

UPDATED TOKYO GUIDELINES 2013

นพ.พรินทร์ ม่วงแก้ว หน่วยศัลยกรรม รพ.รามธิบดี (UPDATE 26/12/13)

ภาวะ biliary tract infection เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในศัลยกรรม และจากการประชุมที่ Tokyo ในปี 2013 ที่ประชุมได้สรุปสาระสำคัญ และ ออกแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่เป็น biliary tract infection (acute cholangitis และ acute cholecystitis) ออกมาทั้งหมด 11 paper (from *J Hepatobiliary Pancreat Sci* January 2013, Volume 20, Issue 1) ซึ่งทางผู้เขียนได้อ่านแล้วดัดแปลง โดยตัดมาเฉพาะประเด็นที่คิดว่าน่าจะมีประโยชน์ เพื่อที่จะได้เป็นประโยชน์แก่ นักศึกษาแพทย์ และ แพทย์ประจำบ้านในการดูแลผู้ป่วยต่อไปในภายภาคหน้า

ACUTE CHOLANGITIS

Pathophysiology : ประกอบด้วย 2 ปัจจัย คือ 1) ปริมาณ Bacteria เพิ่มขึ้นใน bile duct และ 2) การเพิ่ม intraductal pressure in bile duct ทำให้เกิด bacterial or endotoxin translocation เข้าไปใน vascular และ lymphatic system (cholangio-venous/lymphatic reflux)

สาเหตุที่ทำให้เกิด cholangitis ส่วนมากเกิดจาก bile duct obstruction โดยมักเกิดจาก CBD stone เป็นส่วนมาก แต่ก็พบว่า bile duct obstruction โดย Tumor ทำให้เกิด cholangitis ได้ถึง 10-30% ของเคส cholangitis ทั้งหมด

ใน TG13 ได้กล่าวถึงสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด bile duct obstruction ได้ เช่น Lemmel syndrome (คือ duodenal papillary diverticulum ที่ไปกด หรือ เบียด distal CBD or PD)

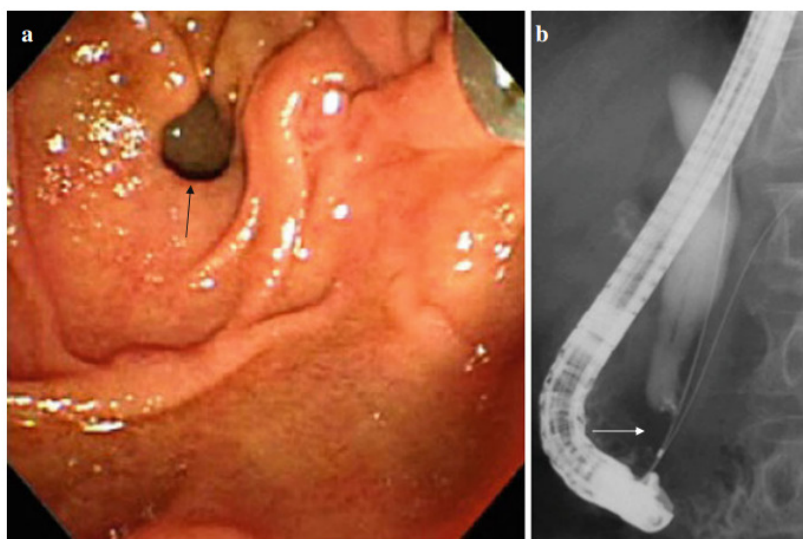


FIGURE 1 LEMMEL SYNDROME (DIVERTICULUM JUST ABOVE THE AMPULLAR (ARROW))

Diagnosis

1. Charcot's triad : low sensitivity (26.4%) but high specificity (95.9%) but can positive in acute cholecystitis(11.9%) ดังนั้นถ้าผู้ป่วยมีอาการครบ Charcot 's triad จึงน่าจะเพียงพอที่จะวินิจฉัยว่าเป็น cholangitis ได้ แต่ charcot's triad ไม่ไวพอ(low sensitivity)ที่จะใช้ diagnosis cholangitis
2. Imaging : CT or MRI สามารถช่วยหาสาเหตุของ biliary obstruction และ degree of biliary dilatation โดยอาจจะพบ biliary stone , bile duct dilatation, bile duct wall thickening, pneumobilia นอกจากนี้การมี inflammation ที่ลามขึ้นไปถึง periportal area จะทำให้เพิ่ม arterial blood flow และลด portal blood flow ซึ่งจะเห็นใน CT ช่วง arterial phase เป็น inhomogenous hepatic parenchymal enhancement และจะหายไปในช่วง venous phase หรือ Delay phase (equilibrium phase) อย่างไรก็ตาม ใน non calcified stoneที่เล็ก ก็อาจจะไม่สามารถเห็นจาก CT scanได้ (อย่างไรก็ตาม US ก็ควรทำในผู้ป่วยทุกคนที่สงสัย biliary infection (cholecystitis or cholangitis)และใช้ CT scan เป็น investigationเพิ่มเติม เพื่อดูcause of obstruction, level of obstruction)

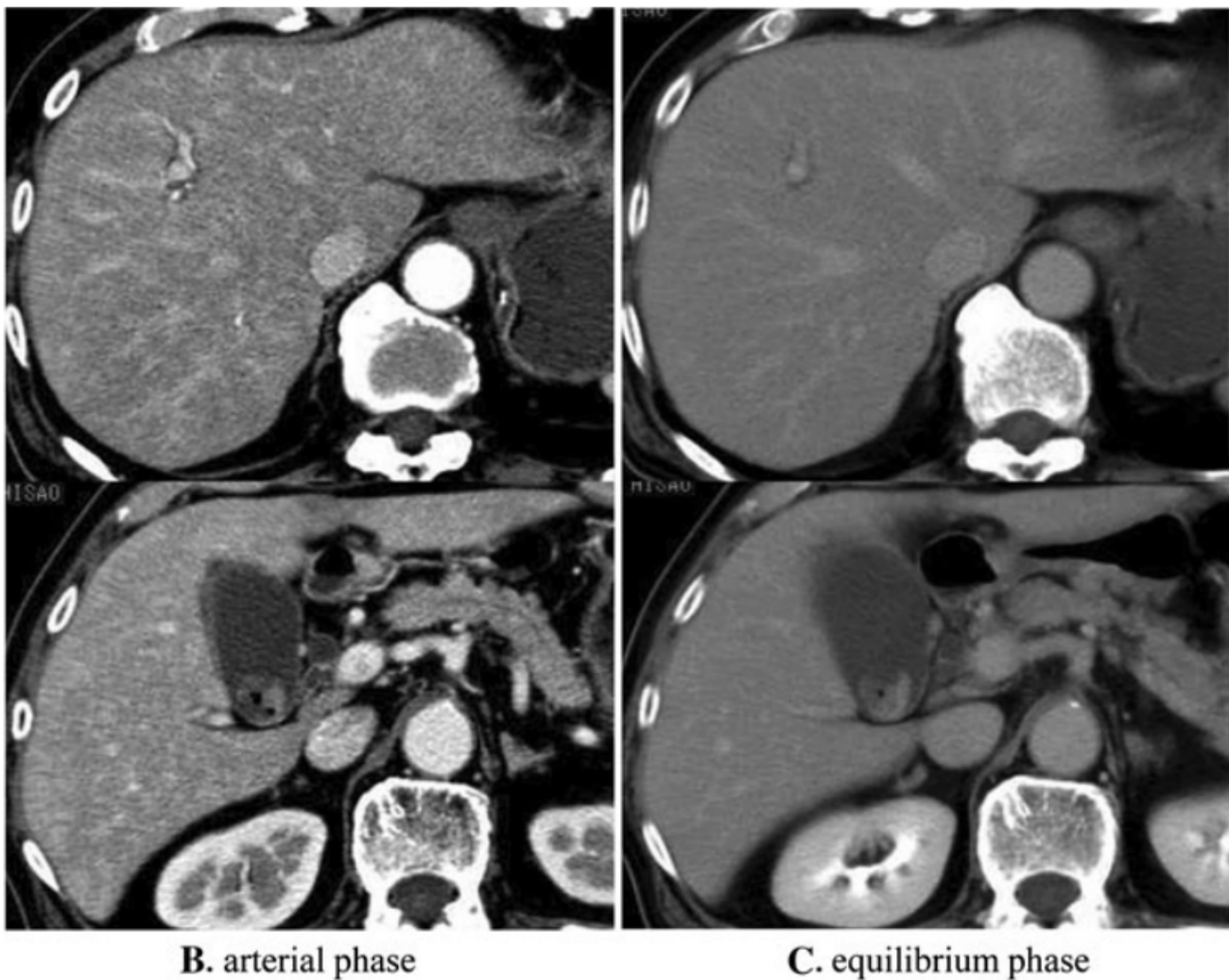


FIGURE 2 DIFFUSE INHOMOGENOUS ENHANCEMENT IN ARTERIAL PHASE AND DISAPPEAR IN EQUILIBRIUM PHASE

Diagnostic criteria (Figure4): TG13 จะเพิ่ม sensitivity ให้มากขึ้นจาก TG 07 แต่ specificity จะใกล้เคียงกัน (Figure3) เป็นที่น่าสังเกตว่าTG13 ได้ตัด RUQ pain ออกไปจาก criteria (แต่ใน TG07 ยังมีอยู่)

	Charcot's triad (%)	TG07 (%)	The first draft criteria (with abdominal pain and history of biliary disease) (%)	TG13 (%)
Sensitivity	26.4	82.6	95.1	91.8
Specificity	95.9	79.8	66.3	77.7
[Positive rate]				
Acute cholecystitis	11.9	15.5	38.8	5.9

FIGURE 3 COMPARISON OF DIAGNOSTIC CRITERIA

A. Systemic inflammation

A-1. Fever and/or shaking chills

A-2. Laboratory data: evidence of inflammatory response

B. Cholestasis

B-1. Jaundice

B-2. Laboratory data: abnormal liver function tests

C. Imaging

C-1. Biliary dilatation

C-2. Evidence of the etiology on imaging (stricture, stone, stent etc.)

Suspected diagnosis: One item in A + one item in either B or C

Definite diagnosis: One item in A, one item in B and one item in C

Note:

A-2: Abnormal white blood cell counts, increase of serum C-reactive protein levels, and other changes indicating inflammation

B-2: Increased serum ALP, γ GTP (GGT), AST and ALT levels.

Other factors which are helpful in diagnosis of acute cholangitis include abdominal pain [right upper quadrant (RUQ) or upper abdominal] and a history of biliary disease such as gallstones, previous biliary procedures, and placement of a biliary stent.

In acute hepatitis, marked systematic inflammatory response is observed infrequently. Virological and serological tests are required when differential diagnosis is difficult.

Thresholds

A-1	Fever		BT >38 °C
A-2	Evidence of inflammatory response	WBC ($\times 1000/\mu\text{L}$)	<4, or >10
		CRP (mg/dl)	≥ 1
B-1	Jaundice		T-Bil ≥ 2 (mg/dL)
B-2	Abnormal liver function tests	ALP (IU)	>1.5 \times STD
		γ GTP (IU)	>1.5 \times STD
		AST (IU)	>1.5 \times STD
		ALT (IU)	>1.5 \times STD

FIGURE 4 TG13 DIAGNOSTIC CRITERIA FOR ACUTE CHOLANGITIS

Severity (Figure5)

- a. Grade III (Severe) : presence of organ dysfunction
- b. Grade II (Moderate): risk of increased severity without early biliary drainage
- c. Grade I (Mild)

Grade III (Severe) acute cholangitis

“Grade III” acute cholangitis is defined as acute cholangitis that is associated with the onset of dysfunction in at least one of any of the following organs/systems:

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. Cardiovascular dysfunction | Hypotension requiring dopamine ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per min, or any dose of norepinephrine |
| 2. Neurological dysfunction | Disturbance of consciousness |
| 3. Respiratory dysfunction | $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 300 |
| 4. Renal dysfunction | Oliguria, serum creatinine > 2.0 mg/dl |
| 5. Hepatic dysfunction | PT-INR > 1.5 |
| 6. Hematological dysfunction | Platelet count $< 100,000/\text{mm}^3$ |

Grade II (moderate) acute cholangitis

“Grade II” acute cholangitis is associated with any two of the following conditions:

1. Abnormal WBC count ($> 12,000/\text{mm}^3$, $< 4,000/\text{mm}^3$)
2. High fever (≥ 39 °C)
3. Age (≥ 75 years old)
4. Hyperbilirubinemia (total bilirubin ≥ 5 mg/dL)
5. Hypoalbuminemia ($< \text{STD} \times 0.7$)

Grade I (mild) acute cholangitis

“Grade I” acute cholangitis does not meet the criteria of “Grade III (severe)” or “Grade II (moderate)” acute cholangitis at initial diagnosis.

Notes

Early diagnosis, early biliary drainage and/or treatment for etiology, and antimicrobial administration are fundamental treatments for acute cholangitis classified not only as Grade III (severe) and Grade II (moderate) but also Grade I (mild).

Therefore, it is recommended that patients with acute cholangitis who do not respond to the initial medical treatment (general supportive care and antimicrobial therapy) undergo early biliary drainage or treatment for etiology (see flowchart).

FIGURE 5 TG13 SEVERITY GRADING FOR CHOLANGITIS**Management (Figure6)**

- a. Grade I (mild) : Initial medical treatment โดย antimicrobial therapy มักจะเพียงพอ biliary drainage มักไม่จำเป็น แต่อย่างไรก็ตามต้องเฝ้าระวังในกลุ่มที่ non-responder ต่อ initial medical treatment ส่วนการทำ Definite treatment เพื่อรักษาสาเหตุของ biliary obstruction ให้ทำหลังจากผู้ป่วย stable ใน admission นั้น เช่น ERCP remove CBD stone ฯลฯ
- b. Grade II (moderate) : Initial medical treatment ร่วมกับ Early biliary drainage (Endoscopic, PTBD or operative drainage with T-tube) ส่วนการทำ Definite treatment แนะนำให้ทำหลังจากผู้ป่วย stable (แต่ในความเห็นส่วนตัว ผู้เขียนคิดว่าถ้า Definite นั้นทำไม่ได้ไม่ยาก และผู้ป่วย stable พอ ก็น่าจะทำ biliary drainage พร้อมกับ definite treatment ในครั้งเดียวกันได้ เช่น ERCP remove stone or CBDE with SBD stone removal with T-tube ฯลฯ) มีข้อมูลเพิ่มเติมของ Timing ในการทำ endoscopic biliary drainage โดยพบว่าถ้าทำ Delayed (> 72 hr after administration) และเป็น unsuccessful ERCP ด้วยจะทำให้เกิด worse outcome ได้
- c. Grade III (severe) : แนะนำให้ทำ Initial medical treatment ร่วมกับ organ support (เช่น Ventilatory/circulatory management ฯลฯ) และ urgent biliary drainage ส่วนการทำ Definite treatment แนะนำให้ทำหลังจากผู้ป่วยหายจากภาวะ organ dysfunction แล้ว

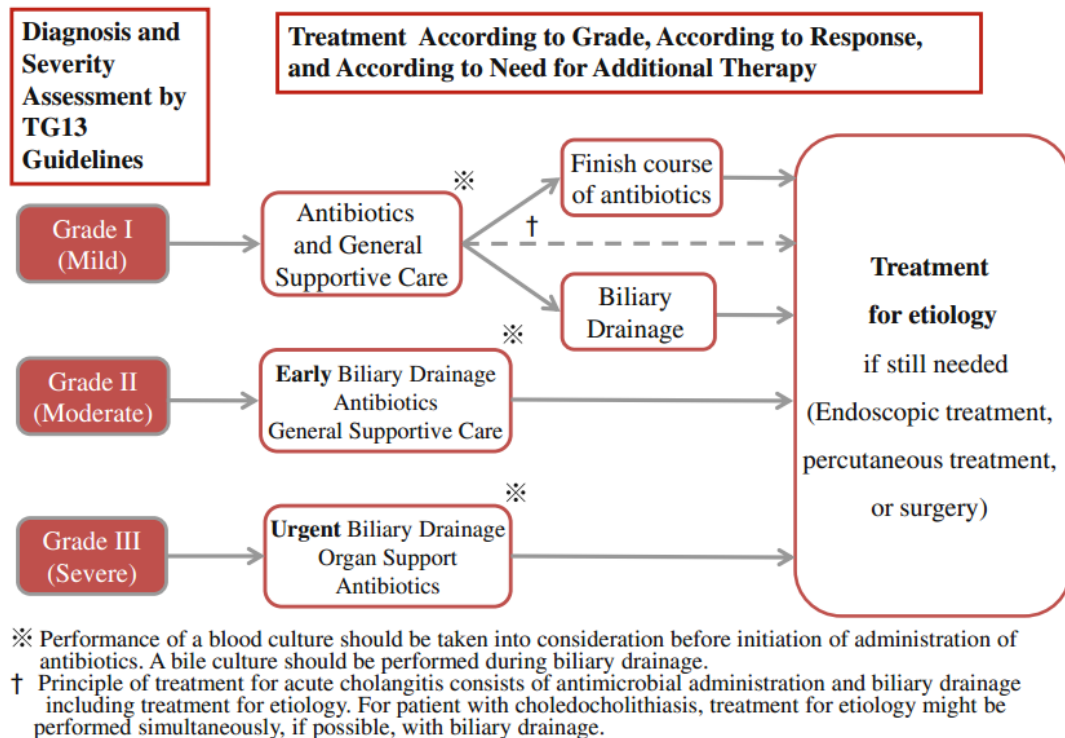


FIGURE 6 FLOWCHART MANAGEMENT FOR CHOLANGITIS

ทาง TG13 ได้ออก management bundle (Figure7) สรุปการรักษาของ cholangitis ไว้ด้วย ดังนี้

1. When acute cholangitis is suspected, diagnostic assessment is made using TG13 diagnostic criteria every 6–12 h
2. Abdominal X-ray (KUB) and abdominal US are carried out, followed by CT scan, MRI, MRCP and HIDA scan
3. Severity is repeatedly assessed using severity assessment criteria; at diagnosis, within 24 h after diagnosis, and during the time zone of 24–48 h
4. As soon as a diagnosis has been made, the initial treatment is provided. The treatment is as follows: sufficient fluids replacement, electrolyte compensation, and intravenous administration of analgesics and full dose of antimicrobial agents are provided
5. For patients with Grade I (mild), when no response to the initial treatment is observed within 24 h, biliary tract drainage is carried out immediately
6. For patients with Grade II (moderate), biliary tract drainage is immediately performed along with the initial treatment. If early drainage cannot be performed due to the lack of facilities or skilled personnel, transfer of the patient is considered
7. For patients with Grade III (severe), urgent biliary tract drainage is performed along with the initial treatment and general supportive care. If urgent drainage cannot be performed due to the lack of facilities or skilled personnel, transfer of the patient is considered
8. For patient with Grade III (severe), organ supports (noninvasive/invasive positive pressure ventilation, use of vasopressors and antimicrobial agents, etc.) are immediately performed
9. Blood culture and/or bile culture is performed for Grade II (moderate) and III (severe) patients
10. Treatment for etiology of acute cholangitis with endoscopic, percutaneous, or operative intervention is considered once acute illness has resolved. Cholecystectomy should be performed for cholecystolithiasis after acute cholangitis has resolved

KUB kidney–ureter–bladder, US ultrasonography, CT computed tomography, MRI magnetic resonance imaging, MRCP magnetic resonance cholangiopancreatography, HIDA hepatobiliary iminodiacetic acid

FIGURE 7 MANAGEMENT BUNDLE OF ACUTE CHOLANGITIS

Biliary drainage

แบ่งได้เป็น 3 วิธี 1) Surgical 2)PTCD(Percutaneous trashepatic cholangial drainage (ที่ราฆ่าใช้คำว่า PTBD)) 3) Endoscopic โดยSurgical biliary drainage เป็นวิธีที่มี mortality สูงที่สุด

First choice for therapy cholangitis คือ endoscopic drainage เพราะ less invasiveที่สุด สามารถทำได้2วิธี 1) ENBD (Endoscopic naso-biliary drainage) 2) EBS (Endoscopic biliary stenting) ซึ่งจากการเปรียบเทียบแล้วไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของ outcome, complication การพิจารณาว่าจะทำวิธีไหนขึ้นอยู่กับ Endoscopist แต่การทำ ENBD ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่ poor compliance (เช่น คนที่มีโอกาสจะดึง ET tube) หรือ ผู้ป่วยที่มี nasal cavity deformity

การทำ EST (Endoscopic sphincterotomy) มีข้อดีคือ 1) สามารถทำ biliary drainage และ clear bile duct stone ได้หมดภายในการทำ ERCP ครั้งเดียว แต่ต้องระวังการทำ EST ในผู้ป่วยที่มี coagulopathy เพราะอาจทำให้เกิด hemorrhage (ใน grade III ควรทำเฉพาะ biliary drainageอย่างเดียว ไม่ควรทำ EST)

การทำ EPBD (Endoscopic papillary balloon dilatation) มักใช้ในกรณีที่ต้องการ remove small CBD stone โดยไม่ต้องการทำ EST เพราะผู้ป่วยมี coagulopathy แต่ไม่ควรทำ EPBD ในผู้ป่วยที่มีbiliary pancreatitis เพราะการทำ EPBDมีโอกาสเพิ่ม risk ของ pancreatitis

Second choice for therapy cholangitis คือ PTCD or PTBD จะเลือกใช้วิธีนี้เมื่อ 1) ผู้ป่วยไม่สามารถทำ Endoscopic drainageได้ เช่น มี GI tract obstruct จนไม่สามารถ access ampullar (Gastric outlet obstruction, duodenal obstruction) หรือคนไข้มี altered anatomy จนการทำendoscope ทำได้ยาก หรือทำไม่ได้ (post Whipple's resection or R-E-Y anastmosis) 2) ไม่มี pancreatobiliary endoscopist ในสถาบันนั้น

Surgical drainage : ปัจจุบันมีที่ใช้ surgical drainage น้อยมาก เพราะมี Endoscopic or PTCD เข้ามาแทนที่ อย่างไรก็ตามใน case periampullary CA ที่เป็น unresectable และมี cholangitis อาจจะทำ HJ bypass ได้ในผู้ป่วยที่ stable สำหรับผู้ป่วย critically ill ที่มี cholangitis จาก CBD stone และจำเป็นต้องทำ surgical biliary drainage แนะนำให้ทำ T-tube placement โดยที่ยังไม่จำเป็นต้อง complete remove CBD stone (ความเห็นส่วนตัวของผู้เขียน ในการวาง T-tube ต้องให้แน่ใจว่าไม่มี CBD stone อยู่ proximal ต่อ T-tube ที่วาง และ T-tube อยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม โดยต้องตรวจสอบจากการทำcholangiogram มิฉะนั้นจะกลายเป็น inadequate biliary drainage)

สำหรับTiming ในการทำcholecystectomy หลังจาก ทำ ERCP remove CBD stone (ในกรณีที่ไม่มี cholecystitis)นั้นยังไม่มีข้อมูลเพียงพอ แต่มีแนวโน้ม แนะนำให้ทำภายใน admission เดียวกัน ส่วนจะทำใน settingเดียวกัน หรือ จะเว้นช่วงห่าง 1-2 วันนั้น แล้วแต่ ศัลยแพทย์ โดยข้อดีของการทำ ERCP with CBD stone removal ร่วมกับ LC ใน admissionเดียวกันนั้น คือ shorter hospital stay โดยที่ complication ได้ได้เพิ่มขึ้น

ACUTE CHOLECYSTITIS

Pathophysiology : เกิดจาก obstruction of GB ที่ cystic duct (90-95% ของการเกิด cholecystitis) โดย GS และทำให้ pressure ใน GB เพิ่มขึ้น แต่ปัจจัยที่จะเป็นตัว Determine progression ของ acute cholecystitis คือ 1) degree of obstruction 2) duration of obstruction ถ้าเป็น partial obstruction และ short duration of obstruction ผู้ป่วยก็จะมีอาการแค่ biliary colic แต่ถ้าเป็น complete obstruction และ long duration ผู้ป่วยก็จะ develop acute cholecystitis

Pathological classification

1. Edematous cholecystitis (1st stage, 2-4 days) : GB จะเริ่ม edematous จาก interstitial fluid ร่วมกับ dilated capillary and lymphatics
2. Necrotizing cholecystitis (2nd stage, 3-5 days) : จะเริ่มเกิด hemorrhage and necrosis ของ GB wall เนื่องจาก intra-gallbladder pressure เพิ่มขึ้นทำให้ blood flow obstructed มี thrombosis และ occlusionเกิดขึ้น
3. Suppurative cholecystitis (3rd stage, 7-10 days) : เป็นภาวะที่มี WBC เข้าไปใน GB wall และมี fibrous proliferation เกิดขึ้น
4. Chronic cholecystitis : เกิดจากการมี repeated mild cholecystitis หรือ อาจเกิดจาก chronic irritation from large GS จนเกิด mucosal atrophy , GB wall fibrosis (acute on top chronic หมายถึง acute infection ที่เกิดขึ้นใน chronic cholecystitis)

GB disease in AIDS :

1. Cholangiopathy : ผู้ป่วยมักมาด้วย RUQ pain มี ALP สูง ลักษณะ imaging จะพบ stenosis and dilatation of intra or extra-hepatic bile duct (Occasionally beading)

2. Acute acalculous cholecystitis : อาการเหมือน acute calculous cholecystitis แต่ไม่พบ GS สาเหตุเกิดจาก CMV or cryptosporidium infection

Diagnosis

Murphy's sign : sensitivity 50-65% and 79-96% specificity for acute cholecystitis

Diagnostic criteria (Figure8)

A. Local signs of inflammation etc.
(1) Murphy's sign, (2) RUQ mass/pain/tenderness

B. Systemic signs of inflammation etc.
(1) Fever, (2) elevated CRP, (3) elevated WBC count

C. Imaging findings
Imaging findings characteristic of acute cholecystitis

Suspected diagnosis: One item in A + one item in B

Definite diagnosis: One item in A + one item in B + C

Acute hepatitis, other acute abdominal diseases, and chronic cholecystitis should be excluded

RUQ right upper abdominal quadrant, *CRP* C-reactive protein, *WBC* white blood cell

FIGURE 8 TG13 DIAGNOSTIC CRITERIA FOR CHOLECYSTITIS

Diagnostic criteriaที่ใหม่ใน TG13 มี sensitivity 91.2% and specificity 96.9% แต่ก็ยังมีรายงานว่า ผู้ป่วยที่ไม่มีทั้ง fever และ elevated WBC เป็น gangrenous cholecystitis 16% และเป็น non-gangrenous cholecystitis ได้ถึง 28% (Elevated WBC คือ มี WBC >10,000 mm³/dL, elevated CRP คือ > 3 mg/dL)

US แนะนำให้ทำทุกเคสที่สงสัย biliary infection เพราะ non-invasive ทำได้ใจ แม้จะไม่ใช่ radiologist ก็ตาม โดย US สามารถช่วยมรการวินิจฉัย acute cholecystitis ได้ดีโดย มี sensitivity 50-88% and specificity 80-88%

US finding ที่บ่งบอกว่ามี acute cholecystitis คือ 1) Thickening wall of GB ($\geq 5\text{mm}$ (TG07 ใช้คำว่า $>4\text{mm}$)) 2) pericholecystic fluid 3) ultrasonographic Murphy's sign positive โดยควรจะพบพร้อมกันทั้ง 3 ข้อ อย่างไรก็ตาม อาจจะไม่พบลักษณะทั้ง 3 ข้อพร้อมกัน ซึ่งยังไม่มียข้อมูลเพียงพอที่จะบอกว่า individual finding แต่ละอันมี sensitivity หรือ specificity เท่าไหร่ (Sonographic Murphy's sign มีความน่าเชื่อถือได้ดี โดยมี Sensitivity and specificity 90%) นอกจากนี้อาจยังพบ sign อื่นๆได้ เช่น GB enlarge, GS, debris echo, gas in GB, sonolucent layer (hypoechoic layer or low-echo zone) TG13 ได้กล่าวถึง sign sonolucent นั้นมี sensitivity 62% และ specificity 100% ในการวินิจฉัย acute cholecystitis

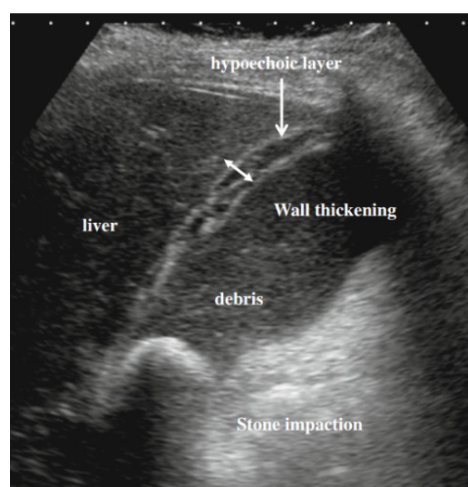


FIGURE 9 SONOLUCENT LAYER FROM US

CT scan จะพบลักษณะได้ดังนี้ : GB distension(พบได้41%), GB wall thickening (พบได้59%), pericholecystic fat density(พบได้52%), pericholecystic fluid collection(พบได้31%), subserosal edema(พบได้31%), high attenuation GB bile(พบได้24%) ใน mild acute cholecystitis อาจจะพบเพียงแค่ GB distention without wall thickening แต่ GB size มีความแตกต่างกันในแต่ละคน แต่ละเชื้อชาติ การบอกว่า GB distention โดยดูจาก size จึงทำได้ไม่แม่นยำ (ในTG07 ใ้บอกว่า GB distension คือ size >8*4cm) แต่การดูลักษณะ transient focal enhancement จะได้ประโยชน์มากกว่าในเคส mild acute cholecystitis เพราะมี sensitivity ที่ดีกว่า

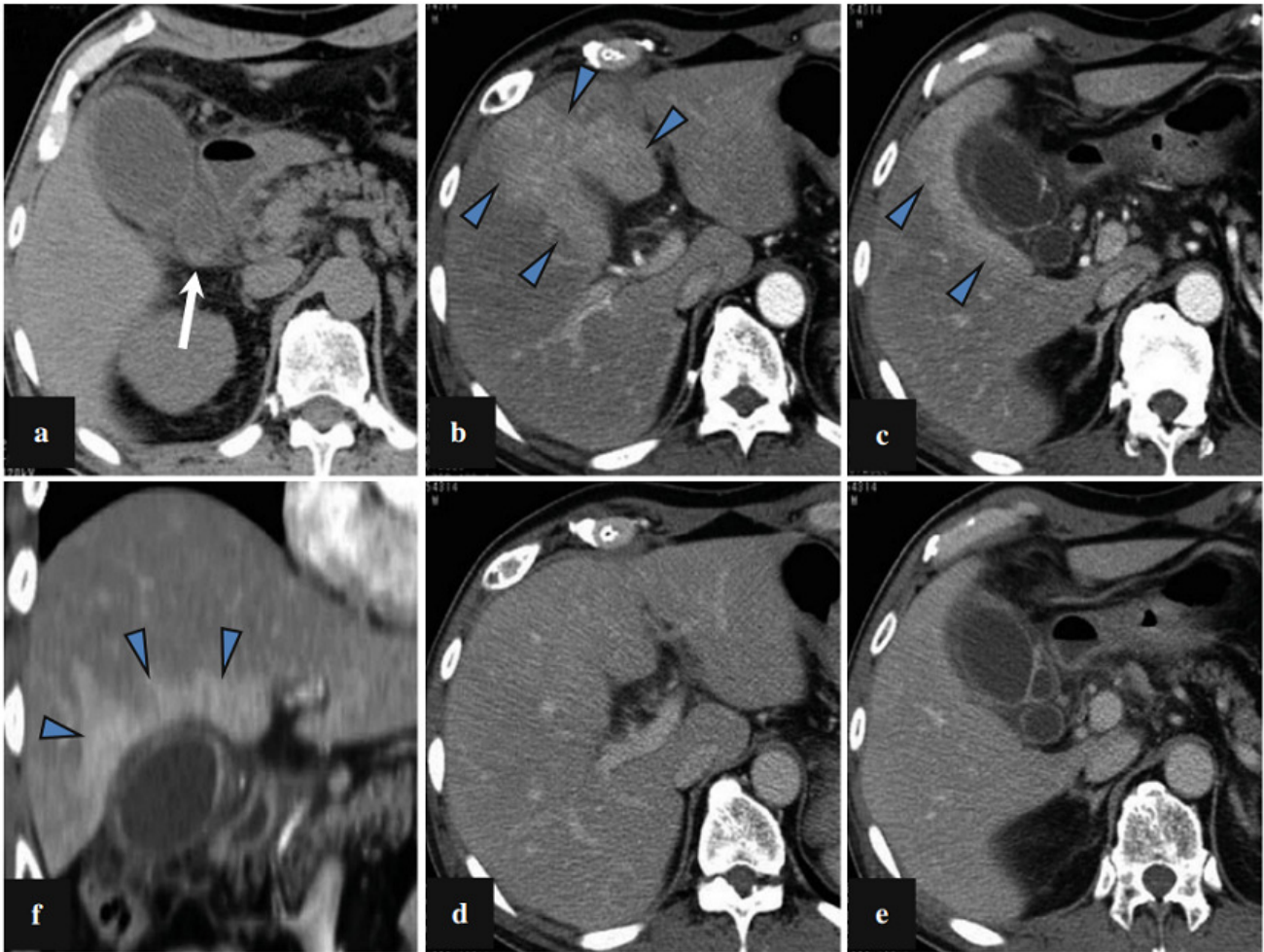


FIGURE 10 TRANSIENT FOCAL ENHANCEMENT OF GB BED IN ARTERIAL PHASES AND DISAPPEARANCE IN VENOUS OR EQUILIBRIUM PHASE (หัวลูกศรสามเหลี่ยม)

Grading (Figure 11)

- Grade III (severe) : คือ acute cholecystitis ที่มี organ dysfunction
- Grade II (moderate) : คือ acute cholecystitis ที่ associated with increased operative difficulty in cholecystectomy
- Grade I (mild) : คือ acute cholecystitis ที่ไม่มี organ dysfunction และเป็น mild disease in GB ซึ่งสามารถทำ cholecystectomy ได้ไม่ยาก (grade I ก็คือ acute cholecystitis ที่ไม่เข้ากับ grade II และ grade III นั้นเอง)

Grade III (severe) acute cholecystitis

Associated with dysfunction of any one of the following organs/systems:

- | | |
|-------------------------------|---|
| 1. Cardiovascular dysfunction | Hypotension requiring treatment with dopamine ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per min, or any dose of norepinephrine |
| 2. Neurological dysfunction | Decreased level of consciousness |
| 3. Respiratory dysfunction | $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 300 |
| 4. Renal dysfunction | Oliguria, creatinine > 2.0 mg/dl |
| 5. Hepatic dysfunction | PT-INR > 1.5 |
| 6. Hematological dysfunction | Platelet count $< 100,000/\text{mm}^3$ |

Grade II (moderate) acute cholecystitis

Associated with any one of the following conditions:

1. Elevated white blood cell count ($> 18,000/\text{mm}^3$)
2. Palpable tender mass in the right upper abdominal quadrant
3. Duration of complaints > 72 h
4. Marked local inflammation (gangrenous cholecystitis, pericholecystic abscess, hepatic abscess, biliary peritonitis, emphysematous cholecystitis)

Grade I (mild) acute cholecystitis

Does not meet the criteria of "Grade III" or "Grade II" acute cholecystitis. Grade I can also be defined as acute cholecystitis in a healthy patient with no organ dysfunction and mild inflammatory changes in the gallbladder, making cholecystectomy a safe and low-risk operative procedure

FIGURE 11 TG13 SEVERITY GRADING FOR CHOLECYSTITIS**Management** (Figure 12)

1. Grade I (mild) : Early LC ยังเป็น first-line therapy ในผู้ป่วยที่มี Surgical risk อาจจะ ให้ antimicrobial ร่วมกับ observation without cholecystectomy
2. Grade II (moderate) : ใน grade II นี้มันก็ associate กับ severe local inflammation การทำ early LC นั้นมักทำยาก ถ้าคล้ยแพทย์ไม่มีประสบการณ์ ดังนั้น first-line treatment จึงแนะนำให้ให้ antimicrobial และทำ elective LC สำหรับรายที่เป็น non-responder ต่อ antimicrobial แนะนำให้ทำ early GB drainage ส่วน early LC อาจทำได้ในคล้ยแพทย์ที่มีประสบการณ์ และ acute cholecystitis grade II ที่มี serious local complication เช่น biliary peritonitis, pericholecystic abscess, GB torsion, emphysematous cholecystitis, gangrenous cholecystitis, purulent cholecystitis นั้นแนะนำให้ทำ Urgent cholecystectomy
3. Grade III (severe) : แนะนำให้ทำ Initial medical treatment ร่วมกับ organ support (เช่น Ventilatory/circulatory management ฯลฯ) และ urgent GB drainage และ ทำ delayed/Elective LC ในอีก 6wk -3mo

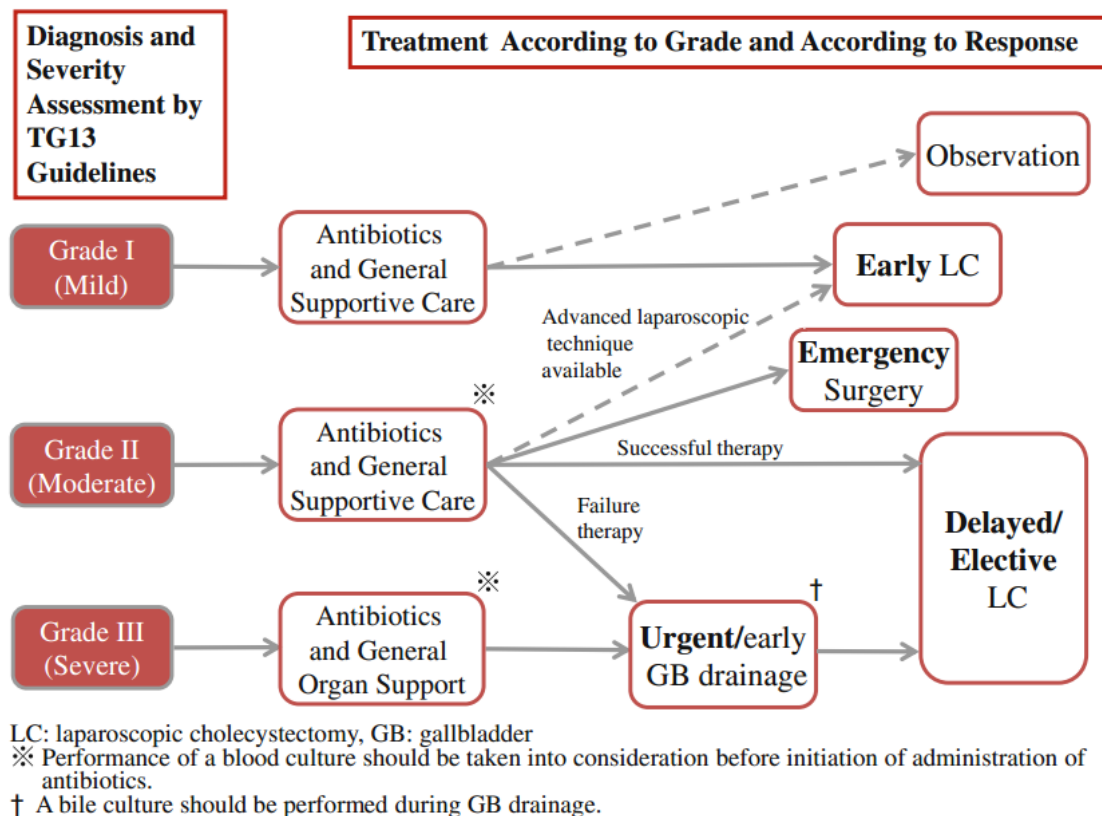


FIGURE 12 FLOWCHART MANAGEMENT OF CHOLECYSTITIS

ทาง TG 13 ได้ออก management bundle (Figure 13)สรุปการรักษาของ cholecystitis ไว้ด้วย ดังนี้

1. When acute cholecystitis is suspected, diagnostic assessment is made using TG13 diagnostic criteria every 6–12 h
2. Abdominal US is carried out, followed by HIDA scan and CT scan if needed to make the diagnosis
3. Severity is repeatedly assessed using severity assessment criteria; at diagnosis, within 24 h after diagnosis, and during the time zone of 24–48 h
4. Take that cholecystectomy is performed into consideration, as soon as a diagnosis has been made, the initial treatment takes place involving the replacement of sufficient fluid after fasting, electrolyte compensation, intravenous injection of analgesics and full dose antimicrobial agents
5. For patients with Grade I (mild), cholecystectomy at an early stage within 72 h of onset of symptoms is recommended
6. If conservative treatment patients with Grade I (mild) is selected and no response to the initial treatment is observed within 24 h, reconsider early cholecystectomy if still within 72 h of onset of symptoms or biliary tract drainage
7. For patients with Grade II (moderate), perform immediate biliary drainage or drainage if no early improvement (or cholecystectomy in experienced centers) along with the initial treatment
8. For patients with Grade II (moderate) and III (severe) at high surgical risk, biliary drainage is immediately carried out
9. Blood culture and/or bile culture is performed for Grade II (moderate) and III (severe) patients
10. Among patients with Grade II (moderate), for those with serious local complications including biliary peritonitis, pericholecystic abscess, liver abscess or for those with gallbladder torsion, emphysematous cholecystitis, gangrenous cholecystitis, and purulent cholecystitis, emergency surgery is conducted (open or laparoscopic depending on experience) along with the general supportive care of the patient. If surgery cannot be performed due to the lack of facilities or skilled personnel, transfer of the patient is considered
11. For patients with Grade III (severe) with jaundice and those in poor general conditions, emergency gallbladder drainage is considered with initial therapy with antibiotics and general support measures. For patients who are found to have gallbladder stones during biliary drainage, cholecystectomy is performed at after 3 month interval after the patient's general conditions are improved

US ultrasonography, CT computed tomography, HIDA hepatobiliary iminodiacetic acid

FIGURE 13 MANAGEMENT BUNDLE OF ACUTE CHOLECYSTITIS

Surgical

ใน urgent cholecystectomy นั้นแนะนำให้ทำ ภายใน 72-96 hr นับตั้งแต่ผู้ป่วยมีอาการเพราะมีข้อดีตรงที่ reduce hospital stay และ ทำให้ผู้ป่วยหายจากอาการปวดท้องได้ทันที โดยให้เลือก laparoscopic ก่อน open technique แต่ไม่ควรลังเลที่จะ convert to open ในกรณีที่ไม่สามารถทำ laparoscopic ต่อได้แล้ว (ไม่มีการกล่าวถึง การทำ cholecystectomy ในช่วง subacute (>96 hr ไปแล้ว))

ในกรณีที่ผู้ป่วยทำ PTGBD (Percutaneous GB drainage) ไปแล้ว ถ้าผู้ป่วยพร้อมที่จะทำ LC ภายใน 72-96hr หลังจากมีอาการ ก็ให้ทำ LC ได้ แต่ถ้า > 96hr ไปแล้วยังไม่มีข้อมูล (โดยส่วนตัว ผู้เขียนจะทำ Delayed LC โดยรออีก 6-8wk)

Gallbladder drainage

แนะนำให้ทำเมื่อผู้ป่วยเป็น acute cholecystitis ที่ 1) grade II ที่ไม่ respond ต่อ conservative treatment และ unfit for surgery 2) grade III ทุกราย ได้มีการศึกษาปัจจัยที่ น่าจะมี fail conservative treatment ดังนี้ 1) Age > 70 2) DM 3) tachycardia 4) distended GB at admission 5) WBC > 15,000

1. Percutaneous
 - a. PTGBD (Percutaneous transhepatic gallbladder drainage) ใช้ เป็น standard treatment ของ GB drainage แต่มีข้อเสียคือ 1) ต้องคา drain ไว้จนมีการ form fistula tract ก่อน 2) มีโอกาสเกิด dislocation ของ drain 3) patient discomfort ซึ่งเป็นสาเหตุของ self-decannulation
 - b. PTGBA (Percutaneous transhepatic gallbladder aspiration) เป็นการ aspiration เฉยๆ โดยไม่มีการวาง drain มี RCT ศึกษาพบว่า effectiveness สู่ PTGBD ไม่ได้
2. Endoscopic
 - a. ENGBD (Endoscopic naso-biliary gallbladder drainage) ใช้ในกรณีที่ไม่สามารถทำ percutaneous drainage ได้ แต่ทำได้ยากและต้องใช้ Endoscopist ที่มีความสามารถ ปัจจุบัน ยังไม่เป็น standard treatment
 - b. EGBS (Endoscopic GB stenting) ปัจจุบันยังไม่เป็น standard treatment เช่นกัน

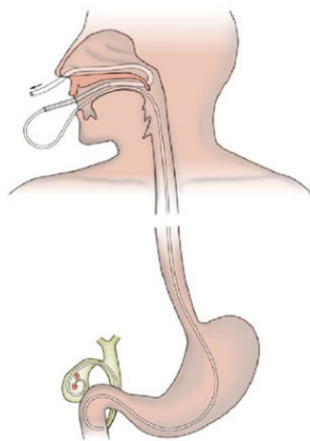


FIGURE 14 EGBS



FIGURE 15 ENGBD

ANTIMICROBIAL THERAPY IN BILIARY TRACT INFECTION

ใน TG13 ได้มีการupdate antimicrobial ให้เหมาะสมกับ severity grading โดยเมื่อดู background ของ Bacteria ที่เพาะเชื้อได้จาก bile และ blood ใน ผู้ป่วยที่มี biliary tract infection จะได้ผลดังตาราง Figure16

Isolated microorganisms from bile cultures	Proportions of isolated organisms (%)	Isolated microorganisms from blood cultures	Proportions of isolates (%)	
			Community-acquired infections ^a	Healthcare-associated infections ^b
Gram-negative organisms		Gram-negative organisms		
<i>Escherichia coli</i>	31–44	<i>Escherichia coli</i>	35–62	23
<i>Klebsiella</i> spp.	9–20	<i>Klebsiella</i> spp.	12–28	16
<i>Pseudomonas</i> spp.	0.5–19	<i>Pseudomonas</i> spp.	4–14	17
<i>Enterobacter</i> spp.	5–9	<i>Enterobacter</i> spp.	2–7	7
<i>Acinetobacter</i> spp.	–	<i>Acinetobacter</i> spp.	3	7
<i>Citrobacter</i> spp.	–	<i>Citrobacter</i> spp.	2–6	5
Gram-positive organisms		Gram-positive organisms		
<i>Enterococcus</i> spp.	3–34	<i>Enterococcus</i> spp.	10–23	20
<i>Streptococcus</i> spp.	2–10	<i>Streptococcus</i> spp.	6–9	5
<i>Staphylococcus</i> spp.	0 ^a	<i>Staphylococcus</i> spp.	2	4
Anaerobes	4–20	Anaerobes	1	2
Others	–	Others	17	11

FIGURE 16 COMMON MICROORGANISMS ISOLATED FROM BILE CULTURES AND BLOOD CULTURE AMONG BILIARY TRACT INFECTION

โอกาสที่ positive bile C/S ใน cholangitis อยู่ที่ 59-93% ส่วนใน cholecystitis นั้นอยู่ที่ 29-54% และ positive blood C/S ใน cholangitis อยู่ที่ 21-73% ส่วน cholecystitis อยู่ที่ 7.7-15.8% อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานที่บ่งบอกว่าการทำ routine blood C/S ใน biliary tract infection จะได้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย ดังนั้น TG13 จึงแนะนำว่าสามารถส่ง bile C/S และ blood C/S ใน biliary tract infection ได้ (แม้ว่ายังไม่มี evidence ยืนยันว่าจะได้ประโยชน์ หรือเปลี่ยนแปลงการรักษา) แต่ไม่แนะนำให้ทำ routine blood และ bile C/S ใน grade I acute cholecystitis (เพราะโอกาส positive blood และ bile C/S น้อยแล้ว ไม่ได้เปลี่ยน management ในการรักษา) และ แนะนำให้ส่ง bile + tissue C/S ใน perforation, emphysematous, necrosis cholecystitis ในขณะที่ทำ cholecystectomy

Recommendation ของยาที่จะให้ ทางTG13ได้สรุปดัง Figure 17 โดยแบ่งตาม severity grading และ community acquired หรือ healthcare-associated โดยผู้เขียนจะขอสรุปประเด็นที่สำคัญไว้ดังนี้

- ให้ empirical treatment ตาม recommendation (Figure17) แล้ว de-escalation (step down) antimicrobials ตามผล C/S ที่กลับมา
- Anaerobic therapy แนะนำให้ในผู้ป่วยที่มีการทำ biliary-enteric bypass
- Grade III community-acquired biliary tract infection แนะนำให้ cover *Pseudomonas* ด้วย (พบได้ประมาณ 20%) และ cover *Enterococcus* spp. (โดยการให้ Vancomycin เพื่อ cover *Enterococcus* spp.) และรอจนกว่าผล C/S จะกลับมา

- Cefoxitin ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้รักษาแล้ว เพราะพบว่ามี *Bacteroides spp.* ที่ดื้อยาเยอะขึ้น
- Fluoroquinolone แนะนำให้ใช้เมื่อมีผล C/S ยืนยันว่าเชื่อนั้นไม่มีดื้อยา Fluoroquinolone (เพราะพบเชื้อที่ดื้อต่อ Fluoroquinolone เยอะขึ้น) หรือให้ในกลุ่มคนไข้ที่แพ้ยากลุ่ม B-lactam
- สำหรับกลุ่ม healthcare-associated (ผู้ป่วยที่เข้าๆออกๆ รพ.อยู่ประจำ หรือ ใช้ antimicrobial อยู่ประจำ ฯลฯ) นั้นต้องให้ยาที่ครอบคลุมเชื้อ *Pseudomonas* และ ESBL-producing
- จำเป็นต้องเลือก antimicrobial ที่เข้าสู่ทางเดินน้ำดี ได้ดีหรือไม่? : ปัจจุบันยังไม่หลักฐานที่แน่ชัดของประโยชน์ที่จะได้รับจากยาที่ penetrating เข้าสู่ น้ำดี ได้ดี

ระยะเวลาของการให้ antimicrobial สำหรับรักษา biliary tract infection ทาง TG13 ได้สรุปไว้ดัง Figure17

Severity	Community-acquired biliary infections			Healthcare-associated biliary infections
	Grade I	Grade II	Grade III	
Diagnosis	Cholecystitis	Cholangitis	Cholangitis and cholecystitis	Cholangitis and cholecystitis
Duration of therapy	Antimicrobial therapy can be discontinued within 24 h after cholecystectomy is performed	Once source of infection is controlled, duration of 4–7 days is recommended If bacteremia with Gram-positive cocci such as <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> is present, minimum duration of 2 weeks is recommended		If bacteremia with Gram-positive cocci such as <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> is present, minimum duration of 2 weeks is recommended
Specific conditions for extended therapy	If perforation, emphysematous changes, and necrosis of gallbladder are noted during cholecystectomy, duration of 4–7 days is recommended	If residual stones or obstruction of the bile tract are present, treatment should be continued until these anatomical problems are resolved		

- ในทางปฏิบัติ ถ้าH/C ขึ้น gram negative ผู้เขียนแนะนำให้ให้ Antimicrobial IV จนครบ 14วัน

FIGURE 17 RECOMENDED DURATION OF ANTIMICROBIAL TREATMENT

- ถ้าผล C/S ขึ้นเป็น gram-positive bacteria เช่น *Enterococcus spp.* or *Streptococcus spp.* แนะนำให้ให้ยาต่อจนครบ 2 wk เพราะมีโอกาสที่เชื่อนั้นจะทำให้เกิด Infective endocarditisได้
- สามารถเปลี่ยนยาเป็น oral formได้ถ้าผู้ป่วยสามารถกินยาได้ ขึ้นอยู่กับ susceptibility pattern ของ bacterial นั้น (Figure19)

Antimicrobial class	Antimicrobial agents
Penicillins	Amoxicillin/clavulanic acid
Cephalosporins	Cephalexin ± metronidazole ^a
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin or levofloxacin ± metronidazole ^a Moxifloxacin

^a Anti-anaerobic therapy, including use of metronidazole, tinidazole, or clindamycin, is warranted if a biliary-enteric anastomosis is present

FIGURE 18 ORAL ANTIMICROBIAL AGENTS FOR BILIARY INFECTION

Severity	Community-acquired biliary infections			Healthcare-associated biliary infections ^e
	Grade I	Grade II	Grade III ^e	
	Cholangitis	Cholecystitis	Cholangitis and cholecystitis	
Antimicrobial agents	Cholangitis	Cholecystitis	Cholangitis and cholecystitis	Healthcare-associated cholangitis and cholecystitis
Penicillin-based therapy	Ampicillin/subbactam ^b is not recommended without an aminoglycoside	Ampicillin/subbactam ^b is not recommended without an aminoglycoside	Piperacillin/azobactam	Piperacillin/azobactam
Cephalosporin-based therapy	Cefazolin ^a , or cefotiam ^a , or cefuroxime ^a , or ceftriaxone, or cefotaxime ± metronidazole ^d	Cefazolin ^a , or cefotiam ^a , or cefuroxime ^a , or ceftriaxone, or cefotaxime ± metronidazole ^d	Ceftriaxone, or cefotaxime, or cefepime, or ceftazoprim, or ceftazidime ± metronidazole ^d	Cefepime, or ceftazidime, or ceftazoprim ± metronidazole ^d
Carbapenem-based therapy	Cefmetazole ^a Cefoxitin, ^a Flomoxef, ^a Cefoperazone/ subbactam	Cefmetazole ^a Cefoxitin, ^a Flomoxef, ^a Cefoperazone/ subbactam	Cefoperazone/subbactam	Imipenem/cilastatin, meropenem, doripenem, ertapenem
Monobactam-based therapy	-	-	Ertapenem	Imipenem/cilastatin, meropenem, doripenem, ertapenem
Fluoroquinolone-based therapy ^e	Ciprofloxacin, or levofloxacin, or pazufloxacin ± metronidazole ^d	Ciprofloxacin, or levofloxacin, or pazufloxacin ± metronidazole ^d	Ciprofloxacin, or levofloxacin, or pazufloxacin ± metronidazole ^e	Aztreonam ± metronidazole ^d
	Moxifloxacin	Moxifloxacin	Moxifloxacin	

^a Local antimicrobial susceptibility patterns (antibiogram) should be considered for use

^b Ampicillin/subbactam has little activity left against *Escherichia coli*. It is removed from the North American guidelines [6]

^c Fluoroquinolone use is recommended if the susceptibility of cultured isolates is known or for patients with β-lactam allergies. Many extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing Gram-negative isolates are fluoroquinolone-resistant

^d Anti-anaerobic therapy, including use of metronidazole, tinidazole, or clindamycin, is warranted if a biliary-enteric anastomosis is present. The carbapenems, piperacillin/azobactam, ampicillin/subbactam, cefmetazole, cefoxitin, flomoxef, and cefoperazone/subbactam have sufficient anti-anaerobic activity for this situation

^e Vancomycin is recommended to cover *Enterococcus* spp. for grade III community-acquired acute cholangitis and cholecystitis, and healthcare-associated acute biliary infections. Linezolid or daptomycin is recommended if vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) is known to be colonizing the patient, if previous treatment included vancomycin, and/or if the organism is common in the community

FIGURE 19 ANTIMICROBIAL RECOMMENDATION IN BILIARY TRACT INFECTION

Prophylaxis antimicrobial

- แนะนำให้ให้ prophylaxis antimicrobial ก่อนทำ ERCP เพื่อป้องกัน IE ดังFigure 20 ให้ใช้ Vancomycin ในผู้ป่วยที่แพ้ B-lactam
- ไม่มีข้อมูลว่าได้ประโยชน์ในการให้ antimicrobial เพื่อ prophylaxis cholangitis or bacteremia ในผู้ป่วยที่มี biliary tract obstruction

Antimicrobial class	Antimicrobial agents
Cephalosporins	Cefazolin
	Cefoxitin
	Cefmetazole
	Flomoxef
Penicillins	Piperacillin ^a
	Piperacillin/tazobactam ^a

^a Anti-pseudomonal agents

FIGURE 20 ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS AGENTS FOR ERCP

สุดท้ายทางผู้เขียนได้สรุป ตัวเลขข้อมูลทางสถิติที่น่าสนใจของ biliary tract infection ไว้ดังนี้

Asympatomatic GS → symptom or complication 1-3%/yr
Mortality rate of acute cholangitis : 2.7-10%
Mortality rate of acute cholecystitis : 1%
The recurrence cholecystitis after conservative Rx : 19-36%
The recurrence cholecystitis after PTGBD : 22-47%
The recurrence biliary event (CBDS, biliary colic, cholangitis) after ERCP with EST : 7-47%
The recurrence cholecystitis after ERCP with EST in GS in-situ : 5-22%

FIGURE 21 ตัวเลขข้อมูลทางสถิติที่น่าสนใจของ BILIARY TRACT INFECTION

ถ้าได้อ่านทั้งหมด (รวมถึงทุกคำพูด ทุกบรรทัด ในรูป Figure ต่างๆ) จะเห็นได้ว่า TG13 ไม่เหมาะที่จะเอาไปใช้ในทาง practical เท่าไรนัก โดยเฉพาะ Diagnostic criteria ที่จำได้ยาก และ การให้ antimicrobial ที่จำได้ยาก และผู้เขียนไม่แน่ใจว่าจะเหมาะสมกับประเทศไทยหรือไม่ เพราะแต่ละประเทศ pathogen นั้นต่างกัน และ อุบัติการณ์ที่เชื้อดื้อยากก็ต่างกัน แต่อย่างไรก็ดี TG13 ก็ยังทำให้เรามีแนวทางในการรักษาผู้ป่วย biliary tract infection โดยมีพื้นฐานมาจาก evidence based medicine ถ้าผู้อ่านยังไม่เข้าใจใน guideline ดังกล่าว ให้พยายามอ่านหลายๆ ครั้ง พร้อมทั้งพยายามคิดและทำความเข้าใจ จะทำให้สามารถถกผลึกความรู้ และนำไปใช้กับผู้ป่วยได้ไม่มากก็น้อย