

Aus der
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Jens Werner

**Auswirkung von bakterieller Besiedlung des Gallengangs und
perioperativer Antibiotikatherapie auf das Operationsergebnis
in der Pankreaschirurgie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anna Franziska Heim

aus
Weingarten

Jahr
2026

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Hanno Nieß
Mitberichterstatter: PD Dr. Astrid Konrad-Zerna

Mitbetreuung durch die PD Dr. Elise Pretzsch
promovierte Mitarbeiterin:
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2026

Abstract

Hintergrund: Die postoperative Morbidität nach einer Pankreatoduodenektomie stellt ein relevantes klinisches Problem dar. Durch die intraoperative Eröffnung des Gallengangs und dessen Nähe zur kritischen Pankreasanastomose liegt die Vermutung nahe, dass das Mikrobiom des Gallengangs die Heilung der Pankreasanastomose und somit auch die Morbidität der Operation beeinflussen könnte. Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluss eines positiven intrabiliären Keimnachweises (IBK) und einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe (PAP) auf die Morbidität anhand des Comprehensive Complication Indexes (CCI) zu untersuchen.

Methoden: Gallenkulturen von 182 Patienten, die sich einer Pankreatoduodenektomie unterzogen hatten, wurden retrospektiv hinsichtlich des IBK, der PAP und des CCI analysiert. Die Datenauswertung erfolgte deskriptiv (Häufigkeiten, Mittelwerte, Standardabweichung) und mittels Korrelationsanalysen unter Berücksichtigung demographischer und perioperativer Faktoren.

Ergebnisse: Positive IBK waren mit einem signifikant höheren CCI (Mittelwert: 25,34 vs. 16,81, $p = 0,025$) und einer 4,75-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Wundinfektion (95% Konfidenzintervall: 1,74 - 13,00, $p = 0,002$) verbunden. Der durchschnittliche CCI war signifikant höher bei Patienten mit positivem IBK und Bakterienstämmen, die nicht von der perioperativen Antibiotikaprophylaxe abgedeckt wurden, als bei Patienten mit positivem IBK und von der Antibiose erfassten Bakterienstämmen (26,2 vs. 22,7, $p = 0,045$). Im Vergleich zu Patienten mit negativem IBK war die Wahrscheinlichkeit einer Wundinfektion bei positivem IBK und adäquater perioperativer Antibiotikaprophylaxe 1,93-mal höher (95% Konfidenzintervall: 0,47–8,04) und 6,14-mal höher (95% Konfidenzintervall: 2,17–17,35) als bei Patienten mit positivem IBK und unzureichender perioperativer Antibiotikaprophylaxe ($p = 0,001$).

Schlussfolgerung: Ein positiver Keimnachweis im Gallengang während einer Pankreatoduodenektomie erhöht den CCI und somit die postoperative Morbidität signifikant. Durch eine adäquate perioperative Antibiotikaprophylaxe kann das Risiko für postoperative Komplikationen reduziert werden. Insbesondere Patienten mit Gallengangstents und Hochrisikopatienten könnten von einer eskalierten perioperativen Antibiotikaprophylaxe profitieren.

Abstract (english)

Background: Postoperative morbidity following pancreatoduodenectomy represents a clinically significant issue. Due to the intraoperative opening of the bile duct and its proximity to the critical pancreatoenteric anastomosis, it is hypothesized that the bile duct microbiome may influence the healing of the pancreatic anastomosis and, consequently, the morbidity associated with the procedure. The aim of this study was to investigate the impact of a positive intrabiliary microbial culture (IBMC) and perioperative antibiotic prophylaxis (PAP) on morbidity, as measured by the Comprehensive Complication Index (CCI).

Methods: Bile cultures from 182 patients who underwent pancreatoduodenectomy were retrospectively analyzed regarding IBMC, PAP, and CCI. Data analysis was conducted descriptively (frequencies, means, standard deviations) and through correlation analyses, taking demographic and perioperative factors into account.

Results: Positive IBMCs were associated with a significantly higher mean CCI (25.34 vs. 16.81, $p = 0.025$) and a 4.75-fold increased likelihood of wound infection (95% confidence interval: 1.74–13.00, $p = 0.002$). The average CCI was significantly higher in patients with positive IBMCs and bacterial strains not covered by PAP compared to those with positive IBMCs and adequately covered strains (26.2 vs. 22.7, $p = 0.045$). Compared to patients with negative IBMCs, the risk of wound infection was 1.93 times higher in patients with positive IBMCs and adequate PAP (95% CI: 0.47–8.04), and 6.14 times higher in those with positive IBMCs and inadequate PAP (95% CI: 2.17–17.35, $p = 0.001$).

Conclusion: A positive intrabiliary microbial culture during pancreatoduodenectomy significantly increases the CCI and thus postoperative morbidity. Adequate perioperative antibiotic prophylaxis can reduce the risk of postoperative complications. In particular, patients with biliary stents and high-risk profiles may benefit from escalated perioperative antibiotic strategies.

Inhaltsverzeichnis

Abstract	II
Inhaltsverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
1 Einleitung	1
1.1 Pankreatikoduodenektomie	1
1.1.1 Indikation	2
1.1.2 Postoperative Mortalität.....	2
1.1.3 Postoperative Morbidität.....	3
1.2 Infektionen nach Pankreatikoduodenektomie	5
1.2.1 Prävalenz.....	5
1.2.2 Mikrobielle Spezies.....	5
1.2.3 Präoperative biliäre Drainage (PBD)	7
1.3 Komplikationsindizes	7
1.3.1 Clavien-Dindo-Klassifikation	7
1.3.2 CCI-Score	8
1.4 Perioperative Antibiotikaprophylaxe	10
1.4.1 Leitliniengerechte PAP	10
1.4.2 Intraoperativer biliärer Keimnachweis (IBK)	11
2 Zielsetzung und Fragestellung.....	12
3 Methoden	14
3.1 Studiendesign und -ablauf.....	14
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	14
3.3 Patientenkollektiv	14

3.4	Datenextraktion.....	15
3.5	PAP.....	17
3.6	Intraoperative Probenentnahme (IBK) und mikrobielle Analyse	17
3.7	Postoperative Komplikationen	17
3.8	CCI.....	18
3.9	Statistik	20
4	Ergebnisse	22
4.1	Patientencharakteristika und klinische Parameter	22
4.2	Mikrobiota in intraoperativen Kulturen	25
4.3	Perioperative Prophylaxe.....	26
4.4	CCI und klinische Ergebnisse	28
4.5	CCI und IBK.....	33
4.6	CCI und PAP	33
4.7	PAP/IBK und Wundinfektionsrate	34
4.8	General linear model	37
5	Diskussion.....	38
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	38
5.2	Einordnung in die Literatur.....	39
5.2.1	Patientencharakteristika	39
5.2.2	CCI als Maßstab für der postoperative Outcome nach PD	41
5.2.3	Bakterielle Kontamination des Gallengangs, Komplikationsrate und PAP 42	
5.3	Diskussion der Methodik.....	47
6	Fazit	48
	Literaturverzeichnis	50

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	analysis of variance
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASHP	American Society of Health System Pharmacists
BL	biochemical leak
CCI	Comprehensive Complication Index
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CRP	C-reactive protein
DGE	delayed gastric emptying
DPPHR	duodenum-preserving pancreatic head resection
ERCP	endoskopisch-retrograde Cholangiographie
GLM	general linear model
IAA	intraabdominaler Abszess
IBK	intraoperativer biliärer Keimnachweis
IDSA	Infectious Diseases Society of America
ISGPS	International Study Group on Pancreatic Surgery
KHK	koronare Herzkrankheit
MRV	median reference value
PBD	präoperative biliäre Drainage
PD	Pankreatikoduodenektomie
POPF	postoperative Pankreasfistel
PPPD	pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy
PrPD	pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
SIS	Surgical Infection Society

SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNM	tumor, node, metastasis
VAC	vacuum-assisted closure

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Die klassische Whipple-Operation im Vergleich zu der PPPD. Resektion (A.) und Rekonstruktion (B.) bei der klassischen Whipple-Operation. Resektion (C.) und Rekonstruktion (D.) bei der PPPD. Bildquelle: [4]	1
Abbildung 2 Selektion des Patientenkollektivs mit Gruppen- und Subgruppenbildung	15
Abbildung 3 CCI der Patienten mit negativem und positivem IBK	33
Abbildung 4 CCI-Subgruppenanalyse von Patienten mit testgerechter oder nicht-testgerechter PAP	34
Abbildung 5 Wundinfektionen bei Patienten mit negativem oder positivem IBK	36
Abbildung 6 Wundinfektionen bei Patienten mit negativem IBK, positivem IBK und PAP testgerecht, oder positivem IBK und PAP nicht testgerecht	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Mikrobielle Spezies in Abstrichen biliärer Flüssigkeit bei häufigen PD-assoziierten Komplikationen	6
Tabelle 2 Clavien-Dindo-Klassifikation postoperativer Komplikationen [47]	8
Tabelle 3 Datenextraktion aus der Patientendatenbank	16
Tabelle 4 Einteilung der Komplikationen nach einer PD entsprechend dem Clavien-Dindo-System [48].....	19
Tabelle 5 Allgemeine Charakteristika der Patienten in den Gruppen und Subgruppen	24
Tabelle 6 Mikroorganismen in Proben mit positivem intraoperativen biliären Keimnachweis (n = 110).....	25
Tabelle 7 Mikroorganismen in positiven intraoperativen biliären Keimnachweisen und Resistenz gegen die perioperative antibiotische Prophylaxe	26
Tabelle 8 Perioperative Prophylaxe in der gesamten Studienkohorte	26
Tabelle 9 Kombinationen von Antibiotika im Rahmen der perioperativen antibiotischen Prophylaxe	27
Tabelle 10 Perioperative antibiotische Prophylaxe bei Patienten mit positivem PAP und testgerechter oder nicht testgerechter PAP	28
Tabelle 11 Klinisches Ergebnis von Patienten mit negativem vs. positivem IBK	30
Tabelle 12 Klinisches Ergebnis der Patienten mit positivem IBK und testgerechter vs. nicht-testgerechter PAP	32

1 Einleitung

1.1 Pankreatikoduodenektomie

Die Pankreatikoduodenektomie (PD) wird entweder als Pylorus-erhaltende (pylorus preserving pancreaticoduodenectomy, PPPD) oder Pylorus-resezierende Variante (klassische Whipple-Operation, PrPD) durchgeführt [1-3]. Bei der klassischen Variante werden der Pankreaskopf, das gesamte Duodenum, die erste Jejunalschlinge und der Ductus choledochus mitsamt der Gallenblase und einem Teil des Ductus hepaticus en bloc reseziert, während bei der PPPD der Pylorus erhalten wird (Abbildung 1) [4].

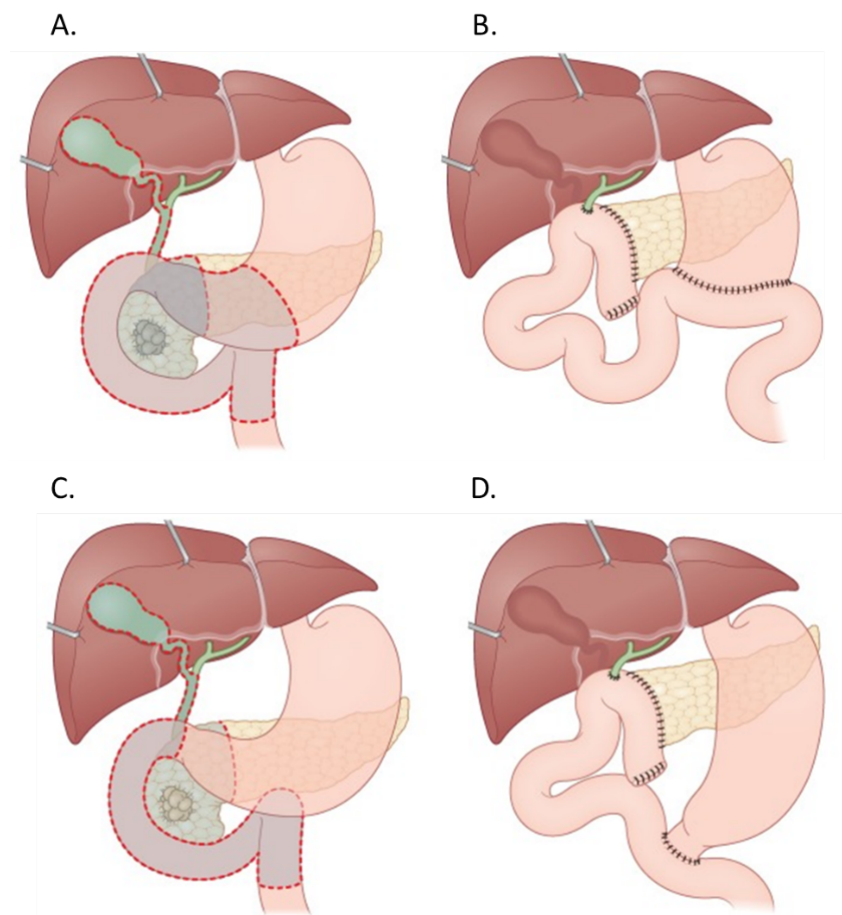


Abbildung 1 Die klassische Whipple-Operation im Vergleich zu der PPPD. Resektion (A.) und Rekonstruktion (B.) bei der klassischen Whipple-Operation. Resektion (C.) und Rekonstruktion (D.) bei der PPPD. Bildquelle: [4]

Die dabei entstehenden drei Organstümpfe bzw. Gangstrukturen (Pankreasstumpf mit Pankreasgang, Gallengang, Magenstumpf) werden anschließend mit dem Jejunum

vernäht und bilden die drei Anastomosen: Pankreatikojejunostomie, Hepatikojejunostomie (biliodigestive Anastomose) und die Gastro- bzw. Duodenojejunostomie.

1.1.1 Indikation

Bei malignen Tumoren des Pankreaskopfes ist die PD nach Whipple die Methode der Wahl für die chirurgische Resektion [5]. Zudem stellt die PD für Patienten mit Pankreaskorpuskarzinomen, periampullären Karzinomen, distalen Gallengangskarzinomen und anderen Tumoren des Pankreas eine Therapieoption dar [6]. Für Patienten, deren Tumor nicht das proximale Duodenum, den Pylorus oder den distalen Magen betrifft, kommt eine PPPD infrage [4].

Bei chronisch-rezidivierenden Pankreatitiden und medikamentös nicht beherrschbaren Schmerzen liegt häufig eine entzündliche Schwellung des Pankreaskopfes als Pseudotumor vor. Aufgrund des erhöhten relativen Risikos eines Pankreaskarzinoms bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und zur Behandlung der Schmerzen wird eine chirurgische Resektion, u.a. mittels Duodenum-erhaltender Pankreaskopfresektion (duodenum-preserving pancreatic head resection, DPPHR) empfohlen, aber alternativ kann auch eine PPPD mit vergleichbaren Ergebnissen zur Anwendung kommen [7, 8].

1.1.2 Postoperative Mortalität

Die Mortalität nach einer PD ist vor allem mit postoperativen chirurgischen Komplikationen assoziiert, hier insbesondere in Form einer Pankreasfistel mit assoziierter Blutung [9, 10]. Die Mortalitätsrate nach einer Whipple-Operation lag in den 1970er-Jahren noch bei 25% [11]. Durch Optimierungen in der chirurgischen Technik, dem perioperativen Management sowie durch die zunehmende Zentralisierung hin zu großen interdisziplinären Zentren konnte die Mortalitätsrate nach PD auf weniger als 3–5% gesenkt werden [12–14]. In einer retrospektiven Studie von Gleeson et al. lag die 30-Tages-Mortalitätsrate nach PD bei 2,7% [14]. In einer weiteren retrospektiven Untersuchung von Nassour et al. wurde eine 30-Tages-Mortalitätsrate von 1,3–1,8% festgestellt, je nach Art der PD (offene oder minimalinvasives Verfahren) [13]. Haigh et al. bezifferten die 30-Tages-Mortalitätsrate nach PD bei älteren Patienten über 70 Jahre mit 2,7% [15]. Die Mortalitätsrate nimmt jedoch im Zeitverlauf nach der Operation zu [16, 17]. So lag die Mortalitätsrate in einer Studie von Narayanan et al. nach 30 Tagen bei 1,1%, nach 90 Tagen bei 3,6% und nach einem Jahr bei 16,5% [18]. Dies ist auf unterschiedliche Ursachen zurückzuführen, wobei ein früheres Versterben eher mit

operationsbedingten Komplikationen wie Hämorrhagien oder Infektionen assoziiert ist und ein späteres Versterben mit einem Tumorrezidiv [18]. Postoperative Komplikationen können jedoch auch die Langzeitmortalität erhöhen [19]. Die 5-Jahresüberlebensraten nach PD bei Karzinomen werden mit 11–13% angegeben [20, 21].

1.1.3 Postoperative Morbidität

Chirurgische Interventionen am Pankreas sind sehr risikobehaftet und gehen mit einer hohen postoperativen Morbiditätsrate von etwa 25–40% einher [22]. Dies resultiert zum einen aus der Beschaffenheit des Pankreasgewebes und der damit verbundenen erschwerten Anastomosierung, zum anderen aus der Produktion von Verdauungsenzymen im Pankreas, die zusätzlich die Gewebeheilung nach Anastomosierung negativ beeinflussen [23, 24]. Gleichzeitig handelt es sich bei der PD aufgrund der Eröffnung von bakteriell besiedelten Körperhöhlen nicht um einen sterilen, sondern bedingt kontaminierten Eingriff. Die häufigsten Komplikationen bestehen daher in solchen, die durch die Pankreasanastomose bedingt sind, wie die postoperative Pankreasfistel (POPF), intraabdominelle Infektionen, Hämorrhagien, Magenentleerungsstörung (delayed gastric emptying, DGE) sowie in der Ausbildung subkutaner Wundinfektionen [25–28].

Allgemeinmedizinische Komplikationen nach Operationen am Pankreas beinhalten kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, Arrhythmien, Angina Pecotoris, Schlaganfälle), renale Dysfunktionen, Pneumonien, Thrombosen, Lungenembolien, vorübergehende psychische Störungen, hepatische Funktionsstörungen und Stoffwechselstörungen [26].

Durch atraumatische Operationstechniken und Verbesserung der Anastomosetechniken sowie Einführung perioperativer Antibiotikaprophylaxe kann die Rate und Schwere der chirurgischen Komplikationen im Vergleich zu historischen Kollektiven zwar gesenkt werden, sie stellen jedoch weiterhin ein relevantes Problem in der Versorgung dieser Patienten dar [29, 30].

Als eine der häufigsten und problematischsten Komplikationen nach PD geht die POPF von einer Undichtigkeit in der Pankreasanastomose (Anastomoseninsuffizienz) oder von einer Leckage aus dem Pankreasparenchym aus. Die Sekretion von pankreatischen Verdauungsenzymen und der damit verbundenen Autodigestion bringt poten-

ziell schwerwiegende Folgekomplikationen wie Hämorrhagien mit sich [31]. Der Patient zeigt sich zunächst noch klinisch stabil und symptomlos, jedoch führt die POPF zu einem anhaltend erhöhten Amylaselevel in der Drainage und/oder der Notwendigkeit weiterer therapeutischer Maßnahmen.

Die Definition der Pankreasfistel wurde in mehreren Konsensuskonferenzen von internationalen Experten formuliert und 2016 durch die International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) neu angepasst [31]. Hauptaspekt der Definition ist eine Graduierung anhand des klinischen Schweregrads, wobei der bloße Nachweis von Pankreassekret in der Drainage nicht mehr zur Diagnose einer Fistel genügt. Stattdessen wird die Bezeichnung Biochemical Leak verwendet. Ein Biochemical Leak (BL) bezeichnet eine dreifach erhöhte Amylase-Konzentration in der Drainageflüssigkeit, die bis zu drei Wochen postoperativ anhält. Erst wenn das Leck über mehr als drei Wochen besteht, eine klinisch relevante Veränderung der Versorgung vorgenommen wird, eine zusätzliche Drainage eingebracht, oder eine Blutung versorgt werden muss, oder Zeichen einer Infektion ohne Organversagen vorliegt, wird von einer Grad B Pankreasfistel gesprochen (Quelle einfügen). Kommt es zu einer Re-Operation, Organversagen oder Versterben des Patienten, besteht eine Grad C Pankreasfistel.

Frühe Hämorrhagien können infolge von operativen Fehlern oder Koagulopathien auftreten. Im weiteren postoperativen Verlauf kann es infolge einer durch eine POPF bedingten Gefäßarrosion zu Hämorrhagien kommen [32].

Die DGE ist eine der häufigsten Komplikationen nach PD und ereignet sich bei einem Drittel aller Patienten. Sie beschreibt eine funktionelle Gastroparese ohne mechanische Obstruktion und zeigt sich klinisch durch Appetitlosigkeit, frühes Sättigungsgefühl, Übelkeit und Erbrechen. Als Ursachen werden ein postoperativer Mangel des Motilin-Hormons oder Pylorospasmen nach einer unterbrochenen Gefäßversorgung des Pylorus diskutiert. Häufig wird sie auch als Folgekomplikation von POPF oder intraabdominellen Abszessen beobachtet. Sie erhöht das Risiko einer Aspirationspneumonie und verlängert die Dauer der stationären Versorgung [32, 33].

1.2 Infektionen nach Pankreatikoduodenektomie

1.2.1 Prävalenz

Trotz erheblicher Verbesserung im Hygienemanagement und Fortschritten in der Antibiotikatherapie stellen bakterielle Infektionen die häufigsten postoperativen Komplikationen nach PD dar [34, 35].

Wundinfektionen treten bei 5–25% aller Patienten nach PD auf [36]. Es wird zwischen tiefen und oberflächlichen Wundinfektionen unterschieden. Wundinfektionen im Organbereich, welche die Anastomosen betreffen, sind hierbei nicht miteingeschlossen und werden gesondert behandelt (POPF, Gallenleck etc.). Oberflächliche und tiefe Wundinfektionen gehen mit Fieber sowie erhöhten Leukozytenzahlen und C-reactive protein (CRP)-Werten einher. Sie erfordern die Eröffnung der Wunde mit Ableitung des purulenten Sekrets via Drainagen und führen zu einer verlängerten stationären Versorgung [37].

Bei einem intraabdominellen Abszess (IAA) liegt postoperativ eine Flüssigkeitsansammlung im Abdomen vor, die mit klinischen Anzeichen einer Sepsis einhergeht und eine Drainage oder Relaparotomie notwendig macht [38]. Ein IAA tritt bei etwa 4–6% der Patienten nach PD auf [25]. Es liegt meist eine bakterielle Infektion zugrunde, die am häufigsten als Folge einer Pankreasfistel oder einer Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose auftritt, seltener der gastro-/duodenojejunalen Anastomose. Sie wird als einer der häufigsten Gründe für eine notwendige Wiederaufnahme innerhalb des folgenden Jahres nach postoperativer Krankenhausentlassung diskutiert [39].

1.2.2 Mikrobielle Spezies

Die Identifikation der Bakterien im Falle einer infektiösen Komplikation erfolgt über das entzündliche Sekret aus den Drainagen. Falls die für die infektiösen Komplikationen verantwortlichen Bakterien bereits im intraoperativen Gallengangsabstrich zu identifizieren sind, könnten durch eine früher eingeleitete Antibiose, welche testgerecht zu den Bakterien im Gallengang ist, postoperative Infektionen möglicherweise verhindert werden. Häufig identifizierte Spezies in biliärer Flüssigkeit bei PD sind in Tabelle 1 gelistet.

Tabelle 1 Mikrobielle Spezies in Abstrichen biliärer Flüssigkeit bei häufigen PD-assoziierten Komplikationen

Komplikation	Mikrobielle Spezies	Referenz
POPF	Enterobacteria: <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella spp.</i>, <i>Proteus spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i>, <i>Citrobacter spp.</i> andere intestinale Spezies: <i>Haemophilus parainfluenzae</i>, <i>Enterococcus spp.</i>, <i>Candida spp.</i>, <i>Bacteroides spp.</i>, <i>Prevotella spp.</i> nicht-intestinale Spezies: <i>Streptococcus spp.</i>, <i>Staphylococcus spp.</i>, <i>Corynebacterium spp.</i>	[40, 41]
Infektion der Operationswunde	Enterobacteria: <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella spp.</i>, <i>Proteus spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i>, <i>Citrobacter spp.</i> andere intestinale Spezies: <i>Enterococcus spp.</i>, <i>Candida spp.</i> nicht-intestinale Spezies: <i>Streptococcus spp.</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	[41]
DGE	Enterobacteria: <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella spp.</i>, <i>Proteus spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i>, <i>Citrobacter spp.</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> andere intestinale Spezies: <i>Enterococcus spp.</i>, <i>Candida spp.</i> nicht-intestinale Spezies: <i>Streptococcus spp.</i>,	[41]

Die Art der mikrobiellen Spezies ist deshalb von Relevanz, weil diese unterschiedliche Enzyme aktivieren und sezernieren und somit eine Anastomosen-Leckage hervorrufen können. Shogan et al. demonstrierten, dass die Besiedelung von insuffizienten Anastomosen durch kommensale Enterokokken (*E. faecalis*) zu einer Leckage der Anastomosen beiträgt, da die Bakterien Matrix-Metalloproteasen sezernieren und Kollagen im Anastomosebereich degradieren [42]. Einige *E. faecalis*-Phenotypen und andere mikrobielle Spezies wie beispielsweise *Pseudomonas aeruginosa* haben eine hohe Collagenase Aktivität und können die Metalloprotease MMP9 aktivieren. Gleichzeitig kann die Verabreichung eines Standard-Antibiotikums wie Cefoxitin zu einer Vermehrung der Enterokokken anstelle einer Elimination und somit zu einer Pathogenisierung beitragen.

1.2.3 Präoperative biliäre Drainage (PBD)

Ursprünglich wurde die PBD 1935 von Whipple eingeführt, um postoperative Komplikationen nach PD zu reduzieren [1]. Bei einer tumorbedingten Verengung des Gallengangs kann es präoperativ zu einer Cholestase (Verschlusssikterus) kommen, die zu einem erhöhten hepatischen Druck und somit potenziell zu einer Hepatopathie mit Koagulopathie führt. Das Ziel der PBD ist es, durch die Ableitung der Gallenflüssigkeit eine Hepatopathie zu behandeln und somit das perioperative Risiko zu verringern. Da die Gallenableitung jedoch im Rahmen der PD behoben wird und eine PBD somit nur eine vorübergehende Lösung ist, die mit relevanten Prozeduren-assoziierten Risiken einhergeht, ist die Empfehlung, lediglich Patienten mit relevanter Hepatopathie präoperativ zu drainieren. In Fällen ohne Hepatopathie ist die zeitnahe Operation ohne PBD anzustreben.

Insbesondere in Fällen, bei denen eine neoadjuvante Chemotherapie geplant ist oder es aus anderen Gründen zum Aufschieben des chirurgischen Eingriffs kommt, wird häufig eine PBD eingesetzt, um einen aufkommenden Ikterus zu lindern. Derzeit wird die PBD bei 50–75% aller Patienten mit Pankreastumor vor dem chirurgischen Eingriff durchgeführt [43]. Die PBD kann jedoch auch durch eine mögliche Besiedlung des Gallengangs mit multiresistenten Keimen das Risiko infektiöser Komplikationen erhöhen [44, 45].

Die Gallenableitung via PBD erfolgt in der Regel intern durch die Erweiterung des Gallengangs mit dem Endoskop im Rahmen einer endoskopisch-retrograden Cholangiographie (ERCP), wobei ein Stent eingeführt wird, um den Gallengang langfristig offen zu halten. Falls bei einer starken Einengung des Duodenums durch den Tumor ein endoskopischer Zugang zum Gallengang nicht möglich ist, stellt die externe Drainage im Rahmen einer perkutanen transhepatischen Cholangiographie (PTCD) eine Alternative dar [46].

1.3 Komplikationsindizes

1.3.1 Clavien-Dindo-Klassifikation

Bei der Clavien-Dindo-Klassifikation handelt es sich um ein System zur Einordnung postoperativer Komplikationen [47]. Es wurde entwickelt, um eine möglichst objektive Einordnung postoperativer Komplikationen zu ermöglichen, indem die Komplikationen

anhand ihres Schweregrades klassifiziert werden. Sie umfasst fünf Schweregrade (I bis V sowie Untergrade IIIa, IIIb, IVa, IVb), wobei eine Komplikation des Grades I die geringste Schwere aufweist (Tabelle 2). Die Zuordnung eines Schweregrades erfolgt somit ausschließlich basierend auf der schwersten aufgetretenen Komplikation und berücksichtigt nicht leichtere oder moderate Komplikationen, die zusätzlich zu der schwersten Komplikation auftreten können. Zudem beruht jeder Schweregrad auf der daraus resultierenden Intervention, also beispielsweise einer notwendigen pharmakologischen oder chirurgischen Behandlung, nicht aber auf der subjektiven Einschätzung der Schwere durch den Arzt oder Patienten.

Tabelle 2 Clavien-Dindo-Klassifikation postoperativer Komplikationen [47]

Schweregrad	Definition
Grad I	Jede Abweichung von einem normalen postoperativen Verlauf, Komplikation erfordert keine pharmakologische Behandlung oder eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention
Grad II	Komplikation erfordert pharmakologische Behandlung
Grad III	Komplikation erfordert chirurgische, endoskopische oder radiologische Behandlung Grad IIIa: keine Vollnarkose erforderlich Grad IIIb: Vollnarkose erforderlich
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation Grad IVa: Organversagen Grad IVb: Multiorganversagen
Grad V	Tod

1.3.2 CCI-Score

Der Comprehensive Complication Index (CCI) wurde entwickelt, um alle postoperativen Komplikationen zu integrieren und somit im Gegensatz zu der Clavien-Dindo-Klas-

sifikation auch weniger gravierende Komplikationen zu berücksichtigen [48, 49]. Neben schwerwiegenden Komplikationen sind auch leichtere Komplikationen für das postoperative Ergebnis und die Gesamtkosten des Eingriffs relevant [50].

Der CCI errechnet sich aus der Summe aller Komplikationen, die nach ihrem Schweregrad anhand der folgenden Formel gewichtet werden:

$$CCI = \frac{\sqrt{\sum MRV_{\text{Ärzte}} \times MRV_{\text{Patienten}}}}{2}$$

wobei MRV = medianer Referenzwert (median reference value).

Es ergeben sich Werte zwischen 0 = keine Komplikationen und 100 = Tod [48]. Der CCI bezieht alle postoperativen Komplikationen mit ein und gewichtet anhand des MRV die relative Schwere aus der Sicht der Patienten und der Ärzte, während die Clavien-Dindo-Klassifikation auf einer ordinalen Skala basiert und nur die schwerste Komplikation nach einem operativen Eingriff berücksichtigt.

Die Formel basiert auf dem in der Betriebswirtschaft verwendeten Betriebsrisikoindex, der zur Beurteilung und Vorhersage des Betriebsklimas unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren wie politischer Stabilität und der Inflationsrate herangezogen wird. Für die Entwicklung des Betriebsrisikoindexes wurden Stakeholder in verschiedenen Berufsgruppen zu relevanten Faktoren befragt und die Skalenwerte der einzelnen Stakeholder multipliziert. Hieraus ergibt sich ein Wert, der solchen Faktoren mit einer höheren Wichtigkeit eine größere Gewichtung gibt als Faktoren, die von den Stakeholdern als eher unwichtig erachtet wurden. Beim CCI sind die Stakeholder die Ärzte und Patienten, die die Schwere verschiedener postoperativer Komplikationen bewerteten. Aus dem Median dieser Einschätzungen ergeben sich zwei Referenzwerte ($MRV_{\text{Ärzte}}$ und $MRV_{\text{Patienten}}$), die für die Ermittlung des CCI multipliziert werden, und das Produkt aus $MRV_{\text{Ärzte}}$ und $MRV_{\text{Patienten}}$ für jede Komplikation wird summiert [48].

In der initialen Validierungsstudie des CCI zeigte sich ein signifikanter Einfluss von leichten Komplikationen auf die Gesamtmorbidität [48]. Die Validierung erfolgte durch Anwendung des CCI bei 764 Patienten, die mindestens eine postoperative Komplikation hatten, und Beurteilung der Fähigkeit des CCI, zwischen den verschiedenen Komplikationen zu diskriminieren. Zudem wurde der CCI mit der Clavien-Dindo-Klassifikation anhand von Daten einer klinischen Studie verglichen, um seine „Responsiveness“, also die Erfassung von Behandlungseffekten, zu evaluieren. Es zeigte sich, dass der

CCI die Behandlungseffekte anhand der Komplikationen besser differenzieren konnte als die Clavien-Dindo-Klassifikation [48]. Der CCI wurde außerdem mit den Werten des Lebensqualitäts-Fragebogens EQ-5D korreliert, der von 172 Patienten nach elektiven abdominalen Operationen ausgefüllt worden war. Die postoperative Lebensqualität anhand des EQ-5D korrelierte negativ mit dem CCI, sodass die Gesamtheit der Komplikationen anhand des CCI den Einfluss auf die postoperative Lebensqualität abbildet.

Die Sensitivität des CCI als Endpunkt übersteigt den der Clavien-Dindo-Klassifikation und anderer Klassifikationssysteme bei der Einordnung postoperativer Komplikationen nach Resektion von Ösophagus-, Kolon- und Pankreas-Resektionen [51]. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass die Verwendung des CCI als primärer Endpunkt in randomisierten klinischen Studien zu einer Reduktion der benötigten Teilnehmerzahl führen könnte [51].

1.4 Perioperative Antibiotikaprophylaxe

1.4.1 Leitliniengerechte PAP

Im Jahr 1999 veröffentlichten die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Richtlinien für die perioperative antibiotische Prophylaxe zur Prävention von Wundinfektionen nach operativen Eingriffen [52]. Seitdem wird von führenden pharmakologischen Gesellschaften (American Society of Health System Pharmacists/ASHP, Infectious Diseases Society of America/IDSA, Society for Healthcare Epidemiology of America/SHEA, Surgical Infection Society/SIS) in den „Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery“ jeder Klinik die Durchführung einer geeigneten perioperativen antibiotischen Prophylaxe in einem passenden Zeitintervall verordnet, um perioperative Komplikationen zu reduzieren [53]. Da die häufigsten bei Wundinfektionen nach gastroduodenalen Eingriffen vorkommenden Bakterien die Coliformes (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*), Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken und gelegentlich Bakteroides sind, wird eine einmalige Gabe Cefazolin empfohlen, welche intravenös mit dem Einleiten der Anästhesie appliziert werden soll [53]. Alternativ ist die mehrmalige Gabe von Cephalosporinen der ersten Generation (Cefazolin) oder der zweiten Generation (Cefotiam) in einer Dauer von vier Tagen, drei Tagen oder nur am Operationstag möglich [54].

Aktuell wird nach Leitlinie der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft bei Patienten nach erhaltener PBD eine unveränderte PAP empfohlen, auch wenn dabei berücksichtigt werden muss, dass sich bei einer Breitbandantibiose Resistenzen ausbilden können [55, 56]. Patienten, die mit einer PBD versorgt wurden, haben ein erhöhtes Risiko für die Infektion mit multiresistenten Keimen [57].

1.4.2 Intraoperativer biliärer Keimnachweis (IBK)

Um im Falle von infektiösen Komplikationen eine spezifische Antibiose einleiten zu können und die Ausbreitung der Infektion auf die Pankreasanastomose zu verhindern, werden intraoperative Abstriche aus dem Gallengang entnommen. Die Abstrichnahme erfolgt nicht regelmäßig, sondern nach freiem Ermessen des Chirurgen, insbesondere dann, wenn die Gallenflüssigkeit einen entzündlichen Charakter aufweist oder eine PBD durchgeführt wurde. Die Ergebnisse der mikrobiologischen Auswertung bzgl. des intraoperativen biliären Keimnachweises (IBK) liegen meist erst 2–3 Tage postoperativ vor, sodass eine antibiotische Anpassung dementsprechend verzögert eingeleitet wird und sich in der Zwischenzeit Bakterien im Gallengang ansiedeln können. Der Einfluss der infektiösen Gallenflüssigkeit auf die benachbarte Pankreasanastomose ist noch unzureichend untersucht. Infektionen des Gallengangs können Wundinfektionen und die Entwicklung von schwerwiegenden POPF begünstigen, sodass eine routinierte Diagnostik der Gallengangsflüssigkeit entscheidend ist, um entsprechende präventive oder therapeutische Maßnahmen einzuleiten [58, 59].

2 Zielsetzung und Fragestellung

Die PD geht nach wie vor mit einer hohen Morbidität einher. Durch die Verwendung herkömmlicher Indizes wie dem Clavien-Dindo-System bleiben leichtere und moderate Komplikationen, die dennoch die postoperative Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen können, oft unberücksichtigt. Durch die Verwendung geeigneter Komplikationsindizes wie dem CCI kann eine präzisere Erfassung der gesamten postoperativen Belastung von Patienten und Klinik erfolgen.

Insbesondere infektiöse Komplikationen wie Wundinfektionen und POPF sind mit einem hohen Interventionsaufwand nach einer PD verbunden. Zudem ist bisher nicht bekannt, inwiefern eine PAP polymikrobielle Keimspektren im intraoperativen Gallengangsabstrich reduzieren kann und inwiefern eine PAP mit der Ausbildung von Resistenzen einhergeht. Zudem ist bisher unklar, ob das Keimspektrum im Gallengang die Art und Häufigkeit postoperativer Komplikationen beeinflusst. Im Rahmen der PD findet durch die Eröffnung des Magen-Darmtrakts eine Kontamination des Situs statt, sodass schwer zu differenzieren ist, ob ein möglicher Einfluss von Infektionen auf die Komplikationsrate auf die Mikroorganismen im Gallengang oder andere Mikroorganismen in den operationsbedingten Anastomosen zurückzuführen ist. Allerdings ist durch die Nähe der Gallengangsanastomose zur Pankreasanastomose eine Besiedelung letzterer mit den Keimen des Gallengangs anzunehmen und somit stellt das Gallengangsmikrobiom einen potentiellen Risikofaktor für die Heilung der Pankreasanastomose dar.

Das Ziel der Studie war es daher, zu evaluieren, ob eine Keimbesiedelung des Gallengangs generell und insbesondere spezifische Kollagenase-bildende Stämme im Gallengang nach einer PD die Pankreas- oder biliodigestive Anastomose beeinflussen und ob dies Auswirkungen auf die Komplikationsrate (ermittelt mit dem CCI) hat und ob eine PAP basierend auf den Mikroorganismen im IBK geeignet sein kann, um die Komplikationsrate zu senken.

Hieraus leiten sich folgende Hypothesen ab:

H1: Das Mikrobiom im Gallengang beeinflusst die perioperative Morbidität.

H2: Das Mikrobiom im Gallengang beeinflusst die Anastomosenheilung negativ und/oder erhöht die Fistelrate bzw. Wundinfektionsrate.

H3: Die Verwendung einer testgerechten perioperativen Antibiose senkt diese Komplikationsrate.

Es ergeben sich folgende Forschungsfragen:

1. Gibt es eine Korrelation zwischen positivem Keimnachweis, insbesondere mit Kollagenase-bildenden Bakterienstämmen aus dem Gallengang (IBK) und der postoperativen Morbiditätsrate?
2. Gibt es eine Korrelation zwischen positivem IBK und der Rate an POPF und/oder Wundinfektionen?
3. Ereignen sich bei Patienten, die bzgl. des positiven IBK eine testgerechte PAP erhalten haben, weniger Komplikationen als bei Patienten, die eine standardisierte und retrospektiv nachweislich nicht testgerechte Antibiose erhalten haben?

3 Methoden

3.1 Studiendesign und -ablauf

Es wurde eine retrospektive Analyse von Daten pankreaschirurgischer Patienten durchgeführt, die prospektiv in einer Datenbank der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München geführt wird. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt (20-101). Patienten mit einer Pankreasanastomose wurden selektiert und basierend auf dem Vorhandensein von IBK und PAP gruppiert. Die Ergebnisse der Abstriche und der PAP wurden mit der Komplikationsrate korreliert.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich zwischen Januar 2014 und Dezember 2017 einer PD unterzogen hatten und deren Daten prospektiv in einer klinikinternen Datenbank aufgenommen worden waren.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Therapien, die potenziell das Mikrobiom verändern können und somit die Ergebnisse verfälschen könnten. Dies betraf Patienten mit einer bis unmittelbar präoperativ stattgefundenen Langzeitkortisontherapie, mit einer regelmäßigen Einnahme von Immunsuppressiva, sowie mit einer präoperativen Radiotherapie/Chemotherapie.

3.3 Patientenkollektiv

In der prospektiv geführten klinikinternen Pankreasdatenbank waren zu Beginn der Studie 459 Patienten gelistet, die im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 30.12.2017 eine Operation am Pankreas an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der LMU München erhalten hatten. Von diesen Patienten wurden zunächst alle identifiziert, bei denen die Operation das Anlegen einer Pankreasanastomose beinhaltete (PPPD, PrPD) und ein intraoperativer Gallengangsabstrich entnommen wurde (n = 182). Anschließend wurden die final eingeschlossenen Teilnehmer entsprechend der Ergebnisse des IBK in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit positivem IBK (n = 110) und Patienten mit negativem IBK (n = 72).

Patienten mit positivem IBK wurden weiterhin in zwei Subgruppen unterteilt: Patienten, bei denen retrospektiv nach Befundung des Antibiotogramms des IBKs eine testgerechte PAP erfolgt war, und Patienten, bei denen die PAP nicht testgerecht war.

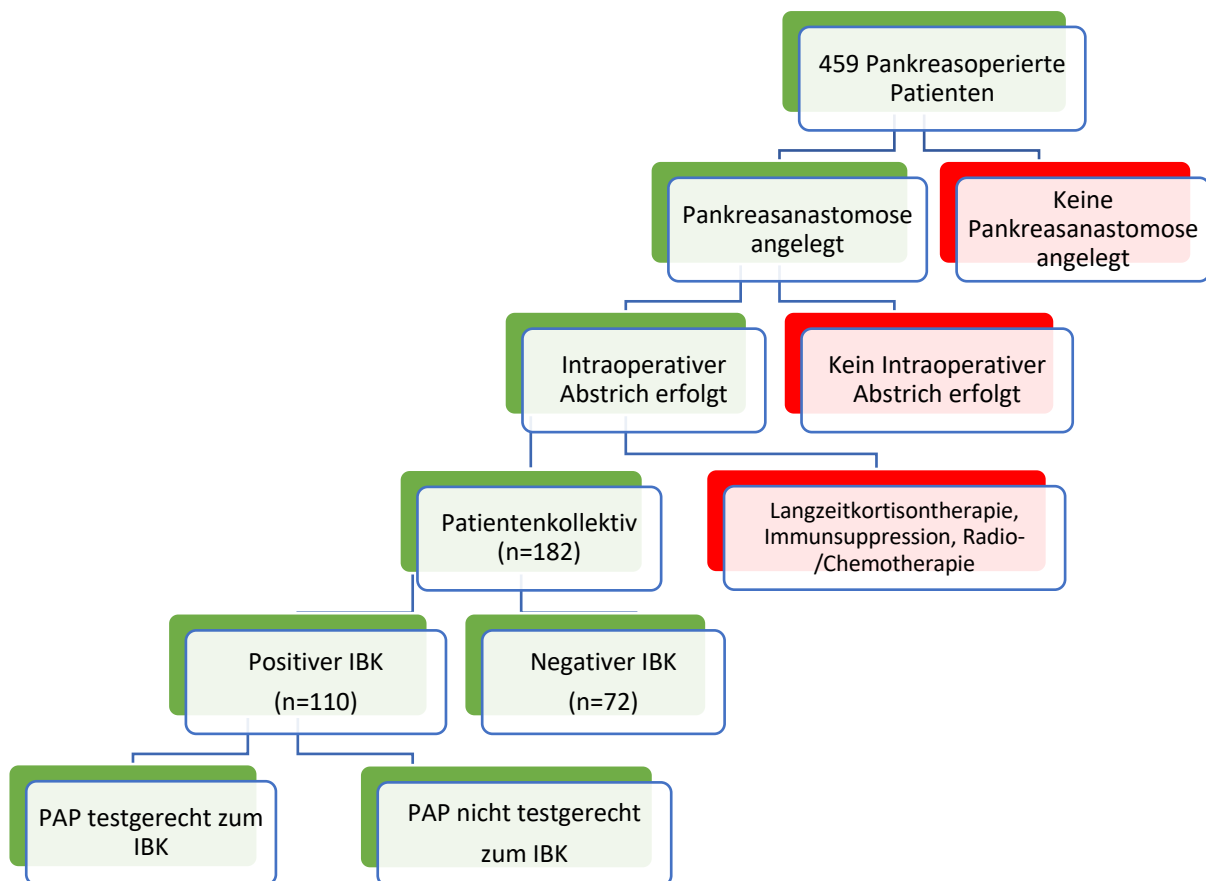


Abbildung 2 Selektion des Patientenkollektivs mit Gruppen- und Subgruppenbildung

3.4 Datenextraktion

Zur Einteilung der Patienten in die entsprechenden Subgruppen und zur weiteren Charakterisierung des Patientenkollektivs wurden Patientencharakteristika, Operationsdaten, mikrobiologische Befunde (z.B. Art des Erregers, Anzahl verschiedener Bakte-

rienarten), verabreichte Antibiosen (Art der Antibiose, testgerecht versus nicht testgerecht) sowie Komplikationen bis drei Monate postoperativ den Patientenakten entnommen (Tabelle 3).

Tabelle 3 Datenextraktion aus der Patientendatenbank

Kategorie	Parameter
Patientendaten	Alter, Geschlecht (m/w)
Präoperative Patienteninformation	BMI in kg/m ² , American Society of Anesthesiologists (ASA)-Kategorie (I–IV)
Präoperative Diagnostik	tumor, node, metastasis (TNM)-Klassifikation, prätherapeutische T-Kategorie (Computertomographie und Histologie), prätherapeutische N-Kategorie, Lebermetastasen, Lungenmetastasen, endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP), Computertomographie, Biopsie
Anamnese	Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz, Ikterus, präoperative septische Cholangitis, Langzeit-Kortikosteroid-Medikation, Radio-/Chemotherapie innerhalb von drei Monaten vor der OP, Immunsuppressiva, Antikoagulantien-Therapie, PBD
Diagnose	Pankreaskopfkarzinom, Pankreaskörperkarzinom, periampulläres Karzinom, distales Gallengangskarzinom, andere Tumore des Pankreas, andere benigne Erkrankungen des Pankreas
Operationstechnik	PPPD, PRPD
Multiviszzerale Resektion (MVR)	Standard, extendiert (venös), extendiert (Darm)
Bakterien	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>Hafnia</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>E. casseliflavus</i> , <i>Clostridium spp.</i> , andere Bakterienspezies Summe der Gram-positiven Bakterien, Summe der Gram-negativen Bakterien nur Gram-Positive Bakterien vorhanden (Ja/Nein), nur Gram-negative Bakterien vorhanden (Ja/Nein), Gram-positive und Gram-negative Bakterien (Ja/Nein), ein positives Bakterium und zwei negative Bakterien (Ja/Nein)
PAP	Testgerecht, nicht testgerecht, <1 Bakterium resistent, <2 Bakterien resistent, >2 Bakterien resistent
Risikofaktoren	Konsistenz des Pankreasparenchyms (weich, fest, nicht angegeben) Pankreasgangdurchmesser (<3 mm, 3–4 mm, ≥ 5 mm, nicht angegeben) Intraoperativer Blutverlust (<400 ml, 400–700 ml, 701–1000 ml, >1000 ml) präoperativer Gallengangsstent (Ja/Nein)
Verwendete Antibiotika und Antibiotikakombinationen	Cefuroxim, Ciprofloxacin, Piperacillin, Tazobactam, Ceftiaxon, Vankomycin, Meropenem, Ampicillin, Clindamycin,

	Piperacillin/Tazobactam, Meropenem/Vancomycin, Ciprofloxacin/Vancomycin, Piperacillin/Tazobactam/Ciprofloxacin, Cefuroxime/Tazobactam, Clindamycin, Ampicillin
Postoperative Komplikationen	CR-POPF, Gallenleck, DGE, Lymphfistel, Intraabdomineller Abszess, Relaparotomie, PPH, postoperative Liegedauer, Wundinfektionen, CCI

3.5 PAP

Die perioperative antibiotische Prophylaxe erfolgte routinemäßig unmittelbar nach Einleitung der Anästhesie und wurde bei längerer Operationsdauer nach vier Stunden mit einem „single shot“, also einer einzelnen Injektion, erweitert. Es kamen dabei unterschiedliche Antibiotika zum Einsatz. Die Antibiose wurde gemäß dem internen klinischen Standard und den Richtlinien des Paul-Ehrlich-Instituts (Bundesinstitut für Impfstoffe und Arzneimittel) durchgeführt und bestand vornehmlich aus Cephalosporinen der zweiten Generation [60, 61]. Patienten mit einer Penicillinallergie erhielten Ciprofloxacin. Einige wenige Patienten, für die präoperative Antibiotogramme vorlagen, erhielten eine PAP passend zu ihrem Antibiotogramm. In einzelnen Fällen wurde zusätzlich Metronidazol verwendet. In dieser Studie wurde basierend auf den mikrobiologischen Testergebnissen unterschieden zwischen einer PAP, die alle Bakterien aus dem intraoperativen Abstrich abdeckte (= testgerechte PAP), und einer PAP, die nicht alle Bakterien aus dem intraoperativen Abstrich abdeckte (= nicht testgerechte PAP). Die ermittelten Resistenzen wurden aus dem Antibiotogramm entnommen.

3.6 Intraoperative Probenentnahme (IBK) und mikrobielle Analyse

Die Abstrichnahme erfolgte unmittelbar nach Durchtrennung des Gallengangs mittels Abstrichtupfer. Das anschließende mikrobiologische Testergebnis, das in einem externen Labor erhoben wurde, beinhaltete jeweils Informationen über die Art der identifizierten Bakterien sowie deren Sensitivität und Resistenzen gegenüber verschiedenen Antibiotika im Sinne eines Antibiotogramms.

3.7 Postoperative Komplikationen

Als postoperative Komplikationen wurden jegliche interventionsbedürftige Ereignisse gezählt, welche nach der Operation bis einschließlich drei Monate postoperativ auftraten.

Die POPF wurde gemäß der International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) allgemein als eine mindestens dreifach erhöhte Amylasekonzentration in der Drainageflüssigkeit an/ab dem dritten postoperativen Tag definiert („Biochemical Leak“ mit-inbegriffen). Berücksichtigt wurden in der Studie Pankreasfisteln der Grade B und C, die als „klinisch relevante Pankreasfistel“ zusammengefasst wurden und per Definition eine weitere Intervention erforderten.

Ein Gallenleck wurde als ein mindestens dreifach erhöhtes Bilirubin-Level in der Drainageflüssigkeit im Vergleich zum zeitgleich gemessenen Serum-Bilirubin-Level definiert. Die Definition der DGE entsprach ebenfalls der ISGPS-Einteilung. Der intraoperative Abszess wurde als postoperative intraabdominelle Flüssigkeitsansammlung definiert, die mit Anzeichen einer Sepsis einherging und eine Drainage oder Relaparotomie erforderte. Die PPH wurde ebenfalls gemäß der ISGPS definiert und in die Kategorien A, B, C unterteilt. Wundinfektionen unterteilten sich gemäß der Definition der CDC in oberflächliche und tiefe Wundinfektionen der Schnittstelle.

3.8 CCI

Zur Quantifizierung der Gesamtmorbidität wurde für jeden Patienten der CCI berechnet.

Entsprechend der von Slankamenac et al. (2013) beschriebenen Kategorien wurden die Komplikationen nach Clavien-Dindo in Kategorien von I bis V unterteilt (Tabelle 4).

Tabelle 4 Einteilung der Komplikationen nach einer PD entsprechend dem Clavien-Dindo-System [48]

	Komplikation	Behandlung
Grad I	Postoperative Wundinfektion: ja	Chirurgische Wundöffnung: nein „Opened at bedside“, VAC-Anlage
	BL (Biochemical Leak)	Symptomatisch/medikamentös/Drainage länger belassen
	DGE A	Symptomatisch/medikamentös
	Durchfall/Flüssiger Stuhl	Symptomatisch/medikamentös
	Übelkeit/Erbrechen/Reflux	Symptomatisch/medikamentös
	Prolongierte Fördermenge	Drainage verzögert entfernt
	Elektrolytmangel	Elektrolytgabe (Magnesium, Natrium)
Grad II	Thrombose	Antikoagulation
	Infektion unbekannter Ursache	Antibiose
	Abszess/Gallenleck/Biliom	Antibiose
	POPF B/Fistel B	Parenterale Ernährung/Antibiose
	DGE B	Partielle Parenterale Ernährung (Magen-sonde)
	DGE C	Totale parenterale Ernährung (Magen-sonde)
	Postoperative Pneumonie	Antibiose
Grad III A (ohne Narkose)	Postoperative Lungenarterienembolie	Antikoagulantia
	Postoperative Wundinfektion: Ja, ärztliche Diagnose: oberflächlich (Kutis, Subkutis, CDC-Definition)	Chirurgische Wundöffnung: ja
	Lymphozele	Punktion, Drainage
	Intraabdomineller Abszess mit invasiver Therapie/Gallenleck/Biliom	PTCD/Punktion/CT-gesteuerte Drainage
	POPF B/Fistel B	PTCD/Punktion/CT-gesteuerte Drainage
	Hämatom	Punktion
	Pleura Erguss	Pleura Katheter
Grad III B (unter Narkose)	Postoperative Blutung (PPH B)	Endoskopisch oder radiologisch behandelt/ Transfusion von EK
	Postoperative Lungenarterienembolie	Thrombektomie
	Thrombose/Embolie	
	Postoperative Wundinfektion: Ja, ärztliche Diagnose: tief (Kutis, Subkutis, Faszie, Muskeln, CDC-Definition)	Chirurgische Wundöffnung: ja
	Platzbauch	
	POPF C/Fistel C	Revision/Re-OP
	DGE C	Chirurgische Intervention
Grad IV A	Postoperative Blutung (PPH B)	Revision
	Herzrhythmusstörung	Schrittmacherimplantation
	Respiratorische Insuffizienz/ARDS	Intubation (Tracheotomie)
Grad V	Postoperative Pneumonie	Intubation
	Pneumonie	ICU
Grad V	Tod	

ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; CT, Computertomographie; DGE, Verzögerte Magenentleerung; EK, Erythrozytenkonzentrate; ICU, Intensive Care Unit; POPF, Postoperative Pankreasfistel; PPH, Postpankreatektomie-Hämorrhagie; PTCD, perkutane transhepatische Cholangiodrainage; VAC, vacuum-assisted closure

Anschließend wurde für jeden Patienten der sich daraus ableitende CCI berechnet (siehe Abschnitt 1.3.2). Die Werte zur Graduierung wurden aus der Studie von Slankamenac et al. (2013) entnommen.

3.9 Statistik

Die Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet und Mittelwerte, Standardabweichungen und Häufigkeiten berechnet. In univariaten Analysen wurde geprüft, ob es bei Individuen mit positivem und negativem IBK Unterschiede im Auftreten definierter spezifischer Komplikationen (siehe Kapitel 2.4) wie POPF, Gallenleck, DGE, Intraabdomineller Abszess, PPH, Relaparotomie, Wundinfektion, Sterblichkeit und dem CCI Score gibt. Hierfür wurde die Analysis of Variance (ANOVA) für kontinuierliche Variablen und der Pearson's Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Mit solchen Variablen, die in der univariaten Analyse signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne positivem IBK aufwiesen, wurde ein multiples lineares Modell (general linear model, GLM) erstellt, in dem folgende Confounder ($p < 0,05$) berücksichtigt wurden: Alter, BMI, ASA-Score und multiviszzerale Resektion (MVR).

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp) und R Core Team (2020) durchgeführt.

In Regressionsanalysen wurde untersucht, wie sich der CCI zwischen dem Kollektiv negativer IBK (eine Antibiose wurde auch hier durchgeführt) und den Subgruppen positiver IBK mit testgerechter PAP und positiver IBK mit nicht-testgerechter PAP unterschied. Im nächsten Schritt wurden Patienten mit einem positiven IBK weiter untersucht und der Effekt einer rein gram-positiven Besiedelung, einer rein gram-negativen Besiedelung sowie einer gemischten Besiedelung (gram-negative und gram-positive Bakterien) im Hinblick auf den CCI untersucht (jeweils Patienten mit testgerechter PAP und nicht testgerechter PAP). Ebenfalls wurde innerhalb der Patientengruppe mit positivem IBK der Einfluss der Anzahl an verschiedenen Bakterienarten auf den CCI untersucht.

Um den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Wundinfektionen und positivem/negativem IBK zu untersuchen, wurde eine logistische Regression mit dem Auf-

treten von Wundinfektionen als abhängige Variable und dem IBK-Ergebnis als unabhängige Variable durchgeführt. Eine logistische Regression mit dem Auftreten von Wundinfektionen als abhängige Variable und der PAP (testgerecht/nicht testgerecht) als unabhängige Variable wurde ebenfalls durchgeführt.

Es wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen klinisch relevanten Fisteln (abhängige Variable) und der Untergruppe (unabhängige Variable) zu untersuchen. Die Untergruppen umfassten Personen mit negativem IBC, die dennoch Antibiotika erhielten, Personen mit positivem IBC und angemessener PAP sowie Personen mit positivem IBK und unzureichender PAP. Die Analyse wurde für Alter, Geschlecht, BMI, ASA und MVR korrigiert.

Zusätzlich wurde eine multinominale logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen verzögerter Magenentleerung (abhängige Variable) und der Untergruppe (unabhängige Variable) zu untersuchen. Auch hier umfassten die Untergruppen Personen mit negativem IBK, die dennoch Antibiotika erhielten, Personen mit positivem IBC und angemessener PAP sowie Personen mit positivem IBK und unzureichender PAP. Die Analyse wurde ebenfalls für Alter, Geschlecht, BMI, ASA und MVR korrigiert.

Bei den Patientenfällen mit positivem IBK wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der mikrobiellen Spezies mit der Häufigkeit von Wundinfektionen analysiert. Hierzu wurden zwei separate logistische Regressionen für die Subgruppen mit und ohne testgerechter PAP zum IBK durchgeführt. Abschließend wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Wundinfektionen und der Anzahl an verschiedenen gram-positiven und gram-negativen Bakterienspezies bei Patienten mit positivem Abstrich untersucht. Es wurden wiederum zwei separate Regressionen durchgeführt (jeweils für die Subgruppen mit testgerechter PAP und nicht-testgerechter PAP zum IBK) mit dem Auftreten von Wundinfektionen als abhängige Variable und der Anzahl an verschiedenen gram-positiven und gram-negativen Bakterienspezies als unabhängige Variable.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika und klinische Parameter

Das Durchschnittsalter der gesamten Patientenkohorte ($n = 182$) am Operationstag lag bei $66,4 \pm 13,0$ Jahren (Tabelle 5). Das Durchschnittsalter der Patienten mit positivem IBK unterschied sich signifikant von dem der Patienten mit negativem IBK ($p < 0,05$). In dem Kollektiv mit negativem IBK ($n = 72$) lag das Durchschnittsalter bei $63,6 \pm 15,4$ Jahren, während es bei Patienten mit positivem IBK ($n = 110$) $68,3 \pm 10,9$ Jahre betrug.

Bei 60% ($n = 110$) aller Patienten lag ein positiver IBK vor, bei 40% ($n = 72$) war der IBK negativ. Innerhalb des Kollektivs mit positivem IBK hatten 28 Patienten (25%) eine PAP erhalten, die alle vorhandenen Bakterien abdeckte. Dahingegen hatten 82 Patienten (75%) eine PAP erhalten, die aufgrund von vorhandenen bakteriellen Resistenzen nicht alle Bakterienspezies abdeckte.

Die häufigste Diagnose war ein Pankreaskopfkarzinom (56% der Patienten mit positivem IBK und 49% der Patienten mit negativem IBK), gefolgt vom periampullären Karzinom (18% der Patienten mit positivem IBK und 13% der Patienten mit negativem IBK).

Von den Patienten mit positivem IBK waren 43% weiblich und 57% männlich, während diese Verteilung in der Gruppe der Patienten mit negativem IBK bei 56% weiblich und 44% männlich lag.

Der ASA-Score, der das allgemeine Risikoprofil in Abhängigkeit von Vorerkrankungen beschreibt, lag bei 81% der Patienten bei ASA III und bei 15% der Patienten bei ASA II. Die beiden Gruppen (positiver/negativer IBK) unterschieden sich nicht signifikant in den Risikoprofilen.

Bei Betrachtung der pankreasspezifischen Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen konnte kein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Der BMI lag im Durchschnitt aller Patienten bei $25,0 \pm 4,0$ kg/m². Im Kollektiv der Patienten mit negativem IBK betrug der durchschnittliche BMI $24,7 \pm 4,6$ kg/m² und im Kollektiv der Patienten mit positivem IBK bei $25,2 \pm 3,6$ kg/m². Insgesamt hatten 30% der untersuchten Pankreata ($n = 54$) eine weiche

Textur, wobei bei 31 % der Patienten die Pankreastextur nicht bekannt war. Im Kollektiv der Patienten mit negativem IBK hatten 33 % der Pankreata eine weiche Textur (bei 25 % der Patienten nicht bekannt) und im Kollektiv der Patienten mit positiver IBK waren es 27 % (bei 36 % der Patienten nicht bekannt).

Bezüglich des Pankreasgangdurchmessers und des intraoperativen Blutverlustes wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt.

Insgesamt 43 % (n = 78) aller Patienten erhielten präoperativ einen Gallengangsstent, von denen 76 Patienten einen positiven IBK aufwiesen. Patienten mit vorhandenem Gallengangsstent wiesen signifikant häufiger einen positiven IBK auf als Patienten ohne einen solchen Stent ($p < 0,001$).

Tabelle 5 Allgemeine Charakteristika der Patienten in den Gruppen und Subgruppen

Parameter	Gesamt (n=182)	Negativer IBK (n=72)	Positiver IBK (n=110)	p-Wert
Alter	66,43±13,0 (23-86)	63,57±15,4 (23-85)	68,30±10,9 (38-86)	0,016
Geschlecht				
Weiblich	87 (48%)	40 (56%)	47 (43%)	ns
Männlich	95 (52%)	32 (44%)	63 (57%)	
ASA score				
ASA I	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	ns
ASA II	28 (15%)	14 (19%)	14 (13%)	
ASA III	148 (81%)	57 (79%)	91 (83%)	
ASA IV	5 (3%)	1 (1%)	4 (4%)	
BMI	25,0±4,0 (16-44)	24,65±4,6 (16-44)	25,22±3,6 (16-42)	ns
Diagnose				0,032
Pankreaskopfkarzinom	97 (53%)	35 (49%)	62 (56%)	
Pankreaskorpuskarzinom	4 (2%)	2 (3%)	2 (2%)	
Periampulläres Karzinom	29 (16%)	9 (13%)	20 (18%)	
Dist. Gallengangskarzinom	8 (4%)	1 (1%)	7 (6%)	
Andere Pankreastumore	29 (16%)	20 (28%)	9 (8%)	
Andere gutartige Diagnosen	15 (8%)	5 (7%)	10 (9%)	
Operationstechnik				
Pylorus-erhaltende PD	71 (39%)	33 (46%)	38 (35%)	ns
Pylorus-resezierende PD	111 (61%)	39 (54%)	72 (66%)	
Multiviszzerale Resektion				
Standard	139 (76%)	51 (71%)	88 (80%)	ns
Extendiert (venös)	39 (21%)	18 (25%)	21 (19%)	
Extendiert (Darmtrakt)	3 (2%)	3 (4%)	1 (1%)	
Pankreas-Textur*				
Weich	54 (30%)	24 (33%)	30 (27%)	ns
Fest	71 (39%)	30 (42%)	41 (37%)	
n.a.*	57 (31%)	18 (25%)	39 (36%)	
Pankreasgangdurchmesser*				
< 3 mm	24 (13%)	11 (15%)	13 (12%)	ns
3-4 mm	52 (29%)	24 (33%)	28 (26%)	
≥ 5	55 (30%)	19 (26%)	36 (33%)	
n.a.*	51 (28%)	18 (25%)	33 (30%)	
Gallengangstent				
Nein	104 (57%)	70 (97%)	34 (31%)	<0,001
Ja	78 (43%)	2 (3%)	76 (69%)	
PAP				
testgerecht	n.a.	n.a.	28 (25%)	n.a.
nicht-testgerecht (bakterielle Resistenzen vorhanden)	n.a.	n.a.	82 (75%)	

ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, Body Mass Index; IBK, intraoperativer biliärer Keimnachweis; ns, statistisch nicht signifikant; PAP, Perioperative antibiotische Prophylaxe; PD, Pankreatikoduodenektomie; Häufigkeit in Prozentangabe (%) und Mittelwert ± Standardabweichung (Bereich);

*aufgrund standardisierter Erfassung waren ab 2016 alle Daten verfügbar

4.2 Mikrobiota in intraoperativen Kulturen

Die meisten Patienten mit einem positiven IBK wurden positiv auf *Enterococcus* Spezies (43% *E. faecalis*, 32% *E. faecium*, 5% *E. casseliflavus*) getestet. Weitere häufig vorkommende Bakterien waren *E. coli* (19%) und *Klebsiella* (18%) (Tabelle 6).

Tabelle 6 Mikroorganismen in Proben mit positivem intraoperativen biliären Keimnachweis (n = 110)

Bakterienkulturen	Häufigkeit, n (%) [*]
Gram-negative Bakterien	
<i>E. coli</i>	21 (19%)
<i>Klebsiella spp.</i>	20 (18%)
<i>E. cloacae</i>	14 (13%)
<i>Hafnia</i>	5 (5%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (3%)
Gram-positive Bakterien	
<i>E. faecalis</i>	47 (43%)
<i>E. faecium</i>	35 (32%)
<i>Streptococcus spp.</i>	18 (16%)
<i>Staphylococcus spp.</i>	12 (11%)
<i>E. casseliflavus</i>	6 (5%)
<i>Clostridium spp.</i>	5 (5%)
Andere Bakterienspezies (nicht weiter spezifiziert)	18 (16%)

^{*} Patienten konnten verschiedene Bakterienspezies gleichzeitig aufweisen

Die Untersuchung der Patienten mit positivem IBK und nicht testgerechter PAP ergab ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Verteilung der am häufigsten vorkommenden Bakterienspezies. Allerdings war bei den meisten Fällen ein Trend in Richtung eines polymikrobiellen Spektrums und einer erhöhten Keimdichte zu erkennen (Tabelle 7).

Tabelle 7 Mikroorganismen in positiven intraoperativen biliären Keimnachweisen und Resistenz gegen die perioperative antibiotische Prophylaxe

Bakterienkulturen	Häufigkeit mindestens einer resistenten Spezies, n (%)*
Gram-negative Bakterien	
<i>Klebsiella spp.</i>	15 (18%)
<i>E. coli</i>	12 (15%)
<i>E. cloacae</i>	10 (12%)
<i>Hafnia</i>	5 (6%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (2%)
Gram-positive Bakterien	
<i>E. faecalis</i>	39 (48%)
<i>E. faecium</i>	32 (39%)
<i>Staphylococcus spp.</i>	8 (10%)
<i>E. casseliflavus</i>	6 (7%)
<i>Streptococcus spp.</i>	5 (6%)

* Patienten konnten verschiedene Bakterienspezies gleichzeitig aufweisen

4.3 Perioperative Prophylaxe

Die am häufigsten verabreichte PAP war Cefuroxim (74 %), gefolgt von Ciprofloxacin (11 %) und Ceftriaxon (6 %) (Tabelle 8).

Tabelle 8 Perioperative Prophylaxe in der gesamten Studienkohorte

PAP	Gesamtes Patientenkollektiv (n = 182)*/**
Cefuroxim	134 (74%)
Ciprofloxacin	20 (11%)
Piperacillin/Tazobactam	12 (7%)
Ceftriaxon	11 (6%)
Vancomycin	6 (3%)
Meropenem	4 (2%)
Ampicillin	1 (1%)
Clindamycin	1 (1%)

PAP: perioperative antibiotische Prophylaxe

*In manchen Fällen können auch mehrere Antibiotika in Kombination zur Anwendung gekommen sein

**Manche Patienten erhielten eine Kombination mit Metronidazol. Dieses Antibiotikum wird in der Tabelle nicht mitberücksichtigt, da lediglich eine anaerobe Bakterienart gefunden wurde (*Clostridium spp.*) und keines dieser Bakterien eine Resistenz gegen Metronidazol zeigte; daraus wird gefolgert, dass Metronidazol sehr wahrscheinlich keine Effekte auf das Outcome hatte.

Manche Patienten erhielten eine Kombination aus mehreren Antibiotika, wobei die Kombination von Piperacillin und Tazobactam mit 5 % der Patienten am häufigsten war (Tabelle 9).

Tabelle 9 Kombinationen von Antibiotika im Rahmen der perioperativen antibiotischen Prophylaxe

PAP	Gesamtes Patientenkollektiv (n=182)*
Cefuroxim	134 (74 %)
Ciprofloxacin	17 (9 %)
Ceftriaxon	11 (6 %)
Piperacillin/Tazobactam	10 (5 %)
Meropenem/Vancomycin	4 (2 %)
Ciprofloxacin/Vancomycin	2 (1 %)
Piperacillin/Tazobactam/Ciprofloxacin	1 (1 %)
Cefuroxim/Tazobactam	1 (1 %)
Clindamycin	1 (1 %)
Ampicillin	1 (1 %)

PAP: perioperative antibiotische Prophylaxe

*Manche Patienten erhielten eine Kombination mit Metronidazol; dieses Antibiotikum wird in der Tabelle nicht mitberücksichtigt, da lediglich eine anaerobe Bakterienart gefunden wurde (*Clostridium* spp.) und keines dieser Bakterien eine Resistenz gegen Metronidazol zeigte; daraus wird gefolgert, dass Metronidazol sehr wahrscheinlich keine Effekte auf den Outcome hatte.

Die Antibiotika, die im Rahmen der PAP zum Einsatz kamen, wurden anschließend an die Analyse der Gesamtkohorte in Subgruppen mit positivem IBK und resistenten Bakterien sowie mit positivem IBK und sensitiven Bakterien untersucht (Tabelle 10).

In der Subgruppe mit nicht testgerechter PAP hatte der Großteil aller Patienten Cefuroxim erhalten (74%), gefolgt von Ciprofloxacin (10%) und Ceftriaxon (6%). Nur jeweils 1 % der Patienten erhielt eine PAP in Form von Piperacillin/Tazobactam, Meropenem/Vancomycin, Piperacillin/Tazobactam/Ciprofloxacin, Cefuroxim/Tazobactam, oder Ampicillin.

Im Vergleich dazu hatten in der Subgruppe mit testgerechter PAP weitaus mehr Patienten ein Breitspektrumantibiotikum erhalten. Piperacillin/Tazobactam kam bei 18 % der Patienten zum Einsatz, Meropenem/Vancomycin bei 11 % der Patienten und 7 % eine Kombination aus Ciprofloxacin und Vancomycin (Tabelle 10). Seltener wurden Ceftriaxon und Clindamycin in jeweils 4 % der Fälle verabreicht.

Tabelle 10 Perioperative antibiotische Prophylaxe bei Patienten mit positivem PAP und testgerechter oder nicht testgerechter PAP

PAP bei Patienten mit positivem IBK (n = 110)*	PAP nicht testgerecht (Bakterienspezies mit Resistenzen) (n = 82)	PAP testgerecht (Bakterienspezies sensibel) (n = 28)
Cefuroxim	64 (78%)	13 (46%)
Ciprofloxacin	8 (10%)	3 (11%)
Ceftriaxon	5 (6%)	1 (4%)
Piperacillin/Tazobactam	1 (1%)	5 (18%)
Meropenem/Vancomycin	1 (1%)	3 (11%)
Ciprofloxacin/Vancomycin	0 (0%)	2 (7%)
Piperacillin/Tazobactam/Ciprofloxacin	1 (1%)	0 (0%)
Cefuroxim/Tazobactam	1 (1%)	0 (0%)
Clindamycin	0 (0%)	1 (4%)
Ampicillin	1 (1%)	0 (0%)

PAP: Perioperative antibiotische Prophylaxe

*Manche Patienten erhielten eine Kombination mit Metronidazol; dieses Antibiotikum wird in der Tabelle nicht mitberücksichtigt, da lediglich eine anaerobe Bakterienspezies gefunden wurde (*Clostridium* spp.) und keines dieser Bakterien eine Resistenz gegen Metronidazol zeigte; daraus wird gefolgert, dass Metronidazol sehr wahrscheinlich keine Effekte auf den Outcome hatte.

4.4 CCI und klinische Ergebnisse

Der CCI wurde zwischen den folgenden Subgruppen in linearen Regressionsanalysen verglichen:

- Patienten mit negativem IBK und Antibiose
- Patienten mit positivem IBK und mikrobiellen Spezies mit Sensitivität gegenüber der Antibiose
- Patienten mit positivem IBK und mikrobiellen Spezies mit Resistenz gegen die Antibiose

Der durchschnittliche CCI-Score des gesamten Patientenkollektivs lag bei $21,97 \pm 23,5$. Patienten mit negativem IBK hatten einen signifikant niedrigeren CCI als Patienten mit positivem IBK ($16,81 \pm 18,1$ bei negativem IBK vs. $25,34 \pm 25,9$ bei positivem IBK, $p = 0,016$). Die Gesamtsterblichkeit lag bei 5% und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit negativem und positivem IBK (1% bei negativem IBK vs. 7% bei positivem IBK, $p = 0,073$). Eine klinisch relevante Pankreasfistel (CR-POPF) trat signifikant weniger häufig bei Patienten mit negativem IBK auf (11% vs. 24%, $p = 0,033$; insgesamt bei 19% aller Patienten).

Zu einer Wundinfektion kam es bei 20% aller Patienten. Darunter war der Anteil bei Patienten mit positivem IBK signifikant höher im Vergleich zu Patienten mit negativem IBK. (28 % bei positivem IBK vs. 8 % bei negativem IBK, $p = 0,001$, Tabelle 11).

Tabelle 11 Klinisches Ergebnis von Patienten mit negativem vs. positivem IBK

Parameter	Alle Patienten (n = 182)	Negativer IBK (n = 72)	Positiver IBK (n = 110)	p-Wert
CCI	21.97±23.5 (0-100)	16.81±18.1 (0-100)	25.34±25.9 (0-100)	0.016
Mortalität*	9 (5%)	1 (1%)	8 (7%)	ns
CR-POPF*				
Nein	147 (81%)	64 (89%)	83 (76%)	.033
Ja	35 (19%)	8 (11%)	27 (25%)	
Galleleckage*				
Nein	173 (95%)	69 (96%)	104 (95%)	ns
Ja	9 (5%)	3 (4%)	6 (6%)	
DGE*				
Nein	161 (89%)	61 (85%)	100 (91%)	ns
Grad A	4 (2%)	0 (0%)	4 (4%)	
Grad B	14 (8%)	9 (13%)	5 (5%)	
Grad C	3 (2%)	2 (3%)	1 (1%)	
Intraabdominaler Abszess*				
Nein	155 (85%)	65 (90%)	90 (82%)	ns
Ja	27 (15%)	7 (10%)	20 (18%)	
Relaparotomie*				
Nein	161 (89%)	66 (92%)	95 (86%)	ns
Ja	21 (12%)	6 (8%)	15 (14%)	
PPH*				
Nein	167 (92%)	66 (92%)	101 (92%)	ns
Grad A	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
Grad B	7 (4%)	4 (6%)	3 (3%)	
Grad C	7 (4%)	1 (1%)	6 (6%)	
Wundinfektion*				
Nein	145 (80%)	66 (92%)	79 (72%)	0.001
Ja	37 (20%)	6 (8%)	31 (28%)	

CCI: Comprehensive complication index; CR-POPF: klinisch relevante Fistel (Fistel B/C); DGE: Verzögerte Magenentleerung; PPH: Post-Pankreatektomie-Hämorrhagie;

Die Tabelle gibt die Häufigkeit (%) und den Durchschnittswert mit Standardabweichung an.

*Die übermittelten Daten liegen aufgrund der Selektionsverzerrung über dem Durchschnittswert der Institution

Bei weiterer Untersuchung hinsichtlich der durchgeführten PAP war der CCI in der Subgruppe mit testgerechter PAP signifikant niedriger als in der Subgruppe mit nicht testgerechter PAP ($22,73 \pm 25,8$ vs. $26,24 \pm 26,1$, $p = 0,044$).

Ebenso wirkte sich eine testgerechte PAP auf die Rate der Wundinfektionen aus. Bei Patienten mit testgerechter PAP kam es in 14% der Fälle und bei den Patienten mit nicht testgerechter PAP in 33% der Fälle zu Wundinfektionen (Tabelle 12).

Tabelle 12 Klinisches Ergebnis der Patienten mit positivem IBK und testgerechter vs. nicht-testgerechter PAP

Parameter	Negativer IBK (n=72)	Positiver IBK, testgerechte PAP (n=28)	Positiver IBK, nicht testge- rechte PAP (n=82)	p-Wert
CCI	16.81 ± 18.1 (0-100)	22.73 ± 25.8 (0-100)	26.24 ± 26.1 (0-100)	0,044
Mortalität	1 (1 %)	2 (7 %)	5 (6 %)	ns
CR-POPF				
Nein	63 (89 %)	22 (79 %)	61 (74 %)	ns
Ja	8 (11 %)	6 (21 %)	21 (26 %)	
Gallenleckage				
Nein	69 (96 %)	25 (89 %)	79 (96 %)	ns
Ja	3 (4 %)	3 (11 %)	3 (4 %)	
DGE				
Nein	61 (85 %)	26 (93 %)	74 (90 %)	ns
Grad A	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (4 %)	
Grad B	9 (13 %)	1 (4 %)	5 (6 %)	
Grad C	2 (3 %)	1 (4 %)	0 (0 %)	
Intraabdominaler Abszess				
Nein	65 (90 %)	23 (82 %)	67 (82 %)	ns
Ja	7 (10 %)	5 (18 %)	15 (18 %)	
Relaparotomie				
Nein	66 (92 %)	25 (89 %)	70 (85 %)	ns
Ja	6 (8 %)	3 (11 %)	12 (15 %)	
PPH				
Nein	66 (92 %)	26 (93 %)	75 (92 %)	ns
Grad A	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Grad B	4 (6 %)	0 (0 %)	3 (4 %)	
Grad C	0 (0 %)	2 (7 %)	4 (5 %)	
Wundinfektion				
Nein	66 (92 %)	24 (86 %)	55 (67 %)	0,001
Ja	6 (8 %)	4 (14 %)	27 (33 %)	

CCI: comprehensive complication index; CR-POPF: klinisch relevante Fistel (Fistel B/C); DGE: Verzögerte Magenentleerung; IBK intraoperativer biliärer Keimnachweis; PPH: Post-Pankreatektomie-Hämorrhagie;

Die Tabelle gibt die Häufigkeit (%) und den Durchschnittswert mit Standardabweichung an;

*Die übermittelten Daten liegen aufgrund der Selektionsverzerrung über dem Durchschnittswert der Institution.

4.5 CCI und IBK

Unterschiede im CCI zwischen Patienten mit positivem und negativem IBK wurden mit allgemeinen linearen Modellen ermittelt und für beeinflussende demographische (Alter, Geschlecht) und perioperative (BMI, ASA-Score, MVR) Parameter korrigiert. Das Patientenkollektiv mit negativem IBK hatte einen signifikant niedrigeren CCI ($16,9 \pm 18,1$) als das Patientenkollektiv mit positivem IBK ($25,3 \pm 25,9$, $F = 5,134$, $p = 0,025$, Effektgröße $\eta^2 = 0,029$, Abbildung 3).

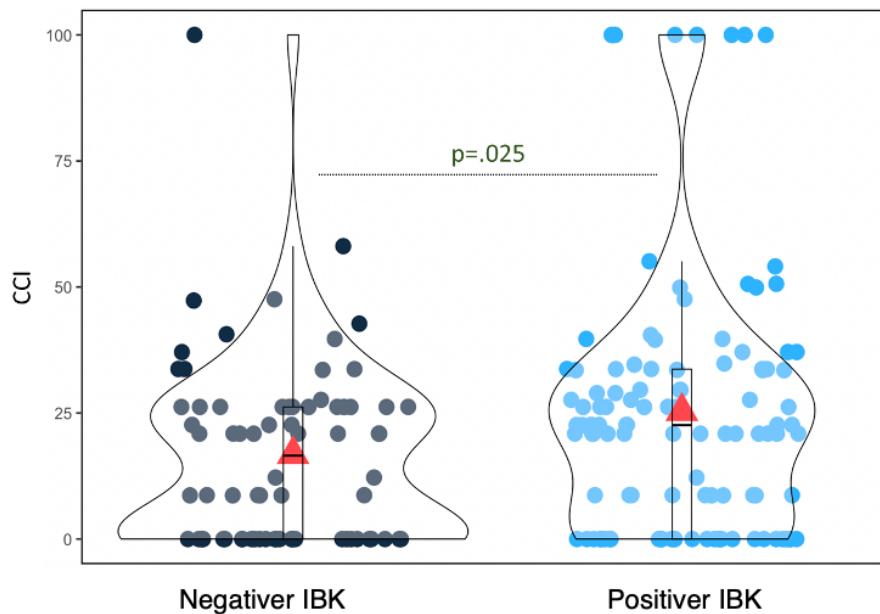


Abbildung 3 CCI der Patienten mit negativem und positivem IBK

CCI-Score (y-Achse) von Patienten mit negativem IBK (dunkelgrau, links) und positivem IBK (hellblau, rechts), dargestellt mittels Violinen-Plot (zur Darstellung der Datenverteilung) und Box-Plots (zur Darstellung der Quartile und Mittelwerte). Die Mittelwerte der Gruppen entsprechen den roten Dreiecken. Der CCI unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,025$).

4.6 CCI und PAP

Unterschiede im CCI zwischen Patienten mit testgerechtem und nicht-testgerechtem PAP wurden mit allgemeinen linearen Modellen ermittelt und für beeinflussende demographische (Alter, Geschlecht) und perioperative (BMI, ASA-Score, MVR) Parameter korrigiert. Der CCI-Score unterschied sich signifikant zwischen den Subgruppen PAP testgerecht/PAP nicht testgerecht ($F = 3,110$, $p = 0,047$, $\eta^2 = 0,035$). Die Patientenfälle mit negativem IBK hatten den niedrigsten CCI ($16,1 \pm 18,1$) und die mit einer

nicht testgerechten PAP hatten den höchsten CCI ($26,2 \pm 26,1$) (Abbildung 4). Der CCI von Patienten mit positivem IBK und einer testgerechten PAP lag zwischen diesen beiden Subgruppen ($22,7 \pm 25,8$).

Innerhalb der Subgruppen PAP testgerecht und PAP nicht testgerecht konnte kein Zusammenhang zwischen den vorhandenen Bakterienspezies und dem CCI-Score gefunden werden.

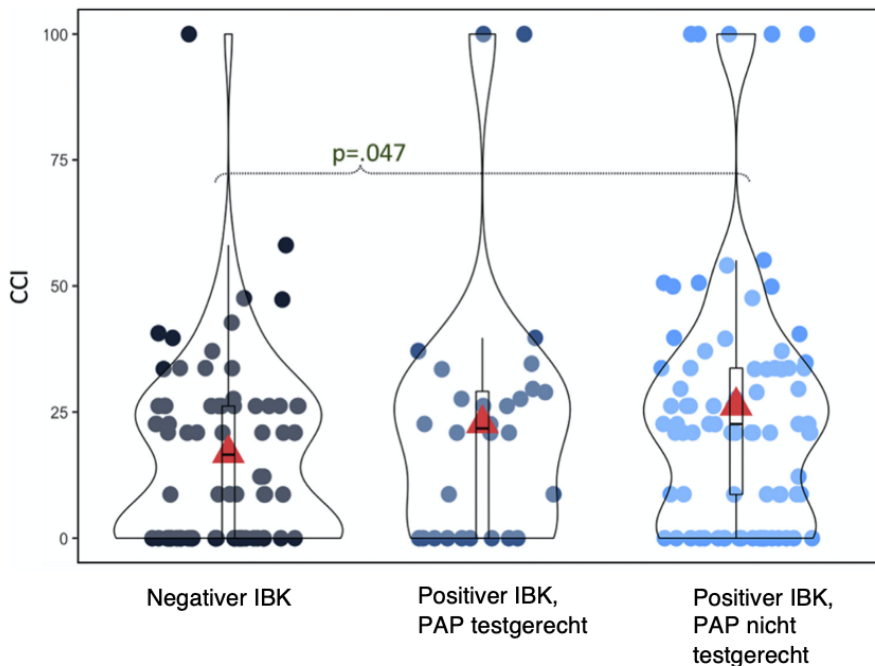


Abbildung 4 CCI-Subgruppenanalyse von Patienten mit testgerechter oder nicht-testgerechter PAP

CCI-Score (Y-Achse) von Patienten mit negativem IBK (dunkelgrau, links); positivem IBK, wobei Bakterien sensibel auf PAP reagieren (blau grau, mittig); und positivem IBK, wobei Bakterien resistent gegen PAP sind (hellblau, rechts) – dargestellt über Violinen-Plots (zur Darstellung der Datenverteilung) und Box-Plots (zur Darstellung der Quartile und Mittelwerte). Die Mittelwerte jeder Gruppe entsprechen den roten Dreiecken. Der CCI-Score unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen.

4.7 PAP/IBK und Wundinfektionsrate

Das verwendete Modell zur Untersuchung der Korrelation zwischen positivem IBK und dem Auftreten von Wundinfektionen war signifikant ($\chi^2 = 27,550$, $p = 0,002$). Das Modell erklärte 22,1 % (Nagelkerke R^2) der Varianz beim Auftreten von Wundinfektionen und konnte 79% der Fälle korrekt klassifizieren. Die Wahrscheinlichkeit (odds ratio) für das Auftreten von Wundinfektionen war bei einem positiven IBK 4,75-fach größer als bei einem negativen IBK.

Im Patientenkollektiv mit negativem IBK wiesen nur sechs Patienten (8%) eine Wundinfektion auf im Vergleich zu 31 Patienten (28%) im Patientenkollektiv mit positivem IBK (Abbildung 5).

Bei der weiteren Untersuchung zur Korrelation zwischen Wundinfektionen und PAP war das verwendete Modell ebenfalls statistisch signifikant ($\chi^2(11) = 31,491$, $p = 0,001$, Nagelkerke $R^2 = 25.0\%$, korrekt klassifizierte Fälle: 82%). Im Vergleich zum Patientenkollektiv mit negativem IBK war das Risiko für das Auftreten von Wundinfektionen in der Subgruppe „PAP testgerecht“ 1,934-mal so groß (95% CI 0,466-8,035) und in der Subgruppe „PAP nicht testgerecht“ 6,141-mal so groß (Abbildung 6).

Insgesamt wiesen vier Patienten (14%), die eine testgerechte PAP erhalten hatten, eine Wundinfektion auf, und 27 Patienten (33%), die eine nicht testgerechte PAP erhalten hatten. Bei den Patientenfällen mit positivem IBK und testgerechter PAP konnte kein Zusammenhang zwischen Wundinfektionen und der Art der Bakterien gefunden werden ($\chi^2(11) = 4,584$, $p > 0,05$).

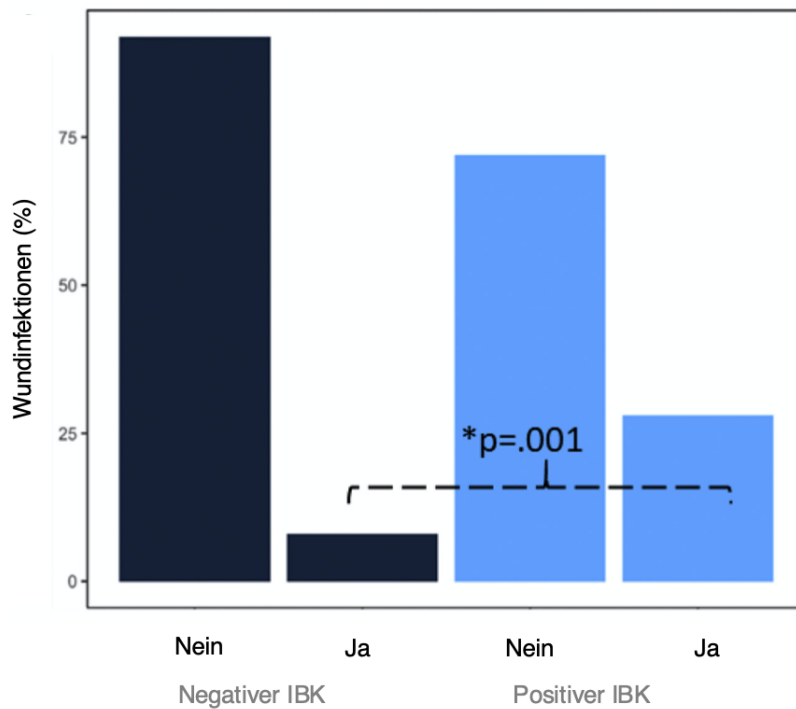


Abbildung 5 Wundinfektionen bei Patienten mit negativem oder positivem IBK

Die Häufigkeit der Wundinfektionen (y-Achse) ist für Patienten mit negativem IBK (dunkelblau, links), positivem IBK und testgerechter PAP (blau-grau, Mitte), und positivem IBK und nicht testgerechter PAP (hellblau, rechts) dargestellt.

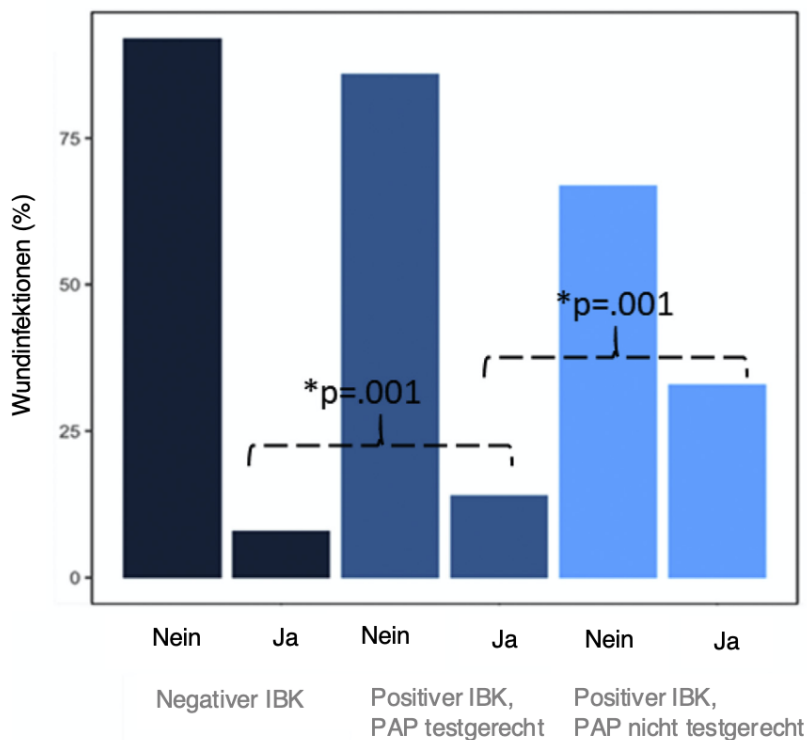


Abbildung 6 Wundinfektionen bei Patienten mit negativem IBK, positivem IBK und PAP testgerecht, oder positivem IBK und PAP nicht testgerecht

Die Häufigkeit der Wundinfektionen (y-Achse) ist für Patienten mit negativem IBK (dunkelblau, links), positivem IBK und testgerechter PAP (blau-grau, Mitte), und positivem IBK und nicht testgerechter PAP (hellblau, rechts) dargestellt.

4.8 General linear model

Zunächst wurden die Variablen zwischen negativen und positiven IBK verglichen. Anschließend wurden diejenigen Variablen genauer untersucht, die sich signifikant zwischen negativem und positivem IBK unterschieden. Zu den signifikanten Variablen gehörten der CCI, Wundinfektionen, und klinisch relevante Fisteln. Ebenfalls untersucht wurde die verzögerte Magenentleerung, die mit einem p-Wert von 0,05 marginal nicht signifikant war.

Diese vier Variablen wurden weiter untersucht, wobei die Modelle für Alter, Geschlecht, BMI, ASA und MVR korrigiert wurden. Für jede Variable wurde eine Analyse durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen der jeweiligen Variable und den Untergruppen zu untersuchen. Die Untergruppen umfassten negative IBK mit Antibiotikabehandlung, positiver IBK mit angemessener PAP und positiver IBK mit unzureichender PAP.

Falls das erste Modell signifikant war, wurden weitergehende Analysen durchgeführt. Beispielsweise wurde bei Personen mit positivem IBK die interessierende Variable zusätzlich zwischen Untergruppen mit gram-positiven, gram-negativen und gemischten gram-positiven und gram-negativen Keimen verglichen, wobei erneut die Untergruppe als Faktor berücksichtigt wurde.

Für klinisch relevante Fisteln war das logistische Regressionsmodell nicht statistisch signifikant ($\chi^2(11)=16,178$, $p=0,135$). Es erklärte zwischen 8,5 % (Cox & Snell R^2) und 13,6 % (Nagelkerke R^2) der Varianz im Auftreten von Fisteln. Für die verzögerte Magenentleerung war das multinomiale logistische Regressionsmodell ebenfalls nicht signifikant ($\chi^2(33)=34,892$, $p=0,378$). Es erklärte zwischen 17,4 % (Cox & Snell R^2) und 29,1 % (Nagelkerke R^2) der Varianz bei verzögerter Magenentleerung. Der McFadden R^2 von 21 % deutete auf eine moderate Anpassung hin.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden mögliche Korrelationen zwischen Kollagenase-bildenden Bakterienstämmen im positiven IBK und der postoperativen Morbiditätsrate nach PD, zwischen positivem IBK und der Rate an POPF und/oder Wundinfektionen, sowie zwischen Komplikationen und nicht-testgerechter Antibiose untersucht. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Fragestellung 1: Gibt es eine Korrelation zwischen positivem Keimnachweis, insbesondere mit Kollagenase-bildenden Bakterienstämmen aus dem Gallengang (IBK) und der postoperativen Morbiditätsrate?

Ein positiver IBK korrelierte signifikant mit einem höheren CCI und bedeutet somit eine höhere Morbiditätsrate im Vergleich zu einem negativen IBK. Es konnte kein klarer Effekt eines Nachweises von kollagenase-bildenden Bakterienstämmen wie *E.faecium* auf den CCI nachgewiesen werden. Ein positiver IBK hat keinen Einfluss auf die Mortalitätsrate.

Fragestellung 2: Gibt es eine Korrelation zwischen positivem IBK und der Rate an POPF und/oder Wundinfektionen?

Der höhere CCI bei positivem IBK lässt sich hauptsächlich auf die damit verbundenen höheren postoperative Wundinfektionen zurückführen. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen positivem IBK und dem Auftreten von Wundinfektionen beobachtet. Ein Zusammenhang zwischen einem positivem IBK und dem Auftreten von POPF konnte nicht nachgewiesen werden. In der univariaten Analyse traten CR-POPF bei Patienten mit positivem IBK signifikant häufiger auf als bei Patienten mit negativem IBK, jedoch war dieses Ergebnis in der multivariaten Analyse nach Korrektur für die Patientenparameter (Alter, Geschlecht, BMI, ASA, MVR) nicht mehr signifikant. Es bleibt daher unklar, ob das Ergebnis des IBK ein unabhängiger Risikofaktor für POPF ist.

Fragestellung 3: Ereignen sich bei Patienten, die bzgl. des positiven IBK eine testgerechte PAP erhalten haben, weniger Komplikationen als bei Patienten, die eine standardisierte und retrospektiv nachweislich nicht testgerechte Antibiose erhalten haben?

Die Anwendung einer spezifischen PAP, welche alle im Gallengangsabstrich identifizierten Bakterienspezies abdeckte, reduzierte signifikant die Morbiditätsrate.

Diese Ergebnisse werden im Folgenden in die Literatur eingeordnet.

5.2 Einordnung in die Literatur

5.2.1 Patientencharakteristika

Im Durchschnitt waren Patienten mit positivem IBK älter als Patienten mit negativem IBK. Das Alter erklärt vermutlich nicht die beobachteten Unterschiede in der Morbidität von Patienten mit positivem und negativem IBK, da es in der multivariaten Korrelationsanalyse kein signifikanter Einflussfaktor war.

Die meisten Patienten (81 %) im hier untersuchten Kollektiv hatten einen präoperativen ASA-Score von III und demnach mindestens eine zusätzliche schwere systemische Erkrankung. Es ist bekannt, dass ein ASA-Score von III das Risiko auf postoperative Komplikationen erhöht [62]. Der ASA-Score unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den Gruppen mit positivem und negativem IBK (83 % versus 97 %), sodass er vermutlich kein Einflussfaktor für die beobachtete höhere postoperative Komplikationsrate bei Patienten mit positivem IBK ist.

Patienten mit positivem IBK hatten gegenüber Patienten mit negativem IBK einen höheren Prozentsatz an Pankreaskopfkarzinomen, ampullären Karzinomen und distalen Gallengangskarzinomen. Cortes et al. (2006) fanden eine signifikante Assoziation zwischen dem ampullären Karzinom und bakterieller Besiedlung [63]. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass das ampulläre Karzinom durch die Verlegung des Ausführungsgangs zu einer vermehrten bakteriellen Besiedlung des Gallengangs führt. Andererseits ist bekannt, dass die Mehrheit der Patienten mit ampullärem Karzinom und distalem Gallengangskarzinom präoperativ einen Stent zur internen Drainage des Gallengangs erhalten, was das Risiko einer ERCP erhöht und prädisponierend für eine bakterielle Kontamination des Gallengangs ist [57, 64]. Somit stellt die Notwendigkeit einer ERCP und die Platzierung eines Stents vermutlich den bedeutendsten patientenbezogenen Risikofaktor für eine Kontamination und einen positiven IBK dar.

Ein eingeführter Stent behindert die Funktion des Sphincter oddii und begünstigt daher vom Duodenum aufsteigende Infektionen [65, 66]. In der hier analysierten Patienten-

kohorte hatten 43% aller Patienten präoperativ einen Gallengangsstent erhalten, wobei 97% der Patienten mit negativem IBK nicht mit einem präoperativen Stent versorgt worden waren. Das Vorhandensein eines Stents korrelierte signifikant mit dem Vorliegen eines positiven IBK. Diese Ergebnisse sind mit den Ergebnissen aus vorangegangenen Studien vergleichbar, welche zeigten, dass die PBD einen Risikofaktor für die bakterielle Kontamination des Gallengangs darstellt und dass bei Patienten mit Stent eine bakterielle Kontamination häufiger festgestellt wird [57, 64].

Andererseits lag auch bei einem Drittel (32,4%) der Patienten, welche keinen Stent erhalten hatten (n = 104), ein positiver IBK vor. Somit kann eine genaue Analyse des IBK nicht nur im Zusammenhang mit einer PBD relevant sein. Auch Patienten mit PTCD wiesen in vorherigen Studien eine hohe Prävalenz von postoperativen Infektionen auf. In einer Studie von Turan et al. (2022) traten bei 40,6% der Patienten ohne präoperative Infektionen postoperative infektionsbedingte Komplikationen auf [67].

Herzog et al. (2012) mutmaßten basierend auf den Ergebnissen ihrer prospektiven Untersuchung von IBK nach chirurgischen Pankreaseingriffen, dass nicht die PBD *per se*, sondern die sie begleitenden multiresistenten Bakterien zu einer höheren Morbidität und Mortalität nach PD führen [64]. Zudem fanden Sudo et al., dass die Morbidität nach PBD bei Verwendung einer PAP, die testgerecht zum IBK war, gering ausfiel [68].

Aufgrund der Tatsache, dass bei niedrigen Bilirubinwerten die Nachteile der PBD überwiegen, wird eine routinemäßige PBD nicht empfohlen. Nachdem gezeigt wurde, dass ein präoperativer Bilirubinwert >5,8 mg/dl einen signifikanten Risikofaktor für lebensbedrohliche postoperative Blutungen darstellt, sehen die aktuellen Leitlinienprogramme eine PBD restriktiv nur dann vor, wenn entweder präoperativ eine Cholangitis vorliegt oder die Operation nicht zeitnah erfolgen kann und bereits erhöhte Bilirubinwerte bestehen [55].

Um in Zukunft die PBD weiterhin im Sinne einer Morbidität reduzierenden Maßnahme nutzen zu können, wird basierend auf dem intraoperativen Abstrich des Gallengangs die Verwendung einer PAP nahegelegt, um das Risiko für eine multiresistente Bakterienkolonisation und die daraus folgenden postoperativen infektiösen Komplikationen zu reduzieren [57, 68].

5.2.2 CCI als Maßstab für der postoperative Outcome nach PD

Die Auswirkung der bakteriellen Besiedlung des Gallengangs auf die Morbidität nach PD wurde bereits in einigen Studien untersucht [69, 70]. Die Ergebnisse vorheriger Studien waren bezüglich des Einflusses einer Bakterioblie auf die Morbidität nach PD widersprüchlich [69, 70]. Für die Beurteilung der postoperativen Morbidität wurde jedoch in den meisten Studien die Clavien-Dindo-Klassifikation herangezogen, die lediglich die schwersten postoperativen Komplikationen berücksichtigt [63, 71, 72]. In einer Meta-Analyse von Müsle et al. (2018) zeigte sich wie in der vorliegenden Untersuchung ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem positiven IBK und Wundinfektionen, jedoch nicht zwischen der Gesamtmorbidität und einer Bakterioblie. Auch in anderen Studien wurde bei Verwendung der Clavien-Dindo-Klassifikation ein Zusammenhang zwischen einem positiven IBK und Wundinfektionen berichtet [63, 68, 73].

In der vorliegenden Studie wurde hingegen erstmalig bei PD-Patienten der CCI-Score als sensibles Klassifizierungssystem zur Bewertung der Gesamtmorbidität eingesetzt, welcher alle Komplikationen entsprechend dem zugehörigen Clavien-Dindo-Grad mit einem gewichteten Schweregrad versieht und aufsummiert [48, 74].

Der Mittelwert des CCI-Scores betrug 21,97. Anhand des CCI konnten Unterschiede zwischen Patienten mit positivem und negativem IBK sowie zwischen Patienten mit testgerechter und nicht-testgerechter PAP aufgezeigt werden. Basierend auf unpublizierten Analysen der klinikeigenen Daten war dieser Wert hoch im Vergleich zu den Mittelwerten von Patienten nach Pankreaskopfresektion der eigenen Klinik. Dies liegt möglicherweise daran, dass intraoperative Abstriche nicht routinemäßig bei allen Patienten entnommen werden, sondern überwiegend nach freiem Ermessen des Chirurgen bei Risikopatienten und Verdacht auf Infektion, die wiederum allein aufgrund dieser Tatsache ein erhöhtes Morbiditätsrisiko haben könnten. In der Validationsstudie des CCI an PD-Patienten von Cai et al. lag der CCI im Median mit 30,8 sogar noch höher als in der vorliegenden Studie [75]. Nahezu identisch mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie war der CCI-Mittelwert von Patienten, die sich einem chirurgischen Pankreas-Eingriff unterzogen hatten, in einer Studie von Ricci et al. [76]. Hier betrug der CCI im Mittel 20,9. Sowohl Cai et al. (2023) als auch Ricci et al. (2021) befanden den CCI als mindestens gleichwertig mit der Clavien-Dindo-Klassifikation und der etablierten Klassifikation sogar überlegen hinsichtlich der Genauigkeit. Kim et

al. (2021) fanden in einer Kohorte von Pankreatomie-Patienten im Vergleich zu der Clavien-Dindo-Klassifikation eine stärkere Korrelation des CCI mit dem postoperativen Krankenhausaufenthalt und mit den Kosten, die mit postoperativen Operationen einhergingen [49].

Basierend auf vorherigen Studien und den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung lässt sich schlussfolgern, dass der CCI ein geeignetes und sensitives Instrument ist, um die postoperative Morbidität von PD-Patienten zu beurteilen.

5.2.3 Bakterielle Kontamination des Gallengangs, Komplikationsrate und PAP

Das Auftreten multipler Komplikationen strapaziert das perioperative Komplikationsmanagement und die Belastbarkeit von Kliniken und Patienten. Wie aus einer aktuellen Studie hervorgeht, hat sich die Anhäufung multipler Komplikationsereignisse nach PD, unabhängig vom jeweiligen Schweregrad, als signifikanten Risikofaktor für das „failure-to-rescue“ herausgestellt [77]. Um die „failure-to-rescue“ Rate zu verbessern und den entstehenden Aufwand im Komplikationsmanagement zu minimieren, ist es dennoch wichtig, zu eruieren, welche Komplikationen es am dringlichsten zu verhindern bzw. zu behandeln bedarf. In einer Studie von Smits et al. (2022) wurden die POPF, PPH und Wundinfektionen als besonders schwerwiegende Komplikationen im Hinblick auf Mortalität und Organversagen identifiziert [33]. Jegliche Maßnahmen, welche POPF, PPH und Wundinfektionen reduzieren können, sollten demnach eingeleitet werden, wann immer ihr Aufwand geringer als der dadurch verhinderte Komplikationsaufwand ist.

Die Grundlage für die vorliegende Arbeit bildete die Publikation von Shogan et al., in der in vitro und im Tiermodell zur Anastomosenheilung im Dickdarm der negative Einfluss einer Besiedelung mit Kollagenase-bildenden Bakterienstämmen, insbesondere mit *E. faecalis*, auf die Anastomosenheilung demonstriert wurde [42]. In der vorliegenden Untersuchung sollte basierend auf den Ergebnissen von Shogan et al. in einer translationalen Studie geprüft werden, ob eine bakterielle Besiedlung der Anastomosen nach PD ebenfalls zu einer höheren Rate an Anastomoseninsuffizienzen und postoperativen Komplikationen beitragen könnte. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem positiven IBK nach PD einen höheren CCI und häufiger Wundinfektionen aufweisen. Allerdings konnte dieser Zusammenhang nicht für einzelne Bakterienstämme, insbesondere für *E. faecalis* und auch nicht für spezifische Anastomoseninsuffizienzen wie

Pankreasfistel oder Gallenleckage gezeigt werden. Allerdings sind die Fallzahlen in Bezug auf einzelne Bakterienstämme in der hier vorliegenden Studie sicherlich nicht ausreichend, um diese Frage hinreichend zu beantworten. Die Ergebnisse in Bezug auf die Wundinfektionsrate stehen indes im Einklang zu den Ergebnissen vorangehender Studien, die Enterokokken sowie Citrobacter- und Enterobacter-Spezies bereits als unabhängige Risikofaktoren für Wundinfektionen beschrieben [29, 34, 57, 68, 70, 73, 78].

E. faecalis, das in der Studie von Shogan et al. für die Anastomose-Leckage verantwortliche Bakterium, war in der vorliegenden Studie in 48 % der IBK nachweisbar und somit der am häufigsten identifizierte Mikroorganismus. Neben Enterokokken-Spezies wurden *E. coli*, *Klebsiella* und andere gram-negative Spezies nachgewiesen.

In einer Studie von Belmouhand et al. (2018) konnte gezeigt werden, dass die Gegenwart von *E. faecalis* im Anastomosenbereich signifikant mit einer Leckage der Anastomosen nach PD assoziiert ist [79]. Bei 19 von 70 Patienten (27,1 %) traten in der Studie von Belmouhand et al. Anastomose-Leckagen auf, und bei 53 % dieser Patienten waren Enterococcus-Spezies nachweisbar. Eine präoperative PBD mittels Stent oder PTCD erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer Besiedelung des Anastomosenbereichs mit Enterokokken.

In einer retrospektiven Studie von Abe et al. (2020) entwickelten 19 von 257 PD-Patienten eine POPF, und diese Komplikation war mit allen Mikroorganismen in Drainageproben assoziiert [80]. Auch in der Studie von Abe et al. waren Enterokokken die am häufigsten nachgewiesenen Mikroorganismen in der Drainageflüssigkeit.

Demir et al. (2020) fanden einen Zusammenhang zwischen POPF nach PD und damit verbundenen Komplikationen und der Gegenwart von *Enterococcus*-Spezies in der POPF-Flüssigkeit [40]. Auch Bakterien mit multiplen Resistenzen waren mit einer größeren Häufigkeit von schwerwiegenden POPF und gravierenderen Komplikationen in der Clavien-Dindo-Klassifikation assoziiert. Für schwerwiegende, mit Hämorrhagien assoziierte POPF nach PD waren jedoch in vorherigen Studien überwiegend *Candida*-Spezies, nicht Enterokokken, verantwortlich [80, 81].

Im Zusammenhang mit der Häufigkeit von POPF muss bedacht werden, dass Abstriche aus dem Gallengang nach freiem Ermessen des Chirurgen entnommen wurden, zumeist beim Vorliegen eines entzündlichen Charakters der Galle oder bei vermuteter

Anfälligkeit des Patienten für POPF oder wenn ein präoperativer Stent verwendet wurde. Dies könnte zu einer Auswahlverzerrung und einer vermehrten Selektion von Hochrisikopatienten führen, was für die hohe Prävalenz von POPF verantwortlich sein könnte.

Alle weiteren Komplikationen rangierten im Bereich von früheren Studien: Zu einem Gallenleck kam es bei 5% der Patienten (Literatur: 2%-6%), zu einer DGE bei 11% der Patienten (Literatur: 6%-20%), zu einem intraabdominalen Abszess bei 15% der Patienten (Literatur: 11%-21%) und zu einer PPH bei 8% aller Patienten (Literatur: 4%-16%) [63, 69-71, 82]. Somit kann das Patientenkollektiv, an dem die vorliegende Studie durchgeführt wurde, als repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung betrachtet werden.

Eine bakterielle Kontamination wurde in dieser Studie als möglicher unabhängiger Risikofaktor für das Entstehen von Wundinfektionen identifiziert. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein, welche einen Zusammenhang zwischen positivem IBK und der Inzidenz infektiöser Komplikationen berichteten (20%-33% Wundinfektionen bei positivem IBK vs. 5%-16% Wundinfektionen bei negativem IBK) [63, 70, 71, 83].

In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Anstieg der Inzidenz von Wundinfektionen in Abhängigkeit von der Anzahl antibiotisch nicht abgedeckter gram-negativer Bakterienkulturen, wie *E. coli* und *Klebsiella* spp. gezeigt werden. Diese Bakterien-spezies haben eine intrinsische Resistenz gegen Aminopenicilline und Cephalosporine der ersten und zweiten Generation, welche üblicherweise als standardisierte PAP verwendet werden [57, 63, 68, 70].

Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer multizentrischen Studie von Fong et al. (2016), welche die PAP im Zusammenhang mit Mikroorganismen im Bereich der Wundinfektion nach PD beleuchtete [84]. Die identifizierten Bakterien im Wundbereich korrelierten stark mit dem IBK. Zudem beobachteten Fong et al. (2016) Unterschiede in den mikrobiellen Spezies im IBK zwischen Abstrichen in verschiedenen Einrichtungen, wobei in manchen Zentren vermehrt gram-positive Bakterien, in anderen vermehrt gram-negative Bakterien im IBK detektiert wurden. Die Autoren schlussfolgerten, dass diese Variabilität auf unterschiedliche antibiotische Resistenzen in den Einrichtungen zurückzuführen sein könnte.

Spezifische postoperative Komplikationen wie Wundinfektionen, können drastische Auswirkungen auf das onkologische Outcome haben. So wird üblicherweise eine adjuvante Chemotherapie erst nach vollständiger Abheilung einer Wundinfektion begonnen, sodass es dadurch zu einer Verzögerung bzw. Verschlechterung des onkologischen Heilungsprozesses kommen kann [85, 86]. Zudem können gram-negative Bakterien wie *Klebsiella pneumonia* eine Chemoresistenz gegen Gemcitabin, einem relevanten Chemotherapeutikum zur Behandlung des Pankreaskarzinoms, ausbilden können und im Verdacht stehen, die Tumorprogression voranzutreiben [87]. Eine wirksame antibiotische Therapie mit Quinolonen kann hingegen zu einem längeren Überleben ohne Tumorrezidiv beitragen [87].

Als wirksame Alternative zur postoperativen adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin wird aktuell das modifizierte FOLFIRINOX-Protokoll empfohlen, welches aus vier verschiedenen Chemotherapeutika besteht, gegen die bisher keine bakteriellen Resistenzen gefunden wurden [88]. Eine Chemotherapie mit FOLFIRINOX ist mit einem längeren Langzeitüberleben nach PD assoziiert, allerdings auch mit unerwünschten Nebenwirkungen und einer erhöhten Zytotoxizität [88]. Gemäß der aktuellen „S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom“ muss der Überlebenszugewinn durch FOLFIRINOX demnach mit den unter dieser Behandlung vermehrt auftretenden Nebenwirkungen abgewogen werden [89].

Eine testgerechte Antibiose gegen die Bakterien im Gallengang scheint somit ausschlaggebend nicht nur für die Durchführbarkeit, sondern auch die Wirksamkeit von Chemotherapeutika in der Behandlung des Pankreaskarzinoms zu sein. Die Vermeidung von Resistenzen ist insbesondere im Hinblick auf zukünftige Chemotherapeutika mit geringerer Zytotoxizität und hoher Wirksamkeit relevant [90, 91].

In Einklang dazu unterstreicht die vorliegende Studie die Bedeutung der Durchführung einer zum IBK testgerechten PAP im Rahmen der PD bei Patienten mit Pankreaskarzinom. Eine PAP, welche alle im IBK identifizierten Bakterien abdeckte, war mit einer signifikant reduzierten Morbidität und einer reduzierten Rate an Wundinfektionen aufgrund von bakteriellen Resistenzen assoziiert. In einer Studie von Stecca et al. zeigte sich, dass Patienten mit positivem IBK und nicht-testgerechter PAP eine doppelt so hohe Komplikationsrate im Vergleich zu Patienten hatten, welche eine testgerechte PAP erhielten [92]. Zudem konnte demonstriert werden, dass bis zu 50% aller PD-

Patienten eine PAP erhalten, die retrospektiv nicht-testgerecht zum intraoperativen IBK ist [57, 92].

E. coli und *Klebsiella*-Spezies wurden traditionell als die prävalentesten Bakterien in der Galle betrachtet und die PAP danach ausgerichtet [93]. Studien der letzten 20 Jahre zeigen jedoch meist ein polymikrobielles Keimspektrum im Gallengang, welches vorherrschend Enterokokken enthält und somit eine veränderte antibiotische Abdeckung erfordert [66, 94-96].

Derzeit routinemäßig eingesetzte Antibiotika stützen sich auf Studien zur typischen Zusammensetzung des bakteriellen Mikrobioms im Pankreas, um schnell eine möglichst gezielte anti-bakterielle Abdeckung zu erreichen. Das pankreatische Mikrobiom kann jedoch durch zahlreiche Faktoren verändert werden, wie beispielsweise durch vorherige Antibiosen, physiologischen perioperativen Stress, und die PBD [97]. Sudo et al. (2007) stellten fest, dass bei Patienten, die eine PBD erhalten hatten, selbst Cephalosporine der ersten und zweiten Generation unwirksam gegen die vorhandenen Bakterien waren und empfahlen die Verwendung von Cephalosporinen der dritten und vierten Generation.

Auch in der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass bei vielen Patienten trotz leitliniengerechter präoperativer und perioperativer Antibiose ein positiver IBK mit Resistenzen gegen die verwendeten Antibiotika vorlag. Die in der hier untersuchten Patientenkohorte am häufigsten zur Anwendung gekommenen Antibiotika waren Cefuroxim, Ciprofloxacin und Ceftriaxon. Hierbei stellte sich heraus, dass diese Antibiotika in der Mehrheit aller Fälle unwirksam gegen einige häufig anzutreffenden Bakterien waren. Patienten mit positivem IBK, welche eine nicht-testgerechte PAP erhalten hatten, wiesen ein polymikrobielles Keimspektrum mit einem hohen Prozentsatz an *Enterococcus*-Spezies und gram-negativen Spezies wie *Klebsiella* und *E. coli* auf. Scheufele et al. (2017) fanden eine ähnliche Zusammensetzung des Mikrobioms von Patienten nach PBD und identifizierten insbesondere vermehrt *E. faecalis* bei diesen Patienten, wohingegen *E. coli* Bakterien bei Patienten ohne PBD dominierten.

In der vorliegenden Studie waren das häufige Vorkommen von Enterokokken, welche eine intrinsische Resistenz gegen Cephalosporine haben und die beträchtliche Anzahl gram-negativer Bakterien (wie *Klebsiella*) mit intrinsischer Resistenz gegen Aminope-

nicilline und Cephalosporine der ersten/zweiten Generation möglicherweise hauptverantwortlich für die beobachteten Resistenzmuster. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit positivem IBK, bei denen alle identifizierten Bakterien von der PAP abgedeckt waren, häufiger Breitbandantibiotika wie Piperacillin/Tazobactam, Meropenem oder Vancomycin erhalten.

5.3 Diskussion der Methodik

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, die im Folgenden adressiert werden sollen. Die offensichtlichste Limitation ist der retrospektive Charakter der Studie, der ihre Übertragbarkeit auf die klinische Praxis einschränkt. Retrospektive Studien unterliegen der Gefahr eines gewissen Selektionsbias und die Zuverlässigkeit der Ergebnisse hängt direkt von der Qualität der Datenerfassung ab. Mögliche Variablen, die das postoperative Ergebnis der Patienten beeinflussen, wurden auf Basis einer detaillierten Datenerhebung der präoperativen Befunde identifiziert und im Hinblick auf statistische Signifikanz analysiert. Sämtliche verfügbaren Risikofaktoren sowie bekannte potenzielle Störfaktoren flossen in die durchgeführte statistische Analyse ein. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass weitere, bislang unbekannte oder nicht erfasste Variablen das Ergebnis in nicht quantifizierbarer Weise und mit potenzieller klinischer Relevanz beeinflusst haben. Potenzielle Fehlerquellen ergeben sich aus einer möglichen Unvollständigkeit der ursprünglich erhobenen Patientendaten. Zufallsbedingte Ungenauigkeiten bei deren Erfassung und Dokumentation lassen sich im Rahmen der retrospektiven Analyse nicht mehr zuverlässig rekonstruieren.

Eine weitere Limitation ergibt sich aus der Tatsache, dass die Daten in einer einzelnen Klinik erhoben wurden, sich aber möglicherweise interinstitutionelle Unterschiede in der Art und Resistenz der intrabiliären Bakterienspezies ergeben [84]. Zudem hat jede Einrichtung ihre eigenen, klinikinternen Behandlungsprotokolle und Abläufe. Es ist somit erforderlich, die Ergebnisse in zukünftigen multizentrischen Studien zu überprüfen.

6 Fazit

Die Morbidität nach pankreaschirurgischen Eingriffen ist nach wie vor hoch. Zur Beurteilung des Operationsergebnisses sollte daher bevorzugt das Ausmaß der postoperativen Komplikationen berücksichtigt werden, die durch den CCI-Score realistisch und einheitlich abgebildet werden. In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass die bakterielle Besiedlung des Gallengangs einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate hat und mit einem höheren CCI-Score sowie einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit von Wundinfektionen und klinisch relevanten POPF korreliert. Verantwortlich hierfür sind wahrscheinlich multiresistente pathogene Keime wie *Klebsiella*, *E. coli* und Enterokokken, die bei Patienten mit infektiösen Komplikationen im IBK häufig gefunden werden und nachweislich resistent gegen die routinemäßig verwendete PAP (Aminopenicilline, Cephalosporine der ersten/zweite Generation) sind. Nur einige der verwendeten Antibiotika wie Piperacillin/Tazobactam, Meropenem und Vancomycin, welche ein breiteres Spektrum als die bei pankreaschirurgischen Eingriffen routinemäßig verwendeten Antibiotika aufweisen, waren in dem hier untersuchten Patientenkollektiv dazu im Stande, alle multiresistenten Keime abzudecken und führten zu einem besseren Operationsergebnis, welches sich in einer reduzierten Häufigkeit von Wundinfektionen und einem geringeren CCI-Score widerspiegelte.

In der vorliegenden retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass

1. die bakterielle Besiedlung des Gallengangs einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Morbiditätsrate, gemessen mit dem CCI-Score, hat;
2. ein positiver biliärer Keimnachweis mit der postoperativen Wundinfektionsrate korreliert;
3. Patienten, welche eine zum IBK testgerechte PAP erhalten, eine signifikant geringere postoperative Morbiditätsrate aufweisen und signifikant weniger postoperative Wundinfektionen als Patienten mit nicht-testgerechter PAP erleiden.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen folgende Schlüsse zu: In prospektiven Studien sollte gezeigt werden, ob eine Anpassung der derzeit gängigen Antibiose dazu beitragen könnte, die Wirkung der PAP zu verbessern und die Inzidenz von Wundinfektionen nach PD zu reduzieren, falls ein IBK vorhanden ist. Bei Patienten, welche eine PBD erhalten haben, ist die Wahrscheinlichkeit zum Vorhandensein multiresistenter Keime

im Gallengang besonders hoch, sodass bei diesen Patienten auch ohne aktuellen Keimnachweis das Ausweichen auf Breitbandantibiotika perioperativ gerechtfertigt sein könnte. Auch dies muss zunächst in prospektiven Studien demonstriert werden, an denen es derzeit mangelt.

In Anbetracht der Tatsache, dass die neoadjuvante Chemotherapie bei Patienten mit nicht primär lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen heute zunehmend Verwendung findet und hierfür häufig eine PBD notwendig ist, könnte die Verwendung von Breitspektrumantibiotika, welche alle Keime im Gallengang abdecken, möglicherweise eine Verbesserung des postoperativen Outcomes erzielen.

Literaturverzeichnis

1. Whipple, A.O., Parsons, W.B., Mullins, C.R. (1935). Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. *Ann Surg*, 102(4), 763-779.
2. Watson, K. (1944). Carcinoma of ampulla of vater successful radical resection. *Journal of British Surgery*, 31(124), 368-373.
3. Traverso, L.W., Longmire, W.P., Jr. (1978). Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet*, 146(6), 959-962.
4. Garonzik-Wang, J.M., Majella Doyle, M.B. (2015). Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 5(3), 54-58.
5. Ilmer, M., Renz, B.W., Werner, J. (2022). Update pankreaskarzinom. *Passion Chirurgie*, 12(107/08).
6. van Roessel, S., Mackay, T.M., Tol, J.A.M.G., van Delden, O.M., van Lienden, K.P., Nio, C.Y., et al. (2019). Impact of expanding indications on surgical and oncological outcome in 1434 consecutive pancreatoduodenectomies. *HPB*, 21(7), 865-875.
7. Kirkegård, J., Mortensen, F.V., Cronin-Fenton, D. (2017). Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 112(9), 1366-1372.
8. Guo, S., Zhou, Q., Yang, J., Tao, J., Zhang, J., Wang, H. (2023). Duodenum-preserving pancreatic head resection compared to pancreaticoduodenectomy: A systematic review and network meta-analysis of surgical outcomes. *Frontiers in Surgery*, 10.
9. Giuliani, T., Marchegiani, G., Di Gioia, A., Amadori, B., Perri, G., Salvia, R., et al. (2022). Patterns of mortality after pancreatoduodenectomy: A root cause, day-to-day analysis. *Surgery*, 172(1), 329-335.
10. Gouma, D.J., van Geenen, R.C., van Gulik, T.M., de Haan, R.J., de Wit, L.T., Busch, O.R., et al. (2000). Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: Risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg*, 232(6), 786-795.
11. Schmidt, C.M., Powell, E.S., Yiannoutsos, C.T., Howard, T.J., Wiebke, E.A., Wiesenauer, C.A., et al. (2004). Pancreaticoduodenectomy: A 20-year experience in 516 patients. *Archives of Surgery*, 139(7), 718-727.

12. Crist, D.W., Sitzmann, J.V., Cameron, J.L. (1987). Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the whipple procedure. *Ann Surg*, 206(3), 358-365.
13. Nassour, I., Wang, S.C., Christie, A., Augustine, M.M., Porembka, M.R., Yopp, A.C., et al. (2018). Minimally invasive versus open pancreaticoduodenectomy: A propensity-matched study from a national cohort of patients. *Ann Surg*, 268(1), 151-157.
14. Gleeson, E.M., Shaikh, M.F., Shewokis, P.A., Clarke, J.R., Meyers, W.C., Pitt, H.A., et al. (2016). Whipple-abacus, a simple, validated risk score for 30-day mortality after pancreaticoduodenectomy developed using the acs-nsqip database. *Surgery*, 160(5), 1279-1287.
15. Haigh, P.I., Bilimoria, K.Y., DiFronzo, L.A. (2011). Early postoperative outcomes after pancreaticoduodenectomy in the elderly. *Archives of Surgery*, 146(6), 715-723.
16. Venkat, R., Puhan, M.A., Schulick, R.D., Cameron, J.L., Eckhauser, F.E., Choti, M.A., et al. (2011). Predicting the risk of perioperative mortality in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A novel scoring system. *Arch Surg*, 146(11), 1277-1284.
17. Vollmer, C.M., Jr., Sanchez, N., Gondek, S., McAuliffe, J., Kent, T.S., Christein, J.D., et al. (2012). A root-cause analysis of mortality following major pancreatectomy. *J Gastrointest Surg*, 16(1), 89-102; discussion 102-103.
18. Narayanan, S., Martin, A.N., Turrentine, F.E., Bauer, T.W., Adams, R.B., Zaydfudim, V.M. (2018). Mortality after pancreaticoduodenectomy: Assessing early and late causes of patient death. *J Surg Res*, 231304-308.
19. Sandini, M., Ruscic, K.J., Ferrone, C.R., Qadan, M., Eikermann, M., Warshaw, A.L., et al. (2019). Major complications independently increase long-term mortality after pancreatoduodenectomy for cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 23(10), 1984-1990.
20. Distler, M., Rückert, F., Hunger, M., Kersting, S., Pilarsky, C., Saeger, H.-D., et al. (2013). Evaluation of survival in patients after pancreatic head resection for ductal adenocarcinoma. *BMC Surgery*, 13(1), 12.
21. Perysinakis, I., Avlonitis, S., Georgiadou, D., Tsipras, H., Margaritis, I. (2015). Five-year actual survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic head cancer. *ANZ J Surg*, 85(3), 183-186.

22. Greenblatt, D.Y., Kelly, K.J., Rajamanickam, V., Wan, Y., Hanson, T., Rettammel, R., et al. (2011). Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgical Oncology*, 18(8), 2126-2135.
23. Pathanki, A.M., Attard, J.A., Bradley, E., Powell-Brett, S., Dasari, B.V.M., Isaac, J.R., et al. (2020). Pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy: Current evidence and management. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 11(2), 20-31.
24. Pagnanelli, M., De Gaetano, F., Nappo, G., Capretti, G., Costantino, M.L., Zerbi, A. (2023). The choice of the most appropriate suture threads for pancreatic anastomoses on the basis of their mechanical characteristics. *Biomedicines*, 11(4), 1055.
25. Lermite, E., Sommacale, D., Piardi, T., Arnaud, J.P., Sauvanet, A., Dejong, C.H., et al. (2013). Complications after pancreatic resection: Diagnosis, prevention and management. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 37(3), 230-239.
26. Simon, R. (2021). Complications after pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am*, 101(5), 865-874.
27. Karim, S.A.M., Abdulla, K.S., Abdulkarim, Q.H., Rahim, F.H. (2018). The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (whipple procedure): Cross sectional study. *International Journal of Surgery*, 52383-387.
28. Mirrielees, J.A., Weber, S.M., Abbott, D.E., Greenberg, C.C., Minter, R.M., Scarborough, J.E. (2020). Pancreatic fistula and delayed gastric emptying are the highest-impact complications after whipple. *J Surg Res*, 25080-87.
29. Sourrouille, I., Gaujoux, S., Lacave, G., Bert, F., Dokmak, S., Belghiti, J., et al. (2013). Five days of postoperative antimicrobial therapy decreases infectious complications following pancreaticoduodenectomy in patients at risk for bile contamination. *HPB (Oxford)*, 15(6), 473-480.
30. Mohammed, S., Evans, C., VanBuren, G., Hodges, S.E., Silberfein, E., Artinyan, A., et al. (2014). Treatment of bacteriobilia decreases wound infection rates after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*, 16(6), 592-598.
31. Bassi, C., Marchegiani, G., Dervenis, C., Sarr, M., Abu Hilal, M., Adham, M., et al. (2017). The 2016 update of the international study group (isgps) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surgery*, 161(3), 584-591.

32. Wente, M.N., Veit, J.A., Bassi, C., Dervenis, C., Fingerhut, A., Gouma, D.J., et al. (2007). Postpancreatectomy hemorrhage (pph): An international study group of pancreatic surgery (isgps) definition. *Surgery*, 142(1), 20-25.
33. Smits, F.J., Verweij, M.E., Daamen, L.A., van Werkhoven, C.H., Goense, L., Besselink, M.G., et al. (2022). Impact of complications after pancreatoduodenectomy on mortality, organ failure, hospital stay, and readmission: Analysis of a nationwide audit. *Ann Surg*, 275(1), e222-e228.
34. De Pastena, M., Paiella, S., Marchegiani, G., Malleo, G., Ciprani, D., Gasparini, C., et al. (2017). Postoperative infections represent a major determinant of outcome after pancreaticoduodenectomy: Results from a high-volume center. *Surgery*, 162(4), 792-801.
35. Kneuert, P.J., Pitt, H.A., Bilimoria, K.Y., Smiley, J.P., Cohen, M.E., Ko, C.Y., et al. (2012). Risk of morbidity and mortality following hepato-pancreato-biliary surgery. *J Gastrointest Surg*, 16(9), 1727-1735.
36. Joliat, G.R., Sauvain, M.O., Petermann, D., Halkic, N., Demartines, N., Schäfer, M. (2018). Surgical site infections after pancreatic surgery in the era of enhanced recovery protocols. *Medicine (Baltimore)*, 97(31), e11728.
37. Nanashima, A., Abo, T., Arai, J., Oyama, S., Mochinaga, K., Matsumoto, H., et al. (2014). Clinicopathological parameters associated with surgical site infections in patients who underwent pancreatic resection. *Hepatogastroenterology*, 61(134), 1739-1743.
38. Schulick, R.D. (2008). Complications after pancreaticoduodenectomy: Intraabdominal abscess. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 15(3), 252-256.
39. van Geenen, R.C.I., van Gulik, T.M., Busch, O.R.C., de Wit, L.T., Obertop, H., Gouma, D.J. (2001). Readmissions after pancreatoduodenectomy. *BJS (British Journal of Surgery)*, 88(11), 1467-1471.
40. Demir, E., Abdelhai, K., Demir, I.E., Jäger, C., Scheufele, F., Schorn, S., et al. (2020). Association of bacteria in pancreatic fistula fluid with complications after pancreatic surgery. *BJS Open*, 4(3), 432-437.
41. Coppola, A., La Vaccara, V., Farolfi, T., Fiore, M., Cascone, C., Ramella, S., et al. (2021). Different biliary microbial flora influence type of complications after pancreaticoduodenectomy: A single center retrospective analysis. *J Clin Med*, 10(10).

42. Shogan, B.D., Belogortseva, N., Luong, P.M., Zaborin, A., Lax, S., Bethel, C., et al. (2015). Collagen degradation and mmp9 activation by enterococcus faecalis contribute to intestinal anastomotic leak. *Sci Transl Med*, 7(286), 286ra268.
43. Wang, D., Lin, H., Guan, C., Zhang, X., Li, P., Xin, C., et al. (2022). Impact of preoperative biliary drainage on postoperative complications and prognosis after pancreaticoduodenectomy: A single-center retrospective cohort study. *Frontiers in Oncology*, 12.
44. Chen, Y., Ou, G., Lian, G., Luo, H., Huang, K., Huang, Y. (2015). Effect of preoperative biliary drainage on complications following pancreatoduodenectomy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 94(29), e1199.
45. van der Gaag, N.A., Rauws, E.A., van Eijck, C.H., Bruno, M.J., van der Harst, E., Kubben, F.J., et al. (2010). Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*, 362(2), 129-137.
46. Speer, A.G., Cotton, P.B., Russell, R.C., Mason, R.R., Hatfield, A.R., Leung, J.W., et al. (1987). Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet*, 2(8550), 57-62.
47. Dindo, D., Demartines, N., Clavien, P.A. (2004). Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 240(2), 205-213.
48. Slankamenac, K., Graf, R., Barkun, J., Puhan, M.A., Clavien, P.A. (2013). The comprehensive complication index: A novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg*, 258(1), 1-7.
49. Kim, S.H., Hwang, H.K., Lee, W.J., Kang, C.M. (2021). Comprehensive complication index or clavien–dindo classification: Which is better for evaluating the severity of postoperative complications following pancreatectomy? *World Journal of Surgery*, 45(3), 849-856.
50. Vonlanthen, R., Slankamenac, K., Breitenstein, S., Puhan, M.A., Muller, M.K., Hahnloser, D., et al. (2011). The impact of complications on costs of major surgical procedures: A cost analysis of 1200 patients. *Ann Surg*, 254(6), 907-913.
51. Slankamenac, K., Nederlof, N., Pessaux, P., de Jonge, J., Wijnhoven, B.P., Breitenstein, S., et al. (2014). The comprehensive complication index: A novel

- and more sensitive endpoint for assessing outcome and reducing sample size in randomized controlled trials. *Ann Surg*, 260(5), 757-762; discussion 762-753.
52. Mangram, A.J., Horan, T.C., Pearson, M.L., Silver, L.C., Jarvis, W.R. (1999). Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for disease control and prevention (cdc) hospital infection control practices advisory committee. *Am J Infect Control*, 27(2), 97-132; quiz 133-134; discussion 196.
 53. Bratzler, D.W., Dellinger, E.P., Olsen, K.M., Perl, T.M., Auwaerter, P.G., Bolon, M.K., et al. (2013). Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*, 70(3), 195-283.
 54. Kusachi, S., Sumiyama, Y., Nagao, J., Arima, Y., Yoshida, Y., Tanaka, H., et al. (2008). Prophylactic antibiotics given within 24 hours of surgery, compared with antibiotics given for 72 hours perioperatively, increased the rate of methicillin-resistant staphylococcus aureus isolated from surgical site infections. *J Infect Chemother*, 14(1), 44-50.
 55. Seufferlein, T., Porzner, M., Becker, T., Budach, V., Ceyhan, G., Esposito, I., et al. (2013). [s3-guideline exocrine pancreatic cancer]. *Z Gastroenterol*, 51(12), 1395-1440.
 56. Gavazzi, F., Ridolfi, C., Capretti, G., Angiolini, M.R., Morelli, P., Casari, E., et al. (2016). Role of preoperative biliary stents, bile contamination and antibiotic prophylaxis in surgical site infections after pancreaticoduodenectomy. *BMC Gastroenterol*, 1643.
 57. Scheufele, F., Aichinger, L., Jäger, C., Demir, I.E., Schorn, S., Sargut, M., et al. (2017). Effect of preoperative biliary drainage on bacterial flora in bile of patients with periampullary cancer. *Br J Surg*, 104(2), e182-e188.
 58. Nakamura, K., Sho, M., Kinoshita, S., Akahori, T., Nagai, M., Nakagawa, K., et al. (2020). New insight into the association between bile infection and clinically relevant pancreatic fistula in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 27(12), 992-1001.
 59. Herzog, T., Belyaev, O., Akkuzu, R., Hölling, J., Uhl, W., Chromik, A.M. (2015). The impact of bile duct cultures on surgical site infections in pancreatic surgery. *Surg Infect (Larchmt)*, 16(4), 443-449.
 60. Hüppe, T., Kleinschmidt, S. Perioperative antibiotikaprophylaxe. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. Die anästhesiologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 659-663.

61. Wacha, H., Hoyme, U., Isenmann, R., Kujath, P., Lebert, C., Naber, K., et al. (2010). Perioperative antibiotika-prophylaxe. *Chemother J*, 19(3), 70-84.
62. Park, J.H., Kim, D.H., Kim, B.R., Kim, Y.W. (2018). The american society of anesthesiologists score influences on postoperative complications and total hospital charges after laparoscopic colorectal cancer surgery. *Medicine (Baltimore)*, 97(18), e0653.
63. Cortes, A., Sauvanet, A., Bert, F., Janny, S., Sockeel, P., Kianmanesh, R., et al. (2006). Effect of bile contamination on immediate outcomes after pancreaticoduodenectomy for tumor. *J Am Coll Surg*, 202(1), 93-99.
64. Herzog, T., Belyaev, O., Hessam, S., Suelberg, D., Janot, M., Schrader, H., et al. (2012). Bacteribilia with resistant microorganisms after preoperative biliary drainage--the influence of bacteria on postoperative outcome. *Scand J Gastroenterol*, 47(7), 827-835.
65. Sugiyama, M., Atomi, Y. (1999). Does endoscopic sphincterotomy cause prolonged pancreatobiliary reflux? *Am J Gastroenterol*, 94(3), 795-798.
66. Nomura, T., Shirai, Y., Hatakeyama, K. (2000). Enterococcal bactibilia in patients with malignant biliary obstruction. *Dig Dis Sci*, 45(11), 2183-2186.
67. Turan, A.S., Jenniskens, S., Martens, J.M., Rutten, M., Yo, L.S.F., van Strijen, M.J.L., et al. (2022). Complications of percutaneous transhepatic cholangiography and biliary drainage, a multicenter observational study. *Abdom Radiol (NY)*, 47(9), 3338-3344.
68. Sudo, T., Murakami, Y., Uemura, K., Hayashidani, Y., Hashimoto, Y., Ohge, H., et al. (2007). Specific antibiotic prophylaxis based on bile cultures is required to prevent postoperative infectious complications in pancreatoduodenectomy patients who have undergone preoperative biliary drainage. *World J Surg*, 31(11), 2230-2235.
69. Jagannath, P., Dhir, V., Shrikhande, S., Shah, R.C., Mullerpatan, P., Mohandas, K.M. (2005). Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*, 92(3), 356-361.
70. Müssle, B., Hempel, S., Kahlert, C., Distler, M., Weitz, J., Welsch, T. (2018). Prognostic impact of bacteribilia on morbidity and postoperative management after pancreatoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg*, 42(9), 2951-2962.

71. Limongelli, P., Pai, M., Bansi, D., Thiallinagam, A., Tait, P., Jackson, J., et al. (2007). Correlation between preoperative biliary drainage, bile duct contamination, and postoperative outcomes for pancreatic surgery. *Surgery*, 142(3), 313-318.
72. Isla, A.M., Griniatsos, J., Riaz, A., Karvounis, E., Williamson, R.C. (2007). Pancreaticoduodenectomy for periampullary malignancies: The effect of bile colonization on the postoperative outcome. *Langenbecks Arch Surg*, 392(1), 67-73.
73. Maatman, T.K., Weber, D.J., Qureshi, B., Ceppa, E.P., Nakeeb, A., Schmidt, C.M., et al. (2020). Does the microbiology of bactibilia drive postoperative complications after pancreatoduodenectomy? *J Gastrointest Surg*, 24(11), 2544-2550.
74. Kim, S.H., Hwang, H.K., Lee, W.J., Kang, C.M. (2021). Comprehensive complication index or clavien-dindo classification: Which is better for evaluating the severity of postoperative complications following pancreatectomy? *World J Surg*, 45(3), 849-856.
75. Cai, Z., Yang, Y., Han, Y., Fu, X., Mao, L., Qiu, Y. (2023). Clinical validation of the comprehensive complication index in a pancreaticoduodenectomy cohort. *European Surgical Research*, 64(3), 334-341.
76. Ricci, C., Ingaldi, C., Grego, D.G., Alberici, L., De Raffele, E., Pagano, N., et al. (2021). The use of comprehensive complication index® in pancreatic surgery: A comparison with the clavien-dindo system in a high volume center. *HPB*, 23(4), 618-624.
77. Varley, P.R., Geller, D.A., Tsung, A. (2017). Factors influencing failure to rescue after pancreaticoduodenectomy: A national surgical quality improvement project perspective. *J Surg Res*, 214131-139.
78. Sahora, K., Morales-Oyarvide, V., Ferrone, C., Fong, Z.V., Warshaw, A.L., Lillemoe, K.D., et al. (2016). Preoperative biliary drainage does not increase major complications in pancreaticoduodenectomy: A large single center experience from the massachusetts general hospital. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 23(3), 181-187.
79. Belmouhand, M., Krohn, P.S., Svendsen, L.B., Henriksen, A., Hansen, C.P., Achiam, M.P. (2018). The occurrence of enterococcus faecium and faecalis is

- significantly associated with anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Scand J Surg*, 107(2), 107-113.
80. Abe, K., Kitago, M., Shinoda, M., Yagi, H., Abe, Y., Oshima, G., et al. (2020). High risk pathogens and risk factors for postoperative pancreatic fistula after pancreatectomy; a retrospective case-controlled study. *Int J Surg*, 82136-142.
 81. Sato, A., Masui, T., Nakano, K., Sankoda, N., Anazawa, T., Takaori, K., et al. (2017). Abdominal contamination with candida albicans after pancreaticoduodenectomy is related to hemorrhage associated with pancreatic fistulas. *Pancreatology*, 17(3), 484-489.
 82. Ohgi, K., Sugiura, T., Yamamoto, Y., Okamura, Y., Ito, T., Uesaka, K. (2016). Bacterobilia may trigger the development and severity of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Surgery*, 160(3), 725-730.
 83. Howard, T.J., Yu, J., Greene, R.B., George, V., Wairiuko, G.M., Moore, S.A., et al. (2006). Influence of bacterobilia after preoperative biliary stenting on postoperative infectious complications. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 10(4), 523-531.
 84. Fong, Z.V., McMillan, M.T., Marchegiani, G., Sahora, K., Malleo, G., De Pastena, M., et al. (2016). Discordance between perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection cultures in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *JAMA Surg*, 151(5), 432-439.
 85. Merkow, R.P., Bilimoria, K.Y., Tomlinson, J.S., Paruch, J.L., Fleming, J.B., Talamonti, M.S., et al. (2014). Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*, 260(2), 372-377.
 86. Kent, T.S., Sachs, T.E., Callery, M.P., Vollmer, C.M., Jr. (2013). The burden of infection for elective pancreatic resections. *Surgery*, 153(1), 86-94.
 87. Weniger, M., Hank, T., Qadan, M., Ciprani, D., Michelakos, T., Niess, H., et al. (2021). Influence of klebsiella pneumoniae and quinolone treatment on prognosis in patients with pancreatic cancer. *Br J Surg*, 108(6), 709-716.
 88. Conroy, T., Hammel, P., Hebbar, M., Ben Abdelghani, M., Wei, A.C., Raoul, J.L., et al. (2018). Folfirinox or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 379(25), 2395-2406.
 89. AWMF. S3-leitlinie zum exokrinen pankreaskarzinom 2021 [Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-010OL>].
 90. Nakano, S., Komatsu, Y., Kawamoto, Y., Saito, R., Ito, K., Nakatsumi, H., et al. (2020). Association between the use of antibiotics and efficacy of gemcitabine

plus nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer. *Medicine (Baltimore)*, 99(39), e22250.

91. Mohindroo, C., Hasanov, M., Rogers, J.E., Dong, W., Prakash, L.R., Baydogan, S., et al. (2021). Antibiotic use influences outcomes in advanced pancreatic adenocarcinoma patients. *Cancer Medicine*, 10(15), 5041-5050.
92. Stecca, T., Nistri, C., Pauletti, B., Greco, A., Di Giacomo, A., Caratozzolo, E., et al. (2020). Bacteriobilia resistance to antibiotic prophylaxis increases morbidity after pancreaticoduodenectomy: A monocentric retrospective study of 128 patients. *Updates Surg*, 72(4), 1073-1080.
93. Lee, D.W., Chung, S.C. (1997). Biliary infection. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 11(4), 707-724.
94. Englesbe, M.J., Dawes, L.G. (2005). Resistant pathogens in biliary obstruction: Importance of cultures to guide antibiotic therapy. *HPB (Oxford)*, 7(2), 144-148.
95. Rerknimitr, R., Fogel, E.L., Kalayci, C., Esber, E., Lehman, G.A., Sherman, S. (2002). Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. *Gastrointest Endosc*, 56(6), 885-889.
96. Kwon, W., Jang, J.Y., Kim, E.C., Park, J.W., Han, I.W., Kang, M.J., et al. (2013). Changing trend in bile microbiology and antibiotic susceptibilities: Over 12 years of experience. *Infection*, 41(1), 93-102.
97. Jernberg, C., Löfmark, S., Edlund, C., Jansson, J.K. (2007). Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *Isme j*, 1(1), 56-66.



Eidesstattliche Versicherung

Heim, Anna Franziska

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Auswirkung von bakterieller Besiedlung des Gallengangs und perioperativer Antibiotikatherapie auf das Operationsergebnis in der Pankreaschirurgie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ravensburg, 23.01.2026

Ort, Datum

Anna Franziska Heim

Unterschrift Anna Franziska Heim



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Heim, Anna Franziska

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Auswirkung von bakterieller Besiedlung des Gallengangs und perioperativer Antibiotikatherapie auf das Operationsergebnis in der Pankreaschirurgie

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Ravensburg, 23.01.2026

Ort, Datum

Anna Franziska Heim

Unterschrift Anna Franziska Heim