

Lebertransplantation 2006: Was sollte der niedergelassene Arzt wissen?



Christian A. Seiler^a, Jean-François Dufour^b, Jürg Reichen^b, Daniel Candinas^a

Insspital Bern

^a Klinik und Poliklinik für Viszerale und Transplantationschirurgie, ^b Klinische Pharmakologie

Quintessenz

- Jeder Patient mit einer chronischen Lebererkrankung ist ein potentieller Lebertransplantationsempfänger.
- Die Evaluation einer Lebertransplantation sollte spätestens im Stadium B der Child-Pugh-Klassifikation (7–9 Punkte) erfolgen, Patienten mit einem beschränkten, hepatozellulären Karzinom oder anderen dominanten Leitsymptomen (quality of life indication), zum Beispiel mit Pruritus, sollten schon im Stadium A evaluiert werden. Im Stadium C (10–15 Punkte) steigen die operativen Risiken bzw. die Morbidität und Mortalität exponentiell an.
- Absolute Kontraindikationen für eine Lebertransplantation sind neben einer Non-Compliance und einer nicht beherrschten Alkoholerkrankung eine generalisierte, bakterielle oder fungale Sepsis, ein disseminiertes Tumorleiden oder ein Multiorganversagen. Eine individuelle Beurteilung der Spenderdaten sowie der Gesamtumstände ist unumgänglich.
- Die Abklärung für eine Lebertransplantation verläuft typischerweise in drei Phasen (Basisbeurteilung, spezifische Beurteilung, definitive Planung), die anlässlich von verschiedenen Kurzhospitalisationen durchgeführt werden. Diese intermittierenden Abklärungsphasen geben dem Empfänger genügend Zeit, sich mit der Transplantation eingehend zu befassen, sich vorzubereiten und seine Motivation für diese Therapie zu festigen.
- Operative Eingriffe (z.B. Cholezystektomie) und gewisse medikamentöse Therapien sollten bei einem Leberpatienten generell und insbesondere vor einer Lebertransplantation mit grosser Zurückhaltung initiiert werden (Niereninsuffizienz).
- Die postoperative Lebensqualität steigt signifikant. Die postoperative Arbeitsfähigkeit der lebertransplantierten Patienten liegt bei bis zu 70%, was auch die Staatskasse erheblich entlastet. In der Regel ist ein normales Leben nach einer Lebertransplantation inklusive Schwangerschaft usw. möglich.
- Aufgrund der verminderten Immunität (Immunsuppression) ist eine erhöhte Inzidenz von (Haut-)Tumoren oder lymphoproliferativen Erkrankungen zu erwarten.
- Das grösste Handicap bei der Therapie von Patienten mit einer terminalen Lebererkrankung ist nicht die Lebertransplantation als solche, sondern der in der Schweiz unvergleichlich hohe Spenderorganmangel.

Summary

Liver transplantation 2006: what does the practitioner need to know?

- *Every patient with chronic liver disease may eventually become a candidate for liver transplantation.*
- *Evaluation for liver transplantation should be considered for patients in Child class B (7–9 points). Patients with hepatocellular carcinoma which is limited in size, patients with severe symptoms related to their liver disease,*

Einleitung

Vor 22 Jahren wurde in Bern die erste orthotope Lebertransplantation (OLT) in der Schweiz durchgeführt, was damals von den einen als Pionierleistung beurteilt und von anderen als experimentelle Chirurgie verteufelt wurde. Heute ist die Lebertransplantation nicht nur ein Standard in der Therapie von terminalen Lebererkrankungen, sondern sie ist zur absoluten Routine geworden. So werden allein in Europa über 5000 Lebertransplantationen pro Jahr mit grossem Erfolg für verschiedenste Indikationen durchgeführt. In der Schweiz sind es jährlich knapp 100, wobei der eigentliche Bedarf an OLT aber deutlich höher liegt. Man schätzt den Bedarf in der westlichen Welt auf bis zu 50 Lebertransplantationen pro Million Einwohner. Ziel dieser Arbeit soll es sein aufzuzeigen, welche Indikationen zu welchem Zeitpunkt für eine Lebertransplantation sprechen sowie ferner auf die wesentlichen Besonderheiten und die in der Regel sehr einfache, durch Hausärzte durchzuführende Nachbetreuung von lebertransplantierten Patienten hinzuweisen.

Wann sollte an eine Lebertransplantation gedacht werden?

Chronische Lebererkrankungen gehen mit einem progressiven Verlust der Lebensqualität (Müdigkeit, Leistungsknick), begleitet von störenden Kardinalsymptomen wie rezidivierenden Gastrointestinalblutungen, unbehandelbarem Aszites, Muskelschwund, quälendem Pruritus, spontaner bakterieller Peritonitis, progredienter Enzephalopathie und Osteoporose einher. Gleichzeitig nimmt die Inzidenz der Malignome (hepatozelluläres Karzinom) progredient zu. Im Gegensatz zu relativ gut messbaren Parametern wie bei Herz- oder Nierenkrankheiten muss bei den Leberkrankheiten eine einfache Quantifizierung der Leberfunktion in Kombination mit Gruppen von klinischen Leitsymptomen zu Hilfe genommen werden (Tab. 1 ↻). Mit einigen Einschränkungen hat sich als Einschätzungshilfe zur Prognoseeinschätzung chronischer Leberversagen die Child-Pugh-Klassifikation (Tab. 2 ↻) bewährt.

such as pruritus (quality of life indication), should be evaluated earlier (Child A). When the patients have reached Child C (11–15 points) the risks of transplantation (morbidity and mortality) increase exponentially.

- There are few contraindications to a liver transplantation. Obvious ones are non-compliance and continuing alcohol intake. Other contraindications are bacterial or fungal sepsis, disseminated tumour and multiorgan failure. Evaluation of the whole situation as well as of the donor is always necessary.
- Evaluation for liver transplantation comprises three levels: basal evaluation, specific evaluation and planning, which can be performed during a short hospital stay. These different phases give the donor enough time to familiarise himself with the forthcoming transplantation, prepare himself/herself and demonstrate his/her interest in the therapy.
- In potential recipients of a liver transplant caution should be exercised in not performing undue surgery, such as cholecystectomy, and not prescribing certain drugs which could result in severe complications (renal insufficiency).
- Quality of life improves significantly after transplantation. Some 70% of the patients can return to a full time job which eases the burden of the social state. After transplantation a completely normal life, including pregnancy, is possible in the majority of cases.
- Due to the immunosuppression these patients should be monitored for skin tumours, and they are at risk of developing lymphoproliferative disorders.
- The greatest limitation on liver transplantation in Switzerland is not access to centres offering excellent liver transplantation programmes, but the lack of donors and scarcity of livers.

Patienten der Gruppe A (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 der Lebensqualität (quality of life indication), zum Beispiel Pruritus, beeinträchtigt ist. Bei der Gruppe B (7–9 Punkte) ist die Indikation zur OLT zu besprechen. In Gruppe C (10–15 Punkte) steigen mit fortschreitender Leberdekompensation die operativen Risiken exponentiell an, und es wird zunehmend schwierig,

Tabelle 1. Gruppen klinischer Leitsymptome für Lebererkrankungen.

Überleben	1 Jahr	2 Jahre
Therapierefraktärer Aszites	35%	25%
Spontane bakterielle Peritonitis	35%	20%
Albumin 27–32 G/L	40%	25%
Albumin <27 G/L	15%	<10%
Child-Pugh-Klassifikation >10	50%	

Tabelle 2. Child-Pugh-Klassifikation.

Aszites	Keiner	Wenig Diuretika	Therapie-refraktär
Enzephalopathie	Keine	Grad 1/2	Grad 3/4
Bilirubin (µmol/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

ein geeignetes Transplantat zu finden. Für die Organallokation findet sowohl international als auch in der Schweiz zunehmend der sogenannte MELD-Score (Mayo Model for Endstage Liver Disease) Verwendung, der es erlaubt, mit validierter Exaktheit die (Drei-Monats)Mortalität zu prognostizieren. Er basiert auf drei (objektiven) Laborwerten (Bilirubin, Kreatinin, INR) sowie einem entsprechenden Punktesystem. Je schlechter der Allgemeinzustand des Patienten ist, um so wichtiger ist die unmittelbar während der perioperativen Phase einsetzende Funktion des Transplantats (gutes Spenderorgan). Da wie bei allen Transplantationen der Zeitpunkt der möglichen Transplantation definiert ist durch das Spenderaufkommen respektive die Anzahl der für einen definierten Empfänger geeigneten Spenderorgane, kann die Wartezeit deutlich länger ausfallen, als gemeinhin vermutet (Monate bis Jahre) und damit mitunter länger dauern, als der gegebene Patient warten kann (Tod auf Warteliste). Dies ist ein zusätzliches Argument, um die Diskussion in bezug auf eine mögliche Lebertransplantation frühzeitig zu beginnen, um so den optimalen Zeitpunkt für diesen Eingriff nicht zu verpassen.

Indikationen und Kontraindikationen

Nach weit über 100 000 durchgeführten OLTs und 40 Jahren Erfahrung sind die Indikationen für eine Lebertransplantation grundsätzlich alle chronischen und akuten Hepatopathien, die keine relevanten Kontraindikationen bzw. ein extrem ungünstiges Risikoprofil zeigen. Auch die bis anhin chirurgisch-technisch bedingten, relativen Kontraindikationen wie eine Pfortaderthrombose oder ein Verschluss der Vena cava können heutzutage in der Regel gemeistert werden. Absolute Kontraindikationen sind neben der Non-Compliance und der nicht beherrschten Alkoholerkrankung die generalisierte, bakterielle oder fungale Sepsis, ein disseminiertes Tumorleiden oder ein Multiorganversagen. Das chronologische Alter – sowohl vom Spender als auch vom Empfänger – ist ersetzt worden durch das biologische Alter, wobei hier die Evaluation der individuellen Lebenserwartung und die Gesamtumstände eines Patienten beurteilt werden.

Cholestatische Erkrankungen

Bei den cholestatischen Erkrankungen kann aufgrund des bekannten Spontanverlaufs der zwei Hauptvertreter (primäre biliäre Zirrhose [PBZ] und primäre sklerosierende Cholangitis [PSC]) mit spezifischen Scores (major risk score) basierend auf klinischen und laborchemischen Parametern die Prognose respektive die Todeswahrscheinlichkeit evaluiert und so der ideale

Zeitpunkt für eine OLT bestimmt werden. Die Indikation zur OLT ergibt sich bei dieser Krankheitsgruppe entweder aufgrund eines einzelnen Leitsymptoms (z.B. therapieresistenter Pruritus) oder aus einer Kombination krankheitsspezifischer Indikatoren wie Bilirubinanstieg, Muskelschwund, Aszites oder Komplikationen der portalen Hypertonie. Da die Wartezeit (bedingt durch den Spendermangel) für eine Organtransplantation ein bis zwei Jahre betragen kann, ist eine frühzeitige Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum wünschenswert und bei dieser Krankheitsgruppe auch gut planbar. Wie bei anderen Zirrhoseformen ist auch bei der PBZ bzw. bei der PSC die Karzinomentstehung, vor allem bei fortgeschrittener Zirrhose (Relation zur Zeit seit Bestehen der Zirrhose), relevant. Deshalb ist ebenfalls ein sorgfältiges Screening mit Ultraschall, gegebenenfalls ein MRI indiziert. Bei der PSC – oft im Zusammenhang mit entzündlichen Darmerkrankungen – ist die Diagnosestellung im Frühstadium oft schwierig und anspruchsvoll und geschieht mittels MRCP und ERCP bzw. mittels Biopsien. Im weiteren Verlauf und mit einer Zunahme der entzündlichen Veränderungen der intra- und extrahepatischen Gallenwege wird es noch schwieriger, die entzündliche Striktur von der malignen Striktur zu unterscheiden. Der beste Karzinomschutz bleibt die zeitgerechte Transplantation. Nach einer OLT liegt die Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in den meisten Zentren bei etwa 80% (in unserer Berner Kohorte gar bei 94%).

Chronische Hepatitis

Hepatitis B

Der natürliche Verlauf der Hepatitis B hängt 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. Bei massiver Immunantwort im Rahmen des Primärinfektes kann es bis zum akuten Leberversagen kommen, während es bei einer persistierenden Entzündungsreaktion im Rahmen des chronischen Infektes zu einem zirrhotischen Umbau mit chronischem Leberversagen und erhöhtem Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms kommen kann. In den letzten Jahren sind verschiedene antivirale Substanzen entwickelt worden (Lamivudine, Adefovir, Entecavir, Tenofovir), die bei chronischer Virämie zwar mit Erfolg eingesetzt werden können, die aber doch mit Resistenzproblemen behaftet sind und in der Regel das Fortschreiten einer bereits etablierten Zirrhose leider nicht zu verhindern vermögen. Diese Medikamente ermöglichen es aber, die Virämie präoperativ zu negativieren und somit das Risiko eines Rückfalls nach der Lebertransplantation zu

senken. Zusätzlich können die Rezidive nach der OLT auch durch Immunglobuline und Virostatika reduziert werden.

Hepatitis C

Die Hepatitis C ist mittlerweile eine der häufigsten Indikationen für eine OLT. Ungefähr 1–2% unserer Bevölkerung ist mit diesem Virus infiziert, und davon werden mindestens 20% in den nächsten 20 Jahren eine signifikante Morbidität entwickeln. Prognostisch wichtig ist, dass ein gleichzeitiger Alkoholabusus den Prozess hin zur Zirrhose bei Hepatitis C zu beschleunigen scheint. Während Patienten mit einer stabilen Hepatitis-C-Zirrhose eine Zehn-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von über 80% aufweisen, sinkt diese nach fünf Jahren auf unter 50%, sobald sich Komplikationen einstellen. Hinzu kommt die HCC-Inzidenz von 1–4% pro Jahr. Auch hier ist also ein Screening mittels Ultraschall und Tumormarker (AFP) indiziert. Wegen der möglichen Rezidiverkrankung nach der Lebertransplantation liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate nach einer OLT nach einem Jahr bei etwa 80% und nach fünf Jahren bei etwa 70% [1].

Autoimmune Hepatitis

Bis zu 80% der Patienten erleben unter Steroidmedikation eine Remission dieser Erkrankung unbekannter Ursache und damit eine ordentliche Prognose. Bei Versagen der Steroidtherapie und Fortschreiten der Zirrhose mit den typischen Komplikationen der portalen Hypertonie und des metabolischen Leberversagens stellt die OLT die einzige Therapieoption dar und zeigt ein exzellentes Fünf-Jahres-Überleben von über 90%.

Alkoholassoziierte Leberzirrhose

Die Noxe Alkohol ist der häufigste Grund für eine chronische Hepatopathie, die bei Abstinenz auch bei schon etablierter Zirrhose oft eine beeindruckende Verbesserung des Verlaufs zeigt. Falls trotz Abstinenz und stabilem psychosozialen Hintergrund die zirrroseassoziierten Komplikationen wie bakterielle Peritonitis, Ösophagusvarizenblutungen, Muskelwasting und/oder Tumoren (HCC) auftreten, kann eine OLT ab dem Child-Pugh-Stadium B diskutiert werden. Wichtig für eine positive Evaluation ist die Krankheitseinsicht, sowohl des Patienten als auch seiner Umgebung und seiner nächsten Angehörigen, soziale Stabilität in einem gesicherten Umfeld mit festem Wohnsitz und intakter Partnerschaft. Die Langzeitprognosen nach einer OLT sind sehr gut. Die Alkoholismusrezidive nach einer OLT sind gleich wie bei Nichtalkoholikern, einzig die Inzidenz für HNO- und Ösophaguskarzinome ist im Langzeitverlauf leicht erhöht [2, 3].

Metabolische Erkrankungen

Die häufigsten metabolischen Leiden sind Hämochromatosen, Alpha-1-Antitrypsinmangel, Morbus Wilson, Hyperoxalurie Typ 1, zystische Fibrose usw. Die Grundarchitektur der Leber kann zirrhatisch (z.B. bei Hämatochromatose oder Morbus Wilson) oder morphologisch intakt sein (z.B. bei Hyperoxalurie, familiärer Amyloidpolyneuropathie). Je nach Krankheit manifestiert sich das Leiden im Kindesalter (z.B. Tyrosinämie) oder in der Adoleszenz (z.B. Morbus Wilson) oder gar im späten Erwachsenenalter (Hämochromatose). Die Indikationsstellung ergibt sich aus der Pathophysiologie des Grundleidens und des Verlaufs der aufgetretenen Symptome, die vom fulminanten Leberversagen bis zur Entwicklung eines Lebertumors reichen können. Auch bei diesen Leiden, insbesondere bei der hereditären Hämochromatose, wird der Verlauf durch zusätzliche Alkoholoxen oder Hepatitis-C-Infektionen negativ beeinflusst. Bei zeitgerechter Transplantation jedoch sind auch bei diesen Erkrankungen gute Langzeitergebnisse erzielbar [4].

Lebertumoren

Leider wird durch die Immunsuppression die Tumorabwehr stark beeinträchtigt und kann bei okkulen extrahepatischen Tumoren zu einem explosionsartigen Wachstum führen. Weder Metastasen (z.B. kolorektale Tumoren) noch das Cholangiokarzinom (obwohl ein primärer Lebertumor) stellen eine Indikation für eine OLT dar, da auch das letztere sehr früh ein extrahepatisches Wachstum zeigt. Der häufigste primäre Lebertumor, das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit eine der häufigsten malignen Tumoren (die Inzidenz hat in den letzten 60 Jahren um das Zehnfache zugenommen) [5]. Allgemein akzeptiert für die Indikationsstellung zur OLT werden die sogenannten Milano-Kriterien: Ein solitärer HCC-Tumor von >5 cm oder maximal drei Knoten von >3 cm sowie Ausschluss einer extrahepatischen Manifestation und einer Gefässinvasion [6]. Unter Anwendung der genannten Kriterien kann ein deutlicher Überlebensvorteil für die OLT gegenüber der Resektion festgestellt werden, sofern die Wartezeit sechs bis zehn Monate nicht übersteigt [7].

Fulminantes Leberversagen

Zur Gruppe der fulminanten Leberversagen gehören verschiedene Erkrankungen, bei denen eine vorbestehend strukturell «gesunde» Leber hyperakut bis subakut in der Gesamtheit ihrer Funktionen schwerst geschädigt ist. Als häufigste Ursachen gelten Paracetamol, virale und virusähnliche Erkrankungen sowie weitere medikamentös-toxische Formen nach Antibiotika,

Anästhetika, Antidepressiva usw. Neben dem akuten metabolischen Versagen und dem Syntheseversagen spielt hier die Gefahr eines rasch ansteigenden Hirndrucks (erhöhter Ammoniakspiegel, zentrale Ischämie und Hyponatriämie) einen gefährlichen limitierenden Faktor, der die zeitlichen Möglichkeiten zur Durchführung einer sinnvollen, erfolgreichen Transplantation sehr einschränken kann. Im weiteren kommt es parallel zum Leberversagen, meist mit zeitlicher Verzögerung, auch zu einem Nierenversagen sowie zu einem respiratorischen Versagen, erschwert durch eine erhebliche Infektanfälligkeit. Neben den üblichen klinischen und laborchemischen Parametern spielt hier die Faktor-V-Aktivität im Serum eine wesentliche prognostische Rolle. Die Superurgent-Lebertransplantations-Abklärungen bei akutem Leberversagen beschränken sich auf Diagnostik und Differentialdiagnostik des Grundleidens (eventuell mittels transjugulärer Leberbiopsie), Duplexsonographie (offene Lebervenen und Pfortader) sowie die Untersuchung der allgemeinen Operabilität. Aufgrund des oft sehr kurzen therapeutischen Fensters müssen diese Entscheidungskriterien multidisziplinär im Team innerhalb weniger Stunden abgeklärt werden. Das bedeutet: Patienten mit einem akuten Leberversagen sollten sehr schnell (ohne Korrektur der Gerinnung, INR, Faktor V = prognostische Faktoren) in ein Zentrum mit Transplantationserfahrung verlegt werden, um den Zeitpunkt bzw. die Möglichkeit einer Notfalltransplantation nicht zu kompromittieren.

Abklärung für eine OLT

Die strukturierte Abklärung einer elektiven Lebertransplantation verläuft in drei typischen Phasen (im Fall einer Leberlebenspende wird der dargestellte Algorithmus um die analoge Abklärung des potentiellen Leberspenders erweitert):

Phase 1: Basisbeurteilung

Ziel: Erfassen des Allgemeinzustands, der Begleiterkrankungen, Beurteilung der Lebererkrankungen und eventueller extrahepatischer Manifestationen, Prognosebeurteilung und Prüfung alternativer, konservativer oder chirurgischer Therapieoptionen.

Hier fallen Routineuntersuchungen wie Labor, Ultraschall, EKG, Rx-Thorax usw. an.

Phase 2: spezifische Beurteilung

Hier werden potentielle Probleme, die in Zusammenhang mit einer OLT auftreten können, evaluiert, die Risiken abgeschätzt und notwendige spezielle Massnahmen eingeleitet. Die organspezifischen Abklärungen umfassen Kreatinin-Clearance, Stressechographie usw. sowie Besprechung aller Befunde im interdisziplinären OLT-Team (Hepatology, Chirurgie, Anästhesie,

Ernährungsberatung, Sozialarbeiter, Nephrologie, Pflege usw.).

Phase 3: definitive Planung

Hier werden alle logistischen Aspekte der Transplantation wie die Sicherstellung der umfassenden Aufklärung oder das Verhalten auf der Warteliste usw. festgelegt.

In der Regel werden Phase 2 und 3 anlässlich einer Kurzhospitalisation durchgeführt, um alle Untersuchungen auf ganz wenige Tage zu konzentrieren (und so die oft sehr kostbare Wartezeit zu reduzieren).

Prognose nach einer OLT in Abhängigkeit einer differenzierten Organallokation und der Qualität des Spenderorgans


Die Prognose nach einer Lebertransplantation hängt vom Grundleiden, dem Wiederauftreten der ursprünglichen Krankheit (z.B. Hepatitis C, Rezidivmalignom) ab (Tab. 3 ). Weitere prognostische Faktoren sind Komorbiditäten, die Compliance sowie perioperative Parameter inklusive der Erfahrung des behandelnden Teams.

Tabelle 3. Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer OLT (Quelle: European Liver Transplant Registry).

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

Die perioperativen Parameter sind: Qualität des Spenderorgans, Voroperationen im Oberbauch und intraoperativer Blutverlust. Wegen des in der Schweiz akzentuierten Mangels an Spenderorganen werden vermehrt sogenannte marginale Spenderorgane für eine OLT eingesetzt. Aufgrund der einzigartigen Regenerationsfähigkeit der nicht zirrhotisch veränderten Leber ist es erlaubt, auch Lebern mit Steatose, Fibrose und hypoxischem Schaden mit Erfolg zu verpflanzen. Diese marginalen Organe aber nehmen ihre Funktion in der Regel deutlich später auf. Bei fehlenden metabolischen Reserven des Empfängers kann es hingegen sein, dass diese (doppelt) marginale Situation gefährlich wird. Als krasses Beispiel an beiden Enden des Empfängerspektrums steht einerseits ein Patient mit einem kleinen HCC und einer Child-Pugh-A-Zirrhose, auf der anderen Seite ein Patient mit subakutem Leberversagen, Hirndruck und akuter Niereninsuffizienz. Während bei ersterem eine Dysfunktion wegen mässiger Steatose der Transplantatleber nach der Transplantation gut toleriert wird, würde dies im zweiten Fall eine fatale Evolution einleiten. Dieses Beispiel unter-

streicht die eminent wichtige Rolle der differenzierten Allokation eines Spenderorgans und erklärt die Skepsis der Transplantationszentren gegenüber einer zentralisierten, vom Bund gesteuerten Allokation, wie sie im neuen Transplantationsgesetz postuliert wird. Das Schlagwort der patientenbezogenen Allokation wird in diesem Kontext leider oft missverstanden, ist doch die jetzige, von den Zentren in Kenntnis der (oft schnell sich ändernden) Patientendetails vorgenommene Allokationspraxis patientenfreundlich und sehr patientenbezogen, da sie auf das Stärken-Schwächen-Profil sowohl des Spenderorgans als auch des Empfängers sowie die mögliche zu erwartende Ischämiezeit (die drei wichtigsten prognostischen Säulen) individueller eingehen kann.

Was ist für den Hausarzt wichtig?

Probleme vor der OLT

Operative Eingriffe, vor allem im Oberbauch, sollten präoperativ nur in dringenden Situationen durchgeführt werden (bis 5% reduzierte Überlebenschance nach Cholezystektomie). Wegen der Gefahr einer Niereninsuffizienz sollten nichtsteroidale Antirheumatika nur mit grösster Zurückhaltung verschrieben werden. Diuretika zur Behandlung des Aszites sollten wegen der Gefahr einer prärenalen Niereninsuffizienz und deren potentiell katastrophalen Folgen (besonders im Fall einer Operation) nur vorsichtig und nicht bis zum Verschwinden des gesamten Aszites gesteigert werden.

Probleme nach der Lebertransplantation

Der Hausarzt wird sehr bald nach der OLT wieder die Betreuung des transplantierten Patienten übernehmen können. Er wird aber initial nach der Operation noch in engem Kontakt mit dem Transplantationsteam, vor allem mit den Hepatologen, bleiben, bis er das Management selber übernimmt.

Krankheitsrezidiv nach einer OLT

Die vier häufigsten Indikationen für eine Lebertransplantation (Hepatitis C, hepatozelluläres Karzinom, Autoimmunhepatitis [PBZ und PSC] sowie äthylische Leberzirrhose) können potentiell rezidivieren und müssen überwacht werden.

Postoperative Arbeitsfähigkeit

Die selbst eingeschätzte Lebensqualität steigt postoperativ signifikant an. In der Berner Serie kommen 70% der Patienten nach der Operation ohne jegliche soziale Unterstützung (keine IV-Rente) aus und sind vollständig ins Arbeits- und Familienleben reintegriert. Bei 20% besteht eine Teilinvalidität, und 10% leben im Ruhestand.

Neu auftretende Neoplasien

Aufgrund der verminderten Immunität bei einer Immunsuppression ist die Elimination von karzinogeninduzierten malignen Zellen beeinträchtigt. Am häufigsten treten Tumoren der Haut und der Lippen (Basaliom, Spinaliom) auf. Ferner kann es zu lymphoproliferativen Erkrankungen wie einem Non-Hodgkin-Lymphom (assoziiert mit onkogenen Viren wie EBV usw.) kommen. Auch die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei Patienten mit einer PSC können ein deutlich gesteigertes Risiko für Kolonkarzinome zeigen.

Familienplanung

Bei stabiler Leberfunktion ist ab dem ersten postoperativen Jahr eine Schwangerschaft ohne weiteres möglich, sollte aber gut geplant (eventuell ist eine Anpassung der Medikation nötig) in einem kontrollierten Rahmen stattfinden.

Impfungen

Problemlos sind Impfungen gegen Pneumokokken, Hepatitis B, Diphtherie, Tetanusbooster und die Grippeimpfung. Wir impfen unsere lebertransplantierten Patienten jährlich im Herbst zweimal (mit einem Monat Abstand) gegen die Grippe. Vermieden werden sollten Impfungen mit lebenden, attenuierten Impfstoffen wie Polio-myelitis, BCG, Masern, Mumps, Röteln und Gelbfieber.

Gebräuchliche Medikamente nach einer OLT

Ziel einer jeglichen postoperativen Immunsuppression ist nicht die Verstärkung derselben, sondern vielmehr die Verminderung von Nebenwirkungen, die im Langzeitverlauf nach einer Transplantation von grosser Bedeutung sein können. Kortikosteroide sind integraler Bestandteil der medikamentösen Behandlung in den ersten Tagen nach der Operation und bei der akuten Abstossung. Ziel ist es, die Steroidtherapie so früh als möglich bzw. innert drei Monaten auszuschleichen. Einige Hochrisikopatienten für Infekte werden in Bern steroidfrei behandelt.

Azathioprin (Imurek®) ist ein Antimetabolit und wirkt über das 6-Mercaptopurin-System. Wichtigste Nebenwirkungen sind die Suppression des Knochenmarks (Leukopenie, Thrombopenie, Anämie) sowie eine Hepatopathie und gastrointestinale Nebenwirkungen.

Mycophenolat mofetil (CellCept®) ist ähnlich wie Azathioprin ein Antimetabolit und hat auch ähnliche Nebenwirkungen, die aber bei einer Dosisreduktion deutlich milder ausfallen.

Calcineurininhibitoren wie Cyclosporin oder Tacrolimus: Cyclosporin (Neoral®, Sandimmun®) inhibiert die Synthese des für die Lymphozytenexpansion wichtigen IL-2. Tacrolimus unterscheidet sich bis auf einige wenige Nebenwirkungen (Hirsutismus, Gingivahyperplasie) nur wenig von Cyclosporin, hat aber ein anderes Do-

siswirkungsverhältnis. Wichtige Nebenwirkungen beider Medikamente sind Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Einfluss auf die diabetische Stoffwechsellage, Hepatotoxizität und Hypertonie. Die Induktion von Zytochrom P 450 führt zu Interaktionen mit Antiepileptika (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin), Antibiotika (Makrolid) und Fungostatika.

Neuere immunsuppressive Trends: Dank der neuen monoklonalen Antikörper, die Interleukin-2 hemmen, ist es jetzt möglich, Lebern steroidfrei zu transplantieren. Dies ist ein ausgesprochener Vorteil bei Patienten, die an Nebenwirkungen der Steroide leiden würden (Osteoporose usw.). Ein weiterer Vorteil scheint eine verminderte (Re-)Infektionsrate bei Patienten mit einer Hepatitis-C-Infektion zu sein.

Die mTOR-Kinase-Hemmer repräsentieren eine neue Klasse von Immunsuppressiva: Sirolimus (Rapamune®) und Everolimus (Certican®) scheinen weniger hepatotoxisch und nephrotoxisch zu sein als die Calcineurininhibitoren. Eine wichtige Nebenwirkung von mTOR-Hemmern ist die deutlich eingeschränkte Wundheilung, weshalb diese Medikamente vorzugsweise erst in einer späteren Phase nach der Transplantation eingesetzt werden. Aufgrund der antiproliferativen und antitumoralen Wirkung bieten sich diese Präparate insbesondere auch bei tumorgefährdeten Patienten an.

Neue Trends: Splits und Lebendspende

Aufgrund der Zunahme transplantationsrelevanter Hepatopathien und der guten Resultate nimmt die Anzahl der Patienten, die auf ein Organ warten, stetig zu. Gleichzeitig reduziert sich die Anzahl der für eine Transplantation zur Verfügung stehenden Organen (abnehmende Spenderinzidenz) in der Schweiz. Der Mangel an verfügbaren Organen steigt progredient. Die Splitlebertransplantation ist ein Verfahren, bei dem die Spenderleber eines Verstorbenen operativ in zwei Teile getrennt wird und so zwei verschiedenen Empfängern zugute kommen kann. Da die Lebermasse der beiden Hälften ungleich gross ist, reicht in der Regel nur die rechte Leberhälfte für einen leichten Erwachsenen, während die linken Leberabschnitte genügend Lebermasse für ein zu transplantierendes Kind ergeben. Durch dieses Verfahren konnte die Sterblichkeit auf der Kinder-OLT-Warteliste deutlich reduziert werden.

Bei der Leberlebendspende wird in der Regel die rechte Leberhälfte mitsamt den dazugehörigen Gefässen und Gallengängen entnommen. Diese kann innerhalb eines gewissen Gewichtsverhältnisses einem Empfänger implantiert werden. Als Handicap dieser Technik ist eine Morbidität von bis zu 50% und eine Mortalität von 0,5–1% beim (gesunden) Leberspender zu erwähnen [8]. Die

Resultate beim Leberempfänger sind vergleichbar mit den OLTs nach Leichenspenden.

Auf das Körpergewicht bezogen muss der Empfänger ein Transplantat erhalten, das (eine gute Qualität vorausgesetzt!) mindestens 0,8% seines Körpergewichts entspricht, wobei bereits bei einem Wert von <1% das Transplantationsüberleben abnimmt.

Der Fokus der heutigen wissenschaftlichen Forschung richtet sich auf die Unterstützung und Verbesserung der funktionierenden Leberzellmasse, zum Beispiel mittels adulter Stammzellen. Mit diesem Verfahren könnten wohl Lebern mit einem Eigengewicht von weniger als 0,8%

des Körpergewichts transplantiert und die Spender- und Empfängerzuteilungskriterien erweitert werden.

Leider ist die Finanzierung der Leberlebenspende (im Ausland schon lange etabliert) in der Schweiz immer noch mit einem Moratorium belegt. Es ist aber wünschenswert, insbesondere vor dem Hintergrund des in der Schweiz offensichtlichen Organmangels, dass dieses Verfahren, das eine Erweiterung des jetzigen Spektrums der drei in der Schweiz tätigen Zentren darstellt, in Zukunft auch hierzulande angeboten werden kann.

Literatur

- 1 Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *NEJM* 1996;334:815–20.
- 2 Lucey MR, Merion RM, Henley KS, Campbell DA Jr, Turcotte JG, Nostrant TT, et al. Selection for and outcome of liver transplantation in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1992;102:1736–41.
- 3 Allemann P, Burckhardt B, Dufour JF. Transplantation for alcoholic liver disease. The wrong arguments. *Swiss Med Wkly* 2002;132:296–7.
- 4 Stuart KA, Fletcher LM, Clouston AD, Lynch SV, Purdie DM, Kerlin P, et al. Increased hepatic iron and cirrhosis. No evidence for an adverse effect on patient outcome following liver transplantation. *Hepatology* 2002;32:1200–7.
- 5 El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *NEJM* 1999;340:745–50.
- 6 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *NEJM* 1996;334:693–9.
- 7 Sarasin FP, Giostra E, Mentha G, Hadengue A. Partial hepatectomy or orthotopic liver transplantation for the treatment of respectable hepatocellular carcinoma? A cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 1998;28:436–42.
- 8 Broering DC, Wilms C, Bok P, Fischer L, Mueller L, Hillert C, et al. Evolution of donor morbidity in living related liver transplantation. A single-center analysis of 165 cases. *Ann Surg* 2004;240:1013–24 (discussion 1024–6).

Korrespondenz:

PD Dr. med. Christian A. Seiler
Klinik und Poliklinik für Viszerale
und Transplantationschirurgie
Inselspital
Freiburgstrasse
CH-3010 Bern
christian.a.seiler@insel.ch