

Muhammed Hashem Barout
Dr. med.

Meta-analysis of graft and patient survival and rate of alcohol relapse after liver transplantation for acute alcoholic hepatitis

Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Markus Diener

Übermäßiger Alkoholkonsum über einen längeren Zeitraum führt zu einem breiten Spektrum an Leberschädigungen. Diese reichen von der Fettleber (Steatosis hepatis) über das Zwischenstadium der Leberentzündung (alkoholische Steatohepatitis - ASH) bis hin zu Leberzirrhose und lebensbedrohlichem Leberkoma. Die Hauptsäule in der Behandlung ist der Verzicht auf Alkohol (Alkoholabstinenz). Kortikosteroidtherapie könnte unter Umständen bei akuter Alkoholhepatitis günstige Effekte erzielen. Das durchblutungsfördernde Medikament Pentoxyphyllin kann eventuell das Risiko für einen lebensbedrohlichen Verlauf der Alkoholhepatitis senken. In einem fortgeschrittenen Stadium der Alkoholhepatitis und der Leberzirrhose kann eine Lebertransplantation notwendig werden. Eine Alkoholangzeitabstinenz sowohl vor als auch nach der Lebertransplantation muss jedoch mit ausreichender Sicherheit gewährleistet sein. Nur so lassen sich eine Funktionsverbesserung vor der Lebertransplantation erreichen und neue Organschäden nach der Transplantation vermeiden, bzw. Spenderorgane nicht gefährden. Daher wird eine sechsmonatige Alkoholabstinenz, bevor die Patienten auf die Warteliste zur Lebertransplantation gesetzt werden, gefordert. Jedoch haben die Patienten mit akuter Alkoholhepatitis, die auf Kortikosteroide nicht ansprechen (Non-Responder), eine sehr hohe Mortalitätsrate (75%). Die geforderte sechsmonatige Alkoholabstinenz schließt diese Patienten von einer potenziell lebensrettenden Therapie aus. In experimentellen Studien wurden Patienten mit akuter Hepatitis transplantiert. Die Frage, ob diese Therapie möglich und sinnvoll ist, wurde bislang nicht endgültig geklärt.

Die Forschungsfrage wurde in den folgenden Unterfragen unterteilt:

1. Kann eine frühzeitige Lebertransplantation das Überleben von Kortikosteroid-Non-Respondern mit akuter Alkoholhepatitis verlängern?
2. Besteht ein Unterschied im Hinblick auf Posttransplantation Überlebensrate und Alkoholkonsum nach der Transplantation zwischen akuter Alkoholhepatitis and alkoholbedingter chronischer Leberzirrhose?

Um die o.g. Fragen zu beantworten, wurde eine Übersichtsarbeit und eine Meta-Analyse der Literatur durchgeführt. Dafür wurden alle verfügbaren Studien miteinbezogen, die die frühzeitige Lebertransplantation gegen die medikamentöse Therapie für Patienten mit der akuten Alkoholhepatitis vergleichen (Frage 1). Für die Fragen 2 wurden Studien eingeschlossen, die das Outcome der Patienten mit akuter Alkoholhepatitis mit einer frühzeitigen Lebertransplantation gegen das Outcome der Patienten mit Lebertransplantation bei alkoholbedingter chronischer Leberzirrhose systematisch analysiert. Alle Studien müssen

eine Definition bzw. genaue Diagnose der akuten Alkoholhepatitis beinhalten. Ausgeschlossen wurden alle Studien, die sich auf die akuten Alkoholhepatitis nicht bezogen. Nur erwachsene Patienten mit akuter Alkoholhepatitis, die mithilfe von klinischen Befunden, Laboranalyse und/ oder histologischen Befunden diagnostiziert und deren Schweregrad anhand bestimmter Prognose-Scores wie dem Maddrey-Score abgeschätzt wurden, wurden miteinbezogen. Psychosoziale Profile der Kandidaten wurden hierzu ausgewertet. Um die für die Meta-analyse relevanten Studien ausfindig zu machen, wurden während April 2018 Central, Medline, Web of Science database systematisch durchsucht.

Entsprechend den Suchergebnissen wurden 2 Meta-Analysen durchgeführt. Die Meta-Analyse A (2 Studien = 70 Patienten) zeigte, dass eine frühzeitige Lebertransplantation bei Patienten mit akuter Alkoholhepatitis, die auf Kortikosteroide nicht ansprechen, die einjährige Überlebensrate im Vergleich zu Kortikosteroid-Non-Respondern ohne Transplantation statistisch signifikant erhöhte (survival benefit, 15.88; 95% CI, 3.98– 63.35; $p < 0.0001$). In der Metaanalyse B (6 Studien = 1091 Patienten) zeigte sich ein statistisch nichtsignifikanter Unterschied im Hinblick auf die Überlebensrate zwischen Patienten mit akuter Alkoholhepatitis und alkoholbedingter chronischer Leberzirrhose. Ebenfalls zeigte die Analyse einen statistisch nichtsignifikanten Unterschied in Bezug auf die Organüberlebensrate zwischen Patienten mit akuter Alkoholhepatitis und alkoholbedingter chronischer Leberzirrhose. Außerdem zeigte die Metaanalyse B bezüglich des Alkoholkonsumrezidives statistisch nichtsignifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (odds ratio, 1.26; 95% CI, 0.53–2.96; $p = 0.60$). Zu erwähnen ist, dass die Patienten eine psychosoziale Begutachtung vor der frühzeitigen Lebertransplantation bekommen haben.

Eine Umfrage von Transplantationzentren in den USA zeigte, dass nur 1,4% von den Lebertransplantationen bei Patienten mit akuter Alkoholhepatitis durchgeführt wurde. Dieser kleiner Anteil stellte diese lebensrettende Prozedur nicht als relevant für den Organmangel vor. Unsere Analysen beweisen fast ähnliche Rezidivrate zwischen Lebertransplantation bei akuter Alkoholhepatitis und alkoholbedingter chronischer Leberzirrhose. Daher scheint die sechsmonatige Alkoholabstinenz sowohl statistisch als auch ethisch betrachtet, unfair zu sein, um die erhebliche Benachteiligung von Patienten mit akuter Alkoholhepatitis beim Zugang zur Warteliste zu rechtfertigen. Weitere Studien mit großer Patientenzahl sind unentbehrlich, um den Unterschied bezüglich Überlebensrate und Alkoholrezidiv deutlicher zu zeigen.

Zusammengefasst ist eine frühzeitige Lebertransplantation bei Patienten mit akuter Alkoholhepatitis, die auf Kortikosteroide-Behandlung nicht ansprechen, eine alternative und lebensrettende Maßnahme. Die Rezidivrate für Alkoholkonsum ist ähnlich wie bei Patienten mit alkoholbedingter chronischer Leberzirrhose. Diese Therapiemöglichkeit sollte bei selektionierten Patienten mit Alkoholhepatitis im Rahmen von größeren Studien angeboten werden.