

Stefan Kattner
Dr. med.

Der genetische Patatin-like phospholipase domain containing 3 Polymorphismus bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Lebererkrankung im Endstadium

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. (apl.) Dr. med. Daniel Gotthardt

Die Inzidenz schwerer Lebererkrankungen unterschiedlicher Genese nimmt weltweit stetig zu. Das Endstadium dieser Erkrankungen, die Leberzirrhose, ist eine häufige Todesursache. Der einzige kurative Therapieansatz in diesem Krankheitsstadium ist die Lebertransplantation. Aufgrund des Mangels an Spenderlebern sind die Therapiemöglichkeiten für betroffene Patient*innen eingeschränkt. Zu den Risikofaktoren für die Entstehung und das Fortschreiten einer Leberzirrhose zählen das Geschlecht, Adipositas, Alkoholkonsum und genetische Faktoren. Mehrere Studien belegen, dass insbesondere an der Entstehung der alkoholischen Fettlebererkrankung die I148M-Variante des Patatin-like phospholipase domain containing protein 3 (PNPLA3) beteiligt ist. Diese Variante begünstigt über die Modulation des Fettstoffwechsels die Entstehung einer Leberzirrhose.

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der zu der I148M-Variante führenden Mutation auf den weiteren Krankheitsverlauf von Lebererkrankungen im Endstadium untersucht. Dabei wurde das Auftreten von Komplikationen (hydropische Dekompensation, hepatische Enzephalopathie, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom) und das transplantatfreie Überleben betrachtet. Analysiert wurde eine Kohorte von 421 Patient*innen mit einer Lebererkrankung im Endstadium auf der Basis unterschiedlicher Ätiologien (alkoholtoxischer Lebererkrankung, chronische virale Hepatitiden, primäre sklerosierende Cholangitiden, kryptogene Leberzirrhosen, andere Ursachen), die aktiv bei Eurotransplant für eine Lebertransplantation gelistet waren.

Patient*innen mit alkoholtoxischer Lebererkrankung zeigten bei Vorliegen der untersuchten Mutation (homozygot und heterozygot) signifikant häufiger und frühzeitiger hydropische Dekompensationen ($p = 0,04$) und hepatische Enzephalitiden ($p = 0,04$). Das gehäufte Auftreten von spontan bakteriellen Peritonitiden und hepatorenalen Syndromen in dieser Patientenkohorte blieb unter dem Signifikanzniveau. Weiter verkürzte sich das transplantationsfreie Überleben in der Kohorte der alkoholtoxisch Lebererkrankten mit PNPLA3-Mutation signifikant um 55,7 % (Patienten ohne Mutation: 30,7 Monate; Patienten mit hetero- oder homozygoter Mutation: 17,1 Monate; $p = 0,012$). Bei den anderen zu einer Leberzirrhose führenden Ätiologien hatte der PNPLA3-Polymorphismus keinen signifikanten Effekt auf den Krankheitsverlauf oder auf das transplantationsfreie Überleben.

Da das Hepatozelluläre Karzinom das Überleben und die Priorisierung auf der Lebertransplantationen beeinflusst, wurde der Effekt der PNPLA3-Mutation auf den Krankheitsverlauf unter Ausschluss von Patient*innen mit Hepatozellulärem Karzinom analysiert. In dieser Kohorte zeigten Patient*innen mit der Mutation ebenfalls ein signifikant kürzeres transplantationsfreies Überleben (17,1 vs. 33,9 Monate; $p = 0,033$).

Weiter konsumierten alkoholtoxisch Lebererkrankte mit der I148M-Variante signifikant geringere Alkoholmengen als Patient*innen mit dem PNPLA3-Wildtyp-Protein. Angesichts dieses Befundes unterstreichen die signifikante Häufung von Komplikationen und das signifikant kürzere transplantationsfreie Überleben bei signifikant geringer konsumierter Alkoholmenge die Relevanz des PNPLA3-Genotyps.

Die durchgeführten multivariaten Analysen belegen, dass der PNPLA3-Genotyp neben dem etablierten Model End Stage Liver Disease-Score als unabhängiger prognostischer Marker zur Abschätzung des Komplikations- und Mortalitätsrisikos dienen kann ($p = 0,001$).

Die über eine PNPLA3-Genanalyse identifizierten Risikopatienten könnten einer engmaschigeren Verlaufskontrolle unterzogen werden, sodass Komplikationen frühzeitiger entdeckt werden. Weiter könnten diese Patient*innen entsprechend ihres Risikos auf der Lebertransplantationsliste priorisiert werden. Durch eine Analyse der I148M-Variante des PNPLA3-kodierenden Gens ließen sich somit Therapiemaßnahmen und Spenderorgane effizienter einsetzen.