

Aktuelle Aspekte bei der Lebertransplantation



Privatdozent
Dr. Stephan Timm

Seitdem 1967 von Thomas E. Starzl in den Vereinigten Staaten die erste Lebertransplantation durchgeführt wurde, hat sich dieses Verfahren weltweit zu einer Standardoperation entwickelt, die bei Patienten mit einer Leberzirrhose im Endstadium durchgeführt wird.

Mittlerweile erfolgen in den USA jährlich mehr als 5000 Lebertransplantationen, in Europa konnten im Jahre 2005 im Eurotransplant-Verbund, zu dem Österreich, Belgien, Deutschland, Luxemburg, die Niederlande und Slowenien gehören, über 1100 Lebertransplantationen realisiert werden. An Zentren mit entsprechender Erfahrung und ausreichenden Fallzahlen können heute Fünfjahresüberlebensraten von 80 Prozent für die Patienten und von über 70 Prozent für die transplantierten Organe erzielt werden [1]. Die häufigste Indikation, die zu einer Lebertransplantation führt, ist das Endstadium einer Leberzirrhose, die entweder auf dem Boden chronischer Hepatitis-Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder in Folge chronischen Alkoholkonsums entstanden ist. Auch für Patienten mit primär in der Leber gewachsenen malignen Tumoren (Hepatozelluläres Karzinom) ist bis zu einer bestimmten Tumorausdehnung eine Transplantationsindikation gegeben. Während die technischen Fragestellungen, zumindest für die orthotope Vollorgan-Transplantation, im Wesentlichen gelöst und standardisiert werden konnten, ergibt sich aus der immer größer werdenden Schere zwischen Spenderorganangebot und Organbedarf zunehmender Diskussionsbedarf darüber, wie der Pool der verfügbaren Spenderorgane möglicherweise vergrößert werden kann. Vor demselben Hintergrund wird über die Frage diskutiert, wie die verfügbaren Spenderorgane am gerechtesten verteilt werden sollen. Die Beobachtung der Langzeitverläufe nach Lebertransplantationen ist erforderlich, um beurteilen zu können, welche Patienten langfristig am meisten von einer Transplantation profitieren. Die zentralen Fragen dabei sind, welche Patienten mit

Leberzellkarzinomen langfristig von einer Transplantation profitieren und welche Form der medikamentösen Immunsuppression die günstigsten Langzeitverläufe nach der Transplantation ermöglicht. Im Folgenden soll daher auf einige dieser Aspekte der Lebertransplantation näher eingegangen werden.

Maßnahmen zur Steigerung der Anzahl verfügbarer Spenderorgane

Spenderalter

Galten zu Beginn der Transplantationsära noch relativ strikte Kriterien bezüglich der Qualität der zur Transplantation verwendbaren Spenderorgane, so haben sich diese auf dem Boden des zunehmenden Organmangels in den letzten Jahren verändert. Insbesondere die Alterslimitation bei der Leberspende wurde verschoben. Kürzlich wurden die Daten von 41 Patienten nach Lebertransplantation publiziert, bei denen der Leberspender älter als 70 Jahre war. Das Einjahres-Patienten- und Transplantatüberleben lag bei 91 Prozent und 86 Prozent. Bei knapp zehn Prozent der Patienten erfolgte eine Retransplantation, wobei nur in einem Fall als Ursache eine initiale Nichtfunktion des Spenderorgans vorlag. Die Autoren schlussfolgern, dass bei ansonsten günstiger Gesamtkonstellation das Spenderalter von mehr als 70 Jahren keine Kontraindikation zur Transplantation der Leber darstellt [2]. Bedeutsam ist hierbei die korrekte Interpretation der Organqualität während der Organentnahme, die gerade in der Situation des marginalen Spenders eine besondere Erfahrung erfordert.

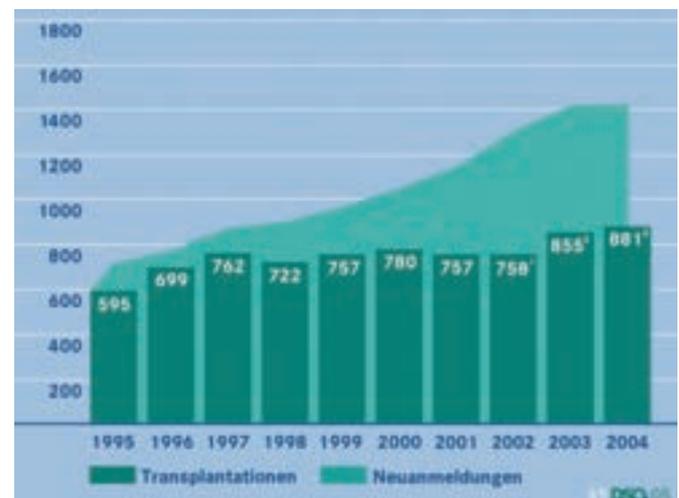
Non-heart-beating-Spender

Die Verwendung von Organen so genannter Non-heart-beating-Spender ist eine weitere Möglichkeit, die Anzahl von Spenderorganen zu steigern. Hierbei handelt es sich um Spender, bei denen zusätzlich zum Hirntod ein Kreislaufstillstand vorliegt, deren Organe aber dennoch zur Transplantation entnommen werden. Eine Analyse der United Network for Organ Sharing (UNOS)-Datenbank der Jahre 1993 bis 2001 zeigt jedoch signifikant schlechtere Ergebnisse für die Patienten, die eine Leber eines Non-heart-beating-Spenders transplantiert bekamen. Im Vergleich zu den Patienten mit Spenderorganen von kreislaufstabilen Spendern wurden eine geringere Dreijahresüberlebensrate der Organe und gehäufte initiale Nichtfunktion mit Retransplantation festgestellt [3]. Das Patientenüberleben in den Gruppen unterschied sich hingegen nicht. Strategien zur Verbesserung der Ergebnisse nach Transplantationen mit diesen Organen sind erforderlich.

Split-Lebertransplantation

Bei der Split-Lebertransplantation wird das Spenderorgan entweder entlang des Ligamentum falciforme in einen kleinen linkslateralen Lappen und einen aus den Segmenten 4 bis 8 plus 1 bestehenden großen rechten Lappen geteilt, oder die Teilungsebene verläuft entlang einer Linie von der Vena cava bis zur Gallenblase. Hieraus resultieren zwei annähernd gleichgroße Leberteilstücke. Während die erstgenannte Split-Transplantation der beiden Leberteile in ein Kind und einen Erwachsenen heutzutage bereits als Standard

Deutschland –
Neuanmeldungen und
Lebertransplantationen.



definiert werden kann, hat sich die zweite Methode (so genannter True Split) noch nicht breit durchgesetzt. Zwischen 2000 und 2001 wurden in den USA lediglich 15 linke und 13 rechte Leberlappen transplantiert. Insbesondere der linke Leberlappen von suboptimalen Spendern zeigt ein schlechtes Outcome, das Einjahresorganüberleben liegt in Europa bei 47 Prozent [4]. Die anspruchsvolle Technik der Leberteilung, die erforderliche präoperative Volumetrie des zukünftigen Lebertransplantates und die Tatsache, dass nur absolut optimale Spenderorgane für ein Splitting infrage kommen, müssen hierfür als ursächlich angenommen werden.

Transplantation mit Leber-Lebendspende

Seit einigen Jahren besteht in einigen spezialisierten Zentren in Deutschland die Möglichkeit, eine Transplantation mit so genannter Leber-Lebendspende durchführen zu lassen. Erstmals im Rahmen von Nierentransplantationen erfolgt, wird bei dieser Operation ein Teil der Leber eines gesunden Spenders (in der Regel Eltern, Geschwister, andere Angehörige) verpflanzt. Die Teilung der Leber erfolgt wie bei der Split-Lebertransplantation. Die besondere Problematik liegt hierbei in der Operation des Organspenders, denn das Operationsrisiko für diesen muss so niedrig wie möglich bleiben. Die bisherigen Erfahrungen mit der Leber-Lebendspende zeigen, dass diese sich besonders für elektive Eingriffe eignet. In der Notfallsituation und bei Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion sind die Daten derzeit noch unbefriedigend [5]. Im Jahr 2004 wurden in Deutschland 64 Lebertransplantationen mit Lebendspende durchgeführt, dies entsprach 7,3 Prozent aller Lebertransplantationen im Jahr 2004.

Verteilung der Spenderorgane (Allokation)

Die Kriterien für die Verteilung der Spenderorgane für die Lebertransplantation im Eurotransplant-Verbund sind im Wesentlichen die Blutgruppe, Größe und Gewicht des Spenders, die medizinische Dringlichkeit und die Zeit, die der Patient bereits auf der Warteliste verbracht hat. Die medizinische Dringlichkeit ist auf der Basis des Stadiums der Lebererkrankung (Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation) und der Art der medizinischen Betreuung (ambulante Betreuung, stationäre Therapie) in vier Stufen eingeteilt. Mit der Zunahme der Häufigkeit der Indikation zur Lebertransplantation ist die Anzahl der Patienten in allen Dringlichkeitsstufen über die Jahre deutlich angewachsen, sodass letztendlich die Wartezeit der ausschlaggebende Faktor bei

der Allokation eines Spenderleberorgans geworden ist. Amerikanische Untersuchungen aus den Neunzigerjahren konnten jedoch zeigen, dass die Mortalität der Patienten auf der Warteliste nicht alleine mit der Wartezeit korreliert, und dass die Entscheidung, ob ein Patient ambulant oder stationär therapiert werden muss, häufig von lokalen Gegebenheiten abhängig ist. Daher wurde 2002 in den Vereinigten Staaten der so genannte MELD-Score (Model for Endstage Liver Disease) als Basis für die Allokation von Leberorganen eingeführt. Der MELD-Score ist ein zur Abschätzung der Mortalität von Patienten im Endstadium einer Leberzirrhose gut validiertes und statistisch ausgewogenes Instrument, das nach den bisherigen Erfahrungen in den USA besser geeignet ist, den optimalen Zeitpunkt für eine Transplantation zu bestimmen. Während sich das Einjahresüberleben von Patienten und Organen nach Einführung des MELD-Scores nicht verändert hat, konnte gezeigt werden, dass sich sowohl die Mortalität auf der Warteliste als auch die mediane Wartezeit nach Einführung des Scores signifikant reduziert hat [6]. Derzeitige Untersuchungen beschäftigen sich mit der Frage, bei welchem MELD-Score der optimale Transplantationszeitpunkt gegeben ist. Beispielsweise ist der Überlebensvorteil für Patienten, die mit einem MELD-Score von >18 transplantiert werden, deutlich nachweisbar, während Patienten mit einem MELD-Score von <15 ein höheres Risiko haben, im ersten Jahr nach einer Transplantation zu versterben, als auf der Warteliste [7]. Problematisch ist zudem, dass die Dringlichkeit, mit der ein Tumorpatient ein Leberorgan benötigt, nicht abgebildet wird. In dem Versuch, dies auszugleichen, werden dem MELD-Score bestimmte Punktwerte zugeschlagen, die sich nach der Größe und der Ausdehnung des Tumors in der erkrankten Leber richten. Die Schwierigkeit hierbei liegt in der korrekten

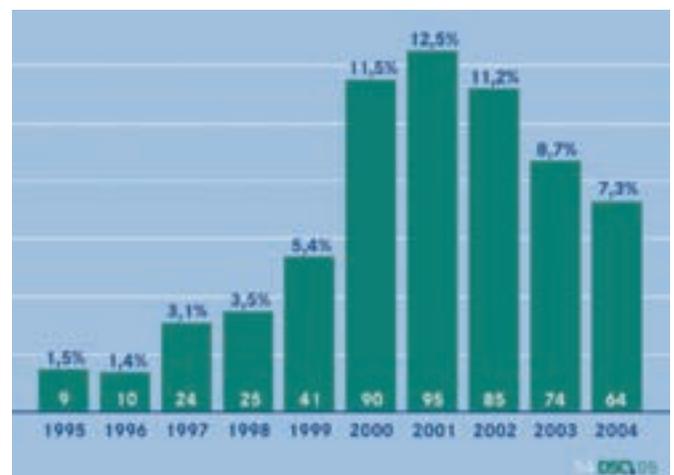
Abschätzung der zeitlichen Tumorprogression, denn neben der Mortalität während der Zeit auf der Warteliste ist der Tumorpatient vor allem dadurch bedroht, dass der Tumor während der Wartezeit das Stadium der in den Mailänder Kriterien festgelegten Indikation zur Lebertransplantation überschreitet. Dann ist eine Lebertransplantation, zumindest mit Hirntodspende, nicht mehr möglich (siehe auch Transplantation bei Lebertumoren). Andererseits führt ein zu hoher Punktwert zu einer Bevorzugung der Tumorpatienten.

Die Diskussion um das optimale Allokationssystem ist weiterhin offen. Sicherlich muss dies eine gute Balance zwischen der medizinischen Dringlichkeit vor der Transplantation und der Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Transplantation beinhalten, um die begrenzt verfügbaren Spenderorgane optimal verwenden zu können.

Transplantation bei Lebertumoren

Die Rationale für die Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom liegt in der Tatsache, dass diese Erkrankung bis zu einem bestimmten Stadium auf die Leber beschränkt bleibt und durch eine komplette Entfernung des erkrankten Organs sowie durch Transplantation einer gesunden Leber langfristige Heilung zu erzielen ist. So ergeben sich nach der Transplantation von Patienten mit kleinen, isolierten hepatozellulären Karzinomen auch exzellente Langzeitergebnisse, die Fünfjahresüberlebensrate liegt bei über 80 Prozent. Mit zunehmender Größe und Anzahl der Tumoren steigt die Wahrscheinlichkeit von Fernmetastasierung und Rezidiventstehung in der transplantierten Leber. Auf Grund des bereits erwähnten Spenderorganmangels kommt daher der Selektion derjenigen Tumorpatienten, die von einer Lebertransplantation am meisten

Deutschland – Anteil der Teilleber-Lebendspenden an der Lebertransplantation.



profitieren, eine besondere Bedeutung zu. 1996 wurden von Mazzaferro und Mitarbeitern die Mailänder Kriterien formuliert, um HCC-Patienten für die Lebertransplantation zu selektionieren [8]. Werden diese eingehalten (ein Herd <5 cm oder maximal drei Herde <3 cm), können Fünfjahresüberlebensraten von mehr als 70 Prozent erzielt werden, und die Indikation zur Lebertransplantation ist gegeben. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Entwicklung der Leber-Lebendspende sind diese Kriterien in den letzten Jahren wieder Gegenstand vermehrter Diskussion geworden. So hat beispielsweise ein Patient mit einem Tumor von maximal 6,5 cm Größe oder maximal vier kleineren Herden immerhin noch eine Fünfjahresüberlebensrate von 50 Prozent [9]. Da diesen Patienten die Lebertransplantation letztendlich nur wegen des Organmangels, also aus Selektionsgründen, vorenthalten wird, bietet die Transplantation mit Leber-Lebendspende möglicherweise einen Ausweg aus dieser Situation.

Zu bedenken ist bei einem solchen Vorgehen jedoch zum einen die Spendermortalität, zum anderen die Frage, wie bei primärer Nichtfunktion oder fulminanter Abstoßungsreaktion der Lebendspende-Organen vorgegangen werden soll. Einerseits ist in dieser Situation aus ethischen und moralischen Gesichtspunkten Handlungszwang gegeben, andererseits muss für eine Notfalltransplantation auf ein Organ aus dem ansonsten bei Tumorpatienten streng selektionierten Spender-Pool zurückgegriffen werden.

Immunsuppressive Therapie

Einer der Hauptgründe für die in den vergangenen Jahren erzielten exzellenten Ein- und Fünfjahresüberlebensraten nach Lebertransplantation ist die Neuentwicklung, Kombination und Individualisierung der Immunsuppression.

Neben der Basistherapie mit den Calcineurininhibitoren (CNI) Cyclosporin bzw. Tacrolimus führt die Kombination mit Immunsuppressiva, die andere Wirkmechanismen und Nebenwirkungen besitzen, zu einer effektiveren und verträglicheren Behandlung. Der Einsatz von Steroiden gehört zumindest in der Initialphase nach Transplantation nach wie vor zum Standard, auch wenn einige neuere Arbeiten ein frühes Ausschleichen als Möglichkeit eines steroidfreien Langzeittherapieprogramms propagieren. Voraussetzung hierfür ist der additive Einsatz von Immunsuppressiva der neueren Generation. Dabei spielt insbesondere der Antimetabolit Myco-

Anzeige

Ihr Traumhaus braucht Sicherheit

Profitieren Sie von 34 Jahren Erfahrung und einer unabhängigen Beratung für Ihre Immobilienfinanzierung.

10 Jahre fest, 4,25 % nom., 4,33 % eff. Zins
15 Jahre fest, 4,45 % nom., 4,54 % eff. Zins
20 Jahre fest, 4,55 % nom., 4,66 % eff. Zins

Konditionen sind tagesaktuell

Denken Sie auch an bereits laufende Finanzierungen!

MLP Finanzdienstleistungen AG

Geschäftsstellen:

Augsburg, Tel. 0821/90656-12, Hr. Sanders
 Aschaffenburg, Tel. 06021/58386-24, Hr. Reuhl
 Regensburg, Tel. 0941/46316-21, Hr. Tischer
 Rosenheim, Tel. 08031/80679-15, Hr. Aschauer
 Würzburg, Tel. 0931/79603-14, Fr. Englert



phenolat-Mofetil (MMF) als Langzeittherapeutikum eine wichtige Rolle. Durch Inhibition der Purinsynthese wird ein synergistischer Effekt mit dem CNI erzielt. Daraus resultiert eine Verringerung der CNI-typischen Nephro- und Neurotoxizität unter Inkaufnahme MMF-dosisabhängiger gastrointestinaler Beschwerden und des Risikos einer Leukopenie. Eine Auswertung von 11 670 Patienten aus der UNOS-Datenbank 2004 zeigt eine Verbesserung der Vierjahresüberlebensrate und Reduktion der akuten Abstoßungskrisen nach Lebertransplantation [10]. Das über viele Jahre in der Lebertransplantation eingesetzte Azathioprin scheint damit vom MMF verdrängt. Eine Verzögerung des CNI-Therapiebeginns in der Induktionsphase nach Transplantation führt zu einer Verbesserung der Nierenfunktion, insbesondere bei älteren Patienten. Zur initialen Immunsuppression setzt sich deshalb zunehmend die Verwendung von Antikörpern gegen den Aktivierungsrezeptor der T-Zellen (IL-2R) durch. Die Auswirkung dieser Induktionstherapie auf eine mögliche langfristige Reduktion der Basistherapeutika ist noch nicht abschließend geklärt. Bei Entwicklung einer Niereninsuffizienz unter CNI-Langzeittherapie ist ferner eine Umstellung auf den TOR-Inhibitor Rapamycin zu erwägen. Der experimentell nachgewiesene Antitumoreffekt dieser Substanz muss sich in klinischen Studien nach Lebertransplantation noch beweisen. Der Einsatz neuester Immunsuppressiva, wie Anti-CD52 (Campath-1H), FTY720, FK778 und FK779, ergab in initialen klinischen Studien viel versprechende Ergebnisse [11]. Insbesondere die Induktionstherapie

mit dem Antikörper Campath scheint dabei das Ziel der Toleranzinduktion nach Lebertransplantation näher zu bringen.

Schlussfolgerungen

In Deutschland steigt die Anzahl der Patienten, die eine Lebertransplantation benötigen, stetig an, während die Zahl der realisierten Transplantationen seit mehreren Jahren gleich geblieben ist. Damit liegt auf der Hand, dass das gravierendste Problem, dem sich die Lebertransplantationschirurgie gegenüberstellt, der Mangel an Spenderorganen ist. Eine gerechte Verteilung der zur Verfügung stehenden Organe wird immer schwieriger. Die beschriebenen chirurgisch-technischen Entwicklungen, die optimierte postoperative Therapie und die verbesserten Langzeitergebnisse nach Transplantation können das Problem lindern, aber nicht lösen. Wenn sich die Bereitschaft zur Organspende in Zukunft nicht deutlich steigert, werden noch strengere Selektionskriterien für die Lebertransplantation entstehen, die alle Patienten auf Wartelisten betreffen.

Das Literaturverzeichnis kann beim Verfasser angefordert oder im Internet unter www.blaek.de (Ärzteblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.

*Anschrift des Verfassers:
 Privatdozent Dr. Stephan Timm, Zentrum für operative Medizin, Chirurgische Klinik I der Universität Würzburg,
 Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg*