

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinikum rechts der Isar

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

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

**Prognostische Faktoren einer erhöhten Antibiotikaresistenz von
Enterobacteriaceae bei Patienten mit akuter Cholangitis**

Pierre Othon Félix Alexandre de Waha

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Andreas Weber
2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 05.11.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.05.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
1.1.	Pathogenese	4
1.1.1.	Choledocholithiasis.....	4
1.1.2.	Maligne Stenosen.....	5
1.1.3.	Benigne Stenosen	7
1.1.4.	Keimspektrum und antibiotische Therapie.....	9
1.2.	Diagnostik.....	11
1.2.1.	Klinik.....	11
1.2.2.	Labordiagnostik	12
1.2.3.	Transabdominelle Sonographie.....	12
1.2.4.	Endosonographie des pankreatikobiliären Systems.....	13
1.2.5.	Computertomographie.....	14
1.2.6.	Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie (MRCP).....	14
1.2.7.	Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP)	16
1.2.8.	Perkutane transhepatische Cholangio-Drainage (PTCD)	16
1.2.9.	Tokyo Guidelines.....	17
1.3.	Therapie	19
1.3.1.	Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP)	19
1.3.2.	Perkutane transhepatische Cholangio-Drainage (PTCD)	20
1.3.3.	Rendez-vous-Verfahren	20
1.3.4.	Antibiotische Therapie	20
2.	Zielsetzung	22
3.	Matherial und Methoden	23
3.1.	Beschreibung des Patientenkollektivs	23
3.2.	Ein- und Ausschlusskriterien	23
3.3.	Methoden zur Datenerhebung	24
3.4.	Durchführung der ERCP.....	25
3.5.	Durchführung der PTCD und des Rendez-vous-Verfahrens	26
3.6.	Statistische Analyse	27
4.	Ergebnis	29
4.1.	Allgemeine Charakteristika und Subgruppenzuteilung	29
4.2.	Allgemeine mikrobiologische Analyse	30
4.3.	Ergebnisse	31
4.3.1.	Gruppe I: Geschlecht.....	31
4.3.2.	Gruppe II: Alter	32

4.3.3.	Gruppe III: Grunderkrankung.....	33
4.3.4.	Gruppe IV: Vorbehandlung (Stent)	33
4.3.5.	Gruppe V: Intervention (ERCP vs. PTCD).....	36
4.3.6.	Gruppe VI: Intervention (nativ vs. ERCP/PTCD)	36
4.3.7.	Gruppe VII: Antibiotische Vorbehandlung.....	38
5.	Diskussion	40
5.1.	Allgemeine Analyse	41
5.1.1.	Gruppe I: Geschlecht.....	41
5.1.2.	Gruppe II: Alter	42
5.1.3.	Gruppe III: Grunderkrankung.....	42
5.1.4.	Gruppe IV bis VI: Vorbehandlung (Stent, ERCP/PTCD, nativ/Intervention).....	43
5.1.5.	Gruppe VII: Antibiotische Vorbehandlung.....	44
6.	Zusammenfassung	46
7.	Anhang	50
7.1.	Literaturverzeichnis	50
7.2.	Abkürzungsverzeichnis.....	61
7.3.	Tabellenverzeichnis.....	62
7.4.	Abbildungsverzeichnis.....	62
8.	Danksagung	63

1. Einleitung

Die Cholangitis, erstbeschrieben von Jean-Martin Charcot, ist eine häufige und potentiell schwerwiegende Komplikation einer Kombination aus bakterieller Besiedlung der Gallenwege und einer Gallengangsobstruktion. Klinisch beschrieb Charcot bereits im Jahr 1877 die nach ihm benannte Trias aus rechtsseitigem Oberbauchschmerz, Ikterus und Fieber. Neben einer lokal begrenzten Entzündung der Gallenwege kann es im Zusammenhang mit erhöhtem intrabiliären Druck und einem gesteigerten cholangiovenösen Reflux zudem zu einer Bakteriämie bis zu einer schweren Cholangiosepsis kommen [82]. Beides sind oft schwerwiegende Erkrankungen mit hoher Morbidität und Mortalität [130].

Ätiologisch gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Ursachen einer Obstruktion, darunter die Choledocholithiasis sowie maligne und benigne Stenosen. Essentiell für die erfolgreiche Behandlung der Erkrankung ist neben der Wiederherstellung des Galleabflusses mittels Steinextraktion oder Überbrückung der Engstelle auch die adäquate antibiotische Behandlung der Infektion der Gallenwege.

1.1. Pathogenese

1.1.1. Choledocholithiasis

Die Choledocholithiasis ist in den westlichen Ländern die häufigste Ursache der Gallengangsobstruktion [68]. Hierbei kommt es in der Mehrheit der Fälle zu einem Abwandern von Gallensteinen aus der Gallenblase über den Ductus cysticus in den Ductus choledochus über die Papilla Vateri in das Duodenum. Steine können im gesamten Verlauf impaktieren und zu einer Obstruktion führen. Meist geschieht dies jedoch an den natürlichen Engstellen wie z.B. präpapillär. Seltener entstehen Steine primär in den ableitenden Gallenwegen.

Im Erwachsenenalter liegt die Prävalenz von Gallensteinen bei ca. 10%. Diese variiert mit dem Alter, dem Geschlecht und der Ethnie, wobei z.B. Frauen ein mehr als doppelt so hohes Risiko an Gallensteinen zu erkranken haben wie Männer. Des Weiteren steigt das Risiko mit zunehmendem Alter, so lassen sich bei mehr als 10% der Männer und mehr als 20% der Frauen ab einem Alter von 60 Jahren Gallensteine nachweisen [41, 54]. In der Population über 40 Jahren liegt das

Risiko innerhalb von 5 Jahren neu ein Gallensteinleiden zu entwickeln bei ca. 3% [58].

Man kann zwischen cholesterinreichen Gallensteinen und Bilirubinsteinen unterscheiden. Mit 80% sind Cholesterinsteine die häufigere Steinform. Risikofaktoren hierfür sind Schwangerschaften, Östrogentherapie, orale Kontrazeptiva, Übergewicht und Fasten [3, 83, 107]. Typisch für die lithogene Galle ist ein hoher Anteil an Cholesterin und/oder ein geringer Anteil an Gallensäure. Zusätzlich fördert eine verlängerte Verweildauer der Galle in der Gallenblase bei Gallenblasenhypermotilität oder -entleerungsstörungen die Bildung von Cholesterin-Gallensteinen. Diabetes mellitus scheint kein Risikofaktor zu sein. Bilirubin- bzw. Pigmentsteine sind mit 20% relativ selten, wobei hier als Ursachen chronische Hämolyisen und Leberzirrhosen bekannt sind [41].

1.1.2. Maligne Stenosen

Häufige Ursachen maligner Gallengangsstenosen sind Metastasen von Kolon- und Magenkarzinomen, sowie primäre Tumore der Gallenwege (z.B. cholangio- und hepatozelluläre Karzinome sowie Gallenblasenkarzinome). Ebenso können sie Folge eines Adenokarzinoms des Pankreas sein. Endokrine Pankreastumoren oder z.B. Karzinoide und Sarkome sind äußerst seltene Stenoseursachen.

Maligne Gallengangsstenosen sind in der Frühphase meist a- oder oligosymptomatisch. Erst im Rahmen eines fortgeschrittenen Tumorleidens treten häufig unspezifische Beschwerden auf. Hierbei werden cholangiozelluläre Karzinome üblicherweise, wenn der Tumor den Galleabfluss behindert, durch einen meist schmerzlosen Ikterus (90%) mit laborchemischen Cholestasezeichen, symptomatisch. Dieser kann mit acholischen Stühlen und dunklem Urin einhergehen. Weitere Symptome können Juckreiz (66%), Bauchschmerzen (30 bis 50%), Gewichtsverlust (30 bis 50%) und Fieber (bis 20%) sein [97, 98]. Eine Cholangitis als Ersterscheinung ist unüblich.

Sind cholangiozelluläre Karzinome extrahepatisch im Bereich der Hepatikusgabel lokalisiert bezeichnet man sie als Klatskin-Tumore. Diese werden seltener durch

einen Ikterus auffällig. Hier sind ein dumpfer Schmerz im rechten Oberbauch und Gewichtsverlust Leitsymptome.

Auch Pankreaskarzinome manifestieren sich häufig erst in Form eines ungewollten Gewichtsverlusts, sowie Obstruktion der Gallenwege mit Ikterus, Juckreiz, acholischen Stühlen und eine Dunkelfärbung des Urins [60]. Bei bis zu 85% der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung besteht ein dumpfer Schmerz im oberen Abdomen, welcher in den Rücken ausstrahlen und sowohl intermittierend als auch postprandial auftreten kann [8, 60]. Der nicht selten unausgeprägte Gewichtsverlust kann von Erbrechen, frühzeitigem Sättigungsgefühl, Durchfällen oder Fettstühlen begleitet sein.

Die Diagnose des hepatozellulären Karzinoms kann mitunter schwierig sein, da die Symptome denen der Grunderkrankung sehr ähnlich sind und auf Grund der großen funktionellen Reserve der Leber erst relativ spät manifest werden [65, 98, 130]. Aus diesem Grunde werden hepatozelluläre Karzinome oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium mit großer Tumormasse, Gefäßinvasion, Metastasen und Lymphknotenbefall diagnostiziert.

Mögliche Symptome sind, neben der progredienten Verschlechterung der durch eine Leberzirrhose verursachten Beschwerden (z.B. zunehmender Aszites, Varizenblutung, Enzephalopathie), unspezifischer Oberbauchschmerz und Gewichtsverlust. Eine obstruktive Cholestase ist Zeichen einer Gallengangs-invasion oder -Kompression. Knochenmetastasen können sich mit Knochen-schmerzen äußern. Selten kann sich ein hepatozelluläres Karzinom in Form einer intraperitonealen Blutung als Zeichen einer Tumorrup-tur manifestieren [25]. Paraneoplastische Syndrome wie Hypoglykämie, Erythrozytose, Hyperkalzämie oder wässrige Durchfälle treten ebenfalls auf.

Gallenblasenkarzinome sind in der Frühphase ebenfalls oft asymptomatisch, oder äußern sich in Form von cholezystitis- bzw. cholelithiasisähnlichen Beschwerden wie rechtsseitige Oberbauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Sie werden deswegen nicht selten erst nach durchgeführter Cholezystektomie diagnostiziert. Fortgeschrittene Gallenblasenkarzinome führen, anders als frühe Formen, eher zu malignomtypischen Symptomen wie B-Symptomatik und Gewichtsverlust.

Lokal fortgeschrittene Befunde können zu einem obstruktiven Ikterus oder einer Duodenalobstruktion führen. Zu diesem Zeitpunkt liegt allerdings meist bereits ein nicht mehr resektabler Tumor vor [109].

In allen Fällen stellt die chirurgische Therapie die einzige kurative Therapieoption dar. Da spezifische Symptome allerdings häufig spät auftreten und somit die Diagnose erst zu einem fortgeschrittenen Stadium gestellt werden, ist dies nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten möglich [20, 94, 116]. Bei palliativen Therapieansätzen nimmt die Erleichterung des Galleabflusses und die adäquate antibiotische Behandlung von rezidivierenden Cholangitiden eine zentrale Rolle der Behandlung ein [11, 12, 24, 94, 123, 134].

1.1.3. Benigne Stenosen

Benigne Gallengangsstenosen können eine Vielfalt an Ursachen haben. In mehr als 2/3 der Fälle sind sie eine Folge von Operationen an den Oberbauchorganen bzw. Gallenwegen. Die typischen Operationen mit postoperativer Cholestase sind die laparoskopische und laparotomische Cholezystektomie, Choledochotomie und Leberteilresektion [113, 124]. Ebenso lassen sich Stenosen nach Anlage von biliodigestiven Anastomosen, Lebertransplantationen aber auch endoskopischen Interventionen beobachten.

Des Weiteren kann eine Stenose des Gallengangs als Komplikation einer chronischen oder akuten Pankreatitis durch Pseudozysten auftreten, welche bei ca. 10% der Patienten mit chronischer Pankreatitis auftreten [102]. Sie entstehen, anders als bei der akuten Pankreatitis, durch Unterbrechungen der Pankreasgangkontinuität. Durch einen gestörten Abfluss des Pankreassekrets kann es zu einer oder mehreren Pseudozysten unterschiedlicher Größe kommen. Diese Pseudozysten bleiben meist asymptomatisch, können aber nach Größe und Lage unterschiedliche Beschwerden hervorrufen. Möglich sind neben der biliären Stauung auch Duodenalobstruktion, Bauchschmerzen, Gefäßverschlüsse, Fistelbildung und Infektionen der Pseudozyste. Wird die biliäre Stauung symptomatisch, muss diese sowohl ursächlich durch Drainage der Pseudozysten als auch symptomatisch durch Drainage der Gallenwege behandelt werden [18, 71].

Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine seltene chronisch cholestatische Erkrankung der Gallenwege, welche häufig bis zum Leberversagen fortschreitet. Sie ist durch eine progressive Entzündung, Fibrose und Einengung der intra- und extrahepatischen Gallenwege charakterisiert. Die Diagnose lässt sich durch ein charakteristisches Bild von multiplen, diffusen Strikturen und fokalen Erweiterungen der Gallenwege in der MRCP stellen [5, 44, 80]. Die Mehrzahl der Patienten, obwohl teils mit fortgeschrittener Erkrankung, ist zum Diagnosezeitpunkt asymptomatisch. Oft wird die primär sklerosierende Cholangitis nur bei unklarer Leberwerterhöhung diagnostiziert. Sie kann jedoch auch im Rahmen einer bakteriellen Cholangitis auf Grund der progressiven Cholestase erkannt werden. In Spätformen kann sie maligne in Form eines cholangiozellulären Karzinoms entarten.

Die Caroli-Erkrankung und das Caroli-Syndrom sind sehr seltene angeborene Störungen, welche sich durch multifokale, segmentale, gelegentlich auf einen Leberlappen begrenzte Dilatationen der großen intrahepatischen Gallengänge charakterisieren [62, 95, 131]. Die häufigere Form, das Caroli-Syndrom, ist mit einer kongenitalen Leberfibrose assoziiert, wohingegen die Caroli-Erkrankung ohne bekannte Anomalien der Leber auftritt [40]. Klinisch manifestiert sich das Caroli-Syndrom durch biliäre Deformationen, welche durch eine Verlangsamung des Galleflusses die Bildung von Gallesludge, intraduktalen Konkrementen und Cholestase fördert, wodurch die Entstehung von bakteriellen Cholangitiden und deren Komplikationen begünstigt werden [95]. Neben einer Lebertransplantation oder partiellen Hepatektomie als kurative Ansätze ist supportiv die konsequente Behandlung eines portalen Hypertonus, einer Cholestase sowie Cholangitiden von immanenter Bedeutung [4, 22, 36, 51, 52, 63, 85, 92, 103, 115, 137, 140].

Zu den seltenen Ursachen einer Obstruktion sind auch Parasiteninfektionen wie z.B. Askariasis oder virale Gallenwegsinfektionen zu zählen [2, 16, 121]. Ebenso selten kann eine biliäre Kryptosporidiose bei HIV-Patienten der Grund einer Obstruktion sein [2, 99]. Eine reversible Form der Obstruktion stellt die Sphinkter-Oddi-Dysfunktion dar.

1.1.4. Keimspektrum und antibiotische Therapie

Eine akute Cholangitis ist eine Infektion mit einem breiten Erregerspektrum, welches sich aus der im Gastrointestinaltrakt vorliegenden Besiedelung speist (Tabelle 1 und 2). Somit lassen sich als Infektionserreger häufig gramnegative Bakterien wie *Escherichia coli*, Klebsiellen, Pseudomonaden sowie Enterobacteriaceae als auch grampositive Erreger wie unterschiedliche Enterokokken- und Streptokokkenspezies sowie Anaerobier nachweisen [23, 30, 31, 33, 35, 43, 72, 79, 86, 87, 91, 100, 119, 133]. Das Erregerspektrum kann sich darüber hinaus bei Vorliegen einer Stenttherapie ändern, da hier gehäuft Nonfermenter wie Pseudomonaden nachgewiesen werden [120, 132].

Tabelle 1: Common microorganisms isolated from bile cultures among patients with acute biliary infections; TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis, Table 1 [50].

Common microorganisms isolated from bile cultures among patients with acute biliary infections	
Isolated microorganisms from bile cultures	Proportions of isolated organisms (%)
Gram-negative organisms	
<i>Escherichia coli</i>	31–44
<i>Klebsiella spp.</i>	9–20
<i>Pseudomonas spp.</i>	0.5–19
<i>Enterobacter spp.</i>	5–9
<i>Acinetobacter spp.</i>	–
<i>Citrobacter spp.</i>	–
Gram-positive organisms	
<i>Enterococcus spp.</i>	3–34
<i>Streptococcus spp.</i>	2–10
<i>Staphylococcus spp.</i>	0
Anaerobes	4–20
Others	–

Table 2: Common isolates from patients with bacteremic biliary tract Infections; TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis, Table 2 [50].

Isolated microorganisms from blood cultures	Proportion of isolated organisms (%)	
	Community-acquired Infections	Healthcare-associated infections
Gram-negative organisms		
<i>Escherichia coli</i>	35–62	23
<i>Klebsiella spp.</i>	12–28	16
<i>Pseudomonas spp.</i>	4–14	17
<i>Enterobacter spp.</i>	2–7	7
<i>Acinetobacter spp.</i>	3	7
<i>Citrobacter spp.</i>	2–6	5
Gram-positive organisms		
<i>Enterococcus spp.</i>	10–23	20
<i>Streptococcus spp.</i>	6–9	5
<i>Staphylococcus spp.</i>	2	4
Anaerobes	1	2
Others	17	11

Auf Grund der hohen Mortalität von Cholangitiden ist eine frühestmögliche und effektive antibiotische Therapie von immanenter prognostischer Bedeutung [130]. Da in der klinischen Praxis ein Keimnachweis sowie ein Antibiogramm, sofern überhaupt möglich, erst nach einer zeitlichen Verzögerung von bis zu mehreren Tagen ein Ergebnis erbringt, richtet sich die daher zunächst empirische Therapie nach den zu erwartenden Keimen sowie deren intrinsischer Resistenz. Hieraus ergeben sich die aktuellen Empfehlungen der zu wählenden Antibiotika. Nach Schweregrad der Gallengangsinfektion und Wahl der Substanzgruppe ist eine Therapie aus einem Beta-Lactam-Antibiotikum wie Piperacillin in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor, Metronidazol in Kombination mit einem Cephalosporin wie Ceftriaxon oder einem Fluorchinolon wie Ciprofloxacin oder eine Monotherapie mit einem Carbapenem wie Imipenem oder Meropenem möglich [50, 61, 138, 144].

Die initial empirisch gewählte antibiotische Therapie muss ggf. nach erfolgreichem Keimnachweis mittels Blut- oder Gallekultur angepasst werden [39]. Eine Deeskalation der Therapie ist jedoch nicht immer möglich, da ein Keimnachweis aus Gallekulturen bei Cholangitiden nur in 59 bis 93% der Fälle erfolgreich ist [30, 31, 33-35, 72, 87, 133]. Positive Blutkulturen lassen sich nur in 21 bis 71% der Patienten mit Cholangitis gewinnen [133]. Die Oralisierung der initial intravenösen antibiotischen Therapie ist bei Patienten mit normaler Verdauung möglich [125]. Zu den Antibiotika mit ausreichender oraler Bioverfügbarkeit gehören Fluorchinolone, verschiedene Penicilline und Cephalosporine. Als Therapiedauer werden 5 bis 7 Tage nach Beherrschen der intraabdominellen Infektion, oder alternativ die Antibiotikagabe bis zur völligen Desobliteration der Gallenwege empfohlen [82, 126].

1.2. Diagnostik

1.2.1. Klinik

Beweisend für das Vorliegen einer Cholangitis sind in Abhängigkeit der verwendeten Quellen der Nachweis purulenter Galle, eine klinische Besserung nach erfolgter Gallengangsdrainage oder eine klinische Besserung des Patienten nach alleiniger antibiotischer Therapie sofern das Gallengangssystem als alleiniger Infektionsfokus vorlag. Somit ist die Sicherung der Diagnose lediglich retrospektiv möglich. Unter Verwendung o.g. Definitionen liegt bei knapp 96% der Patienten die von Charcot beschriebene Symptomtrias aus rechtsseitigem Oberbauchschmerz, Ikterus und Fieber vor. Die Diagnose einer akuten Cholangitis kann daher bei einer hohen Spezifität bei Vorliegen der Trias weitestgehend als gesichert angesehen werden [32]. Auf Grund der geringen Sensitivität, welche je nach Studie nur bei 26 bis 72% liegt, ist daher die Charcot'sche Trias als alleiniges diagnostisches Kriterium nicht ausreichend [17, 32, 48, 53, 70, 75, 101, 135, 143]. Darüber hinaus tritt die Trias ebenfalls bei 12% der Patienten mit einer akuten Cholezystitis auf. Daher haben verschiedene Fachgesellschaften wie z.B. die „Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery“ (Japanische Gesellschaft für Hepatobiliär-Pankreatische Chirurgie) mit den Tokyo Guidelines [TG13] in einer eigenen Leitlinie erweiterte Diagnosekriterien und Stadieneinteilungen veröffentlicht [69].

Diese enthalten neben den klinischen Symptomen auch laborchemische und bildgebende Verfahren als Analoga der systemischen Entzündung und der Cholestase und werden in den folgenden Abschnitten erörtert.

1.2.2. Labordiagnostik

Zu den Zeichen der systemischen Entzündung bei einer akuten Cholangitis werden neben Fieber auch laborchemische Entzündungswerte wie eine Leukopenie oder Leukozytose und ein erhöhtes C-reaktives Protein [CRP] gezählt. Eine Leukozytose wird in 82% der Fälle beschrieben, im Falle einer schweren Entzündung kann jedoch auch eine Leukopenie beobachtet werden.

Ein Ikterus als Bestandteil der Charcot'schen Trias wird in verschiedenen Studien bei 60 bis 70% der Patienten beschrieben [69]. Analog dazu zeigen sich laborchemisch erhöhte Cholestaseparameter (Bilirubin, alkalische Phosphatase [AP] und gamma-Glutamyltransferase [γ -GT]) sowie erhöhte Transaminasen (Glutamat-Pyruvat-Transaminase [GPT] und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [GOT]). Anders als bei o.g. Entzündungswerten sind auf Grund unterschiedlicher Normwerte der verschiedenen Labore in den Tokyo-Guidelines 2013 für die Cholestaseparameter und Transaminasen keine festen Grenzwerte definiert. So werden dort Leberwerte als mit dem mehr als 1,5-fachen des oberen Normwertes als abnorm definiert.

1.2.3. Transabdominelle Sonographie

Der transabdominelle Ultraschall stellt seit den 70er Jahren auf Grund der geringen Kosten und der weit verbreiteten Verfügbarkeit den Goldstandard zur Diagnose der obstruktiven Cholestase dar [55, 118, 146]. Zudem lassen sich in bis zu 95% der Fälle eine Erweiterung der Gallenblase, von extra- oder intrahepatischen Gallenwegen oder andere Erkrankungen des Pankreas und der Gallenwege nachweisen [9, 21, 55]. Die Lokalisation der Stenose liefert weitere Hinweise auf die Ursache der Engstelle, z.B. ist eine intra- und extrahepatische Cholestase für eine Stenose im distalen Bereich der Gallenwege typisch. Ursächlich hierfür können sowohl Gallensteine als auch maligne und benigne Erkrankungen vor allem des Pankreas sein. Liegt die Stenose weiter proximal im

Bereich der Leberpforte, kann von einem intrahepatischen Aufstau ausgegangen werden. Dieser kann das gesamte intrahepatische System, aber auch nur einzelne Segmente betreffen. Sowohl maligne als auch benigne Erkrankungen oder Metastasen unterschiedlicher Tumoren können ursächlich zugrunde liegen [21].

Klatskin-Tumoren lassen sich zum Zeitpunkt der Diagnose im Ultraschall nicht immer darstellen. Die alleinige intrahepatische Cholestase sowie ein nicht nachweisbarer Confluens des linken und rechten Ductus hepaticus sind hierfür ein typisches, indirektes Merkmal [76]. Auch hiläre Metastasen, cholangiozelluläre Karzinome und Papillentumoren sind selten direkt nachweisbar. Jedoch ist auch hier die Erweiterung der Gallenwege ein wichtiges Kriterium [118]. Der Nachweis von Tumoren im Bereich des Pankreaskopfes ist abhängig von der Tumorgöße bei 69 bis 90% der Patienten möglich [21, 118, 129].

Die sonographische Identifikation der Stenoseursache ist zu 70% möglich. Der Nachweis der genauen Höhe der Engstelle kann in 90% der Fälle erfolgen [21, 146].

Der Nachweis von Gallensteinen und der Dilatation der Gallenwege ist je nach Größe der Steine und Ausprägung der Cholestase unterschiedlich schwierig. So lassen sich große Steine und eine deutliche Cholestase in 75 bis 100%, kleinere Steine mit gering ausgeprägter Gangerweiterung nur in 30 bis 50% der Fälle nachweisen. Die Sensitivität der Sonographie bei Gallengangssteinen liegt über der der Computertomographie und der konventionellen Magnetresonanztomographie [146].

1.2.4. Endosonographie des pankreatikobiliären Systems

Kleine Gallenwegskonkremente sowie kleinere Pankreastumoren lassen sich mittels transabdomineller Ultraschalluntersuchung nur unzureichend darstellen. Die endoskopische Sonographie kann hier die diagnostischen Möglichkeiten sinnvoll erweitern. Technisch erinnert die Endosonographie an eine normale Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes. An der Spitze des

Echoendoskopie ist der Schallkopf meist so angebracht, dass transgastral und transduodenal vor allem das gesamte Pankreas, aber auch die Gallenwege bis zum Leberhilus eingesehen werden können. Erschwerte konstitutionell bedingte Untersuchungsbedingungen spielen hier im Vergleich zum perkutanen Ultraschall eine weniger ausgeprägte Rolle. Somit sind der Nachweis und die Lokalisation von Stenosen im präpapillären Bereich beinahe in 100% der Fälle möglich [38]. Auch kleine Gallensteine und Sludge sind mittels Endosonographie gut nachweisbar. Obwohl hoch sitzende Steine dem Nachweis entgehen können, sind 90 bis 96% der Gallensteine nachweisbar [146].

1.2.5. Computertomographie

Eine weitere Bildgebungsmethode der Leber, Gallenwege und des Pankreas ist die Computertomographie mit Kontrastmittel. Die Spezifität (90 bis 94%) und Sensitivität (74 bis 96%) zur Diagnose einer Obstruktion sind im Vergleich zur Sonographie höher [9]. Lässt sich sonographisch keine eindeutige Ursache der Obstruktion nachweisen oder besteht der Verdacht einer malignen Stenose, so ist die Computertomographie der nächste Schritt der Diagnostik. Auf Grund der besseren Beurteilbarkeit der benachbarten Weichteilstrukturen inklusive Lymphknoten und Gefäßen ermöglicht sie ein besseres diagnostisches und therapeutisches Vorgehen [55].

Des Weiteren stellt sie eine untersucherunabhängige, gut dokumentierbare Methode dar. Ebenso beeinflussen erschwerte Untersuchungsergebnisse bei adipösen Patienten oder Meteorismus das Ergebnis nicht [118]. Als Schwachpunkte können die geringere Sensitivität zum Nachweis von Gallensteinen, die Strahlungsbelastung und die Untersuchungskosten im Vergleich zur Sonographie angesehen werden [146].

1.2.6. Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie (MRCP)

Eine weitere nicht-invasive Methode zur Darstellung von Leberläsionen ist die Magnetresonanztomographie [MRT]. Die Beurteilung der Gallenwege ist in der konventionellen Magnetresonanztomographie jedoch so gut wie nicht möglich. So

gelingt überhaupt nur in 10 bis 15% der Patienten die Darstellung des extrahepatischen Gallengangs. Alternativ entstand in den letzten Jahren die Magnetresonanztomographie-Cholangio-Pankreatikographie [MRCP] [55, 105, 118]. Sie ist seit der ersten Anwendung 1991 zunehmend verbreitet und vielerorts verfügbar [141]. Bei biliären und pankreatischen Erkrankungen ohne Interventionsbedarf wird sie zur Darstellung der Gallenwege mittlerweile bereits als gleichwertig angesehen [10].

Bei der MRCP können ohne Verwendung von Kontrastmittel durch eine hohe Signalintensität der Galle in den T2-gewichteten Sequenzen hochaufgelöste koronare Schichtbilder erstellt und daraus eine exakte 3D-Rekonstruktion der Pankreas- und Gallengänge errechnet werden [55].

Der Vorteil gegenüber der konventionellen Darstellung der Gallenwege mittels endoskopisch retrograder Cholangio-Pankreatikographie [ERCP] liegt in der einfachen Durchführbarkeit selbst bei Voroperationen oder Obstruktion des oberen Gastrointestinaltraktes. Darüber hinaus entfallen Interventionsrisiken und Strahlenbelastung [146]. Ebenso ist diese Untersuchung für Patienten mit Kontrastmittelallergien risikofrei [10].

Die Sensitivität und Spezifität für die Detektion von Choledocholithiasis und Gallengangsobstruktion liegt bei mehr als 90% [55, 105, 118, 127, 146]. Gallengangsstenosen sind in etwa ähnlich gut nachweisbar, jedoch ist eine Unterscheidung zwischen malignen und benignen Ursachen meist nicht bzw. nur schwer möglich [10, 55]. Unter Miteinbeziehung der konventionellen MRT-Aufnahmen kann dies jedoch besser gewährleistet werden [67]. Papillenveränderungen hingegen sind durch die MRCP nur bedingt beurteilbar [10, 47].

Nachteilig ist zudem die fehlende Möglichkeit zur sofortigen Intervention oder Biopsieentnahme. Auch ergeben sich bei Patienten mit metallischen Prothesen oder Stents Einschränkungen in der Anwendung durch Bildartefakte [146]. Darüber hinaus ist die Untersuchung im Vergleich zur Computertomographie und Sonographie vergleichsweise zeitaufwändig und teuer.

1.2.7. Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP)

Mittels ERCP lassen sich Gallen- und Pankreasgänge darstellen. Sie bietet neben der Diagnostik die Möglichkeit in gleicher Sitzung therapeutische Maßnahmen interventionell durchzuführen. Im Rahmen der Untersuchung wird zunächst der Gallengang über ein Videoduodenoskop mit einem Führungsdraht durch die Papille kanüliert [27]. Üblicherweise umfasst die erste endoskopisch retrograde Cholangiographie [ERC] eine endoskopische Papillotomie. Hierbei wird die Papille mithilfe eines Papillotoms inzidiert. Bei erfahrenen Endoskopikern ist diese Prozedur in über 90% der Fälle erfolgreich [112]. Anatomische Besonderheiten, Papillenadenome, periampulläre Divertikel oder inflammatorische Prozesse können die Kanülierung des Gallengangs mit einem Führungsdraht schwer bis unmöglich machen. Darüber hinaus können vorangegangene frustrane Versuche oder ein zu kurzer Schnitt bei der Papillotomie die Morphologie stark verändern. Solche Umstände machen die Kanülierung einerseits sehr anspruchsvoll und zeitaufwendig und sind andererseits auch mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen wie Duodenalperforationen und Infektionen im Bereich der Gallenwege und des Pankreas verbunden [26, 88, 139]. Bei diesen Patienten kann eine Sphinkterotomie mit einem Nadelmesser oder eine transpankreatische Precut-Sphinkterotomie durchgeführt werden [49, 57]. Nach Papillotomie und Kanülierung der Papille wird der Gallengang mit Kontrastmittel gefüllt und so eine mögliche Stenose unter Durchleuchtung dargestellt. Anschließend kann im Rahmen der selben Sitzung versucht werden eine Obstruktion oder Striktur mit dem Ziel einer Wiederherstellung des Galleabflusses zu behandeln.

1.2.8. Perkutane transhepatische Cholangio-Drainage (PTCD)

Sollte eine ERCP auf Grund anatomischer Verhältnisse nicht erfolgreich möglich sein, ist die Durchführung einer perkutanen transhepatische Cholangio-drainage [PTCD] indiziert [114]. Der Zugang für die PTCD erfolgt in der Regel von rechtsthorakal-lateral in der mittleren Axillarlinie, wobei der Leberschatten als Orientierungspunkt dient. Bei noch nicht sedierten Patienten wird die Zwerchfellbeweglichkeit unter Röntgenkontrolle in tiefer In- und Expiration dargestellt. Eine Chiba-Nadel wird unter Schonung der großen Gefäße mit Zielrichtung kranial des Leberhilus vorgeschoben. Die Lage der Nadel wird so

lange korrigiert bis die Gallenwege durch das injizierte Kontrastmittel dargestellt werden können. Um die zentralen Gefäße im Leberhilus zu schonen wird über einen zweiten Zugang versucht einen peripheren Gallenweg des rechten Systems zu kanülieren. Wie bei der ERCP wird die Stenose durch einen flexiblen Führungsdraht überwunden. Nachfolgend kann ein Katheter bis ins Duodenum vorgeschoben und mit einem Platzhalter gesichert werden. Nach Stabilisierung des transhepatischen Traktes wird dieser in mehreren Sitzungen dilatiert, bis ein Durchmesser erreicht ist, der es ermöglicht eine Yamakawa-Prothese einzulegen [45].

Im Vergleich besteht neben einer höheren Erfolgsrate für eine Wiederherstellung des Galleabflusses nach ERCP im Vergleich zur PTCD auch eine signifikant niedrigere Mortalität nach 30 Tagen. Die höhere Sterblichkeit nach PTCD erscheint durch die höhere Invasivität des Verfahrens und gehäuftem Auftreten klinisch relevanter Komplikationen wie z.B. Blutungen oder Gallelecks erklärbar [128].

1.2.9. Tokyo Guidelines

Die Diagnose einer akuten Cholangitis kann darüber hinaus gemäß der TG13-Kriterien erfolgen (Tabelle 3). So kann die Diagnose einer Cholangitis bei Vorliegen eines der unter A (systemische Entzündungsreaktion) und eines der unter B (Cholestase) oder C (Bildgebung) genannten Kriterien vermutet werden. Sind neben einem der in A aufgeführten Kriterien je eines der unter B und C aufgeführten Kriterien erfüllt, kann die Diagnose als gesichert angesehen werden. Die Sensitivität und Spezifität der aktuellen TG13 wird von den Autoren der Leitlinien mit 92% bzw. 78% angegeben. In nur 6% der Fälle liegt bei erfüllten Diagnosekriterien eine akute Cholezystitis vor [69].

Table 3: TG13 diagnostic criteria for acute cholangitis; TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos), Table1 [69].

A. Systemic inflammation			
A-1. Fever and/or shaking chills			
A-2. Laboratory data: evidence of inflammatory response			
B. Cholestasis			
B-1. Jaundice			
B-2. Laboratory data: abnormal liver function tests			
C. Imaging			
C-1. Biliary dilatation			
C-2. Evidence of the etiology on imaging (stricture, stone, stent etc.)			
Suspected diagnosis: One item in A one item in either B or C			
Definite diagnosis: One item in A, one item in B and one item in C			
Note:			
A-2: Abnormal white blood cell counts, increase of serum C-reactive protein levels, and other changes indicating inflammation.			
B-2: Increased serum ALP (AP), cGTP (γ -GT), AST (GOT) and ALT (GLP) levels.			
Other factors which are helpful in diagnosis of acute cholangitis include abdominal pain [right upper quadrant (RUQ) or upper abdominal] and a history of biliary disease such as gallstones, previous biliary procedures, and placement of a biliary stent.			
In acute hepatitis, marked systematic inflammatory response is observed infrequently. Virological and serological tests are required when differential diagnosis is difficult.			
Thresholds			
A-1.	Fever		BT $>38^{\circ}\text{C}$
A-2	Evidence of inflammatory response	WBC ($\times 1000/\mu\text{L}$)	<4 or >10
		CRP (mg/dl)	>1
B-1	Jaundice		T-Bil ≥ 2 (mg/dL)
B2	Abnormal liver function tests	ALP (AP) (IU)	$> 1.5 \times \text{STD}$
		gGTP (γ -GT) (IU)	$> 1.5 \times \text{STD}$
		AST (GOT) (IU)	$> 1.5 \times \text{STD}$
		ALT (GLP) (IU)	$> 1.5 \times \text{STD}$

1.3. Therapie

1.3.1. Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP)

Neben der antibiotischen Therapie ist die biliäre Drainage bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten unumgänglich. Analog zur Diagnostik hat sich die ERCP weltweit etabliert und stellt den Goldstandard dar [90]. Sie ist als invasiv diagnostisches Verfahren nicht nur für die visuelle Beurteilung geeignet, sondern erlaubt neben der Darstellung des Pankreas- und Gallengangsystems, Inspektion des Duodenums und der Papillenregion, der Sicherung von histologischen Diagnosen auch die Therapie von Gallengangsobstruktionen unterschiedlichster Genese.

Gallensteine lassen sich nach Papillotomie zu 90% mittels eines Dormiakörbchens oder Ballons entfernen [28]. Diese stehen in unterschiedlichen Formen und Größen zur Verfügung. Üblicherweise bieten Dormiakörbchen eine größere Zugkraft, so dass sie häufiger bei Vorliegen von größeren Konkrementen (größer 1 cm) eingesetzt werden. Ebenso bieten sie die Möglichkeit als Netz mehrere kleine Konkreme zu bergen [15]. Des Weiteren kommen sie zum Einsatz, wenn der Durchmesser eines dilatierten Gallengangs gegen den Einsatz eines Ballons spricht.

Ballons kommen bei mehreren kleinen Konkrementen bzw. Überresten eines größeren, fragmentierten Steins zum Einsatz. Da Ballons über einen Führungsdraht eingeführt werden, erleichtert dies außerdem die Extraktion von intrahepatischen Steinen [15]. Sollten Konkreme zu groß sein um die Papille zu passieren, so bestehen verschiedene Möglichkeiten sie zu zerkleinern. Hierbei stehen die mechanische-, elektrohydraulische-, Laser- sowie die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie zur Verfügung [14, 84, 145]. Ist die Entfernung eines Konkremments initial nicht möglich, so kann ein Stent oder eine nasobiliäre Sonde neben diesen gelegt werden um den Gallestau im Akutfall zu drainieren [29, 81].

Um bei malignen und benignen Stenosen eine zufriedenstellende Drainage zu erreichen wird in der Regel der Einsatz eines Stents erforderlich. Hierfür stehen Plastikstents und selbstexpandierende Metallstents zur Verfügung.

Plastikstents sind in verschiedenen Bauarten, Längen, Durchmessern und Materialien wie Teflon oder Polyethylen verfügbar [93]. Sie sind im Gegensatz zu Metallstents meist problemlos aus dem Gallengang zu entfernen. Sie verhindern somit nicht die Möglichkeit einer späteren Operation zur Behandlung der Grundkrankheit [59, 122]. Metallstents für den Gallengang existieren in unbeschichteten und in mit Polyethylen beschichteten Varianten [93]. Die Wahl der Methode ist neben der vorliegenden Grundkrankheit auch vom weiteren therapeutischen Vorgehen abhängig.

1.3.2. Perkutane transhepatische Cholangio-Drainage (PTCD)

Sollte analog zur Diagnostik ein endoskopischer Zugang nicht möglich sein, kann auf die PTCD zurückgegriffen werden. Diese ermöglicht neben den im Kapitel ERCP genannten therapeutischen Möglichkeiten, ggf. im Rendez-vous-Verfahren, auch die retrograde Entfernung bzw. Ausleitung von Konkrementen oder Gallenflüssigkeit über die biliokutane Fistel [64, 147].

1.3.3. Rendez-vous-Verfahren

Ist eine rein endoskopische Intervention nicht möglich, z.B. aus anatomischen Gründen bei Zustand nach Kausch-Whipple-Operation oder bei Roux-Y-Situation, findet das Rendez-vous-Verfahren Anwendung. Das Rendez-vous-Verfahren stellt einen Hybrid-Eingriff aus ERCP und PTCD dar. Hierbei wird mittels transhepatischen Zugangs ein Draht über die Stenose im Gallengangssystem durch die Papille in das Duodenum vorgeschoben. Dieser wird mit dem Endoskop aufgegriffen und durch den Instrumentierkanal gezogen. Der jetzt oral ausgeführte Draht dient als Führungsschiene für das Vorschieben eines Seitenblickgeräts.

1.3.4. Antibiotische Therapie

Neben der Drainage der Gallenflüssigkeit ist eine adäquate antibiotische Therapie für die erfolgreiche Behandlung der Patienten unerlässlich. Im Optimalfall richtet sich die Auswahl des Antibiotikums kalkuliert nach einem getesteten Resistenzmuster der in Galle- oder Blutkultur nachgewiesenen Bakterien [138].

Da dies aber nicht immer oder erst mit zeitlicher Verzögerung möglich ist, ist die initiale Therapie empirisch. Breitbandantibiotika bzw. Wirkstoffkombinationen mit Wirksamkeit gegen gramnegative und grampositive Erreger sind hier die Mittel der Wahl. Die Dauer der Therapie sollte nach erfolgreicher Behebung der Abflussstörung 4 bis 7 Tage umfassen [50].

Zur Verfügung stehen im Wesentlichen:

- Beta-Lactam-Antibiotika (z.B. Ampicillin, Mezlocillin oder Piperacillin in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor) [50, 144]
- Cephalosporine (z.B. Cefazolin, Ceftriaxon oder Cefepim) in Kombination mit Metronidazol [50, 144]
- Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin, Levofloxacin oder Moxifloxacin) in Kombination mit Metronidazol [50, 144]
- Carbapeneme (z.B. Imipenem oder Meropenem) [50, 144]

2. Zielsetzung

Die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen stellt in der gesamten Medizin ein zunehmendes Problem dar. Zudem erfolgt ein Keimnachweis mit Resistenztestung der Erreger bei einer akuten bakteriellen Cholangitis oft nicht oder ist häufig nicht erfolgreich. Genaue Kenntnisse über die Erreger für eine erfolgreiche Behandlung der Patienten sind daher unerlässlich.

Da es erhebliche interindividuelle Unterschiede für die Wirksamkeit antibiotischer Wirkstoffe gibt, ist das Ziel der vorliegenden Arbeit daher im klinischen Alltag leicht erfassbare Risikofaktoren zu identifizieren, welche mit erhöhten Resistenzraten von Enterobacteriaceae gegen die gängigen Antibiotika einhergehen.

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob sich daraus Empfehlungen für die meist empirische Behandlung ableiten lassen.

3. Material und Methoden

3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

Die Studienkohorte umfasst 276 Patienten, welche sich auf Grund einer akuten bakteriellen Cholangitis zwischen April 1996 und Mai 2009 in der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München in Behandlung befanden.

Die entsprechenden Patienten wurden retrospektiv mittels der archivierten bzw. digital gespeicherten ERCP- und PTCD-Befunden identifiziert. Die Erstellung der Datenbank wurde folgendermaßen durchgeführt:

- i) Identifikation der Patienten, bei denen basierend auf den endoskopischen Befunden der ERCP bzw. PTCD oder der entsprechenden Indikation zur Durchführung der Untersuchungen der Verdacht auf eine akute bakterielle Infektion der Gallenwege erhoben wurde
- ii) Überprüfung an Hand konventioneller und elektronischer Patientenakten, ob tatsächlich eine akute bakterielle Cholangitis vorlag bzw. unten genannte Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt bzw. nicht erfüllt wurden
- iii) Ermittlung ob ein positiver Keimnachweis der Galle und/oder des Blutes erfolgen konnte. Darüber hinaus wurden antibiotische Vorbehandlungen innerhalb 6 Monate vor Vorstellung bei Cholangitis dokumentiert.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren:

- klinische Diagnose einer akuten Cholangitis
- erhöhte Cholestaseparameter (AP größer als 2,5-facher oberer Normwert und/oder γ -GT größer als 2,5-facher oberer Normwert und/oder Bilirubin größer als 1,5-facher oberer Normwert)
- erhöhte Entzündungsparameter CRP größer 3 mg/dl und/oder Leukozyten größer 12 G/l und/oder Fieber (größer 38,0 °C)

- positiver Keimnachweis in Blut und/oder Galle mit mikrobiologischer Resistenztestung
- fehlender Fokus einer anderen Infekt-Ursache

Ausschlusskriterien waren:

- Biliäre Pankreatitis
- Hochgradige Leberzirrhose
- Unzureichende Dokumentation

3.3. Methoden zur Datenerhebung

Zur Erfassung von Cholangitisfällen wurden initial sowohl eine elektronische, als auch eine konventionelle Datenbank der Endoskopieabteilung der Jahre 1993 bis 2008 gesichtet. Anschließend erfolgte die Durchsicht von konventionellen Patientenakten, sowie die über das Krankenhausinformationssystem SAP verfügbaren elektronischen Patientenakten zur Erfassung von Personencharakteristika wie Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Beginn und Ende des Krankenhausaufenthaltes, Dauer, Anzahl und Art der durchgeführten Interventionen, vorangegangene Interventionen, die Stenoseursache, die Qualität der erzielten Drainage und verschiedene Komorbiditäten. Darüber hinaus wurden die positiven mikrobiologischen Befunde, aufgeschlüsselt nach Probenmaterial, erfasst. Um eine möglichst vollständige Datenbank zu erhalten, wurden mögliche Kreuz- und intrinsische Resistenzen entsprechend der EUCAST Expert rules in antimicrobial susceptibility testing überprüft und ergänzt [78].

Die erfassten mikrobiologischen Untersuchungen waren allesamt Teil der in der klinischen Routine durchgeführten mikrobiologischen Diagnostik. Das zur Untersuchung gewonnene Blut bzw. Galle wurden auf aerobe und anaerobe Keime untersucht.

Hierzu wurden je 50-100 µL Galle durch das Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Technischen Universität München auf ein solides Kulturmedium (Columbia Schafsblut-, Schokoladen-, McConkey-, Schädler KV anaerober- und Sabouroud-Agar) und in eine flüssige Nährlösung (Glukose, Thioglykolat) übertragen und inkubiert. Die Bebrütung erfolgte

über mindestens 48 Stunden bei 37 °C. Die Ablesungen der aeroben Kulturen erfolgten nach 24 und 48 Stunden. Bei anaeroben Kulturen erfolgte die Erstablesung nach 48 Stunden, die weitere Bebrütung erfolgte bedarfsweise entsprechend der vorliegenden Ergebnisse.

Zur Identifikation von Keimen im Blut der Patienten wurden jeweils 10 mL venös gewonnenes Blut in eine aerobe und anaerobe Kulturflasche (BacTec-System, Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland) gegeben und anschließend für 5 Tage in einem automatisierten Wachstums- und Detektionssystem (BacTec-System, Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland) bebrütet.

Zwischen 1996 und 2006 erfolgten die Keimidentifikation und Resistenztestungen durch verschiedene biochemische Differenzierungsverfahren (ATB, API oder VITEK, BioMérieux, Nürtingen, Deutschland).

Ab 2007 erfolgte die Identifikation überwiegend durch das matrix-associated laser desorption/ionization-time of light Verfahren (MALDI-TOF, Bruker Corporation, Billerica, USA).

Das Resistenzprofil der Keime wurde mittels Agardiffusionsverfahren (Plättchentest, E-Test/ AB Biodisk, Solna, Schweden) oder automatisierten Mikrodilutionsverfahren (VITEK, BioMérieux, Nürtingen, Deutschland) ermittelt. Während der gesamten Periode erfolgte die Testung entsprechend der CLSI-Kriterien (Clinical Laboratory Standards Institute; formerly NCCLS/National Committee for Clinical Laboratory Standards).

Die Laborwerte wurden in Routineblutproben der Patienten vom Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München ausgewertet. Erfasst wurden Leukozyten, CRP, AP, γ -GT, GPT, GOT, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Quick und Thrombozyten.

3.4. Durchführung der ERCP

Zur Durchführung der ERCP wurden die Patienten mit Propofol und Midazolam sediert. Nach erfolgter Sedierung wurde die ERCP mit einem Standard Videoduodenoskop der Firma Olympus (Hamburg, Deutschland), Modell

Olympus TJF 160-R begonnen. Im Falle der erstmaligen Intervention erfolgte in meist eine endoskopische Papillotomie. Hierbei wurde das von uns benutzte Papillotom der Firma Olympus über einen Terumo Führungsdraht (Terumo Corporation, Tokyo, Japan) in die Papille eingeführt. Nach erfolgter Papillotomie erfolgte die Darstellung der ableitenden Gallenwege und Stenosen durch die Injektion von Röntgenkontrastmittel unter radiologischer Durchleuchtung. Bestehende Engstellen oder Konkremente konnten anschließend mit einem 6 F Sohendra Katheter passiert werden. Strikturen wurden, sofern für das weitere Vorgehen erforderlich, dilatiert und Konkremente mittels Dormia-Körbchen oder Ballons entfernt. Weiterbestehende Engstellen wurden durch einen Polyethylenstent (Pflugbeil, Zorneding, Deutschland) oder Pigtailstent (William COOK Europe, Limerick, Ireland) in der Größe von 7 bis 11,5 F überbrückt. Meistens wurden Stents mit einem Durchmesser von 10 F eingesetzt.

Waren Gallenwegskonkremente mechanisch nicht zu entfernen, so erfolgte in einigen Fällen eine Stoßwellenlithotripsie mit einem Siemens Lithostar U elektromagnetischem Lithotripter (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit röntgengestütztem Zielmechanismus. Waren die Steine nicht röntgendicht, so erfolgte die Darstellung über die Injektion von Röntgenkontrastmittel über eine gelegte nasobiliäre Sonde.

3.5. Durchführung der PTCD und des Rendez-vous-Verfahrens

Waren endoskopisch die Gallenwege auf Grund der Anatomie des Patienten (Z.n. Whipple- oder Billroth-II-OP) nicht erreichbar, die Papille nicht intubierbar oder vor allem im Rahmen maligner Stenosen die Stenose nicht passierbar, wurde auf die Technik der PTCD zurückgegriffen. Hierbei wird unter sonographischer Kontrolle mit Hilfe einer Chiba Nadel (Manam Medicine Products, Northbrook, USA) das intrahepatisch dilatierte Gallenwegssystem punktiert. Es erfolgte erneut die Darstellung der Gallengänge mittels Röntgenkontrastmittel und radiologischer Durchleuchtung und ggf. erneute gezielte Repunktion eines anderen Gallengangs. Anschließend wurde über den Stichkanal ein Terumodraht (Terumo Corporation, Tokyo, Japan) eingeführt. Waren die Stenosen auch von antegrad nicht zu passieren, wurde nun der

Stichkanal in mehreren Sitzungen dilatiert und mit Stents perkutan stabilisiert und die Gallenflüssigkeit passager oder dauerhaft nach außen abgeleitet. Waren die Stenosen initial oder im Verlauf von antegrad passierbar, oder erfolgte die PTCD primär auf Grund endoskopischer Nichterreichbarkeit des Duodenums und der Papille, wurden die eventuellen Stenosen analog der ERCP dilatiert und Stents über die Stenosen hinweg platziert. Dies wurde in den meisten Fällen in einem Kombinationsverfahren aus PTCD und ERCP durchgeführt (Rendez-vous-Verfahren).

3.6. Statistische Analyse

Die deskriptive statistische Analyse der Patientencharakteristika erfolgte in absoluter und relativer Häufigkeit von kategorialen Daten. Mediane und Intervalle wurden als kontinuierliche Daten erfasst. Explorative Analysen wurden mittels Prozeduren für verallgemeinerte Schätzungsgleichungen (generalized estimating equations, GEEs) mit einer austauschbaren Korrelationsmatrix durchgeführt, um wiederholten Messungen in Subjekten Rechnung zu tragen. Uni- und multivariate Schätzungsgleichungen wurden zur Ermittlung von Odds-Ratio mit einem entsprechenden Konfidenzintervall von 95% für binomische Ergebnisse ermittelt. Alle statistischen Tests der GEE-Modelle wurden in explorativer Weise mit einem Signifikanzlevel von 5% durchgeführt.

Die univariate Analyse des Patientengutes bezüglich einer erhöhten Resistenzrate erfolgte im Vergleich folgender Faktoren:

- Geschlecht
- Alter jünger als 65 Jahre versus Alter älter als 65 Jahre
- Benigne versus maligne Stenosen
- Stentversorgte Gallengänge versus natives Gangsystem
- Natives Gangsystem versus Zustand nach ERCP/PTCD ohne liegenden Gallengangsstent
- ERCP-Vorbehandlung versus PTCD-Vorbehandlung
- Antibiotische Vorbehandlung in den letzten 6 Monaten versus keine antibiotische Vorbehandlung in den letzten 6 Monaten

Darüber hinaus erfolgte die multivariate Analyse der Daten für verminderte Empfindlichkeit gegenüber gängigen Antibiotika für folgende Faktoren:

- Geschlecht
- Alter jünger als 65 Jahre versus Alter älter als 65 Jahre
- Benigne versus maligne Stenosen
- Stentversorgte Gallengänge versus natives Gangsystem
- Natives Gangsystem versus Zustand nach ERCP/PTCD ohne liegenden Gallengangsstent

Um Verzerrungen zu vermeiden wurde Variablen mit ähnlicher Information nicht gleichzeitig in das multivariate Modell eingeschlossen. Dies trifft für die Variablen „vorangegangene Stenttherapie“ und „vorangegangene antibiotische Therapie“ zu.

4. Ergebnis

4.1. Allgemeine Charakteristika und Subgruppenzuteilung

Im Zeitraum von April 1996 bis Mai 2009 wurden 276 Patienten identifiziert und in die Studie eingeschlossen. Die Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Auslöser der Cholangitis sind Tabelle 4 dargestellt:

Tabelle 4: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	Anzahl der Patienten
Insgesamt	276
Männliches Geschlecht (n, %)	179 (65)
Alter, Jahre (Range)	68 (29-93)
Maligne Erkrankung als Auslöser der Cholangitis	144
Männliches Geschlecht (n, %)	96 (35)
Alter, Jahre (range)	67.5 (34-92)
Cholangiokarzinom	58
Hepatozelluläres Karzinom	1
Pankreas-Karzinom	40
Lebermetastasen	
- Gallenblasenkarzinom	9
- Kolorektales Karzinom	16
- Magenkarzinom	19
- Andere Tumoren	1
Benigne Erkrankung als Auslöser der Cholangitis	115
Männliches Geschlecht (n, %)	64 (55)
Alter, Jahre (range)	67.5 (29-93)
Striktur nach biliodigestiver Anastomose	14
Striktur bei chronischer Pankreatitis	4
Striktur nach Cholezystektomie	15
Stenose durch Leberzysten	1
Adenome der Papilla vateri	4
Caroli-Syndrom mit Striktur	1

Striktur bei primär sklerosierender Cholangitis	7
Striktur bei sekundär sklerosierender Cholangitis	1
Choledocholithiasis	68
Idiopathische Gallengangsstenosen	17
Männliches Geschlecht (n, %)	11 (65)
Alter, Jahre (range)	69 (49-90)

4.2. Allgemeine mikrobiologische Analyse

Insgesamt konnten 461 Stämme verschiedener Enterobacteriaceae nachgewiesen werden. Am häufigsten lag hierbei *Escherichia coli* mit 193 Kulturen (42%) und *Klebsiella ssp.* mit 156 Kulturen (34%) vor. Darüber hinaus waren *Enterobacter ssp.* in 52 (11%), *Citrobacter ssp.* in 30 (7%), *Proteus ssp.* in 23 (5%) und *Serratia ssp.* in 7 Kulturen (1,5%) nachweisbar.

Wurden wie in den mit (*) markierten Fällen nicht alle vorliegenden Keime auf eine Empfindlichkeit der genannten Antibiotika aufgeführt, so ist dies auf entweder eine fehlende antimikrobielle Empfindlichkeitstestung oder wie unter anderem im Falle von *Klebsiella ssp.* gegenüber Ampicillin vorliegende intrinsische Resistenz zurück zu führen. Dies gilt für oben genannte Daten, sowie für den restlichen Ergebnis-Teil.

In Tabelle 5 sind die Empfindlichkeit aller Enterobacteriaceae, von *Escherichia coli* und *Klebsiella ssp.* gegenüber Ampicillin, Ampicillin/Sulbactam, Ceftriaxon, Ciprofloxacin bzw. Ofloxacin und Cotrimoxazol dargestellt.

Tabelle 5: Empfindlichkeit verschiedener Enterobacteriaceae gegenüber Ampicillin, Ampicillin/Sulbactam, Ceftriaxon, Ciprofloxacin bzw. Ofloxacin und Cotrimoxazol.

Variablen	n gesamt	Ampicillin	Ampicillin/ Sulbactam	Ceftriaxon	Ciprofloxacin/ Ofloxacin	Cotrimoxazol
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)
Alle Entero- bacteriaceae**	461 (100)	79/198* (40)	189/354* (53)	417/461 (90)	389/460* (85)	374/460* (81)
Escherichia coli	193 (42)	75/193 (39)	98/190* (52)	186/193 (96)	155/192* (81)	130/192* (68)
Klebsiella species	156 (34)	#	84/151* (56)	148/156 (95)	133/156 (85)	141/156 (90)
* Nur Enterobacteriaceae 1) mit getesteter Empfindlichkeit und 2) ohne intrinsische Resistenz						
** Einschließlich 193 Escherichia coli, 156 Klebsiella pneumoniae, 52 Enterobacter species, 30 Citrobacter species, 23 Proteus species und 7 Serratia species						
# Intrinsische Resistenz						

4.3. Ergebnisse

4.3.1. Gruppe I: Geschlecht

Tabellen 6 und 7 zeigen die uni- und multivariaten Analysen des Patientengeschlechts (286 männlich versus 175 weiblich). In den Analysen konnte bei keinem der getesteten Antibiotika ein signifikanter Unterschied bezüglich der Resistenzraten nachgewiesen werden.

Tabelle 6: Univariate Analyse Patientengeschlecht.

Geschlecht	männlich	%	weiblich	%	p-Wert	Odds ratio	(95% CI)
Ampicillin	48/120*	40	31/78*	40	0,95	1,02	(0,57-1,83)
Ampicillin/Sulbactam	124/216*	57	65/138*	47	0,08	1,5	(0,95-2,37)
Ceftriaxon	260/286	91	157/175	90	0,72	1,14	(0,57-2,27)
Ciprofloxacin/ Ofloxacin	240/286	84	149/174*	86	0,54	0,83	(0,45-1,51)
Cotrimoxazol	236/286	83	138/174	79	0,79	1,08	(0,63-1,85)
* Nur Enterobacteriaceae 1) mit getesteter Empfindlichkeit und 2) ohne intrinsische Resistenz							

Tabelle 7: Multivariate Analyse Patientengeschlecht.

Antibiotikum	p-Wert	Odds ratio	(95% CI)
Ampicillin	0,96	1,01	(0,56-1,85)
Ampicillin/Sulbactam	0,14	1,41	(0,90-2,23)
Ceftriaxon	0,69	1,16	(0,57-2,37)
Ciprofloxacin/ Ofloxacin	0,76	0,91	(0,48-1,72)
Cotrimoxazol	0,83	1,06	(0,61-186)

4.3.2. Gruppe II: Alter

Auch bei der univariaten Analyse des Patientenalters (Alter jünger als 65 Jahre versus Alter älter als 65 Jahre) zeigte sich bei keinem der getesteten Antibiotika ein signifikanter Unterschied bezüglich der Resistenzraten. Als Grenzwert der Vergleichsgruppen wurde das Alter von 65 Jahren gewählt. Somit haben die beiden Gruppen jeweils Größen von 193 Unter-65-Jährige und 268 Über-65-Jährige. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 8 und 9 dargestellt:

Tabelle 8: Univariante Analyse Alter.

Alter	< 65 Jahre	%	>65 Jahre	%	p-Wert	Odds ratio	(95% CI)
Ampicillin	38/87*	44	41/111*	37	0,3	0,74	(0,42-1,30)
Ampicillin/Sulbactam	84/144*	58	105/210*	50	0,12	0,7	(0,45-1,10)
Ceftriaxon	177/193	92	240/268	90	0,5	0,79	(0,40-1,96)
Ciprofloxacin/ Ofloxacin	161/193	83	228/267*	85	0,44	1,26	(0,71-2,25)
Cotrimoxazol	160/193	83	214/267*	80	0,59	0,86	(0,51-1,46)

* Nur Enterobacteriaceae 1) mit getesteter Empfindlichkeit und 2) ohne intrinsische Resistenz

Tabelle 9: Multivariate Analyse Alter.

Antibiotikum	p-Wert	Odds ratio	(95% CI)
Ampicillin	0,07	0,98	(0,96-1,00)
Ampicillin/Sulbactam	0,14	0,99	(0,97-1,00)
Ceftriaxon	0,33	0,98	(0,31-1,55)
Ciprofloxacin/ Ofloxacin	0,64	1,01	(0,98-1,03)
Cotrimoxazol	0,22	0,99	(0,97-1,01)

4.3.3. Gruppe III: Grunderkrankung

In der univariaten Analyse (Tabelle 10) zeigte sich bei malignen Stenosen eine signifikant schlechtere Wirksamkeit der Chinolone gegenüber der getesteten Keime als bei Patienten mit benigner Grunderkrankung. Wie jedoch in Tabelle 11 dargestellt konnte in der multivariaten Analyse die Ätiologie der Stenose nicht als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden.

Tabelle 10: Univariate Analyse Grunderkrankung.

Genese	benigne	%	maligne	%	p-Wert	Odds ratio	(95% CI)
Ampicillin	38/86*	44	37/101*	37	0,24	1,41	(0,79-2,52)
Ampicillin/Sulbactam	70/140*	50	108/191*	57	0,251	0,77	(0,49-1,21)
Ceftriaxon	164/182	90	226/249	91	0,93	0,97	(0,48-1,96)
Ciprofloxacin/ Ofloxacin	161/182	88	199/248*	80	0,05	1,84	(1,01-3,38)
Cotrimoxazol	149/182	82	198/248*	80	0,51	1,2	(0,70-2,05)

* Nur Enterobacteriaceae 1) mit getesteter Empfindlichkeit und 2) ohne intrinsische Resistenz

Tabelle 11: Multivariate Analyse Grunderkrankung.

Antibiotikum	p-Wert	Odds ratio	(95% CI)
Ampicillin	0,4	1,3	(0,70-2,40)
Ampicillin/Sulbactam	0,26	0,76	(0,47-1,23)
Ceftriaxon	0,38	0,69	(0,31-1,55)
Ciprofloxacin/ Ofloxacin	0,29	1,42	(0,74-2,72)
Cotrimoxazol	0,79	1,08	(0,60-1,95)

4.3.4. Gruppe IV: Vorbehandlung (Stent)

In der in Tabelle 12 dargestellten univariaten Analyse wird die Empfindlichkeit der Keime in Patienten mit liegendem Stent zu Keimen bei Patienten ohne liegender Gallengangsdrainage zum Zeitpunkt der Gewinnung des mikrobiologisch untersuchten Materials verglichen. Hier konnte zeigte sich die Wirksamkeit von Ceftriaxon und Chinolonen bei stentversorgten Patienten statistisch signifikant verringert.

Dies konnte in der multivariaten Analyse (Tabelle 13) für Ceftriaxon bestätigt werden. So liegt die Wahrscheinlichkeit einer Resistenz gegenüber Ceftriaxon bei stentversorgten Patienten etwa 4-mal höher als bei Patienten mit ungestenteten Gallenwegen. Gegenüber Chinolonen (Ciprofloxacin bzw. Ofloxacin) lag hier ebenfalls ein sehr starker Trend für eine reduzierte antimikrobielle Empfindlichkeit vor. Eine statistische Signifikanz lag jedoch knapp nicht vor.

Tabelle 12: Univariate Analyse Vorbehandlung.

Stenttherapie	Stent	%	Nativ	%	p-Wert	Odds ratio	(95% CI)
Ampicillin	35/99*	35	44/99*	44	0,18	0,68	(0,39-1,20)
Ampicillin/Sulbactam	94/1768*	53	95/176*	54	0,87	0,97	(0,63-1,48)
Ceftriaxon	208/239	87	209/222	94	0,01	0,42	(0,21-0,84)
Ciprofloxacin/ Ofloxacin	184/239/	77	205/221*	93	<0,001	0,27	(0,14-0,50)
Cotrimoxazol	190/239	79	184/221	83	0,36	0,78	(0,47-1,32)
* Nur Enterobacteriaceae 1) mit getesteter Empfindlichkeit und 2) ohne intrinsische Resistenz							

Tabelle 13: Multivariate Analyse Vorbehandlung.

Antibiotikum	p-Wert	Odds ratio	(95% CI)
Ampicillin	1	0,99	(0,44-2,28)
Ampicillin/Sulbactam	0,9	0,96	(0,52-1,80)
Ceftriaxon	0,04	0,24	(0,06-0,93)
Ciprofloxacin/ Ofloxacin	0,06	0,4	(0,15-1,03)
Cotrimoxazol	0,3	0,62	(0,25-1,52)

Darüber hinaus hatten Patienten mit vorangegangener Stenttherapie in den 6 Monaten vor erfasster Cholangitis signifikant häufiger eine antibiotische Therapie erhalten als Patienten ohne Stenttherapie (p-Wert <0,001). Dieser Zusammengang ist in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Stenttherapie und antibiotische Vorbehandlung.

Antibiotische Vorbehandlung	Anzahl	p-Wert
Absolute Anzahl der Cholangitis-Episoden mit vorangegangener antibiotischer Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate (in %)	132/309 (43)	-
Mittlere Dauer seit der letzten antibiotischen Behandlung in Tagen (range)	58 (1-180)	
Anzahl der Cholangitis-Episoden mit antibiotischer Behandlung:		-
innerhalb des letzten Monats (%)	34/132 (26%)	
innerhalb der letzten 2 Monate (%)	37/132(28%)	
innerhalb der letzten 3 Monate (%)	28/132(21%)	
innerhalb der letzten 4 Monate (%)	15/132(11%)	
innerhalb der letzten 5 Monate (%)	9/132(7%)	
innerhalb der letzten 6 Monate (%)	9/132(7%)	
Art des Antibiotikums* (in %)		-
Chinolone	49/132 (37%)	
Acylamino-Penicilline	72/132 (55%)	
Cephalosporine	19/132 (14%)	
Carbapeneme	3/132 (2%)	
Cotrimoxazol	9/132 (7%)	
Anzahl der Cholangitis-Episoden mit		<0.001**
antibiotischer Behandlung/ +Stentversorgung	107/157	
antibiotischer Behandlung/ -Stentversorgung	25/152	
* mehrere Patienten erhielten mehr als eine Substanzklasse, hauptsächlich als Folge eines "iv-zu-oral"-Wechsels		
** p-Wert ergibt sich aus einem Chi-Quadrat-Test und ist verfügt über ein lokales Signifikanz-Niveau von 5%		

4.3.5. Gruppe V: Intervention (ERCP vs. PTCD)

In der Tabelle 15 wird die Empfindlichkeit der Keime im Vergleich zur durchgeführten endoskopischen Untersuchung (ERCP versus PTCD) abgebildet. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich nicht.

Tabelle 15: Univariate Analyse Interventionstyp.

ERC/PTC	ERC	%	PTC	%	p-Wert	Odds ratio	(95% CI)
Ampicillin	33/91*	36	14/41*	34	0,8	1,1	(0,96-2,33)
Ampicillin/Sulbactam	82/154*	53	40/80*	50	0,58	1,17	(0,67-2,03)
Ceftriaxon	174/199*	87	100/109	92	0,24	0,6	(0,25-1,40)
Ciprofloxacin/ Ofloxacin	163/199*	82	84/109*	77	0,47	1,25	(0,68-2,31)
Cotrimoxazol	161/199*	81	88/109*	81	0,8	1,09	(0,56-2,12)
* Nur Enterobacteriaceae 1) mit getesteter Empfindlichkeit und 2) ohne intrinsische Resistenz							

4.3.6. Gruppe VI: Intervention (nativ vs. ERCP/PTCD)

In diesem Abschnitt werden die Resistogramme bei Patienten mit nativen Gallengängen im Vergleich zu Patienten welche eine ERCP oder PTCD in der Vorgeschichte erhalten hatten dargestellt. Hier zeigte sich in der univariaten Analyse (Tabelle 16) eine gesteigerte Resistenz gegenüber Chinolonen bei vorbehandelten Patienten. Eine statistische Signifikanz einer Vorbehandlung für erhöhte Resistenzraten konnte in der multivariaten Analyse (Tabelle 17) jedoch nicht bestätigt werden.

Tabelle 16: Univariate Analyse nativ versus Intervention.

Vorbehandlung	nativ	%	Intervention	%	p-Wert	Odds ratio	(95% CI)
Ampicillin	32/66*	48	47/132*	36	0,07	1,75	(0,96-3,20)
Ampicillin/Sulbactam	67/120*	56	122/236*	52	0,53	1,15	(0,74-1,81)
Ceftriaxon	143/153	93	274/308*	89	0,16	1,72	(0,81-3,64)
Ciprofloxacin/ Ofloxacin	142/152*	93	247/308	80	<0,001	3,67	(1,87-7,22)
Cotrimoxazol	125/152*	82	249/308	81	0,82	1,06	(0,63-1,78)
* Nur Enterobacteriaceae 1) mit getesteter Empfindlichkeit und 2) ohne intrinsische Resistenz							

Tabelle 17: Multivariate Analyse nativ versus Intervention.

Vorbehandlung			
Antibiotikum	p-Wert	Odds ratio	(95% CI)
Ampicillin	0,13	1,92	(0,82-4,47)
Ampicillin/Sulbactam	0,51	1,24	(0,65-2,35)
Ceftriaxon	0,47	0,6	(0,16-2,33)
Ciprofloxacin/ Ofloxacin	0,41	1,54	(0,55-4,27)
Cotrimoxazol	0,47	0,73	(0,31-1,72)

Im Gegensatz dazu konnte jedoch gezeigt werden, dass die antimikrobielle Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika mit der Anzahl der durchgeführten Interventionen abnimmt. Dies trifft insbesondere für Chinolone, Cotrimoxazol und Ceftriaxon zu, welche pro Intervention über ein Odds ratio von 0,94 bis 0,97 für eine weiterbestehende antibiotische Wirksamkeit verfügen. Ein Zusammenhang zwischen Resistenz und stattgehabten Interventionen wird zudem bei Ampicillin/Sulbactam vermutet, hier liegt jedoch knapp keine statistische Signifikanz vor. Dieser Zusammenhang ist in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Analyse Antibiotikawirksamkeit nach einmaliger Intervention.

Antibiotikum	p-Wert	Odds ratio	(95%-CI)
Ampicillin	0,28	0,98	(0,93-1,02)
Ampicillin/Sulbactam	0,07	0,98	(0,95-1,00)
Ceftriaxon	0,04	0,96	(0,93-0,99)
Ciprofloxacin/ Ofloxacin	<0,001	0,94	(0,91-0,97)
Cotrimoxazol	0,003	0,97	(0,95-0,99)

Abbildung 1 stellt die Abnahme der antibiotischen Wirksamkeit in Bezug auf die Anzahl erfolgter Interventionen graphisch dar.

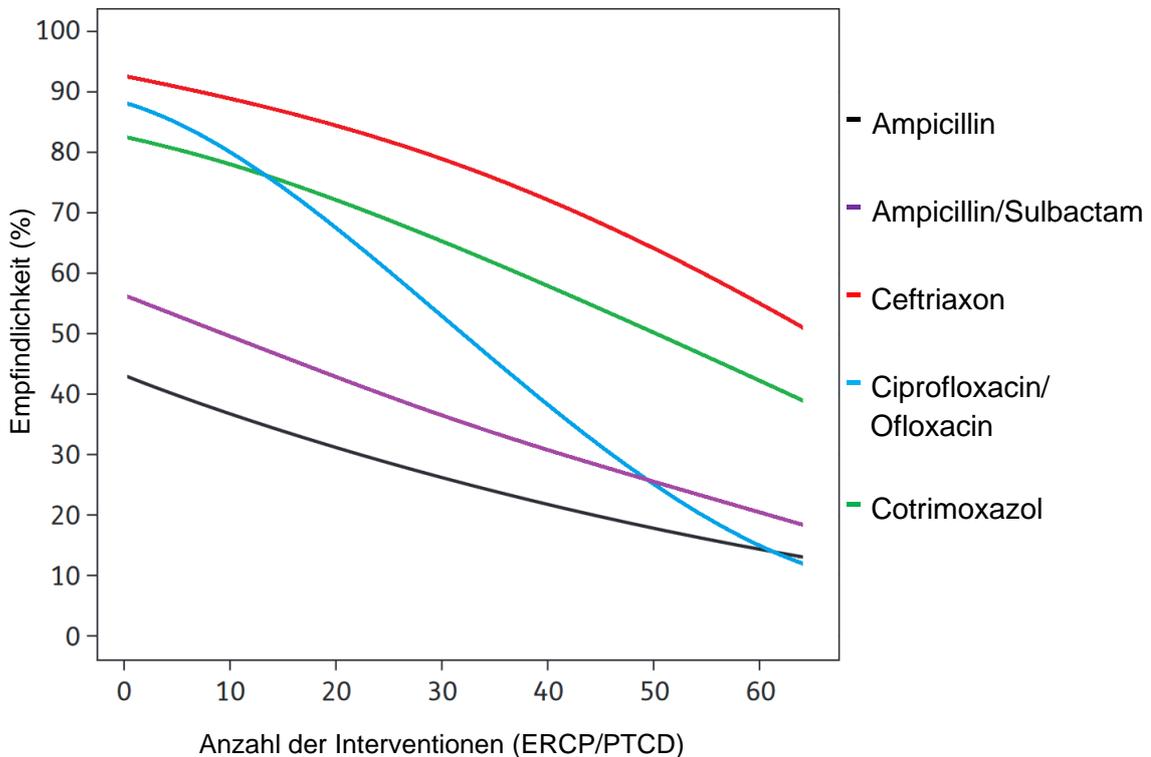


Abbildung 1: Antibiotische Wirksamkeit und Anzahl der Interventionen.

4.3.7. Gruppe VII: Antibiotische Vorbehandlung

Folgend wurde die Wirksamkeit der Antibiotika bei Patienten mit antibiotischer Vorbehandlung innerhalb der letzten 6 Monate wegen vorangegangenen Cholangitis-Episoden zu Patienten ohne vorangegangene antibiotische Therapie verglichen. Ein statistisch signifikanter Unterschied der Wirksamkeit konnte bei allen Antibiotika mit Ausnahme vom Ampicillin und Ampicillin/Sulbactam nachgewiesen werden. Eine statistische Signifikanz lag bei Ampicillin/Sulbactam knapp nicht vor.

Da eine starke Assoziation zwischen den beiden Variablen „Stentbehandlung“ und „antibiotische Vorbehandlung“ als Störfaktor bestand, wurde die für die Variable „antibiotische Vorbehandlung“ nur eine univariate Analyse durchgeführt.

Tabelle 19: Univariate Analyse antibiotische Vorbehandlung.

Antibiotikum	p-Wert	Odds ratio	(95%-CI)
Ampicillin	0,28	0,98	(0,93-1,02)
Ampicillin/Sulbactam	0,069	0,98	(0,95-1,00)
Ceftriaxon	0,035	0,96	(0,93-0,99)
Ciprofloxacin/ Ofloxacin	<0,001	0,94	(0,91-0,97)
Cotrimoxazol	0,003	0,97	(0,95-0,99)

5. Diskussion

In der Behandlung der bakteriellen Cholangitis kommen seit der Entdeckung des medizinischen Nutzens antibiotisch wirksamer Substanzen seit Mitte der 1940er Jahre Antibiotika zum Einsatz. Seitdem wurden vielfach Studien über Keimspektren und Resistenzlage durchgeführt [66, 73, 142]. Darüber hinaus gab es einige Studien unterschiedlicher Fachbereiche, welche sich mit Risikofaktoren einer gesteigerten antimikrobiellen Resistenzentwicklung beschäftigen. Hierbei wurde mehrfach gezeigt, dass eine vorangegangene Hospitalisation mit einer erhöhten Rate an Resistenzen gegenüber verschiedener Antibiotika einhergeht. Zudem sind erhöhte Resistenzraten nach antibiotischen Vorbehandlungen, invasiven Maßnahmen und bei Patienten aus Pflegeeinrichtungen bekannt [19, 46, 111, 120].

Neben einer frühzeitigen Beseitigung der Stenose des Gallengangs wie zuvor beschrieben ist eine effektive Antibiotikabehandlung ein wesentlicher Faktor für die Genesung des Patienten. Da im Rahmen häufiger Anwendung verschiedener Breitbandantibiotika zunehmende Resistenzen gegenüber gängigen Wirkstoffen zu verzeichnen sind, ist die adäquate empirische antibiotische Behandlung eine zunehmende therapeutische Herausforderung geworden [106, 110]. Es ist daher unabdingbar verschiedene Risikofaktoren einer gesteigerten Antibiotikaresistenz im Falle einer akuten bakteriellen Cholangitis zu kennen.

Nur wenige Publikationen haben sich in letzter Zeit mit oben genannter Problematik beschäftigt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher in einer retrospektiven Untersuchung mögliche und klinisch leicht erfassbare Risikofaktoren einer gesteigerten Resistenz gegenüber der gängigen Antibiotika zu identifizieren. Es erfolgten die univariaten Analysen folgender Faktoren:

- Geschlecht
- Alter jünger als 65 Jahre versus Alter älter als 65 Jahre
- Benigne versus maligne Stenosen
- Stentversorgte Gallengänge versus natives Gangsystem
- Natives Gangsystem versus Zustand nach ERCP/PTCP ohne liegenden Gallengangsstent
- ERCP-Vorbehandlung versus PTCD-Vorbehandlung

- Antibiotische Vorbehandlung in den letzten 6 Monaten versus keine antibiotische Vorbehandlung in den letzten 6 Monaten

Darüber hinaus erfolgte die multivariate Analyse der Daten für verminderte Empfindlichkeit gegenüber gängiger Antibiotika für folgende Faktoren

- Geschlecht
- Alter jünger als 65 Jahre versus Alter älter als 65 Jahre
- Benigne versus maligne Stenosen
- Stentversorgte Gallengänge versus natives Gangsystem
- Natives Gangsystem versus Zustand nach ERCP/PTCD ohne liegenden Gallengangsstent

5.1. Allgemeine Analyse

Insgesamt sprachen die Ergebnisse bezüglich der Empfindlichkeit gegenüber der getesteten Antibiotika mit den Raten aktueller Literatur überein [37, 56, 96, 108]. So lag unsere getestete Wirksamkeit von Ampicillin bei 40%, von Ampicillin/Sulbactam bei 53%, Ceftriaxon 90%, von Chinolonen (Ciprofloxacin/Ofloxacin) bei 85% und Cotrimoxazol bei 81%.

5.1.1. Gruppe I: Geschlecht

Die eigene Untersuchung zeigte keinen signifikanten Unterschied der Empfänglichkeit gegenüber den gängigen Antibiotika im Vergleich der Patientengeschlechter. In der Literatur sind die Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs zwischen Geschlecht und Resistenz uneinheitlich. So zeigten Sahuquillo-Arce et al. sowie die CANWARD-Studie gesteigerte Resistenzraten von *E. coli* bei männlichen Patienten [74, 117].

Dem gegenüber konnte in einer 2002 publizierten Untersuchung von Lautenbach et al. kein signifikanter Unterschied der Resistenzraten von *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* festgestellt werden [77].

Daten bezüglich der geschlechterbezogenen Resistenzraten allein beim Vorliegen eines Infektes der Gallenwege liegen bisher nicht vor, jedoch ist ein

signifikanter Unterschied der Resistenzraten, wie die vorliegende Untersuchung es zeigen konnte, auf Grund der gleichen pathophysiologischen Abläufe und anatomischen Verhältnisse nicht zu erwarten.

5.1.2. Gruppe II: Alter

Die Analyse des Patientenalters konnte entgegen der Studienlage keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Resistenzrate in Anbetracht des Patientenalters zeigen [77, 117]. Zwar zeigten sich in der Untersuchung Tendenzen gesteigerter Resistenzraten in der Gruppe der über 65-Jährigen, jedoch waren diese statistisch nicht signifikant. Eine mögliche Ursache hierfür mag ein gehäuftes Krankheitsauftreten im mittleren Patientenalter sein, so dass eine statistische Signifikanz bei alleiniger Betrachtung der über bzw. unter 65-jährigen Patienten nicht zu Tage tritt. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ist, dass anders als bei häufig auftretenden Infekten wie z.B. Harnwegsinfektionen der Selektionsdruck auf Grund der geringeren Krankheitshäufigkeit geringer ausgeprägt ist.

5.1.3. Gruppe III: Grunderkrankung

Die univariate Analyse der gesammelten Daten konnte eine signifikant höhere Empfindlichkeit der untersuchten Keime bei Patienten mit benignen Stenosen gegenüber Chinolonen (Ciprofloxacin/ Ofloxacin) zeigen. Die multivariate Analyse hingegen ergab, dass die auslösende Krankheit kein unabhängiger Faktor für gesteigerte Resistenzraten ist. Diese gesteigerte Resistenzrate als nicht unabhängiger Faktor kann als Indiz gedeutet werden, dass eine Cholestase bei maligner Grunderkrankung insgesamt komplizierter zu drainieren sind. Hierdurch können unter Umständen mehrere und/oder rezidivierende Interventionen erforderlich werden, wodurch somit ein Zusammenhang zwischen Dignität und Häufigkeit der Interventionen und/oder den antibiotischen Vorbehandlungen bestünde.

Entgegen der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnte in zwei Studien ein klarer Zusammenhang zwischen einer reduzierten Empfindlichkeit gegen antibiotische Substanzen bei gleichzeitigem Vorliegen maligner Grund-

erkrankungen nachgewiesen werden [42, 104]. In einer kürzlich publizierten Studie wurde die Epidemiologie der Bakteriämie als Folge von Gallenwegsinfektionen analysiert [104]. Hier traten Cefotaxim-resistente Enterobacteriaceae signifikant häufiger bei Patienten mit malignen Tumoren auf.

Unsere abweichenden Ergebnisse sind möglicherweise auf eine überproportional hohe Rate an komplizierten benignen Gallenwegsobstruktionen, welche häufig eine Stentimplantation erforderlich machte, zurückzuführen.

5.1.4. Gruppe IV bis VI: Vorbehandlung (Stent, ERCP/PTCD, nativ/Intervention)

Ein liegender Stent konnte als unabhängiger Risikofaktor für gesteigerte Resistenzraten gegenüber Ceftriaxon identifiziert werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Ceftriaxon-Resistenz in dieser Gruppe war in etwa 4-mal höher als bei Patienten ohne vorangegangene Stentimplantation. Chinolone zeigten ebenfalls eine tendenziell reduzierte antimikrobielle Wirksamkeit in der Stentgruppe. Das Ergebnis zeigte sich hier jedoch knapp nicht signifikant.

Im Vergleich von Patienten mit nativen Gallenwegen zu Patienten ohne zuvor stattgefundenener Drainage, unabhängig ob ERCP oder PTCD, konnte eine hochsignifikant reduzierte antibiotische Wirksamkeit von Chinolonen nachgewiesen werden. Ein Unterschied zwischen endoskopischer oder perkutaner Drainage ergab sich nicht.

Zusätzlich zu oben genannten Ergebnissen konnte unsere Untersuchung nachweisen, dass mit zunehmender Anzahl der endoskopischen Interventionen eine statistisch signifikante Resistenzsteigerung gegenüber Chinolonen, Cotrimoxazol und Ceftriaxon auftritt. In einer Reihe hierzu gehen Interventionen auch mit reduzierter Wirksamkeit von Ampicillin bzw. Ampicillin/Sulbactam einher. Eine statistische Signifikanz lag in diesen Fällen jedoch nicht vor.

Der Grund für gesteigerte Resistenzraten bei Patienten mit Stenttherapie ist mit wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass endoskopische bzw. perkutane Interventionen mit häufigen Krankenhausaufenthalten innerhalb kürzerer Zeitintervalle einhergehen. So wird empfohlen regelmäßige elektive Stentwechsel

in 3-Monats-Abständen durchzuführen, um das Risiko von Stentverschlüssen und erneuten Cholangitisepisoden zu reduzieren [13].

Darüber hinaus ist es naheliegend, dass komplizierte Stenosen häufiger mehrere Interventionsversuche bis zum Erreichen eines zufriedenstellenden Drainageergebnisses erforderlich machen und somit die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen erhöhen. So wird in der Literatur die Häufigkeit von post-ERCP-Cholangitiden auf 0,5 bis 5,8% beziffert, weswegen in den Leitlinien der American Society of Gastroenterology (ASGE) der prophylaktische Einsatz von Antibiotika bei Patienten mit bekannt oder erwartet unvollständigem Drainageresultat empfohlen wird [6, 7, 89].

Entsprechend zahlreicher Studien sind vorangegangene Krankenhausaufenthalte ein Risikofaktor für die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen [1, 42, 136]. Selbstverständlich ist nicht das Einbringen bzw. das Wechseln des Stents die treibende Kraft hinter der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen, sondern eine damit einhergehende Häufung von antibiotischen Behandlungen. In Folge dessen besteht ein gesteigerter Selektionsdruck auf die physiologische mikrobiologische Besiedelung des Patienten als entscheidender Faktor für die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen. Dies wird dadurch untermauert, dass in der vorliegenden Arbeit eine starke Assoziation zwischen Stenttherapie und vorangegangener antibiotischer Behandlung gezeigt werden konnte.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es nicht die pathophysiologischen Abläufe für die Entwicklung von Resistenzen gegenüber antibiotisch wirksamer Substanzen zu klären, sondern zu zeigen, dass Gallengangsdrainagen bzw. häufige Wechsel derselben mit gesteigerten Resistenzraten einhergehen. Diese sind im klinischen Alltag leicht erfassbare Risikofaktoren, welche mit einer reduzierten Sensibilität auf gängige antimikrobielle Wirkstoffe einhergehen, zu identifizieren.

5.1.5. Gruppe VII: Antibiotische Vorbehandlung

Wie bereits im vorigen Abschnitt erwähnt konnte in einer Vielzahl an Studien unterschiedlicher Fachbereiche gezeigt werden, dass sowohl vorangegangene

Klinikaufenthalte [1, 42, 77, 136], als auch eine Vorbehandlungen mit Antibiotika [1, 77] und die Dauer der Behandlung [77] Risikofaktoren für die Entwicklung antimikrobieller Resistenzen sind.

Unsere Untersuchung deckte sich mit den genannten Studien und konnte nachweisen, dass mit dem Vorliegen einer antibiotischen Vorbehandlung innerhalb der letzten sechs Monate ein statistisch signifikanter Unterschied der Empfindlichkeit gegenüber den untersuchten Antibiotika vorliegt. Lediglich gegenüber Ampicillin/Sulbactam waren die erhöhten Resistenzraten statistisch nicht signifikant.

Auf Grund der starken Assoziation zwischen vorangegangenen Interventionen und antibiotischer Vorbehandlung wurde die antibiotische Vorbehandlung lediglich in der univariaten Analyse berücksichtigt.

6. Zusammenfassung

Da die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen in der gesamten Medizin ein zunehmendes Problem darstellt, ein Keimnachweis mit Resistenztestung der Erreger nicht immer gelingt, und selbst im Falle eines erfolgreichen Keimnachweises das Ergebnis zu Beginn der Therapie einer akuten bakteriellen Cholangitis noch nicht vorliegt, sind genaue Kenntnisse über die Erreger für eine erfolgreiche Behandlung der Patienten unerlässlich.

Auf Grund von interindividuellen Unterschieden für die Wirksamkeit antibiotischer Wirkstoffe, war es daher das Ziel der vorliegenden Arbeit im klinischen Alltag leicht erfassbare Risikofaktoren zu identifizieren, welche mit erhöhten Resistenzraten von Enterobacteriaceae gegen die gängigen Antibiotika einhergehen. So sollten die zuvor genannten Risikofaktoren für gesteigerte antimikrobielle Resistenzen identifiziert werden und sich daraus Empfehlungen für die meist empirische Behandlung ableiten lassen.

Hierfür wurden in einer retrospektiven Analyse 276 Patienten (97 Frauen und 179 Männer) identifiziert, welche in einem Zeitraum von April 1996 bis Mai 2009 in der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München behandelt wurden. Die eingeschlossenen Patienten wurden durch Analyse der archivierten bzw. digital gespeicherten ERCP- und PTCD-Befunden ermittelt. Im nächsten Schritt wurde an Hand Patientenakten überprüft, ob sich der im Untersuchungsbefund geäußerte Verdacht einer akuten bakteriellen Cholangitis bestätigte und die im Methodenteil genannten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt bzw. nicht erfüllt wurden. Zusätzlich wurde ermittelt, ob bei den vorliegenden Patienten ein positiver Keimnachweis der Galle und/oder des Blutes erfolgt war. Darüber hinaus wurden die untersuchten Risikofaktoren in einer Datenbank zusammengetragen.

Die statistische Analyse der erfassten Patientencharakteristika erfolgte in absoluter und relativer Häufigkeit von kategorialen Daten. Die Mediane und Intervalle wurden als kontinuierliche Daten erfasst. Explorative Analysen wurden mittels Prozeduren für verallgemeinerte Schätzungsgleichungen mit einer austauschbaren Korrelationsmatrix durchgeführt. Uni- und multivariate Schätzungsgleichungen wurden zur Ermittlung von Odds-Ratio mit einem

entsprechenden Konfidenzintervall von 95% für binomische Ergebnisse durchgeführt. Alle statistischen Tests der GEE-Modelle wurden in explorativer Weise mit einem Signifikanzlevel von 5% durchgeführt.

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 68 Jahren (29-93 Jahre), 65% der Patienten waren männlichen Geschlechts. Eine maligne Grunderkrankung als Auslöser der Cholangitis konnte in 144 Fällen identifiziert werden. Häufigste Entitäten waren hier Cholangiozelluläre Karzinome (40%), Pankreas-Karzinome (28%), hepatische Metastasierungen bei Tumoren des Magens (13%), kolorektaler Tumoren (11%) und Gallenblasenkarzinomen (6%). Das Alter der Patienten war mit 67,5 Jahren (range 36 bis 92) vergleichbar, 67% der Patienten waren männlich.

Im Falle einer benignen Ursache der Cholangitis waren die Auslöser eine Choledocholithiasis (59%), postoperative Stenosen nach Cholezystektomie (13%) bzw. Zustand nach biliodigestiver Anastomose (12%). Selten (16%) lagen Galleabflussstörungen bei primär sklerosierender Cholangitis, chronischen Pankreatitiden, Adenomen der Papilla Vateri, Leberzysten, dem Caroli-Syndrom und einer sekundär sklerosierenden Cholangitis vor. Ein Unterschied des Alters zeigte sich auch hier nicht, der Anteil der männlichen Patienten lag bei 55%.

Eine idiopathische Genese der Gallengangsstenosen lag bei 17 Patienten ohne relevante Unterschiede bezüglich des Alters (69 Jahre, range 49 bis 90 Jahre) und der Geschlechterverteilung (65% männliche Patienten) vor.

Statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Resistenzraten lagen bei den untersuchten Faktoren „Geschlecht“ und „Alter“ nicht vor. Auch die Art der erfolgten Drainage (endoskopisch vs. perkutan) erwies sich nicht als Risikofaktor gesteigerter Resistenzraten gegenüber den getesteten Antibiotika.

Im Falle der „Dignität der auslösenden Grunderkrankung“ zeigte sich in der univariaten Analyse eine gesteigerte Resistenzrate bei Patienten mit maligner Grunderkrankung gegenüber Ciprofloxacin, welche sich in der multivariaten Analyse jedoch nicht als unabhängiger Risikofaktor bestätigen ließen. Dies ist vermutlich auf einen Zusammenhang zwischen antibiotischen Vorbehandlungen

und der Anzahl an durchgeführten Interventionen auf Grund einer erschwerten Drainierbarkeit maligner Stenosen zurückzuführen.

Ähnlich zu „Dignität der Grunderkrankung“, lag im Vergleich eines nativen Gallengangssystems mit zuvor intervenierten Patienten in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirksamkeit von Chinolonen, bzw. im Vergleich von ungestenteten Patienten zu gestenteten Patienten, für Chinolone und Ceftriaxon vor.

Hier konnte in der multivariaten Analyse jedoch das Liegen eines Stents als unabhängiger Risikofaktor für eine gesteigerte Resistenz gegenüber Ceftriaxon identifiziert werden. In wie weit tatsächlich das Vorhandensein einer Drainage für die Entwicklung einer Resistenz gegenüber Ceftriaxon ursächlich ist, ist fraglich. Eine Erklärung hierfür lässt sich an Hand der vorliegenden Daten nicht finden. Unter Umständen begünstigt das Einbringen von Fremdmaterial die Besiedelung mit Keimen oder Stämmen welche auf Ceftriaxon resistent sind. Weitere Studien diesbezüglich sind empfehlenswert.

Als entscheidender Risikofaktor für das Vorhandensein von Antibiotika-resistenzen wurde die Anzahl der durchgeführten Interventionen identifiziert. Wie beschrieben zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen vorangegangenen Interventionen und antibiotischer Vorbehandlung, so dass der Grund für die gesteigerten Resistenzraten weniger in der Durchführung der Untersuchungen, als mit simultan erfolgreicher antibiotischer Behandlung einhergeht.

In beiden Fällen könnten die vorliegenden Daten in Einzelfällen das Verwenden potenterer antibiotisch wirksamer Substanzen rechtfertigen, um das Risiko eines primären Therapieversagens vor Erhalt oder bei negativem Ergebnis der antimikrobiellen Testung zu minimieren.

Wegen der limitierenden Faktoren, welche vor allem die retrospektive Datensammlung und die single-zentrische Datenquelle sind, ist eine definitive Aussage diesbezüglich nicht möglich. Darüber hinaus ist es unklar in wie weit die Resistenzentwicklung auf Grund des lokal angewandten Antibiotika-Regimes auf andere Standorte übertragbar sind. Während des untersuchten Zeitraumes gab es eine Änderung der antibiotischen Resistenztestung. Ofloxacin wurde durch

Ciprofloxacin ersetzt, so dass beide Antibiotika in der Datenbank gepoolt werden mussten.

Nichtsdestotrotz erscheint die Stenttherapie als guter Surrogatmarker für das mögliche Vorliegen einer Antibiotikaresistenz. Er kann schnell und einfach erfasst werden und verfügt dennoch über eine potentiell ausgeprägte Aussagekraft, wengleich hierfür weitere Studien zur Sicherung der gesammelten Ergebnisse erforderlich sind.

7. Anhang

7.1. Literaturverzeichnis

1. Aliberti, S., M. Di Pasquale, A.M. Zanaboni, R. Cosentini, A.M. Brambilla, S. Seghezzi, P. Tarsia, M. Mantero, and F. Blasi, *Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(4): p. 470-8.
2. Alpini, G., J.M. McGill, and N.F. Larusso, *The pathobiology of biliary epithelia*. Hepatology, 2002. **35**(5): p. 1256-68.
3. Alvaro, D., L. Antonaci, A. Calvieri, and S. Cocca, *The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO)*. Hepatology, 1988. **8**(4): p. 907-13.
4. Ammori, B.J., B.L. Jenkins, P.C. Lim, K.R. Prasad, S.G. Pollard, and J.P. Lodge, *Surgical strategy for cystic diseases of the liver in a western hepatobiliary center*. World J Surg, 2002. **26**(4): p. 462-9.
5. Angulo, P. and K.D. Lindor, *Primary sclerosing cholangitis*. Hepatology, 1999. **30**(1): p. 325-32.
6. Asge Standards Of Practice, C., S. Banerjee, B. Shen, T.H. Baron, D.B. Nelson, M.A. Anderson, B.D. Cash, J.A. Dominitz, S.I. Gan, M.E. Harrison, S.O. Ikenberry, S.B. Jagannath, D. Lichtenstein, R.D. Fanelli, K. Lee, T. van Guilder, and L.E. Stewart, *Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy*. Gastrointest Endosc, 2008. **67**(6): p. 791-8.
7. Bai, Y., F. Gao, J. Gao, D.W. Zou, and Z.S. Li, *Prophylactic antibiotics cannot prevent endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced cholangitis: a meta-analysis*. Pancreas, 2009. **38**(2): p. 126-30.
8. Bakkevold, K.E., B. Arnesjo, and B. Kambestad, *Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Norwegian Pancreatic Cancer Trial*. Scand J Gastroenterol, 1992. **27**(4): p. 317-25.
9. Balfe, D.M., P.W. Ralls, R.L. Bree, D.J. DiSantis, S.N. Glick, M.S. Levine, A.J. Megibow, S. Saini, W.P. Shuman, F.L. Greene, L.A. Laine, K. Lillemoe, and R. Kidd, *Imaging strategies in the initial evaluation of the jaundiced patient. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria*. Radiology, 2000. **215 Suppl**: p. 125-33.
10. Barish, M.A., E.K. Yucel, and J.T. Ferrucci, *Magnetic resonance cholangiopancreatography*. N Engl J Med, 1999. **341**(4): p. 258-64.
11. Baxter, I. and O.J. Garden, *Surgical palliation of carcinoma of the gallbladder*. Hepatogastroenterology, 1999. **46**(27): p. 1572-7.
12. Becker, C.D., A. Glatli, R. Maibach, and H.U. Baer, *Percutaneous palliation of malignant obstructive jaundice with the Wallstent endoprosthesis: follow-up and reintervention in patients with hilar and non-hilar obstruction*. J Vasc Interv Radiol, 1993. **4**(5): p. 597-604.
13. Bergman, J.J., L. Burgemeister, M.J. Bruno, E.A. Rauws, D.J. Gouma, G.N. Tytgat, and K. Huibregtse, *Long-term follow-up after biliary stent placement for postoperative bile duct stenosis*. Gastrointest Endosc, 2001. **54**(2): p. 154-61.

14. Binmoeller, K.F., M. Bruckner, F. Thonke, and N. Soehendra, *Treatment of difficult bile duct stones using mechanical, electrohydraulic and extracorporeal shock wave lithotripsy*. *Endoscopy*, 1993. **25**(3): p. 201-6.
15. Binmoeller, K.F. and T.W. Schafer, *Endoscopic management of bile duct stones*. *J Clin Gastroenterol*, 2001. **32**(2): p. 106-18.
16. Birnbaum, A. and F.J. Suchy, *The intrahepatic cholangiopathies*. *Semin Liver Dis*, 1998. **18**(3): p. 263-9.
17. Boey, J.H. and L.W. Way, *Acute cholangitis*. *Ann Surg*, 1980. **191**(3): p. 264-70.
18. Bradley, E.L., J.L. Clements, Jr., and A.C. Gonzalez, *The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management*. *Am J Surg*, 1979. **137**(1): p. 135-41.
19. Briongos-Figuero, L.S., T. Gomez-Traveso, P. Bachiller-Luque, M. Dominguez-Gil Gonzalez, A. Gomez-Nieto, T. Palacios-Martin, M. Gonzalez-Sagrado, A. Duenas-Laita, and J.L. Perez-Castrillon, *Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria*. *Int J Clin Pract*, 2012. **66**(9): p. 891-6.
20. Burke, E.C., W.R. Jarnagin, S.N. Hochwald, P.W. Pisters, Y. Fong, and L.H. Blumgart, *Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system*. *Ann Surg*, 1998. **228**(3): p. 385-94.
21. Busse, H.J., T. Drescher, M. Kroner, R. Heine, H. Schlee, and R. Dietrich, *[Status of ultrasound diagnosis in differential cholestasis diagnosis]*. *Z Gastroenterol*, 1993. **31 Suppl 2**: p. 39-41.
22. Caroli-Bosc, F.X., J.F. Demarquay, M. Conio, E.P. Peten, M.J. Buckley, O. Paolini, J.R. Armengol-Miro, J.P. Delmont, and R. Dumas, *The role of therapeutic endoscopy associated with extracorporeal shock-wave lithotripsy and bile acid treatment in the management of Caroli's disease*. *Endoscopy*, 1998. **30**(6): p. 559-63.
23. Chang, W.T., K.T. Lee, S.R. Wang, S.C. Chuang, K.K. Kuo, J.S. Chen, and P.C. Sheen, *Bacteriology and antimicrobial susceptibility in biliary tract disease: an audit of 10-year's experience*. *Kaohsiung J Med Sci*, 2002. **18**(5): p. 221-8.
24. Cheung, K.L. and E.C. Lai, *Endoscopic stenting for malignant biliary obstruction*. *Arch Surg*, 1995. **130**(2): p. 204-7.
25. Choi, B.G., S.H. Park, J.Y. Byun, S.E. Jung, K.H. Choi, and J.Y. Han, *The findings of ruptured hepatocellular carcinoma on helical CT*. *Br J Radiol*, 2001. **74**(878): p. 142-6.
26. Christoforidis, E., I. Goulimaris, I. Kanellos, K. Tsalis, C. Demetriades, and D. Betsis, *Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: patient-related and operative risk factors*. *Endoscopy*, 2002. **34**(4): p. 286-92.
27. Classen, M. and J. Phillip, *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and endoscopic therapy in pancreatic disease*. *Clin Gastroenterol*, 1984. **13**(3): p. 819-42.
28. Cotton, P.B., *Non-operative removal of bile duct stones by duodenoscopic sphincterotomy*. *Br J Surg*, 1980. **67**(1): p. 1-5.
29. Cotton, P.B., A. Forbes, J.W. Leung, and L. Dineen, *Endoscopic stenting for long-term treatment of large bile duct stones: 2- to 5-year follow-up*. *Gastrointest Endosc*, 1987. **33**(6): p. 411-2.

30. Csendes, A., M. Becerra, P. Burdiles, I. Demian, K. Bancalari, and P. Csendes, *Bacteriological studies of bile from the gallbladder in patients with carcinoma of the gallbladder, cholelithiasis, common bile duct stones and no gallstones disease*. Eur J Surg, 1994. **160**(6-7): p. 363-7.
31. Csendes, A., P. Burdiles, F. Maluenda, J.C. Diaz, P. Csendes, and N. Mitru, *Simultaneous bacteriologic assessment of bile from gallbladder and common bile duct in control subjects and patients with gallstones and common duct stones*. Arch Surg, 1996. **131**(4): p. 389-94.
32. Csendes, A., J.C. Diaz, P. Burdiles, F. Maluenda, and E. Morales, *Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis*. Br J Surg, 1992. **79**(7): p. 655-8.
33. Csendes, A., M. Fernandez, and P. Uribe, *Bacteriology of the gallbladder bile in normal subjects*. Am J Surg, 1975. **129**(6): p. 629-31.
34. Csendes, A., P. Hurdiles, J.C. Diaz, F. Maluenda, M. Ferrario, and A. Compan, *Bacteriological studies of liver parenchyma in controls and in patients with gallstones or common bile duct stones with or without acute cholangitis*. Hepatogastroenterology, 1995. **42**(6): p. 821-6.
35. Csendes, A., N. Mitru, F. Maluenda, J.C. Diaz, P. Burdiles, P. Csendes, and E. Pinones, *Counts of bacteria and pyocites of choledochal bile in controls and in patients with gallstones or common bile duct stones with or without acute cholangitis*. Hepatogastroenterology, 1996. **43**(10): p. 800-6.
36. Dagli, U., F. Atalay, N. Sasmaz, S. Bostanoglu, G. Temucin, and B. Sahin, *Caroli's disease: 1977-1995 experiences*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1998. **10**(2): p. 109-12.
37. Dalhoff, A., *Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use*. Interdiscip Perspect Infect Dis, 2012. **2012**: p. 976273.
38. Dancygier, H. and C. Nattermann, *The role of endoscopic ultrasonography in biliary tract disease: obstructive jaundice*. Endoscopy, 1994. **26**(9): p. 800-2.
39. Dellinger, R.P., M.M. Levy, J.M. Carlet, J. Bion, M.M. Parker, R. Jaeschke, K. Reinhart, D.C. Angus, C. Brun-Buisson, R. Beale, T. Calandra, J.F. Dhainaut, H. Gerlach, M. Harvey, J.J. Marini, J. Marshall, M. Ranieri, G. Ramsay, J. Sevransky, B.T. Thompson, S. Townsend, J.S. Vender, J.L. Zimmerman, J.L. Vincent, C. International Surviving Sepsis Campaign Guidelines, N. American Association of Critical-Care, P. American College of Chest, P. American College of Emergency, S. Canadian Critical Care, M. European Society of Clinical, D. Infectious, M. European Society of Intensive Care, S. European Respiratory, F. International Sepsis, M. Japanese Association for Acute, M. Japanese Society of Intensive Care, M. Society of Critical Care, M. Society of Hospital, S. Surgical Infection, I. World Federation of Societies of, and M. Critical Care, *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. Crit Care Med, 2008. **36**(1): p. 296-327.
40. Desmet, V.J., *What is congenital hepatic fibrosis?* Histopathology, 1992. **20**(6): p. 465-77.
41. Diehl, A.K., *Epidemiology and natural history of gallstone disease*. Gastroenterol Clin North Am, 1991. **20**(1): p. 1-19.

42. Doi, Y., Y.S. Park, J.I. Rivera, J.M. Adams-Haduch, A. Hingwe, E.M. Sordillo, J.S. Lewis, 2nd, W.J. Howard, L.E. Johnson, B. Polsky, J.H. Jorgensen, S.S. Richter, K.A. Shutt, and D.L. Paterson, *Community-associated extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli infection in the United States*. Clin Infect Dis, 2013. **56**(5): p. 641-8.
43. England, D.M. and J.E. Rosenblatt, *Anaerobes in human biliary tracts*. J Clin Microbiol, 1977. **6**(5): p. 494-8.
44. Fausa, O., E. Schruppf, and K. Elgjo, *Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis*. Semin Liver Dis, 1991. **11**(1): p. 31-9.
45. Frimberger, E., T. Vente, S. Wagenpfeil, P. Gerein, P. Born, N. Fritz, H.D. Allescher, R. Ott, N. Weigert, M. Classen, and T. Rosch, *A new system for rapid large-caliber percutaneous transhepatic drainage in patients with obstructive jaundice: a prospective randomized trial*. Endoscopy, 2001. **33**(3): p. 201-9.
46. Gangcuangco, L.M., M. Alejandria, K.E. Henson, L. Alfaraz, R.M. Ata, M. Lopez, and M. Saniel, *Prevalence and risk factors for trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant Escherichia coli among women with acute uncomplicated urinary tract infection in a developing country*. Int J Infect Dis, 2015. **34**: p. 55-60.
47. Geier, A., H.N. Nguyen, C. Gartung, and S. Matern, *MRCP and ERCP to detect small ampullary carcinoma*. Lancet, 2000. **356**(9241): p. 1607-8.
48. Gigot, J.F., T. Leese, T. Dereme, J. Coutinho, D. Castaing, and H. Bismuth, *Acute cholangitis. Multivariate analysis of risk factors*. Ann Surg, 1989. **209**(4): p. 435-8.
49. Goff, J.S., *Long-term experience with the transpancreatic sphincter pre-cut approach to biliary sphincterotomy*. Gastrointest Endosc, 1999. **50**(5): p. 642-5.
50. Gomi, H., J.S. Solomkin, T. Takada, S.M. Strasberg, H.A. Pitt, M. Yoshida, S. Kusachi, T. Mayumi, F. Miura, S. Kiriya, M. Yokoe, Y. Kimura, R. Higuchi, J.A. Windsor, C. Dervenis, K.H. Liao, M.H. Kim, and C. Tokyo Guideline Revision, *TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2013. **20**(1): p. 60-70.
51. Habib, S., O. Shakil, O.F. Couto, A.J. Demetris, J.J. Fung, A. Marcos, and K. Chopra, *Caroli's disease and orthotopic liver transplantation*. Liver Transpl, 2006. **12**(3): p. 416-21.
52. Harjai, M.M. and R.K. Bal, *Caroli syndrome*. Pediatr Surg Int, 2000. **16**(5-6): p. 431-2.
53. Hauptert, A.P., L.C. Carey, W.E. Evans, and E.H. Ellison, *Acute suppurative cholangitis. Experience with 15 consecutive cases*. Arch Surg, 1967. **94**(4): p. 460-8.
54. Heaton, K.W., F.E. Braddon, R.A. Mountford, A.O. Hughes, and P.M. Emmett, *Symptomatic and silent gall stones in the community*. Gut, 1991. **32**(3): p. 316-20.
55. Helmberger, H., A. Huppertz, T. Rull, C. Zillinger, C. Ehrenberg, and T. Rosch, *[Rational diagnosis of the bile ducts]*. Radiologe, 1998. **38**(4): p. 270-8.
56. Hoban, D.J., C. Lascols, L.E. Nicolle, R. Badal, S. Bouchillon, M. Hackel, and S. Hawser, *Antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae*,

- including molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing species, in urinary tract isolates from hospitalized patients in North America and Europe: results from the SMART study 2009-2010.* *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012. **74**(1): p. 62-7.
57. Huibregtse, K., R.M. Katon, and G.N. Tytgat, *Precut papillotomy via fine-needle knife papillotome: a safe and effective technique.* *Gastrointest Endosc*, 1986. **32**(6): p. 403-5.
 58. Jensen, K.H. and T. Jorgensen, *Incidence of gallstones in a Danish population.* *Gastroenterology*, 1991. **100**(3): p. 790-4.
 59. Kahaleh, M., A. Brock, M.R. Conaway, V.M. Shami, J.M. Dumonceau, P.G. Northup, J. Tokar, T.A. Rich, R.B. Adams, and P. Yeaton, *Covered self-expandable metal stents in pancreatic malignancy regardless of resectability: a new concept validated by a decision analysis.* *Endoscopy*, 2007. **39**(4): p. 319-24.
 60. Kalser, M.H., J. Barkin, and J.M. MacIntyre, *Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation.* *Cancer*, 1985. **56**(2): p. 397-402.
 61. Karachalios, G.N., D.D. Nasiopoulou, P.K. Bourlinou, and A. Reppa, *Treatment of acute biliary tract infections with ofloxacin: a randomized, controlled clinical trial.* *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1996. **34**(12): p. 555-7.
 62. Kasper, H.U., D.L. Stippel, U. Tox, U. Drebber, and H.P. Dienes, *[Primary cholangiocarcinoma in a case of Caroli's disease: case report and literature review].* *Pathologe*, 2006. **27**(4): p. 300-4.
 63. Kassahun, W.T., T. Kahn, C. Wittekind, J. Mossner, K. Caca, J. Hauss, and P. Lamesch, *Caroli's disease: liver resection and liver transplantation. Experience in 33 patients.* *Surgery*, 2005. **138**(5): p. 888-98.
 64. Kaude, J.V., C.H. Weidenmier, and O.F. Agee, *Decompression of bile ducts with the percutaneous transhepatic technic.* *Radiology*, 1969. **93**(1): p. 69-71.
 65. Kew, M.C., H.A. Dos Santos, and S. Sherlock, *Diagnosis of primary cancer of the liver.* *Br Med J*, 1971. **4**(5784): p. 408-11.
 66. Kiesslich, R., M. Holfelder, D. Will, M. Hahn, B. Nafe, R. Genitsariotis, S. Daniello, M. Maeurer, and M. Jung, *[Interventional ERCP in patients with cholestasis. Degree of biliary bacterial colonization and antibiotic resistance].* *Z Gastroenterol*, 2001. **39**(12): p. 985-92.
 67. Kim, M.J., D.G. Mitchell, K. Ito, and E.K. Outwater, *Biliary dilatation: differentiation of benign from malignant causes--value of adding conventional MR imaging to MR cholangiopancreatography.* *Radiology*, 2000. **214**(1): p. 173-81.
 68. Kimura, Y., T. Takada, Y. Kawarada, Y. Nimura, K. Hirata, M. Sekimoto, M. Yoshida, T. Mayumi, K. Wada, F. Miura, H. Yasuda, Y. Yamashita, M. Nagino, M. Hirota, A. Tanaka, T. Tsuyuguchi, S.M. Strasberg, and T.R. Gadsch, *Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines.* *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2007. **14**(1): p. 15-26.
 69. Kiriyaama, S., T. Takada, S.M. Strasberg, J.S. Solomkin, T. Mayumi, H.A. Pitt, D.J. Gouma, O.J. Garden, M.W. Buchler, M. Yokoe, Y. Kimura, T. Tsuyuguchi, T. Itoi, M. Yoshida, F. Miura, Y. Yamashita, K. Okamoto, T. Gabata, J. Hata, R. Higuchi, J.A. Windsor, P.C. Bornman, S.T. Fan, H.

- Singh, E. de Santibanes, H. Gomi, S. Kusachi, A. Murata, X.P. Chen, P. Jagannath, S. Lee, R. Padbury, M.F. Chen, C. Dervenis, A.C. Chan, A.N. Supe, K.H. Liau, M.H. Kim, S.W. Kim, and C. Tokyo Guidelines Revision, *TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos)*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2013. **20**(1): p. 24-34.
70. Kiriyaama, S., T. Takada, S.M. Strasberg, J.S. Solomkin, T. Mayumi, H.A. Pitt, D.J. Gouma, O.J. Garden, M.W. Buchler, M. Yokoe, Y. Kimura, T. Tsuyuguchi, T. Itoi, M. Yoshida, F. Miura, Y. Yamashita, K. Okamoto, T. Gabata, J. Hata, R. Higuchi, J.A. Windsor, P.C. Bornman, S.T. Fan, H. Singh, E. de Santibanes, H. Gomi, S. Kusachi, A. Murata, X.P. Chen, P. Jagannath, S. Lee, R. Padbury, M.F. Chen, and C. Tokyo Guidelines Revision, *New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2012. **19**(5): p. 548-56.
71. Kozarek, R.A., T.J. Ball, D.J. Patterson, P.C. Freeny, J.A. Ryan, and L.W. Traverso, *Endoscopic transpapillary therapy for disrupted pancreatic duct and peripancreatic fluid collections*. Gastroenterology, 1991. **100**(5 Pt 1): p. 1362-70.
72. Kune, G.A. and E. Schutz, *Bacteria in the biliary tract. A study of their frequency and type*. Med J Aust, 1974. **1**(8): p. 255-8.
73. Kwon, J.S., J. Han, T.W. Kim, J.H. Oh, H.H. Kwon, J.T. Jung, J.G. Kwon, E.Y. Kim, and H.G. Kim, *Changes in causative pathogens of acute cholangitis and their antimicrobial susceptibility over a period of 6 years*. Korean J Gastroenterol, 2014. **63**(5): p. 299-307.
74. Lagace-Wiens, P.R., P.J. Simner, K.R. Forward, F. Taylor, H.J. Adam, M. Decorby, J. Karlowsky, D.J. Hoban, G.G. Zhanel, and A. Canadian Antimicrobial Resistance, *Analysis of 3789 in- and outpatient Escherichia coli isolates from across Canada--results of the CANWARD 2007-2009 study*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011. **69**(3): p. 314-9.
75. Lai, E.C., P.C. Tam, I.A. Paterson, M.M. Ng, S.T. Fan, T.K. Choi, and J. Wong, *Emergency surgery for severe acute cholangitis. The high-risk patients*. Ann Surg, 1990. **211**(1): p. 55-9.
76. Lammert, F., N. Busch, H.N. Nguyen, C. Nolte-Ernsting, and S. Matern, *[Diagnosis of hilar bile duct carcinoma (Klatskin tumor)]*. Dtsch Med Wochenschr, 1998. **123**(39): p. 1145-8.
77. Lautenbach, E., N.O. Fishman, W.B. Bilker, A. Castiglioni, J.P. Metlay, P.H. Edelstein, and B.L. Strom, *Risk factors for fluoroquinolone resistance in nosocomial Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae infections*. Arch Intern Med, 2002. **162**(21): p. 2469-77.
78. Leclercq, R., R. Canton, D.F. Brown, C.G. Giske, P. Heisig, A.P. MacGowan, J.W. Mouton, P. Nordmann, A.C. Rodloff, G.M. Rossolini, C.J. Soussy, M. Steinbakk, T.G. Winstanley, and G. Kahlmeter, *EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing*. Clin Microbiol Infect, 2013. **19**(2): p. 141-60.
79. Lee, C.C., I.J. Chang, Y.C. Lai, S.Y. Chen, and S.C. Chen, *Epidemiology and prognostic determinants of patients with bacteremic cholecystitis or cholangitis*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(3): p. 563-9.
80. Lee, Y.M. and M.M. Kaplan, *Primary sclerosing cholangitis*. N Engl J Med, 1995. **332**(14): p. 924-33.

81. Leung, J.W. and P.B. Cotton, *Endoscopic nasobiliary catheter drainage in biliary and pancreatic disease*. Am J Gastroenterol, 1991. **86**(4): p. 389-94.
82. Leung, J.W., T.K. Ling, R.C. Chan, S.W. Cheung, C.W. Lai, J.J. Sung, S.C. Chung, and A.F. Cheng, *Antibiotics, biliary sepsis, and bile duct stones*. Gastrointest Endosc, 1994. **40**(6): p. 716-21.
83. Liddle, R.A., R.B. Goldstein, and J. Saxton, *Gallstone formation during weight-reduction dieting*. Arch Intern Med, 1989. **149**(8): p. 1750-3.
84. Lux, G., C. Ell, J. Hochberger, D. Muller, and L. Demling, *The first successful endoscopic retrograde laser lithotripsy of common bile duct stones in man using a pulsed neodymium-YAG laser*. Endoscopy, 1986. **18**(4): p. 144-5.
85. Mabrut, J.Y., C. Partensky, D. Jaeck, E. Oussoultzoglou, J. Baulieux, O. Boillot, J. Lerut, J. de Ville de Goyet, C. Hubert, J.B. Otte, M. Audet, C. Ducerf, and J.F. Gigot, *Congenital intrahepatic bile duct dilatation is a potentially curable disease: long-term results of a multi-institutional study*. Ann Surg, 2007. **246**(2): p. 236-45.
86. Maddocks, A.C., G.R. Hilson, and R. Taylor, *The bacteriology of the obstructed biliary tree*. Ann R Coll Surg Engl, 1973. **52**(5): p. 316-9.
87. Maluenda, F., A. Csendes, P. Burdiles, and J. Diaz, *Bacteriological study of choledochal bile in patients with common bile duct stones, with or without acute suppurative cholangitis*. Hepatogastroenterology, 1989. **36**(3): p. 132-5.
88. Masci, E., A. Mariani, S. Curioni, and P.A. Testoni, *Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis*. Endoscopy, 2003. **35**(10): p. 830-4.
89. Masci, E., G. Toti, A. Mariani, S. Curioni, A. Lomazzi, M. Dinelli, G. Minoli, C. Crosta, U. Comin, A. Fertitta, A. Prada, G.R. Passoni, and P.A. Testoni, *Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(2): p. 417-23.
90. McCune, W.S., P.E. Shorb, and H. Moscovitz, *Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report*. Ann Surg, 1968. **167**(5): p. 752-6.
91. Melzer, M., R. Toner, S. Lacey, E. Bettany, and G. Rait, *Biliary tract infection and bacteraemia: presentation, structural abnormalities, causative organisms and clinical outcomes*. Postgrad Med J, 2007. **83**(986): p. 773-6.
92. Millwala, F., D.L. Segev, and P.J. Thuluvath, *Caroli's disease and outcomes after liver transplantation*. Liver Transpl, 2008. **14**(1): p. 11-7.
93. Moparty, B. and D.L. Carr-Locke, *Metal or plastic stent for malignant biliary obstruction: what's got the most bang for your buck?* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007. **19**(12): p. 1041-2.
94. Moss, A.C., E. Morris, and P. Mac Mathuna, *Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(2): p. CD004200.
95. Murray-Lyon, I.M., K.B. Shilkin, J.W. Laws, R.C. Illing, and R. Williams, *Non-obstructive dilatation of the intrahepatic biliary tree with cholangitis*. Q J Med, 1972. **41**(164): p. 477-89.

96. Naber, K.G., G. Schito, H. Botto, J. Palou, and T. Mazzei, *Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy*. Eur Urol, 2008. **54**(5): p. 1164-75.
97. Nagorney, D.M., J.H. Donohue, M.B. Farnell, C.D. Schleck, and D.M. Ilstrup, *Outcomes after curative resections of cholangiocarcinoma*. Arch Surg, 1993. **128**(8): p. 871-7; discussion 877-9.
98. Nakeeb, A., H.A. Pitt, T.A. Sohn, J. Coleman, R.A. Abrams, S. Piantadosi, R.H. Hruban, K.D. Lillemoe, C.J. Yeo, and J.L. Cameron, *Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors*. Ann Surg, 1996. **224**(4): p. 463-73; discussion 473-5.
99. Nash, J.A. and S.A. Cohen, *Gallbladder and biliary tract disease in AIDS*. Gastroenterol Clin North Am, 1997. **26**(2): p. 323-35.
100. Nielsen, M.L. and T. Justesen, *Anaerobic and aerobic bacteriological studies in biliary tract disease*. Scand J Gastroenterol, 1976. **11**(5): p. 437-46.
101. O'Connor, M.J., M.L. Schwartz, D.G. McQuarrie, and H.W. Sumer, *Acute bacterial cholangitis: an analysis of clinical manifestation*. Arch Surg, 1982. **117**(4): p. 437-41.
102. O'Malley, V.P., J.P. Cannon, and R.G. Postier, *Pancreatic pseudocysts: cause, therapy, and results*. Am J Surg, 1985. **150**(6): p. 680-2.
103. Okugawa, T., T. Tsuyuguchi, C.S. K, T. Ando, T. Ishihara, T. Yamaguchi, H. Yugi, and H. Saisho, *Peroral cholangioscopic treatment of hepatolithiasis: Long-term results*. Gastrointest Endosc, 2002. **56**(3): p. 366-71.
104. Ortega, M., F. Marco, A. Soriano, M. Almela, J.A. Martinez, J. Lopez, C. Pitart, and J. Mensa, *Epidemiology and prognostic determinants of bacteraemic biliary tract infection*. J Antimicrob Chemother, 2012. **67**(6): p. 1508-13.
105. Pavone, P., A. Laghi, C. Catalano, V. Panebianco, S. Fabiano, and R. Passariello, *MRI of the biliary and pancreatic ducts*. Eur Radiol, 1999. **9**(8): p. 1513-22.
106. Peirano, G., M. Costello, and J.D. Pitout, *Molecular characteristics of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli from the Chicago area: high prevalence of ST131 producing CTX-M-15 in community hospitals*. Int J Antimicrob Agents, 2010. **36**(1): p. 19-23.
107. Petitti, D.B., S. Sidney, and J.A. Perlman, *Increased risk of cholecystectomy in users of supplemental estrogen*. Gastroenterology, 1988. **94**(1): p. 91-5.
108. Pfeifer, Y. and C. Eller, *[Current data and trends about the resistance of Gram-negative pathogens to beta-lactams]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2012. **55**(11-12): p. 1405-9.
109. Piehler, J.M. and R.W. Crichlow, *Primary carcinoma of the gallbladder*. Surg Gynecol Obstet, 1978. **147**(6): p. 929-42.
110. Pitout, J.D., *Enterobacteriaceae that produce extended-spectrum beta-lactamases and AmpC beta-lactamases in the community: the tip of the iceberg?* Curr Pharm Des, 2013. **19**(2): p. 257-63.
111. Prina, E., O.T. Ranzani, E. Polverino, C. Cilloniz, M. Ferrer, L. Fernandez, J. Puig de la Bellacasa, R. Menendez, J. Mensa, and A. Torres, *Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant*

- pathogens in community-acquired pneumonia.* Ann Am Thorac Soc, 2015. **12**(2): p. 153-60.
112. Ramirez, F.C., B. Dennert, and R.A. Sanowski, *Success of repeat ERCP by the same endoscopist.* Gastrointest Endosc, 1999. **49**(1): p. 58-61.
 113. Riemann, J.F., M. Maier, and B. Kohler, *[Postoperative bile duct obstruction: operation, dilatation or stent?].* Bildgebung, 1995. **62 Suppl 1**: p. 8-10.
 114. RM, S., *Palliative interventionelle und chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms - palliative interventionelle Therapie.* Der Onkologe 2004; 10: 1320-1327, 2004.
 115. Ros, E., S. Navarro, C. Bru, R. Gilabert, L. Bianchi, and M. Bruguera, *Ursodeoxycholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome.* Lancet, 1993. **342**(8868): p. 404-6.
 116. Ruckert, J.C., R.I. Ruckert, K. Gellert, K. Hecker, and J.M. Muller, *Surgery for carcinoma of the gallbladder.* Hepatogastroenterology, 1996. **43**(9): p. 527-33.
 117. Sahuquillo-Arce, J.M., M. Selva, H. Perpnan, M. Gobernado, C. Armero, A. Lopez-Quilez, F. Gonzalez, and H. Vanaclocha, *Antimicrobial resistance in more than 100,000 Escherichia coli isolates according to culture site and patient age, gender, and location.* Antimicrob Agents Chemother, 2011. **55**(3): p. 1222-8.
 118. Saini, S., *Imaging of the hepatobiliary tract.* N Engl J Med, 1997. **336**(26): p. 1889-94.
 119. Salvador, V.B., M.C. Lozada, and R.J. Consunji, *Microbiology and antibiotic susceptibility of organisms in bile cultures from patients with and without cholangitis at an Asian academic medical center.* Surg Infect (Larchmt), 2011. **12**(2): p. 105-11.
 120. Schneider, J., P. De Waha, A. Hapfelmeier, S. Feihl, F. Rommler, C. Schlag, H. Algul, R.M. Schmid, N. Wantia, W. Huber, and A. Weber, *Risk factors for increased antimicrobial resistance: a retrospective analysis of 309 acute cholangitis episodes.* J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(2): p. 519-25.
 121. Schwenke, E., *[Rare causes of cholestasis in ERC/PTC].* Z Gastroenterol, 1993. **31 Suppl 2**: p. 47-51.
 122. Shin, H.P., M.H. Kim, S.W. Jung, J.C. Kim, E.K. Choi, J. Han, S.S. Lee, D.W. Seo, and S.K. Lee, *Endoscopic removal of biliary self-expandable metallic stents: a prospective study.* Endoscopy, 2006. **38**(12): p. 1250-5.
 123. Smith, A.C., J.F. Dowsett, R.C. Russell, A.R. Hatfield, and P.B. Cotton, *Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction.* Lancet, 1994. **344**(8938): p. 1655-60.
 124. Smith, M.T., S. Sherman, and G.A. Lehman, *Endoscopic management of benign strictures of the biliary tree.* Endoscopy, 1995. **27**(3): p. 253-66.
 125. Solomkin, J.S., E.P. Dellinger, J.M. Bohnen, and O.D. Rostein, *The role of oral antimicrobials for the management of intra-abdominal infections.* New Horiz, 1998. **6**(2 Suppl): p. S46-52.
 126. Solomkin, J.S., J.E. Mazuski, J.S. Bradley, K.A. Rodvold, E.J. Goldstein, E.J. Baron, P.J. O'Neill, A.W. Chow, E.P. Dellinger, S.R. Eachempati, S. Gorbach, M. Hilfiker, A.K. May, A.B. Nathens, R.G. Sawyer, and J.G. Bartlett, *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*, 2010. **50**(2): p. 133-64.
127. Soto, J.A., E.K. Yucel, M.A. Barish, R. Chuttani, and J.T. Ferrucci, *MR cholangiopancreatography after unsuccessful or incomplete ERCP*. *Radiology*, 1996. **199**(1): p. 91-8.
 128. Speer, A.G., P.B. Cotton, R.C. Russell, R.R. Mason, A.R. Hatfield, J.W. Leung, K.D. MacRae, J. Houghton, and C.A. Lennon, *Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice*. *Lancet*, 1987. **2**(8550): p. 57-62.
 129. Strunk, H., F.P. Kuhn, U. Weibler, K. Frank, and A. Heintz, *[Sonography of pancreatic carcinoma. Sonomorphology, diagnostic accuracy and tumor staging]*. *Radiologe*, 1988. **28**(6): p. 277-83.
 130. Sugiyama, M. and Y. Atomi, *Treatment of acute cholangitis due to choledocholithiasis in elderly and younger patients*. *Archives of Surgery*, 1997. **132**(10): p. 1129-1133.
 131. Summerfield, J.A., Y. Nagafuchi, S. Sherlock, J. Cadafalch, and P.J. Scheuer, *Hepatobiliary fibropolycystic diseases. A clinical and histological review of 51 patients*. *J Hepatol*, 1986. **2**(2): p. 141-56.
 132. Sung, J.Y., J.W. Leung, E.A. Shaffer, K. Lam, M.E. Olson, and J.W. Costerton, *Ascending infection of the biliary tract after surgical sphincterotomy and biliary stenting*. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 1992. **7**(3): p. 240-5.
 133. Tanaka, A., T. Takada, Y. Kawarada, Y. Nimura, M. Yoshida, F. Miura, M. Hirota, K. Wada, T. Mayumi, H. Gomi, J.S. Solomkin, S.M. Strasberg, H.A. Pitt, J. Belghiti, E. de Santibanes, R. Padbury, M.F. Chen, G. Belli, C.G. Ker, S.C. Hilvano, S.T. Fan, and K.H. Liau, *Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines*. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2007. **14**(1): p. 59-67.
 134. Tanaka, J., H. Andoh, M. Yoshioka, T. Furuya, Y. Asanuma, and K. Koyama, *Palliative treatment with metallic stents for unresectable gallbladder carcinoma involving the portal vein and bile duct*. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2000. **7**(3): p. 331-5.
 135. Thompson, J., R.S. Bennion, and H.A. Pitt, *An analysis of infectious failures in acute cholangitis*. *HPB Surg*, 1994. **8**(2): p. 139-44; discussion 145.
 136. Tumbarello, M., E.M. Treocarichi, B. Fiori, A.R. Losito, T. D'Inzeo, L. Campana, A. Ruggeri, E. Di Meco, E. Liberto, G. Fadda, R. Cauda, and T. Spanu, *Multidrug-resistant Proteus mirabilis bloodstream infections: risk factors and outcomes*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012. **56**(6): p. 3224-31.
 137. Ulrich, F., J. Pratschke, A. Pascher, U.P. Neumann, E. Lopez-Hanninen, S. Jonas, and P. Neuhaus, *Long-term outcome of liver resection and transplantation for Caroli disease and syndrome*. *Ann Surg*, 2008. **247**(2): p. 357-64.
 138. van den Hazel, S.J., P. Speelman, G.N. Tytgat, J. Dankert, and D.J. van Leeuwen, *Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis*. *Clin Infect Dis*, 1994. **19**(2): p. 279-86.
 139. Vandervoort, J., R.M. Soetikno, T.C. Tham, R.C. Wong, A.P. Ferrari, Jr., H. Montes, A.D. Roston, A. Slivka, D.R. Lichtenstein, F.W. Ruymann, J. Van Dam, M. Hughes, and D.L. Carr-Locke, *Risk factors for*

- complications after performance of ERCP. Gastrointest Endosc, 2002. 56(5): p. 652-6.*
140. Waechter, F.L., J.A. Sampaio, R.D. Pinto, M.R. Alvares-da-Silva, F.G. Cardoso, C. Francisconi, and L. Pereira-Lima, *The role of liver transplantation in patients with Caroli's disease. Hepatogastroenterology, 2001. 48(39): p. 672-4.*
 141. Wallner, B.K., K.A. Schumacher, W. Weidenmaier, and J.M. Friedrich, *Dilated biliary tract: evaluation with MR cholangiography with a T2-weighted contrast-enhanced fast sequence. Radiology, 1991. 181(3): p. 805-8.*
 142. Weber, A., J. Schneider, S. Wagenpfeil, P. Winkle, J. Riedel, N. Wantia, S. Feihl, F. Rommler, D.M. Baur, R.M. Schmid, H. Algul, and W. Huber, *Spectrum of pathogens in acute cholangitis in patients with and without biliary endoprosthesis. J Infect, 2013. 67(2): p. 111-21.*
 143. Welch, J.P. and G.A. Donaldson, *The urgency of diagnosis and surgical treatment of acute suppurative cholangitis. Am J Surg, 1976. 131(5): p. 527-32.*
 144. Westphal, J.F. and J.M. Brogard, *Biliary tract infections: a guide to drug treatment. Drugs, 1999. 57(1): p. 81-91.*
 145. White, D.M., R.J. Correa, R.P. Gibbons, T.J. Ball, R.J. Kozarek, and R.C. Thirlby, *Extracorporeal shock-wave lithotripsy for bile duct calculi. Am J Surg, 1998. 175(1): p. 10-3.*
 146. Wilkinson, M., *The art of diagnostic imaging: the biliary tree. J Hepatol, 1996. 25 Suppl 1: p. 5-19.*
 147. Yee, A.C. and C.S. Ho, *Percutaneous transhepatic biliary drainage: a review. Crit Rev Diagn Imaging, 1990. 30(3): p. 247-79.*

7.2. Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase (auch: ALP)
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
ERC(P)	Endoskopisch-retrograde Cholangio(pankreatiko)graphie
et al.	et alii, -ae, -a
F	French (1mm = 3 F)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (auch: ALT)
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (auch: AST)
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (auch: gGTP)
HIV	Human Immunodeficiency Virus
mL	Milliliter
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
PTC	Perkutane Transhepatische Cholangiographie
PTCD	Perkutane Transhepatische Cholangio-Drainage
spp.	species pluralis
TG13	Tokyo Guidelines 2013

7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Common microorganisms isolated from bile cultures among patients with acute biliary infections; TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis, Table 1 [50].	9
Tabelle 2: Common isolates from patients with bacteremic biliary tract Infections; TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis, Table 2 [50].	10
Tabelle 3: TG13 diagnostic criteria for acute cholangitis; TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos), Table1 [69].	18
Tabelle 4: Patientencharakteristika	29
Tabelle 5: Empfindlichkeit verschiedener Enterobacteriaceae gegenüber Ampicillin, Ampicillin/Sulbactam, Ceftriaxon, Ciprofloxacin bzw. Ofloxacin und Cotrimoxazol.	31
Tabelle 6: Univariate Analyse Patientengeschlecht.	31
Tabelle 7: Multivariate Analyse Patientengeschlecht.	32
Tabelle 8: Univariate Analyse Alter.	32
Tabelle 9: Multivariate Analyse Alter.	32
Tabelle 10: Univariate Analyse Grunderkrankung.	33
Tabelle 11: Multivariate Analyse Grunderkrankung.	33
Tabelle 12: Univariate Analyse Vorbehandlung.	34
Tabelle 13: Multivariate Analyse Vorbehandlung.	34
Tabelle 14: Stenttherapie und antibiotische Vorbehandlung.	35
Tabelle 15: Univariate Analyse Interventionstyp.	36
Tabelle 16: Univariate Analyse nativ versus Intervention.	36
Tabelle 17: Multivariate Analyse nativ versus Intervention.	37
Tabelle 18: Analyse Antibiotikawirksamkeit nach einmaliger Intervention.	37
Tabelle 19: Univariate Analyse antibiotische Vorbehandlung.	39

7.4. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Antibiotische Wirksamkeit und Anzahl der Interventionen.	38
--	----

8. Danksagung

Danken möchte Herrn PD Dr. med. Andreas Weber und Dr. Jochen Schneider. Vielen Dank an Andreas für das Überlassung des Themas. Ihr beide habt mich, auch wenn ich zwischenzeitlich nur zögerlich vorangekommen bin, immer freundlich und geduldig unterstützt. Ihr wart über den gesamten Zeitraum immer zu erreichen, habt mich motiviert und es mir letztendlich hierdurch ermöglicht mein Promotionsvorhaben erfolgreich abzuschließen.

Selbstverständlich danke ich meinen Eltern Dr. med. Gertrud de Waha und Dr. rer. nat. Raoul de Waha. Vielen Dank für Eure Erziehung und Unterstützung in jeder Lebenslage. Euch habe ich alles, was ich bisher erreicht habt und hoffentlich noch erreichen werde, zu verdanken. Auch meinen Schwestern PD Dr. med. Suzanne de Waha und PD Dr. med. Antoinette de Waha gebührt Dank. Vielen Dank für Eure schwesterliche Zuneigung, aufmunternden Worte und natürlich auch fachliche Expertise.

Ihr braucht Euch jetzt nicht mehr für mich zu schämen, auch ich werde endlich promoviert sein.