



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA“ DIN BUCUREȘTI**



Str. Dionisie Lupu 37, sector 2, București, 020021, România, www.umfed.ro, email: rectorat@umfed.ro

2025

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***Particularități etiologice, evolutive și terapeutice în
angiocolitele acute***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. HABIL. DIACONU CAMELIA CRISTINA

Student-doctorand:

COZMA MATEI-ALEXANDRU

2025

Cuprins	
1. Introducere	2
2. Ipoteza de lucru si obiectivele generale	2
3. Metodologia generală a cercetării	4
3.1. Materiale și metode	4
3.1.1. Constituirea loturilor de studiu	4
3.1.2. Obținerea și prelucrarea datelor și a probelor de bilă	5
3.1.3. Considerații etice	5
3.1.4. Analiza statistică a datelor obținute	6
3.2. Rezultate	6
3.2.1. Caracteristicile generale ale pacienților incluși în studiu	6
3.2.2. Caracteristicile generale ale episoadelor de colangită acută	7
3.2.3. Etiologiile colangitei acute	8
3.2.4. Agenții microbiologici implicați în etiopatogenia colangitei acute	9
3.2.5. Ratele de rezistență la antibiotice	10
3.2.6. Implicarea microorganismelor multirezistente	13
3.2.7. Tratamentul antibiotic utilizat	14
3.2.8. Evoluția microbiologică în episoade recurente de colangită acută	15
3.2.9. Factorii de risc asociați cu infecția cu un microorganism multirezistent	15
4. Discuții	15
5. Elemente de originalitate și perspective de viitor	22
6. Concluzii	24
7. Bibliografie selectivă	26
Lista lucrărilor științifice publicate	28

1. INTRODUCERE

Colangita acută (CA) reprezintă o patologie infecțioasă a căilor biliare intra și extrahepatice, frecvent asociată cu o rată crescută de morbiditate, disfuncție de organ și chiar deces. Prevalența a crescut la nivel global la 8–12 cazuri/100.000 de persoane, în principal din cauza creșterii incidenței litiazei biliare și a stenozelor maligne ale căii biliare principale (CBP). Infecția sistemică apare în până la 20% din cazuri, iar rata mortalității a rămas în jurul valorii de 10%, în ciuda unui declin semnificativ în ultimii ani prin implementarea pe scară largă a intervențiilor endoscopice. Din cauza potențialului sever, tratamentul trebuie inițiat precoce și constă în reechilibrare hidro-electrolitică promptă, terapie antibiotică cu spectru larg și restaurarea precoce a fluxului biliar.

Rezistența antimicrobiană (RA) constituie o cauză semnificativă de morbiditate, mortalitate și costuri medicale adiționale la nivel global, responsabilă de peste 5 milioane de decese anual. CA nu reprezintă din păcate o excepție, prevalența în creștere a microorganismelor multirezistente (MMR) din ultimii ani ducând astfel la creșterea numărului de complicații și a ratelor de mortalitate.

Deși aceasta reprezintă o problemă majoră la nivel global, există variații semnificative la nivel național sau chiar regional, consumul ridicat de antibiotice cu spectru larg și o serie de aspecte socio-economice (controlul inefficient al infecțiilor, densitatea populației și profilul turistic național) fiind cei mai relevanți factori de risc (FR) dovediți.

Din păcate, chiar dacă în prezent există o serie de studii în literatura internațională de specialitate care au investigat particularitățile microbiologice locale ale pacienților cu CA, cea mai mare parte a acestora sunt retrospective sau unicentrice, iar datele referitoare la diferențele geografice ale ratelor de RA, ale evoluției acestora în funcție de istoricul endoscopic al pacienților și asupra implicării MMR asupra prognosticului acestor pacienți sunt rare.

2. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Prezentul studiu își propune să analizeze profilul microbiologic al pacienților cu colangită acută din două centre universitare de referință – Spitalul Clinic Colentina (SCC) din București, România și Spitalul Haut-Lévêque (SHL) din Bordeaux, Franța – prin compararea ratelor de rezistență la antibioticele frecvent utilizate, pe baza agenților etiologici izolați din culturile de bilă

recoltate în timpul colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (CPRE). Având în vedere că datele din literatură sunt adesea neactualizate sau fragmentare, acest studiu urmărește să ofere o imagine detaliată, comparativă și actualizată a profilului bacterian implicat în colangita acută în două regiuni cu particularități epidemiologice și culturale distincte.

În România există puține studii retrospective privind acest subiect, cercetarea de față reprezentând prima inițiativă prospectivă care compară direct profilul microbiologic și rezistența la antibiotice între un centru universitar românesc și unul francez. Studiul a fost conceput pe baza a două ipoteze principale.

Prima ipoteză a presupus că ratele de rezistență la antibiotice vor fi mai ridicate în lotul din România, pe fondul unui consum crescut de antibiotice și al implementării insuficiente a politicilor de control al infecțiilor și utilizării antibioticelor.

Cea de-a doua ipoteză a vizat o rată mai mare de rezistență în rândul pacienților cu istoric de manevre endoscopice sau stent biliar, modificările anatomice și ale microbiomului local favorizând colonizarea cu germeni oportuniști și multirezistenți. Astfel, studiul urmărește diferențele între cele două centre în privința agenților patogeni, a profilului de sensibilitate și a impactului factorilor de risc clinici sau procedurali, oferind o imagine relevantă asupra contextului epidemiologic actual specific fiecărei regiuni.

Obiectivul major al prezentului studiu este acela de a compara tiparele de rezistență la antibiotice a principalilor agenți etiologici identificați în cadrul biliculturilor realizate în două centre universitare de referință din România și Franța, și, nu în ultimul rând, de a prezenta aceste date într-o manieră comparativă cu ultimele rapoarte epidemiologice disponibile.

Obiectivele specifice ale studiului sunt:

- Identificarea, pe baza culturilor bacteriene obținute din mostrelor de bilă, a principalilor agenți etiologici implicați în etiopatogenia CA și corelarea acestora cu diferiți FR ai pacienților incluși.
- Determinarea tiparelor de rezistență la antibioticele frecvent utilizate în practica medicală de zi cu zi și compararea datelor din cele două centre medicale.
- Identificarea MMR și stabilirea unor posibile corelații între prezența acestora și diverși parametri clinico-biologici, precum gradul de severitate al bolii, nivelul seric al PCR sau a leucocitelor, rata de complicații peri- și post-procedurale, durata de spitalizare sau rata de reintervenție în cadrul aceleiași spitalizări.

- Stabilirea unor posibile corelații între antecedentele de instrumentare endoscopică și diverși parametri clinico-biologici, precum gradul de severitate, rata de complicații peri- și post-procedurale sau durata de spitalizare, sau microbiologici, precum prezența MMR.
- Colectarea datelor microbiologice pe parcursul a mai multor episoade succesive de CA și evaluarea comparativă a ratelor de RA în cadrul infecțiilor cu același agent etiologic.
- Corelarea datelor obținute din practica curentă (real-world data) cu cele raportate în cadrul recomandărilor internaționale sau cu cele identificate de către organizațiile guvernamentale de monitorizare a fenomenului de RA în vederea stabilirii nivelului de concordanță dintre realitatea clinică și tendințele epidemiologice descrise la nivel populațional.

3. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

3.1. Materiale și metode

3.1.1. Constituirea loturilor de studiu

Studiul prezent a inclus 143 de pacienți în cadrul lotului de studiu SCC și 62 de pacienți în cadrul lotului SHL. Toți pacienții incluși au prezentat o cultură pozitivă din mostrele de bilă prelevate în timpul manevrelor minim-invazive de decompresie a TB. În total, aceștia au prezentat pe parcursul perioadei de studiu 256 de episoade de CA (189 în cadrul SCC și 67 în cadrul SHL). Deoarece o parte din pacienți au prezentat multiple episoade de CA pentru care a fost nevoie de decompresie endoscopică a TB, am optat pentru luarea în calcul a tuturor biliculturilor cu rezultat pozitiv procesate în cadrul perioadei de studiu. Au fost prelucrate 257 de biliculturi pozitive și antibiograme aferente (190 în cadrul SCC și 67 în cadrul SHL), ce au dus la identificarea și analiza a 436 de agenți etiologici (241 în cadrul SCC și 194 în cadrul SHL).

Pacienții incluși au îndeplinit concomitent următoarele criterii de includere și de excludere:

A. Criterii de includere

- pacienți diagnosticați cu CA conform criteriilor TG18 și care au prezentat o bilicultură pozitivă pe parcursul spitalizării;
- pacienți care au semnat consimțământul informat;

- pacienți cu vârstă peste 18 ani;
- pacienți cu istoric medical complet, date socio-demografice, clinice, biologice, imagistice existente în sistemul informatic al instituțiilor implicate;

B. Criterii de excludere

- pacienți care NU au semnat consimțământul informat sau NU au fost de acord să participe la studiu;
- pacienți care NU au putut semna consimțământul informat sau NU au putut să își dea acordul de participare la studiu din cauza patologiilor asociate (ex. pacienți cu stare critică, pacienți cu boli psihiatrice, pacienți cu tulburări neuro-cognitive majore/demență/retard mental);
- pacienți cu vârstă sub 18 ani;
- pacienți cu istoric medical incomplet, date socio-demografice, clinice, biologice, imagistice neidentificate în sistemul informatic al instituțiilor implicate;

3.1.2. Obținerea și prelucrarea datelor și a probelor de bilă

Informațiile incluse în baza de date au fost colectate din arhiva electronică a celor două centre (Sistemul Hipocrate – SCC, respectiv DxCare – SHL), din fișele de observație, biletele de externare, arhivele imagistice și de laborator, prin intermediul unui formular standardizat de colectare a datelor. Pentru pacienții la care s-a efectuat CPER, s-au utilizat duodenoscoape terapeutice Olympus TJF-Q190V sau TJF-Q185V, IAR canularea CBP a fost realizată cu sfincterotom TRUEtome™ (4.4F) și fir ghid Dreamwire™ de 0.035 inchi (Boston Scientific). Au fost aspirați 5–10 ml de bilă înainte de injectarea substanței de contrast, iar probele au fost colectate în urocultoare sterile și transportate rapid către laboratorul de bacteriologie al fiecărui centru. Schema de recoltare și procesare a probelor este prezentată în **Figura 3.1**.

3.1.3. Considerații etice

Acest studiu s-a desfășurat respectând regulile de etică în cercetare și deontologie medicală, cu avizul Comisiei de Etică a Spitalului Clinic Colentina (aviz nr. 10/12.09.2022) și cu avizul Comisiei de Etică și Cercetare în Medicină a Centrului Spitalicesc Universitar din Bordeaux (Comitetul de Etică a Cercetării al Centrului de Etică și Cercetare în Sănătate din Bordeaux - număr de referință: CER-BDX 2023-171).

3.1.4. Analiza statistică a datelor obținute

Analiza statistică a fost realizată cu Microsoft Excel, GraphPad Prism 10 și SPSS 29.0. Distribuția datelor a fost evaluată prin teste de normalitate (D'Agostino & Pearson, Anderson-Darling, Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov). Datele cu distribuție normală au fost analizate prin testul T Welch, iar cele cu distribuție non-normală prin testul Mann-Whitney. Pragul de semnificație a fost $p < 0.05$.

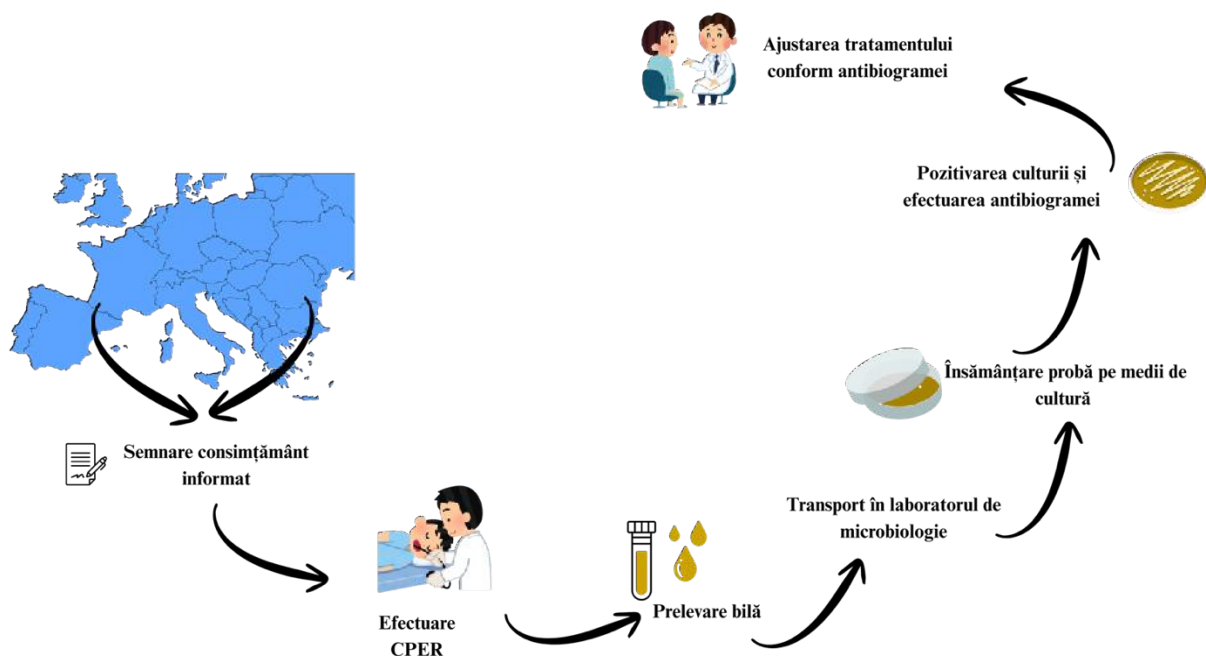


Figura 3.1. Schema de prelevare și procesare a probelor de bilă.

3.2. Rezultate

3.2.1. Caracteristicile generale ale pacienților incluși în studiu

Lotul de studiu Colentina a fost alcătuit din 83 (58.04%) de pacienți de sex masculin și 60 (41.95%) de pacienți de sex feminin. Vârsta pacienților incluși în studiu a fost cuprinsă în intervalul [41,89] ani, iar vârsta medie a fost de 68.49 ± 10.40 ani. Din totalul pacienților, 77 (53.84%) au prezentat antecedente de sfincaterotomie și prezentau în momentul internării o proteză biliară deja montată.

Lotul de studiu Haut-Lévêque a fost alcătuit din 40 (64.51%) de pacienți de sex masculin și 22 (35.48%) de pacienți de sex feminin. Vârsta pacienților incluși în studiu a fost cuprinsă în intervalul [46,88] ani, cu o vârstă medie de 70.34 ± 9.02 ani. Din totalul pacienților acestui grup de studiu, 21 (33.87%) au prezentat antecedente de sfîcterotomie și prezentau în momentul internării o proteză biliară deja montată. Repartițiile pe sexe și pe vârstă a grupurilor de studiu sunt ilustrate în **Figurile 3.2 și 3.3**.

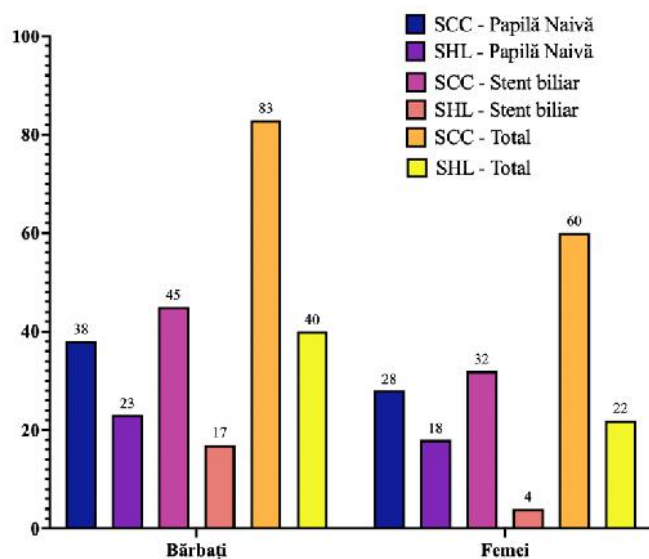


Figura 3.2. Repartiția pe sexe a grupurilor de studiu.

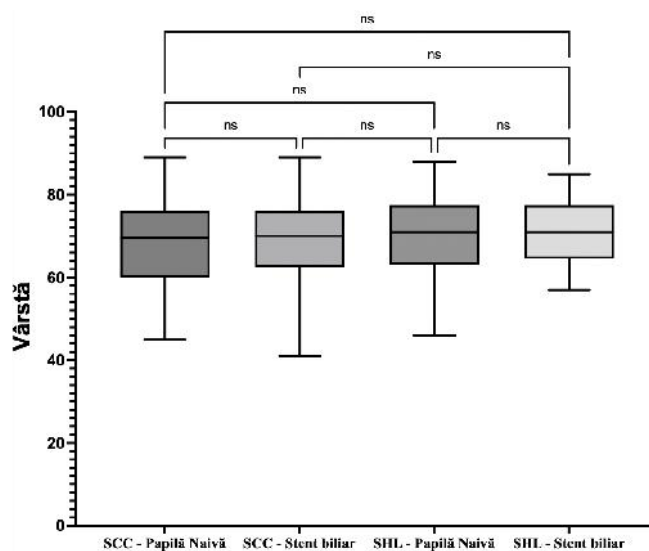


Figura 3.3. Repartiția pe vârstă a grupurilor de studiu.

3.2.2. Caracteristicile generale ale episoadelor de CA

Marea majoritate a pacienților ($n=110$) din grupul SCC au prezentat câte un singur episod de CA pe parcursul perioadei de studiu, iar în cadrul celui SHL, doar 5 pacienți au prezentat două episoade de CA înregistrate. Majoritatea episoadelor de CA documentate au fost înregistrate în rândul pacienților cu stent biliar (103 cazuri, 54.5% - SCC și 42, 62.68% - SHL), ($p=0.0225$).

Durata medie de spitalizare a fost semnificativ mai mare în cadrul grupului SCC, cu o medie de 5.64 zile față de 3.35 zile în cadrul grupului SHL ($p<0.0001$). 64 (44.75%) din cei internați în cadrul SCC și 17 (27.41%) în cadrul HLH au fost diagnosticați cu DZ tip 2, 91 (63.63%), 22 (35.48%) cu HTA, și 39 (27.28%) respectiv 12 (19.35%) cu IC. Dintre comorbiditățile menționate, doar DZ tip 2 a fost asociat cu o durată mai lungă de spitalizare în cadrul grupului SCC, (6.8 zile vs. 5.1 zile, $p=0.041$) și cu o incidență mai mare a pancreatita acuta post CPRE (PAPC) ($OR=1.508$, $1.069-2.128$, $p=0.019$).

Complicațiile au survenit în 57 (30.15%) dintre cazurile grupului SCC și în 13 (19.40%) din cele ale grupului SHL ($p=0.1107$). Acestea au fost reprezentate de PAPC, hemoragia post-sfincterotomie endoscopică, perforația post-sfincterotomie și colecistita acută post-ERCP.

Cea mai frecventă complicație post-procedurală a fost reprezentată de PAPC care, în cadrul lotului SCC a avut o incidență de 20.63% (complicând 39 de episoade de CA). FR asociați cu apariția PAPC au fost: DZ de tip 2, ($OR=1.508$, $1.069-2.128$, $p=0.019$), ampulomul benign și malign ($OR=5.487$, $1.94-15.516$), $p<0.001$ și colangiocarcinomul distal (OR de 3.255 , $1.178-8.992$, $p<0.001$) nivelurile BT serice, $OR=1,049$, $1,023-1,075$, $p<0.001$, și canularea dificilă a CBP ($OR=3.734$, $p<0.001$) sau a ductului Wirsung ($OR=1.454$, $p=0.022$) în timpul CPER. Pe de altă parte, singura variabilă procedurală analizată care a arătat o asociere negativă semnificativă a fost stentarea ductului Wirsung, $OR=0.485$, **$p=0.016$** .

Transferul în cadrul STI a fost necesar în cazul a 26 episoade (13.75%) din grupul SCC și a 4 episoade (5.97%) din cadrul grupului SHL, diferența nefiind statistic semnificativă ($p=0.1206$). În schimb, reintervenția endoscopică realizată în cursul aceleiași spitalizări a fost semnificativ mai frecventă la pacienții din grupul de studiu SCC, fiind necesară în 22 de cazuri (11.64%), comparativ cu doar 2 (2.98%) în grupul SHL (**$p = 0.0483$**).

Conform scorului Tokyo de severitate al CA propus de Consensusul de Tokyo în 2018, marea majoritate a cazurilor a fost reprezentată de forme ușoare (corespunzătoare scorului Tokyo I), reprezentând 140 de episoade (74.04%) de CA din cadrul SCC și, respectiv 45 de episoade (67.16%) din cadrul SHL.

3.2.3. Etiologiile colangitei acute

Stenoza malignă a CBP a reprezentat cea mai frecventă cauză de CA în ambele loturi de studiu, fiind identificată la 83 (56.64%) dintre pacienții din grupul SCC și la 47 (75.80%) dintre pacienții din grupul SHL. Această tendință s-a menținut și în cadrul subgrupurilor de pacienți, aceasta fiind de asemenea mai frecventă în cadrul pacienților cu stent biliar din ambele unități medicale, atingând 77.92% în subgrupul SCC și 76.19% în cel SHL, dar și în subgrupul de pacienți cu papilă naivă din cadrul SHL (75.60%).

În cadrul lotului SCC, cele mai frecvente etiologii ale CA au fost reprezentate de LC, cu o prevalență de 32.17%, colangiocarcinomul peri-hilar (24.48%), și neoplasmul cefalo-pancreatic (17.48%), iar în rândul pacienților din SHL, etiologiile predominante au fost reprezentate de neoplasmul cefalo-pancreatic, responsabil de 37.06% din cazuri și de colangiocarcinomul distal (14.52%) și cel peri-hilar (11.29%) (**Figura 3.4**).

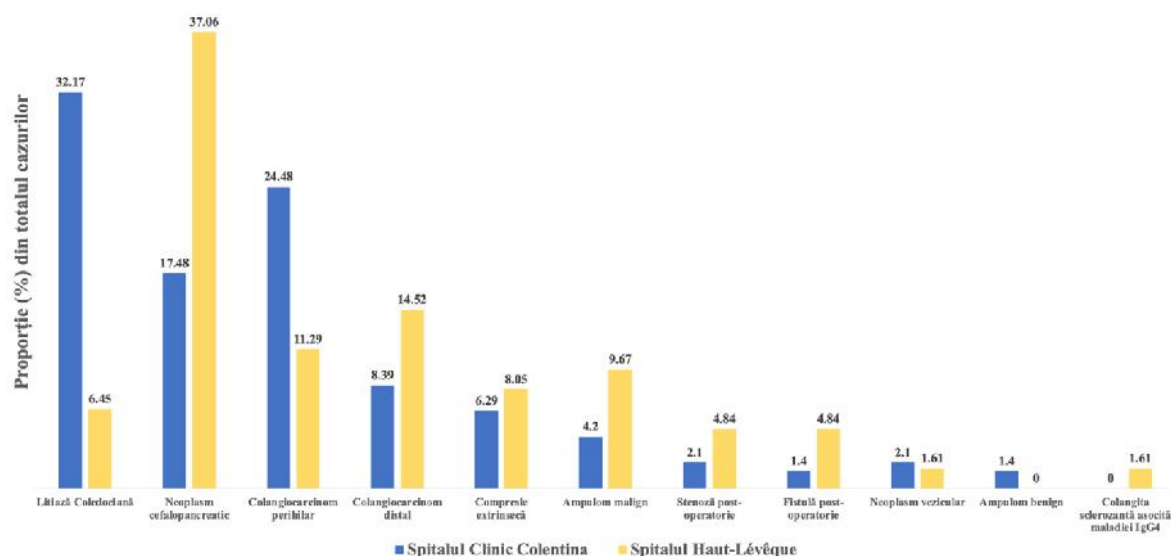


Figura 3.4. Distribuția în funcție de etiologie.

După realizarea analizei comparative folosind testul Fisher, am observat diferențe semnificative doar între cele două loturi principale de studiu în cazul LC ($p < 0.0001$), compresiei extrinseci a CBP ($p = 0.0168$), a neoplasmului cefalopancreatic ($p = 0.0038$) și a colangiocarcinomului peri-hilar ($p = 0.0379$). De asemenea, am obținut o diferență semnificativă și în urma comparării subgrupurilor de pacienți cu papilă naivă din ambele unități medicale ce au avut drept etiologie a CA neoplasmul cefalopancreatic ($p = 0.0008$).

3.2.4. Agenții microbiologici implicați în etiopatogenia colangitei acute

Din totalul celor 190 de biliculturi pozitive obținute în grupului Colentina, 78 (41.05%) au fost înregistrate în subgrupul de pacienți cu papilă naivă, iar 112 (58.95%) au fost au fost prelevate în cadrul grupului cu stent biliar prezent. În ceea ce privește lotul de studiu SHL, din cele 67 de culturi pozitive, 42 (62.69%) au aparținut subgrupului cu papilă naivă, și doar 25 (37.31%) au fost

recoltate de la pacienți cu stent biliar deja implantat, diferența observată între cele două loturi de studiu fiind una semnificativă ($p=0.0027$).

Microorganismele Gram-negative au reprezentat marea majoritate a agenților etiologici izolați în ambele loturi de pacienți. În cadrul grupului de studiu Colentina, cele mai frecvente microorganisme identificate au fost cele din genurile *Escherichia* (74, 30.70%), *Pseudomonas* (68, 28.21%), *Klebsiella* (40, 16.59%), *Enterococcus* (37, 15.35%) și *Enterobacter* (7, 2.90%). În cadrul lotului de studiu Haut-Lévêque, cei mai frecvent identificați factori etiologici au fost reprezentați de microorganisme din genurile *Enterococcus* (58, 29.81%), *Escherichia* (22, 11.34%), *Streptococcus* (21, 10.82%), *Enterobacter* (20, 10.30%), *Candida* (16, 8.24) și *Klebsiella* (14, 7.21%) (Figura 3.5).

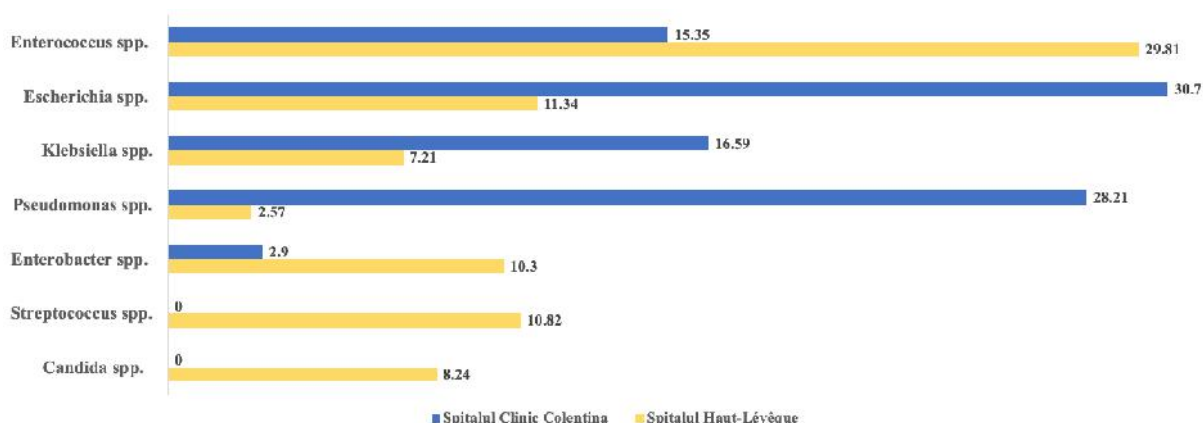


Figura 3.5. Cei mai importanți agenți etiologici ai CA în cadrul celor două grupuri de studiu (%).

3.2.5. Ratele de rezistență la antibiotice

În majoritatea cazurilor, cu câteva excepții, cum ar fi metronidazolul, piperacilina/tazobactam, amoxicilina/acid clavulanic și colistina, ratele de rezistență la antibioticele de interes sunt mai mari în grupul SCC. Mai mult, după efectuarea analizei comparative utilizând testul exact Fisher, multe dintre aceste diferențe au fost, de asemenea, semnificative din punct de vedere statistic, precum în cazul rezistenței la ceftriaxonă ($p=0.03$), ciprofloxacina ($p<0.0001$), levofloxacina ($p<0.0001$), meropenem ($p=0.0003$), cefazolină ($p<0.0001$), cefepimă ($p<0.0001$) și cefotaximă ($p<0.0001$), la care un procent semnificativ din microorganismele identificate în grupul de studiu SCC prezintă rezistență. În același timp, am decelat diferențe semnificative între cele două loturi principale de studiu și în ceea ce privește

ratele de rezistență la piperacilină/tazobactam ($p<0.0001$) sau amoxicilină/acid clavulanic ($p<0.0001$), acestea fiind mai mari în rândul grupului SHL.

Ulterior, am calculat ratele de rezistență la aceleași antibiotice dar, în cadrul subgrupurilor din ambele loturi de studiu (Papilă Naivă vs. Stent Biliar). Am observat astfel în grupul SCC, rate de rezistență mai mari la pacienții cu stent biliar deja montat (cu excepția cefazolinei, colistinei, linezolidului și cefotaximei), în timp ce în grupul Haut-Lévêque, distribuția este mai echilibrată, rate de rezistență mai mari găsindu-se la pacienții fără antecedente endoscopice. Am decelat diferențe semnificative între cele două subgrupuri SCC pentru ciprofloxacină ($p=0.045$), levofloxacină ($p=0.012$), cefazolină ($p=0.042$) și linezolid ($p=0.034$). Cu toate acestea, pentru subgrupurile SHL, diferențele observate nu au fost semnificative (**Figura 3.6**).

Mai mult, am optat pentru analiza comparativă a acelorași subgrupuri (Papilla Naivă-SCC vs. SHL și Stent Biliar-SCC vs. SHL). Astfel, în urma comparării celor două subgrupuri Papilă Naivă, am observat diferențe semnificative pentru piperacilină/tazobactam ($p=0.022$), ciprofloxacină ($p=0.002$) și levofloxacină ($p=0.043$), iar în urma comparării subgrupurilor Stent Biliar, am observat diferențe semnificative pentru piperacilină/tazobactam ($p=0.0059$), ciprofloxacină ($p=0.0056$), levofloxacină ($p=0.021$), meropenem ($p=0.002$), amoxicilină/acid clavulanic ($p=0.017$), cefepimă ($p=0.038$) și trimetoprim/sulfametoxazol ($p=0.0056$) [1]. Diferențele între ratele de RA ale celor două subgrupuri de interes din ambele unități medicale sunt ilustrate în diagrama de tip Heatmap de mai jos (**Figura 3.7**)

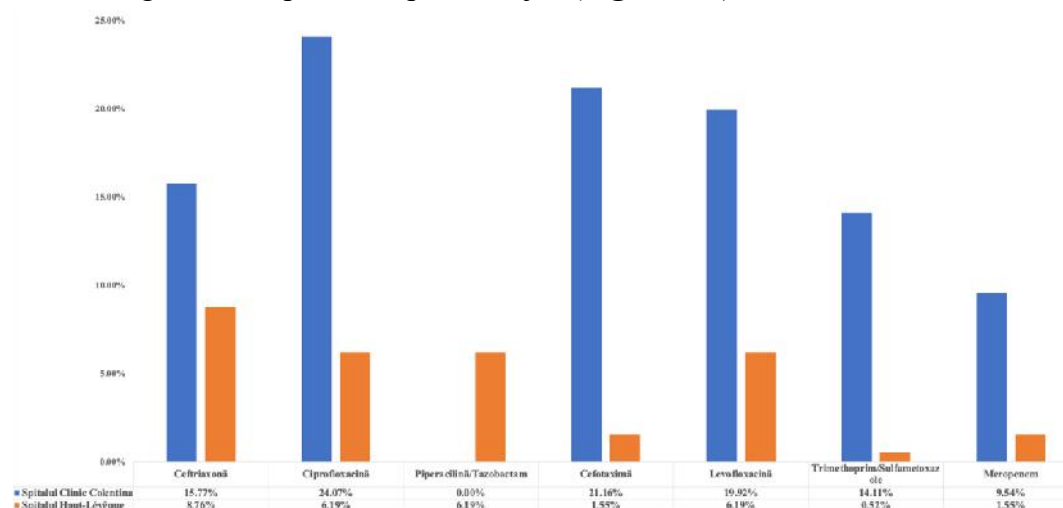


Figura 3.6. Ratele de RA ale agenților etiologici identificați în ambele unități medicale.

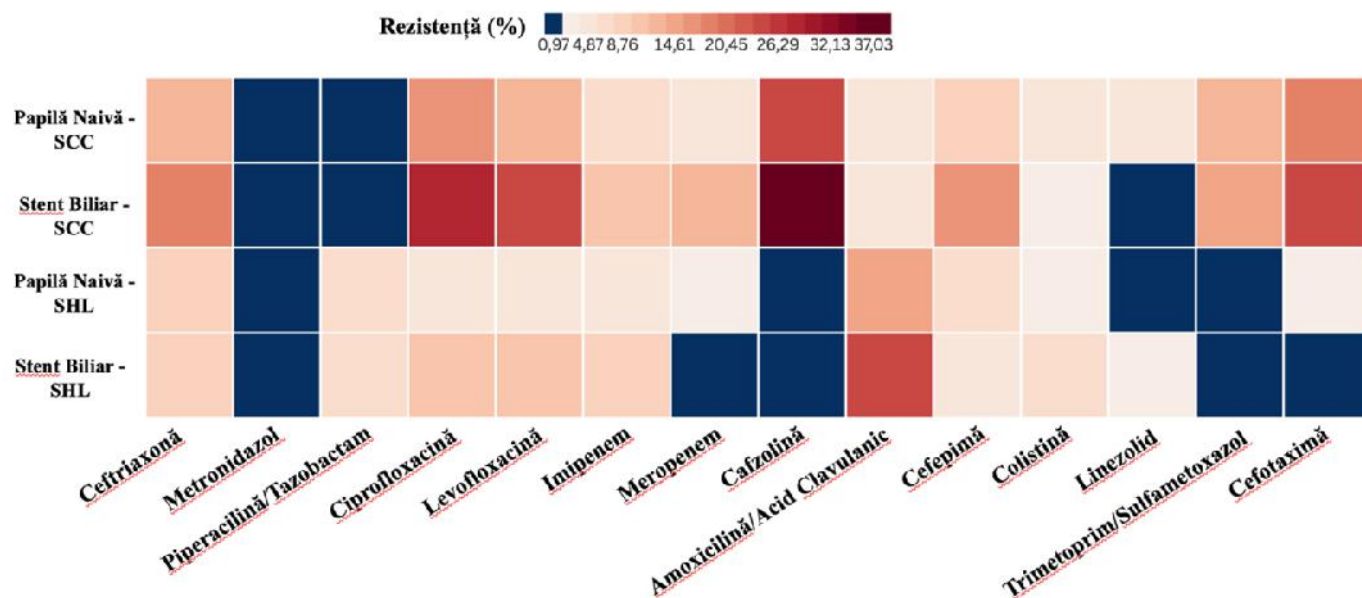


Figura 3.7. Diagramă de tip Heatmap ce evidențiază diferențele între subgrupurile de pacienți din cadrul acelorași unități medicale.

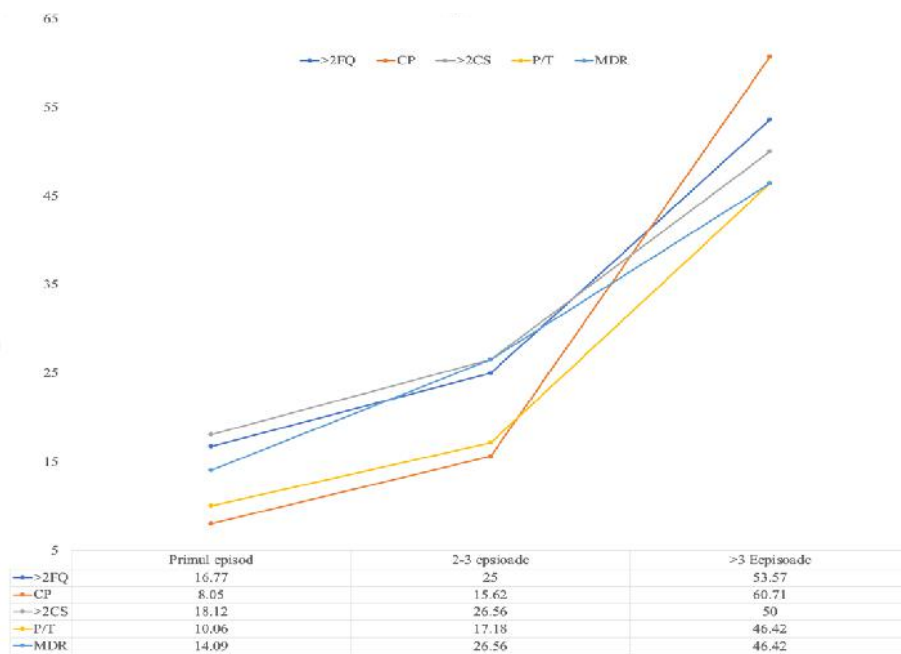


Figura 3.8. Evoluția rezistenței complexe odată cu creșterea numărului de episoade de CA (% de microorganisme rezistente). *>2FQ - cel puțin două antibiotice din clasa fluorochinolonei; >2CS - cel puțin două antibiotice din clasa cefalosporinelor de generația a III-a/IV-a; CP - antibiotice din clasa carbapenemelor; P/T - piperacilină/tazobactam, MDR – bacterie multirezistentă

După cum se poate observa în **Figura 3.8**, evoluția rezistenței complexe (la cel puțin două antibiotice din clasa fluorochinolonelor, la cel puțin două antibiotice din clasa cefalosporinelor de generația a III-a/IV-a, la antibiotice din clasa carbapenemelor sau la piperacilină/tazobactam) a progresat odată cu creșterea numărului de episoade anterioare de CA (un singur episod vs. 2-3 episoade anterioare vs. mai mult de 3 episoade), diferența între cele 3 categorii fiind semnificativă ($p<0.001$) pentru toate cele 4 tipuri de rezistență complexă. În același timp, ponderea MMR identificate a fost semnificativ mai mare odată cu creșterea numărului de episoade de CA din istoricul pacienților ($p<0.001$).

3.2.6. Implicarea microorganismelor multirezistente

Din totalul de 241 de microorganisme izolate în lotul de studiu SCC, 51 (21.16%) au fost identificate drept multirezistente, în timp ce în lotul de studiu SHL, doar 15 (7.73%) din cele 194 de microorganisme au fost încadrate în această categorie, diferența dintre cele două grupuri fiind semnificativă din punct de vedere statistic ($p<0.0001$). Tipul și numărul exact al acestora este detaliat în **Tabelul 3.1**. Am observat astfel că, în grupul SHL au existat doar trei tipuri de astfel de microorganisme, majoritatea acestora (14, 93.33%) fiind reprezentate de tulpini producătoare de β -lactamaze cu spectru extins (ESBL) sau de microorganisme rezistente la macrolide, lincosamide și streptogramine (MLS). În contrast, în cadrul lotului de studiu SCC, spectrul de rezistență este semnificativ mai diversificat, fiind identificate microorganisme ce aparțin aproape tuturor categoriilor majore de rezistență antimicrobiană, inclusiv ESBL, enterobacterii producătoare de carbapenemază (CPE), enterococi rezistenți la vancomicină (VRE) și enterococi cu rezistență înaltă la aminoglicozide (HLAR).

Tabelul 3.1. Microorganismele multirezistente identificate în ambele unități medicale.

Microorganisme multirezistente	Spitalul Clinic Colentina			Spitalul Haut-Lévêque		
	Total (n=51)	Papilă Naivă (n=11)	Stent Biliar (n=40)	Total (n=15)	Papilă Naivă (n=7)	Stent Biliar (n=8)
Microorganisme producătoare de β -lactamaze cu spectru extins (ESBL)	28	4	24	6	4	2
Enterobacterii producătoare de carbapenemază (CPE)	7	1	6	0	0	0

Enterobacterii producătoare de carbapenemază - metalo-β-lactamază New Delhi (CPE-NDM)	2	0	2	0	0	0
Enterococi rezistenți la vancomicină (VRE)	5	3	2	0	0	0
Microorgansime rezistente la macrolide, lincosamide și streptogramine (MLS)	0	0	0	8	2	6
Enterococi cu rezistență înaltă la aminoglicozide (HLAR)	7	2	5	0	0	0
Altele*	2	1	1	1	1	0

*Altele - Citrobacter freundii MDR, Acinetobacter baumannii XDR

3.2.7. Tratamentul antibiotic utilizat

În cadrul lotului de studiu SCC, cele mai frecvent utilizate antibiotice în regim empiric au fost asocierea ceftriaxonă – metronidazol, administrată în 121 de episoade de CA, reprezentând 64.02% din total, iar în ceea ce privește grupul SHL, combinația piperacilină/tazobactam a fost cel mai frecvent utilizat antibiotic empiric, fiind administrată în 30 de episoade de CA (44.77%), urmată de combinația amoxicilină/acid clavulanic în 9 cazuri (13,43%) și, ulterior, o serie de asocieri de antibiotice folosite în câte 3 episoade (4.47%) de CA fiecare: ceftriaxonă – amoxicilină/acid clavulanic, trimetoprim/sulfametoxazol, respectiv piperacilină/tazobactam – amikacină.

Pe durata spitalizării, regimul antibiotic inițial a fost modificat în 38 de cazuri de CA în cadrul grupului SCC (reprezentând 20.10% din totalul episoadelor acestui grup) și în 7 cazuri (10.44%) din grupul SHL, această diferență nefiind semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0.0925$). În grupul Colentina, cele mai frecvent utilizate antibiotice în regim ajustat au fost reprezentate de: meropenem ($n=12$), imipenem/cilastatină ($n=10$), combinația meropenem – metronidazol ($n=3$) și ciprofloxacină ($n=3$), iar în grupul Haut-Lévêque, acestea au fost piperacilină/tazobactam ($n=2$), combinația piperacilină/tazobactam – meropenem ($n=1$), și piperacilină/tazobactam – linezolid ($n=1$). Totodată, în grupul SCC, 26 dintre cele 38 de cazuri (68.42%) în care s-a modificat schema inițială de tratament au fost înregistrate la pacienți cu proteză biliară deja montată, iar în grupul HLH, 3 din cele 7 cazuri (42.85%) s-au încadrat în aceeași situație.

3.2.8. Evoluția microbiologică în episoade recurente de colangită acută

Pe parcursul perioadei de studiu, din cei 32 de pacienți care au înregistrat cel puțin două episoade de CA în cadrul lotului SCC, la 22 dintre aceștia a fost izolat același microorganism: 9 au fost reprezentate de *Escherichia coli*, dintre care 8 au dezvoltat rezistență la cel puțin o clasă de antibiotice, și 10 de bacterii din genul *Pseudomonas* (dintre care 4 au dezvoltat rezistență la cel puțin o clasă de antibiotice de interes). În același timp, același microorganism a fost izolat la doar unul singur dintre pacienți, acesta fiind reprezentat de *Enterococcus faecium*, care a dezvoltat rezistență la imipenem.

3.2.9. Factorii de risc asociați cu infecția cu un microorganism multirezistent

În cadrul grupului de studiu SCC, FR care au fost asociați cu infecția cu un MMR au fost, în ordinea importanței asocierii: rezistența la cel puțin două antibiotice din clasa fluorochinolonei, asociată cu un raport al cotelor (odds ratio, OR) de 6.25 (interval de încredere 95%: 2.817 – 13.869), **p<0.001**, rezistența la cel puțin două antibiotice din clasa cefalosporinelor de generația a III-a/IV-a, OR = 6.009 (3.084 – 11.708), **p<0.001**, rezistența la antibiotice din clasa carbapenemelor, OR de 4.45 (1.803 – 10.982), **p=0.001**, prezența unui stent biliar deja montat, având un OR de 2,847 (1.377 – 5.888), **p=0.005** și prezența unei hemoculturi cu rezultat pozitiv, OR = 1.646 (0,2.12 – 1.967), **p=0.042**.

În cazul lotului de studiu SHL, singurii FR asociați cu prezența unui MMR au fost rezistența la cel puțin două antibiotice din clasa fluorochinolonei, OR=19.444 (interval de încredere 95%: 4.752 - 79,566), **p<0.001**, rezistența la piperacilină/tazobactam, OR=3.508 (1.136 – 10.831), **p=0.022**, rezistența la amoxicilină/acid clavulanic, OR= 3.508 (1.136 – 10.831), **p=0.029**, și rezistența la cel puțin două antibiotice din clasa cefalosporinelor de generația a III-a/IV-a, OR=3,107 (0.013 – 9.533), **p=0.047**.

4. DISCUȚII

4.1. Analiza datelor generale ale pacienților incluși și ale episoadelor de CA înregistrate

Aspectele demografice și epidemiologice ale pacienților cu CA identificate în cadrul studiului prezent sunt în concordanță cu cele prezentate în literatura de specialitate. Rezultate asemănătoare referitoare la sexul pacienților au fost raportate și de Chandra et al., Sung et al. și

Masadeh et al. în cadrul studiilor prospective pe care le-au desfășurat și în care au decelat de asemenea o preponderență a sexului masculin de 56%, 64.7 % și, respectiv, 58% [2–4].

Totuși, în cadrul grupului SCC, vârstă peste 75 ani a fost asociată cu o durată mai mare de spitalizare (6.14 zile vs. 4.96 zile, $p<0.0001$), 51 (26.98%) din cele 189 de episoade înregistrate implicând pacienți cu vârstă peste 75 ani. În același timp, aceasta a fost de asemenea asociată, doar în lotul de studiu SCC, cu o rată mai mare de admisie în STI (12 episoade - 6.34%) ($p<0.019$). Aceste rezultate sunt în concordanță atât cu numeroase studii prospective, dar și cu ultima ediție a ghidurilor TG18 care a demonstrat o rată de transfer în STI de 39% în cazul pacienților cu vârstă de peste 80 ani, semnificativ mai mare ($p<0.001$) decât în cazul celor cu vârste între 65–79 ani (23.2%), subliniind astfel semnificația vârstei în prognosticul pacienților cu CA [5–7].

Durata medie de spitalizare a fost semnificativ mai mare în cadrul grupului SCC, această având o durată de 5.64 zile, comparativ cu 3.35 zile în cadrul lotului SHL ($p<0.0001$). Alți autori au identificat în cadrul altor investigații prospective o durată medie de spitalizare variabilă, precum investigația realizată de Raghupatruni et al. ce a identificat o durată medie între 5 și 7.5 zile în funcție de gradul de severitate al CA, sau precum studiul realizat de Patel și colaboratorii care au observat o durată de spitalizare cuprinsă între 4 și 11 zile în funcție de timpul trecut până la realizarea intervenției endoscopice [8,9].

DZ tip 2 a fost asociat cu o durată mai lungă de spitalizare în cadrul grupului Colentina, (6.8 zile vs. 5.1 zile, $p=0.041$) și cu o incidență mai mare a PAPC (OR=1.508, 1.069–2.128, $p=0.019$). În mod similar, Khoury et al. au identificat DZ tip 2 drept un FR independent de dezvoltarea CA în rândul pacienților cu LC (OR 1.93, 1.26–2.96, $p=0.002$), iar în cadrul investigației lor, DZ tip 2 a fost asociat cu o durată mai mare de spitalizare ($p=0.01$) și cu o mortalitate mai mare în primele 30 de zile (OR=2.285, 1.161-4.497, $p=0.017$) [10–12].

4.2. Etiologia colangitei acute

Rezultatele studiului prezent sunt similare cu cele identificate în literatura de specialitate. În ceea ce privește natura obstrucției biliare, majoritatea studiilor prospective din literatură au identificat obstrucția benignă (incluzând în această categorie și LC) drept cea mai frecventă etiologie a AC. Printre acestea se enumeră studiile realizate de: Kaya et al. (ce a inclus 91 de pacienți, dintre care peste 87% prezentau o etiologie benignă), Negm et al. (46%), Lee et al (peste 70% din cazuri), Chandra et al. (68%), Goo et al. (58%), Gromski et al. (68%) și Patel et al. (85%)

[2,9,13–17]. Printre studiile ce au observat o predominanță a etiologiei maligne se numără cele realizate de Schneider et al. (52%), Sung et al. (70.3%), Masadeh et al. (60%), Miutescu et al. (50.4%) și Rerknimitr et al. (70%) [3,4,18–20].

Din punct de vedere al patologiei cauzale, LC a reprezentat cea mai frecventă etiologie, precum în cadrul lotului SCC, în majoritatea studiilor internaționale, precum cele realizate de Patel et al. (63%), Lee et al. (22.8%), Kaya et al. (83%) sau Miutescu et al. (48.5%) [9,13,17,21]. Neoplasmul cefalo-pancreatic a reprezentat printre cele mai importante cauze ale CA, precum în cadrul lotului SHL, în investigații internaționale precum cele realizate de Reiter et al. (a doua cea mai frecventă cauză, 14.7%), Kaya et al. (a doua cea mai frecventă cauză, 7%), Miutescu et al. (a doua cea mai frecventă cauză, 24.8%), Masadeh et al. (cea mai frecventă cauză, 32%) sau Melzer et al. (a doua cea mai frecventă cauză, 18%) [4,13,18,22]. Posibila diferență între cele două unități medicale poate fi pusă pe seama protocoalelor din cadrul SHL ce impune prelevarea de bilă pentru realizarea culturilor preponderent în cadrul pacienților cu patologie oncologică, având în vedere riscul acestora de recurență și de colonizare a TB cu MMR.

4.3. Profilul microbiologic al biliculturilor

Majoritatea studiilor asemănătoare celui prezent au identificat o distribuție asemănătoare, microorganismele Gram-negative deja amintite fiind predominante în investigații precum cele realizate de Kaya et al., în care peste 80% din microorganismele identificate au fost reprezentate de bacterii Gram-negative, Miutescu et al. (>70%), Goo et al. (60%), Li et al. (68%), sau Reuken et al. (78% au fost plurimicrobiene, demonstrând că *Enterobacteriaceae* pot fi găsite în aproximativ 41% din cazuri, *Enterococcaceae* în aproximativ 25%, iar fungii în aproximativ 8%, agenții microbieni cu cea mai mare prevalență fiind cei din speciile *Escherichia coli* (16%) și *Enterococcus faecalis* (13%)) [13,14,21,23–25].

Există și o serie de studii retrospective recente desfășurate de către o echipă din Timișoara, România, care au studiat aspecte similare cu investigația noastră, arătând în final atât rezultate asemănătoare, cât și distincte. Astfel, într-o investigație care a inclus 488 de cazuri de CA, agenții microbieni cu prevalența cea mai mare au fost similari cu cei găsiți în centrul nostru, și anume *Escherichia coli* (30.7%) (în special la pacienții cu papilă naivă (36.8%) și pacienții care au suferit doar sfîcterotomie (30.3%)), *Klebsiella spp.* (18.4%) (în special la pacienții cu stent biliar (37.2%)), și *Enterococcus spp.* (23.6%) (predominant la subiecții care au suferit atât

sfincterotomie, cât și plasare de stent biliar (43.6%)) [18]. Într-o altă investigație similară, *Escherichia coli* și *Klebsiella spp.* au fost reprezentate în procente similare cu cele din SCC, însă în cazul nostru, am detectat o incidență mai mare a *Pseudomonas spp.* (28% față de <7%) și o incidență mai mică a *Enterococcus spp.* (15% față de 23.6%) [26]. Într-un studiu ce a inclus 262 de pacienți cu CA, bacteriile Gram-negative au fost, de asemenea, predominante, autorii raportând prezența *Escherichia coli* predominant la pacienții cu obstrucție biliară benignă (56.1% vs. 37.6%). *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* și *Citrobacter spp.* fiind identificate în 24-29%, 10-14% și 4.7-7% din cazuri, în timp ce *Enterococcus spp.* a fost identificat la 18.7-24.7% dintre subiecții cu obstrucție biliară. Aproape 70% din hemoculturi au fost sterile, iar majoritatea cazurilor pozitive au evidențiat prezența *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* și *Pseudomonas spp.* [27].

În schimb, am decelat o distribuție distinctă în cadrul lotului de studiu SHL, unde au predominat microorganismele Gram-pozitive, precum cele din genurile *Enterococcus* sau *Streptococcus*, însumând aproximativ 40% din microorganismele identificate, în timp ce microorganismele Gram-negative din familia *Enterobacteriaceae*, precum cele din genurile *Escherichia*, *Enterobacter* și *Klebsiella*, au reprezentat doar 28% din totalul agenților etiologici izolați. Alte studii ce au demonstrat o distribuție similară sunt, spre exemplu, cele realizate de Rupp et al. (microorganismele Gram-pozitive reprezentând 57% din totalul celor izolate), Negm et al. (în cadrul căruia, chiar dacă a existat un număr aproximativ egal de bacterii Gram-pozitive și Gram-negative izolate, cele din genul *Enterococcus* au fost de departe cele mai frecvente, 30% din total), Kruis et al. (în care *Enterococcus* a fost cea mai frecvent izolată bacterie – 31%) sau Krupik et al. (în care bacteriile din genul *Enterococcus* au fost cel mai frecvent identificate, 57%) [16,25,28,29].

4.4. Profilul de rezistență la antibiotice a agenților etiologici identificați

Datele identificate în literatură sunt variabile. O investigație germană deja amintită realizată de Reiter și colaboratorii, a identificat o susceptibilitate a agenților patogeni Gram-pozitivi și Gram-negativi la ampicilină/amoxicilină de 68% și 3.4%, la amoxicilină/acid clavulanic de 70.4% și 20.9%, la piperacilină/tazobactam de 71.1% și 72.9%, la cefuroximă de 12.3% și 45.8%, la ceftriaxonă de 12.8% și 71.7%, la cefepimă de 11.9% și 80.4%, la ciprofloxacina de 2.6% și 79.6%, la meropenem de 15% și 94.8%, la gentamicină de 3.2% și 93.2% și la tigeciclină de 97.3% și 82.2%. Bacteriile Gram-pozitive au fost sensibile la linezolid în 97% din cazuri și la vancomicina

în 89.1% din cazuri. Tulpinile fungice au fost sensibile la fluconazol în aproximativ 76% din cazuri și în peste 90% la voriconazol, echinocandină sau amfotericină B [22].

Gromski și colaboratorii au identificat în studiul antemenționat o susceptibilitate pentru *Escherichia coli* de 65% la ciprofloxacină, de 89% la ceftriaxonă și de 79% la trimetoprim/sulfametoxazol, pentru *Klebsiella pneumoniae* de 88% la ciprofloxacină, de 96% la ceftriaxonă și de 91% la trimetoprim/sulfametoxazol, iar pentru *Pseudomonas aeruginosa* de 46% la ciprofloxacină și de 70% atât la ampicilină, cât și la trimetoprim/sulfametoxazol [15].

Studiile din România deja menționate au evidențiat rezultate variabile. În cadrul studiului ce a inclus pacienți cu istoric de colecistectomie, ratele de RA au prezentat un model similar, cu 20-30% din cazuri rezistente la ampicilină/sulbactam, piperacilină/tazobactam, cefalosporine de generația a III-a și a IV-a și 15-20% rezistente la fluoroquinolone și carbapeneme [26]. Altă investigație realizată pe un lot de 488 de pacienți și care a luat în considerare istoricul endoscopic al pacienților a arătat rezultate similare cu cele decelate în cadrul lotului SCC, cu rezistență la ampicilină/sulbactam observată la 33.3% (în special la pacienții cu stent biliar), la piperacilină/tazobactam de 20%, la fluoroquinolone de 15.8% (în special la pacienții cu stent biliar, 19%), la carbapeneme de 17.7%, la cefalosporine de generația a III-a de 25.9% și a IV-a de 22.8% [18]. [27].

O creștere a ratelor de rezistență între 2003 și 2017 a fost observată și de către Suh și colaboratorii în cadrul pacienților cu CA pentru ciprofloxacină, de la 10% în perioada 2003-2007, la 35% în perioada 2013-2017, $p=0.031$, și pentru ceftriaxonă, de la 12% în perioada 2003-2007 la 20% în perioada 2013-2017 (diferență nesemnificativă statistic) [30] Așa cum a fost demonstrat și în cadrul studiului nostru, ratele de RA sunt mai mari în cadrul pacienților cu antecedente de sfincterotomie și stent biliar montat și, în același timp, cresc o dată cu numărul de episoade recurente și, implicit, cu numărul de intervenții endoscopice realizate. În mod similar, un studiu din Germania realizat de către Schneider și colaboratorii au evidențiat o scădere semnificativă a susceptibilității microorganismelor identificate pentru ceftriaxonă ($p=0.035$), fluoroquinolone ($p<0.001$) și trimetoprim/sulfametoxazol ($p=0.003$). În același timp, a fost evidențiată o susceptibilitate semnificativ mai scăzută în cadrul pacienților cu stent biliar pentru ceftriaxonă ($p=0.014$) și ciprofloxacină ($p<0.001$) [20].

4.5. Implicarea microorganismelor multirezistente

Un studiu realizat în cadrul a două unități medicale din Germania de către Reuken și colaboratorii și care a analizat un total de 1764 de microorganisme izolate din 531 de biliculturi pozitive a identificat 24 de MMR (1.34%): ESBL (n = 13); VRE (n = 7), *Pseudomonas aeruginosa* MDR (n = 4). FR asociați cu o astfel de infecție au fost sexul masculin (p=0.043), formele asociate asistenței medicale (p=0.047), valoarea leucocitelor serice (p=0.014) sau a GGT (p=0.040), prezența unui stent biliar (p=0.025), prezența hemoculturilor pozitive (p=0.019), și tratamentul antibiotic în ultimele 14 zile, (p=0.012). Similar studiului nostru, nici în acest caz, infecția cu un MMR nu a fost asociată cu creșterea mortalității, a duratei de spitalizare sau cu o formă severă de CA [24].

Sung și colaboratorii au decelat o creștere semnificativă a prevalenței microorganismelor din genurile *Escherichia* și *Klebsiella* ESBL de la 2.3% în perioada 2000-2004 la 43.9% în perioada 2005-2009 [3]. Tot din perspectiva evoluției temporale, Suh și colaboratorii au observat o creștere a prevalenței tulpinilor de *Enterococcus faecium* rezistent la vancomicină (de la <5% la aproape 20%) și a celor de *Enterococcus* non-faecium rezistent la penicilină (de la <5% la aproape 10%) în perioada 2013-2017 față de perioada 2003-2007, deși diferențele observate nu au fost semnificative statistic [30].

În studiul său prospectiv ce a analizat 1150 de biliculturi pozitive și 1491 de microorganisme izolate, Rupp și colaboratorii au decelat un număr de 138 MMR (9.25%): 12 bacterii din clasa VRE, 86 *Enterococcus faecium* non-VRE, 26 bacterii din clasa ESBL și 14 încadrate în alte categorii. Mai mult decât atât, MMR au fost mai frecvente în rândul pacienților cu istoric de sfîcterotomie sau stent biliar, OR=3.634 (2.124–6.219), p<0.001, iar prezența acestora a fost asociată cu o valoare medie semnificativ mai mare a ALT (p<0.001), și a PCR (p<0.001) [29].

Un alt studiu realizat de Reiter et al. a identificat 58 (14.9%) de MMR din totalul celor izolate, cele mai frecvente fiind cele de tipul ESBL (36), VRE (11), MLS (9) și CRE (1) [22]. Investigația realizată în SUA de către Gromski și colaboratorii a identificat 155 (23.4%) de MMR din totalul de 662 identificate: MRSA a fost detectat în aprox. 50% din cazuri, VRE în aproximativ 15%, ESBL în 8% și CRE în 4% din total [15].

Într-o serie de investigații ce a analizat o cohorta de 488 pacienți din România cu sau fără antecedente de colecistectomie, dar și cu antecedente de sfîcterotomie sau stent biliar, Miutescu și colaboratorii au identificat o proporție de 19.9% de bacterii multirezistente: 12 ESBL (12.3%),

22 CRE (4.5%), 13 VRE (2.7%) și 2 cazuri de MRSA (0.4%). Cu excepția MRSA, MMR au fost mai frecvent izolate în cadrul grupului de pacienți cu istoric de colecistectomie, diferențele fiind semnificative pentru toate tipurile de multirezistență. Mai mult, a fost decelată o prevalență mai mare în cazul pacienților cu stent biliar deja montat pentru toate categoriile de MMR față de pacienții cu papilă naivă: 28.7% vs. 8.9% în cazul ESBL ($p<0.001$), 8.5% vs. 1.1% în cazul VRE ($p<0.001$), și 11.7% vs. 2.8% în cazul CRE ($p<0.001$). FR asociați cu o infecție cu un MMR au fost antecedentele de colecistectomie OR=2.45 (1.56–3.84), $p=0.002$, valoarea BT serice OR=1.10 (1.03–1.18), $p=0.007$ și a PCR, OR=1.04 (1.01–1.07), $p=0.015$ [18,26].

4.6. Tratamentul antibiotic administrat

Regimul antibiotic empiric a fost modificat în 20.10% din cazuri în cadrul grupului SCC și în 10.44% din grupul SHL ($p=0.0925$). Adaptarea regimului antibiotic s-a efectuat în cadrul ambelor unități medicale în cazul unei evoluții nefavorabile a pacienților (creșterea markerilor sindromului inflamator sau alterarea stării generale), în ciuda unui drenaj biliar eficient, și nu în mod automat după ce antibiogramă a fost disponibilă. Astfel, având în vedere proporția relativ scăzută de pacienți la care într-adevăr a fost nevoie de o adaptare a regimului antibiotic inițial, este evidențiată importantă drenajului biliar eficient în tratamentul CA. Cele mai frecvent utilizate antibiotice în regim ajustat au fost reprezentate de meropenem ($n=12$), imipenem/cilastatină ($n=10$), combinația meropenem – metronidazol ($n=3$) și ciprofloxacină ($n=3$) în cadrul grupului SCC, și de piperacilină/tazobactam ($n=2$), combinația piperacilină/tazobactam – meropenem ($n=1$), piperacilină/tazobactam – linezolid ($n=1$), piperacilină/tazobactam – amikacină ($n=1$), și, respectiv, asocierea – piperacilină/tazobactam – linezolid – amfotericină B ($n=1$) în cadrul grupului SHL. Observăm astfel că, în ciuda faptului că ajustarea regimului antibiotic a fost mai puțin frecventă în cadrul grupului SHL, opțiunile alese au fost mai variate. Mai mult decât atât, este important de menționat că, în cazul lotului SCC, majoritatea adaptărilor terapeutice (68.42%) au fost realizate în rândul pacienților cu stent biliar montat, în timp ce, în cazul SHL, 3 din cele 7 cazuri (42.85%) s-au încadrat în această situație.

În cadrul unui studiu deja amintit publicat de către Reuken et al., a fost predominantă folosirea combinațiilor de antibiotice, acestea fiind utilizate în 46% din cazuri, monoterapiile fiind folosite în 36% din cazuri. Similar rezultatelor din grupul SCC, ceftriaxona a fost cel mai frecvent antibiotic utilizat (43%), urmat de ciprofloxacină, metronidazol, piperacilină/tazobactam și

vancomicină. Mai mult, agenții etiologici identificați au fost complet susceptibili la antibioterapia empirică în 24% din cazurile monoterapiei și în 29% din cazurile combinațiilor de antibiotice. Adaptarea regimului antibiotic s-a produs în cazul a 53% din pacienții tratați inițial cu ceftriaxonă, a 45% din cei tratați inițial cu ciprofloxacina, 10% cu piperacilină/tazobactam și 33% din cei tratați cu vancomicină [24].

În mod similar cu cele două grupuri de pacienți din cadrul studiului nostru, monoterapia cu ceftriaxonă (23.1%) sau cu piperacilină/tazobactam (20.2%) au fost cele mai frecvent utilizate tratamente antibiotice empirice în cadrul unei investigații realizate de Reiter și colaboratorii, urmate de ciprofloxacina (6.7%) și meropenem (4.3%). În 44.1% din cazuri s-a ajustat regimul antibiotic inițial (56% din cauza rezultatului antibiogrammei și 17.6% din cauza degradării stării generale a pacientului), acești pacienți având în final o durată semnificativ mai mare de spitalizare, 9 ± 0.7 zile vs. 15 ± 1.4 zile, $p < 0.001$ [22].

5. ELEMENTE DE ORIGINALITATE ȘI PERSPECTIVE DE VIITOR

Prin finalizarea prezentei teze am atins obiectivele principale și secundare propuse și am reușit realizarea unei analize comparative a profilului microbiologic și a ratelor de RA a microorganismelor identificate în cadrul biliculturilor și antibiogramelor aferente în cazul pacienților cu CA din două centre universitare de referință din România și Franța.

Din cunoștințele noastre, deși există o serie de studii retrospective efectuate în cadrul țării noastre, acesta este primul studiu prospectiv multicentric internațional ce compară datele epidemiologice ale pacienților cu CA din România cu un centru de referință din Franța, o țară semnificativ diferită din punct de vedere socio-economic, în ceea ce privește măsurile de sănătate publică și a atitudinii populației generale referitor la consumul de antibiotice.

În același timp, pe lângă documentarea agenților etiologici izolați și a ratelor acestora la cele mai uzuale antibiotice, am optat pentru o analiză detaliată suplimentară, în care am luat în calcul istoricul endoscopic al pacienților incluși, prevalența MMR și impactul acestora asupra prognosticului pacientului, a tratamentul antibiotic administrat atât în manieră empirică, cât și ajustată în funcție de rezultatul antibiogrammei și, nu în ultimul rând, am putut identifica FR asociați într-o manieră semnificativă statistic în ambele loturi de studiu cu o infecție cu un MMR. Având în vedere că ambele loturi de studiu provin din centre universitare de referință în fiecare țară de origine, putem afirma că datele obținute în acest studiu pot fi într-o oarecare măsură extrapolate

având în vedere că o bună parte din pacienții înrolați provin de asemenea din unități medicale din teritoriu.

Mai mult decât atât, unul din cele mai importante elemente de originalitate ale lucrării de față îl reprezintă cea de-a doua parte a acesteia, și anume capacitatea de a urmări o serie de pacienți din ambele grupuri de studiu pe parcursul a mai multor episoade de CA recurentă și, în acest mod, putând evalua în dinamică evoluția profilul microbiologic și ratelor de rezistență la antibiotice ale microorganismelor identificate, studiul nostru fiind, din cunoștințele noastre, primul care abordează acest aspect. Prin urmare, investigația noastră contribuie astfel în mod semnificativ cu date epidemiologice valoroase, în încercarea de a compensa volumul relativ scăzut de informații similare din această regiune (Europa de Est), insuficient reprezentată în literatura internațională de specialitate.

În viitor, ne propunem includerea mai multor pacienți din alte centre similare din România pentru a crește astfel relevanța rezultatelor obținute și de a obține o imagine cât mai clară a contextului microbiologic local. Mai mult, ne dorim crearea unui registru de centralizare a ratelor de RA și a MMR identificate la această categorie de pacienți, cu scopul final de a ușura cât mai mult decizia de tratament empiric al unităților medicale din România unde prelevarea de mostre de bilă și realizarea de biliculturi și antibiograme aferente nu este atât de accesibilă precum în centrele universitare de referință.

Totuși, este important de menționat faptul că, deși studiul este unul prospectiv multicentric, internațional, acesta cuprinde doar două centre, cu un număr relativ redus de pacienți raportat la incidența CA și la numărul de proceduri endoscopice de tipul CPER efectuate anual în ambele țări.

În plus, studiul a fost desfășurat pe o durată relativ scurtă de timp, urmărirea evoluției pacienților post-procedurală fiind astfel limitată și, în același timp, pot exista diferențe în tehnicile de procesare ale probelor între cele două unități medicale, chiar dacă protocoalele declarate sunt standardizate și transparente. Totodată, lipsa unor metode de detecție de generație nouă, precum PCR sau secvențierea 16S rRNA, poate fi considerată o limitare ce duce la scăderea sensibilității globale a metodelor de detecție utilizate. Nu în ultimul rând, faptul că pacienții ambelor loturi au provenit din centre universitare de referință poate duce la un bias de selecție, având în vedere caracterul mult mai sever sau mai complex al cazurilor soluționate în cadrul acestora, comparativ cu unitățile medicale obișnuite.

6. CONCLUZII

1. În cadrul studiului nostru, datele demografice legate de vârstă au identificat o vârstă medie de 68.49 ± 10.40 ani în cazul lotului de studiu SCC și de 70.34 ± 9.02 ani în cazul lotului SHL, fără a se observa vreo diferență semnificativă între cele două grupuri, vârsta tuturor pacienților incluși în studiu fiind inclusă în intervalul [41,89] ani.

2. Vârsta > 75 ani a fost asociată, doar în cadrul grupului Colentina, cu o durată mai mare de spitalizare (6.14 zile vs. 4.96 zile, $p < 0.0001$), 51 (26.98%) din cele 189 de episoade de CA înregistrate implicând pacienți cu vârstă peste 75 ani, și cu o rată mai mare de admisie în STI ($p < 0.019$).

3. Sexul masculin a predominat în ambele loturi de studiu, bărbații reprezentând 58.04% din pacienți în cadrul grupului SCC și 64.51% în cadrul SHL, diferența dintre cele două loturi nefiind nici în acest caz semnificativă ($p = 0.7243$).

4. În cadrul lotului SCC, majoritatea pacienților (53.84%) au prezentat un istoric de sfîcterotomie endoscopică și prezentau deja un stent biliar montat în momentul internării, în timp ce în cadrul lotului SHL, cea mai mare parte nu prezentau istoric endoscopic (33.87%), diferența fiind semnificativă ($p = 0.0098$).

5. Un număr semnificativ mai mare de pacienți din grupul SCC au prezentat episoade recurente de CA pe durata studiului (49.79% vs. 2.98%, $p < 0.0001$).

6. Durata medie de spitalizare a fost semnificativ mai mare în cadrul grupului SCC, 5.64 comparativ cu 3.35 zile în cadrul lotului SHL ($p < 0.0001$).

7. DZ tip 2 a fost asociat cu o durată mai lungă de spitalizare în cadrul grupului SCC, (6.8 zile vs. 5.1 zile, $p = 0.041$) și cu o incidență mai mare a PAPC (OR=1.508, 1.069–2.128, $p = 0.019$).

8. Cele mai frecvente etiologii ale CA au fost reprezentate de LC, neoplasmul cefalo-pancreatic și colangiocarcinomul peri-hilar și distal.

9. Cea mai mare parte a culturilor prelevate în cadrul lotului SCC (74.73%) au fost monomicrobiene, în timp ce majoritatea culturilor prelevate în cadrul grupului SHL au fost plurimicrobiene (53.73%), având cel puțin 3 bacterii identificate.

10. În cadrul grupului SCC, cele mai frecvent implicate microorganisme au fost cele din familia *Enterobacteriaceae* precum cele din genurile *Escherichia*, *Klebsiella* sau *Enterobacter* (totalizând aproape 40% din total), în timp ce, în cazul grupului SHL, cel mai frecvent implicate

au fost bacteriile Gram-pozitive precum cele din genurile *Enterococcus* sau *Streptococcus*, (însușind din nou aproximativ 40% din total).

11. În cadrul celor trei subgrupuri de interes („Papilă Naivă” SCC vs. SHL, „Stent Biliar” SCC vs. SHL și „Total” SCC vs. SHL), am observat diferențe semnificative între cele două unități medicale pentru genul *Enterococcus*, mai frecvent în grupul SHL ($p=0.0112$, $p=0.0205$ și $p=0.0003$), și pentru genurile *Escherichia* ($p=0.0143$, $p=0.0001$ și $p<0.0001$) și *Pseudomonas* ($p<0.0001$ pentru toate cele trei subgrupuri), care au fost mai frecvente în cazul grupului SCC.

12. În cadrul subgrupurilor „Stent biliar” și „Total”, am observat diferențe semnificative pentru genurile *Klebsiella*, (mai frecvent în grupul SCC; $p=0.0096$ și $p=0.0033$) și *Enterobacter*, (mai frecvent în grupul SHL; $p=0.008$ și $p=0.0022$).

13. Ratele de rezistență ale tuturor microorganismelor identificate au fost semnificativ mai mari în cazul grupului SCC pentru ceftriaxonă ($p=0.03$), ciprofloxacină ($p<0.0001$), levofloxacină ($p<0.0001$), meropenem ($p=0.0003$), cefazolină ($p<0.0001$), cefepimă ($p<0.0001$) și cefotaximă ($p<0.0001$).

14. În cazul grupului SHL, ratele de rezistență au fost semnificativ mai mari pentru piperacilină/tazobactam ($p<0.0001$) și amoxicilină/acid clavulanic ($p<0.0001$).

15. În cadrul grupului SCC, ratele de rezistență au fost semnificativ mai mari la pacienții cu stent biliar deja montat pentru ciprofloxacină ($p=0.045$), levofloxacină ($p=0.012$), cefazolină ($p=0.042$) și linezolid ($p=0.034$), în timp ce în grupul SHL, ratele de rezistență au fost mai mari la pacienții fără antecedente endoscopice, însă diferențele au fost nesemnificative.

16. În cadrul grupului SCC, ponderea de microorganisme rezistente la cel puțin două fluorochinolone sau cefalosporine de generația a III-a, la carbapeneme, la piperacilină/tazobactam sau clasificate drept multirezistente a crescut direct proporțional cu numărul de episoade de CA din antecedente ($p<0.0001$ pentru toate cele 5 variabile).

17. Ponderea MMR a fost semnificativ mai mare în cadrul grupului SCC în comparație cu grupul SHL (21.16% vs. 7.73%, $p<0.0001$).

18. Majoritatea infecțiilor cu MMR din ambele loturi de studiu au fost decelate în cadrul pacienților cu stent biliar deja montat, diferența fiind semnificativă doar în cazul grupului SCC.

19. Implicarea unui MMR a fost asociată doar în cadrul lotului de studiu SCC cu un risc mai mare de reintervenție endoscopică în cadrul aceleiași spitalizări (raport al cotelor de 4.9, $p<0.001$).

20. FR asociați infecției cu un MMR au fost rezistența la cel puțin două antibiotice din clasa fluorochinolonelelor ($p < 0.001$), respectiv cefalosporinelor de generația a III-a/IV-a ($p < 0.001$), la carbapeneme ($p = 0.001$), la piperacilină/tazobactam ($p = 0.022$), la amoxicilină/acid clavulanic ($p = 0.029$), prezența unui stent biliar ($p = 0.005$) și a unei hemoculturi cu rezultat pozitiv ($p = 0.042$).

21. Tratamentul antibiotic empiric preferat a fost asociația ceftriaxonă – metronidazol în cazul grupului SCC (64.02%) și piperacilină/tazobactam în cadrul celui SHL (44.77%), fiind schimbat conform rezultatului antibiogrammei în 20.10% din cazuri în cadrul grupului SCC și în 10.44% în grupul SHL (diferență nesemnificativă).

7. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Cozma MA, Găman MA, Diaconu CC, Berger A, Zerbib F, Mateescu RB. Microbial Profile and Antibiotic Resistance Patterns in Bile Aspirates from Patients with Acute Cholangitis: A Multicenter International Study. *Antibiotics*. 4 iulie 2025;14(7):679.
2. Chandra S, Klair JS, Soota K, Livorsi DJ, Johlin FC. Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography-Obtained Bile Culture Can Guide Antibiotic Therapy in Acute Cholangitis. *Dig Dis*. 2019;37(2):155-60.
3. Sung YK, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Kang CI. The Clinical Epidemiology and Outcomes of Bacteremic Biliary Tract Infections Caused by Antimicrobial-Resistant Pathogens. *American Journal of Gastroenterology*. martie 2012;107(3):473-83.
4. Masadeh M, Chandra S, Livorsi D, Johlin F, Silverman W. Evaluation of Biliary Bacterial Resistance in Patients with Frequent Biliary Instrumentation, One Size Does Not Fit All. *Dig Dis Sci*. decembrie 2018;63(12):3474-9.
5. Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepato Biliary Pancreat*. ianuarie 2018;25(1):31-40.
6. Inan O, Sahiner ES, Ates I. Factors associated with clinical outcome in geriatric acute cholangitis patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. aprilie 2023;27(8):3313-21.
7. Christeven R, Frandy F, Andersen A. Acute Cholangitis: An Update in Management Based on Severity Assessment. *InaJGHE*. 21 iulie 2020;19(3):170-7.
8. Raghupatruni P, Gopalakrishna R, Ankarath V, Sadasivan S. Profile and Outcome of Patients with Acute Cholangitis in a Tertiary Center in South India. *Journal of Digestive Endoscopy*. septembrie 2021;12(03):127-32.
9. Gaduputi V. Acute Cholangitis: Does the Timing of ERCP Alter Outcomes? 2016;
10. Khoury T, Sbeit W. Diabetes mellitus is associated with a higher rate of acute cholangitis among patients with common bile duct stones: A retrospective study. *Medicine*. 28 ianuarie 2022;101(4):e28687.
11. Murata A, Matsuda S, Kuwabara K, Ichimiya Y, Fujino Y, Kubo T. The Influence of Diabetes Mellitus on Short-Term Outcomes of Patients with Bleeding Peptic Ulcers. *Yonsei Med J*. 2012;53(4):701.
12. Cozma MA, Dobrică EC, Shah P, Shellah D, Găman MA, Diaconu CC. Implications of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with Acute Cholangitis: A Systematic Review of Current Literature. *Healthcare*. 2 noiembrie 2022;10(11):2196.

13. Kaya M, Beştaş R, Bacalan F, Bacaksız F, Arslan EG, Kaplan MA. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography patients. *World J Gastroenterol*. 21 iulie 2012;18(27):3585-9.
14. Goo JC, Seong MH, Shim YK, Lee HS, Han JH, Shin KS, et al. Extended Spectrum- β -Lactamase or Carbapenemase Producing Bacteria Isolated from Patients with Acute Cholangitis. *Clin Endosc*. 2012;45(2):155.
15. Gromski MA, Gutta A, Lehman GA, Tong Y, Fogel EL, Watkins JL, et al. Microbiology of bile aspirates obtained at ERCP in patients with suspected acute cholangitis. *Endoscopy*. noiembrie 2022;54(11):1045-52.
16. Negm AA, Schott A, Vonberg RP, Weismueller TJ, Schneider AS, Kubicka S, et al. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. *Gastrointestinal Endoscopy*. august 2010;72(2):284-91.
17. Lee CC, Chang IJ, Lai YC, Chen SY, Chen SC. Epidemiology and Prognostic Determinants of Patients with Bacteremic Cholecystitis or Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. martie 2007;102(3):563-9.
18. Miutescu B, Vulelici D, Burciu C, Bende F, Ratiu I, Moga T, et al. Comparative Analysis of Antibiotic Resistance in Acute Cholangitis Patients with Stent Placement and Sphincterotomy Interventions. *Life*. 13 noiembrie 2023;13(11):2205.
19. Rerknimitr R, Fogel EL, Kalayci C, Esber E, Lehman GA, Sherman S. Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. *Gastrointestinal Endoscopy*. decembrie 2002;56(6):885-9.
20. Schneider J, De Waha P, Hapfelmeier A, Feihl S, Rommler F, Schlag C, et al. Risk factors for increased antimicrobial resistance: a retrospective analysis of 309 acute cholangitis episodes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 februarie 2014;69(2):519-25.
21. Miutescu B, Vulelici D, Burciu C, Turcu-Stiolica A, Bende F, Rațiu I, et al. Identification of Microbial Species and Analysis of Antimicrobial Resistance Patterns in Acute Cholangitis Patients with Malignant and Benign Biliary Obstructions: A Comparative Study. *Medicina*. 6 aprilie 2023;59(4):721.
22. Reiter FP, Obermeier W, Jung J, Denk G, Mahajan UM, De Toni EN, et al. Prevalence, Resistance Rates, and Risk Factors of Pathogens in Routine Bile Cultures Obtained during Endoscopic Retrograde Cholangiography. *Dig Dis*. 2021;39(1):42-51.
23. Li K, Jiang S, Fu H, Hao Y, Tian S, Zhou F. Risk Factors and Prognosis of Carbapenem-Resistant Organism Colonization and Infection in Acute Cholangitis. *Infect Drug Resist*. 2022;15:7777-87.
24. Reuken PA, Torres D, Baier M, Löffler B, Lübbert C, Lippmann N, et al. Risk Factors for Multi-Drug Resistant Pathogens and Failure of Empiric First-Line Therapy in Acute Cholangitis. Galdiero M, editor. *PLoS ONE*. 11 ianuarie 2017;12(1):e0169900.
25. Kruis T, Güse-Jaschuck S, Siegmund B, Adam T, Epple HJ. Use of microbiological and patient data for choice of empirical antibiotic therapy in acute cholangitis. *BMC Gastroenterol*. decembrie 2020;20(1):65.
26. Miutescu B, Vulelici D, Burciu C, Bende F, Ratiu I, Moga T, et al. Comparative Analysis of Microbial Species and Multidrug Resistance Patterns in Acute Cholangitis Patients with Cholecystectomy: A Single-Center Study. *Diseases*. 6 ianuarie 2024;12(1):19.
27. Miutescu B, Vulelici D, Burciu C, Turcu-Stiolica A, Bende F, Rațiu I, et al. Identification of Microbial Species and Analysis of Antimicrobial Resistance Patterns in Acute Cholangitis Patients with Malignant and Benign Biliary Obstructions: A Comparative Study. *Medicina*. 6 aprilie 2023;59(4):721.
28. Krupik Y, Ariam E, Cohen DL, Bermont A, Vosko S, Shirin H, et al. Do the Results of Bile Cultures Affect the Outcomes of Patients with Mild-to-Moderate Ascending Cholangitis? A Single Center Prospective Study. *Diagnostics*. 11 martie 2025;15(6):695.

29. Rupp C, Bode K, Weiss KH, Rudolph G, Bergemann J, Kloeters-Plachky P, et al. Microbiological Assessment of Bile and Corresponding Antibiotic Treatment: A Strobe-Compliant Observational Study of 1401 Endoscopic Retrograde Cholangiographies. *Medicine*. martie 2016;95(10):e2390.
30. Suh SW, Choi YS, Choi SH, Do JH, Oh HC, Kim HJ, et al. Antibiotic selection based on microbiology and resistance profiles of bile from gallbladder of patients with acute cholecystitis. *Sci Rep*. 3 februarie 2021;11(1):2969.

Lista lucrărilor științifice publicate

Articole *in extenso* publicate în calitate de autor principal în reviste indexate

Clarivate Analytics (cu factor de impact)(prim autor, ultim autor, autor corespondent)

1. **Cozma, M.-A.**; Dobrică, E.-C.; Shah, P.; Shellah, D.; Găman, M.-A.; Diaconu, C.C. Implications of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with Acute Cholangitis: A Systematic Review of Current Literature. *Healthcare* 2022, 10, 2196. [https:// doi.org/10.3390/healthcare10112196](https://doi.org/10.3390/healthcare10112196)

Impact Factor: 2.800 (Q2) – la data publicării

<https://www.mdpi.com/2227-9032/10/11/2196>

2. **Cozma MA**, Găman MA, Srichawla BS, Dhali A, Manan MR, Nahian A, Marsool MDM, Suteja RC, Kutikuppala LV, Kipkorir V, Găman AM, Diaconu CC. Acute cholangitis: a state-of-the-art review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024 May 15;86(8):4560-4574. doi: 10.1097/MS9.0000000000002169. PMID: 39118745;

Impact Factor: 1.700 (Q2) – la data publicării

<https://journals.lww.com/annals-of-medicine-and>

[surgery/fulltext/2024/08000/acute_cholangitis_a_state_of_the_art_review.41.aspx](https://journals.lww.com/annals-of-medicine-and-surgery/fulltext/2024/08000/acute_cholangitis_a_state_of_the_art_review.41.aspx)

3. **Cozma MA**, Angelescu C, Haidar A, Mateescu RB, Diaconu CC. Incidence, Risk Factors, and Prevention Strategies for Post-ERCP Pancreatitis in Patients with Biliopancreatic Disorders and Acute Cholangitis: A Study from a Romanian Tertiary Hospital. *Biomedicine*. 2025 Mar 17;13(3):727. doi: 10.3390/biomedicine13030727. PMID: 40149703;

Impact Factor: 3.9 (Q1) – la data publicării

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40149703/>

4. **Cozma, M.A.**, Găman, M.-A., Diaconu, C. C., Berger, A., Zerbib, F., Mateescu, R. B. Microbial Profile and Antibiotic Resistance Patterns in Bile Aspirates from Patients with Acute Cholangitis: A Multicenter International Study. *Antibiotics*, 2025 14(7), 679. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14070679>;

Impact Factor: 4.6 (Q1) – la data publicării

<https://www.mdpi.com/journal/antibiotics>