

Az antibiotikumrezisztencia változása cholangitisben

Klinikai tapasztalataink

Illés Dóra dr.¹ ■ Urbán Edit dr.² ■ Lázár Andrea dr.²
Nagy Kamilla dr.³ ■ Ivány Emese dr.¹ ■ Kui Balázs dr.¹
Lemes Klára dr.¹ ■ Tajti Máté dr.¹ ■ Czakó László dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet, Szeged

³Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kórházhygiénés Osztály, Szeged

Bevezetés: Az antibiotikumok (AB) nem megfelelő alkalmazása miatt számtalan kórokozó vált multirezisztenssé. Az egyik leggyakoribb kiindulási gócot az epeutak gyulladása képezi. A fatális kimenetel megelőzésében kulcsszerepet játszik a megfelelő AB-politika.

Célkitűzés: A cholangitis leggyakoribb kórokozói AB-érzékenységének és a választott empirikus AB-kezelés hatékonyságának vizsgálata.

Betegek és módszer: Retrospektív kutatásunk során a 2006-os és a 2016-os év folyamán a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának I. Belklinikáján cholangitis indikációval végzett endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) során nyert epeminták mikrobiológiai eredményének áttekintése történt.

Eredmények: 2006-ban 29, 2016-ban 111 epemintavétel történt, ezekből 22 (75%), illetve 106 (95%) volt pozitív. A betegek átlagéletkora 61 ± 14 vs. 71 ± 14 év, a nemek aránya közel azonos volt. 2006-ban 10 esetben indítottak empirikus AB-ot (ciprofloxacín és metronidazol, illetve imipenem), ezekre 9 esetben (90%) a tenyésztett kórokozó érzékeny volt. 2016-ban 88 esetben indítottak AB-ot (ciprofloxacín és metronidazol mellett ceftriaxon és metronidazol, valamint imipenem és metronidazol is szerepelt). 29 esetben az empirikusan indított AB nem volt hatékony. A ciprofloxacín hatékonysága 64%-ra csökkent 2016-ra. A cholangitist okozó leggyakoribb kórokozók típusa (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*) a két vizsgált évben nem változott, ciprofloxacínrezisztenciájuk azonban növekedett. A polimikrobás infekciók aránya rendre 73% és 64% volt.

Következtetés: A pozitív epetenyésztések száma szignifikánsan emelkedett 2016-ban. A leggyakoribb kórokozók típusában nem adódott eltérés. Az empirikusan indított ciprofloxacín antibiotikum hatékonysága csökkent 2016-ban. Eredményeink a cholangitist okozó kórokozók típuseloszlásában megfelelnek a cholangitisre vonatkozó ajánlás (Tokyo Guideline) adatainak.

Orv Hetil. 2019; 160(36): 1437–1442.

Kulcsszavak: cholangitis, antibiotikum, rezisztencia

Changes in antibiotic resistance in cholangitis

Our clinical experience

Introduction: Due to the inappropriate use of antibiotics (AB), more pathogens become multiresistant. One of the most severe sources of sepsis is cholangitis. To avoid fatal outcome, an effective AB policy plays a key role.

Aim: To investigate the AB resistance of bacteria causing cholangitis and the efficacy of AB treatment.

Patients and method: Microbiological tests of bile samples collected during cholangitis-indicated endoscopic retrograde cholangiopancreatographies were analysed at the First Department of Medicine, University of Szeged, in 2006 and in 2016.

Results: 29 and 111 patients had bile sample collection in 2006 and in 2016, respectively. Of that, 22 (75%) and 106 (95%) were positive. Mean age: 61 ± 14 vs. 71 ± 14 years, no difference between men/women ratio. In 2006, 10 cases empirical AB (ciprofloxacin with metronidazole or imipenem) were used. In 9 cases (90%), the AB was ade-

quate based on the microbiological results. In 2016, in 88 cases empirical AB was applied (ciprofloxacin and metronidazole, ceftriaxone with metronidazole or imipenem with metronidazole). In 29 cases, the empirical AB was ineffective. The efficacy of ciprofloxacin decreased to 64% in 2016. The profile of the most frequent cholangitis-causing pathogens (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*) was the same, but their resistancy against ciprofloxacin increased. The rates of polymicrobial infections were 73% and 63%, respectively.

Conclusion: The rates of positive bile samples were significantly higher in 2016. The profile of the most frequent pathogens was the same. The efficacy of the first-choice empirical AB ciprofloxacin decreased in 2016. The types of the most frequent cholangitis-causing bacteria are in line with the ones included in the Tokyo Guideline.

Keywords: cholangitis, antibiotic, resistance

Illés D, Urbán E, Lázár A, Nagy K, Ivány E, Kui B, Lemes K, Tajti M, Czákó L. [Changes in antibiotic resistance in cholangitis. Our clinical experience]. *Orv Hetil.* 2019; 160(36): 1437–1442.

(Beérkezett: 2019. február 21.; elfogadva: 2019. április 9.)

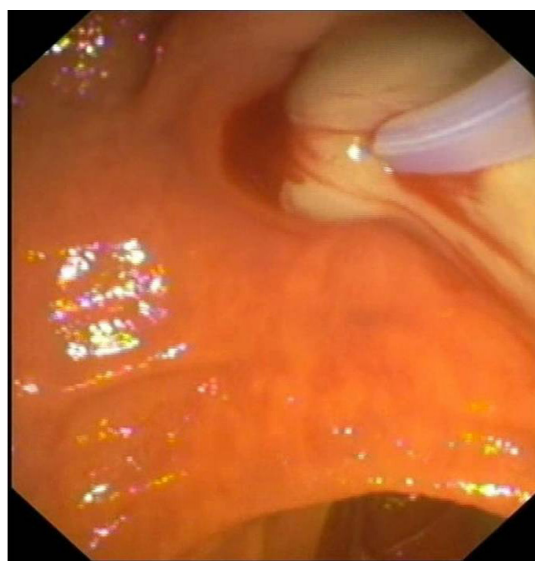
Rövidítések

AB = (antibiotic) antibiotikum; ÁOK = Általános Orvostudományi Kar; ERCP = (endoscopic retrograde cholangiopancreatography) endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia; SZTE = Szegei Tudományegyetem

Az antibiotikumok felfedezése (penicillin, Fleming, 1928) forradalmi változást hozott az orvostudományban: az addig vezető halálökként szereplő infekciók morbiditása és mortalitása csökkent, helyüket a krónikus, illetve rákos megbetegedések vették át [1]. Sajnos azonban az elmúlt évtizedben új antibiotikumtörzs nem került felfedezésre; ezzel párhuzamosan világszinten az antibiotikumok nem megfelelő, illetve túlhasználata van jelen: a The Centers for Disease Control and Prevention becslése alapján évente 100 millió antibiotikumfelírás történik az alapellátásban, melynek közel 50%-a felesleges [2]. A nem megfelelő antibiotikumpolitika, miszerint nem az infekciót kiváltó legvalószínűbb kórokozó ellen szelektíven ható antibiotikum kerül felírásra [3], illetve az antibiotikumot nem megfelelő dózisban/ideig szedi a páciens, a baktériumok rezisztenciájának fokozódásához, multirezisztens törzsek kialakulásához vezet: azon ágensek, melyek korábban halálos betegségeket gyógyítottak, elvesztik hatásukat [4]. Mindez a „pandémiás antibiotikumrezisztencia” [5] az infekciók okozta mortalitási arány növekedéséhez vezet, amit számos, az irodalomban már publikált kutatás is alátámaszt: a 2016-ban megjelent „Az antimikrobiális rezisztencia áttekintése” című analízis adatai alapján a multirezisztens kórokozók okozta halálozás Európában és Amerikában 50 000, világszerte pedig 700 000 embert érint évente. Becslések szerint a mortalitási ráta 2050-re eléri az évi 10 millió főt világszerte. Összehasonlításképpen: 2050-ben a rákos megbetegedésekből származó halálozás 8,2 millióra tehető majd [6]. A (mind közösségben szerzett, mind nosocomialis) infekciók számának növekedése jelentős anyagi terhet is ró az egészségügyi ellátásra: növekszik a bent fekvés időtartama, a keresőképtelenséggel töltött

napok száma, a halálozási ráta [5]. Becslések szerint 2050-re az infekciómenedzsmentre való anyagi ráfordítás a világ össztermelésének 3,5%-át is eléri majd [6].

Az epeutak gyulladása (cholangitis) gyakori gastrointestinalis infekció, mely adekvát terápia nélkül fatális kimenetelű is lehet. A gyulladás szanálásában elengedhetetlen szerepet játszik a fennálló obstruktív komponens megszüntetése ERCP során – a beavatkozás akár önmagában is elegendő a gyógyuláshoz [7] –, míg ennek elmaradása esetén az antibiotikum adása önmagában nem elégséges az infekció megszüntetéséhez. Az antibiotikumok szerepe azonban mégis kiemelt: az időben elkezdett adekvát antibiotikumkezelés a szisztémás gyulladással válaszreakció és a következményes „citokinvihar” csökkentése révén képes megelőzni például az olyan súlyos következményeket is, mint a szervi elégtelenség, mely (potenciális) instabilitással jár [8] (1. ábra).



1. ábra

Purulens cholangitis képe ERCP során

ERCP = endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia

Célkitűzés

Kutatásunk során célunk volt a klinikánkon cholangitis indikációval végzett ERCP-vizsgálatok során mikrobiológiai vizsgálatra nyert epeminták vizsgálata a következők szerint: 1) a leggyakoribb cholangitisokozó kórokozók; 2) ezek antibiotikumrezisztenciája; 3) az empirikusan indított antibiotikumok típusa; 4) és hatékonysága. Emellett eredményeinket az akut cholangitis ellátására vonatkozó ajánlásokat tartalmazó Tokyo Guideline-nal [9] hasonlítottuk össze.

Betegek és módszer

Retrospektív analízisünk során a Szegedi Tudományegyetem I. Belgyógyászati Klinikáján 2006 és 2016 évek során cholangitis indikációval végzett azon ERCP-vizsgálatokat tekintettük át, ahol epemintavétel történt mikrobiológiai vizsgálat irányába. Kigyűjtöttük, hány esetben történt empirikus antibiotikumindítás, az indított antibiotikum típusát. A SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai Intézet segítségével a levett epeminták pozitivitását, a tenyésztett kórokozók típusát, antibiotikumrezisztenciáját regisztráltuk. Ennek fényében vizsgáltuk, hogy történt-e antibiotikum(de)eszkaláció, illetve hogy az empirikusan indított antibiotikum hatékonynak bizonyult-e. A nosocomialis infekciók arányának megállapítása végett kikértük az endoszkópos laborban rendszeresen végzett mikrobiológiai szűrővizsgálatok eredményét, illetve azon esetekben, amelyekben egy páciensnél egy éven belül több alkalommal történt ERCP, összevetettük az egyes cholangitises epizódok során regisztrált baktériumok típusát és rezisztenciaprofilját. Végezetül a kapott eredményeket a Tokyo Guideline ajánlásaival hasonlítottuk össze.

Eredmények

Klinikánkon 2006-ban és 2016-ban 769, illetve 876 ERCP-vizsgálatot végeztünk. Klinikailag fennálló súlyos cholangitis esetén ERCP során az epéből mintavétel történt. Az epetenyésztésre levett minták számát, ezek pozitivitását, illetve a betegek epidemiológiai adatait tartalmazza az 1. táblázat.

1. táblázat | Az ERCP-k száma, az epetenyésztésre levett minták aránya, pozitivitása, a betegek epidemiológiai adatai a két vizsgált év vonatkozásában

	2006	2016
ERCP (n)	769	876
Epetenyésztés, n (ERCP %)	29 (3,7)	111 (12,6)
Ebből pozitív, n (%)	22 (75)	106 (95)
Átlagéletkor (év)	61 ± 14	71 ± 14
Nem – nő (%)	50	52,8

ERCP = endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia

2006-ban a vizsgált esetek közül 10 alkalommal indítottak empirikus antibiotikumot: 9 alkalommal ciprofloxacinnal + metronidazol kombinációt, míg 1 esetben imipenemet. Egy beteg esetén – mivel klinikai remissziót nem észleltek – a ciprofloxacint ceftriaxonra váltották. Ennek megfelelően az empirikusan adott ciprofloxacinnal hatékonysága 89%-nak adódott. A cholangitist okozó leggyakoribb kórokozók az *Escherichia coli* volt, *Enterococcus*, *Enterobacter*- és *Pseudomonas*-fajok mellett (2. ábra). Az esetek 73%-a poliinfekció volt (50%-ukban 2,31%-ban 3,13%-ban 4 és 6%-ban 5 törzs volt jelen egyszerre egy mintában). Érdekes, hogy ezen polimikrobás esetekben az *E. coli* aránya jelentősen csökkent (9%).

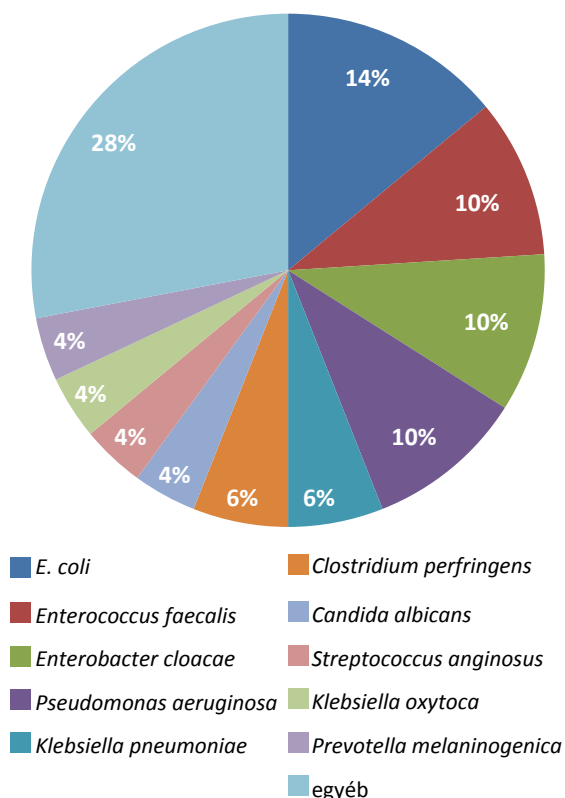
2016-ban 88 esetben indítottak empirikus antibiotikumot: 53 alkalommal ciprofloxacinnal + metronidazol, 16 alkalommal ceftriaxon + metronidazol kombinációt, míg 16 esetben imipenem + metronidazol kombinációt. 28 esetben az empirikus antibiotikum hatástalannak bizonyult, ezen esetek 50%-ában azonban sikeres empirikus eszkaláció (86%-ban imipenemre) történt még az epetenyésztés eredményének ismerete előtt. Az empirikus ciprofloxacinnal, ceftriaxon és imipenem hatékonysága rendre 64%-nak, 75%-nak és 87,5%-nak adódott. A cholangitist okozó leggyakoribb kórokozók profilja 2006-hoz viszonyítva nem változott, csak bővült: új kórokozók, mint például az *Acinetobacter*, valamint gombafajok jelentek meg (3. ábra). 62%-ban poliinfekció volt kimutatható (56%-ban 2,24%-ban 3, 9-9%-ban 4, illetve 5, 2%-ban 6 kórokozó volt jelen).

A nosocomialis infekciók arányának vizsgálata céljából az endoszkóp munkacsatornájából és a tartozékok felszínéről végzett, szűrő jellegű mikrobiológiai leoltások negatív eredménnyel zárultak. Ez alapján klinikánkon a vizsgált időszakokban nosocomialis eredetű cholangitis nem volt kimutatható.

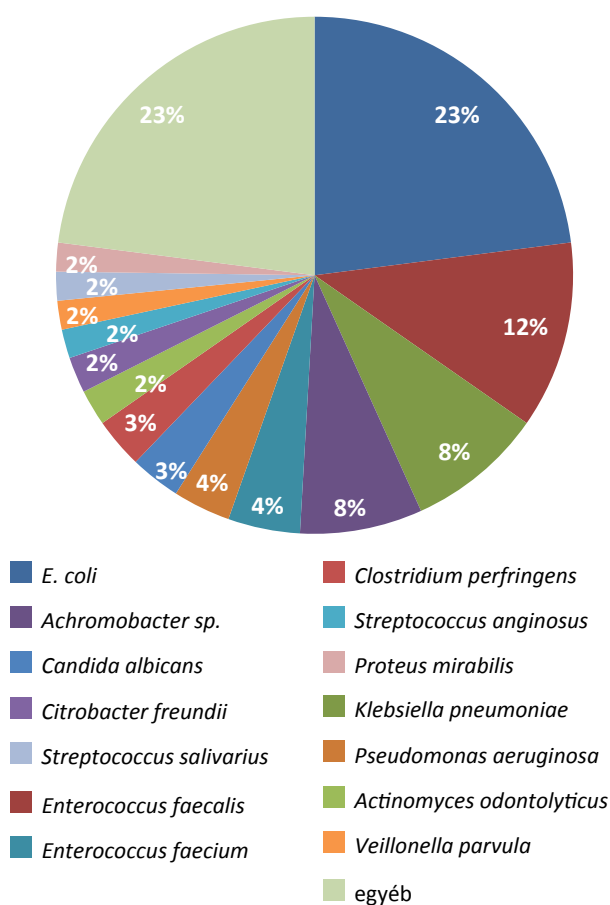
Azok a betegek, akik egy éven belül több ERCP-vizsgálaton is átesettek, 82%-ban nem rendelkeztek összehasonlításra alkalmas mintákkal (mintavétel vagy csak egy vizsgálat során, vagy egyáltalán nem történt). A fennmaradó 18% adatait, ahol az összehasonlítás kivitelezhető volt, a 2. táblázat tartalmazza. Azonos kórokozó az ismételt ERCP-vizsgálatok során 3 betegnél tenyésztett, míg a többi esetben a beavatkozást követően a normálbélflóra részét képező kórokozók, de kisebb részben nosocomialis patogének okozták a recidív cholangitist. Ezen esetek jelentős részében a visszatérő infekció fenntartásában szerepet játszott az epetűkövesség, illetve tumoros szűkület miatti műanyagstent-implantáció – mint arteficiális, biofilmképzésre alkalmas felület – is.

Megbeszélés

Vizsgálatunk során elsősorban arra kerestük a választ, hogy 1) változott-e a cholangitist leggyakrabban okozó kórokozók típusa; 2) antibiotikumrezisztenciája; 3) az empirikusan indított antibiotikum típusa; 4) valamint hatékonysága 10 év távlatában klinikánkon. Az akut cholan-



2. ábra | A cholangitist okozó leggyakoribb kórokozók eloszlása, 2006



3. ábra | A cholangitist okozó leggyakoribb kórokozók eloszlása, 2016

2. táblázat | 1 éven belül több ERCP-n átesett, több epemintával rendelkező betegek mikrobiológiai eredményei

	1. minta	2. minta	3. minta
1. beteg	<i>E. faecium</i>	<i>P. aeruginosa</i> , <i>C. albicans</i>	<i>E. faecalis</i>
2. beteg	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	
3. beteg	<i>E. coli</i>	<i>C. freundii</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>V. parvula</i>	
4. beteg	Negatív	<i>B. thermophilum</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>K. pneumoniae</i>	
5. beteg	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i>	
6. beteg	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. faecalis</i>	
7. beteg	Negatív	<i>E. cloacae</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>P. aeruginosa</i>	

ERCP = endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia

gitis ellátására vonatkozó, világszerte elfogadott irányelveket a Tokyo Guideline tartalmazza [9]. Ez legelőször 2007-ben, majd revíziót követően még két alkalommal: 2013-ban és 2018-ban jelent meg. Alapvetően a cholangitis két típusát különbözteti meg: közösségben szerzett és nosocomialis. A közösségben szerzett cholangitis három súlyossági fokozattal rendelkezik: „súlyos” cholangitistról beszélünk, ha legalább egy szervi elégtelenség alakul ki az infekció következtében; „középsúlyos”, ha szervi diszfunkció nem alakul ki, de a klinikai kép nem mutat javulást az empirikus kezelés hatására; és „enyhe” fokú a gyulladás, ha a kezdeti kezelésre a páciens meggyógyul [10]. Súlyosságtól függően az elsőként választandó empirikus antibiotikumok a cefalosporinok vagy a karbapenemek. Az ajánlás empirikusan fluorokinolonokat csak „enyhe”, illetve „középsúlyos” cholangitis esetében javasol, és csak abban az esetben, ha a kórokozó fluorokinolonérzékenysége tenyésztéssel igazolt, vagy ha a kórokozónál igazoltan béta-laktám-antibiotikumrezisztencia áll fenn. Eredményeink alátámasztják az ajánlásban foglaltakat, hiszen a ciprofloxacinnak hatékonysága csökkent a vizsgált évek vonatkozásában (89%–64%). Az, hogy klinikánkon az esetek ilyen magas százalékában mégis ciprofloxacinnal kezelték a beteget, nagy részben a betegáttal magyarázható: a betegek első vonalban a sürgősségi osztályra kerülnek felvételre, ahol a diagnózis felállítását követően – az ajánlásnak megfelelően 6 órán belül – parenterális antibiotikumkezelést indítanak, mely általában ciprofloxacinnal + metronidazol kombináció. Ezen terápia módosítása a megfelelő antibiotikumpolitika alapján a klinikai regresszió elmaradása, illetve állapotrosszabbodás esetén indokolt, így klinikánkra kerülve azonnali váltás csak ritkán, indokolt

esetben történik. Az ajánlás kitér az anaerob baktériumok ellen ható antibiotikumok, így a metronidazol adásának indikációjára is: ezek indítása első körben bilioenteralis anastomosis meglétekor, illetve anamnesztikus epéüti intervenció esetén javasolt. Abban az esetben, ha a választott antibiotikum karbapenem, metronidazol együtt adása nem indokolt, hiszen a karbapenemek megfelelő antianaerob aktivitással rendelkeznek. 2016-ban a 16 regisztrált esetben alkalmazott empirikus imipenem + metronidazol kombináció a fent már említett betegúttal magyarázható okokra vezethető vissza. Az ajánlás továbbá kiemeli a deeszkaláció szerepét is. Sajnos, az áttekinthető esetek egyikében sem történt a baktérium érzékenységi profilja alapján deeszkaláció; ha az alkalmazott antibiotikum mellett klinikai javulás volt észlelhető, az adott antibiotikumot megfelelő dózisban és időtartamig adták, a bent fekvés alatt általában parenteralisan. *Per os* adagolásra való átállás nem volt jellemző. Az antibiotikumspektrum szűkítésének elmaradása azonban növeli a bakteriális rezisztencia kialakulásának valószínűségét, ezért a továbbiakban célunk klinikánkon kiemelt figyelmet fordítani a deeszkalációra. Eredményeink a cholangitist okozó kórokozók típuseloszlásában megfelelnek az ajánlásban ismertetett, erre vonatkozó adatoknak [9, 11–25]. A két vizsgált év távlatában a leggyakoribb kórokozók típusában nem adódott különbség. Jól látható, hogy az alapvetően a bélmikrobiota részeként szereplő és csak a szervezet más pontjára jutva patogén *Enterobacteriaceae* közé tartozó fajok – mint a leggyakoribb kórokozó *E. coli* [26] vagy a *Klebsiella* species – mellett újabban olyan, kifejezetten patogén fajok is okoznak cholangitist, melyek a nosocomialis infekciók kiváltásában is jelentős szerepet játszanak: az *Acinetobacter* a bejelentett nosocomialis fertőzések mintegy 80%-áért felelős [27]. Bár 2016-ban megjelentek nosocomialis kórokozók, ezek között egy kérdéses klinikai jelentőséggel bíró kórokozó, az *Achromobacter* [28] fordult elő a leggyakrabban, mely adat is alátámasztja, hogy betegeink között a cholangitis hátterében nosocomialis eredetű jelen vizsgálatunk során igazolni nem tudtunk. A 2006. évi összes ERCP 3,7%-ában végzett alacsony mintavételi arány a 2016-os évre 12,6%-ra emelkedett. Ez már úgy tűnik, hogy megfelel a Tokió-irányelv ajánlásainak [9], ahol grade II és III súlyosságú cholangitis esetén javasolt az epemintavétel elvégzése. Meg kell említeni, hogy saját anyagunkban a cholangitis súlyosságára vonatkozó adatokat nem tudtunk kinyerni. A későbbiekben a fentihez hasonló hiányosságokat pótlendő, a kutatást és minőségbiztosítást is biztosító ERCP Regiszter került 2017-ben bevezetésre. A vizsgált betegpopuláció átlagéletkora is emelkedett 2016-ra, mely magával vonja a betegek súlyosabb komorbiditását és a csökkent immunválaszt, melyek szintén kiemelt szerepet játszanak a fertőzések iránti fogékonyságban. Ezen betegek esetében még nagyobb gondot kell fordítani a megfelelő antibiotikumpolitikára, a multirezisztens törzsek kialakulásának elkerülése végett.

Következtetés

Klinikánkon a cholangitis indikációjával végzett ERCP-vizsgálatok száma és az epe bakteriológiai mintavétel aránya emelkedő tendenciát mutat a két vizsgált év távlatában. Nosocomialis eredet nem volt bizonyítható klinikánkon. Bár az empirikusan adott antibiotikumok hatékonysága megfelelőnek bizonyult, mind az elsőként indított antibiotikum típusának kiválasztásában, mind az ERCP során történő mikrobiológiai mintavételek rutin-szerűvé válásában igazodnunk kell a jelenleg is érvényben levő ajánláshoz [9] a megfelelő antibiotikumpolitika kivitelezése és így a multirezisztens törzsek kialakulásának elkerülése végett. Mindehhez a kórokozók rezisztenciaprofil-változásának utánkövetése, ennek alapján az empirikus antibiotikumokra vonatkozó ajánlások rendszeres felülvizsgálata elengedhetetlen.

Anyagi támogatás: A közlemény alapját képező kutatás és a kézirat elkészítése anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: I. D.: A protokoll megírása, adatgyűjtés, az adatok kiértékelése, a közlemény megírása. U. E., L. A.: A mikrobiológiai eredmények rendelkezésre bocsátása. N. K.: Az eszközök mikrobiológiai leoltása, eredményeinek rendelkezésre bocsátása. I. E., K. B., L. K., T. M.: Az adatok kiértékelésében való segítség. C. L.: Témavezető, a kutatás szellemi szerzője. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Global Health Estimates 2016: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. World Health Organization, Geneva, 2018.
- [2] Colgan R, Powers JH. Appropriate antimicrobial prescribing: approaches that limit antibiotic resistance. *Am Fam Physician* 2001; 64: 999–1004.
- [3] Duce G, Fabry J, Nicolle L. Prevention of hospital-acquired infections: a practical guide. World Health Organization, Geneva, 2002.
- [4] Singh PK. Antibiotics, handle with care. World Health Organization, Geneva, 2016. [online]
- [5] Khan HA, Baig FK, Mehboob R. Nosocomial infections: epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2017; 7: 478–482.
- [6] O'Neill J. Review on antimicrobial resistance. Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf [accessed: April 9, 2019].
- [7] van den Hazel SJ, Speelman P, Tytgat GN, et al. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. *Clin Infect Dis*. 1994; 19: 279–286.
- [8] Boey JH, Way LW. Acute cholangitis. *Ann Surg*. 1980; 191: 264–270.
- [9] Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018; 25: 3–16.

- [10] Gomi H, Solomkin JS, Takada T, et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20: 60–70.
- [11] Gomi H, Takada T, Hwang TL, et al. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017; 24: 310–318.
- [12] Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, et al. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007; 14: 59–67.
- [13] Yoshida M, Takada T, Kawarada Y, et al. Antimicrobial therapy for acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007; 14: 83–90.
- [14] Kune GA, Schutz E. Bacteria in the biliary tract. A study of their frequency and type. *Med J Aust.* 1974; 1: 255–258.
- [15] Csendes A, Fernandez M, Uribe P. Bacteriology of the gallbladder bile in normal subjects. *Am J Surg.* 1975; 129: 629–631.
- [16] Csendes A, Becerra M, Burdiles P, et al. Bacteriological studies of bile from the gallbladder in patients with carcinoma of the gallbladder, cholelithiasis, common bile duct stones and no gallstones disease. *Eur J Surg.* 1994; 160: 363–367.
- [17] Csendes A, Burdiles P, Maluenda F, et al. Simultaneous bacteriologic assessment of bile from gallbladder and common bile duct in control subjects and patients with gallstones and common duct stones. *Arch Surg.* 1996; 131: 389–394.
- [18] Csendes A, Mitru N, Maluenda F, et al. 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* 1996; 43: 800–806.
- [19] Maluenda F, Csendes A, Burdiles P, et al. Bacteriological study of choledochal bile in patients with common bile duct stones, with or without acute suppurative cholangitis. *Hepatogastroenterology* 1989; 36: 132–135.
- [20] Chang WT, Lee KT, Wang SR, et al. Bacteriology and antimicrobial susceptibility in biliary tract disease: an audit of 10 year's experience. *Kaohsiung J Med Sci.* 2002; 18: 221–228.
- [21] Salvador VB, Lozada MC, Consunji RJ. Microbiology and antibiotic susceptibility of organisms in bile cultures from patients with and without cholangitis at an Asian Academic Medical Center. *Surg Infect.* 2011; 12: 105–111.
- [22] Kuo CH, Changchien CS, Chen JJ, et al. Septic acute cholecystitis. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30: 272–275.
- [23] Melzer M, Toner R, Lacey S, et al. Biliary tract infection and bacteraemia: presentation, structural abnormalities, causative organisms and clinical outcomes. *Postgrad Med J.* 2007; 83: 773–776.
- [24] Lee CC, Chang IJ, Lai YC, et al. Epidemiology and prognostic determinants of patients with bacteremic cholecystitis or cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 563–569.
- [25] Sung YK, Lee JK, Lee KH, et al. The clinical epidemiology and outcomes of bacteremic biliary tract infections caused by antimicrobial resistant pathogens. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 473–483.
- [26] Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20: 24–34.
- [27] Joshi SG, Litake GM. *Acinetobacter baumannii*: an emerging pathogenic threat to public health. *World J Clin Infect Dis.* 2013; 3: 25–36.
- [28] Swenson CE, Sadikot RT. *Achromobacter* respiratory infections. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12: 252–258.

(Illés Dóra dr.,
Szeged, Korányi fasor 8–10., 6720
e-mail: illes.dora@med.u-szeged.hu)

Az Orvosi Hetilap 2019; 160: 1244. oldalán (31. szám) megjelent OH-Kvízre két helyes megfjtés érkezett.

A beküldők: Dr. Bíró László (Budapest) és Dr. Somogyi Erzsébet (Miskolc).

A nyerteseknek szívből gratulálunk.

A nyereményüket – egy, az Akadémiai Kiadó webáruházában kedvezményes vásárlásra jogosító kupont – e-mailen küldjük el.