

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK  
FÜR INNERE MEDIZIN I  
DIREKTORIN: PROFESSOR DR. MED MARTINA MÜLLER-SCHILLING  
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DER EINFLUSS DER ANTIBIOTIKAZUGABE ZUM KONTRASTMITTEL  
AUF DAS AUFTRETEN INFEKTIÖSER KOMPLIKATIONEN  
BEI DER ENDOSKOPISCH RETROGRADEN CHOLANGIOGRAPHIE

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Agnetha Gunesch

2015



AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK  
FÜR INNERE MEDIZIN I  
DIREKTORIN: PROFESSOR DR. MED MARTINA MÜLLER-SCHILLING  
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DER EINFLUSS DER ANTIBIOTIKAZUGABE ZUM KONTRASTMITTEL  
AUF DAS AUFTRETEN INFEKTIÖSER KOMPLIKATIONEN  
BEI DER ENDOSKOPISCH RETROGRADEN CHOLANGIOGRAPHIE

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Agnetha Gunesch

2015

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Frank Klebl

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Loss

Tag der mündlichen Prüfung: 11. November 2015

## Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis</b> .....                          | <b>I</b>  |
| <b>1 Einleitung</b> .....                                | <b>1</b>  |
| <b>1.1 Allgemein</b> .....                               | <b>1</b>  |
| <b>1.2 Indikationen zur ERCP</b> .....                   | <b>2</b>  |
| 1.2.1 Choledocholithiasis .....                          | 2         |
| 1.2.2 Anastomosenstenose nach Lebertransplantation ..... | 3         |
| 1.2.3 Maligne Stenose der Gallengänge.....               | 4         |
| 1.2.4 Akute Cholangitis .....                            | 6         |
| 1.2.5 Primär biliäre Zirrhose .....                      | 6         |
| 1.2.6 Primär sklerosierende Cholangitis .....            | 7         |
| 1.2.7 Sekundär sklerosierende Cholangitis.....           | 9         |
| <b>1.3 Infektiöse Komplikation nach der ERCP</b> .....   | <b>11</b> |
| 1.3.1 Allgemein .....                                    | 11        |
| 1.3.2 Pathogenese.....                                   | 12        |
| 1.3.3 Risikofaktoren .....                               | 13        |
| 1.3.4 Prävention .....                                   | 13        |
| 1.3.5 Antibiotikagabe in die Gallenwege .....            | 15        |
| <b>1.4 Zielsetzung</b> .....                             | <b>16</b> |
| <b>2 Methoden</b> .....                                  | <b>17</b> |
| <b>2.1 Patientenerhebung</b> .....                       | <b>17</b> |
| <b>2.2 Datenerhebung</b> .....                           | <b>19</b> |
| <b>2.3 Statistische Methodik</b> .....                   | <b>22</b> |
| 2.3.1 Signifikanztests .....                             | 22        |
| 2.3.2 Kreuztabelle.....                                  | 23        |
| 2.3.3 Logistische Regression.....                        | 24        |
| <b>3 Ergebnisse</b> .....                                | <b>26</b> |
| <b>3.1 Patientengut</b> .....                            | <b>26</b> |
| 3.1.1 Gesamtkollektiv .....                              | 26        |
| 3.1.2 Unterkollektive "Gallenwegserkrankungen" .....     | 33        |

|            |  |            |
|------------|--|------------|
| 3.1.3      | Unterkollektive "Antibiotikum im Kontrastmittel" .....   | 49         |
| <b>3.2</b> | <b>Infektiöse Komplikationen in Abhängigkeit der Antibiotikazugabe zum Kontrastmittel .....</b>  | <b>63</b>  |
| 3.2.1      | Häufigkeiten der Infektiösen Komplikation nach der ERC .....   | 63         |
| 3.2.2      | Ergebnisse der Kreuztabelle .....  | 65         |
| 3.2.3      | Ergebnisse der logistischen Regression .....   | 67         |
| 3.2.4      | Häufigkeiten der Störvariablen "Akute Cholangitis zum ERC-Zeitpunkt" und "Erfolg der ERC" .....  | 68         |
| 3.2.5      | Auftreten infektiöser Komplikationen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer akuten Cholangitis zum ERC-Zeitpunkt und dem Erfolg der ERC ..... | 73         |
| 3.2.6      | Ergebnisse der logistischen Regression mit Störvariablen .....   | 75         |
| <b>4</b>   | <b>Diskussion.....</b>   | <b>77</b>  |
| <b>4.1</b> | <b>Zusammenfassung der Ergebnisse .....</b>  | <b>77</b>  |
| <b>4.2</b> | <b>Vergleich mit der Forschungsliteratur.....</b>  | <b>77</b>  |
| 4.2.1      | Besonderheiten des Studienkollektivs.....  | 77         |
| 4.2.2      | Der Erfolg der ERC und sein Einfluss auf die infektiöse Komplikationsrate .....  | 81         |
| 4.2.3      | Die Häufigkeit der akuten Cholangitis zum Untersuchungszeitpunkt und ihr Einfluss auf die infektiöse Komplikationsrate .....               | 83         |
| 4.2.4      | Einfluss der Antibiotikazugabe zum Kontrastmittel auf die infektiöse Komplikationsrate.....  | 85         |
| <b>4.3</b> | <b>Limitationen der Studie.....</b>  | <b>90</b>  |
| <b>4.4</b> | <b>Stärken der Studie .....</b>  | <b>93</b>  |
| <b>4.5</b> | <b>Ausblick.....</b>   | <b>94</b>  |
| <b>5</b>   | <b>Zusammenfassung .....</b>   | <b>96</b>  |
| <b>6</b>   | <b>Literaturverzeichnis.....</b>   | <b>98</b>  |
| <b>7</b>   | <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>   | <b>113</b> |
| <b>8</b>   | <b>Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>115</b> |

---

|           |                                      |            |
|-----------|--------------------------------------|------------|
| <b>9</b>  | <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>    | <b>118</b> |
| <b>10</b> | <b>Ehrenwörtliche Erklärung.....</b> | <b>120</b> |
| <b>11</b> | <b>Danksagung .....</b>              | <b>121</b> |

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemein

**"ERCP is most dangerous for people who need it least"**

*Peter B. Cotton<sup>1</sup>*

Seit den Anfängen der Untersuchung zu Beginn der siebziger Jahre des letzten Jahrhunderts haben sich die Möglichkeiten und Indikationen der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) grundlegend gewandelt. Durch die Entwicklung der minimal-invasiven Chirurgie und alternativer Bildgebungen, wie dem endosonographischen Ultraschall (EUS), der Computertomografie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRCP) sowie einem besseren Verständnis der Risiken der ERCP wird das Verfahren heute weniger als diagnostische, sondern vielmehr als therapeutische Methode genutzt. Zur Vermeidung der mit der Untersuchung verbundenen möglichen Komplikationen sollte die Indikation zur ERCP genau geprüft werden, denn wie Peter B. Cotton, ein Pionier der ERCP feststellte, ist sie für diejenigen Patienten, die sie nicht benötigen am gefährlichsten.<sup>1</sup> Neben der strengen Indikationsstellung wurden Hygienevorschriften und Empfehlungen zur Antibiotikaprophylaxe entwickelt, um vor allem infektiöse Komplikationen zu verringern. Eine mögliche Methode, die Gabe von Antibiotika ins ERC-Kontrastmittel soll in der vorliegenden Studie beleuchtet werden.

Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) ist ein endoskopisch-radiologisches Verfahren zur Darstellung der Gallengänge, der Gallenblase und des Pankreasgangs. Werden lediglich die Gallengänge intubiert, wie in den meisten Untersuchungen der vorliegenden Studie, spricht man von



einer endoskopisch retrograden Cholangiographie (ERC). Dabei wird ein Endoskop peroral über den Ösophagus und den Magen ins Duodenum vorgeschoben und die Papilla Vateri mit einem Kontrastmittelkatheter sondiert.<sup>2</sup> Nach der Injektion von Kontrastmittel erfolgt durch die Erstellung eines Röntgenbildes die Sichtbarmachung der Gallen- und/oder der Pankreasgänge. Über einen Arbeitskanal des Katheters lassen sich verschiedene Instrumente einbringen und mögliche Pathologien therapieren. So werden unter anderem Ballonkatheter zur Extraktion von Konkrementen und zur gezielten Kontrastierung von peripheren oder post-stenotischen Gallen- oder Pankreasgängen genutzt. Stenosen können durch Dilatationskatheter aufgedehnt werden oder die Papilla Vateri kann zum Beispiel bei Papillenstenose oder vor der Konkremententfernung papillotomiert, das heißt aufgeschlitzt werden.<sup>3</sup> Darüberhinaus können maligne oder benigne Stenosen durch Plastik- oder Metallendoprothesen geschient werden.

## 1.2 Indikationen zur ERCP

### 1.2.1 Choledocholithiasis

Die Choledocholithiasis, also eine Steinerkrankung der Gallengänge, entsteht in der Mehrheit der Fälle auf dem Boden einer Cholezystolithiasis, bei der es in 10-15% der Fälle zu einem Übertritt eines Konkrements in den Ductus choledochus kommt. Seltener bilden sich die Gallesteine primär in den Gallengängen. Dies tritt häufiger bei Gallenwegserkrankungen auf, zum Beispiel der chronisch rezidivierenden Cholangitis sowie fehlgebildeten, verengten oder sklerosierten Gallengängen.<sup>4</sup>

Die ERC dient in dieser Indikation vor allem der Therapie der Choledocholithiasis. Mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 100% ist sie dem

abdominellen Ultraschall als Bildgebung in der Diagnostik überlegen, dem ebenfalls weniger invasiven endosonographischen Ultraschall und der Magnetresonanzt-Cholangiopankreatikographie jedoch annähernd gleichwertig.<sup>5,6</sup> Im Gegensatz zu den anderen Untersuchungen ermöglicht die ERC die Durchführung einer Sphinkterotomie mit Steinentfernung. Dies ist in über 90% der Fälle erfolgreich - mit einer Komplikationsrate von ca. 5% und einer Mortalitätsrate von unter 1%.<sup>7,8</sup>

Wegen der potentiellen Komplikationen ist die ERC lediglich bei starkem Verdacht auf bzw. bei gesicherter Choledocholithiasis zur Therapie indiziert. In der Diagnostik wurde sie weitgehend von den mit geringeren Komplikationsraten verbundenen Alternativen (Endosonographie bzw. MRCP) verdrängt.<sup>9</sup>

### **1.2.2 Anastomosenstenose nach Lebertransplantation**

Nach Lebertransplantationen treten bei ca. 10- 20% der Patienten Komplikationen an den Gallengängen auf, vor allem Leckagen, Konkremente und Stenosen.<sup>10</sup> Risikofaktoren für die Entwicklung einer Stenose der biliären Anastomose, unter der ungefähr 13% der Patienten leiden,<sup>11</sup> sind das Ausmaß der chirurgischen Expertise und ihre Technik, die Art der Lebertransplantation (Teil- versus Vollleberspende) sowie Durchblutungsstörungen.<sup>12</sup>

Die ERC ist der Goldstandard zur Diagnostik von Anastomosenstenosen. Bei Verdacht auf eine Stenose werden ihr jedoch häufig die weniger invasiven bildgebenden Untersuchungen, abdominelle Sonografie und MRCP, vorausgehen.<sup>12</sup>

Als Therapie der Anastomosenstenose ist die ERC mit Durchführung von Ballondilatationen und/ oder der Einlage von Stents Mittel erster Wahl.<sup>13</sup> Die wiederholte endoskopische Intervention ist in 67-100% der Fälle erfolgreich.<sup>14-16</sup>

### 1.2.3 Maligne Stenose der Gallengänge

Zu einer malignen Obstruktion der Gallengänge können primäre Neoplasien des Pankreas, der Gallenblase, der Ampulla Vateri, der Gallengänge und der Leber führen. Außerdem können Metastasen, vor allem von Magenkarzinomen, Kolon-, Mamma-, und Bronchialkarzinomen die Leberhiluslymphknoten oder das Leberparenchym befallen und so zu einer Gallengangsobstruktion führen.<sup>17</sup>

Im Folgenden wird näher auf das cholangiozelluläre Karzinom, das Pankreaskarzinom und die Rolle der ERC bei Diagnostik und Therapie der malignen Gallengangsobstruktion eingegangen.

Zwei Drittel der cholangiozellulären Karzinome (CCC) betreffen die extrahepatischen, ein Drittel die intrahepatischen Gallengänge.<sup>18</sup> Von der europäischen Krebsdatenbank EUCAN wird die Inzidenz des extrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms sowie des Gallenblasenkarzinoms in Deutschland im Jahre 2012 auf 3.6 pro 100 000 Einwohner und die Mortalität auf 1.9 pro 100 000 Einwohner geschätzt.<sup>19</sup> Die primär sklerosierende Cholangitis ist ein bedeutender Risikofaktor des Gallengangkarzinoms. Ungefähr 9-15% der Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis entwickeln im Laufe ihres Lebens ein cholangiozelluläres Karzinom.<sup>20-22</sup> Weitere Risikofaktoren sind angeborene Gallengangsfehlbildungen, wie Choledochuszysten und das Caroli-Syndrom und Erkrankungen, die mit chronischer Infektion und Reizung des Gallengangepithels einhergehen.<sup>23</sup> Durch die Obstruktion der Gallengänge kommt es beim extrahepatischen CCC bei ca. 90 % der Patienten zum Auftreten eines Ikterus. Weitere mögliche Symptome des extra- und intrahepatischen CCC sind abdominelle Schmerzen, Fieber und Gewichtsverlust.<sup>24</sup>

Das exokrine Pankreaskarzinom ist weltweit die 4.-häufigste Krebstodesursache.<sup>25</sup> Die Krebsdatenbank EUCAN schätzt die Inzidenz-, bzw. Mortalitätsrate des Pankreaskrebs in Deutschland für das Jahr 2012 auf 11.8 bzw.

11.2 pro 100 000 Einwohner.<sup>19</sup> Die häufigsten Symptome des Pankreaskarzinoms sind Asthenie, Gewichtsverlust, Anorexie, abdominelle sowie epigastrische Schmerzen, dunkler Urin und Ikterus. Zu einer Gallengangsobstruktion mit Ikterus kommt es vor allem, wenn der Tumor im Pankreaskopf und damit in anatomischer Nähe zu den Gallengängen liegt.<sup>26</sup>

Auch zur Darstellung von malignen Obstruktionen der Gallengänge werden in der Diagnostik nicht-invasive bildgebende Verfahren, hauptsächlich der abdominelle Ultraschall, das CT, die MRCP und die Endosonographie der ERC vorgezogen.<sup>27,28</sup>

Zur Diagnosesicherung wird die ERC zur Gewinnung von Gewebeproben, vor allem von Bürstenzytologien, Biopsien und Galleflüssigkeit, genutzt. Durch die Bürstenzytologie wird das Vorliegen von dysplastischen Zellen in ca. 37-73% erkannt (Sensitivität), die Spezifität liegt bei 100%.<sup>29-32</sup> Allerdings ist die primäre chirurgische Resektion bei resektabel erscheinenden Befunden, im Falle einer fehlenden Cholangitis ohne vorherige histologische bzw. zytologische Sicherung Therapie der ersten Wahl.

In 50-90% der Fälle ist das cholangiozelluläre Karzinom<sup>33</sup> und in ca. 85% der Fälle das Pankreaskarzinom<sup>34,35</sup> zum Diagnosezeitpunkt bereits nicht mehr resektabel. Die ERC dient hier neben der Diagnosesicherung zur palliativen Therapie.<sup>7,36</sup> Darüberhinaus wird die interventionelle ERC gelegentlich bei Gallenwegsobstruktion zur Überbrückung der Zeit bis zu Operation bei resektablen Tumoren angewandt.<sup>37,38</sup> Der Galleabfluss wird hierbei durch Endoprothesen gewährleistet, dabei sind die selbst-expandierende Metallstents den Plastikstents in der Wirkungsdauer überlegen.<sup>7</sup> Auf die präoperative Einlage von nicht-gecoverten Metallstents wird jedoch verzichtet, da diese nur schwerlich zu entfernen sind.

### 1.2.4 Akute Cholangitis

Die akute Cholangitis entsteht in erster Linie bei Patienten mit biliärer Obstruktion und Stase durch die Aszension von Bakterien aus dem Duodenum oder seltener durch das Eindringen von Bakterien auf hämatogenem Weg.<sup>39</sup> Häufige Ursachen der Gallengangsobstruktion, die zur akuten Cholangitis führt, sind die Choledocholithiasis, die benigne, maligne oder postoperative Gallengangsstenose sowie die Obstruktion von Gallengangstents bei malignen Stenosen.<sup>40,41</sup> Die klassischen Symptome der akuten Cholangitis wurden erstmals 1877 von Charcot als Fieber, rechtsseitige Oberbauchschmerzen und Ikterus beschrieben.<sup>42</sup> Patienten mit schwerer Cholangitis können zusätzlich Hypotension und Verwirrung aufweisen.<sup>43</sup>

Bei Patienten mit starken Hinweisen auf eine akute Cholangitis, das heißt mit entsprechenden Symptomen und erhöhten Cholestase-, Leber- und Entzündungsparametern, sollte bei Gallengangsobstruktion umgehend eine ERC zur biliären Dekompression erfolgen. Die endoskopische Wiederherstellung des Galleabflusses und die Verabreichung von Antibiotika sind die Standardtherapie der akuten Cholangitis.<sup>44</sup>

### 1.2.5 Primär biliäre Zirrhose

Die primär biliäre Zirrhose (PBC) ist eine chronisch-progressive, autoimmune Lebererkrankung unbekannter Ursache, die durch die Zerstörung von kleinen intrahepatischen Gallengängen und eine portal betonte Entzündung charakterisiert ist. Der Verlust der Gallengänge führt durch die Retention toxischer Substanzen zu weiterer Organschädigung, Leberfibrose und eventuell zu Leberzirrhose und terminalem Leberversagen. In Deutschland liegt die Prävalenz der PBC bei 30 Personen pro 100 000 Einwohner. Dabei sind 95% der Patienten Frauen, vor allem mittleren Alters, die bei Diagnosestellung meist asymptomatisch sind, oder unter starker Müdigkeit, Juckreiz und

dermatologischen sowie rheumatologischen Symptomen leiden können. Serologisch auffällig sind die erhöhten Immunglobuline (vor allem IgM) und Cholestaseparameter bei nur leichtem Anstieg der Transaminasen. Darüberhinaus lassen sich bei ca. 90% der Patienten antimitochondriale Antikörper (AMA) nachweisen. Die Diagnose der Erkrankung erfolgt aufgrund der typischen Serologie und der histopathologischen Analyse von Leberbiopsien. Die Behandlung ist in erster Linie medikamentös, bei fortgeschrittener Erkrankung kommt eine Lebertransplantation in Betracht.<sup>45-47</sup>

Die ERC spielt weder in der Diagnostik noch in der Therapie der PBC eine bedeutende Rolle.<sup>48</sup>

In manchen Fällen kommt es zu Overlap-Syndromen von primär biliärer Zirrhose, Autoimmunhepatitis und primär sklerosierender Cholangitis, das heißt der Patient leidet gleichzeitig an zwei oder mehr dieser Erkrankungen.<sup>49</sup> In dieser Situation kann eine ERC indiziert sein.

### 1.2.6 Primär sklerosierende Cholangitis

Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine chronisch-cholestatiche Erkrankung unbekannter Ursache, die durch die Entzündung, Zerstörung und Fibrose der intra- und extrahepatischen Gallengänge charakterisiert ist. Das Endstadium der Erkrankung sind Leberzirrhose und Leberversagen.<sup>4,22</sup> Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei ca. 40 Jahren, 70 % der Betroffenen sind männlich. Ungefähr 70% der Patienten mit PSC leiden gleichzeitig an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung.<sup>22,50,51</sup> Umgekehrt sind 5% der Patienten mit Colitis Ulcerosa auch von primär sklerosierender Cholangitis betroffen.<sup>52</sup> Die Patienten sind bei Diagnosestellung entweder asymptomatisch oder zeigen die Symptome Müdigkeit, Juckreiz, Gewichtsverlust, Fieber und rechtsseitige Oberbauchschmerzen.<sup>22,53</sup>

Serologische Hinweise auf eine primär sklerosierende Cholangitis geben erhöhte Cholestaseparameter, vor allem die Alkalische Phosphatase, sowie erhöhte Immunglobuline (IgM) und die Anwesenheit bestimmter Autoantikörper (p-ANCA)<sup>54</sup>. Bei Verdacht auf die primär sklerosierende Cholangitis ist eine Cholangiographie zur Darstellung der typischen Gallengangsveränderungen, nämlich der multifokalen Strikturen und segmentalen Dilatationen, oftmals nötig. Die ERC war bisher der Goldstandard zur Diagnose der PSC.<sup>22</sup> Mit einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 94%, ist die nicht-invasive MRC der ERC in der Diagnostik der PSC jedoch nahezu gleichwertig. Aufgrund der geringeren Komplikationsrate und der nicht vorhandenen Strahlenbelastung ist die MRCP heute die Bildgebung der ersten Wahl.<sup>55,56</sup> Falls die Laborwerte und die Cholangiographie auf die sklerosierende Cholangitis hinweisen müssen noch sekundäre Ursachen ausgeschlossen werden, um die Diagnose primär sklerosierende Cholangitis stellen zu können (siehe Kapitel 1.2.7).<sup>56</sup>

Aufgrund des hohen Risikos für das cholangiozelluläre Karzinom (siehe Kapitel 1.2.4) wird von der "American Association for the Study of Liver Diseases" empfohlen die Patienten mit PSC bei auffälligen Leberwerten oder der Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf das Vorliegen eines CCCs hin zu untersuchen.<sup>56</sup>

Die ERC dient zur Therapie dominanter Gallengangsstenosen. Ungefähr die Hälfte der Patienten mit PSC leidet unter diesen Stenosen,<sup>57</sup> die endoskopisch durch Ballondilatation oder Stenteinlage nach Sphinkterotomie behandelt werden können. Die Behandlung verbessert in der Regel die cholestatischen Beschwerden, ein positiver Effekt auf die Lebenserwartung der Patienten wurde noch nicht ausreichend bewiesen.<sup>22,58,59</sup> Die Lebenserwartung nach der Diagnose beträgt - ohne Lebertransplantation - 10-12 Jahre.<sup>53,60,61</sup>

### 1.2.7 Sekundär sklerosierende Cholangitis

Während die Ursachen der primär sklerosierenden Cholangitis weitgehend unbekannt sind, ist die sekundär sklerosierende Cholangitis die Komplikation einer biliären oder systemischen Erkrankung.<sup>62</sup> So kommt es unter anderem bei Gallengangsobstruktion durch benigne oder maligne Stenosen, Choledocholithiasis oder biliäre Operationen, bei ischämischen Gallengangsschäden, z.B. nach Lebertransplantationen<sup>63</sup>, bei toxischer Schädigung der Gallengänge, z.B. durch Chemotherapien, bei z.B. durch AIDS immungeschwächten Patienten sowie bei Infektionen des Pankreas oder der Gallengänge sekundär zu sklerosierender Cholangitis.<sup>64</sup> Außerdem können Patienten, die eine lebensbedrohliche Erkrankung mit aggressiver intensivmedizinischer Behandlung überlebten, eine sekundär sklerosierende Cholangitis entwickeln (sclerosing cholangitis in critically ill patients (SC-CIP)).<sup>62</sup> Rümmele et al. geben in der Klassifikation noch weitere Ätiologien und die jeweiligen Pathomechanismen der SSC an (Tabelle 1).<sup>65</sup>



## Einleitung

---

**Tabelle 1 Klassifikation der SSC**

| Hauptätiologie                    | Ursache  | Pathogenese  |
|-----------------------------------|--|--|
| chronische<br>Obstruktion         | - Choledocholithiasis<br>- Biliäre Strikturen (z.B. sekundär nach chirurgischem Trauma oder chronischer Pankreatitis)<br>- Anastomosenstenose nach Lebertransplantation<br>- Neoplasie (benigne/maligne)   | rezidivierende eitrige<br>Cholangitiden  |
| infektiös                         | - parasitäre Infektion (Kryptosporidien, Mikrosporidien)<br>- Cytomegalievirus   | chronische Inflammation  |
| toxisch                           | versehentliche Instillation von Alkohol oder Formaldehyd in die Gallengänge  | direkte Schädigung des<br>Gallengangepithels   |
| immunologisch                     | - autoimmune Pankreatitis mit IgG <sub>4</sub> -assoziiertes<br>autoimmuner sklerosierender Pankreatitis und<br>Cholangitis<br>- Eosinophile Cholangitis<br>- Mastzellcholangiopathie  | immunologisch<br>induzierte Inflammation   |
| ischämische<br>Cholangiopathie    | - post-transplantatorische Thrombose der<br>Leberarterie (insbesondere bei postmortalen Spende)<br>- Abstoßung eines Lebertransplantats<br>(akut/chronisch)<br>- intraarterielle, durch eine Chemotherapie<br>verursachte Schädigung<br>- transarterielle Chemoembolisation<br>- systemische Vaskulitis<br>- Strahlenschäden | Beeinträchtigung des<br>arteriellen Blutflusses,<br>auf dem Niveau der<br>großen Leberarterien<br>(proximaler Typ) oder<br>des peribiliären<br>Gefäßplexus (distaler<br>Typ) |
| Ischemic-like-<br>Cholangiopathie | kritisch kranke Patienten mit "Acute respiratory distress syndrome" (ARDS)   | Unbekannt (ischämisch,<br>toxisch und/oder<br>genetische<br>Prädisposition?)   |

Wie die primäre, ist auch die sekundäre Cholangitis durch fortschreitende Leberfibrose, biliäre Strikturen und Dilatationen charakterisiert.<sup>65</sup> Bei der SC-CIP und als Komplikation von Lebertransplantationen finden sich ausgeprägte Kasts, das heißt Thromben aus abgeschilferten Epithelzellen, in den Gallengängen.<sup>62,65,66</sup> In frühen Stadien sind die Patienten meist asymptomatisch, später leiden sie häufig unter Ikterus, Juckreiz und rechtsseitigen Oberbauchschmerzen.<sup>65</sup> Die

Gallengänge von nahezu allen Patienten mit SSC sind bakteriell besiedelt, bei vielen Patienten kommt es zu rezidivierender bakterieller Cholangitis.<sup>65</sup>

Bei erhöhten Cholestaseparametern ist die Abdomensonographie die erste, jedoch häufig wenig aufschlussreiche bildgebende Untersuchung bei Verdacht auf SSC. Der Goldstandard in der Diagnostik der SSC ist die endoskopisch retrograde Cholangiographie.<sup>65</sup> Die MRC ist weniger invasiv, aber auch weniger erfolgreich in der Darstellung von frühen, diskreten Gallengangläsionen.<sup>67</sup>

Die interventionelle ERC dient zur Verbesserung des Galleabflusses z.B. durch Ballondilatation und Stenting von Stenosen, durch Sphinkterotomie oder Entfernung der biliären Kasts.<sup>65,68</sup>

Patienten mit sekundär sklerosierender Cholangitis haben ohne Lebertransplantation eine geringere Lebenserwartung, als Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis.<sup>68</sup> Die SC-CIP ist besonders schnell fortschreitend, hier wird ein durchschnittliches Überleben von 13 Monaten beschrieben.<sup>69</sup>

## **1.3 Infektiöse Komplikation nach der ERCP**

### **1.3.1 Allgemein**

Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie ist im Vergleich zu anderen endoskopischen Untersuchungen risikoreich. Bei ca. 5-10 % der Patienten treten Komplikationen auf, als Folge derer 0.1-1% der Patienten versterben. Zu den Komplikationen zählen kardiovaskuläre Vorfälle, unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten, Perforationen, Blutungen, sowie Pankreatitis und Infektionen, vor allem die akute Cholangitis, Cholezystitis, infizierte Pankreaspseudozysten, Infektionen nach einer Perforation und seltener Endokarditis.<sup>70</sup> Die häufigsten infektiösen Komplikationen, die akute Cholangitis

und Cholezystitis, treten laut einer systematischen Übersichtsarbeit mit 16 885 Patienten, bei ungefähr 1.4 % der Patienten auf, davon versterben ca. 8%.<sup>71</sup> Das eine infektiöse Komplikation definierende Kriterium war bei der Mehrheit der Studien ein Temperaturanstieg auf über 38° Celsius innerhalb von 24-48 h nach der ERCP.<sup>71,72</sup>

### 1.3.2 Pathogenese

Bis zu 27% der therapeutischen<sup>73,74</sup> und 15% der diagnostischen<sup>73</sup> endoskopisch retrograden Cholangiographien führen zu periprozeduraler transienter Bakteriämie mit vorwiegend oropharyngealen Keimen, die durch Schleimhautverletzungen des Oropharynx eindringen.<sup>75</sup> Diese transiente Bakteriämie ist bei den meisten Patienten asymptomatisch, könnte jedoch bei Hochrisikopatienten mit Herzklappenvitien zu Endokarditis führen.<sup>70,75</sup>

Die bakterielle Besiedelung der Gallengänge erfolgt entweder auf hämatogenem oder retrogradem Weg. Beim Gesunden werden beide Wege von anatomischen und immunologischen Barrieren geschützt, so dass das Gallesekret hier steril bleibt.<sup>76</sup> Gallengangobstruktionen und endoskopische Interventionen, wie die Sphinkterotomie<sup>77</sup> und die Einlage von Endoprothesen<sup>78</sup>, stören diese Barrieren und erleichtern die Entwicklung einer Bakteriobilie.<sup>70</sup>

Für die Post-ERCP-Cholangitis sind meist Enterobakterien und Enterokokken verantwortlich.<sup>79</sup> Diese gelangen entweder durch endoskopische Keimaszension in die Gallengänge oder diese sind bereits besiedelt.<sup>76</sup> Eine biliäre Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* steht mit einer mangelnde Desinfektion des endoskopischen Materials im Zusammenhang.<sup>80</sup> Zu einer klinisch manifesten Sepsis führt die Bakteriobilie jedoch nur in Verbindung mit einer Erhöhung des biliären Drucks über 25 mmHg, der zur Regurgitation von Galleflüssigkeit führt. Zu einer solchen Druckerhöhung kommt es bei der Injektion von Kontrastmittel und Gallengangobstruktionen.<sup>70</sup>

Bakterien spielen bei der Entwicklung einer Post-ERCP-Pankreatitis eine untergeordnete Rolle.<sup>81,82</sup> Die bakterielle Infektion von Pankreaspseudozysten folgt aus der endoskopischen Keimverschleppung.<sup>83</sup>

### 1.3.3 Risikofaktoren

Der wichtigste Risikofaktor für die Post-ERCP Cholangitis, ist die unvollständige Drainage der Gallengänge.<sup>70,80,84,85</sup> Besonders gefährdet sind Patienten mit maligner Gallengangsstenose oder sklerosierender Cholangitis, da hier die vollständige Wiederherstellung des Galleabflusses schwierig und nicht immer erfolgreich ist.<sup>86-88</sup> Cholangitis ist außerdem eine häufige Komplikation obstruierter Stents.<sup>89</sup>

Weitere Risikofaktoren der Post-ERCP-Cholangitis sind Durchführung der Untersuchung in kleinen Zentren,<sup>90,91</sup> kombinierte endoskopisch retrograde und perkutane transhepatische Cholangiographie, die Stenteinlage bei maligner Obstruktion<sup>92</sup> und Ikterus.<sup>91</sup>

Zu den Risikofaktoren der Post-ERCP-Cholezystitis liegen keine aufschlussreichen Studien vor. Es gibt lediglich Hinweise darauf, dass die Obstruktion des Ductus cysticus diese Komplikation begünstigen könnte.<sup>93,94</sup>

### 1.3.4 Prävention

Um infektiöse Komplikationen zu vermeiden ist zunächst eine sorgfältige Indikationsstellung zur ERC notwendig. Falls weniger invasive, der ERC gleichwertige Untersuchungen zur Verfügung stehen sind diese der ERC vorzuziehen.<sup>95</sup> Falls die Indikation zur ERC gestellt wird sind die endoskopische Technik und Expertise, sowie Hygienemaßnahmen unerlässlich zur Vermeidung von infektiösen Komplikationen. Vor jedem Eingriff müssen die endoskopischen Geräte gereinigt und desinfiziert werden und das injizierte Kontrastmittel muss

steril sein, um keine exogenen Keime in die Gallengänge des Patienten zu bringen.<sup>89</sup> Um den Druck in den Gallengängen möglichst gering zu halten, ist es sinnvoll vor der Injektion des Kontrastmittels Galleflüssigkeit zu aspirieren. Außerdem sollte nur so wenig Kontrastmittel wie es für die adäquate Darstellung der Gallengänge nötig ist, eingebracht werden. Die wichtigste Maßnahme zur Vermeidung von infektiösen Komplikationen ist die Beseitigung der biliären Obstruktion.<sup>96</sup>

Die Antibiotikaprohylaxe hat drei mögliche Ziele:<sup>70</sup>

- Falls durch die Endoskopie Keime in die vorher sterilen Gallengänge eingebracht werden, soll eine biliäre Kolonisation verhindert werden
- Falls die Gallengänge zum ERC-Zeitpunkt bereit infiziert sind, soll eine Bakteriämie vermieden werden.
- Die Antibiotika könnten außerdem vor einer Endokarditis durch die transiente periprozedurale Bakteriämie schützen.

Die routinemäßige präventive Gabe von systemischen Antibiotika an alle Patienten, die eine ERCP erhalten, hat keinen signifikanten Einfluss auf die infektiöse Komplikationsrate und wird deshalb nicht empfohlen.<sup>96-98</sup> Für folgende ausgewählte Patienten ist die Antibiotikaprohylaxe laut Empfehlungen der "American Society for Gastrointestinal Endoscopy" jedoch sinnvoll.<sup>99</sup>

- Patienten mit Cholangitis und biliärer Obstruktion
- Patienten mit biliärer Obstruktion, die voraussichtlich durch die ERC nicht vollständig behoben wird, z.B. bei sklerosierender Cholangitis und maligner hilärer Obstruktion
- Patienten bei denen die ERC erfolglos war, das heißt die biliäre Obstruktion nicht behoben wurde

- Patienten mit kommunizierenden Pankreaszysten oder Pankreaspseudozysten
- Patienten mit biliären Komplikationen nach einer Lebertransplantation

Zum Schutz vor infektiöser Endokarditis durch die transiente periprozedurale Bakteriämie empfiehlt die "American Heart Association" für Patienten mit folgenden Merkmalen eine Antibiotikaprophylaxe, falls sie eine ERC erhalten:<sup>100</sup>

- Zustand nach Herzklappenersatz
- infektiöse Endokarditis in der Vorgeschichte
- kongenitale Herzerkrankung
- Valvulopathie nach Herztransplantation

### 1.3.5 Antibiotikagabe in die Gallenwege

Die prophylaktische Gabe von Antibiotika zum ERC-Kontrastmittel ist umstritten und die im Folgenden dargestellte Studienlage noch nicht ausreichend.

Zwei experimentelle Studien wiesen die Wirksamkeit von Antibiotika gemischt mit Kontrastmittel *in vitro* nach.<sup>101,102</sup> Bezüglich des positiven Effekts der Zugabe von Antibiotika ins ERC-Kontrastmittel auf die infektiöse Komplikationsrate *in vivo* gibt es jedoch widersprüchliche Studienergebnisse. Während in drei prospektiv-randomisierten Studien keine Reduktion der Häufigkeit von infektiösen Komplikationen durch die Gabe von Antibiotikum ins Kontrastmittel beobachtet wurde,<sup>103-105</sup> wurde in einer prospektiven Studie in der Hochrisikopatienten eine Kombination aus systemischer und intraduktaler Antibiotikaprophylaxe bekamen, geschlussfolgert, dass die sehr niedrige Komplikationsrate (1.3% der Hochrisikopatienten) durch die Antibiotikagabe bedingt sein könne.<sup>106</sup>

Am Universitätsklinikum Regensburg wird trotz der unklaren Studienlage bei ausgewählten Patienten Antibiotikum ins Kontrastmittel gegeben. Die Patientenauswahl liegt dabei im Ermessen des Untersuchers. Bei den zugegebenen Präparaten handelt es sich um das Aminoglykosid Gentamicin und das Glykopeptid Vancomycin. Darüberhinaus wird gelegentlich das Antimykotikum Fluconazol verabreicht.

### 1.4 Zielsetzung

In der vorliegenden Studie wird untersucht ob die Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel bei endoskopisch retrograder Cholangiographie am Universitätsklinikum Regensburg in den Jahren 2003 bis 2011 das Auftreten von infektiösen Komplikationen beeinflusste.

Die Nullhypothese lautet "Die Zugabe von Antibiotika zum Kontrastmittel bei endoskopisch retrograder Cholangiographie bei Patienten mit Galleabflussstörung oder akuter Cholangitis hat keinen Einfluss auf die infektiöse Komplikationsrate".

Das Ziel der Studie ist es, mögliche Hinweise auf die Wirksamkeit dieser Antibiotikaprophylaxe zu ermitteln und zu bewerten, ob die Durchführung einer prospektiv randomisierten klinischen Studie sinnvoll erscheint. Diese wiederum könnte zur Verbesserung der Prophylaxeempfehlungen im Sinne der evidenzbasierten Medizin beitragen.

## 2 Methoden

### 2.1 Patientenerhebung

Die Auswahl des Patientenkollektivs erfolgte anhand der ERCP-Berichte in der klinikinternen Datenbank des Uniklinikums Regensburg vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2011. In diesem Zeitraum haben 1353 Patienten mit Gallengangsobstruktion oder akuter Cholangitis eine oder mehrere ERCs erhalten, dabei wurden während 149 Untersuchungen an 101 Patienten Antibiotika zum Kontrastmittel hinzugefügt. Erfasst wurde in diesem Schritt neben der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel und der Indikation der ERC, das Untersuchungsdatum, das Alter zum Untersuchungszeitpunkt und das Geschlecht. Falls ein Patient mehrere ERCs erhielt, wurde die zum frühesten Zeitpunkt durchgeführte bzw. die erste mit Antibiotikazugabe ins Kontrastmittel aufgenommen.

Anschließend erfolgte die Bildung von Fall-Kontroll-Paaren. Es wurden 29 Untersuchungen an Patienten bei denen Antibiotika ins Kontrastmittel gegeben wurde, mit der Untersuchung eines gematchten Kontroll-Patienten, der diese Prophylaxe nicht bekam, verglichen. Fall-und Kontrollpatient stimmen in folgenden Kriterien überein:

- Indikation zur ERCP
- Geschlecht
- Alter +/- 5 Jahre

Es wurde der jeweils bestmöglich passende "Match" gewählt, dabei war das primäre Auswahlkriterium die Indikation zur ERC.

Eine Patientin mit primär sklerosierender Cholangitis wurde mit einer Patientin mit primär biliärer Zirrhose mit Verdacht auf einen Overlap mit einer Autoimmunhepatitis bzw. einer zusätzlichen toxischen Schädigung gematcht.



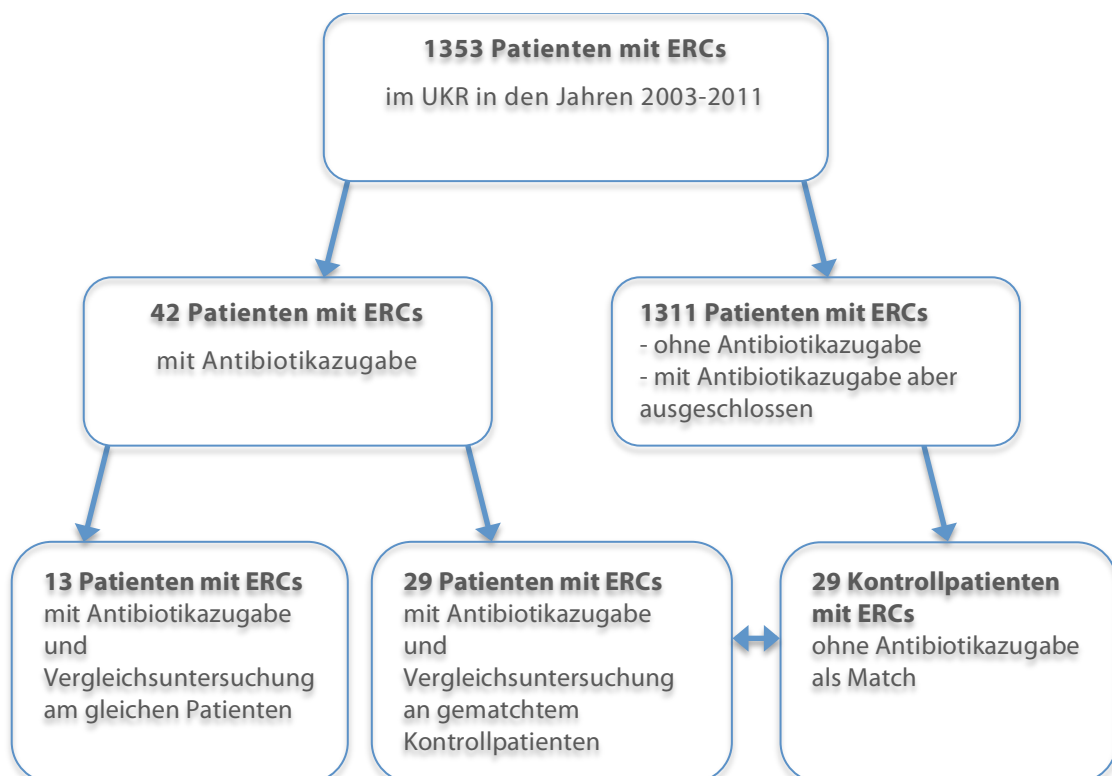
13 Patienten hatten sowohl eine ERC mit, als auch ohne Antibiotikaprophylaxe erhalten. In diesen Fällen wurden eine Fall- und Kontroll-ERC verglichen, die am selben Patienten, in einem Abstand von unter 5 Jahren und mit der gleichen Indikation, durchgeführt wurden.

59 Patienten, die Antibiotika ins Kontrastmittel erhalten hatten, wurden aufgrund folgender Kriterien aus der Studie ausgeschlossen:

- Unvollständigkeit der Patientenakten
- eine vorangegangene ERCP im Abstand von unter 70 Tagen (um einen die Zielvariable verfälschenden Einfluss durch eine Voruntersuchung zu vermeiden)

Demnach konnten 42 Fall-Kontroll-Paare in die Studie aufgenommen werden.

**Abbildung 1 Patientenerhebung**



## 2.2 Datenerhebung

Im Zentralarchiv des Uniklinikums Regensburg erfolgte die Erhebung der Variablen aus der klinikinternen Datenbank sowie den archivierten Patientenakten. Zur Erfassung und statistischen Auswertung der Daten wurde das Programm "IBM SPSS Statistics" (IBM Corp., Armonk, NY, 2012) verwendet.

Die primäre Zielvariable ist das Auftreten einer infektiösen Komplikation durch die ERCP. Bei ihrer Definition wird unterschieden ob zum Untersuchungszeitpunkt bereits eine Infektion vorlag oder nicht. Falls keine Infektion bestand, spricht eine Temperaturerhöhung oder ein Anstieg der Entzündungszeichen über die Norm in Kombination mit einem Anstieg des Cholestaseparameters Bilirubin sowie der Leberwerte GOT und GPT für eine infektiöse Komplikation durch die ERCP (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2 Definition "infektiöse Komplikation" ohne Infektion zum ERC-Zeitpunkt**

| Variable   | Grenzwerte                   | Kommentar   |
|------------|------------------------------|---|
| Temperatur | >38° C                       | innerhalb 24 h nach der ERCP, falls 24 h vor der ERCP <38° C  |
|            |                              | oder  |
| CRP        | Anstieg über 5 mg/l          | innerhalb von 3 Tagen nach der ERCP, falls zusätzlich Anstieg von GOT, GPT um 10 U/l und Bilirubin um 1,5 mg/dl |
|            |                              | oder  |
| Leukozyten | Anstieg über 12 000/ $\mu$ l | innerhalb von 3 Tagen nach der ERCP, falls zusätzlich Anstieg von GOT, GPT um 10 U/l und Bilirubin um 1,5 mg/dl |

## Methoden

---

Falls zum ERCP-Zeitpunkt bereits eine Infektion vorlag wurde ein Fieberschub oder ein Anstieg des C-reaktiven Proteins oder der Leukozyten im Sinne einer Verschlechterung der infektiösen Situation ebenfalls als infektiöse Komplikation interpretiert (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3 Definition "infektiöse Komplikation" mit Infektion zum ERC-Zeitpunkt**

| Variable   | Grenzwerte               | Kommentar  |
|------------|--------------------------|--|
| Temperatur | >38° C                   | innerhalb 24 h nach der ERCP, falls 24 h vor der ERCP <38° C |
|            |                          | oder   |
| CRP        | Anstieg um 50 mg/l       | innerhalb von 3 Tagen nach der ERCP                          |
|            |                          | oder   |
| Leukozyten | Anstieg um 2000/ $\mu$ l | innerhalb von 3 Tagen nach der ERCP                          |

Neben der Bewertung des Temperaturanstiegs erschien die Einbeziehung der Laborwerte sinnvoll, da bei Patienten, die bereits vor der ERC an einer Infektion litten und möglicherweise bereits vor der ERC Fieber aufwiesen, erhöhte Temperatur am Tag nach der ERC nicht im Sinne einer neu aufgetretenen biliären Infektion, das heißt als infektiöse Komplikation der ERC, gewertet werden konnten. Darüberhinaus kann die Temperatur durch die Gabe von Antipyretika verfälscht werden.

Als die wichtigsten Störvariablen wurden erstens das Vorliegen einer akuten Cholangitis zum ERC-Zeitpunkt und zweitens der Erfolg der ERC in der statistischen Berechnung berücksichtigt.

Infizierte Gallengänge könnten das Risiko eine infektiöse Komplikation zu entwickeln beeinflussen. Die Kriterien einer akuten Cholangitis waren folgende:

- akute Cholangitis als Diagnose im Arztbrief oder ERC-Befund

- bakterielle Besiedelung der Gallengänge und erhöhte Entzündungsparameter (CRP >5mg/l oder Leukozyten >12 000/ $\mu$ l)

Die Dekompression der Gallenwege und Wiederherstellung des Galleabflusses verringert das Risiko einer infektiösen Komplikation (siehe Einleitung). Die Untersuchung wurde als erfolgreich angesehen, wenn der Galleabfluss laut ERC-Bericht wiederhergestellt wurde, die Cholestaseparameter Bilirubin, Gamma-GT und Alkalische Phosphatase, sowie die Transaminasen GOT und GPT in den Messungen nach der ERC abfielen. Bei sklerosierender Cholangitis wurde ein Abfall der Cholestaseparameter und Transaminasen als Erfolg gewertet, auch wenn eine vollständige Reinigung der Gallengänge nicht gelang. Wenn die Cholestaseparameter und Leberwerte nach der Entfernung oder dem Wechsel eines Stents nicht anstiegen galt die ERC ebenfalls als erfolgreich. Diagnostische ERCs, bei denen kein Versuch unternommen wurde, den Gallenabfluss zu verbessern, wurden nicht in die Berechnungen einbezogen.

Bei Fällen, die anhand dieser Kriterien nicht sicher zu einzuordnen waren, erfolgte eine Bewertung der Untersuchungsergebnisse und des klinischen Verlaufs durch einen erfahrenen Endoskopeur (Prof. Dr. Frank Klebl).

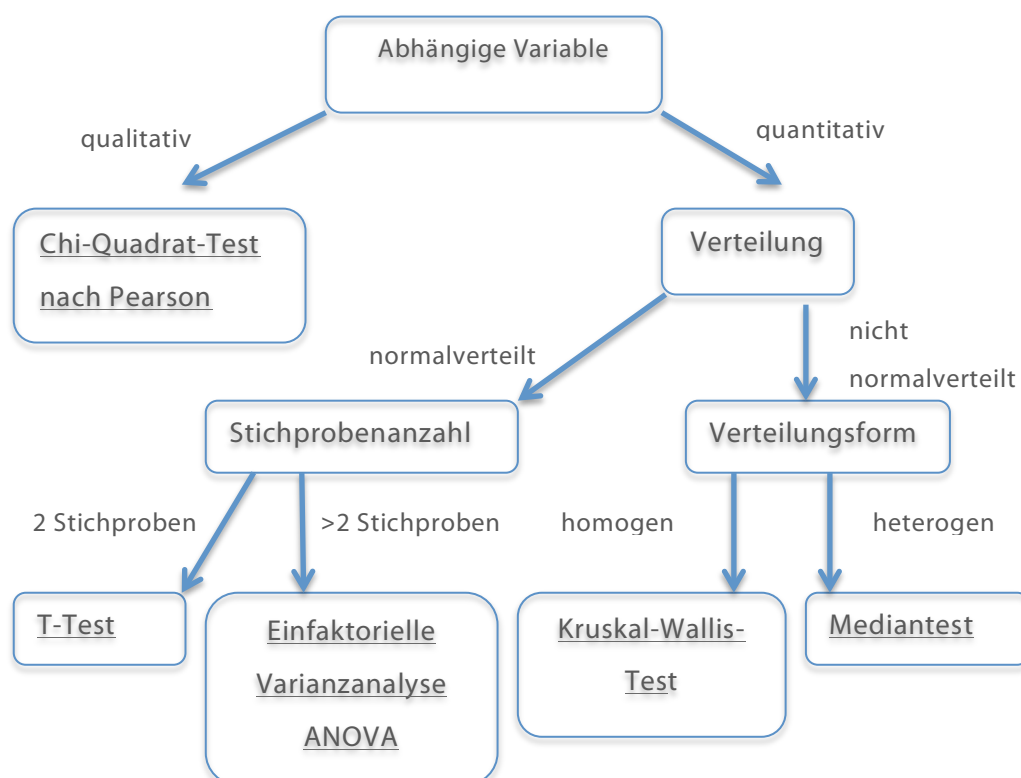
## 2.3 Statistische Methodik

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Kohortenstudie. Zunächst erfolgte eine deskriptive Statistik der erfassten Parameter unter Angaben von absoluten und relativen Häufigkeiten. Bei kontinuierlichen Variablen (z.B. Alter) wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

### 2.3.1 Signifikanztests

Zur Analyse von Unterschieden zwischen verschiedenen Subgruppen der einzelnen Gallengangserkrankungen und zwischen den Patienten mit und ohne Antibiotikazugabe zum Kontrastmittel wurden mehrere statistische Tests verwendet. Die Nullhypothese lautete jeweils "Es gibt keinen Unterschied zwischen den Subgruppen". Der passende Test wurde mit Hilfe des folgenden Entscheidungsbaumes ausgewählt (Abbildung 2).<sup>107</sup> Falls im Ergebnisteil der durchgeführte Test nicht näher bezeichnet wurde, ist davon auszugehen, dass ein Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt wurde.

Abbildung 2 Entscheidungsbaum Signifikanztest



### 2.3.2 Kreuztabelle

Die Analyse nominaler Variablen erfolgte anhand von Kreuztabellen. Mit Hilfe einer Kreuztabelle (Beispiel siehe Tabelle 4), in der die absoluten Häufigkeiten der abhängigen (Y) und der unabhängigen (X) Variable angeordnet sind, wird das relative Risiko (RR) ermittelt. So wird der Zusammenhang zwischen der abhängigen Variable "infektiöse Komplikation" und den unabhängigen Variablen "intraduktale Antibiotikaprophylaxe" dargestellt.

**Tabelle 4 Methode der Kreuztabelle**

|   | Anzahl der Personen ohne<br>Antibiotikaprophylaxe<br>(X= 0) | Anzahl der Personen mit<br>Antibiotikaprophylaxe<br>(X=1) |
|---|---|---|
| Anzahl der Personen<br>ohne infektiöse<br>Komplikation<br>(Y=0) | a   | b   |
| Anzahl der Personen mit<br>infektiöser Komplikation<br>(Y=1)    | c   | d   |

Das Relative Risiko errechnet sich aus dem Quotienten der Wahrscheinlichkeit "q" ohne und der Wahrscheinlichkeit "p" mit Antibiotikaprophylaxe im Kontrastmittel eine infektiöse Komplikation zu entwickeln:

$$RR = \frac{q}{p} = \frac{c/(a + c)}{d/(b + d)}$$

Zur Beschreibung, ob sich das Risiko einer Komplikation durch die Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel verringert, wurde die absolute Risikoreduktion (ARR= q-p) und die relative Risikoreduktion (RRR= (q-p)/q) berechnet.<sup>108</sup> Die statistische Signifikanz zum 5%-Signifikanzniveau wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests nach Pearson bestimmt.

### 2.3.3 Logistische Regression

Der Einfluss der unabhängigen Variable "intraduktale Antibiotikaphylaxe" (X) auf die binäre primäre Zielvariable "infektiöse Komplikation" (Y) wurde mit Hilfe der logistischen Regression untersucht. Die Wahrscheinlichkeit P, dass das Zielereignis Y=1 eintritt, das heißt, dass der Patient eine infektiöse Komplikation erleidet, wurde mit Hilfe der logistischen Funktion berechnet:

$$P(Y = 1) = \frac{\exp(\alpha + \beta X)}{1 + \exp(\alpha + \beta X)}$$

exp= Exponentialfunktion

$\alpha$ = Regressionskonstante

$\beta$ = Regressionskoeffizient

Y= abhängige primäre Zielvariable= infektiöse Komplikation der ERC

X= unabhängige Variable= intraduktale Antibiotikaphylaxe

Der Regressionskoeffizient beschreibt die Steigung der Regressionsgeraden.

Angesichts der limitierten Fallzahl war es aus statistischen Gründen nötig, die Zahl der zu untersuchenden Störvariablen in der logistischen Regression auf zwei Störvariablen zu begrenzen. Es wurden daher vorab die zwei als am wesentlichsten eingeschätzten Störfaktoren festgelegt nämlich das Vorliegen einer Cholangitis zum ERC-Zeitpunkt und der Erfolg der ERC im Sinne einer erfolgreichen Behebung der Gallengangsobstruktion. Bei Einbeziehung der Störvariablen "akute Cholangitis zum ERC-Zeitpunkt" ( $S_1$ ) und "Erfolg der ERC" ( $S_2$ ) in die Berechnung der logistischen Regression, um deren verzerrenden Einfluss zu reduzieren, wird  $\beta X$  durch  $\beta X + \beta_1 S_1 + \beta_2 S_2$  ersetzt.<sup>109</sup>

Als Methode wurde "Einschluss" gewählt, das heißt bei der Analyse werden alle Variablen in einem einzigen Schritt aufgenommen.<sup>110</sup>

Zur Überprüfung der Alternativhypothese wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  festgelegt.

Darüberhinaus wurde analog zum Relativen Risiko unter der Einbeziehung der Störvariablen das Chancenverhältnis (Odds Ratio) und dessen 95%-Konfidenzintervall berechnet. Die "Chance" (Odds) ist das Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten, dass das Ereignis "infektiöse Komplikation" eintritt (P) und der Wahrscheinlichkeit, dass es nicht eintritt (P-1). Das Odds Ratio ist der Quotient der "Chancen" von der Antibiotikaphylaxe exponierten und nicht exponierten Personen. Bei einer logistischen Regression kann das Odds Ratio aus dem Regressionskoeffizient  $\beta$  folgendermaßen bestimmt werden: Odds Ratio= $\exp(\beta)$ .<sup>109</sup> Das 95%-Konfidenzintervall beinhaltet das Odds Ratio mit einer Wahrscheinlichkeit von 95%. Falls das Konfidenzintervall nicht den Wert des "Null-Effekts" einschließt (bei Odds Ratio=1), ist das Ergebnis signifikant zum 5% Niveau. Außerdem gibt es Aufschluss über die Effektstärke.<sup>111</sup>



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientengut

#### 3.1.1 Gesamtkollektiv

Von den 84 Studienfällen wurden 60 Untersuchungen an männlichen Patienten (71.4 %) und 24 an weiblichen Patienten (28.6 %) durchgeführt. Von den 13 Patienten, bei denen eine Fall- und Kontroll-ERC verglichen wurde, waren 12 männlich und einer weiblich, so dass unter den insgesamt 71 Studienteilnehmern 48 Männer (67.6 %) und 23 Frauen (32.4 %) waren.

Der Altersdurchschnitt lag bei 52 Jahren mit einer Standardabweichung von 16.2 Jahren. Der jüngste Patient war zum ERC-Zeitpunkt 19 Jahre und der älteste 77 Jahre alt.

Informationen zu Körpergröße und Körpergewicht sind in folgender Tabelle aufgelistet:

**Tabelle 5 Körpergröße und -gewicht des Gesamtkollektivs**

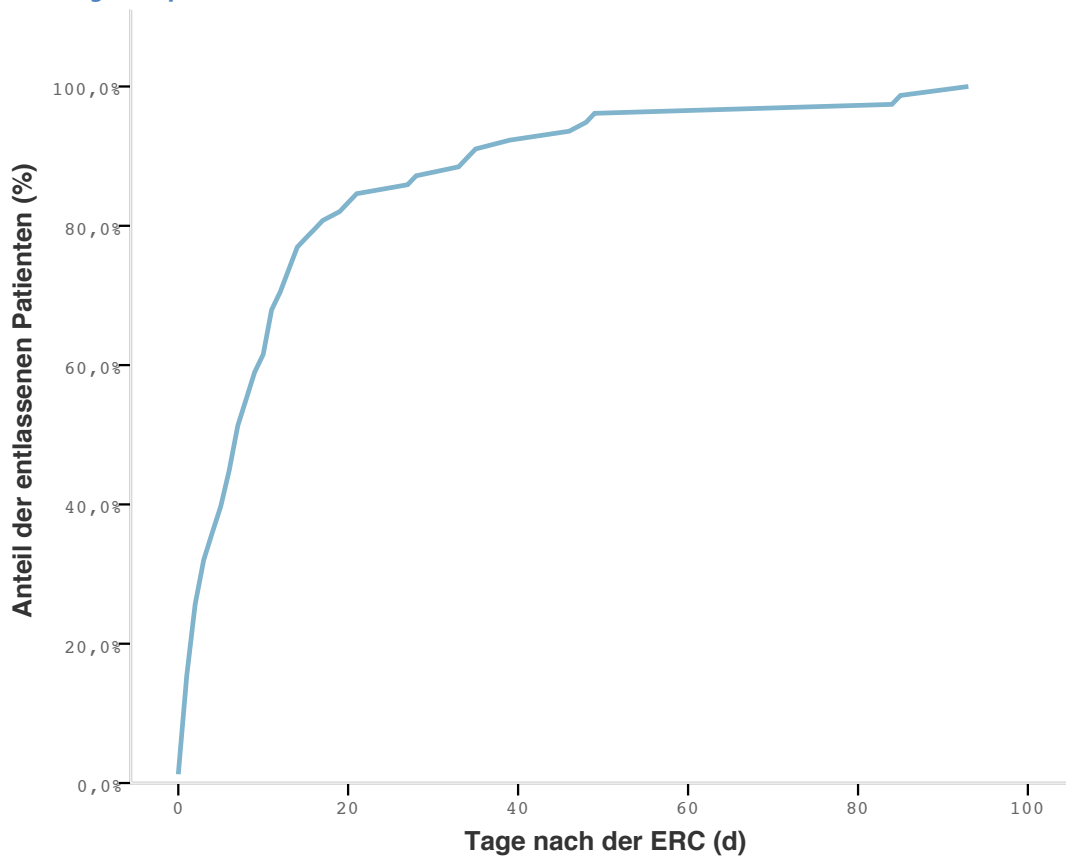
|                                  | Min. | Max. | M   | SD   |
|----------------------------------|------|------|-----|------|
| Körpergröße in cm bei Aufnahme   | 150  | 194  | 172 | 8,8  |
| Körpergewicht in kg bei Aufnahme | 42   | 118  | 75  | 16,7 |

**Min.= Minimum, Max.= Maximum, M=Mittelwert, SD= Standardabweichung**

Die durchschnittliche Hospitalisationszeit nach der ERC bis zur Entlassung waren 13.5 Tage, bei einer Standardabweichung von 18.7 Tagen. Die längste Liegedauer betrug 93 Tage, die Kürzeste bestand in einer Entlassung noch am Untersuchungstag.

In folgendem Diagramm ist der kumulative Prozentsatz der entlassenen Patienten während der Tage nach der ERC dargestellt.

Abbildung 3 Hospitalisationszeit



Sieben der Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthalts oder bis zu 4 Wochen nach der Entlassung, davon erlagen vier ihrer sekundär sklerosierenden Cholangitis. Ein Patient verstarb an einer Mesenterialschämie, ein Patient an septischem Multiorganversagen nach einer Lebertransplantation, die aufgrund einer äthyltoxischen Leberzirrhose durchgeführt wurde und ein Patient an einem Multiorganversagen nach einer Kolektomie bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom.

Bei drei Patienten (3.6 %) trat während der ERC eine Blutung und bei 4 Patienten (4.8 %) eine Kreislaufinstabilität auf. Keiner der Patienten verstarb an den periprozeduralen Komplikationen. Die Einlage einer nasobiliären Sonde erfolgte bei 8 Untersuchungen (9.5 %).

## Ergebnisse

---

Während der ERC wurden verschiedene Maßnahmen durchgeführt. Dazu zählen die Spaltung der Papilla Vateri, die Spülung der Gallengänge mit Kochsalzlösung, die Reinigung und Dilatation der Gallengänge sowie die Einlage, Entfernung oder das Wechseln von Endoprothesen. Die absoluten und relativen Häufigkeiten dieser Maßnahmen finden sich in folgender Tabelle:

**Tabelle 6 Maßnahmen während der ERC im Gesamtkollektiv**

| Maßnahmen während der ERC      | Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|--------------------------------|------------|-------------------------|
| Papillotomie nein              | 57         | 67.9                    |
| Papillotomie ja                | 27         | 32.1                    |
| Spülung mit NaCl nein          | 77         | 91.7                    |
| Spülung mit NaCl ja            | 7          | 8.3                     |
| keine Entfernung von Material  | 48         | 57.1                    |
| Entfernung von Steinen         | 9          | 10.7                    |
| Entfernung von Sludge          | 11         | 13.1                    |
| Entfernung von Kasts           | 10         | 11.9                    |
| Entfernung von Koagel          | 2          | 2.4                     |
| Entfernung von Nekrosematerial | 4          | 4.8                     |
| Dilatation nein                | 67         | 79.8                    |
| Dilatation ja                  | 17         | 20.2                    |
| keine Stentmaßnahme            | 65         | 77.4                    |
| Plastikstenteinlage            | 8          | 9.5                     |
| Plastikstententfernung         | 5          | 6.0                     |
| Plastikstentwechsel            | 5          | 6.0                     |
| Metallstentkontrolle           | 1          | 1.2                     |
| Gesamt                         | 84         | 100                     |

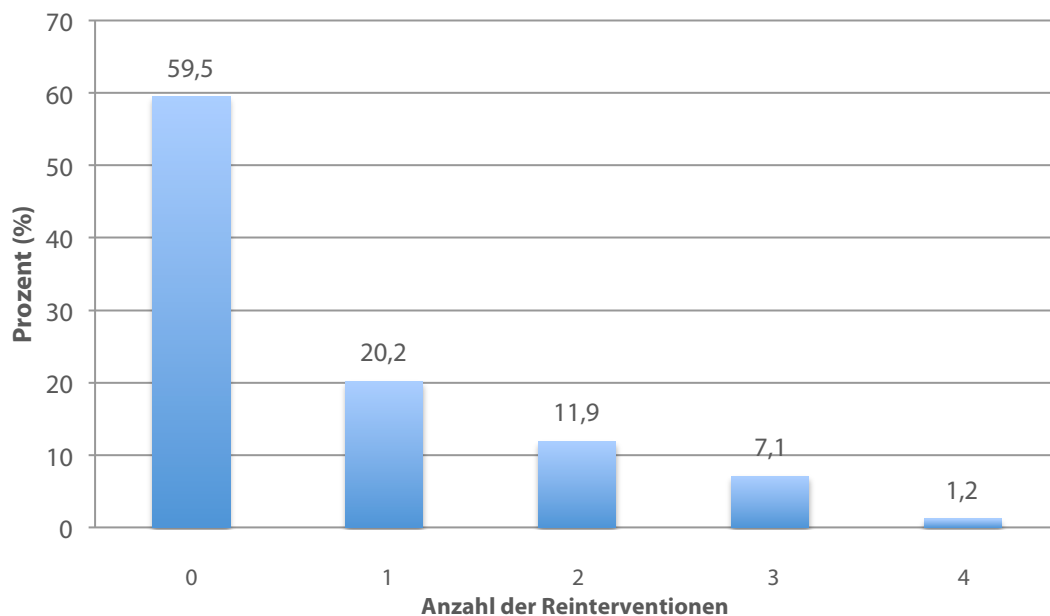
Zu den ab der ERC bis zu vier Wochen nach Entlassung durchgeführten Reinterventionen zählen eine weitere ERCP, die PTC, die Anlage einer Drainage, die Cholezystektomie, die Pankreatikoduodenotomie, die Anlage oder Revision einer biliodigestiven Anastomose und die Lebertransplantation. Im Durchschnitt wurden  $0.7 \pm 1.0$  Reinterventionen pro Studienfall durchgeführt. Wie das folgende Diagramm illustriert, erhielten die Patienten in 50 Fällen (59.5 %) keine,

## Ergebnisse

---

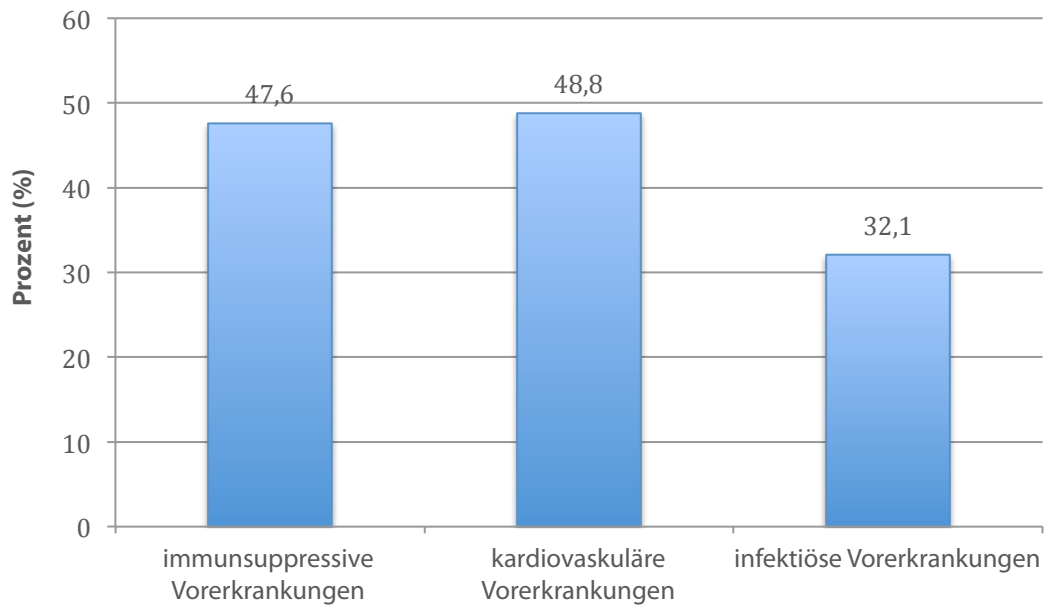
in 17 Fällen (20.2 %) eine, in 10 Fällen (11.9 %) zwei, in 6 Fällen (7.1 %) drei und in 1 Fall (1.2 %) vier Reinterventionen.

**Abbildung 4 Anzahl der Reinterventionen im Gesamtkollektiv**



In der Abbildung 5 sind die Häufigkeiten der kardiovaskulären, immunsuppressiven bzw. infektiösen Vorerkrankungen aufgeführt. Im Gesamtkollektiv litten die Patienten in 40 (47.6 %) Fällen an immunsuppressiven, in 41 (48.8 %) an kardiovaskulären sowie 27 (32.1 %) an infektiösen Vorerkrankungen. Als das Immunsystem beeinträchtigende Erkrankungen wurden hier Leberzirrhose, Diabetes mellitus und Erkrankungen, die eine dauerhafte medikamentöse Immunsuppression erfordern angesehen. Zu den infektiösen Vorerkrankungen zählen chronische und schwerwiegende abgeheilte Infektionen, die im Arztbrief erwähnt werden.

Abbildung 5 Vorerkrankungen im Gesamtkollektiv



Zum ERC-Zeitpunkt hatten die Patienten bei 50 der 84 Untersuchungen (59.5 %) eine akute Cholangitis. An einer nicht-biliären Infektion waren zum ERC-Zeitpunkt außerdem die Patienten bei 29 Untersuchungen, das heißt in 34.5 % der Studienfälle, erkrankt. Insgesamt waren die Patienten bei 56 Untersuchungen (66.7 %) zum ERC-Zeitpunkt von einer biliären oder nicht-biliären Infektion betroffen und in 11 Fällen (13.1 %) zeigten die Patienten in den 24 h vor der ERC Temperaturen über 38° Celsius. Zwischen der Untersuchung und der Entlassung litten die Patienten an den in Tabelle 7 aufgeführten nicht-biliären entzündlichen Krankheiten. Dabei waren die Patienten bei 53 Untersuchungen (63.1%) von keiner, bei 21 Untersuchungen (25 %) von einer, bei 9 Untersuchungen (10.7 %) von zwei und bei einer Untersuchung (1.2 %) von drei entzündlichen Krankheiten betroffen.

## Ergebnisse

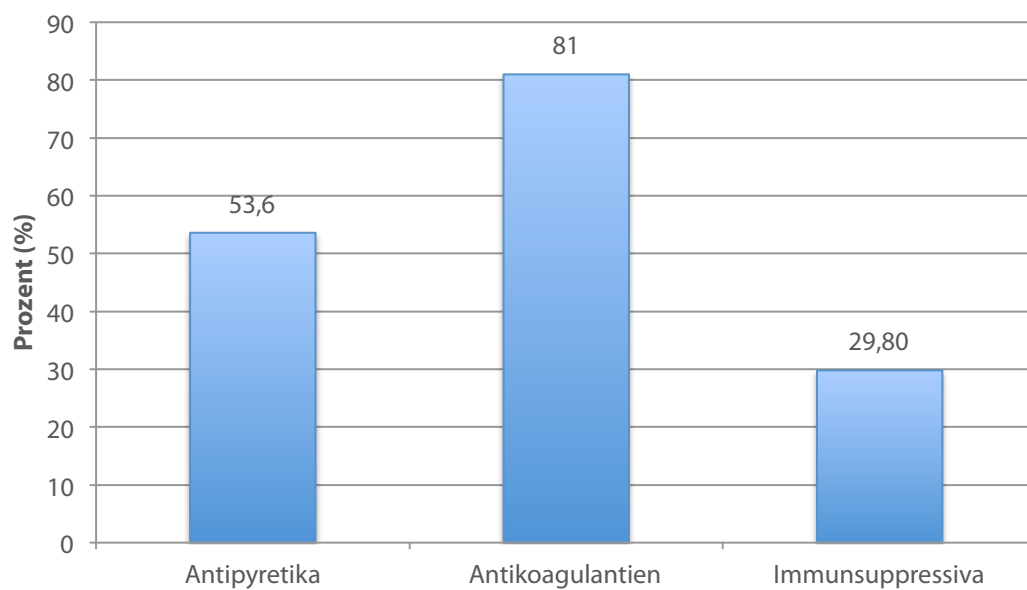
**Tabelle 7 nicht-biliäre Infektion nach der ERC im Gesamtkollektiv**

|                                 | Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|---------------------------------|------------|-------------------------|
| keine Infektion                 | 53         | 63,1                    |
| Zystitis                        | 2          | 2,4                     |
| Pneumonie                       | 14         | 16,7                    |
| grippaler Infekt                | 1          | 1,2                     |
| Fremdkörperinfektion            | 6          | 7,1                     |
| Weichteilinfektion              | 1          | 1,2                     |
| infektiöse Colitis              | 2          | 2,4                     |
| Osteomyelitis                   | 2          | 2,4                     |
| Peritonitis                     | 2          | 2,4                     |
| Erysipel                        | 1          | 1,2                     |
| Wundinfektion                   | 2          | 2,4                     |
| septische Unterschenkelischämie | 1          | 1,2                     |
| Gastritis                       | 3          | 3,6                     |
| Pankreatitis                    | 1          | 1,2                     |
| Leberabszesse                   | 2          | 2,4                     |
| prägastrales Abzess             | 1          | 1,2                     |
| Sepsis                          | 1          | 1,2                     |
| Gesamt                          | 84         | 100,0                   |

In sieben Fällen (8.3 %) war eine Blutkultur vor der ERC (ab Aufnahme) und in 9 Fällen (10.7 %) nach der ERC (bis zur Entlassung) positiv.

Als relevante Medikamente wurden Antikoagulantien, Immunsuppressiva und Antipyretika festgelegt. Diese könnten die Komplikationsrate bzw. die Vital- und Laborparameter, die die infektiöse Komplikation definieren, beeinflussen. Wie in folgendem Diagramm dargestellt erhielten die Patienten in 45 Fällen (53.6 %) Antipyretika, in 68 Fällen (81.0 %) Antikoagulantien und in 25 Fällen (29.8 %) Immunsuppressiva.

**Abbildung 6 Medikamente im Gesamtkollektiv**



Außerdem erhielten die Patienten in 61 Fällen Ursodeoxycholsäure während ihres Krankenhausaufenthaltes, das entspricht 72.6 % der Studienfälle.

Eine systemische Antibiose wurde von 43 Patienten (51.3 %) innerhalb eines Monats vor der ERC eingenommen. Nach der Untersuchung bis zur Entlassung erhielten sogar 67 Patienten (79.8 %) eine systemische Antibiose.

### 3.1.2 Unterkollektive "Gallenwegserkrankungen"

Die 1353 Patienten, die in den Jahren 2003 bis 2011 eine ERC wegen einer Galleabflussstörung erhalten haben und im ersten Schritt der Arbeit erfasst wurden, wiesen folgende Indikationen zur ERC auf:

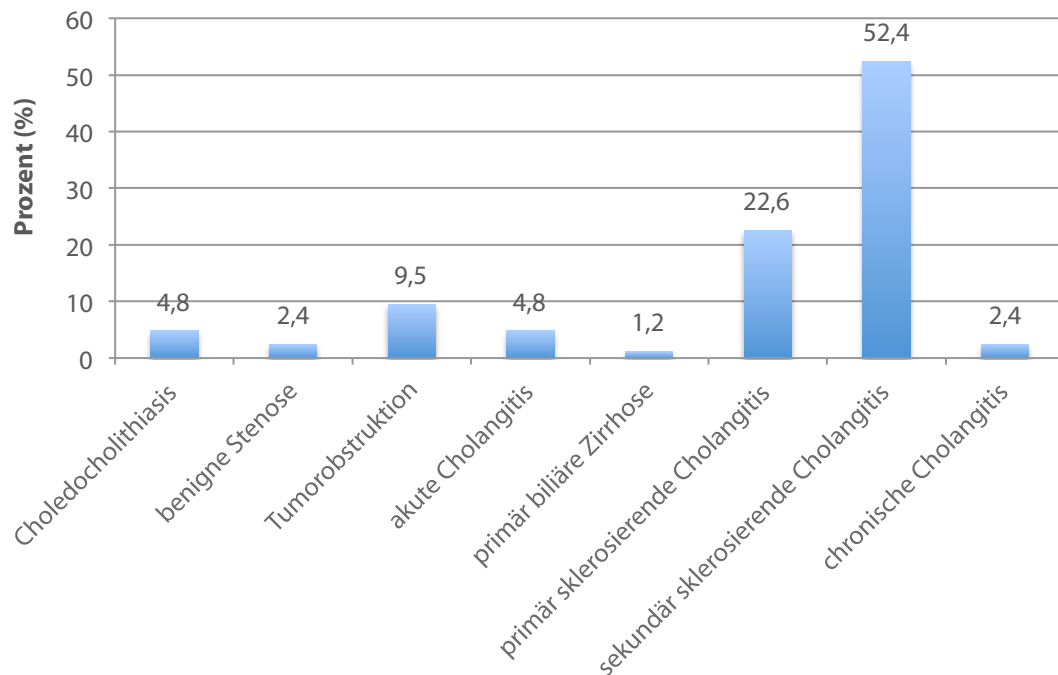
**Tabelle 8 ERC-Indikationen in der Vorauswahl**

|                                     | Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|-------------------------------------|------------|-------------------------|
| sonstige Galleabflussstörung        | 99         | 7,3                     |
| Choledocholithiasis                 | 406        | 30,0                    |
| benigne Stenose                     | 316        | 23,4                    |
| Tumorobstruktion                    | 301        | 22,2                    |
| akute Cholangitis                   | 88         | 6,5                     |
| primär biliäre Cholangitis          | 2          | ,1                      |
| primär sklerosierende Cholangitis   | 35         | 2,6                     |
| sekundär sklerosierende Cholangitis | 99         | 7,3                     |
| chronische Cholangitis              | 6          | ,4                      |
| fehlende Indikationsangabe          | 1          | ,1                      |
| Gesamt                              | 1353       | 100,0                   |

Die Patienten der 84 Studienfälle waren an den in Abbildung 7 aufgeführten Gallenwegserkrankungen erkrankt. So litten die Patienten in 4 Fällen (4.8 %) an Choledocholithiasis, in 2 (2.4 %) an einer benignen Stenose, in 8 (9.5 %) an einer Tumorobstruktion, in 4 (4.8 %) an akuter Cholangitis, in einem (1.2 %) an primär biliärer Zirrhose, in 19 (22.6 %) an primär sklerosierender Cholangitis, in 44 (52.4 %) an sekundär sklerosierender Cholangitis sowie in 2 (2.4 %) an chronischer Cholangitis. In drei Viertel der Fälle litten die Patienten demnach an der seltenen primär bzw. sekundär sklerosierenden Cholangitis.



Abbildung 7 Gallenwegserkrankungen im ausgewählten Kollektiv



Für die malignen Stenosen war bei den Patienten in 5 Fällen ein cholangiozelluläres Karzinom, in 2 Fällen ein Pankreaskarzinom und in einem Fall eine Metastase verantwortlich. Bei den Patienten mit der Hauptdiagnose "akute Cholangitis" lag in 3 Fällen ein Stentverschluss und in einem Fall eine Anastomosenstenose nach einer Lebertransplantation vor. Für die Hauptdiagnose "benigne Stenose" waren Anastomosenstenosen nach einer Lebertransplantation verantwortlich. Die Ursachen der sekundär sklerosierenden Cholangitiden finden sich in folgender Tabelle:

## Ergebnisse

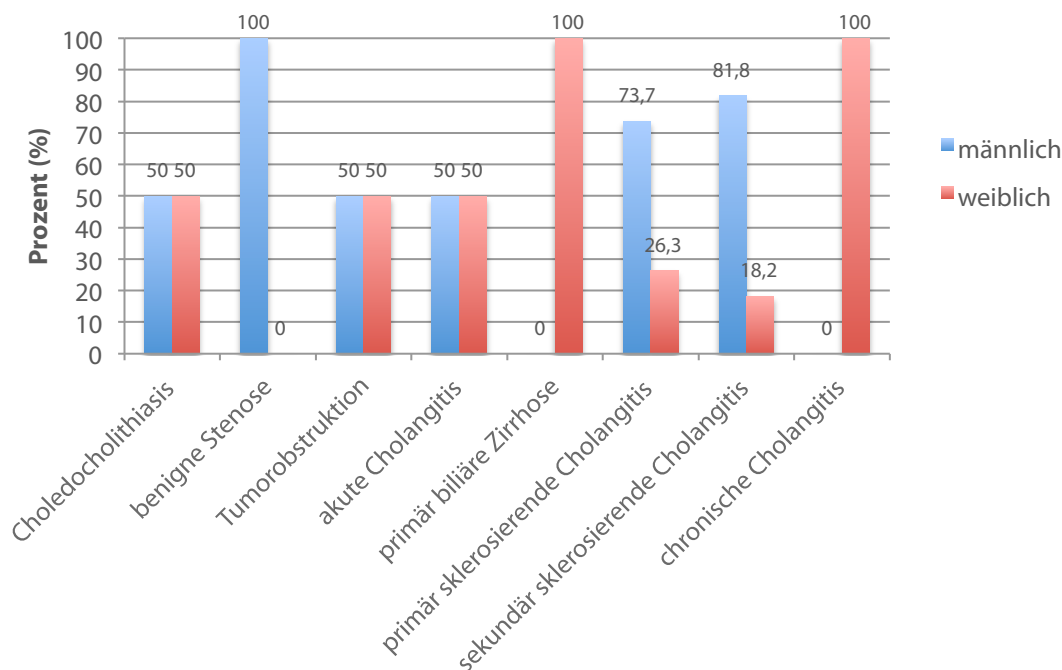
**Tabelle 9 Ursachen der SSC**

|                           | Häufigkeit | Anteil am<br>Gesamtkollektiv (%) | Anteil im SSC-<br>Kollektiv (%) |
|---------------------------|------------|----------------------------------|---------------------------------|
| SC-CIP                    | 32         | 38,1                             | 72,7                            |
| Cholangitis               | 3          | 3,6                              | 6,8                             |
| Pankreatitis              | 1          | 1,2                              | 2,3                             |
| HIV                       | 1          | 1,2                              | 2,3                             |
| toxisch                   | 2          | 2,4                              | 4,5                             |
| Z.n. Lebertransplantation | 3          | 3,6                              | 6,8                             |
| unbekannt                 | 2          | 2,4                              | 4,5                             |
| SSC- Gesamt               | 44         | 52,4                             | 100,0                           |
| keine SSC                 | 40         | 47,6                             |                                 |
| Gesamt                    | 84         | 100,0                            |                                 |

Welche Unterschiede es zwischen den Subgruppen der Gallengangserkrankungen gibt, zeigen die folgenden Ausführungen.

Die Geschlechterverteilung ist in Abbildung 8 dargestellt. Während bei der Choledocholithiasis, der Tumorobstruktion und der akuten Cholangitis, das Geschlechterverhältnis ausgeglichen ist, waren die Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis in 14 der 19 Fälle (73.7 %) sowie die Patienten mit sekundär sklerosierender Cholangitis in 36 der 44 Fälle (81.8 %) männlichen Geschlechts. Von der chronischen Cholangitis und der primären biliären Zirrhose waren ausschließlich Frauen betroffen, von der benignen Gallengangsstenose hingegen ausschließlich Männer.

Abbildung 8 Geschlecht in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung



Die Altersverteilung der einzelnen Untergruppen findet sich in Tabelle 10. Das jüngste Kollektiv waren die Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis, gefolgt von dem Patienten mit primär biliärer Zirrhose. Im Mittelfeld liegen die Patienten mit chronischer sowie sekundär sklerosierender Cholangitis. Den höchsten Altersdurchschnitt zeigte die Subgruppe der Choledocholithiasis, gefolgt von den im Durchschnitt über zehn Jahre jüngeren Patienten mit Tumorobstruktion, akuter Cholangitis sowie benigner Stenose. Der Altersdurchschnitt der Subgruppen der Gallengangserkrankungen unterscheidet sich signifikant zum 5 %-Signifikanzniveau ( $p < 0,001$ ). Dies wurde mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse ANOVA ermittelt.

## Ergebnisse

**Tabelle 10 Alter in Jahren in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung**

| Gallenwegserkrankung                | N  | Min. | Max. | M    | SD   |
|-------------------------------------|----|------|------|------|------|
| Choledocholithiasis                 | 4  | 74   | 77   | 75,5 | 1,3  |
| benigne Stenose                     | 2  | 58   | 59   | 58,5 | ,7   |
| Tumorobstruktion                    | 8  | 35   | 77   | 65,4 | 18,2 |
| akute Cholangitis                   | 4  | 52   | 75   | 62,8 | 12,0 |
| primär biliäre Zirrhose             | 1  | 45   | 45   | 45,0 | .    |
| primär sklerosierende Cholangitis   | 19 | 19   | 53   | 39,1 | 9,0  |
| sekundär sklerosierende Cholangitis | 44 | 19   | 77   | 52,1 | 15,4 |
| chronische Cholangitis              | 2  | 51   | 53   | 52,0 | 1,4  |

**N=Anzahl, Min.= Minimum, Max.= Maximum, M=Mittelwert, SD= Standardabweichung**

Die Hospitalisationszeit in Tagen findet sich in Tabelle 11. Auch hier zeigen sich Unterschiede zwischen den Subgruppen. Die Dauer der Aufenthalte der Patienten mit benigner Stenose, chronischer Cholangitis, Choledocholithiasis und sekundär sklerosierender Cholangitis liegen über dem Gesamtdurchschnitt von 13,5 Tagen, darunter liegen die Hospitalisationszeiten der Patienten mit primär biliärer Zirrhose, primär sklerosierender und akuter Cholangitis sowie mit maligner Gallengangstenose. Die Patientin mit PBC wurde noch am Untersuchungstag entlassen. Gemäß dem Mediantest liegt zwischen den Subgruppen der verschiedenen Gallengangserkrankungen kein signifikanter Unterschied zum 5 %- Signifikanzniveau bezüglich des Medians der Hospitalisationszeit vor ( $p=0.07$ ).

## Ergebnisse

**Tabelle 11 Hospitalisationszeit in Tagen in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung**

| Gallenwegserkrankung                | N  | Min. | Max. | M    | SD   |
|-------------------------------------|----|------|------|------|------|
| Choledocholithiasis                 | 4  | 10   | 46   | 24,3 | 16,2 |
| benigne Stenose                     | 1  | 35   | 35   | 35,0 | .    |
| Tumorobstruktion                    | 8  | 1    | 21   | 7,9  | 6,7  |
| akute Cholangitis                   | 4  | 2    | 8    | 6,0  | 2,8  |
| primär biliäre Zirrhose             | 1  | 0    | 0    | ,0   | .    |
| primär sklerosierende Cholangitis   | 18 | 1    | 16   | 4,8  | 4,8  |
| sekundär sklerosierende Cholangitis | 39 | 1    | 93   | 17,5 | 23,0 |
| chronische Cholangitis              | 2  | 3    | 49   | 26,0 | 32,5 |

**N=Anzahl, Min.= Minimum, Max.= Maximum, M=Mittelwert, SD= Standardabweichung**

Nicht aufgeführt sind diejenigen Patienten, die während des Krankenhausaufenthalts verstarben. Jeweils ein Patient mit benigner Gallengangsstenose bzw. primär sklerosierender Cholangitis verstarb während des Krankenhausaufenthaltes bzw. bis zu 4 Wochen nach der Entlassung an einer nicht-biliären Ursache. Es verstarben 5 Patienten mit sekundär sklerosierender Cholangitis, darunter 4 an ihrer Gallengangserkrankung. Die Unterschiede zwischen den Patienten der einzelnen Gallengangserkrankungen bezüglich der Mortalität sind dabei nicht signifikant ( $p=0.43$ ).

In den Untergruppen mit den einzelnen Gallengangserkrankungen wurden die in den Tabellen 12- 16 aufgeführte Maßnahmen während der ERC durchgeführt. Dabei bestehen gemäß dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson lediglich bei der Durchführung einer Papillotomie und von Stentmaßnahmen signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen der Gallengangserkrankungen ( $p=0.03$  bzw.  $p<0.001$ ). Bei vorangegangenen Untersuchungen durchgeführte Papillotomien wurden nicht erfasst. Bezüglich der Spülung der Gallengänge ( $p=0.41$ ), der Reinigung der Gallengänge ( $p=0.23$ ) und der Dilatationsmaßnahmen ( $p=0.07$ ) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

## Ergebnisse

**Tabelle 12 Papillotomie in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung**

| Befund der ERCP                     |                   | Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|-------------------------------------|-------------------|------------|-------------------------|
| Choledocholithiasis                 | Papillotomie nein | 3          | 75,0                    |
|                                     | Papillotomie ja   | 1          | 25,0                    |
|                                     | Gesamt            | 4          | 100,0                   |
| benigne Stenose                     | Papillotomie nein | 2          | 100,0                   |
| Tumorobstruktion                    | Papillotomie nein | 8          | 100,0                   |
| akute Cholangitis                   | Papillotomie nein | 3          | 75,0                    |
|                                     | Papillotomie ja   | 1          | 25,0                    |
|                                     | Gesamt            | 4          | 100,0                   |
| primär biliäre Zirrhose             | Papillotomie nein | 1          | 100,0                   |
| primär sklerosierende Cholangitis   | Papillotomie nein | 16         | 84,2                    |
|                                     | Papillotomie ja   | 3          | 15,8                    |
|                                     | Gesamt            | 19         | 100,0                   |
| sekundär sklerosierende Cholangitis | Papillotomie nein | 24         | 54,5                    |
|                                     | Papillotomie ja   | 20         | 45,5                    |
|                                     | Gesamt            | 44         | 100,0                   |
| chronische Cholangitis              | Papillotomie ja   | 2          | 100,0                   |

## Ergebnisse

**Tabelle 13 Spülung mit NaCl in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung**

| Befund der ERCP                     |              | Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|-------------------------------------|--------------|------------|-------------------------|
| Choledocholithiasis                 | Spülung nein | 3          | 75,0                    |
|                                     | Spülung ja   | 1          | 25,0                    |
|                                     | Gesamt       | 4          | 100,0                   |
| benigne Stenose                     | Spülung nein | 2          | 100,0                   |
| Tumorobstruktion                    | Spülung nein | 7          | 87,5                    |
|                                     | Spülung ja   | 1          | 12,5                    |
|                                     | Gesamt       | 8          | 100,0                   |
| akute Cholangitis                   | Spülung nein | 4          | 100,0                   |
| primär biliäre Zirrhose             | Spülung nein | 1          | 100,0                   |
| primär sklerosierende Cholangitis   | Spülung nein | 18         | 94,7                    |
|                                     | Spülung ja   | 1          | 5,3                     |
|                                     | Gesamt       | 19         | 100,0                   |
| sekundär sklerosierende Cholangitis | Spülung nein | 41         | 93,2                    |
|                                     | Spülung ja   | 3          | 6,8                     |
|                                     | Gesamt       | 44         | 100,0                   |
| chronische Cholangitis              | Spülung nein | 1          | 50,0                    |
|                                     | Spülung ja   | 1          | 50,0                    |
|                                     | Gesamt       | 2          | 100,0                   |

## Ergebnisse

**Tabelle 14 Reinigungsmaßnahmen in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung**

| Befund der ERCP                     |                            | Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|-------------------------------------|----------------------------|------------|-------------------------|
| Choledocholithiasis                 | keine                      | 1          | 25,0                    |
|                                     | Stein-Entfernung           | 2          | 50,0                    |
|                                     | Sludge-Entfernung          | 1          | 25,0                    |
|                                     | Gesamt                     | 4          | 100,0                   |
| benigne Stenose                     | keine                      | 1          | 50,0                    |
|                                     | Kast-Entfernung            | 1          | 50,0                    |
|                                     | Gesamt                     | 2          | 100,0                   |
| Tumorobstruktion                    | keine                      | 7          | 87,5                    |
|                                     | Koagel-Entfernung          | 1          | 12,5                    |
|                                     | Gesamt                     | 8          | 100,0                   |
| akute Cholangitis                   | keine                      | 2          | 50,0                    |
|                                     | Steinentfernung            | 1          | 25,0                    |
|                                     | Sludge-Entfernung          | 1          | 25,0                    |
|                                     | Gesamt                     | 4          | 100,0                   |
| primär biliäre Zirrhose             | keine                      | 1          | 100,0                   |
| primär sklerosierende Cholangitis   | keine                      | 17         | 89,5                    |
|                                     | Stein-Entfernung           | 1          | 5,3                     |
|                                     | Sludge-Entfernung          | 1          | 5,3                     |
|                                     | Gesamt                     | 19         | 100,0                   |
| sekundär sklerosierende Cholangitis | keine                      | 18         | 40,9                    |
|                                     | Stein-Entfernung           | 4          | 9,1                     |
|                                     | Sludge-Entfernung          | 8          | 18,2                    |
|                                     | Kast-Entfernung            | 9          | 20,5                    |
|                                     | Koagel-Entfernung          | 1          | 2,3                     |
|                                     | Nekrosematerial-Entfernung | 4          | 9,1                     |
|                                     | Gesamt                     | 44         | 100,0                   |
| chronische Cholangitis              | keine                      | 1          | 50,0                    |
|                                     | Stein-Entfernung           | 1          | 50,0                    |
|                                     | Gesamt                     | 2          | 100,0                   |



## Ergebnisse

**Tabelle 15 Stentmaßnahmen in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung**

| Befund der ERCP                     |                        | Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|-------------------------------------|------------------------|------------|-------------------------|
| Choledocholithiasis                 | keine                  | 3          | 75,0                    |
|                                     | Plastikstenteinlage    | 1          | 25,0                    |
|                                     | Gesamt                 | 4          | 100,0                   |
| benigne Stenose                     | keine                  | 1          | 50,0                    |
|                                     | Plastikstenteinlage    | 1          | 50,0                    |
|                                     | Gesamt                 | 2          | 100,0                   |
| Tumorobstruktion                    | Plastikstenteinlage    | 1          | 12,5                    |
|                                     | Plastikstententfernung | 2          | 25,0                    |
|                                     | Plastikstentwechsel    | 4          | 50,0                    |
|                                     | Metallstentkontrolle   | 1          | 12,5                    |
|                                     | Gesamt                 | 8          | 100,0                   |
| akute Cholangitis                   | keine                  | 1          | 25,0                    |
|                                     | Plastikstenteinlage    | 2          | 50,0                    |
|                                     | Plastikstententfernung | 1          | 25,0                    |
|                                     | Gesamt                 | 4          | 100,0                   |
| primär biliäre Zirrhose             | keine                  | 1          | 100,0                   |
| primär sklerosierende Cholangitis   | keine                  | 15         | 78,9                    |
|                                     | Plastikstenteinlage    | 2          | 10,5                    |
|                                     | Plastikstententfernung | 1          | 5,3                     |
|                                     | Plastikstentwechsel    | 1          | 5,3                     |
|                                     | Gesamt                 | 19         | 100,0                   |
| sekundär sklerosierende Cholangitis | keine                  | 42         | 95,5                    |
|                                     | Plastikstenteinlage    | 1          | 2,3                     |
|                                     | Plastikstententfernung | 1          | 2,3                     |
|                                     | Gesamt                 | 44         | 100,0                   |
| chronische Cholangitis              | keine                  | 2          | 100,0                   |

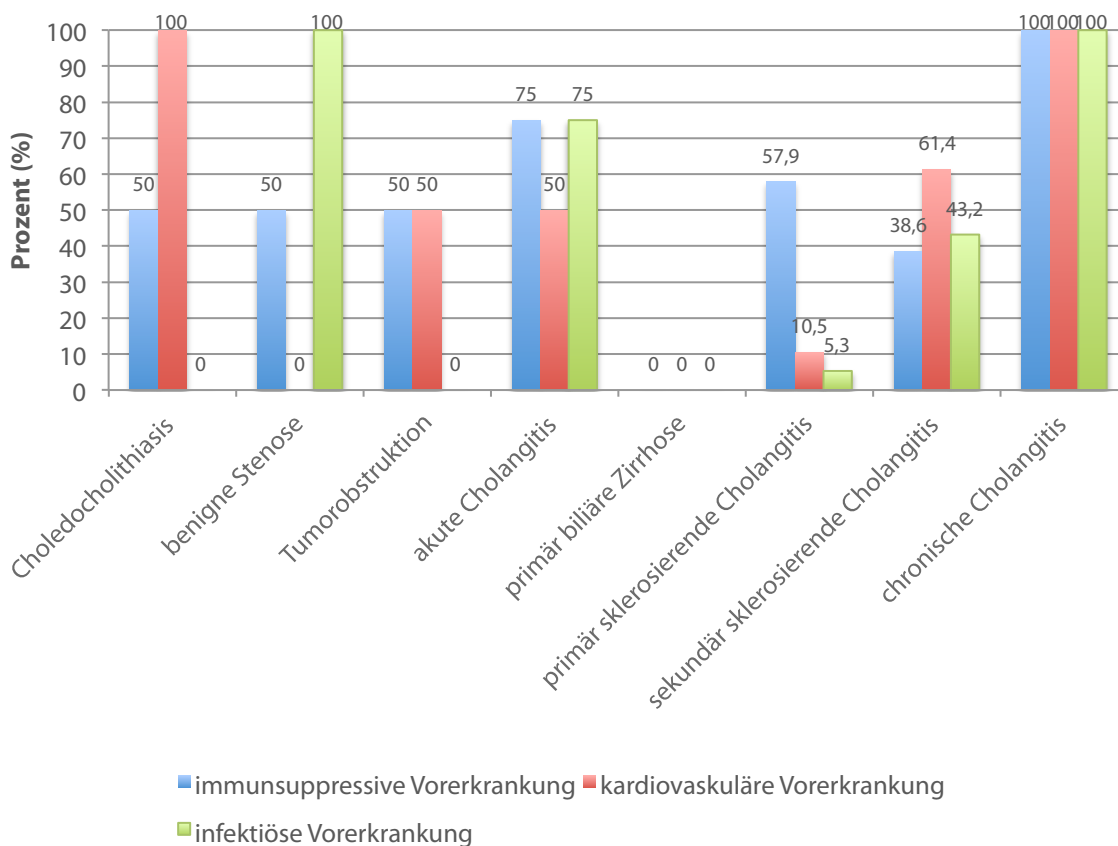
## Ergebnisse

**Tabelle 16 Dilatationsmaßnahmen in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung**

| Befund der ERCP                     |                 | Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|-------------------------------------|-----------------|------------|-------------------------|
| Choledocholithiasis                 | Dilatation nein | 4          | 100,0                   |
| benigne Stenose                     | Dilatation nein | 1          | 50,0                    |
|                                     | Dilatation ja   | 1          | 50,0                    |
|                                     | Gesamt          | 2          | 100,0                   |
| Tumorobstruktion                    | Dilatation nein | 5          | 62,5                    |
|                                     | Dilatation ja   | 3          | 37,5                    |
|                                     | Gesamt          | 8          | 100,0                   |
| akute Cholangitis                   | Dilatation nein | 4          | 100,0                   |
| primär biliäre Zirrhose             | Dilatation nein | 1          | 100,0                   |
| primär sklerosierende Cholangitis   | Dilatation nein | 11         | 57,9                    |
|                                     | Dilatation ja   | 8          | 42,1                    |
|                                     | Gesamt          | 19         | 100,0                   |
| sekundär sklerosierende Cholangitis | Dilatation nein | 39         | 88,6                    |
|                                     | Dilatation ja   | 5          | 11,4                    |
|                                     | Gesamt          | 44         | 100,0                   |
| chronische Cholangitis              | Dilatation nein | 2          | 100,0                   |

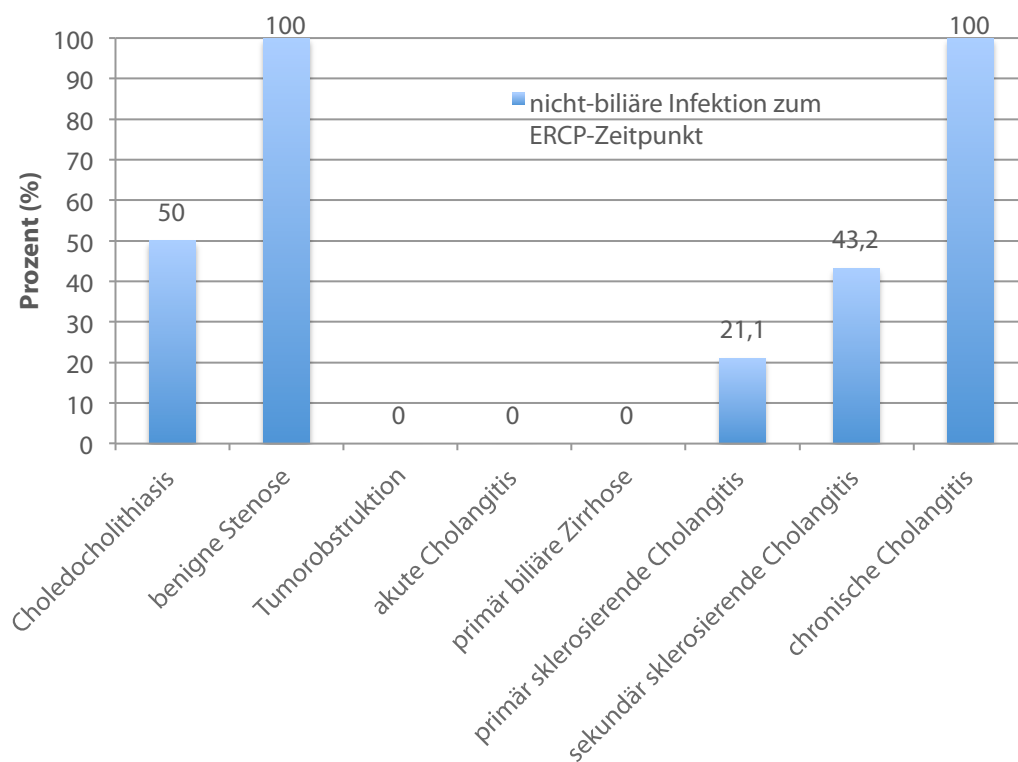
Die Unterschiede in der Morbidität zwischen den Patienten mit den verschiedenen Gallengangserkrankungen lassen sich aus folgender Abbildung mit den relativen Häufigkeiten der Vorerkrankungen ablesen. Bezüglich der Häufigkeit der immunsuppressiven Vorerkrankungen besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen der Gallengangserkrankungen ( $p=0.48$ ). Die Häufigkeiten der kardiovaskulären und infektiösen Vorerkrankungen hingegen unterscheiden sich signifikant ( $p=0.002$  bzw.  $p<0.001$ ). Dies wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson berechnet.

**Abbildung 9 Häufigkeit einer immunsuppressiven, kardiovaskulären und infektiösen Vorerkrankung in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung**



Der Abbildung 10, welche die nicht-biliären Infektionen zum ERC-Zeitpunkt darstellt, ist zu entnehmen, dass Patienten mit Choledocholithiasis, benigner Stenose, chronischer Cholangitis und sekundär sklerosierender Cholangitis in überdurchschnittlich vielen Fällen an einer Infektion außerhalb der Gallengänge litten (Gesamtdurchschnitt=34.5 %). Der Chi-Quadrat-Test ermittelt einen zum 5%-Signifikanzniveau signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen der Gallengangserkrankungen bezüglich der Häufigkeit einer nicht-biliären Infektion zum ERC-Zeitpunkt ( $p=0.01$ ).

Abbildung 10 Häufigkeit einer nicht-biliären Infektion zum ERCP-Zeitpunkt in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung



In 21.4 % Fällen wurde vor und in 25.0 % der Fälle nach der ERC eine Blutkultur abgenommen. Diese ergaben folgende Resultate:

## Ergebnisse

**Tabelle 17 Blutkulturergebnisse in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung**

|   | Vor der ERC abgenommen |            |             | Nach der ERC abgenommen |            |             | Gesamt |
|---|------------------------|------------|-------------|-------------------------|------------|-------------|--------|
|   | Nein                   | Ja         |             | Nein                    | Ja         |             |        |
|   |                        | positiv    | negativ     |                         | positiv    | negativ     |        |
| Choledocho-(N)<br>lithiasis                   | 1<br>25%               | 2<br>50%   | 1<br>25%    | 2<br>50%                | 1<br>25%   | 1<br>25%    | 4      |
| Benigne (N)<br>Stenose                        | 1<br>50%               | -          | 1<br>50%    | 1<br>50%                | -          | 1<br>50%    | 2      |
| Tumor- (N)<br>obstruktion                     | 7<br>87.5%             | 1<br>12.5% | -           | 7<br>87.5%              | -          | 1<br>12.5%  | 8      |
| Akute (N)<br>Cholangitis                      | 4<br>100%              | -          | -           | 3<br>75%                | -          | 1<br>25%    | 4      |
| Primär (N)<br>biliäre Zirrhose                | 1<br>100%              | -          | -           | 1<br>100%               | -          | -           | 1      |
| Primär (N)<br>sklerosierende<br>Cholangitis   | 18<br>94.7%            | -          | 1<br>5.3%   | 16<br>84.2%             | 1<br>5.3%  | 2<br>10.5%  | 19     |
| Sekundär (N)<br>sklerosierende<br>Cholangitis | 32<br>72.7%            | 4<br>9.1%  | 8<br>5.5%   | 32<br>72.7%             | 6<br>7.14% | 6<br>7.14%  | 44     |
| Chronische (N)<br>Cholangitis                 | 2<br>100%              | -          | -           | 1<br>50%                | 1<br>50%   | -           | 2      |
| Gesamt (N)                                    | 66<br>78.6%            | 7<br>8.3%  | 11<br>13.1% | 63<br>75%               | 9<br>10.7% | 12<br>14.3% | 84     |

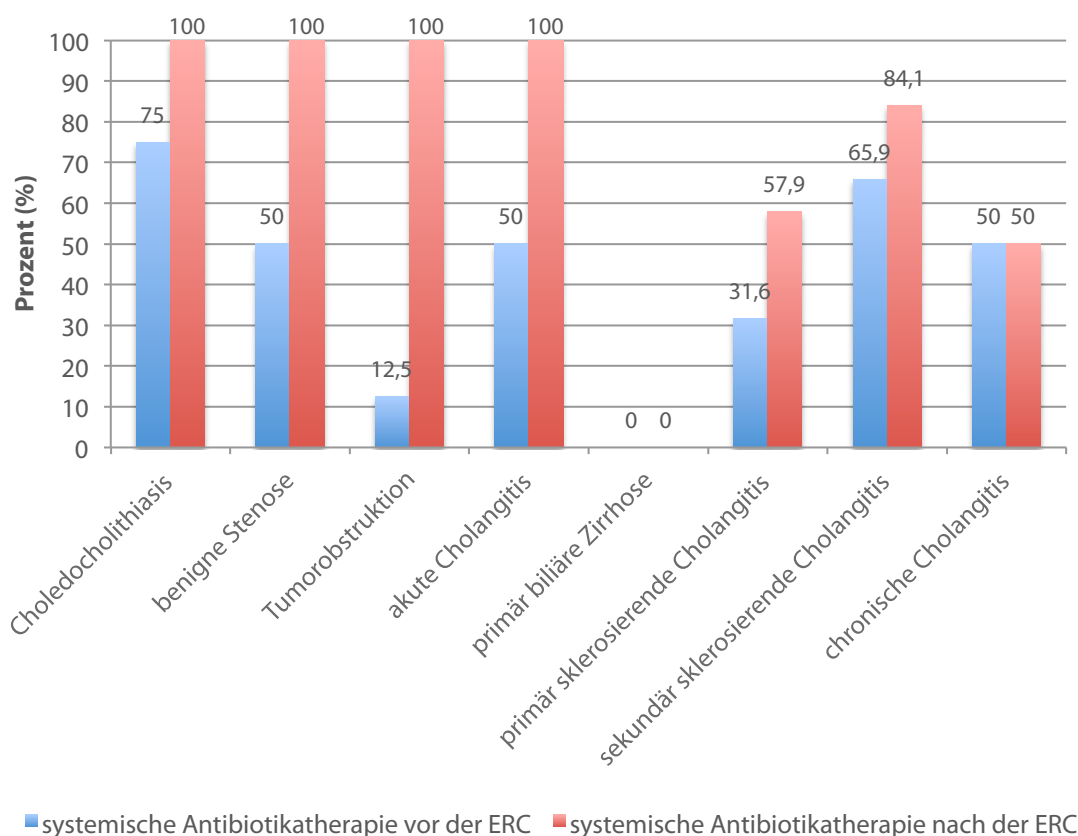
**N= Anzahl**

Auch bei der Einnahmehäufigkeit von systemischen Antibiotika vor und nach der ERC (Abbildung 11) gibt es Unterschiede zwischen den Subgruppen. Den Patienten mit Choledocholithiasis und sekundär sklerosierender Cholangitis wurden am häufigsten systemische Antibiotika vor der ERC appliziert. In etwa im Bereich des Gesamtdurchschnitts (51.3 %) lagen die Patienten mit benigner Stenose, akuter und chronischer Cholangitis. In besonders wenigen Fällen erhielten Patienten mit Tumorobstruktion und primär sklerosierender Cholangitis Antibiotika. Die Unterschiede zwischen den Untergruppen sind dabei laut dem Chi-Quadrat-Test nicht signifikant zum 5 %-Signifikanzniveau ( $p=0.06$ ).

## Ergebnisse

Nach der ERC war die Gabe von systemischen Antibiotika in allen Fällen, außer denjenigen der Patienten mit PBC oder chronischer Cholangitis, häufiger als vor der ERC. In allen Fällen wurden nun Patienten mit benigner und maligner Gallengangsstenose, akuter Cholangitis und Choledocholithiasis systemische Antibiotika verabreicht. Die Prozentzahl der Fälle in denen Patienten mit sekundär sklerosierender Cholangitis systemische Antibiotika erhielten stieg von 65,9 % auf 84,1 %. In 57,9 % der Fälle bekamen Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis nach der ERC Antibiotika, im Vergleich zu 31,6 % vor der ERC. Nach der ERC unterschieden sich die Patientengruppen der einzelnen Gallengangserkrankungen signifikant bezüglich ihrer Antibiotikagabe ( $p=0.03$ ).

**Abbildung 11 Systemische Antibiotikatherapie vor der ERC (<1 Monat) und nach der ERC (bis zur Entlassung) in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung**



Die durchschnittliche Anzahl von Reinterventionen im Zeitraum nach der ERC bis 4 Wochen nach der Entlassung ist der Tabelle 18 zu entnehmen. Die mittlere

## Ergebnisse

---

Anzahl der Reinterventionen der Subgruppen der Gallengangserkrankungen unterscheiden sich gemäß dem Kruskal-Wallis-Test nicht signifikant zum 5%-Signifikanzniveau ( $p=0.08$ ).

**Tabelle 18 Anzahl der Reinterventionen (ab ERC bis 4 Wochen nach Entlassung) in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung**

| Gallengangserkrankung               | N  | M   | SD  |
|-------------------------------------|----|-----|-----|
| Choledocholithiasis                 | 4  | 2,0 | 0,8 |
| benigne Stenose                     | 2  | 1,0 | 0   |
| Tumorobstruktion                    | 8  | 0,6 | 1,1 |
| akute Cholangitis                   | 4  | 1,0 | 0,8 |
| primär biliäre Zirrhose             | 1  | 0   | /   |
| primär sklerosierende Cholangitis   | 19 | 0,5 | 0,9 |
| sekundär sklerosierende Cholangitis | 44 | 0,7 | 1,1 |
| chronische Cholangitis              | 2  | 0   | 0   |

**N=Anzahl, M, Mittelwert, SD=Standardabweichung**

### 3.1.3 Unterkollektive "Antibiotikum im Kontrastmittel"

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Gruppen zu jeweils 42 Fällen verglichen, von denen eine Antibiotikum ins Kontrastmittel erhalten hatte und die andere nicht. Im Folgenden soll dargestellt werden inwiefern sich die zwei Gruppen, deren Patienten nach den Kriterien Alter, Geschlecht und Gallengangserkrankung gematcht wurden, unterscheiden.

Es wurden folgende Antibiotika-, und Antimykotikapräparate ins Kontrastmittel gegeben:

**Tabelle 19 Antibiotikapräparate im Kontrastmittel**

|                                      | Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|--------------------------------------|------------|-------------------------|
| keine Antibiotikazugabe              | 42         | 50,0                    |
| Gentamicin                           | 7          | 8,3                     |
| Gentamicin + Vancomycin              | 6          | 7,1                     |
| Gentamicin + Vancomycin + Fluconazol | 29         | 34,5                    |
| Gesamt                               | 84         | 100,0                   |

Zu 50 ml Kontrastmittel (Optiray 300 mg/ml) wurden die Präparate standardmäßig in folgenden Dosierungen gegeben:

- Vancomycin 500mg (5ml)
- Gentamycin 80 mg (2 ml)
- Fluconazol 40 mg (20 ml)

Abweichungen in der Dosierung sind aufgrund teilweise fehlender Dokumentation nicht auszuschließen.

Bei 35 Untersuchungen (83.3 %), bei denen Antibiotika ins Kontrastmittel gegeben wurden, wurde vor der Applikation des Kontrastmittel/Antibiotikum-Gemischs Galle gewonnen und mikrobiologisch untersucht. Lediglich 3 (8.6 %) dieser Kulturen waren negativ. Bei den Untersuchungen ohne intraduktale



Antibiotikaprophylaxe wurde in 22 Fällen (52.4%) eine Gallekultur angelegt, davon waren ebenfalls drei (13.6 %) negativ. Die Gallengänge der Patienten mit Antibiotikaprophylaxe, denen eine Gallekultur entnommen wurde, waren demnach numerisch häufiger bakteriell oder mykotisch besiedelt. Mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests nach Pearson wird jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Fällen mit und ohne intraduktale Antibiotikaprophylaxe bezüglich der Ergebnisse der Gallekulturen festgestellt ( $p=0.57$ ).

Die aus den Gallekulturen angefertigten Antibiogramme zeigten, ob die gefundenen Mikroorganismen gegenüber den dem Kontrastmittel zugegebenen Antibiotika empfindlich oder resistent waren. In Tabelle 20 sind die Ergebnisse der Antibiogramme der 35 Fälle dargestellt bei denen die Patienten eine intraduktale Antibiotikaprophylaxe erhielten und bei denen ein Gallekultur mit Antibiogramm erstellt wurde. 39 der 42 (92.9 %) gefundenen Bakterien, für die ein Antibiogramm vorlag, waren gegenüber mindestens einem der gegebenen Antibiotika sensibel, das heißt 3 der 42 (7.1 %) Bakterien waren gegen alle Präparate resistent. Sämtliche gefundene Pilze, für die ein Antibiogramm vorlag waren gegenüber Fluconazol sensibel. Damit wurden bei 25 der 28 Patienten alle nachgewiesenen Mikroben durch die gegebenen Antibiotika und Antimykotika abgedeckt. Bei 7 Patienten, denen sowohl Antibiotika ins Kontrastmittel gegeben als auch eine Gallekultur mit Antibiogramm erstellt wurde, waren die Ergebnisse des Antibiogramms nicht verfügbar.

## Ergebnisse

**Tabelle 20 Antibiogramm der Gallekeime der Patienten mit Antibiotikaprophylaxe**

| Patient | Keimnachweis   | Applizierte Antibiotika  | Resistenz (R) / Sensibilität (S)          |
|---------|--|--|---|
| 1       | Enterokokken   | Vancomycin<br>Gentamicin<br>Fluconazol   | S<br>R<br>/                               |
| 2       | Pseudomonas aeruginosa<br>Enterokokken<br>Candida albicans                                   | Vancomycin<br>Gentamicin<br>Fluconazol   | Befund fehlt                              |
| 3       | Enterokokken<br><br>Candida albicans   | Vancomycin<br>Gentamicin<br>Fluconazol   | Befund fehlt                              |
| 4       | Escherichia coli   | Gentamicin   | S   |
| 5       | Serratia marcescens<br>vergrünende Streptokokken<br>Streptokokken Gruppe A<br>Enterokokken   | Vancomycin<br>Gentamicin<br>Fluconazol   | Befund fehlt                              |
| 6       | Escherichia coli<br>vergrünende Streptokokken<br>koagulase-negative Staphylokokken           | Vancomycin<br>Gentamicin<br>Fluconazol   | Befund fehlt                              |
| 7       | kein Wachstum  | Vancomycin<br>Gentamicin   | /   |
| 8       | Enterococcus faecium<br><br>Candida tropicalis   | Vancomycin<br>Gentamicin<br>Fluconazol   | S<br>R<br>S                               |
| 9       | Escherichia coli<br><br>Enterokokken   | Vancomycin<br>Gentamicin<br>Vancomycin<br>Gentamicin<br>Fluconazol   | R<br>S<br>S<br>R<br>/                     |
| 10      | Escherichia coli<br>Enterokokken   | Gentamicin   | Befund fehlt                              |
| 11      | vergrünende Streptokokken  | Vancomycin<br>Gentamicin   | S<br>R                                    |
| 12      | Enterococcus faecium<br><br>Candida albicans   | Vancomycin<br>Gentamicin<br>Fluconazol   | S<br>R<br>S                               |
| 13      | Pseudomonas aeruginosa<br><br>Klebsiella oxytoca<br><br>Escherichia coli<br><br>Enterokokken | Vancomycin<br>Gentamicin<br>Vancomycin<br>Gentamicin<br>Vancomycin<br>Gentamicin<br>Vancomycin<br>Gentamicin<br>Fluconazol | R<br>S<br>R<br>S<br>R<br>S<br>S<br>R<br>/ |
| 14      | kein Wachstum  | Vancomycin<br>Gentamicin<br>Fluconazol   | /   |
| 15      | Enterokokken   | Vancomycin<br>Gentamicin   | S<br>R                                    |

## Ergebnisse

|    |                                      |  |                    |
|----|--------------------------------------|--|--------------------|
|    | Candida albicans                     | Fluconazol                             | nicht<br>angegeben |
| 16 | Escherichia coli<br>Enterokokken     | Vancomycin<br>Gentamicin<br>Fluconazol | Befund fehlt       |
| 17 | Enterococcus faecium                 | Vancomycin<br>Gentamicin               | S<br>R             |
|    | Candida albicans                     | Fluconazol                             | S                  |
| 18 | Enterokokken                         | Vancomycin<br>Gentamicin               | S<br>R             |
| 19 | Enterokokken                         | Vancomycin<br>Gentamicin               | S<br>R             |
|    | Escherichia coli                     | Vancomycin<br>Gentamicin               | R<br>S             |
|    | Klebsiellen                          | Vancomycin<br>Gentamicin               | R<br>S             |
| 20 | Enterokokken                         | Vancomycin<br>Gentamicin               | S<br>R             |
|    | koagulase-negative<br>Staphylokokken | Vancomycin<br>Gentamicin               | S<br>R             |
|    | Stenotrophomonas maltophilia         | Vancomycin<br>Gentamicin               | R<br>S             |
|    | Candida albicans                     |  | /                  |
| 21 | Enterococcus faecium                 | Vancomycin<br>Gentamicin<br>Fluconazol | S<br>R<br>/        |
| 22 | Escherichia coli                     | Vancomycin<br>Gentamicin               | R<br>R             |
|    | Staphylococcus aureus                | Vancomycin<br>Gentamicin<br>Fluconazol | S<br>R<br>/        |
| 23 | Clostridium perfringens              | Vancomycin<br>Gentamicin               | S<br>R             |
|    | Escherichia coli                     | Vancomycin<br>Gentamicin               | R<br>S             |
|    | Klebsiella pneumoniae                | Vancomycin<br>Gentamicin               | R<br>S             |
|    | Enterokokken                         | Vancomycin<br>Gentamicin               | S<br>R             |
| 24 | kein Wachstum                        | Vancomycin<br>Gentamicin<br>Fluconazol | /                  |
| 25 | Serratia marcescens                  | Vancomycin<br>Gentamicin               | R<br>S             |
|    | gramnegative Stäbchen                | Vancomycin<br>Gentamicin               | R<br>S             |
|    | Enterococcus faecium                 | Vancomycin<br>Gentamicin               | S<br>R             |
|    |                                      | Fluconazol                             | /                  |

## Ergebnisse

|    |   |                  |                    |
|----|---|------------------|--------------------|
| 26 | Enterokokken                            | Vancomycin       | S                  |
|    |   | Gentamicin       | R                  |
| 27 | Enterokokken                            | Vancomycin       | Befund fehlt       |
|    |   | Gentamicin       |                    |
|    |   | Fluconazol       |                    |
| 28 | Enterokokken                            | Gentamicin       | R                  |
|    | Klebsiella pneumoniae                   | Gentamicin       | S                  |
| 29 | Lactobacillus acidophilus               | Vancomycin       | R                  |
|    |   | Gentamicin       | S                  |
|    |   | Fluconazol       | /                  |
| 30 | Enterokokken                            | Gentamicin       | R                  |
| 31 | vergrünende Streptokokken               | Vancomycin       | S                  |
|    |   | Gentamicin       | R                  |
|    |   | Candida albicans | Fluconazol         |
| 32 | Enterococcus faecium                    | Vancomycin       | S                  |
|    | koagulase-negative Staphylokokken       | Gentamicin       | R                  |
|    |   | Vancomycin       | S                  |
|    | Candida albicans                        | Gentamicin       | R                  |
| 33 | Klebsielle pneumoniae                   | Fluconazol       | S                  |
|    |   | Vancomycin       | R                  |
|    | Pseudomonas spp.<br>grampositive Kokken | Gentamicin       | nicht<br>angegeben |
| 34 | Enterococcus faecium                    | Vancomycin       | S                  |
|    |   | Gentamicin       | R                  |
|    |   | Fluconazol       | /                  |
| 35 | Pseudomonas aeruginosa                  | Vancomycin       | R                  |
|    |   | Gentamicin       | S                  |
|    | Enterococcus faecium                    | Vancomycin       | S                  |
|    |   | Gentamicin       | R                  |
|    |   | Fluconazol       | /                  |

In den Kollektiven mit bzw. ohne Antibiotikazugabe wurden jeweils 30 Untersuchungen an Männer (71.4 %) und 12 Untersuchungen an Frauen (28.6 %) durchgeführt.

Das Alter in Jahren +/- 5 Jahre war ein Matchkriterium. Die Gruppen mit bzw. ohne intraduktale Antibiotikaphylaxe unterscheiden sich in ihrem Altersdurchschnitt um 0.6 Jahre. Die Mediane unterscheiden sich gemäß dem Mediantest nicht signifikant zum 5 %-Signifikanzniveau ( $p=1.00$ ).

## Ergebnisse

**Tabelle 21 Alter in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel**

| Zugabe von Antibiotikum zum Kontrastmittel | N  | Min. | Max. | M    | SD   |
|--|----|------|------|------|------|
| nein                                       | 42 | 21   | 77   | 52,4 | 16,2 |
| ja   | 42 | 19   | 77   | 51,8 | 16,4 |

**N=Anzahl, Min.=Minimum, Max.= Maximum, M=Mittelwert, SD=Standardabweichung**

Gemäß dem T-Test gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der durchschnittlichen Körpergröße ( $171.3 \pm 8.7$  cm vs.  $173.6 \pm 9.0$  cm) ( $p=0.26$ ) sowie dem durchschnittlichen Körpergewicht ( $74.1 \pm 16.6$  kg vs.  $75.8 \pm 16.9$  kg) ( $p=0.64$ ) der Patienten mit und ohne intraduktaler Antibiotikaphylaxe.

Die durchschnittliche Hospitalisationszeit in Tagen nach der ERC unterscheidet sich laut dem Kruskal-Wallis-Test in den zwei Gruppen mit bzw. ohne Antibiotikazugabe nicht signifikant ( $p=0.47$ ).

**Tabelle 22 Hospitalisationszeit in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel**

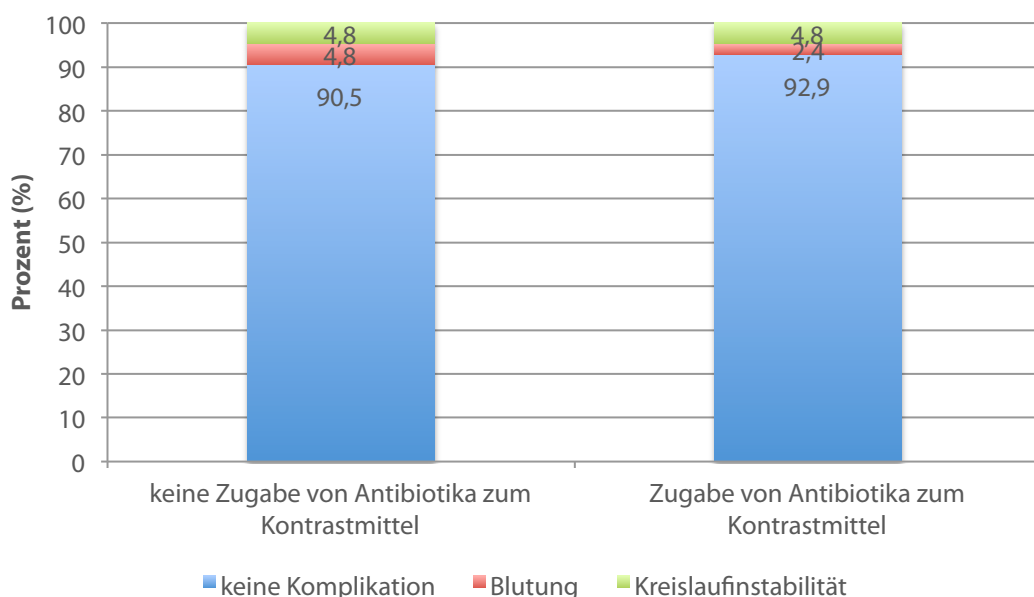
| Zugabe von Antibiotikum zum Kontrastmittel | N  | Min. | Max. | M    | SD   |
|--|----|------|------|------|------|
| nein                                       | 41 | 0    | 85   | 13,3 | 16,6 |
| ja   | 37 | 1    | 93   | 13,9 | 21,1 |

**N=Anzahl, Min.=Minimum, Max.= Maximum, M=Mittelwert, SD=Standardabweichung**

Es verstarben 2 Patienten (4.8 %), die kein Antibiotikum ins Kontrastmittel erhalten hatten, beide an sekundär sklerosierender Cholangitis. Aus dem Kollektiv mit Antibiotikaphylaxe im Kontrastmittel verstarben 5 Patienten (11.9 %), ebenfalls zwei (4.8 %) davon erlagen ihrer SSC. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich der Mortalität während des Aufenthalts und bis zu ein Monat nach Entlassung ( $p=0.24$ ).

Während der ERC kam es in vier Fällen bei Patienten ohne (9.6 %) und in 3 Fällen bei Patienten mit (7.2 %) Antibiotikaphylaxe zu Komplikationen (Abbildung 12).

**Abbildung 12 periinterventionelle Komplikationen in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel**



Welche Maßnahmen während der ERC in den beiden Subgruppen durchgeführt wurden, zeigen folgende Tabellen und Erläuterungen.

Gemäß dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson unterscheiden sich die durchschnittliche Anzahl der Papillotomien bei den Patienten mit bzw. ohne intraduktale Antibiotikaprohylaxe nicht signifikant ( $p=0.24$ ).

**Tabelle 23 Papillotomie in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel**

| Zugabe von Antibiotikum zum Kontrastmittel |                   | Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|--|-------------------|------------|-------------------------|
| nein                                       | Papillotomie nein | 31         | 73,8                    |
|  | Papillotomie ja   | 11         | 26,2                    |
|  | Gesamt            | 42         | 100,0                   |
| ja   | Papillotomie nein | 26         | 61,9                    |
|  | Papillotomie ja   | 16         | 38,1                    |
|  | Gesamt            | 42         | 100,0                   |

Bei 3 Untersuchungen ohne (7.1 %) und 4 Untersuchungen mit (9.5 %) Antibiotikaprohylaxe im Kontrastmittel wurden die Gallengänge während der

## Ergebnisse

---

ERC mit Kochsalzlösung gespült. Dilatationsmaßnahmen wurden bei 5 Untersuchungen ohne (11.9 %) und 12 Untersuchungen mit (28.6 %) Antibiotika im Kontrastmittel durchgeführt. Weder die Anzahl der Spülungen der Gallengänge ( $p=0.69$ ), noch die Dilatationsmaßnahmen ( $p=0.06$ ) unterschieden sich laut des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson in den Subgruppen mit und ohne Antibiotikaphylaxe signifikant.

Folgende Stentmaßnahmen, deren durchschnittliche Anzahl sich zwischen den Patientenkollektiven mit und ohne Antibiotikaphylaxe nicht signifikant unterscheidet ( $p=0.84$ ), wurden vorgenommen:

**Tabelle 24 Stentmaßnahmen in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel**

| Zugabe von Antibiotikum zum Kontrastmittel |                        | Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|--|------------------------|------------|-------------------------|
| nein                                       | keine                  | 33         | 78,6                    |
|  | Plastikstenteinlage    | 4          | 9,5                     |
|  | Plastikstententfernung | 3          | 7,1                     |
|  | Plastikstentwechsel    | 2          | 4,8                     |
|  | Gesamt                 | 42         | 100,0                   |
| ja   | keine                  | 32         | 76,2                    |
|  | Plastikstenteinlage    | 4          | 9,5                     |
|  | Plastikstententfernung | 2          | 4,8                     |
|  | Plastikstentwechsel    | 3          | 7,1                     |
|  | Metallstentkontrolle   | 1          | 2,4                     |
|  | Gesamt                 | 42         | 100,0                   |

Die Gallengänge der Patienten ohne Antibiotikazugabe ins Kontrastmittel wurden nur in 19 % der Fälle "gereinigt", im Gegensatz zu 66.7 % der Gallengänge der Patienten mit Antibiotikaphylaxe im Kontrastmittel. Die Häufigkeiten der Reinigungsmaßnahmen unterscheiden sich zwischen den zwei Subgruppen signifikant ( $p=0.001$ ).

## Ergebnisse

**Tabelle 25 Reinigungsmaßnahmen in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel**

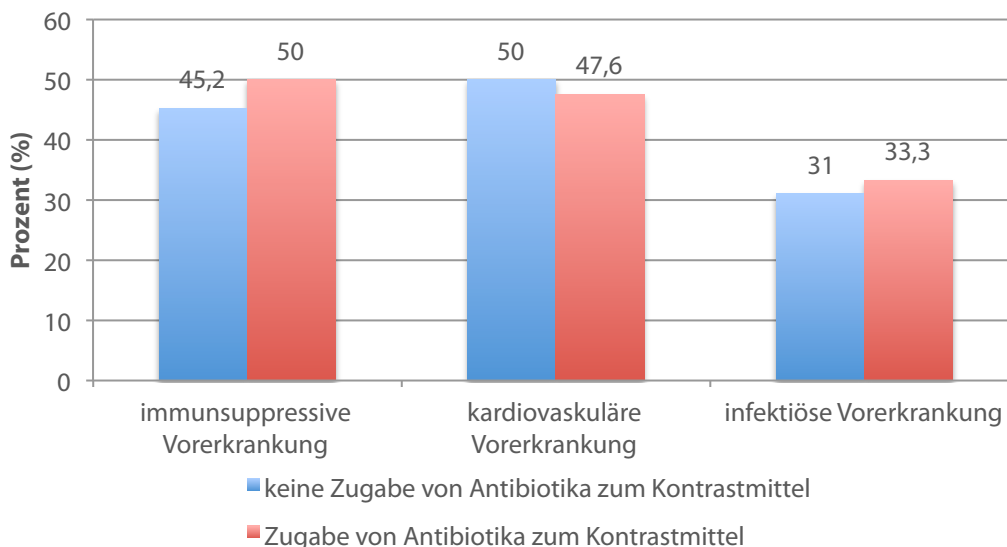
| Zugabe von Antibiotikum zum Kontrastmittel | Häufigkeit                 | Relative Häufigkeit (%) |       |
|--|----------------------------|-------------------------|-------|
| nein                                       | keine                      | 34                      | 81,0  |
|  | Stein-Entfernung           | 3                       | 7,1   |
|  | Sludge-Entfernung          | 1                       | 2,4   |
|  | Cast-Entfernung            | 3                       | 7,1   |
|  | Nekrosematerial-Entfernung | 1                       | 2,4   |
|  | Gesamt                     | 42                      | 100,0 |
| ja   | keine                      | 14                      | 33,3  |
|  | Stein-Entfernung           | 6                       | 14,3  |
|  | Sludge-Entfernung          | 10                      | 23,8  |
|  | Cast-Entfernung            | 7                       | 16,7  |
|  | Koagel-Entfernung          | 2                       | 4,8   |
|  | Nekrosematerial-Entfernung | 3                       | 7,1   |
|  | Gesamt                     | 42                      | 100,0 |

Bei drei Untersuchungen ohne (7.1 %) und 5 Untersuchungen mit (11.9 %) Antibiotikum im Kontrastmittel wurde während der ERC eine nasobiliäre Sonde eingelegt. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0.46$ ).

Die Vorerkrankungen der beiden Subgruppen sind im Folgenden illustriert. Weder bezüglich der Häufigkeit der immunsuppressiven ( $p=0.66$ ), noch der kardiovaskulären ( $p=0.83$ ) oder infektiösen ( $p=0.82$ ) Vorerkrankungen gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit bzw. ohne Antibiotikazugabe zum ERC-Kontrastmittel.



**Abbildung 13 Häufigkeit einer immunsuppressiven, kardiovaskulären und infektiösen Vorerkrankung in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel**

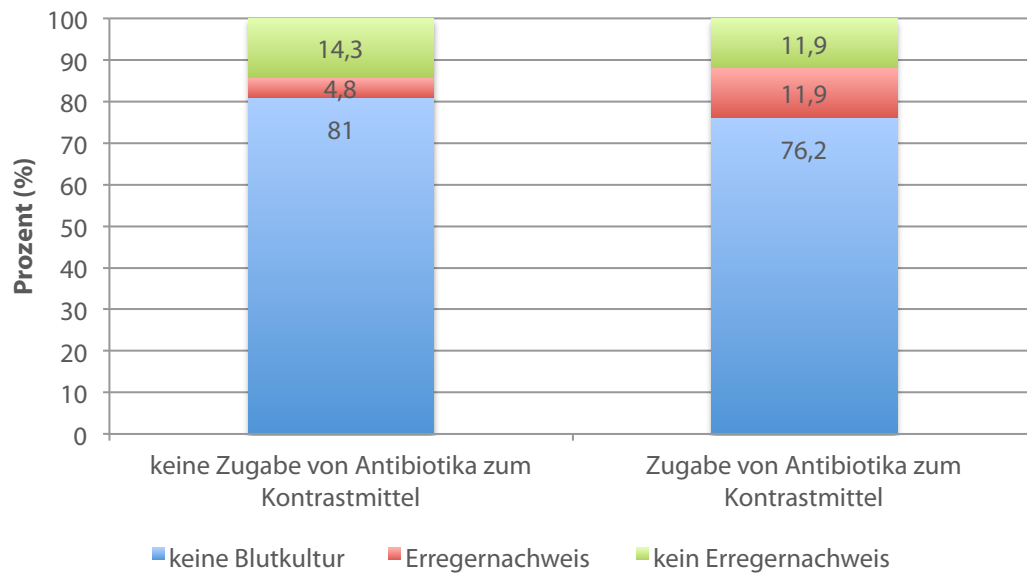


Zum ERC-Zeitpunkt litten in 13 Fällen Patienten ohne (31 %) und in 16 Fällen Patienten mit Antibiotika im Kontrastmittel (38,1 %) an einer nicht-biliären Infektion. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0.49$ ).

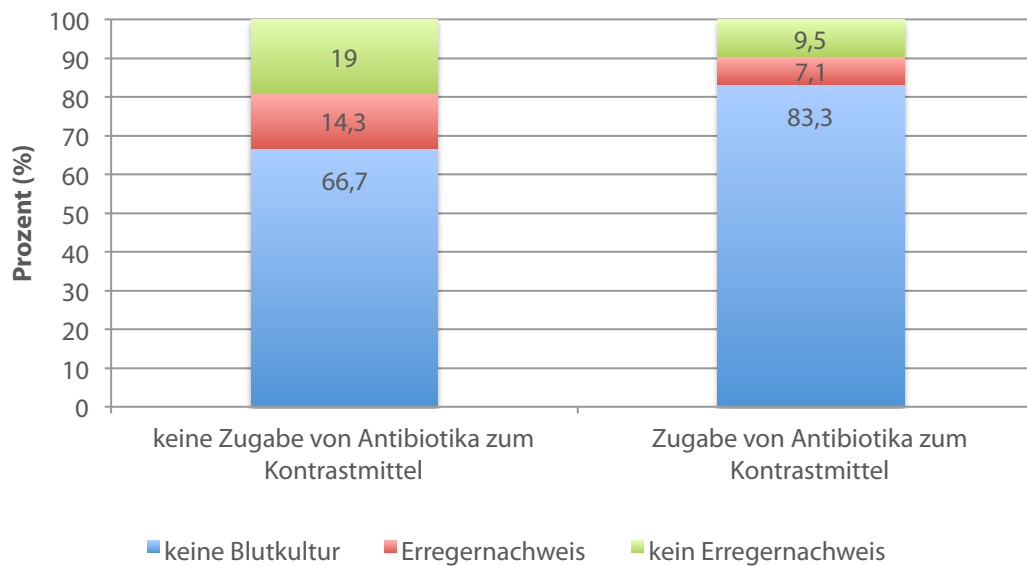
Die Körpertemperatur zum Untersuchungszeitpunkt lag bei den Patienten ohne Antibiotikaprofylaxe im Kontrastmittel durchschnittlich bei  $36.6 \pm 0.5$  °Celsius. Bei den Patienten mit Antibiotikazugabe ins Kontrastmittel betrug die Temperatur im Durchschnitt  $36.9 \pm 0.7$  °Celsius. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen bezüglich dem Vorliegen von Fieber zum Untersuchungszeitpunkt ( $p=0.17$ ).

Vor der ERC wurde numerisch bei Patienten mit Antibiotikaprofylaxe im Kontrastmittel häufiger eine Bakteriämie festgestellt. Nach der Untersuchung hingegen waren numerisch mehr Blutkulturen der Patienten ohne Antibiotikazugabe ins Kontrastmittel positiv. Weder die Ergebnisse der Blutkulturen in den zwei Subgruppen mit und ohne Zugabe von Antibiotikum zum Kontrastmittel vor noch diejenigen nach der ERC unterschieden sich jedoch signifikant ( $p=0.28$  bzw.  $p=1.00$ ).

**Abbildung 14 Erregernachweis in Blutkultur vor der ERC (ab Aufnahme) in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel**



**Abbildung 15 Erregernachweis in Blutkultur nach der ERC (bis zur Entlassung) in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel**

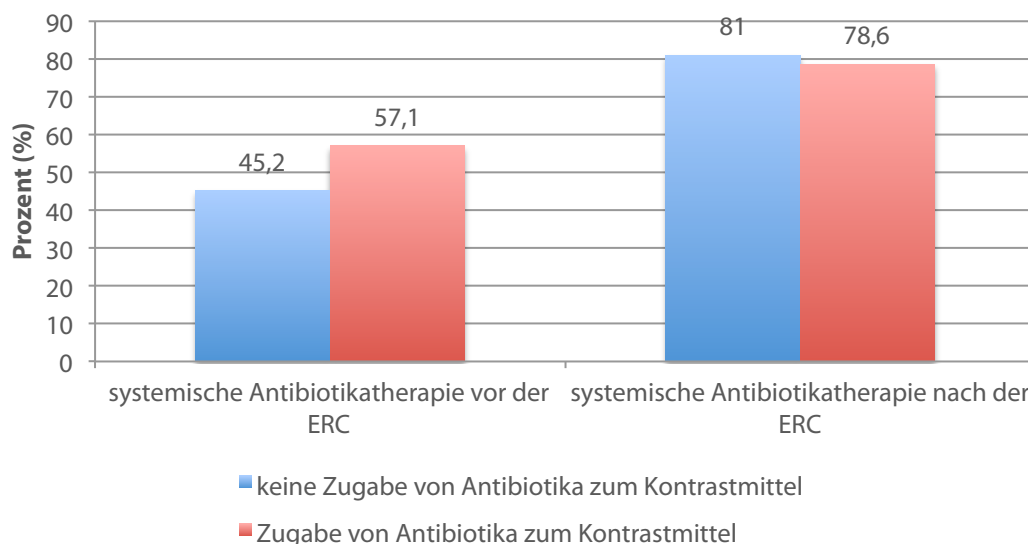


In beiden Gruppen wurden nach der ERC häufiger systemische Antibiotika verabreicht, als davor (Abbildung 16). Im Vorfeld der Untersuchung erhielten die Patienten mit Antibiotikum im Kontrastmittel auch in mehr Fällen systemische Antibiotika. Nach der ERC war die systemische Antibiotikagabe in etwa gleich

## Ergebnisse

häufig. Die Häufigkeit der Antibiotikagabe der Subgruppen mit und ohne intraduktale Antibiotikaphylaxe unterschied sich jedoch weder vor ( $p=0.28$ ) noch nach ( $p=0.79$ ) der ERC signifikant.

**Abbildung 16 Systemische Antibiotikatherapie (<1Monat) vor der ERC sowie nach der ERC (bis zur Entlassung) in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel**



Folgende Tabelle enthält die Anzahl der vor und nach der ERC systemisch verabreichten Antibiotikapräparate. Sie zeigt, dass die Patienten mit Antibiotikaphylaxe im Kontrastmittel im Vorfeld der ERC mehr und nach der ERC annähernd gleich viele Präparate erhielten, wie die Patienten ohne Antibiotikaphylaxe im Kontrastmittel. Die Unterschiede zwischen den Kollektiven sind jedoch weder vor ( $p=0.09$ ) noch nach ( $p=0.42$ ) der Untersuchung signifikant.

**Tabelle 26 Anzahl der systemischen Antibiotikapräparate in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel**

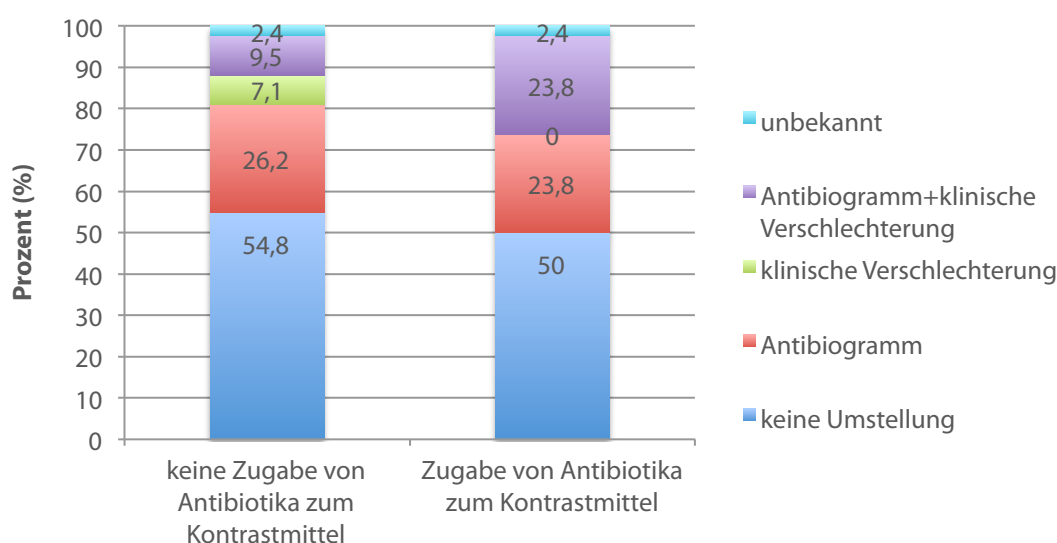
| Zugabe von Antibiotikum zum Kontrastmittel |                                   | N  | Min. | Max. | M   | SD  |
|--|-----------------------------------|----|------|------|-----|-----|
| nein                                       | Anzahl der Präparate vor der ERC  | 42 | 0    | 3    | 0,7 | 0,9 |
|  | Anzahl der Präparate nach der ERC | 42 | 0    | 8    | 2,7 | 2,2 |
| ja   | Anzahl der Präparate vor der ERC  | 42 | 0    | 8    | 1,7 | 2,1 |
|  | Anzahl der Präparate nach der ERC | 42 | 0    | 9    | 2,9 | 2,5 |

**N=Anzahl, Min.=Minimum, Max.=Maximum, M=Mittelwert, SD=Standardabweichung**

## Ergebnisse

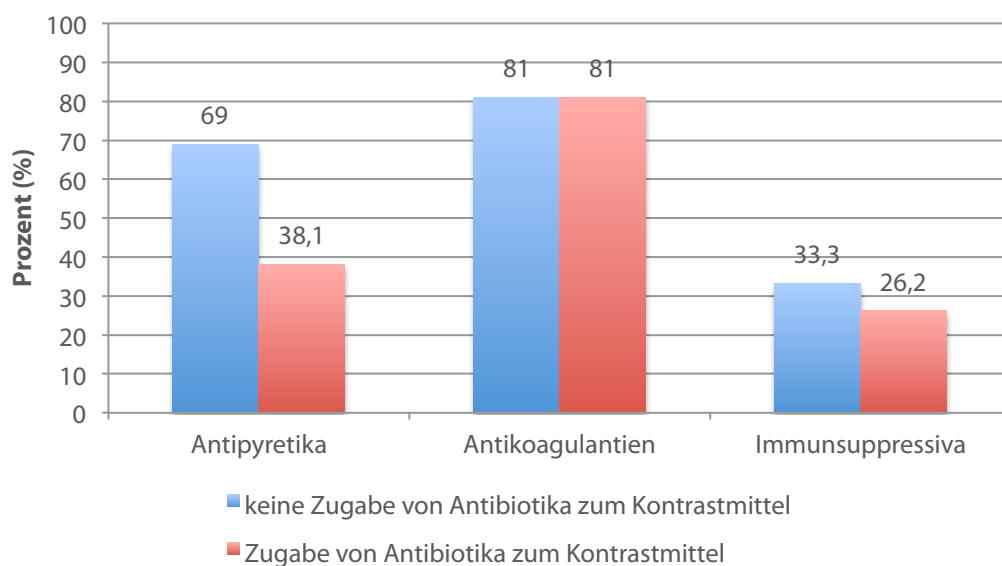
Eine Umstellung der systemischen Antibiotika erfolgte nach 19 Untersuchungen (45.2 %) ohne und nach 21 Untersuchungen (50 %) mit Antibiotikaprophylaxe im Kontrastmittel. Die Umstellung erfolgte wegen der Ergebnisse eines Antibiogramms und/oder einer klinischen Verschlechterung. Die Gründe der Umstellung unterscheiden sich zwischen den zwei Gruppen mit bzw. ohne intraduktale Antibiotikaprophylaxe nicht signifikant ( $p=0.22$ )

**Abbildung 17 Grund der Umstellung der systemischen Antibiotika in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel**



Im Folgenden wird dargestellt, in wie vielen Fällen Patienten mit und ohne Antibiotikaprophylaxe im Kontrastmittel am Tag vor der ERC bis zur Entlassung Antipyretika, Antikoagulantien und Immunsuppressiva einnahmen (Abbildung 18). Antipyretika wurden von Patienten ohne Antibiotikazugabe zum Kontrastmittel signifikant häufiger eingenommen ( $p=0.004$ ). Es nahmen jeweils in 34 Fällen (81 %) Patienten ohne bzw. mit Antibiotikazugabe zum Kontrastmittel Antikoagulantien ein ( $p=1.00$ ). Die Einnahme von Immunsuppressiva war in der Subgruppe ohne Antibiotikazugabe etwas häufiger. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p=0.47$ ).

**Abbildung 18 Einnahme von Antipyretika, Antikoagulantien und Immunsuppressiva in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel**



Ursodeoxycholsäure wurde in 76.2% Fällen von Studienteilnehmern mit und in 69 % Fällen von Studienteilnehmern ohne Antibiotikazugabe ins Kontrastmittel eingenommen. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Patientenkollektiven ( $p=0.46$ ).

Gemäß dem Kruskal-Wallis-Test besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Anzahl der Reinterventionen im Zeitraum nach der ERC bis zu 4 Wochen nach der Entlassung ( $p=0.58$ ).

**Tabelle 27 Anzahl der Reinterventionen in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel**

| Zugabe von Antibiotikum zum Kontrastmittel |                             | N  | Min. | Max. | M  | SD  |
|--|-----------------------------|----|------|------|----|-----|
| nein                                       | Anzahl der Reinterventionen | 42 | 0    | 3    | ,7 | ,9  |
| ja   | Anzahl der Reinterventionen | 42 | 0    | 4    | ,7 | 1,1 |

**N=Anzahl, Min.=Minimum, Max.=Maximum, M=Mittelwert, SD=Standardabweichung**

## 3.2 Infektiöse Komplikationen in Abhängigkeit der Antibiotikazugabe zum Kontrastmittel

### 3.2.1 Häufigkeiten der Infektiösen Komplikation nach der ERC

In 20 der 84 Studienfälle entwickelte sich eine infektiöse Komplikation, das heißt in 23.8 %.

Bei den 20 betroffenen Patienten wiederum bestand in 16 Fällen bereits eine biliäre oder nicht-biliäre Infektion zum Zeitpunkt der ERC. Sie erfüllten folgende Kriterien einer infektiösen Komplikation:

**Tabelle 28 Infektiöse Komplikation bei bestehender Infektion**

| Kriterien                                    | Häufigkeit | Relative Häufigkeit (%) |
|--|------------|-------------------------|
| Fieberschub                                  | 6          | 37,5                    |
| CRP-Anstieg                                  | 3          | 18,8                    |
| Anstieg von Temperatur und Entzündungswerten | 7          | 43,8                    |
| Gesamt                                       | 16         | 100,0                   |

In den 4 Fällen bei denen Patienten ohne Infektion zum ERC-Zeitpunkt eine infektiöse Komplikation entwickelten, zeigte ein Patient einen Fieberschub, zwei Patienten einen Anstieg Entzündungs-, Leber und Cholestasewerte und ein Patient einen Anstieg von Temperatur und Laborwerten.

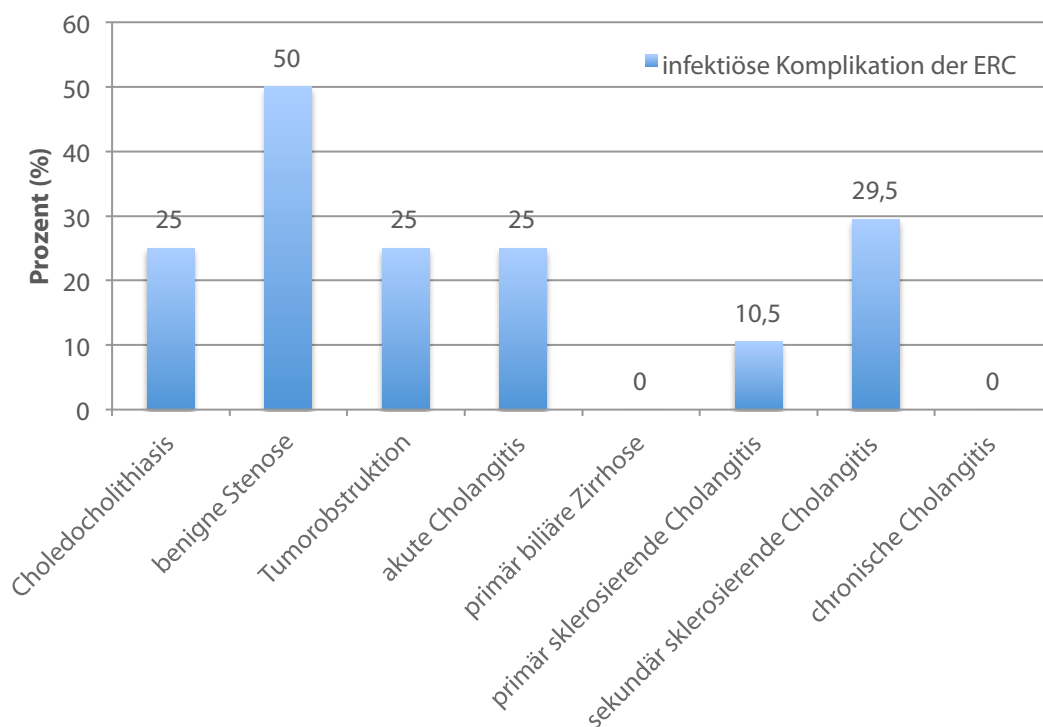
Aufgeschlüsselt nach den Subgruppen "Gallengangserkrankungen" ergeben sich die in Abbildung 19 folgenden Werte für die Zielvariable. Am häufigsten trat diese Komplikation numerisch bei der Untersuchung von Patienten mit benigner Gallengangsstenose und sekundär sklerosierender Cholangitis, von denen 50 % (1 Fall) bzw. 29.5 % (13 Fälle) eine infektiöse Komplikation entwickelten auf. Die Patienten mit Choledocholithiasis (1 Fall), maligner Stenose (2 Fälle) und akuter Cholangitis (1 Fall) lagen mit einer Komplikationsrate von 25% leicht über dem Gesamtdurchschnitt von 23.8%. Mit 10.5 % (2 Fälle) kam es

## Ergebnisse

---

in der Gruppe der Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis zu unterdurchschnittlich vielen infektiösen Komplikationen. Die beiden Patienten mit chronischer Cholangitis sowie die Patientin mit primär biliärer Zirrhose waren nicht von zusätzlichen infektiösen Komplikationen betroffen. Die infektiöse Komplikationsrate unterscheidet sich gemäß dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson nicht signifikant zwischen den Patientengruppen der einzelnen Gallengangserkrankungen ( $p=0.74$ ).

**Abbildung 19** Infektiöse Komplikation der ERC in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung



### 3.2.2 Ergebnisse der Kreuztabelle

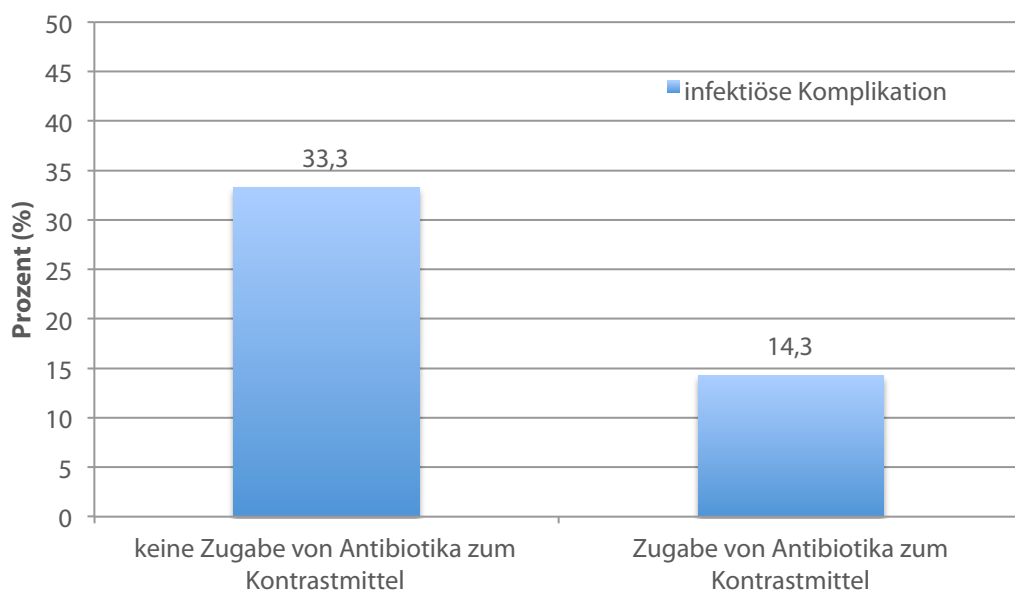
Die folgende Kreuztabelle enthält die absoluten Häufigkeiten der Merkmalsausprägungen "Antibiotikum im Kontrastmittel" und "infektiöse Komplikation".

**Tabelle 29: Kreuztabelle: Abhängigkeit infektiöser Komplikationen von der Antibiotikazugabe ins Kontrastmittel**

| Anzahl                  | Antibiotikum im Kontrastmittel |    | Gesamt |
|-------------------------|--------------------------------|----|--------|
|                         | nein                           | ja |        |
| infektiöse Komplikation | nein                           | 28 | 36     |
|                         | ja                             | 14 | 6      |
| Gesamt                  |                                | 42 | 42     |

Die Patienten ohne Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel entwickelten in 14 von 42, das heißt in 33,3 % der Fälle eine infektiöse Komplikation. Die Patienten mit Antibiotikaprophylaxe im Kontrastmittel erlitten in 6 von 42, das heißt in 14,3 % der Fälle eine infektiöse Komplikation (Abbildung 20).

**Abbildung 20 Infektiöse Komplikation der ERC in Abhängigkeit der Antibiotikazugabe ins Kontrastmittel**





## Ergebnisse

---

Bei den Patienten mit intraduktaler Antibiotikaprofylaxe trat demnach seltener eine infektiöse Komplikation auf als bei denjenigen ohne diese Prophylaxe. Gemäß dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson ist dieser Unterschied signifikant zum 5 %-Signifikanzniveau ( $p=0.04$ ).

Es ergibt sich folgendes Relatives Risiko:

$$RR = \frac{14/42}{6/42} \approx 2.33$$

Demnach ist das Risiko einer infektiösen Komplikation unter den Patienten bei denen kein Antibiotikum zugegeben wurde 2.33-fach höher als bei den Patienten mit entsprechender Antibiotikaprofylaxe.

Die absolute Risikoreduktion durch die Zugabe von Antibiotikum zum ERC-Kontrastmittel beträgt 19.0 %. Die relative Risikoreduktion durch die Antibiotikazugabe beträgt 57.1%.

### 3.2.3 Ergebnisse der logistischen Regression

Die Ergebnisse der logistischen Regression der abhängigen Variable "infektiöse Komplikation" und der unabhängigen Variable "Zugabe von Antibiotikum ins Kontrastmittel" (km\_abx) sind in Tabelle 30 zusammengefasst

**Tabelle 30 Logistische Regression: Abhängigkeit infektiöser Komplikationen von der Antibiotikazugabe ins Kontrastmittel**

| Variablen in der Gleichung |           | Regressionsko<br>effizientB | Sig.  | exp( $\beta$ ) | 95% Konfidenzintervall für<br>exp( $\beta$ ) |             |
|----------------------------|-----------|-----------------------------|-------|----------------|--|-------------|
|                            |           |                             |       |                | Unterer Wert                                 | Oberer Wert |
| Schritt 1 <sup>a</sup>     | km_abx    | -1,099                      | 0,045 | 0,333          | 0,114  | 0,978       |
|                            | Konstante | -0,693                      | 0,034 | 0,500          |  |             |

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: km\_abx.

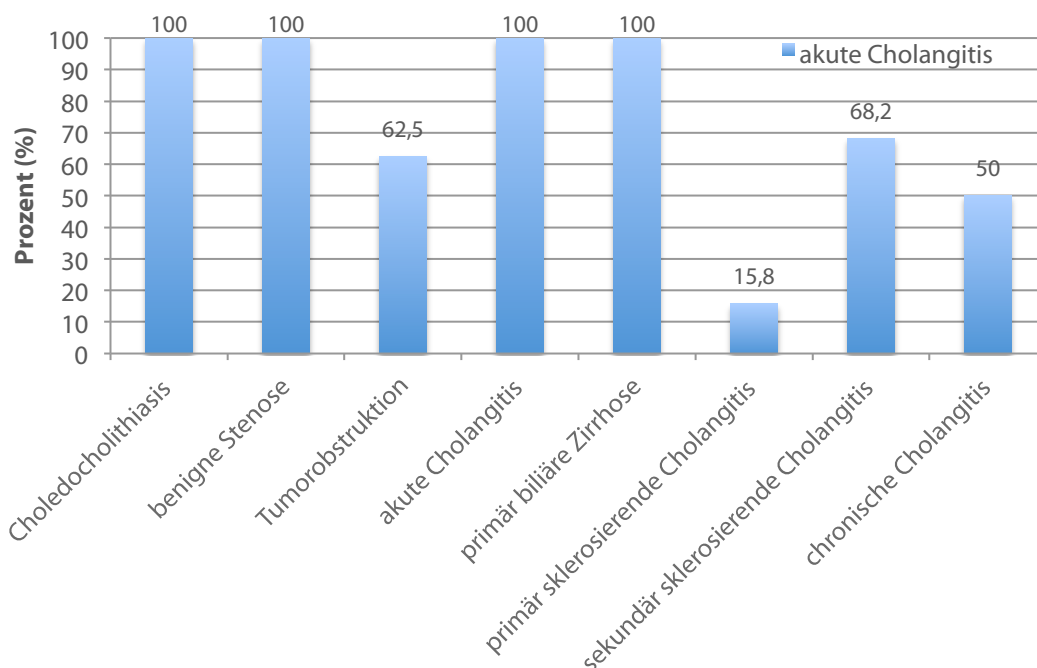
Die logistische Regression zeigt einen negativen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer infektiösen Komplikation und der Zugabe von Antibiotika zum Kontrastmittel (Regressionskoeffizient  $B = -1.099$ ). Die Antibiotikazugabe führt zu signifikant seltenerem Auftreten einer infektiösen Komplikation ( $p = 0.045$ ). Das zugehörige Odds Ratio liegt bei 0.33 (95 %-Konfidenzintervall 0.114-0.978).

### 3.2.4 Häufigkeiten der Störvariablen "Akute Cholangitis zum ERC-Zeitpunkt" und "Erfolg der ERC"

Zum ERC-Zeitpunkt waren die Gallengänge der Patienten in 34 Fällen (40.5 %) frei von Infektionen während die Studienteilnehmer in 50 Fällen (59.5 %) an einer akuten Cholangitis litten.

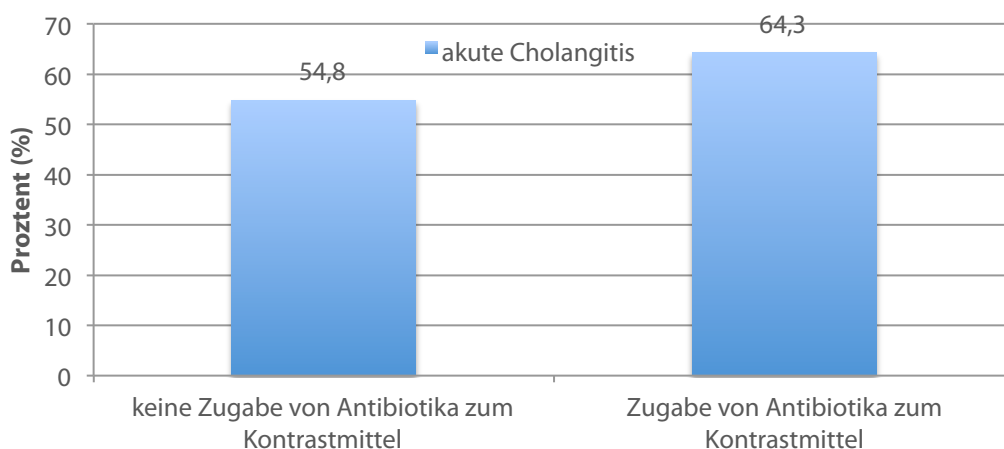
Die folgende Abbildung zeigt, dass die Patienten mit Choledocholithiasis (4 Fälle), benigner Stenose (2 Fälle), akuter Cholangitis (4 Fälle) und PBC (1 Fall) in sämtlichen Fällen mit auch an akuter Cholangitis litten. Darüberhinaus waren die Gallengänge der Patienten mit sekundär sklerosierender Cholangitis in 30 Fällen (68.2 %) und der Patienten mit Tumorobstruktion in 5 Fällen (62.5 %) infiziert. Eine geringe Anzahl von 3 Fällen (15.8 %) akuter Cholangitis findet sich in der Subgruppe "primär sklerosierende Cholangitis". Laut dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson unterschieden sich die Subgruppen der einzelnen Gallengangserkrankungen signifikant bezüglich der Häufigkeit der akuten Cholangitis zum ERC-Zeitpunkt ( $p=0.001$ ).

**Abbildung 21 Akute Cholangitis zum ERC-Zeitpunkt in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung**



Zum ERC-Zeitpunkt waren die Gallengänge der Patienten mit Antibiotika im Kontrastmittel in 27 Fällen (64,3 %) und der Patienten ohne Antibiotika im Kontrastmittel in 23 Fällen (54,8 %) entzündet. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p=0.37$ ).

**Abbildung 22 Akute Cholangitis zum ERC- Zeitpunkt in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel**



## Ergebnisse

---

Tabelle 31 enthält die absoluten und relativen Häufigkeiten des Erfolgs der ERC. Folglich waren jeweils ca. 50 % der therapeutischen ERCs erfolglos bzw. erfolgreich. Die 15 diagnostischen ERCs werden nicht in die Berechnungen einbezogen.

**Tabelle 31 Häufigkeiten des Erfolgs der ERC**

|                    |             | Häufigkeit | Relative Häufigkeit<br>im Gesamtkollektiv<br>(%) | Relative Häufigkeit<br>bei<br>therapeutischer<br>ERC (%) |
|--------------------|-------------|------------|--|--|
| therapeutische ERC | Erfolg nein | 35         | 41,7   | 50,7   |
|                    | Erfolg ja   | 34         | 40,5   | 49,3   |
|                    | Gesamt      | 69         | 82,1   | 100,0  |
| diagnostische ERC  |             | 15         | 17,9   |  |
| Gesamt             |             | 84         | 100,0  |  |

Die ERC war nur bei jeweils einem von zwei Patienten mit benigner Stenose bzw. chronischer Cholangitis erfolgreich. Darüberhinaus hatten die Untersuchungen bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis und sekundär sklerosierender Cholangitis die meisten erfolglosen ERCs (47.4 % bzw. 47.7 %). Die Erfolgsraten unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Subgruppen der einzelnen Gallengangserkrankungen ( $p=0.15$ ). Die Auflistung der Erfolgsquoten der therapeutischen ERCs in Abhängigkeit von der Gallengangserkrankung folgt in Tabelle 32:

## Ergebnisse

**Tabelle 32 Erfolg der ERC in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung**

| Befund der ERCP                           |                   | Häufig-<br>keit | Relative<br>Häufigkeit im<br>Gesamtkollektiv<br>(%) | Relative<br>Häufigkeit bei<br>therapeutischer<br>ERC (%) |
|---|-------------------|-----------------|---|--|
| Choledocholithiasis                       | nein              | 1               | 25,0  | 25,0   |
|   | ja                | 3               | 75,0  | 75,0   |
|   | Gesamt            | 4               | 100,0   | 100,0  |
| benigne Stenose                           | nein              | 1               | 50,0  | 100,0  |
|   | diagnostische ERC | 1               | 50,0  |  |
|   | Gesamt            | 2               | 100,0   |  |
| Tumorobstruktion                          | nein              | 1               | 12,5  | 12,5   |
|   | ja                | 7               | 87,5  | 87,5   |
|   | Gesamt            | 8               | 100,0   | 100,0  |
| akute Cholangitis                         | nein              | 1               | 25,0  | 25,0   |
|   | ja                | 3               | 75,0  | 75,0   |
|   | Gesamt            | 4               | 100,0   | 100,0  |
| primär biliäre Zirrhose                   | diagnostische ERC | 1               | 100,0   | 100,0  |
| primär sklerosierende<br>Cholangitis      | nein              | 9               | 47,4  | 60,0   |
|   | ja                | 6               | 31,6  | 40,0   |
|   | diagnostische ERC | 4               | 21,1  |  |
|   | Gesamt            | 19              | 100,0   | 100,0  |
| sekundär<br>sklerosierende<br>Cholangitis | nein              | 21              | 47,7  | 60,0   |
|   | ja                | 14              | 31,8  | 40,0   |
|   | diagnostische ERC | 9               | 20,5  |  |
|   | Gesamt            | 44              | 100,0   | 100,0  |
| chronische Cholangitis                    | nein              | 1               | 50,0  | 50,0   |
|   | ja                | 1               | 50,0  | 50,0   |
|   | Gesamt            | 2               | 100,0   | 100,0  |

Die Erfolgsquote der Untersuchungen war bei den Fällen ohne Antibiotikazugabe ins Kontrastmittel höher als bei denjenigen mit Antibiotikazugabe (45.2 % versus 35.7 %). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant zum 5 %-Signifikanzniveau ( $p=0.07$ ).

## Ergebnisse

**Tabelle 33 Erfolg der ERC in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotikum ins Kontrastmittel**

| Zugabe von Antibiotikum zum Kontrastmittel |                    | Häufigkeit | Relative Häufigkeit im Gesamtkollektiv (%) | Relative Häufigkeit bei therapeutischer ERC (%) |
|--|--------------------|------------|--|---|
| nein                                       | therapeutische ERC | nein       | 12   | 28,6  |
|  |                    | ja         | 19   | 45,2  |
|  |                    | Gesamt     | 31   | 73,8  |
|  | diagnostische ERC  | 11         | 26,2                                       |   |
| Gesamt                                     |                    | 42         | 100,0                                      |   |
| ja   | therapeutische ERC | nein       | 23   | 54,8  |
|  |                    | ja         | 15   | 35,7  |
|  |                    | Gesamt     | 38   | 90,5  |
|  | diagnostische ERC  | 4          | 9,5  |   |
| Gesamt                                     |                    | 42         | 100,0                                      |   |

### 3.2.5 Auftreten infektiöser Komplikationen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer akuten Cholangitis zum ERC-Zeitpunkt und dem Erfolg der ERC

Die erste Kreuztabelle (Tabelle 34) enthält die absoluten Häufigkeiten der Merkmalsausprägungen "akute Cholangitis zum ERC-Zeitpunkt" und "infektiöse Komplikation" der ERC.

**Tabelle 34 Ergebnisse Kreuztabelle der Störvariable "akute Cholangitis"**

|                         |      | akute Cholangitis |    | Gesamt |
|-------------------------|------|-------------------|----|--------|
|                         |      | nein              | ja |        |
| infektiöse Komplikation | nein | 30                | 34 | 64     |
|                         | ja   | 4                 | 16 | 20     |
| Gesamt                  |      | 34                | 50 | 84     |

Demnach entwickelten die Patienten ohne in 11.8 % der Fälle und die Patienten mit akuter Cholangitis in 32.0 % der Fälle eine infektiöse Komplikation nach der ERC. Dieser Unterschied ist gemäß dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson signifikant ( $p=0.03$ ).

Das infektiöse Komplikationsrisiko der Patienten mit akuter Cholangitis ist um den Faktor 2.72 höher, als das der Patienten ohne infizierte Gallengängen

Die folgende Kreuztabelle beinhaltet die absoluten Häufigkeiten der Zielvariable "infektiöse Komplikation" und der Störvariable "Erfolg der ERC":



## Ergebnisse

---

**Tabelle 35 Ergebnisse Kreuztabelle der Störvariable "Erfolg der ERC"**

| Anzahl                  |      | Erfolg der ERCP |    | Gesamt |
|-------------------------|------|-----------------|----|--------|
|                         |      | nein            | ja |        |
| infektiöse Komplikation | nein | 24              | 27 | 51     |
|                         | ja   | 11              | 7  | 18     |
| Gesamt                  |      | 35              | 34 | 69     |

Demzufolge erlitten 20.6 % der Patienten, deren ERC erfolgreich war und 31.4 % der Patienten mit erfolgloser ERCP eine infektiöse Komplikation. Gemäß dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson besteht kein signifikanter Unterschied in der infektiösen Komplikationsrate zwischen den Patienten mit erfolgreicher bzw. erfolgloser Untersuchung ( $p=0.31$ ).

### 3.2.6 Ergebnisse der logistischen Regression mit Störvariablen

In Tabelle 36 sind die Ergebnisse der binär logistischen Regression mit der abhängigen Variable "infektiöse Komplikation" und den unabhängigen Variablen "Zugabe von Antibiotikum zum Kontrastmittel" (km\_abx), "Erfolg der ERC"(erf\_erc) und "Akute Cholangitis zum ERC-Zeitpunkt" (ac) aufgeführt.

**Tabelle 36 Logistische Regression mit Störvariablen**

| Variablen in der Gleichung |           | Regressions-<br>koeffizientB | Sig. | Exp(B) | 95% Konfidenzintervall für<br>EXP(B) |                |
|----------------------------|-----------|------------------------------|------|--------|--------------------------------------|----------------|
|                            |           |                              |      |        | Unterer<br>Wert                      | Oberer<br>Wert |
| Schritt 1 <sup>a</sup>     | km_abx    | -1,876                       | ,007 | ,153   | ,039                                 | ,598           |
|                            | erf_ercp  | -1,004                       | ,13  | ,366   | ,101                                 | 1,327          |
|                            | ac        | 1,438                        | ,045 | 4,214  | 1,034                                | 17,173         |
|                            | Konstante | -,664                        | ,32  | ,515   |                                      |                |

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: km\_abx, erf\_ercp, ac.

**km\_abx= Zugabe von Antibiotika zum Kontrastmittel, erf\_erc= Erfolg der ERC, ac=Akute Cholangitis, Sig.= Signifikanz, ExpB= Odds Ratio**

Es fand sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer akuten Cholangitis vor der ERC und dem Auftreten einer infektiösen Komplikation nach dem Eingriff ( $p=0.045$ ). Das Odds Ratio betrug 4.214 (95%-Konfidenzintervall 1.034-17.173).

Bei Erfolg der ERC traten numerisch weniger infektiöse Komplikationen auf (Odds Ratio 0.368, 95 %-Konfidenzintervall 0.101-1.337). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant zum 5%-Signifikanzniveau ( $p=0.13$ ).

Die wichtigste Fragestellung dieser Berechnung ist, wie die Einbeziehung der Störvariablen die Werte der unabhängigen Variable "Zugabe von Antibiotikum zum Kontrastmittel" verändert:

- Der Regressionskoeffizient vergrößert sich von -1.099 auf -1.876.

- Das Odds Ratio ist nun 0.153 im Vergleich zum Wert von 0.333 ohne die Berücksichtigung der Störvariablen. Das heißt der Effekt der Zugabe von Antibiotikum wird nun als größer eingeschätzt.
- Das 95 %-Konfidenzintervall verschmälert sich auf 0.039-0.598, ohne Einbeziehung Störvariablen lag es zwischen 0.114 und 0.978.
- Der p-Wert sinkt von 0.045 auf 0.007. Das heißt die Wahrscheinlichkeit, dass die Zugabe von Antibiotikum zum Kontrastmittel infektiöse Komplikation verhindert, vergrößert sich.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie besagen, dass die Zugabe von Antibiotikum ins Kontrastmittel das Auftreten von infektiösen Komplikationen der endoskopischen Cholangiographie innerhalb des Studienkollektivs signifikant verringerte. Ein signifikanter Einfluss der erfolgreichen Wiederherstellung des Galleabflusses auf die infektiöse Komplikationsrate konnte nicht nachgewiesen werden. Es wurde jedoch gezeigt, dass das Bestehen einer akuten Cholangitis zum Untersuchungszeitpunkt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer infektiösen Komplikation nach ERC signifikant erhöht. Diese Resultate wurden innerhalb eines Hochrisikokollektivs erzielt.

### 4.2 Vergleich mit der Forschungsliteratur

#### 4.2.1 Besonderheiten des Studienkollektivs

Die ERC-Indikationen der Patienten, die eine intraduktale Antibiotikaprofylaxe bekamen und mit einem Matchpatienten in die Studie eingeschlossen wurden, entsprechen nicht den Indikationen der 1353 Patienten mit Gallenabflussstörung die in den Jahren 2003 bis 2011 am Uniklinikum Regensburg eine ERC erhielten. Die häufigste Indikation aller ERC- Untersuchungen am Uniklinikum Regensburg war die Choledocholithiasis (30 %), gefolgt von der benignen (23.4 %) und malignen (22.3 %) Stenose. Die sklerosierenden Cholangitiden betrafen hier nur 9.9 % der Patienten, während die Mehrheit von 75% der Studienfälle an daran leidenden Patienten durchgeführt wurde. Das Studienkollektiv repräsentiert also nicht die durchschnittlichen ERC-Patienten des Uniklinikums Regensburg hinsichtlich ihrer Gallengangserkrankungen. Es ist davon auszugehen, dass auch in anderen Kliniken die sklerosierende Cholangitis lediglich bei einem geringem Anteil der mittels ERC untersuchten Patienten vorliegt.

Die Studienteilnehmer wiesen ein hohes Risiko für Komplikationen auf, da 75 % der Untersuchungen an Patienten mit sklerosierender Cholangitis und 9.5 % an Patienten mit einer malignen Stenose erfolgten. Bei diesen Gallengangserkrankungen ist die endoskopische Wiederherstellung des Galleabflusses oft nicht möglich und sie prädisponieren deshalb für infektiöse Komplikationen nach der ERC.<sup>86-88</sup> Tatsächlich liegt die infektiöse Komplikationsrate mit 23.8 % stark über der in einer systematischen Übersichtsarbeit mit 16 855 Patienten ermittelten durchschnittlichen Rate an Post-ERC-Cholangitis und -Cholezystitis von 1.4 %.<sup>71</sup> Eine Ursache dieser Diskrepanz sind die unterschiedlichen Gallengangserkrankungen der Studienteilnehmer.<sup>92</sup> In einer, in die oben genannte Übersichtsarbeit eingeschlossenen, prospektiven Studie mit 2462 Patienten und einer Rate an Post-ERCP-Cholangitis von 0.57 % litten zum Beispiel 62.6 % der Patienten an Gallensteinen, 17.5 % an maligner Stenose und 7.3 % an einer Dysfunktion des Sphincter Oddi.<sup>93</sup> Zwar ist innerhalb des Studienkollektivs der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied festzustellen bezüglich der infektiösen Komplikationsrate zwischen den Patientengruppen der einzelnen Gallengangserkrankungen mit hohem und nicht erhöhten Risiko für Post-ERCP-Cholangitis ( $p=0.74$ ). Die Fallzahlen der Patienten ohne erhöhtes Risiko, nämlich mit Choledocholithiasis, benigner Stenose, akuter und chronischer Cholangitis, sowie primär biliärer Zirrhose liegen allerdings zwischen vier und einem Fall, somit ist die infektiöse Komplikationsrate in diesen Kollektiven statistisch wenig aussagekräftig.

Auch beim Vergleich der infektiösen Komplikationsrate der Patienten mit primär sklerosierenden Cholangitis fällt auf, dass die Teilnehmer der vorliegenden Studie häufiger von Post-ERCP-Cholangitis betroffen waren. So ergab eine retrospektive Studie mit 168 Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis eine infektiöse Komplikationsrate von 4 %, <sup>86</sup> während in der vorliegenden Studie die Patienten mit PSC in 10.5 % der Fälle eine infektiöse Komplikation

entwickelten. Die infektiösen Komplikationsraten, die in einer weiteren retrospektiven Studie mit 63 Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom im Stadium Bismuth 1, 2 bzw. 3 ermittelt wurden, lagen bei 4%, 10% bzw. 57.7%<sup>87</sup> und somit teilweise niedriger und teilweise höher als bei den Patienten mit maligner Obstruktion in der vorliegenden Studie. Hier erlitten die Patienten in 2 der 8 Fälle (25 %), bei denen in 5 ein CCC, in 2 ein Pankreaskarzinom und in einem eine Metastase ursächlich für die Gallengangsobstruktion war, eine Post-ERCP-Cholangitis. Für die Fälle mit sekundär sklerosierender Cholangitis, die mit 52.4 % die größte Gruppe der Studienfälle darstellten, lag die infektiöse Komplikationsrate bei 29.5 %. Für dieses spezielle Krankheitsbild liegen jedoch keine vergleichbaren Studien vor, die eine Einordnung dieses Wertes ermöglichen.

Die Entscheidung zur intraduktalen Antibiotikagabe lag im Ermessen des Untersuchers und erfolgte nicht nach klaren Richtlinien. Die Gründe für die Antibiotikaprophylaxe wurden nicht dokumentiert. Es ist davon auszugehen, dass die Untersucher sie in erster Linie Patienten mit hohem Risiko, eine infektiöse Komplikation zu entwickeln, verabreichten. Offensichtlich erhielten vor allem Patienten die intraduktalen Antibiotika, für die gemäß den Richtlinien der "American Society for Gastrointestinal Endoscopy" auch eine systemische Antibiotikaprophylaxe empfohlen wird.<sup>99</sup> So waren 84.5 % der Patienten, bei denen Antibiotika ins Kontrastmittel gegeben wurden, von sklerosierender Cholangitis oder maligner Stenose betroffen und zusätzlich 12 % von einer akuten Cholangitis mit Gallengangsobstruktion. Während der Jahre 2003 bis 2011 wurden jedoch nur bei 101 Patienten mit Gallenabflussstörungen Antibiotika ins Kontrastmittel gegeben, wohingegen weitaus mehr Patienten eine Indikation zur systemischen Antibiotikaprophylaxe aufwiesen. In den Überlegungen der Untersucher lagen also mutmaßlich noch weitere Kriterien vor. Dazu gehören vermutlich die Schwere der Gallengangserkrankung und der eingeschränkte Allgemeinzustand des Patienten (siehe Kapitel 4.3). Dies könnte

ebenfalls zur Erklärung der überdurchschnittlich hohen Rate an Post-ERC-Infektionen unter den Patienten mit Antibiotikum im Kontrastmittel beitragen, erhellt jedoch nicht die Ursachen der noch höheren infektiösen Komplikationsrate der Matchpatienten, die kein Antibiotikum ins Kontrastmittel erhielten.

Am Uniklinikum Regensburg werden eine hohe Anzahl von endoskopisch-retrograden Cholangiographien durch erfahrene Untersucher, unter Verwendung modernster Technik und unter Beachtung von strengen Hygienerichtlinien durchgeführt. Es ist deswegen nicht anzunehmen, dass in den Bereichen der Routine und Technik des Untersuchers,<sup>91</sup> sowie der Hygiene des endoskopischen Materials<sup>89</sup> weitere Gründe für die hohe Komplikationsrate des Studienkollektivs zu finden sind.

Die Verwendung unterschiedlicher Kriterien zur Definition einer Post-ERC-Cholangitis könnte ebenfalls zu abweichenden Raten an infektiösen Komplikationen führen. Die Mehrheit der in der oben genannten systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien verwendete einen Temperaturanstieg über 38° Celsius innerhalb der 24-48 h nach der ERCP als Kriterium für eine Post-ERCP-Cholangitis.<sup>71,72</sup> In der vorliegenden Studie wurde neben einem Temperaturanstieg innerhalb von 24 h auch ein Anstieg der Entzündungsparameter in Kombination mit einem Anstieg der Leber- und Cholestaseparameter innerhalb von 3 Tagen nach der ERCP als neu aufgetretene biliäre Infektion und damit als Post-ERCP-Cholangitis interpretiert. Zum ERC-Zeitpunkt waren die Patienten in 66.7 % der Studienfälle von einer Infektion betroffen, bei Patienten in 13.1% der Fälle wurden am Tag vor der Untersuchung Temperaturen über 38° Celsius gemessen. Bei diesen Patienten konnte eine erhöhte Temperatur am Tag nach der Untersuchung nicht im Sinne einer infektiösen Komplikation, das heißt einer neu aufgetretenen biliären Infektion, gewertet werden. Darüberhinaus wurde die Körpertemperatur zwischen dem Vortag der Untersuchung und der Entlassung in 46.4 % der Studienfälle durch

die Gabe von Antipyretika verfälscht. Die Berücksichtigung weiterer Kriterien neben der Körpertemperatur schien deswegen begründet. Es könnte dadurch jedoch bei manchen Patienten eine infektiöse Komplikation diagnostiziert worden sein, die in den anderen Studien diese Diagnose nicht erhalten hätten.

Darüberhinaus stellt das Vorliegen einer akuten Cholangitis bei der Mehrheit der Patienten zum ERC-Zeitpunkt eine Ursache der hohen Komplikationsrate dar (siehe Kapitel 4.2.4). Ein weiterer, jedoch nicht signifikanter Zusammenhang besteht zwischen der Post-ERC-Cholangitis und dem Erfolg der Untersuchung (siehe Kapitel 4.2.3).

### **4.2.2 Der Erfolg der ERC und sein Einfluss auf die infektiöse Komplikationsrate**

Die Anzahl an erfolgreichen Eingriffen innerhalb des Studienkollektivs war gering. In lediglich 34 Fällen konnte der Galleabfluss wiederhergestellt werden, das entspricht 49,3 % aller therapeutischen endoskopischen Cholangiographien.

Bei den Patienten mit PSC verbesserte sich der Galleabfluss durch 40% der therapeutischen Eingriffe im Laufe der Tage nach der ERC. Zum Vergleich steht eine Studie von Ponsioen et al. mit 32 Patienten mit PSC zur Verfügung, von denen 83 % 2 Monate nach erfolgreicher Stenteinlage signifikant verringerte cholestatische Beschwerden sowie Laborwerte aufwiesen.<sup>59</sup> Ein direkter Vergleich ist aufgrund der großen Unterschiede der Studien jedoch nicht möglich. So wurden zur Bewertung des Erfolgs in der vorliegenden Studie die Laborwerte während der Tage nach der ERC bewertet, im Gegensatz zu einer Bestandsaufnahme nach 2 Monaten bei Ponsioen et al.. Darüberhinaus wurden in der Studie von Ponsioen et al. diejenigen Patienten ohne dominante Striktur und bei denen die Stenteinlage nicht erfolgreich war aus der Studie ausgeschlossen. Es wurden also nur Patienten mit erfolgreicher Stenteinlage beobachtet,<sup>59</sup> während in der vorliegenden Studie lediglich in 2 Fällen (10,5 %)



bei Patienten mit PSC ein Stent eingelegt wurde, zusätzlich in je einem ein Stent gewechselt oder entfernt wurde (jeweils 5,3 %), in 8 Fällen (42.1 %) eine Dilatationsmaßnahme, in 3 Fällen (15.8 %) eine Papillotomie sowie in 2 Fällen (10.5 %) eine Reinigung der Gallengänge durchgeführt wurde. Dass hier kein Ausschluss aufgrund von erfolglosen Maßnahmen vorgenommen wurde, ist eine selbstredende Erklärung für die geringere Erfolgsrate.

In der vorliegenden Studie verbesserte sich der Galleabfluss in ebenfalls 40 % der Fälle bei Patienten mit sekundär sklerosierender Cholangitis, die eine therapeutische ERC erhalten hatten. Jaeger et al. berichten von einer signifikanten Verbesserung der Cholestase-, und Leberwerte bei 100 % ihrer 10 Studienteilnehmer. Um dieses Ergebnis zu erhalten erfolgten bei 7 der 10 Patienten zwei oder mehr endoskopische Eingriffe,<sup>112</sup> während in der vorliegenden Studie lediglich die Resultate der ersten ERC und nicht der durchschnittlich 0.7 Reinterventionen (SD 1.069) beleuchtet wurden. Darüberhinaus wurde die ERC bei Jäger et al. im Durchschnitt 69 Tage nach dem die sklerosierende Cholangitis auslösenden Ereignis, das heißt in einem frühen Erkrankungsstadium durchgeführt,<sup>112</sup> während in der vorliegenden Studie auch Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien beobachtet wurden. In der Studie von Gelbmann et al. mit 26 Patienten mit SC-CIP wurden die durchschnittlichen Werte von Bilirubin und der alkalischen Phosphatase durch die ERC signifikant gesenkt.<sup>62</sup>

Für Patienten mit Choledocholithiasis finden sich in der Literatur Erfolgsquoten von über 90 %<sup>7,8</sup>, während in der vorliegenden Studie bei einem von 4 Eingriffen der Galleabfluss nicht wiederhergestellt wurde, die Erfolgsquote also bei lediglich 75 % lag. Aufgrund der geringen Fallzahl ist der Vergleich jedoch nicht aussagekräftig.

Das relative Risiko eine infektiöse Komplikation zu erleiden erhöht sich durch eine erfolglose ERC zwar numerisch, der Einfluss des Erfolgs der ERC auf die

infektiöse Komplikationsrate war aber nicht signifikant ( $p=0.31$ ). In der Forschungsliteratur wird die unvollständige Gallengangsdrainage als wichtigster Risikofaktor für infektiöse Komplikationen beschrieben.<sup>70,80,84,85</sup> In zwei retrospektiven Studien von Devière et al. und Motte et al. in denen die Risikofaktoren von 55 bzw. 34 Patienten mit septischen Komplikationen analysiert wurden, hatte der Galleabfluss bei 87 % bzw. 91 % der Patienten, die später eine Sepsis entwickelten, nicht wiederhergestellt werden können.<sup>80,84</sup> In der vorliegenden Studie hingegen entwickelten die Patienten, deren ERC erfolglos war, lediglich in 31.4 % der Fälle eine infektiöse Komplikation. Die Bakteriämie wurde hier nicht in die Definition einer infektiösen Komplikation mit einbezogen. Möglicherweise hat die Indikation zur ERC einen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen dem Erfolg der ERC und der infektiösen Komplikationsrate und trägt zur Erklärung der divergierenden Studienergebnisse bei. So litten in der Studie von Devière et al. 73.3 % der Patienten an Choledocholithiasis und 20.2 % der Patienten an einer malignen Stenose,<sup>113</sup> während in der vorliegenden Studie die häufigste Indikation zur ERC die sklerosierende Cholangitis, gefolgt von der malignen Stenose, darstellte.

### **4.2.3 Die Häufigkeit der akuten Cholangitis zum Untersuchungszeitpunkt und ihr Einfluss auf die infektiöse Komplikationsrate**

Zum ERC-Zeitpunkt lag bei den Patienten in 59.9 % der Studienfälle eine akute Cholangitis vor. Bei den Studienteilnehmern mit SSC bestand sogar in 68.2 % der Fälle eine akute Cholangitis. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Studie von Gelbmann et al., die von einer bakteriellen Besiedelung der Gallengänge bei 71 % der 24 Studienpatienten mit SC-CIP berichtet.<sup>62</sup> Auch Rümmele et al. beschreiben die bakterielle Besiedelung und die akute Cholangitis als typischen Befund bei Patienten mit sekundär sklerosierender Cholangitis.<sup>65</sup> Da beide Studien ebenfalls am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt wurden, überschneiden sich möglicherweise die Studienkollektive. Unter den Patienten

mit primär sklerosierender Cholangitis war die akute Cholangitis seltener. Nur in 3 der 19 Fälle, das heißt in 15.8 %, litten die Patienten mit PSC zum ERC-Zeitpunkt an akuter Cholangitis. Diese Tendenz wird in einer retrospektiven Studie von Kaplan et al. bestätigt in der nur 6.1% der 94 Patienten mit PSC zum Diagnosezeitpunkt an akuter Cholangitis litten.<sup>114</sup> Eine mögliche Erklärung für die noch geringere Rate an akuter Cholangitis ist, dass in der vorliegenden Studie Patienten in verschiedenen Stadien der PSC untersucht wurden, das heißt viele hatten in der Vorgeschichte bereits eine ERCP erhalten. Dadurch erhöht sich die Rate der bakteriellen Kolonisation. So wurde in einer Studie von Björnsson et al. bei 3 von 12 Patienten (25 %) mit PSC, die noch nie eine ERC erhalten hatten, und bei 6 der 10 Patienten (60 %) mit vorangegangener ERC eine bakterielle Besiedelung festgestellt.<sup>115</sup> Bei Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom und Pankreaskarzinom wird das Vorliegen einer Cholangitis in der Literatur als ungewöhnlich beschrieben.<sup>23,26</sup> In der vorliegenden Studie gab in 5 der 8 Fälle (62.5 %) von Patienten mit maligner Obstruktion die Galleabflussstörung in Verbindung mit einer akuten Cholangitis die Indikation zur ERC.

Ein Ergebnis dieser Studie lautet, dass das Vorliegen einer akuten Cholangitis die infektiöse Komplikationsrate signifikant erhöht ( $p=0.03$ ). Die Injektion von Kontrastmittel bei der ERC führt zu einer intraduktalen Druckerhöhung. Bei vorbestehender Bakterioblie treten der Bakterien in die Blutbahn über und es kommt zu einer systemischen Inflammationsreaktion.<sup>70</sup> Zwei prospektive multizentrische Studien mit 2347 bzw. 2769 Patienten nennen die akute Cholangitis und die bakterielle Besiedelung jedoch nicht als Risikofaktoren einer Post-ERCP-Cholangitis.<sup>91,92</sup> Die oben genannten Studien von Devière et al. und Motte et al. kommen hingegen zu dem Ergebnis, dass neben der inkompletten Gallengangsdrainage, auch die akute Cholangitis zum ERC-Zeitpunkt einen Risikofaktor für septische Komplikationen darstellt.<sup>80,84</sup>

#### 4.2.4 Einfluss der Antibiotikazugabe zum Kontrastmittel auf die infektiöse Komplikationsrate

In der vorliegenden Studie wurde ermittelt, dass die Zugabe von Antibiotika zum ERC-Kontrastmittel die Rate an infektiösen Komplikationen innerhalb des Studienkollektivs signifikant verringerte ( $p=0.045$ ). Die Patienten ohne intraduktale Antibiotikaphylaxe hatten ein 2.33-fach höheres Risiko eine Post-ERC-Cholangitis zu entwickeln, als die Patienten mit intraduktaler Antibiotikaphylaxe. Durch die Berücksichtigung der Störvariablen vergrößerte sich die Wahrscheinlichkeit, dass die Antibiotikazugabe zum Kontrastmittel infektiöse Komplikationen verhindert ( $p=0.007$ ).

Zwei in-vitro Studien bestätigen die antibakterielle Wirksamkeit einer Antibiotikazugabe zum Kontrastmittel.<sup>101,102</sup> Jendrzewski et al. zeigten 1980 die Wirksamkeit der Aminoglykoside Tobramycin und Gentamicin, als Beigabe zum ERC-Kontrastmittel gegen die Bakterien *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* und *Proteus vulgaris* in vitro.<sup>101</sup> Im Jahre 2010 stellten Ramirez et al. fest, dass in künstlichen Gallengängen die Gentamicin-sensiblen Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* durch die Zugaben eines Gentamicin-Kontrastmittel-Gemischs nach 2 Stunden eradiziert und die Anzahl der Gentamicin-resistenten *Pseudomonaden* nach 4 Stunden reduziert wurden.<sup>102</sup>

Entgegen den Ergebnissen dieser Studie konnte in drei prospektiv-randomisiert-kontrollierte Studien von Pugliese et al., Collen et al. und Norouzi et al. kein Einfluss der Antibiotikazugabe ins Kontrastmittel auf die infektiöse Komplikationsrate festgestellt werden.<sup>103–105</sup> Zum gleichen Ergebnis bei einem ähnlichen, allerdings nicht prospektiven kontrolliert-randomisierten Studiendesign kamen McGuire et al..<sup>116</sup> In der Studie von Pugliese et al. erhielten 168 der 330 Patienten bzw. bei Collen et al. 29 der 61 Patienten Gentamicin ins Kontrastmittel und die anderen Patienten keine Antibiotikaphylaxe, während bei Norouzi et al. sämtlichen 114 Patienten systemische Antibiotika bekamen

und zusätzlich der Hälfte der Patienten Gentamicin ins Kontrastmittel gegeben wurde.<sup>104,103,105</sup> In der vorliegenden Studie wurden vor der ERC 57.1 % der Patienten, denen auch Antibiotika ins Kontrastmittel gegeben wurde und 45.2 % der Patienten ohne intraduktale Antibiotikaphylaxe systemische Antibiotika verabreicht. Nach der ERC erhielten 78.6 % mit und 81.0 % ohne intraduktale Antibiotikaphylaxe auch systemische Antibiotika.

Wichtige Unterschiede dieser Studien und der vorliegenden Studie liegen zum einem im untersuchten Patientenkollektiv, dessen Vor- und Gallengangserkrankungen, der infektiösen Komplikationsrate und den durchgeführten Maßnahmen.

In der Studie von Pugliese et al. wurde bei 74 Patienten lediglich der Pankreasgang, bei 48 Patienten ausschließlich die Gallengänge und bei 46 sowohl die Pankreas-, als auch die Gallengänge intubiert. Patienten mit erhöhter Amylasekonzentration im Blut oder Urin, mit rektal gemessener Körpertemperatur  $>37.2$  °C, erhöhter Leukozytenzahl  $> 9000/\text{mm}^3$  oder diejenigen, die in den 3 Tagen vor der Untersuchung Antibiotika benötigten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Es wurden also alle Patienten mit einer Infektion zum ERC-Zeitpunkt exkludiert, während in der vorliegenden Studie die Patienten in 66.7% der Fälle von einer biliären oder nicht-biliären Infektion betroffen waren. Bei der 1986 veröffentlichten Studie wurden zahlreiche diagnostische ERCPs durchgeführt und bei 168 Patienten (50.9 %) keine Pathologien der Gallen- oder Pankreasgänge gefunden. In der vorliegenden Studie hingegen litten sämtliche Patienten an einer größtenteils schweren Gallengangserkrankung. Die Patienten in der Studie von Pugliese et al. hatten somit ein bedeutend geringeres Risiko für infektiöse Komplikationen und deswegen verständlicherweise eine geringere Komplikationsrate als die Patienten der vorliegenden Studie. Bei den Patienten der italienischen Studie, die eine ERCP erhalten hatten wurden gar keine infektiösen Komplikationen festgestellt, während nach der ERC bei einem von 48 Patienten (2 %) eine

erhöhte Anzahl an Leukozyten und bei 4 Patienten (8.3 %) eine erhöhte Leukozytenzahl und Fieber ermittelt wurden. Von den fünf Patienten mit infektiöser Komplikation hatten 4 Gentamicin ins Kontrastmittel erhalten, das heißt die Antibiotikaprophylaxe hatte keinen positiven Effekt.<sup>103</sup>

In der Studie von Collen et al. lag bei 50.8 % der Patienten keine Pathologie der Gallengänge, bei 19.7 % eine Choledocholithiasis und bei 11.5 % eine maligne oder benigne Stenose der Gallengänge vor. Patienten mit erhöhter Anzahl an Leukozyten oder Fieber wurden aus der Studie ausgeschlossen. Lediglich 3 % beider Untergruppen entwickelten eine infektiöse Komplikation. Das Studienkollektiv hat diesbezüglich ebenfalls keine Ähnlichkeit mit dem der vorliegenden Studie.<sup>104</sup>

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse der beiden Studien mit den Resultaten der vorliegenden Studie ist aufgrund der Diskrepanz bezüglich der Vor- und Gallengangserkrankungen der Studienteilnehmer nicht möglich und die widersprüchlichen Studienergebnisse werden durch diese Unterschiede nachvollziehbar. Die vorliegende Studie untersucht die Wirksamkeit der intraduktalen Antibiotikaprophylaxe bei Patienten mit Gallengangsobstruktion, während bei der Mehrheit der Patienten der Studien von Pugliese et al. und Collen et al. gar keine Gallenabflussstörung vorlag. Patienten mit vorbestehender Cholangitis wurden aus den Studien ausgeschlossen, in der vorliegenden Studie hingegen litten die Patienten in 59.9 % der Fälle an einer akuten Cholangitis und es wurde ein signifikanter Effekt dieser Infektion auf die infektiöse Komplikationsrate festgestellt.<sup>103,104</sup>

Bei der iranischen Studie von Norouzi et al. litten 79 % der Patienten an einer Tumorobstruktion. Sämtlichen Patienten wurde mindestens ein Gallengangsstent eingelegt. Es wurden also ebenso wie in der vorliegenden Studie mehrheitlich Patienten mit einem hohen Risiko für infektiöse Komplikation beobachtet, jedoch gab in der vorliegenden Studie eine

Tumorobstruktion nur in 9.5 % der Fälle die Indikation zur ERC. Darüberhinaus wurde in der vorliegenden Studie bei lediglich 23.8 % der Untersuchungen mit intraduktaler Antibiotikaphylaxe eine Stentmaßnahme durchgeführt. Die infektiöse Komplikationsrate lag in der Studie von Norouzi et al. sowohl in der Gruppe mit als auch in der Gruppe ohne intraduktale Antibiotikaphylaxe bei 8.8 %, während in der vorliegenden Studie die Patienten nach 23.8 % der Untersuchungen eine Post-ERC-Cholangitis erlitten. Die Studienteilnehmer der beiden Studien hatten also ein erhöhtes Risiko für infektiöse Komplikationen, jedoch fanden sich Unterschiede in der Inzidenz dieser Komplikationen. Womöglich ist das Komplikationsrisiko bei sekundär sklerosierender Cholangitis noch höher als bei maligner Obstruktion. So kam es in der vorliegenden Studie nach 25 % der ERCs von Patienten mit maligner Obstruktion und nach 29.5 % der ERCs der Patienten mit SSC zu einer infektiösen Komplikation. Darüberhinaus waren in der vorliegenden Studie die Patienten in 34.5 % der Fälle von einer nicht-biliären Infektion betroffen und womöglich anfälliger für eine Post-ERC-Cholangitis. Außerdem wurde in der vorliegenden Studie ermittelt, dass eine akute Cholangitis, an der zum ERC-Zeitpunkt die Patienten in 59.9 % der Fälle litten, das Risiko einer infektiösen Komplikation erhöht. Bei Norouzi et al. hingegen wurden Patienten mit erhöhter Temperatur aus der Studie ausgeschlossen.<sup>105</sup>

Außerdem wurde bei Pugliese et al., Collen et al. und Norouzi et al. ausschließlich Gentamicin zur intraduktalen Antibiotikaphylaxe verwendet,<sup>103-105</sup> während in der vorliegenden Studie bei lediglich 16.6 % der Untersuchungen mit intraduktaler Antibiotikaphylaxe nur Gentamicin, bei 14.3 % Gentamicin und Vancomycin und bei 69.0 % Gentamicin, Vancomycin und Fluconazol eingesetzt wurde. Es besteht die Möglichkeit, dass die Kombination der genannten Wirkstoffe die antimikrobielle Potenz erhöht. So waren in der vorliegenden Studie lediglich bei 10.7 % der Patienten, die Antibiotika ins Kontrastmittel erhielten und bei denen eine Gallenkultur mit Antibiogramm erstellt wurde,

sämtliche Keime gegen Gentamicin empfindlich. Bei 89.3 % der Patienten mit intraduktaler Antibiotikaprophylaxe hingegen, bei denen das Ergebnis einer Gallekultur mit Antibiogramm vorlag, wurden sämtliche Bakterien von einer Kombination aus Vancomycin und Gentamicin abgedeckt. Aufgrund dieser Resistenzlage ist der alleinige Einsatz von Gentamicin als intraduktales Antibiotikum zu hinterfragen. Jedoch lässt sich die Resistenzlage und am Uniklinikum Regensburg in den Jahren 2003 bis 2011 nicht ohne weiteres auf die in Italien Mitte der achtziger Jahre,<sup>103</sup> in Kanada Ende der siebziger Jahre<sup>104</sup> und im Iran im Jahre 2009 bis 2010<sup>105</sup> übertragen.

Bernadino et al. erstellten eine prospektive Studie mit 6695 Patienten, von denen 1170 mit einem hohen Risiko für infektiöse Komplikationen, das heißt mit benigner oder maligner hilärer Obstruktion, sklerosierender Cholangitis sowie Strikturen, Steinen des Pankreasgangs oder Pankreaspseudozysten sowohl systemische als auch intraduktales Antibiotikaprophylaxe erhielten. Die intraduktal verabreichten Wirkstoffe waren Gentamicin oder Tobramycin. Aufgrund der, trotz des hohen Risikos, niedrigen infektiösen Komplikationsrate von 1.3 % in der Gruppe mit Antibiotikagabe (im Vergleich zu 0.1 % in der Gruppe mit niedrigem Risiko) schlossen die Wissenschaftler auf die Wirksamkeit dieser Zugabe. Da lediglich die Kombination der systemischen und intraduktalen Antibiotika getestet wurde, ist eine Aussage bezüglich der alleinigen Anwendung der intraduktalen Prophylaxe nicht möglich. Die Wissenschaftler gaben außerdem zu bedenken, dass auch die hohe Erfolgsrate von 98.1% ein wichtiger Einflussfaktor auf die infektiöse Komplikationsrate sei.<sup>106</sup>



### 4.3 Limitationen der Studie

Das Studiendesign ist retrospektiv und weist die für diese Studienart charakteristischen Einschränkungen auf. So können die gefundenen Ergebnisse lediglich zur Deduktion oder zur Stärkung von Hypothesen dienen. Ein Beweis kann nicht erbracht werden, da das Studienkollektiv nicht prospektiv analytisch verfolgt wurde. Darüberhinaus müssen mögliche Kausalzusammenhänge vorsichtig interpretiert werden, da retrospektiv nicht festzustellen ist, ob weitere Störfaktoren die Ergebnisse beeinflusst haben. So ist nicht auszuschließen, dass die infektiöse Komplikationsrate, neben der intraduktalen Antibiotikagabe, dem Erfolg der ERC und der akuten Cholangitis zum ERC-Zeitpunkt durch weitere Parameter beeinflusst wurde. Durch das Matchen der Patienten mit Antibiotikazugabe ins Kontrastmittel mit Patienten ohne diese Antibiotikaphylaxe nach den Kriterien "Indikation zur ERC", "Alter" und "Geschlecht" wurde versucht die Unterschiede zwischen den Gruppen zu minimieren. So unterscheiden sie sich lediglich bezüglich zwei der untersuchten Kriterien signifikant. Bei den Untersuchungen mit Antibiotikazugabe wurde signifikant häufiger eine Reinigung der Gallengänge ( $p=0.001$ ) vorgenommen. Außerdem erhielten signifikant mehr Patienten ohne intraduktale Antibiotikazugabe Antipyretika ( $p=0.004$ ).

In der Mehrheit der untersuchten Kriterien hingegen glichen sich die zwei gematchten Gruppen. So gab es zwischen den Patienten mit bzw. ohne Zugabe von Antibiotika zum ERC-Kontrastmittel keinen signifikanten Unterschied bezüglich dem Alter ( $p=0.83$ ), der Körpergröße ( $p=0.26$ ), dem Körpergewicht ( $p=0.64$ ), der Hospitalisationszeit ( $p=0.47$ ), der Mortalität ( $p=0.24$ ), der Häufigkeit einer während der ERC durchgeführten Papillotomie ( $p=0.24$ ), der Spülung der Gallengänge ( $p=0.69$ ), den Dilatationsmaßnahmen ( $p=0.06$ ), den Stentmaßnahmen ( $p=0.84$ ), der Häufigkeit der Einlage einer nasobiliären Sonde ( $p=0.46$ ), der immunsuppressiven ( $p=0.66$ ), kardiovaskulären ( $p=0.83$ ) oder infektiösen ( $p=0.82$ ) Vorerkrankungen, dem Bestehen einer nicht-biliären

Infektion zum ERC-Zeitpunkt ( $p=0.49$ ), der Körpertemperatur zum ERC-Zeitpunkt ( $p=0.17$ ), dem Vorliegen einer Bakteriämie weder vor ( $p=0.28$ ) noch nach ( $p=1.00$ ) der ERC, der Häufigkeit der Gabe von systemischen Antibiotika weder vor ( $p=0.28$ ) noch nach ( $p=0.79$ ) der ERC, der Anzahl von systemisch verabreichten Antibiotikapräparaten vor ( $p=0.09$ ) und nach ( $p=0.42$ ) der Untersuchung, der Gründe der Umstellung dieser antibiotischen Therapie ( $p=0.22$ ), der Häufigkeit der Gabe von Antikoagulantien ( $p=1.00$ ), Immunsuppressiva ( $p=0.47$ ) und Ursodeoxycholsäure ( $p=0.46$ ), der Anzahl der Reinterventionen ( $p=0.58$ ) sowie dem Erfolg der ERC ( $p=0.07$ ) und dem Vorliegen einer akuten Cholangitis zum ERC-Zeitpunkt ( $p=0.37$ ).

Zusammenfassend bestanden wenige Unterschiede zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe, die die infektiöse Komplikationsrate beeinflussen und so den Zusammenhang zwischen der Antibiotikaprophylaxe und der infektiösen Komplikationsrate verfälschen könnten. Die zwei als besonders wichtig betrachteten Confounder, die akute Cholangitis zum ERC-Zeitpunkt und der Erfolg der ERC wurden in die Berechnungen der logistischen Regression mit einbezogen und ihr verfälschender Effekt so ausgeglichen.

Bei 13 Patienten wurde der Verlauf nach 2 ERCs verglichen mit der gleichen Indikation, die mindestens 70 Tage und maximal 5 Jahre auseinander lagen. Dieses Matchverfahren wurde gewählt, da davon auszugehen ist, dass so besonders viele Übereinstimmungen zwischen dem Fall- und der Kontrollpatienten bestehen, und somit wenige potentielle Confounder vorliegen. Allerdings wurden 29 Patienten, die keine 2 ERCs im entsprechenden Abstand erhalten hatten, mit einem weiteren Patienten gematcht, die in den oben genannten Kriterien übereinstimmen. So beinhaltet das Studienkollektiv zwei Gruppen, die nach unterschiedlichen Verfahren gepaart wurden und bei denen in unterschiedlichen Maße Übereinstimmungen vorliegen. Die Vorteile der Reduktion der Confounder in einem Teil des Studienkollektivs wurden

jedoch als stärker angesehen als die Nachteile der Heterogenität des Matchverfahrens.

Die Fallzahl ist mit 84 Untersuchungen relativ gering, entspricht jedoch der Größe der Studien mit ähnlicher Fragestellung, jedoch prospektivem Design von Collen et al. und Norouzi et al. (siehe Kapitel 1.3.5 und Kapitel 4.2.2).

Eine weitere Schwäche der Studie ist, dass die Auswahl der antimikrobiellen Substanzen, die dem Kontrastmittel zugegeben wurde, dem Untersucher überlassen blieb. Zwar gab es eine schriftlich vorliegende Empfehlung, jedoch zeigen die Studienergebnisse, dass dieser nicht immer gefolgt wurde. Eine formelle Standardisierung der intraduktalen Antibiotikazugabe wäre wünschenswert gewesen. Der Wert der einzelnen antimikrobiellen Substanzen bleibt daher unklar und kann allenfalls vom Resistenzprofil der in den Gallekulturen nachweisbaren Erreger deduziert werden.

#### 4.4 Stärken der Studie

Trotz der angeführten Einschränkungen könnte die Studie eine Bereicherung für den bisherigen Forschungsstand im Bereich der Prophylaxe von infektiösen Komplikationen der endoskopisch retrograden Cholangiographie darstellen.

So wurde erstmals eine Studie zur Antibiotikazugabe zum Kontrastmittel innerhalb eines Hochrisikokollektivs mit besonderem Schwerpunkt auf der primär und sekundär sklerosierenden Cholangitis erstellt. Für Patienten mit sekundär sklerosierender Cholangitis lagen bisher keine Daten zur Häufigkeit von infektiösen Komplikationen nach ERC und deren Prävention durch die Gabe von Antibiotika ins Kontrastmittel vor. Da Patienten mit diesem Krankheitsbild ein hohes Risiko für akute Cholangitis aufweisen, sind Strategien zu deren Vermeidung von besonderem Interesse.

Darüberhinaus wurden im Gegensatz zu den bisherigen Studien zu intraduktaler Antibiotikaprophylaxe auch Patienten mit vorbestehenden biliären und nicht biliären Infektionen beobachtet. Dabei sind insbesondere Patienten mit vorbestehender Cholangitis gefährdet weitere infektiöse Komplikationen bzw. eine Verschlechterung der Cholangitis zu erleiden.

Außerdem leistet die Studie einen ersten Beitrag zur Evaluierung der am Universitätsklinikum Regensburg eingesetzten intraduktalen Antibiotikazugabe. Diese lag bisher im Ermessen des Untersuchers und wurde auf dessen Fachkenntnis und Erfahrung jedoch nicht auf offizielle Empfehlungen gestützt. Erstmals wurden in der vorliegenden Studie die Daten der Patienten des Universitätsklinikums Regensburg systematisch bezüglich der Wirksamkeit dieser Antibiotikazugabe analysiert.

## 4.5 Ausblick

Die vorliegende Studie gibt Hinweise darauf, dass die Wahrscheinlichkeit, nach einer endoskopisch retrograden Cholangiographie eine infektiöse Komplikation zu entwickeln, durch die Gabe von Antibiotika ins Kontrastmittel abnimmt. Aufgrund der Zusammensetzung der Studienkollektivs gilt diese Aussage in erster Linie für Hochrisikopatienten. Die Mehrheit der Studienteilnehmer litt dabei an primär bzw. sekundär sklerosierender Cholangitis.

Zur Überprüfung der hier in einer retrospektiven Untersuchung ermittelten Resultate ist die Durchführung einer prospektiv randomisierten Studie zu empfehlen. Dabei könnten innerhalb eines homogenen Patientenkollektivs mit ausschließlich primärer oder sekundärer Cholangitis die Wirksamkeit der intraduktalen Antibiotikaphylaxe während der ERC bewiesen oder widerlegt werden. Eine prospektive Studie ermöglicht im Gegensatz zu einer retrospektiven Studie die systematische Dokumentation der für die Fragestellung benötigten Verlaufparameter sowie die Bewertung der klinischen Symptome der Patienten.

Darüberhinaus scheint die systematische Abnahme von Gallekulturen zur Erforschung des Erregerspektrums und deren Resistenzbestimmung sinnvoll um die Wirksamkeit der intraduktal applizierten Antibiotika und Antimykotika zu überprüfen.

Mit solchen Studien könnte die Wirksamkeit der Gabe von Antibiotika ins ERC-Kontrastmittel bei Hochrisikopatienten verifiziert werden. Falls die Ergebnisse der vorliegenden Studie dabei widerlegt werden und die intraduktale Antibiotikaphylaxe keinen Effekt auf die infektiöse Komplikationsrate hat, sollte die Applikation intraduktaler Antibiotika unterlassen werden. Dadurch könnten neben der Verhinderung von möglichen unerwünschten Wirkungen, wie Resistenzentwicklungen und Unverträglichkeitsreaktionen auch Kosten

eingespart werden. Falls hingegen die Rate an infektiösen Komplikationen durch die Gabe von Antibiotika ins Kontrastmittel gesenkt werden sollte, könnte die routinemäßige Anwendung dieser Prophylaxe in die offiziellen Empfehlungen aufgenommen und die Sicherheit der endoskopisch retrograden Cholangiographie verbessert werden.

## 5 Zusammenfassung

Eine bedeutende Komplikation der endoskopisch retrograden Cholangiographie ist die Cholangitis. Das Ziel dieser retrospektiven Kohortenstudie war es, den Einfluss der Zugabe von Antibiotika zum ERC- Kontrastmittel auf die infektiöse Komplikationsrate zu untersuchen.

Darüberhinaus wurde beleuchtet ob der Erfolg der ERC und das Bestehen einer akuten Cholangitis zum Untersuchungszeitpunkt das Auftreten der Post-ERC-Cholangitis beeinflusst sowie Unterschiede zwischen verschiedenen Subgruppen der einzelnen Gallengangserkrankungen und zwischen den Patienten mit und ohne Antibiotikazugabe zum Kontrastmittel analysiert.

Im Zeitraum vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2011 wurden 84 endoskopisch retrograde Cholangiographien bei Patienten mit Gallengangsobstruktion oder akuter Cholangitis erfasst, die am Klinikum der Universität Regensburg durchgeführt wurden. Die infektiöse Komplikationsrate der ERC wurde bei 42 Untersuchungen mit Zugabe von Vancomycin, Gentamicin und/oder Fluconazol zum Kontrastmittel mit 42 Untersuchungen ohne Zugabe von Antibiotika bzw. Antimykotika zum Kontrastmittel verglichen. Dabei wurden 29 Untersuchungen von Patienten bei denen Antibiotika ins Kontrastmittel gegeben wurde, mit einer Untersuchung eines gematchten Kontroll-Patienten, der diese Prophylaxe nicht erhielt, verglichen. 13 Patienten hatten sowohl eine ERC mit als auch eine ohne Antibiotikaprophylaxe erhalten. In diesen Fällen wurde eine Fall- mit einer Kontroll-ERC verglichen, die am selben Patienten durchgeführt wurde.

Das Studienkollektiv wies ein hohes Risiko für infektiöse Komplikationen auf, da 9.5 % der Untersuchungen an Patienten mit einer Tumorobstruktion der Gallengänge, 22.6 % an Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis und

52.4 % an Patienten mit sekundär sklerosierender Cholangitis durchgeführt wurden.

Ein signifikanter Einfluss der erfolgreichen Wiederherstellung des Galleabflusses auf die infektiöse Komplikationsrate konnte nicht nachgewiesen werden ( $p=0.31$ ). Es wurde jedoch gezeigt, dass das Bestehen einer akuten Cholangitis zum Untersuchungszeitpunkt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer infektiösen Komplikation nach ERC signifikant erhöht ( $p=0.03$ ).

Die infektiöse Komplikationsrate wurde innerhalb des Studienkollektivs durch die Zugabe von Antibiotika zum Kontrastmittel signifikant verringert. 33.3% der Patienten ohne intraduktale Antibiotikaprophylaxe im Vergleich zu lediglich 14.3% der Patienten mit Zugabe von Antibiotika zum Kontrastmittel erlitten nach der ERC eine infektiöse Komplikation ( $p=0.045$ ). Bei Einbeziehung der Störvariablen "akute Cholangitis zum ERC-Zeitpunkt" und "Erfolg der ERC" in die Berechnung der Signifikanz sank der p-Wert auf 0.007.

Insgesamt deuten die Ergebnisse der Studie darauf hin, dass die Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel die Häufigkeit von infektiösen Komplikationen durch die endoskopisch retrograde Cholangiographie verringert.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Cotton PB. ERCP is most dangerous for people who need it least. *Gastrointest Endosc.* 2001 Oct;54(4):535–6.
2. Kohler BM. Vorbereitung und Durchführung der Untersuchung. *Das ERCP-Buch: Lehrbuch und Atlas.* 1st ed. Stuttgart; New York, NY: Thieme; 2013. p. 45–53.
3. Kohler BM. Instrumentarium und gesetzliche Bestimmungen. *Das ERCP-Buch: Lehrbuch und Atlas.* 1st ed. Stuttgart; New York, NY: Thieme; 2013. p. 45–53.
4. Greenberger N, Baumgartner G, Büning C, Ross M, Schmidt H. Erkrankungen von Gallenblase und Gallenwegen. *Harrisons Innere Medizin.* 17th ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2009. p. 2460–72.
5. Tse F, Liu L, Barkun AN, Armstrong D, Moayyedi P. EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2008 Feb;67(2):235–44.
6. Kaltenthaler E, Vergel YB, Chilcott J, Thomas S, Blakeborough T, Walters SJ, et al. A systematic review and economic evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography compared with diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Heal Technol Assess Winch Engl.* 2004 Mar;8(10):iii, 1–89.
7. Adler DG, Baron TH, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, et al. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2005 Jul;62(1):1–8.
8. Carr-Locke DL. Therapeutic role of ERCP in the management of suspected

common bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 2002 Dec;56(6 Suppl):S170–174.

9. Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2010 Jan;71(1):1–9.

10. Thuluvath PJ, Pfau PR, Kimmey MB, Ginsberg GG. Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy.* 2005 Sep;37(9):857–63.

11. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2011 Apr;24(4):379–92.

12. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary Complications After Liver Transplantation: Old Problems and New Challenges: Biliary Complications After LT. *Am J Transplant.* 2013 Feb;13(2):253–65.

13. Albert JG, Filmann N, Elsner J, Moench C, Trojan J, Bojunga J, et al. Long-term follow-up of endoscopic therapy for stenosis of the biliobiliary anastomosis associated with orthotopic liver transplantation: Endoscopic Therapy for Stenosis. *Liver Transpl.* 2013 Jun;19(6):586–93.

14. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2006 May;12(5):726–35.

15. Graziadei IW, Schwaighofer H, Koch R, Nachbaur K, Koenigsrainer A, Margreiter R, et al. Long-term outcome of endoscopic treatment of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study*

Liver Dis Int Liver Transplant Soc. 2006 May;12(5):718–25.

16. Kao D, Zepeda-Gomez S, Tandon P, Bain VG. Managing the post-liver transplantation anastomotic biliary stricture: multiple plastic versus metal stents: a systematic review. *Gastrointest Endosc.* 2013 May;77(5):679–91.

17. Gucalp R, Dutcher J, Maschmeyer G, Haas A. Onkologische Notfälle. *Harrisons Innere Medizin.* 17th ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2009. p. 2130–41.

18. Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 2005 May;128(6):1655–67.

19. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2013 Apr;49(6):1374–403.

20. Claessen MMH, Vleggaar FP, Tytgat KMAJ, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2009 Jan;50(1):158–64.

21. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, Kornfeldt D, Lööf L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2002 Mar;36(3):321–7.

22. Lee Y-M, Kaplan MM. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med.* 1995 Apr 6;332(14):924–33.

23. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *The Lancet.* 2005 Oct;366(9493):1303–14.

24. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al.

Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg.* 1996 Oct;224(4):463–473; discussion 473–475.

25. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB.* 2008;10(1):58–62.

26. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2005 Jun;7(5):189–97.

27. Freeman ML, Sielaff TD. A modern approach to malignant hilar biliary obstruction. *Rev Gastroenterol Disord.* 2003;3(4):187–201.

28. Saini S. Imaging of the hepatobiliary tract. *N Engl J Med.* 1997 Jun 26;336(26):1889–94.

29. Kurzawinski TR, Deery A, Dooley JS, Dick R, Hobbs KE, Davidson BR. A prospective study of biliary cytology in 100 patients with bile duct strictures. *Hepatol Baltim Md.* 1993 Dec;18(6):1399–403.

30. Mohandas KM, Swaroop VS, Gullar SU, Dave UR, Jagannath P, DeSouza LJ. Diagnosis of malignant obstructive jaundice by bile cytology: results improved by dilating the bile duct strictures. *Gastrointest Endosc.* 1994 Apr;40(2 Pt 1):150–4.

31. Ferrari Júnior AP, Lichtenstein DR, Slivka A, Chang C, Carr-Locke DL. Brush cytology during ERCP for the diagnosis of biliary and pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc.* 1994 Apr;40(2 Pt 1):140–5.

32. Lee JG, Leung JW, Baillie J, Layfield LJ, Cotton PB. Benign, dysplastic, or malignant--making sense of endoscopic bile duct brush cytology: results in 149

- consecutive patients. *Am J Gastroenterol.* 1995 May;90(5):722–6.
33. Vauthey JN, Blumgart LH. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. *Semin Liver Dis.* 1994 May;14(2):109–14.
34. Cress RD, Yin D, Clarke L, Bold R, Holly EA. Survival among patients with adenocarcinoma of the pancreas: a population-based study (United States). *Cancer Causes Control CCC.* 2006 May;17(4):403–9.
35. Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg.* 1996 Mar;223(3):273–9.
36. Cohen S, Bacon BR, Berlin JA, Fleischer D, Hecht GA, Loehrer PJ Sr, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14-16, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2002 Dec;56(6):803–9.
37. Laurent A, Tayar C, Cherqui D. Cholangiocarcinoma: preoperative biliary drainage (Con). *HPB.* 2008;10(2):126–9.
38. Siddiqui AA, Mehendiratta V, Loren D, Kowalski T, Fang J, Hilden K, et al. Self-Expanding Metal Stents (SEMS) for Preoperative Biliary Decompression in Patients with Resectable and Borderline-Resectable Pancreatic Cancer: Outcomes in 241 Patients. *Dig Dis Sci.* 2012 Nov 21;58(6):1744–50.
39. Boey JH, Way LW. Acute cholangitis. *Ann Surg.* 1980 Mar;191(3):264–70.
40. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):15–26.

41. Huibregtse K, Carr-Locke DL, Cremer M, Domschke W, Fockens P, Foerster E, et al. Biliary stent occlusion--a problem solved with self-expanding metal stents? European Wallstent Study Group. *Endoscopy*. 1992 Jun;24(5):391–4.
42. Charcot J-M. Leçons sur les maladies du foie, des voies biliaires et des reins, faites à la Faculté de médecine de Paris... par J.-M. Charcot,... recueillies et publiées par Bourneville, Sevestre (et Brissaud) [Internet]. bureaux du "Progrès médical" (Paris); 1882 [cited 2013 Sep 23]. Available from: <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5652775k>
43. Reynolds BM, Dargan EL. Acute obstructive cholangitis; a distinct clinical syndrome. *Ann Surg*. 1959 Aug;150(2):299–303.
44. Lammert F, Neubrand MW, Bittner R, Feussner H, Greiner L, Hagenmüller F, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie zur Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. *Z Gastroenterol*. 2007 Sep;45(9):971–1001.
45. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Nov 21;335(21):1570–80.
46. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary Biliary Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1261–73.
47. Bacon BR, Klugewitz K, Somasundaram R. Leberzirrhose und ihre Komplikationen. *Harrisons Innere Medizin*. 17th ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2009. p. 2434–45.
48. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):291–308.

49. Jeevagan A. Overlap of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis - a rare coincidence or a new syndrome. *Int J Gen Med.* 2010 May 26;3:143–6.
50. Lindkvist B, Benito de Valle M, Gullberg B, Björnsson E. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *HepatoL Baltim Md.* 2010 Aug;52(2):571–7.
51. Rabinovitz M, Gavalier JS, Schade RR, Dinzans VJ, Chien MC, Van Thiel DH. Does primary sclerosing cholangitis occurring in association with inflammatory bowel disease differ from that occurring in the absence of inflammatory bowel disease? A study of sixty-six subjects. *HepatoL Baltim Md.* 1990 Jan;11(1):7–11.
52. Olsson R, Danielsson A, Järnerot G, Lindström E, Lööf L, Rolny P, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1991 May;100(5 Pt 1):1319–23.
53. Broomé U, Olsson R, Lööf L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 1996 Apr;38(4):610.
54. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, LaRusso NF, Lindsay KL, Wiesner RH, et al. Neutrophil cytoplasmic antibodies: a link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1991 May;100(5 Pt 1):1385–91.
55. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PDR. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology.* 2010 Aug;256(2):387–96.
56. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2010

Feb;51(2):660–78.

57. Björnsson E, Olsson R. Dominant Strictures in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis—Revisited. *Am J Gastroenterol*. 2004 Nov;99(11):2281–2281.

58. Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1999;30(1):325–32.

59. Ponsioen CY, Lam K, van Milligen de Wit AW, Huibregtse K, Tytgat GN. Four years experience with short term stenting in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 1999 Sep;94(9):2403–7.

60. Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson ML, Karani J, Portmann BC, Westaby D, et al. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 1991 Jun;100(6):1710–7.

61. Tischendorf JJW, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jan;102(1):107–14.

62. Gelbmann CM, Rümmele P, Wimmer M, Hofstädter F, Göhlmann B, Endlicher E, et al. Ischemic-like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jun;102(6):1221–9.

63. Sebagh M, Farges O, Kalil A, Samuel D, Bismuth H, Reynes M. Sclerosing cholangitis following human orthotopic liver transplantation. *Am J Surg Pathol*. 1995 Jan;19(1):81–90.

64. Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology*. 2006 Nov;44(5):1063–74.



65. Ruemmele P, Hofstaedter F, Gelbmann CM. Secondary sclerosing cholangitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;6(5):287–95.
66. Kwon O, Cho SH, Park CK, Mun SH. Biliary cast formation with sclerosing cholangitis in critically ill patient: case report and literature review. *Korean J Radiol Off J Korean Radiol Soc*. 2012 Jun;13(3):358–62.
67. Weber C, Kuhlencordt R, Grotelueschen R, Wedegaertner U, Ang TL, Adam G, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy*. 2008 Sep;40(9):739–45.
68. Gossard AA, Angulo P, Lindor KD. Secondary sclerosing cholangitis: a comparison to primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jun;100(6):1330–3.
69. Kulaksiz H, Heuberger D, Engler S, Stiehl A. Poor outcome in progressive sclerosing cholangitis after septic shock. *Endoscopy*. 2008 Mar;40(3):214–8.
70. Subhani, Kibbler, Dooley. Review article: antibiotic prophylaxis for endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(2):103–16.
71. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1781–8.
72. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RCG, Meyers WC, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc*. 1991 May;37(3):383–93.
73. Kullman E, Borch K, Lindström E, Anséhn S, Ihse I, Anderberg B. Bacteremia following diagnostic and therapeutic ERCP. *Gastrointest Endosc*. 1992

Aug;38(4):444–9.

74. Byl B, Devière J, Struelens MJ, Roucloux I, De Coninck A, Thys JP, et al. Antibiotic prophylaxis for infectious complications after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1995 May;20(5):1236–40.

75. Sauter G, Ruckdeschel G, Sauerbruch T. Antibiotische Prophylaxe und Therapie infektiöser Komplikationen bei der ERCP. *Leber Magen Darm.* 1992 Sep;22(5):173–6.

76. Caspary WF, Kist M, Stein J. *Infektiologie des Gastrointestinaltraktes.* Springer; 2006.

77. Sand J, Airo I, Hiltunen KM, Mattila J, Nordback I. Changes in biliary bacteria after endoscopic cholangiography and sphincterotomy. *Am Surg.* 1992 May;58(5):324–8.

78. Dowidar N, Kolmos HJ, Lyon H, Matzen P. Clogging of biliary endoprotheses. A morphologic and bacteriologic study. *Scand J Gastroenterol.* 1991 Nov;26(11):1137–44.

79. Anderson DJ, Shimpi RA, McDonald JR, Branch MS, Kanafani ZA, Harger J, et al. Infectious complications following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: An automated surveillance system for detecting postprocedure bacteremia. *Am J Infect Control.* 2008 Oct;36(8):592–4.

80. Motte S, Deviere J, Dumonceau JM, Serruys E, Thys JP, Cremer M. Risk factors for septicemia following endoscopic biliary stenting. *Gastroenterology.* 1991 Nov;101(5):1374–81.

81. Sherman S. ERCP and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1994 Mar;89(3):303–5.
82. Cheng C-L, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, et al. Risk Factors for Post-ERCP Pancreatitis: A Prospective Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2006 Jan;101(1):139–47.
83. Hawes RH. Endoscopic management of pseudocysts. *Rev Gastroenterol Disord.* 2003;3(3):135–41.
84. Devière J, Motte S, Dumonceau JM, Serruys E, Thys JP, Cremer M. Septicemia after Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Endoscopy.* 2008 Mar 17;22(02):72–5.
85. Freeman ML. Understanding risk factors and avoiding complications with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003 Apr;5(2):145–53.
86. Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, Ott BJ, Lindor KD. Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2009 Mar 3;104(4):855–60.
87. Rerknimitr R, Kladcharoen N, Mahachai V, Kullavanijaya P. Result of endoscopic biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma. *J Clin Gastroenterol.* 2004 Jul;38(6):518–23.
88. Rerknimitr R, Attasaranya S, Kladchareon N, Mahachai V, Kullavanijaya P. Feasibility and complications of endoscopic biliary drainage in patients with malignant biliary obstruction at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet.* 2002 Jun;85 Suppl 1:548–53.
89. Banerjee S, Shen B, Nelson DB, Lichtenstein DR, Baron TH, Anderson MA, et

- al. Infection control during GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2008 May;67(6):781–90.
90. Salminen P, Laine S, Gullichsen R. Severe and fatal complications after ERCP: analysis of 2555 procedures in a single experienced center. *Surg Endosc.* 2008 Sep;22(9):1965–70.
91. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 1998 Jul;48(1):1–10.
92. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med.* 1996 Sep 26;335(13):909–18.
93. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2001 Feb;96(2):417–23.
94. Ainley CC, Williams SJ, Smith AC, Hatfield AR, Russell RC, Lees WR. Gallbladder sepsis after stent insertion for bile duct obstruction: management by percutaneous cholecystostomy. *Br J Surg.* 1991 Aug;78(8):961–3.
95. ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Fisher L, Jain R, Evans JA, Appalaneni V, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2012 Mar;75(3):467–73.
96. Cotton PB, Connor P, Rawls E, Romagnuolo J. Infection after ERCP, and antibiotic prophylaxis: a sequential quality-improvement approach over 11 years. *Gastrointest Endosc.* 2008 Mar;67(3):471–5.
97. Harris A, Chan AC, Torres-Viera C, Hammett R, Carr-Locke D. Meta-analysis

of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy*. 1999 Nov;31(9):718–24.

98. Bai Y, Gao F, Gao J, Zou D-W, Li Z-S. Prophylactic antibiotics cannot prevent endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced cholangitis: a meta-analysis. *Pancreas*. 2009 Mar;38(2):126–30.

99. Banerjee S, Shen B, Baron TH, Nelson DB, Anderson MA, Cash BD, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2008 May;67(6):791–8.

100. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines From the American Heart Association: A Guideline From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007 Oct 9;116(15):1736–54.

101. Jendrzewski JW, McAnally T, Jones SR, Katon RM. Antibiotics and ERCP: in vitro activity of aminoglycosides when added to iodinated contrast agents. *Gastroenterology*. 1980 Apr;78(4):745–8.

102. Ramirez FC, Osato MS, Graham DY, Woods KL. Addition of gentamicin to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) contrast medium towards reducing the frequency of septic complications of ERCP. *J Dig Dis*. 2010 Aug;11(4):237–43.

103. Pugliese V, Saccomanno S, Bonelli L, Aste H. [Is it useful to add gentamycin to contrast media in endoscopic retrograde cholangiopancreatography?

Prospective evaluation of 330 cases]. *Minerva Dietol Gastroenterol.* 1986 Jun;32(2):149–56.

104. Collen MJ, Hanan MR, Maher JA, Stubrin SE. Modification of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) septic complications by the addition of an antibiotic to the contrast media. Randomized controlled investigation. *Am J Gastroenterol.* 1980 Dec;74(6):493–6.

105. Norouzi A, Khatibian M, Afroogh R, Chaharmahali M, Sotoudehmanesh R. The effect of adding gentamicin to contrast media for prevention of cholangitis after biliary stenting for non-calculous biliary obstruction, a randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol.* 2012 Oct 19;32(1):18–21.

106. Bernadino KP, Howell DA, Lawrence C, Ansari A, Lukens FJ, Sheth SG, et al. Near Absence of Septic Complications Following Successful Therapeutic ERCP Justifies Selective Intravenous and Intracontrast Use of Antibiotics. *Gastrointest Endosc.* 2005 Apr;61(5):AB187.

107. Blankenberger S, Vorberg D. Die Auswahl statistischer Tests und Maße [Internet]. [cited 2014 Apr 28]. Available from: <http://www.students.uni-marburg.de/~Cal/Zeug/Entscheidungsbaum.pdf>

108. Bender R, Lange S. Die Vierfeldertafel. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* 2001;126(15):T 36–T 38.

109. Bender R, Ziegler A, Lange S. Logistische Regression. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002;(127):11–3.

110. SPSS Inc. SPSS Regressions Models 16.0 [Internet]. 2007 [cited 2014 May 1]. Available from: <http://www.uni-muenster.de/imperia/md/content/ziv/service/software/spss/handbuecher/deuts>

ch/spss\_regression\_models\_16.0.pdf

111. Bender R, Lange S. Was ist ein Konfidenzintervall? *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* 2001;126(15):T 41–T 41.

112. Jaeger C, Mayer G, Henrich R, Gossner L, Rabenstein T, May A, et al. Secondary sclerosing cholangitis after long-term treatment in an intensive care unit: clinical presentation, endoscopic findings, treatment, and follow-up. *Endoscopy.* 2006 Jul;38(7):730–4.

113. Devière J, Motte S, Dumonceau JM, Serruys E, Thys JP, Cremer M. Septicemia after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy.* 1990 Mar;22(2):72–5.

114. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS. The Burden of Large and Small Duct Primary Sclerosing Cholangitis in Adults and Children: A Population-Based Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2007 May;102(5):1042–9.

115. Björnsson ES, Kilander AF, Olsson RG. Bile duct bacterial isolates in primary sclerosing cholangitis and certain other forms of cholestasis—a study of bile cultures from ERCP. *Hepatogastroenterology.* 2000 Dec;47(36):1504–8.

116. McGuire D, Brown R, Venu R, Etzkorn K, Abu-Hammour A. Intraductal gentamicin during ERCP: Does it prevent cholangitis? *Gastrointest Endosc.* 1995 Apr;41(4):406.

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1 Patientenerhebung.....  | 18 |
| Abbildung 2 Entscheidungsbaum Signifikanztest.....  | 22 |
| Abbildung 3 Hospitalisationszeit .....  | 27 |
| Abbildung 4 Anzahl der Reinterventionen im Gesamtkollektiv.....   | 29 |
| Abbildung 5 Vorerkrankungen im Gesamtkollektiv .....  | 30 |
| Abbildung 6 Medikamente im Gesamtkollektiv .....  | 32 |
| Abbildung 7 Gallenwegserkrankungen im ausgewählten Kollektiv .....  | 34 |
| Abbildung 8 Geschlecht in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung<br>.....  | 36 |
| Abbildung 9 Häufigkeit einer immunsuppressiven, kardiovaskulären und<br>infektiösen Vorerkrankung in Abhängigkeit von der Art der<br>Gallenwegserkrankung.....            | 44 |
| Abbildung 10 Häufigkeit einer nicht-biliären Infektion zum ERC-Zeitpunkt in<br>Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung .....                                    | 45 |
| Abbildung 11 Systemische Antibiotikatherapie vor der ERC (<1 Monat) und nach<br>der ERC (bis zur Entlassung) in Abhängigkeit von der Art der<br>Gallenwegserkrankung..... | 47 |
| Abbildung 12 periinterventionelle Komplikationen in Abhängigkeit der Zugabe<br>von Antibiotika ins Kontrastmittel.....  | 55 |



|   |    |
|---|----|
| Abbildung 13 Häufigkeit einer immunsuppressiven, kardiovaskulären und infektiösen Vorerkrankung in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel.....            | 58 |
| Abbildung 14 Erregernachweis in Blutkultur vor der ERC (ab Aufnahme) in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel .....                                      | 59 |
| Abbildung 15 Erregernachweis in Blutkultur nach der ERC (bis zur Entlassung) in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel .....                              | 59 |
| Abbildung 16 Systemische Antibiotikatherapie (<1Monat) vor der ERC sowie nach der ERC (bis zur Entlassung) in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel..... | 60 |
| Abbildung 17 Grund der Umstellung der systemischen Antibiotika in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel .....  | 61 |
| Abbildung 18 Einnahme von Antipyretika, Antikoagulantien und Immunsuppressiva in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel.....                              | 62 |
| Abbildung 19 Infektiöse Komplikation der ERC in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung.....  | 64 |
| Abbildung 20 Infektiöse Komplikation der ERC in Abhängigkeit der Antibiotikazugabe ins Kontrastmittel.....  | 65 |
| Abbildung 21 Akute Cholangitis zum ERC-Zeitpunkt in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung .....   | 69 |
| Abbildung 22 Akute Cholangitis zum ERC- Zeitpunkt in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel .....   | 69 |

## 8 Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1 Klassifikation der SSC .....  | 10 |
| Tabelle 2 Definition "infektiöse Komplikation" ohne Infektion zum ERC-Zeitpunkt<br>.....              | 19 |
| Tabelle 3 Definition "infektiöse Komplikation" mit Infektion zum ERC-Zeitpunkt .                      | 20 |
| Tabelle 4 Methode der Kreuztabelle .....  | 23 |
| Tabelle 5 Körpergröße und -gewicht des Gesamtkollektivs.....  | 26 |
| Tabelle 6 Maßnahmen während der ERC im Gesamtkollektiv.....   | 28 |
| Tabelle 7 nicht-biliäre Infektion nach der ERC im Gesamtkollektiv .....                               | 31 |
| Tabelle 8 ERC-Indikationen in der Vorauswahl.....   | 33 |
| Tabelle 9 Ursachen der SSC .....  | 35 |
| Tabelle 10 Alter in Jahren in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung<br>.....              | 37 |
| Tabelle 11 Hospitalisationszeit in Tagen in Abhängigkeit von der Art der<br>Gallenwegserkrankung..... | 38 |
| Tabelle 12 Papillotomie in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung                          | 39 |
| Tabelle 13 Spülung mit NaCl in Abhängigkeit von der Art der<br>Gallenwegserkrankung.....              | 40 |

## Tabellenverzeichnis

---

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 14 Reinigungsmaßnahmen in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung.....  | 41 |
| Tabelle 15 Stentmaßnahmen in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung.....   | 42 |
| Tabelle 16 Dilatationsmaßnahmen in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung.....   | 43 |
| Tabelle 17 Blutkulturergebnisse in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung.....   | 46 |
| Tabelle 18 Anzahl der Reinterventionen (ab ERC bis 4 Wochen nach Entlassung) in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung ..... | 48 |
| Tabelle 19 Antibiotikapräparate im Kontrastmittel .....   | 49 |
| Tabelle 20 Antibiogramm der Gallekeime der Patienten mit Antibiotikaphylaxe .....   | 51 |
| Tabelle 21 Alter in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel .  | 54 |
| Tabelle 22 Hospitalisationszeit in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel.....                                      | 54 |
| Tabelle 23 Papillotomie in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel.....  | 55 |
| Tabelle 24 Stentmaßnahmen in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel.....  | 56 |

## Tabellenverzeichnis

---

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 25 Reinigungsmaßnahmen in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel .....                           | 57 |
| Tabelle 26 Anzahl der systemischen Antibiotikapräparate in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel .....  | 60 |
| Tabelle 27 Anzahl der Reinterventionen in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotika ins Kontrastmittel.....                    | 62 |
| Tabelle 28 Infektiöse Komplikation bei bestehender Infektion.....  | 63 |
| Tabelle 29: Kreuztabelle: Abhängigkeit infektiöser Komplikationen von der Antibiotikazugabe ins Kontrastmittel.....          | 65 |
| Tabelle 30 Logistische Regression: Abhängigkeit infektiöser Komplikationen von der Antibiotikazugabe ins Kontrastmittel..... | 67 |
| Tabelle 31 Häufigkeiten des Erfolgs der ERC.....   | 70 |
| Tabelle 32 Erfolg der ERC in Abhängigkeit von der Art der Gallenwegserkrankung .....   | 71 |
| Tabelle 33 Erfolg der ERC in Abhängigkeit der Zugabe von Antibiotikum ins Kontrastmittel.....                                | 72 |
| Tabelle 34 Ergebnisse Kreuztabelle der Störvariable "akute Cholangitis" .....  | 73 |
| Tabelle 35 Ergebnisse Kreuztabelle der Störvariable "Erfolg der ERC" .....   | 74 |
| Tabelle 36 Logistische Regression mit Störvariablen.....   | 75 |

## 9 Abkürzungsverzeichnis

### *A*

AMA: antimitchondriale Antikörper.

ARR: absolute Risikoreduktion.

### *B*

bzw.: beziehungsweise.

### *C*

CCC: cholangiozelluläres Karzinom.

CRP: C-reaktives Protein.

CT: Computertomographie.

### *E*

ERC: endoskopisch retrograde Cholangiographie.

ERCP: endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie.

et al.: et alii, et aliae.

EUS: endosonographischer Ultraschall.

exp: Exponentialfunktion.

### *G*

Gamma-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase.

GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase.

GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

### *H*

h: hour(s).

### *I*

Ig.: Immunglobulin.

### *M*

M: Mittelwert.

Max.: Maximum.

Min.: Minimum.

MRCP: Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie.

### *N*

N: Größe der Grundgesamtheit.

## Abkürzungsverzeichnis

---

NaCl.: Natriumchlorid.

### *P*

p-ANCA.: perinukleäre anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper.

PBC: primär biliäre Zirrhose.

PSC: primär sklerosierender Cholangitis.

PTC: perkutane transhepatische Cholangiographie.

### *R*

RR: relatives Risiko.

RRR: relative Risikoreduktion.

### *S*

SC-CIP: sclerosing cholangitis in critically ill patients.

SD: standard deviaton, Standardabweichung.

SSC: sekundär sklerosierende Cholangitis.

### *Z*

z.B.: zum Beispiel.

Z.n.: Zustand nach.

## 10 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, Juli 2015



Agnetha Gunesch

## 11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Professor Doktor Frank Klebl für die Vergabe des Dissertationsthemas, die hervorragende Betreuung und unermüdliche Unterstützung.

Außerdem danke ich Doktor Martina Troppmann für die wertvollen Anregungen und Ratschläge zu Beginn der Arbeit, sowie der freundlichen Bereitstellung ihres Arbeitsplatzes.

Bei den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Zentralarchivs des Universitätsklinikums Regensburg bedanke ich mich für die Unterstützung bei der Archivarbeit.

Privatdozent Doktor Jörg Marienhagen danke ich für Anregungen und Kritik bezüglich der sinnvollen Gestaltung einer Studie.

Danken möchte ich nicht zuletzt meiner Familie für ihre Unterstützung, Liebe und Motivation.