

Lebertransplantation: Indikation und Ergebnisse

OA Dr. med. Florian Löhe

Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum München-Großhadern LMU

Die Datenanalyse von über 59.000 lebertransplantierten Patienten, die der zentralen Europäischen Registratur für Lebertransplantationen (ELTR) gemeldet wurden, zeigt, dass die häufigste Indikation zur Lebertransplantation die Leberzirrhose (58 % der Fälle) darstellt [7]. Da sich trotz intensiver medizinischer Bemühungen die Prognose eines Patienten nach der Erstdiagnose einer Leberzirrhose über die letzten 30 Jahre nicht geändert hat [6], stellt die orthotope Lebertransplantation weiterhin eine zentrale therapeutische Option zur Behandlung der Leberzirrhose im Stadium Child B und C dar. Die Evaluation zur Lebertransplantation sollte bei Erfüllung folgender Minimalkriterien durchgeführt werden [3]: Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B (>7 Punkte), Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A bei therapierefraktärer Ösophagusvarizenblutung oder Aszites sowie bei Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) in Zirrhose.

Wegen des persistierenden Organmangels kann nach Listung eines Patienten eine zum Teil lang andauernde Wartezeit folgen. Die aktuelle Auswertung der Eurotransplantatdaten zeigte, dass zum Stichtag des 31.12.2006 in Deutschland 854 Patienten eine Lebertransplantation erhielten, allerdings 1799 Patienten auf der Warteliste gemeldet waren [8]. Es war daher notwendig, dass im Rahmen der Organallokation die Patienten mit der höchsten Dringlichkeit entsprechend ihrer schlechten Leberfunktion bevorzugt transplantiert wurden. So wurden an unserem Transplantationszentrum seit dem Jahr 2004 hauptsächlich Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh C mit einer additiven therapierefraktären zirrrosebedingten Komplikation (UNOS-Status T2) transplantiert. Nach Lebertransplantation wegen Zirrhose beträgt das durchschnittliche Patientenüberleben nach 5 Jahren in der aktuellen ELTR-Datenanalyse 71 % und liegt damit signifikant über dem durchschnittlichen 5-Jahresüberleben nach Transplantation wegen eines akuten Leberversagens (53 %) [7].

Eine schwerwiegende Komplikation einer präexistenten Leberzirrhose stellt das hepatozelluläre Karzinom (HCC) dar. Patienten mit einem HCC leiden in über 80 % der Fälle an einer Leberzirrhose, die wegen der eingeschränkten Funktionsreserve der Leber eine kurative Resektion des Tumors meistens nicht mehr erlaubt. Die Lebertransplantation bietet den einzigen, potentiell kurativen Ansatz in der Therapie eines HCC. Durch die Lebertransplantation wird nicht nur der Tumor selbst, sondern auch die präneoplastische Leberzirrhose komplett entfernt. In Europa stellten maligne hepatobiliäre Tumore ca. 13 % der Primärindikation zur Lebertransplantation dar, davon waren in über 80 % der Fälle Patienten mit einem HCC betroffen [7]. Im Vergleich zu den Ergebnissen nach Transplantation wegen Zirrhose ohne Malignom ist das Überleben nach Transplantation wegen eines HCC einerseits signifikant reduziert, die Ergebnisse variieren allerdings entsprechend der Patientenselektion. Nach den in den Anfangsjahren schlechten Ergebnissen konnten nach Berücksichtigung der sog. Milan-Kriterien [5] in der Indikationsstellung ein durchschnittliches 5-Jahresüberleben zwischen 62 und 70 % nach Transplantation wegen eines HCC berichtet werden.

Im eigenen Krankengut zeigte sich ebenfalls ein signifikant besseres Überleben bei Patienten mit einem HCC innerhalb der Milan-Kriterien (solitärer Tumor ≤ 5 cm im Durchmesser oder

max. drei Tumorknoten ≤ 3 cm im Durchmesser) im Vergleich zu Patienten mit einem HCC außerhalb der Milan-Kriterien [1]. In zahlreichen Arbeiten konnte anhand einer multivariaten Analyse die mikrovaskuläre Tumorinvasion in der histopathologischen Aufarbeitung der explantierten Leber als unabhängiger negativer Prädiktor für das Überleben nach Transplantation nachgewiesen werden. Eine signifikante Zunahme der Inzidenz der mikrovaskulären Invasion mit zunehmender TumorgroÙe konnte am eigenen Krankengut nachgewiesen werden [2]. Bei Tumoren > 5 cm ist mit einer mikrovaskulären Invasion in über 50 % der Fälle zu rechnen.

In der Vergangenheit ergab sich ein Nachteil für Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom, aber noch guter Leberfunktion auf der Warteliste zur Lebertransplantation, da die Organallokation nach den UNOS-Kriterien entsprechend der Leberfunktion erfolgte. Es entstand hieraus die Gefahr einer Tumorprogression auf der Warteliste mit dem konsekutiven Risiko einer zunehmenden Inzidenz der mikrovaskulären Gefäßinvasion. Es erhalten daher alle Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom und guter Leberfunktion regelmäßig eine transarterielle Chemoembolisation des Tumors evtl. in Kombination mit einer Radiofrequenz-ablation. Eine Alternative stellt hier auch die sog. Leber-Lebendspende zur Vermeidung einer längeren Wartezeit dar. In der Regel erfolgt diese als Teillebertransplantation eines rechten Leberlappens. Zunehmend wurde die Leber-Lebendspende auch für Patienten mit einem HCC außerhalb der Milan-Kriterien angewendet. Neben dem zu berücksichtigenden Risiko des Spenders muss in diesen Fällen auch das schlechtere Überleben im Vergleich zur Transplantation bei Zirrhose-Patienten ohne HCC diskutiert werden. In einer aktuell publizierten Serie von Malagó und Mitarbeiter wurde ein 3-Jahresüberleben von 62 % nach Transplantation eines rechten Leberlappens von einem Leber-Lebendspender berichtet [4]. Die Einhaltung von Selektionskriterien hatte keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben, die 30 Tage Letalität betrug 14,7 %. Als wichtiges Argument für die Leber-Lebendspende bei Patienten mit einem HCC außerhalb der Milan-Kriterien wurde in dieser Arbeit angeführt, dass 21 von 53 Patienten, die sich nicht für die Transplantation qualifizierten, innerhalb von 9 Monaten am HCC verstarben.

Seit dem 16.12.2006 wurde das Verfahren zur Organallokation bei Eurotransplant von den UNOS-Kriterien auf den MELD-Score geändert. Hierbei wird neben den Punkten für die Leberfunktion eine Höherstufung der Dringlichkeit bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (innerhalb der Milan-Kriterien) ermöglicht. Ziel ist eine Verkürzung der Wartezeiten bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom und noch guter Leberfunktion sowie die Objektivierung der Dringlichkeit zur Transplantation bei Patienten mit Leberinsuffizienz.

Insgesamt stellt die Lebertransplantation weiterhin die kausale Therapie zur Verbesserung der Lebenserwartung und der Lebensqualität bei akuter und chronischer Leberinsuffizienz dar. Darüber hinaus ist die Lebertransplantation allgemein als beste therapeutische Option bei einem kleinen HCC innerhalb der Milan-Kriterien akzeptiert. Trotz der zu erwartenden Verkürzung der Wartezeit durch die Einführung des MELD-Scores bei Patienten mit einer dringlichen Indikation zur Transplantation sollte eine frühzeitige Evaluation zur Lebertransplantation erfolgen.

Referenzen:

- 1 Löhe F, Angele MK, Gerbes AL et al. (2005) Tumour size is an important predictor for the outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 31:994
- 2 Löhe F, Angele MK, Rentsch M, et al. (2007) Multifocal manifestation does not affect vascular invasion of hepatocellular carcinoma: implications for patient selection in liver transplantation. *Clin Transplant* *in press*
- 3 Lucey MR, Brown KA, Everson GT (1997) Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transplant Surg* 3:628
- 4 Malagó M, Sotiropoulos GC, Nadalin S (2006) Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a single center preliminary report. *Liver Transplant* 12:934
- 5 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. (1996) Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334:693
- 6 Roberts SE, Goldacre MJ, Yeates D (2005) Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999. *Gut* 131:320
- 7 www.eltr.org
- 8 www.eurotransplant.nl

Korrespondenzadresse
Priv. Doz. Dr. med. Florian Löhe
Chirurgische Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München