

2. Infektiöse Cholangitiden

BERR, F.* und SAUERBRUCH, T.**

**Medizinische Klinik I, Landeskrankenanstalten Salzburg und **Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn*

Infektiöse Cholangitiden sind durch bakterielle Infektionen, selten parasitäre Infestationen (z.B. *Ascaris lumbricoides*, Lamblien, *Echinococcus granulosus/multilocularis*, *Fasciola hepatica*; in sub-/tropischen Regionen: *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*) mit meist sekundärer bakterieller Infektion bedingt, oder durch opportunistische virale oder parasitäre Infektionen (z.B. Cytomegalievirus, Kryptosporidien bei AIDS). Bakterielle Cholangitiden entstehen i.a. sekundär durch mechanische Stauung der Gallenwege mit biliär-aszendierendem oder hämatogenem Infektionsweg, durch biliodigestive Fistel/Anastomose mit aszendierendem Infektionsweg und iatrogene Infektion bei ERCP (Enterobakterien, selten *Pseudomonas aeruginosa*) oder PTC/D (evtl. Staphylokokken) ¹⁻⁵. Bei der bakteriellen Cholangitis handelt es sich überwiegend um Mischinfektionen mit mehreren Keimen ^{4, 7}; am häufigsten werden *Escherichia coli*, Klebsiellen, Enterokokken, *Enterobacter*-Spezies und Anaerobier (*Bacteroides*, Clostridien u.a.), seltener *Proteus*-Spezies, Streptokokken, *Pseudomonas*, Staphylokokken u.a. nachgewiesen ⁴⁻¹⁰.

Diagnostik

Die Charcot'sche Trias (Schmerzen, Fieber, Ikterus) ist nur bei 60–70% der Fälle mit akuter Cholangitis vorhanden, kann aber auch völlig fehlen ^{1, 2}. Am sensitivsten ist die Kombination von positiven Entzündungs- (CRP; Leukozytose und/oder Linksverschiebung) und Cholestaseparametern (alkalische Phosphatase, Gamma-GT, evtl. Bilirubin), speziell bei suspekter Anamnese (Steine, Operationen, Tumore oder Fehlbildungen der Gallenwege; PSC). Hinweisend auf die bakterielle Infektion sind positive Blutkulturen, beweisend ist der mikrobiologische Nachweis in der Galle (in Blutkultur- oder Portacul-Medien).

Voruntersuchungen

Unerlässliche Untersuchungen vor Intervention an den Gallenwegen sind Oberbauchsonographie, Gerinnungsstatus (Quick, PTT, Thrombozyten), Lipase und Blutbild, empfehlenswert sind GPT, GOT, GGT, Blutgruppe und ggf. auch die Magnetresonanztomographie (MRCP in maximum intensified projection [= MIP]-Technik, evtl. auch MRT in HASTE-Technik). Die MRCP ist indiziert, wenn bei Risikopatienten (z.B. Lebertransplantierte, immunsuppressiv Therapierte) mit Cholangitiszeichen die Gallenwegsobstruktion zweifelhaft ist.

Indikationen zur Intervention an den Gallenwegen

- Verdacht auf bakterielle Cholangitis
 - Verdacht auf Steine/Fremdkörper im Gallengang
 - Verdacht auf Stenose des Gallengangs
 - Luft in den Gallenwegen bei Verdacht auf Cholangitis
-

Bei akuter Cholangitis ist die ERC das Verfahren der Wahl zur Feststellung der Abflussstörung und der ggf. cholangitischen Veränderungen an den Gallenwegen sowie zur Wiederherstellung des Galleabflusses^{11–14}.

Falls die ERC technisch nicht möglich ist, muss die Drainage der Gallenwege mittels PTCD, bzw. in dritter Linie durch operative Exploration, durchgeführt werden^{9, 15–18}. Bereits vor der Intervention an den Gallenwegen muss bei akuter Cholangitis mit der antibiotischen Therapie begonnen werden^{13, 19, 20}, entscheidend ist aber die rasche, komplette Beseitigung einer Galleabflussstörung^{13, 14, 19, 21–24}.

Kontraindikationen

Die Durchführung einer ERC ist kontraindiziert, wenn die endoskopisch-interventionellen Voraussetzungen zur Drainage der Gallenwege nicht gegeben sind²².

Vorbereitung für die ERCP

Der Patient muss nüchtern sein (Nahrungskarenz seit 5 Std.) und einen intravenösen Zugang haben. Das Monitoring erfolgt durch Pulsoxymetrie, bei Risiko-Patienten auch durch EKG-Monitoring und automatische Blutdruckmessung. Die Voraussetzungen zur Reanimation müssen erfüllt sein.

- Rachenanaesthesie:
Lidocainspray (bei sediertem Patienten nicht erforderlich)
- Analgosedierung:
 - a) Midazolam 2,5–5 mg i.v. oder Diazepam 5–10 mg iv. und evtl. Pethidin 1 mg/kg i.v. oder Pentazocin 0,5 mg/kg i.v.
 - b) Bei Monitoring und Medikation durch einen zusätzlichen, intensivmedizinisch erfahrenen Arzt kann Propofol alleine (initial 0,6 mg/kg i.v. als Bolus, dann individuell titriert z.B. 40–60 µg/kg/min kontinuierlich i.v.) oder ggf. in Kombination (cave) mit (a) eingesetzt werden (siehe Prämedikations-Richtlinien).
- Ruhigstellung des Duodenums:
Buscopan (20–40 mg i.v.) oder Glucagon 0,5–1,0 mg i.v. (z.B. bei Glaukom).
- Endokarditis-/Sepsisprophylaxe nur für Hochrisiko-Patienten^{19, 25–27}
 - a) mit Kunstklappen, Z.n. Endokarditis, Gefäßprothese seit < 1 Jahr, Neutropenie),
 - b) mit Gallenwegsobstruktion, Cholangitis-Anamnese, akuter Cholangitis:
Ciprofloxacin 750 mg p.o. (90 min vor ERC) bzw. Mezlocillin 500 mg oder Cefotaxim 2 g i.v. 15 min vor ERC.

Eine antibiotische Cholangitisprophylaxe (vgl. oben) vor ERC ohne Cholangitis ist nicht generell evidenzbasiert, wird aber für schwierig zu versorgende Gallenwegsobstruktionen empfohlen^{5, 26, 27}.

Therapiemöglichkeiten:

Die *primäre* Therapie ist die unverzügliche *Beseitigung der Gallenwegsobstruktion*. Dies kann auf drei Wegen erfolgen:

- a) endoskopisch als ERC(P) mit
 - EPT und Gallenstein- oder Fremdkörperextraktion ^{11, 12, 18, 23}
 - Dilatation einer Stenose
 - Einlage von Endoprothesen ^{13, 23}
 - Einlage einer nasobiliären Sonde ^{14, 24}
- b) perkutan als PTCD ^{9, 15}
- c) operativ als Choledochusrevision ^{13, 16, 17}.

Die 30-Tage-Mortalitätsrate wird für die endoskopische Therapie mit < 10%, für die perkutane Therapie mit 5–17% und für die Operation mit 14–40% angegeben ^{9, 12–17}. Im retrospektiven Vergleich ^{12, 14} und in einer randomisierten Studie ¹³ war die 30-Tage-Mortalität bei Choledochusrevision ca. dreifach höher als bei endoskopischer Gallenwegsintervention. Deshalb ist die Desobliteration der Gallenwege via ERC die Methode der ersten Wahl. Die Einlage einer nasobiliären Sonde erlaubt bei schwerer/septischer bakterieller Cholangitis eine kontrollierbare, externe Drainage der infizierten Galle, intermittierende Spülung der Gallenwege (bei Pus und Sludge) und eine Minimierung des Eingriffs (ggf. spätere EPT und Desobliteration/Endoprothese), was wahrscheinlich, zumindest bei älteren Patienten, ein geringeres Risiko birgt (Mortalität < 5%) ^{14, 23, 24}.

Biopsie

Die Biopsie bzw. ggf. Bürsenzytologie zur Beurteilung der Dignität einer Striktur oder Raumforderung sollte erst nach Abklingen der akuten Cholangitis erfolgen.

Antibiotische Therapie

Die *akute* Cholangitis erfordert unverzüglich eine intensive, i.a. intravenöse Therapie mit Antibiotika, die das Spektrum der häufigsten Erreger (s.o.) abdecken, hohe Gewebespiegel erzielen (zur Vermeidung systemischer Infektion) und gallegängig sind (zur Keimelimination). Mindestens ebenso wichtig ist die rasche Dekompression der Gallenwege. Leichtere Formen werden i.a. mit einem Breitspektrumpenicillin (Mezlozillin oder Piperacillin), schwere Formen in Kombination mit einem β -Lactamaseinhibitor (Sulbactam oder Tazobactam) oder durch Cephalosporine (z.B. Cefotaxim) in Kombination mit Metronidazol wirksam antibiotisch therapiert. Bei Verdacht auf Pseudomonas-Infektion ist die Kombination mit einem Aminoglykosid (z.B. Tobramycin) unter strenger Kontrolle der Aminoglykosid- und Kreatininkonzentrationen indiziert. Umstellung der Therapie gemäß Antibiogramm des Erregernachweises in den Blutkulturen (evtl. Gallekulturen). Die antibiotische Therapie ist bis zur völligen Desobliteration der Gallenwege fortzuführen ^{2, 3, 5, 7, 19}.

Für die *chronisch rezidivierende* Cholangitis bei Gallengangstenosen oder biliodigestiver Anasotomose kann eine zyklisch (z.B. 2-wöchentlich) intermittierende oder dauerhafte Therapie mit oralen Antibiotika, z.B. Ampicillin/Clavulansäure, Ciprofloxacin, oder Cotrimoxazol, indiziert sein ^{3, 30}. Liegen cholangitische Gallenwegsdestruktionen und eine erhebliche Sludgebildung vor, empfiehlt sich die Einlage einer extern-internen 14F- oder 16F-Yamakawaprothese mit Spülport zur regelmäßigen Spülung der Gallenwege mit physiologischer NaCl-Lösung ³¹.

Komplikationen

Bei 30–50% der Patienten verläuft die akute Cholangitis septikämisch ^{4, 28}. Die akute bakterielle Cholangitis hat bei sachgemäßer interventioneller Dekompression der Gallenwege und anti-

biotischer Therapie ein Mortalitätsrisiko im Bereich von 3–11%²⁴. Indikatoren eines erhöhten Mortalitätsrisikos sind inkomplette Drainage der Gallenwegsobstruktion(en), eingeschränkte Nierenfunktion, Thrombozytopenie oder Leberzirrhose^{22, 29}.

Die 30-Tage-Mortalitätsraten sind < 10% bei endoskopischem, 5–17% bei perkutanem bzw. über 14% bei operativem Vorgehen^{9, 13-17, 23, 24}.

Verlauf

Patienten mit abgelaufener bakterieller Cholangitis neigen zu Rezidiven aufgrund der i.a. entzündlich vorgeschädigten Gallenwege oder der zugrunde liegenden anatomischen Ursache. Zur Frühdiagnose und unverzüglichen Therapie des Rezidivs empfiehlt sich, z.B. nach Einlage von Plastikendoprothese/n, eine engmaschige Kontrolle der Entzündungs- und Cholestaseparameter (CRP, Leukozytenzahl, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Sonographie, z.B. 2–4-wöchentlich). Bei Anstieg des CRP-Wertes oder der Cholestaseparameter muss ein Drainagewechsel vorgenommen werden^{1, 2, 32}.

AIDS-Patienten

Bei AIDS-Patienten wird eine Cholangitis häufig durch virale oder opportunistische Infektionen mit atypischen Mykobakterien, Krypto- oder Isosporidien ausgelöst [Therapie siehe³³]. Der ERC-Befund gleicht dem einer sklerosierenden Cholangitis, häufig entwickeln die Patienten auch eine Papillenstenose oder eine chronische Cholecystitis ohne Gallenblasensteine³³.

Literatur

- 1 Carpenter HA. Bacterial and parasitic cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 473-478
- 2 Hanau LH, Steigbigel NH. Acute (ascending) cholangitis (review). *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 521-46
- 3 Paumgartner G. Erkrankungen der Gallenblase und Gallenwege: Choledocholithiasis; Cholangitis In: Therapie Innerer Krankheiten. Hrsg.: Gustav Paumgartner. 9. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1999, S. 714-719
- 4 Brook I. Aerobic and anaerobic microbiology of biliary tract disease. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 2373-2375
- 5 Westphal JF, Brogard JM. Biliary tract infections. A guide to drug treatment. *Drugs* 1999; 57: 81-91
- 6 Lorenz R, Herrmann M, Kassem AM et al. Microbiological examinations and in-vitro testing of different antibiotics in therapeutic endoscopy of the biliary system. *Endoscopy* 1998; 30: 708-712
- 7 Leung JWC, Ling TKW, Chang RCY et al. Antibiotics, biliary sepsis, and bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 716-721
- 8 Levine GJ, Botet J, Kurtz RC. Microbiological analysis of sepsis complicating non-surgical biliary drainage in malignant obstruction. *Endoscopy* 1990; 36: 364-368
- 9 Dooley JS, Dick R, George P et al. Percutaneous transhepatic endosprothesis for bile duct obstruction: Complications and results. *Gastroenterology* 1984; 86: 905-909
- 10 Motte S, Deviere J, Dumonceau JM et al. Risk factors for septicemia following endoscopic biliary stenting. *Gastroenterology* 1991; 101: 1374-1381
- 11 Classen M, Demling L. Endoskopische Sphinkterotomie der papilla Vateri und Steinextraktion aus dem Ductus choledochus. *Dtsch Med Wschr* 1974; 99: 496-497
- 12 Leese T, Neoptolemos JP, Baker AP, Carr-Locke DL. Management of acute cholangitis and the impact of endoscopic sphincterotomy. *Br J Surg* 1986; 73: 988-992
- 13 Lai ECS, Mok FPT, Tan ESY et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1582-1586
- 14 Lai ECS, Patterson IA, Tam PC et al. Severe acute cholangitis: The role for emergency nasobiliary drainage. *World J Surg* 1990; 107: 268-272
- 15 Pessa ME, Hawkins IF, Vogel SB et al. The treatment of acute cholangitis: Percutaneous transhepatic drainage before definite therapy. *Ann Surg* 1987; 205: 389-392

- 16 Lai ECS, Tam PC, Paterson IA et al. Emergency surgery for severe acute cholangitis: The high risk patients. *Ann Surg* 1990; 211: 55-59
 - 17 Pitt HA, Postier RG, Cameron IL et al. Consequences of preoperative cholangitis and its treatment on the outcome of operation for choledocholithiasis. *Surgery* 1983; 93: 447-452
 - 18 Cotton PB. Endoscopic retrograde cholangiography and laparoscopic cholecystectomy [review]. *Am J Surg* 1995; 165: 474-479
 - 19 Byl B, Devière J, Struelens MJ et al. Antibiotic prophylaxis of infectious complications after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1236-40
 - 20 Niederau C, Pohlmann U, Lübke H, Thomas L. Prophylactic antibiotic treatment in therapeutic or complicated diagnostic ERCP: Results of a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 533-537
 - 21 Lau JYW, Chung JWC, Leung TKW et al. Endoscopic drainage aborts endotoxemia in acute cholangitis. *Br J Surg* 1996; 83: 181-184
 - 22 Chung WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral vs bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 354-362
 - 23 Boender J, Nix GAJJ, De Ridder MAJ et al. Endoscopic sphincterotomy and biliary drainage in patients with cholangitis due to common bile duct stones. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 233-238
 - 24 Sugiyama M, Atomi Y. Treatment of acute cholangitis due to choledocholithiasis in elderly and younger patients. *Arch Surg* 1997; 132: 1129-1133
 - 25 Harris A, Chang ACH, Torres-Viera C et al. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiography. *Endoscopy* 1999; 31: 718-724
 - 26 Sauter G, Grabein B, Huber G et al. Antibiotic prophylaxis of infectious complications with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. A randomized controlled study. *Endoscopy* 1990; 22:164-167
 - 27 Rey RJ, Axon A, Budzynska A, Kruse A, Nowak A, for the Working Group. Guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy: Antibiotic prophylaxis for gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 1998; 30: 318-324
 - 28 Leung JWC, Venezuela RR. Cholangiosepsis: Endoscopic drainage and antibiotic therapy. *Endoscopy* 1991; 23: 220-223
 - 29 Gigot JF, Leese T, Dereme T et al. Acute cholangitis: Multivariant analysis of risk factors. *Ann Surg* 1989; 209: 435-438
 - 30 Van den Hazel, SJ, Speelman P, Tytgat GN et al. Successful treatment of recurrent cholangitis with antibiotic maintenance therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 662-665
 - 31 Born P, Rösch T, Willkomm G, Sandschin W, Fitz N, Weigert N, Ott R, Frimberger E, Allescher H, Classen M. Initial experience with a new Yamakawa-type prosthesis for long-term percutaneous transhepatic drainage. *Endoscopy* 1999; 31: 748-750
 - 32 Csendes A, Diaz JC, Burdiles P et al. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. *Br J Surg* 1992; 79: 655-660
 - 33 Keaveny AP, Karasik MS. Hepatobiliary and pancreatic infections in AIDS: Part I [and Part II]. *AIDS Patient Care STDS* 1998; 12: 347-357 [ibidem 12: 451-456]
-

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie infektiöser Cholangitiden

1. Diagnostik

- Die MRCP ist zur Diagnostik der Cholangitis indiziert, wenn bei Risikopatienten mit Cholangitiszeichen die Gallenwegsobstruktion zweifelhaft ist (Evidenzgrad III C).
- Indikationen zur Intervention an den Gallenwegen bestehen bei Verdacht auf bakterielle Cholangitis, Steine/Fremdkörper im Gallengang oder Verdacht auf Gallengangsstenosen.
- Bereits vor der Intervention muß mit einer antibiotischen Therapie begonnen werden; entscheidend ist die rasche und komplette Beseitigung einer Galleabflußstörung (Evidenzgrad I-2 A).
- Die ERC ist kontraindiziert wenn die Voraussetzungen zur Drainage der Gallenwege nicht gegeben sind (Evidenzgrad III B).

2. Therapiemöglichkeiten

- Die primäre Therapie kann endoskopisch mit Papillotomie und Stein- oder Fremdkörperextraktion (Evidenzgrad II-3 A), Dilatation einer Stenose oder mit Einlage einer Endoprothese oder einer nasobiliären Sonde (Evidenzgrad III B) erfolgen; falls dies unmöglich ist muß eine perkutane Ableitung als PTCD oder eine operative Choledochusrevision vorgenommen werden.
- Die endoskopische Desobliteration ist die Methode der ersten Wahl (Evidenzgrad I-2 B).
- Die primäre Einlage einer nasobiliären Sonde vor endgültiger endoskopischer Versorgung führt bei älteren Patienten möglicherweise zur Risikominimierung (Evidenzgrad II-2 B).
- Die Antibiotikatherapie soll mindestens bis zur völligen Desobliteration der Gallenwege fortgeführt werden (Evidenzgrad III A). Bei chronisch-rezidivierenden Cholangitiden kann eine zyklische oder kontinuierliche Antibiotikaprophylaxe indiziert sein.
- Bei erheblichen cholangitischen Gallengangsveränderungen und/oder Sludgebildung ist die Anlage einer Yamakawaprothese mit regelmäßiger Spülbehandlung indiziert (Evidenzgrad III C).
- Bei liegender Endoprothese muß bei Anstieg des CRP-Wertes oder der Cholestaseparameter ein Drainagewechsel vorgenommen werden (Evidenzgrad III B).