

Janine Bergemann

Dr. med.

Auswirkungen einer Besiedlung der Gallengänge mit fungalen und bakteriellen Erregern bei Patienten nach einer Lebertransplantation

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Daniel Gotthardt

Während die Gallenflüssigkeit bei gesunden Menschen als steril gilt, lässt sich bei lebertransplantierten Patienten, ähnlich wie bei Patienten mit Gallensteinen oder malignen Obstruktionen, in 70% eine Besiedlung mit bakteriellen oder fungalen Erregern feststellen. Somit kann die Galle bei diesem Patientengut nicht weiter als sterile Umgebung angesehen werden. Der Keimnachweis in Gallengänge geht signifikant häufiger mit einem höheren Lebensalter und leicht erhöhten Cholestaseparameter AST, ALT, AP und γ -GT einher. Die typischen klinischen Symptome Fieber, Ikterus und Schmerzen im rechten Oberbauch sowie die Entzündungsparameter Leukozytenzahl/nl und CRP korrelieren nur begrenzt mit einem positiven Keimnachweis. Daher erweisen sich diese Risikofaktoren als nicht zuverlässig zur klinischen Diagnosefindung der Cholangitis oder sogar zur Eingrenzung des Erregerspektrums.

Es konnte eine signifikante Verkürzung der retransplantationsfreien Überlebenszeit von lebertransplantierten Patienten bei einer Besiedlung der Gallengänge mit *Candida species* und enterischen Bakterien nachgewiesen werden. Dies verdeutlicht die Gefahr von symptomlosen Gallengangsbesiedelungen.

Die zunehmende Verbreitung resistenter Bakterienstämme in unseren Kliniken birgt für transplantierte, immunsupprimierte Patienten die Gefahr letal verlaufender Infektionen und macht die antibiotische Therapie zur Herausforderung. Die prompte Diagnose und eine umgehende, adäquate antibiotische Therapie sind entscheidend für den Therapieerfolg. Jede Verzögerung führt zu einer erhöhten Mortalitätsrate. In Ermangelung von eindeutigen Therapieleitlinien für lebertransplantierte Patienten muss jeder empirische Einsatz von Antibiotika, auch im präoperativen und periinterventionellen Setting, sorgfältig abgewägt werden. Da das Vorkommen

von multiresistenten Bakterienstämmen durch regionale Prävalenz, Antibiotikaexposition und forcierte Keimselektion variiert, gilt es, die empirische Antibiotikatherapie gemäß dem Resistenzprofil der eigenen Institution durchzuführen und wirksame Maßnahmen zur Eindämmung nosokomialer Infektionen im Sinne von Hygienemaßnahmen zu ergreifen.

In Ermangelung prägnanter Risikofaktoren plädieren wir für die routinemäßige Entnahme und Kultur von Gallenproben aus ERCP-Untersuchungen. Unsere Arbeit konnte einen klaren Benefit dieser Maßnahme aufzeigen. Dies ermöglicht die Deeskalation auf eine antibiogramgerechte Therapie durch die Identifikation von Keimen und deren Sensibilitätsprofil. Therapieoptionen werden eingegrenzt, die Entwicklung weiterer Resistenzen minimiert und die empirische Therapie an das spezifische Erregerspektrum adaptiert. Durch eine adäquate, antibiogramgerechte Antibiotikatherapie ist eine signifikante Senkung der Mortalitätsrate bei Lebertransplantierten Patienten möglich. Gallenkulturen eignen sich bei einer höheren Sensibilität deutlich besser zur Identifikation des Keimspektrums als Blutkulturen. Das mikrobiologische Spektrum der Untersuchung ist weitestgehend kongruent, allerdings gelingt bei Cholangitispatienten mit fulminanten Verläufen ein Keimnachweis mittels Blutkulturen selten. Die Gallenprobe zeigt beim Lebertransplantierten in etwa 70% mindestens ein Pathogen. Die routinemäßige Entnahme von Gallenproben wird von gastroenterologischen Gesellschaften aufgrund des erhöhten zeitlichen, technischen und finanziellen Aufwands nicht generell empfohlen. In Anbetracht der immer komplexer werdenden Situation bezüglich des Einsatzes von Antibiotika empfehlen wir dennoch die routinemäßige Gallenprobenentnahme. Diese ermöglichen die Identifikation des typischen regionalen Resistenzprofils und die Optimierung der initialen Standardtherapie mit antibiotischen Substanzen. Dass wiederholte ERCP-Untersuchungen Anzahl und Spektrum der Mikroorganismen in den Gallengängen nicht verändern, führt zu einer uneingeschränkten Empfehlung dieser Maßnahme.

Der Nachweis von *Candida species* und enterischen Bakterien in der Galle führt zu einer signifikanten Verkürzung der retransplantationsfreien Überlebenszeit. Ob diese Infektionen selbst zu dieser signifikanten Verschlechterung des Outcomes führen oder ob sie Zeichen einer schon vorhandenen, chronischen Schädigung sind, sollte genauer untersucht werden. Weiterhin sollte der

Zusammenhang zwischen einem Keimnachweis in der Galle und Veränderungen in der biliären Lipidzusammensetzung untersucht werden. Eine veränderte Zusammensetzung der Galle führt vermehrt zu Komplikationen und limitiert den Therapieerfolg. Sollten diese Infektionen die primären Risikofaktoren darstellen, gilt es weitere Risikofaktoren für eine Kontamination mit enterischen Bakterien und fungalen Erregern zu identifizieren.