

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik der  
Klinikum Rechts der Isar (Direktor: Univ.- Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Einfluss von Endoprothesen auf das biliäre Keimspektrum  
bei Patienten mit akuter Cholangitis**

Julia Corinna Johanna Riedel

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. A. Weber  
2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 15.05.2013 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 02.04.2014 angenommen.

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik der  
Klinikum Rechts der Isar

(Direktor: Univ.- Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Einfluss von Endoprothesen auf das biliäre Keimspektrum  
bei Patienten mit akuter Cholangitis**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München

Julia Corinna Johanna Riedel

aus München

2013

**Gewidmet meiner Mutter**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>9</b>
1.1 Definition und Klassifikation .....	9
1.2 Epidemiologie .....	10
1.3 Äthiologie und Pathogenese .....	11
1.4 Klinische Symptomatik .....	18
1.5 Diagnostisches Vorgehen .....	19
1.6 Keimspektrum .....	20
1.7 Therapie: Gallengangdrainage.....	23
1.8 Antibiotische Therapie.....	27
<b>2 ZIELSETZUNG.....</b>	<b>29</b>
<b>3 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>31</b>
3.1 Patienten.....	31
3.2 Patientenrekrutierung.....	31
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	32
3.4 Statistische Analysen .....	33
3.5 Endpunkte der Studie.....	33
3.6 Mikrobiologische Untersuchung .....	34
3.7 Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERC(P)) ...	35
3.8 Perkutan transhepatische Cholangiographie mit Drainageanlage (PTC(D)) .....	37
3.9 Probegewinnung .....	40
<b>4 ERGEBNISSE .....</b>	<b>41</b>

---

4.1	Patienten.....	41
4.2	Laborchemische Parameter.....	45
4.3	Analyse des Keimspektrums.....	46
4.3.1	Gramnegative Bakterien.....	48
4.3.2	Grampositive Bakterien.....	49
4.3.3	Anaerobier (5%).....	51
<b>5</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>56</b>
5.1	Isolierung von Erregern.....	56
5.2	Keimspektrum bei Patienten mit Cholangitis.....	60
5.3	Gramnegative Erreger.....	62
5.4	Grampositive Erreger.....	65
5.5	Anaerobier.....	67
5.6	Antibiotische Therapie.....	69
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>73</b>
<b>8</b>	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>83</b>
<b>9</b>	<b>VERÖFFENTLICHUNG.....</b>	<b>85</b>
<b>10</b>	<b>EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG.....</b>	<b>86</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>87</b>

---

**Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1</b> .....	12
<b>Abbildung 2</b> .....	12
<b>Abbildung 3</b> .....	14
<b>Abbildung 4</b> .....	14
<b>Abbildung 5</b> .....	15
<b>Abbildung 6</b> .....	16
<b>Abbildung 7</b> .....	36
<b>Abbildung 8</b> .....	36
<b>Abbildung 9</b> .....	38
<b>Abbildung 10</b> .....	39
<b>Abbildung 11</b> .....	39
<b>Abbildung 12</b> .....	47

**Abkürzungsverzeichnis**

**AP** = Alkalische Phosphatase

**bzw.** = beziehungsweise

**CRP** = C-reaktives Protein

**ERC(P)** = endoskopische retrograde Cholangio- (pankreatiko-)graphie

**GOT** = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

**GPT** = Glutamat-Pyruvat-Transaminase

**γ-GT** = Gamma-Glutamyltransferase

**PTC(D)** = perkutan transhepatische Cholangiographie (mit Drainageanlage)

**Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> .....	44
<b>Tabelle 2:</b> .....	45
<b>Tabelle 3 :</b> .....	52
<b>Tabelle 4:</b> .....	53
<b>Tabelle 5:</b> .....	54
<b>Tabelle 6:</b> .....	55



## 1 EINLEITUNG

### 1.1 Definition und Klassifikation

Die akute Cholangitis ist eine bakterielle Entzündung der Gallenwege. Als Ursache liegt meist eine Obstruktion des Gallengangs mit einer begleitenden Cholestase vor. Die Bakterien stammen häufig von einer Aszension aus dem Darm. Als klinische Leitsymptome imponieren Ikterus, Fieber und ein rechtsseitiger Oberbauchschmerz.

Das Manifestationsspektrum der akuten Cholangitis reicht von leichten selbstlimitierenden bis hin zu schweren septischen Verläufen mit toxischem Schock, Multiorganversagen (MOV) und Tod. [Wada et al., 2007, Miura et al., 2007] In den Tokio Guidelines von 2007 [Wada et al., 2007, Miura et al., 2007] wird die Cholangitis in drei verschiedene Schweregrade unterteilt:

1) Schweregrad I ("mild / leicht") entspricht der akuten Cholangitis, die auf medizinische Therapie anspricht (Antibiose und gegebenenfalls biliäre Drainage, je nach Grunderkrankung). Es kommt im Verlauf zu einer Verbesserung der klinischen Befunde.

2) Grad II ("mittel/moderat") ist festgelegt als akute Cholangitis ohne Organversagen, welche sich in Folge einer konservativen Therapie hinsichtlich der klinischen Manifestationen und / oder Labordaten nicht verbessert.

3) Grad III ("schwer") ist definiert als akute Cholangitis die von mindestens einem neu auftretenden Organversagen begleitet wird.

## 1.2 Epidemiologie

Eine akute Cholangitis entwickelt sich bei 6-9% der Patienten mit Gallensteinen. [Joyce et al., 1991, Saik et al., 1975] Die Obstruktion in den Gallengängen, welche eine der für die akute Cholangitis auslösenden Faktoren ist, wird mit bis zu 80%, und somit am häufigsten, durch Gallensteine verursacht. [Raraty et al., 1998, Bornman et al., 2003]

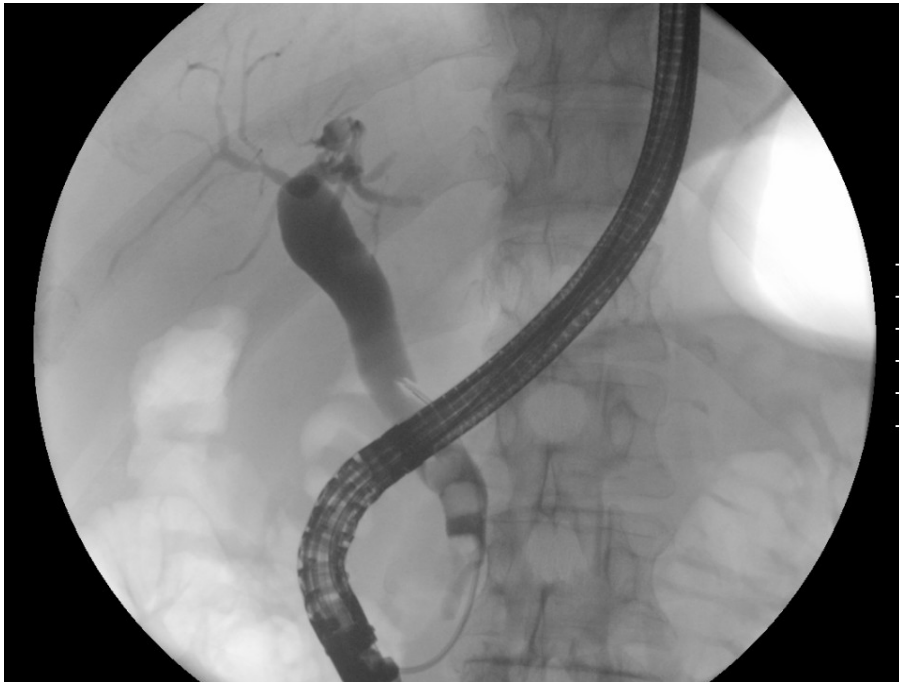
Die Risikofaktoren für eine Cholangitis bei Choledocholithiasis sind: [van Erpecum, 2006]

- Alter  $\geq$  70 Jahre
- Komorbidität
- Dysfunktion des Oddis'sphinkter bei peripapillärem Divertikel
- reduzierte Motilität der Gallenblase

Die Mortalität der akuten Cholangitis wird mit Werten zwischen 5% und 88%, in Abhängigkeit von der verfügbaren Therapie, angegeben. [Leese et al., 1986, Lipsett and Pitt, 2003] Eine nicht-randomisiert kontrollierte Studie zeigt für Patienten mit einem Alter von 80 Jahren und darüber eine deutlich höhere Mortalität (10,8%) als bei Patienten unter 80 Jahren (3,2%). [Sugiyama and Atomi, 1997]

### 1.3 Äthiologie und Pathogenese

Eine der Grundvoraussetzungen für eine akute Cholangitis ist die Obstruktion im Gallengang mit begleitender Stase. [van den Hazel et al., 1994] Konkremente oder Stenosen können den Gallengang verlegen, wobei man zwischen einer intrahepatischen und extrahepatischen Genese unterscheidet. Eine intrahepatische Obstruktion befindet sich innerhalb der Leber im Gallengangsystem. Dieses besteht aus den intralobulären (Canaliculi biliferi) und peripheren (Ductuli biliferi) Gallenkapillaren, sowie interlobulären Gallenwegen (Ductus interlobularis biliferi). Extrahepatische Obstruktionen befinden sich außerhalb der Leber. Dabei kann es sich um die Gallenausführungsgänge des linken (Ductus hepaticus sinister) oder rechten (Ductus hepaticus dexter) Leberlappens handeln, die sich zu einem Gallengang vereinen (Ductus hepaticus communis). Die Obstruktion kann aber auch weiter peripher im gemeinsamen Endstück, dem Ductus choledochus liegen. Gallensteine können intrahepatisch (Hepatalithiasis) oder extrahepatisch (Choledocholithiasis) die Gallengänge verlegen. Bei 0,1% der Patienten mit Gallensteinen kann es zu einem Mirizzi Syndrom kommen. [Hazzan et al., 1999] Dabei wird der Ductus choledochus communis durch einen Stein im Ductus cysticus oder Gallenblaseninfundibulum abgedrückt. [Toscano et al., 1994] [Bornman et al., 2003]

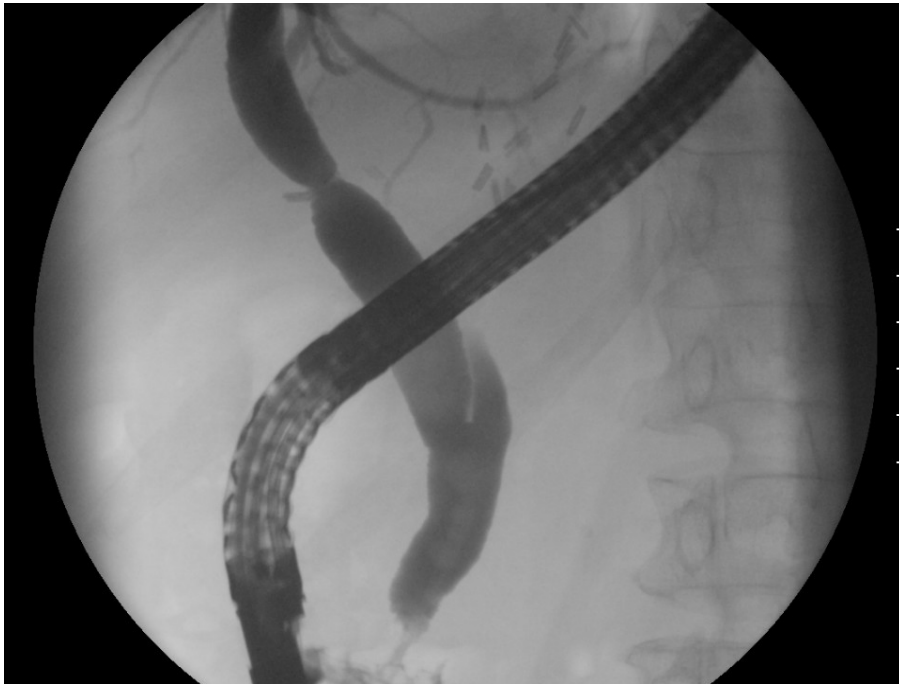


**Abbildung 1:** Cholangiogramm [ERC(P)] eines 69-jährigen Patienten mit Choledocholithiasis. Bei Kontrastmitteldarstellung des Gallengangsystems zeigen sich 3 Gallengangskonkremente.



**Abbildung 2:** Cholangiogramm des selben Patienten (Abb. 1) nach Steinextraktion und anschließender Einlage eines Plastikstent.

Bezüglich der Stenosen spielt die Differenzierung zwischen malignen und benignen Stenosen eine maßgebliche Rolle. [Bornman et al., 2003] Die Dignität der Stenose hat entscheidenden Einfluss auf das therapeutische Procedere. Benigne Gallengangstenosen treten zum Beispiel nach Operationen wie Choledochojejunostomie, Choledochoduodenostomie, Choledochostomie bei Lebertransplantation, Cholezystektomie oder posttraumatischer Rekonstruktion, aber auch infolge nicht-chirurgischen Manipulationen am Gallengangsystem, wie bei der endoskopischen retrograden oder perkutan transhepatischen Cholangiographie mit und ohne Stent- oder Drainageanlage auf. [Weber et al., 2009a, Weber et al., 2009b, Klare et al., 2012] Auch entzündliche Vorgänge, wie bei einer chronischen Pankreatitis, einem parasitären Befall oder der Infektion mit dem HI-Virus verursachen mögliche Strikturen. [Lee and Chung, 1997, Hart et al., 2012] Daneben können auch Adenome, Leberzysten, Papillenstenosen oder kongenitale Fehlbildungen wie Choledochuszysten, Choldochocelen und das Carolisyndrom (zystisch erweiterte Gallengänge mit Leberfibrose) eine benigne Stenose der Gallengänge zur Folge haben. [Yonem and Bayraktar, 2007, You and Gong, 2013, Macutkiewicz et al., 2012] Es besteht ebenso die Möglichkeit dass Autoimmunerkrankungen wie die primär sklerosierende Cholangitis in einer Obstruktion der Gallengänge resultieren. [Lee and Chung, 1997, Bornman et al., 2003]



**Abbildung 3:** Cholangiogramm [ERC(P)] einer 62-jährigen Patientin mit Anastomosenstenose bei Zustand nach Lebertransplantation.



**Abbildung 4:** Cholangiogramm der selben Patientin (Abb. 3) nach Einlage eines gewinkelten 8cm 10F Plastikstents zur Überbrückung der Anastomosenstenose.

Maligne Prozesse können den Abfluss der Galle durch Wachstum in das Lumen des Gallenganges verlegen. Dies kommt intrahepatisch bei einem hepatozellulären Karzinom, bei Lebermetastasen sowie bei dem intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom, oder extrahepatisch durch das klassische cholangiozelluläre Karzinom oder ein Papillenkarzinom vor.



**Abbildung 5:** Cholangiogramm [ERC(P)] einer 68-jährigen Patientin mit cholangiozellulärem Karzinom (Einteilung nach Bismuth-Corelette: Klatskin IV [Paul et al., 2011]). Die Gallengangdarstellung mit Kontrastmittel zeigt eine hochgradige Hilusstenose mit Befall beider hepatici sowie eine subhiläre filiforme Stenose des Ductus hepaticus communis. Die rechts- und linksseitigen intrahepatischen Gallenwege kommen deutlich dilatiert zur Darstellung.



**Abbildung 6:** Cholangiogramm der selben Patientin (Abb. 5) nach Einlage eines 10cm 7F Doppel-Pigtail-Stents nach links, sowie eines 10cm 7F Doppel-Pigtail-Stents nach rechts zur Überbrückung der malignen Stenose.

Zusätzlich erscheinen auch maligne Obstruktionen in Folge einer Kompression von außen auf den Gallengang. Hierfür kann ein Pankreaskarzinom, Magenkarzinom, Duodenalkarzinom, malignes Lymphom, oder eine Peritonealkarzinose verantwortlich sein. [Bornman et al., 2003] Die Verlegung des Gallengangs verhindert den Gallenabfluss und führt zu einer biliäre Stase. Dadurch wird die bakterielle Besiedelung des Gallengangs erleichtert und es kann eine Entzündung des Gallengangs resultieren. [van den Hazel et al., 1994] Somit bestehen verschiedene Möglichkeiten für Bakterien sich in der physiologisch sterilen Galle anzusammeln. [Csendes et al., 1975] Meist erfolgt dies aufsteigend vom Duodenum aus, vor allem nach



Anlage einer biliodigestiven Anastomose oder endoskopischer Papillotomie, da der physiologische Verschluss durch die Vatersche Papille als Schutz und Barriere für Bakterien wegfällt. Seltener werden die Erreger aus dem portal-venösen System verschleppt. [Sung et al., 1991] Die alleinige Besiedlung der Galle mit Bakterien ohne erhöhten biliären Druck und ohne Stase führt jedoch nicht zwingend zu einer Cholangitis. Liegt aber eine Obstruktion im Gallengang vor, kann die regelmäßig produzierte Gallenflüssigkeit nicht mehr abfließen und es folgt ein Aufstau der Flüssigkeit. Wenn eine Obstruktion lange genug vorhanden ist, führt die aufgestaute Flüssigkeit zu einer Erhöhung des Drucks im Gallengang. Übersteigt der Druck im Gallengangsystem (normal 7-14 cm H<sup>2</sup>O) den Wert von 20 cm H<sup>2</sup>O, kommt es zum Reflux von Bakterien aus dem nicht durchgängigen Gallengang in den systemischen Blutkreislauf. Bei schweren Cholangitiden wurden Drücke von über 30 cm H<sup>2</sup>O gemessen. [Huang et al., 1969]

Gerade bei Patienten mit Gallenstein-assoziiierter Cholangitis zeigten Csendes et al [Csendes et al., 1988] einen signifikant höheren Druck im Ductus hepaticus communis als bei Patienten ohne Cholangitis mit und ohne Gallensteinen. [Csendes et al., 1988] Durch den erhöhten Druck im Gallengangsystem wird die Sekretion der Gallensalze unterdrückt sowie die schützenden Funktionen der Tight Junctions, Kupferzellen und sekretorischen Immunglobuline negativ beeinflusst. [Sung et al., 1992a] Es kommt zu einer lokalen Infektion und einer Schrankenstörung mit Lockerung der Zellbarriere, die den Übertritt von Bakterien und Endotoxinen in den Blutkreislauf erleichtert. [Sung et al., 1992a] Somit ist der erhöhte biliäre Druck ein

Schlüsselfaktor für die Entwicklung einer Bakteriämie mit konsekutiver Sepsis, da er trotz sonstiger intakter Abwehrlage eine systemische Infektion ermöglicht. [Sung et al., 1992a]

#### 1.4 Klinische Symptomatik

Die klassischen klinischen Symptome wurden von dem französischen Neurologen Jean-Martin Charcot (1825-1893), erstmals im Jahre 1877 beschrieben und werden als "Charcot-Trias" bezeichnet. Diese sind Fieber, Ikterus und rechtseitiger Oberbauchschmerz. Im klinischen Alltag weisen weniger als 30-70% der Patienten mit akuter Cholangitis alle drei Symptome gleichzeitig auf. [Lipsett and Pitt, 2003, Csendes et al., 1992, Hanau and Steigbigel, 2000] Häufig leiden die Patienten unter Fieber (90%), zwei Drittel weisen einen Ikterus auf (60%). Die auftretenden Schmerzen sind meist nur diskret ausgeprägt (50%). [Lipsett and Pitt, 1990, Lipsett and Pitt, 2003] Schwere Verläufe, die von Reynolds und Dargan 1959 bei 30% der Patienten beobachtet wurden, definierten sich durch akute obstruktive Cholangitis [Lipsett and Pitt, 1990] mit Schock und Bewusstseinsbeeinträchtigung [Reynolds and Dargan, 1959]. Die Reynold'sche Pentade charakterisiert schwere und septische Verläufe durch das Auftreten der Charcot-Trias in Verbindung mit arterieller Hypotonie bis hin zum Schock, Lethargie, Verwirrung sowie Bewusstseinsbeeinträchtigung. [Reynolds and Dargan, 1959] Die Diagnosestellung kann bei älteren Patienten, bei denen das Krankheitsbild der Cholangitis häufiger auftritt [Boey and Way, 1980], durch unspezifische Symptome erschwert werden

[Bornman et al., 2003] . Ohne zügige Diagnose und adäquate Therapie besteht die Möglichkeit dass eine akute Cholangitis rasch zu Septikämie, Schock und Tod führt. [Bornman et al., 2003, Raraty et al., 1998] Etwa 5% der Patienten mit akuter Cholangitis stellen sich initial bereits mit den Symptomen eines systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) oder eines septischen Schocks vor. [Lipsett and Pitt, 1990]

### 1.5 Diagnostisches Vorgehen

Besteht der klinische Verdacht auf eine akute Cholangitis, sollte rasch eine gezielte Diagnostik veranlasst werden. Die Basis stellt ein Routinelabor, die Abnahme von Blutkulturen und die Oberbauchsonographie dar. In der klinischen Chemie sollten Entzündungsparameter (Leukozyten, C-reaktives Protein), Leberwerte (Alkalische Phosphatase, Gamma-GT , Glutamat-Pyruvat Transaminase, Bilirubin, Glutamat Oxalacetat Transaminase), Nierenwerte, Gerinnungsstatus und Amylase beziehungsweise Lipase bestimmt werden. [Miura et al., 2007] Der Erregernachweis erfolgt in Blutkulturen und oder in Kulturen aus Gallenflüssigkeit. Bei der Oberbauchsonographie, vor allem des rechten oberen Quadranten, werden Gallensteine, abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und der Steingröße, mit einer Sensitivität von 27-49% und einer Spezifität von 99-100% entdeckt. [Abboud et al., 1996] Zeigt sich eine Dilatation des Gallengangs, so kann dies ein erster Hinweis auf eine Stenose des Gallengangsystems sein. Die gängige weiterführende Diagnostik zur Abklärung von Stenosen oder genaueren räumlichen Darstellung beinhaltet je

nach Fragestellung eine Computertomographie mit intravenösem Kontrastmittel [Hanau and Steigbigel, 2000, Miura et al., 2007] oder eine Magnetresonanztomographie mit Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie [Albert and Riemann, 2002]. Darüber hinaus stehen noch weitere invasive diagnostische Interventionen, wie die endoskopische retrograde Cholangio(pankreatiko-)graphie (ERC(P)) [Albert and Riemann, 2002] und die perkutan transhepatische Cholangiographie (PTC) [Thompson et al., 2013] zur Verfügung.

## 1.6 Keimspektrum

Normalerweise ist die Gallenflüssigkeit, bei gesunden Patienten ohne Obstruktion, steril. [Csendes et al., 1994] Im Gegensatz dazu gibt es bei etwa 70% aller Patienten mit Gallensteinen einen Nachweis für Bakterien in der Gallenflüssigkeit. [Csendes et al., 1994, Ohdan et al., 1993] Leung et al. [Leung et al., 1989] beschrieben in ihrer Studie dass Bakterien auch von Gallensteinen kultiviert werden können. Dabei zeigten sich auf 84% der braunen Pigmentsteine rasterelektronenmikroskopische Beweise für bakterielle Strukturen. Es waren 80,5% der Gallenstein-Kulturen positiv und *Enterococcus Spezies* galten als der vorherrschende Erreger. [Leung et al., 1989] Bakteriämien wurden in mehr als 95% durch gramnegative Bakterien ausgelöst. [Tanaka et al., 2007] Die für eine Cholangitis verantwortlichen Bakterien hat man zu 60% in den Blutkulturen und zu 98,5% in den Gallekulturen isoliert, wobei die Erreger in 71% der Fälle in Blut und Galle übereinstimmten. [Goo et al., 2012] Auch in den

Ergebnissen von Leung et al. [Leung et al., 1994] war das Erregerspektrum der Galle- und Blutkulturen in zwei Drittel der Fälle identisch. Tanaka et al.<sup>29</sup> und auch weitere frühere Studien [Leung et al., 2001] [Leung et al., 1994, Brook, 1989, Tanaka et al., 2007] berichten dass *Escherichia coli* bei Patienten mit akuter Cholangitis der vorherrschende Erreger ist. Van den Hazel et al.<sup>10</sup> wiesen nach dass die am häufigsten in der Galle kultivierten Erreger gramnegativ waren wie *Escherichia coli*, grampositiv wie *Enterococcus Spezies* oder Anaerobier wie *Enterobacter Spezies*. Dies wurde von weiteren Autoren bestätigt. [Leung et al., 1994, Nielsen and Justesen, 1976, England and Rosenblatt, 1977, Maddocks et al., 1973, van den Hazel et al., 1994] In 30-80% der Fälle handelte es sich um polymikrobielle Infektionen. [Westphal and Brogard, 1999, Boey and Way, 1980] Anaerobier wurden fast ausschließlich in gemischt-bakteriellen Infekten nachgewiesen, [England and Rosenblatt, 1977] wobei *Bacteroides fragilis* der am häufigsten einzeln isolierte Anaerobier war. [England and Rosenblatt, 1977] Auch *Clostridium Spezies* sind bei der akuten Cholangitis relevant. [Brook, 1989, Tanaka et al., 2007, Goo et al., 2012] Das Vorkommen der Anaerobier bei der akuten Cholangitis wird in der Literatur kontrovers beschrieben. Rerknimitr et al. [Rerknimitr et al., 2002] und Leung et al. [Leung et al., 2001] berichteten von einem geringen Vorkommen der Anaerobier. Wohingegen Brook et al. [Brook, 1989] und einige weitere Autoren [Nielsen and Justesen, 1976] [England and Rosenblatt, 1977] [Shimada et al., 1981] den Anaerobiern eine größere Rolle beim Erregerspektrum der akuten Cholangitis zuschrieben. Auch *Pseudomonas Spezies* und *Proteus Spezies*

wurden relativ häufig bei Patienten mit Cholangitis isoliert. [Tanaka et al., 2007] So hatten Rerknimitr et al. [Rerknimitr et al., 2002] eine Tendenz zu vermehrtem Vorkommen von *Pseudomonas Spezies* bei Patienten ohne biliären Stent festgestellt. [Rerknimitr et al., 2002] Ganderton et al. [Ganderton et al., 1992] hingegen berichteten über ein gesteigertes Vorkommen von *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit biliärer Endoprothese und führten als Erklärung die Entwicklung eines Biofilms auf medizinischem Biomaterial an. Siegman-Igra et al. [Siegman-Igra et al., 1987] hingegen sehen das Vorkommen von *Nonfermentern* im Gallentrakt zumeist als eine Folge einer Kontamination bei endoskopischen Eingriffen. Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass *Pseudomonas aeruginosa* über eine starke Oberflächenanhaftung verfügt und über extrazelluläre polymerische Substanzen, die das Bakterium schützen. [Stickler et al., 1988] Bei Patienten mit akuter Cholangitis und biliärem Stent findet man signifikant häufiger *Enterococcus Spezies* und auch polymikrobielle Infektionen. [Rerknimitr et al., 2002] Sung et al. [Sung et al., 1992b] berichteten, dass biliäre Endoprothesen die bakterielle Kolonisation der Gallenwege erleichtern. Auf dem der Endoprothese aufgelagerten Biofilm stehen Bakterien generell unter einem gewissen Schutz vor mechanischem Stress, Wirtsimmunabwehr und antibiotischer Therapie. [Vuong et al., 2004, Walters et al., 2003, Lieleg et al., 2011]

### 1.7 Therapie: Gallengangdrainage

Die Grundpfeiler der Behandlung der akuten Cholangitis bestehen aus der Wiederherstellung des Gallenabflusses und einer antibiotischen Therapie. Unter den biliär drainierenden Verfahren stellt die endoskopische retrograde Cholangiographie den "Goldstandard" dar. [Nagino et al., 2007] Alternativ ist auch ein perkutan transhepatischer Zugang oder ein offener chirurgischer Eingriff möglich. Eine zügige biliäre Drainage spielt bei der Therapie einer akuten Cholangitis eine entscheidende Rolle, da somit in der Gallenflüssigkeit und im Blut eine schnelle Senkung der Endotoxinkonzentration erreicht werden kann. [Lau et al., 1996] Die Notwendigkeit und Effektivität der biliären Entlastung wird besonders deutlich bei Betrachtung der Mortalitätsrate. Diese lag vor 30-35 Jahren, als es noch nicht regelhaft möglich war eine biliäre Drainage durchzuführen, deutlich höher. [O'Connor et al., 1982, Welch and Donaldson, 1976] Die akute Cholangitis zeigte zu diesem Zeitpunkt unter allein antibiotischer Therapie eine Mortalität von 87% [O'Connor et al., 1982] und im Falle einer eitrigen Cholangitis sogar von bis zu 100%. [Welch and Donaldson, 1976] Es gibt keine randomisierten kontrollierten Studien, welche die rein antibiotische Therapie direkt mit biliär drainierenden Therapien vergleichen. Doch wird in diesem Zusammenhang die therapeutische Wirkung der heute regelhaft durchgeführten biliären Drainage deutlich, da die Mortalitätsrate der akuten Cholangitis aktuell nur noch bei 5% liegt. [Lipsett and Pitt, 2003] Bei vergleichbarer Effektivität in Bezug auf die Gallengangdrainage ist die endoskopische retrograde Cholangiographie (ERC), in Relation zu chirurgischen oder perkutan

transhepatischen Verfahren, mit einer geringeren eingriffsbezogenen Morbidität [Nagino et al., 2007] und Mortalität [Lai et al., 1992, Chijiwa et al., 1995, Siegel et al., 1994] verbunden. Somit ist sie sicherer und zudem durch eine kürzere Krankenhausverweildauer gekennzeichnet [Nagino et al., 2007]. Sugiyama et al. [Sugiyama and Atomi, 1997] beschrieben 1997 in einer nicht randomisiert kontrollierten Studie dass es bei jenen Patienten, die mit einer endoskopischen retrograden Cholangiographie behandelt wurden, neben denen, die eine perkutan transhepatische Cholangiographie erhielten, seltener zu Komplikationen kam (7,8% vs. 13,8%) und zu einer geringeren Mortalität (1,3% vs. 3,4%). Insgesamt ist die diagnostische endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie mit einer Mortalität von 0,2% und einer Morbidität von 3% angegeben. [Loperfido et al., 1998] Die gefürchtetsten Komplikationen sind eine post-ERCP-Pankreatitis und die biliäre Sepsis. [Westphal and Brogard, 1999] Bei der endoskopischen retrograden Cholangiographie wird das Gallengangsystem durch Kontrastmitteleingabe über durchleuchtende Bildgebung darstellbar. Ebenso kann durch eine Cholangio- oder Pankreatikographie eine direkte Einsicht in das Gangsystem erfolgen. Die Gewinnung von Gallenflüssigkeit und/oder Gewebeproben aus dem Inneren der Gallengänge ist somit möglich, und es kann die Durchführung weiterer mikrobiologischer, zytologischer und histologischer Untersuchungen erfolgen. [Neubrand et al., 2000] Hierdurch ist die genaue Lokalisation einer Stenose auszumachen. Dazu können sich erste Hinweise auf die Genese einer Stenose ergeben. Gallensteine können daraufhin mittels eines Dormia-Körbchens oder einem Steinballon entfernt



werden. Ebenso ist die Einlage von Stents oder nasobiliären Sonden möglich. Die erste endoskopische Papillotomie wurde 1974 von Classen und Demling et al. [Classen and Demling, 1974] beschrieben und führte in über 90% der Fälle zum Erfolg. [Freeman et al., 1996] Komplikationen die im Rahmen einer Papillotomie auftreten können liegen bei insgesamt bei 10%. [Freeman et al., 1996] Diese sind vor allem Pankreatitis (0,4-5,2%), Blutungen (1-4%), Cholangitis und ggf. Sepsis (0,1-1%) sowie eine Perforation in das Retroperitoneum (0,1%). [Freeman et al., 1996, Neubrand et al., 2000] Die Gesamtleitlät wird mit 0,2-2% beziffert. [Freeman et al., 1996, Neubrand et al., 2000] Das Auftreten von Komplikationen ist in erster Linie abhängig von der Erfahrung des endoskopierenden Arztes, der zugrundeliegenden Genese, anatomischen Varianzen und der Technik; weniger von dem Alter oder dem Allgemeinzustand des Patienten. [Freeman et al., 1996] Schon die klinische Routine, bei der Durchführung von mehr als einer Papillotomie pro Woche, senkt die Anzahl der Komplikationen. [Freeman et al., 1996] Perkutan transhepatische Cholangiographie kommen in der Regel dann zum Einsatz, wenn die endoskopische Methode aus technischen oder anatomischen Gründen nicht möglich ist oder sich nicht erfolgreich durchführen lässt. [Radeleff et al., 2005, Sugiyama and Atomi, 1997] Ursachen für eine Barriere auf dem Weg vom oralen Zugang bis hin zum Duodenum können Ösophagus-, Duodenal- und Magenkarzinome oder eine Ösophagus-, Magenausgangs- oder Duodenalstenose sein. Weiterhin kann die Papille durch ein juxta-papilläres Divertikel, ein Papillenadenom oder Papillenkarkinom nicht passierbar sein. Auch durch postoperative

Rekonstruktionen wie nach einer Whipple-Operation, einer Magenresektion nach Billroth II oder der Anlage einer biliodigestiven Anastomose wird in der Regel ein perkutan transhepatischer Zugang nötig. Ebenso können Patienten mit intrahepatischen Steinen, die mit einer Verengung des Ductus hepaticus assoziiert sind, mit der Anlage einer perkutan transhepatischen Gallengangdrainage behandelt werden. [Lee and Chung, 1997] Auch über den perkutan transhepatischen Zugang ist die Entnahme von Gallenflüssigkeits- und Gewebeproben für zytologische und mikrobiologische Untersuchungen möglich. Entsprechend ist die direkte Darstellung des Inneren des Gallenganges durch eine perkutan transhepatische Cholangioskopie durchführbar. Und neben den diagnostischen Möglichkeiten kann auch hier therapeutisch gewirkt werden. Darüber hinaus können Stents zur Überbrückung von Stenosen oder Gallengangleckagen eingesetzt werden. Zusätzlich lässt sich über den perkutan transhepatischen Zugang die Gallenflüssigkeit durch die Anlage einer perkutan transhepatischen Cholangiodrainage (PTCD) nach außen ableiten. Somit kann ein bestehender Gallenstau drainiert werden. Als klassische Komplikation des perkutan transhepatischen Zugangs, vor allem bei malignen Stenosen, wird die Blutung ins Gallengangsystem benannt. [Radeleff et al., 2005] Bei weiteren Komplikationen treten in bis zu 4% der Fällen eine Hämobilie auf. Dabei handelt es sich um eine Fistelbildung zwischen Lebergefäßen und Gallengängen. Ebenso können Leberabszesse, Biliome, Hämatome oder Verletzungen der Lunge die Folge sein. Nach heutigem Standard ist die chirurgische Drainage nur bei Versagen des endoskopischen oder perkutan

transhepatischen Vorgehens, sowie wenn dieses als nicht erfolgsversprechend gilt, indiziert. Dies ist zum Beispiel bei einer langgestreckten Choledochusstenose der Fall. Im klinischen Alltag wird sie selten durchgeführt. Eine chirurgische Dekompression war, bevor sich die endoskopischen bzw. perkutan transhepatischen Verfahren etabliert haben, die gängige Methode zur Dekompression des Gallengangsystems. Vor 1974 wurde die akute Dekompression noch bei 88% der Patienten offen chirurgisch durchgeführt. [Saik et al., 1975] Lai et al. [Lai et al., 1992] verglichen 1992 die 30-Tage Mortalität von Patienten mit schwerer akuter Cholangitis, welche mit chirurgischer Dekompression oder endoskopisch behandelt wurden, und belegten die deutlich höhere Mortalität bei den chirurgischen Eingriffen (32% vs. 10%).

### 1.8 Antibiotische Therapie

Zu den maßgeblichen Therapien der akuten Cholangitis zählt neben der biliären Drainage insbesondere die antibiotische Therapie. [Tanaka et al., 2007] Eine frühestmögliche Einleitung der adäquaten antibiotischen Therapie ist dabei mitentscheidend für den klinischen Verlauf. [Kumar et al., 2006] Das Ziel ist die Eindämmung der lokalen Infektion und/oder einer Sepsis, und nicht die Sterilisation der Gallenflüssigkeit. [van den Hazel et al., 1994, Westphal and Brogard, 1999] Sobald die mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse vorliegen, kann von einer empirischen auf eine testgerechte antibiotische Therapie umgestellt werden. Hierbei werden gallengängige Präparate bevorzugt. [Tanaka et al., 2007]

---

Einheitliche standardisierte Leitlinien für die Dauer der Antibiose gibt es nicht. [Westphal and Brogard, 1999] Normalerweise erfolgt die antibiotische Therapie für 7 bis 10 Tage. [Westphal and Brogard, 1999, van den Hazel et al., 1994] Van Lent et al. [van Lent et al., 2002] stellten 2002 fest, dass eine kurzzeitige antibiotische Therapie von 3 Tagen, nach erfolgter adäquater Drainage und rückläufigem Fieber ausreichend sein kann. [van Lent et al., 2002] Tanaka et al. [Tanaka et al., 2007] empfehlen in den Tokio Guidelines von 2007 als Standardtherapie ein Beta-Laktam Antibiotikum mit einem Beta-Laktamase-Hemmer. Alternativ kommen Fluorochinolone oder Cephalosporine der dritten Generation in Kombination mit Metronidazol zum Einsatz. [Tanaka et al., 2007]

## 2 ZIELSETZUNG

Die akute Cholangitis weist derzeit selbst bei optimalen Therapiemöglichkeiten noch eine Mortaliätsrate von bis zu 5% auf. Auch die Resistenzen gegen die antibiotische Therapie der bakteriellen Infektion der Gallengänge haben sich in den letzten 10 Jahren deutlich erhöht. Auf Grund dieser beiden Tatsachen ist es sehr wichtig eine frühzeitige antibiotische Therapie einzuleiten. In der klinischen Routine ist es nicht möglich bei allen an einer Cholangitis erkrankten Patienten Bakterien zu isolieren. Darüber hinaus verursacht die Zeit bis zum Erhalt der Resistenzbestimmungen eine Verzögerung von mehreren Tagen. Somit ist die Kenntnis über das Resistenzverhalten der häufig vorkommenden biliären Erreger essentiell für eine empirische Therapie. Verbreitete Erreger, die mit einer akuten Cholangitis assoziiert sind, umfassen gramnegative Organismen wie *Escherichia coli* und *Klebsiella Spezies*, grampositive mikrobielle Pathogene wie vor allem *Enterococcus Spezies* und *Anaerobier*. Zahlreiche Studien wurden veröffentlicht, die das Bakterienspektrum der Patienten mit akuter Cholangitis beschreiben. Trotzdem besteht eine unzureichende Datenlage im Bezug auf die Differenzierung zwischen Patienten mit oder ohne vorrausgegangenem endoskopischen Eingriff. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass das Keimspektrum der akuten Cholangitis signifikant zwischen Patienten mit biliärer Endoprothese bzw. perkutan transhepatischer Drainage und Patienten mit nativem Gallengangssystem variiert. Deswegen liegt der Fokus dieser vorliegenden Arbeit darauf, die bakteriellen Erreger in einer

Studie mit großer Fallzahl von Cholangitispatienten mit und ohne biliäre Stens bzw. Drainagen zu analysieren.

### 3 MATERIAL UND METHODEN

#### 3.1 Patienten

Zwischen 01.01.1996 und 31.12.2008 wurden 1024 Patienten mit einer akuten Cholangitis in der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität Münchens behandelt. Davon sind 388 Patienten mit 447 Cholangitisepisoden in die vorliegende Studie eingeschlossen worden.

Ursächlich lag bei 206 der Patienten eine maligne Gallengangstenose vor und eine benigne Grunderkrankung bestand bei 154 der Patienten. Bei 28 der Patienten war eine idiopathische Gallengangstenose nachweisbar. Unter den untersuchten Patienten waren 225 Männer und 163 Frauen. Eine Cholangitis trat bei 237 der insgesamt 447 Cholangitisepisoden bei Patienten mit biliärer Endoprothese bzw. perkutan transhepatischer Drainage auf. Dementsprechend kam es zu 210 Cholangitisepisoden bei Patienten mit nativem Gallengangsystem. Diese 388 Patienten wurden darüber hinaus auch in Bezug auf Laborparameter und Erregerspektrum der akuten Cholangitis miteinander verglichen.

#### 3.2 Patientenrekrutierung

Anhand einer endoskopischen Datenbank (Endobase 3), wurden alle erwachsenen (> 17J) Patienten, die vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2008 am Klinikum rechts der Isar eine endoskopische retrograde Cholangiographie

und oder eine perkutan transhepatische Cholangiographie erhielten, erfasst. Anschließend wurde die Indikation für die endoskopische Therapie anhand der Patientenakte erörtert. Darüber hinaus wurden Patientenkurven, mikrobiologische Befunde und Entlassungsbriefe zur Identifikation der Patienten mit akuter Cholangitis genutzt. Auf diese Weise wurden auch noch weitere Daten wie Cholangitisursachen, Begleiterkrankungen, Alter, Geschlecht und Cholestase-Laborwerte dokumentiert. Von den somit 1024 erfassten Patienten erfüllten 388 Patienten mit 447 Cholangitisepisoden die Einschlusskriterien. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns entstand für die Patienten in keiner Hinsicht ein Nachteil oder eine zusätzliche Belastung. Besonders das klinisch-therapeutische Procedere wurde zu keinem Zeitpunkt durch die Studie beeinflusst.

### 3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

- Erhöhte Leber- und Cholestaseparameter ( $\gamma$ -GT, GOT, GPT, Bilirubin, AP)
- Erhöhte Infektparameter (Leukozyten, C-reaktives Protein)
- Positiven Blut- und/oder Gallekulturen

Ausschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

- Alter < 18 Jahre
- Fehlender Nachweis einer positiven Galle- oder Blutkultur
- Nicht primär bakterielle Cholangitis



### 3.4 Statistische Analysen

Quantitative Messungen wurden durch Median und Bereich der beobachteten Werte angegeben sowie qualitative Messungen als relative und absolute Häufigkeiten. Zum Vergleich der Laborwerte der Patienten mit biliärer Endoprothese beziehungsweise Drainage zu den Patienten mit nativem Gallengangsystem setzte man den "Mann-Whitney-U-Test" ein. Dabei kam die Statistik-Software SigmaStat 3,1 zu Einsatz. Die Pathogenese der Gallengangstenose und das Vorkommen von bakteriellen Erregern in Blut und Galle wurden mit dem "exact- $\chi^2$ -test" untersucht. Dazu hat man das Software-Paket StatXact Version 5 verwendet. Alle p-Werte entstammen dem zweiseitigem Test und unterliegen einem Signifikanzniveau von 0,05.

### 3.5 Endpunkte der Studie

Primärer Endpunkt dieser Studie war der Einfluss von biliären Endoprothesen bzw. perkutan transhepatischen Drainagen auf das Keimspektrum bei Patienten mit akuter Cholangitis. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt:

- a) Patienten die zum Zeitpunkt der Cholangitiserkrankung bereits mit einer liegenden Endoprothese bzw. Drainage behandelt waren
- b) Patienten mit nativem Gallengangsystem zum Zeitpunkt der Cholangitiserkrankung

Die sekundären Endpunkte stellen den Einfluss des Alters, der Grunderkrankung, des Geschlechts und der Laborwerte auf das biliäre Keimspektrum dar.

### 3.6 Mikrobiologische Untersuchung

Eine Anlage der Gallekulturen erfolgte unter aeroben und anaeroben Bedingungen auf festen Nährböden (Columbia Schafblut Agar, Schokoladenagar (Kochblutagar), McConkey Agar, Sabouraud-Agar, Schädler anaerobes Agar, Schädler KV anaerobisches Agar) sowie in Anreicherungsboullion (Glukose/Thioglycolat).

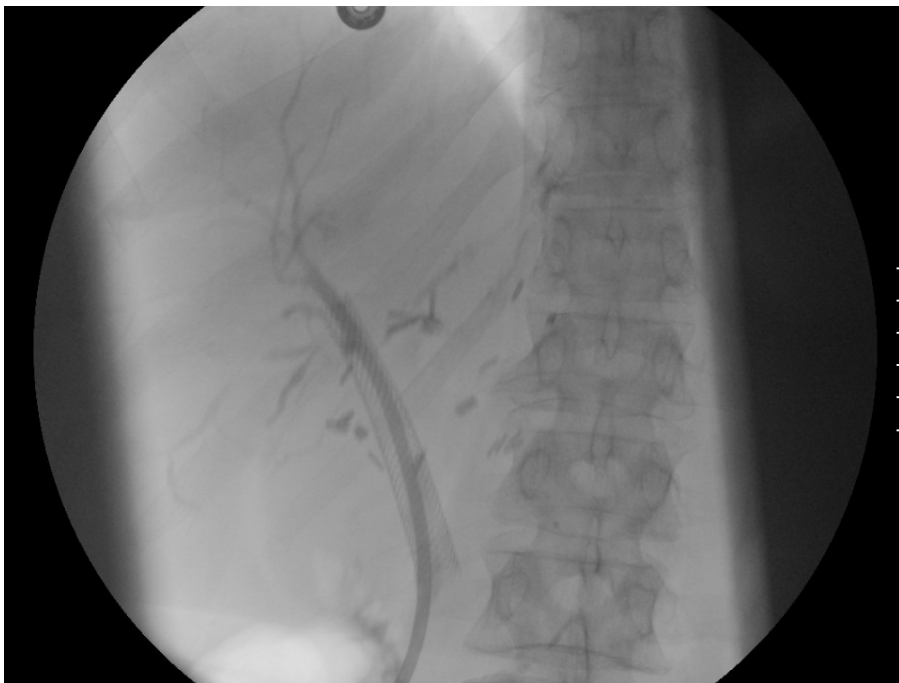
Die Bebrütungsdauer betrug 48 Stunden bei 37°C. Die Erstablesung erfolgte nach 24 Stunden, die Zweitablesung nach 48 Stunden. Die Blutkulturflaschen wurden über 5 Tage bei ebenfalls 37°C mit einem automatisierten Blutkultursystem auf bakterielles Wachstum untersucht (BacTec System, Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland). Nach Ablauf der bis zu 5-tägigen Inkubationszeit wurde jede native Blutkulturflasche unter aeroben (Kochblutagar in 10% Co<sup>2</sup>) und anaeroben (Schädler) Bedingungen subkultiviert. Eine Keimidentifizierung erfolgt mit biochemischen Differenzierungsverfahren ATB, API oder VITEK System (BioMérieux, Nürtingen, Deutschland).

### 3.7 Endoskopische retrograde Cholangio(pankreatiko)graphie (ERC(P))

Primär wurde versucht die Patienten mit gestautem Gallensystem durch eine endoskopische retrograde Cholangiographie mit Gallengangdrainage zu behandeln, da man im klinischen Alltag die endoskopischen vor den perkutan transhepatischen Verfahren bevorzugt. Die endoskopische retrograde Cholangiographie wurde mit einem Endoskop mit Seitblickoptik, dem sogenannten Duodenoskop durchgeführt. Hierfür benutzten wir ein Standard Olympus TFJ 160-R Video-Duodenoskop (Olympus, Hamburg, Germany). Bei erstmaliger endoskopischen retrograden Cholangiographie hat man in der Regel eine Papillotomie durchgeführt. Diese erfolgte unter Zuhilfenahme eines Führungsdrahtes mit einem Olympus Papillotom (Olympus, Germany). Bei dem Nachweis von Gallengangkonkrementen wurden diese mittels Durchzug eines Dormia-Körbchens oder durch einen Steinballon extrahiert. Lag eine Gallengangstenose vor, versuchte man meist bei dem ersten endoskopischen Eingriff, diese über einen Ballon und oder einen Bougie aufzudehnen. Wenn dies gelang, wurde ein möglichst großlumiger Stent (10F; 11,5F) implantiert. War dies nicht möglich, hatte man auf einen kleineren Stent (7F) zurückgegriffen und man strebte durch wiederholte Prozeduren das Einsetzen einer größeren biliären Endoprothese an. Wenn im Rahmen einer Stenose ein Stent eingesetzt worden war, empfahl man nach drei Monaten einen Wechsel um dem Verschluss der biliären Endoprothese vorzubeugen. Ebenso fertigte man nach drei Monaten erneut ein Cholangiogramm an, um den Gallenabfluss darzustellen. Somit konnte die weitere Therapie geplant werden.



**Abbildung 7:** Cholangiogramm [ERC(P)] einer 62-jährigen Patientin mit maligner Gallengangstenose. Die Gallengangdarstellung mit Kontrastmittel zeigt den überwucherten Metallstent in situ.

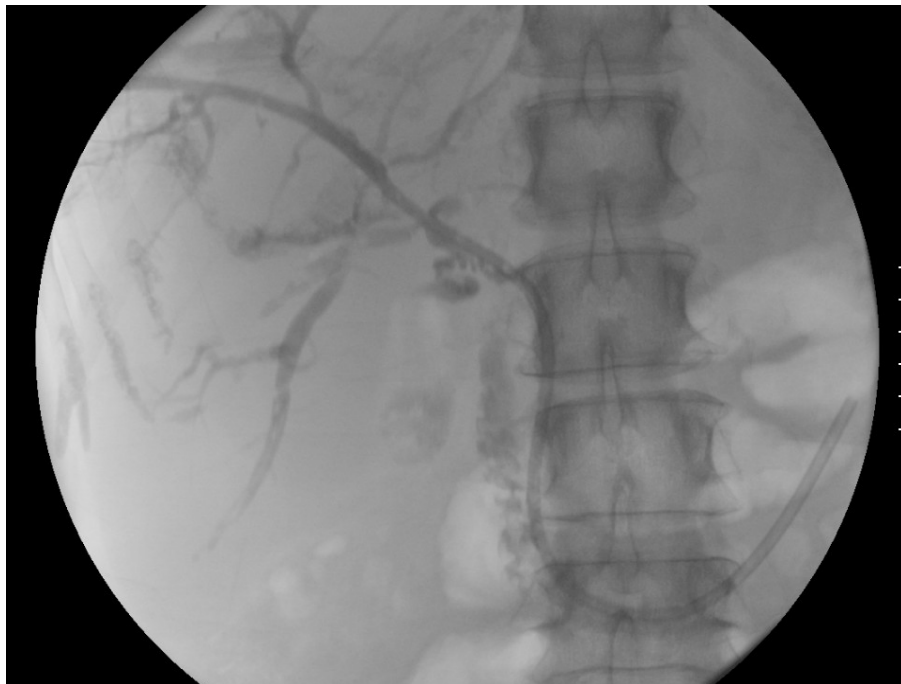


**Abbildung 8:** Cholangiogramm [ERC(P)] der selben Patientin (Abb.7). In den überwucherten Metallstent wurde zusätzlich ein gewinkelter 10cm langer 10F Plastikstent eingelegt.

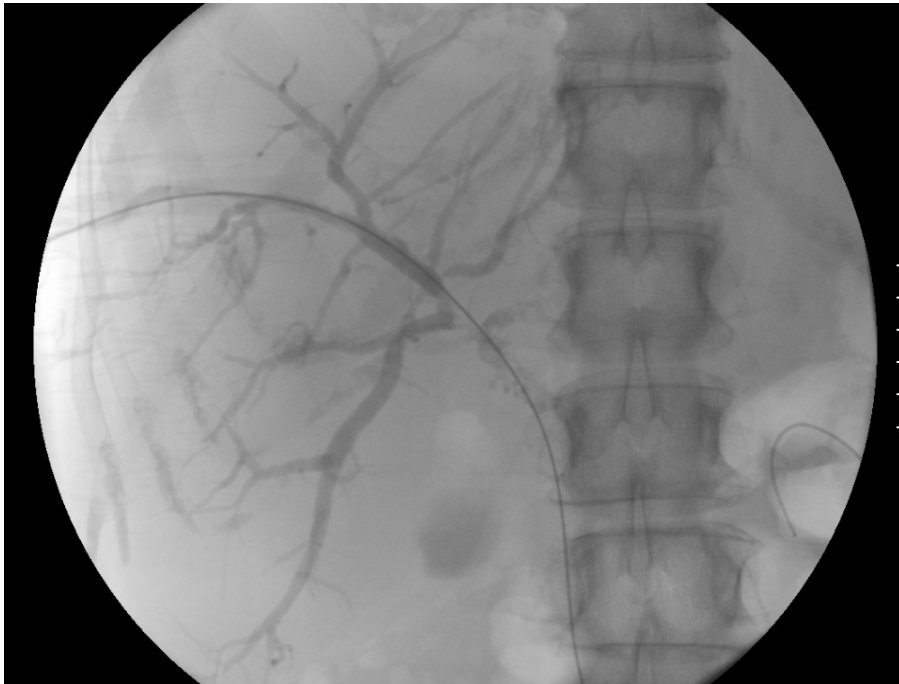
### 3.8 Perkutan transhepatische Cholangiographie mit Drainageanlage (PTC(D))

Die perkutan transhepatische Drainage kam in der Regel dann zum Einsatz, wenn die endoskopische Methode aus technischen oder anatomischen Gründen nicht möglich war, beziehungsweise sich nicht erfolgreich durchführen ließ. Während des perkutan transhepatischen Eingriffes fand eine Sedierung mit Propofol und oder Midazolam statt. Zuerst erfolgte perkutan transhepatisch die Punktion eines Gallengangs mit einer dünnen Chiba Punktionsnadel (Manam Medicine Products, Northbrook, USA). In diese injizierte man Kontrastmittel zur Visualisierung des Gallengangsystems. Vorhandene Steine konnten über diesen Zugang entweder über ein Dormia Körbchen oder einen Steinballon entfernt werden. Unter cholangiographischer Kontrolle wurde ein Führungsdraht in den Gallengang eingebracht und an der Stenose vorbei weiter hinunter bis ins Duodenum oder Jejunum eingeführt. Danach fädelt man am Führungsdraht entlang eine 5F Hülse auf den Draht und folgend konnte der weiche und flexible Führungsdraht durch einen starren ersetzt werden. Es erfolgte eine Dehnung mit steifen Vessel Bougies bis auf ein Durchmesser von 10F woraufhin anschließend sofort eine 8.3F Drainage als Platzhalter eingesetzt wurde. Alle 3 Tagen erfolgten weitere Dilatationen mit Nimura Typ Plastik Bougies bis auf einen angestrebten Durchmesser von 16F. Dann erfolgt die Einlage einer weicheren Plastik-Prothese mit Seitlöchern (Yamakawa-Prothese; Nippon ZEON, Tokyo, Japan and Pflugbeil, Ottobrunn, Germany). Um einem Drainageverschluss vorzubeugen wurde die Yamakawa-Prothese drei Mal

täglich mit Kochsalzlösung durchgespült. Ein Drainagewechsel ist etwa alle 3 Monate vorgesehen. Bei auftretendem Fieber, ansteigenden Entzündungs- oder Cholestasewerten, leckender oder verrutschter Drainage war ein notfallmäßiger Drainagewechsel nötig.



**Abbildung 9:** Cholangiogramm [PTC(D)] einer 61-jährigen Patientin mit hepatisch metastasiertem Mammakarzinom. Darstellung einer liegenden perkutan transhepatischen Gallengangdrainage (10F Yamakawa-Prothese) vor geplantem Wechsel der Drainage.



**Abbildung 10:** Cholangiogramm [PTC(D)] der selben Patientin (Abb. 9). Zunächst erfolgt die Einlage eines Führungsdrahtes zur Sicherung des Trakes. Anschließend wird die Drainage extrahiert und es zeigt sich eine kurzstreckige Stenose im Bereich des Leberhilus.



**Abbildung 11:** Cholangiogramm [PTC(D)] der selben Patientin (Abb. 9). Abschließend erfolgt mit Hilfe eines Führungsdrahtes aus Teflon die erneute Einlage einer 12F-Yamakawa-Drainage zur Überbrückung der hilären Stenose. Der nächste Wechsel sollte in 8-12 Wochen erfolgen.

### 3.9 Probegewinnung

Die Galleprobegewinnung erfolgte meist über einen endoskopischen Zugang. Nach Sondierung des Gallengangsystems und vor Kontrastmittelinjektion wurde ein steriler Standard - ERC - Katheter in den Gallengang eingebracht und Galle in eine sterile 10 ml Spritze aspiriert. War der endoskopische Zugang nicht möglich, nützte man einen perkutan transhepatischen Zugang. Dabei wurde direkt bei Anlage der PTCD über die in das Gallengangsystem eingeführte Punktionsnadel 2-4 ml Galle in eine sterile 10 ml Spritze aspiriert. Danach wurde die perkutan transhepatische biliäre Drainage über Seldinger Technik angelegt. Somit konnte im Falle von auftretendem Fieber (Temperatur > 38,5°C), Schüttelfrost und ansteigenden Infektionsparametern (Leukozyten, C-reaktives Protein) auch über eine bereits liegende perkutan transhepatische Drainage eine Gallenprobe gewonnen werden. Eine zusätzliche Entnahme von Blutkulturen erfolgte bei Fieber (Körpertemperatur > 38,5°C) und oder Schüttelfrost. Unter sterilen Bedingungen wurden 20 ml venöses Blut abgenommen. Anschließend wurde je eine aerobe und eine anaerobe Blutkulturflasche mit 10ml Blut beimpft.



## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Patienten

Insgesamt wurden 1024 Patienten mit akuter Cholangitis identifiziert. 388 der 1024 Patienten mit 447 Cholangitisepisode erfüllten die Einschlusskriterien. Davon traten 237 (53%) der Cholangitisepisoden bei Patienten mit Stent, bzw. perkutan transhepatische Drainage auf und 210 (47%) bei Patienten mit nativem Gallengangsystem (Tabelle 1). Maligne Grunderkrankungen traten bei 206 (53%) Patienten auf und waren für 244 (55%) der Cholangitisepisoden verantwortlich. Es handelte sich dabei um:

- Cholangiozelluläres Karzinom (n=85)
- Pankreaskarzinom (n=63)
- Hepatozelluläres Karzinom (n=2)
- Duodenalkarzinom (n=1)
- Lebermetastasen (n=55) bei:
  - Magenkarzinom (n=22)
  - Kolorektales Karzinom (n=19)
  - Gallenblasenkarzinom (n=12)
  - Ösophaguskarzinom (n=2)

Das mittlere Alter der Patienten mit maligner Grunderkrankung lag bei 66 Jahren. Es waren 129 Männer betroffen und 77 Frauen. 159 dieser Patienten waren bei Erkrankung bereits mit einer biliären Endoprothese, bzw. einer perkutan transhepatischen Drainage behandelt. Durch eine benigne

Grunderkrankung wurde bei 154 (40%) der Patienten eine Cholangitis ausgelöst und somit 173 (39%) der Cholangitisepisoden. Dabei traten folgende Erkrankungen auf:

- Gallensteine (n=89)
- Postoperative Gallengangstenosen nach Cholezystektomie (n=26)
- Biliodigestive Anastomosenstenosen - Stenosen (n=18)
- Primär sklerosierende Cholangitis (n=10)
- Adenome (n=4)
- Chronische Pankreatitis (n=4)
- Caroli-Syndrom (n=1)
- Leberzysten (n=1)
- Sekundär sklerosierende Cholangitis (n=1)

Bei Patienten mit benigner Grunderkrankung lag das mittlere Alter bei 68 Jahren. Es waren 79 Männer betroffen und 75 Frauen. Bei 63 dieser Patienten lag eine biliäre Endoprothese bzw. perkutan transhepatische Drainage bei Erkrankung bereits in situ. Ursächlich für die akute Cholangitis war bei 28 (7%) der Cholangitispatienten eine idiopathische Gallengangstenose. Dies stellte für 30 (7%) der Cholangitisepisoden den Auslöser dar. Das mittlere Alter dieser Gruppe lag bei 69 Jahren und verteilte sich auf 17 Männer und 11 Frauen. 15 Patienten waren bei Therapiebeginn bereits mit einem Stent bzw. einer Drainage biliären behandelt.

Unsere Daten zeigen, dass die für die Cholangitis verantwortliche Grunderkrankung nahezu auf gleiche Weise unter der Patientenanzahl als

auch unter der Anzahl der Cholangitisepisoden verteilt ist. ( 53% vs. 55%; 40% vs. 39%; 7% vs. 7%) ( Tabelle 1)

Insgesamt waren 225 Patienten (58%) männlich und 163 (42%) weiblich.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	Anzahl der Patienten	Anzahl der Cholangitis-Episoden	Patienten mit Stent/Drainage	Patienten mit nativem Gallengangssystem
<b>Maligne Gallengangstenose</b>	<b>206</b>	<b>244</b>	<b>159</b>	<b>85</b>
<b>Geschlecht (m/w)</b>	(129/77)			
<b>Mittleres Alter</b>	66			
Cholangiozelluläres Karzinom	85	118	85	33
Hepatozelluläres Karzinom	2	2	1	1
Pankreaskarzinom	63	67	35	32
Duodenalkarzinom	1	1	1	0
Lebermetastasen				
-Gallenblasenkarzinom	12	12	11	1
-Kolorektales Karzinom	19	20	13	7
-Magenkarzinom	22	22	12	10
-Ösophaguskarzinom	2	2	1	1
<b>Benigne Gallengangstenose</b>	<b>154</b>	<b>173</b>	<b>63</b>	<b>110</b>
<b>Geschlecht (m/w)</b>	(79/75)			
<b>Mittleres Alter</b>	68			
Biliodigestive Anastomosenstenose	18	25	17	8
Chronische Pankreatitis	4	7	5	2
Post Cholezystektomie	26	26	12	14
Leberzysten	1	1	1	0
Adenome	4	6	5	1
Caroli Syndrom	1	3	2	1
Primär sklerosierende Cholangitis	10	11	5	6
Gallensteine	89	93	16	77
<b>Idiopathische Gallengangstenose</b>	<b>28</b>	<b>30</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
<b>Geschlecht (m/w)</b>	(17/11)			
<b>Mittleres Alter</b>	69			
<b>Insgesamt</b>	<b>388</b>	<b>447</b>	<b>237</b>	<b>210</b>

## 4.2 Laborchemische Parameter

Bestimmte Laborwerte der Patienten mit Stent beziehungsweise Drainage und Patienten mit nativem Gallengangsystem wurden miteinander verglichen. Dabei zeigten der Wert der Gamma-Glutamyltransferase (Median: 315 U/l) und der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Median: 43 U/l) sowie die Leukozyten-Anzahl (Median: 10 G/l) keine signifikanten Unterschiede. Jedoch der Bilirubin-Wert (Median: 3,5 mg/dl) variierte signifikant zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,03$ ). (Tabelle 2)

**Tabelle 2:** Laborchemische Charakteristika

Baseline Charakteristika	Mit Stent /Drainage (min/max)	Natives Gallengangsystem (min/max)	p-Wert	Standardwert	Maßeinheit
<b>Anzahl Cholangitisepisoden</b>	237	210			
<b>Bilirubin (Median)</b>	3,5 (0,3-40)	6,0 (0,3-43)	0,03	< 1,2	mg/dl
<b>Gamma-Glutamyl-Transferase (Median)</b>	315 (10-3421)	278 (13-3898)	0,6434	< 39	U/l
<b>GOT (Median)</b>	43 (6,0-427)	54 (7-774)	0,0908	10-35	U/l
<b>Leukozyten (Median)</b>	10 (1,0-42)	9,8 (1,9-36)	0,2978	4-9	G/l

### 4.3 Analyse des Keimspektrums

Es wurden insgesamt 1088 Erreger aus den Blut- und/oder Gallekulturen isoliert. Mit 806 (74%) positiven Kulturen hat man fast drei Viertel aller Erreger ausschließlich aus der Galle gewonnen, 222 (20%) nur aus Blutkulturen und 60 (6%) Pathogene aus beiden (Tabelle 3). Bei Patienten mit biliärer Endoprothese bzw. perkutan transhepatischer Drainage konnten 156 (14%) Erreger in Blutkulturen und 488 (45%) in Gallekulturen isoliert werden. Von den Patienten mit nativem Gallengangsystem wurden 126 (12%) Pathogene in Blutkulturen und 378 (35%) in Gallekulturen nachgewiesen. Etwa die Hälfte der Isolate [n=569; 52%] waren aerobe gramnegative Bakterien, gefolgt von aeroben grampositiven Erregern [n=461; 43%]. *Anaerobier* waren in der Galle mit 5% (n=58) der isolierten Erreger vertreten. Zu den vorherrschenden Stämmen der akuten Cholangitis insgesamt gehörten *Enterococcus Spezies* [n=269; 25%], gefolgt von *Escherichia coli* [n=195; 18%] und *Klebsiella Spezies* [n=153; 14%].

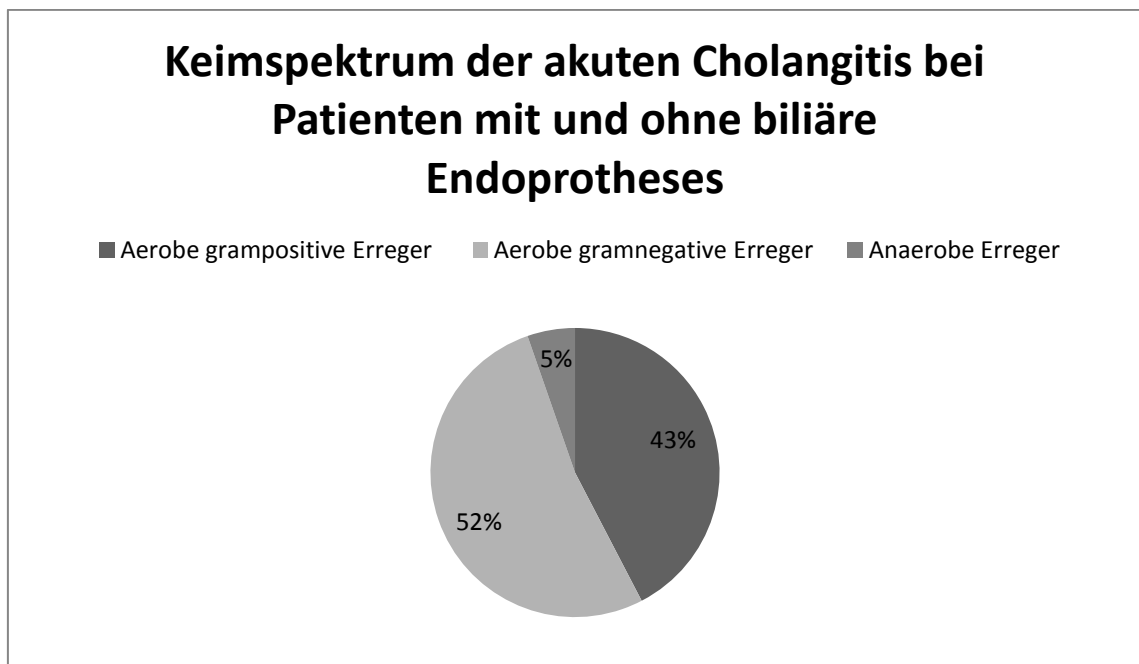
Daneben kamen unter anderem auch *Enterobacter Spezies* [n=56; 5%], *Citrobacter Spezies* [n=42; 4%], *Pseudomonas aeruginosa* [n=47; 4%], *Staphylococcus Spezies* [n=97; 9%], *Streptococcus Spezies* [n=74; 7%] und *Bacteroides Spezies* [n=51; 5%] vor. Selten waren *Proteus Spezies* [n=24; 2%], *Serratia Spezies* [n=12; 1%], *Stenotrophomonas maltophilia* [n=15; 1%] und *Clostridium perfringens* [n=6; 1%] zu finden.

Ausschließlich in positiven Gallekulturen wurden meistens *Enterococcus Spezies* [n=219; 20%], *Klebsiella Spezies* [n=113; 10%] und *Escherichia coli* [n=104; 10%] nachgewiesen. Daneben spielten in den Isolaten aus

Gallenflüssigkeit auch *Staphylococcus Spezies* [n=66; 6%], *Nonfermenter* [n=57; 5%], *Streptococcus Spezies* [n=53; 5%] und anaerobe Organismen [n=52; 5%] eine Rolle als Erreger der akuten Cholangitis.

Bakteriämien allein wurden hauptsächlich von *Escherichia coli* [n=72; 7%] und *Enterococcus Spezies* [n=34; 3%] verursacht. Diese Erreger kamen auch in Gallekulturen deutlich vermehrt vor. Weniger häufig traten Bakteriämien bei *Nonfermentern* [n=9; 1%] und *Anaerobiern* [n=4; 0%] auf, welche zumeist in Gallekulturen isoliert wurden. In Blutkulturen gelang kein Nachweis von *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Achromobacter Spezies*, und *Stenotrophomonas maltophilia*, die nur in Gallekulturen gefunden wurden. Aus sowohl Galle- als auch Blutkulturen isolierte man am häufigsten *Escherichia coli* [n=19; 2%] und *Enterococcus Spezies* [n=16; 2%].

Abbildung 12: Übersicht Erreger



#### 4.3.1 Gramnegative Bakterien

Es wurden 569 (52%) aerobe gramnegative Bakterien isoliert. Dabei fand man 399 (37%) in Gallekulturen, 133 (12%) in Blutkulturen und 37 (3%) in Galle- und Blutkulturen. Es gibt weder in den Galle- noch in den Blutkulturen in der Gesamtheit der *Enterobacteriaceae* und auf der Ebene der einzelnen Erreger-Spezies signifikante Unterschiede in der Verteilung auf Patienten mit biliärer Endoprothese bzw. perkutan transhepatische Drainage oder ohne. *Pseudomonas aeruginosa* (n=47) macht mit 70% den größten Anteil der *Nonfermenter* aus. Das Vorkommen der *Nonfermenter* in den Gallekulturen war bei Patienten mit biliärem Stent bzw. Drainage signifikant höher als bei Patienten mit nativem Gallengangsystem [41(25%) vs. 16(11%); p= 0,001]. Diese auffällige Verteilung war auch auf der Ebene der Spezies reproduzierbar: *Pseudomonas aeruginosa* wurde in Gallekulturen signifikant häufiger von Patienten mit biliärer Endoprothese bzw. perkutan transhepatischer Drainage kultiviert [27(16%) vs. 12(8%); p= 0,027]; ebenso *Stenotrophomonas maltophilia* [12(7%) vs. 3(2%); p= 0,034]. In Blutkulturen dagegen war ein signifikant gehäuftes Vorkommen bei Patienten mit Stent bzw. perkutan transhepatischer Drainage nur bei *Pseudomonas aeruginosa* [8 (7%) vs. 2(2%); p= 0,108] nachgewiesen worden. *Stenotrophomonas maltophilia* konnten in den Blutkulturen nicht kultiviert werden. Weitere, nicht näher differenzierte gramnegative Erreger waren gleichermaßen auf Patienten mit und ohne biliäre Endoprothese bzw. Drainage verteilt, wenn man das Auftreten der Bakterien in den Galle- (9 vs. 8) und in den Blutkulturen (1 vs. 1) analysiert.



#### 4.3.2 Grampositive Bakterien

In den mikrobiologischen Kulturen fanden sich 465 (43%) aerobe grampositive Erreger. Davon 355 (33%) in den Gallekulturen, 85 (8%) in den Blutkulturen, und 21 (2%) in sowohl Galle- als auch Blutkulturen (Tabelle 3). Die *Enterococcus Spezies* [n=269; 25%] wurden unterteilt in *Enterococcus faecium* und in Ampicillin-sensible Stämme, darunter *Enterococcus faecalis* [n=130; 12%], *Enterococcus gallinarum* [n=12; 1%], *Enterococcus casseliflavus* [n=5; 0%], *Enterococcus avium* [n=4; 0%] und *Enterococcus durans* [n=1; 0%]. Bei den Gallekulturen kam es zum vermehrten Vorkommen von *Enterococcus Spezies* bei Patienten mit biliärer Endoprothese bzw. perkutan transhepatischer Drainage [121(74%) vs. 89(60%); p= 0,011]. Auf Ebene der Spezies war das Vorkommen von *Enterococcus faecium* in Gallekulturen signifikant höher bei Cholangitisepisoden mit Stent bzw. Drainage als bei Cholangitisepisoden mit nativem Gallengangsystem [59(36%) vs. 34(23%); p=0,013]. Im Gegensatz hierzu gibt es kaum Unterschiede bei der Anzahl an Ampicillin-sensiblen *Enterococcus Spezies* in den Gallekulturen zwischen den Patienten mit oder ohne biliärer Endoprothese bzw. transhepatische Drainage [72(44%) vs. 55(37%); p= 0,249]. Es gab auch eine Tendenz zum vermehrten Auftreten von Bakteriämien mit *Enterococcus Spezies* bei Patienten mit biliärer Stent bzw. perkutan transhepatischer Drainage [28(25%) vs. 19(19%); p= 0,326]. Auf Ebene der *Staphylococcus Spezies* wurden häufiger koagulase-negative Staphylokokken [n=85; 8%] als *Staphylococcus aureus* [n=12; 1%] isoliert. Bezüglich der Gallekulturen wurden nur marginale Unterschiede in der

Verteilung zwischen den Patienten mit [n=34; 21%] und ohne [n=35; 23%] biliäre Endoprothese bzw. transhepatische Drainage festgestellt. Bakteriämien kamen bei koagulase-negativen Staphylokokken öfter bei Patienten mit Stent bzw. Drainage vor, als bei denen mit nativem Gallengangssystem [18(16%) vs. 8(8%); p= 0.095]. Bei *Staphylococcus aureus* war die Anzahl der Bakteriämien bei Patienten mit und ohne biliäre Endoprothese bzw. perkutan transhepatischer Drainage vergleichbar [3(3%) vs. 2(2%); p= 1]. Unter den Streptokokken konnte die Viridans-Gruppe [n=64; 6%] am häufigsten isoliert werden. Daneben kamen die beta-hämolisierenden Streptokokken n=5; 0%] und *Streptococcus pneumoniae* [n=5; 0%] deutlich spärlicher vor. Diese Erreger wurden in den Gallekulturen signifikant seltener von Patienten mit Endostent bzw. perkutan transhepatischer Drainage nachgewiesen als von Patienten mit nativem Gallengangssystem [22(13%) vs. 32 (21%); p = 0,072]. Besonders die Streptokokken der Viridans Gruppe sind in den Gallekulturen seltener bei Patienten mit Stent bzw. Drainage identifiziert worden [19 (12%) vs. 30 (20%); p= 0,043]. Demgegenüber hat das Vorhandensein einer biliären Endoprothese bzw. perkutan transhepatischen Drainage für das Auftreten einer Bakteriämie mit *Streptococcus Spezies* wenig Einfluss genommen [10 (9%) vs. 11(11%); p= 0.65]. Weitere nicht näher differenzierte grampositive Erreger waren in Bezug auf das Vorkommen in Gallekulturen (8 vs. 9) und als Auslöser von Bakteriämien (2 vs. 2) gleichmäßig auf Patienten mit oder ohne Stent bzw. transhepatische Drainage verteilt.

#### 4.3.3 Anaerobier (5%)

Es wurden 58 *Anaerobier* kultiviert. Davon 52 in Gallekulturen, 4 in Blutkulturen und 2 sowohl in den Galle- als auch in den Blutkulturen (Tabelle 3). *Bacteroides Spezies* [n=51; (88%)] bilden den größten Anteil in dieser Gruppe, gefolgt von *Clostridium perfringens* [n = 6 (10%)]. Ein einzelner *Peptostreptococcus anaerobius* Stamm konnte isoliert werden. Anaerobe Bakterien waren in Galle- und Blutkulturen gleichmäßig auf Patienten mit und ohne biliäre Endoprothese bzw. perkutan transhepatischer Drainage verteilt.

**Tabelle 3** : Keimspektrum der akuten Cholangitis bei Patienten mit biliäre Endoprothese bzw. Drainage oder nativem Gallengangssystem, insgesamt.

Stämme	Insgesamt	Blutkulturen total	Gallekulturen total	Blut - und Gallekulturen total
<b>Cholangitisepisoden</b>	447	-	-	-
<b>Bakterien insgesamt</b>	1088	222	806	60
<b>AEROBE GRAMPOSITIVE ERREGER</b>	<b>461 (43%)</b>	<b>85</b>	<b>355</b>	<b>21</b>
<b>Enterococcus Spezies</b>	<b>269 (25%)</b>	<b>34</b>	<b>219</b>	<b>16</b>
Ampicillin-sensible Enterococcus Spezies°	152 (14%)	21	126	5
Enterococcus faecium	106 (10%)	13	82	11
Andere Enterococcus Spezies	11 (1%)	0	11	0
<b>Staphylococcus Spezies</b>	<b>97 (9%)</b>	<b>28</b>	<b>66</b>	<b>3</b>
Staphylococcus (koagulase negativ)	85 (8%)	23	59	3
Staphylococcus aureus	12 (1%)	5	7	0
<b>Streptococcus Spezies</b>	<b>74 (7%)</b>	<b>19</b>	<b>53</b>	<b>2</b>
Streptococcus Spezies (Viridansgruppe)	64 (6%)	15	47	2
Streptococcus Spezies (beta-hämolisierend)	5 (0%)	1	4	0
Streptococcus pneumoniae	5 (0%)	3	2	0
<b>Andere grampositive Erreger</b>	<b>21 (2%)</b>	<b>4</b>	<b>17</b>	<b>0</b>
<b>AEROBE GRAMNEGATIVE ERREGER</b>	<b>569 (52%)</b>	<b>133</b>	<b>399</b>	<b>37</b>
<b>Enterobacteriaceae</b>	<b>482 (44%)</b>	<b>122</b>	<b>325</b>	<b>35</b>
Escherichia coli	195 (18%)	72	104	19
Klebsiella Spezies	153 (14%)	32	113	8
Enterobacter Spezies	56 (5%)	9	44	3
Citrobacter Spezies	42 (4%)	4	35	3
Serratia Spezies	12 (1%)	2	10	0
Proteus Spezies	24 (2%)	3	19	2
<b>Nonfermenter</b>	<b>68 (6%)</b>	<b>9</b>	<b>57</b>	<b>2</b>
Pseudomonas aeruginosa	47 (4%)	8	37	2
Stenotrophomonas maltophilia	15 (1%)	0	15	0
Achromobacter Spezies	1 (0%)	0	1	0
Acinetobacter Spezies	4 (0%)	1	3	0
Andere Nonfermenter Spezies	1 (0%)	0	1	0
<b>Andere aerobe gramnegative Erreger</b>	<b>19 (2%)</b>	<b>2</b>	<b>17</b>	<b>0</b>
<b>ANAEROBE ERREGER</b>	<b>58 (5%)</b>	<b>4</b>	<b>52</b>	<b>2</b>
Bacteroides Spezies	51 (5%)	4	45	2
Clostridium perfringens	6 (1%)	0	6	0
Peptostreptococcus anaerobius	1 (0%)	0	1	0

\* maximal ein Untergruppenstamm pro Cholangitis wurde bewertet

° Ampicillin-sensible Enterococcus Spezies umfassen: 130 Enterococcus faecalis, 1 Enterococcus durans, 4 Enterococcus avium, 5 Enterococcus casseliflavus und 12 Enterococcus gallinarum.

**Tabelle 4:** Keimspektrum der akuten Cholangitis bei Patienten mit biliärer Endoprothese bzw. Drainage oder nativem Gallengangssystem in Blutkulturen.

Stämme	Insgesamt	Blutkulturen Patienten mit Stent/Drainage	Blutkulturen Patienten mit nativem Gallengangssystem	p - Wert
<b>Cholangitisepisoden</b>	447	113 (-)	100 (-)	-
<b>Bakterien insgesamt</b>	1088	156 (-)	126 (-)	-
<b>AEROBE GRAMPOSITIVE ERREGER</b>	<b>461 (43%)</b>	<b>64 (-)</b>	<b>42 (-)</b>	<b>-</b>
<b>Enterococcus Spezies</b>	<b>269 (25%)</b>	<b>28* (25%)</b>	<b>19* (19%)</b>	<b>0,326*</b>
Ampicillin-sensible Enterococcus Spezies°	152 (14%)	14*[15] (12%)	11 (11%)	0,832*
Enterococcus faecium	106 (10%)	16 (14%)	8 (8%)	0,194*
Andere Enterococcus Spezies	11 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1
<b>Staphylococcus Spezies</b>	<b>97 (9%)</b>	<b>20* (18%)</b>	<b>9* (9%)</b>	<b>0,074*</b>
Staphylococcus (koagulase negativ)	85 (8%)	18 (16%)	8 (8%)	0,095
Staphylococcus aureus	12 (1%)	3 (3%)	2 (2%)	1
<b>Streptococcus Spezies</b>	<b>74 (7%)</b>	<b>10* (9%)</b>	<b>11* (11%)</b>	<b>0,65*</b>
Streptococcus Spezies (Viridansgruppe)	64 (6%)	7 (6%)	10 (10%)	0,324
Streptococcus Spezies (beta-hämolsierend)	5 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1
Streptococcus pneumoniae	5 (0%)	2 (2%)	1 (1%)	1
<b>Andere grampositive Erreger</b>	<b>21 (2%)</b>	<b>2 (-)</b>	<b>2 (-)</b>	<b>-</b>
<b>AEROBE GRAMNEGATIVE ERREGER</b>	<b>569 (52%)</b>	<b>89 (-)</b>	<b>81 (-)</b>	<b>-</b>
<b>Enterobacteriaceae</b>	<b>482 (44%)</b>	<b>70* (62%)</b>	<b>71* (71%)</b>	<b>0,192*</b>
Escherichia coli	195 (18%)	47 (42%)	44 (44%)	0,782
Klebsiella Spezies	153 (14%)	20 (18%)	20 (20%)	0,727
Enterobacter Spezies	56 (5%)	6 (5%)	6 (6%)	1
Citrobacter Spezies	42 (4%)	3 (3%)	4 (4%)	0,709
Serratia Spezies	12 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	1
Proteus Spezies	24 (2%)	3 (3%)	2 (2%)	1
<b>Nonfermenter</b>	<b>68 (6%)</b>	<b>8* (7%)</b>	<b>3* (3%)</b>	<b>0,224*</b>
Pseudomonas aeruginosa	47 (4%)	8 (7%)	2 (2%)	0,108
Stenotrophomonas maltophilia	15 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Achromobacter Spezies	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Acinetobacter Spezies	4 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0,47
Andere Nonfermenter Spezies	1 (0%)	0 (-)	0 (-)	1
<b>Andere aerobe gramnegative Erreger</b>	<b>19 (2%)</b>	<b>1 (-)</b>	<b>1 (-)</b>	<b>-</b>
<b>ANAEROBE ERREGER</b>	<b>58 (5%)</b>	<b>3 (-)</b>	<b>3 (-)</b>	<b>-</b>
Bacteroides Spezies	51 (5%)	3 (3%)	3 (3%)	1
Clostridium perfringens	6 (1%)	0 (-)	0 (-)	1
Peptostreptococcus anaerobius	1 (0%)	0 (-)	0 (-)	1

\* maximal ein Untergruppenstamm pro Cholangitis wurde bewertet

° Ampicillin-sensible Enterococcus Spezies umfassen: 130 Enterococcus faecalis, 1 Enterococcus durans, 4 Enterococcus avium, 5 Enterococcus casseliflavus und 12 Enterococcus gallinarum.

Die p-Werte sind zweiseitig (Exakter Test nach Fischer) und unterliegen einem lokalen Signifikanzniveau von 5%. Wenn das Vorkommen in beiden Gruppen (mit und ohne Stent/Drainage) Null ist, wird der p-Wert auf 1 gesetzt.

**Tabelle 5:** Keimspektrum der akuten Cholangitis bei Patienten mit biliärer Endoprothese bzw. Drainage oder nativem Gallengangsystem in Gallekulturen.

Stämme	Insgesamt	Gallekulturen Patienten mit Stent/ Drainage	Gallekulturen Patienten mit nativem Gallengangsystem	P - Wert
<b>Cholangitisepisoden</b>	447	164 (-)	149 (-)	-
<b>Bakterien insgesamt</b>	1088	488 (-)	378 (-)	-
<b>AEROBE GRAMPOSITIVE ERREGER</b>	<b>461 (43%)</b>	<b>207 (-)</b>	<b>169 (-)</b>	<b>-</b>
<b>Enterococcus Spezies</b>	<b>269 (25%)</b>	<b>121* (74%)</b>	<b>89* (60%)</b>	<b>0,011*</b>
Ampicillin-sensible Enterococcus Spezies <sup>°</sup>	152 (14%)	72*[76] (44%)	55 (37%)	0,249*
Enterococcus faecium	106 (10%)	59 (36%)	34 (23%)	0,013
Andere Enterococcus Spezies	11 (1%)	8 (5%)	3 (2%)	0,224
<b>Staphylococcus Spezies</b>	<b>97 (9%)</b>	<b>34* (21%)</b>	<b>35* (23%)</b>	<b>0,587*</b>
Staphylococcus (koagulase negativ)	85 (8%)	30 (18%)	32 (21%)	0,57
Staphylococcus aureus	12 (1%)	4 (2%)	3 (2%)	1
<b>Streptococcus Spezies</b>	<b>74 (7%)</b>	<b>22* (13%)</b>	<b>32* (21%)</b>	<b>0,072*</b>
Streptococcus Spezies (Viridansgruppe)	64 (6%)	19 (12%)	30 (20%)	0,043
Streptococcus Spezies (beta-hämolysierend)	5 (0%)	3 (2%)	1 (1%)	0,624
Streptococcus pneumoniae	5 (0%)	0 (0%)	2 (1%)	0,226
<b>Andere grampositive Erreger</b>	<b>21 (2%)</b>	<b>8 (-)</b>	<b>9 (-)</b>	<b>-</b>
<b>AEROBE GRAMNEGATIVE ERREGER</b>	<b>569 (52%)</b>	<b>252 (-)</b>	<b>184 (-)</b>	<b>-</b>
<b>Enterobacteriaceae</b>	<b>482 (44%)</b>	<b>128* (78%)</b>	<b>110* (74%)</b>	<b>0,427*</b>
Escherichia coli	195 (18%)	64 (39%)	59 (40%)	1
Klebsiella Spezies	153 (14%)	65 (40%)	56 (38%)	0,729
Enterobacter Spezies	56 (5%)	29 (18%)	18 (12%)	0,205
Citrobacter Spezies	42 (4%)	23 (14%)	15 (10%)	0,304
Serratia Spezies	12 (1%)	6 (4%)	4 (3%)	0,753
Proteus Spezies	24 (2%)	14 (9%)	7 (5%)	0,258
<b>Nonfermenter</b>	<b>68 (6%)</b>	<b>41* (25%)</b>	<b>16* (11%)</b>	<b>0,001*</b>
Pseudomonas aeruginosa	47 (4%)	27 (16%)	12 (8%)	0,027
Stenotrophomonas maltophilia	15 (1%)	12 (7%)	3 (2%)	0,034
Achromobacter Spezies	1 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1
Acinetobacter Spezies	4 (0%)	2 (1%)	1 (1%)	1
Andere Nonfermenter Spezies	1 (0%)	0 (-)	1 (1%)	0,476
<b>Andere aerobe gramnegative Erreger</b>	<b>19 (2%)</b>	<b>9 (-)</b>	<b>8 (-)</b>	<b>-</b>
<b>ANAEROBE ERREGER</b>	<b>58 (5%)</b>	<b>29 (-)</b>	<b>25 (-)</b>	<b>-</b>
Bacteroides Spezies	51 (5%)	27 (16%)	20 (13%)	0,527
Clostridium perfringens	6 (1%)	2 (1%)	4 (3%)	0,429
Peptostreptococcus anaerobius	1 (0%)	0 (-)	1 (1%)	0,476

\* maximal ein Untergruppenstamm pro Cholangitis wurde bewertet

° Ampicillin-sensible Enterococcus Spezies umfassen: 130 Enterococcus faecalis, 1 Enterococcus durans, 4 Enterococcus avium, 5 Enterococcus casseliflavus und 12 Enterococcus gallinarum.

Die p-Werte sind zweiseitig (Exakter Test nach Fischer) und unterliegen einem lokalen Signifikanzniveau von 5%. Wenn das Vorkommen in beiden Gruppen (mit und ohne Stent/Drainage) Null ist, wird der p-Wert auf 1 gesetzt.

**Tabelle 6:** Zusammenfassung der größten Unterschiede im nachgewiesenen Bakterienspektrum (Gallekulturen) zwischen Cholangitisepisoden mit biliärer Endoprothese bzw. Drainage und bei nativem Gallengangsystem

Bakterien Spezies pro Cholangitisepisode	Cholangitisepisoden mit Stent/ Drainage in absoluten Zahlen (%)	Cholangitisepisoden bei nativem Gallengangsystem in absoluten Zahlen (%)	P-Wert
<b><u>Anzahl der Cholangitisepisoden</u></b>	<u>164</u>	<u>149</u>	-
<b><u>Nonfermenter</u></b>	<b>41 (25)</b>	<b>16 (11)</b>	<b>0,001</b>
Pseudomonas aeruginosa	27 (16)	12 (8)	0,027
Stenotrophomonas maltophilia	12 (7)	3 (2)	0,034
<b><u>Enterococcus Spezies</u></b>	<b>121 (74)</b>	<b>89 (60)</b>	<b>0,011</b>
Enterococcus faecium	59 (36)	34 (23)	0,013
<b><u>Streptococcus Spezies</u></b>	<b>22 (13)</b>	<b>32 (21)</b>	<b>n.s.</b>
Streptokokken der Viridansgruppe	19 (12)	30 (20)	0.043

( n.s. : nicht signifikant)

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Isolierung von Erregern

Die akute Cholangitis ist eine schwere Erkrankung. Selbst unter optimalen Therapiemöglichkeiten weist sie aktuell noch eine Mortalität von bis zu 5% auf. [Lipsett and Pitt, 2003] Ihr Manifestationsspektrum reicht von einer lokalen biliären Infektion bis hin zur Sepsis mit Multiorganversagen. [Tanaka et al., 2007] Dabei handelt es sich um eine Infektion die durch ein umfangreiches Bakterienspektrum ausgelöst werden kann. Ursächlich besteht eine Obstruktion der Gallenwege, welche in einem erhöhtem intrabiliären Druck mit cholangiovenösem Reflux und Bakteriämie resultiert. [van den Hazel et al., 1994]

Grundpfeiler der Therapie sind die rasche endoskopische bzw. perkutan transhepatische Dekompression sowie die Einleitung einer adäquaten antibiotischen Therapie. [Westphal and Brogard, 1999] Die antibiotische Therapie sollte so früh wie möglich initiiert werden. Kumar et al. [Kumar et al., 2006] beobachteten in einer multizentrischen Studie dass die Veranlassung einer effektiven antibiotischen Therapie innerhalb der ersten Stunde nach dem Einsetzen einer Hypertonie mit einer Überlebensrate von 79,9% verbunden ist. Im Gegensatz dazu steht dass inadäquates antimikrobielles Management innerhalb der ersten 6 Stunden nach Einsetzen eines septischen Schockes das durchschnittliche Überleben je Stunde um 7,6% sinken lässt. Jedoch bereiten die mikrobiologischen Untersuchungen von Blut- oder Gallekulturen eine Prolongation von



mindestens 24-48 Stunden. Da eine solche Verzögerung in der klinischen Routine nicht zu verantworten ist wird die empirische antimikrobielle Therapie vor Eintreffen der positiven Kulturbefunde verabreicht. Munson et al. [Munson et al., 2003] analysierten die antibiotische Therapie von klinisch signifikanten Bakteriämien um den Einfluss von mikrobiologischen Laborbefunden auf das antimikrobielle Management zu evaluieren und stellte fest dass die meisten antibiotischen Behandlungen empirisch zu dem Zeitpunkt der Blutabnahme veranlasst wurden. Aus diesem Grund ist das Wissen über das bakterielle Spektrum und das Resistenzmuster gegenüber der antimikrobiellen Wirkstoffe essentiell für die empirische Therapie. Zusätzlich kann auch die Sensitivität einer kulturbasierten Nachweismethode von mehreren Faktoren beeinflusst werden. Für die Abnahme von Blutkulturen gibt es bestimmte Richtlinien. Bei der Wahl einer falschen Methode zur Gewinnung von Blutproben kann es schnell zu Verfälschungen der Ergebnisse kommen. Die Venenpunktur ist die Methode der Wahl zur Abnahme von Blutkulturen [Weinstein, 1996]. Die Arbeitsgruppe von Byrnes et al. [Bryant and Strand, 1987] zeigte dass es signifikant vermehrt zu Kontamination der Kulturen kommt wenn die Blutabnahme über einen bereits liegenden venösen Katheter erfolgt. Darüber hinaus haben Washington et al. [Washington and Ilstrup, 1986] festgestellt dass es besonders wichtig ist die adäquate Menge an Blut zu kultivieren. Es sollten mindestens 10 ml sein, idealerweise 20-30ml. Gonsalves et al. [Gonsalves et al., 2009] hatten in ihrer Studie sogar eine höhere Rate an Kontaminationen für Blutkulturen von unzureichendem Volumen belegt. Towns et al. [Towns et al., 2010] benannten die

Probengewinnung unter laufender antibiotischer Therapie als einen Faktor der die Aussagekraft der Blutkulturen deutlich einschränkt. Um in den Kulturen aerobe und anaerobe Bakterien zu erfassen müssen die unterschiedlichen Bedürfnisse der Erreger berücksichtigt werden. Nielsen et al. [Nielsen and Justesen, 1976] machten darauf aufmerksam, dass es für das Wachstum von Anaerobiern besonders wichtig ist, mit speziellen Systemen eine sauerstofffreie Atmosphäre zu schaffen sowie einen schnellstmöglichen Transport der Proben ins Labor anzustreben. Dies schränkt die Aussagekraft der mikrobiologischen Untersuchungen ein, da trotz negativer Kulturen Bakterien vorhanden sein können. In der Literatur wird beschrieben dass krankheitsverursachende Erreger aus Gallekulturen mit einer Wahrscheinlichkeit von 53% bis 100% zu isolieren sind. [Kaya et al., 2012] [Goo et al., 2012, Bae et al., 2008] Demgegenüber ist eine Bakteriämie bei Cholangitispatienten in anderen Studien mit einer Wahrscheinlichkeit von 21% bis 71% nachweisbar. [Saik et al., 1975, Goo et al., 2012, Rerknimitr et al., 2002, Sugiyama and Atomi, 1997, Boey and Way, 1980, Thompson et al., 1982, Lau et al., 1991] Diese starken Schwankungen bei den Nachweisen von Blut- und Gallekulturen sind möglicherweise auch auf die Anzahl der abgenommenen Blut- bzw. Gallekulturen zurückzuführen. Ebenso bestätigte Weinstein et al [Weinstein, 1996] dass die zugrundeliegende infektiöse Grunderkrankung für den Nachweis von Bakterien in Blutkulturen eine entscheidende Rolle spielt. So zeigte die Arbeitsgruppe von Weinstein dass bei der infektiösen Endokarditis nach 5 Tagen Inkubationszeit der Nachweis von Bakterien im Blut zu 99,5% gelingt.

Dies steht wahrscheinlich mit der bei einer infektiösen Endokarditis erhöhten Erregerzahl im Blut im Zusammenhang. Washington et al. [Washington, 1975] berichteten, dass die Nachweiswahrscheinlichkeit mit der Anzahl der nacheinander entnommenen Blutkulturen steigt. Bei dieser Studie wurde die infektiöse Endokarditis als Erregerquelle von vorne herein ausgeschlossen. In der ersten Abnahme von Blutkulturen bestätigten sich 64 (80%) der 80 Bakteriämien. In den ersten beiden Blutkulturen wurden dann 70 (88%) von 80 Bakteriämien erfasst und in drei Blutkulturen wurden schließlich 79 (99%) von 80 Bakteriämien nachgewiesen. Washington et al. empfehlen somit die Abnahme von drei Blutkulturen in Folge. In der Studie von Weinstein et al. [Weinstein, 1996] werden hingegen schon zwei Blutkulturen als ausreichend bezeichnet. Die Arbeitsgruppe von Weinstein beschrieb in einer ersten Blutkultur den Nachweis von 257 (91%) von 282 Bakteriämien und bereits in einer zweiten Blutkultur den Nachweis von 281 (>99%) der 282 Bakteriämien. Laut Li et al. [Li et al., 1994] hat es keinen Einfluss auf die Ergebnisse ob die Blutkulturen innerhalb eines 24-Stunden Intervalls simultan oder mit einigen Stunden Abstand entnommen wurden. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns in der vorliegenden Arbeit wurde die Abnahme von Blut- und Gallekulturen nicht standardisiert durchgeführt. Zum Beispiel sind am Wochenende oder auf nachts verzögerte Transportzeiten zum Labor nicht auszuschließen. Ebenso ist im Verlauf von 15 Jahren mit einer uneinheitlichen Bearbeitung der mikrobiologischen Proben zu rechnen. Zusammenfassend ist eine Aussage bezüglich der

Sensitivität von Blut- und Gallekulturen bei Patienten mit Cholangitis nicht möglich.

Damit die empirische antibiotische Therapie so gezielt wie möglich an die bei dem jeweiligen Patienten zu erwartenden Erreger angepasst werden kann, ist es von großer Wichtigkeit diese einzugrenzen. Auf der einen Seite existiert eine Vielzahl an Studien, welche das Bakterienspektrum der akuten Cholangitis beschreiben. Auf der anderen Seite herrscht allerdings ein Mangel an Studien, die zwischen Patienten mit und ohne vorausgegangenem endoskopischen Eingriff differenzieren. Wir haben es uns in der vorliegenden Arbeit zum Ziel gesetzt, in einem großen Kollektiv von Cholangitispatienten mit und ohne biliäre Drainage die verschiedenen Bakterienspektren eingehend zu analysieren. Dabei haben sich signifikante Unterschiede im Auftreten der Erreger bei Patienten mit Stent bzw. perkutan transhepatischer Drainage und Patienten mit nativem Gallengangsystem gezeigt. Die Berücksichtigung solcher Erkenntnisse kann eine noch genauere Therapie ermöglichen.

## 5.2 Keimspektrum bei Patienten mit Cholangitis

Die akute Cholangitis wird meist durch gramnegative Bakterien, vor allem *Escherichia coli*, *Klebsiella Spezies* und *Enterococcus Spezies* ausgelöst. [Leung et al., 1994, Hanau and Steigbigel, 1995, van den Hazel et al., 1994, Nielsen and Justesen, 1976, England and Rosenblatt, 1977, Maddocks et al., 1973] Bei unserer Studie wurden ebenfalls bei Patienten mit akuter Cholangitis mit 52% (n=569) größtenteils aerobe gramnegative Erreger

isoliert. In früheren Studien wurde berichtet, dass *Escherichia coli* als vorherrschender Mikroorganismus bei akuter Cholangitis isoliert wurde. [Leung et al., 1994, Leung et al., 2001, Brook, 1989] In Kontrast dazu stellten sich bei unseren Untersuchungen *Enterococcus Spezies* [n=269; 25%] gefolgt von *Escherichia coli* [n=195; 18%] und *Klebsiella Spezies* [n=153; 14%] als die häufigsten die akute Cholangitis auslösenden Bakterien heraus. In den Gallekulturen werden größtenteils (73%-79%) polymikrobielle Infektionen nachgewiesen. [Kuo et al., 1995] [Leung et al., 1994] Salvador et al. [Salvador et al., 2011] zeigten dass gramnegative Erreger am häufigsten in Gallekulturen bei Patienten mit (94%) und ohne Cholangitis (95%) vorkamen. *Escherichia coli* [Salvador et al., 2011, Negm et al., 2010, Lorenz et al., 1998] gefolgt von *Klebsiella Spezies*, *Enterococcus Spezies* und *Enterobacter Spezies* werden in der Galle am häufigsten isoliert. [van den Hazel et al., 1994, Leung et al., 1994, Nielsen and Justesen, 1976, England and Rosenblatt, 1977, Maddocks et al., 1973] In unseren Analysen zeigten sich jedoch *Enterococcus Spezies* als dominierende Erreger, gefolgt von *Klebsiella Spezies* und dann erst *Escherichia coli*. Dieses gesteigerte Vorkommen von *Enterococcus Spezies* könnte durch unsere hohe Proportion an Cholangitisepisoden bei vorhandener biliärer Endoprothese bzw. perkutan transhepatischer Drainage erklärbar sein. Bakteriämien werden in 82% [Goo et al., 2012] bis 87% [Kuo et al., 1995] der Fälle durch nur einen Keim verursacht. Meistens handelt es sich dabei um gramnegative Stäbchen wobei *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* am häufigsten isoliert werden. [Melzer et al., 2007]

[van Lent et al., 2002] [Goo et al., 2012] Auch in unseren Analysen war *Escherichia coli* der vorherrschende Keim, gefolgt von *Enterococcus Spezies* wohingegen *Klebsiella Spezies* an dritter Stelle stand.

### 5.3 Gramnegative Erreger

*Enterobacteriaceae* waren die am häufigsten isolierten Bakterien. 482 (44%) von 1088 nachgewiesenen Bakterien gehörten zur Gruppe der *Enterobacteriaceae*. Ein signifikanter Unterschied auf Speziesebene konnte zwischen Patienten mit und ohne biliäre Endoprothese bzw. Drainage nicht gefunden werden. *Escherichia coli* war bei Patienten mit Stent bzw. perkutan transhepatischer Drainage in 64 Gallekulturen zu finden und auch bei Patienten mit nativem Gallengangsystem in 59 der Gallekulturen [64(39%) vs. 59(40%);  $p=1$ ]. Auch in den Blutkulturen gab es übereinstimmende Resultate bezüglich des Nachweises von *Escherichia coli* bei Patienten mit biliärer Endoprothese bzw. perkutan transhepatischer Drainage oder nativem Gallengangsystem [47(42%) vs. 44(44%);  $p=0,782$ ]. Ebenso ähnlich war das Vorkommen von *Klebsiella Spezies* in den Gallekulturen [65(40%) vs. 56(38%);  $p=0,729$ ] und den Blutkulturen [20(18%) vs. 20(20%);  $p=0,727$ ] bei Patienten mit Stent bzw. Drainage und nativem Gallengangsystem.

Bezogen auf die nicht fermentierenden gramnegativen Bakterien wurden folgende Besonderheiten beobachtet. *Nonfermenter* waren größten Teils ausschließlich [n=57; 5%] in den Gallekulturen zu finden. Ebenso kam es zu signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Endoprothese bzw.

perkutan transhepatischer Drainage und nativem Gallengangsystem. Das Vorkommen der *Nonfermenter* in den Gallekulturen der Patienten mit Stent bzw. Drainage war signifikant häufiger als bei Patienten mit nativem Gallengangsystem [41 (25%) vs. 16(11%);  $p = 0,001$ ]. Diese ungleiche Verteilung war auch auf dem Level der Spezies reproduzierbar. *Pseudomonas aeruginosa* wurde in den Gallekulturen in signifikant größerer Menge von Patienten mit biliärer Endoprothese bzw. Drainage isoliert, als von Patienten mit nativem Gallengangsystem [27 (16%) vs. 12 (8%);  $p = 0,027$ ]. Genauso verhielt es sich auch mit *Stenotrophomonas maltophilia* [12 (7%) vs. 3 (2%);  $p = 0,034$ ]. Dies bestätigten auch die Ergebnisse von Bornman et al. [Bornman et al., 2003] die beschrieben dass *Pseudomonas aeruginosa* sich häufiger [Gorshkova et al., 1987] bei Patienten nach biliärer Operation oder nicht operativer Intervention (endoskopisch/radiologisch) des Gallengangsystems [Bornman et al., 2003] und ebenso vermehrt bei Patienten mit biliärer Endoprothese nachweisen lässt. [Bornman et al., 2003, Gorshkova et al., 1987] Im Gegensatz dazu berichteten Rerknimitr et al. [Rerknimitr et al., 2002] von einer Tendenz hin zu einer höheren Rate an *Pseudomonas Spezies* den bei Patienten ohne biliäre Drainage. Die klinische Relevanz von *Nonfermentern* bei Patienten mit Cholangitis wird kontrovers diskutiert. Siegman-Igra et al. [Siegman-Igra et al., 1987] bezeichnen die Isolation von *Nonfermentern* aus dem Gallengang als ein Ereignis, das normalerweise auf die Kontamination während des endoskopischen Eingriffes zurückzuführen ist. [Siegman-Igra et al., 1987] Jedoch erklärt diese Behauptung [Siegman Igra et al., 1987] nicht

den Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in insgesamt 10 Blutkulturen in der vorliegenden Studie. Die größere Anzahl von *Pseudomonas aeruginosa* Isolaten ist möglicherweise mit einer Biofilmbildung auf der Stentoberfläche zu begründen. Ein solcher Biofilm besteht aus extrazellulären polymerischen Substanzen (Polysaccharide, Proteine, Lipide und Aminosäuren) und entsteht, wenn sich Bakterien an die Oberfläche anhaften. Besonders *Pseudomonas aeruginosa* sind bekannt für ihre Fähigkeit, an Oberflächen zu verweilen; darüber hinaus auch für die Produktion von extrazellulären polymerischen Substanzen. [Stickler et al., 1988] Allerdings sind Bakterien in Biofilmen geschützt gegen mechanischen Stress, Wirtsimmunabwehr und Antibiotika. [Vuong et al., 2004, Walters et al., 2003, Lieleg et al., 2011] Ein solcher Wandel des bakteriellen Spektrums ist vielfach bei Harnwegsinfektionen dokumentiert. Naber et al. [Naber et al., 2008] analysierten das Erregerspektrums bei 2927 weiblichen Patienten mit unkomplizierter Zystitis. Am häufigsten wurde *Escherichia coli* (76,7%) nachgewiesen, gefolgt von *Enterococcus Spezies* (4,1%), *Staphylococcus saprophyticus* (3,6%), *Klebsiella pneumoniae* (3,5%) und *Proteus mirabilis* (3,4%). Nonfermenter wie *Pseudomonas aeruginosa* (0,2%) traten kaum auf. Macleod et al. [Macleod and Stickler, 2007] hingegen untersuchten das Vorkommen von Bakterienstämmen in den Biofilmen von 106 Harnwegskatethern. Die vorherrschenden Stämme waren *Pseudomonas aeruginosa* (35,9%), *Enterococcus faecalis* (34%) und *Escherichia coli* (31,1%).



#### 5.4 Grampositive Erreger

Unter den grampositiven Bakterien waren *Enterococcus Spezies* die am meist nachgewiesenen Erreger. Andere Autoren hingegen beschreiben *Enterococcus Spezies* nur als zweit-, dritthäufigste, oder auch noch seltener auftretende Erreger. [van den Hazel et al., 1994, Leung et al., 1994, Nielsen and Justesen, 1976, England and Rosenblatt, 1977, Maddocks et al., 1973] Diese hohe Rate an *Enterococcus Spezies* könnte auf den hohen Anteil an Cholangitisepisoden mit Endoprothese beziehungsweise Drainage zurückzuführen sein. Von 447 Cholangitisepisoden waren 237 der Patienten bei Krankheitsbeginn mit einer biliären Drainage versorgt. *Enterococcus Spezies* wurden signifikant häufiger aus den Gallekulturen der Cholangitisepisoden mit biliärem Stent bzw. perkutan transhepatischer Drainage als bei den Cholangitisepisoden bei nativem Gallengangsystem isoliert [p = 0,011]. Ebenso auf der Ebene der Spezies wurde zum Beispiel *Enterococcus faecium* in Gallekulturen häufiger von Patienten mit biliärer Endoprothese bzw. Drainage isoliert [p = 0,013]. Rerknimitr et al. [Rerknimitr et al., 2002] beobachteten übereinstimmend mit unseren Ergebnissen ebenfalls einen signifikant größeren Anteil an *Enterococcus Spezies* bei Patienten mit Stent. Ein weiteres Erklärungsmodell wäre der in der Studie von Leung et al. [Leung et al., 1998] bei Patienten mit liegendem Plastikstent beschriebene synergetische Effekt zwischen grampositiven *Enterococcus Spezies* und gramnegativen *Escherichia coli*. Dieser besagt, dass durch die Besiedelung eines Plastikstents mit *Escherichia coli* eine Oberflächentransformation stattfindet. Auf dem veränderten Biofilm können

sich *Enterococcus Spezies* leichter anheften, vermehren und anschließend diese Transformation der Oberfläche auch selbst aufrecht erhalten. Grampositive Erreger waren größtenteils [355(77%) von 461(100%)] nur aus den Gallekulturen isoliert. Somit war der Nachweis der grampositiven Erreger in ausschließlich Blutkulturen [85(18%) von 461(100%)] deutlich geringer verglichen mit den Nachweisraten von gramnegativen Erregern. Auch die Forschungsergebnisse von Goo et al. [Goo et al., 2012] zeigten übereinstimmend mit unseren Resultaten dass nur circa 24% der Bakteriämien durch grampositive Bakterien ausgelöst wurden. Im Gegensatz dazu zeigte die Arbeitsgruppe Melzer et al. [Melzer et al., 2007] dass in deren Studie nur drei (5%) der 58 Bakteriämien durch grampositive Organismen verursacht wurden. Obwohl die Virulenz der *Enterococcus Spezies* für Patienten mit akuter Cholangitis kontrovers diskutiert wird, zeigen unsere Daten dass *Enterococcus Spezies* nach *Escherichia coli* der zweit häufigste Erreger bei Patienten mit identifizierter Bakteriämie ist. Deshalb erscheint die empirische antibiotische Behandlung mit (Acyl-) Aminopenicillinen oder Carbapenemen anstelle der Cephalosporine als sinnvoll für Patienten mit Endoprothese bzw. perkutan transhepatischer Drainage. Tritt trotz einer erfolgten suffizienten biliären Drainage, Fieber über 48 Stunden hinaus auf, sollte sicherheitshalber zusätzlich die Verabreichung von Vancomycin oder Linezolid erfolgen um Beta-Lactam resistente *Enterococcus Spezies* abzudecken.

## 5.5 Anaerobier

Fünf Prozent der isolierten Bakterien gehörten zur Gruppe der anaeroben Mikroorganismen. *Bacteroides Spezies* und *Clostridium perfringens* waren die beiden vorherrschenden *Anaerobier*. Vergleichbare Beobachtungen machten auch Rerknimitr et al. [Rerknimitr et al., 2002] die anaerobe Erreger in weniger als 5% der Gallekulturen nachweisen konnten. Leung et al. [Leung et al., 2001] isolierte anaerobe Bakterien sogar nur in 1% der untersuchten Kulturen aus Gallensludge. Die Studie von Book et al. [Brook, 1989] hingegen kam zu Ergebnissen die von unseren deutlich abweichen. Es wurde in 60 (49%) von 123 Galleproben eine polymikrobielle Flora nachgewiesen, in der anaeroben Pathogene in Kombination mit entweder fakultativen oder aeroben Mikroorganismen vorkamen. Auch die Arbeitsgruppe von Shimada et al. [Shimada et al., 1981] isolierten in 15 (65%) von 23 Gallekulturen von Patienten mit akuter Cholangitis gemischte Infektionen mit *Anaerobiern* und *Aerobiern*. Ebenso zeigten die Untersuchungen von Pitt et al. [Pitt et al., 1983] den Nachweis von *Anaerobiern* in 27% der Gallekulturen von Cholangitispatienten. Diese Autoren isolierten somit eine deutlich höhere Rate an anaeroben Bakterien als die vorliegende Arbeit. Die unterschiedlichen Nachweisraten von *Anaerobiern* könnten dadurch erklärt werden, dass in den Studien unterschiedliche präanalytische Konditionen wie zum Beispiel schnellere und erregergerechte Transporte der Proben in das Labor bestanden. [Nielsen and Justesen, 1976] Trotz der unterschiedlichen Ergebnisse ist es wichtig *Anaerobier* als ursächliche Bakterien der akuten Cholangitis in Betracht zu ziehen. Infektionen, an denen *Anaerobier* beteiligt

sind führen oft zu ernsthafteren klinischen Verläufen als Erkrankungen mit rein aeroben Mikroorganismen. [Bourgault et al., 1979, Shimada et al., 1981, Csendes et al., 1996] Bakteriämien mit *Clostridium perfringens* zum Beispiel können schwerwiegende Komplikationen verursachen. Dazu gehören nekrotisierende Faszitis, nekrotisierende Enteritis, nekrotisierende Enterokolitis, Gasgangrän, Leberabszesse, emphysematöse Cholezystitis und emphysematöse Gastritis. [Sakurai et al., 2004, Popoff and Bouvet, 2009, Schlapbach et al., 2010, Umgelter et al., 2007, Doblecki-Lewis et al., 2008, Binmoeller and Benner, 1992, Cooke, 1979, Holdsworth, 1992, Sasaki et al., 2000] Die durch das Bakterium produzierten Toxine verursachen eine massive Ausschüttung von Entzündungsmediatoren. Daraus resultiert ein Überangebot an Zytokinen und die Folgen können Hämolyse, Thrombozytenverbrauch, kardiogener Schock, Gefäßpermeabilität und Multiorganversagen sein. [Diaz et al., 2009] Rajendran et al. [Rajendran et al., 2010] berichteten in einem Fallbeispiel von einem immunkompetenten 52-jährigen Patienten der aufgrund eines rupturierten Leberabszesses eine *Clostridium perfringens* Bakteriämie entwickelte. Der Patient überlebte trotz einsetzender Sepsis mit intravaskulärer hämolytischen Anämie und Multiorganversagen. Die intravaskuläre Hämolyse bedarf einer frühzeitigen Therapie da es sich um eine schwere lebensbedrohliche Komplikation der Bakteriämie mit *Clostridium perfringens* handelt. In der vorliegenden Arbeit wurde *Clostridium perfringens* (n=6; 1%) nur in den Gallekulturen isoliert. Der Nachweis von anaeroben Erregern erfolgte auch insgesamt hauptsächlich aus der Galle (90%). Es kam in unseren Ergebnissen selten zu Bakteriämien

durch *Anaerobier*, was bereits auch in anderen Studien beobachtet wurde. [Leung et al., 1994, Bourgault et al., 1979, Goo et al., 2012] Trotzdem sollten anaerobe Bakterien aufgrund der möglichen fatalen Folgen einer Bakteriämie als potentielle Erreger der akuten Cholangitis berücksichtigt werden.

## 5.6 Antibiotische Therapie

Patienten mit akuter Cholangitis sollten so schnell wie möglich eine parenteral verabreichte antibiotische Therapie erhalten, die sich gegen gastrointestinale Erreger richtet. [Lipsett and Pitt, 2003] Die initial empirisch gewählten Antibiotika sollten gegen grampositive, gramnegative und anaerobe Bakterien wirken. Es gibt nur wenig randomisiert kontrollierte Studien die die Effektivität der verschiedenen antibiotischen Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit akuter Cholangitis vergleicht. [Westphal and Brogard, 1999] Oft müssen die gewählten Antibiotika im Verlauf noch an die in den mikrobiologischen Untersuchungen nachgewiesenen Keime angepasst werden. [Thompson et al., 1994]

Zusammenfassend lässt sich feststellen dass bei Patienten mit akuter Cholangitis meist Breitspektrum-Penicillin mit beta-Laktamasehemmer, Cephalosporine und Fluorchinolone eingesetzt werden. [Westphal and Brogard, 1999, Tanaka et al., 2007, Lipsett and Pitt, 2003] Bis heute berücksichtigen die therapeutischen Leitlinien nicht das unterschiedliche Bakterienspektrum bei Patienten mit und ohne biliäre Endoprothese bzw. Drainage. Unsere Daten zeigen dass Patienten mit Stent bzw. perkutan transhepatischer Drainage eine signifikant höhere Inzidenz von

*Pseudomonas aeruginosa* und *Enterococcus* Spezies aufweisen. Deshalb erscheint der Gebrauch von Antibiotika mit Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterococcus* Spezies als empirische antibiotische Therapie für Patienten mit biliärer Endoprothese bzw. perkutan transhepatischer Drainage angebracht.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Die akute Cholangitis ist ein potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild. Grundpfeiler der Behandlung sind die biliäre Drainage und die antibiotische Therapie. Für das klinische Ergebnis ist entscheidend, dass die antibiotische Behandlung so schnell wie möglich eingeleitet wird. Der Großteil der Publikationen über das Erregerspektrum der akuten Cholangitis lässt die endoskopische Vorbehandlung des Gallengangsystems außer Acht. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir das Bakterienspektrum der akuten Cholangitis und differenzierten zwischen Patienten mit nativen Gallengängen und Patienten mit bereits liegender Endoprothese bzw. perkutan transhepatischer Drainage. Ziel ist es somit eine möglichst geeignete, empirische antibiotische Therapie der akuten Cholangitis zu ermöglichen.

Ein großes Kollektiv von 1024 Patienten mit akuter Cholangitis wurde untersucht. Eingeschlossen wurden alle Cholangitispatienten mit erhöhten Leber- und Cholestasewerten, erhöhten Infektparametern und positiven Blut- und oder Gallekulturen. Ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren, mit fehlendem Erregernachweis oder nicht primär bakterieller Cholangitis. Den Einschlusskriterien entsprachen 388 Patienten mit insgesamt 447 Cholangitisepisoden. Davon traten 237 bei Patienten mit liegender biliärer Endoprothese bzw. perkutan transhepatischer Drainage, sowie 210 bei Patienten mit nativen Gallengängen auf. Bei der Analyse der dabei gewonnenen Galle- und/oder Blutkulturen wurden insgesamt 1088 Erreger isoliert. Fast drei Viertel ( $n = 806$ ) all dieser Erreger stammen aus den Gallekulturen, 222 aus Blutkulturen und 60 aus Blut- und Gallekulturen. Die

vorherrschenden Stämme waren *Enterococcus Spezies* (25%), gefolgt von *Escherichia coli* (18%) und *Klebsiella Spezies* (14%). Bakteriämien wurden am häufigsten durch *Escherichia coli* (n=72) und *Enterococcus Spezies* (n=34) verursacht. Der Anteil an *Pseudomonas aeruginosa* [16% vs. 8%; p = 0,027] und *Enterococcus faecium* [36% vs. 23%; p = 0,013] war bei Patienten mit bereits liegender Endoprothese bzw. perkutan transhepatischer Drainage signifikant höher als bei Patienten mit nativem Gallengangsystem.

Zusammenfassend scheinen biliäre Endoprothesen bzw. Drainagen das biliäre Keimspektrum zu beeinflussen. Dieser Shift im Keimspektrum der akuten Cholangitis bei Patienten mit liegender Endoprothese bzw. perkutan transhepatischer Gallengangdrainage wird in den therapeutischen Leitlinien bis heute nicht berücksichtigt und sollte in Zukunft die Auswahl einer kalkulierten antibiotischen Therapie mitbestimmen.



## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- Abboud, P. A., Malet, P. F., Berlin, J. A., Staroscik, R., Cabana, M. D., Clarke, J. R., Shea, J. A., Schwartz, J. S. & Williams, S. V. 1996. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*, 44, 450-5.
- Albert, J. G. & Riemann, J. F. 2002. ERCP and MRCP--when and why. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 16, 399-419.
- Bae, W. K., Moon, Y. S., Kim, J. H., Lee, S. H., Kim, N. H., Kim, K. A., Lee, J. S., Um, T. H. & Cho, C. R. 2008. [Microbiologic study of the bile culture and antimicrobial susceptibility in patients with biliary tract infection]. *Korean J Gastroenterol*, 51, 248-54.
- Binmoeller, K. F. & Benner, K. G. 1992. Emphysematous gastritis secondary to gastric infarction. *Am J Gastroenterol*, 87, 526-9.
- Boey, J. H. & Way, L. W. 1980. Acute cholangitis. *Ann Surg*, 191, 264-70.
- Bornman, P. C., Van Beljon, J. I. & Krige, J. E. 2003. Management of cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 10, 406-14.
- Bourgault, A. M., England, D. M., Rosenblatt, J. E., Forgacs, P. & Bieger, R. C. 1979. Clinical characteristics of anaerobic bactibilia. *Arch Intern Med*, 139, 1346-9.
- Brook, I. 1989. Aerobic and anaerobic microbiology of biliary tract disease. *J Clin Microbiol*, 27, 2373-5.
- Bryant, J. K. & Strand, C. L. 1987. Reliability of blood cultures collected from intravascular catheter versus venipuncture. *Am J Clin Pathol*, 88, 113-6.
- Chijiwa, K., Kozaki, N., Naito, T., Kameoka, N. & Tanaka, M. 1995. Treatment of choice for choledocholithiasis in patients with acute obstructive suppurative cholangitis and liver cirrhosis. *Am J Surg*, 170, 356-60.
- Classen, M. & Demling, L. 1974. [Endoscopic sphincterotomy of the papilla of Vater and extraction of stones from the choledochal duct (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr*, 99, 496-7.
- Cooke, R. A. 1979. Pig Bel. *Perspect Pediatr Pathol*, 5, 137-52.
- Csendes, A., Becerra, M., Burdiles, P., Demian, I., Bancalari, K. & Csendes, P. 1994. 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*, 160, 363-7.

Csendes, A., Diaz, J. C., Burdiles, P., Maluenda, F. & Morales, E. 1992. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. *Br J Surg*, 79, 655-8.

Csendes, A., Fernandez, M. & Uribe, P. 1975. Bacteriology of the gallbladder bile in normal subjects. *Am J Surg*, 129, 629-31.

Csendes, A., Mitru, N., Maluenda, F., Diaz, J. C., Burdiles, P., Csendes, P. & Pinones, E. 1996. Counts of bacteria and pyocytes of choledochal bile in controls and in patients with gallstones or common bile duct stones with or without acute cholangitis. *Hepatogastroenterology*, 43, 800-6.

Csendes, A., Sepulveda, A., Burdiles, P., Braghetto, I., Bastias, J., Schutte, H., Diaz, J. C., Yarmuch, J. & Maluenda, F. 1988. Common bile duct pressure in patients with common bile duct stones with or without acute suppurative cholangitis. *Arch Surg*, 123, 697-9.

Diaz, G. C., Boyer, T. & Renz, J. F. 2009. Survival of *Clostridium perfringens* sepsis in a liver transplant recipient. *Liver Transpl*, 15, 1469-72.

Doblecki-Lewis, S., Palaios, E., Bejarano, P. A., Tzakis, A. G., Selvaggi, G. & Morris, M. I. 2008. Hepatic gas gangrene following orthotopic liver transplantation: three cases treated with re-transplantation and a review of the literature. *Transpl Infect Dis*, 10, 280-5.

England, D. M. & Rosenblatt, J. E. 1977. Anaerobes in human biliary tracts. *J Clin Microbiol*, 6, 494-8.

Freeman, M. L., Nelson, D. B., Sherman, S., Haber, G. B., Herman, M. E., Dorsher, P. J., Moore, J. P., Fennerty, M. B., Ryan, M. E., Shaw, M. J., Lande, J. D. & Pheley, A. M. 1996. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med*, 335, 909-18.

Ganderton, L., Chawla, J., Winters, C., Wimpenny, J. & Stickler, D. 1992. Scanning electron microscopy of bacterial biofilms on indwelling bladder catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 11, 789-96.

Gonsalves, W. I., Cornish, N., Moore, M., Chen, A. & Varman, M. 2009. Effects of volume and site of blood draw on blood culture results. *J Clin Microbiol*, 47, 3482-5.

Goo, J. C., Seong, M. H., Shim, Y. K., Lee, H. S., Han, J. H., Shin, K. S., Choi, J. W., Youn, S. J. & Park, S. M. 2012. Extended Spectrum-

beta-Lactamase or Carbapenemase Producing Bacteria Isolated from Patients with Acute Cholangitis. *Clin Endosc*, 45, 155-60.

Gorshkova, R. P., Zubkov, V. A., Isakov, V. V. & Ovodov Iu, S. 1987. [A new branched-chain monosaccharide from the *Yersinia enterocolitica* serotype O:4.32 lipopolysaccharide]. *Bioorg Khim*, 13, 1146-7.

Hanau, L. H. & Steigbigel, N. H. 1995. Cholangitis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Curr Clin Top Infect Dis*, 15, 153-78.

Hanau, L. H. & Steigbigel, N. H. 2000. Acute (ascending) cholangitis. *Infect Dis Clin North Am*, 14, 521-46.

Hart, P. A., Kamisawa, T., Brugge, W. R., Chung, J. B., Culver, E. L., Czako, L., Frulloni, L., Go, V. L., Gress, T. M., Kim, M. H., Kawa, S., Lee, K. T., Lerch, M. M., Liao, W. C., Lohr, M., Okazaki, K., Ryu, J. K., Schleinitz, N., Shimizu, K., Shimosegawa, T., Soetikno, R., Webster, G., Yadav, D., Zen, Y. & Chari, S. T. 2012. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut*.

Hazzan, D., Golijanin, D., Reissman, P., Adler, S. N. & Shiloni, E. 1999. Combined endoscopic and surgical management of Mirizzi syndrome. *Surg Endosc*, 13, 618-20.

Holdsworth, R. J. 1992. Fatal postoperative gastric necrosis caused by *Clostridium perfringens*. *Eur J Surg*, 158, 447-9.

Huang, T., Bass, J. A. & Williams, R. D. 1969. The significance of biliary pressure in cholangitis. *Arch Surg*, 98, 629-32.

Joyce, W. P., Keane, R., Burke, G. J., Daly, M., Drumm, J., Egan, T. J. & Delaney, P. V. 1991. Identification of bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*, 78, 1174-6.

Kaya, M., Bestas, R., Bacalan, F., Bacaksiz, F., Arslan, E. G. & Kaplan, M. A. 2012. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography patients. *World J Gastroenterol*, 18, 3585-9.

Klare, P., Weber, A., Dobritz, M., Born, P., Fullner, R., Schmid, R. M. & Von Delius, S. 2012. [Endoscopic and percutaneous intervention in the long-term treatment of benign biliary stenosis. A 71-year-old patient with cholestasis following radiotherapy]. *Internist (Berl)*, 53, 874-81.

Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., Suppes, R., Feinstein, D., Zanotti, S., Taiberg, L., Gurka, D., Kumar, A. & Cheang, M. 2006. Duration of hypotension before initiation of

effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, 34, 1589-96.

Kuo, C. H., Changchien, C. S., Chen, J. J., Tai, D. I., Chiou, S. S. & Lee, C. M. 1995. Septic acute cholecystitis. *Scand J Gastroenterol*, 30, 272-5.

Lai, E. C., Mok, F. P., Tan, E. S., Lo, C. M., Fan, S. T., You, K. T. & Wong, J. 1992. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med*, 326, 1582-6.

Lau, J. Y., Chung, S. C., Leung, J. W., Ling, T. K., Yung, M. Y. & Li, A. K. 1996. Endoscopic drainage aborts endotoxaemia in acute cholangitis. *Br J Surg*, 83, 181-4.

Lau, W. Y., Chu, K. W., Yuen, W. K., Poon, G. P., Hwang, J. S. & Li, A. K. 1991. Operative choledochoscopy in patients with acute cholangitis: a prospective, randomized study. *Br J Surg*, 78, 1226-9.

Lee, D. W. & Chung, S. C. 1997. Biliary infection. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 11, 707-24.

Leese, T., Neoptolemos, J. P., Baker, A. R. & Carr-Locke, D. L. 1986. Management of acute cholangitis and the impact of endoscopic sphincterotomy. *Br J Surg*, 73, 988-92.

Leung, J. W., Ling, T. K., Chan, R. C., Cheung, S. W., Lai, C. W., Sung, J. J., Chung, S. C. & Cheng, A. F. 1994. Antibiotics, biliary sepsis, and bile duct stones. *Gastrointest Endosc*, 40, 716-21.

Leung, J. W., Liu, Y. L., Desta, T., Libby, E., Inciardi, J. F. & Lam, K. 1998. Is there a synergistic effect between mixed bacterial infection in biofilm formation on biliary stents? *Gastrointest Endosc*, 48, 250-7.

Leung, J. W., Liu, Y. L., Lau, G. C., Chan, R. C., Lai, A. C., Ling, T. K. & Cheng, A. F. 2001. Bacteriologic analyses of bile and brown pigment stones in patients with acute cholangitis. *Gastrointest Endosc*, 54, 340-5.

Leung, J. W., Sung, J. Y. & Costerton, J. W. 1989. Bacteriological and electron microscopy examination of brown pigment stones. *J Clin Microbiol*, 27, 915-21.

Li, J., Plorde, J. J. & Carlson, L. G. 1994. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol*, 32, 2829-31.

Lieleg, O., Caldara, M., Baumgartel, R. & Ribbeck, K. 2011. Mechanical robustness of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Soft Matter*, 7, 3307-3314.

- Lipsett, P. A. & Pitt, H. A. 1990. Acute cholangitis. *Surg Clin North Am*, 70, 1297-312.
- Lipsett, P. A. & Pitt, H. A. 2003. Acute cholangitis. *Front Biosci*, 8, s1229-39.
- Loperfido, S., Angelini, G., Benedetti, G., Chilovi, F., Costan, F., De Berardinis, F., De Bernardin, M., Ederle, A., Fina, P. & Fratton, A. 1998. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc*, 48, 1-10.
- Lorenz, R., Herrmann, M., Kassem, A. M., Lehn, N., Neuhaus, H. & Classen, M. 1998. Microbiological examinations and in-vitro testing of different antibiotics in therapeutic endoscopy of the biliary system. *Endoscopy*, 30, 708-12.
- Macleod, S. M. & Stickler, D. J. 2007. Species interactions in mixed-community crystalline biofilms on urinary catheters. *J Med Microbiol*, 56, 1549-57.
- Macutkiewicz, C., Plastow, R., Chrispijn, M., Filobbos, R., Ammori, B. A., Sherlock, D. J., Drenth, J. P. & O'reilly, D. A. 2012. Complications arising in simple and polycystic liver cysts. *World J Hepatol*, 4, 406-11.
- Maddocks, A. C., Hilson, G. R. & Taylor, R. 1973. The bacteriology of the obstructed biliary tree. *Ann R Coll Surg Engl*, 52, 316-9.
- Melzer, M., Toner, R., Lacey, S., Bettany, E. & Rait, G. 2007. Biliary tract infection and bacteraemia: presentation, structural abnormalities, causative organisms and clinical outcomes. *Postgrad Med J*, 83, 773-6.
- Miura, F., Takada, T., Kawarada, Y., Nimura, Y., Wada, K., Hirota, M., Nagino, M., Tsuyuguchi, T., Mayumi, T., Yoshida, M., Strasberg, S. M., Pitt, H. A., Belghiti, J., De Santibanes, E., Gadacz, T. R., Gouma, D. J., Fan, S. T., Chen, M. F., Padbury, R. T., Bornman, P. C., Kim, S. W., Liau, K. H., Belli, G. & Dervenis, C. 2007. Flowcharts for the diagnosis and treatment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 14, 27-34.
- Munson, E. L., Diekema, D. J., Beekmann, S. E., Chapin, K. C. & Doern, G. V. 2003. Detection and treatment of bloodstream infection: laboratory reporting and antimicrobial management. *J Clin Microbiol*, 41, 495-7.
- Naber, K. G., Schito, G., Botto, H., Palou, J. & Mazzei, T. 2008. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol*, 54, 1164-75.

Nagino, M., Takada, T., Kawarada, Y., Nimura, Y., Yamashita, Y., Tsuyuguchi, T., Wada, K., Mayumi, T., Yoshida, M., Miura, F., Strasberg, S. M., Pitt, H. A., Belghiti, J., Fan, S. T., Liau, K. H., Belli, G., Chen, X. P., Lai, E. C., Philippi, B. P., Singh, H. & Supe, A. 2007. Methods and timing of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 14, 68-77.

Negm, A. A., Schott, A., Vonberg, R. P., Weismueller, T. J., Schneider, A. S., Kubicka, S., Strassburg, C. P., Manns, M. P., Suerbaum, S., Wedemeyer, J. & Lankisch, T. O. 2010. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. *Gastrointest Endosc*, 72, 284-91.

Neubrand, M., Sackmann, M., Caspary, W. F., Feussner, H., Schild, H., Lauchart, W., Schildberg, F. W., Reiser, M., Classen, M., Paumgartner, G. & Sauerbruch, T. 2000. [Guidelines by the German Society of Digestive and Metabolic Diseases for treatment of gallstones. German Society of Digestive and Metabolic Diseases]. *Z Gastroenterol*, 38, 449-68.

Nielsen, M. L. & Justesen, T. 1976. Anaerobic and aerobic bacteriological studies in biliary tract disease. *Scand J Gastroenterol*, 11, 437-46.

O'Connor, M. J., Schwartz, M. L., Mcquarrie, D. G. & Sumer, H. W. 1982. Acute bacterial cholangitis: an analysis of clinical manifestation. *Arch Surg*, 117, 437-41.

Ohdan, H., Oshiro, H., Yamamoto, Y., Tanaka, I., Inagaki, K., Sumimoto, K. & Hinoi, T. 1993. Bacteriological investigation of bile in patients with cholelithiasis. *Surg Today*, 23, 390-5.

Paul, A., Kaiser, G. M., Molmenti, E. P., Schroeder, T., Vernadakis, S., Oezcelik, A., Baba, H. A., Cicinnati, V. R. & Sotiropoulos, G. C. 2011. Klatskin tumors and the accuracy of the Bismuth-Corlette classification. *Am Surg*, 77, 1695-9.

Pitt, H. A., Postier, R. G. & Cameron, J. L. 1983. Consequences of preoperative cholangitis and its treatment on the outcome of operation for choledocholithiasis. *Surgery*, 94, 447-52.

Popoff, M. R. & Bouvet, P. 2009. Clostridial toxins. *Future Microbiol*, 4, 1021-64.

Radeleff, B. A., Lopez-Benitez, R., Hallscheidt, P., Grenacher, L., Libicher, M., Richter, G. M. & Kauffmann, G. W. 2005. [Treatment of malignant biliary obstructions via the percutaneous approach]. *Radiologe*, 45, 1020-30.

- Rajendran, G., Bothma, P. & Brodbeck, A. 2010. Intravascular haemolysis and septicaemia due to *Clostridium perfringens* liver abscess. *Anaesth Intensive Care*, 38, 942-5.
- Raraty, M. G., Finch, M. & Neoptolemos, J. P. 1998. Acute cholangitis and pancreatitis secondary to common duct stones: management update. *World J Surg*, 22, 1155-61.
- Rerknimitr, R., Fogel, E. L., Kalayci, C., Esber, E., Lehman, G. A. & Sherman, S. 2002. Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. *Gastrointest Endosc*, 56, 885-9.
- Reynolds, B. M. & Dargan, E. L. 1959. Acute obstructive cholangitis; a distinct clinical syndrome. *Ann Surg*, 150, 299-303.
- Saik, R. P., Greenburg, A. G., Farris, J. M. & Peskin, G. W. 1975. Spectrum of cholangitis. *Am J Surg*, 130, 143-50.
- Sakurai, J., Nagahama, M. & Oda, M. 2004. *Clostridium perfringens* alpha-toxin: characterization and mode of action. *J Biochem*, 136, 569-74.
- Salvador, V. B., Lozada, M. C. & Consunji, R. J. 2011. Microbiology and antibiotic susceptibility of organisms in bile cultures from patients with and without cholangitis at an Asian academic medical center. *Surg Infect (Larchmt)*, 12, 105-11.
- Sasaki, T., Nanjo, H., Takahashi, M., Sugiyama, T., Ono, I. & Masuda, H. 2000. Non-traumatic gas gangrene in the abdomen: report of six autopsy cases. *J Gastroenterol*, 35, 382-90.
- Schlapbach, L. J., Ahrens, O., Klimek, P., Berger, S. & Kessler, U. 2010. *Clostridium perfringens* and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*, 157, 175.
- Shimada, K., Noro, T., Inamatsu, T., Urayama, K. & Adachi, K. 1981. Bacteriology of acute obstructive suppurative cholangitis of the aged. *J Clin Microbiol*, 14, 522-6.
- Siegel, J. H., Rodriguez, R., Cohen, S. A., Kasmin, F. E. & Cooperman, A. M. 1994. Endoscopic management of cholangitis: critical review of an alternative technique and report of a large series. *Am J Gastroenterol*, 89, 1142-6.
- Siegman-Igra, Y., Isakov, A., Inbar, G. & Cahaner, J. 1987. *Pseudomonas aeruginosa* septicemia following endoscopic retrograde cholangiopancreatography with a contaminated endoscope. *Scand J Infect Dis*, 19, 527-30.

Stickler, D. J., Clayton, C. L., Harber, M. J. & Chawla, J. C. 1988. *Pseudomonas aeruginosa* and long-term indwelling bladder catheters. *Arch Phys Med Rehabil*, 69, 25-8.

Sugiyama, M. & Atomi, Y. 1997. Treatment of acute cholangitis due to choledocholithiasis in elderly and younger patients. *Arch Surg*, 132, 1129-33.

Sung, J. Y., Costerton, J. W. & Shaffer, E. A. 1992a. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Dig Dis Sci*, 37, 689-96.

Sung, J. Y., Leung, J. W., Shaffer, E. A., Lam, K., Olson, M. E. & Costerton, J. W. 1992b. Ascending infection of the biliary tract after surgical sphincterotomy and biliary stenting. *J Gastroenterol Hepatol*, 7, 240-5.

Sung, J. Y., Shaffer, E. A., Olson, M. E., Leung, J. W., Lam, K. & Costerton, J. W. 1991. Bacterial invasion of the biliary system by way of the portal-venous system. *Hepatology*, 14, 313-7.

Tanaka, A., Takada, T., Kawarada, Y., Nimura, Y., Yoshida, M., Miura, F., Hirota, M., Wada, K., Mayumi, T., Gomi, H., Solomkin, J. S., Strasberg, S. M., Pitt, H. A., Belghiti, J., De Santibanes, E., Padbury, R., Chen, M. F., Belli, G., Ker, C. G., Hilvano, S. C., Fan, S. T. & Liau, K. H. 2007. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 14, 59-67.

Thompson, C. M., Saad, N. E., Quazi, R. R., Darcy, M. D., Picus, D. D. & Menias, C. O. 2013. Management of iatrogenic bile duct injuries: role of the interventional radiologist. *Radiographics*, 33, 117-34.

Thompson, J., Bennion, R. S. & Pitt, H. A. 1994. An analysis of infectious failures in acute cholangitis. *HPB Surg*, 8, 139-44; discussion 145.

Thompson, J. E., Jr., Tompkins, R. K. & Longmire, W. P., Jr. 1982. Factors in management of acute cholangitis. *Ann Surg*, 195, 137-45.

Toscano, R. L., Taylor, P. H., Jr., Peters, J. & Edgin, R. 1994. Mirizzi syndrome. *Am Surg*, 60, 889-91.

Towns, M. L., Jarvis, W. R. & Hsueh, P. R. 2010. Guidelines on blood cultures. *J Microbiol Immunol Infect*, 43, 347-9.

Umgelter, A., Wagner, K., Gaa, J., Stock, K., Huber, W. & Reindl, W. 2007. Pneumobilia caused by a clostridial liver abscess: rapid diagnosis by bedside sonography in the intensive care unit. *J Ultrasound Med*, 26, 1267-9.



- Van Den Hazel, S. J., Speelman, P., Tytgat, G. N., Dankert, J. & Van Leeuwen, D. J. 1994. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. *Clin Infect Dis*, 19, 279-86.
- Van Erpecum, K. J. 2006. Gallstone disease. Complications of bile-duct stones: Acute cholangitis and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 20, 1139-52.
- Van Lent, A. U., Bartelsman, J. F., Tytgat, G. N., Speelman, P. & Prins, J. M. 2002. Duration of antibiotic therapy for cholangitis after successful endoscopic drainage of the biliary tract. *Gastrointest Endosc*, 55, 518-22.
- Vuong, C., Voyich, J. M., Fischer, E. R., Braughton, K. R., Whitney, A. R., Deleo, F. R. & Otto, M. 2004. Polysaccharide intercellular adhesin (PIA) protects *Staphylococcus epidermidis* against major components of the human innate immune system. *Cell Microbiol*, 6, 269-75.
- Wada, K., Takada, T., Kawarada, Y., Nimura, Y., Miura, F., Yoshida, M., Mayumi, T., Strasberg, S., Pitt, H. A., Gadacz, T. R., Buchler, M. W., Belghiti, J., De Santibanes, E., Gouma, D. J., Neuhaus, H., Dervenis, C., Fan, S. T., Chen, M. F., Ker, C. G., Bornman, P. C., Hilvano, S. C., Kim, S. W., Liau, K. H. & Kim, M. H. 2007. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 14, 52-8.
- Walters, M. C., 3rd, Roe, F., Bugnicourt, A., Franklin, M. J. & Stewart, P. S. 2003. Contributions of antibiotic penetration, oxygen limitation, and low metabolic activity to tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to ciprofloxacin and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother*, 47, 317-23.
- Washington, J. A., 2nd 1975. Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clin Proc*, 50, 91-8.
- Washington, J. A., 2nd & Ilstrup, D. M. 1986. Blood cultures: issues and controversies. *Rev Infect Dis*, 8, 792-802.
- Weber, A., Feussner, H., Winkelmann, F., Siewert, J. R., Schmid, R. M. & Prinz, C. 2009a. Long-term outcome of endoscopic therapy in patients with bile duct injury after cholecystectomy. *J Gastroenterol Hepatol*, 24, 762-9.
- Weber, A., Prinz, C., Gerngross, C., Ludwig, L., Huber, W., Neu, B., Ebert, M. P., Meining, A., Weidenbach, H., Schmid, R. M. & Schulte-Frohlinde, E. 2009b. Long-term outcome of endoscopic and/or percutaneous transhepatic therapy in patients with biliary stricture after orthotopic liver transplantation. *J Gastroenterol*, 44, 1195-202.

Weinstein, M. P. 1996. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis*, 23, 40-6.

Welch, J. P. & Donaldson, G. A. 1976. The urgency of diagnosis and surgical treatment of acute suppurative cholangitis. *Am J Surg*, 131, 527-32.

Westphal, J. F. & Brogard, J. M. 1999. Biliary tract infections: a guide to drug treatment. *Drugs*, 57, 81-91.

Yonem, O. & Bayraktar, Y. 2007. Clinical characteristics of Caroli's disease. *World J Gastroenterol*, 13, 1930-3.

You, Y. & Gong, J. P. 2013. Diagnosis and Management Experience of Adult Choledochal Cysts: Reasons for Reoperation. *Hepatogastroenterology*, 60.

## 8 LEBENSLAUF

" Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. "



## 9 VERÖFFENTLICHUNG

Weber A, Schneider J, Wagenpfeil S, Winkle P, **Riedel J**, Wantia N, Feihl S, Römmler F, Bauer DM, Schmid RM, Algül H, huber W. 2013. Spectrum of pathogens in acute cholangitis in patients with and without biliary endoprosthesis. *J Infect.*

## 10 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung bzw. Fakultät für Medizin der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel: "Einfluss von Endoprothesen auf das biliäre Keimspektrum bei Patienten mit akuter Cholangitis" in der II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar (Direktor: Univ.- Prof. Dr. R. M. Schmid) unter der Anleitung und Betreuung durch Herren Priv.-Doz. Dr. med. A. Weber und Dr. med. J. Schneider ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 6 und 7 Satz 2 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt. Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt. Ich habe den angestrebten Doktorgrad **noch nicht** erworben und bin **nicht** in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert. Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

## 11 DANKSAGUNG

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Weber bedanken für die Anregung und Überlassung diese interessanten Themas, sowie die wissenschaftliche Hilfe, immerwährende Motivation und hervorragende Betreuung dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. Jochen Schneider danke ich besonders für die freundliche und sehr engagierte Unterstützung bei allen inhaltlichen und methodischen Fragen.

Herrn Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil danke ich für die Unterstützung bei statistischen Fragestellungen.

Für großartige Unterstützung in allen Belangen des Lebens danke ich besonders meinem Freund Thorsten Bleich und meinen engen Freunden Lisa Kammermeier, Sabine Scherer und Carsten Baran.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie (Dr. med. Ingeborg Riedel, Peter Marten und Ralf Sebald) für ihre unermüdliche und konsequente Unterstützung. Ganz besonders Danke ich meiner Mutter für Alles, die mir nicht nur das Leben und das Studium der Medizin, sondern auch die Durchführung dieser Arbeit erst ermöglicht hat.