

Hannah Teresa Salzer  
Dr. med.

## **Einfluss mikrobiologischer Erreger auf den Verlauf der primär sklerosierenden Cholangitis**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Rupp

Die PSC ist eine chronisch cholestatische Lebererkrankung, welche in vielen Fällen nach 10-20 Jahren zu biliärer Leberzirrhose sowie portaler Hypertonie führt und letztendlich im Leberversagen münden kann. Bis heute existiert keine effektive medikamentöse Therapie und im Endstadium der Erkrankung bleibt lediglich die Lebertransplantation als kurative Behandlungsoption. Problematisch sind auch die sehr individuellen Verläufe der PSC, sodass derzeit kaum eine Aussage zur Prognose des einzelnen Patienten getätigt werden kann. Die Abschätzbarkeit der Prognose ist wichtig um stark gefährdete Patienten frühzeitig zu erkennen und der geeigneten Therapie zuzuführen zu können. Insbesondere bei der Frage, wann eine Listung zur Transplantation erfolgen soll, wäre die Identifikation weiterer Risikofaktoren von enormem Vorteil.

In den letzten Jahren wurden biliäre Erreger als Risikofaktoren für schwere Verläufe der PSC diskutiert. Ein negativer Einfluss einer biliären Candidiasis konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden. Im Gegensatz dazu liegen bezüglich des Einflusses einer Bakterioblie kontroverse Studienergebnisse vor. Es wird vermutet, dass Darmbakterien wie Enterokokken und Enterobakterien einen negativen Einfluss auf das Überleben haben, sogenannte low-grade Pathogene wie Staphylokokken und Streptokokken jedoch nicht.

In den letzten Jahren ist es zu einer Zunahme von nosokomialen Infektionen, auch mit multiresistenten Erregern, gekommen. Chronisch Kranke, zu denen auch PSC Patienten zählen, sind für solche Erkrankungen besonders anfällig. Der negative Einfluss multiresistenter Erreger für Patienten mit Leberzirrhose konnte bereits gezeigt werden. Ein ähnlicher Einfluss auf den Gesamtverlauf der PSC, auch schon vor dem Auftreten einer Leberzirrhose, liegt nahe.

Für diese am Universitätsklinikum Heidelberg durchgeführte Studie, wurden bei 233 Patienten einer seit dem 01.05.1987 nach definierten Studienprotokoll geführten prospektiven PSC Patientenkohorte, retrospektiv mikrobiologische Befunde ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum begann am 1.03.2005 und endete am 30.09.2015.

Auch in dieser Studie konnte der, bereits in älteren Forschungsarbeiten gezeigte, negative Einfluss einer biliären Candidiasis auf das transplantationsfreie Überleben bei PSC Patienten, reproduziert werden. Die Ergebnisse zum Einfluss der Bakterioblie müssen differenziert betrachtet werden. Für die Bakterioblie insgesamt, sowie für eine isolierte grampositive oder gramnegative Bakterioblie, konnte keine signifikante Reduktion des transplantationsfreien Überlebens gezeigt werden. Anders für die gramgemischte Bakterioblie, hier konnte ein signifikant negativer Einfluss auf das transplantationsfreie Überleben gezeigt werden. Während sich für die bisher als hoch pathogen vermuteten Enterokokken und Enterobakterien kein signifikant negativer Einfluss auf das transplantationsfreie Überleben zeigte, zeigte sich dieser für die als low-grade klassifizierten Staphylokokken. Es ergeben sich aus dieser Studie auch Anhaltspunkte für die grampositive Bakterioblie als Risikofaktor für eine nachfolgende gramgemischte Bakterioblie bei Patienten mit PSC.

Neben biliären Erregern wurde auch der Einfluss multiresistenter Erreger auf den Krankheitsverlauf untersucht. PSC Patienten mit Nachweis von multiresistenten Erregern in Abstrichen im Rahmen von Screenings, Biopsien, oder Sekreten wie Urin oder Galle haben ein signifikant reduziertes transplantationsfreies Überleben. Der negative Einfluss zeigt sich, sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Cox-Regression, unabhängig von bekannten Risikofaktoren wie dem Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, dem Vorhandensein einer dominanten Stenose, einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung oder eines PSC-AIH Overlap Syndroms.

Mehrere Studien geben Hinweise darauf, dass ERCPs mit einer Erhöhung des Bakteriobilierisikos, insbesondere mit grampositiven Erregern, assoziiert sind. Allerdings konnte durch die endoskopische Dilatation dominanter Stenosen eine Verbesserung der Prognose, bei gleichzeitiger, adäquater antibiotischer Therapie, gezeigt werden. Als klinische Konsequenz aus den Ergebnissen dieser Studie kann eine strengere Indikationsstellung für rein diagnostische ERCPs ohne geplante Intervention, bei Patienten ohne Hinweis auf dominante Stenosen, diskutiert werden.

Als Konsequenz aus dem negativen Einfluss der multiresistenten Erreger, sollte in Zukunft noch stärker auf geeignete Hygiene- und Isolierungsmaßnahmen insbesondere bei PSC und anderen Risikopatienten geachtet werden. Zusätzlich sollte das in den letzten Jahren zunehmend flächendeckend eingesetzte Screening von Risikopatienten weitergeführt und noch ausgebaut werden. Abschließend ist ein rationaler, antibiogrammgerechter Einsatz von Antibiotika notwendig um die Ausbreitung von MRE weiter eindämmen zu können.