

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Äthyltoxische Lebererkrankung -
Klinischer und histologischer Verlauf nach
Lebertransplantation

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kerstin Hartwig

aus Berlin

Gutachter: 1. PD Dr. med. U. P. Neumann
2. Prof. Dr. med. R. Somasundaram
3. PD Dr. med. H.-P. Lemmens

Datum der Promotion: 09. Juli 2008

Zusammenfassung

Die Lebertransplantation bei Patienten mit alkoholtoxischer Lebererkrankung wird kontrovers diskutiert, besonders in Hinblick auf den limitierten Spenderpool. Diese retrospektive Arbeit befasst sich sowohl mit dem klinischen, vor allem aber mit dem histologischen Verlauf dieser Patientengruppe nach Lebertransplantation. Analysiert wurden die Daten von insgesamt 308 Patienten, welche zwischen 1989 und 2002 an der Charité, Campus Virchow-Klinikum Berlin transplantiert wurden. 271 dieser Patienten hatten die Hauptindikation alkoholische Lebererkrankung mit Leberzirrhose, 34 Patienten hatten zusätzlich ein hepatozelluläres Karzinom, 3 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht. Protokollbiopsien der Leber wurden 1, 3, 5, 7, 10 und 13 Jahre nach der Transplantation gewonnen, aber auch bei unklaren Transaminasenanstiegen und Verdacht auf Rejektion. Histologische Kriterien der Untersuchung waren: Rejektion, Entzündung, Fibrosierung (Grad 0-4), Verfettung (Grad 0-5), Eiseneinlagerung und Duktopenie. Außerdem wurde versucht Unterschiede im Verlauf herauszufinden zwischen Patienten welche nach der Transplantation abstinent blieben und Patienten mit Rückfall in den missbräuchlichen Alkoholkonsum. **Resultate:** In der von uns untersuchten Patientenklientel konnte eine Rate von 26,9% (73/271) der Patienten ausgemacht werden, die im Verlauf mindestens einen Rückfall in die Alkoholerkrankung hatte. Es zeigte sich ein Anstieg des durchschnittlichen Fibrosegrades von 0,5 ein Jahr nach Transplantation auf 1,1 zehn Jahre danach. Auch der durchschnittliche Verfettungsgrad stieg von 1,0 nach einem Jahr auf 1,5 nach 10 Jahren. Alle anderen histologischen Kriterien verhielten sich konstant über den Beobachtungszeitraum. Die Betrachtung bestimmter Kriterien (Rejektionsepisoden, kalte Ischämiezeit, Empfängeralter und Empfängergeschlecht, Spenderalter und Spendergeschlecht sowie Eisenspeicherung vor oder nach der Transplantation) konnten keine Unterschiede in der Überlebenszeit zeigen. Im Vergleich zwischen rückfälligen und abstinenten Patienten sah man vor allem in der 10-Jahresüberlebensrate signifikante Unterschiede: 68% (Rezidiv) vs. 82% (Abstinent), $p=0,017$. Darüber hinaus zeigten rückfällige Patienten eine signifikant stärkere Verfettung: ein Jahr nach Transplantation $p<0,001$, nach drei Jahren $p=0,001$ und nach fünf Jahren $p=0,01$. Zu späteren Zeitpunkten war dieser Unterschied nicht mehr ersichtlich. **Schlussfolgerung:** Die Lebertransplantation stellt eine gute Therapieoption bei alkoholtoxischer Lebererkrankung dar, auch bei Patienten die einen Rückfall in die Alkoholerkrankung im Verlauf haben. Vor allem abstinente Patienten zeigen einen sehr guten Verlauf mit wenig Duktopenien, wie sie häufig im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen nach Lebertransplantation auftreten

Abstract

Liver transplantation in patients with alcoholic liver disease is discussed controversially, mainly due to the limited pool of donor organs. The aim of this retrospective analysis is to illuminate the clinical but even more the histological progress in this group of patients after liver transplantation. We analysed clinical data of overall 308 patients who were transplanted at the Charité, Campus Virchow-Klinikum Berlin between 1989 and 2002. 271 of these patients suffered from alcoholic liver disease with liver cirrhosis as the main indication, 34 patients had an additional hepatocellular carcinoma, and 3 patients could not fulfill the including criterias. Protocol liver biopsies were performed at 1, 3, 5, 7, 10 and 13 years after transplantation. Additional liver biopsies were performed in cases of increasing transaminase levels of unknown cause and when suspecting rejection. Histological criterias were: rejection, inflammation, fibrosis (grade 0-4), steatosis (grade 0-5), iron storage and ductopenia. Moreover we investigated the differences in outcome between patients who remained abstinent after transplantation and patients with relapse to abusive alcohol consumption.

Results: Among our patients we found a rate of 26,9% (73/271) of relapse into abusive drinking for at least one time during observation. We noticed an increasing average grade of fibrosis of 0,5 one year after transplantation to 1,1 at ten years after transplantation. The average grade of steatosis changed from 1,0 after one year to 1,5 after ten years as well. All other histological features remained constant over the observation time. There was no difference in patient and graft survival with respect to rejection episodes, cold ischemia time, recipient age and gender, donor age and gender, and iron storage before or after transplantation. We found significant differences in the 10-year survival rate between patients with recurrent alcohol consumption and abstinent patients: 68% (relapse) vs. 82% (abstinent, $p=0,017$). Furthermore, we saw a significant increase of steatosis among the recidivous patients at one year ($p<0,001$), three years ($p=0,001$) and five years after transplantation ($p=0,01$). No difference in steatosis between groups was noted in biopsies at later timepoints.

Conclusion: Liver transplantation offers an excellent therapy option for patients with alcoholic liver disease (ALD), even in cases of recidivism. Abstinent patients show a very good outcome with few cases of ductopenia which is usually seen more often in patients after liver transplantation for other reasons.

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	5
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	7
1 Einleitung	8
1.1 Lebertransplantation	8
1.2 Alkoholtoxische Lebererkrankung und Transplantation	10
1.3 Alkohol und Eisenspeicherung	14
1.4 Die Bedeutung der Leberbiopsie nach Transplantation	14
1.5 Pathologische Veränderungen nach Lebertransplantation	14
2 Fragestellung	16
3 Material und Methoden	17
3.1 Patientenkollektiv	17
3.2 Evaluierung	19
3.3 Nachbeobachtung	20
3.4 Erfassung eines postoperativen Alkoholabusus	20
3.5 Histologische Beurteilung	21
3.6 Statistische Auswertung	22
4 Ergebnisse	23
4.1 Histologien	24
4.1.1 Die explantierte Empfänger-Leber	24
4.1.2 1-Jahres-Biopsie	25
4.1.3 3-Jahres-Biopsie	26
4.1.4 5-Jahres-Biopsie	27
4.1.5 7-Jahres-Biopsie	28
4.1.6 10-Jahres-Biopsie	29
4.1.7 13-Jahres-Biopsie	30
4.2 Unterschiede zwischen Abstinenz und Konsum	31
4.2.1 Fibroseentwicklung bei Alkoholabstinenz und Alkoholabusus	31
4.2.2 Verfettung der Leber bei Alkoholabstinenz und Konsum	33
4.2.3 Überlebenszeit bei Alkoholabstinenz und Konsum	36
4.3 HCC und Alkoholzirrhose	37
4.3.1 Biopsieergebnisse in der HCC-Gruppe.....	37
4.3.2 Unterschiede zwischen HCC- und Vergleichsgruppe ohne HCC.....	41
4.4 Hämochromatose	42
4.4.1 Eisenspeicherung in den Biopsien	42
4.4.2 Eisenspeicherung und erneuter Alkoholkonsum	43
4.5 Einflussfaktoren auf das Überleben	44
4.5.1 Alkoholkonsum	44
4.5.2 HCC in der Diagnose.....	44
4.5.3 Kalte Ischämiezeit	45
4.5.4 Abstoßungsepisoden.....	45
4.5.5 Patientenalter und Geschlecht.....	46
4.5.6 Spenderalter und Geschlecht	48
4.5.7 Eisenspeicherung	50
4.6 Die transplantierte Leber ohne Alkohol	51

Inhaltsverzeichnis

4.6.1 Histologische Ergebnisse nach 5 und 10 Jahren	51
4.6.2 5-Jahres-Histologien mit und ohne Rejektion	53
4.6.3 10-Jahres-Histologien mit und ohne Rejektion.....	54
4.6.4 5-Jahres-Histologien bei kalter Ischämiezeit <12 und ≥12 Stunden.....	55
4.6.5 10-Jahres-Histologien bei kalter Ischämiezeit <12 und ≥12 Stunden.....	56
4.6.6 5-Jahres-Histologien bei Spenderalter <50 und ≥50 Jahre	57
4.6.7 10-Jahres-Histologien bei Spenderalter <50 und ≥50 Jahre	58
5 Diskussion.....	59
5.2 Limitationen der Arbeit.....	67
6 Anhang.....	69
6.1 Literaturverzeichnis.....	69
6.2 Tabellenverzeichnis.....	74
6.3 Abbildungsverzeichnis.....	75

Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmun-Hepatitis
ALD	Alcoholic Liver Disease
ALG	Anti-Lymphozyten-Globulin
ALT	Alanin-Amino-Transferase
ALV	Akutes Leberversagen
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
AST	Aspartat-Amino-Transferase
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
CDT	Carbohydrate-Deficient-Transferrin
ESLD	End-Stage Liver Disease
ELTR	European Liver Transplant Registry
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
γ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
h	Stunde
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
ICD-10	International Classification of Diseases, 10 th revision
i.v.	intravenös
LTX	Lebertransplantation
MCV	Mean Cellular Volume
mg	Milligramm
MMF	Mycophenolatmofetil
oLT	orthotope Lebertransplantation
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
pTT	Prothrombinzeit
Tx	Transplantation
UNOS	United Network for Organ Sharing

Erklärung

„Ich, Kerstin Hartwig, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: ‚Äthyltoxische Lebererkrankung – Klinischer und histologischer Verlauf nach Lebertransplantation‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei allen, die das Zustandekommen dieser Arbeit möglich gemacht haben:

Herrn PD Dr. Ulf Neumann für die freundliche Überlassung des Themas, sowie die kompetente Betreuung.

Herrn Dr. Tom Theruvath für die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten und die geduldige Betreuung auch über weite Entfernungen.

Frau Dr. Ruth Neuhaus und dem Team der Transplantationsambulanz für ihre stets freundliche Hilfsbereitschaft.

Den Mitarbeitern des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie für die sachkundige Beratung bei statistischen Fragestellungen.

Herrn Dirk Schnapauff für den steten fachkundigen Rat und den Rückhalt, den er mir in unzähligen Stunden gegeben hat.

Meinen Eltern, ohne deren Unterstützung und Zuspruch der Weg bis hierher nicht möglich gewesen wäre.