

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Transplantationsmedizin
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hartmut Schmidt -

**Eine mikrobielle Analyse von Gallenflüssigkeit und Stuhl
lebertransplantierter Patienten**

—

Spektrum, Resistenzlage und klinische Relevanz

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Heitschmidt, Laura Johanna Katharina
aus Saarbrücken
2015

Gedruckt mit der Genehmigung
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Hartmut Schmidt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ernst-Christoph Foerster

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.2015

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik für Transplantationsmedizin

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hartmut Schmidt -

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Hartmut Schmidt

Koreferent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ernst-Christoph Foerster

ZUSAMMENFASSUNG

Eine mikrobielle Analyse von Gallenflüssigkeit und Stuhl
lebertransplantierte Patienten –
Spektrum, Resistenzlage und klinische Relevanz

Heitschmidt, Laura Johanna Katharina

Hintergrund: Nach Lebertransplantationen werden häufig Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographien (ERCP) zur Diagnostik und Therapie von biliären Komplikationen notwendig. Die Empfehlungen für die angewendeten Antibiotika zur Prophylaxe von postprozeduralen septischen Komplikationen basieren jedoch vornehmlich auf Studien mit nicht-lebertransplantierten Patienten.

Methoden: Bei 38 Patienten wurden Galleproben aus T-Drainagen oder im Rahmen einer ERCP entnommen und auf mikrobielles Wachstum untersucht. Für die identifizierten Krankheitserreger wurden Resistenztestungen auf verschiedene Antibiotika durchgeführt und ihre Übereinstimmung mit Isolaten aus Stuhlproben der jeweiligen Patienten überprüft.

Ergebnisse: 86,6% der Galleproben waren positiv für mikrobielles Wachstum, davon 78,8% polymikrobiell. 64,2% der Mikroorganismen waren Gram-positive Bakterien, 22,2% Gram-negative und 13,6% Hefen. Die häufigsten Bakterien waren Enterokokken und Staphylokokken. Es zeigten sich niedrige Sensibilitätsraten für die üblichen Prophylaxeantibiotika (Ciprofloxacin 55,6%, Piperacillin/Tazobactam 54,0%, Imipinem 60,3%). Hohe Sensibilitätsraten wurden für Linezolid (72,9%) und Vancomycin (72,6%) nachgewiesen. Häufig stimmten die Isolate aus Galle- und entsprechender Stuhlprobe überein.

Schlussfolgerung: Die Gallenflüssigkeit lebertransplantierte Patienten weist ein mikrobielles Spektrum auf. Bei ERCP sollten routinemäßig Galleproben entnommen werden, um im Falle von septischen Komplikationen umgehend eine Erregeranzucht und Resistenztestungen durchführen zu können. Die präemptive antibiotische Therapie dieser Komplikationen sollte auf dem Boden der hier erhobenen Daten Linezolid oder Vancomycin beinhalten.

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.2015

Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel

**Eine mikrobielle Analyse von Gallenflüssigkeit und Stuhl
lebertransplantierten Patienten**

–

Spektrum, Resistenzlage und klinische Relevanz

in der Klinik für Transplantationsmedizin

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. Hartmut Schmidt

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Münster, den 20.10.2015

Laura Johanna Katharina Heitschmidt

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Die orthotope Lebertransplantation	1
1.1.1	Einführung	1
1.1.2	Indikationen	2
1.1.3	Empfängerauswahl und Allokation	7
1.1.4	Spenderauswahl	9
1.1.5	Operationsverfahren	11
1.1.6	Komplikationen	12
1.2	Immunsuppression	17
1.2.1	Wirkstoffe	17
1.2.2	Langzeitfolgen	21
1.2.3	Verschiebung der bakteriellen Flora in den Gallenwegen unter Immunsuppression nach Lebertransplantation	23
2.	Zielsetzung	24
3.	Patienten und Methoden	25
3.1	Patienten	25
3.2	Methoden	26
3.2.1	Materialgewinnung	26
3.2.2	Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) ...	26
3.2.3	Mikrobielle Analyse	31
3.2.4	Antibiotische Prophylaxe	32
3.2.5	Nachsorge	32
3.2.6	Statistische Analyse	33
4.	Ergebnisse	34
4.1	Endoskopische Befunde	34
4.2	Komplikationen	34

4.3	Mikrobielles Spektrum der Gallenflüssigkeit.....	34
4.4	Resistenzen gegen antimikrobielle Medikamente in Gallenflüssigkeit.....	36
4.5	Mikrobielles Spektrum der Stuhlproben	38
4.6	Vergleich von Galle- und Stuhlkulturen	38
5.	Diskussion.....	39
5.1	Mikrobielles Spektrum der Gallenflüssigkeit.....	40
5.2	Korrelation von Mikroorganismen in Gallenflüssigkeit und Stuhl	41
5.3	Resistenzen gegen antimikrobielle Medikamente	42
5.4	Stärken und Schwächen der Studie	45
5.5	Schlussfolgerung	46
6.	Literaturverzeichnis	49
7.	Lebenslauf	58
8.	Danksagung	59

1. Einleitung

1.1 Die orthotope Lebertransplantation

1.1.1 Einführung

Die Transplantation der Leber stellt eine Revolution der Therapie terminaler Lebererkrankungen dar. Sie ist oftmals die einzige kurative Therapieoption in diesem Krankheitsstadium.

Die erste Transplantation einer menschlichen Leber wurde im Jahr 1963 von dem US-amerikanischen Chirurgen Thomas E. Starzl in Denver durchgeführt. Der Patient verstarb noch im Operationssaal. Auch die nächsten zwei Patienten überlebten nur wenige Tage (98).

In den folgenden Jahren wurden weitere Versuche unternommen, doch die Erfolgsraten blieben sehr gering. Bis zum Anfang der 1980-er Jahre wurden weltweit nur 330 Patienten lebertransplantiert bei einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von circa 28% (113).

Erst im Laufe der 1980-er Jahre konnten die Überlebensraten nach Lebertransplantation deutlich erhöht werden, nachdem das neue immunsuppressive Medikament Cyclosporin A eingeführt worden war und die bis dahin eingesetzten Medikamente, meist Azathioprin und Glukokortikoide, abgelöst hatte (17,99). Dies spiegelte sich bis 1985 in Europa in einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 33% wider, die danach bis zum Ende der 1980-er Jahre auf 64% nahezu verdoppelt werden konnte (6). Aber auch die Weiterentwicklung von Operationstechniken, Organbeschaffung und -konservierung, von peri- und postoperativem Management sowie die gezieltere Auswahl der Patienten und des Operationszeitpunktes konnten die Ergebnisse der Lebertransplantation erheblich verbessern (43,77).

Über 50 Jahre nach der ersten transplantierten Leber ist die Operation heute dank stetiger medizinischer Forschung und Verbesserungen im Bereich der chirurgischen und der internistischen Versorgung transplantierten Patienten eine etablierte und deutlich erfolversprechende Therapiemethode. Sie wird weltweit in entspre-

chenden Zentren als Routineverfahren durchgeführt. So meldet das „European Liver Transplant Registry“ (ELTR) bis zum Ende des Jahres 2009 in Europa insgesamt 93.634 Lebertransplantationen, davon 14.116 in Deutschland, mit einer europaweiten 1-Jahres-Überlebensrate von 85% und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 73% für den Zeitraum von 1999 bis 2009 (6). Die „Deutsche Stiftung Organtransplantation“ (DSO) berichtet für das Jahr 2012 von insgesamt 1.097 Lebertransplantationen in Deutschland in 24 Zentren (1).

1.1.2 Indikationen

Zu den Indikationen für eine Lebertransplantation zählt eine Vielzahl von Erkrankungen verschiedenster Genese. Gemeinsam ist ihnen das irreversible Endstadium einer akuten oder chronischen Lebererkrankung, für die keine weiteren konservativen oder chirurgischen Therapiemaßnahmen zur Verfügung stehen.

Dazu zählen das akute Leberversagen jeglicher Genese, das hepatocelluläre Carcinom (HCC) sowie das chronische Leberversagen aufgrund von

- alkoholtoxischer Leberzirrhose,
- chronischer Hepatitis (Hepatitis B/D und C, Autoimmunhepatitis, AIH),
- cholestatischen Erkrankungen (primär biliäre Zirrhose, PBC, sekundär biliäre Zirrhose, SBC, und primär sklerosierende Cholangitis, PSC),
- nicht-alkoholischer Steatohepatitis,
- hereditären metabolischen Erkrankungen (Morbus Wilson, Tyrosinämie, hereditäre Hämochromatose, α_1 -Antitrypsinmangel) und
- kryptogener Zirrhose (20).

Andere seltenere Indikationen bilden die Gallengangsatresie (häufigste Indikation im Kindesalter), das Caroli-Syndrom sowie weitere Stoffwechselerkrankungen, wie z.B. die Glykogenspeicherkrankheiten, die lysosomale Speicherkrankheit, die Byler-Krankheit, die hereditäre Oxalose, die familiäre Amyloidose, das Crigler-Najjar-Syndrom u.a. (20).

Die häufigsten Indikationen stellen die alkoholtoxisch bedingte Leberzirrhose sowie die Virushepatitis C bedingte Leberzirrhose dar (6).

Die jeweilige Indikation stellt einen wichtigen prognostischen Faktor für den Erfolg der Transplantation und das Langzeitüberleben von Empfänger und Transplantat dar. Tabelle 1 zeigt die Anzahl der einzelnen Indikationen in Deutschland im Jahr 2012 nach Angaben der DSO, wobei auch mehrere Indikationen bei einem Patienten zu finden sein können. Im Folgenden wird auf die häufigsten Ursachen genauer eingegangen.

Indikation	Anzahl
Alkoholische Lebererkrankung	489
Fibrose und Zirrhose der Leber	443
Maligne Neoplasien der Leber und Gallenwege	294
Leberversagen, nicht klassifiziert	134
Gallenwegserkrankungen	124
Fehlbildungen der Leber und Gallenwege	92
Mineralstoffwechselstörungen	25
Sonstige Lebererkrankungen	22
Sonstige Stoffwechselstörungen	20
Sonstige venöse Embolie und Thrombose	15
Gesamt	1658

Tab. 1: Indikationen für eine Lebertransplantation in Deutschland 2012

Modifiziert nach dem „Jahresbericht der Deutschen Stiftung Organtransplantation 2012“ (1)

1.1.2.1 Alkoholtoxische Leberzirrhose

Die alkoholtoxische Leberzirrhose ist in Deutschland die häufigste Indikation zur Lebertransplantation (1). Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Organtransplantation muss bei Patienten mit einer alkoholbedingten Lebererkrankung eine Abstinenzphase von mindestens sechs Monaten dokumentiert werden, bevor sie zur Lebertransplantation zugelassen werden (2). Pfitzmann et al. zeigten, dass eine Abstinenz von weniger als sechs Monaten einen signifikanten Risikofaktor für die Wiederaufnahme des Alkoholabusus darstellt, ebenso wie eine schlechte psy-

chosomatische Prognose, das Fehlen eines Lebensgefährten und die Anwesenheit von jungen Kindern. In der genannten Studie wurden 19% der Patienten rückfällig. Es wurde eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten festgestellt, die nach der Transplantation wieder mit dem missbräuchlichen Alkoholkonsum begannen. Dennoch unterschied sich die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit für alle alkoholkranken Patienten zusammen betrachtet nicht von der Überlebensrate von nicht-alkoholkranken Organempfängern (74). Auch das ELTR meldet für Zirrhosepatienten insgesamt eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 72%, für Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose von 73% (6).

Andere Studien hingegen geben Hinweise auf die Möglichkeit von kürzeren Abstinenzphasen vor der Transplantation. Hartl et al. fanden eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit nach der Transplantation erneut Alkohol zu trinken erst bei einer Abstinenz von weniger als drei Monaten. Entscheidend seien außerdem die Tatsachen, dass der Patient Einsicht für seine Alkoholkrankheit zeigt und regelmäßig Gruppentherapien besucht, sowie die Durchführung von unangekündigten Blutalkoholkontrollen (44).

Etabliert ist jedoch weiterhin eine sechsmonatige Alkoholabstinenz als Kriterium für die Empfängerauswahl, um einerseits das Eigenengagement des Patienten zu überprüfen und die Gefahr der Rückfälligkeit möglichst gering zu halten. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass sich die Leberfunktion innerhalb dieser Zeit unter der Abwesenheit von Alkohol soweit stabilisiert, dass eine Transplantation unnötig wird (104).

1.1.2.2 Chronische Virushepatitiden

Die chronische Virushepatitis C ist eine der häufigsten Ursachen für Leberzirrhose im Endstadium und bildet damit eine wichtige Indikation zur Lebertransplantation bei Erwachsenen. Ein Problem stellt nach der erfolgten Transplantation die Reinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) dar, die durch die immunsuppressive Therapie noch beschleunigt wird (109). In 80% bis 100% der Fälle ist innerhalb der ersten vier postoperativen Jahre histologisch eine Rekurrenz der Infektion festzustellen; die kumulierte Wahrscheinlichkeit für eine Allograft-Zirrhose liegt bei 10%

bis 30% innerhalb von 5 Jahren (94). Dennoch profitieren Patienten mit dekompenzierter Hepatitis erheblich von einer Transplantation. Die 5-Jahres-Überlebensrate ohne eine Transplantation liegt nach der Entwicklung von Komplikationen bei nur 50% (20). Nach einer Transplantation hingegen werden Überlebensraten von 65% angegeben (6).

Im Rahmen klinischer Studien werden derzeit verschiedene Therapieoptionen des Wiederauftretens der Hepatitis C nach erfolgter Transplantation untersucht. Vielversprechend erscheint der Versuch, das Fortschreiten einer histologisch gesicherten HCV-Reinfektion zur Allograft-Zirrhose durch die antivirale Therapie mit pegyliertem Interferon α und Ribavirin zu unterdrücken (101). Weitere Studien sollen die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil der Kombination der zuvor genannten Therapie mit neueren Proteaseinhibitoren (Telaprevir und Boceprevir) untersuchen (89).

Die dekompenzierte Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen Hepatitis B stellt mit nur 5% einen deutlich geringeren Anteil der Indikationen zur Lebertransplantation dar (6). Die Erfolgsraten liegen mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von über 80% jedoch sehr hoch (92). Dies ist dadurch begründet, dass im Gegensatz zur Hepatitis C die Reinfektion des Transplantats mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) heutzutage in einer großen Anzahl der Fälle durch die postoperative kombinierte Gabe von Nukleotid/-sid-Analoga und Hepatitis-B-Immunglobulinen (HBIG) verhindert werden kann. In verschiedenen Studien gelang dies in über 90% der Fälle (94).

1.1.2.3 Hepatobiliäre Karzinome

Das nicht-resezierbare hepatocelluläre Carcinom (HCC) bildet eine weitere häufige Indikation zur Lebertransplantation. In vielen Fällen ist es die Komplikation einer Zirrhose; vor allem Patienten mit chronischer Hepatitis B und C sowie mit einer Hämochromatose und Kinder mit Tyrosinämie haben ein besonders hohes Risiko ein hepatocelluläres Carcinom zu entwickeln (20).

Patienten mit HCC können eine Priorisierung für die Transplantation durch die Zuweisung eines so genannten „matchMELD“-Wertes erhalten (siehe 1.1.3.2, Seite

8), wenn sie die so genannten „Milan-Kriterien“ erfüllen: Es dürfen entweder maximal drei Tumoren vorhanden sein, von denen keiner einen Durchmesser über 3 cm hat, oder nur ein singulärer Tumor, der nicht größer als 5 cm im Durchmesser ist. Andernfalls ist die Rezidivwahrscheinlichkeit erhöht (64). Im Rahmen von so genannten „Zentrumsangeboten“ können jedoch Organe, die z.B. aufgrund von Erkrankungen oder aufgrund eines sehr hohen Alters des Spenders nur eingeschränkt vermittelbar sind, auch an Patienten mit HCC vergeben werden, die außerhalb der Milan-Kriterien liegen. Eine reguläre Erweiterung der Kriterien wird aktuell diskutiert (65).

Die Langzeitüberlebensraten sind mit einem 5-Jahres-Überleben von 62% bei dem Leberzellkarzinom niedriger als bei den übrigen Indikationen (6). Eine Ursache hierfür ist das Auftreten eines Tumorrezidivs in der transplantierten Leber trotz der engen Auswahlkriterien in 10% bis 20% der Fälle. Aktuell werden Versuche evaluiert, diese Zahlen zu verringern. Besonders vielversprechend erscheint die immunsuppressive Therapie mit m-TOR-Inhibitoren anstelle von Calcineurin-Inhibitoren (siehe 1.2.1.4, Seite 20) (106).

Patienten mit cholangiocellulärem Carcinom (CCC) werden im Gegensatz zum HCC nur in Ausnahmefällen und im Rahmen klinischer Studien zur Lebertransplantation zugelassen, da die Wahrscheinlichkeit für ein Wiederauftreten des Tumors sehr hoch ist (8).

1.1.2.4 Akutes Leberversagen

Das akute Leberversagen ist definiert als eine „aus voller Gesundheit eintretende Erkrankung mit (sub)totaler Nekrose [...] des Leberparenchyms und konsekutivem (sub)totalem Funktionsausfall der Leber“ (80) ohne eine vorher bestehende Lebererkrankung (Ausnahmen: Morbus Wilson und die AIH). Klinisch verläuft es fulminant oder subfulminant. Es führt oftmals zu einer so genannten „High Urgency“-Indikation; das bedeutet, dass eine hohe Dringlichkeit zur Transplantation besteht und die Patienten bevorzugt ein passendes Organ erhalten, was häufig mit einer Wartezeit von nur wenigen Stunden bis Tagen einhergeht (2).

Die Ursachen für ein akutes Leberversagen sind vielfältig. Es kann sich um virale Hepatitiden, Paracetamol-Intoxikationen oder Vergiftungen mit anderen hepatotoxischen Stoffen sowie Erkrankungen vaskulärer, genetischer oder traumatischer Art handeln. Als hereditäre Erkrankung kann auch der Morbus Wilson einen fulminanten Verlauf nehmen (100).

Das ELTR meldet für Transplantationen aufgrund von akutem Leberversagen 5-Jahres-Überlebensraten von 64% (6).

1.1.2.5 Indikationen bei Kindern

Die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation bei Kindern ist die Gallengangsatresie (53). Unbehandelt führt diese innerhalb der ersten Lebensjahre zum Tode. Daher muss sie schnellstmöglich diagnostiziert und zunächst durch eine Hepatopertoenterostomie nach Kasai therapiert werden. Bei Versagen dieser Operation wird eine Transplantation erforderlich (95).

Andere, seltenere Indikationen sind Stoffwechselstörungen, wie der Morbus Wilson, das Crigler-Najjar-Syndrom u.a. (53).

1.1.3 Empfängerauswahl und Allokation

Die strenge Auswahl der Transplantatempfänger ist in der unveränderten Situation von ausgeprägter Organknappheit essentiell für eine ethisch gerechte Verteilung und die optimale Nutzung der begrenzten Ressourcen. Sowohl die Notwendigkeit und Dringlichkeit der Therapie als auch die Erfolgchancen der Transplantation, der generelle Zustand und die Operationsfähigkeit des Patienten sollten berücksichtigt werden. Derzeit wird als Allokationsprinzip das so genannte „Model of End-Stage Liver Disease“ (MELD) genutzt. Es wird im Folgenden genauer erläutert. Die Vermittlung der postmortalen Organspenden übernimmt für Deutschland die Organisation „Eurotransplant“ in den Niederlanden. Dieses Netzwerk wird außer von Deutschland durch Österreich, Belgien, Luxemburg, die Niederlande, Kroatien und Slowenien gebildet. Darüber können Organe entsprechend vorgegebener Kriterien länderübergreifend verteilt werden (43).

1.1.3.1 Kontraindikationen

Die Bundesärztekammer nennt in ihren Richtlinien zur Organtransplantation als Kontraindikationen Erkrankungen, die das Operationsrisiko deutlich erhöhen und langfristig den Erfolg der Transplantation beeinträchtigen können, wie z.B. das Vorhandensein von nicht-kurativ behandelten neoplastischen, malignen Erkrankungen oder von schwerwiegenden extrahepatischen Infektionskrankheiten. Auch fehlende Mitarbeit („Compliance“) des Patienten kann eine Kontraindikation darstellen. Die Bereitschaft zum Einhalten von Therapie- und Nachsorgeschemata muss gewährleistet sein, um den Erfolg der Transplantation nicht zu gefährden. Dabei müssen sprachliche Probleme als Ursache für die Non-Compliance ausgeschlossen sein. Für die Lebertransplantation im Besonderen gelten zusätzliche Richtlinien. Bei alkoholtoxischer Leberzirrhose besteht eine Kontraindikation im Nicht-Einhalten der 6-monatigen Alkoholabstinenz (siehe 1.1.2.1, Seite 3). Für Patienten mit HCC bedeutet ein extrahepatisches Wachstum des Tumors eine Kontraindikation (2).

Eine relative Kontraindikation stellt ein Alter über 65 Jahren dar, da die Erfolgsraten hierbei deutlich geringer sind (100). Daher sollte eine besonders gründliche präoperative Diagnostik erfolgen. Jedoch ist das Alter per se kein Ausschlusskriterium (43).

1.1.3.2 MELD-Score

Das „Model of End-Stage Liver Disease“ (MELD) wird anhand von Laborwerten des Patienten ermittelt. In die Berechnung gehen Serumbilirubin, Serumkreatinin und die Prothrombinzeit, dargestellt durch die International Normalized Ratio (INR), ein. Es wird ein Wert zwischen 6 und 40 berechnet. Der Score soll die Dringlichkeit der Transplantation widerspiegeln, wobei ein hoher Wert einer hohen Wahrscheinlichkeit entspricht, ohne Transplantation innerhalb der nächsten drei Monate an der Erkrankung zu versterben (2,49).

Der MELD-Score wurde 2006 als Allokationsprinzip in Deutschland und einigen anderen Ländern des „Eurotransplant“-Netzwerks eingeführt. Er soll einer gerechteren Verteilung der postmortalen Organspenden dienen. Die Transplantationsprio-

rität entspricht der Höhe des MELD-Wertes; das heißt je schlechter die Überlebenswahrscheinlichkeit, desto höher die Chance auf ein Transplantat. Mithilfe dieses Verfahrens wurde die Mortalität von Patienten auf der Transplantationswarteliste in Deutschland von 20% auf 10% reduziert. Durch die Limitierung auf die drei genannten Laborwerte werden jedoch gewisse Erkrankungen nicht ausreichend repräsentiert, wie z.B. das HCC oder verschiedene cholestatische und Stoffwechselerkrankungen wie insbesondere die PSC. Daher kann eine Modifizierung des errechneten Wertes aus den Laborparametern (so genannter „labMELD“) zum so genannten „matchMELD“ erfolgen. Dabei erhalten Patienten mit bestimmten Konditionen Zusatzpunkte. Zu diesen so genannten „Standard Exceptions“ gehören u.a. eine Erkrankung an HCC oder PSC. Ebenso erhalten Kinder unter 12 Jahren einen angepassten MELD (den „paedMELD“ oder „PELD“), um eine Priorisierung vor Erwachsenen zu gewährleisten. Desweiteren gibt es die „High Urgency“ Indikationen, z.B. das akute Leberversagen. Wie in 1.1.2.4, Seite 6 erwähnt, bekommen diese Patienten unabhängig von dem MELD-Score notfallmäßig ein Organ zugeteilt (90).

Trotz der Anpassungsmöglichkeiten des MELD-Scores ist das Allokationsprinzip nicht unumstritten, da die postoperative Überlebenswahrscheinlichkeit nicht mit in die Transplantationspriorität einbezogen wird. Es hat sich gezeigt, dass ein erhöhter MELD-Wert mit einer deutlich verringerten 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht. Die Problematik der Abwägung zwischen hoher Bedürftigkeit und guter Prognose wird kontrovers diskutiert (41,107).

1.1.4 Spenderauswahl

In Deutschland werden als postmortale Organspender nur hirntote Patienten zugelassen, deren Herz-Kreislaufsystem künstlich aufrechterhalten wird. In den USA hingegen dürfen auch Organe von Patienten verwendet werden, deren Herz-Blutkreislauf zum Stillstand gekommen ist. In der Regel müssen maligne Erkrankungen und Infektionskrankheiten wie Hepatitis C und B, HIV oder bakterielle und Pilzinfektionen beim Spender ausgeschlossen sein. Das Alter des Spenders sollte nicht über 60 Jahren liegen. Das Spenderorgan sollte zum Empfänger AB0-kompatibel sein und dem explantierten Organ in der Größe ungefähr entsprechen.

Im Notfall können jedoch auch AB0-inkompatible Organe genutzt werden. Das HLA-System ist bei der Lebertransplantation nicht relevant (43).

Die Organknappheit ist der entscheidende limitierende Faktor für die Anzahl der jährlich durchgeführten Transplantationen. Die DSO meldet für das Jahr 2012 nahezu 1700 Neuanmeldungen für die Warteliste zur Lebertransplantation in Deutschland. Jedoch konnten aufgrund des Organmangels nur circa 1100 Transplantationen durchgeführt werden (1).

Verschiedene Strategien wurden entwickelt, um dieser Problematik zu begegnen. So werden vermehrt Organspender zugelassen, die den oben genannten Standardkriterien nicht entsprechen. Zu den erweiterten Spenderkriterien zählt z.B. ein hohes Lebensalter des Spenders. Außerdem wurden versuchsweise Organe von Spendern mit Infektionskrankheiten genutzt. Hierbei ist z.B. eine Transplantation von HBV- oder HCV-infizierten Spendern auf Empfänger mit ebenfalls HBV- oder HCV- bedingtem Leberversagen möglich. Die Ergebnisse unter solchen Bedingungen sind zwar den Standardkriterien deutlich unterlegen, scheinen aber im Vergleich zu der Alternative des wahrscheinlichen Versterbens auf der Warteliste akzeptabel (11,78).

Außerdem kann das Prinzip des Leber-„Splittings“ angewandt werden. Typischerweise wird hierbei ein postmortales Spenderorgan geteilt und der rechte Leberlappen (Segmente IV-VIII) einem Erwachsenen und der kleinere linke Lappen (Segmente II und III) einem Kind implantiert (67). Dies wurde erstmals im Jahr 1988 von Pichlmayr et al. durchgeführt (76). Da jedoch die große Mehrheit der Patienten auf der Warteliste Erwachsene sind, wird auch versucht, die in der Mitte geteilte Leber zwei Erwachsenen zu implantieren (47). Dies ist bisher noch kein Standardverfahren und verschiedene Vorgehensweisen werden weiterhin diskutiert (27).

Eine weitere Möglichkeit ist die so genannte Domino-Lebertransplantation. Hierbei wird die explantierte Leber eines Transplantatempfängers an einen dritten Patienten weitervermittelt und diesem implantiert. Dieses Vorgehen wurde z.B. bei Patienten mit familiärer amyloider Polyneuropathie erfolgreich durchgeführt, deren entnommene Leber, nachdem sie selbst ein Spenderorgan empfangen hatten, Patienten mit HCC transplantiert wurde. Da sich die Amyloidose erst nach Jahren bis Jahrzehnten manifestiert, ist hierbei der Nutzen deutlich höher als das Risiko (91).

Eine etablierte Option die Zahl passender Spenderorgane zu vergrößern ist die Lebendleberspende. In Deutschland hat dieses Verfahren nur einen geringen Anteil an allen Organspenden. Während die Zahl der Patienten auf der Warteliste stetig zunimmt, blieb die Häufigkeit der Lebendleberspende in den letzten zehn Jahren stets konstant bei weniger als 100 pro Jahr (1). Für Kinder wird dieses Verfahren schon seit Anfang der 1990-er Jahre genutzt. Dabei wird der linke Leberlappen eines Erwachsenen, z.B. eines Elternteils, einem Kind oder Jugendlichen implantiert (18). Mittlerweile wird diese Möglichkeit der Lebertransplantation bei Kindern routinemäßig angewandt. Seit Ende der 1990-er Jahre werden Lebendspenden jedoch auch vermehrt Erwachsenen implantiert. Genutzt wird dann der rechte, größere Leberlappen (19). Limitierend ist das assoziierte Risiko für den Spender durch die Operation und ihre Komplikationen. Die Mortalitätsraten unter Spendern sind zwar sehr gering, jedoch treten häufig Komplikationen auf (v.a. biliäre) (35). In Deutschland werden daher entsprechend des Transplantationsgesetzes nur nahen Familienangehörigen, Ehegatten oder Menschen, die dem Empfänger persönlich besonders nahe stehen, als Spender zugelassen. Außerdem muss die Verfügbarkeit eines postmortalen Spenderorgans stets ausgeschlossen sein (85).

1.1.5 Operationsverfahren

Die Lebertransplantation erfolgt orthotop. Nach einer subkostalen Inzision beidseits, die im Regelfall median bis zum Xiphoid erweitert wird, wird zunächst die kranke Empfängerleber entfernt. An dieselbe Stelle wird die Spenderleber implantiert, nachdem sie im Vorfeld mit einer Konservierungslösung durchgespült und im Eisbad präpariert worden ist. Bei der klassischen Operationstechnik wird mit der Hepatektomie auch die intrahepatische V. cava entnommen. Um dabei den venösen Rückfluss aus der unteren Körperhälfte während der anhepatischen Phase zu gewährleisten, wird ein veno-venöser Bypass (femoro-porto-axillär) benötigt. Die Spenderhohlvene wird infra- und suprahepatisch End-zu-End mit der Empfängerhohlvene anastomosiert. Dann wird die A. hepatica bzw. der Truncus coeliacus des Spenders auf die A. hepatica des Empfängers anastomosiert. Spender- und Empfängergallengang werden Seit-zu-Seit oder End-zu-End anastomosiert. Zum besseren Abfluss der Gallenflüssigkeit kann eine T-Drainage implantiert werden (75).

Dies ist allerdings mit einer höheren Rate an Gallengangskomplikationen wie Leckagen und Cholangitiden verbunden (nachfolgend 1.1.6.1, Seite 12) (112).

Alternativ zur Entfernung der intrahepatischen V. cava kann die so genannte „Piggy-back“-Technik angewandt werden. Bei diesem Verfahren wird die Hohlvene des Empfängers erhalten, um so den cavalen Rückfluss intraoperativ zu gewährleisten. Ein veno-venöser Bypass ist nicht erforderlich. Die Spenderhohlvene wird mit der Empfängerhohlvene entweder End-zu-End oder Seit-zu-Seit anastomosiert (46,103).

Welches der beiden Verfahren Anwendung findet, hängt im Allgemeinen von der Expertise des jeweiligen Zentrums und des Operateurs ab.

1.1.6 Komplikationen

1.1.6.1 Biliäre Komplikationen

Thomas E. Starzl prägte schon früh die Aussage, die Rekonstruktion des Gallengangs sei die „Achillesferse“ der Lebertransplantation (81).

Noch immer betrifft der größte Teil der postoperativen Komplikationen den Gallengang. In 5% bis 25% der Transplantationen werden biliäre Komplikationen beschrieben (34). Dabei handelt es sich um Gallengangsstenosen, -leckagen, -steine, Sphinkter-Oddi-Dysfunktionen und das biliäre Cast-Syndrom. Obwohl die Inzidenzen durch den Fortschritt in der chirurgischen Technik und in der Endoskopie bezüglich Diagnosestellung und therapeutischer Möglichkeiten gesenkt werden konnten, bleiben die Gallengangskomplikationen eine Hauptursache von Morbidität und Mortalität nach Lebertransplantationen (13). Risikofaktoren sind u.a.

- die Anlage einer T-Drainage,
- Y-Anastomosen nach Roux,
- Ischämien,
- Reperfusionsschäden,
- Leberarterienthrombosen,
- Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV) sowie
- die PSC als Grunderkrankung (13).

Daher wird bei dem Vorliegen einer PSC als Grunderkrankung die Choledochojejunostomie anstelle der üblichen Choledochocholedochostomie bei extrahepatischem Befall empfohlen (13). Der Einsatz von T-Drainagen ist mit einer erhöhten Inzidenz von Leckagen, Cholangitis und Peritonitis verbunden ohne einen signifikanten Vorteil zu bieten (97,112).

Die klinischen Symptome von biliären Komplikationen können sehr variabel sein. Das Spektrum reicht von nur leichten Erhöhungen der Lebertransaminasen (ALAT, ASAT), der Alkalischen Phosphatase (AP), der Gammaglutyltransferase (γ GT) und/oder des Bilirubins im Serum bis hin zu schwerer Cholangitis, Peritonitis und Sepsis (13).

Stenosen des Gallengangs haben nach postmortalen Leberspenden eine Inzidenz von 5% bis 15%, nach Lebendleberspenden sogar von 28% bis 32%. Sie treten meist nach fünf bis acht Monaten postoperativ auf. Man unterscheidet Anastomosenstenosen und extra-anastomotische Stenosen. Extra-anastomotische Stenosen sind üblicherweise länger, kommen meist multipel vor, liegen proximal der Anastomose und können intra- oder extrahepatisch lokalisiert sein. Sie werden auch als „ischemic type biliary lesions“ (ITBL) bezeichnet, solange keine ischämische Ursache besteht, das heißt die A. hepatica einen suffizienten Blutfluss aufweist (13,34).

Die Therapie beider Arten der Gallengangsstenosen besteht in endoskopischer Ballondilatation mit oder ohne Anlage einer Endoprothese (auch „Stent“ genannt) im Rahmen einer Endoskopischen Retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP, siehe 3.2.2, Seite 26). Über die Dauer von einem Jahr sollte der Stent circa alle zwei bis drei Monate durch einen Stent mit größerem Durchmesser bzw. durch mehrere Stents ersetzt werden. Die Therapie von extra-anastomotischen Stenosen besteht meist in wiederholten Ballondilatationen ohne Stenteinlage. Sollte die endoskopische Intervention ohne Erfolg bleiben, muss eine chirurgische Revision erfolgen. Im Falle von extra-anastomotischen Stenosen sind die Erfolgsraten der ERCP deutlich geringer. Etwa die Hälfte dieser Patienten benötigt eine Retransplantation (13).

Gallengangsleckagen treten üblicherweise innerhalb der ersten vier Wochen nach Transplantation oder bei Entfernung einer T-Drainage auf. Sie sind meist an der

Anastomose, an Überresten des Ductus cysticus oder an der T-Drainage lokalisiert. Auch hier kann eine endoskopische Therapie mit Papillotomie und Stentanlage erfolgen (13).

Ebenso ist die ERCP mit Papillotomie bei Choledocholithiasis und Sphinkter-Oddi-Dysfunktion die Therapie der Wahl. Ggf. können mehrere Sitzungen erforderlich sein. Die Sphinkter-Oddi-Dysfunktion ist ein bisher nur schlecht verstandenes Syndrom. Es handelt sich entweder um eine mechanische Stenose der Papilla Vateri oder um eine funktionelle Dyskinesie, die durch hormonelle Verschiebungen zusammen mit einer Denervation des Gallengangs hervorgerufen wird. Im Falle eines Scheiterns der endoskopischen Papillotomie muss eine Choledochojejunostomie erfolgen (13).

Das biliäre Cast-Syndrom bezeichnet das Entstehen eines gummiartigen, dunklen, bilirubinhalten Materials, das sich entlang der Gallenwege ausbreitet und diese ausgussartig verlegt. Es tritt fast ausschließlich nach Lebertransplantationen auf. Die genaue Pathogenese ist bisher nicht geklärt. Die Therapie besteht in endoskopischer Extraktion und Spülung der Gallenwege oder operativer Materialentfernung bis hin zur Retransplantation (37,114,115).

1.1.6.2 Vaskuläre und hämorrhagische Komplikationen

Vaskuläre Komplikationen können direkt postoperativ bis hin zu Monaten nach der Transplantation auftreten. Die häufigsten vaskulären Komplikationen sind Stenosen und Thrombosen der A. hepatica, gefolgt von denen der Portalvene. Seltener betroffen sind die supra- und infrahepatische Hohlvene (69).

Tritt eine Leberarterienthrombose in der frühen postoperativen Phase auf, kann es zu einer massiven Leberzellnekrose bis hin zu einem akuten Transplantatversagen kommen. Die Behandlung erfolgt hierbei durch eine Thrombektomie oder ggf. durch eine sofortige Retransplantation. Sind bereits mehrere Monate nach der Operation vergangen, zeigt sich die Leberarterienthrombose klinisch vorwiegend durch das Auftreten von biliären Komplikationen. Portalvenenthrombosen können ebenfalls zum akuten Transplantatversagen führen, v.a. in der frühen postoperativen Phase. Besonders gefährdet sind Patienten mit einem vorbestehenden

portocavalen Shunt. Im späteren Verlauf entspricht das klinische Bild einer Portalvenenthrombose dem einer portalen Hypertension. Zur postoperativen Überwachung und zum Ausschluss von Thrombosen der Gefäße eignet sich die Farbduplex-Sonographie (69).

Postoperative Blutungen erfordern bei 10% bis 15% der transplantierten Patienten die Durchführung einer chirurgischen Revision. Die wichtigsten Risikofaktoren hierfür sind eine schwere präoperative Koagulopathie und Thrombopenie (69).

Des Weiteren können durch die Lebertransplantation allgemeine Komplikationen von großen abdominalchirurgischen Operationen wie Infektionen oder die Verletzung benachbarter Organe auftreten (69).

1.1.6.3 Nicht-hepatische Komplikationen

Auch andere Organsysteme können durch die lange andauernde Lebererkrankung beeinträchtigt sein, sodass auch hier postoperativ Komplikationen auftreten können. Dazu zählen kardiovaskuläre und pulmonale Probleme, Nierenfunktionsstörungen, Infektionen, Anämien und Thrombozytopenien sowie neurologische Komplikationen (43).

In der frühen Phase nach der Transplantation sind insbesondere postoperative Infektionen, wie Pneumonien und Cholangitiden, von Bedeutung. Nach circa vier Wochen kommt es bedingt durch die immunsuppressive Therapie vermehrt zu opportunistischen Infektionen viraler (z.B. CMV- und Herpesvirusinfektionen), bakterieller (z.B. Mykobakterien), fungaler (z.B. Aspergillosen und Candidosen) oder parasitärer Art (z.B. Pneumocystis-jirovecii-Pneumonien). Ganciclovir wird als CMV-Prophylaxe bei Risikopatienten, das heißt CMV-seronegativen Empfängern bei CMV-positiven Spendern, eingesetzt (30).

1.1.6.4 Transplantatabstoßung

Trotz des Einsatzes von immunsuppressiven Medikamenten kann eine Transplantatabstoßung auftreten. Bei dieser kann es sich um ein hyperakutes, akutes oder chronisches Geschehen handeln.

Die hyperakute Abstoßungsreaktion tritt unmittelbar auf, das heißt innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Transplantation, und wird durch bereits präformierte Antikörper vermittelt. Sie ist assoziiert mit einer massiven Infiltration des Spenderorgans durch polymorphonukleäre Leukozyten und einer Ablagerung von Antikörpern und Komplementfaktoren, die zu einem akuten Transplantatversagen führen können (63).

Die akute Abstoßungsreaktion tritt typischerweise eine Woche bis zwei Wochen nach der Transplantation auf. Sie ist T-Zell-vermittelt und gekennzeichnet durch Leukozyteninfiltrate. Histologisch zeigen sich eine portale Inflammation, lymphozytäre Cholangitis sowie Endothelialitis (16,58,96). Morphologisch ähnelt die akute Abstoßung dem Bild einer „Graft-versus-Host-Disease“ (GvHD), einer PBC oder einer rekurrenten Hepatitis C (43).

Die Therapie der akuten Abstoßungsreaktion besteht in der Bolusgabe von Methylprednisolon. Sollte diese erfolglos bleiben, können Lymphozyten-Antikörper (OKT3 o.ä.) verabreicht werden. In der Vergangenheit hat sich auch eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie von Cyclosporin A auf Tacrolimus als wirksam gegen akute Abstoßungen erwiesen (28).

Chronische Abstoßungen sind deutlich seltener. Sie sind charakterisiert durch zunehmende Cholestase, vaskuläre Schäden (Schaumzell-Arteritis) sowie eine Duktopenie („Vanishing bile duct syndrome“). Dies mündet über Monate bis Jahre in einer chronischen Transplantatdysfunktion. Dabei handelt es sich um ein irreversibles Stadium, das nur durch eine Retransplantation therapiert werden kann (111).

Die Diagnose der Abstoßung kann nur durch die histologische Untersuchung einer perkutanen Leberzellbiopsie gesichert werden. Das klinische Bild ist unspezifisch. Es kommt zunächst zu einem serologischen Anstieg der Transaminasen, von Bilirubin und/oder der alkalischen Phosphatase, der üblicherweise den klinischen Symptomen wie Fieber oder einem Ikterus vorangeht (28).

1.2 Immunsuppression

1.2.1 Wirkstoffe

1.2.1.1 Calcineurin-Inhibitoren

Zu den Calcineurin-Inhibitoren (CNI) zählen die Wirkstoffe Cyclosporin A und Tacrolimus (FK 506). Sie bilden in einem Großteil der Transplantationszentren die Grundpfeiler der immunsuppressiven Therapie. Sie führen über die Bindung an zytoplasmatische Rezeptoren (Cyclophylin bzw. FK-binding Protein 12) zur Inaktivierung von Calcineurin, welches ein Schlüsselenzym in der Aktivierung des T-Zell-Rezeptors ist. So wird der Calcineurin-Calmodulin-Komplex inhibiert und damit die Produktion von verschiedenen Zytokinen wie Interleukin-2 gehemmt (28).

Cyclosporin A (Sandimmun®) ist ein cyclisches Polypeptid. Es wird von dem Pilz *Tolypocladium inflatum gams* hergestellt. Seine Entdeckung in den 1980-er Jahren bedeutete einen entscheidenden Fortschritt für die Erfolgsraten der Transplantationsmedizin (48).

Es wird jedoch von zahlreichen, teils schweren unerwünschten Wirkungen begleitet. Dazu zählen:

- Akute und chronische Nephrotoxizität,
- Dyslipidämie,
- arterielle Hypertonie,
- Tremor,
- Kopfschmerz,
- Hirsutismus,
- Gingivahyperplasie (28).

Während akute nephrotoxische Effekte von Cyclosporin A reversibel sind, sind chronische irreversibel (28).

Tacrolimus (Prograf®) ist ein Makrolidantibiotikum, das aus dem Pilz *Streptomyces tsukubaensis* isoliert wird. Seine Potenz zur Inhibition von T-Zell-Antworten ist in vitro circa 100-mal und in vivo circa 10-mal größer als die von Cyclosporin A (28,79). Große multizentrische Studien in Europa und den USA haben gezeigt,

dass es unter Tacrolimus-Therapie im Vergleich zu Cyclosporin A zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz und Schwere von akuten und chronischen Abstoßungsereignissen kommt (3,4).

Das Nebenwirkungsspektrum von Tacrolimus ist vergleichbar mit dem von Cyclosporin A, jedoch treten die folgenden unerwünschten Wirkungen mit einer erhöhten Inzidenz auf:

- Neurotoxizität,
- Diabetes mellitus,
- Alopezie,
- gastrointestinale Nebenwirkungen (28).

Hingegen ist die Inzidenz der folgenden Symptome bei Tacrolimus geringer als bei Cyclosporin A:

- arterielle Hypertonie,
- Hyperlipidämie,
- Hirsutismus,
- Gingivahyperplasie (28).

Da die Toxizität der Calcineurin-Inhibitoren dosisabhängig ist, sollte die Erhaltungsdosis für jeden Patienten individuell angepasst werden. Außerdem kann die Kombination mit anderen immunsuppressiven Medikamenten (wie mit MMF oder m-Tor-Inhibitoren, nachfolgend 1.2.1.3 und 1.2.1.4, Seiten 19 und 20) die benötigte Dosis reduzieren (28).

1.2.1.2 Kortikosteroide

Kortikosteroide (v.a. Prednison) sind neben den Calcineurin-Inhibitoren die am häufigsten eingesetzten immunsuppressiven Medikamente nach Transplantationen. Sie werden sowohl zur Therapie von akuten Abstoßungen als auch zur Erhaltungstherapie eingesetzt. Sie entwickeln ihre Wirkung, indem sie die Gentranskription verschiedener Zytokine hemmen, die von T-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden (Interleukin-1, -2, -3, -6 u.a.) (79).

Die Nebenwirkungen sind zahlreich und treten insbesondere bei Langzeit-Steroidgabe auf:

- Diabetes mellitus,
- Infektionen,
- Cushing-Syndrom,
- Osteoporose,
- arterielle Hypertonie,
- Hirsutismus,
- Hyperlipidämie,
- Magen-/Duodenalulcera,
- Katarakt (28).

Insbesondere durch die Kombination aus Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie sind die Morbidität und Mortalität von kardiovaskulären Ereignissen bei einem Langzeitgebrauch von Steroiden erhöht (28). Außerdem korrelieren die Inzidenz und Schwere von rekurrenten Hepatitis-C-Infektionen mit der Gabe von Steroiden, da diese die Virusreplikation stimulieren. Aus diesen Gründen sollte versucht werden die Steroidgabe im Langzeitverlauf auszuschleichen (29).

1.2.1.3 Mycophenolatmofetil

Mycophenolatmofetil (MMF, CellCept®) inhibiert als Antimetabolit die de-novo-Purinsynthese, auf die T- und B-Zell-Lymphozyten für die DNA-Replikation angewiesen sind. Es hat den zuvor eingesetzten Antimetaboliten Azathioprin als Immunsuppressivum abgelöst, da es sich bei der Prävention von akuten Abstoßungsreaktionen als überlegen erwiesen hat (79,110).

Es wird zur immunsuppressiven Dauertherapie nach Lebertransplantationen zusammen mit Calcineurin-Inhibitoren eingesetzt, denn durch die Kombination kann deren Dosis reduziert und somit ihre Toxizität vermindert werden (56).

Als Nebenwirkungen von MMF sind zu nennen:

- Myelodepression (Leukopenie, Anämie),
- gastrointestinale Symptome (insbesondere Nausea, Abdominalkrämpfe, Diarrhoe) (28).

1.2.1.4 m-Tor-Inhibitoren

Zu den m-Tor-Inhibitoren zählen die Wirkstoffe Sirolimus und Everolimus. Sie ähneln in ihrer Struktur Tacrolimus, haben jedoch ein anderes Zielmolekül. Sie inhibieren die Serin-Threonin-Kinase m-Tor („Mammalian target of rapamycin“), die über den Interleukin-2-Rezeptor aktiviert wird und eine entscheidende Rolle in den Signalwegen der Mitose und Zellproliferation spielt (54).

Dadurch hemmen m-Tor-Inhibitoren die Progression von T-Zellen in die S-Phase des Zellzyklus sowie die B-Zell-Proliferation und die Stimulation von glatten Muskelzellen über den Wachstumsfaktor PDGF („platelet-derived growth factor“). Dies erklärt die Prävention von chronischen Abstoßungen durch m-Tor-Inhibitoren (28).

Als erster m-Tor-Inhibitor wurde Sirolimus (Rapamune®), auch Rapamycin genannt, entdeckt. Dies ist ein Makrolid-Antibiotikum, das aus dem Bakterium *Streptomyces hygroscopicus* isoliert wird. Everolimus (Certican®) hat eine von Sirolimus leicht modifizierte Struktur, wirkt aber über denselben Mechanismus. Die Stoffe unterscheiden sich in ihrer Halbwertszeit. Während die von Sirolimus circa 60 Stunden beträgt, ist Everolimus bereits nach 30 bis 40 Stunden zur Hälfte abgebaut (50).

Eingesetzt werden m-Tor-Inhibitoren z.B. bei Patienten mit CNI-induziertem chronischem Nierenversagen. De Simone et al. zeigten, dass der Einsatz von Everolimus zusammen mit Tacrolimus in reduzierter Dosis einem alleinigen Tacrolimus-Regime hinsichtlich der renalen Funktion von lebertransplantierten Patienten überlegen ist (26).

Ein weiterer Vorteil von m-Tor-Inhibitoren gegenüber Calcineurin-Inhibitoren ist ihr antiproliferativer Effekt. Daher kommen sie vermehrt bei Patienten zum Einsatz, die aufgrund eines HCC ein Lebertransplantat erhalten. Außerdem zeigen erste Studi-

en eine Reduktion der Raten von de-novo-Malignomentwicklungen nach Lebertransplantationen unter Sirolimus-Therapie (50,57).

Dennoch bleiben Calcineurin-Inhibitoren die Immunsuppressiva der ersten Wahl, da m-Tor-Inhibitoren trotz ihrer Vorteile ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil besitzen. Dazu gehören:

- Hepatotoxizität,
- Myelodepression (Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie),
- Hypercholesterinämie,
- Hypertriglyceridämie,
- Lymphozelen,
- orale Ulcera (79).

1.2.2 Langzeitfolgen

Aufgrund der erwähnten Nebenwirkungen der immunsuppressiven Präparate und ihrer engen therapeutischen Breite besteht eine besondere Herausforderung darin, die Balance zwischen toxischer Überdosierung und wirksamer Immunsuppression zur Vermeidung von Abstoßungen zu halten. Eine individuelle Anpassung der Therapie ist dafür notwendig.

Im Zusammenspiel der spezifischen unerwünschten Wirkungen der einzelnen Medikamente entstehen entscheidende allgemeine Nebenwirkungen und Langzeitfolgen der immunsuppressiven Therapie. Diese werden immer bedeutender angesichts stetig steigender Überlebenszeiten und müssen in der Nachsorge lebertransplantierter Patienten zunehmend berücksichtigt werden.

Sowohl Calcineurin-Inhibitoren als auch Kortikosteroide führen bei transplantierten Patienten zu Hyperglykämien bzw. Diabetes mellitus. Zahlreiche Studien zeigten, dass Calcineurin-Inhibitoren die diabetogene Wirkung der Steroide potenzieren; das heißt, dass insbesondere eine Kombinationstherapie die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines so genannten „Posttransplant Diabetes mellitus“ (PTDM) erhöht. Dieser geht einher mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität sowie einer verminderten Transplantatüberlebensrate, da es im Langzeitverlauf zu Komplika-

onen wie Mikro- und Makroangiopathie, Polyneuropathie und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko kommt (22,105).

Zusätzlich zu dem PTDM erhöhen auch die Immunsuppression-assoziierte arterielle Hypertonie und Dyslipidämie das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkte, ischämische Hirninfarkte u.a.) im Vergleich zur Normalbevölkerung (71).

Eine weitere entscheidende Langzeitkomplikation bei lebertransplantierten, immunsupprimierten Patienten ist die chronische Niereninsuffizienz, die hauptsächlich durch Calcineurin-Inhibitoren hervorgerufen wird. Dieser Effekt wird durch die bereits erwähnten Komplikationen Diabetes mellitus und Hypertonie weiter verstärkt (14,36). Zur Reduzierung der Niereninsuffizienzraten post transplantationem werden daher insbesondere CNI-sparende Therapieschemata mit MMF oder m-Tor-Inhibitoren eingesetzt (50,56).

Ein weiterer Effekt der Immunsuppression betrifft das deutlich erhöhte Risiko für de-novo-Malignome, das im Langzeitverlauf nach Lebertransplantationen stetig ansteigt. Es handelt sich vermehrt um Virus-assoziierte Malignome. Die höchsten Inzidenzen werden für die so genannte „Posttransplant Lymphoproliferative Disease“ (PTLD) und bestimmte Hautkrebsarten (Spinaliom, Kaposi-Sarkom) beschrieben. Die PTLD ist zum Großteil mit dem Epstein-Barr-Virus assoziiert, während das Spinaliom bei Lebertransplantierten häufig mit den Humanen Papillomviren 5 und 8 und das Kaposi-Sarkom mit dem Humanen Herpes-Virus 8 in Zusammenhang stehen. Engmaschige Nachsorgekontrollen sind nach Transplantationen dringend indiziert (33).

Alle Immunsuppressiva außer MMF können zu neurotoxischen Nebenwirkungen führen. Insbesondere Kortikosteroide und Calcineurin-Inhibitoren haben ein großes neurotoxisches Potential. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen leichtere Symptome wie Tremor, Cephalgie und fokale neurologische Defizite bis hin zu schweren Komplikationen wie cerebralen Krampfanfällen, Infektionen des zentralen Nervensystems und Enzephalopathien. Steroide können zusätzlich zu psychischen Nebenwirkungen wie Stimmungsschwankungen, Verhaltensstörungen und manischen oder psychotischen Episoden führen (9).

1.2.3 Verschiebung der bakteriellen Flora in den Gallenwegen unter Immunsuppression nach Lebertransplantation

In mehreren Studien finden sich Hinweise, dass die immunsuppressive Therapie neben den genannten unerwünschten Wirkungen auch Einfluss auf das Erregerspektrum in der Gallenflüssigkeit sowie auf die Darmflora von lebertransplantierten Patienten hat.

Es ist davon auszugehen, dass die Gallenflüssigkeit gesunder Individuen steril ist (25). Bestimmte Erkrankungen jedoch, v.a. solche, die mit einer Cholestase einhergehen, führen zu einer sekundären Keimbesiedelung der Gallenwege bis hin zur Cholangitis. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass dabei die häufigsten Bakterien bei einem nicht-transplantierten Patientenkollektiv Gram-negative Enterobacteriaceae sind (v.a. *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*) (21,31,52,87).

Das Erregerspektrum in den Gallenwegen speziell von lebertransplantierten Patienten wurde bisher nur geringfügig untersucht. Die wenigen Daten deuten jedoch auf eine Verschiebung in den Gram-positiven Bereich hin, wobei *Escherichia coli* und *Klebsiellen* in den Hintergrund rücken und stattdessen Enterokokken die häufigste Spezies zu sein scheinen (15,38,68,72). Dies kann möglicherweise durch den Einfluss der Immunsuppression erklärt werden.

Zudem wurde in einer Studie gezeigt, dass die Lebertransplantation einen Risikofaktor für das Auftreten von multiresistenten Keimen darstellt (72).

2. Zielsetzung

Das primäre Ziel der vorliegenden Studie war die Analyse der Kolonisation der Gallenflüssigkeit mit Krankheitserregern sowie die Untersuchung von deren Resistenzspektrum in einem lebertransplantierten, immunsupprimierten Patientenkollektiv.

Dies ist von besonderer klinischer Relevanz, da Patienten im Rahmen von endoskopischen Interventionen an den Gallenwegen antibakterielle Medikamente zur Prophylaxe von infektiösen Komplikationen erhalten. Diese sollten eine hohe Wirksamkeit gegen das zu erwartende Keimspektrum zeigen.

Obwohl eindeutige Hinweise auf Unterschiede in den Keimspektren der Gallenflüssigkeit von einerseits lebertransplantierten, immunsupprimierten und andererseits immunkompetenten Patienten vorliegen, existieren bisher nur wenige wissenschaftlich fundierte Daten zu diesem Thema. Daher orientieren sich die Empfehlungen zur Antibiotikaprophylaxe für immunsupprimierte Patienten bisher an denen für nicht-immunsupprimierte Patienten.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll die Wirksamkeit der gebräuchlichen Medikamente überprüft und ggf. eine Empfehlung zur Verbesserung der bisher üblichen Prophylaxe ausgesprochen werden.

Zusätzlich wurde als sekundäres Studienziel die Häufigkeit untersucht, mit der sich die in der Gallenflüssigkeit isolierten Keime ebenfalls im Stuhl nachweisen lassen, um ggf. den Darm als Ausgangspunkt für eine biliäre Besiedlung zu identifizieren.

3. Patienten und Methoden

Die vorliegende prospektive Observationsstudie wurde im Zeitraum von Mai 2011 bis September 2013 am Universitätsklinikum Münster in der Klinik für Transplantationsmedizin durchgeführt. Die mikrobiologischen Untersuchungen erfolgten am Institut für Hygiene des Universitätsklinikums.

3.1 Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden 38 Patienten, von denen 35 (92,1%) eine alleinige Lebertransplantation und 3 (7,9%) eine kombinierte Nieren- und Lebertransplantation erhalten hatten. 25 Patienten (65,8%) waren männlich und 13 (34,2%) weiblich. Das mittlere Alter betrug $52,2 \pm 11,4$ Jahre.

Alle Patienten wurden detailliert über mögliche Komplikationen aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einwilligung. Die Durchführung der Studie erfolgte gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki (84) und mit Zustimmung der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (03.05.2011, Aktenzeichen: 2011-201-f-S).

Alle Patienten wurden dauerhaft mit mindestens einem Immunsuppressivum behandelt, davon 27 (71,1%) mit Calcineurin-Inhibitoren (57,9% mit Tacrolimus und 13,1% mit Ciclosporin), 8 (21,1%) mit m-TOR-Inhibitoren (13,2% mit Everolimus und 7,9% mit Sirolimus) und 2 (5,3%) mit einer Kombination aus Tacrolimus und Sirolimus. Ein Patient (2,6%) erhielt nur Mycophenolatmofetil.

Die Ätiologie der Lebererkrankungen und damit die Indikation zur Lebertransplantation war bei 15 Patienten (39,5%) die alkoholtoxische oder die nutritiv-toxische Leberzirrhose, bei 8 (21,1%) das Hepatocelluläre Carcinom, bei 5 (13,2%) die Virushepatitis B oder C, bei weiteren 5 (13,2%) cholestatische Lebererkrankungen (PSC, PBC, biliäre Dysgenese) und in ebenfalls 5 Fällen (13,2%) andere Erkrankungen (Zystenleber bei polyzystischer Nierenerkrankung, α_1 -Antitrypsinmangel, Metastasen eines Neuroendokrinen Tumors, familiäre Amyloidose, idiopathische Leberzirrhose).

3.2 Methoden

3.2.1 Materialgewinnung

Von allen Patienten wurde Gallenflüssigkeit entnommen, entweder im Rahmen einer ERCP (29 Patienten) oder aus einer bereits liegenden T-Drainage (8 Patienten) oder Robinson-Drainage (1 Patient). Von 29 Patienten wurden zusätzlich innerhalb einer Zeitspanne von circa einem Tag vor bis einen Tag nach Entnahme der Gallenflüssigkeit Stuhlproben gewonnen.

Von jedem Patienten wurden nur jeweils exakt eine Galle- und eine Stuhlprobe entnommen und in die Auswertung eingeschlossen, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch den mehrfachen Nachweis des gleichen Mikroorganismus zu vermeiden.

3.2.2 Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)

3.2.2.1 Prinzip

Seit ihrer Einführung im Jahr 1968 durch McCune et al. (66) ist die ERCP zu einem etablierten Routineverfahren sowohl für die Diagnostik als auch die Therapie von vielen Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas geworden. Die Methode ist technisch anspruchsvoll und erfordert große Expertise und Erfahrung des Untersuchers.

Nach Einbringen eines Endoskops mit Seitblickoptik (so genanntes Duodenoskop) in das Duodenum wird nach Sondierung der Papilla duodeni maior (Papilla Vateri) mithilfe eines Katheters Röntgenkontrastmittel retrograd in den Ductus choledochus bzw. in den Ductus pancreaticus injiziert und so das Gallen- bzw. Pankreasgangsystem einschließlich Gallenblase in der Röntgendurchleuchtung dargestellt (80).

Die ERCP kann bei obstruktiven Erkrankungen der Gallenwege wie Choledocholithiasis, benignen und malignen Strikturen oder der Sphinkter-Oddi-Dysfunktion eingesetzt werden. Strikturen können postoperativ oder im Rahmen von PSC, chronischer Pankreatitis, lokalen malignen Prozessen oder insbesondere

bei biliären Komplikationen nach Lebertransplantationen (siehe 1.1.6.1, Seite 12) auftreten. Indikationen im Rahmen von Pankreaserkrankungen können rezidivierende akute Pankreatitis, chronische Pankreatitis (Pankreasgangsteine, -strikturen und Pseudozysten), Pankreasgangleckagen, Fehlbildungen wie das Pancreas divisum und zur Probenentnahme bei dem Verdacht auf maligne Pankreaskopftumoren sein. Eine weitere Indikation für die ERCP besteht in der Behandlung von Adenomen im Bereich der Papille (7).

Als Interventionsmaßnahmen stehen die Ballondilatation, die Anlage von Endoprothesen („Stents“) sowie die Steinextraktion zur Verfügung. Um diese Verfahren zu ermöglichen, ist in der Regel eine endoskopische Papillotomie erforderlich (7).

Die endoskopische Papillotomie, auch Sphinkterotomie genannt, ist seit ihrer Einführung im Jahr 1974 (23,51) eine wichtige Voraussetzung für die meisten weiteren Interventionen. Sie ist sowohl im Rahmen von Steinextraktionen als auch zur Platzierung von Stents notwendig. Dabei wird zunächst ein Katheter über die Papilla Vateri retrograd in den Gallengang eingeführt und mittels Kontrastmittelgabe unter Durchleuchtung die korrekte Lage überprüft (siehe Abbildung 1). Der Zugang wird gesichert, indem ein Führungsdraht in den Gallengang vorgeschoben wird. Daraufhin wird der Sphinkter Oddi durch Elektrokauterisierung mithilfe eines so genannten Papillotoms, auch Spinkterotom genannt, inzidiert, indem der Schneidedraht an dem Dach der Papille entlang geführt wird (32).

Falls der Gallengang nicht kanüliert werden kann, sind zwei weitere Verfahren möglich. Bei der „Precut“-Sphinkterotomie wird mit einem dünnen Draht an der Katheterspitze, dem so genannten Nadelmesser, das Papillendach dissektiert und so der Gallengang freigelegt. Alternativ kann eine kombinierte perkutan-endoskopische Papillotomie erfolgen, bei der der Führungsdraht perkutan unter radiologischer Kontrolle transhepatisch durch die Gallenwege in das Duodenum vorgeschoben wird (32).

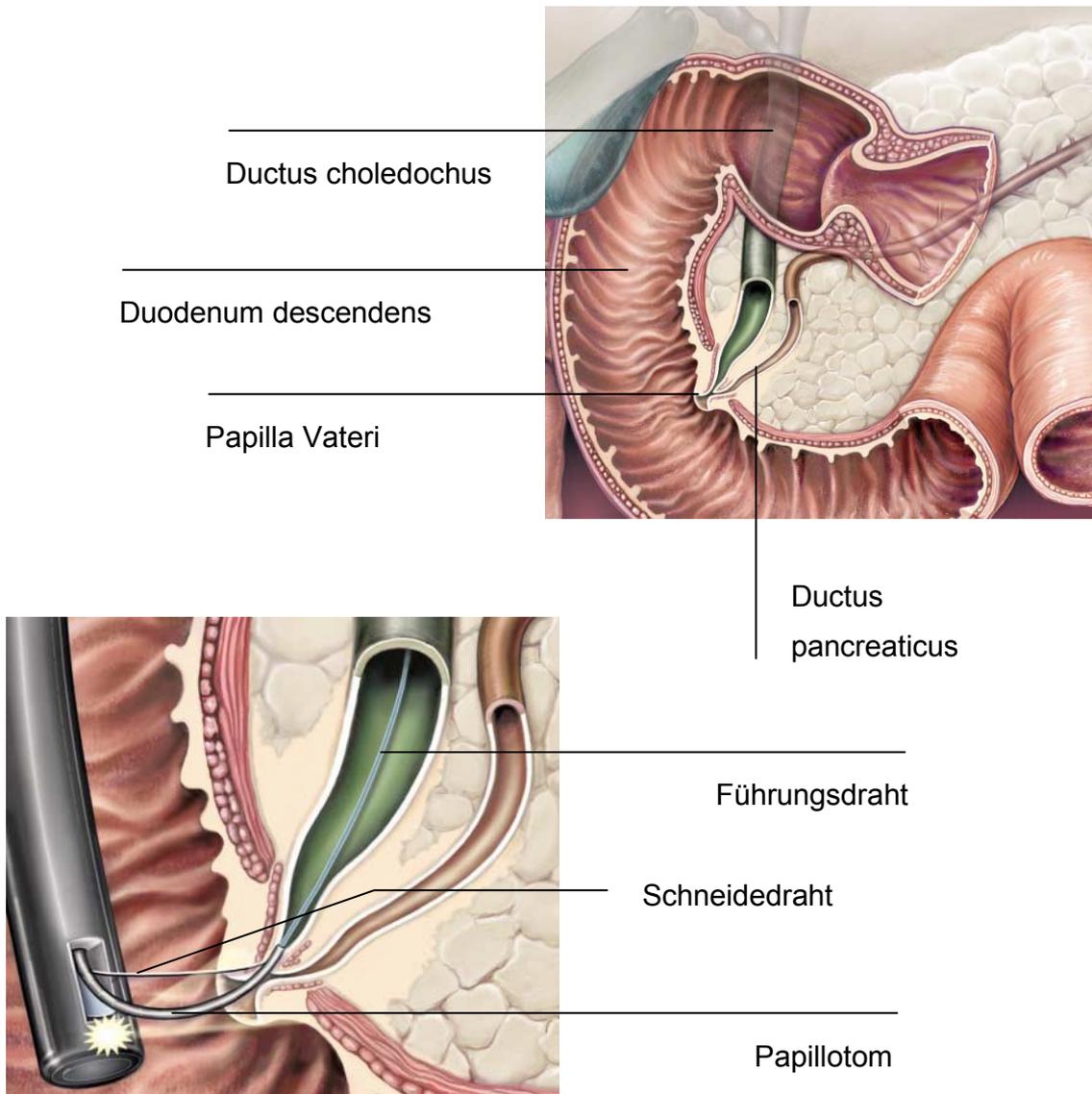


Abb. 1: Endoskopische Papillotomie

Modifiziert nach Freeman M: Complications of Endoscopic Biliary Sphincterotomy, 1996 (32)

3.2.2.2 Komplikationen

Die ERCP ist eine wertvolle diagnostische und therapeutische Methode, kann aber zu gefährlichen, evtl. lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Zu den wichtigsten zählen spezifische Komplikationen wie die Post-ERCP-Pankreatitis, Cholangitiden, Cholezystitiden, Blutungen und Perforationen, aber auch kardiopulmonale Komplikationen aufgrund der Analgosedierung (10).

Die häufigste Komplikation stellt mit Inzidenzen zwischen 1,6% und 15,7% die Post-ERCP-Pankreatitis dar (10). Da eine transiente Erhöhung der Pankreasenzyme bei einer großen Zahl der Patienten auftritt, ist die Post-ERCP-Pankreatitis definiert als neu aufgetretene oder verstärkte abdominelle Schmerzen zusammen mit einem Anstieg der Serum-Lipase und/oder der Serum-Amylase um mindestens das Dreifache des oberen Grenzwertes 24 Stunden nach der Intervention und einer erforderlichen Hospitalisierung des Patienten für mindestens zwei Tage (24). Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen

- eine bereits vorangegangene Episode mit postinterventioneller Pankreatitis,
- pankreatische Papillotomie,
- Precut-Papillotomie,
- Ballondilatation des biliären Sphinkters,
- normale Bilirubinwerte,
- junges Alter und
- eine vermutete Sphinkter-Oddi-Dysfunktion (10).

Blutungen treten vor allem im Rahmen von Papillotomien oder bei antikoagulierten Patienten auf. Teilweise kommt es erst verzögert nach bis zu zwei Wochen postinterventionell zur Diagnosestellung. Bei Perforationen unterscheidet man drei Typen: Führungsdraht-assoziiert, periampullär und luminal. Risikofaktoren hierfür sind u.a.

- die Papillotomie,
- eine intramurale Kontrastmittelinjektion und
- Ballondilatationen von biliären Strikturen (10).

Jedoch kann noch während der Intervention die Diagnose gestellt und eine konservative Therapie mit biliärer und duodenaler Drainage sowie Antibiotikagabe eingeleitet werden (10).

Cholangitiden präsentieren sich mit Fieber, Ikterus und rechtsseitigen Oberbauchschmerzen (70). Sie sind eine seltene, jedoch gravierende Komplikation der ERCP, da sie zu Sepsis und Multiorganversagen führen können. Signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer Cholangitis nach ERCP beinhalten

- kombinierte perkutan-endoskopische Eingriffe,
- Stent-Anlage bei malignen Strikturen,
- Ikterus,
- PSC,
- mangelnde Erfahrung des Untersuchers und
- inkomplette oder unmögliche biliäre Drainage (32,60,62).

Auch Cholezystitiden können in seltenen Fällen auftreten, sind jedoch hauptsächlich mit einem Vorhandensein von Cholezystolithiasis assoziiert (10).

Eine routinemäßige antibiotische Prophylaxe im Rahmen von ERCP brachte keinen Vorteil zur Vermeidung von infektiösen Komplikationen. Daher wird sie nur noch unter bestimmten Voraussetzungen empfohlen wie bei unvollständiger Drainage von obstruierten Gallenwegen oder bei Patienten nach einer Lebertransplantation (12,86). Bisher existieren jedoch keine genauen Empfehlungen zu Art und Dauer der antibiotischen Prophylaxe, da fundierte Daten aus Studien mit lebertransplantierten Patienten fehlen (siehe 5.3, Seite 42).

3.2.2.3 Durchführung im Rahmen der Studie

In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie betrug die mittlere Zeit zwischen Transplantation und ERCP 25,6 Monate (Intervall von 0,3 bis 164,2 Monaten).

Die ERCP wurde ausschließlich durchgeführt, wenn eine medizinische Indikation bestand, das heißt bei Erhöhung der Cholestaseparameter (AP, γ GT, Bilirubin) mit oder ohne Transaminasenanstieg (ALAT, ASAT) mit oder ohne intra- oder extrahepatische Gallenwegsdilatation in der Bildgebung. Gleichzeitig wurde in der vor-

geschalteten Diagnostik eine alternative Ursache der laborchemischen Veränderungen möglichst ausgeschlossen (z.B. der histologische Nachweis einer Rejektion oder einer Reaktivierung von viraler Hepatitis).

Für die ERCP wurde ein therapeutisches Duodenoskop (TJF-180V, Olympus Corp., Tokio, Japan) verwendet. Dieses wurde durch die Mundhöhle, den Rachen und den Ösophagus über den Magen und das Duodenum bis zur Papilla Vateri vorgeschoben. Der Gallengang wurde mithilfe eines sterilen Papillotoms (0.035 Inch, TSHF-35-480, Cook Medical Inc.; Tri-Tome PC® TRI 20, Cook Medical Inc., Bloomington, USA) durch einen Draht kanüliert. Direkt im Anschluss wurde noch vor der Kontrastmittelgabe Gallenflüssigkeit aspiriert. Es wurden circa 2 bis 5 ml Flüssigkeit gewonnen und unverzüglich in einem sterilen Behältnis der mikrobiologischen Analyse zugeführt.

Alle Endoskopien wurden unter Analgosedierung mit Propofol evtl. mit Pethidin und/oder Midazolam durchgeführt.

Die hygienischen Maßnahmen zur Aufbereitung der Instrumente entsprachen den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des Robert-Koch-Instituts (5).

3.2.3 Mikrobielle Analyse

Die Gallenflüssigkeit wurde auf Columbia Blutagar-Platten, McConkey-Agar-, Kimig-Agar- und gekochtem Blutagar-Platten unter erhöhter CO₂-Atmosphäre (5-10%) ausgestrichen, um aerobe Mikroorganismen nachzuweisen. Um anaerobes Wachstum zu erfassen, wurden Schaedler-Agar-Platten und Thioglycolat-Bouillon benutzt. Alle Proben wurden bei 35°C bis 37°C inkubiert. Nach 24 und 48 Stunden wurden die Agarplatten untersucht. Zur Erregeridentifikation wurde Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation Massenspektrometrie mit Flugzeitanalyse benutzt (MALDI-TOF MS, microflex™, Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Deutschland). Im Anschluss wurden bei 63 isolierten Erregern Resistenztestungen mit Vitek® 2 (bioMérieux GmbH, Nürtingen, Deutschland) durchgeführt.

Wenn mikrobielles Wachstum in der Gallenflüssigkeit nachgewiesen wurde, erfolgte eine mikrobiologische Analyse der zugehörigen Stuhlproben auf dieselbe Weise.

Die Untersuchung beschränkte sich auf diejenigen Mikroorganismen, die zuvor in den entsprechenden Galleproben identifiziert worden waren.

3.2.4 Antibiotische Prophylaxe

Die Patienten, die einer ERCP unterzogen wurden, erhielten routinemäßig eine antibakterielle Prophylaxe. 18 von 29 Patienten (62,1%) wurde Ciprofloxacin (2 x 750 mg täglich oral) verabreicht, 2 (6,9%) erhielten Imipenem (3 x 500 mg täglich intravenös) und 9 Patienten (31,0%) Piperacillin/Tazobactam (3 x 4g/0,5mg täglich intravenös). Das Prophylaxe-Regime wurde circa zwei Stunden vor der ERCP begonnen und für drei bis fünf Tage nach der Intervention fortgesetzt. Die Auswahl des eingesetzten Medikaments traf der betreuende Arzt.

3.2.5 Nachsorge

Nach der ERCP wurden die Patienten überwacht und klinisch sowie laborchemisch auf Zeichen von Komplikationen wie der Post-ERCP-Pankreatitis, der Cholangitis, der Sepsis, Blutungen und/oder Perforationen untersucht. Die Post-ERCP-Pankreatitis war definiert wie in 3.2.2.2, Seite 29 beschrieben. Andere infektiöse Komplikationen waren definiert als Fieber, Schüttelfrost, Ikterus und/oder abdominelle Schmerzen assoziiert mit Anstieg der Leukozyten, CRP und/oder Procalcitonin mit oder ohne erhöhte Leberenzyme. Die Patienten wurden für fünf Tage stationär versorgt und beobachtet. Weitere Nachsorgeuntersuchungen wurden ambulant in der Tagesklinik der Klinik für Transplantationsmedizin durchgeführt. Das Ergebnis wurde je nach Art der durchgeführten Therapie nach acht bis zwölf Wochen durch eine erneute ERCP kontrolliert.

3.2.6 Statistische Analyse

Es wurde eine deskriptive statistische Analyse mit SPSS Statistics 20 für Windows durchgeführt. Die Daten sind im Mittel \pm Standardabweichung und in Prozent für die Variablen angegeben. In den Relativziffern können Rundungsdifferenzen von bis zu 0,1 Prozentpunkten enthalten sein. Für den Datenvergleich wurde der exakte Test nach Fisher benutzt. Ein zweiseitiges $p < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet.

4. Ergebnisse

4.1 Endoskopische Befunde

Bei 29 Patienten wurde eine ERCP durchgeführt. In den Untersuchungen zeigten sich Anastomosenstenosen bei 13 Patienten (44,8%), extra-anastomotische Stenosen bei 4 Patienten (13,8%), Gallengangsleckagen bei 4 Patienten (13,8%), das biliäre Cast-Syndrom, eine ITBL und eine Choledocholithiasis bei jeweils einem Patienten (je 3,4%), und in 5 Fällen (17,2%) ein unauffälliges Gallenwegssystem ohne pathologische Befunde.

4.2 Komplikationen

Im Rahmen der ERCP traten in 5 der 29 Fälle (17,2%) Komplikationen auf. Dabei handelte es sich bei jeweils 2 Patienten (6,7%) um Cholangitis bzw. Post-ERCP-Pankreatitis und bei einem Patienten (3,4%) um eine Papillenblutung. Bei einem der Patienten mit Post-ERCP-Pankreatitis ereignete sich zusätzlich eine Ruptur des Gallengangs (3,4%). Alle Komplikationen konnten konservativ beherrscht werden.

4.3 Mikrobielles Spektrum der Gallenflüssigkeit

Von den 38 gewonnenen Galleproben waren 33 (86,8%) positiv für mikrobielles Wachstum und 5 (13,2%) negativ. Bei 7 der positiven Kulturen (21,2%) konnte nur ein Keim isoliert werden. 26 (78,8%) waren polymikrobiell.

Insgesamt konnten 81 Mikroorganismen isoliert werden (siehe Tabelle 2). Dabei handelte es sich bei 52 (64,2%) um Gram-positive Bakterien, bei 18 (22,2%) um Gram-negative und bei 11 (13,6%) um Hefen. Die häufigsten Gram-positiven Keime waren *Enterococcus faecium* (13,6%), *Enterococcus faecalis* (12,3%), *Staphylococcus haemolyticus* (7,4%) und *Staphylococcus epidermidis* (7,4%). Enterokokken machten insgesamt einen Anteil von 30,8% aus. Die häufigsten Gram-negativen Erreger waren *Escherichia coli* (4,9%) und *Klebsiella pneumoniae* (4,9%). Anaerobier wurden nicht nachgewiesen. Die Verteilung nach Erregergruppen ist in Abbildung 2 dargestellt.

Mikroorganismen	Anzahl	Häufigkeit in %
Enterococcus faecium	11	13,6
Enterococcus faecalis	10	12,3
Enterococcus avium	4	4,9
Staphylococcus haemolyticus	6	7,4
Staphylococcus epidermidis	6	7,4
Escherichia coli	4	4,9
Klebsiella pneumoniae	4	4,9
Klebsiella oxytoca	2	2,5
Streptococcus parasanguinis	2	2,5
Streptococcus salivarius	2	2,5
Streptococcus anginosus	2	2,5
Streptococcus sanguinis	1	1,2
Streptococcus oralis	1	1,2
Streptococcus pneumoniae	1	1,2
Streptococcus viridans	1	1,2
Stenotrophomonas maltophilia	2	2,5
Hafnia alvei	1	1,2
Bacillus spp.	1	1,2
Lactobacillus gasseri	1	1,2
Lactobacillus rhamnosus	1	1,2
Enterobacter cloacae	1	1,2
Pseudomonas aeruginosa	1	1,2
Pseudomonas stutzeri	1	1,2
Corynebacterium jeikeium	1	1,2
Micrococcus luteus	1	1,2
Kocuria palustris	1	1,2
Proteus mirabilis	1	1,2
Hefen	11	13,6
Gesamt	81	

Tab. 2: Mikroorganismen aus Gallenflüssigkeit

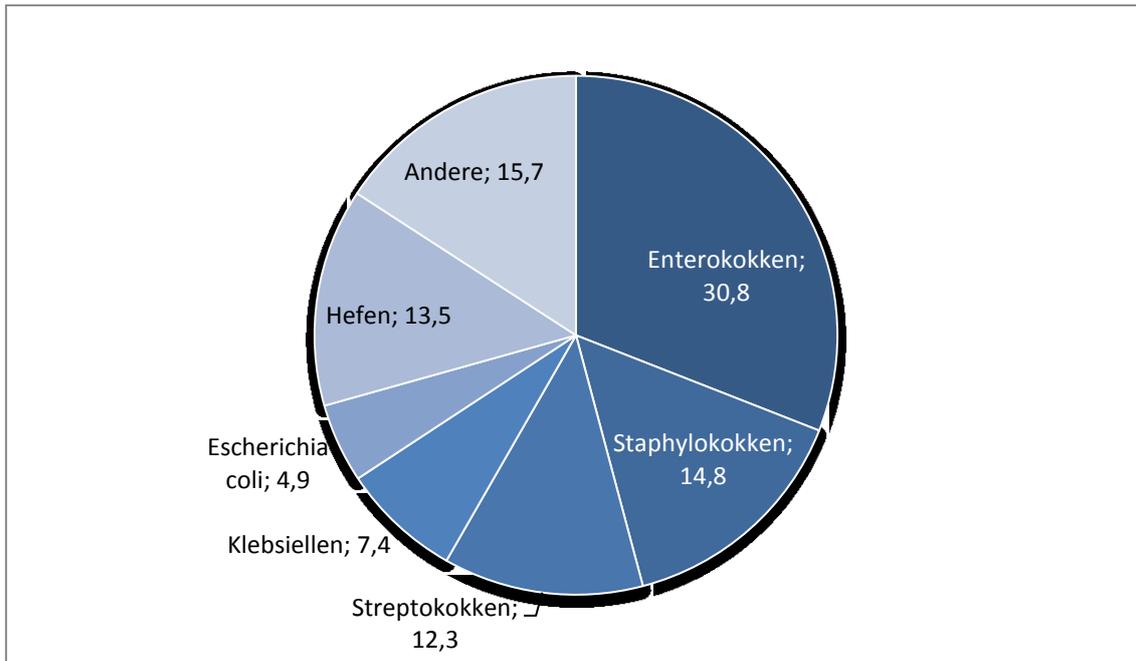


Abb. 2: Verteilung der Mikroorganismen nach Erregergruppen in Prozent

21 aller Patienten (55,3%) hatten bereits vor der Teilnahme an der Studie eine endoskopische Papillotomie erhalten. Eine vorangegangene Papillotomie wurde als statistisch signifikanter Risikofaktor ($p=0,012$) für eine mikrobielle Kolonisation der Gallenflüssigkeit identifiziert. Zwischen den endoskopischen Befunden bzw. der Lage eines Stents in situ und einer Kolonisation konnten keine Zusammenhänge nachgewiesen werden ($p>0,05$).

4.4 Resistenzen gegen antimikrobielle Medikamente in Gallenflüssigkeit

Resistenztestungen wurden bei 63 der aus der Gallenflüssigkeit isolierten Erreger durchgeführt (siehe Tabelle 3). Getestet wurden dabei die Antibiotika, die an der Klinik für Transplantationsmedizin Münster üblicherweise zur Prophylaxe bei ERCP eingesetzt werden (Ciprofloxacin, Piperacillin/Tazobactam, Imipinem), sowie Sulfamethoxazol/Trimethoprim (=Cotrimoxazol), Cefotaxim und Erythromycin. Aus logistischen Gründen wurden nur 59 der Erreger auf Linezolid und nur 62 auf Vancomycin getestet.

Auf Ciprofloxacin waren 55,6% der getesteten Keime sensibel, auf Piperacillin/Tazobactam 54,0% und auf Imipinem 60,3%. Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Cefotaxim und Erythromycin erreichten sehr gerin-

ge Sensibilitätsraten. Gegenüber Linezolid hingegen bestand in 72,9% der Fälle Sensibilität und gegenüber Vancomycin in 72,6%. Bei Linezolid handelte es sich jedoch bei allen resistenten Keimen um Gram-negative Erreger, die ohnehin eine natürliche Resistenz gegen das Medikament aufweisen. Bei Vancomycin war ein einziger der resistenten Erreger Gram-positiv (Vancomycin-resistenter Enterococcus, VRE), alle weiteren Gram-negativ.

Außer dem VRE wurde als einziger weiterer Keim mit besonderer Resistenzlage ein ESBL-Bildner (ESBL = „extended spectrum Beta-Lactamase“) nachgewiesen.

Antibiotikum	Sensible Erreger		Intermediäre Erreger		Resistente Erreger	
	absolut	in %	absolut	in %	absolut	in %
Ciprofloxacin	35	55,6	1	1,6	27	42,9
Piperacillin/Tazobactam	34	54,0	4	6,3	25	39,7
Imipinem	38	60,3	1	1,6	24	38,1
Sulfamethoxazol/Trimethoprim	15	23,8	1	1,6	47	74,6
Cefotaxim	22	34,9	1	1,6	40	63,5
Erythromycin	13	21,0	4	6,5	45	72,6
Linezolid	43	72,9	-	-	16	27,1
Vancomycin	45	72,6	-	-	17	27,4

Tab. 3: Resistenzen gegen Antibiotika

Eine antimikrobielle Prophylaxe erhielten nur diejenigen Patienten, deren Gallenflüssigkeit im Rahmen einer ERCP gewonnen worden war. Von diesen stammten 48 der isolierten Bakterien. 34 dieser Bakterien (70,8%) waren sensibel auf die jeweils verordnete Prophylaxe. Wäre den Patienten zusätzlich entweder Linezolid oder Vancomycin verabreicht worden, wären 12 weitere Keime (25%), also insgesamt 95,8%, antibiotisch abgedeckt gewesen.

Von allen getesteten Keimen waren 26 Erreger (41,2%) auf alle drei zur Prophylaxe genutzten Antibiotika (Ciprofloxacin, Piperacillin/Tazobactam, Imipinem) sensibel. 21 (33,3%) waren gegen alle drei Medikamente resistent. Durch eine add-on-Gabe von Linezolid oder Vancomycin wären jedoch jeweils 19 der 21 resistenten Keime (90,5%) zusätzlich erfasst worden.

4.5 Mikrobielles Spektrum der Stuhlproben

Von 29 Stuhlproben zeigten 3 (10,3%) kein Wachstum von Mikroorganismen, die zuvor in der Gallenflüssigkeit identifiziert worden waren. Aus den übrigen 26 (89,7%) konnten insgesamt 43 Keime isoliert werden (siehe Tabelle 4). Von diesen waren wiederum 6 (14,0%) Hefen, 26 (60,5%) Gram-positive und 11 (25,5%) Gram-negative Bakterien. Die häufigsten Mikroorganismen waren *Enterococcus faecium* (32,6%), *Enterococcus faecalis* (16,3%) und *Escherichia coli* (11,6%).

Mikroorganismen	Anzahl	Häufigkeit in %
<i>Enterococcus faecium</i>	14	32,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	16,3
<i>Escherichia coli</i>	5	11,6
Hefen	6	14,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	7,0
<i>Enterococcus avium</i>	3	7,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	2,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2,3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	2,3
<i>Hafnia alvei</i>	1	2,3
Gesamt	43	

Tab. 4: Mikroorganismen aus Stuhlproben

4.6 Vergleich von Galle- und Stuhlkulturen

Bei 22 (75,9%) von 29 Patienten wurde mindestens ein Mikroorganismus, der in der Gallenflüssigkeit gefunden wurde, ebenso im Stuhl nachgewiesen. Bei 7 Patienten (24,1%) konnten alle Gallekeime auch im Stuhl isoliert werden. In 7 weiteren Fällen (24,1%) gab es keine Übereinstimmung von Gallenflüssigkeit und Stuhlprobe.

5. Diskussion

Eine gefürchtete Komplikation von endoskopischen Interventionen an den Gallenwegen lebertransplantierter, immunsupprimierter Patienten ist die Cholangitis (88). Sie präsentiert sich mit Fieber, Ikterus und rechtsseitigen Oberbauchschmerzen. Sie kann lebensbedrohliche Folgen wie Sepsis und Multiorganversagen haben (70).

Die Ursache für Cholangitiden ist in den meisten Fällen die Kombination aus Kolonisation der Gallenflüssigkeit mit Krankheitserregern und dem Vorliegen einer Obstruktion (59). Negm et al. identifizierten die Lebertransplantation als Risikofaktor für eine biliäre Kolonisation (72). Als Ausgangspunkt für die Gallekolonisation gilt der Darm. Von dort aus ascendieren die ursächlichen Mikroorganismen und können insbesondere bei einem Abflusshindernis der Galle und/oder einer Immunkompromittierung zu septischen Komplikationen führen (42,59,70). Barkholt et al. zeigten bereits im Jahre 1997, dass die Darmflora speziell nach Lebertransplantationen ein Keimreservoir für aufsteigende Cholangitiden und andere Infektionen darstellt (15).

Eine Infektion unter Immunsuppression bedeutet eine besondere Gefahr für den Patienten. Da biliäre Komplikationen nach Lebertransplantationen noch immer ein häufiges Problem sind, stellt die Kolonisation der Galle lebertransplantierter Individuen ein Thema von hoher klinischer Relevanz dar. Gotthardt et al. zeigten im Jahre 2013, dass nach Lebertransplantationen eine Kolonisation der Gallenflüssigkeit durch Darmbakterien oder Pilze mit einer niedrigeren Überlebensrate assoziiert ist (38).

Die klinische Bedeutung der Gewinnung von Galleproben wurde durch Negm et al. untersucht. Es zeigte sich, dass Gallekulturen beim Auftreten von Cholangitiden ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel sind, um den auslösenden Krankheitserreger zu identifizieren und eine gezielte Therapie einzuleiten. Blutkulturen hingegen erwiesen sich als wenig sensitiv (72). Dies wurde ebenfalls von Westphal et al. postuliert (108).

5.1 Mikrobielles Spektrum der Gallenflüssigkeit

In der vorliegenden Studie wurde bei 38 Patienten jeweils eine Galleprobe entweder aus einer liegenden T-Drainage oder im Rahmen einer ERCP entnommen.

Bei 86,8% der Patienten wurde eine mikrobielle Kolonisation der Gallenflüssigkeit nachgewiesen. Dabei zeigten 78,8% der Proben polymikrobielles Wachstum. Dies sind sehr hohe Raten verglichen mit gesunden Individuen, deren Gallenflüssigkeit steril ist (25).

Es handelte sich bei 64,2% der Mikroorganismen um Gram-positive Bakterien, bei 22,2% um Gram-negative Bakterien und bei 13,5% um Hefen. Die größte Gruppe bildeten die Enterokokken mit einem Anteil von 30,8%, gefolgt von Staphylokokken mit 14,8% und Streptokokken mit 12,3%. Die häufigsten Gram-negativen Bakterien waren Klebsiellen mit 7,4% und *Escherichia coli* mit nur 4,9% der identifizierten Erreger.

Die dargelegten Ergebnisse unterscheiden sich stark von den Zahlen aus Studien mit immunkompetenten Patientenkollektiven. Chang et al. untersuchten über 10 Jahre die Gallenflüssigkeit von 1394 Patienten mit Cholelithiasis. 74% der identifizierten Bakterien waren Gram-negativ, wobei *Escherichia coli* (36%) und Klebsiellen (15%) am häufigsten auftraten (21). Auch bei Flores et al. und Kaya et al. waren Gram-negative Erreger, insbesondere *Escherichia coli*, deutlich häufiger als Gram-positive (31,52). Bei Lipsett et al. zeigten sich *Escherichia coli* und Klebsiellen am häufigsten (59). Bei Salvador et al. wurden sogar in 94% der Fälle Gram-negative Isolate nachgewiesen (87).

Hingegen ähneln die vorliegenden Ergebnisse denen von Studien, die auch lebertransplantierte und immunsupprimierte Individuen einschlossen. Eine wichtige Arbeit dieser Art stammt aus dem Jahr 2006. Millonig et al. untersuchten die Gallenflüssigkeit von 66 lebertransplantierten Patienten, wobei pro Patient mehrere Proben in die Studie eingeschlossen wurden. Es wurden 48,3% Gram-positive und 39% Gram-negative Erreger nachgewiesen. Enterokokken bildeten mit 38,6% die größte Gruppe. *Escherichia coli* (9,7%) und Klebsiellen (11,4%) waren vergleichsweise selten (68). Von Gotthard et al. wurden im Jahre 2013 bei 213 lebertransplantierten Patienten 57% Gram-positive und 24% Gram-negative Erreger identi-

ziert. Am häufigsten waren auch hier Enterokokken (40%), während *Escherichia coli* nur in 10% der Fälle auftrat (38). Barkholt et al. untersuchten bereits im Jahr 1997 sowohl Galle-, Urin- und Blut- als auch Stuhlproben von lebertransplantierten Individuen. Die Ergebnisse wurden zwar nicht nach untersuchten Materialien aufgeschlüsselt. Dennoch wurden auch hier insgesamt Enterokokken am häufigsten nachgewiesen (15). Negm et al. entnahmen bei 243 Patienten im Rahmen einer ERCP Gallenflüssigkeit. Dabei waren nur 27% der Patienten lebertransplantiert. Die Ergebnisse unterschieden sich jedoch auch hier deutlich von Studien mit ausschließlich immunkompetenten Patienten. Die häufigsten Bakterienstämme waren nicht *E. coli* (10%) oder Klebsiellen (9%), sondern Enterokokken mit 31%. Die genaue Verteilung der Keime auf die einzelnen Patientengruppen wurde jedoch nicht weiter beschrieben. Die Unterschiede im Patientenkollektiv sind dennoch eine mögliche Erklärung für die Abweichung zu Ergebnissen von Studien mit einem nicht-lebertransplantierten Kollektiv (72).

Zusammenfassend bestätigen die dargelegten Ergebnisse deutlich die Verschiebung des Keimspektrums der Galle von immunsupprimierten Patienten in den Gram-positiven Bereich. Dabei sind die wichtigsten Krankheitserreger Enterokokken.

5.2 Korrelation von Mikroorganismen in Gallenflüssigkeit und Stuhl

Es wurde eine hohe Übereinstimmung zwischen den Mikroorganismen aus der Gallenflüssigkeit mit denen aus Stuhlproben der Patienten nachgewiesen. In über 75% der Fälle wurde mindestens einer der Erreger der Gallenflüssigkeit auch im Stuhl isoliert. Zudem wurde eine vorangegangene Papillotomie als Risikofaktor für eine Kolonisation der Galle mit Krankheitserregern identifiziert. Dieser Zusammenhang kann jedoch nur eingeschränkt verwertet werden, da die geringe Fallzahl eine statistische Aussagekraft bezweifeln lässt. Dennoch ist ein erleichterter Aufstieg von Darmkeimen in die Gallenwege durch den Verlust der Barrierefunktion des Sphinkter Oddi pathophysiologisch sehr plausibel und nachvollziehbar. Daher sollte diese Beziehung in weiteren Studien mit höheren Fallzahlen erneut überprüft werden. Auch die fehlende statistische Signifikanz eines Zusammenhangs zwischen einer Kolonisation und einem in situ liegenden Stent ist möglicherweise nur der

geringen Anzahl an Patienten geschuldet. Zumal in verschiedenen früheren Studien bereits gezeigt werden konnte, dass sowohl die Papillotomie als auch die Anlage eines Stents in der Vorgeschichte Risikofaktoren für die Gallekolonisation darstellen (45,68,83).

Zusammen unterstützen die hohe Übereinstimmung zwischen Darm- und Gallekeimen und die Papillotomie als möglicher Risikofaktor die schon durch frühere Untersuchungen formulierte These, dass der Ausgangspunkt für die Kolonisation der Gallenflüssigkeit in einem lebertransplantierten Patientenkollektiv der Darm ist und dass es sich folglich bei Cholangitiden um aufsteigende Infektionen handeln könnte (42,59,70). Das in der Gallenflüssigkeit gefundene Erregerspektrum spiegelt somit höchstwahrscheinlich die intestinale Kolonisation und deren Verschiebung wider.

Die Zusammensetzung der Darmflora beruht auf einem stetigen Wechselspiel von Immunsystem und Mikroorganismen (61). Durch den Einfluss der Immunsuppression wird dieses Gleichgewicht möglicherweise gestört. Dies könnte bedeuten, dass Gram-positive Bakterien, insbesondere Enterokokken, von dem kompromittierten Immunsystem im Darm zunehmend toleriert werden, sodass sich die Verteilung der Erreger ändert. Diese These sollte in weiterführenden Studien eingehend untersucht werden.

5.3 Resistenzen gegen antimikrobielle Medikamente

Die aktuellen Empfehlungen zur Cholangitisprophylaxe bei endoskopischen Interventionen an den Gallenwegen basieren auf Studien mit fast ausschließlich immunkompetenten Individuen.

Die „American Society for Gastrointestinal Endoscopy“ (ASGE) empfiehlt in ihrer Leitlinie von 2008 zur antibiotischen Prophylaxe bei gastrointestinaler Endoskopie zwar, dass bei lebertransplantierten Patienten anders als bei nicht-transplantierten eine antibiotische Prophylaxe auch nach einer ERCP weitergeführt werden sollte. Jedoch gibt sie für die Auswahl des Medikaments nur die Vorgabe, es solle wirksam sein gegen Gram-negative Bakterien und Enterokokken. Darin spiegelt sich

nicht ausreichend die Verschiebung des Erregerspektrums unter Immunsuppression wider (12).

Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) hat im Jahr 2011 ebenfalls „Empfehlungen zur Antibiotikaphylaxe bei gastrointestinalen Endoskopien“ (86) herausgegeben. Darin heißt es, dass im Rahmen von ERCP aufgrund von biliären Komplikationen nach Lebertransplantationen eine Einzeldosisprophylaxe mit Ciprofloxacin plus Amoxicillin oder Vancomycin verabreicht werden solle (86). Dies entspricht zwar einem geringfügig veränderten Vorgehen im Vergleich zu nicht-transplantierten Patienten. Jedoch basieren auch diese Angaben auf einer nicht ausreichend evidenten Datenlage und sind eher als empirische Empfehlungen zu verstehen.

Zusätzlich wurde durch Negm et al. gezeigt, dass die Lebertransplantation einen Risikofaktor für das Auftreten von multiresistenten Keimen darstellt (72). Dies unterstreicht die Dringlichkeit einer genaueren Untersuchung der Resistenzlage in den Gallenwegen lebertransplanterter Patienten.

In der vorliegenden Studie waren circa 30% der getesteten Bakterien gegen die jeweils applizierte Prophylaxe resistent. Für die drei üblicherweise eingesetzten Antibiotika lagen überaus hohe Resistenzraten vor. Zählt man die intermediärsensiblen Erreger dazu, ergaben sich Resistenzen für Ciprofloxacin in circa 45% der Fälle, für Piperacillin/Tazobactam in circa 46% und für Imipinem in circa 40%, obwohl es sich bei diesen Medikamenten bereits um Antibiotika mit einem sehr breiten Wirkspektrum handelt. Ein Drittel der Bakterien war gleichzeitig gegen alle drei Präparate resistent. Hinzu kommen 13,6% Hefen, die von den Antibiotika grundsätzlich nicht erfasst werden. Die Prophylaxe war folglich in einem sehr hohen Anteil der Fälle ineffektiv.

Auffällig ist der deutliche Unterschied zu Zahlen aus einer früheren Studie. Millonig et al. fanden in 2006 Resistenzraten gegen Ciprofloxacin, Piperacillin/Tazobactam und Imipinem von nur 19% bis 32% der Fälle (68). Eine mögliche Erklärung könnte einerseits der frühere Zeitpunkt sein, da in den vergangenen Jahren weltweit eine Verbreitung von erworbenen antimikrobiellen Resistenzen unter Bakterien zu verzeichnen war (39,73). Andererseits spielt möglicherweise die Einführung des MELD-Systems als Auswahlverfahren für Organempfänger im Jahr 2006 eine Rol-

le. Seitdem werden überwiegend Patienten mit einer deutlich fortgeschrittenen Lebererkrankung transplantiert. Die Patienten haben im Allgemeinen eine lange Krankheitsgeschichte mit vielen stationären Klinikaufenthalten, invasiven Eingriffen und insbesondere rezidivierenden antimikrobiellen Therapien hinter sich. Vor der Einführung des MELD-Systems richtete sich die Organvergabe nach der Wartezeit des jeweiligen Patienten, weniger nach der Krankheitsschwere. In der Regel waren die Organempfänger daher in einem besseren Allgemeinzustand (82). Evtl. haben die Änderungen im Patientengut seit dem Jahr 2006 eine weitere Vermehrung von antibakteriellen Resistenzen bei Patienten nach Lebertransplantation begünstigt.

Im Rahmen der vorgelegten Arbeit wurden für weitere getestete Antibiotika sehr niedrige Sensibilitätsraten nachgewiesen. So waren auf Sulfamethoxazol/Trimethoprim nur circa 24% der Erreger sensibel und auf Erythromycin 21%. Cefotaxim erreichte eine Sensibilitätsrate von circa 35%. Dies ist durch die hohe Anzahl an Enterokokken zu erklären, die eine natürliche Resistenz gegen Cephalosporine aufweisen (55). Diese Medikamente erwiesen sich als keine sinnvolle Alternative zu den bisher angewandten Prophylaxeantibiotika.

Mit Linezolid bzw. Vancomycin hingegen wären jeweils nahezu 73% der Erreger erfasst worden. Auffällig ist, dass nur in einem einzigen Fall ein Vancomycin-resistenter Enterococcus (VRE) gefunden wurde, alle anderen resistenten Keime waren Gram-negativ und hatten somit eine natürliche Resistenz gegen beide Medikamente. Hätte man Vancomycin oder Linezolid zusätzlich verabreicht, wäre die gegebene Prophylaxe bei insgesamt über 95% der Bakterien, effektiv gewesen. Nahezu alle Bakterien, die gegenüber allen drei üblichen Antibiotika resistent waren, waren Gram-positiv und somit auf Linezolid oder Vancomycin sensibel (jeweils 19 von 21).

Die hohe Anzahl an Resistenzen gegenüber den üblicherweise eingesetzten Antibiotika macht eine Veränderung der bisherigen Praxis unbedingt erforderlich. Dennoch ist trotz der hohen Sensibilitätsraten eine routinemäßige Gabe von Vancomycin oder Linezolid zur Prophylaxe nicht empfehlenswert, da diese als Reserveantibiotika nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden sollten, um nicht die Verbreitung weiterer Resistenzen zu unterstützen (40,102). Stattdessen sollte das bisherige Prophylaxeregime beibehalten und Vancomycin und Linezolid für den Fall

bewahrt werden, dass nach ERCP bei lebertransplantierten Patienten trotz applizierter Prophylaxe infektiöse Komplikationen auftreten. Aufgrund des zu erwartenden hauptsächlich Gram-positiven Erregerspektrums stellen beide Medikamente hierfür eine wichtige Reservetherapieoption dar.

5.4 Stärken und Schwächen der Studie

Es ist nicht zu bestreiten, dass im Rahmen der ERCP durch die Passage des oberen Gastrointestinaltraktes eine Kontamination der Galleproben erfolgt sein kann. Auch bei der Entnahme aus T-Drainagen und im Ablauf der Kulturanlage kann trotz sorgfältigem Arbeiten eine Verunreinigung der Proben nicht ausgeschlossen werden.

Zusätzlich konnte der genaue Wirkspiegel der antibiotischen Prophylaxe zum Zeitpunkt der Probengewinnung nicht eruiert werden. Viele Patienten erhielten außerdem aufgrund weiterer Erkrankungen zeitgleich auch andere Antibiotika. Es besteht folglich die Möglichkeit, dass die verabreichten Medikamente das Keimspektrum sowohl der Galle- als auch der Stuhlproben verändert und die mikrobiologische Analyse beeinflusst haben.

Jedoch legt die Ähnlichkeit der demonstrierten Ergebnisse mit denen früherer Studien nahe, dass diese Effekte von eher geringer Bedeutung gewesen sind (38,68).

Die geringe Fallzahl an Patienten beeinträchtigt die Aussagekraft der statistischen Analyse. Ältere Arbeiten zeigten allerdings, dass eine vorangegangene Papillotomie und ein liegender Stent durchaus Risikofaktoren für eine biliäre Kolonisation darstellen (45,68,83).

Der vorliegenden Studie fehlt außerdem eine Analyse von längerfristig postinterventionell auftretenden Cholangitiden und septischen Komplikationen, um die klinische Bedeutung der nachgewiesenen hohen Kolonisations- und Resistenzraten zu überprüfen. Es existieren jedoch Hinweise aus anderen Studien, dass die Kolonisation der Galle mit Darmbakterien mit einer schlechteren Überlebensrate für lebertransplantierte Patienten assoziiert ist (38).

Weiterhin ist bekannt, dass die Verfahrensweisen bei der Verschreibung von Antibiotika im jeweiligen Krankenhaus eine Selektion von Keimen bewirken können und so großen Einfluss auf die Resistenzlage der vorhandenen Organismen haben (40,102). Eine Übertragung der Ergebnisse aus der Klinik für Transplantationsmedizin Münster auf andere Kliniken ist deshalb nicht uneingeschränkt möglich. Um eine allgemeine Empfehlung aussprechen zu können, bedarf es der Durchführung großangelegter multizentrischer Studien.

Stärken der Studie sind ihre gute Durchführbarkeit und einfache Integration in den klinischen Alltag. Die Patienten wurden durch die Teilnahme an der Studie keinem erhöhten Risiko ausgesetzt, da ausschließlich medizinisch indizierte Eingriffe durchgeführt wurden.

Ein Vorteil der Studie gegenüber früheren Arbeiten ist, dass ausschließlich lebertransplantierte Patienten untersucht wurden und dass jeder Patient mit nur exakt einer Galle- und einer Stuhlprobe eingeschlossen wurde.

Auch die Ergebnisse und damit die zu ziehenden Konsequenzen für die Prophylaxe und Therapie von infektiösen Komplikationen nach ERCP sind mit sehr geringem Mehraufwand leicht in die tägliche klinische Routine implementierbar.

5.5 Schlussfolgerung

Bei lebertransplantierten Patienten werden durch die Häufigkeit biliärer Komplikationen wiederholt endoskopische Eingriffe an den Gallenwegen notwendig. Da diese Patienten jedoch durch die immunsuppressive Therapie über eine nur mangelhafte Infektionsabwehr verfügen, sind sie durch septische Komplikationen nach ERCP besonders gefährdet. Daher muss der Prävention und Therapie von infektiösen Komplikationen besonderes Augenmerk gelten.

Zusammenfassend wurde mit der vorliegenden Arbeit demonstriert, dass die Gallenflüssigkeit von lebertransplantierten Patienten im Gegensatz zu der von gesunden Individuen nicht als steril gelten kann. Bei fast 90% der Patienten wurde eine mikrobielle Kolonisation festgestellt, bei fast 80% war diese polymikrobiell. Dabei wurde eine deutliche Verschiebung in den Gram-positiven Bereich nachgewiesen.

Die häufigsten Mikroorganismen waren Enterokokken, Staphylokokken und Streptokokken. Escherichia coli und Klebsiellen spielten eine deutlich geringere Rolle.

Die Krankheitserreger, die bei den Patienten der Klinik für Transplantationsmedizin des Universitätsklinikums Münster identifiziert wurden, zeigten hohe Resistenzraten für die üblicherweise applizierten Prophylaxemedikamente Ciprofloxacin, Piperacillin/Tazobactam und Imipinem. Da es sich dabei bereits um Antibiotika mit sehr breiten Wirkspektren handelt, muss eine Erweiterung der Prophylaxe gründlich abgewogen werden. Eine routinemäßige Gabe von Reserveantibiotika wie Linezolid oder Vancomycin kann nicht empfohlen werden, da eine Verbreitung von weiteren Resistenzen gefördert und so die Situation weiter verschärft würde (40,102). Stattdessen sollte das bisherige Prophylaxeregime beibehalten, jedoch im Falle von septischen Komplikationen umgehend eine kalkulierte Therapie mit Linezolid oder Vancomycin begonnen werden. Da auch ein hoher Anteil an Hefen in der Gallenflüssigkeit nachgewiesen werden konnte, sollte bei dem Verdacht auf eine derartige Infektion ebenfalls eine Therapie mit einem Antimykotikum erfolgen. Um Wechselwirkungen mit den immunsuppressiven Medikamenten möglichst gering zu halten, sollte dabei ein Echinocandin bevorzugt werden, das nicht mit dem Cytochrom-P450-Komplex interferiert (z.B. Anidulafungin) (93).

Im Falle einer septischen Komplikation nach ERCP sollte stets an die Gallenwege als Ausgangspunkt einer Infektion gedacht werden. Es muss eine schnelle Erregeridentifikation mit einem Resistogramm erfolgen. Dies scheint von besonderer Bedeutung zu sein angesichts der hohen Resistenzraten der identifizierten Bakterien gegen verschiedene Antibiotika einerseits und dem großen Anteil an Hefen andererseits. Da sich Blutkulturen jedoch als wenig sensibel für Cholangitiden erwiesen haben (72,108), ist eine routinemäßige Entnahme einer Galleprobe bei jeder ERCP zu empfehlen. So kann bei Auftreten einer Cholangitis oder anderer septischer Komplikationen eine schnelle Anzucht des verantwortlichen Erregers erfolgen und die Therapie resistogrammgerecht angepasst werden.

Erregerisolate aus der Gallenflüssigkeit konnten häufig auch in der Stuhlprobe des jeweiligen Patienten nachgewiesen werden. Dies unterstützt die These, dass die Kolonisation der Gallenflüssigkeit mit Krankheitserregern ihren Ausgangspunkt im Darm nimmt.

Es sollte in weiteren Studien untersucht werden, in welchem Umfang die Kolonisation der Gallenflüssigkeit lebertransplantierter Patienten zu Infektionen führt und inwiefern Stuhlproben bei Cholangitiden Hinweise auf die ursächlichen Erreger geben können. Außerdem besteht ein dringender Bedarf an großangelegten, multizentrischen prospektiven Studien, um allgemeingültige Empfehlungen zur Cholangitisprophylaxe im Rahmen von ERCP speziell bei lebertransplantierten Patienten aussprechen zu können.

6. Literaturverzeichnis

- (1) DSO: Jahresberichte und Grafiken. Online im Internet: URL: <http://www.dso.de/servicecenter/downloads/jahresberichte-und-grafiken.html> [Abrufdatum: 3/22/2014]
- (2) Bundesärztekammer - Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG. Online im Internet: URL: <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.7.45.8858.8870> [Abrufdatum: 3/22/2014]
- (3) A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. (1994) N.Engl.J.Med. 331 (17): 1110-1115
- (4) Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. (1994) The Lancet 344 (8920): 423-428
- (5) Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung flexibler Endoskope und endoskopischen Zusatzinstrumentariums: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). (2002) Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 45 (4): 395-411
- (6) Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. (2012) Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). J.Hepatol. 57 (3): 675-688
- (7) Adler DG, Baron TH, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, et al. (2005) ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. Gastrointest.Endosc. 62 (1): 1-8
- (8) Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D (2011) Surgical strategy for bile duct cancer: Advances and current limitations. World J.Clin.Oncol. 2 (2): 94-107
- (9) Amodio P, Biancardi A, Montagnese S, Angeli P, Iannizzi P, Cillo U, et al. (2007) Neurological complications after orthotopic liver transplantation. Digestive and Liver Disease 39 (8): 740-747
- (10) Anderson MA, Fisher L, Jain R, Evans JA, Appalaneni V, Ben-Menachem T, et al. (2012) Complications of ERCP. Gastrointest.Endosc. 75 (3): 467-473
- (11) Angelis M, Cooper JT, Freeman RB (2003) Impact of donor infections on outcome of orthotopic liver transplantation. Liver Transplantation 9 (5): 451-462
- (12) ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE, Banerjee S, Shen B, Baron TH, Nelson DB, Anderson MA, et al. (2008) Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. Gastrointest.Endosc. 67 (6): 791-798

- (13) Ayoub WS, Esquivel CO, Martin P (2010) Biliary complications following liver transplantation. *Dig.Dis.Sci.* 55 (6): 1540-1546
- (14) Bahirwani R, Reddy KR (2009) Outcomes after liver transplantation: Chronic kidney disease. *Liver Transplantation* 15 (S2): S70-S74
- (15) Barkholt LM, Barkholt LM, Ericzon B-, Duraj F, Herlenius G, Andersson J, et al. (1997) Stool cultures obtained before liver transplantation are useful for choice of perioperative antibiotic prophylaxis. *Transplant Int.* 10 (6): 432-438
- (16) Batts KP (1999) Acute and chronic hepatic allograft rejection: pathology and classification. *Liver Transpl.Surg.* 5 (4 Suppl 1): S21-9
- (17) Borel JF (2002) History of the discovery of cyclosporin and of its early pharmacological development. *Wien.Klin.Wochenschr.* 114 (12): 433-437
- (18) Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Baker AL, Lichtor JL (1990) Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann.Surg.* 212 (3): 368-75; discussion 375-7
- (19) Brown RS Jr, Russo MW, Lai M, Shiffman ML, Richardson MC, Everhart JE, et al. (2003) A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N.Engl.J.Med.* 348 (9): 818-825
- (20) Carithers RL Jr (2000) Liver transplantation. American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl.* 6 (1): 122-135
- (21) Chang WT, Lee KT, Wang SR, Chuang SC, Kuo KK, Chen JS, et al. (2002) Bacteriology and antimicrobial susceptibility in biliary tract disease: an audit of 10-year's experience. *Kaohsiung J.Med.Sci.* 18 (5): 221-228
- (22) Chilcott JB, Whitby SM, Moore R (2001) Clinical impact and health economic consequences of posttransplant type 2 diabetes mellitus. *Transplant.Proc.* 33 (5, Supplement 1): S32-S39
- (23) Classen M, Demling L (1974) Endoscopic sphincterotomy of the papilla of Vater and extraction of stones from the choledochal duct (author's transl). *Dtsch.Med.Wochenschr.* 99 (11): 496-497
- (24) Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J (2009) Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest.Endosc.* 70 (1): 80-88
- (25) Csendes A, Fernandez M, Uribe P (1975) Bacteriology of the gallbladder bile in normal subjects. *Am.J.Surg.* 129 (6): 629-631
- (26) De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, et al. (2012) Everolimus With Reduced Tacrolimus Improves Renal Function in De

Novo Liver Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Transplantation* 12 (11): 3008-3020

(27) Emre S, Umman V (2011) Split liver transplantation: an overview. *Transplant.Proc.* 43 (3): 884-887

(28) Encke J, Uhl W, Stremmel W, Sauer P (2004) Immunosuppression and modulation in liver transplantation. *Nephrol.Dial.Transplant.* 19 Suppl 4: iv22-5

(29) Everson GT (2002) Impact of immunosuppressive therapy on recurrence of hepatitis C. *Liver Transplantation* 8 (10B): s19-s27

(30) Fishman JA (2007) Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N.Engl.J.Med.* 357 (25): 2601-2614

(31) Flores C, Maguilnik I, Hadlich E, Goldani LZ (2003) Microbiology of choledochal bile in patients with choledocholithiasis admitted to a tertiary hospital. *J.Gastroenterol.Hepatol.* 18 (3): 333-336

(32) Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. (1996) Complications of Endoscopic Biliary Sphincterotomy. *N.Engl.J.Med.* 335 (13): 909-919

(33) Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B (2001) De novo malignancies after liver transplantation: A major cause of late death. *Liver Transplantation* 7 (11B): s109-s118

(34) Gastaca M (2012) Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation: A Review of Incidence and Risk Factors. *Transplant.Proc.* 44 (6): 1545-1549

(35) Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH, et al. (2008) Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology* 135 (2): 468-476

(36) Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. (2001) End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 72 (12): 1934-1939

(37) Gor NV, Levy RM, Ahn J, Kogan D, Dodson SF, Cohen SM (2008) Biliary cast syndrome following liver transplantation: Predictive factors and clinical outcomes. *Liver Transplantation* 14 (10): 1466-1472

(38) Gotthardt DN, Weiss KH, Rupp C, Bode K, Eckerle I, Rudolph G, et al. (2013) Bacteriobilia and fungibilia are associated with outcome in patients with endoscopic treatment of biliary complications after liver transplantation. *Endoscopy* 45 (11): 890-896

(39) Gould IM (2009) Antibiotic resistance: the perfect storm. *Int.J.Antimicrob.Agents* 34, Supplement 3 (0): S2-S5

- (40) Gyssens IC (2011) Antibiotic policy. *Int.J.Antimicrob.Agents* 38, Supplement (0): 11-20
- (41) Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. (2006) MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl.* 12 (3): 440-447
- (42) Hanau LH, Steigbigel NH (2000) Acute (ascending) cholangitis. *Infect.Dis.Clin.North Am.* 14 (3): 521-546
- (43) Harrison TR[], Zeitz M[] (2011) *Harrisons Gastroenterologie und Hepatologie.* ABW Wiss.-Verl.-Ges., Berlin, Berlin, Bd. XIII, 790 S. : Ill., graph. Darst.
- (44) Hartl J, Scherer MN, Loss M, Schnitzbauer A, Farkas S, Baier L, et al. (2011) Strong predictors for alcohol recidivism after liver transplantation: non-acceptance of the alcohol problem and abstinence of <3 months. *Scand.J.Gastroenterol.* 46 (10): 1257-1266
- (45) Herzog T, Belyaev O, Muller CA, Mittelkotter U, Seelig MH, Weyhe D, et al. (2009) Bacteribilia after preoperative bile duct stenting: a prospective study. *J.Clin.Gastroenterol.* 43 (5): 457-462
- (46) Hesse UJ, Berrevoet F, Troisi R, Pattyn P, Mortier E, Decruyenaere J, et al. (2000) Hepato-venous reconstruction in orthotopic liver transplantation with preservation of the recipients' inferior vena cava and veno-venous bypass. *Langenbecks Arch.Surg.* 385 (5): 350-356
- (47) Humar A, Khwaja K, Sielaff TD, Lake JR, Payne WD (2002) Technique of split-liver transplant for two adult recipients. *Liver Transpl.* 8 (8): 725-729
- (48) Kahan BD (1989) Cyclosporine. *N.Engl.J.Med.* 321 (25): 1725-1738
- (49) Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. (2001) A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33 (2): 464-470
- (50) Kawahara T, Asthana S, Kneteman NM (2011) m-TOR inhibitors: What role in liver transplantation? *J.Hepatol.* 55 (6): 1441-1451
- (51) Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Kohli Y, Nakajima M (1974) Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest.Endosc.* 20 (4): 148-151
- (52) Kaya M, Bestas R, Bacalan F, Bacaksiz F, Arslan EG, Kaplan MA (2012) Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography patients. *World J.Gastroenterol.* 18 (27): 3585-3589
- (53) Kerkar N, Emre S (2007) Issues unique to pediatric liver transplantation. *Clin.Liver Dis.* 11 (2): 323-335

- (54) Kirken RA, Wang YL (2003) Molecular actions of sirolimus: sirolimus and mTor. *Transplant.Proc.* 35 (3, Supplement): S227-S230
- (55) Klare I, Witte W, Wendt C, Werner G (2012) Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 55 (11-12): 1387-1400
- (56) Klupp J, Pfitzmann R, Langrehr JM, Neuhaus P (2005) Indications of mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Transplantation* 80 (1 Suppl): S142-6
- (57) Kneteman NM, Oberholzer J, Al Saghier M, Meeberg GA, Blitz M, Ma MM, et al. (2004) Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation* 10 (10): 1301-1311
- (58) Libby P, Pober JS (2001) Chronic Rejection. *Immunity* 14 (4): 387-397
- (59) Lipsett PA, Pitt HA (2003) Acute cholangitis. *Front.Biosci.* 8: s1229-39
- (60) Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. (1998) Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest.Endosc.* 48 (1): 1-10
- (61) Marchesi J, Shanahan F (2007) The normal intestinal microbiota. *Curr.Opin.Infect.Dis.* 20 (5): 508-513
- (62) Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. (2001) Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am.J.Gastroenterol.* 96 (2): 417-423
- (63) Mason DW, Morris PJ (1986) Effector mechanisms in allograft rejection. *Annu.Rev.Immunol.* 4: 119-145
- (64) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. (1996) Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N.Engl.J.Med.* 334 (11): 693-699
- (65) Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT, Schwartz ME, Yao FY, Marsh JW, et al. (2008) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann.Surg.Oncol.* 15 (4): 1001-1007
- (66) McCune WSMD, Shorb PEMD, Moscovitz HMD (1968) Endoscopic Cannulation of the Ampulla of Vater: A Preliminary Report. *Ann.Surg.* 167 (5): 752-756
- (67) Merion RM, Goodrich NP, Feng S (2006) How can we define expanded criteria for liver donors? *J.Hepatol.* 45 (4): 484-488

- (68) Millonig G, Buratti T, Graziadei IW, Schwaighofer H, Orth D, Margreiter R, et al. (2006) Bactobilia after liver transplantation: frequency and antibiotic susceptibility. *Liver Transpl.* 12 (5): 747-753
- (69) Mueller AR, Platz K, Kremer B (2004) Early postoperative complications following liver transplantation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 18 (5): 881-900
- (70) Muir CA (2004) Acute ascending cholangitis. *Clin.J.Oncol.Nurs.* 8 (2): 157-160
- (71) Neal DA, Tom BD, Luan J, Wareham NJ, Gimson AE, Delriviere LD, et al. (2004) Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation* 77 (1): 93-99
- (72) Negm AA, Schott A, Vonberg R, Weismueller TJ, Schneider AS, Kubicka S, et al. (2010) Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. *Gastrointest.Endosc.* 72 (2): 284-291
- (73) Noll I, Schweickert B, Abu Sin M, Feig M, Claus H, Eckmanns T (2012) Daten zur Antibiotikaresistenzlage in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 55 (11-12): 1370-1376
- (74) Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayes N, Seehofer D, Neuhaus R, Nussler NC (2007) Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl.* 13 (2): 197-205
- (75) Pfitzmann R (2001) Organtransplantation. Gruyter, Berlin [u.a.], Berlin u.a., Bd. X, 252 S. : zahlr. Ill., graph. Darst.
- (76) Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H (1988) Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Arch.Chir.* 373 (2): 127-130
- (77) Pirenne J, Koshiha T (1999) Present status and future prospects in liver transplantation. *Int.Surg.* 84 (4): 297-304
- (78) Pomfret EA, Sung RS, Allan J, Kinkhabwala M, Melancon JK, Roberts JP (2008) Solving the Organ Shortage Crisis: The 7th Annual American Society of Transplant Surgeons? State-of-the-Art Winter Symposium. *American Journal of Transplantation* 8 (4): 745-752
- (79) Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC (2005) Immunosuppression in liver transplantation. *Liver Transpl.* 11 (11): 1307-1314
- (80) Pschyrembel W[] (2004) Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. de Gruyter, Berlin u.a.], Berlin u.a.], Bd. XXIV, 2022 S. : Ill., graph. Darst.

- (81) Putnam CW, Beart RW Jr, Bell RH Jr, Starzl TE (1976) Hepatic transplantation, 1975. *Postgrad.Med.J.* 52 (5 Suppl): 104-108
- (82) Quante M, Benckert C, Thelen A, Jonas S (2012) Experience Since MELD Implementation: How Does the New System Deliver? *Int.J.Hepatol.* 2012: 264015
- (83) Rerknimitr R, Fogel EL, Kalayci C, Esber E, Lehman GA, Sherman S (2002) Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. *Gastrointest.Endosc.* 56 (6): 885-889
- (84) Rickham PP (1964) Human Experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br.Med.J.* 2 (5402): 177
- (85) Rommel W, Schmidt HH (2010) Organ transplantation in Germany - Legal framework and organizational management. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 45 (5): 348-354
- (86) Rosien U, Gaus A, Jung M (2011) Empfehlungen zur Antibiotikaprophylaxe bei gastrointestinalen Endoskopien. *Z.Gastroenterol.* 49 (11): 1493-1499
- (87) Salvador VB, Lozada MC, Consunji RJ (2011) Microbiology and antibiotic susceptibility of organisms in bile cultures from patients with and without cholangitis at an Asian academic medical center. *Surg.Infect.(Larchmt)* 12 (2): 105-111
- (88) Sanna C, Saracco GM, Reggio D, Moro F, Ricchiuti A, Strignano P, et al. (2009) Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients With Biliary Complications After Orthotopic Liver Transplantation: Outcomes and Complications. *Transplant.Proc.* 41 (4): 1319-1321
- (89) Saxena V, Terrault N (2012) Hepatitis C virus treatment and liver transplantation in the era of new antiviral therapies. *Curr.Opin.Organ.Transplant.* 17 (3): 216-224
- (90) Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN, Becker T, Jauch KW, Nashan B, et al. (2011) Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres. *Z.Gastroenterol.* 49 (1): 30-38
- (91) Schmidt HH, Nashan B, Pröpsting MJ, Nakazato M, Flemming P, Kubicka S, et al. (1999) Familial Amyloidotic Polyneuropathy: domino liver transplantation. *J.Hepatol.* 30 (2): 293-298
- (92) Schreiber IR, Schiff ER (2006) Prevention and treatment of recurrent Hepatitis B after liver transplantation: the current role of nucleoside and nucleotide analogues. *Ann.Clin.Microbiol.Antimicrob.* 5: 8
- (93) Sganga G, Pepe G, Cozza V, Nure E, Liroso MC, Frongillo F, et al. (2012) Anidulafungin—A New Therapeutic Option for Candida Infections in Liver Transplantation. *Transplant.Proc.* 44 (7): 1982-1985

- (94) Sharma P, Lok A (2006) Viral hepatitis and liver transplantation. *Semin.Liver Dis.* 26 (3): 285-297
- (95) Shneider BL, Mazariegos GV (2007) Biliary atresia: a transplant perspective. *Liver Transpl.* 13 (11): 1482-1495
- (96) Snover DC, Sibley RK, Freese DK, Sharp HL, Bloomer JR, Najarian JS, et al. (1984) Orthotopic liver transplantation: a pathological study of 63 serial liver biopsies from 17 patients with special reference to the diagnostic features and natural history of rejection. *Hepatology* 4 (6): 1212-1222
- (97) Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Radtke A, Molmenti EP, Goumas K, Mylona S, et al. (2009) Orthotopic liver transplantation: T-tube or not T-tube? Systematic review and meta-analysis of results. *Transplantation* 87 (11): 1672-1680
- (98) Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR (1963) Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg.Gynecol.Obstet.* 117: 659-676
- (99) Starzl TE, Fung JJ (2010) Themes of liver transplantation. *Hepatology* 51 (6): 1869-1884
- (100) Strassburg CP, Manns MP (2009) Liver transplantation: indications and results. *Internist (Berl)* 50 (5): 550-560
- (101) Sugawara Y, Tamura S, Kokudo N (2010) Antiviral treatment for hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepat Res.Treat.* 2010: 475746
- (102) Tenover FC (2001) Development and Spread of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents: An Overview. *Clinical Infectious Diseases* 33 (Supplement 3): S108-S115
- (103) Tzakis A, Todo S, Starzl TE (1989) Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann.Surg.* 210 (5): 649-652
- (104) Varma V, Webb K, Mirza DF (2010) Liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J.Gastroenterol.* 16 (35): 4377-4393
- (105) Viberti G (2001) Diabetes mellitus: a major challenge in transplantation. *Transplant.Proc.* 33 (5, Supplement 1): S3-S7
- (106) Vivarelli M, Risaliti A (2011) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: strategies to avoid tumor recurrence. *World J.Gastroenterol.* 17 (43): 4741-4746
- (107) Weismuller TJ, Fikatas P, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, et al. (2011) Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept. *Transpl.Int.* 24 (1): 91-99

- (108) Westphal J, Brogard J (1999) Biliary Tract Infections: A Guide to Drug Treatment. *Drugs* 57 (1): 81-91
- (109) Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F, International Liver Transplantation Society Expert Panel (2003) Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl.* 9 (11): S1-9
- (110) Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, McDiarmid S, Langnas A, Punch J, et al. (2001) A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. *Liver Transplantation* 7 (5): 442-450
- (111) Wiesner RH, Ludwig J, van Hoek B, Krom RAF (1991) Current concepts in cell-mediated hepatic allograft rejection leading to ductopenia and liver failure. *Hepatology* 14 (4): 721-729
- (112) Williams ED, Draganov PV (2009) Endoscopic management of biliary strictures after liver transplantation. *World J.Gastroenterol.* 15 (30): 3725-3733
- (113) Wood RP, Ozaki CF, Katz SM, Monsour HP Jr, Dyer CH, Johnston TD (1994) Liver transplantation. The last ten years. *Surg.Clin.North Am.* 74 (5): 1133-1154
- (114) Yang YL, Zhang C, Lin MJ, Shi LJ, Zhang HW, Li JY, et al. (2013) Biliary casts after liver transplantation: morphology and biochemical analysis. *World J.Gastroenterol.* 19 (43): 7772-7777
- (115) Zöpf T, Gerken G (2008) Cholangiopathien nach Lebertransplantation. *Der Gastroenterologe* 3 (1): 39-44

7. Lebenslauf

8. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Prof. Dr. med. Hartmut Schmidt für die Bereitstellung dieses interessanten Themas.

Mein besonderer Dank gilt dem Betreuer dieser Arbeit Dr. med. Iyad Kabar, der mich stets mit viel Engagement, Geduld und seinem großen Fachwissen unterstützt hat.

Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Transplantationsmedizin sowie des Instituts für Hygiene, insbesondere Priv.-Doz. Dr. med. Dr. PH Frank Kipp, für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Ein herzlicher Dank geht an meine Eltern Anne und Henning Heitschmidt, die mir während meines gesamten Werdegangs stets zur Seite standen, und an meinen Großvater Rudi Pontius, auf dessen große Unterstützung ich ebenfalls immer zählen konnte.