

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

"State of the Art":

Lebertransplantation

Graziadei I

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2004; 2 (3), 47-52

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

„State of the Art“: Lebertransplantation

I. Graziadei

Die orthotope Lebertransplantation (LT) ist die einzig kurative Therapiemöglichkeit für Patienten mit terminaler Leberzirrhose, akutem Leberversagen oder maligner Lebererkrankung. Prinzipiell qualifiziert sich jeder Patient mit einer akuten oder chronischen Lebererkrankung, unabhängig von der Ätiologie, für eine Transplantation. Alkoholische und maligne Lebererkrankungen bedürfen einer besonders kritischen Indikationsstellung. Die Gesamtergebnisse nach LT haben sich in den letzten Jahren durch folgende Faktoren deutlich gebessert: kritische Indikationsstellung, Verbesserungen der chirurgischen Technik, der unmittelbar postoperativen Betreuung, Einführung neuer Immunsuppressiva und Virostatika. Die Überlebensrate liegt nach 5 bzw. 10 Jahren europaweit bei 69 % bzw. 62 %. Gesundheitliche Komplikationen sind in der frühen Phase nach Entlassung Folge der Immunsuppression, wie bakterielle und virale Infektion. Die Häufigkeit der Abstoßungen nimmt in der postoperativen Phase kontinuierlich ab, Gallenwegskomplikationen – die organische „Achillesferse“ – nehmen vorübergehend zu, sind jedoch ab dem 6. Monat nach Transplantation selten. Im Rahmen der Langzeitbehandlung spielen Nebenwirkungen der Immunsuppression, wie eingeschränkte Nierenfunktion, arterielle Hypertonie, Störungen des Fett-, Glukose- und Knochenstoffwechsels, Rezidive der Grunderkrankung (v.a. Hepatitis C und B, Fettlebererkrankung), kardiovaskuläre Erkrankungen und De novo-Malignome eine besondere Rolle. Die Lebertransplantation hat sich in den letzten Jahren als effektivste Therapie für akute und chronische Lebererkrankungen mit ausgezeichneten Langzeitergebnissen etabliert. Die größte Herausforderung für die Zukunft stellt die Lösung des stetig zunehmenden Organmangels dar.

Orthotopic liver transplantation (LT) is the only therapeutic option for patients with end-stage liver disease, acute hepatic failure and hepatic malignancies. Basically all patients with acute and chronic liver disease qualify for transplantation, independent of the etiology. Alcoholic and malignant liver diseases require a particularly critical selection. Due to the following factors the overall survival has improved over the last years: critical selection of patients, improvements in surgical techniques as well as postoperative care, introduction of new immunosuppressive and virostatic drugs. The 5- and 10-year patient survival rates in Europe are 69 % and 62 %, respectively. Complications in the early postoperative period are mainly due to the immunosuppression, such as bacterial and viral infections. The incidence of acute rejections decreases continuously following transplantation, biliary complications – the organic Achilles heel – may temporarily increase in this period, but are rare after six months post LT. Side effects of the immunosuppression, such as reduced renal function, arterial hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, osteoporosis, recurrence of the underlying liver disease (in particular hepatitis B and C, fatty liver disease), cardiovascular diseases and de-novo malignancies, are of major concern in the long term follow up. Liver transplantation has been established as the most efficacious therapy for acute and chronic liver diseases over the last years associated with excellent long-term results. The major challenge for the future is the constantly increasing shortage of donor organs. **J Gastroenterol Hepatol Erkrankungen 2004; 2 (3): 47–52.**

Die Organtransplantation ist heute ein international etabliertes Therapieprinzip, das aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken ist. Die über viele Jahre geführte Diskussion über den Hirntod ist nun abgeschlossen. Der Erfolg der Organtransplantation ist absolut von der Spenderfreudigkeit der Bevölkerung abhängig. Obwohl die Organtransplantation eine große Belastung für das Gesundheitsbudget ist, gibt es kein vergleichbares Verfahren in der Medizin mit so einem enormen Gewinn an Lebensqualität. Die orthotope Lebertransplantation (LT) ist die einzige Therapie für Patienten mit terminaler Leberzirrhose, fulminantem Leberversagen oder maligner Lebererkrankung im Zirrhosestadium. Auch primär biochemische Defekte in der Leber und die daraus resultierenden Komplikationen anderer Organsysteme werden durch die LT geheilt. Vor Einführung der Lebertransplantation hatten diese Patienten keine Überlebenschancen.

Die erste LT wurde 1963 in Denver von Thomas Starzl durchgeführt. In der Zwischenzeit gilt die LT als etablierte Therapieoption mit bereits über 80.000 Transplantationen weltweit. Die letzten 20 Jahre haben entscheidende Verbesserungen der chirurgischen Technik, der postoperativen Betreuung, der Immunsuppression und dem Management von Transplantierten gebracht. In Österreich werden jährlich ca. 150 LT durchgeführt.

Indikationen und Kontraindikationen

Die Indikation zur Lebertransplantation kann generell bei Patienten mit akutem und chronischem Leberversagen unabhängig von der Ätiologie gestellt werden. Ziel der LT ist, das Leben zu verlängern und die Lebensqualität zu verbessern. Um dies zu erreichen, muß eine Selektion der geeigneten Patienten vorgenommen und der optimale Zeitpunkt der Transplantation im individuellen Verlauf der chronischen Lebererkrankung festgestellt werden. Aus dem natürlichen Verlauf der Lebererkrankung lassen sich allgemeingültige Prognosefaktoren ableiten, die entscheidend für die Indikationsstellung der LT sind.

Nach internationaler Übereinkunft ist ein 1-Jahres-Überleben von unter 90 % das minimalste Kriterium für eine Listung [1]. Die Prognose der kompensierten Zirrhose ist günstig mit einem 2-Jahres-Überleben von über 90 %. Zahlreiche Analysen haben gezeigt, daß mit Auftreten von Komplikationen (Ikterus, Aszites, eingeschränkte Nierenfunktion, Varizenblutung) eine dramatische Verschlechterung der Prognose eintritt mit einem 1-Jahres-Überleben von unter 50 % [2]. Dies entspricht einer Verschlechterung des Child-Pugh-Scores von A nach B oder C. Der in den USA weitgehend akzeptierte MELD-Score, der sich bei uns auch zunehmend durchsetzt, beschreibt die Prognose der Zirrhose anhand des Bilirubin-, INR- und Kreatininwertes. Zirrhotiker sollten daher beim Auftreten von Komplikationen für eine LT evaluiert werden. Vor dem Hintergrund der stetig zunehmenden Wartezeiten liegt die Herausforderung darin, die Indikation zur LT rechtzeitig zu stellen.

Das akute (fulminante) Leberversagen (ALV) stellt ebenfalls eine Indikation zur LT dar. Das ALV ist definiert als akute Lebererkrankung, ohne vorbestehende chronische Lebererkrankung, die innerhalb von 2–8 Wochen zu einer

Aus der Medizinischen Universität Innsbruck, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie (Leiter: Univ. Prof. Dr. Wolfgang Vogel)

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Ivo Graziadei, Medizinische Universität Innsbruck, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-mail: ivo.graziadei@uibk.ac.at

Enzephalopathie bis hin zum Koma führt. Ätiologisch handelt es sich in der Regel um eine akute Virusinfektion (Hepatitis B), ein akutes Auftreten eines Morbus Wilson, einer autoimmunen Lebererkrankung, eines Budd-Chiari-Syndroms oder um eine Intoxikation [Medikamente (z. B. Paracetamol), Knollenblätterpilz]. Ganz wesentlich für den Therapieerfolg ist der frühzeitige Transfer an ein LT-Zentrum, wo anhand internationaler Prognosefaktoren die Indikation zu einer „high urgent“-Transplantation gestellt werden kann. Dies bedeutet, daß das nächst verfügbare Organ der jeweiligen Transplantorganisation (Eurotransplant für Österreich) dem Patienten zur Verfügung gestellt wird. Damit kann ein Organersatz innerhalb von 48 Stunden garantiert werden. Für Patienten mit chronischer Lebererkrankung bzw. malignen Leberkrankheit gibt es nur zwei Dringlichkeitsstufen. Es besteht keine Möglichkeit, bei rascher Verschlechterung der Krankheit kurzfristig einen Organersatz zu ermöglichen. Die durchschnittliche Wartezeit liegt inzwischen bei 9 Monaten und mehr.

In vielen Zentren ist die Virus-assoziierte Leberzirrhose, vor allem Hepatitis C, die häufigste Indikation zur LT, gefolgt von der Alkohol-assoziierten Leberzirrhose (Abb. 1). Gerade bei dieser Indikation kommt der psychiatrischen Beurteilung im Rahmen der Abklärung eine wichtige Rolle zu. Bei Patienten mit Alkoholkrankheit muß diese Evaluation ganz wesentlich zur Beurteilung der Tauglichkeit beitragen. Als *conditio sine qua non* für eine LT gelten die Akzeptanz der Alkoholkrankheit durch Patient und Familie, die soziale Integration sowie eine stabile Familien- und Berufssituation. Nach unseren Erfahrungen müssen Patienten eine Krankheitseinsicht aufweisen, während der Evaluierungs- und Wartephase zu einer LT nachweislich völlig abstinieren, für eine psychiatrische Vor- und Nachbetreuung bereit und sozial integriert sein.

Die primär biliäre Zirrhose (PBC) stellt eine LT-Indikation mit besonders günstiger Prognose dar. Die Kriterien zur Indikationsstellung unterscheiden sich nicht wesentlich von der bei anderen Indikationen und ist im Zirrhosestadium Child B gegeben. Prognosemodelle, wie der Mayo Risk Score, bieten bei der individuellen Indikationsstellung eine gewisse Hilfestellung an. Im Gegensatz zur PBC ist der natürliche Verlauf der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) charakteristischerweise sehr variabel und nur schwer voraussehbar. Die Besonderheit dieser Erkrankung liegt darin, daß neben den allgemeinen Kriterien der fortgeschrittenen cholestatischen Zirrhose auch die einer prä-malignen Erkrankung zu berücksichtigen sind. Ein klinisch

manifestes cholangiozelluläres Karzinom gilt als Kontraindikation. Bisher stehen weder spezielle bildgebende Verfahren noch serologische Tumormarker mit verlässlichem prädiktivem Wert zur Diagnose des Gallengangkarzinoms zur Verfügung. Bei klinischen oder laborchemischen Hinweisen einer rasch progredienten Cholestase muß eine ERC durchgeführt werden, um endoskopisch dominante Strikturen zu dilatieren und mittels Biopsie eine cholangiozelluläres Karzinom zu diagnostizieren. Gerade bei diesen Patienten muß vor dem Hintergrund der potentiell suspekten malignen Transformation die Indikation zur LT bereits im präzirrhotischen Stadium diskutiert werden.

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist eine schicksalhafte Komplikation der Zirrhose. Die Größe des Primärtumors und das Tumorstadium sind von entscheidender prognostischer Bedeutung. Patienten mit einem Tumor < 5 cm oder drei Herden < 3 cm (Tumorstadium I und II nach den modifizierten UICC-Kriterien) gelten als optimale Kandidaten [2]. Eine rezente Arbeit zeigt allerdings, daß eine Erweiterung der Kriterien (ein Herd 6,5 cm, drei Herde mit einem maximalen Tumordurchmesser von 8 cm) möglich ist [3]. Bedingt durch die weltweit deutlich zunehmenden Wartezeiten stellt die Tumorprogression während dieser Periode ein bedeutendes Problem dar. Zahlreiche Studien zeigten, daß über 20% der HCC Patienten auf Grund der Tumorprogression die Chance auf Heilung durch die LT verlieren und von den Wartelisten genommen werden müssen [4–6]. Daher werden in den meisten Zentren überbrückende Therapieverfahren wie die transarterielle Chemoembolisation, die Alkoholinstillation oder die Radiofrequenzablation angewendet. In einer kürzlich publizierten Arbeiten konnten wir die Effektivität der Chemoembolisation zur Hemmung der Tumorprogression zeigen [7].

Die Liste der absoluten medizinischen und chirurgischen **Kontraindikationen** ist klein und variiert von Zentrum zu Zentrum. Es existiert keine strikte Altersgrenze für eine LT. Als Richtlinie gelten 70 Jahre als oberstes Alter; in Ausnahmefällen wird in Abhängigkeit vom biologischen Alter die Grenze nach oben oder unten verschoben. Als eindeutige Kontraindikation gelten das metastasierende HCC und die unbehandelte oder nicht kontrollierbare systemische Infektion (Sepsis). Patienten mit extrahepatischen Malignomen sollten nach erfolgter kurativer Therapie mindestens zwei Jahre rezidivfrei sein, bevor eine LT erwogen wird. Komplizierende Erkrankungen, wie COPD, pulmonale Hypertonie, koronare Herzerkrankung, werden als Operationsrisiko-relevante Faktoren gelegentlich zur Kontraindikation. Aktiver Alkohol- oder Drogenmißbrauch zum Zeitpunkt der Erstvorstellung oder während der Abklärungsphase sind ebenfalls Kontraindikationen. Die wichtigste chirurgische Kontraindikation ist aufgrund der fehlenden Möglichkeit zur Gefäßanastomose ein thrombotischer Verschuß der Pfortader bis in die Vena mesenterica superior und Vena lienalis reichend. Diesen Patienten kann nur eine multiviszerales Transplantation mit all ihren Problemen in ausgewählten Zentren angeboten werden.

Kontroversiell wird die Indikation bei HIV-positiven Patienten diskutiert. Aufgrund der erfolgreichen antiviralen HAART-Therapie werden an manchen Zentren Patienten mit HIV-Infektion transplantiert. Allerdings wird diese Indikation infolge der Komplexität der Infektion in vielen Zentren als Kontraindikation angesehen. Die AIDS-Erkrankung selbst ist jedoch in allen Zentren unverändert eine absolute Kontraindikation.

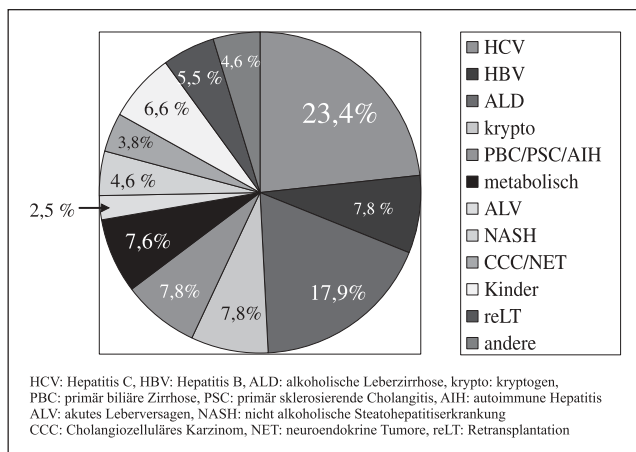


Abbildung 1: Indikationen zur Lebertransplantation an der Universitätsklinik Innsbruck von 1980–2003 (654 Patienten erhielten 692 Lebertransplantationen)

Ergebnisse

Eine deutliche Verbesserung der Überlebenszeit und der Lebensqualität konnte in den letzten Jahren für Lebertransplantierte Patienten erzielt werden. Eine kritischere Indikationsstellung, Verbesserungen der chirurgischen Technik, der postoperativen Betreuung, sowie Einführung neuer potenter Medikamente zur Prophylaxe und Therapie von Abstoßungen und Infektionen, besonders viraler Infektionen wie die Zytomegalovirus-Erkrankung, sind dafür verantwortlich.

Die Auswertung des Europäischen Lebertransplantationsregisters ergab für den Zeitraum von 1988 bis 2001 ein 5- bzw. 10-Jahres-Überleben der Patienten von 69 % bzw. 62 %, wobei sich die Überlebenskurven mit den Jahren stetig verbesserten (Abbildung 2a). Vergleichbare Langzeitergebnisse zeigen Analysen unseres Transplantationsprogrammes in Innsbruck (Abbildung 2b). Die Retransplantationsrate liegt europaweit bei 10,8 %, in Innsbruck bei 5,5 %. Die primäre Nichtfunktion des Organs sowie ein akuter Verschluss der Leberarterie in den ersten Tagen nach LT sind die häufigsten Indikationen zur Re-LT. Diese Situationen sind von ihrer Priorität und Logistik wie das akute Leberversagen anderer Genese einzustufen und eine Retransplantation ist mit höchster Dringlichkeitsstufe (high urgent) durchzuführen. Rezidive der Leber Grunderkrankung, insbesondere der Hepatitis C, die neuerlich zur dekompensierten Zirrhose führen können, chronische Ab-

stoßungen und Komplikationen von intrahepatischen Gallengangläsionen sind im weiteren Indikationen zur Re-LT.

Die besten Langzeitergebnisse nach LT sind für cholestatische Lebererkrankungen beschrieben. Patienten mit PBC/PSC haben ein 5- bzw. 10-Jahres-Überleben von 80 % bzw. 70 %. Annähernd idente Ergebnisse liegen für die autoimmune Hepatitis (AIH) sowie für die alkoholische Leberzirrhose vor. Das 5- bzw. 10-Jahres-Überleben der Patienten mit einer viralen Lebererkrankung (Hepatitis B und C) liegt bei 70 % bzw. 50 %. Die Prognose von Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom ist, wie bereits erwähnt, vom Tumorstadium zum Zeitpunkt der LT abhängig, wobei Patienten mit einem frühen Stadium (Stadium I und II nach UICC) idente Langzeitergebnisse im Vergleich zu benignen Indikationen aufweisen.

Transplantation bei viraler Leberzirrhose (Hepatitis B und C)

Durch die Einführung der prophylaktischen Gabe von hochdosiertem Hepatitis B-Immunglobulin (HBIG; Hepatect®) unmittelbar nach LT konnte eine signifikante Reduktion der Rezidivrate und folglich eine Verbesserung im Überleben von Patienten mit **Hepatitis B** erzielt werden [8]. Seit einigen Jahren gilt nun die Kombinationsprophylaxe HBIG und Lamivudin (Epivir®, Zeffix®) als Standard [9]. Unter dem zunehmenden wirtschaftlichen Druck, hervorgerufen durch die hohen Kosten von HBIG, wurde in zahlreiche Studien HBIG nach 6–12 Monaten unter Fortführung von Lamivudin abgesetzt. Dabei zeigten sich vergleichbare Ergebnisse mit Rezidivraten um 10–15 %. Die Ursache des Rezidivs liegt in der Entstehung von Lamivudin-resistenten Viren bedingt durch Mutationen im DNA-Polymerase-Gen. Bei diesen Patienten sind Adefovir (Hepsera®) und Tenofovir (Viread®) die Therapie der Wahl.

Im Gegensatz zur Hepatitis B steht uns bei Patienten mit **Hepatitis C**-assoziiierter Leberzirrhose keine Rezidiv-Prophylaxe zur Verfügung. Es kommt daher bei nahezu allen Patienten zu einer Reinfektion des neuen Organs. Die klinische Manifestation des HCV-Rezidivs reicht vom asymptomatischen Trägerstatus bis hin zur Entwicklung einer dekompensierten Leberzirrhose innerhalb weniger Jahre nach LT. Vor allem die cholestatische Verlaufsform des Rezidivs, die bei ca. 5–10% der Patienten auftritt, ist prognostisch ungünstig und mit einer hohen Re-LT- und Mortalitätsrate assoziiert. Die zugrundeliegende Pathophysiologie sowie potentiell negative Risikofaktoren sind ungenügend verstanden und in der Literatur kontroversiell diskutiert. Rezente Studien zeigen, daß das Alter und die Qualität des Spenderorgans wesentliche Faktoren darstellen: je älter der Spender und je höher der Fettanteil des Organs, desto schlechter ist die Prognose [10]. Der Immunsuppression wird ebenfalls eine zentrale Rolle an der Entwicklung und Progression des HCV-Rezidivs zugeschrieben. Die Bedeutung der einzelnen Immunsuppressiva und deren Dosierung ist noch nicht geklärt [11]. Der natürliche Verlauf der Hepatitis C nach LT unterscheidet sich wesentlich von dem bei nicht transplantierten Hepatitis C-Infizierten. Zahlreichen internationalen Studien zufolge entwickeln 75–95 % der Patienten mit einem HCV-Rezidiv innerhalb von fünf Jahren in der Leberhistologie eine aktive Hepatitis und 10–30% das Vollbild der Leberzirrhose [12].

Die therapeutischen Optionen des Hepatitis C-Rezidivs sind limitiert. Studien mit Ribavirin und Interferon- (IFN-) α als Monotherapie zeigten enttäuschende Ergebnisse

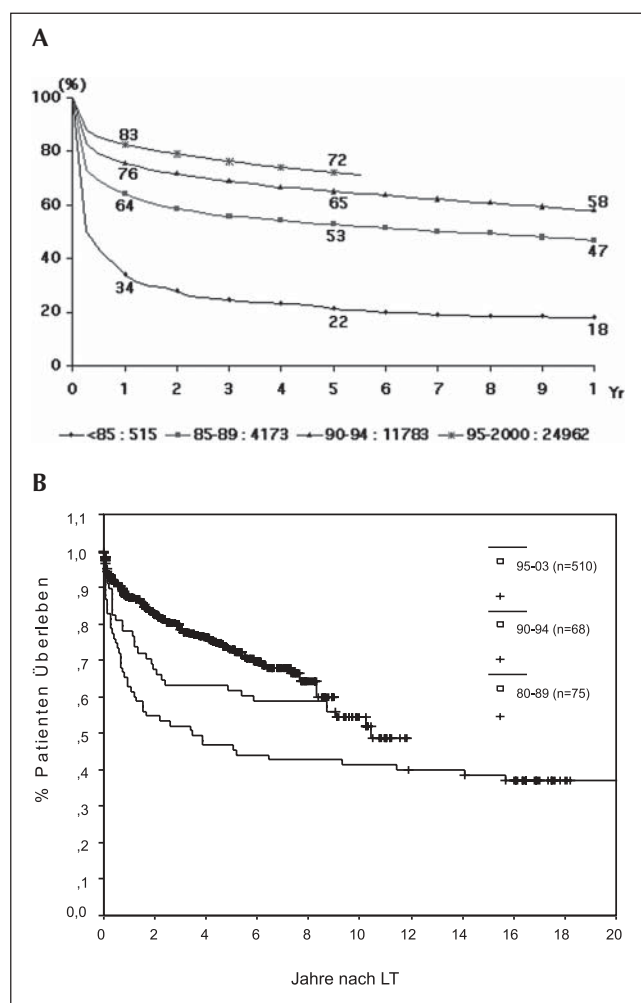


Abbildung 2: Langzeitüberleben der Patienten nach Lebertransplantation: A – Europa; B – Universitätsklinik Innsbruck

mit virologischen Ansprechraten von < 5%. Ebenso enttäuschend waren die Berichte über die prophylaktische IFN-Therapie unmittelbar postoperativ. Die Kombinationstherapie IFN- α und Ribavirin erbrachte in einer Metaanalyse eine anhaltende virologische Vollremission von 19%. Erste Ergebnisse mit pegyliertem IFN- α (Pegasys, PegIntron®) in Kombination mit Ribavirin zeigten eine gewisse Verbesserung mit anhaltenden virologischen Responseraten von etwa 30% [13]. Erwähnenswert ist allerdings die hohe Inzidenz an schweren Nebenwirkungen, die ein Absetzen der Therapie notwendig machten. In kontrollierten Studien konnte zudem kein eindeutiger positiver Effekt der antiviralen Therapie auf das Hepatitis C-Rezidiv und folglich auf das Patienten- und Transplantatüberleben gesehen werden. Vor diesem Hintergrund muß die Therapie des Hepatitis C-Rezidivs als nicht etabliert angesehen werden. Patienten sollten daher nur innerhalb kontrollierter Studien therapiert werden.

Alkoholische Lebererkrankungen

Die in der Öffentlichkeit am kritischsten diskutierte Indikation ist die alkoholische Leberzirrhose. Die Langzeitergebnisse sind jedoch ausgezeichnet. Es gilt nach der heutigen Literatur als gesichert, daß die häufig postulierte 6-monatige Abstinenzphase vor LT keinen positiven Einfluß sowohl auf das Überleben, als auch auf die Rezidivrate hat [14]. Abhängig von der Definition des Alkoholrezidivs werden Raten zwischen 20 und 100% beschrieben. Jüngst publizierte Studien zeigten, daß das Rezidiv keinen negativen Einfluß auf das Patientenüberleben hat, außer in Kombination mit einer HCV-Infektion des Grafts [15, 16]. Hier kommt es bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb weniger Jahre zu einer schweren Fibrose. Bei der Behandlung des alkoholischen Rezidivs steht die psychiatrische Evaluation / Therapie im Vordergrund.

Autoimmune Lebererkrankungen (PBC, PSC, AIH)

Obwohl es zu einem Wiederauftreten der Grunderkrankung kommen kann, weisen autoimmune Lebererkrankungen die besten Langzeitergebnisse nach LT auf. Rezidive werden in der Literatur mit einer Inzidenz von 5–30% beschrieben. Während das Rezidiv der PBC und AIH als unumstritten gilt, wird das PSC-Rezidiv infolge des Fehlens eines Diagnose-Goldstandards kontroversiell diskutiert. Rezidive verlaufen in der Regel mild und sind in den seltensten Fällen von prognostischer Bedeutung [16, 17].

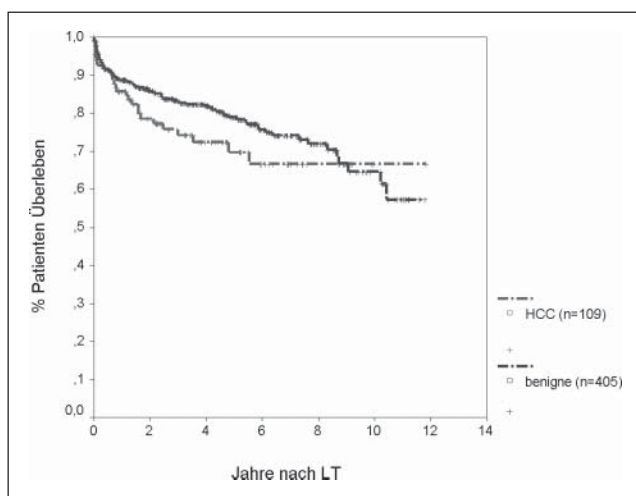


Abbildung 3: Patientenüberleben von malignen (HCC Stadium I und II nach UICC) vs. benignen Indikationen (Universitätsklinik Innsbruck 1991–2003)

Hepato- und cholangiozelluläre Karzinome

Für Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC) im frühen Tumorstadium wurden hervorragende Überlebensraten von etwa 70% nach 5 Jahren berichtet [3–7, 18] (Abbildung 3). Sowohl die Durchführung einer Chemoembolisation vor LT, als auch die Gabe einer adjuvanten Chemotherapie nach LT erbrachten keine Reduktion der Rezidivraten, die bei 10–15% liegen.

Die Ergebnisse für das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) sind im Vergleich zum HCC deutlich schlechter. In der bisher größten Studie mit 34 Patienten lag die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten bei 36%, so daß das CCC in den meisten Zentren als Kontraindikation gilt.

Komplikationen nach Lebertransplantation

(Abbildung 4)

Die Primärfunktion des transplantierten Organs ist für das Überleben des Patienten entscheidend. Bei einer primären Nichtfunktion („primary non-function“), die in den ersten Tagen mit einer Häufigkeit von 1–5% auftreten kann, ist eine Re-LT die einzige Therapieoption. Eine nur langsam und verzögert einsetzende Leberfunktion („primary poor function“) ist häufig mit anderen Organdysfunktionen wie Niereninsuffizienz und mit einem hohen Infektionsrisiko assoziiert. Gerade Infektionen sind in der frühen Phase eine schwerwiegende Komplikation und stellen die Haupttodesursache nach LT dar. Chirurgische Komplikationen, wie Nachblutungen, Verschuß der Arteria hepatica, kommen in den ersten Wochen mit einer Inzidenz von etwa 10–20% vor.

Unter den derzeit verwendeten immunsuppressiven Protokollen (siehe Tabelle 1) treten akute Abstoßungsreaktionen mit einer Häufigkeit von 10–45% auf. Akute Abstoßungen sind meist asymptomatisch. Der Verdacht auf eine Abstoßung ergibt sich laborchemisch durch erhöhte Leberfunktionsparameter (GPT > GOT), wobei die endgültige Diagnose histologisch erfolgt. Mittels Steroidbolusgabe wird in den meisten Fällen eine erfolgreiche Therapie erreicht. In der späten Phase sind Abstoßungen meist Ausdruck einer zu geringen Immunsuppression, zum Beispiel bei verminderter Resorption infolge gastrointestinaler Infekte oder Interaktion der Immunsuppressiva mit anderen Medikamenten. In diesen Fällen ist eine Erhöhung der Basisimmunsuppression meist ausreichend. Akute zelluläre Abstoßungen führen nur in seltensten Fällen zum Transplantatverlust. Dies steht im Gegensatz zu chronischen,

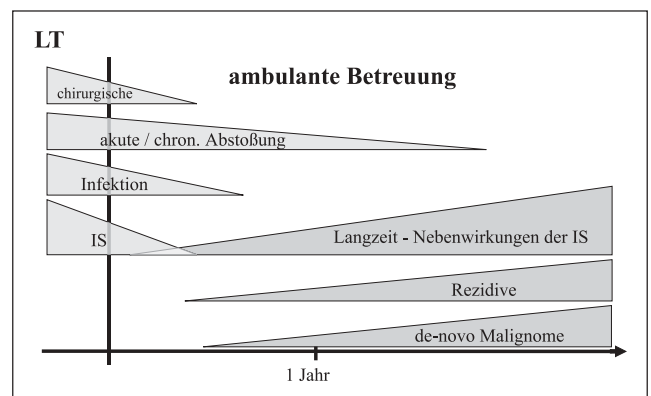


Abbildung 4: Chronologie möglicher Komplikationen nach Lebertransplantation

duktopenischen Abstoßungen, die meist prognostisch ungünstig verlaufen und mit einer hohen Retransplantationsrate assoziiert sind. Als einzig erwiesene therapeutische Option steht die Konversion auf Tacrolimus (Prograf®) zur Verfügung, jedoch mit zumeist bescheidenen Erfolgen. Die Inzidenz an chronischen Abstoßungen hat allerdings in den letzten Jahren aufgrund neuer potenter Immunsuppressiva deutlich abgenommen (< 5 %).

Gallengangskomplikationen, in Form von Gallelecks, Anastomosenstenosen oder intrahepatischen Strikturen, kommen in den ersten Monaten mit einer Inzidenz von 10–30 % nach LT vor. Gallelecks und Anastomosenstenosen sind zumeist endoskopisch (Ballondilatation, Stentanlage) erfolgreich therapierbar. Intrahepatische Strikturen entweder ischämischer Genese bei signifikanten Stenosen der Leberarterie oder in Form von intrahepatischen Gallengangsläsionen vom Ischämietyp stellen eine therapeutische Herausforderung dar. Die Endoskopie kann hier zwar eine Verbesserung der Laborparameter und des subjektiven Befindens des Patienten (Pruritus) erzielen, eine Re-LT ist in den meisten Fällen jedoch die einzig effektive Therapie.

In den ersten Monaten nach LT können die Calcineurin-Inhibitoren (CI) zu schweren Nephro- und Neurotoxizitäten führen. Besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor LT, wie beim hepatorenalen Syndrom oder bei älteren Patienten, muß die Immunsuppression diesbezüglich angepaßt werden. Die Klinik der neurologischen Nebenwirkungen reicht von Kopfschmerz, peripherer Polyneuropathie über generalisierte Anfälle bis hin zur pontinen Myelinolyse. Bei schweren Verläufen ist ein sofortiges Absetzen der CI unerlässlich und die einzig potentiell kurative Therapieoption.

Die häufigsten Langzeitnebenwirkungen der Immunsuppression beziehen sich auf die chronische Nephrotoxizität der CI, die mit einer irreversiblen Nephrosklerose einhergehen und zum terminalen Nierenversagen führen kann, auf metabolische Komplikationen sowie Störungen des Knochenstoffwechsels [19]. Eine eingeschränkte Nierenfunktion wird bei ca. 30–40 % der Lebertransplantierten beobachtet. Einen insulinpflichtigen Diabetes entwickeln 10–20 %, eine Hyperlipidämie 20–40 % der Patienten. Kausal stehen hier die Kortikosteroide im Vordergrund, aber auch die CI und Sirolimus führen zu erhöhten Cholesterin- und Triglyzeridwerten. Bei über 50 % kommt es zu einer therapiebedürftigen Hochdruckerkrankung. Folglich steigt bei LT-Patienten das kardiovaskuläre Risiko beträchtlich. Kardiovaskuläre Komplikationen sind die häufigste Todesursache im Langzeitverlauf nach LT.

Eine reduzierte Knochendichte wird zumeist bereits vor der Operation beobachtet. Die Werte nehmen nach der LT signifikant ab, so daß pathologische Frakturen, insbesondere Wirbelkörperbrüche, keine Seltenheit darstellen. Daher wird die prophylaktische Gabe von Kalzium und Vitamin D, bei schwerer Osteoporose zusätzlich die Therapie mit Bisphosphonaten empfohlen.

Maligne Erkrankungen (de novo-Malignome) werden bei LT-Patienten bis zu 20-fach häufiger als in der Normalbevölkerung gesehen. Tumoren werden meist in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert, so daß kurative Therapiemöglichkeiten selten sind [20]. Aus diesem Grunde sind gerade bei LT-Patienten regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen, wie Thoraxröntgen, PSA-Bestimmung inklusive urologischer Untersuchung, Mammographie, Koloskopie, unerlässlich.

Tabelle 1: Liste der Standard-Immunsuppressiva

Substanz	Handelsname	Dosis *	Plasmaspiegel* (ng/ml)	Häufige Nebenwirkungen
Calcineurin-Inhibitor				
Cyclosporin A	Sandimmun Neoral	initial: 2 x 6 mg/kg/d	1.–3.Monat: C0: 150–250, C2: 800–1200 > 3.Monat: C0: ~ 100 C2: 400–800	Nephro-Neurotoxizität, Hyperlipidämie, Diabetes, Hypertonie, Hirsutismus, Gingivahyperplasie
Tacrolimus	Prograf	initial: 0,1–0,15 mg/kg/d	Talspiegel: 1.–3.Monat: 5–15 > 3.Monat: 5–10	Nephro-Neurotoxizität, Hyperlipidämie, Diabetes, Hypertonie
Steroide				
Prednisolon	Aprednislon	**; Stationäre Phase: intraoperativ: 500 mg iv 1. Tag: 250 mg iv 2. Tag: 125 mg iv 3. Tag: 100 mg iv Reduktion von jeweils 10 mg/d bis 20 mg po Ambulante Phase: schrittweise Reduktion mit Ziel des Absetzens nach 3 Monaten	–	Hyperlipidämie, Diabetes, Hypertonie, Osteoporose
Antimetabolite				
Azathioprin	Imurek	1,5–2,0 mg/kg/d	–	Panzytopenie, Pankreatitis, Hepatitis
Mycophenolat Mofetil	Cell Cept	2 x 500 mg / d	??	Panzytopenie, Gastrointestinale Beschwerden
TOR-Inhibitor				
Sirolimus	Rapamune	initial: 2 mg / d	5–15	Hyperlipidämie, Anämie, Mukositis
Antikörper				
muromonab-CD 3	OKT 3	nur unmittelbar postoperativ als Induktionstherapie oder bei steroidrefraktären Abstoßungen		
Antithymocyten Globulin	ATG	nur unmittelbar postoperativ als Induktionstherapie		
IL-2 Rezeptor-Blocker				
Basiliximab	Simulect	nur unmittelbar postoperativ als Induktionstherapie		
Daclizumab	Zenapax	nur unmittelbar postoperativ als Induktionstherapie		

* Angegebene Dosierungen und Plasmaspiegel sind nur Richtwerte, die einer individuellen Anpassung je nach Nierenfunktion und anderer Nebenwirkungen bedürfen;
** Dosierung laut Innsbrucker Protokoll – Unterschiede zwischen einzelnen Zentren möglich. C0: Talspiegel, gemessen 12 h nach Medikamenteneinnahme; C2: 2 Stundenwert; gemessen 2 h nach Medikamenteneinnahme.

Ausblick – Herausforderungen – neue Entwicklungen

Im Gegensatz zu den gleichbleibenden Zahlen der Transplantationen nahm der Organbedarf in den letzten Jahren deutlich zu. Der daraus resultierende „Organmangel“ führte in den letzten Jahren bedingt durch längere Wartezeiten zu einem Anstieg der Sterberate der zur LT vorgesehenen Patienten. Lag die durchschnittliche Wartezeit an unserem Zentrum in Innsbruck vor einigen Jahren bei ca. 6 Monaten, so beträgt sie derzeit zwischen 12 und 18 Monaten mit steigender Tendenz. Aufgrund des Spendermangels gewann die Leberteile-Transplantation (split-liver) und in jüngster Zeit die Leber-Lebendspende zunehmend an Bedeutung. Die Anzahl der Leberlebendspenden, zumeist des rechten Leberlappens, hat in den letzten Jahren enorm zugenommen und wird in nahezu allen größeren Transplantationszentren angeboten. Bei der Abklärung zur verwandten Leberlebendspende ist neben einer sorgfältigen organischen (absolute Gesundheit des Spenders, CT-Volumetrie zur Bestimmung des Lebervolumens insbesondere Bestimmung eines ausreichenden Restvolumens für den Spender) auch eine psychiatrisch-psychologische Evaluierung des Spenders und Empfängers notwendig. International liegen Erfahrungen über mehr als 2.500 Leberlebendspenden vor. In ca. 13 % werden leichte Komplikationen, in ca. 5 % biliäre Komplikationen und in etwa 10 % Komplikationen, die eine Intervention erfordern, angegeben. Die Spender-Mortalität beträgt weltweit 0,5 %, in Innsbruck 0 % bei 24 Lebendspende-Transplantationen.

Die Transplantation von Hepatozyten, sowie die Xenotransplantation von Tierorganen würden attraktive Lösungen des bestehenden Organmangels bedeuten. Nach anfänglich optimistischen Ergebnissen in der Hepatozytentransplantation waren die letzten Ergebnisse jedoch enttäuschend und der Weg zu einer etablierten Methode erscheint noch lang. Die klinischen Erfahrungen mit der Lebertransplantation im xenogenen Modell sind auf sechs Patienten beschränkt. Das Überleben dieser Patienten lag zwischen einigen Stunden und 70 Tagen. Die hyperakute Abstoßung durch bestehende Empfängerantikörper stellt dabei eine bedeutende und derzeit ungelöste Hürde dar. Die potentielle Übertragung von Krankheitserregern von Tieren (Schwein, Pavian, Schimpanse) auf den Mensch sowie zahlreiche soziale und ethische Fragen sind weitere wesentliche Bestandteile der Diskussion über die Zukunft der Xenotransplantation.

Literatur:

1. Keeffe EB. Patient selection and listing policies for liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14 (Suppl): S42–S47.
2. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 468–75.
3. 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. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–9.
4. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394–403.
5. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, Burgart LJ, Rosen CB, Kremers WK et al. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization. *Liver Transpl* 2004; 10: 449–55.
6. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434–40.
7. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 2003; 9: 557–63.
8. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP et al. Liver at transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842–7.
9. Roche B, Samuel D. Liver transplantation for hepatitis B virus-related liver disease: indications, prevention of recurrence and results. *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl 1): S181–S189.
10. Berenguer M. Host and donor risk factors before and after liver transplantation that impact HCV recurrence. *Liver Transpl* 2003; 9: S44–S47.
11. Lake JR. The role of immunosuppression in recurrence of hepatitis C. *Liver Transpl* 2003; 9: S63–S66.
12. Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8 (S1): S14–S18.
13. Neuberger J. Treatment of hepatitis C virus infection in the allograft. *Liver Transpl* 2003; 9: S101–S108.
14. Neuberger J, Schulz KH, Day C, Fleig W, Berlakovich GA, Berenguer M et al. Transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002; 36: 130–7.
15. Burra P, Mioni D, Cecchetto A, Cillo U, Zanusi G, Fagioli S et al. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 34: 716–22.
16. Liermann Garcia RF, Evangelista GC, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001; 33: 22–7.
17. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30: 1121–7.
18. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33: 1080–6.
19. Textor SC, Taler SJ, Canzanello VJ, Schwartz L, Augustine JE. Post-transplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. *Liver Transpl* 2000; 6: 521–30.
20. Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. De novo malignancies after liver transplantation: a major cause of late death. *Liver Transpl* 2001; 7 (Suppl 1): S109–S118.



Univ. Prof. Dr. Ivo Graziadei

Geboren 1964 in Innsbruck, Medizinstudium 1982–1988 an der Universität Innsbruck, 1988–1989 Gastarzt am Institut für Biochemische Pharmakologie der Universität Innsbruck. 1989–1991 Turnusarzt am KH der Barmherzigen Schwestern Linz. 1991–1996 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Medizinischen Universitätsklinik Innsbruck. 1995–1996 Clinical Fellow an der Liver Unit, King's College London. 1996–1997 Clinical Fellowship in Hepatology an der Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. 1998 Habilitation in Innerer Medizin, geschäftsführender OA und stellvertretender Leiter der Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie der Medizinischen Universität Innsbruck.

Funktionen: Vorstandsmitglied der Österreichischen Transplantationsgesellschaft, Leiter der Arbeitsgruppe Intestinale Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie.

Zahlreiche Originalarbeiten, Übersichtsartikel und Buchbeiträge, Abstracts, Wissenschaftspreise und Vorträge bei internationalen und nationalen Kongressen.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)