nutrition versus total enteral nutrition for patients with severe acute pancreatitis: A meta-analysis. *The Journal of International Medical Research*, 46(9), 3948–3958.
- Lim, C. L. L., Lee, W., Liew, Y. X., Tang, S. S. L., Chlebicki, M. P., Kwa, A. L.-H. (2015). Role of antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis: A meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 19(3), 480–491.
- Luiten, E. J., Hop, W. C., Lange, J. F., Bruining, H. A. (1995). Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Annals of Surgery*, 222(1), 57–65.
- Madhani, K., Farrell, J. J. (2016). Autoimmune Pancreatitis: An Update on Diagnosis and Management. *Gastroenterology Clinics of North America*, 45(1), 29–43.
- Mandal, A. K., Chaudhary, S., Shrestha, B., Paudel, M. S., Poudyal, N. S., Paudel, B. N., Bhattarai, B., Ray, S. K., Ray, N. M. (2017). Efficacy of Prophylactic use of Ciprofloxacin and Metronidazole in Mild and Moderately Severe Acute Pancreatitis. *JNMA; Journal of the Nepal Medical Association*, 56(206), 207–210.
- Markgraf, R., Deuschinoff, G., Pientka, L., Scholten, T., Lorenz, C. (2001). Performance of the score systems Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III at an interdisciplinary intensive care unit, after customization. *Critical Care (London, England)*, 5(1), 31–36.
- Marshall, J. C., Vincent, J.-L., Fink, M. P., Cook, D. J., Rubenfeld, G., Foster, D., Fisher Jr., C. J., Faist, E., Reinhart, K. (2003). Measures, markers, and mediators: Toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth

Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000.

Critical Care Medicine, 31(5), 1560–1567.

Mathew, A., Biswas, A., Meitz, K. P. (2008). Endoscopic necrosectomy as primary treatment for infected peripancreatic fluid collections (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*, 68(4), 776–782.

Mier, J., León, E. L.-d., Castillo, A., Robledo, F., Blanco, R. (1997). Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *The American Journal of Surgery*, 173(2), 71–75.

Mirtallo, J. M., Forbes, A., McClave, S. A., Jensen, G. L., Waitzberg, D. L., Davies, A. R. (2012). International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 36(3), 284–291.

Modrau, I. S., Floyd, A. K., Thorlacius-Ussing, O. (2005). The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 100(7), 1593–1597.

Morvan, A.-C., Hengy, B., Garrouste-Orgeas, M., Ruckly, S., Forel, J.-M., Argaud, L., Rimmelé, T., Bedos, J.-P., Azoulay, E., Dupuis, C., Mourvillier, B., Schwebel, C., Timsit, J.-F. (2019). Impact of species and antibiotic therapy of enterococcal peritonitis on 30-day mortality in critical care-an analysis of the OUTCOMEREA database. *Critical Care (London, England)*, 23(1), 307.

Mounzer, R., Langmead, C. J., Wu, B. U., Evans, A. C., Bishehsari, F., Muddana, V., Singh, V. K., Slivka, A., Whitcomb, D. C., Yadav, D., Banks, P. A., Papachristou, G. I. (2012). Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent

organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 142(7), 1476-82; quiz e15-6.

Müller, C. A., Uhl, W., Printzen, G., Gloor, B., Bischofberger, H., Tcholakov, O., Büchler, M. W. (2000). Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut*, 46(2), 233–238.

Munhoz-Filho, C. H., Batigália, F., Funes, H. L. X. (2015). Clinical and therapeutic correlations in patients with slight acute pancreatitis. *Arquivos Brasileiros De Cirurgia Digestiva: ABCD = Brazilian Archives of Digestive Surgery*, 28(1), 24–27.

Muto, Y., Mikami, Y., Sakakibara, S., Shimizu, A., Niida, M., Kataoka, H., Ito, F., Suzuki, K., Kijima, K., Maebashi, K., Takata, T., Hikida, M., Takeda, K., Unno, M. (2008). Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of biapenem, a carbapenem antibiotic, in rat experimental model of severe acute pancreatitis. *Pancreas*, 36(2), 125–132.

Nathens, A. B., Curtis, J. R., Beale, R. J., Cook, D. J., Moreno, R. P., Romand, J.-A., Skerrett, S. J., Stapleton, R. D., Ware, L. B., Waldmann, C. S. (2004). Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Critical care medicine*, 32(12), 2524–2536.

Ning, C., Huang, G., Shen, D., Bonsu, A. A. F. K., Ji, L., Lin, C., Cao, X., Li, J. (2019). Adverse clinical outcomes associated with multidrug-resistant organisms in patients with infected pancreatic necrosis. *Pancreatology: Official Journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*, 19(7), 935–940.

- Oz, T., Guvenek, A., Yildiz, S., Karaboga, E., Tamer, Y. T., Mumcuyan, N., Ozan, V. B., Senturk, G. H., Cokol, M., Yeh, P., Toprak, E. (2014). Strength of selection pressure is an important parameter contributing to the complexity of antibiotic resistance evolution. *Molecular Biology and Evolution*, 31(9), 2387–2401.
- Papachristou, G. I. (2008). Prediction of severe acute pancreatitis: Current knowledge and novel insights. *World journal of gastroenterology*, 14(41), 6273.
- Parenti, D. M., Steinberg, W., Kang, P. (1996). Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*, 13(4), 356–371.
- Petrov, M. S., Shanbhag, S., Chakraborty, M., Phillips, A. R. J., Windsor, J. A. (2010). Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 139(3), 813–820.
- Pfaller, M. A., Pappas, P. G., Wingard, J. R. (2006). Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 43 (Supplement\_1), S3-S14.
- Phillip, V., Huber, W., Hagemes, F., Lorenz, S., Matheis, U., Preinfalk, S., Schuster, T., Lippl, F., Saugel, B., Schmid, R. M. (2011). Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 9(11), 995-1000.e3.
- Podolsky, D. K., Camilleri, M., Fitz, J. G., Kalloo, A. N., Shanahan, F., Wang, T. C. (2015). *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Portelli, M., Jones, C. D. (2017). Severe acute pancreatitis: Pathogenesis, diagnosis and surgical management. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International: HBPD INT*, 16(2), 155–159.

Quirante, O. F., Cerrato, S. G., Pardos, S. L. (2011). Risk factors for bloodstream infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases: an Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 15(4), 370–376.

Raraty, M. G. T., Halloran, C. M., Dodd, S., Ghaneh, P., Connor, S., Evans, J., Sutton, R., Neoptolemos, J. P. (2010). Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: Improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach. *Annals of Surgery*, 251(5), 787–793.

Rau, B. M., Kemppainen, E. A., Gumbs, A. A., Büchler, M. W., Wegscheider, K., Bassi, C., Puolakkainen, P. A., Beger, H. G. (2007). Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): A prospective international multicenter study. *Annals of Surgery*, 245(5), 745–754.

Reihe, D. (Ed.) (2018). *Innere Medizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Rinninella, E., Annetta, M. G., Serricchio, M. L., Dal Lago, A. A., Miggiano, G. A. D., Mele, M. C. (2017). Nutritional support in acute pancreatitis: From physiopathology to practice. An evidence-based approach. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(2), 421–432.

Roberts, S. E., Williams, J. G., Meddings, D., Goldacre, M. J. (2008). Incidence and case fatality for acute pancreatitis in England: Geographical variation, social

- deprivation, alcohol consumption and aetiology--a record linkage study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 28(7), 931–941.
- Rodrigues, C. F., Rodrigues, M. E., Silva, S., Henriques, M. (2017). *Candida glabrata* Biofilms: How Far Have We Come? *Journal of Fungi* (Basel, Switzerland), 3(1).
- Ruan, G. J., Mukherjee, S. (2019). *StatPearls: Ranson Criteria*. Treasure Island (FL).
- Schneider, J., Waha, P. de, Hapfelmeier, A., Feihl, S., Römmler, F., Schlag, C., Algül, H., Schmid, R. M., Wantia, N., Huber, W., Weber, A. (2014). Risk factors for increased antimicrobial resistance: a retrospective analysis of 309 acute cholangitis episodes. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(2), 519–525.
- Schwaber, M. J., Klarfeld-Lidji, S., Navon-Venezia, S., Schwartz, D., Leavitt, A., Carmeli, Y. (2008). Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(3), 1028–1033.
- Seewald, S., Groth, S., Omar, S., Imazu, H., Seitz, U., Weerth, A. de, Soetikno, R., Zhong, Y., Sriram, P. V. J., Ponnudurai, R., Sikka, S., Thonke, F., Soehendra, N. (2005). Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: A new safe and effective treatment algorithm (videos). *Gastrointestinal Endoscopy*, 62(1), 92–100.
- Sileikis, A., Beiša, V., Beiša, A., Samuilis, A., Serpytis, M., Strupas, K. (2013). Minimally invasive retroperitoneal necrosectomy in management of acute necrotizing pancreatitis. *Wideochirurgia I Inne Techniki Maloinwazyjne = Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*, 8(1), 29–35.

- Singh, V. K., Bollen, T. L., Wu, B. U., Repas, K., Maurer, R., Yu, S., Morteles, K. J., Conwell, D. L., Banks, P. A. (2011). An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 9(12), 1098–1103.
- Sitges-Serra, A., López, M. J., Girvent, M., Almirall, S., Sancho, J. J. (2002). Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *The British Journal of Surgery*, 89(3), 361–367.
- Stimac, D., Mikolasevic, I., Krznaric-Zrnic, I., Radic, M., Milic, S. (2013). Epidemiology of Acute Pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia during the Last Ten Years. *Gastroenterology Research and Practice*, 2013, 956149.
- Sutton, P. A., Humes, D. J., Purcell, G., Smith, J. K., Whiting, F., Wright, T., Morgan, L., Lobo, D. N. (2009). The role of routine assays of serum amylase and lipase for the diagnosis of acute abdominal pain. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 91(5), 381–384.
- Tandon, M., Topazian, M. (2001). Endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(3), 705–709.
- Tenner, S., Baillie, J., DeWitt, J., Vege, S. S. (2013). American College of Gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 108(9), 1400-15; 1416.
- Tsui, N.-c., Zhao, E., Li, Z., Miao, B., Cui, Y., Shen, Y., Qu, P. (2009). Microbiological findings in secondary infection of severe acute pancreatitis: A retrospective clinical study. *Pancreas*, 38(5), 499–502.



Tsuji, Y., Watanabe, T., Kudo, M., Arai, H., Strober, W., Chiba, T. (2012). Sensing of commensal organisms by the intracellular sensor NOD1 mediates experimental pancreatitis. *Immunity*, 37(2), 326–338.

Uhl, W., Warshaw, A., Imrie, C., Bassi, C., McKay, C. J., Lankisch, P. G., Carter, R., Di Magno, E., Banks, P. A., Whitcomb, D. C., Dervenis, C., Ulrich, C. D., Satake, K., Ghaneh, P., Hartwig, W., Werner, J., McEntee, G., Neoptolemos, J. P., Büchler, M. W. (2002). IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*, 2(6), 565–573.

UK guidelines for the management of acute pancreatitis (2005). *Gut*, 54 Suppl 3, iii1-9.

Ukai, T., Shikata, S., Inoue, M., Noguchi, Y., Igarashi, H., Isaji, S., Mayumi, T., Yoshida, M., Takemura, Y. C. (2015). Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 22(4), 316–321.

Van Santvoort, H. C., Besselink, M. G., Bakker, O. J., Hofker, H. S., Boermeester, M. A., Dejong, C. H., van Goor, H., Schaapherder, A. F., van Eijck, C. H., Bollen, T. L., van Ramshorst, B., Nieuwenhuijs, V. B., Timmer, R., Laméris, J. S., Kruijt, P. M., Manusama, E. R., van der Harst, E., van der Schelling, G. P., Karsten, T., Hesselink, E. J., van Laarhoven, C. J., Rosman, C., Bosscha, K., de Wit, R. J., Houdijk, A. P., van Leeuwen, M. S., Buskens, E., Gooszen, H. G. (2010). A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *The New England Journal of Medicine*, 362(16), 1491–1502.

- VanSonnenberg, E., Wittich, G. R., Chon, K. S., D'Agostino, H. B., Casola, G., Easter, D., Morgan, R. G., Walser, E. M., Nealon, W. H., Goodacre, B., Stabile, B. E. (1997). Percutaneous radiologic drainage of pancreatic abscesses. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 168(4), 979–984.
- Vazquez, J. A., Dembry, L. M., Sanchez, V., Vazquez, M. A., Sobel, J. D., Dmuchowski, C., Zervos, M. J. (1998). Nosocomial *Candida glabrata* colonization: An epidemiologic study. *Journal of Clinical Microbiology*, 36(2), 421–426.
- Verhamme, K. M. C., Coster, W. de, Roo, L. de, Beenhouwer, H. de, Nollet, G., Verbeke, J., Demeyer, I., Jordens, P. (2007). Pathogens in early-onset and late-onset intensive care unit-acquired pneumonia. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 28(4), 389–397.
- Villatoro, E., Mulla, M., Larvin, M. (2010). Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. (5), CD002941.
- Vydra, J., Shanley, R. M., George, I., Ustun, C., Smith, A. R., Weisdorf, D. J., Young, J.-A. H. (2012). Enterococcal bacteremia is associated with increased risk of mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 55(6), 764–770.
- Waele, J. J. de (2010). Use of antibiotics in severe acute pancreatitis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 8(3), 317–324.
- Waele, J. J. de (2011). Rational use of antimicrobials in patients with severe acute pancreatitis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 32(2), 174–180.

- Wang, G.-J., Gao, C.-F., Wei, D., Wang, C., Ding, S.-Q. (2009). Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World journal of gastroenterology*, 15(12), 1427.
- Wang, Y.-L., Hu, R., Lugea, A., Gukovsky, I., Smoot, D., Gukovskaya, A. S., Pandol, S. J. (2006). Ethanol feeding alters death signaling in the pancreas. *Pancreas*, 32(4), 351–359.
- Werge, M., Novovic, S., Schmidt, P. N., Gluud, L. L. (2016). Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology: Official Journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*, 16(5), 698–707.
- Werner, J., Feuerbach, S., Uhl, W., Büchler, M. W. (2005). Management of acute pancreatitis: From surgery to interventional intensive care. *Gut*, 54(3), 426–436.
- Whitcomb, D. C. (2013). Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology*, 144(6), 1292–1302.
- Windsor, A. C., Kanwar, S., Li, A. G., Barnes, E., Guthrie, J. A., Spark, J. I., Welsh, F., Guillou, P. J., Reynolds, J. V. (1998). Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut*, 42(3), 431–435.
- Wittau, M., Mayer, B., Scheele, J., Henne-Bruns, D., Dellinger, E. P., Isenmann, R. (2011). Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 46(3), 261–270.
- Wittel, U. A., Schmidt, A. I., Poxleitner, P. J., Seifert, G. J., Chikhladze, S., Puolakkainen, P., Hopt, U. T., Kylänpää, L. (2015). The chemokine ligand CXCL16

is an indicator of bacterial infection in necrotizing pancreatitis. *Pancreatology: Official Journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*, 15(2), 124–130.

Yadav, D., Lowenfels, A. B. (2006). Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreas*, 33(4), 323–330.