

5. Diskussion

Die Lebertransplantation stellt nach dem Beschluß der Consensus Conference von 1984 seit nunmehr 20 Jahren ein etabliertes und erfolgreiches chirurgisches Verfahren zur Therapie der terminalen akuten und chronischen Leberinsuffizienz dar (Consensus Conference 1984). Obwohl es sich in den meisten Transplantationszentren mittlerweile um einen Routineeingriff handelt, sind Lebertransplantationen und ihre notwendigen Folgebehandlungen auch gegenwärtig noch mit einer relevanten Mortalität behaftet. Dementsprechend ist das postoperative Patientenüberleben das zentrale Maß zur Beurteilung der Ergebnisqualität nach Lebertransplantation. Die Sammelstatistiken aus Europa (Adam 2003; ELTR-Daten) und den USA (UNOS-Daten) weisen gegenwärtig postoperative Überlebensraten von 91% nach 3 Monaten, 85% nach einem Jahr, sowie von 72% nach fünf und 65% nach 10 Jahren auf. Diese gemittelten Ergebnisse belegen die mittlerweile hohe Güte der Lebertransplantationsergebnisse, an denen es sich zu messen gilt. Für das in dieser Arbeit untersuchte Patientengut des Virchow-Klinikums konnten 3-Monats, bzw. 1-, 5-, 10- und 15-Jahres-Patientenüberlebensraten von 96,7%, 91,4%, 82,5% bzw. 74,7% und 68,2% ermittelt werden. Für das Organüberleben ergeben sich ähnlich gute Ergebnisse mit 4,5-7,5% niedrigeren Überlebensraten als beim Patientenüberleben. Diese Ergebnisse sind auf eine weitgehend standardisierte komplikationsarme Operationstechnik, die qualitativ hohe intensiv-medizinische Betreuung sowie die kontinuierliche Nachbetreuung, insbesondere im Langzeitverlauf, unserer Patienten, zurückzuführen. Interessanterweise zeigen sich beim Vergleich der Patientenüberlebensraten zwischen den Jahren 1988-1992, 1993-1997 und 1998-2002 keine signifikanten Unterschiede, zumal das Indikationsspektrum zur Lebertransplantation in den Jahren erweitert wurde und seit Mitte der 90iger Jahre Tacrolimus als Basisimmunsuppressivum eingesetzt wurde (European und US Multicenter FK506 Liver Study Group).

Das größte Sterberisiko für primär lebertransplantierte als auch retransplantierte Patienten besteht innerhalb der ersten postoperativen Monate (Abbasoglu 1997). Diese zentrumsübergreifende Beobachtung lässt sich durch die deutlich erhöhte Morbidität infolge der Vielzahl potentieller Komplikationen während dieses Zeitraumes erklären. Haupttodesursachen in der Frühphase (≤ 3 Monate) stellen hierbei Infektionen mit septischen Verläufen und Multiorganversagen, kardio- und zerebro-vaskuläre (Apoplex, intrakranielle Blutungen) Ereignisse und intraabdominelle Blutungen dar. Patienten, die das erste postoperative Jahr überleben, haben in der Folgezeit ein wesentlich geringeres Sterberisiko, das für die Gesamtgruppe unserer Patienten einen jährlichen Wert von im Mittel 2,2% zeigt und erst ab dem 14. postoperativen Jahr auf einen Wert von 3,0% ansteigt. Dieser Anstieg des Sterberisikos im Langzeitverlauf erklärt sich einerseits durch die Zunahme der Langzeitfolgen durch die notwendige Immunsuppression, mit den Folgen der arteriellen Hypertonie, des Diabetes mellitus, der Niereninsuffizienz und dadurch bedingten kardio-vaskulären Ereignissen sowie der Entwicklung von de-novo Malignomen, andererseits durch das Rezidiv der Grundkrankheit (Abbasoglu 1997; Asfar 1996; Vogt 2002).

In unserer Untersuchung ist die Mehrzahl der Todesfälle auf transplantations-spezifische Komplikationen (47,8%) und Rezidive der Grundkrankheit (32,1%) zurückzuführen. Die größte Bedeutung haben hier in Übereinstimmung mit anderen Autoren Infektionen, de-novo Malignome sowie Tumorrezidive und HBV/HCV-Reinfektionen (Abbasoglu 1997; Vogt 2002). Todesfälle, für die kein Zusammenhang zur Lebertransplantation besteht, sind nur für rund ein Fünftel der Gesamtmortalität verantwortlich. Anhand dieser Komplikationsverteilung nach Lebertransplantation zeigt sich, daß noch ein Potential an Verbesserungen möglich ist, dessen Details in den einzelnen Abschnitten der Diskussion noch erörtert werden sollen.

Vor allem für die Evaluierung geeigneter Transplantationspatienten ist die Frage bedeutsam, welche patientenspezifischen Faktoren Einfluß auf das Überleben nach der Lebertransplantation haben und welche Kriterien herangezogen werden sollen. Erhebliches Gewicht hat hierbei die ursächliche Erkrankung bzw. die Indikation zur Lebertransplantation. Patienten mit einer malignen Grunderkrankung (hepatozelluläres Karzinom, Gallengangskarzinom) haben im Langzeitverlauf die schlechteste Prognose, ebenso zeigen Patienten mit einem akuten Leberversagen eine signifikant ungünstigere Prognose in den ersten drei Monaten nach der Transplantation. Zudem haben Patienten mit einer viral bedingten Zirrhose aufgrund des Rezidivs eine schlechtere Prognose bzw. müssen bei Reinfektion und erneuter Zirrhose häufig retransplantiert werden. Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose, die, wenn sie rezidivfrei bleiben, eine gute Prognose aufweisen, zeigen im Langzeitverlauf eine erhöhte Mortalität, mit einer typischen Häufung von de-novo Malignomen für diese Patientengruppe wie z.B. Mundboden-, Hypopharynx- und Ösophaguskarzinomen.

Auf das Ergebnis innerhalb der ersten postoperativen Monate wirkt sich insbesondere eine Niereninsuffizienz und die Erweiterung des Eingriffs mit einer Kausch-Whipple-Operation ungünstig aus. Ein weiterer Prognosefaktor ist auch der präoperative Patientenzustand, der bei chronischer Leberinsuffizienz durch die Child-Pugh-Klassifikation und beim akuten bzw. schnell progredienten Leberversagen, durch den APACHE-Score, charakterisiert wird. Patienten mit einer Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C oder höheren Scorewerten beim APACHE-Score zeigten eine signifikant schlechtere Überlebensprognose. Vor allem diese Beobachtungen führen zu der Forderung, die Indikation zur Transplantation rechtzeitig zu stellen.

Uneinheitliche Angaben finden sich in der Literatur zum Einfluß des Empfängeralters und -geschlechts. In der vorliegenden Untersuchung sind ein höheres Patientenalter (>60 Jahre) und das männliche Geschlecht im Frühverlauf ohne Bedeutung, zeigen im Langzeitverlauf jedoch eine ungünstigere Prognose. Diese Ergebnisse sind jedoch kritisch zu betrachten, da ein höheres Patientenalter und das männliche Geschlecht schon in der Normalbevölkerung eine höhere Morbidität und Mortalität aufweisen. Als weitere patientenassoziierte Faktoren werden von verschiedenen Autoren pulmonale Vorerkrankungen und eine präoperative Beatmung sowie Voroperationen im Oberbauch angegeben, die in unserer Analyse aber keine Bestätigung finden. Eine zuverlässige Aussage zur Überlebensprognose einzelner Patienten erscheint jedoch auch mit Hilfe der

identifizierten Risikofaktoren als sehr schwierig bzw. nicht möglich. Die Indikation zur Lebertransplantation bleibt deshalb unverändert von der individuellen Erhebung und kritischen Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren eines Patienten und der zusammenfassenden Beurteilung und Entscheidung des erfahrenen Transplantationschirurgen abhängig.

Aus den intraoperativen Daten und Befunden sowie der operativen Durchführung lassen sich nur wenige Prognosefaktoren für das Überleben ableiten. In der Mehrzahl hierzu durchgeführter Untersuchungen ist lediglich eine vermehrte Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate mit einer signifikant verminderten Überlebenschance verbunden. Ob dieses auch in unserer Analyse für den Frühverlauf gefundene Ergebnis direkte Folge der vermehrten intraoperativen Fremdblutgabe oder lediglich Ausdruck einer schwierigen und damit komplikationsträchtigeren Operation durch eine Vielzahl anderer Faktoren ist, bleibt leider offen. Historisch betrachtet hat sich der Transfusionsbedarf u.a. durch die Anwendung von Aprotinin, den obligaten Einsatz des veno-venösen Bypasses und eine weitestgehend atraumatische Operationstechnik kontinuierlich verringert (Bechstein 1990, 2000). Inzwischen wurden am Virchow-Klinikum, wie auch in anderen Transplantationszentren, Lebertransplantationen ohne Fremdblutgabe durchgeführt. Als ein für das eigene Zentrum spezifischer operationsbedingter Risikofaktor für das Überleben im Frühverlauf erwies sich die Erweiterung des Eingriffs mit einer Kausch-Whipple Operation, die bei insgesamt 18 Patienten mit einem zentralen Gallengangskarzinom durchgeführt wurde, um das von P. Neuhaus entwickelte Konzept einer kompletten Resektion des extrahepatischen Gallengangssystems ohne Dissektion des Lig. hepatoduodenale zu erreichen. Von den nach diesem Konzept operierten Patienten verstarben drei innerhalb des Frühverlaufs jeweils an den Folgen einer Pankreasanastomoseninsuffizienz, woraus sich das zuvor genannte statistische Analysenergebnis ableitet.

Immunologisch scheint die Lebertransplantation gegenüber anderen Organtransplantationen im Vorteil zu sein, da weder die Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger im HLA-System, noch das Vorhandensein zytotoxischer Antikörper (positives cross-match) nach einer Vielzahl von Arbeiten und den eigenen Analysenergebnissen einen Einfluß auf das Überleben lebertransplantierten Patienten zu haben scheinen. Bestätigt wird hiermit die bisherige Praxis, bei der Auswahl geeigneter Spenderlebern diese immunologischen Charakteristika nicht zu berücksichtigen. Unsere Untersuchungen zeigen lediglich, daß bei einer geringen HLA-Übereinstimmung gehäuft steroid-resistente Rejektionen beobachtet werden, die statistisch jedoch keinen signifikanten Überlebensnachteil haben. Demgegenüber werden für das AB0-Blutgruppensystem verminderte Überlebensraten im Langzeitverlauf bei blutgruppen-kompatibler aber nicht blutgruppen-identischer Organübertragung beschrieben. Die Transplantation von AB0-inkompatiblen Spenderlebern ist mit einer hohen Inzidenz von akuten und chronischen Organabstoßungen, Thrombosen der Leberarterie sowie Gallengangskomplikationen verbunden, die zu Organverlusten von 65-70% innerhalb des ersten Jahres und einer signifikanten Verminderung des Patientenüberlebens führen. Eine Indikation für AB0-inkompatible Lebertransplantationen wird deshalb, wie auch unser Vorgehen, nur in absoluten

Notfallsituationen gesehen, die das Warten auf ein identisches oder kompatibles Spenderorgan nicht zulassen. Interessanterweise leben von unseren insgesamt fünf blutgruppen-inkompatibel transplantierten Patienten noch vier, mittlerweile zwischen 4 bis 11 Jahren ohne Komplikationen, wobei ein Patient an den Folgen einer initialen Nichtfunktion verstarb.

Auch vom Organspender/Spenderorgan wird das Überleben der Patienten mitbestimmt. Die eigene Analyse zeigt, analog zu den Ergebnissen anderer Autoren (Adam 2003; Bilbao 2003), daß ein zunehmendes Spenderalter, vor allem wenn das 60. Lebensjahr überschritten ist, mit einer schlechteren Überlebensprognose der Transplantierten im Früh- und Langzeitverlauf verbunden ist. Als Ursache dieses Phänomens muß eine subklinische Alterung der Leber angenommen werden, die unter den Bedingungen der Organkonservierung und kalten Ischämiezeit funktionelle Relevanz erlangt. Trotz dieses Zusammenhangs muß jedoch aufgrund des Spenderorganmangels auf immer ältere Spenderorgane zurückgegriffen werden. So ist das Spenderorganalter von im Mittel 27 Jahren in den letzten 15 Jahren auf mittlerweile 49 Jahre im Jahr 2002 angestiegen. Die liberale Spenderorganakzeptanz konnte den zunehmenden Spenderorganmangel aber auch nur bedingt kompensieren. Vor allem in den letzten Jahren stiegen die Anzahl der Patienten auf den Wartelisten und die Wartezeiten je nach Blutgruppe kontinuierlich an und betragen derzeit in der Regel mehr als ein Jahr. Diese Zeitspanne ist für terminal leberkranke, aber auch tumorkranke Patienten nicht überbrückbar und inakzeptabel. So stellt der Spenderorganmangel derzeit die vorrangigste Limitierung bzw. das Hauptproblem der Lebertransplantation dar. Weitere ungünstige Prognosefaktoren für das Organüberleben stellt eine Verfettung der Spenderleber über 20% und die Qualität geschickter Organe dar, die die Organqualität weiter minimieren. Extern entnommene Organe zeigen im Vergleich zu selbst entnommenen mit einer längeren kalten Ischämiezeit signifikant häufiger ischämisch bedingte Gallengangskomplikationen (ITBL) und damit Organverluste im Langzeitverlauf. Diese Problematik konnte bei der Spenderorganentnahme durch unsere eigenen Teams durch eine arterielle und portalvenöse Druckperfusion minimiert werden. Die Akzeptanz von Spenderorganen mit höherem Fettgehalt hingegen ist ein Problem, das sich aufgrund des derzeitigen und zunehmenden Organmangels nicht beheben läßt.

Auch die Anwendung der Split-Leber-Transplantation („one liver for two“), seit Anfang der 90iger Jahre erstmals bei der Kinderlebertransplantation eingesetzt, und die Leberlebendspende, seit 1999 auch in unserer Klinik bei mittlerweile 85 Patienten angewandt, konnte den Spenderorganmangel nur bedingt reduzieren. Einerseits zeigt die Split-Leber-Transplantation nicht unerhebliche Komplikationsraten, insbesondere an den Gefäßen und Gallengängen, andererseits stehen für die Leberlebendspende nur bedingt geeignete Spender zur Verfügung (Broelsch 2003; Renz 2003).

Letzendlich scheint die Gesellschaft zu einer höheren Spendebereitschaft und insbesondere ärztliches und pflegerisches Personal in den Krankenhäusern gefordert, potentielle Spender als solche zu erkennen und auch mit den Angehörigen dieser Patienten entsprechende aufklärende Gespräche zu führen. Allein durch diese Maßnahmen könnten die bisherigen Spenderzahlen mit 12,5 Spendern/1

Mio. Einwohner im Jahr 2002 bzw. einer Steigerung im Jahr 2003 auf 13,8 Spender/1 Mio Einwohner (DSO-Daten), unter der jetzigen Gesetzgebung mit der erweiterten Zustimmungslösung in Deutschland, sicherlich auf Zahlen wie in Österreich mit 20 Spendern/1 Mio. Einwohner oder in Spanien sogar mit 30 Spendern/1 Mio. Einwohner gesteigert werden. Zudem bedarf es auch einer intensiveren und umfassenden Aufklärung und Information der Bevölkerung zur Organspende über die entsprechenden Medien. Vielleicht liegt die Lösung in der Stammzellforschung um ausreichend Hepatocyten zu generieren. Die Xenotransplantation scheint derzeit noch zu viele Probleme zu bergen (Pascher 2003).

Die Retransplantation steht heutzutage aufgrund des Organmangels und der deutlich höheren Komplikationsraten sowie schlechteren Ergebnisse im Kurz- und Langzeitverlauf immer wieder im Mittelpunkt der Diskussion (Azoulay 2002; Biggins 2002; Markmann 1997).

Insgesamt werden von verschiedenen Autoren Retransplantationsraten zwischen 5-20% angegeben (Azoulay 2002; Bilbao 2003; Biggins 2002; Markmann 1997; Yoo 2003), unsere Rate beträgt 9,6% (n=120) bei 1245 Patienten. Die 3-Monats-Überlebensrate in unserem Patientenkollektiv beträgt hierbei 90,8%, die 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensrate 81,6% bzw. 68,8% und 57,1% und ist mit den Überlebensraten anderer Autoren nicht nur vergleichbar sondern zeigt sogar deutlich bessere Ergebnisse (Azoulay 2002; Markmann 1997; Postma 2004; Wang 2004; Yao 2004).

Die Analyse der Lebenserwartung unserer Retransplantierten ist dabei mit einem 6,5% niedrigeren Wert nach einem Jahr und einem bis zu 23,0% niedrigeren Wert nach 15 Jahren gegenüber unseren primärtransplantierten Patienten statistisch signifikant vermindert (p=0,003).

Hauptverantwortlich hierfür sind in der Frühphase nach Lebertransplantation Infektionen mit septischen Verläufen, Nachblutungen mit notwendigen Revisionseingriffen sowie kardio-vaskuläre Ereignissen wie sie auch von anderen Autoren beschrieben werden (Biggins 2002; Bilbao 2003; Postma 2004; Wang 2004; Yao 2004). Hierbei spielt die Voroperation, d.h. die Primärtransplantation, mit daraus resultierenden Verwachsungen und Vernarbungen sowie eine teilweise wieder aufgetretene portale Hypertonie mit Kollateralkreisläufen eine entscheidende Rolle bei der verlängerten Operationszeit, der erhöhten Fremdblutgabe und der großen Wundfläche bei der Retransplantation, die Infektionen und Nachblutungen begünstigen. Zudem stellt die Grundkrankheit über die Jahre und das Rezidiv einen zusätzlichen Risikofaktor dar (Biggins 2002; Florman 2004; Wang 2004).

Im Langzeitverlauf versterben retransplantierte Patienten dann vermehrt an kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen sowie Nierenfunktionsstörungen, die bis hin zur Dialysepflichtigkeit reichen und die als Langzeitfolgen der jahrelangen Immunsuppression zu werten sind (Markmann 1997). Zudem treten de-novo Malignome mit zunehmender Verlaufsänge immer mehr in den Vordergrund (Sanchez 2002; Vogt 2002).

Unsere Ergebnisse der Split-Lebertransplantation sind mit denen der Vollorgantransplantation, wie auch nach internationalen Ergebnissen (Azoulay 2001; Busuttil 1999; Moreno 2003; Yersiz 2003),

vergleichbar. Letztendlich hat sich diese Methode trotz des Organmangels in Deutschland in unserer wie auch anderen Kliniken langfristig nicht durchgesetzt. Gründe hierfür sind zum einen die logistischen Probleme dieser Methode, da für die zu splittende Leber ein entsprechend erfahrener Chirurg bzw. ein Chirurgeteam verfügbar sein muß, zum anderen müssen gleichzeitig zwei entsprechend passende Empfänger zur Verfügung stehen. Hierbei kann der rechte Leberlappen in der Regel für einen normalgroßen Erwachsenen, der linke aber häufig nur für einen „kleinen“ Empfänger (z.B. Jugendlichen oder eine kleine Frau) genutzt werden. Desweiteren müssen drei Operationsteams zur Verfügung stehen, eins zur Explantation und zwei für die Implantation, was zusätzlich einen erheblichen personellen Aufwand darstellt. Hinzu kommt, daß die heutzutage zur Verfügung stehenden Spenderorgane deutlich älter als vor 10 Jahren sind und die Qualität eher schlechter geworden ist. So kommen letztendlich nur noch wenige Organe überhaupt für einen Split in Frage. Zudem haben die Splitorgane eine höhere Inzidenz an Gallengangskomplikationen und Nachblutungen, die im Rahmen der Entnahme beim in-situ-Split zwar niedriger als beim ex-situ-Split sind (Broelsch 1994; Lloyd 1994), aber noch immer ein relevantes Problem darstellen (Bismuth 1984; Broelsch 1990; Kilic 2001). Grund hierfür sind die Hilusstrukturen (A. hepatica, Pfortader, Gallengang), die beim Split-Verfahren nur für einen Empfänger in entsprechender Länge vorhanden sind (Broelsch 1990). Kurz abgesetzte Hilusstrukturen können anastomosiert werden, sind jedoch technisch sehr anspruchsvoll und bergen ein hohes Komplikationsrisiko. Ein weiterer Nachteil dieser Methode ist, daß es sich bei der Spenderoperation um eine dringliche bzw. Notfall-Operation handelt, da der hirntote Spender sich jederzeit verschlechtern und hämodynamisch instabil werden kann. So ist eine zügige Planung und entsprechende Präparation und Entnahme geboten, um auch die Ischämiezeit nicht unnötig zu verlängern.

Eine Alternative zur Splitleber, die sich heutzutage auch aufgrund der besseren Logistik durchgesetzt hat, ist die Leberlebenspende (American Society of Transplant Surgeons Position Paper 2001; Broelsch 2000, 2003; Schiano 2001; Settmacher 2003; Trotter 2000). Vorteil dieser Methode ist die bessere Planbarkeit des Eingriffs, da es sich um eine elektive Spenderoperation bzw. Transplantation handelt. Zudem werden nur zwei Operationsteams benötigt, was den personellen Aufwand in Grenzen hält.

Die Lebenserwartung nach kombinierter Leber- und Nierentransplantation ist mit derer nach alleiniger primärer Lebertransplantation in unserem Patientengut nahezu identisch. Dieses Ergebnis bestätigen auch andere Arbeitsgruppen (Becker 2003; Creput 2003; Gatti 2002; Jeyarajah 1997; Margreiter 2002), es wird aber auch über Mortalitätsraten bis zu 37,5% nach 5 Jahren in kleineren Serien berichtet (Moreno-Gonzalez 2003). In Hinblick auf den länger dauernden Eingriff ergibt sich in unserer Analyse kein erhöhtes Risiko wie z.B. für Infektionen oder Nachblutungen in der frühpostoperativen Phase. Auch im Langzeitverlauf ergeben sich in der Auswertung keine Nachteile im Überleben bei den kombiniert transplantierten Patienten; häufiger auftretende oder höhergradige

Rejektionen wurden in unserer Patientengruppe, wie auch bei anderen Arbeitsgruppen, auch nicht beobachtet (Gatti 2002; Margreiter 2002). Die Rejektionsrate in Bezug auf die Leber war im Vergleich zur alleinigen Lebertransplantation nahezu identisch, die Nierentransplantate wurden im Vergleich zur alleinigen Nierentransplantation jedoch seltener abgestoßen (Becker 2003; Creput 2003; Gatti 2002). Da in unserer Patientengruppe keine kombinierte Leber-Nierentransplantation aufgrund einer Leberzirrhose in Zusammenhang mit einem hepato-renalen Syndrom durchgeführt wurde, konnten auch keine Vor- oder Nachteile beim hepato-renalen Syndrom gegenüber der alleinigen Lebertransplantation, wie durch andere Autoren bestätigt, ermittelt werden (Jeyarajah 1997).

Für den Verlauf bzw. das Versterben in der Frühphase nach der Transplantation konnten bei der Analyse der prä- und perioperativen Faktoren neben einem akuten Leberversagen als Indikation, eine präoperativ bestehende Nierenfunktionseinschränkung, ein Child-C-Stadium bzw. APACHE III-Score >50 sowie eine schwere initiale Transplantatdysfunktion bzw. initiale Nichtfunktion identifiziert werden. Als intraoperative Prognosefaktoren erwiesen sich ein erhöhter Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten, fresh-frozen-Plasma und die Erweiterung des Eingriffs um eine Kausch-Whipple-Operation. Bei Retransplantationen war zusätzlich die Verwendung eines Aorteninterponates ein negativer Prognosefaktor aufgrund einer signifikant erhöhten Thromboserate der Art. hepatica. Für die Verbesserung der Ergebnisqualität in Bezug auf den präoperativen Bereich sollte das MELD-System (Model for End-Stage Liver Disease) für die Patienten auf der Warteliste bzw. der zu meldenden Patienten evaluiert werden. Nach ersten Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen werden die klinisch „schlechteren Patienten“ frühzeitiger transplantiert, während Patienten mit noch relativ guter Leberfunktion die Wartezeit überleben (Bilbao 2003; Desai 2004; Saab 2003; Yao 2004). Hierbei sterben weniger Patienten auf der Warteliste bei vergleichbarem „Outcome“. Für den operativen Bereich ist eine atraumatische Operationstechnik sowie eine subtile Blutstillung sowie eine sorgfältige Anastomosierung beim Aorteninterponat zu fordern. Gleiches gilt für eine verantwortungsvolle und sorgfältige Organentnahme mit kurzen Ischämiezeiten um eine schwere initiale Dysfunktion bzw. Nichtfunktion des Transplantates zu verhindern.

Bei der Analyse prä- und perioperativer Faktoren für das Langzeitüberleben nach Lebertransplantation ergaben sich als statistisch signifikante Prognosefaktoren für die Transplantationsindikation „Tumor“ sowie ein höheres Spender- und Empfängeralter, wobei die „kritische Grenze“ in unseren Berechnungen das 50. Lebensjahr darstellt. In Hinblick auf eine weitere Verbesserung der Ergebnisqualität läßt sich für den Langzeitverlauf nur die Berücksichtigung der restriktiven Auswahlkriterien bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose fordern (Bechstein 1994, 1998; Bismuth 1999; Jonas 2001; Llovet 2003; Mazzaferro 1996; Neuhaus 1999). Lediglich eine breite öffentliche Aufklärungskampagne bzw. eine gesetzliche Änderung der derzeitigen Zustimmungslösung kann zur Spenderorganzunahme führen und damit das Spenderalter wieder absenken.

In der Frühphase nach Lebertransplantation wurden in unserem Patientengut mehr als zwei Drittel der Revisionseingriffe wegen Nachblutungen, septischen Komplikationen und Leckagen im Gastrointestinaltrakt sowie Gallenwegskomplikationen notwendig. Hierbei zeigt sich bei der Analyse, daß eine ausreichende Initialfunktion des Transplantates wie auch eine atraumatische und zügige Operationstechnik mit subtiler Blutstillung von signifikanter Bedeutung sind (Bechstein 2000). Auch andere Autoren berichten über ähnliche Inzidenzen von Nachblutungen und Revisionseingriffen nach Lebertransplantation (Lebeau 1990; Maggi 1991; Urbani 2003). Zudem zeigen Eingriffserweiterungen um eine Kausch-Whipple Operation einen höheren Revisionsbedarf aufgrund von Komplikationen. In Anbetracht der Ergebnisse in der Frühphase sind zur Minimierung dieser Komplikationen eine sorgfältige und behutsame Operationstechnik und eine subtile Blutstillung (Bechstein 2000) sowie eine sorgfältige Gallengangs-anastomosierung zu fordern. Während der intensivmedizinischen Betreuung in der Frühphase sollten bei eingeschränkter bzw. schlechter Initialfunktion des Transplantates zur Verminderung der Blutungsneigung frühzeitig Gerinnungsprodukte eingesetzt werden. Zudem sollte ein niedriger postoperativer zentralvenöser Venendruck (ZVD) zur Reduktion der Vorlast und damit der venösen Stauung des Transplantats und bei prolongierter Beatmungspflichtigkeit ein niedriger positiv-endexpiratorischer Druck (PEEP) sowie niedrige Beatmungsdrücke zur Reduktion des ZVD angestrebt werden (Neuhaus 1991, 2000).

Im Langzeitverlauf treten Revisionseingriffe numerisch deutlich seltener auf und zeigen eine gleichmäßige Verteilung aufgrund von vaskulären (Abbasoglu 1997; Settmacher 2000; Sobhonslidsuk 2002; Stange 2003) oder Gallengangskomplikationen (Lebeau 1990; Maggi 1991), Narbenhernien (Gomez 2001; Janssen 2002) und de-novo Malignomen (Sanchez 2002; Penn 1996). Die Zahl dieser Eingriffe läßt sich nur schwer minimieren, handelt es sich doch um Komplikationen, die im Rahmen des Langzeitverlaufs bzw. der Langzeitimmunsuppression auftreten und sich nur schwer beeinflussen lassen. Neben einer möglichst niedrigen Basisimmunsuppression ist in Hinblick auf die Entstehung von Narbenhernien ein sorgfältiger und sicherer Bauchdeckenverschluß und das zügige Ausschleichen der Steroide anzustreben (Gomez 2001; Janssen 2002). Erfreulicherweise liegt die Rate an Narbenhernien in unserem Patientenkollektiv mit insgesamt 4,0% deutlich unter den Angaben anderer Autoren zwischen 8% und 17% (Gomez 2001; Janssen 2002; Maggi 1991; Muller 2003).

Eine ausreichende initiale Transplantatfunktion hat eine zentrale Bedeutung für den Patienten (Maring 1997; Pokorny 2000), da bei einem Transplantatversagen unweigerlich die Retransplantation die einzige Option zum Überleben des Patienten darstellt (Bilbao 1997). In der Literatur werden initiale Nichtfunktionen zwischen 0 und 17% für Lebertransplantate angegeben, die mit University-of-Wisconsin-Lösung konserviert wurden (Bilbao 1997; Brokelman 1999; Greig 1989; Porte 1998; Strasberg 1994; Tode 1988, 1989), im eigenen Patientengut betrug diese Komplikation insgesamt 2,6%. Durch die erhöhte Morbidität der notwendigen Retransplantation oder deren Unmöglichkeit bei

beschränkten Organressourcen, ist die Überlebenschance dieser Patienten signifikant vermindert (Brokelman 1999; Maring 1997; Ploeg 1993; Strasberg 1994), eine Beobachtung, die auch wir machen mußten. Weniger gefährlich sind schwere initiale Transplantatdysfunktionen, die definitionsgemäß mit einer protrahierten Funktionserholung ohne Organverlust verbunden sind (Greig 1989). Gleichwohl kommt es durch eine hohe assoziierte Komorbidität zu Überlebensraten, die das Niveau von Patienten mit guter oder eingeschränkter Initialfunktion deutlich unterschreiten. Wir sahen schwere initiale Dysfunktionen bei insgesamt 4,9% aller Transplantate, andere Arbeitsgruppen berichten über Inzidenzen bis 23% (Bilbao 1997; Brokelman 1999; Pokorny 2000; Porte 1998; Strasberg 1994). Als Risikofaktoren für eine schwere initiale Dysfunktion konnten verschiedene Autoren in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen eine Organverfettung (Brokelman 1999; Strasberg 1994), ein über der Norm erhöhtes Serum-Natrium des Spenders (Figueras 1996; Pokorny 2000) sowie eine auf über 15-18 Stunden verlängerte kalte Ischämiezeit (Brokelman 1999; Pokorny 2000; Strasberg 1994) identifizieren. Unsere und andere Untersuchungen zeigen, daß auch ein höheres Spenderalter (>50 Jahre) signifikant gehäuft mit schweren initialen Dysfunktionen des Transplantates bis hin zum Versagen in Verbindung steht (Brokelman 1999; Greig 1990; Ploeg 1993; Figueras 1996). Ungünstig wirkt sich zudem eine verlängerte Operationszeit und damit eine lange warme Ischämiezeit sowie die vermehrte Gabe von Blutprodukten während der Transplantation aus (Bilbao 1997; Pokorny 2000). Demgegenüber konnten keine empfangen-assoziierten Risikofaktoren für die initiale Transplantatfunktion, wie auch nach den Erkenntnissen anderer Arbeitsgruppen, als relevant identifiziert werden (Bilbao 1997; Maring 1997). Die Spenderorganakzeptierung zur Transplantation ist trotz der erwähnten Erkenntnisse nach wie vor von der in-situ Einschätzung des erfahrenen Transplantationschirurgen abhängig. Sehr zurückhaltend sollte jedoch die Beurteilung eines potenziellen Spenderorgans ausfallen, wenn ein oder insbesondere mehrere Risikofaktoren bestehen. Hauptansatzpunkte zur Risikominimierung schwerer initialer Transplantatfunktionsstörungen sind neben einer verantwortungsvollen und sorgfältigen Spenderorganauswahl vor allem die Verkürzung der kalten und warmen Ischämiezeiten durch weitere Verbesserungen der Logistik sowie eine optimierte und möglichst atraumatische Operationstechnik. Als weitere Möglichkeiten in Zukunft sind die metabolische Konditionierung der Spenderleber und die Weiterentwicklung der Konservierungslösungen sowie protektive Maßnahmen, wie z.B. Prostazyklungen (Neumann 2000), vorstellbar.

Gallenwegskomplikationen stellen nach Lebertransplantation eine der wichtigsten und bedeutendsten Komplikationsformen mit Inzidenzen zwischen 2,3-50% dar (Stratta 1989; Greif 1994; Moser 2001; Nemeč 2001; Neuhaus 1994,2000). Die Inzidenzen sind hierbei in erster Linie von der Art der Gallengangsanastomosierung, hauptsächlich eine End-zu-End oder Seit-zu-Seit-Anastomosierung sowie der Notwendigkeit einer biliodigestiven Anastomose aufgrund der Grunderkrankung (z.B. bei der PSC) abhängig. Die niedrigsten Inzidenzen von Gallenwegskomplikationen werden nach Seit-zu-Seit-Anastomosierung (Choledocho-choledochostomie) beobachtet, weshalb wir diese Anastomosen-

form präferieren (Neuhaus 1994). Die höchsten Komplikationsraten finden sich in der Literatur nach Splitleber-Transplantationen, hier häufig an der Resektionsfläche.

In unserem Patientenkollektiv ergab sich eine Gesamrate für Gallenwegskomplikationen von 25,5%, wobei 11,8% auf Gallengangsleckagen bzw. -stenosen, 3,3% auf spezifische T-Drain-Komplikationen und 4,5% auf eine ITBL entfielen. In der Literatur werden allein bei 1,3-10% der Fälle Galleleckagen im Bereich der Anastomose oder des T-Drains (Leckage, Abriß, Dislokation, Einengung) beschrieben (Greif 1994; Johnston 2000; Moser 2001). Da wir das T-Drain routinemäßig einsetzen, läßt sich diese Komplikation nur auf ein geringes Maß reduzieren, sich aber sicher nicht vollständig verhindern. Wir bevorzugen die Einlage des T-Drains, da sie, neben der relativ unkomplizierten und schnellen Darstellung des Gallengangs bzw. der intrahepatischen Gallenwege zum Nachweis bzw. Ausschluß von Komplikationen, die Möglichkeit bietet, täglich die Gallenmenge, Farbe und Konsistenz zu prüfen. Zudem können mikrobiologische Untersuchungen der Galle erfolgen.

Seltener werden Zysticusstumpfsuffizienzen oder abberierende Gallengänge im Gallenblasenbett beobachtet; eine Komplikation, die wir nur in Einzelfällen sahen und statistisch von untergeordneter Bedeutung waren. Stenosen im Anastomosenbereich, die mit 2,6-20% in der Literatur beschrieben sind, konnten in unserem Patientengut mit einer Inzidenz von 5,6% durch die von Neuhaus et al entwickelte Seit-zu-Seit-Rekonstruktion des Gallengangs deutlich vermindert werden (Neuhaus 1994). Stenosen des extra- und intrahepatischen Gallenwegssystems im späteren Verlauf sind häufig technisch bedingt (Roumilhac 2003). Hier ist die Ursache teilweise immunologischer Natur (chronische Abstoßung) oder durch eine arterielle Minderversorgung des Gallenwegssystems durch Hepatica-Thrombosen bedingt (Margarit 1998). Desweiteren kommt ein Konservierungsschaden in Betracht (ITBL; ischemic type biliary lesions), der in 4,5% der Fälle bei unseren Patienten diagnostiziert wurde und in der Literatur zwischen 2% und 19% angegeben wird (Hintze 1999). Eine ITBL führte bei unseren Patienten in 18 Fällen zu einer Retransplantation.

Als Maßnahmen zur Verhinderung der arteriellen Minderperfusion des Gallenwegssystems sollte eine langstreckige Denudierung des Gallengangs während der Präparation sowohl beim Spender als auch beim Empfänger vermieden werden (Krawczyk 2000). Desweiteren wirkt die Galleflüssigkeit toxisch und sollte während der Spenderoperation sorgfältig bzw. vollständig aus dem Gallenwegssystem der Spenderleber ausgespült werden. Hierzu gehört unserer Meinung nach auch schon die Cholezystektomie während der Spenderorganoperation und nicht erst bei der späteren back-table-Präparation. Eine weitere Verminderung des Konservierungsschadens konnte unserer Erfahrung nach durch eine arterielle Druckperfusion während der Organkonservierung und eine daraus resultierende verbesserte Perfusion der kapillären Endstrombahn erreicht werden (Blumhardt 1993).

Die Therapie der Gallenwegskomplikationen ist heutzutage eine Domäne der endoskopischen und auch radiologischen Intervention (Gopal 2003; Moser 2001; Sherman 1993; Valente 1996; Hintze 1999). Nur in wenigen Fällen müssen noch operative Revisionen erfolgen, meist bei ausgeprägten oder langstreckigen Leckagen oder der Neuanlage einer Choledocho- oder Hepatico-jejunostomie

(Moser 2001). In der Frühphase können Leckagen und Stenosen, so auch in unserem Patientengut, mittels T-Drain-Darstellung und im weiteren Verlauf mittels ERC oder perkutaner transhepatischer Cholangiographie (PTCD) diagnostiziert werden. Zusätzlich besteht die Möglichkeit neben der Papillotomie zur Abflußverbesserung, bei Biliomen am bzw. Leckagen im Leberbett sonographisch oder computertomographisch gesteuert, eine Drainage einzulegen (Johnston 2000). Ein weiteres Diagnostikum, das mittlerweile bei der Gallenwegsdarstellung einen hohen Stellenwert gewonnen hat ist die Magnetresonanztomographie (MRC; Magnet-Resonanz-Cholangiographie), die heutzutage eine schnelle und den Patienten nur gering belastende Untersuchung mit hervorragender Bildgebung darstellt. Zusätzlich können zum Ausschluß von gefäßbedingten Gallenwegskomplikationen (Margarit 1998) dopplersonographische Untersuchungen erfolgen, die bei Auffälligkeiten eine weitergehende Diagnostik mittels Angio-CT oder konventioneller Angiographie einleiten.

In der Mehrzahl unserer Patienten konnten sowohl im Früh- als auch im Spätverlauf der überwiegende Anteil an Gallenwegskomplikationen mittels endoskopischer Therapie (Stenteinlage, Dilatation, Papillotomie) erfolgreich behandelt werden. Insbesondere Stenosen im Langzeitverlauf und ITBL konnten durch regelmäßige endoskopische Interventionen mit Ballondilatationen und ggf. Stentimplantationen erfolgreich behandelt werden und eine Retransplantation zumindest hinauszögern. Bei ausgeprägten Stenosen der zentralen Gallenwege oder nach Anlage einer Choledocho- oder Hepatico-Jejunostomie besteht die Möglichkeit der PTCD und später zur Verbesserung der Lebensqualität die Einlage einer Yamakawa-Drainage, die nach intraluminal, ohne der Notwendigkeit eines Auffangbeutels, drainiert.

Akute Abstoßungsreaktionen stellen heutzutage kein größeres Problem nach Lebertransplantation mehr da (Neuberger 1999). Nach Einführung von Tacrolimus als Basisimmunsuppressivum 1994 konnten die Abstoßungsraten von 40-50% unter Cyclosporin A deutlich auf 30-40% gesenkt werden (European FK 506 Multicenter Study Group 1994; US Multicenter FK Liver Study Group 1994; Neuberger 1999; Neuhaus 1995; O'Grady 2002). Die Gesamtabstoßungsrate in unserem Patientenkollektiv beträgt 42,6%, wobei Patienten mit einer Basisimmunsuppression mit Cyclosporin A eine deutlich höhere Abstoßungsrate von 51,6% gegenüber Tacrolimus mit 35,5% haben. Der Anteil chronischer Rejektionen ist mit 1,7% gering, wobei die meisten chronischen Abstoßungen auf Patienten mit einer Basisimmunsuppression mit Cyclosporin A entfallen (85,7%). Betrachtet man die Abstoßungsraten in den einzelnen Indikationsgruppen, zeigt sich das Patienten mit der Indikation einer cholestatischen Lebererkrankungen, eines akuten Leberversagens (ALV) oder einer autoimmunen Zirrhose zur Lebertransplantation, wie auch durch andere Arbeitsgruppen bestätigt (Vogel 2004), eine deutlich höhere Abstoßungsrate haben, zudem ist die Rate an steroid-resistenten Rejektionen bei Patienten mit ALV oder autoimmuner Zirrhose deutlich höher. Bei den chronischen Rejektionen sticht die Gruppe der cholestatischen Lebererkrankungen mit einem Gesamtanteil von 38,1% deutlich heraus. Die genauen Mechanismen für diese Beobachtung sind noch unklar. Hier scheinen

immunologische Trigger, die ja auch für die Grunderkrankung verantwortlich sind, eine entscheidende Rolle zu spielen.

Neben der deutlichen Verminderung akuter und chronischer Rejektionen nach Einführung von Tacrolimus als Basisimmunsuppressivum nach Lebertransplantation (Demetris 1992; European Multicenter FK506 Liver Study Group 1994; US Multicenter FK506 Liver Study Group 1994; Neuberger 1999; Neuhaus 1995; Winkler 1993), so auch in unserem Patientengut, konnten unter Cyclosporin A aufgetretene akute Rejektionen durch alleinige Umstellung auf Tacrolimus therapiert werden („Rescue-Therapie“) (Hebert 1999; McDiarmid 1993; Platz 1996). Milde Abstoßungen, die unter Tacrolimus auftreten, können durch temporäres Anheben der Tacrolimus-Vollblutpiegel auch erfolgreich therapiert werden. Zudem treten chronische Abstoßungen nach Umstellung auf Tacrolimus deutlich weniger auf und werden heutzutage in weniger als 5% aller Patienten (Neuberger 1999), mit weiter rückläufiger Tendenz, beobachtet.

Da immunologische Reaktionen besonders häufig in der Frühphase nach der Transplantation auftreten, mit einem Anteil ca. 30% der Patienten mit akuten Rejektionen im ersten postoperativen Monat, stellt diese Phase eine besondere Herausforderung für die immunsuppressive Therapie dar (Neuberger 1999). So wurden neben den sich schon lange im Einsatz befindlichen Antilymphozytenpräparationen ALG, ATG und OKT3 weitere Immunsuppressiva zur Induktionstherapie entwickelt. Eine weitere Bereicherung stellen hierbei die Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten Basiliximab und Daclizumab dar, die zur Induktionstherapie im Rahmen von Studien in unserer Klinik eingesetzt wurden und gute Ergebnisse mit niedrigeren Rejektionsraten gegenüber ATG und ALG zeigten.

Der Purinsynthesehemmer Mycophenolatmofetil (MMF), der mittlerweile häufig nach OLT (McDiarmid 1996, 1999) eingesetzt wird, bietet den Vorteil neben einer in vitro nachgewiesenen antiviralen Wirkung bei Patienten mit viral bedingten Hepatitiden auch einen günstigen Effekt auf die Entwicklung chronischer Abstoßungen zu haben (Levy 2001; Platz 1997, 1998). Desweiteren kann MMF erfolgreich bei Calcineurininhibitor-induzierten Nierenfunktionsstörungen zur Reduktion dieser Nebenwirkung (Aw 2001; Barkmann 2000; Herrero 1999; Levy 2001; Pfitzmann 2003; Schlitt 2001) und auch bei Patienten eingesetzt werden, die aufgrund ihrer Grunderkrankung einer höheren Immunsuppression, wie z.B. bei der PSC, bedürfen.

Mit diesem Medikament liegen mittlerweile weitreichende klinische Erfahrungen in unserer Klinik vor (Pfitzmann 2003; Platz 1996, 1997, 1998), so daß MMF mittlerweile als Standardmedikament bei Patienten mit viral bedingten Hepatitiden, Calcineurininhibitor-induzierter Nephrotoxizität (Allison 2000; Barkmann 2000; Cai 1998; Herrero 1999) und chronischen Rejektionen bei unseren Patienten eingesetzt wird (Pfitzmann 2003; Platz 1997). Ein weiteres potentes Immunsuppressivum, Rapamycin, das weder nephro- noch neurotoxische Nebenwirkungen aufweist, und einen synergistischen Effekt mit den Calcineurininhibitoren hat, wird mittlerweile verstärkt bei Patienten, die aufgrund eines HCC in Zirrhose transplantiert wurden, eingesetzt, um das Risiko für ein Tumorrezidiv zu senken (Mita 2003). Zudem zeigt dieses Immunsuppressivum eine Hemmung der Intimaproliferation an den

Gefäßen und scheint damit auch einen günstigen Einfluß auf den Verlauf chronischer Abstoßungen zu haben (Gregory 1995; Raisanen 1994,1995).

In der Regel wird in unserer Klinik derzeit eine immunsuppressive Triple-Therapie mit einem Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten zur Induktionstherapie sowie Tacrolimus, MMF und Steroiden eingesetzt. Im weiteren Verlauf wird die Immunsuppression als Dualtherapie und nach 6 Monaten dann idealerweise als Monotherapie mit Tacrolimus fortgeführt. Bei Patienten mit rezidivierenden Abstoßungsepisoden bzw. hohem immunogenen Risiko, wie beispielsweise bei der PSC oder der Autoimmunerkrankung bleibt in der Regel eine Dualtherapie mit Tacrolimus und MMF bzw. niedrigdosierten Steroiden (2,5-5 mg Prednisolon) oder in Kombination mit Rapamycin bestehen. Bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom in Zirrhose als Indikation erfolgt derzeit eine Monotherapie mit Rapamycin, um sich den antiproliferativen Nutzen dieser Substanz zu nutze zu machen (Mita 2003).

Trotz des breiten Spektrums an Immunsuppressiva, die heutzutage zur Verfügung stehen und die Möglichkeit bieten, Patienten nach Lebertransplantation nach ihren individuellen Bedürfnissen zu behandeln (Levy 2001), sind Abstoßungsreaktionen immer noch eine nicht zu unterschätzende Komplikation, die zwar erfolgreich unterdrückt bzw. wenn sie auftritt, entsprechend behandelt werden kann, aber mit sekundären Komplikationen, wie z.B. Infektionen oder chronischen Transplantatveränderungen behaftet ist (Neuberger 1999).

Infektionen nach solider Organtransplantation haben eine enorm hohe Bedeutung für das Patientenüberleben (Echaniz 2003; Fishman 1998; Patel 1997; Villacian 1999). Für Lebertransplantierte werden in großen Studien Inzidenzen für bakterielle Infektionen zwischen 33-68% und für virale Infektionen, insbesondere für Cytomegalievirus (CMV)-Infekte zwischen 22-29% und für Herpes simplex-Virus (HSV)-Infektionen zwischen 3-44%, angegeben (Losada 2002; Patel 1997). Pilzinfektionen, nach Lebertransplantation insbesondere durch Candidaspezies verursacht, werden in der Literatur mit Inzidenzen zwischen 1% und 26% beschrieben (Patel 1997; Paya 2001). Hierbei werden insgesamt Letalitäten für invasive Pilzinfektionen mit bis 52,4% und CMV-Pneumonien mit bis zu 52,7% angegeben und zeigen die immense Bedeutung dieser Infektionen bzw. Infektionserreger nach Lebertransplantation auf (Falagas 1997; Fishman 2002; Patel 1997; Paya 2001). Gerade in der Frühphase nach der Transplantation mit einer noch relativ hohen Immunsuppression stellen Infektionen ein ernsthaftes Problem dar und müssen entsprechend prophylaktisch antibiotisch behandelt werden (Fishman 1998; Paya 2001, 2002; Villacian 1999).

Unsere Ergebnisse mit einer Gesamtinfectionsrate von 42,1% sind dementsprechend als zufriedenstellend einzuordnen. Wie auch die Ergebnisse anderer Studien zeigen, ist die Infektionsrate innerhalb der ersten drei postoperativen Monate, bei uns mit einem Anteil von 74,8% aller Infektionen, am höchsten (Losada 2002; Villacian 1999; Wiesner 1988). Im Langzeitverlauf treten Infektionen auch ohne Prophylaxen selten auf. Wie auch durch andere Arbeitsgruppen publiziert, überwiegen hierbei in

der Frühphase bakterielle Infektionen; im weiteren Verlauf kommt es dann zu einer deutlichen Zunahme der viralen und fungalen Infekte (Losada 2002; Patel 1997; Villacian 1999; Wiesner 1988). In Bezug auf die Verteilung der Infektionen innerhalb der Indikationsgruppen zeigen sich in unserem Patientengut gehäuft Infektionen im frühpostoperativen Bereich beim akuten Leberversagen, bei cholestatischen und metabolischen Lebererkrankungen und nach Retransplantation. Neben dem besonderen Augenmerk auf diese Patienten in der Frühphase nach dem Eingriff sollte besonders auf Frauen, auf Patienten mit einem präoperativ bestehenden Child-C-Stadium bzw. einem hohen APACHE-II-Score, einem Diabetes mellitus, einer Nierenfunktionsstörung und einer prolongierten Beatmungspflicht geachtet werden (s.a.Tab.53). Im weiteren Verlauf stellen dann Rejektionen bzw. deren Behandlungen ein Risiko für die Entwicklung von Infektionen, insbesondere CMV- und Candida-Infektionen, dar. In Hinblick auf die Todesursachen sind Infektionen mit konsekutiver Sepsis und Multiorganversagen in unserem Patientengut für insgesamt 21,8% der Todesfälle verantwortlich. Allein 30% der Todesfälle in Zusammenhang mit einer Infektion entfallen dabei allein auf retransplantierte Patienten. Hier bieten sich also noch Möglichkeiten, die Infektionsrate zu senken. Neben einer rechtzeitigen Meldung der Patienten zur Transplantation ist für den operativen Bereich eine atraumatische und zügige Operationstechnik mit möglichst geringer Fremdblutgabe zu fordern. Möglichkeiten der Prävention bakterieller, viraler und fungaler Infektionen sind dann im weiteren Verlauf neben einer möglichst niedrigen bzw. individuell angepassten immunsuppressiven Therapie spezifische Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe während der frühen postoperativen Phase durch Antibiotikaprophylaxen (Paya 2002; Vallacian 1999), durch eine selektive Darmdekontamination (SDD) (Arnou 1996; Emre 1999; Gorenssek 1993; Losada 2002; Raakow 1990; Wiesner 1988; Zwaveling 2002) und auch entsprechende Schutzmaßnahmen seitens des Pflegepersonals und des Patienten mittels des Tragens eines Mundschutzes, von Handschuhen, einer regelmäßigen Händedesinfektion und der Vermeidung von bestimmten Nahrungsmitteln in der Frühphase nach der Transplantation, die Kontakt mit dem Erdboden hatten (z.B. Salate, Früchte, etc.). Nach unseren Erfahrungen hat sich auch die frühpostoperative enterale Ernährung des Darmes zur Verhinderung von Bakterientranslokationen mit der Einschwemmung von Mediatoren in den Kreislauf über die Pfortader und die konsekutive Belastung des retikulo-endothelialen Systems der Leber bewährt, insbesondere für kritisch-krank und beatmete Patienten. So konnte zügiger eine gute Transplantatfunktion und die Inzidenz schwerer Infektionen vermindert werden (Rayes 2002). Andere Arbeitsgruppen verwenden zusätzlich noch eine antifugale Therapie mit oral 100-400 mg Fluconazol täglich in den ersten 1-3 postoperativen Monaten zur Prophylaxe (Paya 2002; Losada 2002; Winston 2002).

Von großer klinischer Bedeutung sind Gefäßkomplikationen nach Lebertransplantation. Am häufigsten ist der arterielle Zufluß betroffen (Abbasoglu 1997; Cavallari 2001; Langnas 1991; Settmacher 2001). Schwerwiegendste Komplikation in diesem Bereich sind Verschlüsse der Leberarterie (Karatzas 1997; Sanchez-Bueno 1994, 1999; Stange 2003), die wir in in 2,6% der Fälle beobachteten und die in der Literatur mit Inzidenzraten von 2-25% beschrieben werden (Gunsar 2003;

Karatzas 1997; Sanchez-Bueno 1994), insbesondere bei der Verwendung von Interponaten (Muralidharan 2004) oder komplexen arteriellen Rekonstruktionen (Soliman 2003). Innerhalb des Frühverlaufs führten Leberarterienverschlüsse bei unseren Patienten fast ausnahmslos durch ein Transplantatversagen zur Retransplantation. Spätere Verschlüsse, typischerweise mit der Entwicklung von Leberabszessen und Gallenwegsdestruktionen (Gunsar 2003; Margarit 1998; Valente 1996), konnten überwiegend organerhaltend therapiert werden (Ben-Ari 2003; Drazan 1996). Deutlich seltener und oft auch asymptomatisch sind Leberarterienstenosen, die in unserem Patientengut durch regelmäßige duplexsonographische Kontrollen der Lebergefäße, häufig ohne klinisches Korrelat, diagnostiziert wurden. Mit den eigenen Erfahrungen deckungsgleiche Literaturangaben fanden sich bei Leberarterienaneurysmen, die zwar sehr selten auftreten, aber meist mit Blutungskomplikationen und einer operativen Revision verbunden sind (Leelaudomlipi 2003; Madariaga 1992). Das Lienalis-Steal-Syndrom mit einer symptomatischen Minderperfusion des Transplantates zeigte in unserem Patientengut die größte Inzidenz von 5,3% an arteriellen Gefäßkomplikationen und unterstreicht die Notwendigkeit einer ausreichenden präoperativen Gefäßdarstellung (Nüssler 2003). Als effektivste Therapie neben der operativen Therapie mit Lienalis-Banding oder Splenektomie erwies sich die weniger invasive Coil-Embolisierung (Nüssler 2003; Vogl 2001).

Als häufigste venöse Komplikation werden Pfortaderverschlüsse mit 1-3% nach Lebertransplantation beschrieben (Cavallari 2001; Dumortier 2002; Lerut 1987,1997,1998; Sobhonslidsuk 2002), in unserem Patientengut mit 1,2%. Ähnlich wie bei arteriellen Verschlüssen führen Pfortaderverschlüsse in der Frühphase zu einem Transplantatversagen (Dumortier 2002; Lerut 1997). Im Spätverlauf reicht das klinische Erscheinungsbild von asymptomatisch bis zur portalen Hypertension. Eine untergeordnete klinische Relevanz zeigen Pfortaderstenosen (Cavallari 2001; Lerut 1987,1998).

Gefäßkomplikationen im Bereich der Vena cava sind selten (Cavallari 2001; Glanemann 2002; Langnas 1991; Lerut 1987; Settmacher 2000), aber mit einer hohen Morbidität belastet (Glanemann 2002; Langnas 1991; Sanchez-Bueno 1999), wie auch unsere Ergebnisse zeigen. Im eigenen Krankengut mußten von insgesamt 17 Patienten 5 operativ revidiert und 4 Patienten retransplantiert werden. In zwei Fällen war eine interventionelle Therapie mit Ballondilatation und Stentimplantation erfolgreich.

Als Ursache der meisten vaskulären Komplikationen nach Lebertransplantation sind operativ-technische Fehler bei der arteriellen Gefäßanastomosierung anzunehmen. Interessanterweise konnte eine chinesische Arbeitsgruppe durch Modifikation der arteriellen Anastomosierung mit Einzelknopfnähten bei 102 Patienten gegenüber 97 Patienten mit der üblichen fortlaufenden Gefäßnaht eine deutlich geringere Inzidenz (3,6% vs. 1,0%; $p=0,045$) für Hepatica-Thrombosen nachweisen (Zheng 2004). Weitere pathogenetische Möglichkeiten für arterielle Verschlüsse sind der nicht atraumatische Umgang mit den Spender- oder Empfängergefäßen, die falsche Auswahl des Anschlußgefäßes, eine postoperative Hyperkoagulation und ein erhöhter Hämatokrit. Für Pfortaderverschlüsse gelten die Thrombosierung des veno-venösen Bypasses und portale

Shuntoperationen als potentielle Risiken. Wir konnten als Risikofaktoren für Pfortaderverschlüsse vorbestehende Gefäßwandveränderungen nach rekanalisierter Thrombose und im Rahmen des Eingriffs durchgeführte Splenektomien, durch Flußreduktion im Stromgebiet der Vena lienalis, identifizieren. Neben einer hohen operativen Sorgfalt lassen sich nur wenige Möglichkeiten zur weiteren Minimierung vaskulärer Komplikationen aufzeigen. Sicher ist der Verzicht auf eine Splenektomie und eine genaue präoperative angiographische Untersuchung zu fordern, um vor allem arterielle Komplikationen, insbesondere Truncusstenosen und Lienalis-Steal-Syndrome zu evaluieren (Nüssler 2003). Zudem sollte bei Hepatica-Verschlüssen in der Frühphase eine sofortige operative Revaskularisation angestrebt werden (Pinna 1996).

Nierenfunktionsstörungen bzw. Niereninsuffizienzen haben sowohl prä- als auch postoperativ eine erhebliche Bedeutung bei lebertransplantierten Patienten und sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität behaftet (Cohen 2002; Fisher 1998; Ginès 2003; Gonwa 2001; Moreno 2003; Pawarode 2003; Reich 1998; Wong 2001). Sie werden in der Literatur mit einem episodischen oder dauerhaften Auftreten zwischen 50-90% bei lebertransplantierten Patienten beziffert (Fisher 1998; Lynn 2001; Munoz 2000; Neau-Cransac 2002; Sheiner 2000), wobei 30-40% der Patienten im Langzeitverlauf eine permanente Nierenfunktionsstörung (Gonwa 2001; Pawarode 2003) und bis zu 10% eine Dialysepflichtigkeit entwickeln (Lynn 2001; Paramesh 2004). Eine Arbeitsgruppe aus Dallas konnte dabei in einer großen retrospektiven Analyse zeigen, daß Patienten im Langzeitverlauf über 10 Jahre nach Lebertransplantation eine Inzidenz von 8,3% für die Entwicklung einer schweren Nierendysfunktion bzw. eine Inzidenz von 9,5% für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz mit einem signifikant schlechteren Outcome für beide Gruppen gegenüber Patienten mit leichter oder gar keiner Nierenfunktionsstörung aufweisen (Gonwa 2001).

Schon ein präoperativ auftretendes hepato-renales Syndrom leberinsuffizienter Patienten stellt eine schwerwiegende Komplikation dar, die therapeutisch nur schwer zu beeinflussen ist (Ginès 2003; Kramer 2002; Wong 2001). Da effiziente Studien fehlen, sind keine aussagekräftigen Inzidenzen beschrieben; in einer einzigen größeren Studie wird über eine Inzidenz von 40% nach 5 Jahren bei Leberzirrhotikern berichtet (Ginès 2003). Einzige suffiziente Maßnahme der therapeutischen Beeinflussung ist die Lebertransplantation, wobei Patienten mit einem präoperativ bestehenden hepato-renalen Syndrom postoperativ signifikant häufiger ein akutes Nierenversagen entwickeln (Pawarode 2003).

Präoperativ fanden sich bei nahezu einem Drittel unserer Patienten bereits Nierenfunktionsstörungen, wobei hepato-renale Syndrome nur in Einzelfällen, dann allerdings mit schlechter Prognose und akutem Nierenversagen und späterer Dialysepflichtigkeit, zu beobachten waren. Im frühpostoperativen Verlauf wiesen insgesamt 76,5% aller unserer Patienten episodische oder dauerhafte Nierenfunktionsstörungen bzw. -insuffizienzen mit Dialysepflichtigkeit auf, wobei 68,9% nach primärer OLT und 78% der Patienten nach Re-OLT betroffen waren.

Maßgeblich für die Entwicklung von Niereninsuffizienzen sind, wie auch in der Literatur beschrieben, die Calcineurininhibitoren (Gonwa 2001; Mihatsch 1998; Neau-Cransac 2002). Zudem stellen die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus, die mit bis zu 80% bzw. bis zu 25% nach OLT auftreten, weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung dar (Gonwa 2001). Als therapeutische Maßnahme kann in der frühpostoperativen Phase ein erhöhter Volumendurchsatz zu einer guten Nierenfunktion beitragen, im weiteren Verlauf sollten die Patienten eine ausreichende Trinkmenge von 2-3 Litern/Tag einhalten. Da Cyclosporin A und Tacrolimus maßgeblich für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz verantwortlich sind, ist eine möglichst frühzeitige Dosisreduktion bzw. Reduktion der Vollblutspiegel, insbesondere bei Risikopatienten, anzustreben. Zudem kann durch eine individuelle immunsuppressive Therapie unter Hinzunahme von Mycophenolatmofetil (Aw 2001; Barkmann 2000; Herrero 1999; Pfitzmann 2003; Schlitt 2001) oder Rapamycin (Cotterell 2002; Neuhaus 2001; Trotter 2003), die keine Nephrotoxizität aufweisen, eine deutliche Dosisreduktion erreicht werden. Hierunter konnten die Nephrotoxizitäten von Cyclosporin A bzw. Tacrolimus deutlich reduziert werden (Stewart 2001). Einige Arbeiten berichten sogar schon über das erfolgreiche Ausschleichen der Calcineurininhibitoren und eine Monotherapie mit MMF (Moreno 2003; Neau-Cransac 2002) oder Rapamycin (Cotterell 2002; Trotter 2003). Unter Hinzunahme, zunächst von Azathioprin und seit 1995 von MMF, konnten in unserem Patientengut bei rund 55% eine Verbesserung der Nierenfunktionsstörung erreicht werden, in rund 45% durch alleinige Dosisreduktion der Calcineurininhibitoren. Wie immens bedeutsam die Nierenfunktionsstörung für die früh- und spätpostoperative Mortalität ist, zeigt die Analyse unserer Daten, die die Nierenfunktionsstörung sowohl nach primärer OLT als auch nach Retransplantation als einen statistisch hoch signifikanten Prognosefaktor für das Outcome nach Lebertransplantation bestätigt. Aufgrund der Gegebenheiten sind Nierenfunktionsstörungen derzeit noch nicht zu verhindern, jedoch durch entsprechende intensivmedizinische und medikamentöse Maßnahmen im Frühverlauf und durch eine individuelle immunsuppressive Therapie mit MMF und Rapamycin im weiteren Verlauf zu minimieren (Barkmann 2000; Gonwa 2001; Stewart 2001; Trotter 2003). Die Weiterentwicklung immunsuppressiver Substanzen wird es in Zukunft vielleicht ermöglichen, ganz auf den Einsatz von Calcineurininhibitoren verzichten zu können (Neuhaus 2001).

Einen hohen Stellenwert für die Morbidität nach Lebertransplantation haben neurologische Komplikationen (Beresford 2001; Bronster 2000; Carson 1997; Ghaus 2001; Padovan 2000). Am eigenen Patientengut wurden im Gesamtverlauf bei 42,6% aller Transplantierten neurologische Komplikationen beobachtet, in anderen klinischen Studien erreicht die Quote betroffener Patienten Werte zwischen 19% und über 50% (Bronster 2000; Burkhalter 1994; Carson 1997; Ghaus 2001; Stein 1992). Aus eigenen Ergebnissen und Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen lassen sich dabei folgende Charakteristika für neurologische Komplikationen ableiten: Vorwiegend handelt es sich um Störungen im Bereich des zentralen Nervensystems, deren Inzidenz früh-postoperativ am höchsten ist und hier häufig mit komplizierten Verläufen vergesellschaftet ist (Beresford 2001; Bronster 2000; Guarino

1996). Während des Frühverlaufs ist der Anteil schwerer Komplikationen überproportional hoch (Bronster 2000; Padovan 2000). Typisch für diesen Zeitraum sind Durchgangssyndrome (Beresford 2001), Aphasien/Dysarthrien, epileptische Anfälle und komatöse Zustände (Bronster 2000; Burkhalter 1994), während im Langzeitverlauf vor allem chronische Beschwerden, wie Tremor, Kopfschmerzen, Parästhesien, Schlafstörungen und Residuen schwerer Komplikationen des Frühverlaufs beobachtet werden (Padovan 2000). Eine genaue Zuordnung der Pathogenese ist für viele neurologische Komplikationen schwierig. Neben vorbestehenden Störungen im Rahmen der Grunderkrankung, perioperativen Hypoxien, Infektionen des ZNS und metabolischen Entgleisungen ist die Neurotoxizität von Cyclosporin A und Tacrolimus von zentraler Bedeutung, die das gesamte o.g. Spektrum akuter und chronischer neurologischer Symptome verursachen können (Beresford 2001; Burkhalter 1994; Jain 2000; Padovan 2000). Die Komplikationsgefährdung durch beide Substanzen steigt mit zunehmenden Blutspiegeln und insbesondere Überdosierungen. Vergleichsstudien zeigen analog zu unseren Untersuchungen ein erhöhtes neurotoxisches Potential von Tacrolimus gegenüber Cyclosporin A. Besonders neurotoxisch ist die initiale intravenöse Applikation von Tacrolimus, die wir aus diesem Grund verlassen haben. Als zusätzliche Risikofaktoren neurologischer Komplikationen erwiesen sich in unserer Analyse neben dem weiblichen Geschlecht übereinstimmend mit anderen Ergebnissen eine bestehende Niereninsuffizienz und ein Zustand nach Retransplantation. Vorrangige Maßnahme zur Minimierung neurologischer Komplikationen nach Lebertransplantation ist die genaue und möglichst niedrige Dosis- und Blutspiegeleinstellung der Basisimmunsuppression. Bei schweren neurotoxischen Nebenwirkungen von Tacrolimus kann eine Umstellung auf Cyclosporin A, vorzugsweise als Microemulsion (Neoral[®]) zu Verbesserung führen (Jain 2000).

Der Diabetes mellitus ist eine häufige Komplikation nach Lebertransplantation, dessen Bedeutung als Risikofaktor kardio-vaskulärer Erkrankungen (Johnston 2002; Yoo 2002) durch die langfristige Lebensperspektive transplantierter Patienten stark gestiegen ist (Abbasoglu 1997; Munoz 2000; Preeti 2002; Reuben 2001). Im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation werden über Diabetesinzidenzen von 5-27% berichtet (Navasa 1996; Preeti 2002; Reuben 2001), worin sich das Ergebnis unserer Analyse mit einer Inzidenz von im Mittel 12,6% gut einreicht. Übereinstimmend mit unserer Untersuchung ist die Mehrzahl der Diabetiker nach Lebertransplantation insulinpflichtig (Reuben 2001). Ursächlich für die Diabetesentstehung nach Lebertransplantation sind mehrere Faktoren (Steinmüller 2000). Bereits vor der Transplantation findet sich bei 60-80% aller Patienten mit Leberzirrhose als sekundäre Folge der Leberinsuffizienz eine verminderte Glukosetoleranz bis hin zum manifesten Diabetes mellitus („hepatogener Diabetes“), gekennzeichnet durch einen Hyperinsulinismus und eine periphere Insulinresistenz (Blanco 2001; Reuben 2001; Steinmüller 1997). Durch die Lebertransplantation wird dieser Pathomechanismus teilweise wieder aufgehoben (Blanco 2001; Steinmüller 1997). So verschwand bei nahezu der Hälfte unserer Patienten mit einem vorbestehenden Diabetes mellitus dieser nach der Transplantation. Zentrale Substanzen der

notwendigen Immunsuppression, Glukokortikoide, Cyclosporin A und Tacrolimus haben jedoch erhebliche diabetogene Nebenwirkungen, die als wesentliche Ursache für einen nach der Transplantation bestehenden Diabetes mellitus anzusehen sind (Baid 2001; Herrero 2003; Reuben 2001, Steinmüller 2000). Hinzu kommen in der Frühphase nach dem Eingriff Auswirkungen des Postaggressionsstoffwechsels, welche eine weitere Verschlechterung des Glukosemetabolismus bewirken und die hohe Diabetesinzidenz in den ersten drei postoperativen Monaten erklärt (Reuben 2001; Steinmüller 1997). Auf die Morbidität im Verlauf nach Lebertransplantation hatte ein bestehender Diabetes mellitus bei unseren Patienten mit Ausnahme einer erhöhten Inzidenz für Infektionen keine wesentlichen Auswirkungen. Gleiche Beobachtungen wurden von weiteren Arbeitsgruppen gemacht (Blanco 2001; John 2002), berichtet wurde aber auch über deutlich erhöhte Morbiditäten (Johnston 2002; Preeti 2002; Yoo 2002). Wir fanden für die Gesamtgruppe unserer diabetischen Patienten keinen statistisch signifikanten Überlebensnachteil, wohl aber bei Patienten mit einem de-novo Diabetes mellitus gegenüber Patienten ohne Diabetes ($p < 0,033$). Dieses Ergebnis wird auch durch andere Autoren bestätigt (Preeti 2002). Analog zu den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen fanden wir ebenso erhöhte Diabetesinzidenzen postoperativ bei Patienten mit einer äthyltoxischen, kryptogenen und HCV-Zirrhose (Baid 2001; Khalili 2004; Preeti 2002). Zur Verbesserung des Glukosestoffwechsels ist eine individualisierte, möglichst niedrig dosierte Immunsuppression anzustreben. Nachgewiesene Vorteile erbringt im Langzeitverlauf die Minimierung bzw. der vollständige Verzicht auf eine Glukokortikoidmedikation und die Reduktion der Calcineurin-inhibitoren sowie der Einsatz von Mycophenolatmofetil (Herrero 2003; Reuben 2001).

Ein weiterer bedeutender Risikofaktor kardio-vaskulärer Erkrankungen, dessen Inzidenz durch die Lebertransplantation massiv beeinflusst wird ist die arterielle Hypertonie (Munoz 2000; Neal 2004; Reich 1998; Textor 1995, 2000). Für das eigene Patientengut wurden im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation Hypertonieinzidenzen von 40,5-53,5% erhoben, die damit um den Faktor 6-8 höher lagen als vor dem Eingriff. Von anderen Transplantationszentren werden für den Langzeitverlauf ebenfalls weit über den präoperativen Erhebungen liegende Raten hypertoner Patienten von 30-100% berichtet (Gonwa 2001; Neal 2004; Taler 1999; Textor 1995). Dabei zeigen sich mit zunehmender Verlaufsdauer, analog zu unseren Beobachtungen, eine progressive Tendenz der Hypertonieinzidenz und eine steigende Rate schwerer Hypertonieformen (Gonwa 2001; Sheiner 2000; Taler 1999). Ein direkter Zusammenhang fand sich zwischen Hypertonie und Niereninsuffizienz (Gonwa 2001). Auch wir fanden neben einem erhöhten Patientenalter eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin $> 1,5$ mg/dl) als prädisponierenden Prognosefaktor für eine arterielle Hypertonie nach Lebertransplantation. Hauptsächlich ist die hohe Hypertonieinzidenz nach Organtransplantation aber der Immunsuppression, insbesondere den Calcineurininhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus, anzulasten (Taler 1999; Textor 2000). Beide Substanzen führen dosisabhängig über die zentralen Pathomechanismen einer renalen Vasokonstriktion und verminderten

Natriumausscheidung zur Blutdruckerhöhung (Neal 2001; Taler 1999). In der klinischen Anwendung sind die hypertensiven Nebeneffekte von Cyclosporin A gegenüber Tacrolimus aber stärker ausgeprägt (Taler 1999), was unsere Analyse mit signifikantem Ergebnis bestätigte. Die Hypertonie ist zudem eine bekannte Folge der Glukokortikoidgabe (Taler 1996). Durch eine systematische Senkung der Dosis oder das vollständige Ausschleichen der Glukokortikoide im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation konnte eine verminderte Hypertonieinzidenz beobachtet werden (Taler 1996). Dieser Ansatz stellt wohl die einfachste und wirkungsvollste Möglichkeit zur Verbesserung der Hypertoniesituation bei lebertransplantierten Patienten dar. In Kombination hierzu sollte die Basisimmunsuppression mit Cyclosporin A und Tacrolimus individuell und möglichst niedrig dosiert werden. Für Patienten mit schwerer Hypertonie unter Cyclosporin A-Medikation ist bei normaler Nierenfunktion die Umsetzung auf Tacrolimus eine weitere Option (Neal 2001).

Kardio-vaskuläre und zerebro-vaskuläre Ereignisse haben im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation eine hohe Morbidität und Mortalität und stellen eine der Haupttodesursachen dar (Johnston 2002; Neal 2004). Dementsprechend kommt Ihnen sowohl prä- als auch postoperativ eine besondere Beachtung zu (Johnston 2002; Keefe 2001; Pruhti 2001). In Hinblick auf die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen mit Inzidenzen bis zu 7% (Fernandez-Miranda 2002; Johnston 2002; Neal 2004; Plotkin 1996; Pruhti 2001) sind kardio-vaskuläre und zerebro-vaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Apoplex) mit insgesamt 3,9% in unserem Patientengut bei einer Gesamtinzidenz von 7,9% als vergleichbar einzuschätzen. In 48 Fällen führten diese Ereignisse letztendlich im Verlauf zum Tod des Patienten. Neben der notwendigen sorgfältigen kardiologischen und anästhesiologischen Abklärung während der Evaluierungsuntersuchung (Keefe 2001) erfolgt auch die regelmäßige Nachuntersuchung unserer Patienten in der Transplantationsambulanz in Bezug auf kardio-vaskuläre Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes, Hypercholesterin- bzw. Hyperlipidämie, Nierenfunktionsstörungen, etc.) (Carey 1995; Varo 2002), da diese letztendlich die Entwicklung einer kardio-vaskulären bzw. zerebro vaskulären Erkrankung maßgeblich bestimmen (Johnston 2002; Neal 2004; Varo 2002). Bei Verdacht auf eine kardio-vaskuläre bzw. zerebro-vaskuläre Erkrankung erfolgt dann eine frühzeitige Abklärung bzw. entsprechende Intervention, heutzutage überwiegend wohnortnah, die letztendlich unsere relativ niedrige Inzidenz kardio- und zerebro-vaskulärer Ereignisse erklärt. Im Langzeitverlauf wird neben der engmaschigen Kontrolle von Blutzucker-, Blutdruck- sowie Cholesterin- und Lipidwerten dementsprechend auf eine individuell abgestimmte Immunsuppression der einzelnen Patienten geachtet, um die durch die immunsuppressive Therapie bedingten Nebenwirkungen, die für kardio- und zerebro-vaskuläre Erkrankungen einen Risikofaktor darstellen, insbesondere die Calcineurininhibitoren (Canzanello 1997; Guckelberger 1997; Johnston 2002), so gering wie möglich zu halten. Zudem spielt die enge Zusammenarbeit und der kontinuierliche Informationsaustausch per Telefon oder Fax zwischen Hausarzt und Ambulanzarzt eine entscheidende

Rolle für einen kontinuierlichen und komplikationsarmen Langzeitverlauf (Munoz 1996, 2000; Reich 2000).

Blutbildveränderungen werden in allen Verlaufsphasen nach Lebertransplantation beobachtet und haben ein breites Genesespektrum. Typische Ursachen für Anämien im Frühverlauf sind postoperative Blutungen oder eine immunologisch bedingte Hämolyse, im weiteren Verlauf stehen Tumorrezidive, de-novo Malignome oder eine Niereninsuffizienz im Vordergrund (Maheshwari 2004). Ausgeprägte Thrombozytopenien mit Werten bis unter 10.000/nl werden überwiegend in den ersten Tagen nach Lebertransplantation als Folge einer verstärkten Milzsequestration (Chatzipetrou 1999; Randoux 1995) und Endothelablagerung (Carden 2000; Cooper 2004; Salter 2001) im Transplantat beobachtet, in der Regel aber ohne spontane Blutungen toleriert. Häufigste Blutbildveränderungen nach Organtransplantation sind Leukopenien (Bach 1995). Verantwortlich für diese Leukopenien werden in Übereinstimmung mit unseren Erfahrungen transplantationsassoziierte Komplikationen wie CMV-Infektionen und septische Zustände sowie medikamentös-toxische Knochenmarksdepression durch die Immunsuppressiva (Azathioprin, MMF, OKT3) und virostatika (Gancyclovir, Interferone) gemacht (Goldstein 1987; Hammer 1995; Turgeon 1999; Wood 1995). Hinzu kommt in der früh-postoperativen Phase bei hohem Transfusionsbedarf neben der Downregulation der Hämatopoese ein sogenanntes Auswasch-Phänomen (Grzelak 1998; Hakala 1999). Besondere Gefahr der Leukopenie ist eine über das gewünschte Maß hinausgehende Immuninkompetenz, vor allem zur Abwehr bakterieller Infektionen. Als therapeutische Optionen bei Leukopenie bieten sich eine Umstellung der Immunsuppression unter Verzicht auf myelotoxische Substanzen, die Dosisminderung oder das Absetzen virostatika und in schweren Fällen die zusätzliche Gabe von Granulozytenstimulationsfaktoren wie z.B. Filgrastim (Turgeon 1999). Hierdurch ließ sich bei unseren Patienten nahezu ausnahmslos eine zügige Erholung der Leukozytenwerte erreichen. Eine Leukopenie ist meist auch das Initialsymptom der Graft-versus-host-Reaktion (Smith 2003; Taylor 2004), die in der Frühphase durch die Übertragung immunkompetenter Lymphozyten des Spenders während der Transplantation auftritt. Nach Lebertransplantation ist dieses Krankheitsbild selten, jedoch bei Auftreten mit einer sehr schlechten Prognose verbunden, was auch zwei GvHR-Fälle nach Lebertransplantation im eigenen Patientengut, mit jeweils letalem Ausgang, verdeutlichen.

Die Osteoporose stellt ein erhebliches Problem im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation dar (Comston 2003; Guichelaar 2004; Hay 2003). Knochendichtemessungen bei Lebertransplantierten zeigen signifikante Dichteminderungen der mineralischen Knochensubstanz gegenüber Gesunden (Compton 2003; Guichelaar 2004; Hay 2003). Die daraus resultierenden Symptome sind anhaltende Knochenschmerzen, die im Langzeitverlauf von rund einem Drittel aller Patienten episodisch- oder dauerhaft angegeben wurden und zu einer merklichen Einschränkung der subjektiven Lebensqualität führten. Noch gravierender sind osteoporotische Spontanfrakturen, von denen 3% der eigenen

Patienten betroffen waren, für deren Inzidenz in frühen Studien aber auch deutlich höhere Werte zwischen 15-38% angegeben werden (Compston 2003). Die Pathogenese der Osteoporoseentwicklung nach Organtransplantationen ist multifaktoriell (Compston 2003; Hay 2003). Patienten mit chronischen Lebererkrankungen weisen mehrheitlich schon vor der Transplantation eine verminderte Knochendichte auf, deren Ausprägung bei der PBC und PSC am stärksten ist (Guichelaar 2004; Hay 2003). Der vor allem während des ersten postoperativen Jahres fortschreitende Verlust mineralischer Knochenmasse ist im wesentlichen der immunsuppressiven Therapie anzulasten (Compston 2003). Für Cyclosporin A und Tacrolimus ist eine toxische Wirkung auf den Knochenmetabolismus nachgewiesen (Cvetkovic 1994; Hay 2003; Park 1996). Hauptverantwortlich sind jedoch die Glukokortikoide, die über verschiedene Mechanismen zur einer negativen Kalziumbilanz und sekundären Osteoporose führen (Canalis 2002; Compston 2003; Weinstein 2001). Das Ausmaß der Knochenschädigung ist abhängig von der täglich applizierten und kumulativen Steroiddosis (Guichelaar 2004). Die niedrige Inzidenz beobachteter Spontanfrakturen am eigenen Patientengut bestätigt indirekt diesen Zusammenhang, da im Gegensatz zu anderen Autoren mit wesentlich höheren Spontanfrakturraten bei unseren Patienten das zügige (<4 Monate) und in den meisten Fällen vollständige Ausschleichen der Steroide im Langzeitverlauf zu dieser niedrigen Rate geführt hat. Mit steigendem Alter und insbesondere bei postmenopausalen Frauen ist der Hypogonadismus für Transplantierte als ein zusätzlicher Faktor zur Osteoporoseentstehung von Bedeutung (Crippin 2001; Guichelaar 2004; Hay 2003). Unsere Ergebnisse bestätigen diesen Sachverhalt mit häufiger bei älteren und weiblichen Patienten auftretenden Spontanfrakturen. Zur Verbesserung der Osteoporoseproblematik, insbesondere im Langzeitverlauf, sollte neben einem frühen und möglichst vollständigen Ausschleichen der Steroidmedikation eine frühzeitige Therapie mit Kalzium, Calcitriol, Natriumfluorid und Biphosphonaten eingeleitet und kontinuierlich unter regelmäßigen Knochendichtemessungen durchgeführt werden (Crippin 2001; Hay 2003; Neuhaus 1999).

Ein vermehrtes Auftreten maligner Neuerkrankungen infolge der nach Organtransplantation notwendigen Langzeitimmunsuppression ist seit langem bekannt (Penn 1988, 1991). Als pathogenetische Mechanismen werden eine beeinträchtigte Immunregulation mit verminderter Killerzellaktivität und Interferonproduktion, eine erhöhte Replikation onkogener Viren und eine direkte Karzinogenität der Immunsuppressiva angenommen (Duvoux 2001). Die für erwachsene Patienten nach Lebertransplantation angegebenen Inzidenzraten von de-novo Malignomen sind mit 2,3-13,0% von verschiedenen Autoren angegeben und damit mindestens zweifach gegenüber der altersentsprechenden Normalbevölkerung erhöht (Fung 2001; Haagsma 2001). Gleiche Größenordnungen erreichen die eigenen Ergebnisse mit einer Malignom-Neuerkrankungsinzidenz von 5,6% und einer kumulativen Inzidenz von 4,9% nach 5 Jahren. Auch die Beobachtungen, daß Hauttumore und Lymphome die häufigsten malignen Tumore sind und Karzinome der oberen Speisewege (Mundhöhle, Hypopharynx, Ösophagus) bevorzugt bei Patienten auftraten (Fung 2001), die aufgrund

einer alkoholtoxischen Leberzirrhose transplantiert wurden, entsprechen den Berichten anderer Autoren (Duvoux 2001; Haagsma 2001; Saigal 2002; Xiol 2001). Prognostisch zeigte sich für die Gesamtgruppe der Patienten mit de-novo Malignomen ein signifikant vermindertes Langzeitüberleben gegenüber Nichtbetroffenen (Fung 2001). Während Hauttumoren bei Transplantierten übereinstimmend mit unseren Erfahrungen als gut therapierbar gelten (Saigal 2002), ist für solide Organumoren von einer hohen Aggressivität auszugehen (Fung 2001; Haagsma 1999). Das Verhalten der Lymphome, die sich überwiegend als B-Zell-Non-Hodgkin Typ manifestieren, differiert stark in seiner klinischen Ausprägung vom mit EBV-Infektionen verbundenen lymphoproliferativen Syndrom bis zu fulminant letalen Verläufen (Duvoux 2001; Fung 2001). Als Risikofaktoren erwiesen sich in der Analyse dieser Arbeit ein positives T-Zell cross-match und die Gabe von OKT3, die schon beschrieben wurden (Jonas 1997; Penn 1991; 1998), wobei OKT3 als Risikofaktor aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen immer wieder kontrovers diskutiert wird (McLaughlin 2000; Penn 1998; Sanchez 2003). Pathogenetisch ist dieser Zusammenhang wahrscheinlich auf eine stark verminderte T-Zell-Aktivität zurückzuführen, was durch den chronischen Antigenstimulus auch bei einem positiven T-Zell cross-match anzunehmen ist (Jonas 1997; Sugawara 2003). Für alle weiteren Immunsuppressiva fand sich keine statistisch signifikante Erhöhung des Malignomrisikos, dies ist auch bisher von anderen Autoren nicht beschrieben worden. Rückschließend sollte zur Verringerung des Malignomrisikos der Einsatz von OKT3 kritisch überdacht und die Nachsorge lebertransplantierter Patient durch regelmäßige und intensive Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von Malignomen angestrebt werden, um damit die Therapieaussichten zu verbessern.

Leberbiopsien und ERC-Untersuchungen einschließlich interventioneller Maßnahmen sind die häufigsten spezifischen Eingriffe, die im Verlauf nach Lebertransplantation durchgeführt werden. Dabei sind Leberbiopsien für die histologische Verifizierung von Transplantatfunktionsstörungen unverzichtbar (Colonna 1988; Lang 1999; Williams 1992) und ERC-Untersuchungen bilden den Standard zur Diagnosestellung von Gallenwegsveränderungen und als Zugang für Interventionen an den Gallengängen (Sherman 1993; Stratta 1989; Valente 1996; Hintze 1999). Durch ihre Invasivität bergen beide Verfahren die Gefahr von relevanten Komplikationen, deren Inzidenz in unserem Patientengut bei der Leberbiopsie mit 0,4 % und 1,0 % bei der ERC im Vergleich mit anderen Autoren mit Komplikationsraten von 0,1-3,6% bei den Leberbiopsien und von 0-9,5% bei den ERC-Untersuchungen und Interventionen als niedrig einzuschätzen sind. In Anbetracht der niedrigen Komplikationsraten erscheint deshalb der liberale Einsatz dieser Verfahren im Verlaufsmanagement nach Lebertransplantation grundsätzlich als gerechtfertigt. In Hinblick auf unsere eigenen Erfahrungen sollte die Indikation zur Leberbiopsie und insbesondere ERC mit Sphinkterotomie bei ausgeprägter Koagulopathie jedoch zurückhaltend gestellt werden, um Blutungskomplikationen zu vermeiden.

Gerade von jüngeren Transplantationskandidaten wird gehäuft die Frage nach einem möglichen Kinderwunsch nach der Transplantation geäußert. Ein für beide Geschlechter betreffendes Risiko ist dabei durch die potentielle Teratogenität der notwendigen Immunsuppressiva gegeben. Die Ergebnisse von mittlerweile weltweit mehr als 3000 Mutterschaften nach solider Organtransplantation zeigen, daß eine vermehrte Häufung kindlicher Anomalien unter den verschiedenen Immunsuppressiva nicht zu beobachten ist (Casele 1998; Jain 1993, 1997, 2003; Kainz 2000), es wird lediglich bei allen Schwangerschaften nach solider Organtransplantation über eine frühzeitigere Geburt und ein niedrigeres Geburtsgewicht der Kinder berichtet (Jain 2003).

Letztendlich bestätigen unsere Ergebnisse die Resultate anderer Autoren (Armenti 2000; Jain 1993, 1997, 2003; Nagy 2003), daß Schwangerschaften sowie Vaterschaften nach Lebertransplantation grundsätzlich und ohne höhere Risiken und Schäden für die Kinder heutzutage möglich sind. In Anbetracht der geringen Fallzahlen ist eine abschließende Beurteilung der Schwanger- und Vaterschaften in unserer Patientengruppe jedoch schwierig. Wir können letztendlich über 30 erfolgreiche und wenig komplikationsreiche Schwangerschaften berichten. Jede Schwangerschaft sollte deshalb ganz individuell in enger Zusammenarbeit von Transplantationsmedizinern und Gynäkologen eingeschätzt und überwacht werden. Entscheidend ist sicher die engmaschige gynäkologische Betreuung der Schwangerschaften. Transplantationsmediziner sollten eine beratende Funktion zur Einstellung bzw. Anpassung und ggf. Umstellung der immunsuppressiven Therapie, insbesondere bei teratogen wirkenden Immunsuppressiva wie z.B. Azathioprin, übernehmen. Die Umstellung der Basisimmunsuppression mit Tacrolimus auf Cyclosporin A ist aufgrund einer nicht höheren Toxizität gegenüber Cyclosporin A und der mittlerweile großen Erfahrung mit Tacrolimus nicht mehr erforderlich (Casele 1998; Jain 2003; Kainz 2000). Zudem sollten regelmäßige Labor- und körperliche Untersuchungen zur Kontrolle des Blutdrucks und der Nierenfunktion erfolgen, um möglichst frühzeitig pathologische Veränderungen der Mutter zu erkennen und entsprechend zu behandeln (Armenti 2000; Riely 2001). Derzeit gehen die Empfehlungen dahin, daß Patientinnen 1-2 Jahre nach der Transplantation bei stabiler Transplantatfunktion und entsprechender Kontrolle eine Schwangerschaft ohne größere Risiken austragen können (Nagy 2003; Riely 2001). Einzelberichten zu Folge sind sogar Schwangerschaften nach Lebertransplantation aufgrund eines Budd-Chiari-Syndroms unter kontinuierlicher Antikoagulation mit Heparin möglich und erfolgreich (Coelho 2002; Ramsey 1998). Letztendlich kann die Entscheidung eines lebertransplantierten Patienten zur Mutter- oder Vaterschaft auch als ein Hinweis für eine gute und/oder wiedergewonnene Lebensqualität und -perspektive durch die Lebertransplantation interpretiert werden.

1989 konnte T.E. Starzl erstmals zeigen, daß sich Patienten mit einer äthyltoxischen Lebererkrankung als Transplantationsindikation in Bezug auf das Patienten- als auch das Organüberleben nicht signifikant von anderen Transplantationsindikationen unterscheiden (Starzl 1989). Seither ist die äthyltoxische Leberzirrhose eine der Hauptindikationen zur Lebertransplantation mit sehr guten

Langzeitergebnissen geworden (UNOS- und ELTR-Daten). Unsere Ergebnisse mit einer mit anderen Autoren vergleichbaren Rückfallquote von 18,3% belegen wie evident die Alkoholkrankheit auch nach einem lebensrettenden bzw. lebensverändernden Eingriff wie einer Lebertransplantation bleibt (Berlakovich 2000; Fabrega 1998; Neuberger 2002; Pageaux 1999, 2003). Da man diesen Patienten letztendlich die Indikation zur Lebertransplantation, auch in Anbetracht des immer wieder zur Diskussion gestellten Spenderorganmangels und der dazu im Kontrast stehenden guten Langzeitergebnisse, sicher nicht verwehren will, ist zum einen eine längere und überprüfbare präoperative Abstinenzzeit von mindestens einem Jahr und eine engmaschige und kontinuierliche psychosomatische bzw. psychologische Nachbetreuung dieser Patienten zu fordern (Foster 1997; Jauhar 2004). Die Ergebnisse der Beurteilung des psychosomatischen Konsils zur Evaluierung zur Lebertransplantation zeigen, wie wichtig die präoperative Einschätzung der postoperativen Compliance und der Persönlichkeitsstruktur des Patienten, d.h. die Hinzuziehung anderer Fachdisziplinen, wie z.B. der Psychosomatik, bleiben (Foster 1997; Walter 2002; Wiesner 1997). Auch Patienten mit einer als labil eingeschätzten Persönlichkeitsstruktur und/oder einer als schlecht eingeschätzten postoperativen Compliance können lebertransplantiert werden (Wiesner 1997), sollten jedoch frühzeitig, schon während des stationären Aufenthaltes und der Rehabilitationsphase psychologisch betreut und später auch in Wohnortnähe eng psychologisch betreut angebunden bleiben. Zur objektiven Überprüfung eines bestehenden klinischen Rückfallverdachts sollte dann ein CDT-Test durchgeführt und der Patient entsprechend psychosomatisch bzw. psychologisch behandelt werden (Heinemann 1998). In Bezug auf die Sterberate zeigt sich in unseren Ergebnissen neben den 10 Patienten, die an den Folgen des Alkoholrezidivs verstarben, eine auffällig hohe, jedoch statistisch nicht signifikante Häufung von Mundboden- bzw. Hypopharynx und Ösophaguskarzinomen als Todesursache bei den Patienten mit äthyltoxischer Indikation. Dies ist sicherlich der Grundkrankheit, d.h. dem jahrelangen Alkoholabusus anzulasten, besteht doch auch klinisch eine Häufung dieser Malignomarten bei Alkoholikern in der Normalbevölkerung. In Hinblick auf die genannte Häufung dieser Malignome und einer hohen Hypertonierate von 76,9% in unserem Patientenkollektiv mit äthyltoxischer Indikation sollten in der Nachbetreuung diese Risikofaktoren besondere Beachtung finden und dementsprechend eine Früherkennung bzw. frühzeitige Behandlung angestrebt werden.

Weltweit sind über 400 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-B- bzw. über 170 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert. Somit stellt die HCV- bzw. die HBV-Infektion mittlerweile einen erheblichen sozioökonomischen Faktor dar. In Anbetracht dieser immensen Zahlen haben sich auch die Indikationszahlen zur OLT verschoben. Während die posthepatitischen Leberzirrhosen Ende der 80iger Jahre noch als relative oder sogar absolute Kontraindikationen aufgrund der medikamentös bis dato nicht beeinflussbaren Rezivraten von nahezu 100% waren (Berenguer 2002; Villamil 2002), stellt die posthepatitische Leberzirrhose heutzutage die Hauptindikation zur Lebertransplantation dar; so auch in unserem Patientengut mit einem Anteil von insgesamt 35,6% bei allen primär transplantierten

und bei über 20% der Fälle aller retransplantierten Patienten. Beim akuten Leberversagen, das ursächlich durch eine fulminante HBV-Infektion in unserem Patientenkollektiv ausgelöst wurde sind 27,1% der Patienten betroffen; fulminante HCV- und HAV-Infektionen mit Leberversagen haben mit 4,3% bzw. 1,4% eine untergeordnete Rolle. Haupttodesursache nach Lebertransplantation bei posthepatitischer Zirrhose bzw. akutem Leberversagen nach fulminanter Hepatitis stellt das Rezidiv der Grundkrankheit und damit das zentrale Problem aller lebertransplantierten Patienten mit Hepatitis B und C dar (Berenguer 2002; Villamil 2002). Dementsprechend wurden über die Jahre Behandlungskonzepte bzw. Therapiestrategien sowie antivirale Substanzen für Hepatitispatienten entwickelt (Gane 2002; Lok 2002; Samuel 2002; Shiffman 2003; Terrault 2002; Villamil 2002).

Lebertransplantierte Patienten mit einer HBV-bedingten Zirrhose bzw. Leberversagen wurden in unserer Klinik seit 1988 zunächst mit Anti-HBV-Hyperimmunglobulin, intraoperativ beginnend und und an den ersten 7 postoperativen Tagen, behandelt, um eine Reinfektion zu verhindern. Unter dieser Kurzzeittherapie konnten die HBV-Rezidivraten zwar zeitlich hinausgezögert, jedoch nicht vermindert werden, wie auch andere Autoren bestätigten (O'Grady 1992; Starzl 1989).

Seit 1989 erfolgte dann eine dauerhafte Anti-HBV-Hyperimmunglobulingabe, die 1987 erstmals von Lauchart et al in Deutschland eingeführt und deren Ergebnisse 1991 dann von Muller et al publiziert wurden (Muller 1991). Hierunter konnte die HBV-Rezidivrate, so auch bei unseren Patienten, auf ~ 50% reduziert werden. Unter einer dauerhaften Anti-HBV-Hyperimmunglobulintherapie in Kombination mit Famciclovir ab November 1993 konnte die Rezidivrate dann weiter auf 40-45% reduziert werden (Manns 2001). Dem Bericht von Terrault nach wurde Famciclovir von mehreren Autoren überwiegend bei Patienten ohne HBV-Prophylaxe, mit einer de-novo Hepatitis oder bei unwirksamer Anti-HBV-Hyperimmunprophylaxe eingesetzt, wobei gar keine oder nur eine kurzzeitige Wirksamkeit bei Lamivudine-Resistenz nachgewiesen werden konnte (Terrault 2002). Aufgrund der ineffektiveren Therapieergebnisse gegenüber Lamivudine konnte sich dieses Medikament nicht durchsetzen. Eine weitere Therapiemöglichkeit mit Interferon- α wurde bei einigen Patienten mit HBV-Wildtyp oder Nukleosidresistenz mit gutem Erfolg eingesetzt, jedoch ohne breites Anwendungspotential (Terrault 2002).

Einen durchschlagenden Erfolg zeigte dann die Einführung der antiviralen Substanz Lamivudine, die ab 1996 verfügbar, in Kombination mit der dauerhaften Gabe von Anti-HBV-Ig eingesetzt wurde und eine Rezidivrate unter 10% ermöglichte (Lok 2002; Terrault 2002; Villamil 2002). Mittlerweile wurde durch eine Arbeitsgruppe in einer randomisierten Studie untersucht, ob eine Lamivudine-Monotherapie als Dauermedikation ausreicht, um eine HBV-Reinfektion zu verhindern. Nach einem Follow-up von 18 Monaten konnte gezeigt werden, daß alle Patienten HbsAg- und HBV-DNA-negativ waren und somit eine Lamivudine-Monotherapie mit einer kurzfristigen HBV-Hyperimmunglobulingabe gleich effektiv und zudem kostengünstiger ist (Buti 2003). In weiteren Studien konnte sogar durch eine präoperative antivirale Therapie mit Lamivudine bei schwerer dekompensierter und hochvirämischer (HBV-DNA $> 10^6$ Kopien/ml) Hepatitis B-Zirrhose bei Lebertransplantations-

kandidaten, die sich auf der Warteliste befanden, eine Stabilisation bzw. Rekompensation der Zirrhose über einen längeren Zeitraum erreicht werden und im Einzelfall eine OLT mittelfristig sogar aufgeschoben oder vermieden werden (Perillo 2001; Yao 2001).

Problem der präoperativen und insbesondere langfristigen Lamivudinetherapie ist jedoch die Entwicklung Lamivudine-resistenter HBV-Mutanten, die mit einem Auftreten von bis zu 60% beschrieben werden (Lok 2002; Seehofer 2001; Terrault 2002; Villamil 2002), so daß mittlerweile der klinische Einsatz weiterer Nukleosidanaloga wie Adefovir, Tenofovir und Entecavir bei Lamivudineresistenz bei lebertransplantierten Patienten getestet wird (Lok 2002; Perillo 2000; Terrault 2002; Villamil 2002). Deshalb wird derzeit auch nicht generell eine präoperative Lamivudine-Therapie empfohlen (Lok 2002; Seehofer 2001). In Anbetracht der guten Ergebnisse heutzutage unterscheidet sich die Indikationsstellung bei posthepatitischer Hepatitis B-Zirrhose nicht mehr von anderen Indikationen zur Lebertransplantation (Villamil 2002).

Während die Hepatitis B-Reinfektion unter einer Antikörpertherapie in Kombination mit der antiviralen Substanz Lamivudine mit einer Rezidivrate von unter 10% als beherrschbar anzusehen ist, stellt die Rezidivrate nach Lebertransplantation aufgrund einer Hepatitis C immer noch ein Dilemma dar. Während bei Hepatitis C-Patienten, die nicht lebertransplantiert sind, mit einer Kombinationstherapie mit pegylierten Interferonen und Ribavirin bei 54-56% der Studienpatienten dauerhafte Viruseliminationen erreicht werden (Fried 2002; Manns 2001) kommt es nach Lebertransplantation zwar verzögert aber in nahezu 100% zu einer Reinfektion bzw. in über 80% zu einer Reinfektionshepatitis (Berg 1998; Berenguer 2002; Fukumoto 1996; Lavezzo 1999), die in 10-30% mit zunehmender Nachbeobachtungsdauer (Median 5 Jahre) (Berenguer 2002; Samuel 2002) zu einer erneuten Zirrhose bei den betreffenden Patienten und damit ggf. zur Retransplantation führt (Ghobrial 2002).

Da bis 1995 keine antivirale Therapie möglich war kam es in nahezu 100% unserer lebertransplantierten Patienten zu einer Reinfektion bzw. Reinfektionshepatitis innerhalb der ersten drei postoperativen Monate (Lavezzo 1999; Samuel 1999; Shiffman 2003; Wiesner 2003). Über diese ernüchternden Ergebnisse berichteten viele Arbeitsgruppen (Berenguer 2002; Gane 2002). Unter Einsatz von Ribavirin und Interferon- α konnte die Reinfektionsrate dann im Mittel auf bis zu 10 Monate verzögert werden. Unter einer Therapie mit Ribavirin und pegylierten Interferonen war es dann möglich die Reinfektionsraten bzw. Reinfektionshepatitiden über 12 Monate hinauszuzögern, jedoch kam es langfristig bis auf Einzelfälle zu einer Reinfektion, die in 12 Fällen zur Retransplantation geführt hat. Letztendlich kann eine Hepatitis C-Reinfektion mit den derzeitigen Therapieoptionen nicht verhindert werden, sondern nur hinausgezögert werden (Berenguer 2002; Feray 1999; Gane 2002; Lavezzo 1999; Samuel 2003; Shiffman 2003). So konnte z..B. in einer randomisierten Studie mit einer Kombinationstherapie mit Ribavirin und Interferon α -2b bei Patienten, die im Transplantat histologische Zeichen einer chronischen Hepatitis C aufwiesen, am Ende einer einjährigen Therapie bei 32% und nach weiteren 6 Monaten noch bei 21% keine HCV-RNA im Serum

mehr nachgewiesen werden (Samuel 2003). Allerdings musste bei 33% der Patienten die Therapie wegen schwerer Nebenwirkungen, vor allem einer ausgeprägten Anämie, abgebrochen werden. Entgegen den Erwartungen kam es zu keiner erhöhten Inzidenz an Abstoßungsreaktionen. Die Studie zeigte zum ersten Mal, daß bei einem kleineren Teil HCV-infizierter lebertransplantierten Patienten eine lang anhaltende Virusfreiheit erreicht werden kann, jedoch ist der Anteil erfolgreich behandelter Patienten noch relativ gering und die Nebenwirkungsrate und Therapiekosten hoch. Über ähnliche Ergebnisse mit 17-27% Virusfreiheit berichteten weitere Arbeitsgruppen, wobei die Abbruchrate aufgrund schwerer Nebenwirkungen auch mit bis zu 30% beziffert wurde (Gane 2002; Shiffman 2003). Weitere Optionen, die immer noch kontrovers diskutiert werden, sind zum einen die Anwendung von polyklonalen Immunglobulinpräparationen gegen HCV (anti-envelop-Antikörper), die ursprünglich bei Patienten mit HBV-Infektion eingesetzt wurden und zur Neutralisierung zirkulierender Viren bei koinfizierten Patienten führten (Charlton 2002) und die in-vitro nachgewiesene antivirale Wirkung von Mycophenolatmofetil (Gane 2002). Bei beiden Optionen, bei den Immunglobulinen gegen HCV in einer randomisiert-kontrollierten kanadischen Multicenter-Studie und bei Mycophenolatmofetil, ebenfalls in einer prospektiv randomisierten Studie, konnte keine überzeugende Wirksamkeit nachgewiesen werden (Gane 2002).

Im Vergleich zu den anderen Indikationen zur Lebertransplantation haben Tumorpatienten neben den virusbedingten Zirrhosen die höchste Rezidivrate mit einer zudem hohen Mortalität (Llovet 2003, Molmenti 2002; Neuhaus 1999). In unserem Patientengut lag die Rezidivrate beim hepatozellulären Karzinom mit 20,7% bzw. beim Gallengangskarzinom mit 70,8% und 50% bei Karzinoidmetastasen in einer vergleichbaren Häufigkeit mit anderen Autoren (Bismuth 1999; Blum 2003; Llovet 2003; Mazzaferro 1996; Molmenti 2002). Unter Berücksichtigung der sogenannten „restriktiven“ bzw. „Mailänder Kriterien“ konnte auch in unserem Patientengut die Rezidivrate für das HCC deutlich gesenkt und das Patientenüberleben verbessert werden (Jonas 2001; Mazzaferro 1996; Neuhaus 1999). Optimale Kandidaten für eine Lebertransplantation sind demnach Patienten mit einem HCC im Frühstadium, d.h. einem solitären Tumorknoten unter 5 cm oder bis zu 3 Knoten, die kleiner als 3 cm messen und keine Makrogefäßinvasion aufweisen. Hierunter konnte das 5-Jahres-Überleben der HCC-Patienten auf über 70% gesteigert und die Rezidivrate auf unter 15% reduziert werden. Nur unter Einhaltung dieser restriktiven Kriterien lassen sich jedoch derart gute Ergebnisse erzielen. Bei der Indikationsstellung eines individuellen Tumorpatienten mit kurzer Lebenserwartung zur Transplantation wird jedoch sicher immer wieder die Abwägung des Einzelfalles durch das Transplantationsteam und einer entsprechenden umfassenden Aufklärung eine entscheidende Rolle spielen. Gerade in Anbetracht der Möglichkeit der Leberlebenspende in diesen speziellen Fällen wird dieser Aspekt immer wieder diskutiert und letztendlich werden auch Patienten mit schlechter Prognose transplantiert, zumal auch Alternativverfahren (Blum 2003) wie die perkutane Äthanolinjektion (PEI) in den Tumorknoten, die Radiofrequenz-induzierte-Thermoablation (RITA) oder die transarterielle

Chemoembolisierung (TACE) nicht mit der Transplantation vergleichbare Ergebnisse erreichen, sondern nur im Einzelfall ein Downstaging ermöglichen (Llovet 2003; Majno 1997). Andererseits gibt es auch eine nicht unerhebliche Anzahl inzidenteller HCC (Llovet 2003), in unserem Patientengut 26,2%, deren Diagnosestellung erst postoperativ erfolgte und so ein Downstaging gar nicht und eine Prognoseabschätzung letztendlich erst postoperativ möglich ist. Trotz radiologischer Diagnostik mittels CT und MRT sowie Alpha-Feto-Protein-Bestimmungen konnten diese Tumoren präoperativ nicht diagnostiziert werden, was die Schwierigkeit der Entdeckung dieser Tumoren unterstreicht. Besonderes Augenmerk sollte aufgrund der hohen Anzahl an inzidentellen hepatozellulären Karzinomen bei Patienten mit HCV- und HBV-Zirrhose deshalb in der Nachsorge auf diese Patientengruppe gerichtet sein.

Bei Patienten mit cholangiozellulären Karzinomen (CCC) sollte aufgrund der schlechten Ergebnisse nach der Transplantation mit 1- , 5 - bzw. 10-Jahresüberlebensraten von 58%, 29% bzw. 21% nach den ELTR-Daten aufgrund der hohen Rezidivraten nur in ausgewählten Fällen die Indikation zur Lebertransplantation gestellt werden (Meyer 2000; Pascher 2003). In unserem Patientengut verstarben von insgesamt 24 Patienten mit einem CCC 17 Patienten am Rezidiv (70,8%), 12 davon sogar innerhalb des ersten postoperativen Jahres (50%). Dieses Ergebnis bestätigt die überaus schlechte Prognose des cholangiozellulären Karzinoms und die Aggressivität des Tumors.

Als eine Möglichkeit wird neben der Forderung eines möglichst niedrigen Tumorstadiums bei ausgewählten Patienten zur Transplantation über eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit 1-Jahresüberlebensraten von über 95% berichtet (De Vreede 2000). Grundsätzlich werden in allen Arbeiten höhere Tumorstadien, multiple Tumoren, bilobärer Befall, der Befall regionaler Lymphknoten und positive Resektionsränder als negative prädiktive Faktoren beim cholangiozellulären Karzinom angesehen, die eine Transplantation als nicht mehr gerechtfertigt erscheinen lassen (Casavilla 1997; Meyer 2000). Um ein möglichst frühzeitiges Tumorstadium, insbesondere bei PSC-Patienten zu evaluieren, sollten regelmäßige endoskopische Kontrollen mit Bürstenzytologie der Gallengänge durchgeführt werden und im Falle von dysplastischen Gallengangsepithelien die Meldung zur OLT erfolgen.

Von insgesamt 6 Patienten mit Karzinoidmetastasen als Indikation zur Lebertransplantation in unserer Untersuchung verstarben drei Patienten 14, 41 und 42 Monate postoperativ am Rezidiv, drei Patienten leben derzeit seit 38, 125 und 131 Monaten rezidivfrei. Aufgrund der geringen Fallzahl lassen sich letztendlich keine definitiven Aussagen zur Langzeitprognose machen und auch in der Literatur sind die Fallzahlen und die Erfahrung als gering einzuschätzen (Fernandez 2003; LeTreut 1997; Meyer 2000). Hier werden auch in Zukunft Einzelfallentscheidungen des jeweiligen Transplantationszentrums Grundlage der Indikationsstellung bleiben.

Unter ausreichender Antikoagulation sollten Budd-Chiari-Syndrom-Rezidive Einzelfälle bleiben, die aufgrund der geringen Anzahl kein Problem darstellen. Wichtig ist sicher eine regelmäßige und gute Einstellung der Prothrombinzeit. Ebenso stellen PSC- und PBC-Rezidive in unserem Patientengut

Einzelfälle dar, die jedoch mit Inzidenzen 17-27% angegeben werden (Sylvestre 2003) und ggf. retransplantiert werden sollten. Hierbei sollte sicherlich die Möglichkeit der Entstehung eines cholangiozellulären Karzinoms beim PSC-Patienten (Bergquist 2002) Rechnung getragen werden und regelmäßige endoskopische Kontrollen sowie eine frühzeitige Retransplantation durchgeführt werden.

Ein bisher wenig beachteter Aspekt des Langzeitverlaufs lebertransplantierte Patienten ist deren Erwerbssituation und Rückkehr ins Berufsleben. Dies überrascht, da die Reintegration in den Erwerbsprozeß als bedeutendes Ziel einer erfolgreichen Rehabilitation gewertet wird. Verbunden damit sind für die Transplantierten eine soziale Einbindung und Bestätigung ihrer Leistungsfähigkeit sowie eine größere Selbstbestimmung und Unabhängigkeit (Levy 1995). Durch die Teilkompensation der anhaltend hohen Kosten des Therapieverfahrens ist eine Erwerbstätigkeit nach Lebertransplantation aber auch gesellschaftlich wünschenswert. Die bisherigen Arbeiten zur Erwerbstätigkeit nach Lebertransplantation sind durch die unterschiedlichen nationalen Sozialsysteme und stark differierenden Erhebungszeitpunkte nur bedingt miteinander vergleichbar. Zudem ergeben sich erhebliche Unterschiede in der Rate der Erwerbstätigkeit in Abhängigkeit von der Tätigkeitsart (Teilzeit, Vollzeit, Hausarbeit, etc.) vom Alter, vom Geschlecht, vom Ehestatus sowie letztendlich auch vom Versicherungsstatus des Betroffenen, die die Vergleichbarkeit noch weiter einschränken (Bravata 2001). Von verschiedenen Autoren werden so in Europa als auch den USA postoperative Erwerbstätigkeiten zwischen 27% und 70% zwischen 1 und 5 Jahren beschrieben, wobei die präoperativen Erwerbstätigkeiten zwischen 29% und 62% angegeben werden (Adams 1995; Bravata 2001; Cowling 2004; Hunt 1996, 1998; Karam 2003; Levy 1995; Loinaz 1999; Nicholas 1994; Parolin 2001).

Die im Rahmen der eigenen Querschnittsuntersuchung erhobene Erwerbstätigkeitsquote von präoperativ 32,8% sowie postoperativ von 35,1% muß im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren als relativ niedrig bewertet werden. Parallel dazu ist die Rate berenteter Patienten in unserem Patientengut mit 52,4% sehr hoch. Dieses Gesamtergebnis relativiert sich aber teilweise, wenn eine nach Altersgruppen differenzierte Betrachtung erfolgt. Im Alter zwischen 30 und 49 Jahren betrug die Erwerbsquote nach dem Eingriff zwischen 61,3 und 63,5% und liegt damit recht nahe an der Erwerbsquote Gleichaltriger in der heutigen Normalbevölkerung (Statistisches Bundesamt Mikrozensus 2003). Für diese Altersgruppe konnte somit wieder eine weitgehende Reintegration in den Erwerbsprozeß nach der Transplantation erreicht werden. Erst bei der Altersgruppe zwischen 50-59 Jahren fällt die Erwerbsquote dann wie in der Normalbevölkerung steil ab; gleichzeitig stieg der Anteil berenteter Patienten auf 58,3% an. Hier deckt sich offensichtlich der bei vielen Transplantierten dieses Alters bestehende Berentungswunsch mit einer großzügigen Rentengewährung. Das Extrem in diesem Zusammenhang stellten aus dem eigenen Patientengut einige junge Patienten unter 40 Jahren dar, die trotz eines ausgezeichneten Gesundheitszustandes die Tatsache der Lebertransplantation als einziges Argument für eine Berentung anführten und diese auch genehmigt bekamen. Auf die

Erwerbstätigkeit hat jedoch nicht nur die Berentungspraxis nach dem Eingriff, sondern auch die Rentengewährung bei chronisch Leberkranken im Vorfeld einen Einfluß, wenn man den Umstand berücksichtigt, daß Patienten, die schon vor der Transplantation berentet waren nach der Transplantation unabhängig von Befinden und Alter ausnahmslos weiterhin berentet bleiben. Deshalb sollte neben einer individuellen und am Gesundheitszustand orientierten Rentengewährung gerade bei jüngeren Patienten im Vorfeld einer Transplantation nur eine zeitlich begrenzte Berentung erfolgen, um dem Ziel einer möglichst umfassenden Rückkehr lebertransplantierte Patienten ins Berufsleben gerecht zu werden.

Die Lebensqualitätsbestimmung ist mittlerweile eine anerkannte und notwendige Ergänzung der klassischen Kriterien der Morbidität und Mortalität um zu einer umfassenden Ergebnisqualität nach Lebertransplantation zu kommen (Eypasch 1997; Troidl 1989). Zur Erfassung des Gesundheitszustandes wurde in dieser Arbeit der ursprünglich für krebskranke Patienten entwickelte und schon bei einigen Patienten vor und nach Lebertransplantation angewandte Karnofsky-Performance-Index verwendet (Bonsel 1992; Geevarghese 1998; Levy 1995; Littlefield 1996; Moore 1992). Das Ergebnis unserer Untersuchung zeigt, daß bei einem mittleren Indexwert von 94,7% zwei Drittel der Patienten völlig beschwerdefrei und uneingeschränkt in ihren körperlichen Möglichkeiten und somit einem gesunden Menschen gleichzustellen waren. Insgesamt 95% aller Patienten konnten normalen körperlichen Aktivitäten ohne besondere Pflege nachgehen (Index 80-100%). Ähnlich gute Ergebnisse, mit mittleren Indexwerten von 71-98%, wurden auch von anderen Untersuchern mitgeteilt (Bonsel 1992; Geevarghese 1998; Levy 1995; Moore 1992), ohne daß sich Veränderungen mit zunehmender Verlaufszeit zeigten (Geevarghese 1998; Levy 1995). In vergleichbaren Studien vor Lebertransplantation (Bonsel 1992; Geevarghese 1998; Levy 1995) wurden mittlere Indexwerte des Karnofsky-Performance-Index von 52-64% erhoben, die die überwiegende Hilfsbedürftigkeit und Unfähigkeit zu normalen Aktivitäten der Patienten charakterisierten und im Vergleich mit den postoperativ erzielten Ergebnissen die wesentliche Verbesserung des Gesundheitszustandes aufgrund der Lebertransplantation verdeutlichen.

Gegenüber Fremdbeurteilungen, wie dem Karnofsky-Performance-Index, gelten in der Lebensqualitätsforschung subjektive, vom Patienten selbst vorgenommene Aussagen zur Befindlichkeit als noch aussagekräftiger (Eypasch 1997; Troidl 1989). Grundlage war deshalb in dieser Arbeit der von A. Paul entwickelte „leberspezifische Lebensqualitätsfragebogen“ (LSLQ) (Paul 1994). Zu anderen Testmethoden der subjektiven medizinischen Lebensqualität, wie dem Medical Outcomes Survey Short Form (SF-36) (Bullinger 1995; Jenkinson 1993) oder dem Nottingham Health Profile (NHP) (Carr-Hill 1989; Jenkinson 1988) bot der LSLQ den Vorteil, spezifisch auf lebertransplantierte Patienten zugeschnitten und daran auch validiert worden zu sein.

Die mit dem LSLQ-Index ermittelten Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen, daß die Transplantierten ihr subjektives Befinden sehr differenziert einstufen. Eine insgesamt relativ

zurückhaltende Selbstbewertung erfolgte für die Lebensqualitätsbereiche der physischen Funktion und allgemeinen Gesundheit. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren berichtet (Belle 1997; Bonsel 1992; Hellgren 1998; Levy 1995; Littlefield 1996; Paul 1994; Price 1995; Riether 1992; Tarter 1991). Beim Vergleich der physischen Funktion und der allgemeinen Gesundheit mit analogen Erhebungen vor der Transplantation und an der Normalbevölkerung erwiesen sich die Ergebnisse der Transplantierten gegenüber dem präoperativen Zustand als wesentlich gebessert, erreichen aber nicht das Niveau Gesunder (Bonsel 1992; Littlefield 1996; Paul 1994). Damit steht das subjektive Empfinden der physischen Funktion und der allgemeinen Gesundheit zumindest für die eigenen Daten in Kontrast zu den sehr guten Ergebnissen der Fremdbeurteilung mit dem Karnofsky-Performance-Index. Ob dieser Widerspruch durch eine positive Sicht der Fremdbeurteiler oder eine zu negative Selbsteinschätzung der Transplantierten bedingt ist, bleibt allerdings offen. Für den überwiegenden Teil der Lebensqualitätsbereiche, d.h. die emotionale und die soziale Funktion sowie die kognitiven und somatischen Symptome, stuften die in dieser Untersuchung beteiligten Patienten ihr Befinden im höchsten und damit besten Viertel der Auswertungsskalierung ein. Zu weitgehend deckungsgleichen Resultaten kam A. Paul in seiner Pilotstudie mit dem LSLQ-Index an 145 Patienten nach Lebertransplantation (Paul 1994). Bei verschiedenen Erhebungen, die Vergleiche mit Daten in der Normalbevölkerung vornahmen, erwiesen sich die emotionale und soziale Lebensqualität der Transplantierten als ebenbürtig oder teilweise sogar überlegen (Bonsel 1992; Bryan 1998; Littlefield 1996; Paul 1994). Dies wird als Ausdruck einer nach der Transplantation wiedergewonnenen optimistischen Lebenseinstellung interpretiert (Bonsel 1992).

Konkrete Verbesserungsoptionen für die in den Lebensqualitätsbereichen identifizierten Problempunkte sind überwiegend nicht erkennbar. Lediglich das Problem der Knochenschmerzen läßt sich durch eine konsequente und frühzeitige Osteoporosetherapie direkt beeinflussen. Bei Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose transplantiert wurden und über Beschwerden durch die Interferontherapie mit Unwohlsein, Kreislaufbeschwerden, Schwindelattacken oder starken Kopfschmerzen bis hin zu Sehstörungen klagen, ist die Weiterentwicklung der Interferonpräparate zur besseren Verträglichkeit in den nächsten Jahren ein anzustrebendes Ziel, da diese Therapie aufgrund der hohen Nebenwirkungsraten in einem nicht zu unterschätzenden Maß zum Therapieabbruch führt.

Ob die übrigen Problempunkte (Stimmungslabilität, Sexualität, Konzentration, Gesundheitsvergleich, Lebenskraft) zu ihrer Bewältigung einer psychologischen Begleittherapie zugänglich sind, erscheint in Hinblick auf die ohnehin schon sehr intensive ambulante Langzeitbetreuung schwierig.

Als wichtiger Einflußfaktor für die empfundene Lebensqualität erwies sich in der eigenen Untersuchung die Indikation zur Lebertransplantation. Patienten, die aufgrund einer viralen Zirrhose transplantiert wurden, kamen zu einer deutlich schlechteren Bewertung ihres Befindens als andere Transplantierte. Dies wurde auch von einer anderen Arbeitsgruppe für HCV-Patienten beschrieben und könnte ihren Grund in der vermehrten Morbidität als Folge der Reinfektionsproblematik haben (Dickson 1997). Ein höheres Alter bedeutet keinen Nachteil für die Lebensqualität (Paul 1994),

bewerteten in der eigenen Untersuchung ältere Transplantierte ihre allgemeine Gesundheit sogar signifikant besser als jüngere Patienten. Keinen Einfluß auf die Bewertung der Lebensqualität hatten der formale Bildungsstand und die Verlaufslänge nach der Transplantation.

Eine gute Zusammenfassung der nach Lebertransplantation zu erzielenden subjektiven Lebensqualität liefert die Meta-Analyse von Bravata et al, die alle wesentlichen bisher veröffentlichten Studien zu diesem Thema einschließt (Bravata 1999). Danach wird im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation eine Lebensqualität erreicht, die in allen Teilbereichen entscheidend gegenüber dem präoperativen Zustand verbessert ist und der Mehrzahl aller transplantierten Patienten eine weitgehend freie, nur wenigen transplantations-assoziierten Einschränkungen unterworfenene Lebensführung gestattet.