

1. Einleitung

1.1. Entwicklung der Lebertransplantation

Allgemeines

Die erste orthotope Lebertransplantation (OLT) am Menschen wurde am 1. März 1963 durch T. E. Starzl in Denver, Colorado/USA an einem Kind mit kongenitaler Gallengangsatresie vorgenommen (Starzl 1963). Das dreijährige Kind verstarb jedoch noch intraoperativ an den Folgen einer nicht stillbaren Blutung. Auch vier weitere im selben Jahr transplantierte Patienten starben früh-postoperativ. Erst 1967 gelang nach weiteren tierexperimentellen Forschungen die erste klinisch erfolgreiche Lebertransplantation durch Starzl und seine Arbeitsgruppe in Pittsburg/USA.

Das erste europäische Lebertransplantationsprogramm wurde 1968 durch R.Y.Calne in Cambridge/England begründet. Calne und seine Mitarbeiter beschäftigten sich hierbei maßgeblich mit der Entwicklung von neuen immunsuppressiven Konzepten, insbesondere mit der klinischen Erstanwendung von Cyclosporin A im Jahr 1978.

Die erste erfolgreiche Lebertransplantation in Deutschland wurde 1969 durch A. Gütgemann in Bonn durchgeführt (Gütgemann 1969). Ein 30-jähriger Mann wurde aufgrund eines fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms transplantiert, überlebte den Eingriff rund 7 Monate und verstarb an den Folgen einer chronisch progredienten Rejektion, die mit der damaligen immunsuppressiven Therapie nicht beherrschbar war. Bis 1976 folgten sechs weitere Transplantationen, wobei die relativ lange Überlebenszeit des ersten Patienten jedoch nicht mehr erreicht wurde.

1972 wurde das erste Lebertransplantationsprogramm in Deutschland durch R. Pichlmayr an der Medizinischen Hochschule in Hannover (MMH) ins Leben gerufen. Die Zahl der Lebertransplantationen stieg an der MMH seit 1979 bis Anfang der 90er Jahre stetig auf rund 100 Transplantationen pro Jahr an. Die MMH war während dieser Zeit das größte deutsche Transplantationszentrum mit umfangreichen wissenschaftlichen Aktivitäten auf diesem Gebiet. Die Pionierphase der Lebertransplantation war allerdings noch von schlechten Ergebnissen geprägt, so dass die Indikation zur Lebertransplantation nur als ultima ratio bei fortgeschrittener Lebererkrankung ohne jegliche therapeutische Alternative gesehen wurde. Bis 1970 wurden weltweit 109 Lebertransplantationen mit 1-Jahres-Überlebensraten von rund 8% durchgeführt (Starzl 1982). Zwischen 1970 bis 1977 erhöhte sich die Zahl der Lebertransplantationen auf

rund 300 mit weiterhin unbefriedigenden 1-Jahres-Überlebensraten von max. 30% (Starzl 1979).

Immunsuppression

Nach der klinischen Einführung von Cyclosporin A 1978 kam es zum entscheidenden Durchbruch bei der Entwicklung der Lebertransplantation. Die 1-Jahres-Überlebensraten konnten auf 60-70% gesteigert werden. Dieser positiven Entwicklung wurde 1984 auf der Konsensuskonferenz des amerikanischen „National Institute of Health“ Rechnung getragen, indem die Lebertransplantation als Standardtherapie der terminalen Leberinsuffizienz anerkannt wurde (Consensus Conference 1984). Seitdem etablierten sich weltweit neue Transplantationszentren mit kontinuierlich steigenden Transplantationszahlen.

Vor der Einführung von Cyclosporin A standen zur Immunsuppression nur Kortikosteroide und Azathioprin sowie tierische Antilymphozyten- (ALG) und Antithymozytenglobuline (ATG) zur Verfügung (Starzl 1967, 1989). Seit 1979 wurde Cyclosporin A in Kombination mit Kortikosteroiden und Azathioprin bei lebertransplantierten Patienten zur Basisimmunsuppression angewandt und senkte die Rate an akuten und chronischen Rejektionen deutlich. Innerhalb kürzester Zeit kam es daraufhin zu einer Verdopplung der Transplantat- und Patientenüberlebensraten, und durch den 1984 eingeführten monoklonalen Antikörper OKT3 konnten auch steroid-resistente Rejektionen besser beherrscht werden.

Die klinische Zulassung des 1987 entdeckten Calcineurininhibitors - Tacrolimus (FK506), der 1989 erstmals von Starzl klinisch angewandt wurde (Starzl 1989), führte seit 1994 zur weiteren Verbesserung der Ergebnisse. Im Rahmen von zwei großen Multicenterstudien (European FK506 Multicentre Liver Study Group 1994; The US Multicenter FK506 Liver Study Group 1994) hatte sich Tacrolimus im Vergleich zu Cyclosporin A als noch potenteres Immunsuppressivum herausgestellt und wurde in vielen Transplantationszentren zur neuen Standard-Immunsuppression nach OLT genutzt (Eckhoff 1998).

Die Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten Basiliximab und Daclizumab, die Mitte der 90er Jahre entwickelt und zur Induktionstherapie genutzt wurden, trugen zur Verringerung der in der Frühphase nach Lebertransplantation auftretenden akuten Rejektionen bei.

Die Kombination von Tacrolimus mit neueren additiven Substanzen wie Mycophenolatmofetil mit einer zusätzlichen antiviralen Wirkung oder Rapamycin (Sirolimus) mit einer antiproliferativen Wirkung führten zu einer weiteren Reduzierung von akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen (Kelly 1997; Seghal 1995).

Operative Weiterentwicklung

Auch die Weiterentwicklungen und Verbesserungen im chirurgisch-technischen Bereich konnten zur Etablierung der OLT entscheidend beitragen. Insbesondere die Galledrainage hatte sich als eines der technischen Hauptprobleme herauskristallisiert. Die anfängliche Gallenwegsrekonstruktion mittels Cholezysto-Jejunostomie oder -Duodenostomie wies hohe Komplikationsraten bis zu 30% auf (McMaster 1978; Starzl 1989). Die 1984 von Neuhaus et al. eingeführte Seit-zu-Seit-Choledocho-Choledochostomie senkte die Gallengangskomplikationen dann signifikant unter 2% (Neuhaus 1994).

Seit Ende der 80iger Jahre wurde die Split-Lebertransplantation entwickelt, die jedoch nur in wenigen hochspezialisierten Transplantationszentren aufgrund des hohen personellen und logistischen Aufwandes durchgeführt wird (Renz 2003).

Im Gegensatz dazu stellte die erstmals 1990 bei einem Kind durchgeführte Leberlebendspende durch einen Elternteil (Broelsch 2000) einen weiteren Meilenstein in der Entwicklung der Lebertransplantation dar. Mit dieser Methode konnte für Kinder, aber auch für Patienten, die aufgrund ihrer Grunderkrankung eine langfristige Wartezeit auf ein geeignetes Spenderorgan nicht überleben würden, die Anzahl verfügbarer Spenderorgane erhöht werden. Zudem ist der Eingriff mittels Leberlebendspende im Vergleich zur postmortalen Leberspende besser planbar, und die kürzere Ischämiezeit des Spenderorgans wirkt sich u. a. positiv auf die Transplantationsergebnisse aus.

Auch die Verbesserung des perioperativen Managements und die konsequente Durchführung von Infektionsprophylaxen (Zwaveling 2002) neben einer Vielzahl weiterer Detailverbesserungen, wie z. B. die selektive Darmdekontamination (SDD) (Raves 2002), haben zu weiteren Fortschritten und zur Konsolidierung der Ergebnisse bei der OLT beigetragen.

1.2. Aktueller Stand der Lebertransplantation

Die OLT hat sich mittlerweile weltweit als die effektivste chirurgische Therapie bei fortgeschrittener terminaler Leberinsuffizienz entwickelt (Carithers 2000). In über 250 Transplantationszentren wurden bis heute mehr als 100.000 Lebertransplantationen durchgeführt, davon über 45.000 in Europa (Adam 2003). In Deutschland lag die Zahl seit 1968 bis heute bei rund 9.000 Transplantationen. Zur Zeit liegt die Zahl der OLT in Nordamerika und Europa bei über 8.000 pro Jahr, wobei in Deutschland an derzeit 24 Transplantationszentren seit 1997 zwischen 700 und 800 OLT pro Jahr durchgeführt werden. Über die Hälfte der Transplantationen entfallen dabei auf die 4 größten Zentren Deutschlands in Berlin, Essen, Hannover und Hamburg. Allein in Deutschland betrug der Bedarf an OLT in den letzten fünf Jahren zwischen 1.000 und 1.200 Transplantationen pro Jahr.

Durch die stetigen Verbesserungen bei der OLT, insbesondere im Bereich der immunsuppressiven Therapie, der chirurgischen Technik sowie des perioperativen intensivmedizinischen Managements wurden in den letzten Jahren Überlebensraten nach Lebertransplantation von über 90% nach einem Jahr, von über 80% nach 5 Jahren und von über 70% nach 10 Jahren erreicht. Durch diese Fortschritte hat sich auch das Indikationsspektrum zur Lebertransplantation erweitert. Der Bedarf an Spenderorganen ist jedoch deutlich höher als das Angebot. Somit hat der daraus resultierende „Spenderorganmangel“ praktische Konsequenzen in Bezug auf die Indikationsstellung zur Lebertransplantation. Diese führt aufgrund der verlängerten Wartezeiten auf ein passendes Spenderorgan zu einem Anstieg der Sterberate der zur Transplantation vorgesehenen Patienten. Aus diesem Grund werden heute neue Strategien eingesetzt, um die Zahl der verfügbaren Organe zu erhöhen. Hierzu zählen insbesondere die Leberlebendspende (living donor liver transplantation [LDLT]) und die Split-Lebertransplantation (split-liver-transplantation).

Das Maß zur Beurteilung der Ergebnisqualität nach Lebertransplantation stellt das Patientenüberleben dar, denn die Lebertransplantation - mittlerweile ein Routineeingriff - ist weiterhin mit einer nicht zu vernachlässigenden Mortalitätsrate behaftet. Neben den klassischen Kriterien der Morbidität und Mortalität ist die Evaluierung der Lebensqualität eine sinnvolle Ergänzung, um eine aussagekräftige Ergebnisqualität nach Lebertransplantation zu erhalten. Während der Karnofsky-Performance-Index zur

Beurteilung des fremdbestimmten Gesundheitszustandes angewendet wird, dient die schriftliche Befragung mittels verschiedener Fragebögen zur Einschätzung der subjektiven Lebensqualität nach Lebertransplantation.

In den bisher veröffentlichten Studien zur Lebensqualität nach Lebertransplantation wurde eine wesentliche Verbesserung der physischen Funktion und der allgemeinen Gesundheit nach Transplantation im Vergleich zum präoperativen Zustand festgestellt. Es bestand in vielen Studien eine offensichtliche Diskrepanz zwischen dem subjektiven Empfinden der physischen Funktion sowie der allgemeinen Gesundheit im Vergleich zu den deutlich besseren Ergebnissen der Fremdbeurteilung mittels Karnofsky-Index.

Die Reintegration ins Berufsleben wird als bedeutendes Ziel einer erfolgreichen Rehabilitation gewertet. Aufgrund der international sehr differierenden Erwerbstätigenraten nach Lebertransplantation, gerade auch im Hinblick auf die unterschiedlichen existierenden Sozialsysteme und den Versichertenstatus, ist ein Vergleich der Erwerbssituation nur bedingt möglich.

In den bisher veröffentlichten Arbeiten wurde die subjektive Lebensqualität nach Lebertransplantation größtenteils an einem kleinen Patientenkollektiv und über einen relativ kurzen postoperativen Zeitraum evaluiert. Überwiegend wurde dabei als Testmethode der Medical Outcomes Survey Short Form-36 (SF-36) oder der Nottingham Health Profile (NHP) angewendet. In dieser Studie erfolgte die Befragung mit dem von A. Paul evaluierten „leberspezifischen Lebensqualitäts-Fragebogen“ (LSLQ), der gegenüber anderen international anerkannten Testmethoden den Vorteil bietet, dass er die nach Lebertransplantation auftretenden Komplikationen und Nebenwirkungen exakter mitberücksichtigt und zudem an Lebertransplantierten schon evaluiert wurde. Patienten entwickeln nach Lebertransplantation weiterhin leberspezifische Komplikationen, wie Rejektionen, Rezidive, Hepatitis-Reinfektionen, ischämisch-biliäre Transplantatschäden, Gallengangskomplikationen und Cholangitiden und es finden sich leberspezifische Nebenwirkungen, wie z. B. Hautjucken, Befindlichkeitsstörungen, Müdigkeit, Völlegefühl, Übelkeit und Bauchschmerzen. Diese werden mit Hilfe des LSLQ besser erfaßt und führen somit zu einer exakteren Gesamteinschätzung der Lebensqualität nach Lebertransplantation.

Am Virchow-Klinikum in Berlin wurden zwischen September 1988 und August 2005 mittlerweile mehr als 1.800 orthotope Lebertransplantationen durchgeführt. Mit 6 Lebertransplantationen im ersten Jahr (1988) wurde die Zahl im zweiten Jahr (1989) auf

53 Lebertransplantationen gesteigert. Ab 1991 sind über 100 Lebertransplantationen pro Jahr durchgeführt worden, und die Transplantationszahlen konnten in den folgenden Jahren stetig gesteigert werden. Im Hinblick auf dieses große Patientenkollektiv, an dem während der letzten 18 Jahre Lebertransplantationen durchgeführt wurden, ist eine Beurteilung der Lebensqualität in Abhängigkeit von transplantat-spezifischen und nicht-transplantat-spezifischen Faktoren sinnvoll, um eine längerfristige Prognose zur Lebensqualität von lebertransplantierten Patienten besonders auch im Langzeitverlauf stellen zu können.