

## 5 Diskussion

In dieser Arbeit wurde der Langzeitverlauf von Patienten, die wegen alkoholtoxischer Leberzirrhose zwischen 1989 und 2002 im Virchow-Klinikum in Berlin transplantiert wurden, histologisch aufgearbeitet. Ziel der Aufarbeitung war, herauszufinden wie sich der Verlauf nach einer Lebertransplantation bei Alkoholikern zeigt. Als einzige Gruppe von leberkranken Patienten besteht bei Alkoholikern die Möglichkeit, die zirrroseauslösende Noxe (bei vorausgesetzter weiterer Abstinenz) nach der Transplantation vollständig zu eliminieren. Die Grundvoraussetzungen für einen langfristig guten Verlauf müssten demnach besser sein als bei anderen Patientenkohorten. In diese Untersuchung wurden alle zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung stehenden histologischen Beurteilungen der Transplantatbiopsien eingeschlossen. Diese wurden außer bei unklaren ansteigenden Leberfunktionswerten zur Diagnosesicherung und Therapieentscheidung, auch als Protokollbiopsien im Verlauf 1, 3, 5, 7, 10 und 13 Jahre nach der Transplantation bei einem großen Teil der Patienten gewonnen.

Die durchschnittliche Überlebenszeit in der von uns untersuchten Patientengruppe betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung  $7,1 \pm 3,9$  Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 87%, die 10-Jahres-Überlebensrate 78%.

Die gewonnenen Histologien wurden hinsichtlich verschiedener Kriterien beurteilt. Hierzu zählten: Fibrosierung des Lebergewebes (Einteilung in Grad 0-4), Entzündungszeichen, Einzelzellnekrosen, Verfettung des Lebergewebes (Einteilung in Grad 0-5), Eiseneinlagerung sowie Duktopenie. Es zeigte sich im Vergleich der 1-, 5- und 10-Jahresbiopsien ein Anstieg des durchschnittlichen Fibrosegrades von 0,5 im ersten Jahr nach Transplantation auf 1,1 im zehnten Jahr (siehe auch Tabelle 22). Abgesehen von 4 Patienten (3,5%) die in der 5-Jahres-Biopsie eine Fibrose mit starker Septenbildung zeigten (Grad 3), waren doch in den meisten Fällen nur geringgradige bis gar keine erneute Fibrosierung zu sehen. Zu einer erneuten Zirrhosebildung kam es in den untersuchten Fällen bei keinem der Patienten.

Im Vergleich der Verfettungsgrade zeigte sich ein Anstieg von durchschnittlich Verfettungsgrad 1 ein Jahr nach der Transplantation auf durchschnittlich Grad 1,5 im zehnten Jahr danach. Eine schwere Verfettung der Leber ( $>61\%$ ) konnte nach einem Jahr bei 19/214 Patienten festgestellt werden (8,8%), nach fünf Jahren bei 14/115 Patienten (12,2%), sowie im zehnten Jahr nach der Transplantation bei 3/24 Patienten (12,5%). Auch die restlichen Verfettungsgrade verhielten sich im Verlauf in einem relativ konstanten Verhältnis zueinander.

Alle anderen untersuchten histologischen Merkmale (Portale Entzündung, Einzelzellnekrosen, Hämosiderose und Duktopenie) zeigen sich im Verlauf in einem relativ konstanten Anteil der untersuchten Biopsien. Eine portale Entzündung hatten ein Jahr nach Transplantation 36,9%, 5 Jahre nach Transplantation 34,8% und 10 Jahre nach Transplantation 41,7% der Patienten. Der Anteil der Patienten mit Einzelzellnekrosen dagegen verlief von 18,2% im Jahr nach Transplantation auf 19,1% nach 5 Jahren und schließlich 8,3% der Biopsien nach 10 Jahren. Da Einzelzellnekrosen häufig im Zusammenhang mit viralen Hepatitiden zu finden sind, aber auch durch die direkte zytotoxische Wirkung des Acetaldehyd im Alkohol zustande kommen, welcher in dieser Patientengruppe nach der Transplantation eine nur sehr geringe Bedeutung haben sollte, wird der relativ niedrige Anteil dieses Merkmals erklärbar. Eine Eisenspeicherung des Lebergewebes zeigten nach einem Jahr 6,5% der Patienten, nach fünf Jahren 12,2% und nach 10 Jahren 8,3%. Der Anteil der Biopsien in welchen eine Duktopenie sichtbar wurde lag zu jedem Zeitpunkt sehr niedrig: 0,9% nach einem Jahr, ebenso 0,9% nach 5 Jahren und 0,0% nach 10 Jahren. Damit konnten Daten einer anderen Studie, welche eine Duktopenierate 10 Jahre nach Transplantation von 29% zeigen konnte, in unserer Untersuchung nicht bestätigt werden [53]. Dies spricht dafür, dass nur ein sehr geringer Teil der untersuchten Patienten unter einer chronischen Abstoßung litt, für welche eine solche Rarefizierung der kleinen Gallengänge (Duktopenie) mit chronischer Cholestase typisch ist [62].

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass post-operative Komplikationen keinen entscheidenden Einfluss auf das Langzeitüberleben der am Virchow-Klinikum transplantierten Patienten hatten (siehe auch Tabelle 16). Es zeigte sich insgesamt aber ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben zwischen der Patientengruppe welche nach der Transplantation abstinent blieb und der Gruppe der rückfälligen Patienten ( $p=0,017$ ). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen einiger Arbeiten in denen gezeigt werden konnte, dass die Alkoholabstinenz als prognostisch guter Faktor für das Langzeit-Überleben nach einer Lebertransplantation gewertet werden kann [63, 64]. Geklärt werden konnte dadurch allerdings nicht, ob das schlechtere Überleben der rückfälligen Patienten aus einer direkten Schädigung der transplantierten Leber durch den konsumierten Alkohol resultierte oder ob eine schlechtere Compliance aufgrund des erneuten Alkoholkonsums dafür verantwortlich gemacht werden kann. Zu diskutieren wäre außerdem das zunächst bessere Überleben der rückfälligen Alkoholiker (siehe auch Kaplan-Meier-Kurve Abbildung 9). Es zeigte sich eine 5-Jahres-Überlebensrate der Abstinenzgruppe von 87% und der

Rezidivgruppe von 88%. Die 10-Jahres-Überlebensrate konnte deutlichere Unterschiede aufzeigen: 82% in der Abstinenzgruppe vs. 68% in der Rezidivgruppe. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre in diesem Fall die Grundvoraussetzung wieder trinken zu können: es können nur diejenigen Patienten erneut zum Alkohol greifen, die eine gewisse Zeit nach der Transplantation noch am Leben sind. Der genaue Zeitpunkt des Rückfalls in den missbräuchlichen Alkoholkonsum ließ sich nicht genau evaluieren.

Zu keinem Zeitpunkt war ein statistisch signifikanter Unterschied des Fibrosegrades zwischen den beiden Gruppen erkennbar. Im Gegensatz hierzu konnte jedoch in den ersten fünf Jahren nach der Transplantation ein Unterschied im Verfettungsgrad festgestellt werden: dies betraf vor allem die Verfettung 1 Jahr ( $p < 0,001$ ), 3 Jahre ( $p = 0,001$ ) sowie 5 Jahre ( $p = 0,01$ ) post-operativ. Schon in der 7-Jahres-Biopsie ließ sich allerdings dieser Unterschied nicht mehr feststellen ( $p = 0,096$ ). Patienten die wieder Alkohol konsumierten, hatten eine deutlich schwerere erneute Leberverfettung als Patienten die abstinent blieben. Dies bestätigte unsere Erwartung, da Alkohol eine der häufigsten Ursachen für eine starke Leberverfettung darstellt.

Der Vergleich aller untersuchten Patienten ( $n = 271$ ) auf das Auftreten von Rejektionsepisoden im Verlauf konnte keinen Unterschied in Bezug auf das Überleben zwischen der Gruppe mit Rejektion(en) und der Gruppe ohne Rejektion(en) zeigen ( $p = 0,900$ ). Ein ähnliches Ergebnis konnte eine koreanische Studie aus dem Jahr 2007 über die frühzeitige Abstoßung nach Transplantation wegen Hepatitis-B-induzierter Leberzirrhose in Bezug auf das Überleben zeigen [65]. Auch die Betrachtung prä-operativer Aspekte wie kalte Ischämiezeit, Geschlecht und Alter von Spender und Empfänger oder prä-operative Eisenspeicherung konnte in unserer Patientenklientel keine Merkmale aufzeigen, welche Einfluss auf das Überleben hatten. Bei unseren Empfängern zeigte sich z.B. kein Einfluss der kalten Ischämiezeit ( $< 12$  vs.  $\geq 12$  Stunden) auf das Überleben ( $p = 0,53$ ). Dies deckt sich mit Erfahrungen einer anderen Klinik, bei der aufgrund der anhaltenden Organknappheit auf einen erweiterten Spenderpool zugegriffen wurde. Auch hier hatte die verlängerte kalte Ischämiezeit von  $\geq 14$  Stunden keinen Einfluss auf das Überleben [66]. Eine andere Studie aus dem Jahr 2006 zeigt jedoch einen Unterschied in der Überlebenszeit der Patienten, die ein Organ mit einer kalten Ischämiezeit von weniger als 12 Stunden und der Patienten, bei denen das Organ mehr als 12 Stunden kalte Ischämiezeit hatte [67]. Der Unterschied könnte hierbei durch die unterschiedliche Fallzahl bedingt sein. Unsere Arbeit schloss 271 Patienten ein, die Studie von Quintieri eine sehr viel höhere Patientenzahl von 1987 Patienten.

Eine andere Studie konnte 2004 einen signifikanten Unterschied mit Einfluss auf das Überleben zwischen Patienten sehen, welche zum Zeitpunkt der Transplantation <58 Jahre und  $\geq 58$  Jahre waren [63]. Die Studie schloss 100 Patienten ein, 65 davon waren männlich und 35 weiblich. Die Betrachtung der Empfängergruppe <60 vs.  $\geq 60$  Jahre war mit  $p=0,78$  nicht signifikant, ebenso wenig hatte die Unterscheidung der Empfängergruppe <50 vs.  $\geq 50$  Jahre Relevanz. Auch hier wurde anderweitig ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Patienten <55 Jahre und Patienten  $\geq 55$  Jahre gefunden, welchen wir nicht bestätigen konnten. Das ein solcher Zusammenhang in unserer Untersuchung nicht bestätigt werden konnte kann allerdings mit unserer höheren Fallzahl von  $n=271$  Patienten vs.  $n=100$  Patienten in der norwegischen Studie zusammenhängen. Die unterschiedlichen Patientenzahlen könnten hierbei die Ergebnisse beeinflusst haben. Des Weiteren konnten wir herausarbeiten, dass das Geschlecht des Empfängers bei unseren Patienten keinen Einfluss auf das Überleben hatte ( $p=0,48$ ). Hier gab es andere Studien die zeigen konnten, dass das Outcome nach Lebertransplantation signifikant besser bei Frauen als bei Männern war [68, 69]. Auch dabei ist wahrscheinlich die Patientenzahl ausschlaggebend, es handelte sich um 1164 Patienten in der einen bzw. 20301 Patienten in der anderen Untersuchung. Die Einteilung der Spender in die Altersgruppen <60 vs.  $\geq 60$  Jahre konnte kein signifikantes Ergebnis für das Überleben zeigen ( $p=0,98$ ). Auch bei einer Einteilung der Spender in Altersgruppen <50 und  $\geq 50$  Jahre konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ( $p=0,86$ ). Des Weiteren waren keine Unterschiede festzustellen zwischen Patienten, welchen die Leber einer Frau transplantiert wurde und solchen, die die Leber eines Mannes erhielten ( $p=0,31$ ). Auch eine Eisenspeicherung in der Leber hatte zu keinem Zeitpunkt Einfluss auf das Überleben der Patienten (siehe auch Tabelle 16). Hier gab es andere Studien die zeigen konnten, dass Patienten mit einer Eisenspeicherung in der Leber nach Transplantation auch dann ein schlechteres Outcome als aus anderen Gründen transplantierte Patienten hatten, wenn sie keinerlei HFE-Mutationen zeigten [70]. Untersucht wurden bei Kowdley und Kollegen 260 Patienten mit einer Eisenspeicherung, 65 davon ohne Mutationen im HFE-Gen. Ein direkter Vergleich mit unserer Patientengruppe ist allerdings nicht möglich, da bei uns keine Untersuchungen zur Erfassung einer HFE-Mutation durchgeführt wurden.

Transplantierte Patienten aufgrund einer alkoholtoxischen Leberzirrhose in Verbindung mit einem hepatozellulären Karzinom, zeigen einen deutlichen Unterschied hinsichtlich des Überlebens im Vergleich zu tumorfreien Patienten ( $p=0,023$ ). Im Vergleich sah man eine 5-Jahres-Überlebensrate von 69% in der HCC-Gruppe vs. 87% in der Gruppe mit

Alkoholzirrhose aber ohne HCC. Die 10-Jahres-Überlebensrate lag in der HCC-Gruppe bei 48%, in der Gruppe ohne HCC bei 78%. Eine Analyse der European Liver Transplant Registry (ELTR) aus dem Jahr 2003 über das Outcome aller europaweit lebertransplantierten Patienten zeigte abweichende Ergebnisse [71]. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug durchschnittlich bei Patienten mit HCC und Zirrhose nur 58%, bei Patienten mit Alkoholzirrhose nur 72%. Die 10-Jahres-Überlebensrate unterschied sich dagegen in der HCC-Gruppe mit 47% kaum von unseren Ergebnissen, in der Alkoholgruppe ohne HCC lag sie jedoch auch mit 59% niedriger als bei den von uns untersuchten Patienten. Der Grund dafür könnten unterschiedliche, länderspezifische Therapieansätze sein. Auch standen keine Informationen über Tumorgröße, -lokalisierung oder Anzahl der Tumorknoten zur Auswertung zur Verfügung, welche einen Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen die Transplantation gehabt haben dürften

Daneben ließen sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den von uns untersuchten zwei Gruppen herausarbeiten, lediglich der unterschiedliche Verfettungsgrad der explantierten Empfängerleber könnte hierbei einen Trend aufzeigen ( $p=0,051$ ). Die Patientengruppe mit HCC zeigte anteilmäßig häufiger eine höhergradige Verfettung des Lebergewebes zum Zeitpunkt der Explantation als die Patientengruppe ohne HCC.

Eine wichtige Information stellte außerdem die Herausarbeitung der histologischen Ergebnisse derjenigen Patienten dar, die im Anschluss an die Transplantation sicher abstinent blieben. Diese hatten folglich die allerbesten Voraussetzungen für einen guten Verlauf, da ihre Prognose nur durch die Langzeittoxizität der Immunsuppressiva bzw. durch die der Immunsuppression verschuldete Infektanfälligkeit bestimmt wurde. Diese Patientengruppe wurde hinsichtlich unterschiedlicher histologischer Entwicklung untersucht bei vorhandener oder nicht vorhandener Rejektionen im Verlauf, bei einer kalten Ischämiezeit über und unter 12h und bei einem Spenderalter von über und unter 50 Jahren. Wie zu erwarten war zeigten sich die Transplantate der Patienten, welche eine Rejektion im Verlauf hatten nach 10 Jahren mit einem höheren Fibrosegrad, einem höheren Anteil portaler Entzündungszeichen, höhergradiger Verfettung und mehr Eiseneinlagerung. Insgesamt also einer stärkeren Schädigung des Gewebes. Eine längere Ischämiezeit führte auch zu einer stärkeren Entzündung und mehr Eiseneinlagerung, hatte jedoch keinen Einfluss auf Fibrosierung oder Verfettungsgrad. Da nur zwei Spender in dieser Patientengruppe evaluiert werden konnten, die zum Zeitpunkt der Organspende über 50 Jahre alt waren, ließ sich zu diesem Thema keine aussagekräftige Information gewinnen.

Die spezifische Frage, ob Patienten mit einer alkoholinduzierten Lebererkrankung transplantiert werden sollten wird weltweit kontrovers diskutiert [72-74]. Sie ist von großer praktischer Bedeutung, da exzessiver Konsum von Alkohol den häufigsten Grund für schwere parenchymale Lebererkrankungen in der westlichen Welt darstellt [75, 76]. Die alkoholische Lebererkrankung ist nach der virusinduzierten Zirrhose der zweithäufigste Grund für eine Leberzirrhose in Europa (siehe Abbildung 1 Seite 9, ELTR). Eine wachsende Anzahl von Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose muss sich deshalb einer Lebertransplantation unterziehen, dabei zwingt das limitierte Angebot an Spenderorganen dazu, die Patienten sehr restriktiv zu evaluieren [77]. Es bekommen nur diejenigen Patienten die Chance auf eine neue Leber, bei denen die größtmögliche Wahrscheinlichkeit auf eine dauerhafte Abstinenz und eine gute postoperative Compliance gegeben ist. Dies wurde, im Fall der in dieser Arbeit untersuchten Patienten, durch ein psychiatrisches Gutachten vor der Listung für die Transplantation versucht herauszufinden. Wichtig hierbei waren vor allem eine Alkoholabstinenz von mindestens 6 Monaten vor Listung, eine feste Arbeitsstelle, eine stabile Partnerschaft und/oder ein stabiles soziales Umfeld welches sich positiv auf die Compliance des Patienten nach der Transplantation auswirkt. Das Risiko für einen Rückfall in den Alkoholabusus ist trotz aller Vorkehrungen nicht ganz ausgeschlossen, wie wir anhand der rückfälligen Patienten (26,9% unserer untersuchten Patienten mit zumindest einmaligem Rückfall in den missbräuchlichen Alkoholkonsum) sehen konnten. Trotzdem scheint die Transplantation bei Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose eine gute Therapieoption darzustellen, wie Pageaux und Kollegen 1999 anhand einer Patientengruppe zeigen konnten [78]. Hierbei waren ähnliche Ergebnisse bezüglich der Überlebensraten, der Anzahl der Abstoßungsepisoden und der Infektionsraten zu sehen wie in der Kontrollgruppe der transplantierten Patienten ohne Alkohol, obwohl die Rezidivrate der Alkoholiker mit 32% eher hoch war. Auch viele andere Studien konnten zeigen, dass es keine Unterschiede im Outcome gibt zwischen Patienten die nur aufgrund einer alkoholischen Lebererkrankung transplantiert wurden und Patienten, welche sich aus einem anderen Grund einer Lebertransplantation unterziehen mussten. Aus den Studien ging nicht hervor, ob die Patienten im Anschluss abstinent blieben oder erneut Alkohol konsumierten [79-81]. Allerdings scheint es einen großen Unterschied in der Überlebensrate zu geben zwischen Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose welche sich einer Lebertransplantation unterziehen konnten und Patienten, welche nur konservativ ohne Transplantation behandelt wurden. So

konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Patienten mit stark fortgeschrittener alkoholischer Lebererkrankung und Zirrhose nach einer Lebertransplantation eine bessere 2-Jahresüberlebensrate hatten als eine Kontrollgruppe in der die Patienten nicht transplantiert wurden [82]. Die Langzeitprognose bei fortgeschrittener alkoholischer Lebererkrankung sah auch in anderen Zentren für Patienten ohne eine Lebertransplantation mit einer 4-Jahresüberlebensrate von 35% schlecht aus [83]. Aber keine der beiden Studien traf eine Aussage bezüglich Abstinenz oder eines fortwährenden Alkoholkonsums, weshalb sie nur bedingt zu Vergleichen herangezogen werden können.

Eine Studie aus dem Jahr 2003 zeigte anhand von Protokollbiopsien (10-Jahres-Biopsien) 143 lebertransplantierte Patienten, dass Ergebnisse von Leberfunktionstests nur sehr eingeschränkt die Leberhistologie wiedergeben können [51]. Hierbei wurden lebertransplantierte Patienten im Allgemeinen ohne spezielles Augenmerk für eine besondere Gruppe betrachtet. Es zeigte sich, dass normale Leberfunktionsparameter dabei nicht mit schon alteriertem Leberparenchym korrelieren. Gleichzeitig bestätigen veränderte Leberfunktionswerte keine veränderte Histologie des Lebergewebes [52, 84, 85]. Dieser sehr dürftige Zusammenhang zweier wichtiger Parameter in der Beurteilung der Transplantatfunktion zeigt deutlich, wie wichtig eine ganzheitliche Betrachtung und somit eine routinemäßige Verlaufsbioptie der Leber, bei bestimmten Erkrankungen auch ohne spezielle Indikation, sein kann. Dies wird insbesondere bei schwer zu diagnostizierenden post-operativen Verlaufskomplikationen deutlich, wie z.B. bei Patienten, welche aufgrund einer HCV-bedingten Leberzirrhose transplantiert wurden. Hierbei ist die Protokollbiopsie im Verlauf als überaus wichtig zu erachten, da die erneute Infektion zu einem häufig noch aggressiveren Verlauf unter Immunsuppression führt, und eine Zirrhose sich nach 5 Jahren schon bei bis zu 30% der Patienten zeigt [86]. Um einen schnellen Krankheitsprogress zu vermeiden und den ohnehin knappen Spenderpool nicht noch durch eine vermeidbare Re-Transplantation zu belasten, ist in diesen Fällen das Erkennen einer wieder aufgetretenen HCV-Infektion sowie die schnelle medikamentöse Behandlung von großer Bedeutung [87, 88]. Aber ist die Protokollbiopsie auch bei transplantierten Alkoholikern indiziert? Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten kann dazu keine eindeutige Aussage getroffen werden. Einerseits konnte anhand der Biopsien bei kaum einem Patienten eine erneute Zirrhose diagnostiziert werden, was dagegen spräche Leberbiopsien in regelmäßigen Abständen durchzuführen. Auch andere erhobene histologische Veränderungen wie Entzündungszeichen,

Eiseneinlagerung oder Duktopenien waren für eine Änderung des Therapieregimes hier nicht von Bedeutung. Andererseits konnte anhand der Protokollbiopsien ein Unterschied im Verfettungsgrad beobachtet werden zwischen den rückfälligen und den abstinenten Patienten. In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv unterschieden sich die Gruppe der rückfälligen Alkoholiker nur in Verfettungsgrad der Leber 1, 3 und 5 Jahre nach der Transplantation, sowie in der langfristigen Überlebensrate (10-Jahresüberlebensrate 68% mit Alkohol vs. 82% ohne Alkohol) von der Gruppe der abstinenten Alkoholiker. Dies ist in Kongruenz mit vorherigen Untersuchungen von Bell und Kollegen im Jahr 2004 [63]. Auch hier korrelierte der weitere Alkoholkonsum (in diesem Fall >10g Ethanol/d) mit einer niedrigeren Überlebensrate. Durch Informationen über den Verfettungsgrad des Lebergewebes im Zusammenhang mit anderen Faktoren wie z.B. einer zusätzlichen Entzündung, war es möglich, auch bei konsequentem Verneinen eines Alkoholkonsums durch den Patienten, vorsichtige Rückschlüsse auf die Richtigkeit dessen Angaben zu ziehen. Im Unterschied zu einer Leberverfettung die medikamentös-toxisch bedingt ist, wird eine alkoholbedingte Leberverfettung nicht von einer Cholestase begleitet, was hierbei als Unterscheidungsmerkmal dienen kann. Die Protokollbiopsien könnten also, auch in Zusammenhang mit bestimmten Laborparametern, eine Kontrolle über einen eventuellen Rückfall in die Alkoholkrankung darstellen. An dieser Stelle bestünde nun die Möglichkeit, gegebenenfalls unter Einbeziehung von Angehörigen oder Psychologen, ein Rezidiv der Grunderkrankung zu vermeiden oder zumindest frühzeitig zu intervenieren.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Lebertransplantation eine sehr gute Therapieoption bei alkoholtoxischer Leberzirrhose darstellt. Vor allem abstinente Patienten zeigten einen guten Verlauf mit einer sehr niedrigen Duktopenierate, wie sie sonst bei Patienten die aus anderen Gründen transplantiert wurden nicht gezeigt werden konnte. Die Protokollbiopsie sollte auch hier, wie bei anderen Patientengruppen, bei ansteigenden Leberwerten und Verdacht auf Rejektion unbedingt Teil der Diagnostik sein. Entscheidend beeinflusst wird das Transplantatüberleben anhand unserer Daten wohl aber nicht durch den erneuten Alkoholkonsum, sondern hauptsächlich durch andere Faktoren wie Rejektion, die Einstellung der Immunsuppressiva oder auch die aus der Immunsuppression resultierende Infektionsneigung bzw. Neoplasie-Bildung.



## **5.2 Limitationen der Arbeit**

Eine objektive Erfassung des erneuten Alkoholkonsums nach der Lebertransplantation stellt eine große Herausforderung dar. Erfahrungsgemäß lassen sich solche Informationen nicht bei den regelmäßig durchgeführten Kontrolluntersuchungen gewinnen. Hierbei spielte die Ehrlichkeit der Patienten und der Angehörigen eine große Rolle. Auch Aussagen von behandelnden Hausärzten und Mitarbeitern der Transplantationsambulanz wurden berücksichtigt. Ebenso konnten steigende Leberwerte und bestimmte histologische Kriterien in den Biopsien einen solchen Verdacht erhärten. Sowohl die Menge des konsumierten Alkohols, als auch der Zeitpunkt, die Dauer und die Regelmäßigkeit des Alkoholkonsums konnten nicht sicher ermittelt werden.

Die immunsuppressive Therapie der Patienten war den zeitlichen Gegebenheiten und den gängigen Behandlungsprotokollen angepasst. Erst im Jahr 1994 wurde FK 506 (Tacrolimus, Prograf®) für die Behandlung zugelassen. Die primäre Immunsuppression wurde bis zu diesem Zeitpunkt in den allermeisten Fällen mit Cyclosporin A (Sandimmun®) durchgeführt. Ein eventueller Faktor einer nicht komplett homogenen Studiengruppe kann also die unterschiedliche Immunsuppression sein. Der Verlauf kann sich durch diese Therapieänderung gewandelt haben. Auch konnte die Rolle der Steroide oder anderer Medikamentennebenwirkungen in dieser Arbeit nicht sicher ermittelt werden.

Durch das Fehlen von Informationen über eventuelle Mutationen im HFE-Gen des Patienten, vorausgehende gastrointestinale Blutungen und Bluttransfusionen, objektivierbare Daten über den Alkoholkonsum oder die Quantifizierung der Eiseneinlagerung, gestaltete sich die Erfassung von Eisenspeicherpathologien kompliziert. Auch die anhand der Datenlage bisher nicht geklärte Interaktion von Immunsuppressiva und Eisenabsorption erschwerte eine Interpretation. Zusätzlich lag nicht für alle Empfänger eine Protokollbiopsie zu jedem geplanten Zeitpunkt vor. Die Gründe hierfür waren in der Abwanderung von einigen Patienten oder in der Übernahme durch andere Kliniken zu suchen. Teilweise wurde aber auch auf Biopsien wegen oraler Antikoagulation und der damit erhöhten Blutungsgefahr oder auf Wunsch des Patienten verzichtet. Histologien wurden im Rahmen der klinischen Routine gewonnen und befundet. Die Ergebnisse waren in vielen Fällen nicht in vergleichbarer Weise angegeben, was an zeitlich bedingten Untersuchungsmöglichkeiten liegen kann. Ferner lagen nur von einem kleinen Teil der Spenderorgane histologische Beurteilungen vor, weshalb es schwierig war Daten bezüglich einer Eisenspeichererkrankung des Spenders zu erhalten,

welche sich auf den Empfänger auswirken könnte. Eine Verlaufsbeobachtung ist also diesbezüglich limitiert.