

Klinik für Viszerale und Transplantationschirurgie, Universitätsspital, Bern

Lebertransplantation – Perspektiven und praktische Aspekte 2005

G. Beldi, D. Candinas

Zusammenfassung

Die orthotope Lebertransplantation (OLT) hat sich als Standardverfahren zur Behandlung terminaler Lebererkrankungen sehr bewährt und wird heute als Routineeingriff mit geringer Morbidität und Mortalität durchgeführt. Entscheidend für eine langfristig erfolgreiche OLT ist die korrekte und zeitlich gut abgestimmte Indikationsstellung, die sich aus Faktoren der Lebensqualität, krankheitspezifischer Besonderheiten und der mittelfristigen Prognose ergibt. Im klinischen Alltag ist es entscheidend, die Vorboten und Symptome einer Leberinsuffizienz zu erkennen, um die entsprechenden Weichen stellen zu können. Als Hauptindikation für eine OLT gelten heute die Hepatitis C assoziierte Zirrhose, chronische cholestatische Lebererkrankungen und verschiedene Stoffwechselerkrankungen, wie die Hämochromatose. Unter speziellen Bedingungen können auch Patienten mit lokal begrenzten Leberzellkarzinomen mit gutem Langzeiterfolg von einer OLT profitieren. Dieser Artikel geht auf spezifische Fragen zur Indikationsstellung ein und skizziert die häufigsten praktischen Alltagsprobleme lebertransplantierten Patienten, die für einen niedergelassenen Arzt von Interesse sind.

Einleitung

Als vor über 20 Jahren in Bern die erste orthotope Lebertransplantation (OLT) der Schweiz durchgeführt

wurde, erschwerten zahlreiche ungelöste Probleme den Heilungsverlauf und ließen das Verfahren nicht auf Anhieb als die Methode der Wahl zur Behandlung fortgeschrittener Lebererkrankungen erscheinen. Zweifel an der Machbarkeit, logistische und biologische Hindernisse erschwerten den steinigen Weg, den zu beschreiten sich nur durch das Fehlen von Alternativen und den fatalen Ausgang fortgeschrittener Lebererkrankungen rechtfertigten ließ. Wie wir wissen, hat sich zwischenzeitlich auch auf diesem Gebiet der Medizin die Binsenwahrheit bewahrheitet, dass Pionierleistungen von gestern zu den Routinemethoden von heute zählen. So ist es heute unbestritten, dass die Lebertransplantation die Behandlung sowohl des chronischen als auch des akuten Leberversagens geradezu revolutioniert hat. In der Folge werden heute in Europa jährlich mit großem Erfolg über 5000 Lebertransplantationen für verschiedene Indikationen durchgeführt, knapp 100 davon in der Schweiz. Der eigentliche Bedarf liegt aber höher. Man schätzt in der westlichen Welt mit einem Bedarf von bis zu 50 Lebertransplantationen pro Million Einwohner.

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, praktisch tätigen Kolleginnen und Kollegen aufzuzeigen, bei welchen Indikationen und zu welchem Zeitpunkt an eine Lebertransplantation gedacht werden sollte und die wesentlichen Besonderheiten in der Nachbetreuung von lebertransplantierten Patientinnen und Patienten zu diskutieren. Es sind dies einerseits Probleme, die im Zusammenhang mit der chronischen medikamentösen Immunsuppression stehen, andererseits Themen, die leber- und krankheitsspezifisch bedingt sind.

Wann soll an eine Lebertransplantation gedacht werden?

Viele chronische Lebererkrankungen gehen mit einem progressiven Verlust der Lebensqualität (chronische Müdigkeit, Leistungsknick), oft begleitet durch störende und bedrohende Kardinalsymptome, wie rezidivierende Gastrointestinalblutungen, unbehandelbaren Aszites, Muskelschwund, quälenden Pruritus, spontan bakterielle Peritonitis, Enzephalopathie, Malignomentstehung oder Osteoporose, einher. Im Gegensatz zur Herz- oder Nierenfunktion gibt es für die Leber kein universal gültiges und einfach zugängliches Leitsymptom oder Testverfahren, welches eine einfache Quantifizierung der Leberfunktion oder einer bedrohlichen portalen Hypertension zulassen. In Anbetracht der Komplexität und Vielfalt der Aufgaben der Leber und des portalen Kreislaufes im Funktionieren des Körpers sind es vielmehr Gruppen von klinischen Leitsymptomen, die im Verbund und ihrem zeitlichen Verlauf gewichtet werden müssen.

Diesen Symptomenkomplexen und Befunden kommt eine wichtige prognostische Bedeutung zu (Tab. 1). Jedes dieser Symptome kann, bei Versagen einer konservativen Therapie, für sich alleine eine Lebertransplantation notwendig machen. Dies selbst wenn sämtliche anderen Parameter ein weniger weit fortgeschrittenes Stadium der Lebererkrankung suggerieren (Beispiel: Therapierefraktärer Pruritus bei Primär biliärer Zirrhose ohne weit fortgeschrittene Cholestase und weitgehend erhaltener Synthesefunktion der Leber).

Unter Einbezug von Prognose der Lebererkrankung und Lebensqualität ist die Frage zu prüfen, ob das vorhandene Leberleiden durch eine Transplantation langfristig effizienter und besser gemildert oder geheilt werden kann als mit anderen zur Verfügung stehenden Verfahren. Wird diese Frage bejaht, ist der zeitliche Horizont und die Durchführbarkeit einer Transplantation zu klären. Bei der Zeitplanung sind sowohl Abklärungszeit und anschließende Wartezeit zu bedenken. In der Regel wird der Unerfahrene eher zu spät an die Möglichkeit der Transplantation denken, da inhärenterweise schleichende Symptomentwicklungen weniger gut zu erkennen sind als akute Dekompensationszustände, die häufig als Spätsymp-

Tabelle 2 Child-Pugh Klassifikation

Aszites	keiner	wenig Diuretika	therapie- refraktär
Enzephalopathie	keine	Grad 1/2	Grad 3/4
Bilirubin (ymol/l)	< 35	35–50	> 50
Albumin (g/l)	> 35	28–35	< 28
INR	<1.7	1.7–2.2	>2.2
Punkte	1	2	3

tom mit entsprechend schlechter Prognose zu werten sind.

Als Einschätzungshilfe zur Prognoseabschätzung chronischer Leberversagen hat sich die Child-Pugh Klassifikation bewährt (Tab. 2). Dieses Punktesystem wurde ursprünglich zur Einschätzung der Mortalität bei portosystemischer Shuntchirurgie entwickelt, hat sich aber auch zur Prognoseeinschätzung im Hinblick auf eine OLT bewährt. Child A Patienten (5–6 Punkte) gelten im Allgemeinen nur als Transplantationskandidaten, wenn entweder ein lokal beschränktes hepatozelluläres Karzinom im Rahmen des Tumorscreenings auftritt oder ein einzelnes, besonders dominantes Leitsymptom die Lebensqualität beeinträchtigt. Bei einem Child Stadium B (7–9 Punkte) ist die Indikation zur OLT zu besprechen. Im Stadium C (10–15 Punkte) steigen mit fortschreitender Dekompensation die operativen Risiken exponentiell und es wird zunehmend schwierig, ein geeignetes Transplantat zu finden. Je schlechter der Allgemeinzustand des Patienten, umso wichtiger ist die unmittelbar während der perioperativen Phase einsetzende Funktion des Transplantates.

Indikationen und absolute Kontraindikationen

Wie andere komplexe und über einen langen Zeitraum entwickelte Methoden der Medizin sind die meisten Indikationen zur OLT nicht über den Weg prospektiver und kontrollierter Studien belegt worden, sondern haben sich historisch entwickelt und ihren Stellenwert anhand fundierter Registerdaten und krankheitsspezifischer Datensammlungen belegt. Es existieren detaillierte Register für die Resultate nach OLT, sei es auf Basis eines Zentrums, eines Landes oder internationaler Register, die für jede spezifische Indikation die Resultate belegen und auch Risiken für unerwünschte Verläufe klar definieren. Grundsätzlich kann man festhalten, dass alle chronischen und akuten Hepatopathien als Indikationen für eine OLT gelten können, sofern nicht eine relevante Kontraindikation oder ein extrem ungünstiges allgemeines Risikoprofil vorliegt. Die rein chirurgisch-technisch bedingten relativen Kontraindikationen, wie Pfortaderthrombose oder Verschluss der Vena Cava können heutzutage in der Regel gemeistert werden. Als absolute medizinische Kontraindikationen gelten

Tabelle 1 Überleben

	1 Jahr	2 Jahre
Therapierefraktärer Aszites	35%	25%
Spontan bakterielle Peritonitis	35%	20%
Albumin 27–32 g/l	40%	25%
Albumin < 27 g/l	15%	< 10%
Child Pugh Score > 10	50%	

neben der Nicht-Compliance eine nicht beherrschte Alkoholerkrankung, eine generalisierte bakterielle oder fungale Sepsis, ein disseminiertes Tumorleiden oder ein Multiorganversagen. Während man noch vor einigen Jahren bezüglich des Alters von Spender und Empfänger strikte Vorstellungen pflegte, ist heutzutage vielmehr das Konzept des biologischen Alters in den Vordergrund getreten und jede Indikation hat sich an der individuellen Lebenserwartung und den Gesamtumständen eines Patienten zu orientieren.

Die häufigsten Indikationen für eine OLT sind: chronisches Leberversagen durch eine cholestatische Erkrankung, chronische Hepatitis, alkoholbedingte Leberzirrhose, tumoröse Lebererkrankungen, akutes Leberversagen, metabolische Erkrankungen und seltene Hepatopathien sowie spezielle genetische Defekte. Im Folgenden soll auf einige ausgewählte typische Vertreter dieser genannten Krankheitsgruppen eingegangen werden.

Cholestatische Erkrankungen

Vor allem die beiden Hauptvertreter (PBZ und PSC) dieser Erkrankungsgruppe wurden bezüglich ihres Spontanverlaufes extensiv dokumentiert und untersucht. In exemplarischer Weise lassen sich aus spezifischen Scores, die sich aus klinischen und laborchemischen Parametern zusammensetzen, Prognosen zum Spontanverlauf erstellen und den idealen Zeitpunkt für eine OLT bestimmen. Die Indikation zu OLT ist gegeben, wenn entweder ein einzelnes Leitsymptom (z.B. therapierefraktärer Pruritus) vorliegt, oder eine Kombination krankheitsspezifischer Indikatoren wie Bilirubinanstieg, Muskelschwund, Aszites oder Komplikationen der portalen Hypertonie dies gebieten. Es sollte beachtet werden, dass die Vorlaufzeit für eine OLT mit Abklärung und Wartezeit für ein geeignetes Spenderorgan je nach Begleitumständen ohne weiteres ein bis zwei Jahre und betragen kann und daher eine frühzeitige Kontaktaufnahme mit dem Transplantationszentrum zu befürworten ist.

Primär biliäre Zirrhose (PBZ)

Diese chronisch destruktive Erkrankung der interlobulären Gallengänge, welche vor allem – aber nicht exklusiv – Frauen ab dem vierzigsten Lebensjahr betrifft, führt im Langzeitverlauf über viele Jahrzehnte zu einer Zirrhose mit portaler Hypertension mit den typischen assoziierten Komplikationen. Ursodeoxycholsäure kann in gewissen Fällen den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen, es existiert aber sonst keine etablierte Therapie und ein Fortschreiten der Erkrankung mit Tod infolge chronischen Leberversagens ist zu erwarten. Der Spontanverlauf der Erkrankung kann anhand des Mayo Risk Scores (Score berechnet aus Bilirubin, Albumin, INR, Vorhandensein von Ödemen, Gebrauch von Diuretika,

Alter) recht gut vorausgesagt werden. Dabei ist das Serum Bilirubin der am stärksten zu wertende Parameter, der sich invers zur Prognose entwickelt. Wie bei anderen Zirrhoseformen ist die Karzinomentstehung vor allem bei fortgeschrittener Zirrhose und bei Männern erhöht. Dies impliziert ein sorgfältiges Screening mit Ultraschall und gegebenenfalls MRI bei verdächtigen Läsionen.

Nach einer OLT liegt die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit in den meisten Zentren in der Größenordnung von 80% (in unserer Berner Kohorte gar 94%). Die Prognose nach korrekt indizierter OLT liegt deutlich über dem anhand des Mayo Risk Scores errechneten Spontanverlauf, wobei der Benefit einer OLT bereits nach drei Monaten evident wird und zwei Jahre nach OLT bereits eine Verdoppelung der Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zum Spontanverlauf zu erwarten ist.

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Diese cholestatische Erkrankung unbekannter Ursache ist durch eine progressive Zerstörung intra- und extrahepatischer Gallengänge gekennzeichnet. Typischerweise findet sich die Erkrankung bei jungen Männern, die in bis zu 75% gleichzeitig an einer entzündlichen Darmerkrankung leiden. Die korrekte Diagnosestellung – mittels MRCP, ERCP und Biopsien – ist vor allem im Frühstadium schwierig und anspruchsvoll. Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel, wird aber meist durch ein Fortschreiten der entzündlichen Komponente bis hin zur dekompensierten Zirrhose und zum Leberversagen bestimmt, sofern nicht früher bereits ein Cholangiokarzinom auftritt. Bei jeder plötzlichen Verschlechterung des sonst recht linearen Krankheitsverlaufes und neuauftretender biliärer Obstruktion oder Cholangiosepsis ist bis zum Beweis des Gegenteiles an diese Möglichkeit zu denken. Dabei gilt zu beachten, dass Cholangiokarzinome oft flächenhaft entlang der Gallengänge wachsen und auch mit bester Bildgebung nicht fassbar werden. Der misstrauische Kliniker, der diesen Zusammenhang kennt, ist einmal mehr der beste Anwalt des Patienten, wenn er darauf besteht, dass der Ursache der plötzlichen Veränderung, gegebenenfalls mit chirurgischen Mitteln, auf den Grund gegangen wird.

Chronische Hepatitis

Chronische Hepatitiden wie Virus Hepatitis B oder C oder die autoimmune Hepatitis können sich infolge des chronischen entzündlichen Zustandes zur etablierten Leberzirrhose und terminalem Leberversagen entwickeln.

Hepatitis B

Bei dieser viralen Erkrankung hängt der natürliche Verlauf vor allem davon ab, ob es dem Immunsystem

gelingt, mit oder ohne medikamentöse Hilfe, das Virus definitiv zu eliminieren und die Immunantwort gegen virusbefallene Leberzellen in Grenzen zu halten. Andernfalls droht bei massiver Immunantwort im Rahmen des Primärinfektes ein akutes Leberversagen, während es bei persistierender Entzündungsreaktion im Rahmen des chronischen Infektes zu einem zirrhotischen Umbau mit chronischem Leberversagen und erhöhtem Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms kommt. In den letzten Jahren sind verschiedene antivirale Substanzen entwickelt worden, die bei chronischer Virämie zwar mit Erfolg eingesetzt werden können, aber mit Resistenzproblemen behaftet sind und in der Regel das Fortschreiten einer bereits etablierten Zirrhose nicht verhindern können. Während früher die Langzeitergebnisse für OLT bei Hepatitis B schlecht waren und der Verlauf durch aggressive Rezidive gekennzeichnet war, gelingt es heute Immunglobulinen und Virostatika der Klasse der Nukleosidanaloga das klinisch relevante Rezidiv zu verhindern. Rezidivzirrrosen im Transplantat sind dann zu erwarten, wenn ein virologischer «Durchbruch» infolge Multiresistenz des Hepatitis B Virus auftritt.

Hepatitis C

Diese virale Hepatitis ist mittlerweile auch in der Schweiz zur häufigsten Indikation für eine OLT geworden. Man schätzt, dass etwa 1.25%–1.75% unserer Bevölkerung mit diesem Virus infiziert sind und dass mindestens 20% davon in den nächsten 20 Jahren eine signifikante Morbidität daraus entwickeln werden. Es gilt zur Abschätzung der Prognose folgende Fakten zu beachten: Gleichzeitiger Alkoholabusus scheint den Prozess hin zur Zirrhose zu beschleunigen. Patienten mit einer gut kompensierten und stabilen Zirrhose weisen eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von über 80% auf; sobald sich aber Komplikationen einstellen, liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 5 Jahre gesehen unter 50%. Hinzu kommt ein jährliches Risiko von 1–4%, auf dem Boden der Zirrhose ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln. Auch hier ist also ein Screening mittels Ultraschall und Tumormarker (AFP) angezeigt.

Obwohl nach einer OLT die Virämie persistiert und eine signifikante Rezidivgefahr besteht, liegt das 5-Jahresüberleben nach OLT in der Größenordnung von 80% nach 1 Jahr und 70% nach 5 Jahren [3]. Das Management der Rezidivkrankung, zu der speziell geeignete Immunsuppressiva, Interferone und Virostatika zur Verfügung stehen, stellt jedoch eine große Herausforderung dar und wird im Laufe der kommenden Jahre wohl noch weitere Optimierungen benötigen.

Autoimmune Hepatitis

Diese Erkrankung unbekannter Ursache befällt hauptsächlich das weibliche Geschlecht und führt

über eine chronische Entzündung der Leber zur Zirrhose mit terminalem Leberversagen. Es finden sich aber auch akute Erkrankungsverläufe, die als fulminantes Leberversagen imponieren. Bis zu 80% der Patientinnen erleben unter Steroidmedikation eine Remission mit ordentlicher Prognose. Dennoch kann ein Fortschreiten der Zirrhose zu den typischen Komplikationen der portalen Hypertonie und metabolischem Leberversagen führen. Bei Versagen der Steroidtherapie (d.h. bei einem Fortschreiten des Leberumbaus) stellt die OLT die einzige Therapieoption dar und ist mit einem exzellenten Überleben (5-Jahresüberleben > 90%) verbunden. Selten kann es, trotz genetischer Unterschiede zwischen Spenderorgan und Empfänger, zu einem Rezidiv der Grunderkrankung kommen.

Alkohol assoziierte Leberzirrhose

Dieses multifaktorielle Leiden stellt in der westlichen Welt den häufigsten Grund einer chronischen Hepatopathie dar, ist aber in weniger als 20% als Grund für eine OLT anzusehen. Abstinenz – mit oder ohne neue Leber – ist die einzige erfolgversprechende Therapie und zeigt selbst bei etablierter Zirrhose eine beeindruckende Verbesserung der Prognose. Falls trotz Abstinenz die Zirrhose fortschreitet und Komplikationen wie spontan bakterielle Peritonitis, komplexe Blutungsprobleme, Wasting disease oder Tumore auftreten, kann bei sozial stabilen Verhältnissen und Abstinenz eine OLT diskutiert werden. Wie bei anderen Zirrhosen kann die Child-Pugh Klassierung als Orientierungshilfe hinzugenommen werden. Typischerweise sollte bei einem dominanten Leitsymptom und/oder ab Child Stadium B die OLT Indikation geprüft werden. Bezüglich der Alkoholabstinenz wird in der Regel eine Karenzzeit von mindestens sechs Monaten verlangt. Noch wichtiger ist hingegen die Krankheitseinsicht, sowohl des Patienten als auch der Umgebung und nächsten Angehörigen. Selektionskriterien sind eine soziale Stabilität mit einem stabilen Umfeld, einem stabilen Wohnsitz und stabiler Partnerschaft. Hinweise für eine erfolgreiche langfristige Alkoholabstinenz sind zudem Verhaltensänderungen und ein verbessertes Selbstbewusstsein. Bei sorgfältiger Indikationsstellung und Beachtung der psychosozialen Parameter liegt die Rezidivrate nach OLT unter 10% und unterscheidet sich nicht von Nichtalkoholikern [4].

Metabolische Erkrankungen

Es gibt über 20 verschiedene metabolische Leiden, die mittels einer OLT geheilt oder gelindert werden können. Am häufigsten finden sich Hämochromatosen, alpha1-Antitrypsin Mangel, Morbus Wilson, Hyperoxalurie Typ 1 und Zystische Fibrose. Je nach Grundleiden besteht eine Leberzirrhose (z. B. bei

Hämochromatose oder Morbus Wilson) oder die Leberarchitektur bleibt morphologisch intakt (z.B. Hyperoxalurie, familiäre Amyloidpolyneuropathie). Ein Teil der metabolischen Leiden manifestiert sich bereits im frühen Kindesalter (z.B. Tyrosinämie), während andere metabolische Defekte im typischerweise jungen (z.B. Morbus Wilson) oder gar späten Erwachsenenalter (Hämochromatose) symptomatisch werden können. Die differenzierte Indikationsstellung ergibt sich aus der Pathophysiologie des entsprechenden Leidens und des zeitlichen Verlaufes der Symptome, die vom fulminanten Leberversagen bis zur Entwicklung eines Lebertumors reichen können.

Hereditäre Hämochromatose

Als Beispiel sei diese Erkrankung erwähnt, eine häufige autosomal vererbte Erkrankung mit einer geschätzten Krankheitsprävalenz von 1:200. Die chronische Eisenakkumulation über viele Jahre führt zu einer Leberzirrhose mit portaler Hypertension und der möglichen Entstehung eines hepatozellulären Karzinomes, einer Kardiomyopathie und eines Diabetes mellitus. Sofern die Erkrankung im Rahmen eines Familienscreenings nach Diagnose bei einem Indexpatienten erkannt und mittels Phlebotomien behandelt wird, liegt eine normale Lebenserwartung vor. Anderenfalls kommt es zur Zirrhose, die nur mit einer OLT behandelt werden kann. In Anbetracht der Häufigkeit der Erkrankung spielt diese auch in der heterozygoten Variante eine Rolle in der Amplifikation anderer Noxen, zum Beispiel gemeinsam mit Alkohol oder Hepatitis C Infektionen. Bei zeitgerechter Transplantation können auch bei dieser Erkrankung gute Langzeitergebnisse erzielt werden [7].

Lebertumore

Die wesentliche Limitierung für eine OLT bei einem aktiven Tumorleiden entsteht durch die Tatsache, dass nach einer Transplantation von fremdem Gewebe eine langfristige medikamentöse Immunsuppression nötig wird. Auch bei den relativ niedrigen Erhaltungsdosen, die nach einer OLT zur Immunmodulation nötig sind, wird dadurch die Tumorabwehr auf eine ungünstige Weise beeinträchtigt. Okkulte extrahepatische Tumore, via Blutbahn oder Lymphsystem propagiert, können unter diesen Bedingungen ein explosionsartiges Wachstum aufweisen und die Lebensspanne des Patienten dramatisch verkürzen. Dadurch limitiert sich die Indikation für eine OLT auf Tumorarten und Krankheitsstadien, bei denen weder eine lymphatische noch eine hämatogene Aussaat zu erwarten ist. Für Metastasen (z.B. kolorektaler Tumore) trifft diese Voraussetzung nicht zu. Auch gewisse primäre Lebertumore wie das Cholangiokarzinom neigen bereits in einem sehr frühen Stadium zu extrahepatischer Aussaat. Der häufigste primäre Lebertumor, das hepatozelluläre Karzinom

(HCC) weist hingegen eine recht gut fassbare stadien- und differenzierungsabhängige Propagationstendenz auf. Aus diesem Grunde kann ein HCC im Frühstadium, bei dem keine Zeichen einer Gefäßinfiltration vorliegt, mittels einer OLT mit guter Prognose behandelt werden.

Das hepatozelluläre Karzinom

Dieses stellt weltweit einen der häufigsten malignen Tumoren dar. Die Inzidenz hat in den letzten 60 Jahren um das Zehnfache zugenommen mit einer altersspezifischen Verschiebung hin zu jüngeren Patienten. In Südostasien ist die Neuerkrankungsrate 100–150 pro 100 000 Einwohner und entspricht damit 20–30% aller Malignome. Auch in westlichen Ländern findet sich eine zunehmende Inzidenz [2]. Prognostische Bedeutung haben Größe, Anzahl und Lokalisation der Tumoren. Außerhalb eng definierter Kriterien droht ein rasches HCC-Rezidiv. Allgemein akzeptiert werden für die Indikationsstellung zu OLT die Milano-Kriterien: ein solitärer Tumor < 5 cm Größe oder maximal 3 Knoten < 3 cm, sowie Ausschluss extrahepatischer Manifestation und Gefäßinvasion [5]. Die OLT bietet zudem den Vorteil der Kuration der Zirrhose und erreicht damit bessere Überlebensraten (relevant bei HCC in Zirrhose Child B oder Child C). Unter Anwendung der genannten Kriterien kann ein deutlicher Überlebensvorteil für die OLT gegenüber der Resektion festgestellt werden, sofern die Wartezeit 6–10 Monate nicht übersteigt [6].

Fulminantes Leberversagen

Unter diese Gruppe fallen verschiedene Erkrankungen und Präsentationsmuster (hyperakut bis subakut), denen gemeinsam ist, dass keine vorbestehende strukturelle Lebererkrankung besteht. Es existieren verschiedene Definitionen, die historisch bedingt sind und unterschiedlichen Patientenkollektiven entstammen. In einzelnen Ländern (z.B. Großbritannien) finden sich als häufigste Ursache Acetaminophen-Toxizität, während in Mitteleuropa virale (inklusive virusähnliche) Erkrankungen als Ursache dominieren. Andere medikamentös bedingte Formen können durch Antidepressiva, Antibiotika, Anästhetika und antikonvulsive Substanzen verursacht sein. Das akute metabolische und Syntheseveragen der Leber führt zu einer Enzephalopathie und einem rasch ansteigenden Hirndruck (erhöhtes Ammoniak, zerebrale Ischämie, Hyponatriämie). Patienten mit Grad III und IV Koma sind stark hirndruckgefährdet. Im Rahmen des Leberversagens kommt es ferner zu einem Nierenversagen, einem respiratorischen Versagen, Stressulzera und einer erheblichen Infektgefährdung. Prognostische Scores haben sich für die Identifikation von Patienten, die eine OLT benötigen, in der Praxis sehr bewährt. Je nach Transplantationsorganisationen werden unterschiedliche Kriterien

angewandt. International haben sich die King's College Kriterien, bestehend aus Prothrombinzeit, Enzephalopathie, Blut pH und Kreatinin, weitgehend etabliert. Zentren, die mit dem Etablissement Français des Greffe zusammenarbeiten (alle Zentren der Schweiz via Swisstransplant), benützen die Clichy Kriterien, die ursprünglich für die akute Hepatitis B entwickelt wurden. Dieses Prognosesystem basiert auf der Faktor-V Aktivität im Serum, einem Gerinnungsfaktor, der ausschließlich in der Leber produziert wird, eine kurze Halbwertszeit hat und Vitamin-K unabhängig ist.

Die Abklärungen für eine Super-Urgent Transplantation bei akutem Leberversagen beschränken sich auf die Diagnostik und Differentialdiagnostik des Grundleidens (eventuell mit Hilfe einer transjugulären Leberbiopsie), einem Ultraschall der Leber (Größe, Parenchymstruktur, offene Lebervenen und Pfortader). Differentialdiagnostisch ist bei jedem akuten Leberversagen eine akut dekompensierte chronische Lebererkrankung auszuschließen (M. Wilson, Autoimmunhepatitis) und eine vaskuläre Ursache (Hitzechock, Budd-Chiari) in Betracht zu ziehen. Die allgemeine Operabilität und der psychosoziale Hintergrund sind vom multidisziplinären Team innert weniger als zwölf Stunden zu beurteilen.

Entscheidend für die erfolgreiche Therapie eines fulminanten Leberversagens ist die zeitgerechte Aufnahme auf eine Warteliste. Dieser Entscheidungsprozess bedingt die Erfahrung eines multidisziplinären Teams, was für eine frühzeitige Kontaktaufnahme mit dem Transplantationsteam spricht. Bis zum Entscheid, dass eine Transplantation durchgeführt werden muss, bleibt die Verlaufsbeurteilung der Gerinnung (INR, Faktor V) das wesentlichste Kriterium. Die Gerinnung darf bis zu diesem Entscheid nicht exogen (Ausnahme Vitamin K) beeinflusst werden. Ist der Entscheid für oder wider eine Transplantation gefallen, erfolgt die Korrektur der Gerinnung entsprechend dem therapeutischen Bedarf (z.B. zur Platzierung einer Hirndruckmessung).

Abklärung für eine OLT

Es hat sich bewährt, eine strukturierte Abklärung für eine elektive Lebertransplantation vorzunehmen. Diese erfolgt typischerweise in drei Phasen. Im Falle einer Leberlebenspende wird der hier dargestellte Algorithmus noch um die analoge Abklärung des potentiellen Leberspenders erweitert.

1. Phase – Beurteilung von:

- Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen
- Lebererkrankung und extrahepatischen Manifestationen
- Prognose
- Prüfen alternativer konservativer und chirurgischer Therapien

In diese Phase fallen Routineuntersuchungen (Labor, Ultraschall, EKG, Thoraxröntgen).

Sofern aufgrund dieser Beurteilung eine OLT als optimale Therapie erkannt wird und der Patient mit dieser Therapie einverstanden ist, wird die nächste Abklärungsphase eingeleitet.

2. Phase – Beurteilung von:

- Problemen, die im Zusammenhang mit einer Transplantation auftreten könnten
- Risiken einer Transplantation
- Notwendigkeit spezieller Maßnahmen

In diese Phase fallen alle erweiterten organspezifischen Abklärungen (z.B. Kreatininclearance, falls indiziert Stressechographie, Endoskopien etc.) und Gespräche mit den einzelnen Mitgliedern des multidisziplinären Teams (Hepatology, Chirurgie, Anästhesie, Ernährungsberatung, Sozialarbeiter, Nephrologie, Pflege etc.).

3. Phase – Festlegen von:

- Logistischen Aspekten der Transplantation
- Sicherstellen einer umfassenden Aufklärung
- Verhalten auf der Warteliste

Prognose nach OLT: Abhängigkeit von der differenzierten Organallokation

Die Prognose nach Lebertransplantation hängt ab vom Grundleiden, dem Wiederauftreten der ursprünglichen Erkrankung (z.B. Hepatitis C, Rezidiv, Malignom) (Tab. 3). Weitere beeinflussende Faktoren sind die vorhandenen Ko-Morbiditäten, die Compliance und perioperative Faktoren, inklusive die Expertise des behandelnden Teams. Die wesentlichen perioperativen Parameter sind: Qualität des Spenderorganes, Voroperationen im Oberbauch (z.B. Cholezystektomie senkt statistisch die Überlebenschance um 5%) und intraoperativer Blutverlust. Wegen des akzentuierten Mangels an Spenderorganen werden vermehrt sogenannte «marginale» Spenderorgane für eine OLT eingesetzt. Dieses Konzept beruht auf der großen Regenerationsfähigkeit einer nicht-zirrhotisch veränderten Leber, die es erlaubt, dass auch Steatosen, Fibrosen, hypoxisch oder infektiös (z.B. Meningitis) geschädigte Spenderlebern mit Er-

Tabelle 3 Überlebenswahrscheinlichkeit nach OLT (Quelle: European Liver Transplantation Registry)

	5-Jahres-überleben	10-Jahres-überleben
Zirrhose	72%	62%
Malignome	52%	40%
Akutes Leberversagen	60%	55%

folg verpflanzt werden können. Voraussetzung ist aber unter allen Umständen eine adäquate unmittelbare Funktion des Transplantorganes perioperativ. Bei fehlenden Reserven des Empfängers, sind die diesbezüglichen Ansprüche viel höher als bei Patienten, die noch über metabolische Reserven verfügen. Als krasses Beispiel an beiden Enden des Empfängerspektrums steht auf der einen Seite ein Patient mit einem kleinen HCC in einer Child A Zirrhose, auf der anderen Seite ein Patient mit subakutem Leberversagen, Hirndruck und akuter Niereninsuffizienz. Während bei ersterem eine Dysfunktion wegen mäßiger Steatose des Transplantates nach Transplantation toleriert wird, würde dies beim zweiten einen fatalen Prozess einleiten. Dieses Exempel soll die eminente Rolle der differenzierten Allokation eines Spenderorganes unterstreichen und erklärt die Skepsis der Transplantationszentren gegenüber einer zentralisierten, vom Bund gesteuerten Organallokation, wie sie im Zusammenhang mit dem neuen Transplantationsgesetz postuliert wird. Das Schlagwort der patientenbezogenen Organallokation wird in diesem Kontext leider oft missverstanden, ist doch auch die jetzige, von den Zentren in Kenntnis der Patientendetails vorgenommene Allokationspraxis patientenfreundlich und sehr patientenbezogen.

Was ist für den Hausarzt wichtig

Probleme vor OLT

Operative Eingriffe

Bei potentiellen Transplantationskandidaten sollten präoperativ chirurgische abdominale Eingriffe nur in dringenden Situationen durchgeführt werden. Vor allem Operationen im Oberbauch inklusive Cholezystektomie erschweren die spätere OLT aufgrund der erhöhten Blutungsneigung und Verwachsungen bedeutend. Medikamente, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen wie nicht-steroidale Antirheumatika sollten mit größter Zurückhaltung verschrieben werden.

Probleme nach OLT

Rezidive nach OLT

Rezidive kommen bei den vier häufigsten Indikationen für eine OLT vor: Hepatitis C, hepatozelluläres Karzinom, autoimmune Hepatitis (PBZ, PSC) und äthylische Leberzirrhose. Das Rezidiv bei der Hepatitis C tritt histologisch bei allen Patienten auf. Die Progression zur Zirrhose ist abhängig vom Alter des Patienten, der Qualität des Transplantates und der Immunsuppression. Eine Retransplantation bei einer klinisch rezidivierenden Hepatitis C erlaubt ein Drei-Jahresüberleben von über 60%. Die Rezidivrate eines hepatozellulären Karzinoms hängt vom Ausmaß des Tumorbefalls bei der Transplantation ab, so dass die Anwendung strenger Selektionskriterien das Gesamtüberleben verbessert.

Postoperative Arbeitsfähigkeit

Postoperativ steigt nach der Erholung die selbst eingeschätzte Lebensqualität signifikant an. In der Berner Serie sind siebzig Prozent der Patienten ohne jegliche soziale Unterstützung vollständig reintegriert, bei 20% besteht eine Teilinvalidität und 10% leben im Ruhestand.

Neoplasien

Im Langzeitverlauf nach einer OLT muss an das Auftreten maligner Neoplasien gedacht werden. Multiple Faktoren spielen eine Rolle bei der Entstehung dieser Neoplasien. Aufgrund der verminderten Immunität ist die Elimination von karzinogen-induzierten malignen Zellen beeinträchtigt. Am häufigsten treten Tumore der Haut und Lippen mit einer bis zwanzigfach erhöhten Inzidenz auf. Die klinische Untersuchung richtet sich dabei sowohl auf das Spinaliom und Basaliom wie auch auf das maligne Melanom. Die chronische Antigenstimulation durch das Transplantat und rezidivierende Infektionen können ferner zu einer posttransplantären lymphoproliferativen Erkrankung führen. Die Aktivierung von onkogenen Viren spielt eine Rolle bei Non-Hodgkin Lymphomen (EBV), Karzinomen der Vulva (Papillomaviren), dem hepatozellulären Karzinom (Hepatitis B und C) und dem Kaposi Sarkom (Humanes Herpes Virus Typ 8). Aufgrund der assoziierten chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist bei Patienten mit PSC ein engmaschiges Screening wegen des massiv gesteigerten Risikos für ein Kolonkarzinom indiziert.

Familienplanung

Bei stabiler Leberfunktion ist ab dem ersten postoperativen Jahr eine Schwangerschaft gut möglich, sollte aber in geplantem und kontrolliertem Rahmen stattfinden, damit allfällige Anpassungen an die Medikation bei Zeiten vorgenommen werden können.

Impfungen

Postoperativ sollten Impfungen mit lebenden attenuierten Impfstoffen, wie orale Poliomyelitis, BCG, Masern, Mumps, Röteln und Gelbfieber nicht durchgeführt werden. Zugelassen sind Impfungen für Pneumokokken, Hepatitis B und Diphtherie/Tetanus Booster. Indizierte Impfungen sollten wenn möglich präoperativ durchgeführt werden. Die Grippeimpfung kann durchgeführt werden.

Toleranz

Als Spezialität nach OLT kann im Langzeitverlauf eine gewisse oder vollständige immunologische Toleranz entstehen, die den Einsatz von Immunsuppressiva überflüssig macht. Die Ursachen dieser verminderten Abstoßungslage, welche zu einer Reduktion oder einem vollständigen Absetzen der immunsuppressiven Medikamente führen kann, sind

nicht vollständig geklärt. Eine Besiedelung des Transplantats mit empfängereigenen Gefäßzellen und toleranzinduzierenden Zellen des Immunsystems, sowie eine lebereigene Kontrolle des Complementsystems wurden experimentell nachgewiesen und spielen möglicherweise für dieses Phänomen eine Rolle.

Neue Trends: Splits und Lebendspende

Aufgrund der Zunahme relevanter Hepatopathien und der guten Resultate nimmt die Zahl von Patienten, die auf ein Organ warten, tendenziell stetig zu. Zeitgleich stagnierte die Anzahl der für eine Transplantation zur Verfügung stehenden Organe. Im Jahr 2003 warteten in der Schweiz 219 Patienten auf eine neue Leber, während weniger als hundert operiert werden konnten. Bereits heutzutage werden aus diesem Grunde zunehmend «marginale» Spenderlebern transplantiert. Diese Organe haben eine mikro- oder makroskopische Steatose, veränderte Leberfunktionsparameter oder stammen von Spendern mit prolongierter Hypotonie, Sepsis, kardiovaskulären Vorerkrankungen oder einem gewissen Alkoholabusus. Die Transplantation solcher Organe ist heikel und bedingt spezielle Kenntnisse und Vorsichtsmaßnahmen. Am wichtigsten ist jedoch die fachgerechte Allokation.

Die Splitlebertransplantation

Die Splitlebertransplantation ist ein Verfahren, bei dem die Spenderleber eines Verstorbenen operativ in zwei Teile getrennt wird und zwei verschiedenen Empfängern zugute kommt. Leider ist die Lebermasse der beiden Hälften ungleich groß, sodass die rechte Hälfte wohl für einen leichten Erwachsenen ausreicht, die linken Abschnitte aber nur genügend Lebermasse für ein zu transplantierendes Kind bieten. Immerhin kann dank diesem Verfahren die Sterblichkeit auf der Warteliste für eine Kinderlebertransplantation verringert werden.

In einer Weiterentwicklung der Splittechnik wurde, ursprünglich von Japan ausgehend und dann weltweit, die *Leberlebendspende* entwickelt. Das Konzept besteht darin, dass eine *in situ* belassene gesunde linke Leberhälfte bei einem gesunden Spender ausreicht, um als Basis für eine adäquate Leberfunktion und spätere Regeneration für den sorgfältig selektierten freiwilligen Spender zu dienen. Die rechte Leberhälfte wird samt den dazugehörigen Gefäßen und Gallengängen entnommen und kann innerhalb eines gewissen Gewichtsverhältnisses einem Empfänger implantiert werden. Als Rückschlag dieser Technik ist eine Morbidität bis 50% und eine Mortalität von 0.5%–1% beim Spender zu bezeichnen [1]. Die Resultate bei den Empfängern sind vergleichbar mit einer OLT nach Leichenspenden.

Sowohl bei der Splittransplantation als auch der Lebendspende ist die Frage der benötigten Restlebermenge von zentraler Bedeutung. Beim Spender kann eine Resektion mit einer maximalen Restleber von bis 35% gut toleriert werden, wohingegen beim Empfänger aufgrund der Ischämie und anderer Faktoren ein Transplantat derselben Größe als kritisch eingestuft werden muss. Auf das Körpergewicht bezogen muss der Empfänger ein Transplantat erhalten, welches, eine gute Qualität vorausgesetzt, mindestens 0.8% seines Körpergewichts entspricht. Bereits bei einem Wert unter 1% nimmt das Transplantatüberleben ab. Im Fokus der wissenschaftlichen Forschung ist die Unterstützung und Verbesserung der funktionellen Leberzellmasse zum Beispiel mittels adulten Stammzellen. Die Transplantation einer linken Splitleber beim Erwachsenen könnte somit ermöglicht werden. Bei Leichenspendern könnte ein Organ zwei erwachsenen Patienten zugute kommen, bei Lebendspendern könnte die unkompliziertere und weniger riskante Spende der linken Segmente durchgeführt werden.

Während sich die Lebendspende weltweit immer mehr durchsetzt und in großer Zahl in unseren Nachbarländern vorgenommen wird, ist die Bezahlung in der Schweiz bisher nicht geregelt. Dies hat zu einem Moratorium geführt und der Entscheid über das weitere Vorgehen liegt aktuell in politischer Hand. Um dem Organmangel entgegen zu wirken ist es wünschenswert, dass dieses Verfahren, welches eine Erweiterung des jetzigen Spektrums der drei in der Schweiz tätigen Zentren darstellt, in Zukunft angeboten wird.

Referenzen

1. Broering DC, Wilms C, Bok P, Fischer L, Mueller L, Hillert C, Lenk C, Kim JS, Sterneck M, Schulz KH, Krupski G, Nierhaus A, Ameis D, Burdelski M, Rogiers X. Evolution of donor morbidity in living related liver transplantation: a single-center analysis of 165 cases. *Ann Surg* 2004; 240 (6): 1013–24; discussions 1024–6.
2. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340 (10): 745–50.
3. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, Maertens G, Williams R. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334 (13): 815–20.
4. Lucey MR, Merion RM, Henley KS, Campbell DA, Jr., Turcotte JG, Nostrant TT, Blow FC, Beresford TP. Selection for and outcome of liver transplantation in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1992; 102 (5): 1736–41.
5. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Genari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334 (11): 693–9.
6. Sarasin FP, Giostra E, Mentha G, Hadengue A. Partial hepatectomy or orthotopic liver transplantation for the treat-

- ment of resectable hepatocellular carcinoma? A cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 1998; 28 (2): 436–42.
7. Stuart KA, Fletcher LM, Clouston AD, et al. Increased hepatic iron and cirrhosis: no evidence for an adverse effect on patient outcome following liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32.

Summary: Practical aspects and current perspectives of liver transplantation for the general practitioner

Orthotopic liver transplantation (OLT) has become the method of choice for many forms of endstage liver disease and is generally associated with a good

long-term outcome. Morbidity and mortality for this routine procedure have become acceptable provided the procedure is carried out with a correct and timely indication. It is important for the general practitioner to recognize the various early clinical signs of liver failure and portal hypertension in due course in order to reach a comprehensive planning of all necessary medical steps ahead. The most frequent indications for OLT such as chronic hepatitis C related cirrhosis, cholestatic forms of liver disease, limited liver tumours and metabolic disorders (haemochromatosis) are discussed in detail and major practical problems that a general practitioner might encounter in the follow-up of patients with OLT are highlighted in this review.

*Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Daniel Candinas, FRCS, Direktor der Klinik für Viszerale und Transplantationschirurgie
Freiburgstraße, Inselspital Bern, CH-3010 Bern
E-mail: daniel.candinas@insel.ch*