



Aus dem Department Innere Medizin

Klinik für Innere Medizin II: Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und
Infektiologie
des Universitätsklinikums Freiburg im Breisgau

Klinisches Vorgehen bei Leberabszessen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau

Vorgelegt 2020

von Dorothee Hella Schüle, geb. Martin
geboren in Braunschweig

Dekan: Prof. Dr. Norbert Südkamp

1. Gutachter: PD Dr. Dominik Bettinger

2. Gutachter: Prof. Dr. Hannes Neeff

Jahr der Promotion: 2020

für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Definition Leberabszess	1
1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren	1
1.3 Ätiologie und Pathophysiologie	3
1.3.1 Infektiöse Leberabszesse.....	4
1.3.2 Maligne Leberabszesse	5
1.3.3 Iatrogene Leberabszesse.....	5
1.3.4 Kryptogene Leberabszesse und <i>K.-pneumoniae</i> -Leberabszesse (KPLA).....	6
1.3.5 Typisches Keimspektrum	7
1.4 Diagnostik.....	9
1.4.1 Bildgebende Diagnostik.....	10
1.4.2 Mikrobiologische Diagnostik.....	11
1.5 Therapie	12
1.5.1 Interventionelle Therapie.....	12
1.5.1.1 <i>Komplikationen</i>	13
1.5.2 Antibiotische Therapie.....	13
1.6 Prognose	14
2 Ziele der Arbeit.....	16
3 Patienten und Methoden	17
3.1 Genehmigung durch die Ethikkommission	17
3.2 Patientensuche.....	17
3.3 Analysezeitpunkte und erhobene Parameter	18
3.3.1 Follow-up der Patienten	20
3.3.2 Endpunkte	20
3.4 Statistische Analysen	20
4 Ergebnisse.....	22
4.1 Baseline-Daten der Patienten	22

4.1.1	Grunderkrankung der Patienten	22
4.1.2	Interventionen vor Leberabszess	25
4.1.3	Immunsuppression und PPI-Einnahme	25
4.1.4	Charlson-Komorbiditäts-Index	27
4.2	Klinische Symptome der Patienten	28
4.3	Diagnostik der Leberabszesse	28
4.3.1	Bildgebende Diagnostik	28
4.3.2	Mikrobiologische Diagnostik	29
4.3.2.1	<i>Blutkultur</i>	29
4.3.2.2	<i>Abszesskultur</i>	31
4.3.2.3	<i>Vergleich Blut- und Abszesskultur</i>	34
4.4	Therapie der Leberabszesse	35
4.4.1	Interventionelle Therapie	35
4.4.1.1	<i>ERCP</i>	35
4.4.1.2	<i>Abszessdrainage</i>	36
4.4.2	Antibiotische Therapie	37
4.5	Komplikationen und Indexmortalität	41
4.5.1	Intensivaufenthalt	41
4.5.2	Indexmortalität	42
4.5.3	Prädiktive Faktoren für Indexmortalität	43
4.5.4	Höhere Indexmortalität bei Patienten mit PPI-Einnahme	44
5	Diskussion	48
5.1	Klinisches Management bei Leberabszessen	48
5.1.1	Risikofaktoren für die Entwicklung von Leberabszessen	48
5.1.1.1	<i>Baseline-Charakteristika</i>	48
5.1.1.2	<i>Grunderkrankungen und Endoskopie</i>	49
5.1.1.3	<i>Tumorerkrankungen</i>	49
5.1.1.4	<i>Interventionen vor PLA</i>	50
5.1.1.5	<i>Immunsuppression</i>	51
5.1.2	Erregerspektrum	51
5.1.2.1	<i>Enterokokken</i>	53
5.1.2.2	<i>Streptokokken der Anginosus-Gruppe</i>	54
5.1.2.3	<i>Anaerobier</i>	54
5.1.2.4	<i>Candida spp.</i>	54

5.1.2.5	<i>Vergleich der Blut- und Abszesskulturen</i>	55
5.1.3	Therapieregime	55
5.1.3.1	<i>ERCP</i>	55
5.1.3.2	<i>Abszessdrainage</i>	56
5.1.3.3	<i>Antibiotische Therapie</i>	56
5.1.4	Intensivaufenthalt und Indexmortalität.....	58
5.1.4.1	<i>Intensivaufenthalt</i>	58
5.1.4.2	<i>Indexmortalität</i>	58
5.1.4.3	<i>Prognostische Faktoren</i>	59
5.1.4.4	<i>Erhöhte Indexmortalität bei PPI</i>	60
5.2	Limitationen	63
5.3	Fazit und Ausblick	64
6	Zusammenfassung	67
7	Anhang	IX
	Details zur immunsuppressiven Therapie.....	IX
	Gründe für eine Immunsuppression.....	IX
	Verwendete Immunsuppressiva.....	IX
	Charlson-Komorbiditäts-Index	XI
	Lokalisation der Leberabszesse	XII
	Resistogramme der isolierten Pathogene.....	XII
	Resistenzen der Pathogene in der Blutkultur.....	XII
	Resistenzen der Pathogene in der Abszesskultur	XIV
	Vergleich der Blut- und Abszesskulturen	XV
	Vergleich der Blut- und Abszesskultur bei Isolierung des gleichen Keims	XV
	Vergleich der Blut- und Abszesskultur bei steriler Blutkultur	XVII
	Vergleich der Blut- und Abszesskultur bei steriler Abszesskultur	XIX
	Vergleich der Blut- und Abszesskultur bei Isolierung unterschiedlicher Keime	XX
	Übersicht über die empirische antibiotische Therapie und deren Umstellung stratifiziert nach Keim in der Abszesskultur.....	XXI
	Antibiotische Therapie bei Nachweis von Streptokokken der Anginosus-GruppeXXI	
	Antibiotische Therapie bei Nachweis von Enterokokken	XXI
	Antibiotische Therapie bei Nachweis von <i>E. faecium</i>	XXII
	Antibiotische Therapie bei Nachweis von <i>E. faecalis</i>	XXII

Antibiotische Therapie bei Nachweis von <i>E. faecium</i> und <i>E. faecalis</i>	XXIII
Antibiotische Therapie bei Nachweis von Klebsiellen.....	XXIII
Antibiotische Therapie bei Nachweis von <i>E. coli</i>	XXIV
Antibiotische Therapie bei Nachweis von <i>Enterobacter spp.</i>	XXIV
Vergleich der Keimspektren bei Patienten mit und ohne PPI-Einnahme.....	XXV
Keimspektrum der Blutkultur der Patienten ohne PPI-Einnahme	XXV
Keimspektrum der Blutkultur der Patienten mit PPI-Einnahme	XXVI
Keimspektrum der Abszesskultur der Patienten ohne PPI-Einnahme.....	XXVII
Keimspektrum der Abszesskultur der Patienten mit PPI-Einnahme	XXVIII
Übersicht der Studien	XXXI
Literaturverzeichnis.....	XXXIV
Tabellenverzeichnis	XLVI
Abbildungsverzeichnis	XLVIII
Publikationen	XLIX
Lebenslauf	L
Eidesstattliche Versicherung.....	LI
Erklärung zum Eigenanteil.....	LII
Danksagung.....	LIII

Abkürzungsverzeichnis

3-MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ALA	Amöbenleberabszess
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANV	Akutes Nierenversagen
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor
BMI	Body Mass Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CREST-Syndrom	Calcinosis cutis, Raynaud-Syndrom, Esophageal Dysfunction, Sklerodaktylie, Teleangiektasien
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
D	Deutschland
ED	Erstdiagnose
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
γ-GT/GGT	γ -Glutamyltransferase
GB	Großbritannien
GERD	Gastroesophageal reflux disease
GIT	Gastrointestinaltrakt
Hb	Hämoglobin
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICU	Intensive Care Unit - Intensivstation
INR	International Normalized Ratio
IRR	Incidence Rate Ratio
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel

KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
KPLA	<i>Klebsiella-pneumoniae</i> -Leberabszess
LTx	Lebertransplantation
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MEDS	Mortality in Emergency Department Sepsis
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MRSA	multiresistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Molecular target of Rapamycin
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
OR	Odds Ratio
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCD	Perkutane Drainage
PCT	Procalcitonin
PNA	Perkutane Nadelaspiration
PLA	Pyogener Leberabszess
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTC	Perkutane transhepatische Cholangiographie
PV	portalvenöse Phase
RCT	Randomized Controlled Trial = randomisierte kontrollierte Studie
RFA	Radiofrequenzablation
RR	Relatives Risiko
RR_{diastolisch}	Diastolischer Blutdruck
RR_{systolisch}	Systolischer Blutdruck
RTx	Radiotherapie
SAG	Streptokokken der Anginosus-Gruppe
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer Shunt
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken

1 Einleitung

1.1 Definition Leberabszess

Ein Leberabszess ist definiert als eine Eiteransammlung in einer neu formierten Höhle im Leberparenchym, das dadurch zerstört oder verdrängt wird (37). Um diese Höhle bildet sich meist eine Kapsel (132). Auslöser eines Leberabszesses sind Mikroorganismen wie Bakterien, Pilze oder Parasiten, die ins Leberparenchym gelangen und sich dort vermehren. Der kulturelle Nachweis dieser Mikroorganismen aus dem Abszessesekret gilt als diagnostisches Kriterium (69). Je nach Pathogen werden Leberabszesse in Amöbenleberabszesse (ALA) und bakterielle bzw. pyogene Leberabszesse (PLA) eingeteilt. In den westlichen Ländern bilden die PLA mit mehr als 80 % die größte Gruppe (107). Weiterhin kann nach ätiologischen und pathophysiologischen Gesichtspunkten in Leberabszesse infektiöser, maligner, iatrogener und kryptogener Genese unterschieden werden (132). Zuerst beschrieben wurde dieses Krankheitsbild bei Hippokrates 400 v. Chr. Er vermutete, dass die Art des abgeleiteten Abszessessekretes einen Einfluss auf die Prognose haben könnte (137).

1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Studien aus Dänemark, Kanada und den USA geben eine jährliche Inzidenz von PLA mit 1,1 bis 3,6 pro 100 000 Personen an (89, 94, 134), während die Inzidenz im asiatischen Raum deutlich höher ist. Tsai et al. ermittelten in Taiwan eine Inzidenz von 17,59 pro 100,000 im Jahr 2004, sodass die PLA in Taiwan als endemisch betrachtet werden. Hierbei spielen vor allem sich neu entwickelnde Bakterienstämme, insbesondere hypervirulente *Klebsiellae pneumoniae* eine entscheidende Rolle (182).

Sowohl in Taiwan als auch in der westlichen Welt ist die Inzidenz von PLA steigend (89, 134, 182). Gründe dafür sind einerseits die oben genannten hypervirulenten *K.-pneumoniae*-Stämme, andererseits verbesserte diagnostische Methoden mit einer höheren Sensitivität (89). Meddings et al. machen zunehmend auftretende Risikofaktoren für die steigende Inzidenz von 2,7 auf 4,1 pro 100000 pro Jahr in den USA zwischen 1994 und 2005 verantwortlich (134).

Es sind mehr Männer als Frauen von PLA betroffen, wobei das Verhältnis bei 60:40 liegt (89, 102, 134, 182). In einer der ersten Studien über Leberabszesse von Ochsner et. al 1938 zeigte sich bereits eine männliche Prädominanz (146). Ein höheres Alter ist zudem ein Risikofaktor für das Auftreten eines Leberabszesses (94, 134, 182). Im Median wird ein Leberabszess mit 61 Jahren bei Männern, bei Frauen mit 68 Jahren diagnostiziert (89).

Zusätzlich zu höherem Alter und männlichem Geschlecht konnten weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Leberabszesses identifiziert werden. Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus oder einer malignen gastrointestinalen Tumorerkrankung geht mit einem 10-fach erhöhten Risiko einher (182). Laut Kaplan et al. besteht nach einer Lebertransplantation (LTx) ein stark erhöhtes Risiko für PLA (94). Die Einnahme bestimmter Medikamente, darunter auch Protonenpumpeninhibitoren (PPI), erhöhen das Risiko für die Entwicklung eines PLA (111, 191). Zwei Fall-Kontroll-Studien zeigten ein erhöhtes Risiko für kryptogene Leberabszesse bei Einnahme von PPI in den letzten 30 Tagen (Odds Ratio [OR] 4,7-7,6). In einer der Studien war das Risiko auch bei Einnahme in den letzten 90 Tagen erhöht, wobei eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht (111, 191).

Eine Übersicht über in der Literatur beschriebene Risikofaktoren ist in Tabelle 1.1 dargestellt.

Risikofaktor	Risiko	Referenz
Alter	1,03/Jahr (HR*)	(94, 104, 134, 182)
	2,34-11,95 (IRR**)	
männliches Geschlecht	1,6-2,6 (RR***)	(89, 94, 134, 182)
	1,85 (IRR)	
Diabetes mellitus	1,2-4,9 (OR)	(94, 104, 109, 182, 184, 185, 191)
	1,7-3,4 (HR)	
	9,1-11,1 (RR)	
maligne gastrointestinale Tumorerkrankung	5,7 (OR)	(94, 182, 184)
	10,7-13,3 (RR)	
Lebertransplantation	444,8 (RR)	(94)
Leberzirrhose	1,8-2,2 (OR)	(138, 184, 191)
	15,4 (IRR)	
Alkoholabusus	1,8 (HR)	(94, 104)
	4,1 (RR)	
chronische Niereninsuffizienz	1,5-4,0 (OR)	(104, 182, 184, 191)
	1,9 (HR)	
	3,7 (RR)	
Cholelithiasis	1,6-2,0 (OR)	(76, 104, 109, 185)
	2,2-2,5 (HR)	
Infektionen der Gallenblase und Gallenwege	2,7 (OR)	(184, 185)
	29,8 (HR)	
Immunsuppression		(132)
CED [#] (v.a. Colitis ulcerosa)	1,5 (HR)	(113)
Kolondivertikulose	2,1 (HR)	(185)

chronische Pankreatitis	6,4 (HR)	(186)
Pneumonie	2,1 (OR) 4,7 (RR)	(76, 182)
Kürzlich stattgehabte ÖGD ^{##}	2,8 (OR)	(184)
Zustand nach Splenektomie	3,9 (HR)	(104)
Einnahme von Zolpidem	3,9 (OR)	(109)
Einnahme von Ampicillin/Amoxicillin	3,5 (OR)	(115, 191)
Einnahme von PPI	4,7-7,6 (OR)	(111, 191)

Tabelle 1.1. **Übersicht über die Risikofaktoren für die Entwicklung eines Leberabszesses.**

*HR: Hazard Ratio. **IRR: Incidence Rate Ratio ***RR: Relatives Risiko.. #CED: Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. ##ÖGD: Ösophagogastroduodenoskopie.

Die steigende Inzidenz und die vielfältigen Risikofaktoren, die mit der Zunahme von Multimorbidität und dem Einsatz komplexerer Therapien zusammenhängen, machen PLA zu einer zunehmend relevanten klinischen Entität.

1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Pyogene Leberabszesse können in Bezug auf ihre Ätiologie und Pathophysiologie in drei Kategorien eingeteilt werden: infektiös, maligne und iatrogen (Abbildung 1.1) (132). Abszesse, deren Ätiologie nicht geklärt ist, werden als kryptogen bezeichnet.

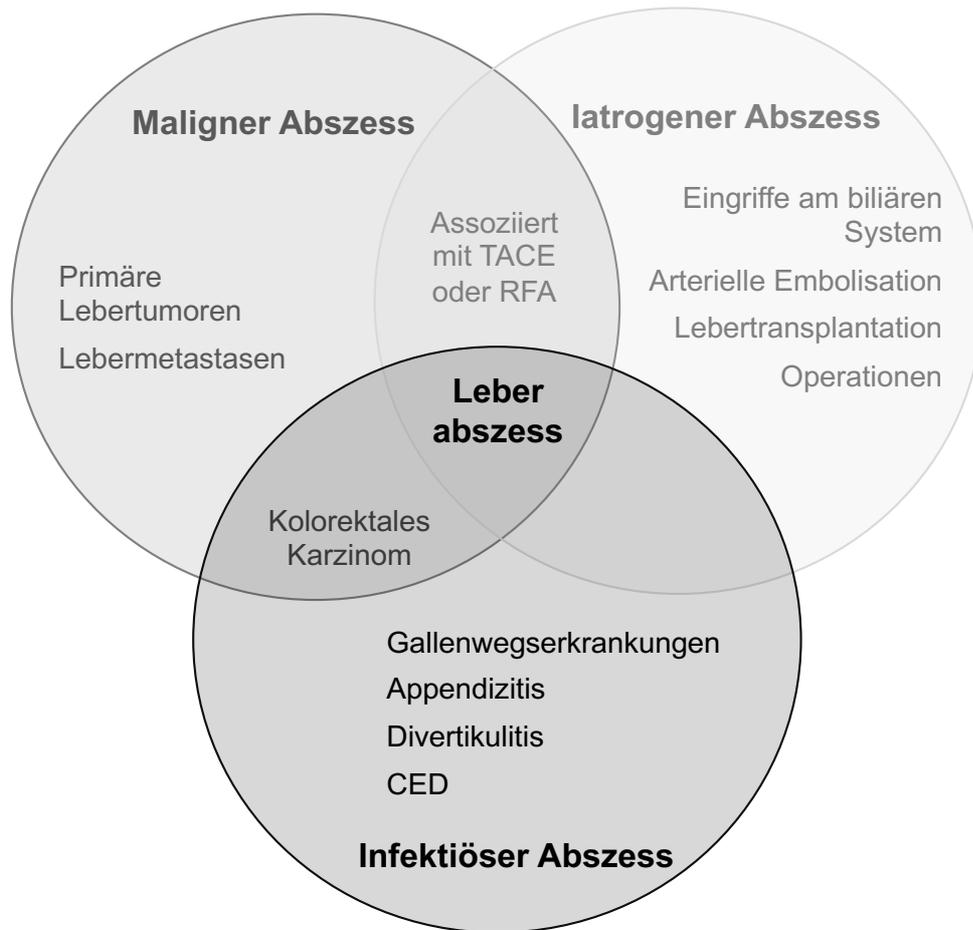


Abbildung 1.1. **Kategorien von Leberabszessen nach Ätiologie mit Überlappungen.** Modifiziert nach (132)

1.3.1 Infektiöse Leberabszesse

Leberabszesse infektiöser Genese entstehen zum einen aufgrund der Ausbreitung einer Infektion per continuitatem in das Lebergewebe, beispielsweise einer Cholezystitis oder einer Fremdkörperingestion (130, 146). Weiterhin kann eine hämatogene Aussaat von Bakterien die Ursache sein, entweder bei einer systemischen Bakteriämie über die Arteria hepatica oder über die Pfortader (107). Zu einer Aussaat über die Pfortader kommt es beispielsweise bei einer Pylephlebitis. Eine Pylephlebitis ist eine eitrige Thrombophlebitis der Pfortader aufgrund der Streuung eines intraabdominellen Infektionsherdes in das portalvenöse Abflussgebiet (169). Ochsner et al. beschrieb 1938 die Appendizitis als häufigen Grund für eine Pylephlebitis (146). Heute sind Appendizitis und Divertikulitis als Ursachen seltener geworden, da sie nun aufgrund verbesserter diagnostischer Methoden und einem frühen Eingreifen meist therapiert werden, bevor eine Ausbreitung stattfinden kann (132). Kolonkarzinome spielen als Eintrittspforte für Bakterien eine wichtige Rolle und

demnach können sie ursächlich für die Entstehung von Leberabszessen sein (88), ebenso wie eine Sigmadivertikulose und CED (113, 185).

In der westlichen Welt sind rund 50 % der Leberabszesse auf eine biliäre Ursache zurückzuführen. Hierbei sind Cholangitiden aufgrund einer mechanischen Cholestase von Bedeutung, beispielsweise bei einer Choledocholithiasis oder einer Gallengangskompression durch maligne Prozesse. Durch die mechanische Cholestase kommt es zu einer Vermehrung von Bakterien mit konsekutiver abszedierender Cholangitis. Bei einer Invasion ins Leberparenchym bilden sich Leberabszesse (82, 132).

1.3.2 Maligne Leberabszesse

Maligne Leberabszesse entstehen auf dem Boden einer Infektion von Lebermetastasen, primären Lebertumoren wie dem hepatozellulären Karzinom (HCC) oder superinfizierten Tumornekrosen. In der Regel geht eine solche Superinfektion der Tumore mit einer schlechteren Prognose bei diesen Patienten einher (114).

1.3.3 Iatrogene Leberabszesse

Immer häufiger werden interventionelle Methoden wie Radiofrequenzablation (RFA), transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder selektive interne Radiotherapie (SIRT) zur Therapie von Lebertumoren eingesetzt (132). Durch die lokale Applikation von Hitze, Chemotherapie (CTx) mit Embolisation sowie von radioaktiver Strahlung entsteht eine Nekrose des Tumorgewebes, teilweise auch mit einer Nekrose der umliegenden intrahepatischen Gallengänge. Bei einer TACE erfolgt zudem noch die lokale Applikation eines Chemotherapeutikums, so dass hier ergänzend lokale immunsuppressive Effekte eine Rolle spielen (194). Kommt es zu einer sekundären Infektion der Nekroseareale, kann sich ein Leberabszess entwickeln. Vorausgegangene Manipulationen an den Gallenwegen wie eine biliodigestive Anastomose, die Implantation eines Gallengangsstents oder eine Sphinkterotomie des Sphinkter Oddi erhöhen das Risiko (56), da das biliäre System nach einem Eingriff an den Gallenwegen in 90 % der Fälle mit Darmbakterien kolonisiert ist (173). Die Inzidenz von PLA nach TACE zeigte sich in einer Studie von Lv et al. mit 0,58 %, jedoch hatten 57 % der PLA nach TACE eine Manipulation am biliären System in der Vorgeschichte (126). Als Komplikation nach RFA wird die Inzidenz von Leberabszessen in einer Studie von Livraghi et al. mit 2320 Personen mit 0,3 % (6 Patienten¹) angegeben, davon hatten zwei eine biliodigestive Anastomose (119).

¹ In der folgenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit ausschließlich die männliche Form verwendet. Sie bezieht sich auf Personen jeglichen Geschlechts.

Die SIRT scheint selbst bei Patienten mit Zustand nach einer biliodigestiven Anastomose oder einliegender Gallengangsendoprothese nur ein geringes Risiko für die Entwicklung von PLA zu haben, weshalb die SIRT als Alternative zur TACE bei diesen Patienten postuliert wird (40).

Die Durchführung einer Antibiotikaphylaxe bei Risikogruppen mit Zustand nach biliären Eingriffen wird diskutiert. Ob eine solche Prophylaxe zur Prävention von PLA nach TACE oder RFA sinnvoll ist, und wenn ja, welche antibiotische Prophylaxe gegeben werden sollte, bleibt kontrovers (56, 97, 147). Es sollten in jedem Falle postinterventionell engmaschige Kontrollen stattfinden (193).

Operative Therapien mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Leberabszessen sind die Pankreatikoduodenektomie und die Lebertransplantation (100). Nach einer Lebertransplantation sind PLA als seltene und schwerwiegende Komplikation beschrieben. Pathophysiologisch liegen teils Stenosen der Gallenganganastomose (107, 131), teils ischämische Vorgänge zugrunde, beispielsweise eine ischämische Cholangiopathie. Die ischämische Cholangiopathie kann als Konsequenz einer Thrombose der Arteria hepatica oder einer langen Ischämiezeit des Transplantats auftreten. Folgen der ischämischen Schädigung sind Gallengangsstrikturen mit konsekutiver Cholangitis (93, 177).

Des Weiteren können Leberabszesse infolge der therapeutischen Versorgung eines Lebertraumas entstehen. Vor allem bei einem operativen Management des Lebertraumas liegt ein erhöhtes Risiko für einen PLA vor. Eine interventionelle arterielle Embolisation zur Blutstillung steigert das Risiko für Leberabszesse durch die Induktion einer Nekrose. Je nach Ausmaß der Nekrose des Leberparenchyms können Nekroseareale sekundär infiziert werden (107).

1.3.4 Kryptogene Leberabszesse und *K.-pneumoniae*-Leberabszesse (KPLA)

Kryptogene Leberabszesse findet man häufig bei Patienten mit einem Diabetes mellitus, wobei in diesen Fällen dann gehäuft *Klebsiella pneumoniae* nachgewiesen wird (88, 96, 155, 190). Eine eingeschränkte Immunabwehr bei Patienten mit einem Diabetes mellitus wird als Ursache postuliert (47, 112, 190).

Die *K.-pneumoniae*-Serotypen, die das kapsuläre Polysaccharid K1 oder K2 tragen, sind besonders virulente Stämme mit einer Tendenz für PLA. Diese PLA können dann mit einem

invasiven Syndrom mit septischen Komplikationen wie Endophthalmitis, Meningitis oder nekrotisierender Fasziiitis einhergehen (66, 170, 190).

Die gewebsinvasiven Stämme K1 und K2 exprimieren verschiedene Virulenzfaktoren. Einer dieser Virulenzfaktoren, das Membranprotein *MagA*, verhindert beispielsweise die Phagozytose und komplementvermittelte Lyse durch die Bildung eines hypermukoviskösen Netzes aus Polysacchariden (61, 127). Der Transkriptionsfaktor *rmpA/A2* (Regulator of Mucoïd Phenotype A/A2), fördert die Synthese dieses Polysaccharid-Netzes (80, 199). Weitere Virulenzfaktoren erhöhen die Verfügbarkeit des für das Bakterium essentiellen Eisens: Das *kfu*-Gen codiert für ein System für die Aufnahme von Eisen (127). Das Siderophor Aerobactin dient als Eisenchelator (142, 176). Die *allS*-Genregion ist assoziiert mit einem Mechanismus für die Verwertung von Allantoin als Quelle für Kohlenstoff, Stickstoff und Energie unter anaeroben und aeroben Bedingungen (42, 199).

Monomikrobielle Leberabszesse mit *K. pneumoniae* als auslösendem Pathogen werden als eigene Entität betrachtet (29, 190), die in Asien prädominant ist, und zunehmend global beschrieben wird (139, 153, 155). Bei Fällen von *Klebsiella-pneumoniae*-Leberabszessen in den USA, Europa und Australien ist die Mehrheit der Patienten asiatischen Ursprungs (139, 155).

Der Grund für die Prädominanz der KPLA in Asien ist Gegenstand aktueller Forschung. Unter anderem gibt es in Asien mehr gesunde Individuen, die asymptomatische Träger virulenter *K.-pneumoniae*-Stämme im Darm sind. *K. pneumoniae* überwinden bei kolonisierten Individuen die intestinale Mukosa, eventuell über Translokation mittels der M-Zellen oder Mikroläsionen der Mukosa, und infizieren über den portalvenösen Abfluss des Gastrointestinaltrakts (GIT) die Leber (123, 127, 170).

Eine genetische Suszeptibilität bei Asiaten könnte eine Rolle spielen, ebenso wie Umweltfaktoren. Da die hypervirulenten Stämme K1 und K2 zuerst in Taiwan beschrieben wurden, könnte deren klonale Entwicklung dort stattgefunden haben, mit nun sukzessiver geographischer Ausbreitung (64, 116, 118, 170).

1.3.5 Typisches Keimspektrum

Bis auf die oben beschriebene eigene Entität des meist monomikrobiellen *K.pneumoniae*-Leberabszesses sind PLA in ca. 60 % der Fälle polymikrobiell. (25, 32, 94, 134, 141).

In China wurde das Keimspektrum von PLA in einer Metaanalyse wie in Tabelle 1.2 dargestellt analysiert. *Klebsiella spp.* war das am häufigsten nachgewiesene Pathogen. Die Nachweisrate von *Klebsiella spp.* (meist *K. pneumoniae*) war tendenziell steigend (125).

Mittlere Häufigkeit	
Gramnegative Keime	
<i>Klebsiella spp.</i>	54 %
<i>Escherichia spp.</i>	29%
<i>Enterobacter spp.</i>	9 %
<i>Proteus spp.</i>	6 %
<i>Pseudomonas spp.</i>	5 %
Grampositive Keime	
<i>Staphylococcus spp.</i>	13 %
<i>Streptococcus spp.</i>	8 %
<i>Enterococcus spp.</i>	7 %

Tabelle 1.2. **Metaanalyse des Keimspektrums in China von Luo et al. (125).**

Es liegen nur wenige Daten zu dem Keimspektrum aus westlichen Ländern vor. Häufige Keime sind Streptokokken der Anginosus-Gruppe (SAG [Milleri-Gruppe, darunter *S. anginosus*, *S. constellatus* und *S. milleri*]), Klebsiellen, Anaerobier wie *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.* oder Peptostreptokokken, *E. coli* und Enterokokken (25, 32, 94).

In der Analyse von Mücke et al. war das am häufigsten nachgewiesene Bakterium *Enterococcus spp.* in 28,9% - davon rund ein Drittel Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). Es bestand eine Assoziation von VRE mit der Einnahme von PPI (jedoch nicht signifikant), einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder perkutanen transhepatischen Cholangiographie (PTC) in den letzten Monaten und einer stattgehabten abdominalen Operation. Bei einem Viertel der Patienten wurden Pilze nachgewiesen, zum Großteil *Candida albicans* (141).

Die Ätiologie des Leberabszesses ist für das zu erwartende Keimspektrum und für therapeutische Überlegungen von Bedeutung. Beispielweise treten nach biliären Interventionen gehäuft Enterokokken als verursachende Pathogene auf (141).

Wang et al. verglichen polymikrobielle Leberabszesse mit *K.-pneumoniae*-Leberabszessen. Wenn eine Cholelithiasis, eine intraabdominelle Infektion oder ein Malignom vorlag, war eher ein polymikrobieller Abszess zu erwarten. Diese Vorerkrankungen hatten hingegen nur 0,6 % der Patienten mit KPLA (190). Kim et al. zeigten sogar eine starke negative Assoziation von KPLA mit biliären Erkrankungen (96). Bei polymikrobiellen Abszessen traten häufiger Rezidive auf, während bei KPLA metastatische septische Komplikationen auftraten (190). Die Mortalitätsrate ist bei KPLA

geringer (182). Die weit verbreitete Resistenz gegen Ampicillin bei *K. pneumoniae* muss bei der Auswahl der antibiotischen Therapie bedacht werden (66, 190).

1.4 Diagnostik

Die Diagnostik von Leberabszessen setzt sich zusammen aus dem klinischen Erscheinungsbild des Patienten, laborchemischen Parametern, bildgebenden Verfahren und dem mikrobiologischen Keimnachweis.

Von den ersten Symptomen bis zur Vorstellung eines Patienten mit PLA vergehen im Median 7 Tage, bis zur Diagnosestellung weitere 4 Tage (94). Patienten präsentieren sich typischerweise mit unspezifischen Symptomen, am häufigsten sind Fieber und Schmerzen im rechten Oberbauch. In Tabelle 1.3 sind typische klinische Symptome und Zeichen zusammengefasst.

Symptom / klinisches Zeichen	Häufigkeit
Fieber	73-92 %
Schmerzen im rechten Oberbauch	38-85 %
Übelkeit und Erbrechen	30 %
Gewichtsverlust	14-51 %
Diarrhö	10-23 %
Ikterus	10-50 %
Hepatomegalie	35-48 %
Septischer Schock	27 %

Tabelle 1.3. **Klinische Symptome bei der initialen Präsentation der Patienten mit PLA.** Aus (27, 33, 82, 94)

In der Labordiagnostik sieht man oft eine unspezifische Entzündungskonstellation mit Leukozytose, Hypalbuminämie und erhöhtem C-reaktiven Protein (CRP). In vielen Fällen fallen erhöhte Transaminasen und Cholestaseparameter (γ -Glutamyltransferase [γ -GT] und Alkalische Phosphatase [ALP]) auf, besonders bei Patienten mit biliärer Ätiologie. Häufig liegt auch eine Anämie vor (94, 102, 110, 150), meist eine Infektanämie bei subakutem Verlauf oder eine Anämie bei chronischer Erkrankung bei schweren Vorerkrankungen des Patienten (120, 133, 146).

Um die Diagnose zu sichern, ist ein bildgebendes Verfahren nötig. Standardmethoden sind hierfür die Ultraschalluntersuchung des Abdomens und die Computertomographie (CT), in selteneren Fällen wird die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt.

1.4.1 Bildgebende Diagnostik

In der Initialdiagnostik hat die Abdomensonographie einen wichtigen Stellenwert, da sie nicht-invasiv, kostengünstig und weit verbreitet verfügbar ist. (110).

Je nach Stadium des Abszesses zeigen PLA ein variables Erscheinungsbild in der Abdomensonographie (161). In der Frühphase der Entwicklung des Abszesses stellen sie sich als hyperechogene rundliche Raumforderungen dar und sind nur unscharf vom Leberparenchym abgrenzbar (107, 161). Nach der Organisation des Abszesses zeigen sie ein inhomogen hypoechogenes oder echofreies Erscheinungsbild und sind oft multilobuliert. Sie erscheinen rund und gut abgrenzbar, umgeben von einer dicken Kapsel (107, 124, 161). Oft ist eine dorsale Schallverstärkung zu sehen (101). Jedoch können Lufteinschlüsse oder dickflüssiger Eiter den Abszess auch in einem späteren Stadium hyperechogen erscheinen lassen. Manchmal sieht man eine Spiegelbildung (101, 161).

PLA können als einzelne oder multiple Läsionen auftreten, wobei solitäre Abszesse eher kryptogener Ätiologie sind und multifokale PLA eher biliärer Ätiologie (6, 41, 101).

Meist sind PLA im rechten Leberlappen lokalisiert (144, 161), möglicherweise aufgrund von dessen Größe und des höheren Anteils an portalvenösem Blutfluss (180). Differentialdiagnostisch müssen nekrotische Tumoren, Hämatome und komplexe Zysten von PLA unterschieden werden (144).

In einer Studie von Lin et al. wurde retrospektiv die Diagnostik von Leberabszessen mittels Abdomensonographie untersucht. Es zeigte sich bei den 268 untersuchten Patienten eine Sensitivität der Sonographie von 86 %. 38 der untersuchten Patienten hatten falsch-negative Ergebnisse und konnten erst mittels einer abdominalen CT diagnostiziert werden (110). Eine höhere Sensitivität haben die Sonographie mit Kontrastmittel (KM) sowie die Duplexsonographie (11, 17, 117, 154).

Wenn die Abdomensonographie nicht aussagekräftig ist, sollte bei einem starken klinischen Verdacht auf einen Leberabszess eine CT-Untersuchung durchgeführt werden, welche eine Sensitivität von 97-99 % zeigt (72, 110, 129). In der CT stellen sich PLA inhomogen und hypodens dar, in vielen Fällen ist das "Double Target Sign" nach KM-Injektion zu sehen: eine hypodense zentrale Nekrose, darum herum eine hyperdense Granulationszone, in der Peripherie eine hypodense reaktive Hyperämie (72, 129).

Die MRT-Untersuchung kann zur weiteren Differenzierung vor allem von malignen Läsionen dienen (151).

In der durchgeführten Bildgebung sollte auch nach einer möglichen Ursache für einen Leberabszess gesucht werden. So sollte der Fokus speziell auf mögliche Pathologien der Gallengänge, intraabdominelle Infektionen oder eine Pfortaderthrombose gerichtet werden (107).

Abbildung 1.2 zeigt die Darstellung von Leberabszessen in verschiedenen bildgebenden Modalitäten.

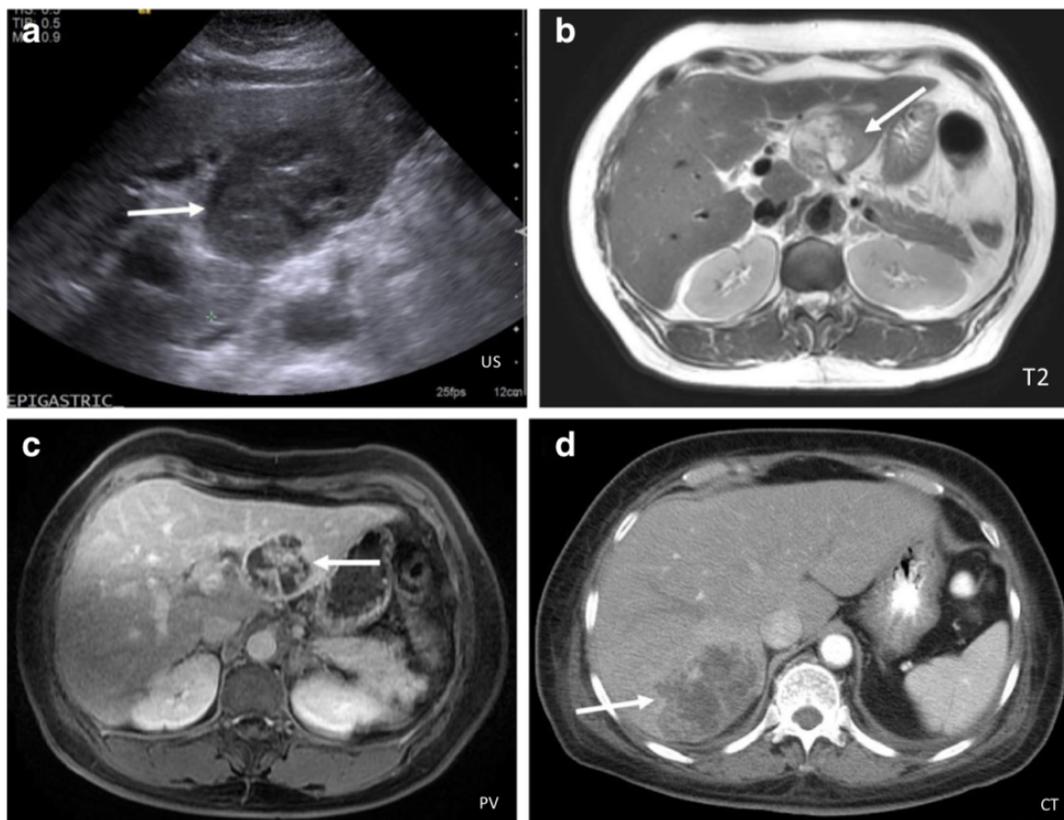


Abbildung 1.2. Darstellung eines Leberabszesses in verschiedenen Bildgebungsmodalitäten. a)Ultraschall (US) b)MRT in T2-Wichtung c)MRT in T1-Wichtung mit KM in portalvenöser Phase (PV) d)CT. Pfeile zeigen auf den Abszess. Übernommen von (167), reproduziert mit Genehmigung von Current Science Inc.

1.4.2 Mikrobiologische Diagnostik

Die mikrobiologische Diagnostik dient der Identifizierung der auslösenden Pathogene des PLA um eine gezielte antibiotische Therapie durchführen zu können. Im Rahmen der mikrobiologischen Untersuchungen erfolgt zudem eine Resistenztestung der nachgewiesenen Pathogene. Goldstandard ist die Kultur des Abszessessekretes (32). Blutkulturen sollten ebenfalls abgenommen werden, wenn möglich vor Beginn einer Antibiotikatherapie (137). Abszesskulturen sind in 81 % der Fälle positiv, Blutkulturen in ca. 50 % der Fälle (155, 163). Bei polymikrobiellen Abszessen werden in der Blutkultur weniger Pathogene als in der Abszesskultur nachgewiesen. In einigen der Blutkulturen (35 %) können wiederum Keime isoliert werden, die nicht in der Abszesskultur wachsen. In vielen Fällen werden bereits in der Gramfärbung des Abszessessekretes Hinweise auf den Erreger gewonnen (32).

Der Übergang von Diagnostik zu Therapie ist fließend, da für die mikrobiologische Diagnostik Abszessessekret gewonnen werden muss. Mittels der oben beschriebenen Verfahren der Sonographie und Schnittbilddiagnostik wird die identifizierte Läsion, teilweise in der gleichen Sitzung, punktiert. Das aspirierte Punktat wird mikrobiologisch untersucht. Zugleich ist die Aspiration des Abszessessekrets bereits wichtiger Bestandteil der Therapie.

1.5 Therapie

Während noch in den 1970er Jahren die operative Therapie der PLA die Methode der Wahl war, werden nun in den meisten Fällen interventionelle Verfahren angewandt (82, 94, 163). Die operative Therapie hat ihren Stellenwert bei speziellen Indikationen, wie einem Versagen der perkutanen Drainage, großen, multilobulierten Abszessen mit dickflüssigem Inhalt, rupturierten Abszessen, anatomisch der Drainage nicht zugänglichen Abszessen oder wenn aufgrund einer zugrundeliegenden intraabdominellen Pathologie ohnehin eine Operation notwendig ist (14, 158). In bestimmten Fällen wie bei kleinen Abszessen < 3 cm kann eine konservative Therapie mit Antibiotika ausreichend sein (78).

1.5.1 Interventionelle Therapie

Zu den interventionellen Verfahren zählen die CT- oder Sonographie-gesteuerten perkutanen Drainagen (PCD) und die perkutane Nadelaspiration (PNA) des Abszesses. In einer Metaanalyse von 5 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) stellten Cai et al. fest, dass die Erfolgsrate bei PNA bei 77,8 % und bei PCD bei 96,1 % lag. Hierbei wurde die Erfolgsrate definiert als eine Kontrolle der Infektion ohne die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention. Daraus kann geschlossen werden, dass die PCD effektiver ist. In Bezug auf die Hospitalisierungsdauer und die insgesamt geringe Komplikationsrate konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (27). Yu et al. analysierten auch die Kosten der beiden Methoden und zeigten einen Vorteil für die PNA (198).

Die durchschnittliche Drainagedauer liegt im Mittel bei 23 Tagen. Teilweise sind kleinere Anpassungen der Drainage oder eine Neuanlage nötig (70).

Abbildung 1.3 zeigt einen diagnostischen und therapeutischen Algorithmus, mit der Sonographie als der vorrangigen bildgebenden Diagnostik und den verschiedenen Therapieoptionen der PNA oder PCD, der operativen Abszessdrainage und der alleinigen antibiotischen Therapie.

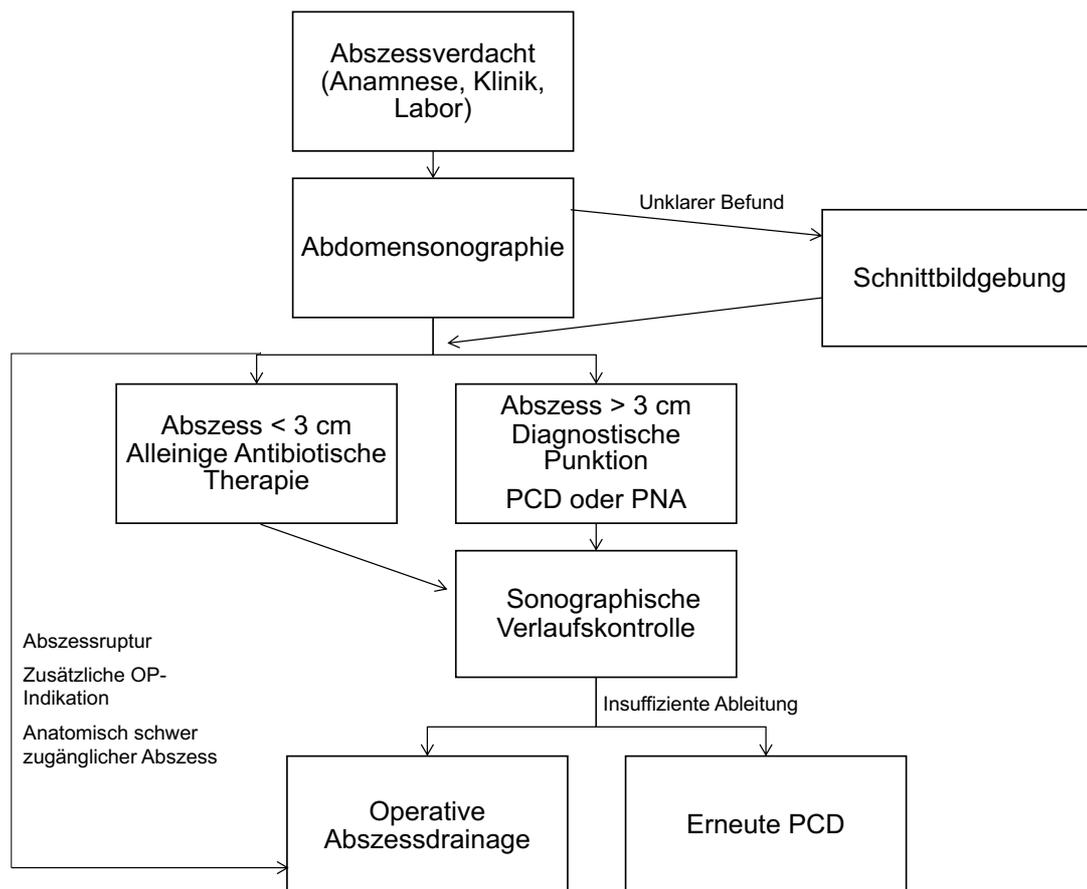


Abbildung 1.3. **Algorithmus zur Diagnostik und Therapie beim Leberabszess.** Modifiziert nach (17, 78) Reproduziert mit Genehmigung von Georg Thieme Verlag KG.

1.5.1.1 Komplikationen

Komplikationen der interventionellen Therapie sind selten (27). Es wird über Blutungen und Gallefisteln als schwerwiegendere Komplikationen berichtet. Weitere Komplikationen waren beispielsweise ein Leck in der Drainage oder eine Dislokation (3, 150, 156). Andere Studien berichten über keine mit der Intervention assoziierten Komplikationen (65, 192, 198).

1.5.2 Antibiotische Therapie

Bislang existieren keine randomisierten Studien zur antibiotischen Therapie bei Leberabszessen. Die initiale empirische Therapie sollte mit Breitspektrumantibiotika erfolgen, laut der Expertenmeinung von Lübbert et al. mit einem Cephalosporin der dritten Generation sowie Metronidazol oder mit Piperacillin-Tazobactam (124).

Nach Erhalt des Resistogramms sollte rasch deeskaliert werden, um die Entwicklung von Resistenzen zu vermeiden. Diese Empfehlungen decken sich weitestgehend mit den Leitlinien für intraabdominelle Infektionen. Hier werden alternativ zu Cephalosporinen noch Fluorchinolone in der empirischen Therapie vorgeschlagen (172).

Eine effektive Behandlung resultiert frühzeitig in der Verbesserung der klinischen Symptomatik, wie Rückgang des Fiebers und der Schmerzen, und einer Normalisierung der laborchemischen Entzündungsparameter (107). Die Bildgebung zeigt erst später Veränderungen. Bezüglich der Dauer der antibiotischen Therapie reicht die Praxis von 2-3 Wochen intravenöser Antibiotikatherapie gefolgt von 1-2 Wochen oraler Therapie (155) zu mindestens 3 Wochen intravenöser Therapie gefolgt von 1-2 Monaten oraler Therapie (190).

Die Kombination aus antibiotischer Therapie und Entlastung des Abszesses führt in den meisten Fällen zu einer Heilung.

1.6 Prognose

1938 lag die Mortalitätsrate von PLA bei 80 % und selbst heute geht diese Erkrankung mit einer signifikanten Mortalität einher (146). Die Mortalität sank über die Jahrzehnte und lag in den 1950er und 1960er Jahren bei 65 %. Weitere 10 Jahre später war die Mortalitätsrate 31 % (82). Nun wird sie in verschiedenen Studien mit 2,5 % bis 16 % angegeben (89, 94, 102, 134, 141, 155). Die verbesserte Prognose von PLA wird vor allem auf bessere diagnostische und therapeutische Verfahren zurückgeführt (82).

Häufige Komplikationen bei Leberabszessen sind die Abszessruptur, entweder gedeckt oder frei in die Peritonealhöhle oder in den Pleuraspalt, Endophthalmitis (vorrangig bei KPLA [81]) und Multiorganversagen im Rahmen eines septischen Schocks (33, 91).

Negative prognostische Faktoren bei PLA sind das Auftreten einer Sepsis mit einem septischen Schock (7, 134, 160), ebenso wie ein höheres Alter (134, 182) und schwere Vorerkrankungen wie eine Leberzirrhose, eine chronische Niereninsuffizienz oder eine maligne Grunderkrankung (102, 134, 138, 182, 183). Als prognostisch relevante laborchemische Veränderungen wurden unter anderem eine Anämie, eine Urämie und eine Hyperbilirubinämie identifiziert (7, 35, 102, 171). Bestimmte Abszesscharakteristika, wie das Vorhandensein mehrerer Abszesse oder der Nachweis von Anaerobiern, gehen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher (7, 35, 102).

Der APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) und der MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis), können nützlich sein um prognostische Aussagen zu treffen (35, 102). In den APACHE II Score fließen das Alter, chronische Vorerkrankungen und aktuelle klinische und labordiagnostische Parameter (Blutbild, arterielle Blutgasanalyse, Elektrolyte, Kreatinin) ein. Mithilfe des Scores kann die Schwere der Erkrankung eines Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation abgeschätzt und prognostische Aussagen getroffen werden. Ein Wert im APACHE II ≥ 15 wurde als unabhängiger ungünstiger prognostischer Faktor bei PLA-Patienten identifiziert

(35, 79). In den MEDS Score gehen ebenfalls schwere Vorerkrankungen des Patienten und die aktuelle klinische Symptomatik ein, an Laborparametern werden nur ein Differenzialblutbild und die Thrombozytenzahl benötigt. Diese Parameter sind bei Patienten in der Notaufnahme einfacher zu erheben. Der Score sagt bei Patienten in der Notaufnahme die Schwere der Erkrankung und das Mortalitätsrisiko voraus. Kuo et al. wiesen nach, dass ein MEDS Score ≥ 7 als unabhängiger Risikofaktor mit einer erhöhten Mortalität bei PLA-Patienten assoziiert ist (102).

2 Ziele der Arbeit

Patienten mit einem pyogenen Leberabszess zeigen einen variablen Krankheitsverlauf. Aus Deutschland und Westeuropa existieren nur wenig Daten zum klinischen Verlauf und zu prognostischen Faktoren. Ziel dieser Untersuchung war die deskriptive Analyse der Patienten mit einem pyogenen Leberabszess und die Evaluation von prognostischen Faktoren.

Die einzelnen Ziele lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Risikofaktoren

Die Häufigkeit von Leberabszessen nach Interventionen wie der Transarteriellen Chemoembolisation, der ERCP oder sonstigen endoskopischen oder chirurgischen Interventionen soll erhoben werden, sowie die Häufigkeit von Leberabszessen beim Vorliegen von Tumorerkrankungen oder einer Leberzirrhose.

2. Erregerspektrum

Es existieren nur wenige Untersuchungen zum Erregerspektrum von PLA bei Patienten aus der westlichen Welt. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war daher die Analyse des Erregerspektrums bei Leberabszessen und die Analyse der Resistenzprofile der einzelnen Erreger.

3. Therapieregime

Etablierte Therapieregime sind die interventionelle Drainage und die antibiotische Therapie. Zur antibiotischen Therapie bestehen lediglich auf Expertenmeinungen begründete Empfehlungen. Daher soll eine Analyse der interventionellen und antibiotischen Therapie bei Leberabszessen erstellt werden.

4. Mortalität und prognostische Faktoren

Die Mortalität bei Leberabszessen ist hoch, variiert jedoch zwischen Studienpopulationen. Es existieren bekannte prognostische Faktoren. Im Vorfeld wurde bereits ein Effekt der Einnahme von PPI auf ein vermehrtes Auftreten von Leberabszessen berichtet. Ein Einfluss dieser Medikamente auf die Mortalität wurde bislang nicht untersucht. Vor diesem Hintergrund soll die Indexmortalität bei den Patienten mit einem PLA analysiert werden und prognostische Faktoren unter Berücksichtigung einer PPI-Therapie in unserem Kollektiv untersucht werden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Genehmigung durch die Ethikkommission

Das Forschungsprojekt wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Freiburg genehmigt (EK 513/16) und die Durchführung der Studie erfolgte nach den Richtlinien der aktuellen Deklaration von Helsinki.

3.2 Patientensuche

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie. Es erfolgte eine Auswertung der Daten von Patienten, die im Zeitraum zwischen August 2001 und März 2016 aufgrund eines Leberabszesses im Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, behandelt wurden.

Die Patientensuche erfolgte über das digitale Patienteninformationssystem der Klinik anhand der entsprechenden ICD-10-GM-Codes.

Alle Patienten, die im Zeitraum von Januar 2001 bis März 2016 in der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Freiburg aufgrund eines PLA oder eines ALA behandelt wurden, wurden über die Suchabfrage selektioniert. Die Suchabfrage ergab 187 Patienten mit einem PLA sowie zwei Patienten mit einem ALA. Zusätzlich erfolgte eine Datenbankabfrage der Patienten mit einer Cholangitis (K83.0). Die Suchabfrage ergab 1001 Patienten mit einer Cholangitis. Bei der Durchsicht dieser Patienten konnten weitere 36 Patienten mit einem Leberabszess identifiziert werden. Insgesamt wurden somit 225 Patienten mit einem Leberabszess identifiziert. Diese 225 Patienten wurden bezüglich der Diagnose eines Leberabszesses auf Plausibilität und auf eine vollständige Dokumentation überprüft. 22 Patienten wurden doppelt aufgeführt, bei 20 Patienten konnte die Diagnose eines Leberabszesses retrospektiv nicht als gesichert angenommen werden und bei 2 Patienten waren die Daten unvollständig. Schlussendlich konnten somit 181 Patienten in die Analysen aufgenommen werden. Abbildung 3.1 fasst die Patientenselektion zusammen.

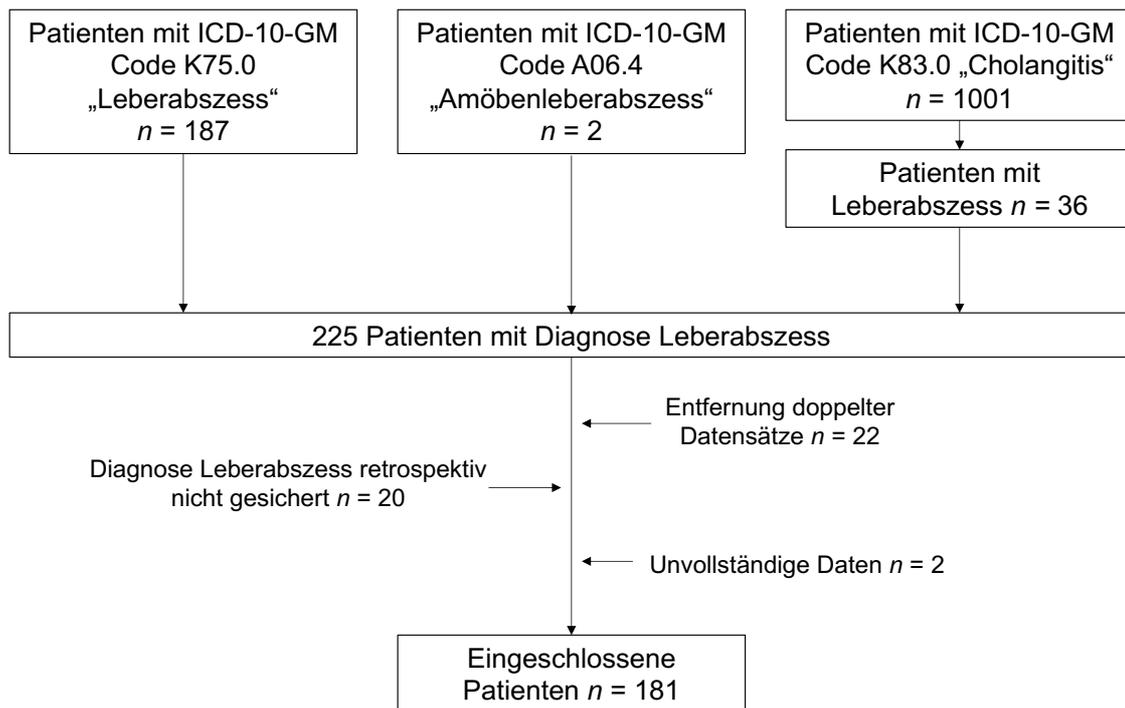


Abbildung 3.1. Vereinfachte Darstellung der Patientensuche.

3.3 Analysezeitpunkte und erhobene Parameter

Es erfolgte die Aufnahme der klinischen, mikrobiologischen, laborchemischen und radiologischen Parameter der Patienten. Klinische Parameter wurden aus den Arztbriefen entnommen. Die radiologischen Parameter stammen aus den Befunden der Klinik für Radiologie oder von externen Einrichtungen. Die mikrobiologischen Daten wurden im Hause erhoben oder stammen ebenfalls von externen Institutionen, ebenso wie die Laborparameter. Folgende Laborparameter, in Tabelle 3.1 zusammengefasst, wurden bei der Erstdiagnose (ED) des Leberabszesses, bei der Entfernung der Abszessdrainage (± 2 Tage) beziehungsweise der Entlassung aus dem Krankenhaus, falls der Patient keine Abszessdrainage erhalten hatte, und bei der ersten Wiedervorstellung des Patienten nach dem stationären Aufenthalt aufgenommen.

Erhobene Laborparameter

Hämoglobin (Hb) in g/dl

Leukozyten in Tsd/ μ l

Thrombozyten in Tsd/ μ l

International Normalized Ratio (INR) in s

Quick in %

CRP in mg/l

Procalcitonin (PCT) in ng/ml

Bilirubin in mg/dl
γ-GT in U/l
ALP in U/l
Aspartat-Aminotransferase (AST) in U/l
Alanin-Aminotransferase (ALT) in U/l
Kreatinin in mg/dl
Albumin in g/dl
Lipase in U/l

Tabelle 3.1. **Erhobene Laborparameter**

Es wurden Baseline-Daten der Patienten wie Alter und Geschlecht erfasst. Radiologische Befunde wurden durchgesehen um die Diagnose zu sichern, Lokalisation und Anzahl der Abszesse zu bestimmen und die bildgebende Modalität (MRT, CT oder Sonographie) zu definieren. Die klinische Präsentation der Patienten und die Vitalparameter bei Aufnahme wurden dokumentiert. Bei der Auswertung der Patientenakten wurde darauf geachtet, ob weitere diagnostische Verfahren wie eine ÖGD oder eine Koloskopie, oder weitere therapeutische Verfahren wie ERCP, RFA oder TACE durchgeführt worden waren. Es erfolgte die Dokumentation der Vorerkrankungen der Patienten, insbesondere maligner Erkrankungen und deren Therapie, ebenso Leberzirrhose und ein Zustand nach Lebertransplantation. Die Einnahme von Medikamenten wie Immunsuppressiva oder PPI wurde festgehalten. Weiterhin wurde die Indikation für die Einnahme von PPI, deren Dosis und die Weiterführung der Einnahme während des Krankenhausaufenthaltes in die Analyse eingeschlossen.

Komorbiditäten wurden mittels des Charlson-Komorbiditäts-Index klassifiziert, der das Risiko für den Tod an Komorbiditäten abschätzt (Abbildung 7.1 im Anhang) (31).

Bei den Patienten, bei denen Blutkulturen abgenommen wurden, erfolgte eine Analyse des Erregerspektrums sowie möglicher Resistenzen auf Antibiotika. Mikrobiologische Proben des Abszessessekretes wurden mittels PCD oder PNA oder bei der chirurgischen Therapie gewonnen.

Bei multiresistenten Erregern wurde zwischen 3-MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen: Acylureidopenicilline, 3./4. Generations-Cephalosporine, Carbapeneme, Fluorchinolone nach KRINKO (83)), VRE und MRSA (multiresistenter *Staphylococcus aureus*) unterschieden.

Es erfolgte eine Analyse der antibiotischen Therapie. Die eingesetzten Antibiotika, die Applikationsform, die Dosis und die Dauer der antibiotischen Therapie wurden festgehalten. Die initiale empirische Antibiotikatherapie wurde nach individuellen Patientencharakteristika

und Risikofaktoren ausgewählt. Nach Erhalt der mikrobiologischen Ergebnisse wurde auf eine resistenzgerechte erregerspezifische Therapie umgestellt.

3.3.1 Follow-up der Patienten

Die Patienten wurden bis zur ersten Verlaufskontrolle nach dem stationären Aufenthalt bzw. bis zu ihrem Tod nachbeobachtet.

3.3.2 Endpunkte

Für die Analysen wurden folgende Endpunkte gewählt: Der primäre Endpunkt der Studie war die Analyse des Erregerspektrums sowie der Resistenzprofile bei den untersuchten Leberabszessen. Des Weiteren sollte die interventionelle und antibiotische Therapie und das Ansprechen auf die Therapie untersucht werden. Als weitere primäre Endpunkte wurden die Mortalität (Index- und 90-Tage-Mortalität) sowie prognostische Faktoren festgelegt. Als sekundäre Endpunkte wurden die Häufigkeit von Leberabszessen nach speziellen Interventionen, insbesondere einer transarteriellen Chemoembolisation und sonstigen endoskopischen Interventionen sowie die Häufigkeit von Leberabszessen bei Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung und bei einer Leberzirrhose definiert.

3.4 Statistische Analysen

Nach der Dokumentation in der Datenmatrix in MS Excel 2013 erfolgte die Analyse mit SPSS (Version 24.0, IBM, New York, USA) und mit GraphPad Prism (Version 6, Graphpad Software, San Diego, CA, USA).

Für kontinuierliche Variablen wurden der Median mit dem minimalen und dem maximalen Wert sowie der Mittelwert und die dazugehörige Standardabweichung berechnet. Kategoriale Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Mittels Kolmogorow-Smirnow-Test wurden die Daten auf Normalverteilung hin überprüft. Bei fehlender Gaußscher Verteilung der kontinuierlichen Variablen wurden nichtparametrische Tests (Mann-Whitney-U-Test) durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test und der Fisher-Exact-Test kamen bei kategorialen Variablen zur Anwendung.

Die Indexmortalität wurde definiert als Tod während des Krankenhausaufenthaltes. Die 90-Tage-Mortalität wurde definiert als Tod während der ersten 90 Tage des Follow-Ups.

In einem univariaten und multivariaten logistischen Regressionsmodell wurden prädiktive Faktoren für die Indexmortalität analysiert. In die univariate Analyse wurden Faktoren eingeschlossen, die möglicherweise die Mortalität beeinflussen könnten. Dazu zählen Alter (< 60 Jahre versus > 60 Jahre), Abszessausbreitung (solitär versus multifokal),

Kompression der Gallengänge, Einnahme von PPI, immunsuppressive Medikation, Aufenthalt auf der Intensivstation, Hospitalisierungsdauer und der Charlson-Index zur Klassifizierung der Komorbiditäten. Variablen mit $p < 0,05$ im univariaten Modell wurden in das schrittweise multivariate logistische Regressionsmodell (Variablenselektion mittels „forward selection“ nach der Likelihood-Ratio-Methode) eingefügt, um unter den oben genannten Variablen unabhängige prädiktive Faktoren zu identifizieren. Die Bewertung wurde mittels des Pseudo-Bestimmtheitsmaßes Nagelkerkes R^2 und des Likelihood-Ratio-Tests durchgeführt.

Das mediane Überleben der Leberabszesspatienten wurde nach der Methode von Kaplan und Meier berechnet. Unterschiede im Überleben zwischen den Patientengruppen wurden mit dem LogRank-Test überprüft.

Das Signifikanzniveau α wurde bei den durchgeführten statistischen Verfahren auf 0,05 festgelegt. Werte von $p < 0,05$ gelten somit als statistisch signifikant. Alle p-Werte wurden exakt und zweiseitig berechnet. Bei der Anwendung von multiplen Tests wurden in Post-Hoc-Analysen die p-Werte nach der Bonferroni-Methode korrigiert.

4 Ergebnisse

4.1 Baseline-Daten der Patienten

181 Patienten mit Leberabszess wurden in die Studie eingeschlossen. 59 der Patienten (32,6 %) waren weiblich, 122 (67,4 %) männlich. Das mittlere Alter betrug $62,7 \pm 13,8$ Jahre, mit einem Median von 66 (17-90) Jahren. Die Patienten waren im Durchschnitt $172 \pm 7,9$ cm groß (Median 173 [145-195] cm) und $75,5 \pm 18,3$ kg schwer (Median 73 [42-148] kg). Die Body Mass Index (BMI)-Werte reichten von leichtem Untergewicht (niedrigster Wert $17,2 \text{ kg/m}^2$) bis Adipositas Grad III (höchster Wert $48,3 \text{ kg/m}^2$). 52,0 % der Patienten waren normalgewichtig. Eine Gruppierung der Patienten nach BMI ist in Tabelle 4.1 zu sehen.

BMI (kg/m²)		
Mittelwert $25,2 \pm 6,0$ Median 23,9 (17,2-48,3)		
	<i>n</i>	%
Leichtes Untergewicht (17,0-18,4)	14	8,0
Normalgewicht (18,5-24,9)	91	52,0
Präadipositas (25,0-29,9)	42	24,0
Adipositas Grad I (30,0-34,9)	17	9,7
Adipositas Grad II (35,0-40,0)	7	4,0
Adipositas Grad III (> 40,0)	4	2,3

Tabelle 4.1. **BMI Gruppierung der Patienten.** Die Gesamtzahl beträgt hier $n=175$, bei 6 Patienten fehlten die entsprechenden Daten.

4.1.1 Grunderkrankung der Patienten

Als Grunderkrankung bei der Diagnose des Leberabszesses hatten jeweils 3 Patienten (1,7 %) eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC) beziehungsweise eine Divertikulitis. 10 Patienten (5,5 %) hatten eine andere Infektion des GIT. Eine Leberzirrhose lag bei 44 Patienten (24,3 %) vor, bei 14 Patienten (7,7 %) eine Pankreatitis.

Ergebnisse endoskopischer Untersuchungen sind in Tabelle 4.2 dargestellt. Wurde eine Koloskopie durchgeführt, konnte eine Divertikulose bei 23,8 % der Patienten festgestellt werden, bei 4,8 % eine Neoplasie. Wurde eine Gastroskopie durchgeführt, fiel bei 32,2 % der Patienten eine Gastritis auf, gefolgt von Varizen in 20,3 % und Ulzera in 18,6 % der Patienten.

Koloskopie-Ergebnis	<i>n</i>	%
Unauffällig	15	35,7

Divertikulose	10	23,8
Neoplasie	2	4,8
andere	15	35,7
Gesamt	42	23,2

ÖGD-Ergebnis

unauffällig	8	13,6
Gastritis	19	32,2
Ulcus	11	18,6
Varizen	12	20,3
andere	9	15,3

Gesamt	59	32,6
---------------	-----------	-------------

Tabelle 4.2. **Endoskopie und deren Ergebnisse.** Koloskopie $n=42$. ÖGD $n=59$. Es wurden nur Endoskopien in den 3-6 Monaten vor der Erstdiagnose Leberabszess und während des Klinikaufenthaltes gezählt. Deshalb ergibt sich hier die Zahl von 2 kolorektalen Karzinomen, während die Gesamtzahl der kolorektalen Karzinome unter den 181 Patienten bei 10 liegt.

Von den 181 Leberabszesspatienten hatten 99 Patienten (54,7 %) eine Neoplasie (Abbildung 4.1). Die Neoplasie war in 48,5 % ein Tumor des pankreatobiliären Systems, gefolgt von HCC (21,2 %) und hepatischen Metastasen (17,2 %). Ein Befall des hepatopankreatobiliären Systems lag somit in 86,9 % vor. Die Lokalisation der hepatobiliären Tumoren war bei 58 Patienten intrahepatisch, bei 14 Patienten extrahepatisch.

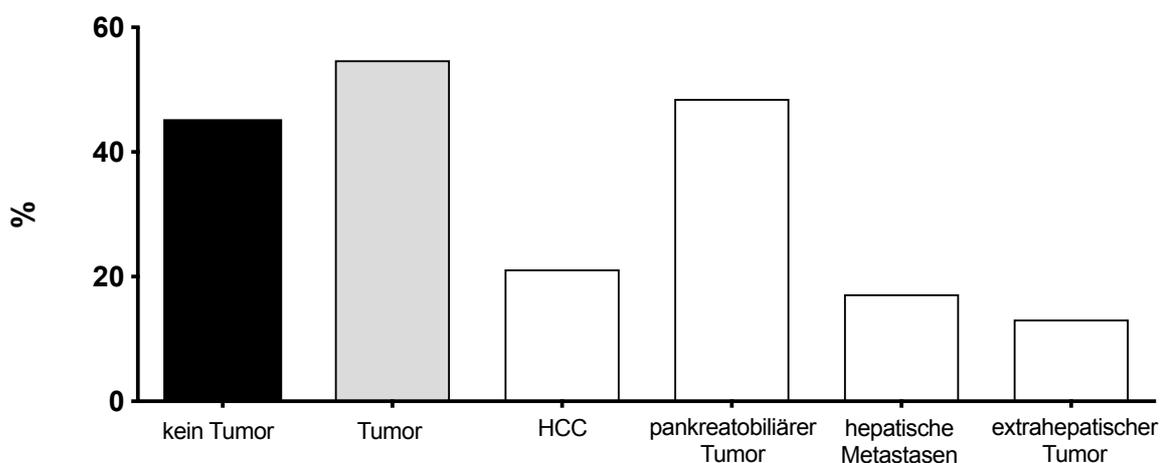


Abbildung 4.1. **Neoplastische Tumoren als Grunderkrankung bei Leberabszesspatienten.** $n=181$. Kein Tumor $n=82$ (45,3 %), Tumor $n=99$ (54,7 %), davon HCC $n=21$ (21,2 %), pankreatobiliärer Tumor $n=48$ (48,5 %), hepatische Metastasen $n=17$ (17,2 %), extrahepatischer Tumor $n=13$ (13,1 %).

Kolorektale Karzinome wurden bei 10 Patienten (5,6 %) nachgewiesen. Die Therapie bestand bei einem Patient lediglich aus einer Resektion des Tumors. 4 Patienten erhielten zusätzlich zur Resektion eine adjuvante Chemotherapie, 3 erhielten sowohl eine neoadjuvante als auch eine adjuvante Chemotherapie. Bei 2 Patienten wurde keine tumorspezifische Therapie durchgeführt (Best Supportive Care).

Der Leberabszess trat bei 60 % der Patienten mit kolorektalem Karzinom nach Abschluss der Tumorthherapie auf, bei jeweils 20 % während beziehungsweise vor Beginn der Tumorthherapie.

Bei Erstdiagnose des Leberabszesses wiesen 63 Patienten (34,8 %) eine Kompression der Gallengänge mit konsekutiver Cholestase durch maligne Tumore auf.

Tabelle 4.3 fasst die Therapie der Tumorerkrankung zusammen.

Therapiemodalität	n	%
Best Supportive Care	6	6,1
Resektion	15	15,3
TACE	15	15,3
Chemotherapie	14	14,3
Resektion + CTx*	14	14,3
Resektion + RTx** + CTx	9	9,2
Resektion + TACE	6	6,1
Resektion + CTx + RFA	3	3,1
Resektion + CTx + TACE	3	3,1
CTx + TACE	3	3,1
RFA + TACE	2	2,0
Resektion + RTx	2	2,0
RTx + CTx	2	2,0
TACE + LTx	2	2,0
Resektion + RFA + TACE	1	1,0
LTx	1	1,0

Tabelle 4.3. **Therapie der Tumorerkrankungen.** n=98. Bei einem Patienten fehlten Daten. *CTx: Chemotherapie, ** RTx: Radiotherapie,

4.1.2 Interventionen vor Leberabszess

Vor der Entwicklung eines Leberabszesses war bei 32 Patienten (17,7 %) eine TACE durchgeführt worden, bei der Hälfte dieser Patienten in direkter zeitlicher Korrelation mit der Erstdiagnose Leberabszess. Insgesamt 86,2 % der Patienten ($n=156$) hatten eine Intervention in direktem zeitlichem Zusammenhang mit dem Leberabszess erhalten, wobei die ERCP mit 40,4 % ($n=63$) die häufigste war. Ein Überblick über durchgeführte Interventionen ist in Abbildung 4.2 dargestellt.

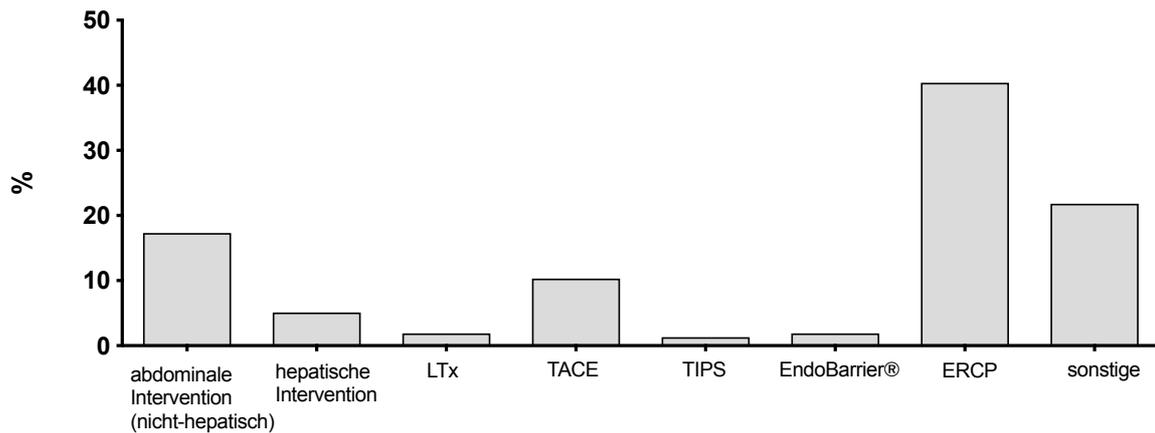


Abbildung 4.2. **Durchgeführte Interventionen vor Erstdiagnose Leberabszess, in direktem zeitlichen Zusammenhang.** $n=156$. Davon bei 27 (17,3 %) eine abdominale Intervention, bei 8 (5,1 %) eine hepatische Intervention, bei 3 (1,9 %) eine LTx bei 16 (10,3 %) eine TACE, bei 2 (1,3 %) ein TIPS (Transjugulärer intrahepatischer Shunt), bei 3 (1,9 %) ein EndoBarrier, bei 63 (40,4 %) eine ERCP, bei 34 (21,8 %) sonstige Interventionen.

Im Median lagen 2 Monate zwischen einer Intervention und der Erstdiagnose des Leberabszesses.

4.1.3 Immunsuppression und PPI-Einnahme

Bei 41 von 181 Patienten (22,7 %) erfolgte eine Immunsuppression. Abbildung 4.3 fasst die Gründe für die Immunsuppression zusammen. Die verwendeten Medikamente sind Tabelle 4.4 zu entnehmen. Zum Einsatz kamen sowohl Immunsuppressiva als auch Steroide in der Monotherapie, verschiedene Kombinationen und in 3 Fällen auch eine Kombination mit einem Biologikum.

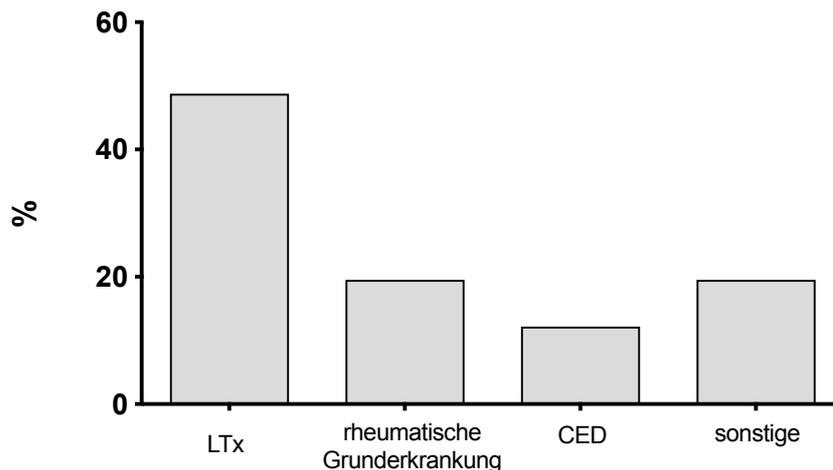


Abbildung 4.3. **Grund für eine Immunsuppression.** $n=41$. In 20 Fällen (48,8 %) aufgrund einer LTx, in 8 (19,5 %) wegen einer rheumatischen Grunderkrankung, in 5 (12,2 %) wegen einer CED, in 8 (19,5 %) Fällen lagen sonstige Indikationen vor. Eine detaillierte Auflistung der Gründe für die Immunsuppression fasst Tabelle 7.1 im Anhang zusammen.

Verwendete Immunsuppressiva	n	%
Steroide	12	6,6
Monotherapie mit Everolimus oder Ciclosporin oder MMF*	6	3,3
2-fach Kombination (inkl. Steroide)	6	3,3
3-fach Kombination (inkl. Steroide)	8	4,4
2-fach Kombination (kein Steroid)	5	2,8
Kombination mit Biologika	3	1,7

Tabelle 4.4. **Verwendete Immunsuppressiva.** $n=181$. Die Zahl der Patienten beträgt hier insgesamt 40, da ein Patient keine Immunsuppressiva einnahm, sondern am Humanen Immundefizienz Virus (HIV) erkrankt und somit endogen immunsupprimiert war. Eine detaillierte Auflistung der verwendeten Immunsuppressiva fasst Tabelle 7.2 im Anhang zusammen. *MMF: Mycophenolat-Mofetil

100 Patienten (55,2 %) erhielten eine Medikation mit PPI. 9,0 % davon ($n=91$) nahmen ein Präparat mit dem Wirkstoff Pantoprazol, 3 Patienten (3,0 %) nahmen Esomeprazol und 6 (6,0 %) Omeprazol ein. Die häufigste Dosis bei 72,0 % der Patienten war 40 mg/d, 1,0 % nahmen 20 mg/d und 11,0 % 80 mg/d ein. Gründe für die PPI-Therapie waren Ulcera ($n=10$, 10,0 %), gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD=gastroesophageal reflux disease; $n=9$; 9,0 %) und Ulcusprophylaxe bei der Einnahme von NSAID (Non-steroidal anti-inflammatory drugs) oder ASS (Acetylsalicylsäure) bei 19 Patienten (19,0 %). In 62,0 % ($n=62$) lag keine klare Indikation für eine PPI-Einnahme vor. Während des Krankenhausaufenthaltes wurden bei 10 Patienten (10,0 %) die PPI abgesetzt. Von diesen hatten 2 Patienten aufgrund eines GERDs, 4 Patienten bei NSAID/ASS-Einnahme PPI eingenommen. Bei 4 Patienten konnte der Grund der PPI-Einnahme nicht nachvollzogen werden.

4.1.4 Charlson-Komorbiditäts-Index

Der Charlson-Komorbiditäts-Index wurde bei allen Patienten erhoben. Er schätzt das Risiko für die Mortalität an komorbiden Erkrankungen. Im Mittel hatten die Patienten einen Charlson-Index von $3,5 \pm 2,4$, es lagen bei 85,6 % der Patienten relevante Komorbiditäten vor (Tabelle 4.5). Eine große Rolle spielten Tumorerkrankungen (55,3 %), Diabetes mellitus (22,7 %) und Lebererkrankungen (22,1 %).

Parameter	<i>n</i>	%
Herzinfarkt	9	5,0
Herzinsuffizienz	7	3,9
pAVK*	11	6,1
cerebrovaskuläre Erkrankung	11	6,1
Demenz	4	2,2
Chronische Lungenerkrankung	23	12,7
Kollagenose	5	2,8
Leichte Lebererkrankung	27	14,9
Moderate bis schwere Lebererkrankung	13	7,2
Diabetes mellitus ohne Endorganschäden	28	15,5
Diabetes mellitus mit Endorganschäden	13	7,2
Hemiplegie	1	0,6
Nierenerkrankung	13	7,2
Tumorerkrankung	51	28,2
Leukämie	0	
Lymphom	1	0,6
Metastasierter Tumor	48	26,5
AIDS**	1	0,6
Ulkuskrankheit	28	15,5

Charlson-Index	<i>n</i>	%
0	26	14,4
1-2	47	26,0
3-4	42	23,2
≥5	66	36,5

Mittelwert: $3,5 \pm 2,4$ Median: 3,0 (0-9)
--

Tabelle 4.5. **Charlson-Komorbiditäts-Index der Patienten** (31). $n=181$. * pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit.** AIDS: Acquired Immundeficiency Syndrome. Detaillierte Informationen zu den Parametern und der Gewichtung des Index sind im Anhang in Abbildung 7.1 dargestellt.

4.2 Klinische Symptome der Patienten

Das häufigste klinische Symptom war typischerweise Fieber, was bei 58,5 % der Patienten vorlag. 25,4 % gaben Übelkeit und/oder Erbrechen und 26,0 % Gewichtsverlust an, gefolgt von Diarrhö bei 17,7 % der Patienten. 3 Patienten präsentierten sich mit Obstipation (Abbildung 4.4). Die Vitalparameter bei Erstdiagnose Leberabszess waren im Mittel normwertig (Tabelle 4.6).

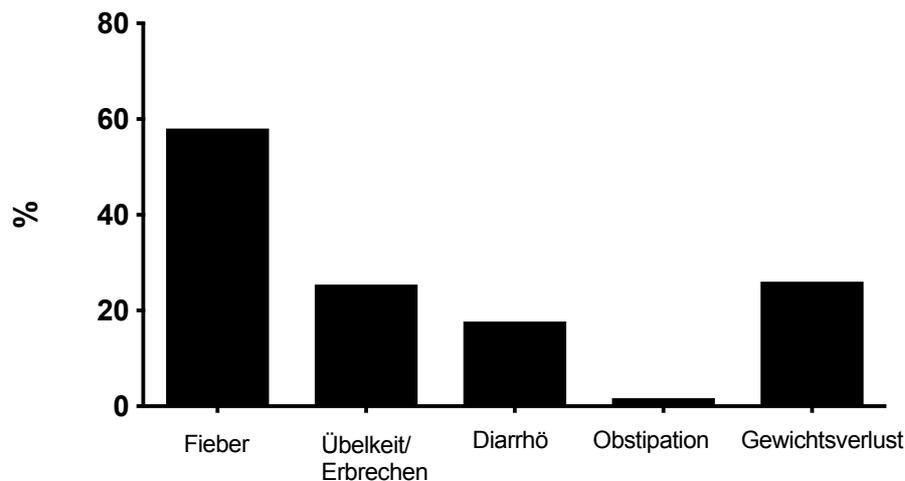


Abbildung 4.4. **Symptome der Patienten mit Leberabszess.** $n=181$. Fieber $n=105$ (58,0 %), Übelkeit/Erbrechen $n=46$ (25,4 %), Diarrhö $n=32$ (17,7 %), Obstipation $n=3$ (1,7 %), Gewichtsverlust $n=47$ (26,0 %).

Vitalparameter	Mittelwert	Median
RR _{systolisch} * in mmHg	119 ± 24	120 (65-196)
RR _{diastolisch} ** in mmHg	69 ± 15	70 (39-129)
MAD*** in mmHg	86 ± 17	83 (48-149)
Temperatur in °C	37,5 ± 1,2	37,3 (34,6-41,0)

Tabelle 4.6. **Vitalparameter bei Erstdiagnose Leberabszess.** $n=181$. *RR_{systolisch}: systolischer Blutdruck, **RR_{diastolisch}: diastolischer Blutdruck, ***MAD: Mittlerer arterieller Druck ($\frac{2 \times RR_{diastolisch} + RR_{systolisch}}{3}$).

4.3 Diagnostik der Leberabszesse

4.3.1 Bildgebende Diagnostik

42,0 % der Leberabszesse wurden mittels Abdomensonographie ($n=76$) und 45,9 % mittels einer CT-Untersuchung ($n=83$) diagnostiziert. Bei 22 Patienten (12,2 %) erfolgte die Diagnostik mittels MRT. Bei 106 (58,6 %) Patienten lag ein solitärer Abszess vor, alle

anderen 75 Patienten (41,4 %) hatten multifokale Abszesse. Die Anzahl der Abszesse betrug $1,43 \pm 1,0$. Bei den meisten Patienten (62,3 %) betrafen die Abszesse mehrere Segmente. Tabelle 7.3 im Anhang fasst die genaue Lokalisation der Abszesse zusammen.

4.3.2 Mikrobiologische Diagnostik

4.3.2.1 Blutkultur

Blutkulturen wurden bei 149 Patienten (82,3 %) abgenommen. 51,0 % der Blutkulturen ($n=76$) waren steril, die übrigen 49,0 % ($n=73$) erbrachten ein mikrobiologisches Ergebnis. In 71,2% ($n=52$) lag eine monomikrobielle Infektion vor. Die maximale Anzahl der bei einem Patient in der Blutkultur nachgewiesenen Mikroorganismen betrug 6 (Tabelle 4.7).

Anzahl der Keime	<i>n</i>	%
1	52	71,2
2	16	21,9
3	3	4,1
4	0	
5	1	1,4
6	1	1,4
Mischinfektion (≥ 2 Keime)	21	28,8

Tabelle 4.7. Anzahl der Keime in der Blutkultur. $n=73$.

In 3 der positiven Blutkulturen konnten zusätzlich zu Bakterien Pilze in der Blutkultur nachgewiesen werden, bei den restlichen 70 Patienten (95,9 %) gelang ausschließlich der Nachweis bakterieller Mikroorganismen (Abbildung 4.5).

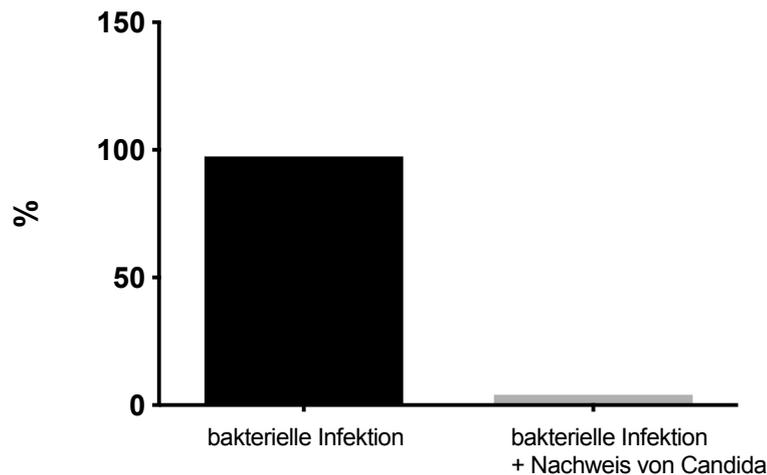


Abbildung 4.5. **Art des Erregers in der Blutkultur.** $n=73$. Bakterielle Infektion $n=70$ (95,9 %), bakterielle Infektion und Nachweis von *Candida spp.* $n=3$ (4,1 %).

Aus den 73 positiven Blutkulturen wurden 101 verschiedene Pathogene isoliert. Die am häufigsten aus der Blutkultur isolierten Keime waren Enterokokken in 26,7 % (27 der 101 Isolate), es folgten *E. coli* (14,9 %), Koagulase-negative Staphylokokken (KNS, 11,9 %), SAG (11,9 %) und Klebsiellen (10,9 %). Bei 8 Patienten (7,9 %) lag eine Bakteriämie mit obligaten Anaerobieren vor, seltener wurden *Enterobacter spp.*, *S. aureus*, *Candida spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* und andere nachgewiesen. Tabelle 4.8 zeigt eine detaillierte Auflistung der nachgewiesenen Keime.

Isolate aus der Blutkultur	<i>n</i>	%
Koagulase-negative Staphylokokken	12	11,9
<i>S. hominis</i> $n=1$		
<i>S. capitis</i> $n=1$		
<i>S. epidermidis</i> $n=7$		
<i>S. haemolyticus</i> $n=3$		
<i>S. aureus</i>	2	1,9
Streptokokken der Anginosus-Gruppe	12	11,9
<i>S. milleri</i> $n=1$		
<i>S. intermedius</i> $n=3$		
<i>S. anginosus</i> $n=7$		
<i>S. constellatus</i> $n=1$		
Obligate Anerobier	8	7,9
<i>Fusobacterium spp.</i> $n=1$		
<i>C. perfringens</i> $n=1$		
<i>Eubacterium lentum</i> $n=1$		

<i>Actinomyces odontolyticus</i> n=1		
<i>Pediococcus</i> n=1		
<i>Lactobacillus</i> n=1		
<i>Bacteroides</i> n=1		
<i>Prevotella buccae</i> n=1		
Enterokokken	27	26,7
<i>E. faecium</i> n=13		
<i>E. faecalis</i> n=13		
<i>E. avium</i> n=1		
Klebsiellen	11	10,9
<i>K. pneumoniae</i> n=8		
<i>K. ornithinolytica</i> n=1		
<i>K. oxytoca</i> n=2		
<i>E. coli</i>	15	14,9
<i>Enterobacter</i> spp.	4	3,9
<i>Enterobacter cloacae</i> n=2		
<i>Enterobacter aerogenes</i> n=2		
<i>Candida</i> spp.	3	3,0
<i>C. albicans</i> n=2		
<i>C. galabrata</i> n=1		
Sonstige	7	6,9
<i>Morganella morganii</i> n=1		
<i>S. adiacens</i> n=1		
<i>Citrobacter</i> spp. n=3		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=2		

Tabelle 4.8. **Isolate aus der Blutkultur.** n=101. Dies ist die Gesamtzahl der Isolate aus den 73 positiven Blutkulturen, teilweise fanden sich mehrere Isolate in einer Blutkultur.

Die nachgewiesenen Resistenzen der einzelnen Keime aus den Blutkulturen sind im Anhang aufgelistet (Tabelle 7.4).

4.3.2.2 Abszesskultur

Mittels PCD, PNA oder bei der chirurgischen Therapie wurden 126 mikrobiologische Proben des Abszessessekretes gewonnen. Davon waren 21 (16,7 %) steril. Bei 105 Patienten (83,3 %) gelang ein Keimnachweis in der Abszesskultur. Im Gegensatz zur Blutkultur lag in 39,0 % eine monomikrobielle Infektion vor, in 61,0 % eine Mischinfektion mit 2 oder mehr Keimen. Die Anzahl der nachgewiesenen Keime ist in Tabelle 4.9 dargestellt. Bei einem

Patienten konnten 12 verschiedene Mikroorganismen aus dem Abszesssekret isoliert werden.

Bei 2 der 181 Patienten (1,1 %) lag ein ALA vor.

Anzahl der Keime	<i>n</i>	%
1	41	39,0
2	27	25,7
3	19	18,1
4	10	9,5
5	5	4,8
6	2	1,9
12	1	0,9
Mischinfektion (≥ 2 Keime)	64	61,0

Tabelle 4.9. Anzahl der Keime in der Abszesskultur. *n*=105.

In Tabelle 4.10 sind die Isolate aus den Abszesskulturen zusammengefasst. Insgesamt wurden aus dem Material von 105 Patienten 245 verschiedene Pathogene isoliert, deutlich mehr als aus der Blutkultur. Die prozentuale Verteilung auf die einzelnen Pathogene stellt sich jedoch ähnlich dar. SAG (11,9 % in der Blutkultur vs. 11,0 % in der Abszesskultur), *S. aureus* (1,9 % vs. 0,4 %), obligate Anaerobier (7,9 % vs. 9,8 %), Enterokokken (26,7 % vs. 28,6 %), Klebsiellen (10,9 % vs. 9,8 %) und *Enterobacter spp.* (3,9 % vs. 4,9 %) wiesen ähnliche Prozentwerte auf. Deutliche Unterschiede zeigten sich beim Nachweis von KNS (11,9 % in der Blutkultur vs. 3,3 % in der Abszesskultur), *E. coli* (14,9 % vs. 10,3 %), und *Candida spp.* (3,0 % vs. 10,2 %). In der Abszesskultur war zudem eine größere Diversität vorhanden und es wurden häufiger seltene Keime isoliert.

Isolate aus der Abszesskultur	<i>n</i>	%
Koagulase-negative Staphylokokken	8	3,3
<i>S. lugdunensis</i> <i>n</i> =1		
<i>S. warneri</i> <i>n</i> =1		
<i>S. epidermidis</i> <i>n</i> =6		
<i>S. aureus</i>	1	0,4
Streptokokken der Anginosus-Gruppe	27	11,0
<i>S. intermedius</i> <i>n</i> =8		
<i>S. anginosus</i> <i>n</i> =17		
<i>S. constellatus</i> <i>n</i> =2		

Obligate Anerobier	24	9,8
<i>Fusobacterium spp.</i> n=6		
<i>C. perfringens</i> n=3		
<i>Eubacterium lentum</i> n=1		
<i>Peptostreptococcus spp.</i> n=4		
<i>Lactobacillus gasseri</i> n=1		
<i>Bacteroides spp.</i> n=5		
<i>Prevotella spp.</i> n=2		
<i>Propionibacterium acnes</i> n=1		
<i>Eggerthella lenta</i> n=1		
Enterokokken	70	28,6
<i>E. faecium</i> n=34		
<i>E. faecalis</i> n=32		
<i>E. avium</i> n=3		
<i>E. raffinosus</i> n=1		
Klebsiellen	24	9,8
<i>K. pneumoniae</i> n=13		
<i>K. ornithinolytica</i> n=4		
<i>K. oxytoca</i> n=7		
<i>E. coli</i>	25	10,2
<i>Enterobacter spp.</i>	12	4,9
<i>Enterobacter cloacae</i> n=9		
<i>Enterobacter aerogenes</i> n=2		
<i>Enterobacter cancerogenes</i> n=1		
<i>Candida spp.</i>	25	10,2
<i>C. albicans</i> n=17		
<i>C. galabrata</i> n=7		
<i>C. dubliniensis</i> n=1		
Sonstige	29	11,8
<i>Streptococcus spp.</i> n=5		
<i>S. parasanguinis</i> n=1		
<i>S. salivarius</i> n=1		
<i>S. agalactiae</i> n=1		
<i>Citrobacter spp.</i> n=5		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=5		
<i>Hafnia alvei</i> n=1		

<i>Proteus vulgaris</i> n=1
<i>Salmonella spp.</i> n=1
<i>Serratia marcescens</i> n=2
<i>Bacillus spp.</i> n=1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> n=2
<i>Corynebacterium spp.</i> n=1
<i>Mycobacterium intracellulare</i> n=1
<i>Mycobacterium avium</i> n=1
<i>Micrococcus spp.</i> n=1

Tabelle 4.10. **Isolate aus der Abszesskultur.** n=245. Dies ist die Gesamtzahl der Isolate aus den 105 positiven Abszesskulturen, teilweise fanden sich mehrere Isolate in einer Abszesskultur.

Die nachgewiesenen Resistenzen der Isolate aus den Abszesskulturen sind im Anhang für die einzelnen Pathogene aufgelistet (Tabelle 7.5).

4.3.2.3 Vergleich Blut- und Abszesskultur

Ein Vergleich der Abszess- und Blutkulturen zeigte, dass bei 54 Patienten (29,8 %) kein Keimnachweis gelang, die Kulturen aus beiden Materialien blieben steril. Bei 22 Patienten (12,2 %) konnte in der Blutkultur ein Keim isoliert werden, nicht jedoch im Abszesssekret. Bei 54 Patienten (29,8 %) war der Nachweis von Mikroorganismen nur in der Abszesskultur möglich. Eine detaillierte Auflistung der jeweils isolierten Pathogene bei jeder dieser Patientengruppen zeigen Tabelle 7.7 und Tabelle 7.8 im Anhang.

Bei 51 Patienten (28,2 %) konnten sowohl aus der Blut- als auch aus der Abszesskultur Mikroorganismen isoliert werden. Bei 36 dieser Patienten wurden die gleichen Pathogene in Blut- und Abszesskultur nachgewiesen, am häufigsten war *Enterococcus spp.* bei 13 Patienten in beiden Materialien zu finden (Tabelle 4.11). Des Weiteren gab es Gemeinsamkeiten unter anderem bei *Klebsiella spp.*, SAG und *Enterobacter cloacae*. Bei 15 Patienten gelang zwar ein Keimnachweis aus beiden Kulturen, die nachgewiesenen Pathogene unterschieden sich jedoch (Tabelle 7.9 im Anhang).

Identischer Keimnachweis	n	%
<i>Klebsiella spp.</i>	4	11,11
Streptokokken der Anginosus-Gruppe	8	22,22
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	8,33
<i>Enterococcus spp.</i>	13	36,11
<i>E. coli</i>	2	5,56
<i>Candida albicans</i>	1	2,78

<i>S. epidermidis</i>	1	2,78
<i>E. faecium</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i>	1	2,78
<i>E. faecium</i> + <i>E. coli</i>	1	2,78
<i>Eubacterium lentum</i> + <i>E. coli</i>	1	2,78
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2,78

Tabelle 4.11. **Patienten mit identischem Keim in Blut- und Abszesskultur.** $n=36$. Eine detaillierte Auflistung aller identifizierten Keime (zusätzlich zu den identischen) bei diesen Patienten ist im Anhang zu finden (Tabelle 7.6).

4.4 Therapie der Leberabszesse

4.4.1 Interventionelle Therapie

4.4.1.1 ERCP

Eine ERCP zur Sicherung des Galleabflusses bei Patienten mit biliärer Genese des Leberabszesses erfolgte bei 78 Patienten (43,1 %). Bei zwei Drittel davon (66,7 %, $n=52$) wurde eine Gallengangsendoprothese eingelegt. In Tabelle 4.12 werden Patienten, die mittels ERCP therapiert wurden, anhand verschiedener Parameter mit Patienten verglichen, die keine ERCP erhielten. Signifikant mehr Patienten, die eine ERCP erhielten, hatten eine Kompression der Gallengänge mit konsekutiver Cholestase bei Erstdiagnose des Leberabszesses gehabt. Patienten, die eine ERCP erhielten, hatten auch signifikant öfter eine Lebertransplantation erhalten. Im Hinblick auf das Vorliegen einer PSC, Divertikulitis oder einer anderen Infektion des Gastrointestinaltrakts unterschieden sich die beiden Gruppen nicht. Auch hinsichtlich des Vorliegens einer Neoplasie, einer Leberzirrhose oder einer Pankreatitis konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Parameter	Keine ERCP		ERCP		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
PSC	3	2,9	0		0,260
Divertikulitis	3	2,9	0		0,260
Andere GIT-Infektion	4	3,9	6	7,7	0,332
Neoplasie	54	52,4	45	57,7	0,547
HCC	12	22,2	9	20	
pankreatobiliärer Tumor	29	53,7	19	42,2	
Hepatische Metastasen	7	12,9	10	22,2	
Extrahepatischer Tumor	6	11,1	7	15,6	

Kompression der Gallengänge mit Cholestase	28	27,2	35	44,9	0,018
Leberzirrhose	21	20,4	23	29,5	0,166
Lebertransplantation	5	4,9	15	19,2	0,003
Pankreatitis	6	5,8	8	10,3	0,400

Tabelle 4.12. **Vergleich verschiedener Parameter bei Patienten mit und ohne ERCP.** Keine ERCP $n=103$. ERCP $n=78$.

Die Parameter Bilirubin, ALP und γ -GT waren signifikant höher bei Patienten, die eine ERCP erhielten (Abbildung 4.6). Bilirubin war bei Patienten mit ERCP mehr als doppelt so hoch wie bei Patienten ohne ERCP mit $5,5 \pm 6,1$ mg/dl versus $2,5 \pm 14,0$ mg/dl. Die Werte für γ -GT (GGT) und ALP waren in der ERCP-Gruppe ebenfalls fast doppelt so hoch wie in der Gruppe der Patienten ohne ERCP (γ -GT 574 ± 524 μ /l versus 302 ± 344 μ /l; ALP 508 ± 422 μ /l versus 271 ± 180 μ /l.) Der Unterschied in den Cholestaseparametern zwischen den beiden Gruppen ist somit nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant.

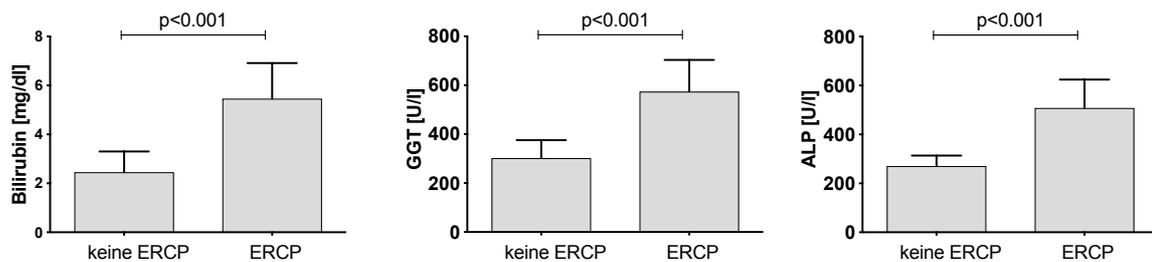


Abbildung 4.6. **Vergleich der Laborparameter Bilirubin, GGT und ALP bei Patienten mit und ohne ERCP.** Keine ERCP $n=103$. ERCP $n=78$. **Bilirubin** (keine ERCP): $M \pm SD = 2,5 \pm 14,0$ mg/dl, Bilirubin (ERCP): $M \pm SD = 5,5 \pm 6,1$ mg/dl, **γ -GT** (keine ERCP): $M \pm SD = 302 \pm 344$ μ /l, γ -GT (ERCP): $M \pm SD = 574 \pm 524$ μ /l. **ALP** (keine ERCP): $M \pm SD = 271 \pm 180$ μ /l, ALP (ERCP): $M \pm SD = 508 \pm 422$ μ /l.

4.4.1.2 Abszessdrainage

Bei 121 Patienten (66,9 %) wurde eine Abszessdrainage zur Therapie des Leberabszesses angelegt. In 75,2 % der Patienten ($n=91$), die eine Abszessdrainage erhielten, erfolgte diese perkutan unter sonographischer Kontrolle. In 17,4 % der Patienten ($n=21$) wurde die Drainage CT-gesteuert eingelegt und bei 9 Patienten (7,4 %) erfolgte eine chirurgische Abszessdrainage. Die Dauer der Abszessdrainage betrug im Mittel $13,1 \pm 19,4$ Tage. Komplikationen bei Anlage der Abszessdrainage und während der Einlagezeit der Drainage traten bei 16 Patienten (13,2 %) auf. Aufgetretene Komplikationen waren Blutung, Dyspnoe, die Ausbildung einer Fistel, Perforation und eine Dislokation der Drainage (Abb. 4.7).

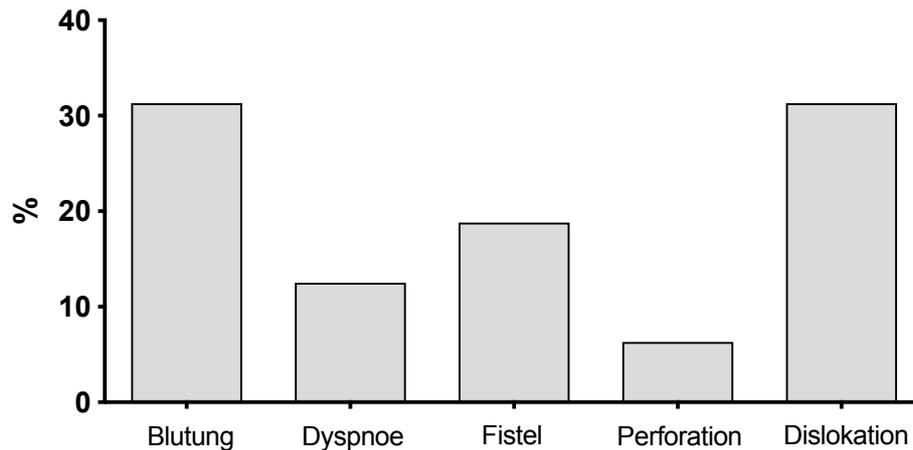


Abbildung 4.7. **Komplikationen der Abszessdrainage.** $n=16$. Blutung ($n=5$, 31,3 %), Dyspnoe ($n=2$, 12,5 %), Fistel ($n=3$, 18,8 %), Perforation ($n=1$, 6,3 %), Dislokation der Drainage ($n=5$, 31,3 %).

4.4.2 Antibiotische Therapie

Alle bis auf 4 der 181 Patienten erhielten eine antibiotische Therapie. 2 Patienten wurden lediglich interventionell behandelt (Abszessdrainage, ERCP). Bei einem Patient war der Abszess aufgrund nicht-tuberkulöser disseminierter Mykobakteriose entstanden, dieser wurde mit Prednisolon therapiert, und bei einem Patient war der Leberabszess extern diagnostiziert worden und es lag keine Dokumentation über die antibiotische Therapie vor. Bei den 177 antibiotisch therapierten Patienten (97,8 %) wurden in 72,4% der Fälle Beta-Laktame eingesetzt (Beta-Laktamase-Inhibitoren [BLI], Cephalosporine der 2. und 3. Generation und Carbapeneme). 33,3 % der Patienten erhielten Metronidazol. 25,4 % der Patienten erhielten eine antibiotische Therapie mit Gyrasehemmern. Alle andere Antibiotika wurden nur bei einzelnen Patienten eingesetzt (Tabelle 4.13).

Antibiotikum	<i>n</i>	%
Keine antibiotische Therapie	4	2,2
Beta-Laktam	131	72,4
Aminopenicillin $n=2$		
Cephalosporin	36	19,9
Ceftriaxon $n=20$		
Cefuroxim $n=16$		
Carbapenem	20	11,0
Imipenem $n=6$		
Ertapenem $n=1$		
Meropenem $n=13$		

BLI	73	40,3
Piperacillin/Tazobactam <i>n</i> =51		
Mezlocillin/Sulbactam <i>n</i> =1		
Ampicillin/Sulbactam <i>n</i> =21		
Makrolid	8	4,4
Erythromycin <i>n</i> =1		
Azithromycin <i>n</i> =1		
Clarithromycin <i>n</i> =6		
Aminoglykosid	2	1,1
Gentamicin <i>n</i> =1		
Tobramycin <i>n</i> =1		
Tetracyclin	4	2,2
Tigecyclin <i>n</i> =4		
Gyrasehemmer	46	25,4
Ofloxacin <i>n</i> =1		
Ciprofloxacin <i>n</i> =33		
Levofloxacin <i>n</i> =9		
Moxifloxacin <i>n</i> =3		
Oxazolidinon	2	1,1
Linezolid <i>n</i> =2		
Nitroimidazol	60	33,1
Metronidazol <i>n</i> =60		
Glykopeptid	9	4,9
Vancomycin <i>n</i> =9		
andere	3	1,7
Clindamycin <i>n</i> =2		
Rifampicin <i>n</i> =1		

Tabelle 4.13. Häufigkeiten der eingesetzten Antibiotika. *n*=181.

Es fand sich eine Vielzahl von eingesetzten Antibiotika-Kombinationen. Viele Patienten erhielten eine 2-fach oder 3-fach Kombination von Antibiotika und teilweise auch eine antimykotische Therapie. In Tabelle 4.14 sind die Antibiotika-Kombinationen aufgeführt. Die häufigste Kombination war Metronidazol mit Ceftriaxon bei 19 Patienten. In der Monotherapie wurden am häufigsten Gyrasehemmer (*n*=21) und Piperacillin/Tazobactam (*n*=24) eingesetzt.

Antibiotika-Kombinationen	n	%
Metronidazol		
+ Ampicillin/Sulbactam	4	2,2
+ Piperacillin/Tazobactam	6	3,3
+ Ceftriaxon	19	10,5
+ Cefuroxim	8	4,4
+ Ciprofloxacin	10	5,5
+ Ofloxacin	1	0,6
+ Gentamicin	1	0,6
+ Mezlocillin/Sulbactam	1	0,6
+ Amoxicilin	1	0,6
+ Ceftriaxon + Ciprofloxacin	1	0,6
+ Piperacillin/Tazobactam + Ciprofloxacin	1	0,6
Vancomycin		
Monotherapie	1	0,6
+ Meropenem	3	1,7
+ Piperacillin/Tazobactam	4	2,2
+ Rifampicin	1	0,6
Gyrasehemmer		
Monotherapie	21	11,6
davon Ciprofloxacin	14	
davon Levofloxacin	4	
davon Moxifloxacin	3	
Levofloxacin + Piperacillin/Tazobactam	3	1,7
Levofloxacin + Fluconazol	1	0,6
Ciprofloxacin + Piperacillin/Tazobactam	2	1,1
Piperacillin/Tazobactam		
Monotherapie	24	13,3
+ Clarithromycin	2	1,1
+ Clarithromycin + Tobramycin	1	0,6
+ Cefuroxim	1	0,6
+ Ampicillin/Sulbactam	1	0,6
+ Fluconazol	1	0,6
Ampicillin/Sulbactam		
Monotherapie	13	7,2

+ Ciprofloxacin	1	0,6
+ Clarithromycin	1	0,6
Ceftriaxon		
Monotherapie	8	4,4
+ Ampicillin/Sulbactam	1	0,6
+ Clarithromycin	2	1,1
+ Ciprofloxacin	1	0,6
+ Clindamycin	1	0,6
Carbapenem		
Monotherapie	10	5,5
davon Imipenem	4	
davon Meropenem	5	
davon Ertapenem	1	
Meropenem + Tigecyclin + Levofloxacin	1	0,6
Meropenem + Linezolid	2	1,1
Meropenem + Erythromycin	1	0,6
Meropenem + Fluconazol	1	0,6
Imipenem + Ciprofloxacin	1	0,6
Imipenem + Metronidazol + Ciprofloxacin	1	0,6
Cefuroxim		
Monotherapie	6	3,3
+ Azithromycin	1	0,6
Amoxicillin		
Monotherapie	1	0,6
Tigecyclin		
Monotherapie	2	1,1
+ Micafungin	1	0,6
Clindamycin		
Monotherapie	1	0,6
Keine antibiotische Therapie	4	2,2
Fehlende Daten	1	0,6

Tabelle 4.14. **Eingesetzte Antibiotika-Kombinationen und deren Häufigkeiten.** *n*=181.

Eine Auflistung, welche empirische antibiotische Therapie bei späterem Nachweis welchen Keimes gegeben wurde und ob eine Umstellung der primären Antibiotikatherapie stattfand, ist in einer Analyse im Anhang aufgeführt (Tabelle 7.10 - Tabelle 7.17).

Eine antimykotische Therapie wurde bei 19 Patienten (10,5 %) eingesetzt. 15 Patienten erhielten eine Monotherapie mit einem Azol (78,8 %), jeweils ein Patient erhielt ein Anidulafungin, eine Kombination aus Azol und einem Echinocandin, eine Kombination aus Azol und Anidulafungin beziehungsweise eine Kombination aus einem Echinocandin und Anidulafungin.

Nach der Akuttherapie des Leberabszesses erhielten 51 Patienten eine Langzeit-Antibiotikatherapie. Die Dauer betrug $46,5 \pm 30,0$ Tage. Eingesetzte Antibiotika waren eine Monotherapie mit Ciprofloxacin bei 20 von 51 Patienten (39,2 %). Eine Kombinationstherapie aus Metronidazol und einem Gyrasehemmer erhielten 8 Patienten (15,7 %). Bei 23 der 51 Patienten (45,1 %) kamen andere Antibiotika zum Einsatz.

4.5 Komplikationen und Indexmortalität

Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug $26,5 \pm 26,7$ Tage (Median: 19 [0-123] Tage). Das mittlere Follow-up lag bei $1,9 \pm 2,2$ Monaten.

4.5.1 Intensivaufenthalt

Eine intensivmedizinische Behandlung benötigten 46 Patienten (25,4 %) im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes. Gründe für die intensivmedizinische Behandlung sind in Abbildung 4.8 dargestellt. Bei der Mehrheit der Patienten war der Grund für die Aufnahme auf die Intensivstation ein septischer Schock ($n=28$ [60,9 %]). Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug im Mittel $10,8 \pm 20,0$ Tage.

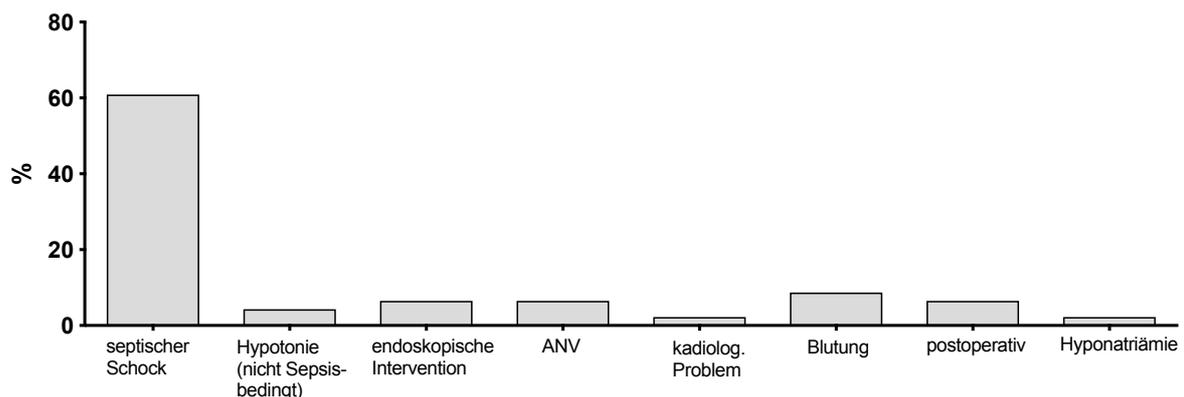


Abbildung 4.8. **Gründe für Aufnahme auf die Intensivstation.** $n=46$. Septischer Schock ($n=28$, 60,9 %), Arterielle Hypotension (nicht-septisch ($n=2$, 4,3 %), nach endoskopischer Intervention ($n=3$, 6,5 %), ANV: Akutes Nierenversagen ($n=3$, 6,5 %), kardiologischer Aufnahmegrund ($n=1$, 2,2 %) Blutung ($n=4$, 8,7 %), postoperativ ($n=3$, 6,5 %), Hyponatriämie ($n=1$, 2,2 %).

4.5.2 Indexmortalität

39 der 181 Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthalts. Daraus ergibt sich eine Indexmortalität von 21,5 %. Patienten, die verstarben, hatten signifikant öfter multifokale Abszesse (59,0 % vs. 36,0 %; $p=0,017$). Ebenfalls lag bei ihnen öfter eine Gallengangskompression vor (56,4 % vs. 28,9 %; $p=0,002$). Sie hatten häufiger pankreatobiliäre Tumore (41,0 % vs. 22,5 %; $p=0,025$). Patienten, die verstarben, hatten häufiger PPI eingenommen als Patienten, die nicht verstarben (76,9 % vs. 49,3 %; $p=0,003$). Eine intensivmedizinische Behandlung war mit einer erhöhten Indexmortalität assoziiert (41,0 % vs. 21,1 %; $p=0,014$), ebenso wie der Bilirubinwert. Dieser war im Vergleich bei Patienten, die verstarben $7,0 \pm 8,0$ mg/dl im Gegensatz zu $2,9 \pm 3,7$ mg/dl bei Patienten, die überlebten ($p=0,004$).

Der Vergleich der verschiedenen Parameter in Bezug auf die Indexmortalität ist in Tabelle 4.15 aufgelistet.

Parameter	nicht verstorben während Indexaufenthalt $n=142$		verstorben während Indexaufenthalt $n=39$		p
	n	%	n	%	
Alter ($M \pm SD$; Median [min-max])	$62,3 \pm 14,7$ 66 (17-90)		$64,1 \pm 10,2$ 64 (40-81)		0,789
Geschlecht					0,123
männlich	100	70,4	22	56,4	
weiblich	42	29,6	17	43,6	
Abszessausbreitung					0,017
solitär	90	63,4	16	41,0	
multifokal	52	36,6	23	59,0	
Tumor					
kein Tumor	69	48,6	13	33,3	0,104
HCC	18	12,7	3	7,7	0,426
pankreatobiliärer Tumor	32	22,5	16	41,0	0,025
hepatische Metastasen	12	8,5	5	12,8	0,534
extrahepatischer Tumor	11	7,7	2	5,1	0,737
Gallengangskompression	41	28,9	22	56,4	0,002
TACE	26	18,3	6	15,4	0,814
Lebertransplantation	15	10,6	5	12,8	0,773

Leberzirrhose	34	23,9	10	25,6	0,835
PPI-Einnahme	70	49,3	30	76,9	0,003
Pankreatitis	11	7,7	3	7,7	0,999
ICU*-Aufenthalt	30	21,1	16	41,0	0,014
Immunsuppression	30	21,1	11	28,2	0,389
MAD bei Aufnahme (mmHg; $M \pm SD$; Median [min-max])		86 \pm 16 86 (53-149)		81 \pm 17 80 (48-117)	0,256

Laborparameter	$M \pm SD$	Median (min-max)	$M \pm SD$	Median (min-max)	p
Leukozyten (Tsd/ μ l)	13,3 \pm 7,2	12,4 (1,3-49,3)	16,2 \pm 8,7	15,2 (2,6-34,7)	0,056
CRP (mg/l)	20,2 \pm 34,0	15,1 (3-258)	22,4 \pm 26,0	19,9 (3-155)	0,200
Bilirubin (mg/dl)	2,9 \pm 3,7	1,3 (0,2-22,0)	7,0 \pm 8,0	2,9 (0,4-25,0)	0,004

Tabelle 4.15. **Charakteristika der Patienten in Bezug auf die Indexmortalität.** Nicht verstorben während Aufenthalt $n=142$. Verstorben während Aufenthalt $n=39$. *ICU: Intensive Care Unit - Intensivstation

4.5.3 Prädiktive Faktoren für Indexmortalität

In einem univariaten und multivariaten logistischen Regressionsmodell wurden prädiktive Faktoren für Indexmortalität analysiert. Signifikante Parameter mit $p < 0,05$ in der univariaten Analyse waren eine multifokale Abszessausbreitung, eine Gallengangskompression, ein Aufenthalt auf der Intensivstation, die Einnahme von PPI und ein höherer Wert im Charlson-Index. Diese Parameter konnten in der multivariaten Analyse als unabhängige Prädiktoren für Indexmortalität bestätigt werden (Tabelle 4.16).

Parameter	Univariat			Multivariat		
	OR	95 % KI*	p	OR	95 % KI	p
Alter (< 60 vs. > 60 Jahre)	1,26	0,59-2,70	0,551			
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,54	0,26-1,13	0,101			
Abszessausbreitung (solitär vs. multifokal)	2,49	1,21-5,13	0,014	2,37	1,04-5,38	0,040
Gallengangskompression	3,19	1,54-6,61	0,002	2,90	1,12-7,49	0,028
ICU-Aufenthalt	2,59	1,22-5,52	0,013	4,60	1,77-11,94	0,002
PPI-Einnahme	3,43	1,52-7,74	0,003	2,56	1,01-6,46	0,039

Immunsuppression	1,47	0,66-3,28	0,351			
Charlson-Index	1,45	1,22-1,72	<0,001	1,37	1,12-1,69	<0,001
Hospitalisationsdauer	0,99	0,99-1,00	0,524			

Tabelle 4.16. **Prädiktive Faktoren für Indexmortalität aus der univariaten und multivariaten logistischen Regressionsanalyse.** Modifiziert nach (18). *KI: Konfidenzintervall. Modifiziert aus (18)

4.5.4 Höhere Indexmortalität bei Patienten mit PPI-Einnahme

Teilergebnisse des folgenden Abschnitts wurden vorab veröffentlicht in : Bettinger D, Martin D, Rieg S, Schultheiss M, Buettner N, Thimme R, Boettler T (2018) Treatment with proton pump inhibitors is associated with increased mortality in patients with pyogenic liver abscess. Aliment Pharmacol Ther 47(6): 801–808.

Die Einnahme von PPI stellte sich im logistischen Regressionsmodell als unabhängiger Risikofaktor für Indexmortalität mit einer OR von 2,56 [95 % KI: 1,01-6,46] heraus. In Tabelle 4.17 ist eine Charakterisierung von Patienten mit und ohne PPI-Einnahme bezüglich verschiedener Parameter aufgelistet. Zwischen den beiden Gruppen bestanden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Abszessausbreitung, klinischer Symptomatik, Vorhandensein einer Tumorerkrankung, Gallengangskompression und Vorliegen einer Bakteriämie keine signifikanten Unterschiede.

Hinsichtlich der Laborparameter unterschieden sich die beiden Gruppen im Bilirubinwert und in der Thrombozytenzahl. Der Bilirubinwert war bei Patienten, die PPI einnahmen, doppelt so hoch ($2,8 \pm 4,5$ mg/dl vs. $4,6 \pm 5,8$ mg/dl, $p=0,001$). Die Thrombozytenzahl war bei Patienten, die PPI einnahmen im Mittel niedriger (269 ± 130 Tsd/ μ l vs. 237 ± 165 Tsd/ μ l, $p=0,028$).

Die Indexmortalität war bei Patienten ohne PPI-Einnahme 11,1 %, bei Patienten mit PPI-Einnahme 30,0 % ($p=0,003$, Abbildung 4.9). Auch die 90-Tage-Mortalität war bei letzteren signifikant höher (17,3 % vs. 38 %, $p=0,003$). Ebenso lag bei ihnen ein höherer Charlson-Index ($2,74 \pm 2,32$ vs. $4,2 \pm 2,36$) vor.

Parameter	kein PPI $n=81$		PPI $n=100$		p
	n	%	n	%	
Geschlecht					0,999
männlich	55	67,9	67	67,0	
weiblich	26	32,1	33	33,0	
Abszessausbreitung					0,452
solitär	50	61,7	56	56,0	
multifokal	31	38,3	44	44,0	

Alter ($M \pm SD$; Median [min-max])	63,2 \pm 14,4 66 (17-90)	62,3 \pm 13,4 65 (25-84)	0,745		
Symptomatik					
Fieber	53	65,4	52	52,0	0,072
Übelkeit/Erbrechen	17	21,0	29	29,0	0,234
Diarrhö	15	18,5	17	17,0	0,846
Obstipation	1	1,2	2	2,0	0,999
Gewichtsverlust	17	21,0	30	30,0	0,232
Tumorerkrankung					
HCC	7	8,0	14	14,0	0,159
pankreatobiliärer Tumor	21	25,9	27	27,0	0,497
hepatische Metastasen	4	4,9	13	13,0	0,346
extrahepatischer Tumor	8	9,9	5	5,0	0,387
kolorektales Karzinom	1	1,2	9	9,0	0,044
Gallengangskompression					
Leberzirrhose	16	19,8	28	28,0	0,225
Immunsuppression	13	16,0	28	28,0	0,074
ICU-Aufenthalt	17	21,0	29	29,0	0,234
Indexmortalität	9	11,1	30	30,0	0,003
30-Tage-Mortalität	9	11,1	22	22,0	0,073
90-Tage-Mortalität	14	17,3	38	38,0	0,003
Charlson-Index ($M \pm SD$; Median [min-max])	2,74 \pm 2,32 2 (0-8)	4,2 \pm 2,36 4 (0-9)	<0,001		
Hospitalisationsdauer ($M \pm SD$; Median [min-max])					
	26,9 \pm 39,0 14 (0-254)	27,4 \pm 38,2 18,5 (0-132)	0,457		

Laborparameter	$M \pm SD$	Median (min-max)	$M \pm SD$	Median (min-max)	p
Leukozyten (Tsd/ μ l)	12,5 \pm 6,2	11,2 (2,2-34,7)	14,9 \pm 8,4	13,7 (1,3-49,3)	0,664
Thrombozyten (Tsd/ μ l)	269 \pm 130	263 (31-600)	237 \pm 165	208 (11-1100)	0,028
CRP (mg/l)	20,9 \pm 32,3	15,3 (3-258)	20,7 \pm 32,5	17,1 (3-258)	0,727
PCT (ng/ml)	18,6 \pm 29,3	2,2 (0,1-92,6)	42,2 \pm 10,7	3,3 (0,1-534,6)	0,600

Bilirubin (mg/dl)	2,8 ± 4,5	1,1 (0,2-22,0)	4,6 ± 5,8	2,2 (0,2-25,0)	0,001
Albumin (g/dl)	3,1 ± 0,7	3,0 (2,0-4,5)	2,9 ± 0,7	2,9 (1,1-4,2)	0,202

Blutkultur	kein PPI n=65		PPI n=84		p
Ergebnis					0,137
steril	38	58,5	38	45,2	
Keimnachweis	27	41,5	46	54,8	

Tabelle 4.17. **Charakteristika der Patienten in Bezug auf die Einnahme von PPI.** Modifiziert aus (18)

Das mediane Überleben lag bei 43,0 Monaten [95 % KI: 24,1-61,9]. Eine Überlebenszeitanalyse der Patienten mit und ohne PPI-Einnahme ist in Abbildung 4.9 zu sehen. Patienten ohne PPI-Einnahme zeigten ein medianes Überleben von 124,0 Monaten (95 % KI: 30,4-217,7 Monate) im Vergleich zu 32,0 Monaten (95 % KI: 1,14-3,46 Monate) bei Patienten mit PPI-Einnahme ($p=0,011$).

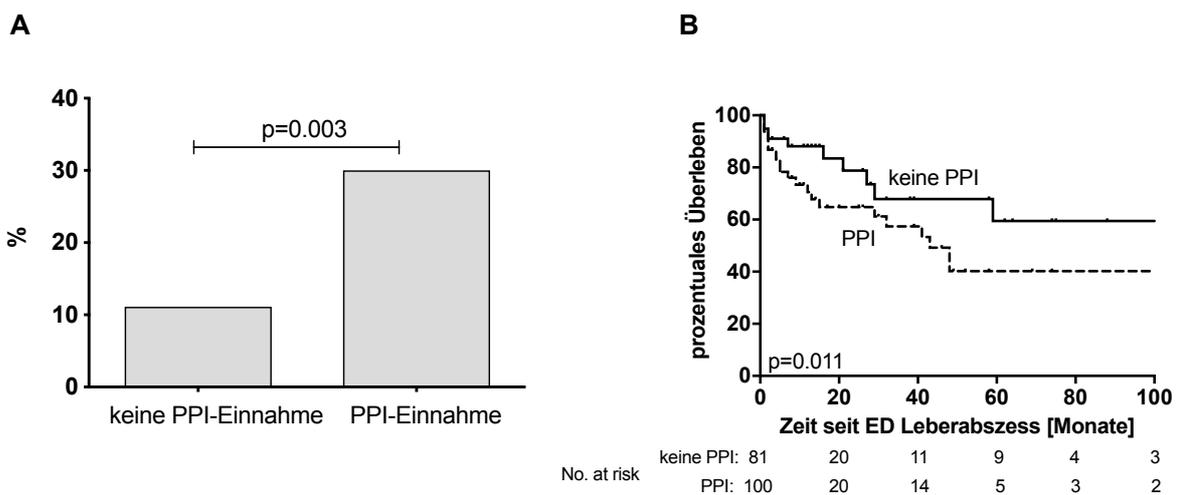


Abbildung 4.9. **PPI-Einnahme als unabhängiger Risikofaktor für Indexmortalität.** **A** Indexmortalität bei Patienten ohne PPI-Einnahme ($n=9$ von 81) ist 11,1 %, bei Patienten mit PPI-Einnahme ($n=30$ von 100) ist 30 %; $p=0,003$. **B** Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Patienten mit und ohne PPI-Einnahme. ED:Erstdiagnose. Modifiziert aus (18)

Die Todesursachen bei der Indexmortalität der Patienten mit und ohne PPI-Einnahme unterschieden sich nicht signifikant. In 51,3 % der verstorbenen Patienten war septischer Schock die Todesursache während des Krankenhausaufenthaltes. Progression der Tumorerkrankung, Blutung und zunehmende Leberinsuffizienz spielten ebenfalls eine Rolle (Tabelle 4.18).

Todesursache bei Indexmortalität	n	%	n	%	p
Septischer Schock	6	7,4	14	14,0	0,451
Blutung	0		2	6,7	0,989
Progression der Tumorerkrankung	3	3,7	11	11,0	0,693
Zunehmende Leberinsuffizienz	0		3	3,0	0,984

Tabelle 4.18. Vergleich der Todesursachen bei Patienten, die während des Krankenhausaufenthalts verstarben in Bezug auf die PPI-Einnahme. Modifiziert aus (18)

In Tabelle 7.18-Tabelle 7.21 im Anhang sind die unterschiedlichen Keimspektren in den Blut- und Abszesskulturen bei Patienten mit und ohne PPI-Einnahme aufgeführt. In der Blutkultur wurden bei Patienten, die PPI einnahmen, mehr KNS (16,4 % vs. 2,9 %) und *Candida spp.* (4,5 % vs. 0) nachgewiesen als bei Patienten, die keine PPI einnahmen, dafür aber weniger SAG (8,9 % vs. 17,6 %). In der Abszesskultur zeigten sich bei Patienten mit PPI-Einnahme weniger Anaerobier (2,3 % vs. 18,4 %) und weniger SAG (9,2 % vs. 13,2 %), dafür aber wieder mehr *Candida spp.* (13,0 % vs. 7,0 %) und mehr sonstige Keime (15,3 % vs. 7,9 %).

Multiresistente Keime wurden bei 6 von 73 Patienten (8,2 %) mit positiver Blutkultur nachgewiesen (Abbildung 4.10). Davon wurde bei einem Patienten ohne PPI-Einnahme ein 3-MRGN isoliert, bei 5 Patienten mit PPI-Einnahme 3-MRGN, VRE oder MRSA.

Bei 14 von 105 Patienten (13,3 %) mit positiver Abszesskultur wurden multiresistente Erreger (3-MRGN und VRE) nachgewiesen, davon bei 4 Patienten ohne PPI-Einnahme und bei 10 Patienten mit PPI-Einnahme.

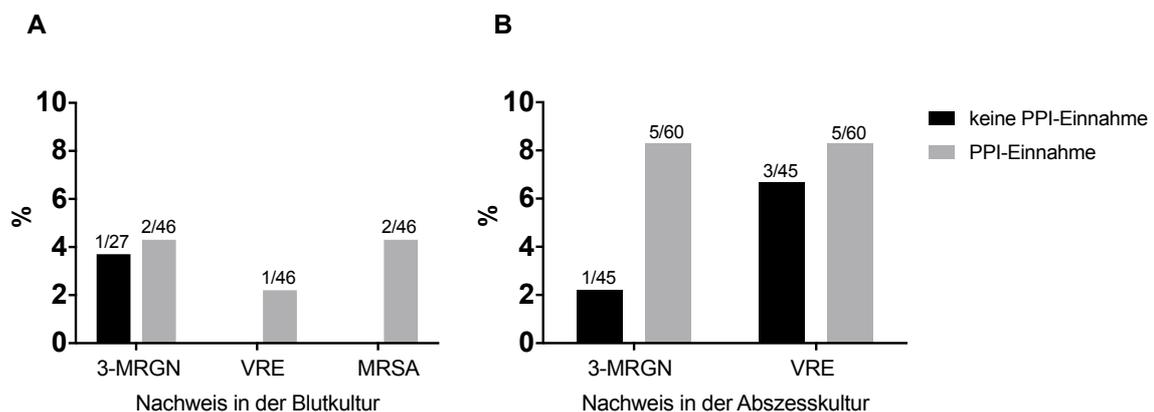


Abbildung 4.10. Häufigkeit multiresistenter Keime in Bezug auf die PPI-Einnahme. **A** in der Blutkultur. **B** in der Abszesskultur. **A** Positive Blutkultur $n=73$, positive Blutkultur (keine PPI-Einnahme) $n=27$, positive Blutkultur (PPI-Einnahme): $n=46$. Nachweis von 3-MRGN (keine PPI-Einnahme): $n=1$ (3,7 %). Nachweis von 3-MRGN (PPI-Einnahme): $n=2$ (4,3 %); $p=0,865$. Nachweis von VRE (PPI-Einnahme): $n=1$ (2,2 %), von MRSA (PPI-Einnahme): $n=2$ (4,3 %). **B** Positive Abszesskultur $n=105$, positive Abszesskultur (keine PPI-Einnahme) $n=45$, positive Abszesskultur (PPI-Einnahme): $n=60$. Nachweis von 3-MRGN (keine PPI-Einnahme): $n=1$ (2,2 %). von 3-MRGN (PPI-Einnahme): $n=5$ (8,3 %); $p=0,349$. Nachweis von VRE (keine PPI-Einnahme): $n=3$ (6,7 %), von VRE (PPI-Einnahme): $n=5$ (8,3 %); $p=0,298$. Modifiziert aus (18)

5 Diskussion

Mit der Studie „Klinisches Management bei Leberabszessen“ liegen nun erstmals Daten zu Leberabszesspatienten aus dem Universitätsklinikum Freiburg vor. Von 181 in die Studie eingeschlossenen Patienten litten 54,7 % an einer Tumorerkrankung. 55,2 % der Patienten nahmen PPI ein. Das am häufigsten nachgewiesene Pathogen in der mikrobiologischen Untersuchung war *Enterococcus spp.* in 29 % der Fälle. Die Therapie erfolgte in der Mehrzahl der Fälle interventionell mittels Abszessdrainage und antibiotisch mit einer Kombination aus Metronidazol mit einem Cephalosporin, einer Monotherapie mit Fluorchinolonen oder mit Piperacillin/Tazobactam. Die Indexmortalität betrug in der Studienpopulation 21,5 %. Zu den signifikanten prognostischen Faktoren gehörte unter anderem die Einnahme von PPI.

5.1 Klinisches Management bei Leberabszessen

5.1.1 Risikofaktoren für die Entwicklung von Leberabszessen

5.1.1.1 *Baseline-Charakteristika*

Mit einer Rate von 32,6 % weiblichen und 67,4 % männlichen Patienten ist eine stärkere männliche Prädominanz als bei anderen Autoren zu beobachten (89, 102, 134, 184). Das mittlere Alter liegt mit $62,7 \pm 13,8$ Jahren im üblichen Bereich (89). Eine Erklärung für den höheren Anteil an männlichen Patienten könnte die hohe Prävalenz von Leberzirrhose (24,3%) in dieser Studie sein, da Leberzirrhose eine männliche Prädominanz zeigt (162). Die Prävalenz von Leberzirrhose bei PLA wird in anderen Studien niedriger angegeben (94, 138, 141, 171).

Daten zum BMI bei Patienten mit PLA sind bislang nicht publiziert. Obwohl Gewichtsverlust ein viel beschriebenes Symptom bei PLA ist, werden keine Werte für das Körpergewicht oder den BMI angegeben (7, 35, 82, 89, 94, 155, 166, 180, 192).

Die erfassten BMI-Werte stimmen mit den Daten der Normalbevölkerung in Deutschland überein (174), wobei in der Normalbevölkerung ein kleinerer Prozentsatz (2,1 %) als in dieser Studie (8,0 %) untergewichtig ist. Eine Erklärung könnte die von 26,0 % der Patienten als Symptom bei Erstdiagnose angegebene Gewichtsabnahme sein sowie zugrundeliegende Erkrankungen wie Malignome und deren Therapie. Eine Quantifizierung der Gewichtsabnahme erfolgte nicht.

5.1.1.2 Grunderkrankungen und Endoskopie

Die erhobenen Grunderkrankungen der Patienten decken sich mit den in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren und Ätiologien von PLA.

Mølle et al. zeigten, dass das Vorliegen einer Leberzirrhose - welche in dieser Studie häufiger vorlag als in anderen Analysen - nicht nur ein prädiktiver Faktor für die Entwicklung eines PLA, sondern auch ein negativer prognostischer Faktor ist (138). Dies gilt es, bei der Interpretation der Datenanalyse zu beachten.

Bei 2 von 42 Patienten (4,8 %), bei denen eine Koloskopie durchgeführt wurde, wurde eine kolorektale Neoplasie diagnostiziert. Im Gegensatz dazu werden okkulte Kolonkarzinome als häufige Ursache von kryptogenen Leberabszessen postuliert (88, 99). Eine prospektiv angelegte Studie bezweifelt dies wiederum, da bei 62 Patienten mit kryptogenem PLA in der Koloskopie kein Kolonkarzinom festgestellt werden konnte (75). Ein direkter Vergleich dieser Studien mit den vorliegenden Daten ist nur bedingt möglich, da die Koloskopien im Zeitraum von 6 Monaten vor der Diagnose PLA und während des Krankenhausaufenthaltes nach der Erstdiagnose PLA ausgewertet wurden. Bei den oben erwähnten Analysen wurde nur bei Patienten mit kryptogenem Leberabszess nach Diagnosestellung eine Koloskopie durchgeführt. Bei dem vorliegenden Kollektiv wurde nicht explizit nach der Ätiologie unterschieden.

Bei 59 Patienten wurde eine ÖGD durchgeführt, die in 13,6 % dieser Patienten einen Normalbefund zeigte. Auffälligkeiten waren Gastritis, Ulcera, Varizen und andere. Heo et al. berichten ebenfalls über eine hohe Rate an Gastritiden und Ulcera in der ÖGD bei kryptogenen KPLA (75). Perforierte Magenulzera werden in einzelnen Fallberichten als Ursache von PLA beschrieben (92, 188). Ob nicht-perforierte Ulcera und Gastritiden in kausalem Zusammenhang mit der Entstehung von PLA stehen, wurde bislang nicht untersucht. Der Mechanismus der Entstehung eines PLA könnte jedoch wie oben beschrieben mittels Translokation von *K. pneumoniae* durch mukosale Läsionen bei kolonisierten Individuen sein. Ob die Auffälligkeiten in der ÖGD in der vorliegenden Population mit dem Auftreten von PLA assoziiert sind, wurde nicht analysiert und könnte Gegenstand weiterer Studien werden.

Nicht erhoben wurden Cholezystitis und Cholelithiasis als häufige prädisponierende Erkrankungen. Indirekt lassen sich jedoch über die durchgeführten Interventionen wie ERCP Rückschlüsse auf ätiologische Faktoren ziehen.

5.1.1.3 Tumorerkrankungen

In dieser Studie ist der Anteil an gastrointestinalen Tumorerkrankungen im Vergleich mit anderen europäischen Studien besonders hoch (7, 17, 141, 164). Nur in der Arbeit von Mezhir et al. aus den USA liegt er mit 88 % höher (136). Es wurden jedoch auch zum

Zeitpunkt der Erstdiagnose des PLA bereits inaktive Tumorerkrankungen erfasst. Maligne gastrointestinale Tumoren sind als starker Risikofaktor für die Entwicklung von PLA bekannt (94, 182, 184). Ätiologisch spielten im vorliegenden Patientenkollektiv eine Kompression der Gallengänge mit konsekutiver Cholestase sowie die zur Therapie der Tumorerkrankung erfolgten Eingriffe eine große Rolle. Eine Gallengangskompression und somit eine mutmaßlich biliäre Ätiologie des Leberabszesses lag bei 34,8 % aller Patienten und bei 63,6 % der Tumorpatienten vor. Eine Cholestase durch hepatopankreatobiliäre Tumoren begünstigt die Keimaszension und Proliferation gramnegativer Bakterien und führt so zu einer obstruktiven Cholangitis (145). Bei fehlender Dekompression der obstruktiven eitrigen Cholangitis wird die Entwicklung von Leberabszessen als unvermeidliche Konsequenz angesehen (53, 203).

Zur Therapie der Tumorerkrankungen wurden bei den meisten Patienten Therapiemodalitäten eingesetzt, die bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung von PLA sind, wie TACE, RFA, Lebertransplantation, Operationen am biliären System und Chemotherapie (100, 119, 126).

Die große Bedeutung der Tumorerkrankungen und ihrer Therapien in dieser Studie lässt vermuten, dass diese als Risikofaktor für PLA möglicherweise unterschätzt werden.

5.1.1.4 Interventionen vor PLA

In der Analyse von Mezhir et al. findet man eine vergleichbar hohe Rate an Patienten, die eine ERCP oder PTC vor Entwicklung des PLA erhalten hatte wie in der vorliegenden Arbeit in Kapitel 4.1.2 beschrieben (136). Sonst werden Leberabszesse in der Literatur als seltene Komplikation nach ERCP beschrieben (46, 122), obwohl der Eingriff als unabhängiger Risikofaktor gilt (184). Infolge der Instrumentation und der Injektion von Kontrastmittel während der ERCP entsteht in 6,4 % der Patienten eine Bakteriämie. Laut Engler et al. ist eine bakterielle Kontamination der Gallenwege bei der ERCP „unvermeidlich“ (57). Eine Post-ERCP-Cholangitis oder -Sepsis tritt dann in 1,1 % der Fälle auf. Bei einer Gallengangskompression durch Tumore oder bei einer Obstruktion durch eine Choledocholithiasis ist das Risiko für eine Cholangiosepsis besonders hoch (20, 143). Pathophysiologisch kann somit die Gallengangskompression durch maligne Tumoren und die darauffolgende ERCP als wichtiger Mechanismus für die Entstehung von PLA angenommen werden.

Eine antibiotische Prophylaxe periinterventionell ist bei der ERCP, ebenso wie oben für TACE und RFA gezeigt, kontrovers. Der klinische Nutzen zur Prävention von Sepsis und Cholangitis ist nicht hinreichend belegt (73, 85, 149).

In der vorliegenden Arbeit wird zum ersten Mal über TIPS als mögliche mit einem Leberabszess assoziierte Intervention berichtet. Die Anlage eines TIPS erfolgt zur

Reduktion einer portalen Hypertension und ihrer Komplikationen. Über einen transjugulären Zugang wird ein intrahepatischer selbstexpandierender Metallstent eingesetzt, der dann das portalvenöse mit dem zentralvenösen System verbindet (9). Die Rate infektiöser Komplikationen nach TIPS liegt im einstelligen Prozentbereich. Diese können periprozedural oder auch noch Monate bis Jahre später auftreten. Sie äußern sich mit Fieber und persistenter Bakteriämie (9, 48). Infektiöse Komplikationen können mit einer Stentokklusion durch thrombotisches Material einhergehen (71). Eine Obstruktion von Gallengängen und die Entwicklung einer fokalen sekundär sklerosierenden Cholangitis sind als Komplikation eines TIPS beschrieben (54). Bei biliärer Obstruktion mit Cholestase und bakterieller Infektion des Stents könnte eine Kontamination der Gallenwege mit Bakterien und nachfolgende Abszessbildung denkbar sein. In einer Untersuchung zu Komplikationen einer TIPS-Anlage beschrieben Bettinger et al. jedoch keine Abszesse als Frühkomplikation (19). Um die Frage zur Assoziation zwischen TIPS-Anlagen und dem Auftreten von PLAs eindeutig beantworten zu können, bedarf es weiterer Untersuchungen.

5.1.1.5 Immunsuppression

Die Prävalenz einer Immunsuppression in den wenigen Analysen, die über Patienten mit Immunsuppression und PLA berichten, ist mit 8-17 % niedriger als in dieser Arbeit (14, 17, 141, 166). Wie lange die Immunsuppression bereits erfolgte, wurde nicht festgehalten. Immunsupprimierte Patienten haben ein höheres Risiko für bakterielle Infektionen und zeigen sich dann mit atypischer Präsentation (49). Beispielsweise beschrieben Branum et al. die Entwicklung von diffusen Mikroabszessen bei immundefizienten Patienten. Diese Mikroabszesse waren einer interventionellen Therapie nicht zugänglich (24). Als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von PLA konnte die Immunsuppression bislang nicht bestätigt werden (141, 166).

5.1.2 Erregerspektrum

Die in Kapitel 4.3.2.1 und 4.3.2.2 vorgestellten Ergebnisse zum Erregerspektrum entsprechen den in der Literatur publizierten Daten für die Rate des Keimnachweises und polymikrobieller PLA (25, 32, 94, 134, 141, 155, 163). Im Vergleich der Erregerspektren in Tabelle 5.1 lässt sich feststellen, dass die von uns erhobene Häufigkeit der Erreger an einem deutschen universitären Zentrum sich weitgehend mit der Analyse von Mücke et al. deckt (141).

	D*, 2019 (Eigenes Patientenkollektiv)	D, 2017 (141)	Spanien, 2017 (152)	GB**, 1998 (25)	Kanada, 2004 (94)	USA, 1996 (163)	Taiwan, 2008 (35)	China, 2016 (125)
Grampositiv								
<i>S. aureus</i>	0,4 %	2 %		3 %	4 %	6 %	1 %	13 %
KNS	3 %	10 %						
SAG	11 %		13 %	5 %	28 %		3 %	
andere Streptokokken	3 %	6 %	4 %	7 %		11 %	1 %	8 %
<i>Enterococcus spp.</i>	29 %	29 %	5 %	7 %	5 %	8 %	1 %	7 %
Gramnegativ								
<i>E. coli</i>	10 %	17 %	16 %	10 %	10 %	19 %	13 %	29 %
<i>Klebsiella spp.</i>	10 %	11 %	11 %	4 %		15 %	64 %	54 %
andere <i>Enterobacteriaceae</i>	9 %	10 %	3 %	4 %			7 %	15 %
<i>Pseudomonas spp.</i>	2 %	4 %	3 %	2 %		6 %	2 %	5 %
Anaerobier	10 %	4 %	6 %	44%	13 %	20 %	5 %	
<i>Candida spp.</i>	10 %	16 %	1 %		2 %		1 %	
steril	17 %	7 %	32%		11 %	21 %	5 %	

Tabelle 5.1. **Vergleich der Keimspektren in verschiedenen Studien mit der eigenen Analyse.** *D: Deutschland, ** GB: Großbritannien.

Im oben zu sehenden tabellarischen Vergleich der Keimspektren werden nochmals die Unterschiede bei PLA zwischen Asien und der westlichen Welt deutlich. In den Analysen aus China und Taiwan sind Klebsiellen die mit Abstand am häufigsten nachgewiesenen Pathogene. Hingegen machen Klebsiellen, wie in diesem Patientenkollektiv, in Europa und Nordamerika nur ca. 10 % der Pathogene aus (25, 35, 94, 125, 141, 152, 163). Dies sollte beim Vergleich der Studien zu PLA beachtet werden.

5.1.2.1 Enterokokken

Besonders auffällig ist der Anteil an Enterokokken von jeweils 29 % als häufigstes nachgewiesenes Pathogen in der eigenen Kohorte und bei Mücke et al. Deren Häufigkeit liegt in den Arbeiten aus Spanien, Großbritannien, Nordamerika und Asien bei unter 8 % (25, 35, 94, 125, 141, 152, 163). Enterokokken werden eigentlich als Pathogene mit geringer Virulenz betrachtet, die den GIT kolonisieren können (87). Sie spielen zunehmend eine Rolle als opportunistische Erreger bei schwerkranken Patienten und bei nosokomialen Infektionen (84, 172). Mücke et al. erklären die hohe Nachweisrate von Enterokokken bei PLA unter anderem mit deren Assoziation mit Cholangitiden nach Eingriffen am biliären System (141). Ein Erklärungsansatz für die Häufigkeit von Enterokokken im vorliegenden Patientenkollektiv könnten somit die hohe Rate an ERCPs vor der Entstehung des Leberabzesses und an immunsupprimierten Patienten sein. Bei Mezhir et al. waren Enterokokken ebenfalls häufige Erreger (22 %). Ätiologisch waren in deren Untersuchung ein Großteil der PLA auf eine maligne Erkrankung mit biliärer Pathologie zurückzuführen (136). Dies könnte ebenfalls ein Faktor im vorliegenden Kollektiv sein. In Deutschland sollten daher Enterokokken als wichtige Erreger von PLA bei der Auswahl der empirischen antibiotischen Therapie mit berücksichtigt werden. Weiterhin ist hierbei die Beachtung der Resistenzsituation von großer Relevanz.

Enterokokken sind intrinsisch bereits unter anderem gegen Penicillin G, Cephalosporine sowie Aminoglykoside (Low-Level) resistent; auch Fluorchinolone zeigen keine ausreichende Wirksamkeit bei intraabdominellen Infektionen (22, 77, 98). Hollenbeck et al. betonen die Differenzierung zwischen *E. faecium* und *E. faecalis*, da diese unterschiedliche Suszeptibilitätsprofile haben (77). Zunehmende erworbene Resistenzen gegen Betalaktame, Glykopeptide wie Vancomycin, und High-Level-Resistenzen gegen Aminoglykoside werden vor allem bei *E. faecium* beschrieben. Die empirische Standardtherapie für eine Abdeckung von Enterokokken besteht aus Ampicillin (bei schweren Infektionen in einer synergistischen Kombination mit einem Aminoglykosid), aus Piperacillin-Tazobactam oder aus Vancomycin (22, 77, 98, 172). In der vorliegenden Analyse zeigten sich signifikante Raten von Resistenzen: 77 % der Enterokokken waren gegen Penicilline resistent, 24 % gegen BLI, 44 % gegen Carbapeneme und 12 % waren Vancomycin-resistente Stämme. 4,4 % ($n=8$) der Patienten waren somit von einer Infektion mit VRE betroffen. Eine Schwäche der Studie ist hier allerdings, dass bei den Suszeptibilitätsprofilen keine Unterscheidung zwischen *E. faecium* und *E. faecalis* getroffen wurde. Außerdem wurden Resistenzen gegen Aminopenicilline nicht separat erfasst, sondern unter Penicillinen gruppiert, so dass nicht differenziert werden kann, inwiefern Ampicillin im vorliegenden Kollektiv wirksam wäre. Bei Mücke et al. lagen die

Resistenzraten höher, beispielsweise waren 40 % der Enterokokken resistent gegen Vancomycin.

5.1.2.2 *Streptokokken der Anginosus-Gruppe*

Zu SAG als Erreger von PLA existieren unterschiedliche Angaben in der Literatur, wie in dem tabellarischen Vergleich oben zu sehen ist. In zwei Analysen aus Nordamerika werden sie unter den häufigsten Pathogene angegeben (32, 94). Andere geben SAG gar nicht als separate Entität an (141, 163). Eventuell liegt das an der uneinheitlichen Klassifizierung, da SAG ein unterschiedliches Hämolyseverhalten zeigen. Teilweise werden sie den Viridans-Streptokokken zugeordnet, teilweise aber auch beta-hämolysierenden Streptokokken (59). In zukünftigen Studien würde es Sinn machen, diese häufigen Erreger von PLA separat zu klassifizieren, um so die Vergleichbarkeit herzustellen.

5.1.2.3 *Anaerobier*

In dieser Studie waren 10 % der nachgewiesenen Keime im Abszessesekret Anaerobier. Die Angaben zum Anteil an anaeroben Bakterien bei PLA reichen von 3 bis 48 % (25, 32, 35, 94, 141, 152, 163, 180). Möglicherweise wird die Häufigkeit von Anaerobiern in vielen Studien unterschätzt, da die mikrobiologische Diagnostik schwierig ist. Verbesserte Nachweismethoden wurden womöglich in den retrospektiven Studien noch nicht angewandt (32, 137). Eventuell werden anaerobe Kulturen auch gar nicht angelegt, da Anaerobier nicht als relevante Keime eingestuft werden. Sie zeigen nämlich, bis auf *Clostridium spp.*, eine geringe Pathogenität (87). Deshalb werden sie meist nicht primär als Ziel der empirischen antibiotischen Therapie betrachtet. Ausnahmen bilden schwer erkrankte Patienten beziehungsweise solche mit einer erhöhten Suszeptibilität für Infektionen. Dann spielt besonders *Bacteroides fragilis* eine Rolle bei Mischinfektionen mit *E. coli* oder Klebsiellen (87). Am Universitätsklinikum Freiburg erhielten 40,3 % der Patienten BLI und 33,1 % der Patienten Metronidazol. Dies waren die am häufigsten eingesetzten empirischen Antibiotika, sodass Anaerobier bei einem Großteil der Patienten abgedeckt waren. Weiterführende Untersuchungen zur pathogenetischen Relevanz von Anaerobiern bei PLA wären von Interesse, insbesondere um die Notwendigkeit einer kalkulierten initialen antibiotischen Therapie mit Abdeckung des anaeroben Spektrums zu evaluieren.

5.1.2.4 *Candida spp.*

Auffällig ist weiterhin die Nachweishäufigkeit von Pilzen, im Speziellen *Candida spp.*, in dieser Analyse und bei Mücke et al. von 10 % bzw. 16 %. Die Häufigkeiten in anderen Kollektiven lagen bei unter 2 % oder wurden gar nicht erhoben (25, 35, 94, 125, 141, 152,

163). Auch beim nicht-neutropenischen Patienten kommt *Candida spp.* als Erreger einer Sepsis infrage (22). In Fallberichten wird *Candida spp.* bei Immunkompetenten als Auslöser von PLA beschrieben (74, 135). In diesem Kollektiv wurde *Candida spp.* in 25 Fällen im Abszesssekret nachgewiesen, Candidämien traten in 3 Fällen auf. Die klinische Signifikanz des Nachweises im Abszesssekret ist jedoch bei fehlender Fungämie unklar, da *Candida spp.* auch das biliäre System nach vorangegangenen Eingriffen asymptomatisch kolonisieren kann (157).

5.1.2.5 Vergleich der Blut- und Abszesskulturen

Die in Kapitel 4.3.2.3 vorgestellten Ergebnisse zum Vergleich der Resultate der Blut- und Abszesskulturen stehen in Einklang mit früheren Untersuchungen, insbesondere bezüglich des Nachweises unterschiedlicher Keime in beiden Medien und der größeren Diversität an Mikroorganismen in der Abszesskultur (32, 155, 163). Deshalb gilt die Empfehlung, immer sowohl Blut- als auch Abszesskulturen abzunehmen sowie eine Gramfärbung des Abszesssekretes anzufertigen, um möglichst viele der abzudeckenden Pathogene zu erfassen. Ergebnisse der Blutkultur und des Grampräparates können in der Auswahl der antibiotischen Therapie behilflich sein, wenn das Resultat der Abszesskultur noch nicht vorliegt. Die Ergebnisse von Blut- und Abszesskultur ergeben gemeinsam die Gesamtheit der Pathogene des PLA (32).

5.1.3 Therapieregime

5.1.3.1 ERCP

In der vorliegenden Arbeit wurde die ERCP als therapeutische Möglichkeit bei PLA eingesetzt (siehe Kapitel 4.4.1.1). Die ERCP wird als zusätzliche Therapieoption zur perkutanen Drainage bei biliären Pathologien wie Gallensteinleiden oder Obstruktionen durch maligne Tumoren gesehen (141, 164, 165). Von vielen Autoren wurden therapeutisch durchgeführte ERCPs jedoch nicht erfasst (78, 108, 136, 166, 171). Bei ausgewählten Patienten kann die vollständige Therapie des Leberabszesses mittels ERCP und Drainage über eine nasobiliäre Sonde oder über eine Gallengangsendoprothese ins Duodenum erfolgen, ohne die Notwendigkeit einer perkutanen Intervention (26, 60, 165). Im eigenen Kollektiv wurde bei 33 Patienten (18,2 %) eine alleinige endoskopische Therapie ohne PCD oder PNA vorgenommen. Bei anderen Patienten kann die endoskopische Drainage zusätzlich zur perkutanen durch Beseitigung eines Galleabflusshindernisses zur Therapie des PLA beitragen (103, 106). Besonders bei Gallefisteln und bei einer Kommunikation des Abszesses mit den Gallenwegen ist die ERCP als Therapiemethode indiziert (30, 106). Wie bereits oben diskutiert, waren in der vorliegenden Fallserie interventionelle Eingriffe,

darunter vor allem die ERCP, und eine Gallengangsobstruktion durch maligne Tumoren ätiologisch von großer Bedeutung. Ein Zusammenhang zwischen dem hohen Anteil an PLA mit mutmaßlich biliärer Ätiologie und dem Einsatz der ERCP als Therapieoption scheint nahezuliegen. Bei PLA mit biliärer Ätiologie sollte eine ERCP somit als alleinige oder zusätzliche Therapiemethode erwogen werden.

Allerdings wurde nur bei 45 % der Patienten mit ERCP eine Kompression der Gallengänge mit Cholestase durch ein Malignom dokumentiert. Die übrigen Patienten könnten eventuell ein benignes Abflusshindernis wie einen Gallenstein oder Strikturen durch vorangegangene Eingriffe gehabt haben, oder die Cholestase wurde durch die Bildgebung nicht erfasst. Es ist auch möglich, dass aufgrund des retrospektiven Designs der Studie nicht alle Patienten, bei denen eine Cholestase vorlag, erfasst wurden.

5.1.3.2 Abszessdrainage

Bezüglich der Abszessdrainage und den in Abbildung 4.7 beschriebenen Komplikationen wurde in dieser Untersuchung nicht zwischen der PNA und der PCD differenziert. Generell gelten beide als sichere und komplikationsarme Verfahren (156, 202). Die Komplikationsrate im vorliegenden Kollektiv von 13,2 % erscheint hoch im Vergleich zu sonst nur vereinzelt oder gar keinen berichteten Komplikationen (12, 52, 65, 67, 70, 156, 192, 198). Tan et al. hingegen geben die Komplikationsrate bei PCD mit 30,5 % an, wobei hierunter auch Patienten mit allgemeinen Komplikationen wie Pneumonie oder akutem Nierenversagen fallen. An spezifischen, mit der Abszessdrainage assoziierten Komplikation werden Peritonitis, Dislokation, Katheterblockade, Pleuraempyem und Fistelbildung angegeben (179). Bei Pang et al. erlitten 9,5 % der Patienten Komplikationen in Verbindung mit der Abszessdrainage, darunter eine Abszessruptur in den Pleuraspalt, Blutungen, Gallefisteln und ein subkapsuläres Hämatom (150). Diese ähneln den in der vorliegenden Kohorte aufgezeichneten Komplikationen.

5.1.3.3 Antibiotische Therapie

Richtet man sich nach den Empfehlungen der S2k-Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen zur Therapie einer Sepsis bei unbekanntem Erreger mit Fokus in den Gallenwegen, wird als kalkulierte initiale Antibiotikatherapie Piperacillin-Tazobactam, ein Fluorchinolon oder Dritt-Generations-Cephalosporin in Kombination mit einem Aminopenicillin oder ein Carbapenem empfohlen, bei septischem Schock zusätzlich Tigecyclin. Bei einem Fokus im Bereich des Darms wird die Kombination mit einem Aminopenicillin durch eine Kombination mit Metronidazol ersetzt (22). Die auf der Expertenmeinung von Lübbert et al. gegründete Empfehlung zur empirischen Therapie bei PLA beinhaltet Piperacillin-Tazobactam oder eine

Kombinationstherapie aus Ceftriaxon und Metronidazol (124). In Tabelle 5.2 ist eine Gegenüberstellung dieser Empfehlungen mit der tatsächlich durchgeführten Antibiotikatherapie aufgelistet.

Antibiotische Therapie	Leitlinienempfehlung	Expertenmeinung
Piperacillin-Tazobactam (13,3 %)	empfohlen	empfohlen
Gyrasehemmer (11,6 %)	in Kombination mit Aminopenicillin oder Metronidazol empfohlen	
Ceftriaxon + Metronidazol (10,5 %)	für Fokus im Bereich des Darms empfohlen	empfohlen
Ceftriaxon + Ampicillin/Sulbactam (0,6 %)	empfohlen	
Ciprofloxacin + Ampicillin/Sulbactam (0,6 %)	empfohlen	
Ciprofloxacin + Metronidazol (5,5 %)	für Fokus im Bereich des Darms empfohlen	
Carbapenem (5,5 %)	empfohlen	

Tabelle 5.2. **Gegenüberstellung Empfehlungen zur initialen antibiotischen Therapie und der durchgeführten Therapie.** Leitlinienempfehlung der S2k-Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen zur Therapie einer Sepsis bei unbekanntem Erreger mit Fokus in den Gallenwegen oder im Darm (22), Expertenmeinung von Lübbert et al. (124) zur initialen Therapie bei PLA.

Aus diesem Vergleich wird ersichtlich, dass nur ca. 36 % der Patienten leitliniengerecht behandelt wurden, beziehungsweise 23,8 % nach der Expertenempfehlung. Die initiale Therapie war insgesamt uneinheitlich. Ein Grund ist das retrospektive Design, das lediglich im Nachhinein erfasst, welche Therapie erfolgt ist. Die Evidenz bezüglich der antibiotischen Therapie von PLA ist gering und dem behandelnden Arzt obliegt die individuelle Auswahl der Antibiotika. Die angeführte Leitlinie bezieht sich zudem nicht spezifisch auf die Behandlung von Leberabszessen, sondern einer Sepsis mit Fokus im Bereich der Gallenwege bzw. Darm. Wie oben bereits erwähnt, ist dieser Fokus bei vielen der eigenen Patienten zutreffend, allerdings nicht bei allen. Bei weniger schwer erkrankten Patienten lässt sich eventuell ein schmaleres Spektrum in der empirischen Therapie rechtfertigen.

Wenn man die empirische antibiotische Therapie nach späterem Keimnachweis von Enterokokken betrachtet, erhielten in der Arbeit von Mücke et al. 35 % der Patienten primär keine adäquate antibiotische Therapie (141). Dies konnte auch in unseren Analysen bestätigt werden. 38 % der Patienten, bei denen später ein Nachweis von Enterokokken erfolgte, wurden inadäquat mit Fluorchinolonen, Cephalosporinen oder Penicillinen

behandelt, welche nicht ausreichend wirksam sind. Passend dazu wurde bei 91 % der Patienten mit Enterokokkennachweis das Antibiotikum im Verlauf umgestellt bzw. erweitert. Die in der Expertenmeinung von Lübbert et al. vorgeschlagene empirische Therapie mit einem Dritt-Generations-Cephalosporin in Kombination mit Metronidazol deckt Enterokokken nicht ab. Alternativ wird Piperacillin/Tazobactam empfohlen, was eine gute Wirksamkeit gegen Enterokokken zeigt (124, 148). Resistenzen gegen BLI können jedoch, in dieser Studie in 24 %, auftreten. Mücke et al. haben deshalb für die empirische Therapie septischer Patienten eine Kombination aus einem Carbapenem und Teicoplanin vorgeschlagen, um auch resistente Erreger zu erfassen (141).

Aufgrund der niedrigen Inzidenz von VRE unter dem Gesamtkollektiv der eigenen Patienten und der abweichenden Empfehlung der bereits zitierten S2k-Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen ist die Empfehlung von Mücke et al. zu hinterfragen (22, 141). Auch die amerikanische Leitlinie empfiehlt eine empirische Therapie, die VRE abdeckt, nur bei ausgewählten Hochrisikopatienten, z.B. bei Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation mit einer Gallenwegsinfektion (172).

Eine antimykotische Therapie wird bei Nachweis aus intraabdominellen Kulturen oder Fungämie empfohlen (172).

5.1.4 Intensivaufenthalt und Indexmortalität

5.1.4.1 Intensivaufenthalt

Der mit Abstand häufigste Aufnahmegrund bei Patienten, die auf die Intensivstation aufgenommen werden mussten, war ein septischer Schock. Ein septischer Schock liegt bei Patienten mit einer Sepsis vor, wenn sie trotz adäquater Volumentherapie unter persistierender Hypotension leiden und Vasopressoren benötigen, um einen MAD ≥ 65 mmHg zu halten und wenn sie ein Serumlaktat > 2 mmol/l aufweisen. Diese Patienten haben eine Krankenhausmortalität von über 40 % (168). Die Häufigkeit eines septischen Schocks von 15,4 % stimmt mit der in der Literatur angegebenen von 6 -18 % überein (7, 38, 39, 160). Ein septischer Schock ist assoziiert mit einem schlechteren Outcome bei PLA, was mit der hohen Krankenhausmortalität bei septischem Schock in Einklang steht (7, 160).

5.1.4.2 Indexmortalität

Die Indexmortalität lag in dieser Analyse mit 21,5 % höher als die Raten zwischen 2,5 % und 15 %, die in der Literatur angegeben werden (89, 94, 102, 134, 155). Die vergleichbare Analyse von Mücke et al. hatte mit 16,3 %, nur eine etwas geringere Mortalitätsrate (141). Einschränkend ist allerdings zu sagen, dass die Mortalität nicht einheitlich als

Indexmortalität angegeben wird, sondern teilweise als 30-Tage-Mortalität (89) oder als Gesamtmortalität (155), was die Vergleichbarkeit erschwert.

Unter den verstorbenen Patienten fand sich mit 47,5 % ein hoher Anteil an Patienten mit hepatopankreatobiliären Tumoren. Bezüglich des Vorhandenseins eines malignen Tumors zeigte sich in dieser Arbeit kein Unterschied zwischen Patienten, die während des Indexaufenthalts verstarben und solchen, die überlebten, im Spezifischen auch nicht bezüglich des Vorliegens eines HCCs oder hepatischer Metastasen. Jedoch unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant im Hinblick auf das Vorliegen von pankreatobiliären Tumoren (41,0 % vs. 22,5 %; $p=0,025$). Yeh et al. zeigten, dass Patienten mit Tumoren der Leber, des Pankreas oder des biliären Systems im Vergleich zu Patienten mit anderen Malignomen eine Indexmortalität von 28 % vs. 10 % bei PLA haben. Patienten mit einer malignen Erkrankung hatten in ihrer Analyse jedoch eine doppelt so hohe Mortalität bei PLA wie Patienten ohne Malignome (171, 196). Die Arbeit von Chen et al., mit einer Mortalitätsrate von 26,4 %, führt diese auf die hohe Anzahl zugrunde liegender maligner Erkrankungen zurück (36). Bei Mezhir et al. lag die Indexmortalität bei 29 %, wobei bei mehr als der Hälfte der verstorbenen Patienten die Todesursache die fortschreitende maligne Tumorerkrankung mit bei einliegender Drainage kontrolliertem Leberabszess war. Die übrigen Patienten verstarben an einer unkontrollierten Sepsis (136). Eine zugrunde liegende maligne Erkrankung wird auch in weiteren Analysen als unabhängiger prognostischer Faktor beschrieben (36, 102, 141, 182).

Es lässt sich schließen, dass die höhere Indexmortalität im Wesentlichen auf die hohe Anzahl an Patienten mit pankreatobiliären Tumoren zurückzuführen ist. Zudem könnte die oben diskutierte hohe Prävalenz der Leberzirrhose im vorliegenden Patientenkollektiv dazu beitragen.

Zwar wurden keine Daten zum Langzeitüberleben erhoben, aber die Indexmortalität von 21,5 % macht deutlich, dass Leberabszesse eine ernstzunehmende Erkrankung sind. Prognostische Faktoren müssen evaluiert werden, um Patienten mit erhöhtem Risiko frühzeitig zu identifizieren und entsprechend zu behandeln.

5.1.4.3 Prognostische Faktoren

Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei PLA mit steigendem Alter wird von einigen Autoren beschrieben (34, 134, 182), während andere, wie die vorliegende Analyse, keinen Zusammenhang feststellen konnten (44). Auch für eine Immunsuppression als Risikofaktor existieren widersprüchliche Ergebnisse (24, 141, 166). Das Vorliegen multipler Leberabszesse als unabhängiger prädiktiver Faktor für Mortalität hingegen ist in der Literatur gut belegt und konnte im multivariaten logistischen Regressionsmodell (Tabelle 4.16) bestätigt werden (7, 36, 102).

Eine Kompression der Gallengänge als Risikofaktor für Mortalität wurde so noch nicht beschrieben, allerdings ein hoher Bilirubinspiegel beziehungsweise eine biliäre Ätiologie des Leberabszesses (7, 44, 102, 141, 171). Auch in dieser Kohorte war der Gesamtbilirubinspiegel signifikant höher bei Patienten, die verstarben ($7,0 \pm 8,0$ vs. $2,9 \pm 3,7$; $p=0,004$). Ein erhöhter Bilirubinspiegel, vor allem des direkten Bilirubins, kann ein indirekter Hinweis auf eine obstruktive Cholestase durch Gallengangskompression sein (62).

Ein Aufenthalt auf der Intensivstation und ein höherer Charlson-Komorbiditäts-Index erhöhten ebenfalls das Risiko, an einem PLA während des Krankenhausaufenthaltes zu sterben. Mit jedem Punkt im Charlson-Index steigt die kumulative Mortalität an Komorbiditäten schrittweise an. Dies bedeutet, dass Patienten mit 0 Punkten im Index eine geschätzte 10-Jahres-Überlebensrate von 99% haben, während Patienten mit 5 Punkten eine 10-Jahres-Überlebensrate von 21 % haben (31). Der durchschnittliche Wert im Charlson-Index lag bei 3,5 Punkten. 36,5 % der Patienten hatten einen Score von ≥ 5 .

Patienten, die intensivpflichtig werden, sind generell schwerer erkrankt oder leiden unter systemischen Komplikationen. Hauptaufnahmegrund auf die Intensivstation war ein septischer Schock bei 60,9 % der Patienten, was, wie oben beschrieben, als negativer prognostischer Faktor bei PLA etabliert ist (7, 160).

Patienten mit den Risikofaktoren eines hohen Charlson-Index, multifokaler Abszessausbreitung, Gallengangskompression und intensivpflichtigen Patienten sollte daher bei der Behandlung von PLA im klinischen Alltag besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden, um die Mortalität weiter zu senken. Diese Faktoren sind als Prädiktoren für Mortalität bereits bekannt oder stehen mit bekannten Risikofaktoren in Zusammenhang.

5.1.4.4 Erhöhte Indexmortalität bei PPI

Teilergebnisse des folgenden Abschnitts wurden vorab veröffentlicht in : Bettinger D, Martin D, Rieg S, Schultheiss M, Buettner N, Thimme R, Boettler T (2018) Treatment with proton pump inhibitors is associated with increased mortality in patients with pyogenic liver abscess. Aliment Pharmacol Ther 47(6): 801–808.

Die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren erwies sich in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse als unabhängiger prognostischer Faktor, auch nach dem Einbeziehen von Komorbiditäten. 30 % der Patienten, die PPI eingenommen hatten, verstarben. Unter den Patienten ohne PPI-Einnahme verstarben 11,1 %. Nach aktuellem Forschungsstand liegen dazu bislang keine Publikationen vor. Die PPI-Einnahme ist lediglich als prädiktiver Faktor für die Entwicklung eines PLA bekannt (111, 191).

Indikationen für eine Therapie mit PPI stellen GERD, ein Ulcus ventriculi oder duodeni und die Ulkusprophylaxe bei der Einnahme von NSAID dar. Weiterhin werden sie zur Therapie einer Infektion mit *Helicobacter pylori* sowie zur Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms eingesetzt (140). Bei 62,0 % der Patienten lag keine der genannten Indikationen vor. Dennoch wurden die PPI lediglich bei 10 Patienten während des Krankenhausaufenthaltes abgesetzt. Von einer kanadischen Leitlinie wird das Absetzen von PPI nach 4 Wochen bei Patienten ohne klare Indikation für die Langzeittherapie und mit verbesserter Symptomatik empfohlen (63).

Obwohl PPI als sichere Medikamente gelten, existiert zunehmende Evidenz für potentielle Nebenwirkungen durch bakterielle Infektionen. Die PPI-Einnahme wird als Risikofaktor für das Auftreten einer Pneumonie (58, 86, 90), einer spontan-bakteriellen Peritonitis bei Leberzirrhose (13, 45, 50, 189) und einer Gastroenteritis, z.B. durch *Clostridium difficile*, beschrieben (4, 16, 181). PPI blockieren die Säuresekretion im Magen durch Inhibition der H⁺/K⁺-ATPase und erhöhen so den Magen-pH. Dies ermöglicht im Mausmodell die Kolonisation des Kolons mit nosokomialen Erregern wie Klebsiellen oder VRE (175). Auch der obere Magen-Darm-Trakt kann als Folge der PPI-Einnahme mit Bakterien kolonisiert oder sogar überwuchert werden (121). Ein verändertes Mikrobiom des Darms ist die Folge. Im Tiermodell gibt es Hinweise für eine bakterielle Translokation aus dem Darmlumen über die Blutbahn unter anderem in Leber, Milz und mesenteriale Lymphknoten, wenn die Magensäuresekretion medikamentös blockiert wird (15, 51). Pathophysiologisch scheinen verschiedene Mechanismen zudem eine antiinflammatorische Wirkung von PPI zu begründen. In vitro beeinträchtigen PPI die Funktion natürlicher Killerzellen dosisabhängig (10), ebenso wie die phagozytische Aktivität von Neutrophilen (2). Lansoprazol bindet in vitro direkt an Neutrophile und verhindert deren Akkumulation sowie die Bildung von toxischen Sauerstoffspezies, ebenso wie Omeprazol (178, 200). Zudem wird die Adhärenz von Endothelzellen und Neutrophilen durch eine verminderte Expression von Oberflächenmolekülen beeinträchtigt (197). Diese pathophysiologischen Vorgänge der reduzierten Magensäuresekretion, der Kolonisierung des Darms mit potentiell pathogenen Keimen, einer bakteriellen Translokation und die antiinflammatorische Wirkung bei der Einnahme von PPI könnten auch bei der Entstehung von Leberabszessen eine Rolle spielen.

Die Einnahme von PPI wurde bereits bei Patienten mit Leberzirrhose und spontan-bakterieller Peritonitis als ungünstiger prognostischer Faktor beschrieben, auch wenn widersprüchliche Angaben existieren (5, 43, 55, 189). Als Mechanismus für die erhöhte Mortalität bei PLA in der vorliegenden Analyse könnten die beschriebenen antiinflammatorischen Wirkungen von PPI von Bedeutung sein. Eventuell führt die eingeschränkte Funktion der Neutrophilen dann zu einem vermehrten Auftreten einer

schweren Sepsis (18). Hierzu ließ sich in der vorliegenden Patientenkohorte ein Trend beobachten, der aber keine statistische Signifikanz erreichte. Auch die weiteren Todesursachen unterschieden sich nicht signifikant im Vergleich zwischen den Patienten mit und ohne PPI-Einnahme. Weitere immunologische Untersuchungen wären für ein besseres Verständnis von Nutzen (18).

Patienten mit PPI-Einnahme hatten nicht nur eine höhere Indexmortalität, sondern auch eine höhere 90-Tage-Mortalität und ein kürzeres Gesamtüberleben. Allerdings existieren für valide Aussagen zum Gesamtüberleben nicht ausreichend Daten nach der Entlassung der Patienten (18). Im nachgewiesenen Keimspektrum zeigten sich ebenfalls Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. Die PPI-Gruppe zeigte öfter einen Nachweis von *Candida spp.* und von multiresistenten Organismen aus Blutkultur oder Abszesssekret. Auf statistische Signifikanz hin wurden diese Unterschiede nicht untersucht, deshalb können sie ausschließlich Aussagen über Häufigkeiten machen. Eine Arbeit von Cat et al. zeigte jedoch ähnliche Ergebnisse: Patienten mit PPI-Einnahme hatten ein leicht erhöhtes Risiko für eine ambulant erworbene intraabdominelle *Candida*-Infektion (28). Mücke et al. zeigten einen Trend für ein erhöhtes Risiko für einen Enterokokken-PLA bei PPI-Einnahme, allerdings nicht für multiresistente Organismen (141). Ob tatsächlich ein unterschiedliches Keimspektrum des Leberabszesses bei PPI-Einnahme vorliegt und welche Rolle das im Hinblick auf prognostische Faktoren spielt, sollte in prospektiven Studien weiter untersucht werden.

Einschränkend ist zu sagen, dass Patienten, die PPI einnahmen, einen signifikant höheren Charlson-Index hatten, d.h. mehr Komorbiditäten. In der multivariaten Analyse unter Einbeziehung der Komorbiditäten zeigte sich die PPI-Einnahme jedoch immer noch als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns kann aber keine Kausalität bewiesen, sondern nur eine Assoziation hergestellt werden (18). Weiterhin konnte kein dosisabhängiger Effekt gezeigt werden, da die meisten Patienten (72,0 %) eine Dosis von 40 mg/d einnahmen. Die Dauer der PPI-Einnahme vor der Erstdiagnose PLA war schwierig zu erheben, könnte jedoch auch die Indexmortalität beeinflussen. Ebenso wäre es interessant, den Effekt des Absetzens einer PPI-Therapie zu untersuchen. Hierfür ist allerdings die Fallzahl ($n=10$) zu klein (18).

In einer Analyse von Mücke et al. aus Deutschland konnte die PPI-Einnahme nicht als Risikofaktor für Mortalität bestätigt werden (141). Weitere Untersuchungen sind nötig, um die prognostische Bedeutung von PPI bei PLA zu ermitteln. Hier wären insbesondere RCTs von Interesse, da Beobachtungsstudien schädliche Effekte von PPIs zu überschätzen

scheinen, keine kausalen Zusammenhänge herstellen können und mögliche Confounder übersehen werden (5, 105, 187).

Malfertheiner et al. und Vaezi et al. warnen, dass die Diskussion über Risiken der PPI-Behandlung Patienten und Ärzte verunsichern könnte. Sie schlagen eine pragmatische Herangehensweise unter Abwägung der potentiellen Nutzen und der Risiken vor: Patienten mit gesicherter Indikation für eine PPI-Einnahme sollten diese in der niedrigsten effektiven Dosis für einen begrenzten Zeitraum einnehmen. Die Indikation zur Langzeittherapie sollte kritisch gestellt werden und die Patienten müssen regelmäßig hinsichtlich der Nebenwirkungen überwacht werden (128, 187).

5.2 Limitationen

Als Studiendesign wurde eine retrospektive Beobachtungsstudie gewählt, in die 181 Patienten eingeschlossen werden konnten. Diese ist eine der wenigen Studien, die aktuelle Daten zu PLA aus Westeuropa untersucht. Im Vergleich zu ähnlichen Studien schließt sie eine große Patientenzahl ein. Die meisten Studien zu PLA wurden im Zeitraum seit 2001 außerhalb von Europa in den USA, Taiwan und China durchgeführt (68). Eine Übersicht über die in diesem Abschnitt erwähnten Studien ist im Anhang (Tabelle 7.22-Tabelle 7.24) dargestellt.

Eine ähnliche europäische Studie mit 86 Patienten stammt aus Deutschland. Sie wurde 2018 von Mücke et al. publiziert (141), weitere Arbeiten kommen beispielsweise aus Spanien (109 Patienten), Großbritannien (73 Patienten) oder Frankreich (158 Patienten) (23, 159, 164). Zudem existieren Fallberichte aus Europa (95, 139, 153). Somit trägt diese Studie, besonders auch durch die große Patientenzahl, wesentlich zum Erkenntnisgewinn über die klinische Präsentation und Risikofaktoren von PLA in Europa bei.

Die vorliegende Studie ist in die Kategorie der retrospektiven Fallserien einzuordnen. Ein bekannter Nachteil dieses Studiendesigns ist die Stichprobenverzerrung. Da die Universitätsklinik Freiburg ein Zentrum für die Behandlung von HCC ist, kann das Patientenkollektiv dieser Stichprobe dahingehend verzerrt sein. Ein weiterer Nachteil ist mögliches Confounding. Dem wurde versucht mittels Stratifizierung und multivariater Regression zu begegnen.

In einer Analyse über die Forschungsschwerpunkte bei Leberabszessen stellten González-Alcaide et al. fest, dass Fallberichte und Fallserien den Großteil der Literatur zu PLA ausmachen und ähnliche Begrenzungen wie die vorliegende Studie aufweisen (68). Nach einer Arbeit von Anglemyer et al. können Beobachtungsstudien jedoch vergleichbar valide Ergebnisse zu Therapieergebnissen liefern wie RCTs (8).

Die wenigen RCTs zu PLA beschäftigen sich mit dem Vergleich der Therapiemodalitäten PCD und PNA (1, 195, 198, 201). Aktuell existieren nur zwei Metaanalysen (27, 125), vier

große Bevölkerungsstudien (89, 94, 134, 182) und einige nicht-systematische Reviews der vorhandenen Literatur zu PLA (21, 64, 107, 124, 132, 170).

Für eine genauere Analyse der epidemiologischen, klinischen und mikrobiologischen Charakteristika von PLA in Europa müssten weitere große Bevölkerungsstudien, systematische Übersichtsarbeiten und insbesondere Metaanalysen der Literatur durchgeführt werden.

5.3 Fazit und Ausblick

Als größte aktuelle Untersuchung in Deutschland und Westeuropa lässt die dieser Dissertation zugrunde liegende Studie Rückschlüsse auf die Grunderkrankungen bei PLA ziehen. Bekannte Risikofaktoren wie männliches Geschlecht, höheres Alter, Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Eingriffe wie TACE oder ERCP und Medikamenteneinnahme, beispielsweise von Immunsuppressiva und PPI, waren in der Studienpopulation vorhanden und wurden erfasst. Diese Daten geben wichtige Informationen über die besonderen Charakteristika von Leberabszesspatienten in Deutschland.

Einschränkend ist allerdings zu sagen, dass keine Analyse zu prädiktiven Faktoren erfolgte, sondern lediglich Häufigkeiten von Vorerkrankungen und Interventionen beschrieben sind. Ob die jeweilige Grunderkrankung mit der Entwicklung des PLA in Zusammenhang steht, lässt sich so nicht belegen. Hierfür wären weitere Analysen wie eine uni- und multivariate Regression zu prädiktiven Faktoren notwendig, insbesondere im Hinblick auf die oben diskutierten malignen hepatopankreatobiliären Tumorerkrankungen, eine Immunsuppression und Erkrankungen der Magenschleimhaut.

Des Weiteren erfolgte in der vorliegenden Arbeit keine ätiologische Einteilung der Leberabszesse. Somit kann unter anderem auch keine Aussage über die Prävalenz kryptogener PLA getroffen werden. Die Autoren gehen dennoch davon aus, dass bei einer kürzlich stattgehabten Intervention bei 86,2 % der Patienten und dem Vorliegen einer malignen Tumorerkrankung bei 54,7 % der Patienten der Anteil an kryptogenen PLA gering ist. Eine ätiologische Einteilung vorzunehmen wäre bereits für den behandelnden Arzt sinnvoll um den Patienten einer zielgerichteten Diagnostik und Therapie zuzuführen.

Die vorliegende Analyse des Erregerspektrums zeigte Differenzen zu bisher publizierten Erregerspektren - sowohl zu erwarteten unterschiedlichen wie in Asien, aber auch zu Ergebnissen aus den USA und Europa (25, 35, 94, 125, 152, 163). Sie deckt sich jedoch in großen Teilen mit der Untersuchung von Mücke et al. (141) und gibt somit einen Hinweis auf das in Deutschland zu erwartende, spezifische Erregerspektrum bei PLA. Auffällig ist die hohe Nachweisrate von Enterokokken und *Candida spp.* Ob ein Zusammenhang mit

einer Immunsuppression, vorangegangenen Eingriffen am biliären System wie einer ERCP oder einer Gallengangskompression durch maligne Tumore vorhanden ist, könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Die detaillierte Auflistung des Erregerspektrums inklusive der Resistenzen der einzelnen Keime kann sowohl dem behandelnden Arzt bei der Auswahl der antibiotischen Therapie helfen, als auch in weiteren Studien evaluiert und verglichen werden.

Eine Evaluation der initialen empirischen Antibiotikatherapie wies darauf hin, dass zum einen Enterokokken als häufigste Pathogene oft nicht antibiotisch erfasst wurden. Zum anderen entsprach sie bei über 63 % der Patienten weder der Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen zur Therapie einer Sepsis bei unbekanntem Erreger mit Fokus in den Gallenwegen oder im Darm noch der Expertenempfehlung zur empirischen antibiotischen Therapie bei PLA (22, 124). Aufgrund des zu erwartenden Keimspektrums sollten Enterokokken, Enterobakterien inklusive Klebsiellen und *E. coli*, Streptokokken und Anaerobier abgedeckt werden. Die Autoren schlagen daher im Einklang mit oben genannter Leitlinie und unter Beachtung individueller Patientencharakteristika Piperacillin-Tazobactam, ein Fluorchinolon oder Dritt-Generations-Cephalosporin in Kombination mit einem Aminopenicillin oder ein Carbapenem zur empirischen Antibiotikatherapie vor, bei septischem Schock zusätzlich Tigecyclin. Bei einem Fokus im Bereich des Darms wird die Kombination mit einem Aminopenicillin durch eine Kombination mit Metronidazol ersetzt (22). Randomisierte kontrollierte Studien sollten zur Bestätigung dieses Therapieregimes durchgeführt werden. Im nächsten Schritt könnten auf dieser Grundlage Therapieempfehlungen für PLA erarbeitet werden.

In der Therapie der Leberabszesse konnte gezeigt werden, dass die ERCP als alleinige interventionelle Therapie oder unterstützende Option zur Abszessdrainage bei einem Patientenkollektiv mit einem hohen Anteil an biliären Ätiologien eine wichtige Rolle spielt. In einem RCT könnten die Therapieoptionen einer alleinigen ERCP, einer ERCP als Unterstützung zur Abszessdrainage und einer alleinigen Abszessdrainage bei PLA mit biliärer Ätiologie verglichen werden.

Die hohe Indexmortalität von 21,5 % wirft Fragen auf. Der von den Autoren postulierte Zusammenhang mit der Prävalenz von pankreatobiliären Tumoren und Leberzirrhose im Studienkollektiv wurde in der multivariaten Regressionsanalyse nicht untersucht. Dies sollte in einem nächsten Schritt geschehen.

PPI sind bereits als prädiktive Faktoren für PLA beschrieben (111, 191). Mit dieser Arbeit konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass sie auch als prognostische Faktoren bei Patienten mit Leberabszessen eine Rolle spielen (Kapitel 5.1.4.4). Eine PPI-Einnahme erhöht als unabhängiger Risikofaktor die Mortalität bei PLA. Pathophysiologisch könnte die antiinflammatorische Wirkung von PPI mit Beeinträchtigung der Neutrophilenfunktion bedeutsam sein (18). Für ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge wären immunologische Untersuchungen von Nutzen. Beachtet werden müssen auch die durch das retrospektive Design und die kleine Fallzahl bedingten Einschränkungen. Dieses Ergebnis bedarf deshalb einer externen Validierung. Bis dahin sollte den Empfehlungen zur Gabe von PPI gefolgt werden: Sie sollten nur bei gesicherter Indikation in der geringsten effektiven Dosis verabreicht werden (187). Bei Hinweisen auf infektiöse Komplikationen wie einen Leberabszess sollten die Patienten sorgfältig überwacht und schnellstmöglich einer adäquaten Therapie zugeführt werden.

6 Zusammenfassung

Pyogene Leberabszesse sind eine seltene Erkrankung mit einer hohen Mortalität. Sie können iatrogen, maligner, infektiöser oder kryptogener Ätiologie sein. Risikofaktoren sind unter anderem Alter, Diabetes mellitus, maligne gastrointestinale Tumorerkrankungen, biliäre Pathologien und die Einnahme von PPI. Diagnostisch werden bildgebende Verfahren und der mikrobiologische Nachweis des Erregers aus Blut- und Abszesskultur eingesetzt. Die Therapie besteht aus der Gabe von Antibiotika und der interventionellen Abszessdrainage. Verschiedene prognostische Faktoren wurden bereits identifiziert.

Aus Deutschland und Westeuropa existieren nur wenige Daten zum klinischen Verlauf und zu prognostischen Faktoren. Ziel dieser Untersuchung war die Analyse der Patienten mit einem pyogenen Leberabszess in Hinblick auf Risikofaktoren, Erregerspektrum und Therapieregime sowie die Evaluation prognostischer Faktoren.

Es erfolgte die retrospektive Auswertung der Daten von 181 Patienten, die im Zeitraum zwischen 2001 und 2016 aufgrund eines Leberabszesses in der Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, behandelt wurden. Die Patientendokumentation wurde hinsichtlich klinischer, mikrobiologischer, radiologischer und therapeutischer Aspekte untersucht. Der primäre Endpunkt war die Indexmortalität. In einem uni- und multivariaten logistischen Regressionsmodell wurden prognostische Faktoren analysiert.

Von 181 Patienten hatten 99 (54,7 %) eine Neoplasie, vor allem des hepatopankreatobiliären Systems. 100 Patienten (55,2 %) nahmen PPI ein. Im Abszesssekret wurden am häufigsten Enterokokken (28,6 %), SAG (11,0 %), *E. coli* (10,2 %), *Candida spp.* (10,2 %), Anaerobier (9,8 %) und Klebsiellen (9,8 %) nachgewiesen. Bei 36 Patienten (19,9 %) wurden die gleichen Pathogene aus Blut- und Abszesskultur isoliert. Bei 66,9 % der Patienten wurde zur Therapie des PLA eine Abszessdrainage durchgeführt, bei 43,1 % eine ERCP zur Sicherung des Galleabflusses. Die empirische Antibiotikatherapie bestand am häufigsten aus Ceftriaxon in Kombination mit Metronidazol, einem Gyrasehemmer oder Piperacillin-Tazobactam. Die Indexmortalität betrug 21,5 %. Als unabhängige prognostische Faktoren in der multivariaten logistischen Regression zeigten sich eine multifokale Abszessausbreitung ($p=0,040$), eine Gallengangskompression ($p=0,028$), ein Intensivaufenthalt ($p=0,002$), ein höherer Wert im Charlson-Index ($p<0,001$) und die Einnahme von PPI ($p=0,039$). Patienten, die PPI einnahmen, hatten im Vergleich zu denen ohne PPI-Einnahme eine erhöhte Mortalität von 30,0 % versus 11,1 % ($p=0,003$). Diese Studie gibt mit der hohen Anzahl an Tumorerkrankungen in der Vorgeschichte und Enterokokken als häufigstem Erreger wichtige Einblicke zu PLA in Deutschland. Die Einnahme von PPI als prognostischer Faktor muss noch in weiteren Analysen bestätigt werden.

7 Anhang

Details zur immunsuppressiven Therapie

Gründe für eine Immunsuppression

Grund der Immunsuppression	<i>n</i>	%
LTx	20	48,8
Lymphom	1	2,4
Unklare rheumatische Erkrankung	1	2,4
Zustand nach Stammzelltransplantation	1	2,4
Rheumatoide Arthritis	2	4,9
CED	5	12,2
Morbus Ormond	1	2,4
Polymyalgia rheumatica	1	2,4
CREST*-Syndrom	1	2,4
HIV	1	2,4
COPD** (unter Steroid)	1	2,4
Vaskulitis	3	7,3
Arthrose	1	2,4
Autoimmunhepatitis	1	2,4
Unbekannt	1	2,4

Tabelle 7.1 **Detaillierte Auflistung der Gründe für eine Immunsuppression.** *n*=41. *CREST: Calcinosis cutis, Raynaud-Syndrom, Esophageal Dysfunction, Sklerodaktylie, Teleangiektasien, **COPD: Chronic obstructive pulmonary disease.

Verwendete Immunsuppressiva

Verwendete Immunsuppressiva	<i>n</i>	%
Calcineurin-Inhibitor (Ciclosporin/Tacrolimus) + mTOR*-Inhibitor + Steroid	1	2,5
Calcineurin-Inhibitor + MMF + Steroid	7	17,5
Steroid	12	30,0
Rituximab + Cyclophosphamid	1	2,5
Calcineurin-Inhibitor	5	12,5
Calcineurin-Inhibitor + MMF	3	7,5
mTOR-Inhibitor + MMF	2	5,0
Etanercept + Steroid	1	2,5

Azathioprin + Infliximab + Steroid	1	2,5
Azathioprin + Steroid	4	10
Methotrexat + Steroid	1	2,5
Mesalazin	1	2,5
mTOR-Inhibitor + Steroid	1	2,5

Tabelle 7.2. **Detaillierte Auflistung der verwendeten Immunsuppressiva.** $n=40$. 1 Patient hatte HIV und nahm keine exogene Immunsuppression ein. *mTOR: molecular target of Rapamycin.

Charlson-Komorbiditäts-Index

Erkrankung	Bewertung	Punkte
Herzinfarkt ¹	1	
Herzinsuffizienz ²	1	
periphere arterielle Verschlusskrankheit ³	1	
cerebrovaskuläre Erkrankungen ⁴	1	
Demenz ⁵	1	
Chronische Lungenerkrankung ⁶	1	
Kollagenose ⁷	1	
Ulkuskrankheit ⁸	1	
Leichte Lebererkrankung ⁹	1	
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden) ¹⁰	1	
Hemiplegie	2	
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung ¹¹	2	
Diabetes mellitus mit Endorganschäden ¹²	2	
Tumorerkrankung ¹³	2	
Leukämie ¹⁴	2	
Lymphom ¹⁵	2	
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung ¹⁶	3	
Metastasierter solider Tumor	6	
AIDS	6	
Summe		

¹ Patienten mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenem Herzinfarkt

² Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierte Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie

³ Patienten mit claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellem Verschluss oder Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysma >6cm

⁴ Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegenden Residuen

⁵ Patienten mit chronischem kognitiven Defizit

⁶ Patienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma)

⁷ Polymyalgie rheumatica, Lupus erythematoses, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis

⁸ Patienten die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden

⁹ Leberzirrhose ohne portale Hypertonie

¹⁰ Patienten mit Diab. mell. und medikamentöser Therapie

¹¹ Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3mg/dl

¹² oder zurückliegender Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose

¹³ Sämtliche solide Tumore ohne Metastasenachweis innerhalb der letzten fünf Jahre

¹⁴ Akute und chronische Leukosen

¹⁵ Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom

¹⁶ Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese

Abbildung 7.1. **Charlson-Komorbiditäts-Index.** aus <https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/wissensdatenbank/geriatriische-onkologie/CharlsonKomorbidittsindex.pdf> (05.02.2019)

Lokalisation der Leberabszesse

Lokalisation der Leberabszesse	n	%
Segment II	11	6,7
Segment III	5	3,0
Segment IV	8	4,9
Segment V	4	2,4
Segment VI	11	6,7
Segment VII	12	7,3
Segment VIII	10	6,1
In mehreren Segmenten	103	62,8

Tabelle 7.3. **Lokalisation der Leberabszesse.** n=164, bei 17 Patienten fehlten die entsprechenden Daten.

Resistogramme der isolierten Pathogene

Resistenzen der Pathogene in der Blutkultur

Keim	n	%
<i>E. coli</i> n=15		
Penicillin-Resistenz	10	66,7
Cephalosporin-Resistenz	8	53,3
Carbapenem-Resistenz	1	6,7
BLI-Resistenz	8	53,3
Makrolid-Resistenz	2	13,3
Aminoglykosid-Resistenz	7	46,7
Tetracyclin-Resistenz	4	26,7
Gyrasehemmer-Resistenz	6	40,0
Oxazolidinon-Resistenz	0	
Nitroimidazol-Resistenz	0	
Glykopeptid-Resistenz	1	6,7
Andere Resistenzen	9	60,0
Enterokokken n=27		
Penicillin-Resistenz	19	70,4
Cephalosporin-Resistenz	21	77,8
Carbapenem-Resistenz	8	29,6
BLI-Resistenz	7	25,9

Makrolid-Resistenz	9	33,3
Aminiglykosid-Resistenz	10	37,0
Tetracyclin-Resistenz	8	29,6
Gyrasehemmer-Resistenz	15	55,5
Oxazolidinon-Resistent	1	3,7
Nitroimidazol-Resistenz	0	
Glykopeptid-Resistenz	3	11,1
Andere Resistenzen	19	70,4
Koagulase-negative Staphylokokken $n=12$		
Penicillin-Resistenz	11	91,7
Cephalosporin-Resistenz	10	83,3
Carbapenem-Resistenz	8	66,7
BLI-Resistenz	3	25,0
Makrolid-Resistenz	5	41,7
Aminiglykosid-Resistenz	8	66,7
Tetracyclin-Resistenz	6	50,0
Gyrasehemmer-Resistenz	9	75,0
Oxazolidinon-Resistent	0	
Nitroimidazol-Resistenz	0	
Glykopeptid-Resistenz	3	25,0
Andere Resistenzen	9	75,0
Streptokokken $n=12$		
Penicillin-Resistenz	2	16,7
Cephalosporin-Resistenz	0	
Carbapenem-Resistenz	0	
BLI-Resistenz	0	
Makrolid-Resistenz	0	
Aminiglykosid-Resistenz	9	75,0
Tetracyclin-Resistenz	1	8,3
Gyrasehemmer-Resistenz	0	
Oxazolidinon-Resistent	0	
Nitroimidazol-Resistenz	0	
Glykopeptid-Resistenz	0	
Andere Resistenzen	2	16,7
<i>Enterobacter spp.</i> $n=7$		
Penicillin-Resistenz	7	100
Cephalosporin-Resistenz	5	71,4
Carbapenem-Resistenz	0	
BLI-Resistenz	5	71,4
Makrolid-Resistenz	0	

Nitroimidazol	0	0	0	0	0	0	0	0				
Glykopeptid	1	12,5	0	9	12,9	0	0	0				
andere	5	62,5	3	11,1	55	78,6	2	8,3	10	40	4	33,3

Tabelle 7.5. Nachgewiesene Antibiotika-Resistenzen der Keime in der Abszesskultur.

Vergleich der Blut- und Abszesskulturen

Vergleich der Blut- und Abszesskultur bei Isolierung des gleichen Keims

Patient	Keim in Blutkultur	Keim in Abszesskultur
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
17	<i>Raoultella (Klebsiella) ornithinolytica</i>	<i>Enterococcus faecium, Raoultella (Klebsiella) ornithinolytica, Klebsiella oxytoca</i>
18	<i>Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis, E. coli, Klebsiella oxytoca, S. epidermidis, S. haemolyticus</i>	<i>Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Hafnia alvei, Candida albicans</i>
23	<i>Streptococcus adiacens</i>	grampositive Kettenkokken
24	<i>Streptococcus anginosus</i>	<i>Streptococcus anginosus</i>
39	<i>E. faecium, E. coli</i>	<i>E. faecium, E. coli, Candida albicans, Candida glabrata</i>
41	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Candida glabrata, Enterococcus faecium, Enterobacter cloacae</i>
42	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Candida albicans</i>
45	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens</i>
51	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis, Klebsiella oxytoca, Bacteroides spp, Enterococcus faecium</i>
59	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis, Enterococcus avium, Streptococcus anginosus, Escherischia coli, Klebsiella pneumoniae</i>
65	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis, Klebsiella oxytoca, Escherischia coli, Enterococcus spp, Candida albicans, Enterococcus faecium, Candida galabrata, Enterobacter cloacae, Stenotrophomonas maltophilia, Citrobacter freundii, Klebsiella pneumoniae</i>
75	<i>Klebsiella pneumoniae, Clostridium perfringens</i>	<i>Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Enterococcus faecalis</i>

76	<i>Enterococcus faecium</i> ,	<i>Candida albicans</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
82	<i>Streptococcus constellatus</i>	<i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Streptococcus constellatus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>
108	<i>Streptococcus anginosus</i>	<i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Enterococcus faecium</i>
109	<i>Eubacterium lentum</i> , <i>Escherischia coli</i>	<i>Escherischia coli</i> , <i>Eubacterium lentum</i>
118	<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>
120	<i>Streptococcus intermedius</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>
124	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Candida albicans</i>
128	<i>Actinomyces odontolyticus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staph Epidermidis</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>Enterococcus faecium</i>
131	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
135	<i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Escherischia coli</i>	<i>Escherischia coli</i>
136	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Candida albicans</i>
147	<i>Enterococcus avium</i>	<i>Enterococcus avium</i> , <i>Escherischia coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>
160	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>
169	<i>Enterococcus</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
170	<i>Escherischia coli</i>	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherischia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Salmonella spp.</i>
171	<i>Candida albicans</i> , <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Escherischia coli</i>
172	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Raoultella ornithinolytica</i>
173	<i>Streptococcus anginosus</i>	<i>Streptococcus anginosus</i>
174	<i>Streptococcus anginosus</i>	<i>Streptococcus anginosus</i>
178	<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Candida galabrata</i>

187	<i>Streptococcus milleri</i>	<i>Streptococcus anginosus</i>
198	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis, Micrococcus spp.</i>
916	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus anginosus, Clostridium perfringens</i>

Tabelle 7.6. Detaillierte Auflistung der Keime in der Blut- und Abszesskultur bei gleichem Keim. n=36.

Vergleich der Blut- und Abszesskultur bei steriler Blutkultur

Patient	Keim in Blutkultur	Keim in Abszesskultur
12	steril	<i>Enterococcus faecium</i>
15	steril	<i>E. coli, S. parasanguinis, E. faecium</i>
28	steril	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
29	steril	<i>Streptococcus anginosus, Peptostreptococcus spp.</i>
32	steril	<i>Streptococcus intermedius, Klebsiella oxytoca, Proteus vulgaris, Bacteroides spp, Streptococcus salivarius, Raoultella ornithinolytica</i>
40	steril	<i>Candida albicans, Enterococcus faecalis</i>
44	steril	<i>Escherischia coli</i>
48	steril	<i>Bacillus spp</i>
60	steril	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
61	steril	<i>Serratia marcescens, Candida galabrata, Enterococcus faecium</i>
67	steril	<i>Escherischia coli, Fusobacterium nucleatum, Bacteroides thetaiotaomicron, Clostridium perfringens</i>
69	steril	<i>Escherischia coli</i>
77	steril	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
79	steril	<i>Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis</i>
81	steril	<i>Enterococcus raffinosus, Escherischia coli, Lactobacillus gasseri</i>
84	steril	<i>Enterobacter avium, Enterobacter aerogenes, Peptostreptococcus spp, Bacteroides spp</i>
99	steril	<i>Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus lugdunensis</i>
101	steril	<i>Citrobacter freundii, Klebsiella oxytoca</i>

102	steril	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
110	steril	<i>Enterobacter cloacae</i>
111	steril	<i>Streptococcus spp.</i> , <i>Citrobacter freundii</i>
113	steril	<i>Streptococcus anginosus</i>
115	steril	<i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Escherischia coli</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Clostridium perfringens</i>
122	steril	grampos. Kettenkokken
123	steril	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Raoultella ornithinolytica</i>
125	steril	<i>Streptococcus intermedius</i>
127	steril	<i>Propionibacterium acnes</i>
129	steril	<i>Candida albicans</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>
130	steril	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , vergrünende Streptokokken, <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Citrobacter spp.</i>
134	steril	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Corynebacterium spp</i>
138	steril	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherischia coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterococcus faecium</i>
140	steril	<i>Eggerthella lenta</i>
142	steril	<i>Staphylococcus aureus</i>
143	steril	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>
145	steril	<i>Escherischia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , Koagulase-neg. Staphylokokken, <i>Candida albicans</i> , <i>Peptostreptococcus micros</i>
148	steril	<i>Escherischia coli</i>
151	steril	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Escherischia coli</i> , <i>Enterobacter cancerogenus</i>
152	steril	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Candida galabrata</i>
157	steril	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>
158	steril	<i>Escherischia coli</i>
159	steril	<i>Mycobacterium intracellulare</i> , <i>Mycobacterium-avium-complex</i>
166	steril	<i>Enterococcus faecalis</i>
180	steril	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
184	steril	<i>Fusobacterium necrophorum</i>

189	steril	<i>Streptococcus anginosus, Prevotella denticola</i>
190	steril	<i>Enterococcus faecium, Escherischia coli, Escherischia coli (2.Stamm)</i>
555	steril	<i>Streptococcus anginosus, Candida albicans</i>
631	steril	<i>Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis, Bacteroides spp.</i>
677	steril	<i>Enterococcus faecalis, Candida albicans</i>
839	steril	<i>Enterococcus faecium</i>
874	steril	<i>Enterococcus faecalis</i>
884	steril	<i>Enterococcus faecium</i>
947	steril	<i>Enterococcus faecalis</i>
1022	steril	<i>Escherischia coli</i>

Tabelle 7.7. **Detaillierte Auflistung der Keime bei ausschließlich positiver Abszesskultur.** n=54.

Vergleich der Blut- und Abszesskultur bei steriler Abszesskultur

Patient	Keim in Blutkultur	Keim in Abszesskultur
14	<i>Morganella morganii, E. coli</i>	steril
38	<i>Citrobacter freundii, Enterococcus faecalis</i>	steril
46	<i>Fusobacterium spp</i>	steril
68	<i>Citrobacter koseri</i>	steril
78	<i>Escherischia coli</i>	steril
80	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	steril
87	<i>Enterobacter aerogenes</i>	steril
121	<i>Staphylococcus aureus</i>	steril
137	<i>Enterococcus faecium, Candida albicans</i>	steril
155	<i>Enterobacter aerogenes</i>	steril
167	<i>Enterococcus faecalis, Pedicoccus spp, Klebsiella pneumoniae</i>	steril
175	<i>Candida galabrata, Enterococcus faecium</i>	steril
176	<i>Escherischia coli, Citrobacter freundii</i>	steril
181	<i>Streptococcus anginosus</i>	steril
186	<i>Enterococcus faecium</i>	steril

499	KNS, <i>Enterococcus faecium</i>	steril
518	<i>Enterococcus faecalis</i>	steril
600	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Escherischia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus hominis</i>	steril
720	<i>Enterococcus faecium</i>	steril
922	<i>Escherischia coli</i>	steril
942	<i>Escherischia coli</i>	steril
1055	<i>Escherischia coli</i>	steril

Tabelle 7.8. Detaillierte Auflistung der Keime bei ausschließlich positiver Blutkultur. n=22.

Vergleich der Blut- und Abszesskultur bei Isolierung unterschiedlicher Keime

Patient	Keim in Blutkultur	Keim in Abszesskultur
13	<i>E. coli</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
20	<i>E. coli</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
22	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>E. coli</i> , <i>Candida galabrata</i>
74	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Escherischia coli</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>
114	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherischia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>
132	<i>Escherischia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>Enterococcus faecium</i>
133	<i>Streptococcus intermedius</i>	Koagulase-negative Staphylokokken
139	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>Staphylococcus warneri</i>
161	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Prevotella oris</i>
185	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
289	<i>Prevotella buccae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , Sprosspilze, <i>Enterococcus faecalis</i>
269	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Candida dubliniensis</i>
494	<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Streptococcus intermedius</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>
572	<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Candida albicans</i>

832 *Pseudomonas aeruginosa* *Streptococcus spp*

Tabelle 7.9. Detaillierte Auflistung der Keime bei unterschiedlichen Keimen in Abszess- und Blutkultur. $n=15$.

Übersicht über die empirische antibiotische Therapie und deren Umstellung stratifiziert nach Keim in der Abszesskultur

Antibiotische Therapie bei Nachweis von Streptokokken der Anginosus-Gruppe

Streptokokken der Anginosus-Gruppe			Umstellung	
Antibiotikum	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Gesamt	19	100	18	94,74
Gyrasehemmer	3	15,79	3	100
BLI	3	15,79	3	100
BLI + Cephalosporin	1	5,26	1	100
Carbapenem + Linezolid	1	5,26	1	100
Metronidazol + Gyrasehemmer	3	15,79	3	100
Metronidazol + Cephalosporin	4	21,05	3	75,00
Metronidazol + BLI	2	10,53	2	100
Metronidazol + Vancomycin	1	5,26	1	100
Carbapenem + Vancomycin	1	5,26	1	100

Tabelle 7.10. Analyse der antibiotischen Therapie bei Nachweis von Streptokokken der Anginosus-Gruppe im Abszesssekret. $n=19$.

Antibiotische Therapie bei Nachweis von Enterokokken

Enterokokken			Umstellung	
Antibiotikum	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Gesamt	55	100	50	90,91
Vancomycin	1	1,82	1	100
BLI	13	23,64	13	100
Carbapenem	2	3,64	1	50,00
Gyrasehemmer	7	12,73	6	85,71
Metronidazol + BLI	2	3,64	2	100
Metronidazol + BLI + Gyrasehemmer	1	1,82	1	100
Tigecyclin + Micafungin	1	1,82	1	100
Carbapenem + Linezolid	1	1,82	1	100
Vancomycin + BLI	3	5,45	3	100
BLI + Gyrasehemmer	1	1,82	1	100

Metronidazol + Gyrasehemmer	3	5,45	3	100
Carbapenem + Gyrasehemmer	1	1,82	1	100
Penicillin	1	1,82	0	
BLI + Gyrasehemmer	1	1,82	1	100
Metronidazol + Cephalosporin	5	9,09	4	80,00
Tigecyclin	1	1,82	1	100
Cephalosporin + Makrolid	1	1,82	1	100
Cephalosporin	4	7,27	4	100
Carbapenem + Vancomycin	3	5,45	3	100
Cephalosporin + BLI	1	1,82	1	100
Carbapenem + Fluconazol	1	1,82	1	100
Keine antibiotische Therapie	1	1,82	0	

Tabelle 7.11. Analyse der antibiotischen Therapie bei Nachweis von Enterokokken im Abszessekret. $n=55$.

Antibiotische Therapie bei Nachweis von *E. faecium*

<i>E. faecium</i>		Umstellung		
Antibiotikum	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Gesamt	22	100	21	95,45
Vancomycin	1	4,55	1	100
BLI	6	27,27	6	100
Carbapenem	1	4,55	0	
Gyrasehemmer	2	9,09	2	100
Metronidazol + BLI	1	4,55	1	100
Metronidazol + BLI + Gyrasehemmer	1	4,55	1	100
Tigecyclin + Micafungin	1	4,55	1	100
Carbapenem + Linezolid	1	4,55	1	100
Vancomycin + BLI	3	13,64	3	100
BLI + Gyrasehemmer	1	4,55	1	100
Metronidazol + Gyrasehemmer	3	13,64	3	100
Carbapenem + Gyrasehemmer	1	4,55	1	100

Tabelle 7.12. Analyse der antibiotischen Therapie bei Nachweis von *Enterococcus faecium* im Abszessekret. $n=22$.

Antibiotische Therapie bei Nachweis von *E. faecalis*

<i>E. faecalis</i>		Umstellung		
Antibiotikum	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%

Gesamt	19	100	16	84,21
Keine antibiotische Therapie	1	5,26	0	
BLI	5	26,32	5	100
Penicillin	1	5,26	0	
BLI + Gyrasehemmer	1	5,26	1	100
Metronidazol + BLI	1	5,26	1	100
Metronidazol + Cephalosporin	3	15,79	2	66,67
Tigecyclin	1	5,26	1	100
Cephalosporin + Makrolid	1	5,26	1	100
Cephalosporin	1	5,26	1	100
Carbapenem	1	5,26	1	100
Metronidazol + Gyrasehemmer	1	5,26	1	100
Gyrasehemmer	1	5,26	1	100
Carbapenem + Vancomycin	1	5,26	1	100

Tabelle 7.13. Analyse der antibiotischen Therapie bei Nachweis von *Enterococcus faecalis* im Abszessekret. $n=19$.

Antibiotische Therapie bei Nachweis von *E. faecium* und *E. faecalis*

<i>E. faecium</i> + <i>E. faecalis</i>			Umstellung	
Antibiotikum	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Gesamt	12	100	12	100
Carbapenem + Vancomycin	2	16,67	2	100
Cephalosporin + BLI	1	8,33	1	100
BLI	2	16,67	2	100
Cephalosporin	3	25,00	3	100
Metronidazol + Cephalosporin	2	16,67	2	100
Gyrasehemmer	2	16,67	2	100

Tabelle 7.14. Analyse der antibiotischen Therapie bei Nachweis von *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis* im Abszessekret. $n=12$.

Antibiotische Therapie bei Nachweis von Klebsiellen

Klebsiellen			Umstellung	
Antibiotikum	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Gesamt	20	100	18	90,00
BLI	6	30,00	6	100
Cephalosporin	1	5,00	1	100
Carbapenem	2	10,00	1	50,00

Gyrasehemmer	1	5,00	1	100
Cephalosporin + Makrolid	1	5,00	1	100
Metronidazol + Gyrasehemmer	1	5,00	1	100
Metronidazol + Cephalosporin	1	5,00	1	100
Metronidazol + BLI	2	10,00	2	100
BLI + Gyrasehemmer	2	10,00	1	50,00
Carbapenem + Vancomycin	3	15,00	3	100

Tabelle 7.15. Analyse der antibiotischen Therapie bei Nachweis von Klebsiellen im Abszessekret. $n=20$.

Antibiotische Therapie bei Nachweis von *E. coli*

<i>E. coli</i> Antibiotikum	Umstellung			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Gesamt	25	100	24	96,00
Cephalosporin	3	12,00	3	100
BLI	3	12,00	3	100
Gyrasehemmer	3	12,00	2	66,67
BLI + Gyrasehemmer	1	4,00	1	100
BLI + Vancomycin	1	4,00	1	100
Cephalosporin + Makrolid	1	4,00	1	100
BLI + Makrolid	1	4,00	1	100
Carbapenem + Makrolid	1	4,00	1	100
Carbapenem + Vancomycin	2	8,00	2	100
Carbapenem + Tigecyclin + Gyrasehemmer	1	4,00	1	100
Carbapenem + Linezolid	1	4,00	1	100
Metronidazol + Cephalosporin	4	16,00	4	100
Metronidazol + BLI	1	4,00	1	100
Carbapenem + Fluconazol	1	4,00	1	100
Tigecyclin + Micafungin	1	4,00	1	100

Tabelle 7.16. Analyse der antibiotischen Therapie bei Nachweis von *E. coli* im Abszessekret. $n=25$.

Antibiotische Therapie bei Nachweis von *Enterobacter spp.*

<i>Enterobacter spp.</i> Antibiotikum	Umstellung			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Gesamt	12	100	9	75,00
Cephalosporin	3	25,00	3	100

Gyrasehemmer	2	16,67	1	50,00
Carbapenem	1	8,33	0	
Metronidazol + BLI	1	8,33	1	100
Vancomycin + BLI	1	8,33	1	100
Gyrasehemmer + Penicillin	1	8,33	1	100
Metronidazol + Cephalosporin	2	16,67	1	50,00
Carbapenem + Fluconazol	1	8,33	1	100

Tabelle 7.17. Analyse der antibiotischen Therapie bei Nachweis von *Enterobacter spp.* im Abszessekret. $n=12$.

Vergleich der Keimspektren bei Patienten mit und ohne PPI-Einnahme

Keimspektrum der Blutkultur der Patienten ohne PPI-Einnahme

Isolat	<i>n</i>	%
Koagulase-negative Staphylokokken	1	2,9
<i>S. epidermidis</i> $n=1$		
<i>S. aureus</i>	1	2,9
Streptokokken der Anginosus-Gruppe	6	17,6
<i>S. intermedius</i> $n=2$		
<i>S. anginosus</i> $n=2$		
<i>S. milleri</i> $n=1$		
<i>S. constellatus</i> $n=1$		
Obligate Anaerobier	4	11,7
<i>Fusobacterium spp.</i> $n=1$		
<i>Clostridium perfringens</i> $n=1$		
<i>Eubacterium lentum</i> $n=1$		
<i>Prevotella buccae</i> $n=1$		
Enterokokken	8	23,5
<i>E. faecalis</i> $n=6$		
<i>E. faecium</i> $n=2$		
Klebsiellen	4	11,7
<i>K. pneumoniae</i> $n=4$		
<i>E. coli</i>	5	14,7
<i>Enterobacter spp.</i>	2	5,9
<i>Enterobacter aerogenes</i> $n=2$		

Sonstige	3	8,8
<i>Streptococcus adiacens</i> n=1		
<i>Citrobacter freundii</i> n=1		
<i>Citrobacter koseri</i> n=1		

Tabelle 7.18. **Keimspektrum der Blutkultur der Patienten ohne PPI-Einnahme.** n=34. Bei 27 Patienten gelang ein Keimnachweis in der Blutkultur, es wurden insgesamt 34 verschiedene Isolate nachgewiesen. 38 Blutkulturen blieben steril.

Keimspektrum der Blutkultur der Patienten mit PPI-Einnahme

Isolat	n	%
Koagulase-negative Staphylokokken	11	16,4
<i>S. epidermidis</i> n=6		
<i>S. haemolyticus</i> n=3		
<i>S. capitis</i> n=1		
<i>S. hominis</i> n=1		
<i>S. aureus</i>	1	1,5
Streptokokken der Anginosus-Gruppe	6	8,9
<i>S. intermedius</i> n=1		
<i>S. anginosus</i> n=5		
Obligate Anaerobier	4	6,0
<i>Bacteroides fragilis</i> n=1		
<i>Actinomyces odontolyticus</i> n=1		
<i>Pedicoccus</i> spp. n=1		
<i>Lactobacillus fermentum</i> n=1		
Enterokokken	19	28,4
<i>E. faecalis</i> n=7		
<i>E. faecium</i> n=11		
<i>E. avium</i> n=1		
Klebsiellen	7	10,4
<i>K. pneumoniae</i> n=4		
<i>K. ornithinolytica</i> n=1		
<i>K. oxytoca</i> n=2		
<i>E. coli</i>	10	14,9
<i>Enterobacter</i> spp.	2	3,0
<i>Enterobacter cloacae</i> n=2		

<i>Candida spp.</i>	3	4,5
<i>C. albicans</i> n=2		
<i>C. galabrata</i> n=1		
Sonstige	4	6,0
<i>Citrobacter freundii</i> n=1		
<i>Morganella morganii</i> n=1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=2		

Tabelle 7.19. **Keimspektrum der Blutkultur der Patienten mit PPI-Einnahme.** n=67. Bei 46 Patienten gelang ein Keimnachweis in der Blutkultur, es wurden insgesamt 67 verschiedene Isolate nachgewiesen. 38 Blutkulturen blieben steril.

Keimspektrum der Abszesskultur der Patienten ohne PPI-Einnahme

Isolat	n	%
Koagulase-negative Staphylokokken	3	2,6
<i>S. warneri</i> n=1		
<i>S. epidermidis</i> n=2		
Streptokokken der Anginosus-Gruppe	15	13,2
<i>S. intermedius</i> n=4		
<i>S. constellatus</i> n=2		
<i>S. anginosus</i> n=9		
Obligate Anaerobier	21	18,4
<i>Bacteroides spp.</i> n=3		
<i>Bacteroides thetaiotamicron</i> n=1		
<i>Lactobacillus gasseri</i> n=1		
<i>Fusobacterium nucleatum</i> n=4		
<i>Fusobacterium necrophorum</i> n=1		
<i>Peptostreptococcus spp.</i> n=3		
<i>Peptostreptococcus micros</i> n=1		
<i>Clostridium perfringens</i> n=3		
<i>Eubacterium lentum</i> n=1		
<i>Propionibacterium acnes</i> n=1		
<i>Prevotella oris</i> n=1		
<i>Prevotella denticola</i> n=1		

Enterokokken	32	28,0
<i>E. faecalis</i> n=18		
<i>E. faecium</i> n=12		
<i>E. avium</i> n=1		
<i>E. raffinosus</i> n=1		
Klebsiellen	12	10,5
<i>K. pneumoniae</i> n=7		
<i>K. ornithinolytica</i> n=3		
<i>K. oxytoca</i> n=2		
<i>E. coli</i>	10	8,8
<i>Enterobacter</i> spp.	4	3,5
<i>Enterobacter cloacae</i> n=2		
<i>Enterobacter cancerogenus</i> n=1		
<i>Enterobacter aerogenes</i> n=1		
<i>Candida</i>	8	7,0
<i>C. albicans</i> n=7		
<i>C. galabrata</i> n=1		
Sonstige	9	7,9
<i>Streptococcus</i> spp. n=1		
<i>S. salivarius</i> n=1		
<i>Proteus vulgaris</i> n=1		
<i>Serratia marcescens</i> n=1		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> n=1		
<i>Mycobacterium intracellulare</i> n=1		
<i>Mycobacterium-avium-complex</i> n=1		
<i>Salmonella</i> spp. n=1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=1		

Tabelle 7.20. **Keimspektrum der Abszesskultur der Patienten ohne PPI-Einnahme.** n=114. Teilweise wurden mehrere Isolate pro Patient nachgewiesen, insgesamt 114. 37 Abszesskulturen blieben steril.

Keimspektrum der Abszesskultur der Patienten mit PPI-Einnahme

Isolat	n	%
--------	---	---

Koagulase-negative Staphylokokken	5	3,8
<i>S. epidermidis</i> n=4		
<i>S. lugdunensis</i> n=1		
<i>S. aureus</i>	1	0,8
Streptokokken der Anginosus-Gruppe	12	9,2
<i>S. intermedius</i> n=4		
<i>S. anginosus</i> n=8		
Obligate Anaerobier	3	2,3
<i>Bacteroides</i> spp. n=1		
<i>Eggerthella lenta</i> n=1		
<i>Fusobacterium nucleatum</i> n=1		
Enterokokken	38	29,0
<i>E. faecalis</i> n=16		
<i>E. faecium</i> n=20		
<i>E. avium</i> n=2		
Klebsiellen	12	9,2
<i>K. pneumoniae</i> n=6		
<i>K. ornithinolytica</i> n=1		
<i>K. oxytoca</i> n=5		
<i>E. coli</i>	15	11,5
<i>Enterobacter</i> spp.	8	6,1
<i>Enterobacter cloacae</i> n=7		
<i>Enterobacter aerogenes</i> n=1		
<i>Candida</i> spp.	17	13,0
<i>C. albicans</i> n=10		
<i>C. galabrata</i> n=6		
<i>C. dubliniensis</i> n=1		

	20	15,3
Sonstige		
<i>Citrobacter freundii</i> n=3		
<i>Citrobacter</i> spp. n=1		
<i>Bacillus</i> spp. n=1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=4		
<i>Streptococcus</i> spp. n=4		
<i>Hafnia alvei</i> n=1		
<i>Micrococcus</i> spp. n=1		
<i>Serratia marcescens</i> n=1		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> n=1		
<i>Corynebacterium</i> spp. n=1		
<i>S. agalactiae</i> n=1		
<i>S. parasanguinis</i> n=1		

Tabelle 7.21. **Keimspektrum der Abszesskultur der Patienten mit PPI-Einnahme.** n=131. Teilweise wurden mehrere Isolate pro Patient nachgewiesen, insgesamt 131. 36 Abszesskulturen blieben steril.

Übersicht der Studien

	Eigenes Patientenk ollektiv	Mücke et al. (141)	Serraino et al. (164)	Bosanko et al. (23)	Rossi et al. (159)	Moore et al. (139)	Pichler et al. (153)	Van Keer et al. (95)
Jahr	2019	2017	2018	2011	2018	2013	2017	2017
Land	D	D	Spanien	GB	Frankreich	Irland	D	Belgien
Studiendesign	Retrospektive Beobachtungsstudie						Fallbericht	
Patientenzahl	181	86	109	73	158	3	1	1
Patienten- Charakteristika	m(67,4%)/w(33,6%) Alter 62,7 Jahre Leberzirrhose (24,3%) Neoplasie (54,7%) Gallengangskompression (34,8%) Intervention (v.a. TACE, ERCP) (86,2%) PPI-Einnahme (55,2%)	m(64%)/w(36%) Alter 62 Jahre Fieber (59,3%) Neoplasie (34,9%) Leberzirrhose (163%) Diabetes mellitus (24,4%) Gallengangskompression (31,4%) Galleleckage (15,1%) LTx (16,3%) PPI-Einnahme (74,4%)	m(56,9%)/w(43,1 %) Alter 65,4 Jahre Fieber (73%) Diabetes Mellitus (23%) Kryptogen (28,5%) hepatobiliäre Neoplasie (26,4%)	m(73%)/w(27%) Alter 64,7 Jahre Fieber (58%) Diabetes mellitus (10%) Biliäre Ätiologie (35%) Kryptogen (48%)	Biliäre Ätiologie (63,3%) Kryptogen (17%) Gallengangskompre ssion (23,4%) Intervention (v.a. Leberpunktion, TACE,RFA) (11,4%)	m(100%) Diabetes mellitus (100%) Fieber (100%)	m, Fieber , Endop thalm itis	m, Fieber, Endopht almatitis
Erregerspektru m	Enterokokken (28,6%) SAG (11%) <i>E. coli</i> (10,2 %) <i>Candida spp.</i> (10,2%) Anaerobier (9,8%) Klebsiellen (9,8%)	Enterokokken (29%) <i>E. coli</i> (17%) <i>Candida spp.</i> (16%) Klebsiellen (11%) Enterobakterien (10%) KNS (10%)	<i>E. coli</i> (16%) SAG (13%) Klebsiellen (11%)	<i>E. coli</i> (24%) SAG (22%) Streptokokken (12%) Klebsiellen (10%) Anaerobier (10%)	<i>E. coli</i> (40%) Enterokokken (26%) Klebsiellen (20%) Anaerobier (15%)	Klebsiellen (100%)		
Therapie	PCD/PNA (66,9%) ERCP (43,1%) Drittgenerations- Cephalosporin + Metronidazol (11%) Fluorchinolone (12%) BLI(12%)	PCD (90,7%) PTCD/ERCP (25,6%) Carbapeneme (48,8%) BLI (22,4%) Drittgenerations- Cephalosporin (17,6%) Antimykotika (14,0%)	PNA (11%) PCD (67%) ERCP (5,6%)	PCD/PNA (90%) Drittgenerations- Cephalosporin + Antianaerobikum (74%) Penicillin + Antianaerobikum (19%)		PNA (33,3%) PCD (66,7%) Ciprofloxac in, BLI, Metronidazol	PCD, BLI	Drittgen erations - Cephalo sporin
Indexmortalität	21,5 %	16,3 %	10,1 %	11 %		0 %	0 %	0 %

Tabelle 7.22. Übersicht über verglichene Studien.

	Abusedera a et al. (1)	Xu et al. (195)	Yu et al. (198)	Zerem et al. (201)	Cai et al. (27)	Luo et al. (125)
Jahr	2014	2018	2004	2007	2015	2016
Land	Ägypten	China	China	Bosnien-Herzegowina		China
Studiendesign			RCT			Metaanalyse
Patientenzahl	88	85	64	60	306	
Patienten- Charakteristika	m(73,9%)/w(26,1%) Alter 44,6 Jahre Fieber (100%) Diabetes mellitus (56%) Biliäre Ätiologie (26,5%) Kryptogen (24%)	m(52,9%)/w(47,1%) Alter 46,2 Jahre	m(59,3%)/w(40,7%) Alter 58 Jahre Fieber (82,8%) Diabetes mellitus (29,7%) Neoplasie (18,7%) OP am GIT (26,6%)	m(40%)/w(60%) Alter 51,2 Jahre Fieber (75%) Diabetes mellitus (28%) Biliäre Ätiologie (48,3%) Kryptogen (23,3%)	m(67,3%)/w(32,6%) Fieber (83,3%) Diabetes mellitus (23,7%)	
Erregerspektrum	Klebsiellen (25%), <i>E. coli</i> (18%), Staphylokokken (16%), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (10%)	Streptokokken (40%), <i>E. coli</i> (22%), Enterokokken (21%), Klebsiellen (16%)	Klebsiellen (53%), <i>E. coli</i> (8%), Anaerobier (5%), SAG (5%)	Klebsiellen (35%), <i>E. coli</i> (9%), SAG (7%), Staphylokokken (5%), Enterokokken (5%)		Klebsiellen (54%), <i>E. coli</i> (29%), Enterobakterien (15%), Staphylokokken (13%)
Therapie	PNA (48,9%) PCD (51,1%) Erstgenerations- Cephalosporin + BLI + Metronidazol (100%)	PCD (50,6%) PCD + Ozoninstillation (49,4%) Drittgenerations- Cephalosporin + Metronidazol (100%)	PCD (50 %) PNA (50 %) Ampicillin + Zweitgenerations- Cephalosporin + Metronidazol (100 %)	PCD (50%) PNA (50%) Erstgenerations- Cephalosporin + Gentamicin (100%)	PCD (50%) PNA (50%) Metronidazol, Gentamicin, Cephalosporine der 1./2. oder 3. Generation, BLI	
Indexmortalität	0 %	0 %	7,8 %	0 %	1,9 %	

Tabelle 7.23. Übersicht über verglichene Studien (Fortsetzung).

	Jepsen et al. (89)	Kaplan et al. (94)	Meddings et al. (134)	Tsai et al. (182)
Jahr	2005	2004	2010	2008
Land	Dänemark	Kanada	USA	Taiwan
Studiendesign	Bevölkerungsstudie			
Patientenzahl	1448	71	17787	29703
Patienten-Charakteristika	m(50%)/w(46%) Alter 64 Jahre	m(72%)/w(28%) Alter 62,4 Jahre Fieber (73%) Diabetes mellitus (20,2%) Neoplasie (19,7%) LTx (4,2%) Biliäre Ätiologie (24%) Kryptogen (56%)	m(59,9%)/w(40,1%) Diabetes mellitus (20,1%) Neoplasie (16,2 %) Biliäre Erkrankung (21,9%) LTx (3,3 %)	m(61,7%)/w(38,3%) Alter 61 Jahre Diabetes mellitus (33,3%) Neoplasie (13,9%)
Erregerspektrum	SAG (28%), Anaerobier (13%), <i>E. coli</i> (10%)		Streptokokken (30%), <i>E. coli</i> (18%), Staphylokokken (11%), Klebsiellen (9%)	Klebsiellen (80%)
Therapie	PCD (73%) ERCP (21%) BLI + Gentamicin/Ciprofloxacin + Metronidazol (40%) BLI (30%) Drittgenerations-Cephalosporin + Metronidazol (11%)		PCD/PNA (53,4%) ERCP (4,3%)	PCD/PNA (33,6%) Biliärer Eingriff (14,6%)
Indexmortalität	11 %	10 %	5,6 %	6,1 %

Tabelle 7.24. Übersicht über verglichene Studien (Fortsetzung 2).

Literaturverzeichnis

1. Abusedera MA, El-Badry AM (2014) Percutaneous treatment of large pyogenic liver abscess. *Egypt J Radiol Nucl Med* 45(1): 109–115
2. Agastya G, West BC, Callahan JM (2000) Omeprazole Inhibits Phagocytosis and Acidification of Phagolysosomes of Normal Human Neutrophils In Vitro. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 22(2): 357–372
3. Ahmed S, Chia CLK, Junnarkar SP, Woon W, Shelat VG (2016) Percutaneous drainage for giant pyogenic liver abscess—is it safe and sufficient? *Am J Surg* 211(1): 95–101
4. Alberto L, Rodríguez G, Ruigómez A, Panés J (2007) Use of Acid-Suppressing Drugs and the Risk of Bacterial Gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5(12): 1418–1423
5. Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, Almenawer SA, Alqahtani Z, Perri D, Thabane L, Al-Omari A, Lewis K, Guyatt G, Alhazzani W (2016) Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 20(1): 120
6. Alvarez JA, González JJ, Baldonado RF, Sanz L, Carreño G, Jorge JI (2001) Single and multiple pyogenic liver abscesses: Etiology, clinical course, and outcome. *Dig Surg* 18(4): 283–288
7. Alvarez Pérez JA, González JJ, Baldonado RF, Sanz L, Carreño G, Junco A, Rodríguez JI, Martínez MD, Jorge JI (2001) Clinical course, treatment, and multivariate analysis of risk factors for pyogenic liver abscess. *Am J Surg* 181(2): 177–186
8. Anglemyer A, Horvath HT, Bero L (2014) Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev* (4): MR000034
9. Armstrong PK, MacLeod C (2003) Infection of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Devices: Three Cases and a Review of the Literature. *Clin Infect Dis* 36(4): 407–412
10. Aybay C, Imir T, Okur H (1995) The effect of omeprazole on human natural killer cell activity. *Gen Pharmacol Vasc Syst* 26(6): 1413–1418
11. Bächler P, Baladron MJ, Menias C, Beddings I, Loch R, Zalaquett E, Vargas M, Connolly S, Bhalla S, Huete Á (2016) Multimodality Imaging of Liver Infections: Differential Diagnosis and Potential Pitfalls. *RadioGraphics* 36(4): 1001–1023
12. Baek SY, Lee MG, Cho KS, Lee SC, Sung KB, Auh YH (1993) Therapeutic Percutaneous Aspiration of Hepatic Abscesses: Effectiveness in 25 Patients. *Am J Roentgenol* 160(4): 799–802
13. Bajaj JS, Zadvornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ, Saeian K (2009) Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 104(5): 1130–4
14. Barakate MS, Stephen MS, Waugh RC, Gallagher PJ, Solomon MJ, Storey DW, Sheldon DM (1999) Pyogenic Liver Abscess: A Review of 10 Years' Experience in Management. *ANZ J Surg* 69(3): 205–209
15. Başaran UN, Celayir S, Eray N, Oztürk R, Senyüz OF (1998) The effect of an H₂-receptor antagonist on small-bowel colonization and bacterial translocation in newborn rats. *Pediatr Surg Int* 13(2–3): 118–20
16. Bavishi C, DuPont HL (2011) Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 34(11–12): 1269–1281
17. Bergert H, Kersting S, Pyrc J, Saeger HD, Bunk A (2004) Ultraschall-, CT-gesteuerte und operative Therapie bei pyogenen Leberabszessen. *Ultraschall der Medizin* 25(5): 356–62

18. Bettinger D, Martin D, Rieg S, Schultheiss M, Buettner N, Thimme R, Boettler T (2018) Treatment with proton pump inhibitors is associated with increased mortality in patients with pyogenic liver abscess. *Aliment Pharmacol Ther* 47(6): 801–808
19. Bettinger D, Schultheiss M, Boettler T, Muljono M, Thimme R, Rössle M (2016) Procedural and shunt-related complications and mortality of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS). *Aliment Pharmacol Ther* 44(10): 1051–1061
20. Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, Katon RM (1976) Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP): A study of 10,000 cases. *Gastroenterology* 70(3): 314–320
21. Biskup E, Yang XY (2015) Pyogenic hepatic abscess - Less is more A review for general internists. *Praxis (Bern 1994)* 104(20): 1091–1095
22. Bodmann K-F, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR, Olzowy B, Eckmann C, Wagenlehner F, Vossen MG, Dohmen PM, Shah PM, Mutters R, Walger P, Wilke M, (PEG) P-E-G für C e. V (2019) S2k Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018. AWMF-Registernummer 082-006. Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-01_1.pdf [Zugegriffen April 8, 2019]
23. Bosanko N, Chauhan A, Brookes M, Moss M, Wilson P (2011) Presentations of pyogenic liver abscess in one UK centre over a 15-year period. *J R Coll Physicians Edinb* 41(1): 13–17
24. Branum GD, Tyson GS, Branum MA, Meyers WC (1990) Hepatic Abscess - Changes in Etiology, Diagnosis, and Management. *Ann Surg* 212(2): 655–662
25. Brook I, Frazier EH (1998) Microbiology of Liver and Spleen Abscesses. *J Med Microbiol* 47(12): 1075–1080
26. Burton B (1997) Can Endoscopic Internal Drainage Treat a Hepatic Abscess? *J Clin Gastroenterol* 25(4): 711–713
27. Cai Y-L, Xiong X-Z, Lu J, Cheng Y, Yang C, Lin Y-X, Zhang J, Cheng N-S (2015) Percutaneous needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 17(3): 195–201
28. Cat TB, Charash W, Hebert J, Marden BT, Corbett SM, Ahem J, Rebeck JA (2008) Potential Influence of Antisecretory Therapy on the Development of Candida-Associated Intraabdominal Infection. *Ann Pharmacother* 42(2): 185–191
29. Cerwenka H (2010) Pyogenic liver abscess: differences in etiology and treatment in Southeast Asia and Central Europe. *World J Gastroenterol* 16(20): 2458–2462
30. Chander Sharma B, Garg V, Reddy R (2012) Endoscopic Management of Liver Abscess with Biliary Communication. *Dig Dis Sci* 57: 524–527
31. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 40(5): 373–383
32. Chemaly RF, Hall GS, Keys TF, Procop GW (2003) Microbiology of liver abscesses and the predictive value of abscess gram stain and associated blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis* 46(4): 245–248
33. Chen C-H, Wu S-S, Chang H-C, Chang Y-J (2014) Initial presentations and final outcomes of primary pyogenic liver abscess: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 14: 133
34. Chen S-C, Lee Y-T, Yen C-H, Lai K-C, Jeng L-B, Lin D-B, Wang P-H, Chen C-C, Lee M-C, Bell WR (2009) Pyogenic liver abscess in the elderly: clinical features, outcomes and prognostic factors. *Age Ageing* 38: 271–276
35. Chen SC, Tsai SJ, Lee YT, Yen CH, Huang CC, Lin DB, Wang PH, Chen CC, Lee MC (2008) Predictors of mortality in patients with pyogenic liver abscess. *Neth J Med* 66(5): 196–203
36. Chen SC, Yen CH, Lai KC, Tsao SM, Cheng KS, Chen CC, Lee MC, Chou MC (2005) Pyogenic liver abscesses with *Escherichia coli*: Etiology, clinical course, outcome,

- and prognostic factors. *Wien Klin Wochenschr* 117(23–24): 809–815
37. Chiche L, Dargère S, Le Pennec V, Dufay C, Alkofer B (2008) [Pyogenic-liver abscess: diagnosis and management]. *Gastroentérologie Clin Biol* 32(12): 1077–91
 38. Cho AR, Lee TH, Park MJ, Oh SH, Lee JA, Park JH, Ryu KH, Koo HS, Song KH, Kim SM, Huh KC, Choi YW, Kang YW (2016) Septic Shock in Pyogenic Liver Abscess: Clinical Considerations. *Korean J Gastroenterol* 67(5): 245–252
 39. Cho H, Lee ES, Lee Y-S, Kim Y-J, Sohn CH, Ahn S, Seo D-W, Lee JH, Kim WY, Lim KS (2017) Predictors of septic shock in initially stable patients with pyogenic liver abscess. *Scand J Gastroenterol* 52(5): 589–594
 40. Cholapranee A, van Houten D, Deitrick G, Dagli M, Sudheendra D, Mondschein JI, Soulen MC (2015) Risk of Liver Abscess Formation in Patients with Prior Biliary Intervention Following Yttrium-90 Radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 38(2): 397–400
 41. Chou FF, Sheen-Chen SM, Chen YS, Chen MC (1997) Single and multiple pyogenic liver abscesses: clinical course, etiology, and results of treatment. *World J Surg* 21(4): 384–8; discussion 388-9
 42. Chou H-C, Lee C-Z, Ma L-C, Fang C-T, Chang S-C, Wang J-T (2004) Isolation of a Chromosomal Region of *Klebsiella pneumoniae* Associated with Allantoin Metabolism and Liver Infection. *Infect Immun* 72(7): 3783–3792
 43. Cole HL, Pennycook S, Hayes PC (2016) The impact of proton pump inhibitor therapy on patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 44(11–12): 1213–1223
 44. Czerwonko ME, Huespe P, Bertone S, Pellegrini P, Mazza O, Pekolj J, de Santibañes E, Hyon SH, de Santibañes M (2016) Pyogenic liver abscess: current status and predictive factors for recurrence and mortality of first episodes. *HPB (Oxford)* 18(12): 1023–1030
 45. Dam G, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P (2016) Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites. *Hepatology* 64(4): 1265–1272
 46. Davion T, Braillon A, Delamarre J, Delcenserie R, Joly J-P, Capron J-P (1987) *Pseudomonas Aeruginosa* Liver Abscesses Following Endoscopic Retrograde Cholangiography. Report of a Case Without Biliary Tract Disease. *Dig Dis Sci* 32(9): 1044–1046
 47. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff M-C, Allannic H, Genetet B (1997) Impaired Leucocyte Functions in Diabetic Patients. *Diabet Med* 14(1): 29–34
 48. Deng P, Zhou B, Li X (2016) Risk factors contributing to early infection following transjugular intrahepatic portosystemic shunt in perioperative period. *Ann Hepatol* 15(5): 752–756
 49. Depmeier C, Günthard HF, Steiner UC (2018) Infektionen unter Immunsuppression. *Praxis (Bern 1994)* 107(13): 689–698
 50. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Mapara S, Hassan S, Rolston DDK, Sferra TJ, Hernandez A V (2012) Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 28: 235–242
 51. Dinsmore JE, Jackson RJ, Smith SD (1997) The protective role of gastric acidity in neonatal bacterial translocation. *J Pediatr Surg* 32(7): 1014–6
 52. Do H, Lambiase RE, Deyoe L, Cronan JJ, Dorfman GS (1991) Percutaneous Drainage of Hepatic Abscesses: Comparison of Results in Abscesses With and Without Intrahepatic Biliary Communication. *Am J Roentgenol* 157: 1209–1212
 53. Dow RW, Lindenauer SM (1969) Acute obstructive suppurative cholangitis. *Ann Surg* 169(2): 272–6
 54. Duller D, Kniepeiss D, Lackner C, Portugaller RH, Jakoby E, Schaffellner S, Stiegler P, Judith K, Mueller H, Roller R, Tscheliessnigg KH, Iberer F (2009) Biliary obstruction as a complication of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Liver Transplant* 15(5): 556–557

55. Dultz G, Piiper A, Zeuzem S, Kronenberger B, Waidmann O (2015) Proton pump inhibitor treatment is associated with the severity of liver disease and increased mortality in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 41(5): 459–466
56. Elias D, Pietroantonio D DI, Gachot B, Menegon P, Hakime A, Baere T DE (2006) Liver abscess after radiofrequency ablation of tumors in patients with a biliary tract procedure, *Bd 30* Available at: https://ac.els-cdn.com/S0399832006733279/1-s2.0-S0399832006733279-main.pdf?_tid=754fc9a4-79d0-453d-9ca1-52d5ff72397f&acdnt=1548079987_83dc073c3aedb530cd006470c1954820 [Zugegriffen Januar 21, 2019]
57. Engler S, Benz C, Martin W-R, Riemann J (2008) Leberabszesse - Komplikationen nach Prothesen- und Stentokklusionen. *Ultraschall der Medizin* 18(06): 262–266
58. Eom C-S, Jeon CY, Lim J-W, Cho E-G, Park SM, Lee K-S (2011) Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 183(3): 310–319
59. Facklam R (2002) What Happened to the Streptococci: Overview of Taxonomic and Nomenclature Changes. *Clin Microbiol Rev* 15(4): 613–630
60. Familiari L, Bonica M, Bonardelli P, Borruto A, Maimone P, Germanotta G, Scribano E (1985) Hepatic abscess and purulent cholangitis treated via an endoscopic nasobiliary drain. *Gastrointest Endosc* 31(2): 79–81
61. Fang C-T, Chuang Y-P, Shun C-T, Chang S-C, Wang J-T (2004) A Novel Virulence Gene in *Klebsiella pneumoniae* Strains Causing Primary Liver Abscess and Septic Metastatic Complications. *J Exp Med* 199(5): 697–705
62. Fargo M V, Grogan SP, Saguil A (2017) Evaluation of Jaundice in Adults. *Am Fam Physician* 95(3): 164–168
63. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, Acpr R, Rojas-Fernandez C, Walsh K, Welch V, Moayyedi P (2017) Deprescribing proton pump inhibitors - Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 63(5): 354–364
64. Fazili T, Sharngoe C, Endy T, Kiska D, Javaid W, Polhemus M (2016) *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess: An Emerging Disease. *Am J Med Sci* 351(3): 297–304
65. Ferraioli G, Garlaschelli A, Zanaboni D, Gulizia R, Brunetti E, Tinozzi FP, Cammà C, Filice C (2008) Percutaneous and surgical treatment of pyogenic liver abscesses: Observation over a 21-year period in 148 patients. *Dig Liver Dis* 40(8): 690–696
66. Fung C-P, Chang F-Y, Lee S-C, Hu B-S, Kuo I-T, Liu C-Y, Ho M (2002) A global emerging disease of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: is serotype K1 an important factor for complicated endophthalmitis? *Gut* 50(3): 420–424
67. Giorgio A, Tarantino L, Mariniello N, Francica G, Scala E, Amoroso P, Nuzzo A, Rizzatto G (1995) Pyogenic liver abscesses: 13 years of experience in percutaneous needle aspiration with US guidance. *Radiology* 195(1): 122–4
68. González-Alcaide G, Peris J, Ramos JM (2017) Areas of research and clinical approaches to the study of liver abscess. *World J Gastroenterol* 23(2): 357–365
69. Grazioli L, Ambrosini R, Frittoli B, Grazioli M, Morone M (2017) Primary benign liver lesions. *Eur J Radiol* 95: 378–398
70. Haider SJ, Tarulli M, McNulty NJ, Hoffer EK (2017) Liver Abscesses: Factors That Influence Outcome of Percutaneous Drainage. *Am J Roentgenol* 209(1): 205–213
71. Halpenny DF, Torreggiani WC (2011) The Infectious Complications of Interventional Radiology Based Procedures in Gastroenterology and Hepatology. *J Gastrointest Liver Dis* 20(1): 71–75
72. Halvorsen RA, Korobkin M, Foster WL, Silverman PM, Thompson WM (1984) The Variable CT Appearance of Hepatic Abscesses. *Am J Roentgenol* 142: 941–946
73. Harris A, Chong Hen Chan A, Torres-Viera C, Hammett R, Carr-Locke D (1999) Meta-Analysis of Antibiotic Prophylaxis in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 31(9): 718–724
74. Hasan S, Fearn R (2018) Fungal liver abscess in an immunocompetent patient who underwent repeated ERCPs and subtotal cholecystectomy. *BMJ Case Rep* 2018:

- bcr-2017-222013
75. Heo N-Y, Hong YM, Kim TO, Moon YS, Yang SY, Park SH, Park J, Choi JH, Kim S-M, Yoon KT, Cho M, Oh M (2016) The Prevalence of Colonic Neoplasm in Cryptogenic Pyogenic Liver Abscess: A Prospectively Enrolled Cross-sectional Study. *Korean J Gastroenterol* 68(4): 195–201
 76. Ho S-W, Yeh C-B, Yang S-F, Yeh H-W, Huang J-Y, Teng Y-H (2017) Pneumonia is an independent risk factor for pyogenic liver abscess: A population-based, nested, case-control study. *PLoS One* 12(6): e0178571
 77. Hollenbeck BL, Rice LB (2012) Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence* 3(5): 421–433
 78. Hope W, Vrochides, Dennis Newcomb W, Mayo-Smith W, Iannitti DA (2008) Optimal Treatment of Hepatic Abscess. *Am Surg* 74(2): 178–182
 79. Hsieh C-B, Tzao C, Yu C-Y, Chen C-J, Chang W-K, Chu C-H, Chou S-J, Tung H-J, Yu J-C (2006) APACHE II score and primary liver cancer history had risk of hospital mortality in patients with pyogenic liver abscess. *Dig Liver Dis* 38: 498–502
 80. Hsu C-R, Lin T-L, Chen Y-C, Chou H-C, Wang J-T (2011) The role of *Klebsiella pneumoniae* rmpA in capsular polysaccharide synthesis and virulence revisited. *Microbiology* 157(12): 3446–3457
 81. Hu C-C, Ho J-D, Lou H-Y, Keller JJ, Lin H-C (2012) A One-Year Follow-up Study on the Incidence and Risk of Endophthalmitis after Pyogenic Liver Abscess. *Ophthalmology* 119(11): 2358–2363
 82. Huang CJ, Pitt HA, Lipsett PA, Osterman FA, Lillemoe KD, Cameron JL, Zuidema GD (1996) Pyogenic hepatic abscess. Changing trends over 42 years. *Ann Surg* 223(5): 600–7; discussion 607-9
 83. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). (2012) *Bundesgesundheitsblatt* 55: 1311–1354
 84. Ike Y (2017) Pathogenicity of Enterococci. *Nippon Saikingaku Zasshi* 72(2): 189–211
 85. Ishigaki T, Sasaki T, Serikawa M, Kobayashi K, Kamigaki M, Minami T, Okazaki A, Yukutake M, Ishii Y, Kosaka K, Mouri T, Yoshimi S, Chayama K (2015) Evaluation of antibiotic use to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and cholangitis. *Hepatogastroenterology* 62(138): 417–24
 86. de Jager CPC, Wever PC, Gemen EFA, van Oijen MGH, van Gageldonk-Lafeber AB, Siersema PD, Kusters GCM, Laheij RJF (2012) Proton pump inhibitor therapy predisposes to community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 36(10): 941–949
 87. Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases 2011 (2011) Chapter 2-5-4. Anaerobic infections (individual fields): intraperitoneal infections (acute peritonitis, hepatobiliary infections, etc.). *J Infect Chemother* 17(Suppl. 1): 84–91
 88. Jeong SW, Jang JY, Lee TH, Kim HG, Hong SW, Park SH, Kim SG, Cheon YK, Kim YS, Cho YD, Kim J-O, Kim BS, Lee EJ, Kim TH (2012) Cryptogenic pyogenic liver abscess as the herald of colon cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 27(2): 248–255
 89. Jepsen P, Vilstrup H, Schønheyder HC, Sørensen HT (2005) A nationwide study of the incidence and 30-day mortality rate of pyogenic liver abscess in Denmark, 1977–2002. *Aliment Pharmacol Ther* 21(10): 1185–1188
 90. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M (2010) Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 31(11): 1165–1177
 91. Jun CH, Yoon JH, Wi JW, Park SY, Lee WS, Jung SI, Park CH, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS (2015) Risk factors and clinical outcomes for spontaneous rupture of pyogenic liver abscess. *J Dig Dis* 16(1): 31–36
 92. Jung HG, Kim DH, Lee CH (2010) [A case of subcapsular liver abscess secondary

- to perforating ulcer of gastric cancer]. *Korean J Gastroenterol* 56(2): 109–13
93. Justo I, Jiménez-Romero C, Manrique A, Caso O, Calvo J, Cambra F, Marcacuzco A (2018) Management and Outcome of Liver Abscesses After Liver Transplantation. *World J Surg* 42(10): 3341–3349
 94. Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB (2004) Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2: 1032–1038
 95. Van Keer J, Van Keer K, Van Calster J, Derdelinckx I (2017) More Than Meets the Eye: *Klebsiella pneumoniae* Invasive Liver Abscess Syndrome Presenting with Endophthalmitis. *J Emerg Med* 52(6): e221–e223
 96. Kim J-K, Chung DR, Wie SH, Yoo JH, Park SW (2009) Risk factor analysis of invasive liver abscess caused by the K1 serotype *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28: 109–111
 97. Kim W, Clark TW, Baum RA, Soulen MC (2001) Risk factors for liver abscess formation after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 12(8): 965–8
 98. Klare I, Witte W, Wendt C, Werner G (2012) Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) Aktuelle Daten und Trends zur Resistenzentwicklung. *Bundesgesundheitsbl* 55: 1387–1400
 99. Koo HC, Kim YS, Kim SG, Woong Tae J, Ko BM, Lee T II, Jeong SW, Jang JY, Kim HS, Lee SH, Kim S (2013) Should colonoscopy be performed in patients with cryptogenic liver abscess? Colonoscopy in patients with cryptogenic liver abscess. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 37: 86–92
 100. Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, Tanaka H, Tsukamoto T, Kanazawa A (1999) Risk factors for and clinical findings of liver abscess after biliary-intestinal anastomosis. *Hepatogastroenterology* 46(25): 116–20
 101. Kuligowska E, Connors SK, Shapiro JH (1982) Liver Abscess: Sonography in Diagnosis and Treatment. *Am J Roentgenol* 138: 253–257
 102. Kuo SH, Lee YT, Li CR, Tseng CJ, Chao WN, Wang PH, Wong RH, Chen CC, Chen SC, Lee MC (2013) Mortality in Emergency Department Sepsis score as a prognostic indicator in patients with pyogenic liver abscess. *Am J Emerg Med* 31(6): 916–921
 103. Lai K-C, Cheng K-S, Jeng L-B, Huang C-C, Lee Y-T, Chang H-R, Chen C-C, Chen S-C, Lee M-C (2013) Factors associated with treatment failure of percutaneous catheter drainage for pyogenic liver abscess in patients with hepatobiliary-pancreatic cancer. *Am J Surg* 205: 52–57
 104. Lai S-W, Lai H-C, Lin C-L, Liao K-F (2015) Splenectomy Correlates With Increased Risk of Pyogenic Liver Abscess: A Nationwide Cohort Study in Taiwan. *J Epidemiol* 25(9): 561–6
 105. Lalmohamed A, Vermeer N, de Vries F (2013) Harmful Effects of Proton Pump Inhibitors. *JAMA Intern Med* 173(16): 1559
 106. Lam Y, Wong SK, Lee DW, Lau JY, Chan AC, Yiu RY, Sung JJ, Chung SS (1999) ERCP and pyogenic liver abscess. *Gastrointest Endosc* 50(3): 340–344
 107. Lardièrre-Deguelte S, Ragot E, Amroun K, Piardi T, Dokmak S, Bruno O, Appere F, Sibert A, Hoeffel C, Sommacale D, Kianmanesh R (2015) Hepatic abscess: Diagnosis and management. *J Visc Surg* 152(4): 231–243
 108. Li W, Chen H, Wu S, Peng J (2018) A comparison of pyogenic liver abscess in patients with or without diabetes: a retrospective study of 246 cases. *BMC Gastroenterol* 18: 144
 109. Liao K-F, Lin C-L, Lai S-W, Chen W-C (2015) Zolpidem Use Associated With Increased Risk of Pyogenic Liver Abscess A Case-Control Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 94(32): 1–5
 110. Lin AC-M, Yeh DY, Hsu Y-H, Wu C-C, Chang H, Jang T-N, Huang C-H (2009) Diagnosis of pyogenic liver abscess by abdominal ultrasonography in the emergency department. *Emerg Med J* 26(4): 273–275
 111. Lin H-F, Liao K-F, Chang C-M, Lin C-L, Lai S-W (2017) Correlation between proton pump inhibitors and risk of pyogenic liver abscess. *Eur J Clin Pharmacol* 73: 1019–

- 1025
112. Lin J-C, Siu LK, Fung C-P, Tsou H-H, Wang J-J, Chen C-T, Wang S-C, Chang F-Y (2006) Impaired Phagocytosis of Capsular Serotypes K1 or K2 *Klebsiella pneumoniae* in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Poor Glycemic Control. *J Clin Endocrinol Metab* 91(8): 3084–3087
 113. Lin JN, Lin CL, Lin MC, Lai CH, Lin HH, Kao CH (2016) Pyogenic liver abscess in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide cohort study. *Liver Int* 36(1): 136–144
 114. Lin Y-T, Liu C-J, Chen T-J, Chen T-L, Yeh Y-C, Wu H-S, Tseng C-P, Wang F-D, Tzeng C-H, Fung C-P (2011) Pyogenic Liver Abscess as the Initial Manifestation of Underlying Hepatocellular Carcinoma. *Am J Med* 124: 1158–1164
 115. Lin Y-T, Liu C-J, Yeh Y-C, Chen T-J, Fung C-P (2013) Ampicillin and Amoxicillin Use and the Risk of *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess in Taiwan. *J Infect Dis* 208: 211–217
 116. Lin Y-T, Siu LK, Lin J-C, Chen T-L, Tseng C-P, Yeh K-M, Chang F-Y, Fung C-P (2012) Seroepidemiology of *Klebsiella pneumoniae* colonizing the intestinal tract of healthy Chinese and overseas Chinese adults in Asian countries. *Bd* 12 doi:10.1186/1471-2180-12-13
 117. Liu G-J, Lu M-D, Xie X-Y, Xu H-X, Xu Z-F, Zheng Y-L, Liang J-Y, Wang W (2008) Real-time Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging of Infected Focal Liver Lesions. *J Ultrasound Med* 27(4): 657–666
 118. Liu Y, Wang J-Y, Jiang W (2013) An Increasing Prominent Disease of *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterol Res Pract* 2013: 258514
 119. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN (2003) Treatment of Focal Liver Tumors with Percutaneous Radio-frequency Ablation: Complications Encountered in a Multicenter Study. *Radiology* 226(2): 441–451
 120. Lo JZW, Leow JJJ, Ng PLF, Lee HQ, Mohd Noor NA, Low JK, Junnarkar SP, Woon WWL (2015) Predictors of therapy failure in a series of 741 adult pyogenic liver abscesses. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 22(2): 156–165
 121. Lo W-K, Chan WW (2013) Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11(5): 483–490
 122. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, De Bernardin M, Ederle A, Fina P, Fratton A (1998) Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 48(1): 1–10
 123. Lu L, Walker WA (2001) Pathologic and physiologic interactions of bacteria with the gastrointestinal epithelium. *Am J Clin Nutr* 73 (suppl): 1124S–1130S
 124. Lübbert C, Wiegand J, Karlas T (2014) Therapy of Liver Abscesses. *Viszeralmedizin* 30(5): 334–41
 125. Luo M, Yang X-X, Tan B, Zhou X-P, Xia H-M, Xue J, Xu X, Qing Y, Li C-R, Qiu J-F, Li Y-L (2016) Distribution of common pathogens in patients with pyogenic liver abscess in China: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 35(10): 1557–65
 126. Lv W-F, Lu D, He Y-S, Xiao J-K, Zhou C-Z, Cheng D-L (2016) Liver Abscess Formation Following Transarterial Chemoembolization. *Medicine (Baltimore)* 95(17): 1–6
 127. Ma L-C, Fang C-T, Lee C-Z, Shun C-T, Wang J-T (2005) Genomic Heterogeneity in *Klebsiella pneumoniae* Strains Is Associated with Primary Pyogenic Liver Abscess and Metastatic Infection. *J Infect Dis* 192: 117–128
 128. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M (2017) Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14(12): 697–710
 129. Mathieu D, Vasile N, Fagniez P-L, Segui S, Grably D, Lardé D (1985) Dynamic CT Features of Hepatic Abscesses. *Radiology* 154(3): 749–752

130. Matrella F, Lhuair M, Piardi T, Dokmak S, Bruno O, Maestraggi Q, Kianmanesh R, Sommacale D (2014) Liver hilar abscesses secondary to gastrointestinal perforation by ingested fish bones: surgical management of two cases. *Hepatobiliary Surg Nutr* 3(3): 156–62
131. Matthews JB, Gertsch P, Baer HU, Blumgart LH (1990) Hepatic abscess after biliary tract procedures. *Surg Gynecol Obstet* 170(6): 469–75
132. Mavilia M, Molina M, Wu G (2016) The Evolving Nature of Hepatic Abscess: A Review. *J Clin Transl Hepatol* 4(2): 158–168
133. McDonald AP, Howard RJ (1980) Pyogenic Liver Abscess, Bd 4 Available at: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-1-4613-1511-1_4 [Zugegriffen Januar 10, 2019]
134. Meddings L, Myers RP, Hubbard J, Shaheen AA, Laupland KB, Dixon E, Coffin C, Kaplan GG (2010) A Population-Based Study of Pyogenic Liver Abscesses in the United States: Incidence, Mortality and Temporal Trends. *Am J Gastroenterol* 105(1): 117–124
135. Menachery J, Chawla Y, Chakrabarti A, A D, R D, N K (2012) Fungal liver abscess in an immunocompetent individual. *Trop Gastroenterol* 33(3): 232–233
136. Mezhir JJ, Fong Y, Jacks LM, Getrajdman GI, Brody LA, Covey AM, Thornton RH, Jarnagin WR, Solomon SB, Brown KT (2010) Current Management of Pyogenic Liver Abscess: Surgery is Now Second-Line Treatment. *J Am Coll Surg* 210(6): 975–983
137. Mischnik A, Kern W, Thimme R (2017) Pyogener Leberabszess: Erregerprofil und Konsequenzen für Diagnostik und Therapie. *Dtsch Medizinische Wochenschrift* 142(14): 1067–1074
138. Mølle I, Thulstrup AM, Vilstrup H, Sørensen HT (2001) Increased risk and case fatality rate of pyogenic liver abscess in patients with liver cirrhosis: a nationwide study in Denmark. *Gut* 48(2): 260–263
139. Moore R, O’Shea • D, Geoghegan • T, Mallon • P W G, Sheehan • G (2013) Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: an emerging infection in Ireland and Europe. *Infection* 41: 681–686
140. Mössner J (2016) The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors—a review after 25 years. *Dtsch Arztebl Int* 113(27–28): 477–483
141. Mücke MM, Kessel J, Mücke VT, Schwarzkopf K, Hogardt M, Stephan C, Zeuzem S, Kempf VAJ, Lange CM (2017) The role of *Enterococcus* spp. and multidrug-resistant bacteria causing pyogenic liver abscesses. *BMC Infect Dis* 17(1): 450
142. Nassif X, Sansonetti PJ (1986) Correlation of the Virulence of *Klebsiella pneumoniae* K1 and K2 with the Presence of a Plasmid Encoding Aerobactin, Bd 54 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC260211/pdf/iai00099-0009.pdf> [Zugegriffen April 30, 2019]
143. Nelson DB (2003) Infectious disease complications of GI endoscopy: Part I, endogenous infections. *Gastrointest Endosc* 57(6): 695–711
144. Newlin N, Silver TM, Stuck KJ, Sandler MA (1981) Ultrasonic features of Pyogenic Liver Abscesses. *Radiology* 139: 155–159
145. O’Connor MJ, Schwartz ML, McQuarrie DG, Sumner HW (1981) Cholangitis due to malignant obstruction of biliary outflow. *Ann Surg* 193(3): 341–5
146. Ochsner A, DeBakey M, Murray S (1938) Pyogenic abscess of the liver: II. An analysis of forty-seven cases with review of the literature. *Am J Surg* 40(1): 292–319
147. Odisio BC, Richter M, Aloia TA, Conrad C, Ahrar K, Gupta S, Vauthey JN, Huang SY (2016) Use of Prophylactic Antibiotics to Prevent Abscess Formation Following Hepatic Ablation in Patients with Prior Enterobiliary Manipulation. *J Gastrointest Surg* 20(8): 1428–1434
148. Okhuysen PC, Singh K V., Murray BE (1993) Susceptibility of β -lactamase-producing enterococci to piperacillin with tazobactam. *Diagn Microbiol Infect Dis* 17(3): 219–224
149. Olsson G, Arnelo U, Lundell L, Persson G, Törnqvist B, Enochsson L (2015) The role of antibiotic prophylaxis in routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography

- investigations as assessed prospectively in a nationwide study cohort. *Scand J Gastroenterol* 50(7): 924–931
150. Pang TCY, Fung T, Samra J, Hugh TJ, Smith RC (2011) Pyogenic liver abscess: an audit of 10 years' experience. *World J Gastroenterol* 17(12): 1622–30
 151. Park HJ, Kim SH, Jang KM, Lee SJ, Park MJ, Choi D (2013) Differentiating hepatic abscess from malignant mimickers: Value of diffusion-weighted imaging with an emphasis on the periphery of the lesion. *J Magn Reson Imaging* 38(6): 1333–1341
 152. Peris J, Bellot P, Roig P, Reus S, Carrascosa S, González-Alcaide G, Palazón JM, Ramos JM (2017) Clinical and epidemiological characteristics of pyogenic liver abscess in people 65 years or older versus people under 65: a retrospective study. *BMC Geriatr* 17(1): 161
 153. Pichler C, Büchsel M, Rossen JW, Vavra M, Reuter S, Kern W V, Thimme R, Mischnik A (2017) First report of invasive liver abscess syndrome with endophthalmitis caused by a K2 serotype ST2398 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Germany, 2016. *New microbes new Infect* 17: 77–80
 154. Popescu A, Sporea I, Şirli R, Dănilă M, Mare R, Taşcău OG, Moga T (2015) Does Contrast Enhanced Ultrasound improve the management of liver abscesses? A single centre experience. *Med Ultrason* 17(4): 451–455
 155. Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS (2004) Pyogenic Liver Abscess: Recent Trends in Etiology and Mortality. *Clin Infect Dis* 39(11): 1654–1659
 156. Rajak CL, Gupta S, Jain S, Chawla Y, Gulati M, Suri S (1998) Percutaneous Treatment of Liver Abscesses: Needle Aspiration Versus Catheter Drainage. *Am J Roentgenol* 170(April): 1035–1039
 157. Rerknimitr R, Fogel EL, Kalayci C, Esber E, Lehman GA, Sherman S (2002) Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. *Gastrointest Endosc* 56(6): 885–889
 158. Rismiller K, Haaga J, Siegel C, Ammori JB (2017) Pyogenic liver abscesses: a contemporary analysis of management strategies at a tertiary institution. *HPB* 19(10): 889–893
 159. Rossi B, Gasperini ML, Leflon-Guibout V, Giovanni A, de Lastours V, Rossi G, Dokmak S, Ronot M, Roux O, Nicolas-Chanoine M-H, Fantin B, Lefort A (2018) Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Cryptogenic Liver Abscesses, Paris, France. *Emerg Infect Dis* 24(2): 221–229
 160. Ruiz-Hernández JJ, León-Mazorra M, Conde-Martel A, Marchena-Gómez J, Hemmersbach-Miller M, Betancor-León P (2007) Pyogenic liver abscesses: mortality-related factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 19(10): 853–858
 161. Sakijan AS (1988) Ultrasonographic findings of liver abscess, Bd 43 Available at: <http://www.e-mjm.org/1988/v43n4/liver-abscess.pdf> [Zugegriffen Januar 23, 2019]
 162. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, Volk ML (2015) The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol* 49(8): 690–696
 163. Seeto RK, Rockey DC (1996) Pyogenic liver abscess. Changes in etiology, management, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 75(2): 99–113
 164. Serraino C, Elia C, Bracco C, Rinaldi G, Pomero F, Silvestri A, Melchio R, Fenoglio LM (2018) Characteristics and management of pyogenic liver abscess: A European experience. *Medicine (Baltimore)* 97(19): 1–6
 165. Sersté T, Bourgeois N, Eynden F Vanden, Coppens E, Devière J, Le Moine O (2007) Endoscopic Drainage of Pyogenic Liver Abscesses With Suspected Biliary Origin. *Am J Gastroenterol* 102(6): 1209–1215
 166. Sharma A, Mukewar S, Mara KC, Dierkhising RA, Kamath PS, Cummins N (2018) Epidemiologic Factors, Clinical Presentation, Causes, and Outcomes of Liver Abscess: A 35-Year Olmsted County Study. *Mayo Clin proceedings Innov Qual outcomes* 2(1): 16–25
 167. Sheybani A, Gaba RC, Lokken RP, Berggruen SM, Mar WA (2017) Liver Masses:

- What Physicians Need to Know About Ordering and Interpreting Liver Imaging. *Curr Gastroenterol Rep* 19(11): 58
168. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8): 801–810
 169. Singh P, Yadav N, Visvalingam V, Indaram A, Bank S (2001) Pylephlebitis-diagnosis and management. Letter to the Editor. *Am J Gastroenterol* 96(4): 1312–1313
 170. Siu LK, Yeh K-M, Lin J-C, Fung C-P, Chang F-Y (2012) Klebsiella pneumoniae liver abscess: a new invasive syndrome, *Bd* 12 doi:10.1016/S1473-3099(12)70205-0
 171. Sohn SH, Kim KH, Park JH, Kim TN (2016) Predictors of Mortality in Korean Patients with Pyogenic Liver Abscess: A Single Center, Retrospective Study. *Korean J Gastroenterol* 67(5): 238–244
 172. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG (2010) Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50(2): 133–164
 173. Spies JB, Rosen RJ, Lebowitz AS (1988) Antibiotic Prophylaxis in Vascular and Interventional Radiology: A Rational Approach. *Radiology* 166: 381–387
 174. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2009) Mikrozensus 2009 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung, Wiesbaden Available at: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile [Zugegriffen Februar 26, 2019]
 175. Stiefel U, Rao A, Pultz MJ, Jump RLP, Aron DC, Donskey CJ (2006) Suppression of Gastric Acid Production by Proton Pump Inhibitor Treatment Facilitates Colonization of the Large Intestine by Vancomycin-Resistant Enterococcus spp. and Klebsiella pneumoniae in Clindamycin-Treated Mice. *Antimicrob Agents Chemother* 50(11): 3905–3907
 176. Struve C, Roe CC, Stegger M, Stahlhut SG, Hansen DS, Engelthaler DM, Andersen PS, Driebe EM, Keim P, Krogfelt KA (2015) Mapping the Evolution of Hypervirulent Klebsiella pneumoniae. *MBio* 6(4): e00630-15
 177. Suárez F, Otero A, Solla M, Arnal F, Lorenzo MJ, Marini M, Vázquez-Iglesias JL, Gómez M (2008) Biliary Complications After Liver Transplantation From Maastricht Category-2 Non-Heart-Beating Donors. *Transplantation* 85(1): 9–14
 178. Suzuki M, Nakamura M, Mori M, Miura S, Tsuchiya M, Ishii H (1995) Lansoprazole inhibits oxygen-derived free radical production from neutrophils activated by Helicobacter pylori. *J Clin Gastroenterol* 20 Suppl 2: S93-6
 179. Tan Y-M, Chung AY-F, Chow PK-H, Cheow P-C, Wong W-K, Ooi LL, Soo K-C (2005) An appraisal of surgical and percutaneous drainage for pyogenic liver abscesses larger than 5 cm. *Ann Surg* 241(3): 485–90
 180. Tian L-T, Yao K, Zhang X-Y, Zhang Z-D, Liang Y-J, Yin D-L, Lee L, Jiang H-C, Liu L-X (2012) Liver abscesses in adult patients with and without diabetes mellitus: an analysis of the clinical characteristics, features of the causative pathogens, outcomes and predictors of fatality: a report based on a large population, retrospective study in China. *Clin Microbiol Infect* 18(9): E314–E330
 181. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Cristina Stoica O, Maria Singeap A, Maxim R, Andrei Chiriac S, Ciobica A, Boiculese Anca Trifan L, Boiculese L (2017) Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 23(35): 6500–6515
 182. Tsai F-C, Huang Y-T, Chang L-Y, Wang J-T (2008) Pyogenic liver abscess as endemic disease, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 14(10): 1592–1600

183. Tsai LW, Chao PW, Ou SM, Chen YT, Shih CJ, Li SY, Chen TW, Chen TJ, Liu CT (2015) Pyogenic liver abscess in end-stage renal disease patients: A nationwide longitudinal study. *Hemodial Int* 19(1): 72–79
184. Tsai M-J, Lu C-L, Huang YC, Liu CH, Huang W-T, Cheng K-Y, Chen SC-C (2017) Recent upper gastrointestinal panendoscopy increases the risk of pyogenic liver abscess. *World J Gastroenterol* 23(16): 2948–2956
185. Tsai MS, Lee HM, Hsin MC, Lin CL, Hsu CY, Liu YT, Kao CH (2015) Increased risk of pyogenic liver abscess among patients with colonic diverticular diseases - A nationwide cohort study. *Med (United States)* 94(49): 1–6
186. Tseng C-W, Chen Y-T, Lin C-L, Liang J-A (2017) Association between chronic pancreatitis and pyogenic liver abscess: a nationwide population study. *Curr Med Res Opin* 33(3): 505–510
187. Vaezi MF, Yang Y-X, Howden CW (2017) Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology* 153(1): 35–48
188. Venkatesh KR, Halpern A, Riley LB (2007) Penetrating gastric ulcer presenting as a subcapsular liver abscess. *Am Surg* 73(1): 82–4
189. de Vos M, De Vroey B, Garcia BG, Roy C, Kidd F, Henrion J, Deltenre P (2013) Role of proton pump inhibitors in the occurrence and the prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int* 33(9): 1316–1323
190. Wang J-H, Liu Y-C, Lee SS-J, Yen M-Y, Chen Y-S, Wang J-H, Wann S-R, Lin H-H (1998) Primary Liver Abscess Due to *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Clin Infect Dis* 26: 1434–1438
191. Wang YP, Liu CJ, Chen TJ, Lin YT, Fung CP (2015) Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of cryptogenic liver abscess: A population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 41(11): 1175–1181
192. Wong W-M, Wong BCY, Hui CK, Ng M, Lai KC, Tso WK, Lam SK, Lai CL (2002) Pyogenic liver abscess: Retrospective analysis of 80 cases over a 10-year period. *J Gastroenterol Hepatol* 17(9): 1001–1007
193. Woo S, Chung JW, Hur S, Joo S-M, Kim H-C, Jae HJ, Park JH (2013) Liver Abscess After Transarterial Chemoembolization in Patients With Bilioenteric Anastomosis: Frequency and Risk Factors. *Am J Roentgenol* 200(6): 1370–1377
194. Xia J, Ren Z, Ye S, Sharma D, Lin Z, Gan Y, Chen Y, Ge N, Ma Z, Wu Z, Fan J, Qin L, Zhou X, Tang Z, Yang B (2006) Study of severe and rare complications of transarterial chemoembolization (TACE) for liver cancer. *Eur J Radiol* 59(3): 407–412
195. Xu X-X, Liu C, Wang L, Li Y, Yang H-F, Du Y, Zhang C, Li B (2018) Computed tomography-guided catheter drainage with ozone in management of pyogenic liver abscess. *Polish J Radiol* 83: 275–279
196. Yeh T-S, Jan Y-Y, Jeng L-B, Hwang T-L, Chao T-C, Chien R-N, Chen M-F (1998) Pyogenic Liver Abscesses in Patients With Malignant Disease. *Arch Surg* 133(3): 242–245
197. Yoshida N, Yoshikawa T, Tanaka Y, Fujita N, Kassai K, Naito Y, Kondo M (2000) A new mechanism for anti-inflammatory actions of proton pump inhibitors--inhibitory effects on neutrophil-endothelial cell interactions. *Aliment Pharmacol Ther* 14 Suppl 1: 74–81
198. Yu SCH, Ho SSM, Lau WY, Yeung DTK, Yuen EHY, Lee PSF, Metreweli C (2004) Treatment of Pyogenic Liver Abscess: Prospective Randomized Comparison of Catheter Drainage and Needle Aspiration. *Hepatology* 39: 932–938
199. Yu W-L, Ko W-C, Cheng K-C, Lee C-C, Lai C-C, Chuang Y-C (2008) Comparison of prevalence of virulence factors for *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses between isolates with capsular K1/K2 and non-K1/K2 serotypes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 62: 1–6
200. Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, Parschalk B, Daxböck F, Graninger W (2002) Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil

-
- reactive oxygen production and bactericidal activity. *Crit Care Med* 30(5): 1118–22
201. Zerem E, Hadzic A (2007) Sonographically Guided Percutaneous Catheter Drainage Versus Needle Aspiration in the Management of Pyogenic Liver Abscess. *Am J Roentgenol* 189: 138–142
 202. Zhang L, Wan D, Zhang L, Xu S, Xie H, Lin S (2018) Hepatic rupture A case report of a severe complication of percutaneous catheter drainage. *Medicine (Baltimore)* 97(2): e9499
 203. Zhong DC (1992) [Biliogenic liver abscess caused by acute obstructive suppurative cholangitis]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 30(2): 88–90, 124–5

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1. Übersicht über die Risikofaktoren für die Entwicklung eines Leberabszesses	3
Tabelle 1.2. Metaanalyse des Keimspektrums in China von Luo et al.	8
Tabelle 1.3. Klinische Symptome bei der initialen Präsentation der Patienten mit PLA	9
Tabelle 3.1. Erhobene Laborparameter	19
Tabelle 4.1. BMI Gruppierung der Patienten	22
Tabelle 4.2. Endoskopie und deren Ergebnisse	23
Tabelle 4.3. Therapie der Tumorerkrankungen	24
Tabelle 4.4. Verwendete Immunsuppressiva	26
Tabelle 4.5. Charlson-Komorbiditäts-Index der Patienten	28
Tabelle 4.6. Vitalparameter bei Erstdiagnose Leberabszess	28
Tabelle 4.7. Anzahl der Keime in der Blutkultur	29
Tabelle 4.8. Isolate aus der Blutkultur	31
Tabelle 4.9. Anzahl der Keime in der Abszesskultur	32
Tabelle 4.10. Isolate aus der Abszesskultur	34
Tabelle 4.11. Patienten mit identischem Keim in Blut- und Abszesskultur	35
Tabelle 4.12. Vergleich verschiedener Parameter bei Patienten mit und ohne ERCP	36
Tabelle 4.13. Häufigkeiten der eingesetzten Antibiotika	38
Tabelle 4.14. Eingesetzte Antibiotika-Kombinationen und deren Häufigkeiten	40
Tabelle 4.15. Charakteristika der Patienten in Bezug auf die Indexmortalität	43
Tabelle 4.16. Prädiktive Faktoren für Indexmortalität aus der univariaten und multivariaten logistischen Regressionsanalyse	44
Tabelle 4.17. Charakteristika der Patienten in Bezug auf die Einnahme von PPI	46
Tabelle 4.18. Vergleich der Todesursachen bei Patienten, die während des Krankenhausaufenthalts verstarben in Bezug auf die PPI-Einnahme	47
Tabelle 5.1. Vergleich der Keimspektren in verschiedenen Studien mit der eigenen Analyse	52
Tabelle 5.2. Gegenüberstellung Empfehlungen zur initialen antibiotischen Therapie und der durchgeführten Therapie	57
Tabelle 7.1 Detaillierte Auflistung der Gründe für eine Immunsuppression	IX
Tabelle 7.2. Detaillierte Auflistung der verwendeten Immunsuppressiva	X
Tabelle 7.3. Lokalisation der Leberabszesse	XII
Tabelle 7.4. Nachgewiesene Antibiotika-Resistenzen der Keime in der Blutkultur	XIV

Tabelle 7.5. Nachgewiesene Antibiotika-Resistenzen der Keime in der Abszesskultur.	XV
Tabelle 7.6. Detaillierte Auflistung der Keime in der Blut- und Abszesskultur bei gleichem Keim.	XVII
Tabelle 7.7. Detaillierte Auflistung der Keime bei ausschließlich positiver Abszesskultur.	XIX
Tabelle 7.8. Detaillierte Auflistung der Keime bei ausschließlich positiver Blutkultur	XX
Tabelle 7.9. Detaillierte Auflistung der Keime bei unterschiedlichen Keimen in Abszess- und Blutkultur.	XXI
Tabelle 7.10. Analyse der antibiotischen Therapie bei Nachweis von Streptokokken der Anginosus-Gruppe im Abszessesekret.	XXI
Tabelle 7.11. Analyse der antibiotischen Therapie bei Nachweis von Enterokokken im Abszessesekret.	XXII
Tabelle 7.12. Analyse der antibiotischen Therapie bei Nachweis von <i>Enterococcus faecium</i> im Abszessesekret.	XXII
Tabelle 7.13. Analyse der antibiotischen Therapie bei Nachweis von <i>Enterococcus faecalis</i> im Abszessesekret.	XXIII
Tabelle 7.14. Analyse der antibiotischen Therapie bei Nachweis von <i>Enterococcus faecium</i> und <i>Enterococcus faecalis</i> im Abszessesekret.	XXIII
Tabelle 7.15. Analyse der antibiotischen Therapie bei Nachweis von Klebsiellen im Abszessesekret.	XXIV
Tabelle 7.16. Analyse der antibiotischen Therapie bei Nachweis von <i>E. coli</i> im Abszessesekret.	XXIV
Tabelle 7.17. Analyse der antibiotischen Therapie bei Nachweis von <i>Enterobacter spp.</i> im Abszessesekret.	XXV
Tabelle 7.18. Keimspektrum der Blutkultur der Patienten ohne PPI-Einnahme.	XXVI
Tabelle 7.19. Keimspektrum der Blutkultur der Patienten mit PPI-Einnahme.	XXVII
Tabelle 7.20. Keimspektrum der Abszesskultur der Patienten ohne PPI-Einnahme.	XXVIII
Tabelle 7.21. Keimspektrum der Abszesskultur der Patienten mit PPI-Einnahme.	XXX
Tabelle 7.22. Übersicht über verglichene Studien.	XXXI
Tabelle 7.23. Übersicht über verglichene Studien (Fortsetzung).	XXXII
Tabelle 7.24. Übersicht über verglichene Studien (Fortsetzung 2).	XXXIII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1. Kategorien von Leberabszessen nach Ätiologie mit Überlappungen..	4
Abbildung 1.2. Darstellung eines Leberabszesses in verschiedenen Bildgebungsmodalitäten.....	11
Abbildung 1.3. Algorithmus zur Diagnostik und Therapie beim Leberabszess.....	13
Abbildung 3.1. Vereinfachte Darstellung der Patientensuche.....	18
Abbildung 4.1. Neoplastische Tumoren als Grunderkrankung bei Leberabszesspatienten.....	23
Abbildung 4.2. Durchgeführte Interventionen vor Erstdiagnose Leberabszess, in direktem zeitlichen Zusammenhang.....	25
Abbildung 4.3. Grund für eine Immunsuppression.....	26
Abbildung 4.4. Symptome der Patienten mit Leberabszess.....	28
Abbildung 4.5. Art des Erregers in der Blutkultur.....	30
Abbildung 4.6. Vergleich der Laborparameter Bilirubin, GGT und ALP bei Patienten mit und ohne ERCP.....	36
Abbildung 4.7. Komplikationen der Abszessdrainage..	37
Abbildung 4.8. Gründe für Aufnahme auf die Intensivstation..	41
Abbildung 4.9. PPI-Einnahme als unabhängiger Risikofaktor für Indexmortalität.	46
Abbildung 4.10. Häufigkeit multiresistenter Keime in Bezug auf die PPI-Einnahme..	47
Abbildung 7.1. Charlson-Komorbiditäts-Index.....	XII

Publikationen

Bettinger D, Martin D, Rieg S, Schultheiss M, Buettner N, Thimme R, Boettler T (2018) Treatment with proton pump inhibitors is associated with increased mortality in patients with pyogenic liver abscess. *Aliment Pharmacol Ther* 47(6): 801–808.

Lebenslauf

Dieser Teil der Dissertation enthält persönliche Informationen und ist nicht Teil der veröffentlichten Version.

Eidesstattliche Versicherung

Anlage 2

Zum Antrag auf Zulassung zur Promotion

Zum Dr. med
(med. / med.dent.)Schüle, Dorothee

(Name) (Vorname)

Eidesstattliche Versicherung

gemäß § 8 Absatz 1 Nr. 3 der Promotionsordnung der Universität Freiburg für die Medizinische Fakultät

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema
Klinisches Vorgehen bei Leberabszessen
handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.
3. Die Ordnung der Albert-Ludwigs-Universität zur Sicherung der Redlichkeit in der Wissenschaft habe ich zur Kenntnis genommen und akzeptiert
4. Die Dissertation oder Teile davon habe ich
(Zutreffendes bitte ankreuzen)
 bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
 wie folgt an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt:
Titel der andernorts vorgelegten Arbeit:

Name der betreffenden Hochschule:

Jahr der Vorlage der Arbeit:

Art der Prüfungs- oder Qualifikationsleistung:

5. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
6. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.Heidelberg, 21.04.2020

Ort und Datum

D. Schüle

Unterschrift

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit entstand innerhalb der „AG Böttler“ sowie in der „AG Schultheiß/Bettinger“ in der Klinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und Infektiologie) des Universitätsklinikums Freiburg. Die konzeptionelle Ausarbeitung und das Studiendesign wurde von Herrn PD Dr. Tobias Böttler und PD Dr. Dominik Bettinger und mit meiner Unterstützung erstellt. Die Datenerhebung erfolgte durch mich in der Klinik für Innere Medizin II. Die darauf basierende statistische Auswertung erfolgte primär durch PD Dr. Dominik Bettinger unter meiner Mithilfe. Die Zusammenstellung der Ergebnisse, sowie die Datenrecherche erfolgten durch mich. Ich verfasste selbstständig diese Arbeit und interpretierte dabei die gewonnenen Daten. Die Betreuung der Promotionsarbeit erfolgte durch PD Dr. Dominik Bettinger und PD Dr. Tobias Böttler. Die aus Teilen dieser Promotionsarbeit hervorgegangene Publikation „Treatment with proton pump inhibitors is associated with increased mortality in patients with pyogenic liver abscess“ wurde von PD Dr. Dominik Bettinger (Studiendesign, Verfassen des Manuskriptes, statistische Analysen, Erstellung der Abbildungen) erstellt.

Dorothee Schüle, Heidelberg, den 21.04.2020

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich von Herzen bei allen bedanken, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt und beraten haben.

Zuallererst gilt mein Dank meinem Doktorvater PD Dr. Dominik Bettinger für die freundliche Überlassung des Themas, die kompetente Begleitung auf jedem Schritt vom Anfang bis zum Ende und die professionelle und stets zeitnahe Unterstützung. Lieber Dominik, vielen Dank, dass du dir immer wieder die Zeit genommen hast für meine Fragen! Deine sehr geduldige, fachkundige und zeitintensive Hilfe hat diese Arbeit erst möglich gemacht.

Außerdem danke ich herzlich Herrn Prof Dr. med. Hannes Philipp Neeff für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Besonders möchte ich auch PD Dr. Tobias Böttler für die exzellente Betreuung und die inhaltlichen Anregungen beim Erstellen dieser Dissertation danken.

Ganz besonders möchte ich mich am Schluss bei meiner Familie, allen meinen Freunden und vor allem bei Timon bedanken, die mich auf viel so vielen verschiedenen Wegen bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt, motiviert und inspiriert haben.

Zuletzt gilt mein Dank meinem Gott, der alles für mich gegeben hat.