

01.10.2020 Fachübergreifend

# Was gibt's Neues in der Lebertransplantation?

S. Brunner, F. Brennfleck, H. Schlitt



(c) iStock/ Henadzi Pechan

Die Lebertransplantation stellt den Goldstandard in der Behandlung von Patienten mit Leberzirrhose und akutem sowie chronischem Leberversagen dar. In den 21 deutschen Lebertransplantationszentren wurden 2019 insgesamt 773 Lebertransplantationen durchgeführt.

Aus chirurgisch-technischer Sicht ist die Lebertransplantation ein gut etabliertes Verfahren mit Ein Jahres-Überlebensraten von über 80 Prozent und 10-Jahres-Überlebensraten von über 70 Prozent im Bundesdurchschnitt. Der Gesamterfolg der Lebertransplantation ist hierbei jedoch eng mit der Grunderkrankung und dem Gesamtzustand der Patienten verknüpft sowie ganz entscheidend auch mit der Qualität des Spenderorgans. In Zeiten abflauer Organspendebereitschaft und immer älteren Organspendern nimmt die Spenderorganqualität stetig ab und es werden zunehmend so genannte marginale Organe vermittelt.

Die Hauptindikationen für eine Lebertransplantation bei Erwachsenen in Deutschland sind neben der äthyltoxischen Leberzirrhose (22 Prozent), der Hepatitis B und C bedingten Leberzirrhose sowie der PSC und PBC (10 Prozent) auch das hepatozelluläre Karzinom als häufigste onkologische Indikation (17 Prozent) innerhalb enger Vorgaben (MILAN-Kriterien). Eine neuere und in letzter Zeit häufiger werdende Indikation ist die Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) bedingte Leberzirrhose. Die weltweite Prävalenz der NASH wird auf 3 bis 5 Prozent mit steigender Tendenz geschätzt. In den USA zeigte sich eine Zunahme der NASH-bedingten Lebertransplantationen von 1,2 Prozent in 2001 zu 9,7 Prozent in 2009. Auch in Deutschland ist bei zunehmenden metabolischen Erkrankungen eine Zunahme der NASH-bedingten Transplantationen zu erwarten.

## Zunehmende Bedeutung für Onkologie

Zusätzlich zu diesen Indikationen bekommt die Lebertransplantation einen zunehmenden Stellenwert im kurativen Behandlungskonzept onkologischer Patienten. Neben der bereits gut etablierten Transplantation von Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom (HCC) gemäß MILAN-Kriterien (1 Herd < 5 cm oder 3 Herde < 3 cm) wird der Stellenwert der Lebertransplantation in der onkologischen Therapie in mehreren Studien evaluiert, wodurch eine zukünftige Ausweitung der Indikationen zur Lebertransplantation wahrscheinlich scheint. Die pro-duct002 Studie (DRKS00013276) untersucht aktuell die mikroskopische Tumorfreiheit und das Überleben nach Lebertransplantation bei Patienten mit zentralem Gallengangskarzinom (Klatskin Tumor). Eingeschlossen werden Patienten, die bei Vorliegen eines, häufig spät erkannten, Klatskin Tumors als lokal irresektabel eingestuft wurden, sich jedoch sicher in einem nicht lymphogen- oder fernmetastasierten Tumorstadium befinden. Nach dringlicher Vermittlung eines geeigneten Spenderorgans werden die Patienten transplantiert und engmaschig nachgesorgt. Die TOM-Studie (DRKS00014582) untersucht die Erweiterung der Indikation in der HCC Therapie. In zwei Studienarmen (UNOS T2 versus Milan-out/UCSF-in) wird das Rezidiv-freie Überleben nach Lebertransplantation mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) in Zirrhose und lokoregionärer Therapie zur Überbrückung der Wartezeit verglichen. Ziel ist auch hier langfristig die Ausweitung der Einschlusskriterien von HCC Patienten zur Lebertransplantation. In einer kürzlich veröffentlichten randomisiert kontrollierten Studie (XXL-Trial, NCT01387503) konnte gezeigt werden, dass sowohl das tumorfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben von HCC-Patienten außerhalb der Milan-Kriterien nach Downstagingtherapie und folgender Lebertransplantation im Vergleich zur Gruppe der nicht transplantierten Patienten deutlich gesteigert werden konnte [1]. In der LIVER-T(W)O-HEAL Studie (NCT03488953, Transplantationszentren Tübingen und Jena) werden Patienten mit irresektablen Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom eingeschlossen. Nach Chemotherapie erfolgt eine linksseitige Leberresektion und gleichzeitige auxiliäre Lebertransplantation eines lebendgespendeten linkslateralen Leberlappens. Nach Hypertrophie des Transplantats erfolgt die zweizeitige Resthepatektomie. Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben 36 Monate nach Hepatektomie.

## **Problematisch: Spendebereitschaft gering**

Ein Hauptproblem all dieser Studien und der potentiellen Indikationserweiterung der Lebertransplantation, auch im onkologischen Bereich, stellt der Mangel an Spenderorganen dar. Hier ist fraglich, ob die zuletzt intensiv geführte gesellschaftliche Diskussion über die Regelung der Organspende, die mit der erweiterten Zustimmungslösung in einem im Kern unveränderten Gesetz endete, eine Erhöhung der Spendebereitschaft und der tatsächlich durchgeführten Organspenden bewirken kann.

Somit bleibt aus transplantationschirurgischer Sicht nur, das „Beste aus den verfügbaren Spenderorganen“ herauszuholen. Dies kann bei marginalen Organen zum einen durch ein möglichst optimales Matching zwischen Empfänger und Spenderorgan erreicht werden: „Fittere“ Empfänger, die beispielsweise aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms transplantiert werden, erreichen auch mit marginaleren Organen ein gutes Outcome, wohingegen schwer kranke Empfänger mit sehr hohem MELD Score ein möglichst gutes Spenderorgan benötigen. Zum anderen stellen Verfahren mit Maschinenperfusion – sei es hypotherm oder normotherm – eine innovative Methode dar, um marginale Spenderorgane hinsichtlich ihrer Transplantabilität zu testen, durch die Perfusion selbst zu verbessern oder zukünftig durch die der jeweiligen Perfusionslösung beigefügten Zusätze sogar zu therapieren [2].

Eine weitere Option, möglichst vielen Patienten mit den vorhandenen Spenderorganen zu helfen, stellt das Splitten von postmortal gespendeten Lebern dar. Hiermit kann zum einen durch Aufteilung in einen kleineren linkslateralen Leberlappen (Segmente II/III) ein Kind und mit dem rechts-erweiterten Leberteil (Segmente IV–VIII) ein Erwachsener transplantiert werden. Als technisch etwas aufwendigere Option kann auch bei einer Aufteilung in einen linken (Segmente II–IV) und einen rechten (Segmente V–VIII) Leberteil eine Versorgung von zwei (etwas kleineren) Erwachsenen angestrebt werden. Diese Splittingverfahren sind jedoch herausfordernd und mit etwas erhöhten

Komplikationsraten verbunden und sollten daher nur in dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Als dritte Option für die Erhöhung des Spenderorganpools die Leberlebendspende zu nennen. Dieses Verfahren ist ebenfalls nur in spezialisierten Transplantationszentren sinnvoll und sicher durchzuführen und muss stets kritisch und zurückhaltend indiziert werden, da ja ein gesunder Spender einer gewissen Gefahr mit möglichen Komplikationen ausgesetzt wird. Um diese Gefahr für die Spender so gering wie möglich zu halten, ist eine ausgedehnte präoperative Abklärung erforderlich. Zur weiteren Risikoreduktion für die Spender kann hierbei zu geringem Transplantat-zu-Empfänger-Gewichts-Ratio auf innovative Verfahren wie eine auxiliäre Transplantation des linken Leberlappens mit zweizeitiger Hepatektomie der nativen Leber nach entsprechender Hypertrophie des Transplantats im Rahmen eines innovativen Ansatzes zurückgegriffen werden. Dies soll aufgrund der Komplexität des Verfahrens jedoch sicherlich nur Einzelfällen vorbehalten bleiben.

## Strategien zur Immunsuppression

Auch nach der Lebertransplantation bestehen zur Individualisierung der Immunsuppression weitere Optimierungsansätze, die in Studien evaluiert werden mit dem Ziel, für die Empfänger eine möglichst lange Transplantatfunktion unter Inkaufnahme möglichst geringer Nebenwirkungen zu erreichen. Hier ist zum einen die Evaluierung einer „Bottom-up“ Strategie zu nennen, die inzwischen in vielen Kliniken bei den meist kritisch kranken Patienten eingesetzt wird. Dabei wird direkt postoperativ mit einer eher niedrigen Immunsuppression begonnen und es werden Calcineurin-Inhibitoren (CNI) wie Tacrolimus oder Ciclosporin erst nach Stabilisierung des Patienten – u. U. erst 1 bis 3 Wochen (oder noch später) nach der Transplantation verwendet (Manuskript hierzu in Vorbereitung). Dies ist ohne eine relevante Erhöhung des Abstoßungsrisikos möglich, da Patienten mit hohem MELD-Score und in schlechtem klinischen Zustand zum Zeitpunkt der Transplantation eine endogen massiv verminderte Immunantwort haben. Im langfristigen Verlauf nach Lebertransplantation stehen bei vielen Patienten Nebenwirkungen der CNI-basierten Immunsuppression im Vordergrund (Nephrotoxizität, Diabetes mellitus, Hypertonie etc.), so dass hier zunehmend versucht wird, CNIs zu minimieren und beispielsweise durch mTOR-Inhibitoren wie Everolimus zu ersetzen [3]. In einer derzeit laufenden Studie wird sogar versucht, nach Lebertransplantation auf CNIs komplett zu verzichten und stattdessen die immunsuppressive Therapie über eine Costimulations-Blockade mit dem anti-CD40 Antikörper Iscalimab zu erreichen (CONTRAIL Studie, EudraCT 2018-001836-24). Dieser ist allerdings nicht als Tablette verfügbar, sondern muss in 14-tägigen Abständen injiziert werden – was evtl. auch die Adherence der Patienten im langfristigen Verlauf verbessert. Erste Studien in der Nierentransplantation dazu waren sehr erfolgversprechend. [4]

Insgesamt gibt es also mehrere vielversprechende sowohl chirurgische-technische als auch medikamentöse Ansätze, wie zukünftig das Outcome nach Lebertransplantation optimiert werden kann. Der Hauptfokus wird jedoch, insbesondere bei einer potentiellen Indikationserweiterung für eine Lebertransplantation im onkologischen Bereich, bei der Erhöhung der Zahl der Spenderorgane liegen. Dies kann in limitiertem Maße durch optimale Ausnutzung der Spenderorgane durch Maschinenperfusion, Verbesserung der Allokation und des Spender/Empfänger-Matchings, Organsplitting und Lebendspende gelingen. Auch zur Optimierung der immunsuppressiven Therapie gibt es aktuell eine Reihe interessanter Ansätze, um die langfristigen Ergebnisse der Transplantation zu verbessern und vor allem um Nebenwirkungen zu minimieren. Am Ende ist es jedoch essentiell, dass die gesamtgesellschaftliche Diskussion über Organspende weitergeht, einhergehend mit optimierter Erkennung und Organisation potentieller Organspenden in unseren Kliniken, so dass die Zahl der insgesamt verfügbaren postmortalen Spenderorgane zunimmt. Nur so kann dem steigenden Bedarf an Organtransplantationen Rechnung getragen und eine Verteilungsgerechtigkeit für die potentiellen Empfänger aufrechterhalten werden.

## Literatur

- [1] Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, Bongini M, Miceli R, Carlis L de et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *The Lancet Oncology* 2020; 21(7):947–56.
- [2] Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* 2018; 557(7703):50–6.
- [3] Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A et al. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14(3):701–10.
- [4] Espié P, He Y, Koo P, Sickert D, Dupuy C, Chokoté E et al. First-in-human clinical trial to assess pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of iscalimab, an anti-CD40 monoclonal antibody. *Am J Transplant* 2020; 20(2):463–73.



*Brunner S, Brennfleck F, Schlitt H: Was gibt`s Neues in der Lebertransplantation?*

*Passion Chirurgie. 2020 Oktober, 10(10): Artikel 03\_02.*

## Autoren des Artikels



### **Prof. Dr. med. Hans Jürgen Schlitt**

BDC|Referatsleiter Viszeralchirurgie  
Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinikum  
Regensburg  
Universitätsklinikum Regensburg  
Franz-Josef-Strauss-Allee 11  
93053 Regensburg

[> kontaktieren](#)