

## **1. Einleitung**

### **1.1 Historische Entwicklung der Lebertransplantation**

Nach grundlegenden tierexperimentellen Vorarbeiten durch C.S.Welch (Welch 1955) und J.A.Cannon (Cannon 1956) Mitte der 50iger Jahre folgte am 1. März 1963 die erste Lebertransplantation (OLT) beim Menschen durch T.E. Starzl in Denver, Colorado/USA (Starzl 1963). Das Ergebnis war wenig ermutigend, da der Patient, ein dreijähriges Kind, mit einer angeborenen Gallengangsatresie, vier Stunden nach Reperfusion der Leber noch intraoperativ an den Folgen einer unstillbaren Blutung starb. Vier weitere, noch im selben Jahr transplantierte Patienten überlebten den Eingriff nur zwischen 0 und 23 Tagen. Daraufhin wurden die Transplantationsaktivitäten abgebrochen und erst 1966 wieder von Starzl und seiner Arbeitsgruppe nach weiteren Tierversuchsstudien, zunächst in Denver, und ab 1980 in Pittsburgh/USA aufgenommen. Das weltweit zweite klinische Lebertransplantationsprogramm begründete R.Y.Calne 1968 in Cambridge/England (Calne 1968). Die Arbeitsgruppe von Calne war vor allem bei der Entwicklung neuer immunsuppressiver Konzepte wissenschaftlich aktiv, insbesondere bei der klinischen Erstanwendung von Cyclosporin A im Jahr 1978 (Calne 1979; Kahan 1989).

In Deutschland wurde 1969 erstmals eine Lebertransplantation durch A. Gütgemann in Bonn durchgeführt (Gütgemann 1969). Empfänger war ein 30-jähriger Mann mit einem fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom. Trotz einer ischämischen Nekrose des distalen Gallenganges, die 5 Wochen nach der Transplantation die Anlage einer Hepaticojejunostomie erforderte, konnte der Patient im weiteren Verlauf nach Hause entlassen werden. Er verstarb jedoch rund 7 Monate nach der Transplantation an den Folgen einer chronisch progredienten Rejektion, die mit den damaligen immunsuppressiven Medikamenten nicht beherrschbar war. Insgesamt führte die Arbeitsgruppe von Gütgemann bis 1975 6 Lebertransplantationen durch, wobei die relativ lange Überlebenszeit des ersten Patienten nicht mehr erreicht wurde (Gütgemann 1975). Von großer Bedeutung für die Entwicklung der Lebertransplantation in Deutschland, wie auch international, war das 1972 von R. Pichlmayr an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) begründete Transplantationsprogramm. Nach vereinzelten Lebertransplantationen in den ersten Jahren nahm die Anzahl der Eingriffe seit 1979 bis Anfang der 90iger Jahre stetig auf rund 100 Transplantationen pro Jahr zu. Die MHH war damit während dieser Zeit das größte deutsche Transplantationszentrum mit zudem umfangreichen wissenschaftlichen Aktivitäten auf dem Gebiet der Lebertransplantation.

Während der Pionierphase der Lebertransplantation, an deren Ende die klinische Einführung von Cyclosporin A im Jahre 1978 steht (Calne 1979), waren die Ergebnisse noch so schlecht, dass die Indikation zur Lebertransplantation nur als ultima ratio bei fortgeschrittenster Lebererkrankung ohne jegliche therapeutische Alternative gesehen wurde. Bis 1970 wurden weltweit insgesamt 109 Lebertransplantationen mit 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensraten von 8,2% bzw. 2,2% durchgeführt (Starzl 1982). Die Gesamtzahl nahm nur langsam zu und erreichte 1977 rund 300 Fälle. Die zu dieser Zeit erreichten 1-Jahresüberlebensraten waren mit rund 30% jedoch weiterhin unbefriedigend (Starzl

1979). Der entscheidende Schritt für die weitere Entwicklung der klinischen Organ- bzw. Lebertransplantation gelang dann durch die Entwicklung von Cyclosporin A 1979 (Calne 1979). Durch die Einführung von Cyclosporin A konnten die 1-Jahresüberlebensraten nach Lebertransplantation innerhalb kurzer Zeit auf 60-70% gesteigert werden. Diese Ergebnisverbesserung führte letztendlich dazu, dass die Lebertransplantation 1984 auf der Konsensuskonferenz des amerikanischen „National Institute of Health“ als Standardverfahren zur Therapie der terminalen Leberinsuffizienz anerkannt wurde (Consensus Conference 1984) und sich in der zweiten Hälfte der 80iger Jahre weltweit viele neue Transplantationszentren, mit kontinuierlich steigenden Transplantationszahlen, etablierten.

Vor der klinischen Einführung von Cyclosporin A standen zur Therapie nur Azathioprin und Kortikosteroide sowie für die kurzfristige Anwendung während der Initialphase oder bei steroid-resistenten Rejektionen tierische Antilymphozyten-(ALG) und Antithymozytenglobuline (ATG) zur Immunsuppression zur Verfügung (Starzl 1967, 1989). Nach Entdeckung der immunsuppressiven Potenz von Cyclosporin A im Jahre 1972 wurde es 1979 dann erstmals erfolgreich bei lebertransplantierten Patienten angewandt. In Kombination mit Kortikosteroiden und Azathioprin als Basisimmunsuppression konnte die Rate an akuten und chronischen Rejektionen drastisch verringert werden. Dies führte schlagartig zu einer Verdoppelung der Transplantat- und Patientenüberlebensraten (Starzl 1981). Die klinische Einführung des monoklonalen Antikörpers OKT3 bei Lebertransplantierten 1984 erweiterte dann die Möglichkeiten steroid-resistente akute Rejektionen erfolgreich zu behandeln (Cosimi 1987; Goldstein 1987). Eine weitere Verbesserung der Ergebnisse wurde, nach dessen Entdeckung 1987 (Goto 1987; Kino 1987), dann 1994 durch die klinische Zulassung des Calcineurininhibitors – Tacrolimus (FK506) erreicht. Von Starzl 1989 erstmals klinisch angewandt (Starzl 1989, 1993), erwies sich Tacrolimus nach Lebertransplantation im Rahmen zweier großer Multicenterstudien als ein dem Cyclosporin A überlegenes Immunsuppressivum (European FK506 Multi-centre Liver Study Group 1994; US Multicenter FK506 Liver Study Group 1994). Hiermit wurden sowohl die Häufigkeit an akuten und steroid-resistenten Rejektionen gesenkt als auch unter Cyclosporin A aufgetretene akute Rejektionen nach Lebertransplantation erfolgreich therapiert. Leichte und milde Transplantatabstoßungen konnten zudem durch vorübergehende alleinige Anhebung der Tacrolimus-Wirkspiegel erfolgreich behandelt werden. In vielen Transplantzentren wurde Tacrolimus somit zur neuen Standard-Basisimmunsuppression nach OLT (Eckhoff 1998).

Durch die Entwicklung der Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten Basiliximab und Daclizumab zur Induktionstherapie konnten die besonders in der Frühphase nach Lebertransplantation auftretenden akuten Rejektionen weiter verringert werden. Rezidivierende akute und chronische Abstoßungen konnten neben der verbesserten Immunsuppression mit Tacrolimus durch die Entwicklung und den klinischen Einsatz neuer additiver Substanzen wie Mycophenolatmofetil (Wiesner 2001) oder Rapamycin (Sirolimus) noch seltener beobachtet werden (Kelly 1997; Seghal 1995,1998). Patienten mit einer HCV- induzierten Zirrhose, erhalten heute in der Regel Mycophenolatmofetil, da in in-vitro Versuchen neben der immunsuppressiven Wirkung auch eine antivirale Wirkung nachgewiesen

werden konnte (Allison 2000). Aufgrund einer antiproliferativen Wirkung von Rapamycin wird es mittlerweile bei Patienten, die aufgrund eines HCC in Zirrhose transplantiert wurden, eingesetzt, um möglicherweise das Risiko für ein Tumorrezidiv zu senken (Mita 2003). Zudem zeigt dieses Immunsuppressivum eine Hemmung der Intimaproliferation an den Transplantatgefäßen (Fraser-Smith 1995) und scheint damit vielleicht auch einen günstigen Einfluß auf den Verlauf chronischer Abstoßungsprozesse zu haben (Gregory 1995; Raisanen 1994,1995).

Neben den erzielten Fortschritten bei der Immunsuppression hatten auch weitere chirurgisch-technische Verbesserungen entscheidende Bedeutung für die klinische Etablierung der OLT. Lange Zeit war die Galledrainage das technische Hauptproblem. Die zunächst angewandten Verfahren der Gallenwegsrekonstruktion (Cholecysto-Jejunostomie oder –Duodenostomie) waren mit Komplikationsraten bis 30% behaftet (McMaster 1978; Starzl 1989). Dies veranlaßte Calne 1976, die Galleableitung als „Achillesferse“ der Lebertransplantation zu bezeichnen (Calne 1976). Die erstmals 1984 erfolgte klinische Anwendung der von P. Neuhaus entwickelten Seit-zu-Seit-Choledocho-Choledocho-stomie führte dann zu einer entscheidenden Verminderung der Gallengangskomplikationen unter 2% (Neuhaus 1982, 1994). Durch Einführung des extrakorporalen veno-venösen (femoro-porto-axillären) Pumpenbypasses unter Verwendung von heparinbeschichteten Schlauchsystemen wurde dann auch die schwierige anhepatische Phase während der Lebertransplantation wesentlich vereinfacht und die Kreislaufführung des Patienten sicherer (Griffith 1985; Shaw 1984).

Weitere chirurgisch-technische Innovationen waren die Ende der 80iger Jahre erstmals beschriebene Split-Lebertransplantation (Bismuth 1989; Esquivel 1991) sowie die 1990 erstmals bei der Kindertransplantation angewandte Leberlebendspende durch die Spende der links-lateralen Lebersegmente (II+III) durch einen Elternteil oder nahen Verwandten (Broelsch 1990, 2000).

Mit Hilfe dieser Konzepte konnten vor allem für kleine Kinder die Anzahl verfügbarer Spenderorgane vergrößert werden. Mittlerweile wird die Leberlebendspende auch bei Patienten angewandt, die aufgrund ihrer Grunderkrankung, z.B. aufgrund eines akuten Leberversagens, einer schweren Dekompensation ihrer Erkrankung oder eines HCC, eine längerfristige Wartezeit auf ein für sie geeignetes Spenderorgan nicht überleben würden (Sarasin 2001). Vorteil dieser Methode gegenüber der postmortalen Leberspende ist neben der besseren Planung des Eingriffs auch die Verbesserung des präoperativen Zustandes (Konditionierung) des Empfängers, die kürzere Ischämiezeit des Spenderorgans und letztendlich auch die schnellere Verfügbarkeit eines Spenderorgans. Im Jahr 2001 betrug der Anteil der Leberlebendspende in Europa 4,3% am Gesamttransplantationsvolumen, in Deutschland sogar mehr als 10%, mit steigender Tendenz (Broelsch 2000, 2003; Trotter 2000). Mittlerweile hat sich die chirurgische Technik bei der Lebendspende soweit verfeinert das auch komplexe Gefäßrekonstruktionen kein Hindernis mehr darstellen (Settmacher 2003). Die Split-Lebertransplantation als eine weitere Alternative bedarf hingegen eines hohen logistischen und personaltechnischen Aufwandes und wird nur in wenigen spezialisierten Transplantationszentren durchgeführt (Renz 2003).

Entscheidende Fortschritte konnten auch im Bereich der Organkonservierung erreicht werden. In der frühen Phase der klinischen Lebertransplantation wurden die Spenderorgane während der Entnahme lediglich mit gekühlter Glucose- oder Ringerlactatlösung perfundiert. Die Folge waren kurze Ischämietoleranzen und schlechte Primärfunktionen der Transplantate (Starzl 1963; Gütgemann 1975). Die Konservierung mit Collins-Lösung ab Mitte der 70iger Jahre und später mit der verbesserten Euro-Collins-Lösung verlängerte die Ischämietoleranz der Spenderorgane auf 6-10 Stunden, so dass der Organtransport von entfernten Entnahmeorten zum Transplantationszentrum und eine damit verbundene Erweiterung des Spenderpools möglich wurde (Benichou 1977). Im weiteren Verlauf wurde dann 1988 von F. Belzer die heutzutage üblicherweise verwendete University of Wisconsin (UW)-Lösung zur Leberkonservierung eingeführt, die eine gute Primärfunktion des Transplantates bei kalten Ischämiezeiten bis zu 18 Stunden zulässt (Cofer 1990; Kalayoglu 1989). Die Modifikation der Konservierung mittels arterieller Druckperfusion des Spenderorgans mit UW-Lösung konnte die Organkonservierung weiter verbessern (Blumhardt 1993). Durch die zusätzliche Optimierung des perioperativen Managements (Bechstein 1993; Neuhaus 1990; Rossaint 1990), die konsequente Durchführung von Infektionsprophylaxen (Emre 1999; Wiesner 1988; Zwaveling 2002), spezielle supportive Therapiemaßnahmen in der Intensivmedizin und eine Vielzahl weiterer Detailverbesserungen konnten weitere Fortschritte und Ergebnisverbesserungen bei der Lebertransplantation erreicht werden.

Gegenwärtig, in einer Zeit, in der Organtransplantationen mittlerweile zu einem standardisierten chirurgischen Routineverfahren bei terminalem Organversagen gehören, steht überwiegend die Entwicklung weiterer Immunsuppressiva und die Erlangung weiterer Erkenntnisse des immunologischen Geschehens sowie Modifikationen bei der Organkonservierung und der immunsuppressiven Therapie und nicht mehr die chirurgische Technik im Vordergrund.

## **1.2 Aktueller Stand der Lebertransplantation**

Seit der ersten Lebertransplantation am Menschen 1963 durch T.E.Starzl hat sich die OLT mittlerweile weltweit zu einem erfolgreichen chirurgischen Therapiekonzept bei fortgeschrittener terminaler Leberinsuffizienz entwickelt (Carithers 2000). Bis heute wurden weltweit an über 250 Transplantationszentren mehr als 100.000 Lebertransplantationen durchgeführt, davon über 45.000 in Europa (Adam 2003) und im Zeitraum von 1968 bis heute rund 9000 davon in Deutschland. Gegenwärtig werden pro Jahr insgesamt über 8000 OLT in Nordamerika und Europa durchgeführt. Die derzeitige Transplantationsfrequenz in Deutschland liegt seit 1997 bei 700-750 OLT/Jahr, bei insgesamt 24 Transplantationszentren, wobei über die Hälfte des Transplantationsaufkommens auf die 4 größten Zentren Deutschlands Berlin, Essen, Hannover und Hamburg entfällt. Der Bedarf an OLT betrug in den letzten fünf Jahren zwischen 1000-1200 Transplantationen/Jahr, mit steigender Tendenz.

An den verschiedenen internationalen Transplantationszentren wurden in den letzten Jahren Überlebensraten nach Lebertransplantation von über 90% nach einem Jahr und von über 80% bzw.

von über 70% nach 5 bzw. 10 Jahren erreicht. Zu diesen Erfolgen haben im letzten Jahrzehnt stete Verbesserungen der immunsuppressiven Therapie, der Organkonservierung und der chirurgischen Technik sowie des perioperativen intensivmedizinischen Managements wesentlich beigetragen. Die so erreichten Fortschritte haben wiederum zu einer Erweiterung des Indikationsspektrums zur Lebertransplantation geführt. Trotz der zunehmenden Zahl an Lebertransplantationen ist der Bedarf an Spenderorganen jedoch deutlich höher als das Angebot. Der daraus resultierende Spenderorganmangel hat praktische Konsequenzen in Bezug auf die Indikationsstellung zur Lebertransplantation und führt aufgrund der damit verbundenen längeren Wartezeiten auf ein geeignetes Spenderorgan zu einem Anstieg der Sterberate der Patienten auf den Wartelisten. Zudem wird die Zahl der Empfängerwartelisten durch Patienten, die eine Retransplantation benötigen, weiter vergrößert. Daher gewannen zum einen die Split-Lebertransplantation (split-liver-transplantation) und insbesondere die Leberlebenspende (living donor liver transplantation (LDLT)) immer mehr an Bedeutung um die Zahl der verfügbaren Spenderorgane zu erhöhen.

Am Virchow-Klinikum wurden mittlerweile zwischen 09/1988 und 12/2003 mehr als 1500 postmortale Leberspende-Transplantationen und über 80 Leberlebenspende-Transplantationen durchgeführt. Die erste Lebertransplantation erfolgte bei einer 31-jährigen Frau mit einem fulminanten Leberversagen bei akuter Hepatitis B-Infektion. Die Patientin befindet sich bis heute in guter körperlicher Verfassung. Im selben Jahr erfolgten noch 5 weitere Lebertransplantationen. Mit 53 Lebertransplantationen 1989 konnte das Lebertransplantationsprogramm dann fest etabliert und in den folgenden Jahren weiter ausgebaut werden. Die Zahl von 100 Lebertransplantationen wurde 1991 erstmals überschritten. In den folgenden Jahren konnten die Transplantationszahlen stetig gesteigert und zusätzlich ein Nieren- und Pankreas-Transplantationsprogramm etabliert werden.