

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie

Prof. Dr. med. Lutz Fischer

Prognostische Faktoren und Risikoprofil von Patienten mit Invasiver Aspergillose nach Lebertransplantation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Helen Theresa Meier
aus Frankfurt am Main

Hamburg 2019

Angenommen von Medizinischen Fakultät am: 14.08.2019

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Lutz Fischer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Holger Rohde

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Hintergrund und Fragestellung	6
1.2. Infektionstypen	8
1.3. Klassifikation und Erkrankungsmerkmale der IA	9
1.4. Bedeutung der IA bei organtransplantierten Patienten	10
1.5. Erreger	10
1.6. Diagnosekriterien	12
1.7. Diagnostik	14
1.8. Therapie	17
1.8.1. Amphotericin B	18
1.8.2. Azole	19
1.8.3. Echinocandine	19
1.9. Prophylaxe	20
1.10. Risikofaktoren	21
1.11. Prognostische Faktoren	22
1.12. Transplantationsmedizin	22
1.12.1. MELD-Score	22
1.12.2. Operationstechnik	23
1.12.3. Frühe postoperative Komplikationen	23
1.12.4. Infektionen	24
1.12.5. Postoperative Medikation und Immunsuppressiva	24
1.12.6. Überleben nach LTX	25
1.13. Grund der Dissertation	25
2. Patienten und Methoden	26
2.1. Patientenkollektiv	26
2.2. Datenerhebung	26
2.3. Studieneinschluss	30
2.4. Statistische Methoden	30

3. Ergebnisse	32
3.1. Deskriptive Kollektivbeschreibung	32
3.1.1. Demographie und LTX-bezogene Daten.....	32
3.1.1.1. Demographische Daten.....	32
3.1.1.2. Ursache Transplantation	32
3.1.1.3. Nebenerkrankungen	33
3.1.1.4. Mortalitätsrate und Todesursachen.....	34
3.1.1.5. Nachbeobachtungszeitraum und Überlebensdauer	34
3.1.2. Operative Daten	34
3.1.2.1. Präoperative Daten.....	34
3.1.2.2. Operative Daten	36
3.1.2.3. Postoperative Daten	37
3.1.3. Daten zur invasiven Aspergillose	38
3.1.3.1. Generelle Informationen zur IA.....	38
3.1.3.2. Diagnostik der IA	39
3.1.3.3. Organbefall	40
3.1.3.4. Weiterer Keimnachweis.....	41
3.1.4. Therapie	43
3.1.4.1. Antifungale Therapie	43
3.1.4.2. Immunsuppression.....	46
3.2. Korrelationen	46
3.2.1. Korrelationen zwischen Überlebensdauer nach LTX und medikamentöser Einnahmedauer	46
3.2.2. Korrelationen zwischen Überlebensdauer nach LTX und Risikofaktoren	48
3.3. Vergleich klinischer/therapeutischer Parameter zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten	49
3.4. Überlebenszeitanalyse	51
3.4.1. Gesamtüberleben	51
3.4.2. Überlebensanalyse bezogen auf Therapie	51
3.4.3. Überlebensanalyse bezogen auf Risikofaktoren.....	52
3.5. Ergebnisse Kreuztabelle	54

4. Diskussion	58
4.1. Ergebnisse	59
4.1.1. Epidemiologische Daten	59
4.1.2. IA – Klinische und diagnostische Daten	60
4.1.3. IA – Medikamentöse Prophylaxe	62
4.1.4. IA – Therapie	62
4.1.5. Risikofaktoren und prognostische Faktoren	63
4.2. Limitationen und Stärken	67
4.3. Ausblick	68
5. Zusammenfassung	69
5.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache	69
5.2 Zusammenfassung in englischer Sprache	70
6. Abkürzungsverzeichnis	72
7. Literaturverzeichnis	74
8. Danksagung	85
9. Lebenslauf	86
10. Eidesstattliche Erklärung	87

1. Einleitung

1.1. Hintergrund und Fragestellung

Die Lebertransplantation (LTX) ist heutzutage ein etabliertes chirurgisches Therapieverfahren bei zahlreichen schwerwiegenden und anders nicht behandelbaren Lebererkrankungen. Mit der Einführung neuer Techniken, wie der Leberlebendspende und mit der Weiterentwicklung der Immunsuppressiva kam es zu enormen Fortschritten in der Transplantationsmedizin wodurch sich die 1-Jahres-Überlebensrate von 34% im Jahr 1980 auf 83% im Jahr 2001 erhöht hat (Adam *et al*, 2003).

Die kritischste Zeit nach LTX sind die ersten sechs Monate postoperativ; 58% der Todesfälle und 68% der Retransplantationen (Re-LTX) treten innerhalb der ersten sechs Monate nach LTX auf (Adam *et al*, 2003). Bei 5-10% der Patienten wird in dieser Zeit eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie aufgrund einer Abstoßungsreaktion notwendig, sodass sich besonders bei diesen Patienten das Risiko für opportunistische bakterielle, virale und fungale Infektionen erhöht (Fishman & Rubin, 1998). Invasive Pilzinfektionen nach LTX zeigen eine Inzidenz von 9,6-28,0% und sind meist hervorgerufen durch Candida- und Aspergilluspilze (Briegel *et al*, 1995; Chiereghin *et al*, 2016; Saliba *et al*, 2013; Yang *et al*, 2012). Auch wenn die invasive Aspergillose (IA) seltener Auftritt als invasive Infektionen mit Candida, ist die Mortalität der IA mit 64-92% sehr hoch (Husain *et al*, 2017; Minari *et al*, 2002; Paterson & Singh, 1999; Sganga *et al*, 2014; Singh *et al*, 1997a). Verantwortlich für die hohe Mortalität der LTX-Patienten mit IA sind multiple Faktoren wie die rasche und ausgeprägte Dissemination der IA, eine schwierige frühzeitige Diagnostik, oftmals koexistierende Infektionen, Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie, chirurgische Aspekte und ein schlechter Allgemeinzustand des Organempfängers vor der Transplantation (Husain *et al*, 2017; Pacholczyk *et al*, 2011).

In den letzten Jahren gab es bezüglich der Therapie der IA einige wichtige Verbesserungen, besonders durch die Erweiterung der herkömmlichen antimykotischen Therapie mit Amphotericin B um Therapeutika der Substanzklasse der Thiazole, vornehmlich Voriconazol sowie der Echinocandine wie Caspofungin und Micafungin. Einer Umfrage in 105 Transplantationszentren zufolge bestehen allerdings große Unterschiede in der Anwendung diagnostischer und therapeutischer Methoden bei invasiven Pilzinfektionen nach Organtransplantation, wonach besonders die Einordnung des Galactomannan (GM)-Antigen Tests und die Effizienz von medikamentösen Kombinationsregimen weiterer Investigation bedarf (Singh *et al*, 2008). Als Gründe für diese Inkohärenz können die relativ geringe Infektionsrate der IA, unterschiedliche Erfahrungswerte der jeweiligen Zentren sowie das Fehlen von spezifischen Richtlinien angeführt werden (Munoz *et al*, 2012). Somit besteht großer Bedarf einheitliche und auf Lebertransplantierte zugeschnittene Diagnostik- und Therapieschemata zu definieren und umzusetzen. Eine Datenbank zur Erfassung der Patientencharakteristika bei IA eröffnet die Möglichkeit, die zentrumsspezifische Patientenkohorte besser zu erfassen, angewandte Therapieschemata zu überprüfen und die somit gewonnenen Daten mit anderen Zentren einfacher vergleichen zu können. Darüber hinaus können so auch in Zukunft bessere und genauere Aussagen über Risikofaktoren und prognostische Faktoren gemacht werden.

In diesem Sinn wurde für diese Studie eine Datenbank erstellt, die alle LTX-Patienten mit IA im untersuchten Zeitraum von 2006-2015 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) erfasst. Die gesammelten Daten bilden die Grundlage der vorliegenden Fallserie, die Patientencharakteristika und Risikofaktoren hinsichtlich der Überlebenszeit beschreiben soll. Im Folgenden sind ferner mit der Dissertation zu beantwortenden Fragestellungen aufgeführt:

- Welche klinischen, mikrobiologischen und radiologischen Charakteristika wiesen lebertransplantierte Patienten mit IA auf?
- Welche Therapiestrategien wurden eingesetzt?

- Welche prognostisch relevanten Faktoren lagen bei LTX-Patienten mit IA vor?
- Geht die Überlebensdauer mit der Dauer verschiedener medikamentöser Behandlungen einher?

1.2. Infektionstypen

Aspergillose ist eine Infektion durch Schimmelpilze der Schlauchpilzgattung *Aspergillus*. Je nach Immunstatus des Patienten können vier verschiedene Infektionstypen unterschieden werden:

1. Das Aspergillom: Typischerweise als „Pilzball“ bezeichnet, der in präformierten Lungenkavernen entsteht, welche sich z.B. nach Tuberkulose, Sarkoidose oder chronisch obstruktiven paranasalen Sinus bilden können. Es tritt bei 10-15% der Patienten mit Lungenerkrankungen auf. Die Patienten haben typischerweise eine normale Immunlage. (Addrizzo-Harris *et al*, 1997; Varkey & Rose, 1976)
2. Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA): Die Ursache ist eine Typ 1-Hypersensitivitätsreaktion gegen *Aspergillus*. Sie tritt bei 1-2% der Patienten mit allergischem Asthma und 7-35% der Patienten mit zystischer Fibrose auf. Meist liegt bei den Patienten eine hypererge Immunlage vor. (Basich *et al*, 1981; Knutsen & Slavin, 1991; Laufer *et al*, 1984)
3. Semi-invasive (nekrotisierende) Aspergillose: Dies stellt eine chronische Lungenerkrankung dar, die sich meist bei bereits Lungenvorerkrankten und Patienten mit mäßig eingeschränkter Immunkompetenz, z.B. im Rahmen eines Diabetes mellitus oder Alkoholismus entwickeln kann. (Kousha *et al*, 2011; Stojnic *et al*, 2014)
4. Invasive Aspergillose: Die IA ist eine schwere Infektion bei Patienten mit stark eingeschränktem Immunsystem. Die durchschnittliche Inzidenz wird auf 5-25% bei Patienten mit akuter Leukämie, 1-12% bei AIDS-Patienten, 5-10% nach allogener Knochenmarkstransplantation und 1-15% nach Organtransplantationen geschätzt

(Latge, 1999; Patel & Paya, 1997; Singh & Husain, 2013). Bei der IA werden vier Formen unterschieden, die im folgenden Abschnitt genauer erklärt werden sollen.

1.3. Klassifikation und Erkrankungsmerkmale der IA

Latgé klassifizierte die IA in die vier folgenden Untergruppen von Infektionen, welche bei immunsupprimierten Patienten auftreten können (Latge, 1999) :

- Akute oder chronische pulmonale IA
- Invasive Tracheobronchitis und obstruktive Bronchitis
- Akute invasive Rhinosinusitis
- Dissemination (z. B.: Gehirn, Niere, Herz, Haut, Auge).

Die IA manifestiert sich bei Lebertransplantierten meistens früh im postoperativen Zeitraum von einem Monat. Als Eintrittspforten gelten der Respirationstrakt, verletzte Hautstellen oder operative Wunden, die Kornea und das Ohr (Denning, 1998). Das am häufigsten betroffene Organ ist die Lunge. Eine primäre Manifestation ist aber auch im Verdauungstrakt möglich. Durch hämatogene Streuung oder Infektionsausweitung eines Pilzherdes können auch das Gehirn, das Auge, die Milz und andere Organe befallen sein (Barchiesi *et al*, 2015; Walsh *et al*, 2008; Walter *et al*, 2011). Anfangs verläuft die IA oft asymptomatisch. Mit Fortschreiten der Erkrankung kann es zu Symptomen wie trockenem Husten, Fieber, Atemnot und Brustschmerzen kommen. Bei Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt werden, fehlt häufig das Fieber. Bei der disseminierten IA handelt es sich oft nur um einen klinischen Verdacht, da Symptome nicht eindeutig sind oder fehlen. Meistens sind die betroffenen Patienten insgesamt schwer krank und intensivpflichtig. Nicht selten wird in diesen Fällen eine Dissemination erst durch eine Autopsie bei bereits verstorbenen Patienten festgestellt (Denning, 1998).

1.4. Bedeutung der IA bei organtransplantierten Patienten

Die IA stellt bei organtransplantierten Patienten eine lebensbedrohliche und ernstzunehmende Komplikation dar. In einer Studie von Morgan *et al.* mit 4110 organtransplantierten Patienten zeigte sich für Patienten nach LTX eine kumulative Inzidenz (KI) der IA nach 12 Monaten von 0,3 %. Verglichen dazu waren lungentransplantierte Patienten mit einer KI von 2,4% deutlich häufiger betroffen, gefolgt von herztransplantierten Patienten mit einer kumulativen Inzidenz von 0,8% und Nierentransplantierten mit einer KI von 0,1% (Morgan *et al.*, 2005). Der wesentliche Grund für die dennoch hohe Mortalität bei LTX-Patienten von bis zu 92% ist die geschwächte Immunantwort der Patienten auf den Erreger, wodurch diese Patienten eine frühe und rasche Dissemination aufweisen können (Fischer & Sterneck, 2005). Insbesondere eine gestörte Eisenhomöostase mit Eisenüberladung soll bei LTX-Patienten für die hohe Rate an Dissemination von IA von Bedeutung sein (Singh & Sun, 2008).

1.5. Erreger

Als pathogener Mechanismus bei IA spielt die ungestörte Ausbreitung und Invasion von Blutgefäßen eine große Rolle (siehe Abbildung 1). Zunächst werden Pilzsporen meist über die Atemluft aufgenommen (A), welche sich dann aufgrund ihres kleinen Durchmessers von nur 2,0-3,5 µm in den distalen Alveolen einnisten und keimen. Bei immungesunden Menschen werden diese Sporen durch alveoläre Makrophagen und neutrophile Granulozyten vernichtet. Ist dieser Mechanismus durch ein dysreguliertes Immunsystem gestört, zum Beispiel bei Diabetes mellitus, werden massenhaft Granulozyten rekrutiert, wodurch es dauerhaft zu Gewebeschäden und entzündlicher Nekrose kommen kann (D). Dies entspricht dann einer semi-invasiven Aspergillose. Besteht jedoch ein qualitativer oder quantitativer Defekt der neutrophilen Granulozyten (B), wie bei immunsupprimierten Patienten, kann es zu einer ungehinderten Vermehrung und Angioinvasion durch die

Pilzhyphen (C) kommen. Die Fähigkeit der Hyphen, Blutgefäße zu infiltrieren ist maßgeblich für die weitere Dissemination über den Blutkreislauf. Der sehr dichte zelluläre Zusammenhalt der Hyphen verhindert das Freigeben einzelner Pilzzellen oder Fragmente, wodurch die disseminierte Aspergillus-Infektion oft schwer bei der Untersuchung des peripheren Blutes festgestellt und eine schnelle Diagnostik dadurch behindert werden kann. (Ben-Ami *et al*, 2010; McCormick *et al*, 2010)

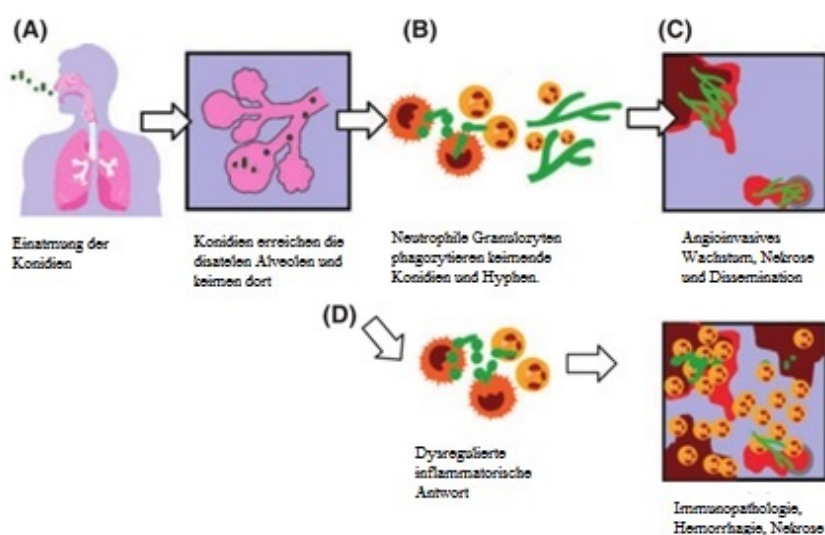


Abbildung 1: Pathophysiologischer Mechanismus bei Infektion mit Aspergillus beim leicht bis schwer immuninkompetenten Wirt. (Ben-Ami *et al*, 2010)

In der Umwelt kommen Aspergillen ubiquitär und weltweit vor. Im Krankenhaus wurden besonders Topfpflanzen, unbehandelter Pfeffer und die Nähe zu Baustellen als gefährliche Infektionsquelle für immunsupprimierte Patienten identifiziert (Lentino *et al*, 1982; Lie *et al*, 1987; Sherertz *et al*, 1987; Staib, 1984; Walsh & Dixon, 1989). Außerdem wurde in den 1980er Jahren in Studien auf die Effektivität von Luftfiltern zur Prävention nosokomialer Aspergillus-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten hingewiesen, woraufhin diese standardmäßig in Krankenhäusern etabliert wurden (Morris *et al*, 2000; Sherertz *et al*, 1987). In 90% der Fälle ist *Aspergillus fumigatus* verantwortlich für eine Infektion (Denning, 1998). Andere pathogene Spezies sind *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* und *Aspergillus terreus* (Perfect *et al*, 2001; Walsh *et al*, 2008; Walsh & Groll, 2001).

Aspergillen, besonders *Aspergillus fumigatus* wachsen schnell bei relativ hohen Temperaturen von 35-37°C und können sogar bei bis zu 70°C noch überleben (Latge, 1999). Zum Keimnachweis findet man erste Sporen auf geeigneten mykologischen Nährböden bereits nach 36-48 Stunden Inkubationszeit (Denning, 1998).

1.6. Diagnosekriterien

Die “invasive infections co-operative group” der European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) und die “mycoses study group” des National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA (NIAID) erarbeiteten im Jahr 2002 gemeinsam diagnostischen Kriterien, welche die epidemiologische und klinische Analyse von Patientenkollektiven vereinfachen sollten. Diese Kriterien unterschieden zwischen einer möglichen, wahrscheinlichen und gesicherten invasiven Pilzinfektion, bezogen sich jedoch nur auf immunsupprimierte Krebspatienten und Knochenmarkstransplantierte und betrachteten Pilzinfektionen im Allgemeinen (*Candida*, *Aspergillus* etc.) (Ascioglu *et al*, 2002; Walsh *et al*, 2008). Im Jahr 2008 wurden diese Kriterien neu überarbeitet, sodass sie auch auf LTX-Patienten anwendbar wurden (siehe Tabelle 1). Außerdem wurden die Bedingungen für eine mögliche IA eingeschränkt, wohingegen die Kriterien für eine wahrscheinliche IA ausgeweitet wurden (De Pauw *et al*, 2008).

<p>Gesichert <i>„proven“</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Histopathologischer, zytopathologischer oder direkt-mikroskopischer Nachweis eines Erregers in durch Biopsie oder Aspiration gewonnenem Material • Pilzkultur in sterilem Material (nicht bronchoalveoläre Lavage, Urin oder Liquor) • Blutkultur positiv 		
<p>Wahrscheinlich <i>„probable“</i></p> <p><i>(mind. ein Kriterium aus jeder Kategorie vorhanden)</i></p>	<p>„Host Factor“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie • Knochenmarksspende • Lange Kortikoidtherapie • Immunsuppressive Therapie (z.B. Ciclosporine, Tumornekrosefaktor-α Blocker, monoklonale Antikörper) in den letzten 90 Tagen • Severe Combined Immunodeficiency 	<p>Klinisches Kriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pilzkrankung des unteren Respirationstraktes • Eines der drei folgenden radiologischen Zeichen in der Computertomographie: multiple noduläre Läsionen mit „halo sign“, Atelektasen, Halbmondzeichen • Tracheobronchitis • Sinusinfektion • Infektion des zentralen Nervensystems mit fokalen Läsionen in der Bildgebung 	<p>Mykologisches Kriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> • Direkter Test (Zytologie, Mikroskopie oder Kultur) • Pilznachweis im Sputum, bronchoalveoläre Lavage, durch molekulare und serologische Methoden
<p>Möglich <i>„possible“</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • „Host Factor“ und klinisches Kriterium, aber kein mykologisches Kriterium vorhanden. 		

Tabelle 1: Diagnosekriterien für invasive Pilzinfektionen nach EORTC 2008. (De Pauw et al, 2008)

1.7. Diagnostik

Diagnostischer Goldstandard der IA ist das Anfärben von Gewebeproben sowie die Anzucht aus sterilen Kompartimenten. Meist besteht jedoch bei Vorliegen positiver Untersuchungsergebnisse schon eine fortgeschrittene Infektion (Fischer & Sterneck, 2005). Des Weiteren kommt der spezifische serologische Nachweis von Aspergillus-Antigenen zum Einsatz. Neuere Verfahren, wie die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) können bei positivem Vorliegen Anlass zu weiterer radiologischer Diagnostik geben, zeigen aber nur eine moderate diagnostische Genauigkeit im Screening von Hochrisikopatienten (Cruciani *et al*, 2015). Typische radiologische Auffälligkeiten in der Computertomographie (CT) wie noduläre Läsionen, mit oder ohne „halo sign“, Atelektasen und das Halbmondzeichen sind wegweisend für eine IA, können allerdings auch nur transient oder sehr früh im Krankheitsverlauf auftreten (Cruciani *et al*, 2015; Schelenz *et al*, 2015). Nur der positive histopathologische Biopsiefund ist beweisend für eine nach EORTC-Kriterien gesicherte IA (De Pauw *et al*, 2008). Im Folgenden sind alle diagnostisch verfügbaren Labormethoden aufgelistet und es sollen die wichtigsten erläutert werden.

1. Konventionelle mikrobiologische Methoden

- Direkte Mikroskopie
- Kultur

2. Histopathologische Methoden

- Konventionelle Mikroskopie

3. Serologische Methoden

- Galactomannan Test
- Mannan Test
- Antikörper Test
- $\beta(1,3)$ -D-Glucan Test
- Metabolite (z.B. Gliotoxin)

4. Molekulare Methoden

- Polymerase-Ketten-Reaktion

Tabelle 2: Labormethoden zur Diagnostik invasiver Aspergillose. (Lass-Flörl & Mayr, 2009)

Mit der direkten Mikroskopie lassen sich Pilzbestandteile mikroskopisch darstellen, und man kann zwischen verschiedenen Pilzinfektionen (z.B. zwischen Zygomycose und Aspergillose) unterscheiden (Walsh *et al*, 2004). Ein positiver mikroskopischer Befund, besonders von einer sterilen Probe, muss als signifikant interpretiert werden, auch wenn keine Kultur des Keims angefertigt werden konnte (Lass-Flörl & Mayr, 2009). Der kulturelle Nachweis von Aspergillus in einem sterilen Kompartiment ist nach EORTC-Kriterien beweisend für eine invasive Pilzinfektion. Ein positives Kulturergebnis aus respiratorischen Sekreten hingegen zählt nach EORTC-Kriterien zu möglicher oder wahrscheinlicher IA. Der positive prädiktive Wert des kulturellen Nachweises im Respirationstrakt beträgt 56% (Horvath & Dummer, 1996). Der Nachteil des kulturellen Nachweises ist die lange Bebrütungsdauer von ca. 2 Wochen. Dennoch können erste Ergebnisse, die meist schon nach zwei bis drei Tagen auftreten können, zu hilfreichen

orientierenden Aussagen in der frühen Diagnostik führen. Bei immunsupprimierten Patienten weist ein positiver Kulturbefund auf eine invasive Infektion hin und hat gegenüber Immungesunden oder Patienten mit anderen Grunderkrankungen eine höhere Aussagekraft (Horvath & Dummer, 1996).

Bei der konventionellen Mikroskopie wird das Material mithilfe der Periodic acid-Schiff reaction-Färbung oder der Silberfärbung nach Grocott eingefärbt und anschließend begutachtet. Diese Färbungen sollten in allen Fällen, in denen der klinische Verdacht einer invasiven Aspergillose besteht, routinemäßig angewendet werden (Denning *et al*, 2003). Allerdings ist es nicht immer möglich, ausreichend Material mithilfe der Bronchoalveolären Lavage (BAL) oder anderer Techniken zu erhalten und meistens ist eine invasive Vorgehensweise nötig, welche für den Patienten auch Risiken haben kann (Cruciani *et al*, 2015). Aus diesem Grund ist die GM-Antigen Bestimmung eine gute Alternative zur frühen Ermittlung der IA.

GM ist ein Polysaccharid aus der Zellwand des Pilzes, welches während der Ausbreitung des Erregers im Gewebe in kleinen Mengen in den Blutkreislauf gelangt, aber auch im Harn, in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit und im Liquor nachgewiesen werden kann. Hierzu wird ein Platelia Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA, BioRad®, Marnes-La-Coquette, Frankreich) verwendet, welcher mithilfe des von Ratten stammenden monoklonalen Antikörpers EB-A2 die (1,5) -bindenden Galaktofuranosid-Seitenkettenresiduen des GM-Moleküls bindet (Hope *et al*, 2005). Ursprünglich wurde von BioRad® ein cut-off Level von 1,5 ng/L empfohlen. Die EORTC betrachtete bereits zwei aufeinanderfolgende positive ELISAs mit einem Wert von 1,0 ng/L als positiven Befund (Ascioglu *et al*, 2002). Dieser Wert wurde mittlerweile in den USA auf 0,5 ng/L und in Europa auf 0,7 ng/L adjustiert (Hope *et al*, 2005). Der positive prädiktive Wert des GM-ELISA variiert zwischen 31% in einer Population mit einer IA-Prävalenz von 5% und 69% bei einer Prävalenz von 20%. Aus diesem Grund ist diese Methode nur kosteneffektiv und nützlich, wenn die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer IA hoch ist (Schelenz *et al*, 2015). Somit ist dieser Test nicht für ein Screening größerer Populationen geeignet. In

einer retrospektiven Studie von Patienten mit IA nach LTX aus dem Jahr 2001 zeigte sich eine Sensitivität von 55,6%, eine Spezifität von 93,9% und ein positiver prädiktiver Wert von 71,4% (Fortun *et al*, 2001).

Die neueste klinisch implementierte Methode ist die PCR. Mittlerweile belegen viele Studien die Nützlichkeit dieser Methode hinsichtlich der schnellen und besonders frühen Diagnostik der IA, allerdings nur in Kombination mit dem GM-ELISA (Botterel *et al*, 2008; Cruciani *et al*, 2015; Denning *et al*, 2003; Morrissey *et al*, 2013). Die PCR kann darüber hinaus zur Differenzierung verschiedener Pilzinfektionen hilfreich sein, und somit die histopathologische Diagnostik unterstützen (Bialek *et al*, 2005). Um mittels PCR eine IA zu diagnostizieren, kann Aspergillus-DNA aus Serum, Plasma, Vollblut, sowie aus BAL-Material extrahiert werden (Hope *et al*, 2005). Durch die erst kürzlich etablierte Standardisierung, welche maßgeblich durch die European Aspergillus PCR-Initiative (EAPCRI) vorangetrieben wurde, gilt die PCR-Methode schon vielerorts als diagnostisches Mittel der Wahl, auch wenn sie noch nicht in die Diagnosekriterien der EORTC aufgenommen wurde (Ascioglu *et al*, 2002; Cruciani *et al*, 2015; Hope *et al*, 2005). Besonders in Kombination mit dem GM-ELISA erhöht sich die Sensitivität deutlich hinsichtlich der Diagnostik der IA (Morrissey *et al*, 2013). Ein positives Screening von Hochrisikopatienten durch Kombination der Methoden könnte dann eine weitere CT-Diagnostik und BAL veranlassen, um einen spezifischen Erkrankungsherd zu identifizieren und um sodann eine präemptive antifungale Therapie einzuleiten (Cruciani *et al*, 2015; Springer *et al*, 2016).

1.8. Therapie

Im Jahr 2002 zeigte eine randomisierte Studie von Herbrecht *et al*. die Überlegenheit von Voriconazol als Initialtherapie gegenüber des seit den 1950er Jahren verwendeten Amphotericin B (Herbrecht *et al*, 2002). Amphotericin B wird als Primärtherapie aufgrund seiner hohen Nephrotoxizität nicht mehr empfohlen (Walsh *et al*, 2008). Die in den 1980er Jahren entwickelten liposomalen Formulierungen des Amphotericin B (L-

AMB) kommen als alternative Erst-Linien-Therapie bei LTX-Patienten zum Einsatz, da sie weniger nephrotoxisch sind, weniger sonstige Nebenwirkungen aufweisen und höher dosiert werden können. Als Salvage-Therapie werden Azolderivate wie Itraconazol und Posaconazol sowie die Echinocandine wie Caspofungin und Micafungin eingesetzt (Walsh *et al*, 2008). Letztere werden bei LTX-Patienten wegen guter Verträglichkeit oft als Erst-Linien-Therapie eingesetzt, obwohl die allgemeine Zulassung nur als Zweit-Linien-Therapie besteht.

1.8.1. Amphotericin B

Amphotericin B (als Präparat Fungizone®) wurde 1955 erstmals beschrieben und ist ein natürliches Makrolid mit antimykotischen Eigenschaften. Um es intravenös (iv) applizieren zu können wird es mit Deoxycholate löslich gemacht (D-AMB). Es bindet an Ergosterol in der Pilzmembran und führt dort zu einer erhöhten Durchlässigkeit für Kalium-Ionen. Die Störung der Membranpermeabilität führt dann zum Zelltod. Nach Infusion bindet D-AMB an Proteine und verteilt sich im retikuloendothelialen Gewebe (von Leber, Milz, Knochenmark und Lunge) und in der Niere. Es hat eine sehr lange Halbwertszeit im Plasma von 24-48 Stunden. Als Nebenwirkungen wurden Infusions-assoziierte Reaktionen wie Fieber, Myalgien, Übelkeit und Kopfschmerz beschrieben. Darüber hinaus hat D-AMB ein hohes nephrotoxisches Potential, welches zu Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit führen kann. L-AMB (als Präparate Amphocil®, Abelcet®, und AmBisome®) zeigt ein signifikant geringeres Potenzial zur Nephrotoxizität verglichen mit D-AMB. Da zu AmBisome® die meisten Studien vorliegen und außerdem auf eine bessere Tolerierbarkeit hingewiesen wurde, hat es sich zum Marktführer unter den liposomalen Darreichungsformen entwickelt. L-AMB verteilt sich auch im retikuloendothelialen System, spart aber im Gegensatz zum D-AMB die Niere aus. Infusions-assoziierte Nebenwirkungen wie Fieber und Myalgien treten seltener auf als bei D-AMB, allerdings wurden mehr hypoxische Episoden während der Verabreichung von L-AMB beschrieben. Als empirische Erst-Linien-Therapie bei neutropenischen Patienten wird mit 3 mg/kg/Tag

AmBisome® therapiert. Als Salvage Therapie wird 3-5 mg/kg/Tag AmBisome® verabreicht. (Walsh *et al*, 2008)

1.8.2. Azole

Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol gehören zur Substanzklasse der Triazol-Antimykotika und hemmen die Ergosterin-Biosynthese der Pilze, was in einer veränderten Funktion der Zellmembran resultiert und schließlich zum Zelltod führt. Voriconazol kann entweder iv als Sulfobutyl-Ether-Cyclodextrin-Lösung (6 mg/kg alle 12 Stunden für 24 Stunden, gefolgt von 4 mg/kg alle 12 Stunden) verabreicht werden oder in Tablettenform (200 mg alle 12 Stunden). Da das Cyclodextrin-Molekül über die Nieren eliminiert wird, kann es zu einer Akkumulation des Stoffes bei Individuen mit Niereninsuffizienz kommen. Aus diesem Grund ist bei iv-Gabe besondere Vorsicht geboten. Dies gilt nicht für die orale Gabe des Medikaments. Hier besteht eine hohe Bioverfügbarkeit und eine hepatische Verstoffwechslung mittels Cytochrom-P450-Enzymen. Es sollte allerdings auf eine mögliche Interaktion mit anderen Medikamenten, insbesondere die zur Immunsuppression nach Transplantation eingesetzten Calcineurin-Inhibitoren (CNI, z.B. Tacrolimus und Ciclosporin) und Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren (Everolimus und Sirolimus) geachtet werden. Itraconazol wird bei oraler Verabreichung hauptsächlich im Darm resorbiert und ebenfalls hepatisch über CYP3A4 metabolisiert. Die Dosierung des Medikaments ist 400 mg/Tag bei oraler Verabreichung und 2,5 mg/kg zweimal am Tag bei iv-Gabe. Für Posaconazol wurde nur die orale Gabe bei IA anhand von Studien untersucht und validiert. Es wird hepatisch mittels Glucuronidation verstoffwechselt und verfügt ebenfalls über eine mögliche Arzneimittelinteraktion durch Hemmung von CYP3A4-Isoenzymen. Die Dosierung beträgt 800 mg/Tag aufgeteilt in zwei bis vier Dosen. (Walsh *et al*, 2008)

1.8.3. Echinocandine

Die Echinocandine, zu denen Caspofungin, Micafundin und Anidulafungin zählen, gehören zu einer neuen Klasse der semisynthetischen Lipopeptidverbindungen. Sie sind

nicht-kompetitive Inhibitoren der $\beta(1,3)$ -D-Glucan Synthase, welche für den Aufbau der aus $\beta(1,3)$ -D-Glucan bestehenden Zellwand von Aspergillen verantwortlich ist. Da Echinocandine nicht im Darm resorbiert werden, können sie nur iv appliziert werden. Sie besitzen eine dosisproportionale Pharmakokinetik mit einer biologischen Halbwertszeit von 10-15 Stunden, wodurch diese Substanzklasse nur einmal täglich appliziert werden muss. Im Körper liegen Echinocandine hauptsächlich proteingebunden vor, wodurch sie sich in allen Organen verteilen, wobei ein Eindringen in das Gehirn bzw. in Liquorflüssigkeit fraglich ist (Strenger et al, 2017). Caspofungin und Micafungin werden über die Leber verstoffwechselt und langsam in den Urin und Stuhl abgegeben. Anidulafungin wird im Plasma nicht-enzymatisch abgebaut und dann hepatisch eliminiert. Auch wenn die gängigen Echinocandine kein signifikantes Potential zur Arzneimittelinteraktion haben, kann Caspofungin die Bioverfügbarkeit von Tacrolimus um ca. 20% verringern. Ciclosporin wiederum kann die Bioverfügbarkeit von Caspofungin um ca. 35% erhöhen. Hinsichtlich der Dosis wird Caspofungin zunächst als 70 mg-Infusion am ersten Tag verabreicht, in den darauffolgenden Tagen wird die Dosis dann reduziert auf 50 mg/Tag. Bei eingeschränkter hepatischer Funktion sollten Patienten allerdings nur 35 mg/Tag erhalten. (Walsh *et al*, 2008)

1.9. Prophylaxe

Da die IA bei LTX-Patienten häufig disseminiert abläuft und eine frühzeitige Diagnostik schwierig ist, kommt der Prophylaxe der IA eine immer bedeutendere Rolle zu. Dennoch gibt es kein allgemeingültiges Regime bezüglich der Prophylaxe der IA nach LTX (Singh *et al*, 2008). Einer Studie von Munoz *et al.* zufolge kommt in 93% der Lebertransplantationszentren eine Pilzinfektions-Prophylaxe zum Einsatz. Am häufigsten wird Fluconazol verwendet, welches aber keine Wirkung auf Aspergillen hat und somit als allgemeine antifugale Prophylaxe trotz dieser Wirksamkeitslücke eingesetzt wird. Eine gezielte Prophylaxe von Hochrisikopatienten wird in 66,7% der Zentren vorgenommen (Munoz *et al*, 2012). Liegen bei LTX-Patienten Risikofaktoren wie eine Retransplantation,

Re-Laparatomie, Dialysepflichtigkeit oder eine Transplantationsdysfunktion vor, sollte die Prophylaxe um Voriconazol oder ein Echinocandin erweitert werden, da diese Substanzen auch eine Wirksamkeit gegen Aspergillen aufweisen (Fischer & Sterneck, 2005; Munoz *et al*, 2012). Eine retrospektive Studie mit 174 Hochrisiko-LTX-Patienten von Balogh *et al*. bewertet Voriconazol als Prophylaxe mit hoher Sicherheit, klinischer Wirksamkeit und Kosteneffektivität (Balogh *et al*, 2016). Ein Nachteil von Voriconazol in der Prophylaxe ist dagegen das hohe Interaktionspotential mit CNI wie Tacrolimus und Ciclosporin und mTOR-Inhibitoren. Außerdem ist die intravenöse Formulierung bei dialysepflichtigen Patienten schwierig anzuwenden, da sich das über die Niere ausgeschiedene Cyclodextrin-Molekül, mit welchem Voriconazol in der iv-Lösung vorliegt, bei Niereninsuffizienz anreichern und zu Nebenwirkungen führen kann (Singh, 2004; Walsh *et al*, 2008). Studien unter Einsatz von Echinocandinen zeigten eine gute Verträglichkeit und Effektivität dieser Substanzgruppe, insbesondere von Micafungin (Fortun *et al*, 2009; Kishino *et al*, 2004; Saliba *et al*, 2015; Sun *et al*, 2013). Eine größere, randomisierte Studie von Saliba *et al*. konnte zeigen, dass Micafungin im Vergleich zu einer Zentrums-spezifischen Prophylaxe (entweder L-AMB, Fluconazol oder Caspofungin) hinsichtlich der Effektivität nicht unterlegen war (Saliba *et al*, 2015). Ferner zeigte sich eine deutlich geringere Nephrotoxizität von Micafungin besonders im Vergleich zu L-AMB.

1.10. Risikofaktoren

Für die Entwicklung einer IA nach LTX sind zahlreiche Risikofaktoren definiert und durch mehrere Studien belegt. Diese umfassen Retransplantation, eine Infektion mit Cytomegalievirus (CMV), Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit, lange Operationsdauer, hoher intraoperativer Blutverlust, Diabetes als Nebenerkrankung, lange Gabe von Breitspektrumantibiotika, langer Aufenthalt auf Intensivstation, die Steroid-resistente Abstoßung des Organs sowie die Schwere der zugrundeliegenden Lebererkrankung (Barchiesi *et al*, 2015; Biancofiore *et al*, 2002; Briegel *et al*, 1995; Gavalda *et al*, 2005; Kusne *et al*, 1992; Singh *et al*, 1997b). Außerdem zeigte Saliba *et al*.

in einer retrospektiven Studie mit 667 Lebertransplantierten, dass ein Model for End-stage Liver Disease (MELD)-Score von 20-30 mit einem zweifach, und ein MELD-Score von >30 mit einem vierfach erhöhten relativen Risiko für eine invasive Pilzerkrankung einhergeht (Saliba *et al*, 2013).

1.11. Prognostische Faktoren

Als prognostische Faktoren für das Outcome der IA wurden in der Literatur die Kreatininclearance und eine Thrombozytopenie erwähnt. Allerdings beziehen sich die Angaben der Studie auf Patienten mit Multiplem Myelom als Grunderkrankung (Nouer *et al*, 2012). Als weiterer prognostischer Faktor wurde die Infektionslokalisation benannt, d.h. Patienten mit einem Befall der Lunge hatten eine bessere Prognose als Patienten mit disseminierter IA (Lin *et al*, 2001). Außerdem wurden eine Steroidtherapie, das Vorliegen von gesicherter oder wahrscheinlicher IA bei Organtransplantierten sowie das Vorliegen von Nieren- und Leberinsuffizienz als negative prognostische Faktoren erwähnt (Pagano *et al*, 2011).

1.12. Transplantationsmedizin

1.12.1. MELD-Score

Der zur Organallokation dienende MELD-Score wurde im Jahr 2002 vom United Network for Organ Sharing eingeführt und im Jahr 2006 von Eurotransplant übernommen (Lichtenstern *et al*, 2013; Wiesner *et al*, 2003a). Die Formel setzt sich zusammen aus dem Bilirubin-Wert, dem Kreatinin-Wert, sowie dem International Normalized Ratio –Wert. Ergebnisse können zwischen sechs (geringste Schädigung der Leber) und 40 (stärkste Schädigung der Leber) liegen. Wiesner *et al*. teilte den MELD-Score je nach 3-Monats-Mortalität von hospitalisierten Patienten in fünf Gruppen ein: ein MELD-Score von 40 (Gruppe 5) ging mit einer Mortalität von 100% einher. MELD-Score Werte zwischen 30 und 39 (Gruppe 4) zeigten eine 3-Monats-Mortalität von 83%, Werte zwischen 20 und 29

(Gruppe 3) ergaben 76% Mortalitätswahrscheinlichkeit und Werte zwischen zehn und 19 (Gruppe 2) zeigten eine 27%ige Mortalitätsrate. Bei Werten unter neun (Gruppe 1) betrug die 3-Monats-Mortalität nur 4 % (Wiesner et al, 2003b). Darüber hinaus konnten einige Studien zeigen, dass ein erhöhter MELD-Score (>20) mit einem erhöhten Risiko für bakterielle und fungale Infektionen einherging (Bellier *et al*, 2008; Saliba *et al*, 2013).

1.12.2. Operationstechnik

Die Technik zur Durchführung einer Vollorgan-LTX ist die orthotope Transplantation. Diese gliedert sich in die präanhepatische Phase, anhepatische Phase und die neo-beziehungsweise posthepatische Phase. In Ersterer wird die Leber frei präpariert und ausgeklemmt, d.h. die Blutgefäße werden unterbunden und die kranke Leber wird explantiert. Anschließend wird die neue Leber an gleicher Stelle (orthotop) implantiert und durch die Rekonstruktion der lebersorgenden Gefäßanastomosen perfundiert. Abschließend werden die ableitenden Gallenwege als Choledocho-Choledochostomie oder durch Anlage einer Dünndarmschlinge rekonstruiert, was mit einem erhöhten Risiko für invasive Pilzinfektionen einhergehen kann. (Henne-Bruns, 2007)

1.12.3. Frühe postoperative Komplikationen

Frühkomplikationen treten definitionsgemäß innerhalb der ersten vier Wochen nach Transplantation auf. Entscheidend für einen positiven postoperativen Verlauf ist das Eintreten der initialen Transplantatfunktion. Bei einem selten auftretenden primären Transplantatversagen, welches klinisch mit einem akuten Leberversagen vergleichbar ist, besteht als einzige lebensrettende Therapie eine frühzeitige Retransplantation. Häufiger lassen sich in der frühen postoperativen Phase akute, überwiegend T-Zell vermittelte Abstoßungen beobachten, welche sich klinisch als Transplantatschwellung, Fieber und Funktionsverschlechterung äußern können. Die akute Abstoßung ist meist durch Erhöhung der immunsuppressiven Therapie gut beherrschbar. Als chirurgische Komplikationen kann es zu Blutungen sowie Galleleckage mit Notwendigkeit eines erneuten operativen Eingriffes kommen. Vaskuläre Komplikationen, wie z.B. eine Leberarterienthrombose,

sind überdies Notfallindikationen zum sofortigen operativen oder interventionellen Eingriff. Bei frustanem Verlauf ist meist eine Retransplantation notwendig. (Henne-Bruns, 2007)

1.12.4. Infektionen

Infektionen treten als ernstzunehmende Früh- sowie Spätkomplikationen nach LTX auf (Romero & Razonable, 2011). Die häufigsten opportunistischen Pathogene sind Bakterien, vornehmlich *Enterococcus faecalis*, *Viridans Streptococci*, *Staphylococcus aureus*, und Enterobakterien (Bellier *et al*, 2008; Saliba *et al*, 1994). Auch wenn aktuelle Arbeiten über eine Abnahme der Infektionen mit Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) berichten, stellen Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) nach wie vor ein infektiologisches Problem bei Lebertransplantierten dar (Hand & Patel, 2016). Unter den viralen Infektionen sind Infektionen mit Herpesviren, darunter dem Epstein-Barr-Virus (EBV) und CMV, am häufigsten ursächlich. Die CMV-Infektion ist bezüglich der direkten und indirekten Auswirkung auf den Verlauf nach LTX am bedeutsamsten (Romero & Razonable, 2011). Eine CMV-Infektion äußert sich in Fieber und kann zusätzlich gastrointestinale Symptome, wie Diarrhö und abdominale Schmerzen durch Zellinvasion in die Darmwand verursachen. Indirekte Effekte einer CMV-Infektion lassen sich anhand immunmodulatorischer Eigenschaften erklären; demnach könnten aufgrund einer erhöhten Produktion des Immuninhibitors Interleukin 10 vermehrt bakterielle, fungale und andere virale Infektionen (durch z.B. Humanes Herpesvirus-6/7, EBV) bei Patienten mit CMV-Infektion auftreten (George *et al*, 1997; Romero & Razonable, 2011).

1.12.5. Postoperative Medikation und Immunsuppressiva

Als medikamentöse Therapie wird postoperativ eine Ulkus- und Thromboseprophylaxe sowie eine lebenslange medikamentöse Immunsuppression zur Vorbeugung der Transplantatabstoßung eingeleitet (Henne-Bruns, 2007). Als immunsuppressive Medikamente stehen vier verschiedene Substanzklassen zur Verfügung: Kortikosteroide (Prednisolon), CNI (z.B. Ciclosporin und Tacrolimus), mTOR-Inhibitoren (Sirolimus und

Everolimus) sowie mono- und polyklonale Lymphozyten-Antikörper (z.B. Basiliximab, Thymoglobulin) (Levitsky & Feng, 2017).

1.12.6. Überleben nach LTX

Die 1-, 5-, und 10-Jahres Überlebensraten nach LTX liegen für Patienten mit Leberzirrhose als Grunderkrankung bei 82%, 72% und 62%, für Patienten mit akutem Leberversagen bei 66, 60 und 55% und für Patienten mit Lebertumoren bei 77%, 52% und 40% (Henne-Bruns, 2007).

1.13. Grund der Dissertation

Mit dieser Dissertationsarbeit soll das Krankheitsbild der IA nach LTX hinsichtlich Diagnostik, Therapie, Risikofaktoren und prognostischen Faktoren untersucht werden. Dafür wurden in dieser Arbeit (I) alle aufgetretenen Aspergillose-Fälle bei lebertransplantierten Patienten des Zeitraumes 2006-2015, die am UKE therapiert wurden erfasst und (II) dieses Patientenkollektiv allen am UKE lebertransplantierten Patienten ohne IA desselben Zeitraumes gegenübergestellt.

Durch die für diese Arbeit notwendige Etablierung eines Datenerfassungskonzeptes beziehungsweise der Anlegung einer umfassenden Datenbank können in Zukunft weitere Fälle von invasiver Aspergillose am UKE einfach überwacht und nachverfolgt, sowie zukünftig prognostische Hilfestellungen gegeben werden. Gerade weil es sich um ein seltenes, dafür aber sehr schwerwiegendes Krankheitsbild handelt, ist für ein effektives Management der Patienten eine Datenbank, wie sie hier möglich gemacht wurde, unabdingbar.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Die in dieser retrospektiven deskriptiven Studie ausgewerteten Daten stammen von 23 Patienten, welche aufgrund einer IA nach LTX im Zeitraum von 2006-2015 in der Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie des UKE behandelt wurden. Es wurden insgesamt 731 Patienten mit 830 Lebertransplantationen hinsichtlich des Auftretens einer IA überprüft.

Dem Patientenkollektiv mit IA (Anzahl (N)=23) wurden somit 708 Patienten mit 798 Lebertransplantationen als Kontrollpopulation hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung und hinsichtlich der Ursachen einer LTX, des Dringlichkeitsstatus (Notfall oder elektiv) sowie der MELD-Scores gegenübergestellt, wobei diese die Kriterien erfüllten: (I) eine LTX erfahren zu haben und (II) im Anschluss an die Transplantation keine IA entwickelt zu haben.

Die Zahlen der Kontrollpopulation wurden von der Transplantationskoordination des UKE beigesteuert.

2.2. Datenerhebung

Zu Beginn der Untersuchung wurden anhand der Daten- und Studienlage des Jahres 2016 die zu bestimmenden Parameter erhoben. Die Datenerhebung der retrospektiven Studie wurde anhand elektronischer Akten des Krankenhausverwaltungsprogrammes Cerner Soarian® Clinicals (Soarian Clinicals 4.00 SP05, Cerner Corporation, North Kansas City, Missouri, USA) vorgenommen. Die retrospektivische Datenauswertung beruhte auf der Durchsicht aller hinterlegten Arztbriefe, Intensivprotokolle, sowie mikrobiologischen und radiologischen Befunde. Für die Jahre 2006-2008 wurden zusätzlich die originalen Arztbriefe und Patientenakten aus dem Zentralarchiv des UKE angefordert und ausgewertet.

Folgende Parameter wurden für jeden Patienten des Patientenkollektives erhoben und in die Datenbank eingetragen:

- Namensinitialen und Geburtsdatum
- Alter und Geschlecht
- Größe und Gewicht, Body-Mass-Index (BMI)
- Informationen zur LTX:
 - ursächliche Diagnose (beispielsweise ethyltoxische Leberzirrhose, Antitrypsinmangel, Hepatitis-B/C-Infektion, Gallengangsatresie, Autoimmunhepatitis)
 - Dialyse vor Transplantation
 - Kam es zu einer Re-Transplantation?
 - Dauer des Krankenhausaufenthalts
 - MELD-Score
 - präoperative Thrombozyten-, Leukozyten- und Kreatininclearance-Werte
 - präoperative Antibiotikagabe
 - Art der immunsuppressiven Therapie
 - Dringlichkeit: Notfall-LTX („high urgent“ (HU)) oder elektive LTX
 - Präoperative Komplikationen (wie beispielsweise hepatische Enzephalopathie, Sepsis)
- OP-Parameter:
 - Operationsdauer
 - Blutverlust
 - intraoperative Komplikationen (wie beispielsweise hoher Katecholaminbedarf, Kreislaufinstabilität, Reanimation)

- Kalt- und Warmischämizeiten
- Re-Laparatomien
- Informationen zum postoperativen Verlauf auf der Intensivstation:
 - Dauer der intensivmedizinischen Betreuung
 - Beatmungszeit
 - Dialysepflichtigkeit
 - Postoperative Komplikationen (wie beispielsweise Heparin-induzierten-Thrombozytopenie (HIT), primäre Nichtfunktion des Transplantats (PNF))
- Aspergillosediagnostik:
 - Radiologische, mikrobiologische, serologische (GM-ELISA) und histopathologische Befunde
 - zeitlicher Verlauf der Diagnostik (beispielsweise erste positive GM-ELISA Serumprobe, Auftreten negativer Serumproben, erster positiver Biopsiefund)
 - Aspergilluspezies
 - Lokalisation des Aspergillusbefalls
 - zeitliches Auftreten im Bezug zu Transplantation
 - begleitender Keimbefall (Bakterien wie Pseudomonas, Staphylokokken, MRSA, Enterobacterspezies, Enterokokken, Corynebakterien, Hefepilze wie Candida und Viren wie Herpes-Simplex-Virus, CMV, Varizella-Zoster-Virus, Hepatitis-B-Virus)
- Therapie der Aspergillose:
 - Präparate
 - Erfassung des Vorliegens einer Kombinationstherapie
 - Therapiedauer

- vorangegangene Prophylaxe
- gleichzeitige Candidatherapie
- Überlebensdaten
 - Überlebensdauer nach LTX
 - Todesursache (IA als zugrundliegende Todesursache?)
 - Überleben nach Diagnosestellung IA
- Daten des Organspenders:
 - Alter und Geschlecht,
 - Größe und Gewicht, BMI
 - Todesursache
- Erfassung weiterer Vor- bzw. Nebenerkrankungen:
 - Vorliegen chronischer Niereninsuffizienz
 - Vorliegen Diabetes mellitus
 - Vorliegen Vorhofflimmern
 - Vorliegen arterieller Hypertonus
 - Vorangegangener Schlaganfall
 - Operierte Herzklappenerkrankung
 - Hepatorenales Syndrom

Zu den Patienten der Kontrollpopulation konnten von der Transplantationskoordination folgende Daten zur Verfügung gestellt werden:

- Alter und Geschlecht
- Die Ursache der LTX

- MELD Score
- Dringlichkeit: HU oder elektive LTX

2.3. Studieneinschluss

Der Studieneinschluss lebertransplantiertter Patienten mit einer IA wurde anhand der EORTC-Kriterien vorgenommen. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die die EORTC-Kriterien für eine gesicherte oder wahrscheinliche IA erfüllen konnten. Ausschlusskriterium war demnach eine nach EORTC-Kriterien mögliche Aspergillose, bei der ein mikrobiologischer Nachweis fehlte und lediglich klinische Faktoren vorhanden waren.

2.4. Statistische Methoden

Die eingeführte Datenbank beruht auf dem digitalen Auswertungsschema des Datenprogramms IBM SPSS Statistics (IBM SPSS 22.0, IBM corporation®, Armonk, NY, USA), in das die erhobenen Daten eingegeben, organisiert und ausgewertet wurden. Kategoriale Variablen wurden in Anzahl und Prozent angegeben, bei kontinuierlichen Variablen wurden Medianangaben mit Minimum- bzw. Maximumwerten (Min./Max.), falls nicht anderes aufgeführt, angegeben. Das Vorliegen einer Normalverteilung der kontinuierlichen Variablen wurde durch Quantil-Quantil Plots, Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Tests überprüft.

Um Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung kategorialer Variablen festzustellen wurde Chi-Quadratstestung (χ^2) nach Pearson angewendet. Nach Überprüfung der Gausschen-Normalverteilung wurde je nach Normalverteilung ein Mann-Whitney U-Test oder T-Test für unabhängige Proben angewandt.

Für die Korrelation zwischen der Überlebenszeit und der Verabreichungsdauer verschiedener Medikamente und Medikamentenklassen (s.u.) wurde nach Überprüfung der

Gausschen-Normalverteilung entsprechend ein Pearson-Korrelationskoeffizient (r) verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt (p -Werte unter $\leq 0,05$ wurden als signifikant betrachtet). Die Überlebenszeitanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und mittels Log Rank-Test verglichen. Dabei wurde die Überlebenszeit/Überlebensdauer als Dauer zwischen dem LTX-Datum und dem Todeszeitpunkt bzw. dem Datum des letzten Kontaktes definiert.

Die statistischen Berechnungen sowie die Erstellung der Überlebensfunktionen erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE. Die vorliegende Arbeit wurde mit dem Microsoft Word Programm (Version 2007, Microsoft, Redmond, WA, USA) an einem Personal Computer verfasst.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Kollektivbeschreibung

In der vorliegenden Studie wurden 23 Patienten eingeschlossen, wobei vier Patienten (17,4%) eine gesicherte IA und 19 Patienten (82,6%) nach EORTC Kriterien eine wahrscheinliche IA aufwiesen.

3.1.1. Demographie und LTX-bezogene Daten

3.1.1.1. Demographische Daten

Von den 23 Patienten, die eine IA nach LTX aufwiesen, waren 17 männlichen (70,8%) und sechs weiblichen Geschlechts. Das Alter betrug im Median 57 Jahre (Min./Max.: 0/69 Jahre). Das mediane Gewicht vor LTX betrug 85 kg (Min./Max.: 6,4/130 kg), die mediane Größe 174 cm (Min./Max.: 67/190 cm) und der mediane BMI 26,2 (Min./Max.: 14,3/47,8).

In der Kontrollpopulation wurden 493 LTX an männlichen Patienten (61,8%) und 305 LTX (38,2%) an weiblichen Patienten durchgeführt. Das mediane Alter betrug 52 Jahre.

3.1.1.2. Ursache Transplantation

Die häufigste Ursache für eine LTX stellte eine ethyltoxische Leberschädigung (sechs von 23 Patienten (26,1%)) dar. Als zweithäufigste Ursache galt eine Hepatitis C-Infektion (fünf Patienten (21,7%)). Darauf folgten eine kryptogene Zirrhose (drei Patienten (13,0%)), ein Alpha-1-Antitrypsinmangel (zwei Patienten (8,7%)), und eine Hepatitis B-Infektion (zwei Patienten (8,7%)). Jeweils ein Patient (4,3%) zeigte ursächlich eine Autoimmunhepatitis, Gallengangsatresie, Hyperoxalose, Intoxikation mit Knollenblätterpilz sowie ein akutes Leberversagen unklarer Genese.

Die Kontrollpopulation der 708 Patienten zeigte als häufigste Ursache für eine Transplantation ebenfalls eine ethyltoxische Leberzirrhose (N=194, 27,4%), ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) auf dem Boden einer Zirrhose (N=154, 21,8%), sowie

eine Zirrhose aufgrund einer Infektion mit dem Hepatitis C-Virus (N=116, 16,4%). In der nachfolgenden Grafik (Abbildung 2) wird ein Gesamtüberblick über die Ursachen einer LTX dargestellt.

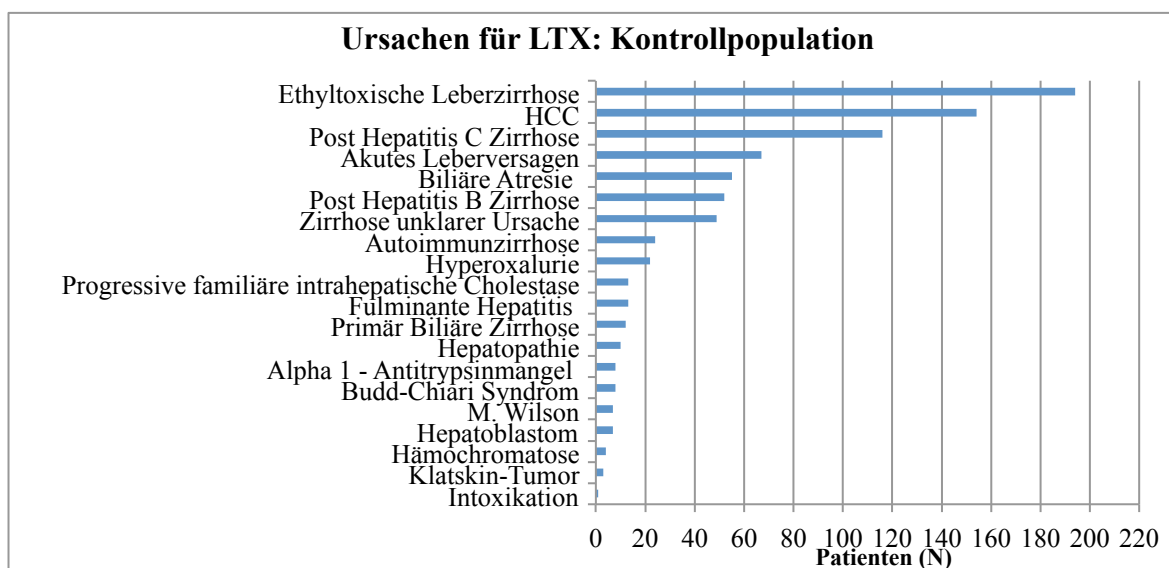


Abbildung 2: Ursachen LTX Kontrollpopulation 2006-2015.

3.1.1.3. Nebenerkrankungen

Bei 15 Patienten (65,2%) kam es vor Transplantation zu einer Nierenfunktionseinschränkung unterschiedlicher Genese. Bei acht Patienten (34,8%) zeigte sich ursächlich ein hepatorenales Syndrom und bei sieben Patienten (30,4%) war eine chronische Niereninsuffizienz der Grund. In absteigender Reihenfolge traten bei dem untersuchten Patientenkollektiv folgende weitere Nebenerkrankungen auf: Ösophagusvarizen (zwölf Patienten (52,2%)), hepatische Enzephalopathie (elf Patienten (47,8%)), arterielle Hypertonie (neun Patienten (39,1%)), Typ 2 Diabetes mellitus (fünf Patienten (21,7%)). Bei fünf Patienten (21,7%) lag außerdem ein Vorhofflimmern vor, vier Patienten (17,4%) erlitten in der früheren Krankheitsgeschichte einen Schlaganfall und drei Patienten (13,0%) erhielten einen Herzklappenersatz.

3.1.1.4. Mortalitätsrate und Todesursachen

Die Mortalitätsrate der betrachteten Patientenkohorte betrug 73,9% (17 Patienten). Von diesen 17 Patienten verstarben zehn (58,8%) an den direkten Folgen der IA. Als Todesursache konnte bei elf von den 17 Patienten (64,7%) ein Multiorganversagen, bei drei (17,6%) eine Sepsis und jeweils bei einem Patienten (5,9%) ein respiratorisches Versagen und ein Hirntod festgestellt werden. Ein Patient (5,9%) hatte eine unbekannte Todesursache.

3.1.1.5. Nachbeobachtungszeitraum und Überlebensdauer

Die mediane Nachbeobachtungszeit vom Zeitpunkt der LTX bis zum Tod bzw. Zeitpunkt des letzten Kontaktes (= Follow-up) betrug 120 Tage (Min./Max.: 8/1658 Tage). Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug 54 Tage (Min./Max.: 8/229 Tage). Die verstorbenen Patienten zeigten eine mediane Überlebensdauer nach LTX von 36 Tagen (Min./Max.: 8/991 Tage).

3.1.2. Operative Daten

3.1.2.1. Präoperative Daten

Vor der LTX lag bei elf der 23 Patienten (47,8%) eine niedrige Kreatininclearance (cut-off: <53 ml/min) vor. Außerdem wiesen 20 Patienten (87,0%) eine Thrombozytopenie (cut-off: <150/nL) auf und zwölf Patienten (52,2%) bekamen präoperativ Antibiotika. Sechs Patienten (26,1%) wurden präoperativ dialysiert und bei zwei Patienten (8,7%) fand sich eine Leukozytopenie (cut-off <4.000/ μ L). Der MELD-Score lag im Median bei 28,5 (Min./Max.: 10,0/40,0). Die Patienten wurden anhand ihres MELD-Scores in verschiedene Schweregrade eingeteilt (Wiesner et al, 2003a), wobei sich folgendes Bild zeigte: kein Patient zeigte einen MELD-Score von unter neun Punkten (Gruppe 1); vier Patienten (17,4%) zeigten einen Score zwischen zehn und 19 Punkten (Gruppe 2); sechs Patienten (26,1%) zwischen 20 und 29 Punkten (Gruppe 3); sieben (30,4%) zwischen 30 und 39 Punkten (Gruppe 4) und fünf Patienten (21,7%) konnten dem höchsten Schweregrad (≥ 40

Punkte) zugeordnet werden (Gruppe 5) (siehe Abbildung 3). Bei einem Patienten (4,3%) wurde kein MELD-Score erhoben.

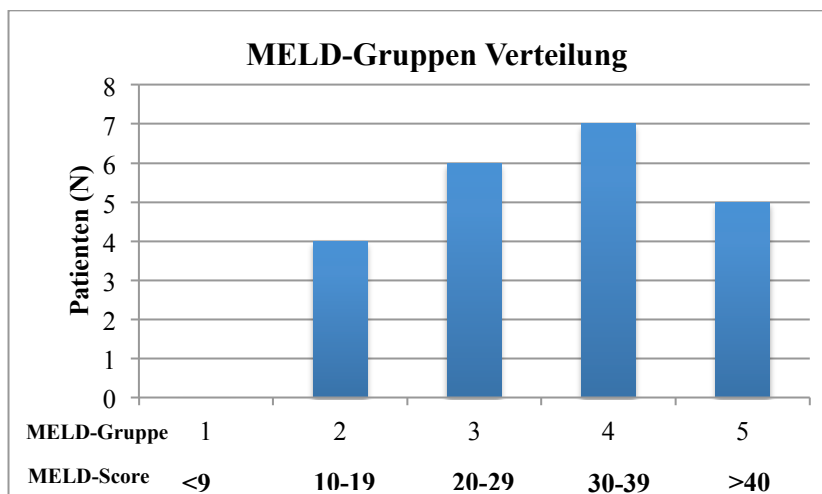


Abbildung 3: MELD-Gruppen Verteilung.

Der mediane MELD-Score der LTX-Kontrollpopulation (798 LTX durchgeführt an 708 Patienten) betrug 28,0 (Min./Max.: 6,0/40,0). Die Gruppenverteilung der MELD-Score-Werte (siehe Abbildung 4) gestaltete sich bei diesen Patienten wie folgt: 42 Patienten (5,3%) zeigten einen MELD-Score von unter neun Punkten (Gruppe 1), 114 Patienten (14,3%) hatten einen MELD-Score von zehn bis 19 Punkten (Gruppe 2), 332 Patienten (41,6%) zeigten einen Score von 20-29 Punkten (Gruppe 3), 233 Patienten (29,2%) einen Score von 30-39 Punkten (Gruppe 4) und 77 Patienten (9,6%) hatten einen MELD-Score von über 40 Punkten (Gruppe 5).

Vergleicht man die Gruppenverteilung der MELD-Score-Werte der LTX-Patienten mit IA mit denen der Kontrollpopulation zeigt sich, dass 52,1% der IA Patienten in MELD Gruppe 4 und 5 gehören, während bei nicht-IA Patienten 38,8% in Gruppe 4 und 5 einzuordnen sind.

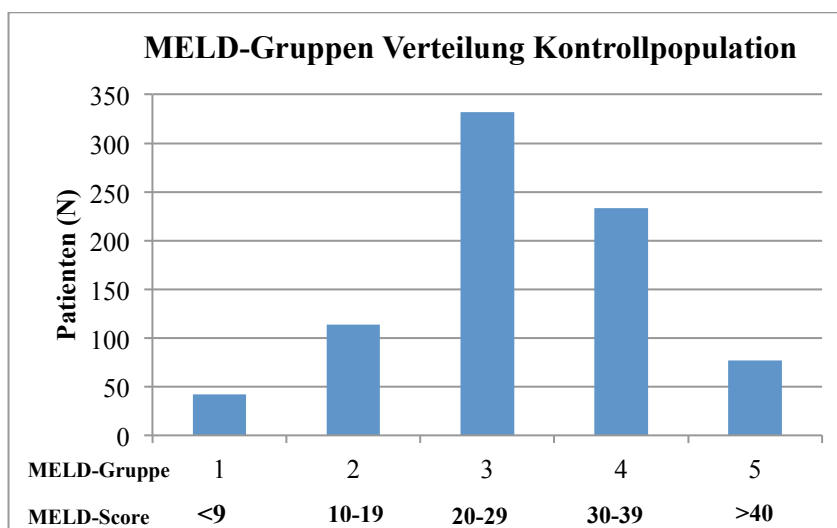


Abbildung 4: MELD-Gruppen Verteilung der Kontrollpopulation.

3.1.2.2. Operative Daten

Elf der 23 (47,8%) durchgeführten Lebertransplantationen wurden als Notfall (HU) durchgeführt, zwölf Lebertransplantationen (52,2%) wurden elektiv geplant. Bei den HU-Patienten fanden sich folgende Diagnosen: Bei sechs Patienten wurde bei PNF eine notfallmäßige Re-LTX durchgeführt, je ein Patient hatte ein akutes Leberversagen unklarer Genese, eine Leberzirrhose bei fulminanter Hepatitis-B-Infektion, einen Alpha-1-Antitrypsinmangel, eine Intoxikation mit Knollenblätterpilz und eine kryptogene Zirrhose.

Betrachtet man die intraoperativen Komplikationen des Patientenkollektives so lässt sich feststellen, dass bei vier Patienten (17,4%) Komplikationen wie beispielsweise ein hoher Katecholaminbedarf bei schwierigen Kreislaufverhältnissen, eine Reanimation bei Asystolie und eine Pfortader- und Milzvenenthrombose auftraten.

Die mediane Operationsdauer bei den betrachteten 23 Patienten betrug 335 Minuten (Min./Max.: 215/585 Minuten) mit einem Blutverlust von 1800 ml (Min./Max.: 420/10000 ml). Die mediane Kaltischämiezeit betrug 606 Minuten (Min./Max.: 451/835 Minuten), die mediane Warmischämiezeit 45 Minuten (Min./Max.: 25/90 Minuten).

Bei der Kontrollpopulation wurden 798 LTX durchgeführt, von denen 102 (12,8%) mit HU-Status und 635 (79,6%) elektiv operiert wurden. 61 Retransplantationen (7,6%) in der Kontrollpopulation wurden ebenfalls als HU operiert.

3.1.2.3. Postoperative Daten

Postoperativ kam es bei der Mehrzahl der Patienten (N=21, 91,3%) zu schwerwiegenden Frühkomplikationen (siehe Abbildung 5): Bei 14 Patienten (60,9%) kam es zu einer weiteren Operation mit Eröffnung des Bauchraumes (Re-Laparatomie, z.B. Revision oder Hämatom-Ausräumung), bei sechs Patienten (26,1%) kam es zu einer PNF des Lebertransplantates mit Notwendigkeit einer Re-LTX und vier Patienten (17,4%) entwickelten eine HIT. Die Liegedauer auf Intensivstation betrug im Median 36 Tage (Min./Max.: 8/172 Tage) mit einer medianen Beatmungszeit von 408 Stunden (Min./Max.: 53/5613 Stunden).

Zu den sechs präoperativ dialysierten Patienten kamen postoperativ weitere 15 Patienten hinzu, die ein Nierenersatzverfahren benötigten (postoperativ dialysierte Patienten N=21 (91,3%)) (siehe Abbildung 6). Dabei betrug die mediane Dialysedauer 17 Tage (Min./Max.: 0/92 Tage).

Insgesamt wurde bei neun der 23 IA-Patienten (39,1%) aufgrund eines akuten oder chronischen Transplantversagens eine Re-LTX durchgeführt.

Betrachtet man die Anzahl an LTX der Kontrollpopulation (N=798) so wurden hier 130 Re-LTX an 708 Patienten durchgeführt (18,4%).

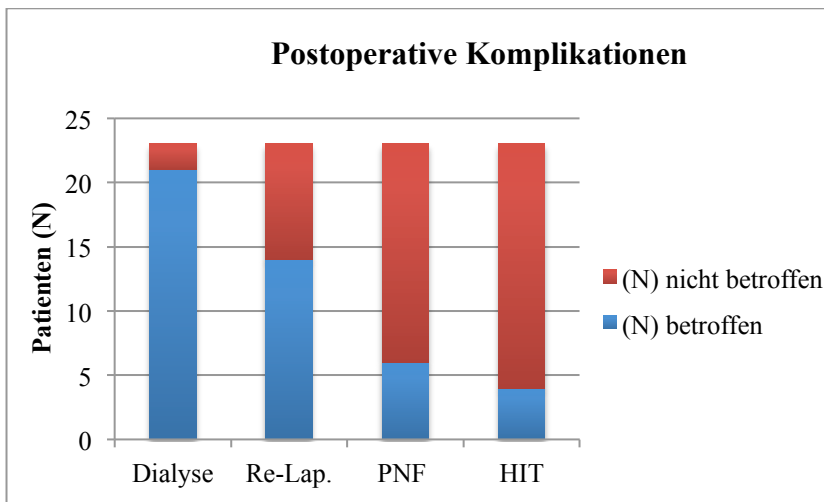


Abbildung 5: Postoperative Komplikationen.

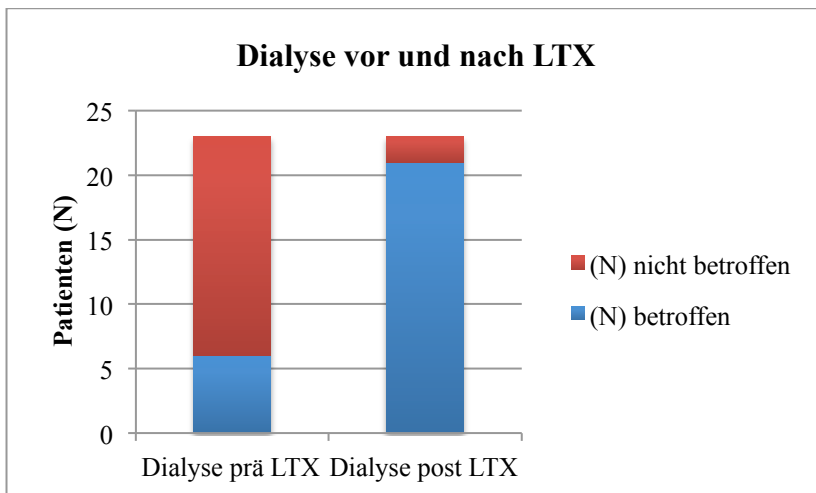


Abbildung 6: Patienten mit präoperativer bzw. postoperativer Dialyse.

3.1.3. Daten zur invasiven Aspergillose

3.1.3.1. Generelle Informationen zur IA

Vom Zeitpunkt der Transplantation bis zur Diagnose der IA dauerte es im Median sieben Tage (Min./Max.: 0/132 Tage). Bei 21 Patienten (91,3%) wurde die IA innerhalb von 30 Tagen nach LTX festgestellt. Bei der Mehrzahl der Patienten (19 Patienten, (82,6%)) wurde eine wahrscheinliche IA nach EORTC Kriterien diagnostiziert, bei vier Patienten (17,4%) wurde eine gesicherte IA gefunden (siehe Abbildung 7). In 19 Fällen (82,6%)

konnte *Aspergillus fumigatus* als Erreger nachgewiesen werden, bei den restlichen vier Patienten konnte der Aspergillustyp nicht weiter spezifiziert werden.

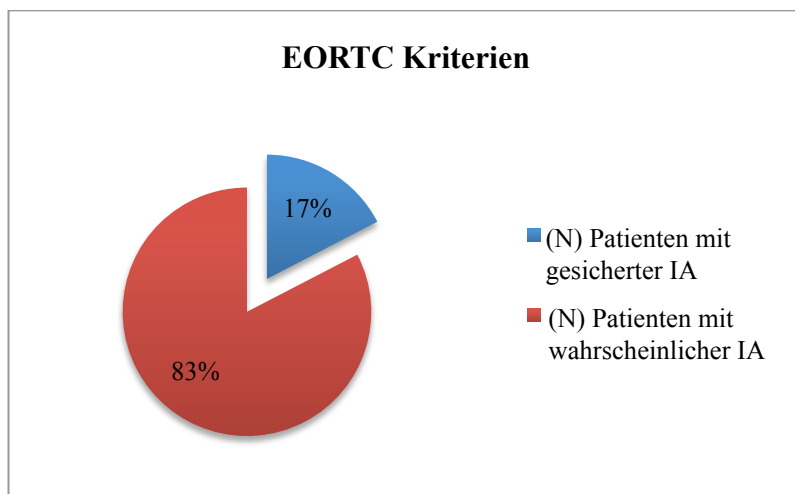


Abbildung 7: EORTC Kriterien des Patientenkollektives.

3.1.3.2. Diagnostik der IA

Im Folgenden werden nur radiologische Befunde dargelegt, die positive Ergebnisse in der Diagnostik der IA lieferten. Alle Patienten bekamen eine Bildgebung mit Röntgen, CT oder Magnetresonanztomographie (MRT). Bei insgesamt 15 Patienten (65,2%) konnten radiologische Zeichen einer IA identifiziert werden. Bei elf Patienten (47,8%) konnten diese Auffälligkeiten mithilfe der CT gezeigt werden, vier Patienten zeigten bereits pathologische Auffälligkeiten in der konventionellen Röntgenaufnahme (17,4%) und bei zwei Patienten (8,7%) gelang die Identifizierung von Aspergillose-Herden in der MRT.

Bei 22 Patienten (95,7%) wurde das Serum auf das Aspergillus-Antigen überprüft, dabei konnte bei 17 Patienten (73,9%) ein erhöhter Aspergillus-Antigen-Wert nachgewiesen werden. Der festgestellte Wert der ersten Serumüberprüfung betrug 1,3 ng/L (Min./Max.: 0,63/6,96 ng/L). Des Weiteren wurde bei 19 Patienten (82,6%) eine BAL durchgeführt, bei 16 Patienten (69,6%) gelang dabei ein positiver Nachweis von Aspergillus. Bei acht Patienten (34,8%) wurde ein intraoperativer Abstrich des Abdomens vorgenommen, bei drei Patienten (13,0%) konnte hier Aspergillus nachgewiesen werden. Bei drei Patienten

wurden Liquor-Proben entnommen, wobei ein Patient (4,3%) dort Auffälligkeiten hinsichtlich eines Aspergillus Befalls zeigte.

3.1.3.3. Organbefall

Bei 19 Patienten (83,3%) zeigte sich ein singulärer Organbefall, bei vier Patienten (17,4%) kam es zu einer Dissemination der IA (siehe Abbildung 8). Bei Betrachtung der einzelnen Organe war die Lunge in den meisten Fällen betroffen (N=18, 78,3%), darauf folgte der Befall des Verdauungstraktes bei vier Patienten (17,4%). In drei Fällen kam es zu einem Befall des Gehirns (13,0%), bei einem Patienten konnte der Aspergillus-Erreger im Auge nachgewiesen werden (4,3%) (siehe Abbildung 9).

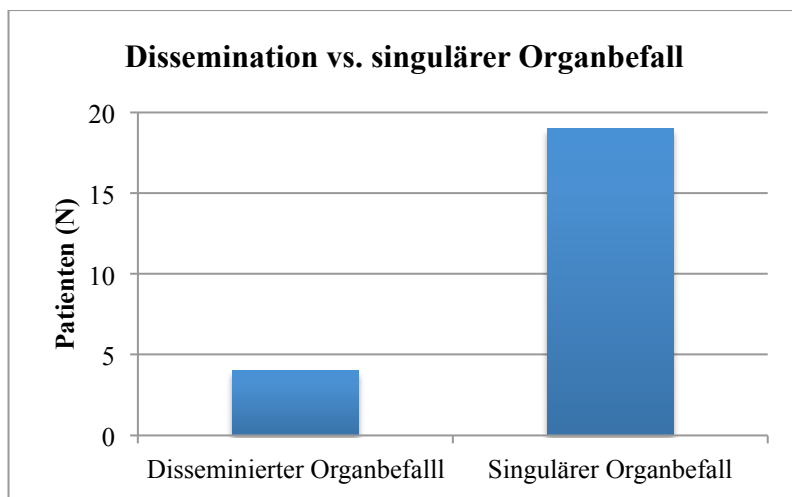


Abbildung 8: Disseminierter oder singulärer Organbefall der IA.

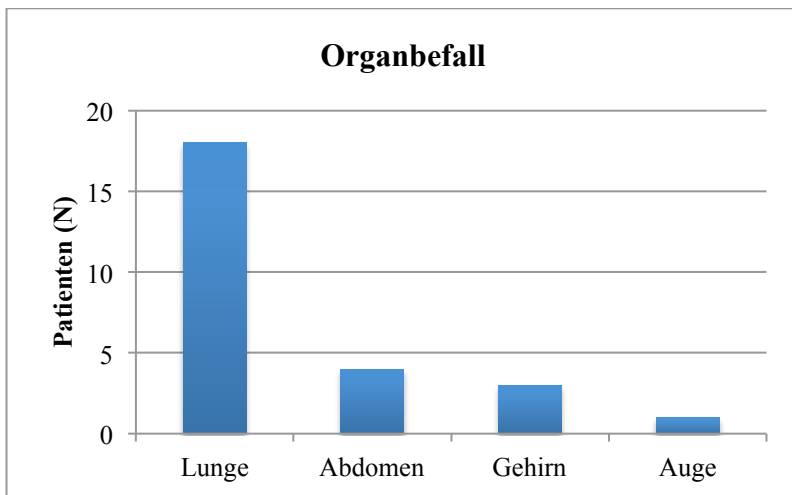


Abbildung 9: Organbefall des Patientenkollektives.

3.1.3.4. Weiterer Keimnachweis

Alle Patienten zeigten neben der IA einen durch Serologie, Blutkultur oder Abstriche festgestellten weiteren Nachweis von verschiedenen Keimen. Bei über der Hälfte der Patienten konnten Hefepilze nachgewiesen werden, vornehmlich *Candida albicans* (12 Patienten, 52,2%). Außerdem wurde in neun Fällen (39,1%) *Staphylococcus epidermidis* als Infektionserreger isoliert und bei acht Patienten (34,8%) kam es zu einer *Enterococcus faecalis*- bzw. CMV-Infektion (siehe Abbildung 10). Eine Übersicht über den Keimnachweis bei dem Patientenkollektiv ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Keimnachweis	N (%)
<i>Candida albicans</i>	12 (52,2)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9 (39,1)
Cytomegalievirus	8 (34,8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	8 (34,8)
Herpes-Simplex-Virus	7 (30,4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (26,1)
Vancomycin-Resistente-Enterokokken	5 (21,7)
Methicillin-resistente Staphylokokken	4 (17,4)
Corynebakterien	3 (13,0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (13,0)
Varizella-Zoster-Virus	1 (4,3)
Hepatitis-B-Virus	1 (4,3)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (4,3)

Tabelle 3: Keimnachweis bei dem Patientenkollektiv.

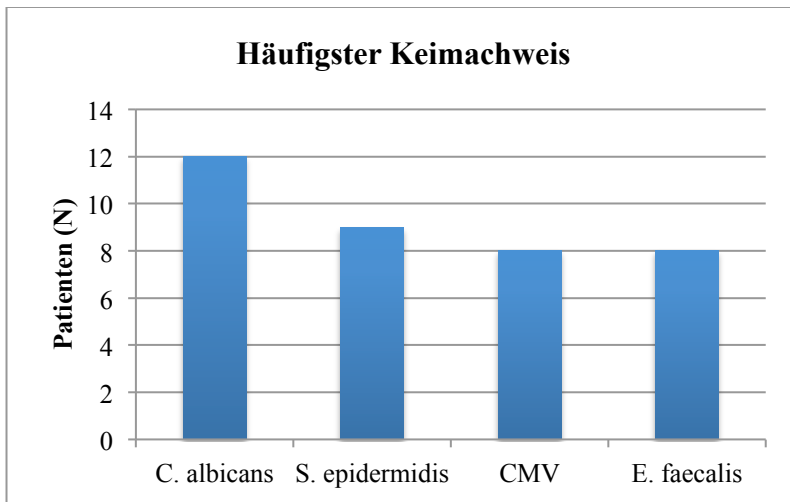


Abbildung 10: Darstellung der vier häufigsten Erreger.

3.1.4. Therapie

3.1.4.1. Antifungale Therapie

Hinsichtlich der einzelnen Antimykotika waren Caspofungin (17 Patienten (73,9%)) und Voriconazol (16 Patienten (69,6%)) die am häufigsten verwendeten Medikamente. Amphotericin B wurde in sechs Fällen (26,1%) verabreicht, Fluconazol, Anidulafungin und Micafungin kamen bei fünf, vier und zwei Patienten zum Einsatz (siehe Abbildung 11).

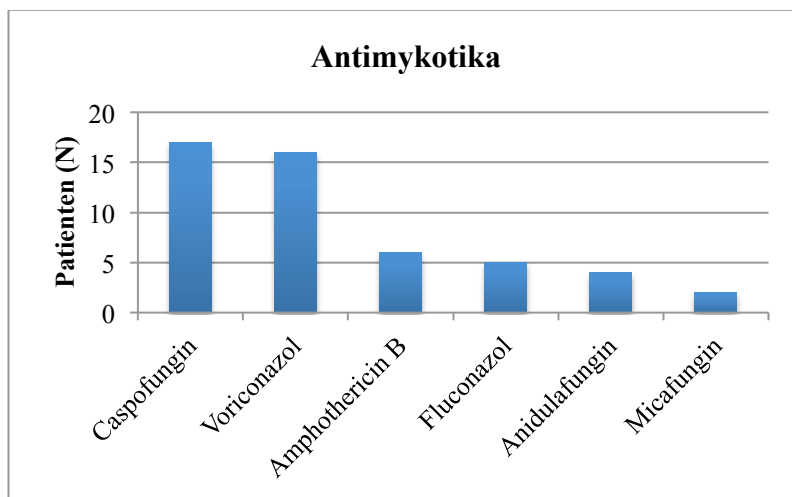


Abbildung 11: Antifungale Therapie: Häufigkeit des Einsatzes verschiedener Präparate.

Bei Betrachtung der einzelnen Substanzklassen (Echinocandin, Azol oder Amphotericin B), erhielten 18 Patienten (78,3%) im Verlauf ihrer Therapie Echinocandine, 18 Patienten (78,3%) nahmen Azole ein und sechs Patienten (26,1%) wurden mit Amphotericin B behandelt (siehe Abbildung 12).

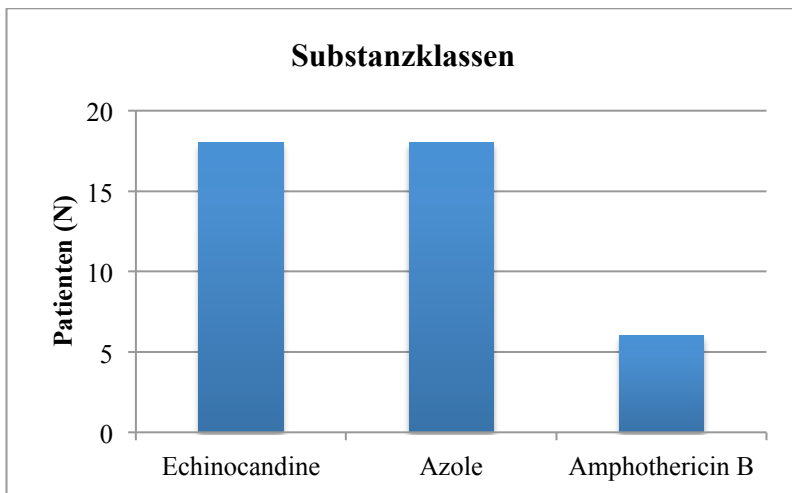


Abbildung 12: Substanzklassen.

Bei sechs Patienten (26,1%) wurde eine antimykotische Einfachtherapie durchgeführt, d.h. es wurde nur ein Medikament einer Substanzklasse eingesetzt (siehe Abbildung 13). Dabei erhielten jeweils zwei Patienten (8,7%) ausschließlich ein Medikament aus der Klasse der Echinocandine bzw. der Azol-Klasse oder der Amphotericin B-Klasse. Bei 17 Patienten (73,9%) wurde eine Mehrfachtherapie durchgeführt, welche als Einnahme von mindestens zwei unterschiedlichen Medikamenten (unabhängig der Substanzklasse) definiert wurde.

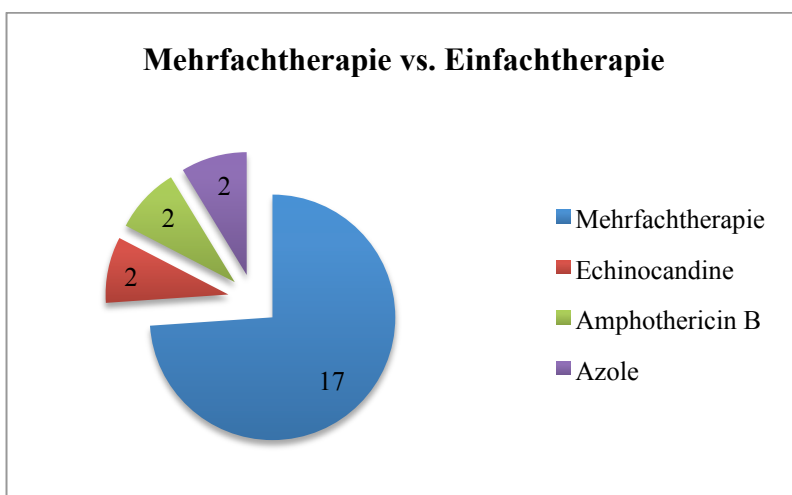


Abbildung 13: Medikamentöse Patientenversorgung mit Mehrfachtherapie bzw. Einfachtherapie.

Mit Blick auf die drei unterschiedlichen Substanzklassen wurden acht Patienten (34,8%) medikamentös mit nur einer Substanzklasse (Monotherapie) versorgt. Elf Patienten (47,8%)

wurden mit einer Dualtherapie aus Echinocandinen und Azolen versorgt, kein Patient erhielt eine Dualtherapie, die Amphotericin B einschloss. Vier Patienten (17,4%) erhielten eine Tripeltherapie, welche eine Kombination aus mindestens einem Präparat jeder Substanzklasse umfasste (Echinocandine + Azole + Amphotericin B) (siehe Abbildung 14).

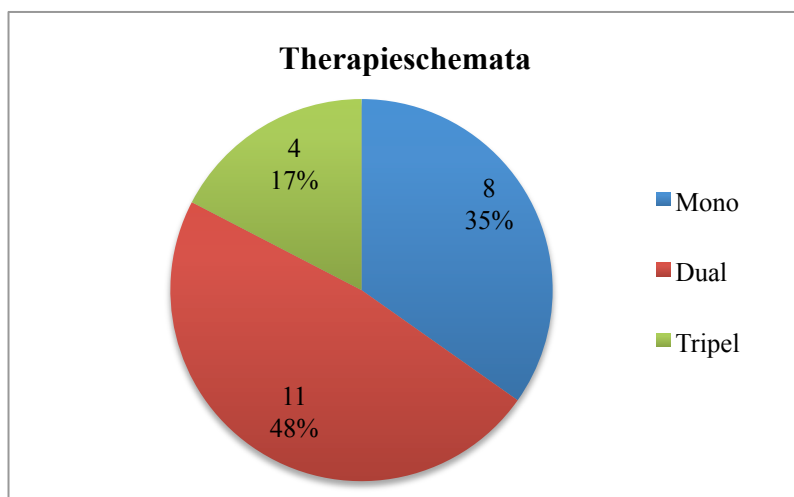


Abbildung 14: Therapieschemata Mono-, Dual- und Tripeltherapie.

Die Behandlungsdauer und die Medikamententage, welche als die summierte Einnahmedauer aller antifungalen Medikamente eines Patienten definiert wurden, stellten sich in der untersuchten Patientengruppe sehr unterschiedlich und inhomogen dar. Die Echinocandine wurden mit medianen 17 Tagen (Min./Max. 0/508 Tage) am längsten verabreicht, gefolgt von Medikamenten aus der Gruppe der Azole (4 Tage, Min./Max. 0/254 Tage) und Amphotericin B (0 Tage, Min./Max. 0/254 Tage). Die Medikamententage insgesamt betragen im Median 30 Tage (Min./Max.: 1/1016 Tage).

Insgesamt erhielten sieben Patienten (30,4%) nach Transplantation eine antimykotische Prophylaxe von durchschnittlich 4,1 Tagen (Standardabweichung (SD) $\pm 7,6$ Tage). Von den sieben Patienten bekamen sechs Fluconazol und einer Miconazol als Wirkstoff. Außerdem wurde bei acht Patienten (34,8%) eine Candidainfektion mit einem der

folgenden Medikamente therapiert: Anidulafungin, Amphotericin B, Caspofungin bzw. Fluconazol. Die durchschnittliche Therapiedauer lag bei 5,5 Tagen (SD \pm 14,9 Tage).

3.1.4.2. Immunsuppression

Alle Patienten (N=23) erhielten eine immunsuppressive Therapie nach erfolgter LTX mit mindestens Steroiden. Neunzehn Patienten (82,6%) erhielten zudem Ciclosporin, sieben (30,4%) erhielten Everolimus, fünf (21,7%) wurden mit Tacrolimus behandelt und zwei Patienten (8,7%) mit Mycophenolat-Mofetil.

3.2. Korrelationen

3.2.1. Korrelationen zwischen Überlebensdauer nach LTX und medikamentöser Einnahmedauer

Es wurde eine potenzielle Korrelation zwischen der Überlebensdauer nach einer LTX und (I) der Einnahmedauer einzelner Medikamente, (II) der Einnahmedauer einzelner Medikamentenklassen, (III) der gesamten Einnahmedauer verschiedener Medikamente (Medikamententage) und (IV) des Zeitraumes der gesamten Antimykotikatherapie überprüft. Als einzelne Medikamente wurden Caspofungin, Micafungin, Anidulafungin, Voriconazol, Fluconazol und Amphotericin B betrachtet. Als Medikamentenklassen wurden Echinocandine, Azole und Amphotericin B definiert. Als Zeitraum der Antimykotikatherapie wurde die kontinuierliche antimykotische Einnahmedauer definiert. Dabei war der Beginn der erste Einnahmetag eines beliebigen Antimykotikums und das Ende der letzte Einnahmetag des gleichen oder eines anderen Antimykotikums. Die Definition der Medikamententage wurde bereits oben dargestellt.

Dabei konnte für die gesamte Patientenkohorte nur eine signifikante moderate Korrelation für den Vergleich der Überlebensdauer zu der Behandlungsdauer des Medikamentes Caspofungin ($r=0,431$, $p=0,045$), sowie zu der Substanzklasse der Echinocandine ($r=0,446$,

p=0,037) gezeigt werden (siehe Abbildungen 15 und 16). Die restlichen Vergleiche zeigten keine signifikanten Korrelationen.

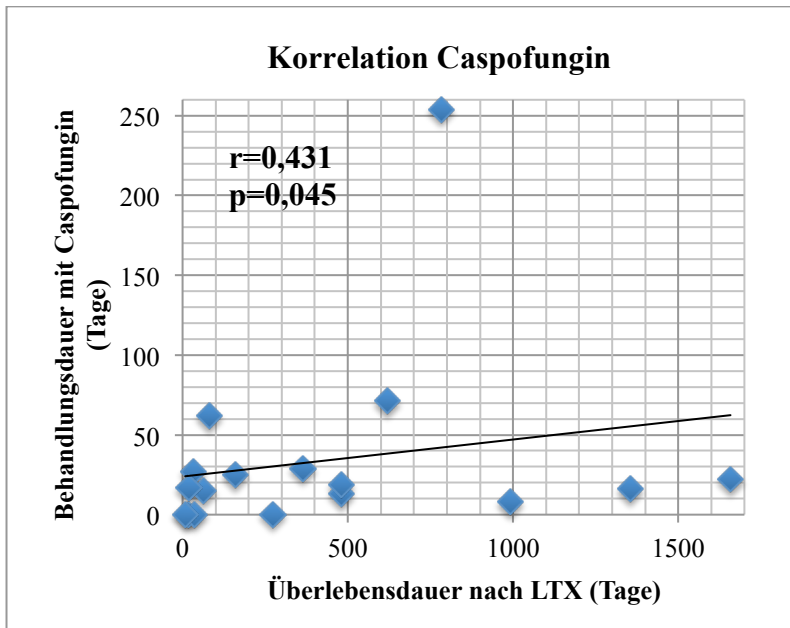


Abbildung 15: Korrelationsgraph zwischen Überlebensdauer nach LTX und Behandlungsdauer Caspofungin.

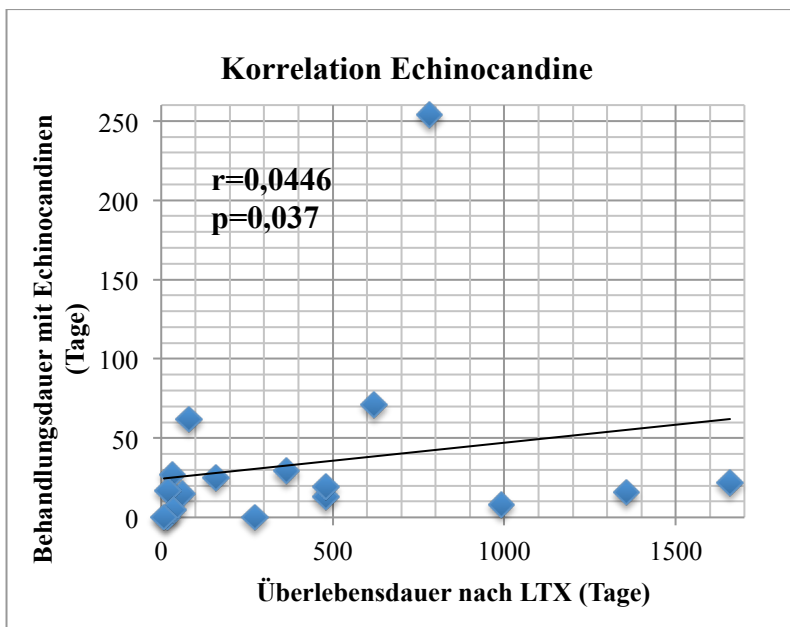


Abbildung 16: Korrelationsgraph zwischen Überlebensdauer nach LTX und Behandlungsdauer Substanzklasse Echinocandine.

3.2.2. Korrelationen zwischen Überlebensdauer nach LTX und Risikofaktoren

In einem nächsten Schritt wurde eine potenzielle Korrelation zwischen der Überlebensdauer nach einer LTX und folgenden potenziellen, in der Einleitung beschriebenen Risikofaktoren und prognostischen Faktoren vorgenommen: MELD-Score, präoperative Kreatininclearance, Operationsdauer, Kaltischämiezeit, postoperative Dialyse, Beatmungsdauer und postoperative Verweildauer auf der Intensivstation.

Eine signifikante moderate Korrelation konnte dabei nur für den Vergleich der Überlebensdauer nach LTX und der Verweildauer auf Intensivstation gefunden werden ($r=0,488$, $p=0,021$) (siehe Abbildung 17). Alle weiteren Risikofaktoren bzw. prognostischen Faktoren zeigten keine signifikante Korrelation zu der Überlebensdauer nach LTX.

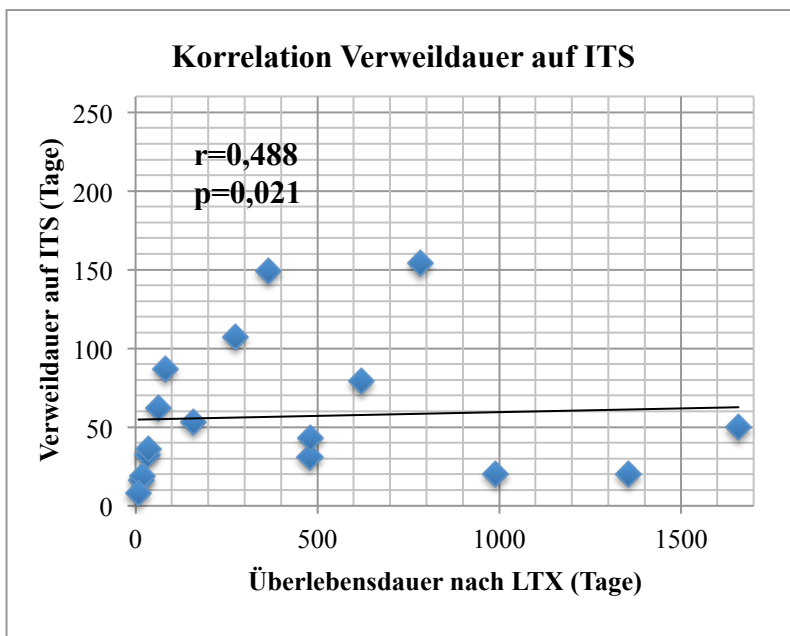


Abbildung 17: Korrelationsgraph zwischen Überlebensdauer nach LTX und Verweildauer auf Intensivstation.

3.3. Vergleich klinischer/therapeutischer Parameter zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten

Das Patientenkollektiv wurde für die folgende Analyse in zwei Gruppen geteilt: die Gruppe der Überlebenden und die Gruppe der Verstorbenen. Diese zwei Gruppen wurden hinsichtlich unterschiedlicher Parameter verglichen, um jeweilige Unterschiede in den Gruppen darzustellen und eventuelle Signifikanzen herauszuarbeiten. Dabei wurden zum einen therapiebezogene Parameter wie die Dauer der Medikamententage, der Antimykotikatherapie insgesamt, sowie die Dauer des am längsten verordneten Echinocandins und des am längsten verordneten Azols betrachtet. Ebenso wurde die Einnahmedauer der einzelnen Substanzen (Caspofungin, Micafungin, Anidulafungin, Voriconazol, Fluconazol, Amphotericin B), und die Anzahl der eingenommenen Antimykotika zwischen den beiden Gruppen verglichen. Zum anderen wurden die in der Einleitung erwähnten Risiko- und prognostischen Faktoren auf Unterschiede in den beiden Gruppen verglichen, darunter die Höhe des MELD-Score, die Dauer der Operation, der Dialyse, des Aufenthaltes auf Intensivstation (ITS), der Beatmung, der Kaltischämie und die Höhe der präoperativen Kreatininclearance. Dabei wurden hinsichtlich aller aufgeführten Parameter keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen gefunden (siehe Tabelle 4).

Variable	Anzahl Verstorbene/Ü berlebende	Median (Min./Max.) Verstorbene	Median (Min./Max.) Überlebende	p- Wert	Test-Ko- effizient
Medikamententage (Tage)	17/6	30 (1/1061)	33 (18/180)	0,528	U=42,0 Z=-0,630
Antimykotikadauer (Tage)	17/6	26 (1/256)	20,5 (4/72)	0,972	U=50,5 Z=-0,035
Dauer des am längsten verordneten Echinocandins (Tage)	17/6	15 (0/254)	20,5 (13/71)	0,291	U=36,0 Z=-1,055
Dauer des am längsten verordneten Azols (Tage)	17/6	7 (0/254)	3 (0/70)	0,725	U=46,0 Z=-0,352
Dauer Amphotericin B (Tage)	17/6	0 (0/254)	0 (0/27)	0,526	U=44,0 Z=-0,634
Dauer Caspofungin (Tage)	17/6	15 (0/254)	20,5 (13/71)	0,289	U=36,0 Z=-1,059
Dauer Micafungin (Tage)	17/6	0 (0/254)	*	0,390	U=45,0 Z=-0,859
Dauer Anidulafungin (Tage)	17/6	0 (0/5)	0 (0/39)	0,223	U=39,5 Z=-1,219
Dauer Voriconazol (Tage)	17/6	7 (0/254)	1 (0/70)	0,546	U=42,5 Z=-0,604
Dauer Fluconazol (Tage)	17/6	0 (0/5)	0 (0/4)	0,734	U=47,5 Z=-0,340
Anzahl Aspergillose- Präparate	17/6	2 (1/5)	2 (1/3)	0,767	U=47,0 Z=-0,297
MELD-Score	17/6	34 (13/40)	21 (10/34)	0,125	U=23,0 Z=-1,536
Dauer OP (Stunden)	17/6	368 (215/585)	332 (289/388)	0,779	U=47,0 Z=-0,280
Dauer Dialyse (Tage)	17/6	21 (3/92)	9,5 (0/72)	0,161	U=31,0 Z=-1,402
Beatmungsdauer (Stunden)	17/6	408 (166/5613)	488 (53/903)	0,484	U=41,0 Z=-0,700
Prä-op Kreatininclearance	9/2	29 (10/87)	59 (54/64)	0,156	U=3,0 Z=-1,417
Dauer ITS (Tage)	17/6	34 (8/172)	46,5 (20/96)	0,700	U=45,5 Z=-0,385
Kaltischämiezeit	14/5	616 (451/835)	606 (506/757)	0,926	U=34,0 Z=-0,093

Tabelle 4: Vergleich klinischer/therapeutischer Parameter zwischen der Gruppe der Überlebenden und Verstorbenen.

*Keine überlebenden Patienten erhielten Micafungin.

3.4. Überlebenszeitanalyse

3.4.1. Gesamtüberleben

In die Überlebenszeitanalyse wurden 22 der 23 Patienten einbezogen, bei einem Patienten wurde keine ausreichende Dokumentation (Follow-up) gefunden. Bei einem medianen Follow-up von 120 Tagen betrug die mediane Überlebenszeit für das Patientenkollektiv 81 Tage (95%-Konfidenzintervall: 0,0-298,8 Tage) (siehe Abbildung 18).

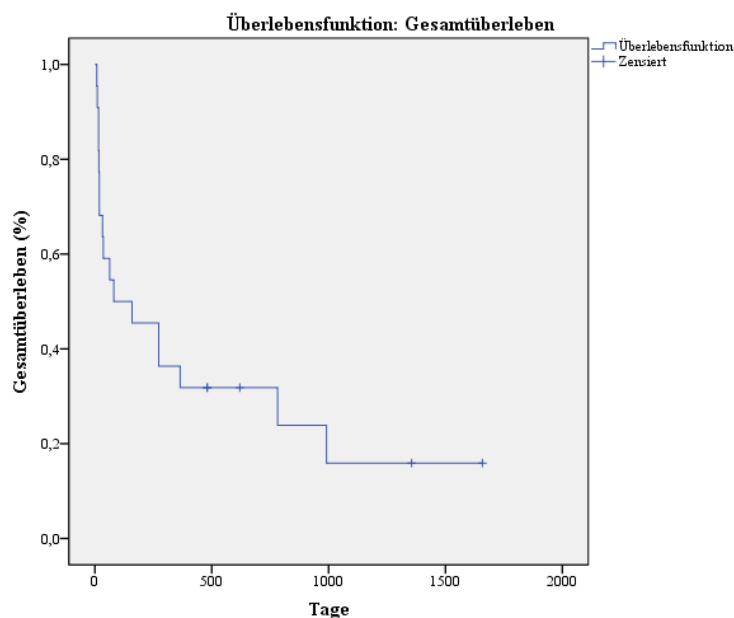


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben.

3.4.2. Überlebensanalyse bezogen auf Therapie

Ferner wurde das Patientenkollektiv auf mögliche Unterschiede hinsichtlich der Überlebenszeit und der Behandlung mit verschiedenen Substanzklassen (Echinocandine, Azole und Amphotericin B) überprüft. Es wird im Folgenden nur auf signifikante Unterschiede der Überlebenskurven eingegangen.

Bei 17 Patienten (77,3%), die mit Echinocandinen behandelt wurden, betrug die mediane Überlebenszeit 273,0 Tage (95%-Konfidenzintervall: 0,0-654,9 Tage). Fünf Patienten

wurden nicht mit Echinocandinen behandelt, hier betrug die mediane Überlebenszeit 17,0 Tage (95%-Konfidenzintervall: 14,9-19,1 Tage). Der Log Rank-Test zeigte einen p-Wert von 0,009. (siehe Abbildung 19)

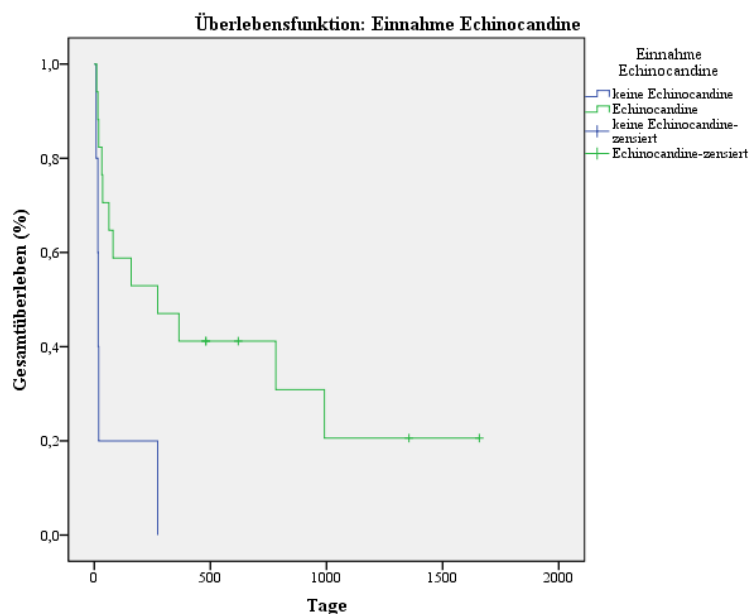


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben bezogen auf die Therapie mit Echinocandinen.

3.4.3. Überlebensanalyse bezogen auf Risikofaktoren

In einem weiteren Schritt wurde der Einfluss von folgenden Risikofaktoren auf die Überlebenszeit untersucht: Zum Einen die Zugehörigkeit zu einer MELD-Score-Gruppe (s.o.), eine frühe Diagnose der IA (<30 Tagen), eine Dialyse vor LTX, das Vorliegen einer medikamentösen Aspergillose-Prophylaxe, ein gleichzeitiger Nachweis einer Candidainfektion sowie das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie. Zum Anderen wurden Einflussfaktoren, beruhend auf den beschriebenen Risikofaktoren und prognostischen Faktoren in der Literatur (Barchiesi *et al*, 2015; Briegel *et al*, 1995; Gavalda *et al*, 2005; Kusne *et al*, 1992; Nouer *et al*, 2012; Rosenhagen *et al*, 2009; Saliba *et al*, 2013) untersucht: das Vorliegen einer präoperativen Nierenfunktionseinschränkung, eines Diabetes mellitus, einer Dialyse nach LTX, einer Multiorgan-Aspergillose, einer

präoperativen Antibiotikatherapie, einer Notfall-LTX, einer Re-Laparatomie, einer CMV-Infektion, einer Re-LTX, einer PNF und die präoperative Kreatininclearance.

Im Folgenden werden ausschließlich Überlebenszeitanalysen herausgearbeitet, die signifikante Unterschiede im Hinblick auf die obigen Risikofaktoren zeigen. So wurden signifikante Unterschiede beim Vorliegen einer Re-Laparatomie gefunden (siehe Abbildung 20). Es wurden 13 Patienten erneut laparotomiert, die mediane Überlebenszeit betrug 33,0 Tage (95%-Konfidenzintervall: 10,7-55,3 Tage). Die neun Patienten ohne Re-Laparatomie hatten eine mediane Überlebenszeit von 782,0 Tagen (95%-Konfidenzintervall: 0,0 Tage-1799,6 Tage). Der Log Rank-Test zeigte einen p-Wert von 0,009.

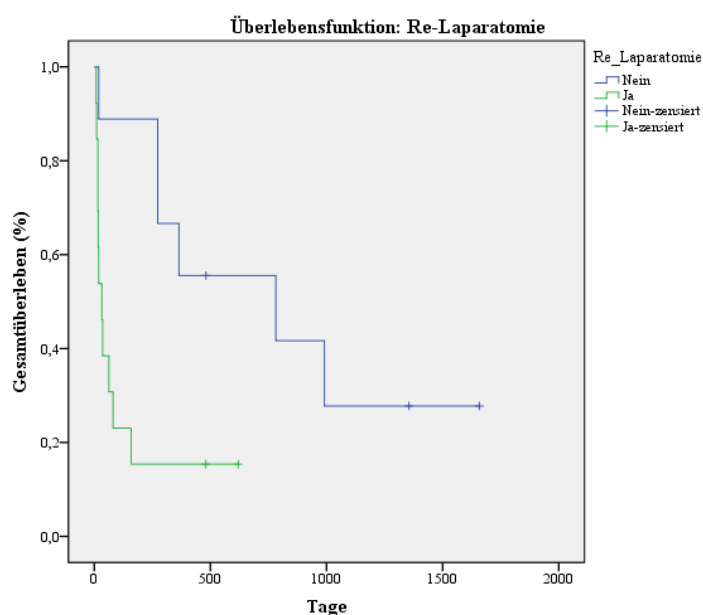


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben bezogen auf Re-Laparatomie.

Zum Anderen konnte ein signifikanter Unterschied der Überlebenskurven für den Faktor Dialyse vor LTX gefunden werden (siehe Abbildung 21). Sechs Patienten (27,3%) bekamen vor LTX eine Dialyse und zeigten eine mediane Überlebenszeit von 16 Tagen (95%-Konfidenzintervall: 9,2-22,8 Tage). Sechzehn Patienten (72,7%) hatten keine

Dialyse vor LTX, hier war die mediane Überlebenszeit 159,0 Tage (95%-Konfidenzintervall: 0,0-715,6 Tage). Der p-Wert des Log Rank-Tests betrug 0,010.

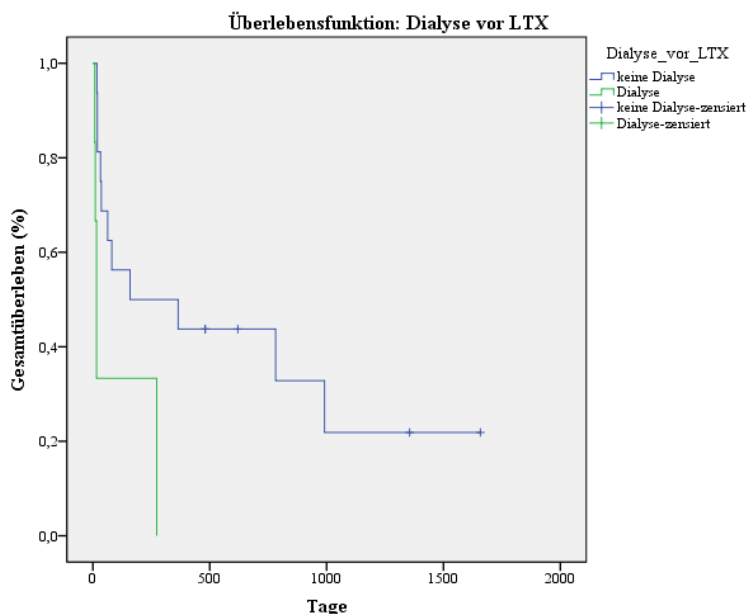


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben bezogen auf Dialyse vor LTX.

3.5. Ergebnisse Kreuztabelle

Um Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung verschiedener Variablen zu betrachten, wurde die Gruppe der Verstorbenen der Gruppe der Überlebenden gegenübergestellt. Als Variablen wurden die Einnahme verschiedener Antimykotika (Caspofungin, Micafungin, Anidulafungin, Voriconazol, Fluconazol und Amphotericin B) und die Einnahme der entsprechenden Substanzklassen (Azole, Echinocandine, Amphotericin B) überprüft. Darüber hinaus wurden oben genannte Risikofaktoren und prognostische Faktoren untersucht (MELD-Score, frühe Diagnose der IA (<30 Tagen), eingeschränkte präoperative Nierenfunktion, Diabetes mellitus, Dialysepflichtigkeit nach LTX, Multiorgan-Aspergillose, präoperative Antibiotikatherapie, Notfall-LTX, Re-

Laparatomie, Re-LTX, arteriellen Hypertonus, CMV-Infektion, das Vorliegen eines PNF, Dialyse vor LTX, eine Aspergillose-Prophylaxe und ein gleichzeitiger Befall mit Candida).

Dabei war die jeweilige Häufigkeitsverteilung der untersuchten Parameter nicht signifikant unterschiedlich, jedoch wurden signifikante Unterschiede für das Vorliegen einer Dialyse nach LTX gefunden werden (siehe Tabelle 5). Hier wurden in der Überlebensgruppe zwei Patienten nicht dialysiert und vier erhielten eine Dialyse, während bei den Verstorbenen alle Probanden dialysiert wurden (N=17) ($p=0,013$).

Risikofaktoren post-LTX	Anzahl der Überlebenden		Anzahl der Verstorbenen		χ^2 - Wert	p- Wert
	Ohne Risikofaktor	Mit Risikofaktor	Ohne Risikofaktor	Mit Risikofaktor		
Dialyse nach LTX	2	4	0	17	6,206	0,013
Re-Laparatomie	3	3	6	11	0,403	0,526
PNF	5	1	12	5	0,374	0,541
Re-LTX	4	2	10	7	0,115	0,735
Candidabefall	3	3	6	11	0,403	0,526
CMV-Infektion	3	3	12	5	0,829	0,363
Aspergillose- Diagnose <30 Tage	6	0	15	2	0,773	0,379

Tabelle 5: Kreuztabelle Risikofaktoren post- LTX.

Ähnliches fiel bei Betrachtung eines Diabetes mellitus auf ($p=0,051$) (siehe Tabelle 6): Jeweils drei der überlebenden Patienten hatten einen Diabetes mellitus beziehungsweise keinen Diabetes mellitus, verglichen zu 15 Verstorbenen mit Diabetes mellitus und nur zwei Verstorbenen ohne Diabetes mellitus.

Neben- Erkrankungen	Anzahl der Überlebenden		Anzahl der Verstorbenen		χ^2 - Wert	p- Wert
	Ohne Neben- erkrankung	Mit Neben- erkrankung	Ohne Neben- erkrankung	Mit Neben- erkrankung		
Diabetes mellitus	3	3	15	2	3,811	0,051
Art. Hypertonus	3	3	11	6	0,403	0,526
Nierenfunktions- einschränkung	3	3	5	12	0,829	0,363

Tabelle 6: Kreuztabelle Nebenerkrankungen.

Bei Betrachtung der Antimykotikaeinnahme der Patienten (siehe Tabelle 7) war die jeweilige Häufigkeitsverteilung der einzelnen Medikamente nicht signifikant unterschiedlich zwischen der Gruppe der verstorbenen und der Gruppe der überlebenden Patienten.

Antimykotika- einnahme	Anzahl der Überlebenden		Anzahl der Verstorbenen		χ^2 - Wert	p- Wert
	Ohne Therapie	Mit Therapie	Ohne Therapie	Mit Therapie		
Echinocandine	0	6	5	12	2,255	0,133
Azole	2	4	3	14	0,641	0,423
AmphotericinB	5	1	12	5	0,374	0,541
Caspofungin	0	6	6	11	2,865	0,091
Micafungin	6	0	15	2	0,773	0,379
Anidulafungin	4	2	15	2	1,436	0,231
Voriconazol	3	3	4	13	1,468	0,226
Fluconazol	5	1	13	4	0,123	0,726

Tabelle 7: Kreuztabelle Antimykotikaeinnahme.

Bei Betrachtung der Risikofaktoren vor LTX, wie beispielsweise ein hoher MELD-Score oder ein HU-Status konnte kein signifikanter Unterschied der Häufigkeitsverteilung bei Überlebenden und Verstorbenen gefunden werden (siehe Tabelle 8). Auch bei der Prophylaxe sowie der Disseminationsrate der IA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung (siehe Tabellen 9 und 10).

Risikofaktoren prä-LTX	Anzahl der Überlebenden		Anzahl der Verstorbenen		χ^2-Wert	p-Wert
	Ohne Risikofaktor	Mit Risikofaktor	Ohne Risikofaktor	Mit Risikofaktor		
Hoher MELD-Score	2	3	8	9	0,078	0,781
Präoperative Antibiotikagabe	4	2	6	10	1,497	0,221
Notfall-LTX (HU)	2	4	10	7	1,155	0,283
Dialyse vor LTX	6	0	11	6	2,865	0,091

Tabelle 8: Kreuztabelle Risikofaktoren prä-LTX.

Prophylaxe IA	Anzahl der Überlebenden		Anzahl der Verstorbenen		χ^2-Wert	p-Wert
	Ohne Prophylaxe	Mit Prophylaxe	Ohne Prophylaxe	Mit Prophylaxe		
Medikamentöse Aspergillose-Prophylaxe	5	1	11	6	0,727	0,394

Tabelle 9: Kreuztabelle Medikamentöse Prophylaxe.

Dissemination	Anzahl der Überlebenden		Anzahl der Verstorbenen		χ^2-Wert	p-Wert
	Ohne Dissemination	Mit Dissemination	Ohne Dissemination	Mit Dissemination		
IA disseminiert	5	1	14	3	0,003	0,957

Tabelle 10: Kreuztabelle Disseminierte Aspergillose.

4. Diskussion

Die IA nach LTX birgt die Problematik komplexer Krankheitsverläufe, schwieriger Diagnostik und niedriger, oftmals variabler Inzidenzen. Letztere sind bedingt durch externe Faktoren wie zum Beispiel die Verbreitung von Pilzsporen durch Baustellen in Krankenhausnähe oder fehlende Luftfilter in den Patientenzimmern. Um diese Variabilität über die Zeit aufzufassen und eine höhere Anzahl an Patienten in zukünftigen Studien analysieren zu können, wurde in dieser Dissertationsarbeit der Aufbau einer Datenbank, die alle wichtigen demographischen und klinischen Parameter von Patienten mit IA nach LTX erfasst, umgesetzt. Die Struktur der Datenbank beruht auf einer SPSS-Datenerfassung und einer SPSS-Auswertungsdatei, was den Vorteil einer einfachen Fortführung der Datenerfassung und die Möglichkeit einer Implementierung in den klinischen Alltag mit sich bringt. Immer mehr Studien nutzen solche Datenbanken, um fundierte Aussagen zu invasiven Pilzkrankungen bei immunkomprimierten Patienten zum Beispiel nach einer LTX zu machen. Beispielhaft sei hier die Prospective Antifungal Therapy Alliance aufgeführt, welche Daten von insgesamt 333 transplantierten Patienten mit Pilzkrankungen gesammelt und ausgewertet hat (Husain *et al*, 2017). Eine weitere Studie von Barchiesi *et al.* aus dem Jahr 2015 wertete in einer Literaturrecherche 116 Fälle invasiver Aspergillose nach LTX im Zeitraum 1985 bis 2013 aus und formulierte als erste Studie mit hoher Fallzahl aussagekräftige Ergebnisse hinsichtlich der klinischen Charakteristiken und Therapien dieser Patienten. Das in der genannten Studie angegebene kumulative Ein-Jahres-Gesamtüberleben von 35% zeigt, dass es sich bei der IA nach wie vor um ein schwerwiegendes Krankheitsbild handelt, welches die Prognose der Patienten nach LTX negativ beeinflussen kann (Barchiesi *et al*, 2015). Weitere Studien sind notwendig, um die Komplexität des Krankheitsbildes besser nachvollziehen und präzisere diagnostische Schritte einleiten zu können.

Am UKE wurden im Rahmen der retrospektiven Dissertationsarbeit insgesamt 731 LTX-Patienten auf eine mögliche IA anhand der vorliegenden Aktendokumentation untersucht.

Die kumulative Inzidenz der IA über den beobachteten Zeitraum von 2006-2015 betrug 3,15%. Mit einer Letalität von 73,9% stellte die IA nach LTX demnach auch bei dem vorliegenden Patientenkollektiv ein sehr ernst zu nehmendes Krankheitsbild dar.

In dieser Arbeit konnten umfangreiche Ergebnisse vorgestellt werden: Zum einen konnte das erfasste Patientenkollektiv der Erkrankten mit IA nach LTX hinsichtlich der demographischen, klinischen und therapeutischen Parameter ausführlich beschrieben werden. Zum anderen konnte diesem Patientenkollektiv deskriptiv eine Kontrollpopulation gegenübergestellt werden, in der Patienten ebenso eine LTX erfuhren, jedoch im Anschluss keine IA entwickelten. Weitere Ergebnisse gaben Auskunft über die Assoziation zwischen der therapeutischen Versorgung und der Überlebenszeit, außerdem konnte eine umfangreiche Überlebenszeitanalyse vorgenommen werden.

Um in dem Patientenkollektiv etwaige Unterschiede zwischen den Überlebenden und den an der IA Verstorbenen herauszuarbeiten lag ein weiterer Auswertungsfokus auf dem Vergleich dieser beiden Subgruppen.

All diese geschilderten Ergebnisse waren die ersten vorgestellten Resultate von Patienten mit Zustand nach LTX und IA, die am UKE und in der Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie betreut und versorgt wurden.

4.1. Ergebnisse

4.1.1. Epidemiologische Daten

Die 23 eingeschlossenen Patienten im untersuchten Patientenkollektiv fielen durch eine Geschlechtsverteilung zu Gunsten der Männer auf. So waren 70,8% (N=17) der Patienten männlich und nur sechs (29,2%) weiblich. In der Kontrollpopulation wurden 493 männliche Patienten (61,8%) und 305 (38,2%) weibliche Patienten transplantiert. Diese Geschlechtsverteilung entspricht dem Ergebnis einer vergleichbaren Studie, in der 67% der Patienten mit männlichem Geschlecht und Entwicklung einer IA nach LTX identifiziert

wurden (Barchiesi *et al*, 2015). Das mediane Alter der IA-Patienten des UKE war mit 57 Jahren mit einer ähnlichen Studie von Nagao *et al*. vergleichbar, in der das mediane Alter 54 Jahre betrug (Nagao *et al*, 2016). In der Kontrollpopulation des UKE war das mediane Alter mit 52 Jahre etwas niedriger. Als Hauptursache für eine LTX wurde eine ethyltoxische Leberzirrhose angegeben. Die gleiche Hauptursache zeigte sich ebenfalls in der untersuchten Kontrollpopulation der Lebertransplantierten von 708 Patienten, in der 27,4% (N=194) aufgrund eines ethyltoxischen Leberschadens transplantiert wurden.

4.1.2. IA – Klinische und diagnostische Daten

Die IA wurde im Median sieben Tage (Min./Max.: 0/132 Tage) nach LTX festgestellt. In der Literatur finden sich in vergleichbaren Studien eher längere Zeitangaben von 25-109 Tagen (Barchiesi *et al*, 2015; Husain *et al*, 2017; Nagao *et al*, 2016), wobei oft zwischen „early onset“ d.h. ein Auftreten einer IA <90 Tagen nach erfolgter Transplantation und „late onset“ (Auftreten der IA >90 Tage post LTX) unterschieden wird (Singh *et al*, 2006). Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv handelt es sich demnach hauptsächlich um Fälle einer „early onset“ IA, da bei 95,7% (N=22) der Patienten die IA innerhalb von 90 Tagen diagnostiziert wurde. Nur bei einem Patienten kann man von „late onset“ IA sprechen, da die IA bei diesem Patienten erst nach 132 Tagen auftrat. In der Literatur werden eine CMV-Infektion und eine Hepatitis C-Infektion als unabhängige Risikofaktoren für eine „late onset“ IA angegeben (Fortun *et al*, 2002; Singh *et al*, 1997a; Singh & Husain, 2013). Interessanterweise wurde der Patient mit „late onset“ IA in der vorliegenden Dissertation aufgrund einer Hepatitis C-assoziierten Leberschädigung transplantiert und zeigte eine CMV-Infektion. An dieser Stelle lässt sich zusammenfassen, dass am UKE die „late onset“ IA seltener ist, da die Patienten eine CMV-Prophylaxe erhalten und zudem bei bestehender Infektion mit HCV eine niedrigere Immunsuppression verabreicht bekommen, wodurch diese Risikofaktoren minimiert werden.

Die in der gegenwärtigen Studie relativ geringe Rate an Dissemination (17,4%) könnte mit der verbreiteten Verabreichung von CNI (alle 23 Patienten bekamen entweder Ciclosporin

A oder Tacrolimus) im Rahmen der postoperativen immunsuppressiven Therapie zusammenhängen. In späten Patientenkohorten (LTX nach 1995) wurden zunehmend weniger Fälle von disseminierter IA gefunden. Vermutet wird eine potentielle Wirkung von CNI auf zelluläre und physiologische Vorgänge in Aspergillen sowie eine Verstärkung der in-vitro Wirksamkeit antifungaler Substanzen durch die Immunsuppressiva (Rasmussen *et al*, 1994; Singh & Heitman, 2004; Singh & Paterson, 2005).

Die meisten Patienten (N=19, 82,6%) hatten nach EORTC Kriterien eine wahrscheinliche IA, nur bei vier Patienten konnte eine gesicherte IA gefunden werden. Es ist auch bei diesem Patientenkollektiv denkbar, dass die Anzahl an gesicherten Fällen von IA höher gewesen wäre, wenn eine postmortale Obduktion häufiger angewendet worden wäre (Rosenhagen *et al*, 2009).

Bei 15 Patienten (65,2%) konnten radiologische Zeichen auf eine IA hinweisen, davon meist im Bildgebungsverfahren der CT (N=11, 47,8%). In der aktuellen Literatur wird die Bedeutung von positiven CT-Ergebnissen im Hinblick auf eine frühe Diagnose der IA diskutiert. Eine Studie von Rieger *et al*. bewertet die CT als wichtigstes diagnostisches EORTC Kriterium (Rieger *et al*, 2015). Eine andere Studie empfiehlt sogar einen medikamentösen Therapiebeginn bei Vorliegen eines positiven pulmonalen CT-Befundes auch ohne den mikrobiologischen Nachweis einer invasiven pulmonalen Aspergillose (Caillot *et al*, 1997). Allerdings bestehen in der CT pulmonale Aspergillus-Zeichen wie das „halo sign“ nur sehr früh oder transient im Krankheitsverlauf und können daher nur Hilfreich für das Management der IA sein, wenn die CT in den ersten 5 Tagen des Auftretens einer IA durchgeführt wird (Caillot *et al*, 2001).

Betrachtet man in dem hier untersuchten Patientenkollektiv die mikrobiologischen Auswertungsergebnisse so fällt auf, dass die Serumüberprüfung auf GM-Antigen bei einer hohen Anzahl durchgeführt worden ist (22 Patienten (95,7%)). Der niedrigste Serumwert der untersuchten Patienten lag mit 0,63 ng/L nur gering unterhalb des in Europa gesetzten cut-off Levels von 0,7 ng/L (Hope *et al*, 2005). Im Median ergab sich ein Wert von 1,3

ng/L. Im Maximum lag der Serumwert bei 6,96 ng/L. Dies zeigt, dass bei fast allen Patienten dieses Kollektives ein positiver GM-Antigen Wert vorlag und der in Europa gültige cut-off-Wert von 0,7 ng/L meist erreicht wurde.

Da in den meisten Fällen die Lunge das betroffene Organ war (N=18, 78,3%), konnte häufig mithilfe der BAL ein positiver Nachweis von Aspergillus gelingen (N=16, 69,6%). Auch aus der Literatur ist bekannt, dass die Lunge das meistbetroffene Organ darstellt (Barchiesi *et al*, 2015). Die BAL kann wichtig für die Diagnose einer IA sein, da Studien von einer deutlich höheren Sensitivität der GM-Antigen-Suche in der BAL verglichen zu Antigen-Werten im Serum berichten (Boch *et al*, 2016; Clancy *et al*, 2007).

4.1.3. IA – Medikamentöse Prophylaxe

Sieben der 23 Patienten (30,4%) erhielten im Vorfeld eine Prophylaxe, sechs davon mit Fluconazol und ein Patient mit Micafungin, wobei die durchschnittliche Anwendungslänge 4,1 Tage (SD \pm 7,6 Tage) betrug. Bei diesen Patienten handelte es sich bei der Infektion mit Aspergillus am ehesten um Durchbruchinfektionen d.h. um ein Versagen der prophylaktischen antifungalen Therapie. Definitionsgemäß ist eine Durchbruchinfektion eine Infektion mit IA, die während oder kurz nach einer Therapie mit antimykotischen Präparaten auftritt, unabhängig von der Art der Therapie (prophylaktisch, empirisch, präemptiv) (Lass-Florl *et al*, 2017). In der Literatur wird die Rate an Durchbruchinfektionen mit 2,1% bei Prophylaxe mit Caspofungin und 9,2% bei Verwendung von Fluconazol angegeben (Fortun *et al*, 2016).

4.1.4. IA – Therapie

Mit einer Verwendung von 73,9% und 69,6% kamen Caspofungin und Voriconazol bei den Patienten mit IA am häufigsten zum Einsatz. 47,8% der Patienten wurden mit einer Dualtherapie bestehend aus einem Präparat der Substanzklasse der Echinocandine und der Azole versorgt. Vier Patienten erhielten eine Tripeltherapie, bei der zu den eben genannten Substanzklassen noch Amphotericin B hinzugefügt wurde. Im Median wurden die

Medikamente für 30 Tage (Min./Max.: 1/1016 Tage) verabreicht. Hinsichtlich des Einflusses der verschiedenen therapeutischen Schemata auf die Überlebenszeit konnte ein signifikantes Ergebnis für die Substanzklasse der Echinocandine gezeigt werden: Bei den 17 Patienten (77,3%), die mit Echinocandinen behandelt wurden zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 273,0 Tagen (95%-Konfidenzintervall: 0,0-654,9 Tage). Bei den fünf Patienten, die nicht mit Echinocandinen behandelt wurden betrug die Überlebenszeit nur 17,0 Tage (95%-Konfidenzintervall: 14,9-19,1 Tage). Der p-Wert betrug 0,009. Auch in der Literatur wurde eine Alltagswirksamkeit und insgesamt gute Verträglichkeit von Caspofungin bei organtransplantierten Patienten beschrieben (Lichtenstern *et al*, 2010; Winkler *et al*, 2010). Ebenfalls von Interesse ist die in der gegenwärtigen Studie gezeigte signifikante moderate Korrelation von Überlebensdauer nach LTX und der Behandlungsdauer mit Caspofungin ($r=0,431$, $p=0,045$) sowie der Substanzklasse der Echinocandine ($r=0,446$, $p=0,037$). Die Behandlungsdauer mit Echinocandinen betrug 17 Tage (Min./Max. 0/508 Tage). Auch wenn hier keine Kausalität erwiesen werden kann und es sich um eine sehr kleine Fallzahl handelt, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine konsequente Verabreichung von Echinocandinen zu einem längeren Überleben führen kann. Zwar muss an diesem Punkt darauf hingewiesen werden, dass vermutlich Patienten mit einer längeren Überlebenszeit auch länger therapiert werden konnten und Patienten die früh an einer IA verstarben auch eine kürzere Behandlungsdauer erfuhren, jedoch konnte der obige Zusammenhang nur für die Substanzklasse der Echinocandine beziehungsweise Caspofungin (und keine der anderen Substanzen) gezeigt werden.

4.1.5. Risikofaktoren und prognostische Faktoren

Hinsichtlich des Dringlichkeitsstatus prä-LTX fällt beim Vergleich der Kontrollpopulation mit dem IA-Patientenkollektiv auf, dass der prozentuale Anteil der HU-Status Patienten viel höher ist (12 Patienten (52,2%) wurden mit einem HU-Status operiert) als bei der Kontrollpopulation. In dieser wurden insgesamt (LTX und Re-LTX) nur 20,4% der Operationen an Patienten mit einem HU-Status durchgeführt (N=163). Dies könnte darauf hinweisen, dass Patienten mit HU-Status vor LTX schon ein höheres Risiko für die

Entwicklung einer IA nach LTX aufweisen. Um diesen Zusammenhang (HU-Status und Entwicklung einer IA nach LTX) zu überprüfen, besteht ein weiterer Bedarf an größer angelegten Studien.

In der Literatur wird ein hoher MELD-Score von >20-30 als Risikofaktor für invasive Pilzinfektionen betrachtet (Saliba *et al*, 2013). Da die Organallokation nach MELD-Score im Jahr 2006 begann, zählt das vorliegende Patientenkollektiv zur MELD-Ära. Eine Studie von Lichtenstern *et al.* verglich die Inzidenzen von invasiven Pilzinfektionen (meist *Candida* und *Aspergillus*) vor der Einführung des MELD-Scores (also vor 2006) mit denen nach der Einführung. Es zeigte sich, dass die Patienten der MELD-Ära eine höhere Inzidenz invasiver Pilzinfektionen (in dem Zusammenhang nur *Candida*) aufwiesen als die prä-MELD Patienten. Außerdem hatten die Patienten der MELD-Ära höhere MELD-Scores ($18,29 \pm 9,05$ vs $16,43 \pm 8,33$ bei prä-MELD Patienten) (Lichtenstern *et al*, 2013). Auch bei der vorliegenden Studie lag bei 30,4 % der Patienten (N=7) der MELD-Score zwischen 30 und 39 Punkten, d.h. diese Patienten hatten einen hohen MELD-Score. Der durchschnittliche MELD Score lag mit 28,4 (SD $\pm 10,0$) weitaus höher als in oben erwähnter Studie. Vergleicht man diesen Mittelwert des MELD-Score mit dem der LTX-Kontrollpopulation so fällt auf, dass dieser mit 26,6 (SD $\pm 8,8$) ebenfalls geringer ist als bei den IA-Patienten. Zudem zeigen die IA Patienten einen deutlich größeren Anteil an MELD-Score Werten über 40 (21,7%) verglichen zu den Patienten der Kontrollpopulation (9,6%). Dies deutet darauf hin, dass das Patientenkollektiv mit IA eine besonders schlechte primäre Leberfunktion vor LTX aufwies und deshalb bei diesen Patienten ein erhöhtes Risiko für eine invasive Pilzinfektion bestand.

In dem untersuchten Kollektiv ist außerdem die schlechte Nierenfunktion auffällig. Über die Hälfte der Patienten zeigte eine eingeschränkte präoperative Nierenfunktion (N=15, 65,2%) sowie eine niedrige Kreatininclearance (N=11, 47,8%) vor Transplantation. 34,8% der Patienten hatten ein hepatorenales Syndrom als Ursache der schlechten Nierenfunktion und bei 30,4% der Patienten lag präoperativ eine chronische Niereninsuffizienz vor. In einer Studie, die ebenfalls Patienten mit einer IA betrachtete (die als Grunderkrankung

unter einem Multiplen Myelom litten) wurde auf den prognostischen Wert einer verringerten Kreatininclearance bei Basisuntersuchung (<53 ml/min) hingewiesen (Nouer *et al*, 2012). Bei LTX-Patienten mit IA wurde die Kreatininclearance noch nicht als prognostischer Faktor untersucht. In der vorliegenden Studie konnte hierzu keine signifikante prognostische Aussage gemacht werden.

Dagegen zeigte das Vorliegen einer präoperativen Dialyse einen Einfluss auf die Überlebenszeit. Patienten mit einer Dialyse vor LTX zeigten eine signifikant verringerte Überlebenszeit verglichen zu Patienten ohne Dialyse. Die sechs Patienten (26,1%) mit Dialyse vor LTX hatten eine mediane Überlebenszeit von 16 Tagen (95%-Konfidenzintervall: 9,2-22,8 Tage), wohingegen die 16 Patienten (27,7%) ohne Dialyse eine Überlebenszeit von 159,0 Tagen (95%-Konfidenzintervall 0,0-715,6 Tage) aufwiesen (p -Wert =0,010). An dieser Stelle muss erneut auf die sehr geringe Fallzahl des Patientenkollektives hingewiesen werden, aber die Ergebnisse deuten dennoch auf die Wichtigkeit der Nierenfunktion im Vorfeld einer LTX und die mit einer eingeschränkten Funktion einhergehende erhöhte Vulnerabilität der Patienten mit IA hin. In Zukunft sollte deshalb der Fokus in Studien mit einer größeren Fallzahl auf den Dialysestatus und die Kreatininclearance vor einer LTX gelegt werden, um somit eine zuverlässige Aussage treffen zu können, inwieweit diese Parameter als prognostisch wertvolle Werte gelten können.

Neben der Nierenfunktion vor einer LTX hat in dieser Studie auch die Nierenfunktion nach der Transplantation eine offensichtliche Rolle gespielt. Betrachtet man den Dialysestatus nach LTX zwischen überlebenden und verstorbenen IA-Patienten so fällt auf, dass die letztere Patientengruppe mit einer größeren Häufigkeit nach LTX dialysepflichtig wurde. Zwei Patienten in der Gruppe der Überlebenden erhielten keine Dialyse und vier wurden dialysiert, während in der Gruppe der Verstorbenen alle Patienten dialysiert wurden ($N=17$) ($p=0,013$). Interessanterweise zeigen sich auch in der Literatur ähnliche Ergebnisse im Hinblick auf die Nierenfunktion post-LTX: ein postoperatives Nierenversagen sowie

die Notwendigkeit einer Dialyse erhöhen das Risiko für eine IA nach LTX (Briegel *et al*, 1995; Gavalda *et al*, 2005).

Ein weiterer, in dieser Studie signifikanter Risikofaktor ($p=0,009$) war das Vorliegen einer Re-Laparatomie nach erfolgter LTX. 13 Patienten (59,1%) wurden nach der LTX erneut laparotomiert und zeigten dabei eine mediane Überlebenszeit von nur 33,0 Tagen (95%-Konfidenzintervall: 10,7-55,3 Tage). Die neun Patienten ohne Re-Laparatomie zeigten hingegen eine mediane Überlebenszeit von 782,0 Tagen (95%-Konfidenzintervall: 0,0 Tage-1799,6 Tage). Ein möglicher Grund für dieses Ergebnis könnte der insgesamt schlechtere Allgemeinzustand der erneut operierten Patienten sein, die somit eine größere Anfälligkeit für eine Infektion mit *Aspergillus* gehabt haben könnten. Auch Shi *et al.* fand in einer retrospektiven Studie mit 352 Patienten ebenfalls eine Re-Laparatomie und einen generell schlechten perioperativen klinischen Zustand der Patienten als Risikofaktoren für eine IA nach LTX (Shi *et al*, 2008). In dieser Arbeit zeigte sich weiterhin ein Zusammenhang zwischen der Überlebensdauer nach LTX und der Verweildauer auf Intensivstation ($r=0,488$, $p=0,021$). Eine längere Liegedauer auf ITS ging mit einer längeren Überlebensdauer einher. Insgesamt verstarben fünf (vier davon mit einer Liegedauer von >100 Tagen auf ITS) der 17 verstorbenen Patienten nicht auf ITS, sondern erst im Verlauf bei Verlegung auf die Normalstation.

Aus der Literatur ist ferner die Wichtigkeit des Blutzuckerspiegels für die Entwicklung einer Pilzinfektion bekannt. So zeigte Yang *et al.*, dass hohe Blutzucker-Spiegel mit dem vermehrten Auftreten von Pilzinfektionen nach LTX in Zusammenhang stehen (Yang *et al*, 2012). Das Patientenkollektiv wurde auch deshalb auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus untersucht, mit dem Ergebnis, dass ein gehäuftes Auftreten von Diabetes in der Gruppe der Verstorbenen auftrat, wobei jedoch das Signifikanzniveau knapp verfehlt wurde ($p=0,051$). 50% der Überlebenden wiesen keinen Diabetes mellitus ($N=3$) auf, hingegen wiesen 88% der Verstorbenen ($N=15$) eine Blutzuckererkrankung auf. Man kann argumentieren, dass Diabetiker, gerade in Belastungssituationen wie Operationen, zu Blutzuckerunregelmäßigkeiten neigen und sich diese Stoffwechsellage negativ auf das

postoperative Überleben auswirkt (Schlussel *et al*, 2012). Diese Ergebnisse sowie die Daten aus oben genannter Studie von Yang *et al*. weisen auf die Wichtigkeit von engmaschigen postoperativen Blutzuckerkontrollen hin, um invasiven Pilzinfektionen vorzubeugen (Yang *et al*, 2012).

Die Durchführung einer Re-LTX konnte nicht als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer IA belegt werden. Bei Patienten mit IA wurden 39,1% (N=9) erneut transplantiert, in der Kontrollpopulation gab es einen numerisch deutlich geringeren Anteil von 18,4% (N=130 Re-LTX). Auch wenn mehr als doppelt so viele Patienten mit IA erneut transplantiert wurden, kann bezüglich des Risikos für die Entwicklung einer IA an dieser Stelle keine aussagekräftige Aussage gemacht werden. Andere Studien weisen auf das Risiko für die Entwicklung einer IA bei Re-LTX hin (Fortun *et al*, 2002).

4.2. Limitationen und Stärken

In dieser Arbeit über Patienten mit Zustand nach LTX und konsekutiver Entwicklung einer IA traten einige Limitationen auf. Zum einen handelt es sich um eine retrospektive Arbeit und nicht um eine kontrollierte und prospektive Studie. Damit verbunden trat eine teilweise lückenhafte und uneinheitliche Datenerfassung auf, die sich vor allem durch die Dokumentation auf Papierakten der Jahre 2006-2008 ergab. Die fehlende Standardisierung ging auch hierbei zu Lasten der Datenqualität. Zum anderen bestand diese Studie, aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes aus einer sehr geringen Fallzahl, was sich auf die statistische Qualität der ausgewerteten Daten und die Aussagekräftigkeit auswirkte.

Den angesprochenen Limitationen können eine ganze Reihe von Stärken gegenüber gestellt werden. So ist die Länge des Beobachtungszeitraumes mit einer knappen Dekade als sehr lange und das untersuchte Gesamtkollektiv von Patienten mit einer LTX mit einer Anzahl von 731 Patienten als sehr umfangreich anzusehen. Eine weitere Stärke der Arbeit ist die konzentrierte Ausarbeitung von Risikofaktoren für die Entwicklung einer IA und den entsprechenden Krankheitsverlauf beruhend auf Daten des Patientenkollektives des

UKE. Die dadurch entstandene Datenakquise und SPSS-Datenbank kann für die zukünftige Datenerfassung und Auswertung einfach und unkompliziert verwendet werden. Somit können zukünftige wissenschaftliche Projekte auf der hier geleisteten Arbeit aufbauen und schneller umgesetzt werden. Auch die hausinterne Identifikation von Risikopatienten für die Entwicklung einer invasiven Aspergillose kann durch diese Datenbank erheblich einfacher gemacht werden

4.3. Ausblick

Als eines der größten Lebertransplantationszentren in Deutschland hat das UKE nicht nur ein großes Versorgungsgebiet mit 13,1 Millionen Einwohnern (Ramel & Biet, 2016), sondern auch eine hohe Anzahl an jährlichen Lebertransplantationen (zwischen 72 und 93 LTX pro Jahr in den Jahren 2006-2015). Zum ersten Mal am UKE wurde nun eine Datenbank für Patienten mit invasiver Aspergillose nach LTX zusammengestellt, die zukünftig mit weiteren Daten gespeist werden kann. Die in der Diskussion evaluierten Limitationen einer retrospektiven Studie könnten somit in Zukunft eingegrenzt werden, indem eine größere Anzahl an Patienten für die Analyse miteingeschlossen werden kann. Eine künftige standardisierte Dokumentation und Erhebung der Daten, sowie ein kontinuierliches Einspeisen in die Datenbank, würde die Qualität von zukünftigen retrospektiven Studien erheblich erhöhen und Verzerrungen vermindern. Dadurch könnten dann präzisere und verlässlichere Angaben bezüglich des Krankheitsbildes gemacht werden.

5. Zusammenfassung

5.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Das Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, klinische Charakteristika, diagnostische Befunde sowie therapeutische Strategien bei Patienten mit IA nach LTX zusammenzutragen und diese Daten hinsichtlich einer prognostischen Relevanz bezüglich des Krankheitsverlaufes zu untersuchen. Darüber hinaus wurden in der Literatur bereits beschriebene Risikofaktoren bei dem vorliegenden Patientenkollektiv identifiziert und hinsichtlich eines Einflusses auf das Überleben dieser Population evaluiert. Die Daten von 23 Patienten mit IA wurden retrospektiv aus Patientenakten der Jahre 2006-2015 erhoben und statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse wurden vor dem Hintergrund zahlreicher Studien interpretiert und diskutiert.

Es wurden vier Patienten mit gesicherter und 19 Patienten mit wahrscheinlicher IA in die Studie eingeschlossen. Die IA trat im Median sieben Tage nach LTX auf. In den meisten Fällen (N=18) war die Lunge von IA betroffen. Nur bei 17,4% der Patienten kam es zu einem disseminierten Organbefall. Im Rahmen der Therapie der IA wurden Caspofungin und Voriconazol am häufigsten eingesetzt. Die Behandlungsdauer von Echinocandinen und Caspofungin korrelierte mit einer höheren Überlebensdauer nach LTX ($p=0,037$ und $p=0,045$). In der Überlebenszeitanalyse zeigte sich ein längeres Überleben von Patienten mit Echinocandin-Therapie ($p=0,009$). Es gelang folgende signifikante, prognostisch ungünstige Faktoren bei LTX-Patienten mit herauszuarbeiten:

- Dialyse vor LTX (N=6, $p=0,010$)
- Dialyse nach LTX (N=21, $p=0,013$)
- Re-Laparatomie (N=13, $p=0,009$)

Insgesamt zeigen die Ergebnisse die Bedeutsamkeit einer Überwachung der perioperativen Nierenfunktion im Hinblick auf die Vermeidung einer prä- oder postoperativen Dialyse und somit Reduzierung des Infektionsrisikos für IA. Darüber hinaus sollten Patienten mit

erneuter Laparatomie nach LTX frühzeitig als Hochrisikopatienten im Hinblick auf IA eingestuft werden. Die Therapie mit Echinocandinen hatte einen positiven Effekt auf die Überlebenszeit. Ob LTX-Patienten mit HU-Status, Retransplantation und Diabetes mellitus als Risikopatienten einzustufen sind, konnte diese Studie nicht ausschließen. Dies sollte in Zukunft Zustand weiterer Forschung sein.

5.2 Zusammenfassung in englischer Sprache

The aim of the present study was to collect clinical characteristics, diagnostic findings and therapeutic strategies in patients with IA after LTX and to investigate these data with respect to their prognostic relevance for the outcome of IA. Risk factors were identified and evaluated with regard to survival of the population. The data of 23 patients with IA was collected from patient files of the years 2006-2015 and statistically evaluated. The results were discussed on the basis of numerous studies.

Four patients with confirmed IA and 19 patients with probable IA were included in the study. The IA occurred median seven days after LTX. In most cases (N=18) the lung was affected. Only 17.4% of the patients had a disseminated disease. Caspofungin and Voriconazole were most frequently used in IA therapy. The treatment duration of echinocandins and caspofungin correlated with a higher survival time after LTX ($p=0.037$ and $p=0.045$). Furthermore, the survival analysis showed a longer survival of patients with echinocandin therapy ($p=0.009$). The following significant negative prognostic factors were identified:

- Dialysis before LTX (N=6, $p=0.010$)
- Dialysis after LTX (N=21, $p=0.013$)
- Re-laparotomy (N=13, $p=0.009$)

Overall, the results show the importance of monitoring perioperative renal function in order to avoid pre- or post-operative dialysis and thus reduce the risk of IA-infection. In addition, patients with laparotomy after LTX should be classified early as high-risk

patients with regard to IA. Therapy with echinocandins had a positive effect on survival time. This study could not show that LTX patients with HU status, retransplantation or diabetes mellitus should be classified as risk patients. This should be the state of further research.

6. Abkürzungsverzeichnis

BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BMI	Body-Mass-Index
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CMV	Cytomegalievirus
CT	Computertomographie
D-AMB	Desoxyliertes Amphotericin B
EBV	Eppstein-Bar-Virus
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GM	Galaktomannan
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
HU	High-urgent Transplantationsstatus
IA	Invasive Aspergillose
iv	Intravenös
ITS	Intensivstation
LTX	Lebertransplantation
L-AMB	Liposomales Amphotericin B
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MRSA	Methicillin-resistente Staphylokokken
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
N	Anzahl
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PNF	Primäre Nichtfunktion
Re-LTX	Retransplantation

SD

Standartabweichung

UKE

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

VRE

Vancomycin-resistente Enterokokken

7. Literaturverzeichnis

Adam, R., McMaster, P., O'Grady, J. G., Castaing, D., Klempnauer, J. L., Jamieson, N., Neuhaus, P., Lerut, J., Salizzoni, M., Pollard, S., Muhlbacher, F., Rogiers, X., Garcia Valdecasas, J. C., Berenguer, J., Jaeck, D. & Moreno Gonzalez, E. (2003) Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl*, 9(12), 1231-43.

Addrizzo-Harris, D. J., Harkin, T. J., McGuinness, G., Naidich, D. P. & Rom, W. N. (1997) Pulmonary aspergilloma and AIDS. A comparison of HIV-infected and HIV-negative individuals. *Chest*, 111(3), 612-8.

Ascioglu, S., Rex, J. H., de Pauw, B., Bennett, J. E., Bille, J., Crokaert, F., Denning, D. W., Donnelly, J. P., Edwards, J. E., Erjavec, Z., Fiere, D., Lortholary, O., Maertens, J., Meis, J. F., Patterson, T. F., Ritter, J., Selleslag, D., Shah, P. M., Stevens, D. A. & Walsh, T. J. (2002) Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis*, 34(1), 7-14.

Balogh, J., Gordon Burroughs, S., Boktour, M., Patel, S., Saharia, A., Ochoa, R. A., McFadden, R., Victor, D. W., Ankoma-Sey, V., Galati, J., Monsour, H. P., Jr., Fainstein, V., Li, X. C., Grimes, K. A., Gaber, A. O., Aloia, T. & Ghobrial, R. M. (2016) Efficacy and cost-effectiveness of voriconazole prophylaxis for prevention of invasive aspergillosis in high-risk liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 22(2), 163-70.

Barchiesi, F., Mazzocato, S., Mazzanti, S., Gesuita, R., Skrami, E., Fiorentini, A. & Singh, N. (2015) Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: epidemiology, clinical characteristics, treatment, and outcomes in 116 cases. *Liver Transpl*, 21(2), 204-12.

Basich, J. E., Graves, T. S., Baz, M. N., Scanlon, G., Hoffmann, R. G., Patterson, R. & Fink, J. N. (1981) Allergic bronchopulmonary aspergillosis in corticosteroid-dependent asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*, 68(2), 98-102.

Bellier, C., Bert, F., Durand, F., Retout, S., Belghiti, J., Mentre, F. & Fantin, B. (2008) Risk factors for Enterobacteriaceae bacteremia after liver transplantation. *Transpl Int*, 21(8), 755-63.

Ben-Ami, R., Lewis, R. E. & Kontoyiannis, D. P. (2010) Enemy of the (immunosuppressed) state: an update on the pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* infection. *Br J Haematol*, 150(4), 406-17.

Bialek, R., Konrad, F., Kern, J., Aepinus, C., Cecenas, L., Gonzalez, G. M., Just-Nubling, G., Willinger, B., Presterl, E., Lass-Florl, C. & Rickerts, V. (2005) PCR based identification and discrimination of agents of mucormycosis and aspergillosis in paraffin wax embedded tissue. *J Clin Pathol*, 58(11), 1180-4.

Biancofiore, G., Bindi, M. L., Baldassarri, R., Romanelli, A., Catalano, G., Filipponi, F., Vagelli, A. & Mosca, F. (2002) Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients: a randomized placebo-controlled study. *Transplant International*, 15(7), 341-347.

Boch, T., Buchheidt, D., Spiess, B., Miethke, T., Hofmann, W. K. & Reinwald, M. (2016) Direct comparison of galactomannan performance in concurrent serum and bronchoalveolar lavage samples in immunocompromised patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses*, 59(2), 80-5.

Botterel, F., Farrugia, C., Ichai, P., Costa, J. M., Saliba, F. & Bretagne, S. (2008) Real-time PCR on the first galactomannan-positive serum sample for diagnosing invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis*, 10(5), 333-8.

Briegel, J., Forst, H., Spill, B., Haas, A., Grabein, B., Haller, M., Kilger, E., Jauch, K. W., Maag, K., Ruckdeschel, G. & et al. (1995) Risk factors for systemic fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 14(5), 375-82.

Caillot, D., Casasnovas, O., Bernard, A., Couaillier, J. F., Durand, C., Cuisenier, B., Solary, E., Piard, F., Petrella, T., Bonnin, A., Couillault, G., Dumas, M. & Guy, H. (1997) Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol*, 15(1), 139-47.

Caillot, D., Couaillier, J. F., Bernard, A., Casasnovas, O., Denning, D. W., Mannone, L., Lopez, J., Couillault, G., Piard, F., Vagner, O. & Guy, H. (2001) Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol*, 19(1), 253-9.

Chiereghin, A., Petrisli, E., Ravaioli, M., Morelli, M. C., Turello, G., Squarzoni, D., Piccirilli, G., Ambretti, S., Gabrielli, L., Pinna, A. D., Landini, M. P. & Lazzarotto, T. (2016) Infectious agents after liver transplant: etiology, timeline and patients' cell-mediated immunity responses. *Med Microbiol Immunol*.

Clancy, C. J., Jaber, R. A., Leather, H. L., Wingard, J. R., Staley, B., Wheat, L. J., Cline, C. L., Rand, K. H., Schain, D., Baz, M. & Nguyen, M. H. (2007) Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis among solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol*, 45(6), 1759-65.

Cruciani, M., Mengoli, C., Loeffler, J., Donnelly, P., Barnes, R., Jones, B. L., Klingspor, L., Morton, O. & Maertens, J. (2015) Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, Cd009551.

De Pauw, B., Walsh, T. J., Donnelly, J. P., Stevens, D. A., Edwards, J. E., Calandra, T., Pappas, P. G., Maertens, J., Lortholary, O., Kauffman, C. A., Denning, D. W., Patterson, T. F., Maschmeyer, G., Bille, J., Dismukes, W. E., Herbrecht, R., Hope, W. W., Kibbler, C. C., Kullberg, B. J., Marr, K. A., Munoz, P., Odds, F. C., Perfect, J. R., Restrepo, A., Ruhnke, M., Segal, B. H., Sobel, J. D., Sorrell, T. C., Viscoli, C., Wingard, J. R., Zaoutis, T., Bennett, J. E., European Organization for, R., Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative, G., National Institute of, A. & Infectious Diseases Mycoses Study Group Consensus, G. (2008) Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*, 46(12), 1813-21.

Denning, D. W. (1998) Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*, 26(4), 781-803; quiz 804-5.

Denning, D. W., Kibbler, C. C. & Barnes, R. A. (2003) British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis*, 3(4), 230-40.

Fischer, L. & Sterneck, M. (2005) [Invasive fungal infections in patients after liver transplantation]. *Mycoses*, 48 Suppl 1, 27-35.

Fishman, J. A. & Rubin, R. H. (1998) Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*, 338(24), 1741-51.

Fortun, J., Martin-Davila, P., Alvarez, M. E., Sanchez-Sousa, A., Quereda, C., Navas, E., Barcena, R., Vicente, E., Candelas, A., Honrubia, A., Nuno, J., Pintado, V. & Moreno, S. (2001) Aspergillus antigenemia sandwich-enzyme immunoassay test as a serodiagnostic method for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Transplantation*, 71(1), 145-9.

Fortun, J., Martin-Davila, P., Montejo, M., Munoz, P., Cisneros, J. M., Ramos, A., Aragon, C., Blanes, M., San Juan, R., Gavalda, J. & Llinares, P. (2009) Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Transplantation*, 87(3), 424-35.

Fortun, J., Martin-Davila, P., Moreno, S., De Vicente, E., Nuno, J., Candelas, A., Barcena, R. & Garcia, M. (2002) Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 8(11), 1065-70.

Fortun, J., Muriel, A., Martin-Davila, P., Montejo, M., Len, O., Torre-Cisneros, J., Carratala, J., Munoz, P., Farinas, C., Moreno, A., Fresco, G., Goikoetxea, J., Gavalda, J., Pozo, J. C., Bodro, M., Vena, A., Casafont, F., Cervera, C., Silva, J. T. & Aguado, J. M. (2016) Caspofungin versus fluconazole as prophylaxis of invasive fungal infection in high-risk liver transplantation recipients: A propensity score analysis. *Liver Transpl*, 22(4), 427-35.

Gavalda, J., Len, O., San Juan, R., Aguado, J. M., Fortun, J., Lumbreras, C., Moreno, A., Munoz, P., Blanes, M., Ramos, A., Rufi, G., Gurgui, M., Torre-Cisneros, J., Montejo, M., Cuenca-Estrella, M., Rodriguez-Tudela, J. L. & Pahissa, A. (2005) Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis*, 41(1), 52-9.

George, M. J., Snyderman, D. R., Werner, B. G., Griffith, J., Falagas, M. E., Dougherty, N. N. & Rubin, R. H. (1997) The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group. Cytogam, MedImmune, Inc. Gaithersburg, Maryland. *Am J Med*, 103(2), 106-13.

Hand, J. & Patel, G. (2016) Multidrug-resistant organisms in liver transplant: Mitigating risk and managing infections. *Liver Transpl*, 22(8), 1143-53.

Henne-Bruns, D. D., M.; Kremer, B. (2007) *Chirurgie*, 3. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

Herbrecht, R., Denning, D. W., Patterson, T. F., Bennett, J. E., Greene, R. E., Oestmann, J. W., Kern, W. V., Marr, K. A., Ribaud, P., Lortholary, O., Sylvester, R., Rubin, R. H., Wingard, J. R., Stark, P., Durand, C., Caillot, D., Thiel, E., Chandrasekar, P. H., Hodges, M. R., Schlamm, H. T., Troke, P. F., de Pauw, B., Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for, R., Treatment of, C. & the Global Aspergillus Study, G. (2002) Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*, 347(6), 408-15.

- Hope, W. W., Walsh, T. J. & Denning, D. W. (2005) Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis*, 5(10), 609-22.
- Horvath, J. A. & Dummer, S. (1996) The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med*, 100(2), 171-8.
- Husain, S., Silveira, F. P., Azie, N., Franks, B. & Horn, D. (2017) Epidemiological features of invasive mold infections among solid organ transplant recipients: PATH Alliance(R) registry analysis. *Med Mycol*, 55(3), 269-277.
- Kishino, S., Ohno, K., Shimamura, T. & Furukawatodo, H. (2004) Optimal prophylactic dosage and disposition of micafungin in living donor liver recipients. *Clin Transplant*, 18(6), 676-80.
- Knutsen, A. P. & Slavin, R. G. (1991) Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy*, 9(1-2), 103-18.
- Kousha, M., Tadi, R. & Soubani, A. O. (2011) Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev*, 20(121), 156-74.
- Kusne, S., Torre-Cisneros, J., Manez, R., Irish, W., Martin, M., Fung, J., Simmons, R. L. & Starzl, T. E. (1992) Factors associated with invasive lung aspergillosis and the significance of positive *Aspergillus* culture after liver transplantation. *J Infect Dis*, 166(6), 1379-83.
- Lass-Flörl, C. & Mayr, A. (2009) Diagnosing invasive fungal diseases - limitations of microbiological diagnostic methods. *Expert Opin Med Diagn*, 3(4), 461-70.
- Lass-Flörl, C., Thalhammer, F., Buchheidt, D., Höhl, R., Krause, R., Kurzai, O., Machmeyer, G., Ullmann, A. J., Weigand, M. A. & Willinger, B. (2017) Invasive Pilzinfektionen: Nonresponder und Durchbruchinfektionen unter antimykotischer Medikation. *Medical Dialogue Experten Statement*, 1-12.
- Latge, J. P. (1999) *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*, 12(2), 310-50.
- Laufer, P., Fink, J. N., Bruns, W. T., Unger, G. F., Kalbfleisch, J. H., Greenberger, P. A. & Patterson, R. (1984) Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*, 73(1 Pt 1), 44-8.

Lentino, J. R., Rosenkranz, M. A., Michaels, J. A., Kurup, V. P., Rose, H. D. & Rytel, M. W. (1982) Nosocomial aspergillosis: a retrospective review of airborne disease secondary to road construction and contaminated air conditioners. *Am J Epidemiol*, 116(3), 430-7.

Levitsky, J. & Feng, S. (2017) Tolerance in clinical liver transplantation. *Hum Immunol*.

Lichtenstern, C., Hochreiter, M., Zehnter, V. D., Brenner, T., Hofer, S., Mieth, M., Buchler, M. W., Martin, E., Weigand, M. A., Schemmer, P. & Busch, C. J. (2013) Pretransplant model for end stage liver disease score predicts posttransplant incidence of fungal infections after liver transplantation. *Mycoses*, 56(3), 350-7.

Lichtenstern, C., Pratschke, J., Schulz, U., Schmoeckel, M., Knitsch, W., Kaskel, P., Krobot, K. J., Weigand, M. A. & Winkler, M. (2010) [Caspofungin after solid organ transplantation in Germany: observational study on treatment of invasive fungal infections]. *Anaesthesist*, 59(12), 1083-90.

Lie, T. S., Hofer, M., Hohnke, C., Krizek, L., Kuhnen, E., Iwantscheff, A., Koster, O., Overlack, A., Vogel, J. & Rommelsheim, K. (1987) [Aspergillosis following liver transplantation as a hospital infection]. *Dtsch Med Wochenschr*, 112(8), 297-301.

Lin, S. J., Schranz, J. & Teutsch, S. M. (2001) Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*, 32(3), 358-66.

McCormick, A., Loeffler, J. & Ebel, F. (2010) *Aspergillus fumigatus*: contours of an opportunistic human pathogen. *Cell Microbiol*, 12(11), 1535-43.

Minari, A., Husni, R., Avery, R. K., Longworth, D. L., DeCamp, M., Bertin, M., Schilz, R., Smedira, N., Haug, M. T., Mehta, A. & Gordon, S. M. (2002) The incidence of invasive aspergillosis among solid organ transplant recipients and implications for prophylaxis in lung transplants. *Transpl Infect Dis*, 4(4), 195-200.

Morgan, J., Wannemuehler, K. A., Marr, K. A., Hadley, S., Kontoyiannis, D. P., Walsh, T. J., Fridkin, S. K., Pappas, P. G. & Warnock, D. W. (2005) Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol*, 43 Suppl 1, S49-58.

Morris, G., Kokki, M. H., Anderson, K. & Richardson, M. D. (2000) Sampling of *Aspergillus* spores in air. *J Hosp Infect*, 44(2), 81-92.

- Morrissey, C. O., Chen, S. C., Sorrell, T. C., Milliken, S., Bardy, P. G., Bradstock, K. F., Szer, J., Halliday, C. L., Gilroy, N. M., Moore, J., Schwarzer, A. P., Guy, S., Bajel, A., Tramontana, A. R., Spelman, T. & Slavin, M. A. (2013) Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 13(6), 519-28.
- Munoz, P., Rojas, L., Cervera, C., Garrido, G., Farinas, M. C., Valerio, M., Giannella, M., Bouza, E. & Group, C. S. (2012) Poor compliance with antifungal drug use guidelines by transplant physicians: a framework for educational guidelines and an international consensus on patient safety. *Clin Transplant*, 26(1), 87-96.
- Nagao, M., Fujimoto, Y., Yamamoto, M., Matsumura, Y., Kaido, T., Takakura, S., Uemoto, S. & Ichiyama, S. (2016) Epidemiology of invasive fungal infections after liver transplantation and the risk factors of late-onset invasive aspergillosis. *J Infect Chemother*, 22(2), 84-9.
- Nouer, S. A., Nucci, M., Kumar, N. S., Graziutti, M., Restrepo, A. & Anaissie, E. (2012) Baseline platelet count and creatinine clearance rate predict the outcome of neutropenia-related invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*, 54(12), e173-83.
- Pacholczyk, M., Lagiewska, B., Lisik, W., Wasiak, D. & Chmura, A. (2011) Invasive fungal infections following liver transplantation - risk factors, incidence and outcome. *Ann Transplant*, 16(3), 14-6.
- Pagano, L., Akova, M., Dimopoulos, G., Herbrecht, R., Drgona, L. & Blijlevens, N. (2011) Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother*, 66 Suppl 1, i5-14.
- Patel, R. & Paya, C. V. (1997) Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev*, 10(1), 86-124.
- Paterson, D. L. & Singh, N. (1999) Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine (Baltimore)*, 78(2), 123-38.
- Perfect, J. R., Cox, G. M., Lee, J. Y., Kauffman, C. A., de Repentigny, L., Chapman, S. W., Morrison, V. A., Pappas, P., Hiemenz, J. W. & Stevens, D. A. (2001) The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis*, 33(11), 1824-33.

- Ramel, A. & Biet, T. (2016) *Organspende und Transplantation in Deutschland. Jahresbericht 2015.* , 2016. Available online: https://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/DSO_JB_2015_Web_2.pdf [Accessed 29.01.2018].
- Rasmussen, C., Garen, C., Brining, S., Kincaid, R. L., Means, R. L. & Means, A. R. (1994) The calmodulin-dependent protein phosphatase catalytic subunit (calcineurin A) is an essential gene in *Aspergillus nidulans*. *Embo j*, 13(16), 3917-24.
- Rieger, H., Lustig, D., Barlow, S., Ostermann, H., Fiegl, M., Peterson, L. & Rieger, C. T. (2015) Applicability of the EORTC/MSG criteria for IFD in clinical practice. *Ann Hematol*, 94(5), 847-55.
- Romero, F. A. & Razonable, R. R. (2011) Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol*, 3(4), 83-92.
- Rosenhagen, M., Feldhues, R., Schmidt, J., Hoppe-Tichy, T. & Geiss, H. K. (2009) A risk profile for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Infection*, 37(4), 313-9.
- Saliba, F., Delvart, V., Ichai, P., Kassis, N., Botterel, F., Mihaila, L., Azoulay, D., Adam, R., Castaing, D., Bretagne, S. & Samuel, D. (2013) Fungal infections after liver transplantation: outcomes and risk factors revisited in the MELD era. *Clin Transplant*, 27(4), E454-61.
- Saliba, F., Ephraim, R., Mathieu, D., Samuel, D., Richet, H., Castaing, D. & Bismuth, H. (1994) Risk factors for bacterial infection after liver transplantation. *Transplant Proc*, 26(1), 266.
- Saliba, F., Pascher, A., Cointault, O., Laterre, P. F., Cervera, C., De Waele, J. J., Cillo, U., Langer, R. M., Lugano, M., Goran-Ericzon, B., Phillips, S., Tweddle, L., Karas, A., Brown, M., Fischer, L., Investigators, T. & Investigators, T. L. T. E. S. I. t. P. o. F. I. (2015) Randomized trial of micafungin for the prevention of invasive fungal infection in high-risk liver transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 60(7), 997-1006.
- Schelenz, S., Barnes, R. A., Barton, R. C., Cleverley, J. R., Lucas, S. B., Kibbler, C. C. & Denning, D. W. (2015) British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases. *Lancet Infect Dis*, 15(4), 461-74.

Schlussel, A. T., Holt, D. B., Crawley, E. A., Lustik, M. B., Wade, C. E. & Uyehara, C. F. (2012) Effects of hyperglycemia and continuous intravenous insulin on outcomes of surgical patients. *J Surg Res*, 176(1), 202-9.

Sganga, G., Bianco, G., Frongillo, F., Lirosi, M. C., Nure, E. & Agnes, S. (2014) Fungal infections after liver transplantation: incidence and outcome. *Transplant Proc*, 46(7), 2314-8.

Sherertz, R. J., Belani, A., Kramer, B. S., Elfenbein, G. J., Weiner, R. S., Sullivan, M. L., Thomas, R. G. & Samsa, G. P. (1987) Impact of air filtration on nosocomial *Aspergillus* infections. Unique risk of bone marrow transplant recipients. *Am J Med*, 83(4), 709-18.

Shi, S. H., Lu, A. W., Shen, Y., Jia, C. K., Wang, W. L., Xie, H. Y., Zhang, M., Liang, T. B. & Zheng, S. S. (2008) Spectrum and risk factors for invasive candidiasis and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation. *Chin Med J (Engl)*, 121(7), 625-30.

Singh, N. (2004) Antifungal prophylaxis in solid-organ transplant recipients: considerations for clinical trial design. *Clin Infect Dis*, 39 Suppl 4, S200-6.

Singh, N., Arnow, P. M., Bonham, A., Dominguez, E., Paterson, D. L., Pankey, G. A., Wagener, M. M. & Yu, V. L. (1997a) Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990s. *Transplantation*, 64(5), 716-20.

Singh, N., Gayowski, T., Wagener, M. M., Doyle, H. & Marino, I. R. (1997b) Invasive fungal infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus as the primary immunosuppressive agent. *Clin Infect Dis*, 24(2), 179-84.

Singh, N. & Heitman, J. (2004) Antifungal attributes of immunosuppressive agents: new paradigms in management and elucidating the pathophysiologic basis of opportunistic mycoses in organ transplant recipients. *Transplantation*, 77(6), 795-800.

Singh, N. & Husain, S. (2013) Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant*, 13 Suppl 4, 228-41.

Singh, N., Limaye, A. P., Forrest, G., Safdar, N., Munoz, P., Pursell, K., Houston, S., Rosso, F., Montoya, J. G., Patton, P. R., Del Busto, R., Aguado, J. M., Wagener, M. M. & Husain, S. (2006) Late-onset invasive aspergillosis in organ transplant recipients in the current era. *Med Mycol*, 44(5), 445-9.

Singh, N. & Paterson, D. L. (2005) Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev*, 18(1), 44-69.

Singh, N. & Sun, H. Y. (2008) Iron overload and unique susceptibility of liver transplant recipients to disseminated disease due to opportunistic pathogens. *Liver Transpl*, 14(9), 1249-55.

Singh, N., Wagener, M. M., Cacciarelli, T. V. & Levitsky, J. (2008) Antifungal management practices in liver transplant recipients. *Am J Transplant*, 8(2), 426-31.

Springer, J., Lackner, M., Nachbaur, D., Girschikofsky, M., Risslegger, B., Mutschlechner, W., Fritz, J., Heinz, W. J., Einsele, H., Ullmann, A. J., Loffler, J. & Lass-Flörl, C. (2016) Prospective multicentre PCR-based Aspergillus DNA screening in high-risk patients with and without primary antifungal mould prophylaxis. *Clin Microbiol Infect*, 22(1), 80-6.

Staib, F. (1984) Ecological and epidemiological aspects of aspergilli pathogenic for man and animal in Berlin (West). *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A*, 257(2), 240-5.

Stojnic, N., Vasiljevic, Z. V., Djuricic, S. M., Arsenijevic, V. A. & Minic, P. (2014) Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in an immunocompetent, obese 10-year-old boy. *Turk J Pediatr*, 56(6), 654-7.

Strenger, V., Farowski, F., Müller, C., Hofer, N., Dornbusch, H. J., Sperl, D., Lackner, H., Benesch, M. & Urban, C. (2017) Low penetration of caspofungin into cerebrospinal fluid following intravenous administration of standard doses. *Int J Antimicrob Agents*, 50(2), 272-275.

Sun, H. Y., Cacciarelli, T. V. & Singh, N. (2013) Micafungin versus amphotericin B lipid complex for the prevention of invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Transplantation*, 96(6), 573-8.

Varkey, B. & Rose, H. D. (1976) Pulmonary aspergilloma. A rational approach to treatment. *Am J Med*, 61(5), 626-31.

Walsh, T. J., Anaissie, E. J., Denning, D. W., Herbrecht, R., Kontoyiannis, D. P., Marr, K. A., Morrison, V. A., Segal, B. H., Steinbach, W. J., Stevens, D. A., van Burik, J. A., Wingard, J. R. & Patterson, T. F. (2008) Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 46(3), 327-60.

Walsh, T. J. & Dixon, D. M. (1989) Nosocomial aspergillosis: environmental microbiology, hospital epidemiology, diagnosis and treatment. *Eur J Epidemiol*, 5(2), 131-42.

Walsh, T. J., Groll, A., Hiemenz, J., Fleming, R., Roilides, E. & Anaissie, E. (2004) Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect*, 10 Suppl 1, 48-66.

Walsh, T. J. & Groll, A. H. (2001) Overview: non-fumigatus species of *Aspergillus*: perspectives on emerging pathogens in immunocompromised hosts. *Curr Opin Investig Drugs*, 2(10), 1366-7.

Walter, J., Sobottka, I., Rogiers, X., Broering, D. & Fischer, L. (2011) Invasive aspergillosis caused by *Aspergillus terreus* in a living donor liver transplant recipient successfully treated by caspofungin. *Mycoses*, 54(4), e220-2.

Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R., Harper, A., Kim, R., Kamath, P., Kremers, W., Lake, J., Howard, T., Merion, R. M., Wolfe, R. A. & Krom, R. (2003a) Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124(1), 91-6.

Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R., Harper, A., Kim, R., Kamath, P., Kremers, W., Lake, J., Howard, T., Merion, R. M., Wolfe, R. A. & Krom, R. (2003b) Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124(1), 91-96.

Winkler, M., Pratschke, J., Schulz, U., Zheng, S., Zhang, M., Li, W., Lu, M., Sgarabotto, D., Sganga, G., Kaskel, P., Chandwani, S., Ma, L., Petrovic, J. & Shivaprakash, M. (2010) Caspofungin for post solid organ transplant invasive fungal disease: results of a retrospective observational study. *Transpl Infect Dis*, 12(3), 230-7.

Yang, C. H., He, X. S., Chen, J., Ouyang, B., Zhu, X. F., Chen, M. Y., Xie, W. F., Chen, L., Zheng, D. H., Zhong, Y., Chen, X. X. & Guan, X. D. (2012) Fungal infection in patients after liver transplantation in years 2003 to 2012. *Ann Transplant*, 17(4), 59-63.

8. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Lutz Fischer für die Unterstützung bei Auswahl des Themas sowie die hervorragende Betreuung der Promotion bedanken.

Mein Dank geht außerdem an Priv.-Doz. Dr. med. Uta Herden für die Überlassung der Patientendaten und an Herrn Scheibner aus der Transplantationskoordination für die Übermittlung der LTX-Gesamtzahlen. Außerdem vielen Dank an Frau Sabine Diebäcker aus dem Zentralarchiv des UKE für die Bereitstellung der Papierakten der Jahre 2006-2008. Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Hischke vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE für die statistische Beratung bedanken.

Mein außerordentlicher Dank geht an meinen Freund und Weggefährten David Simon für die unablässige Unterstützung und vor allem Motivation zur Fertigstellung der Arbeit.

Zuletzt geht mein Dank an meine Eltern für die finanzielle und vor allem emotionale Unterstützung während des Studiums.

9. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: