

## 6. Zusammenfassung

Die Arbeit hatte das Ziel, die Ergebnisse von 1365 Lebertransplantationen bei 1245 Patienten, die zwischen 09/1988 und 12/2002 am Virchow-Klinikum transplantiert wurden zu analysieren. Es konnten 1-, 5-, 10- und 15-Jahres-Patienten-Überlebensraten von 91,4%, 82,5% bzw. 74,7% und 68,2% erreicht werden und auch für das Organüberleben ließen sich ähnlich gute Ergebnisse mit 1-, 5-, 10- und 15-Jahres-Organ-Überlebensraten von 85,8%, 75,3% bzw. 67,3% und 61,7% ermitteln. Nach Retransplantation fand sich ein bis zu 20% geringeres Patientenüberleben.

Bei der Analyse der Indikationsstellung zur OLT zeigte sich, daß Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in Zirrhose unter Berücksichtigung der „Mailand-Kriterien“ eine Überlebenschance haben, die mit denen anderer Indikationen vergleichbar sind. Im Gegensatz dazu werden cholangiozelluläre Karzinome nach unseren Ergebnissen und Erfahrungen aufgrund der hohen Rezidivrate (70%) nicht mehr oder nur noch in speziellen Einzelfällen transplantiert.

Von insgesamt 275 verstorbenen Lebertransplantierten starben 18,5% innerhalb der ersten drei postoperativen Monate und 81,5% im weiteren Verlauf, wobei transplantations-assoziierte Komplikationen (Infektionen, de-novo Malignome) und Rezidive der Grundkrankheit mit einem Anteil von 79,9% im Vordergrund standen.

Für die operative Durchführung und den früh-postoperativen Verlauf ließen sich als ungünstige Prognosefaktoren ein akutes Leberversagen, eine präoperativ bestehende Nierenfunktionsstörung, ein hoher APACHE II-Score (über 20), und operativ neben einem erhöhten Blutproduktebedarf (EK, FFP) ein Aorteninterponat sowie die Kombination des Eingriffs mit einer Whipple'schen Operation identifizieren. Desweiteren ließen sich als wichtige Einflußgrößen für das Patienten- bzw. Organüberleben ein höheres Spender- und Empfängeralter (über 50 Jahre), eine makroskopische Organverfettung und eine kalte Ischämiezeit über 12 Stunden identifizieren.

Infektionen stellen eine der Hauptkomplikationen nach Lebertransplantation dar und waren in unserem Patientenkollektiv in 74,8% der Fälle innerhalb der ersten drei postoperativen Monate, überwiegend bakteriell verursacht, aufgetreten. Hierbei waren hauptsächlich die Gallen- und Harnwege sowie die Lunge betroffen. Im Langzeitverlauf nahmen virale Infektionen, in über 95% durch CMV bedingt, zu. Als begünstigende Faktoren für eine Infektion ließen sich ein akutes Leberversagen, cholestatische und metabolische Lebererkrankungen, ein Child-C-Stadium bzw. ein APACHE II-Score über 20, eine prä- und postoperative Nierenfunktionsstörung, ein Diabetes, Beatmung, eine OP-Dauer über 6 Stunden, ein Erythrozytenkonzentratebedarf über 10 Einheiten, frühpostoperative Nachblutungen, eine Basisimmunsuppression mit Cyclosporin A und akute, steroid-resistente sowie chronische Rejektionen als begünstigende Faktoren für eine Infektion identifiziert werden.

Rejektionen, mit einem Anteil von 16,3% steroid-resistenten bzw. 3,5% chronischen Abstoßungen, stellen in unserem Patientengut unter einer Basisimmunsuppression mit Tacrolimus eine untergeordnete Rolle bei den Komplikationen nach Lebertransplantation dar.

Gallengangskomplikationen fanden sich in 25,5%, 4,5% entfielen dabei auf ischemic type biliary lesions, die einen negativen Einfluß auf das Organüberleben haben. 74,4% der Gallengangskomplikationen konnten endoskopisch erfolgreich behandelt werden, 26,6% bedurften einer chirurgischen Therapie.

Bei den Gefäßkomplikationen, mit einer Häufigkeit von 15,9%, ließen sich Verschlüsse der A. hepatica und Aorteninterponate als prognostisch ungünstig für das Organüberleben identifizieren. 2,6% von insgesamt 12,5% arteriellen Komplikationen entfielen auf A.hepatica-Verschlüsse, die bei 17 von 34 Patienten zur Retransplantation führten und in weiteren 27,8% chirurgisch therapiert werden mussten. A. hepatica-Stenosen (3,1%) hingegen konnten in 95% interventionell oder konservativ behandelt werden. Während alle A.hepatica-Aneurysmen (0,6%) chirurgisch therapiert werden mussten, konnte beim Lienalis-Steal-Syndrom (5,9%) der überwiegende Anteil interventionell oder konservativ behandelt werden. Bei den Pfortaderkomplikationen (2,2%) konnten 81,3% der Fälle ohne chirurgische Intervention behandelt werden, Komplikationen im Bereich der Vena cava (1,2%) hingegen wirkten sich schwerwiegender aus und mussten in über 50% chirurgisch therapiert werden.

Neurologische Komplikationen wurden bei 42,6% unserer Patienten beobachtet, wobei in 83,3% leichte und in 16,7% schwere neurologische Komplikationen zu verzeichnen waren. Die höchste Inzidenz lag mit 26,4% innerhalb der ersten drei postoperativen Monate und fiel im Langzeitverlauf auf Werte um 9% ab. Die im Langzeitverlauf beobachteten leichten neurologischen Beschwerden waren vor allem Kopfschmerzen, Parästhesien, Tremor und Konzentrations- und Schlafstörungen.

Nierenfunktionsstörungen traten episodisch- oder dauerhaft in 76,5% auf und zeigten bei diesen Patienten eine statistisch signifikante Häufung von Infektionen sowie akuten und steroid-resistenten Abstoßungen. Zudem führten sie in 1,4% zur Dialysepflichtigkeit und in 1,1% zur Nierentransplantation. Durch Reduktion der Calcineurininhibitoren und Hinzunahme von Mycophenolatmofetil konnte in 80% eine Verbesserung oder sogar Normalisierung der Nierenfunktion erreicht werden.

Die arterielle Hypertonie und die diabetische Stoffwechsellage als wichtige Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie betrafen 71,4% bzw. 90,7% aller Patienten im Gesamtverlauf und waren erheblich verlaufsabhängig. Die höchsten Werte wurden dabei innerhalb der ersten drei Monate verzeichnet und fielen nach Reduktion der Immunsuppressiva kontinuierlich bis zum Ende des ersten postoperativen Jahres ab. Im Langzeitverlauf kam es dann wieder zu einer stetigen Inzidenzzunahme. 24,2% der Patienten haben letztendlich einen Diabetes, wobei 12,2% einen de-novo Diabetes entwickelten und bei 4,2% der präoperativ bestehende („hepatogene“) Diabetes postoperativ nicht mehr nachweisbar war. Die Analyse ergab hierbei einen signifikanten Überlebensnachteil von Patienten mit einem de-novo Diabetes gegenüber Lebertransplantierten ohne Diabetes. Die arterielle Hypertonie zeigte insgesamt eine Zunahme der präoperativen Häufigkeit um das Neunfache, mit einer stetigen Inzidenzzunahme im Langzeitverlauf. Als Prognosefaktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie ließ sich dabei eine Basisimmunsuppression mit Cyclosporin A identifizieren.

Ebenso wie der Diabetes mellitus, die Hypercholesterin- bzw. Hypertriglyceridämie und die Nierenfunktionsstörung stellt die arterielle Hypertonie eine erhebliche Einflußgröße bei der Entstehung einer koronaren Herzerkrankung dar, die in 7,9% bei unserem Patienten auftrat und 3,9% aller Todesfälle verursachte. Hierbei wiesen alle Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung eine arterielle Hypertonie, in über 70% eine Hypercholesterinämie bzw. Hypertriglyceridämie und in rund einem Drittel einen Diabetes mellitus auf.

De-novo Malignome haben wir in 5,6% bei unseren Patienten beobachtet. Den Hauptanteil hatten hierbei mit 21,9% Hauttumore und Lymphome mit 15,1%. Im Langzeitverlauf ließ sich dann eine deutliche Zunahme an Bronchial-, Mundboden- und Hypopharynxkarzinomen mit einem Anteil von 13,7% bzw. 9,6% verzeichnen.

Alkoholrezidive traten in 18,3% auf, wobei der präoperativen Abstinenzzeit eine entscheidende Rolle zukommt. 3,8% der Alkoholiker sterben am Rezidiv, wobei der größte Teil weniger als ein Jahr vor der OLT abstinent war.

Das Auftreten einer HBV-Reinfektion nach OLT mit anfänglich noch über 50% konnte mittlerweile unter einer entsprechenden Prophylaxe mit HBV-Hyperimmunglobulin in Kombination mit Lamivudine unter 10% reduziert werden. Demgegenüber betragen die HCV-Reinfektionsraten unter einer Therapie mit Ribavirin und pegylierten Interferonen immer noch annähernd 100%.

Die Analyse der Erwerbstätigkeit zeigte nach der Transplantation einen deutlichen Anstieg bei konstant niedriger Berentungsquote in der Gruppe der unter 29-jährigen sowie in den Gruppen der 30-39- und 40-49-jährigen Lebertransplantierten. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, der eine normale körperliche Aktivität ohne Pflege erlaubt, konnte bei 94,7% aller befragten Patienten erreicht werden. 5,3% der Patienten wiesen einen nicht zufriedenstellenden Gesundheitszustand auf. Bei der Beurteilung der Lebensqualität wurden die wesentlichen Probleme im Bereich des subjektiven Wohlbefindens nach der Transplantation angegeben, wobei die Einschätzung der Arbeitsfähigkeit besonders betroffen war. Im Bereich der sozialen Funktion zeigte sich, daß die Sexualität bei unseren Lebertransplantierten ein Problemfeld darstellt, während die kognitiven Funktionen (Sehstörungen, Schwindel, Konzentration, Merkfähigkeit) als wenig beeinträchtigt eingeschätzt wurden. Als ein herausragendes Kriterium bei der Beurteilung der somatischen Symptome wurden Knochenschmerzen als Leitsymptom der Osteoporose angegeben, die die Lebensqualität merklich einschränkt.

Fazit dieser Arbeit ist, daß neben einer sorgfältigen und verantwortungsvollen Evaluierung des Empfängers, einer entsprechenden Spenderorganauswahl und -entnahme, eine atraumatische Operationstechnik und subtile Blutstillung bei der Transplantation, eine kompetente intensivmedizinische Betreuung sowie eine kontinuierliche und gewissenhafte Nachsorge der Patienten im Langzeitverlauf anzustreben ist. Zudem sollte weiterhin eine weitestmögliche Reduktion der Immunsuppression, die frühzeitige Behandlung von Nebenerkrankungen und insbesondere eine frühestmögliche Diagnose von de-novo Malignomen und Rezidiven erfolgen.