

Zusammenfassung

Albert Krüger
Dr. med.

Pilznachweis bei Patienten nach Lebertransplantation (LTPL) – Invasive Mykose oder harmlose Besiedelung?

Fach/Einrichtung: Anaesthesiologie

Doktorvater: Herr (apl.) Prof. Dr. med. Stefan Hofer, MHBA

Eine der größten Errungenschaften der modernen Medizin, stellt die Möglichkeit der Transplantation einer Leber von Mensch zu Mensch dar. Mit Hilfe einer Lebertransplantation können eine Vielzahl an Lebererkrankungen kurativ behandelt werden, weshalb dieser Heilansatz aktuell als nahezu unverzichtbar gilt. In den letzten Jahrzehnten gab es immer weitere Fortschritte in der Transplantationsmedizin, wodurch Komplikationsraten und Langzeitüberleben der Patienten immer weiter verbessert werden konnten. Trotzdem bleibt der Eingriff risikoreich, lebensbedrohliche Komplikationen sind auch heutzutage ein relevantes Problem. Eine häufige Komplikation sind postoperative Infektionen. Aufgrund der notwendigen Immunsuppression sind lebertransplantierte Patienten auch für opportunistische Krankheitserreger anfällig. Zu diesen gehören unter anderem fungale Erreger wie *Candida species*, die in Menschen auf Haut und Schleimhäuten zu finden sind, und *Aspergillus species*, die ubiquitär in der Umgebung vorkommen. Invasive Pilzinfektionen präsentieren sich in der postoperativen Phase häufig unspezifisch mit Allgemeinsymptomen, die beispielsweise auch durch bakterielle Erreger oder Abstoßungsreaktionen hervorgerufen werden können. Die Diagnostik bereitet aufgrund eines Mangels an verlässlichen Serummarkern und der Schwäche kultureller Nachweismethoden auch heutzutage weiterhin Probleme. So stellen invasive Pilzinfektionen aufgrund der hohen Mortalität, mit der sie einher gehen ein besonderes Risiko für Lebertransplantierte dar.

Ziel der zugrundeliegenden Studie dieser Doktorarbeit war es daher, die Inzidenz und den klinischen Verlauf invasiver fungaler Infektionen in der frühen Phase nach einer Lebertransplantation zu erfassen, um so die aktuelle Situation an einem der größten Transplantationszentren Deutschlands zu beurteilen. Eingeschlossen wurden insgesamt 93 lebertransplantierte Patienten. Um Risikofaktoren für invasive Infektionen zu identifizieren erfolgte eine umfangreiche Dokumentation der Routinediagnostik, klinischen Parameter, Medikation, Eingriffen und verschiedenen klinischen Scores für die ersten 28 postoperativen Tage. Außerdem erfolgte ein Follow-up bis zum 90. postoperativen Tag, um den Einfluss fungaler Infektionen auf das Langzeitüberleben zu überprüfen. Zusätzlich erfolgte die Messung verschiedener allgemeiner Inflammationsmarker mittels Durchflusszytometrie (Tumor-Nekrose-Faktor- α , Interferon- γ , Interleukin-2, -4, -6, -10 und -17A), sowie die Bestimmung des Mid-regional-proAdrenomedullins, einem Spaltprodukt des Vorläufermoleküls des Peptid-Hormons Adrenomedullin, und der mykotischen Zellwandbestandteile (1,3)- β -D-Glucan und Galactomannan mittels geprüfter Testverfahren. Diese sollten alle auf ihre Fähigkeit zur Unterscheidung von invasiv infizierten Patienten gegenüber kolonisierten und pilzfreien Patienten überprüft werden. Die Diagnose einer mykotischen Kolonisation oder Infektion wurde mittels etablierter kultureller Nachweismethoden gestellt.

Der Nachweis eines fungalen Erregers gelang bei insgesamt 23 (24,8%) Patienten. In 10 (10,8%) Fällen handelte es sich um eine invasive fungale Infektion, womit die Inzidenz im Bereich anderer aktueller Studien liegt. Es konnten dabei mit verschiedenen *Candida species*, *Aspergillus species* und einem Fall von *Rhizopus microsporus* drei verschiedene Erregerarten ausgemacht werden. Dabei zeigten sich *Aspergillus species* (70%) als häufigste Erreger einer invasiven fungalen Infektion. Die kulturellen Nachweise gelangen dabei aus dem Respirationstrakt (Trachealsekret) für die *Aspergillus*-Infektionen, aus Blutkulturen für zwei *Candida*-Fungämien und im Fall der disseminierten *Rhizopus*-Infektion ebenfalls aus dem Respirationstrakt, sowie aus intraabdominellen Abstrichen. Die Mortalität zeigte sich gegenüber Patienten ohne Pilznachweis oder mit nachgewiesener Kolonisation deutlich erhöht (90-Tageüberlebensrate: 20%). Während sich eine größere Anzahl an signifikant unterschiedlichen Parametern zwischen Patienten mit und Patienten ohne Pilznachweis zeigte, konnten hier zwischen invasiv infizierten und kolonisierten Patienten nur in Bezug auf das Eintreten eines Nierenversagens, die Notwendigkeit einer Tracheotomie und der Beatmungsdauer signifikante Unterschiede gezeigt werden.

(1,3)- β -D-Glucan und Galactomannan im Serum zeigten keinen Nutzen als diagnostische Marker für invasive Pilzinfektionen in der frühen Phase nach LTPL. Patienten mit invasiver Pilzinfektion wiesen lediglich zu einem Zeitpunkt (T2, 48h postoperativ) signifikant höhere (1,3)- β -D-Glucan-Werte als die Kontrollgruppe auf. Dabei lagen die gemessenen Werte in allen Gruppen zum Großteil unterhalb des Cut-Offs von 80pg/ml. Nur 3 von 7 Patienten mit einer invasiven Aspergillose zeigten einen Galactomannan-Index über dem Cut-Off von 0,5 im Serum. Dafür gelang der Nachweis eines positiven Galactomannan-Testes in der bronchoalveolären Lavage bei allen 7 Patienten. Interleukin-17A wies in der frühen Phase (24 und 48 Stunden nach Lebertransplantation) signifikant höhere Werte in der Gruppe mit invasiver Pilzinfektion auf und zeigte eine hohe Sensitivität bei jedoch eingeschränkter Spezifität. Mid-regional-proAdrenomedullin zeigte direkt postoperativ sowie zu mehreren Zeitpunkten nach Lebertransplantation ebenfalls signifikant höhere Werte in der Gruppe mit invasiver Pilzinfektion. Insbesondere für die späteren Abnahmen ließ sich dabei neben einer guten Sensitivität auch eine gute Spezifität nachweisen. Aufgrund der Schwächen der etablierten diagnostischen Methoden und dem wahrscheinlich geringem Zusatznutzen der Serum-Marker (1,3)- β -D-Glucan und Galactomannan bleibt die Suche nach verlässlichen und praktikablen Frühmarkern von invasiven fungalen Infektionen nach Lebertransplantationen und Organtransplantationen allgemein ein wichtiges Ziel. In dieser Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass Interleukin-17A und Mid-regional-proAdrenomedullin hierfür in Frage kommen. In beiden Fällen ist die Datenlage aber noch gering. Größere multizentrische Studien sind daher notwendig, um die Ergebnisse zu bestätigen und optimale Cut-Off-Werte zu bestimmen. Außerdem zeigte sich der Galactomannan-Nachweis in der bronchoalveolären Lavage als vielversprechendes Diagnostikum für invasive *Aspergillus*-Infektionen.

Invasive Pilzinfektionen bleiben als Komplikation in der frühen Phase nach einer Lebertransplantation weiterhin ein relevantes Risiko. Eine frühzeitige Diagnostik und Therapie sind Voraussetzung für eine Reduktion der immer noch hohen Mortalität. Die Etablierung von Interleukin-17A sowie Mid-regional-proAdrenomedullin als plasmatische Marker und Galactomannan in bronchoalveolären Lavagen als Routinediagnostik für invasive Pilzinfektionen nach Lebertransplantationen, ergänzend zu den etablierten kulturellen, histologischen und radiologischen Nachweismethoden, erscheint sinnvoll. Im Zweifelsfall ist jedoch auch ohne Nachweis weiterhin eine kalkulierte antimykotische Therapie indiziert.