

Katja Bartelheimer

Dr. med.

## **Die Rolle von Herpesviren bei der Entwicklung biliärer Komplikationen nach Lebertransplantation**

Institut: Zentrum für Innere Medizin

Doktorvater: Prof. (apl.) Dr. med. Daniel Nils Gotthardt

Bei irreversibler Schädigung der Leber durch verschiedenste Ursachen stellt die Transplantation momentan die einzige kurative Therapieoption dar. Trotz guter Ergebnisse sind die Komplikationsraten und die Mortalität immer noch bedeutsam. Biliäre Komplikationen nach Lebertransplantation stellen die häufigste Ursache für einen frühen Organverlust dar. Insbesondere Nicht-Anastomosenstenosen, deren genaue Ätiologie weitestgehend noch unklar ist, resultieren im Transplantatverlust. Herpesviren, vor allem das Zytomegalievirus, sind häufige Pathogene nach Lebertransplantation, führen zu Morbidität und wurden mit der Entwicklung von Nicht-Anastomosenstenosen in Verbindung gebracht.

In dieser Arbeit wurden eine quantitative real time PCR zur Detektion der Herpesviren 1-8 in Galle, Serum und Leberbiopsien von 73 retrospektiv selektierten lebertransplantierten Patienten durchgeführt und die Assoziationen mit Komplikationen wie Nicht-Anastomosenstenosen und die Auswirkung auf das transplantationsfreie Überleben untersucht. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 48 Monate (2-102). 16 Patienten wurden retransplantiert und 11 Patienten sind gestorben. CMV (18,3 %), HHV-6 (34,2 %), HHV-7 (20,5 %) und EBV (16,4 %) konnten häufig in der Galle detektiert werden. Sie wurden signifikant häufiger in der Galle nachgewiesen als im Serum oder in den Leberbiopsien. Bei Nachweis von HHV-6 und HHV-7 in der Galle kam es signifikant häufiger zum Transplantatverlust oder Tod (HR = 2,8). Weitere Komplikationen, die bei einem HHV-6-Nachweis in der Galle signifikant häufiger auftraten, waren Nicht-Anastomosenstenosen und akute Abstoßungsreaktionen. 31 (42,5 %) Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Gallenprobe Valganciclovir. Die Prophylaxe hatte keine Auswirkung auf den HHV-6- und HHV-7-Nachweis in der Galle, reduzierte jedoch die CMV-Positivität effektiv.

Bei Patienten ohne Valganciclovir-Prophylaxe wurde auch CMV signifikant häufiger in der Galle von Patienten mit Nicht-Anastomosenstenosen nachgewiesen. Pathophysiologisch könnte die okkulte Gallengangsepithelinfektion durch  $\beta$ -Herpesviren cholangitische

Schädigungen hervorrufen, welche die Entwicklung von Nicht-Anastomosenstenosen begünstigen. Andererseits könnte der Virusnachweis auch nur ein Indikator einer stärkeren Immunsuppression sein. Diese ist beispielsweise bei Patienten mit Komplikationen, insbesondere Abstoßungen, notwendig und so könnte das schlechtere Gesamtüberleben durch die Komplikationen selbst oder durch die Folgen der intensivierten Immunsuppression bedingt sein.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ist eine Aussage zur Kausalität begrenzt. Es konnte gezeigt werden, dass  $\beta$ -Herpesviren häufig in der Galle Lebertransplantierte nachweisbar und mit schlechtem Überleben und Komplikationen wie akuten Abstoßungen und Gallengangsschäden assoziiert waren. Die Testung von Galle auf Herpesviren stellt eine schnelle und routinemäßig durchführbare diagnostische Option dar. Eine okkulte Gallengangsbeziehungswise Transplantatinfektion könnte so sensitiver detektiert werden. Als antivirales Therapeutikum, insbesondere gegen CMV, ist Ganciclovir etabliert. Weiterhin stehen Foscarnet und Cidofovir mit besserer Wirksamkeit gegen HHV-6 und HHV-7 zur Verfügung, auch wenn klinische Daten zur Wirksamkeit in vivo kaum vorhanden sind. Hier besteht der Bedarf nach weiterer Forschung, um die Infektion mit  $\beta$ -Herpesviren besser therapieren zu können.

Insgesamt zeigt diese Arbeit, dass  $\beta$ -Herpesviren mit schweren Komplikationen nach Lebertransplantation assoziiert sind. Zudem haben die Art der immunsuppressiven Therapie und die CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir Einfluss auf den Virusnachweis. Der genaue Einfluss der  $\beta$ -Herpesviren und die Kausalität sollten weiterhin prospektiv und randomisiert untersucht werden, um die Morbidität und Mortalität lebertransplantierte Patienten in Zukunft weiter senken und ihre Lebensqualität verbessern zu können.