

Prof. Dr. med. Claus Niederau  
Prof. Dr. med. Tim Zimmermann

# Leberzirrhose

Ursachen, Risiken, Therapie und  
Transplantation



Deutsche Leberhilfe e.V.



*Prof. Dr. Claus Niederau*



*Prof. Dr. Tim Zimmermann*

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

eine Leberzirrhose kann durch zahlreiche unterschiedliche Leberkrankheiten entstehen: Dazu gehören Infektionen, toxische Belastungen, Gallenwegserkrankungen, Krankheiten des Stoffwechsels oder des Immunsystems. Durch eine rechtzeitige Diagnose und Behandlung lässt sich oft vermeiden, dass eine Leberkrankheit so weit voranschreitet. Doch gibt es viele Betroffene, die erst im Stadium der Leberzirrhose diagnostiziert werden. Die Leberzirrhose ist eine ernste Diagnose, jedoch kein Todesurteil: Patienten und ihre Angehörigen sollten über mögliche Komplikationen informiert sein, die oftmals behandelbar sind. Ist die eigene Leber nicht mehr zu retten, bietet eine Transplantation heute gute Aussichten, das Leben um viele Jahre zu verlängern und Lebenszeit dazuzugewinnen.

Diese Broschüre will Ihnen einen Überblick über Ursachen, Diagnose und Therapiemöglichkeiten bei Leberzirrhose geben.

Mit freundlichen Grüßen

*Prof. Dr. Claus Niederau  
St. Josef-Hospital  
Oberhausen*

*Prof. Dr. Tim Zimmermann  
Universitätsmedizin Mainz*

# Inhalt

## Leberzirrhose

**Prof. Dr. med. Claus Niederau**

Normale Leberstruktur und -funktion	S. 5
Ursache, Häufigkeit und Verlauf der Leberzirrhose	S. 6
Entstehung und Folgen der Zirrhose	S. 8
Labordiagnostik	S. 12
Fibrosemarker	S. 14
Bildgebende Untersuchungen bei Leberzirrhose	S. 15
Leberpunktion und Bauchspiegelung (Laparoskopie)	S. 15
FibroScan	S. 16
Behandlung der Leberzirrhose	S. 18
Komplikationen der Leberzirrhose und ihre Behandlung	S. 19
Portale Hypertension	S. 21
a) Blutung aus dem Magen-Darm-Trakt, insbesondere aus Krampfadern der Speiseröhre	S. 21
b) Aszites	S. 23
Spontane bakterielle Peritonitis	S. 25
Hepatische Enzephalopathie	S. 26
Hepatorenales Syndrom	S. 30
Hepatopulmonales Syndrom	S. 31
Gerinnungsstörungen und Blutungsneigung	S. 32
Pfortaderthrombose (Portalvenenthrombose)	S. 32
Hepatozelluläres Karzinom (Leberkrebs, bösartiger Tumor der Leberzellen)	S. 32

*Stand: Dezember 2018*

# Lebertransplantation

**Prof. Dr. med. Gerd Otto und Dr. med. Daniel Foltys**

**Überarbeitung: Prof. Dr. med. Tim Zimmermann**

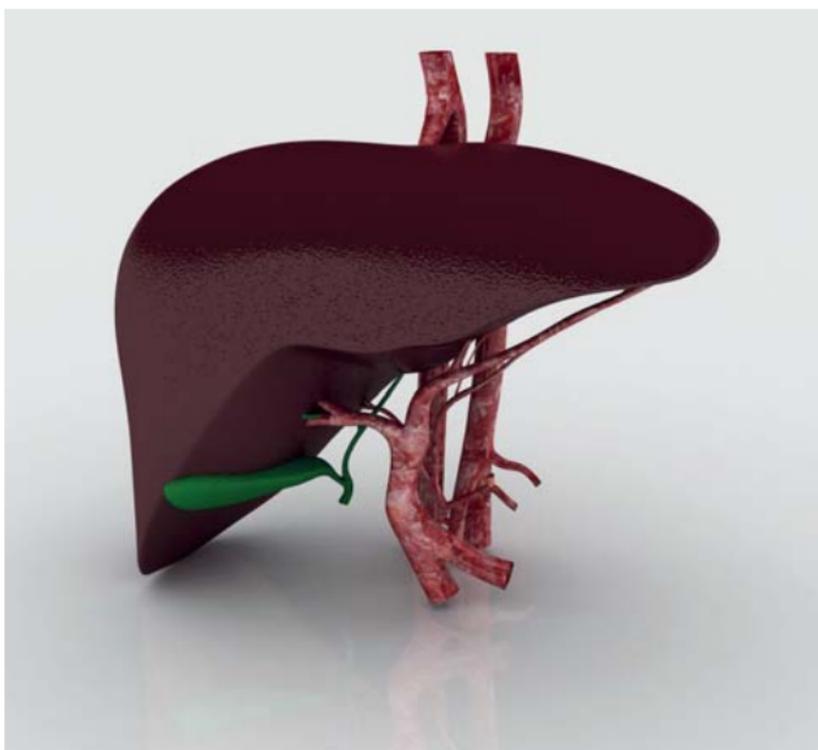
Entwicklung der Lebertransplantation	S. 34
Indikation	S. 35
Organverteilung	S. 39
Technik der Lebertransplantation	S. 42
a) Organentnahme	S. 42
b) Transplantation	S. 43
Leber-Teiltransplantation	S. 47
Die Leber-Lebendspende	S. 48
a) gesetzliche Grundlagen	S. 48
b) Lebendspender	S. 49
Schwer vermittelbare Organe	S. 50
Ergebnisse der Lebertransplantation	S. 51
Immunsuppression	S. 52
Nachwort	S. 55

# Leberzirrhose

Prof. Dr. med. Claus Niederau

## Normale Leberstruktur und -funktion

Die gesunde, etwa 1,5 kg schwere Leber hat viele lebensnotwendige Aufgaben. Im Gegensatz zur Niere ist die Leberfunktion langfristig nicht durch eine künstliche Leber zu ersetzen. Die Leber gleicht einer biochemischen Fabrik, die Substanzen auf- oder umbaut, speichert oder entgiftet. Das vom Darm kommende Blut gelangt über die Pfortader in die Leber, die die Nahrungsbestandteile aus dem Blut aufnimmt. Viele potenziell giftige Stoffe scheidet die Leber über die Galle aus. Die Leber hat eine doppelte Blutversorgung, eine normale wie jedes Organ mit einer Leberarterie und einer Vene sowie eine zusätzliche, die bereits beschriebene Pfortader.



## Ursache, Häufigkeit und Verlauf der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose kann Folge vieler Lebererkrankungen sein (Tabelle 1, S. 7). Zu den häufigsten Ursachen zählen die chronische Hepatitis B und C sowie der Alkoholmissbrauch und die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (zusammen 80–90%). Andere Ursachen sind Hämochromatose (Eisenspeicherkrankheit), Wilson-Krankheit (Kupferspeicherkrankheit), autoimmune Hepatitis, Primär biliäre Cholangitis (PBC, Entzündung kleiner Gallenwege), Primär sklerosierende Cholangitis (PSC, Entzündung größerer Gallenwege) und vererbte Stoffwechselkrankheiten. Zirrhosen können auch als Folge von medikamentösen oder chemischen Schadstoffen entstehen.

Man rechnet, dass ungefähr 500.000 Deutsche eine Leberzirrhose haben. Jährlich sterben in Deutschland mehr als 20.000 Menschen an chronischen Lebererkrankungen und mehr als 5.000 an einem Lebertumor. Die Behandlung der Grunderkrankung (also der Ursache für den Leberschaden) ist für das Schicksal von entscheidender Bedeutung. Kann man die Ursache nicht erfolgreich behandeln, so wird die Leberzerstörung voranschreiten; kann man sie behandeln, so bleibt eine Zirrhose gelegentlich lange ohne Komplikationen. Auch für Komplikationen der Zirrhose existieren Behandlungsmöglichkeiten. Schließlich kann im Endstadium eine Lebertransplantation erfolgen. Die Prognose der Leberzirrhose hängt vom Stadium der Erkrankung, also der verbleibenden Leberleistung ab. Bei Leberzirrhose mit Komplikationen beträgt die mittlere Überlebensrate nur anderthalb Jahre, und nur 20–30% der Patienten überleben die nächsten fünf Jahre. Häufige Todesursachen sind Leberversagen, Blutungen aus Krampfadern der Speiseröhre und Lebertumore.

<b>Einteilung</b>	<b>einzelne Faktoren</b>
toxisch	Alkohol, Medikamente, Chemikalien, Drogen
infektiös	Hepatitis B/D und C; Schistosomiasis, Toxoplasmose
Autoimmun- erkrankungen	Autoimmunhepatitis
cholestatische Erkrankungen	PSC, PBC, Gallengangsanomalien, chronische Entzündungen der Gallengänge
metabolische Erkrankungen	NASH (nicht-alkoholische Steatohepatitis = Fettleber-Hepatitis), Eisenspeicherkrankheit (Hämochromatose), Kupferspeicherkrankheit (Morbus Wilson), Mukoviszidose, Alpha-1-Antitrypsinmangel u. a. seltene Erkrankungen
venöse Abfluss- störungen	Rechtsherzinsuffizienz, Perikarditis constrictiva (Panzerherz), Budd-Chiari-Syndrom
unbekannt (idiopathisch/ kryptogen)	Bei 10% der Zirrhosen lässt sich keine Ursache feststellen.

*Tab. 1: Ursachen für die Entstehung einer Leberzirrhose*

# Entstehung und Folgen der Zirrhose

Eine lang andauernde (chronische) Entzündung (Hepatitis) führt zum Untergang von Lebergewebe, das schließlich von Bindegewebe (Narbgewebe) ersetzt wird. Diese Bindegewebsbildung nennt man Fibrose, die der Zirrhose vorausgeht und in die Stadien 0 bis 4 eingeteilt wird: Im Stadium 0 liegt keine Fibrose vor, während im Stadium 4 eine irreversible knotige Strukturveränderung der Leber, eine Zirrhose vorliegt. Die Oberfläche der Leber sieht dann knotig-höckrig aus, wobei die Zirrhose je nach Knotengröße klein-, groß- oder gemischtknotig genannt wird. Die Zirrhosebildung hat zwei wesentliche Folgen für die Leberfunktionen:

## 1. Einschränkung der Stoffwechselfaufgaben der Leber

Die Leber ist das größte Entgiftungsorgan des Körpers; außerdem wird in der Leber eine große Zahl von Eiweißstoffen gebildet, die an vielen Stoffwechselprozessen, hormonellen Vorgängen, der Blutgerinnung und der Immunabwehr beteiligt sind. Das gebildete Bindegewebe kann die Aufgaben der Leberzellen nicht übernehmen, sodass die Leberfunktion allmählich schlechter wird.

## 2. Hochdruck im Portalvenenkreislauf (portale Hypertension)

Die Leberschrumpfung erschwert den Blutfluss durch die vernarbte Leber, sodass ein hoher Druck in den Adern entsteht, die das Blut vom Darm in die Leber transportieren (Portalvene). Der portale Hochdruck ist an der Entstehung vieler Komplikationen beteiligt, wie z. B. der Bildung von Krampfadern in Magen und Speiseröhre. Die Krampfadern (Varizen) können platzen und lebensgefährlich bluten.

Durch den erhöhten Druck kann Flüssigkeit in den Bauchraum austreten (Bauchwasser). Durch die Bildung von Umgehungskreisläufen und die eingeschränkte Leberfunktion wird das vom Darm kommende Blut nicht richtig entgiftet. Viele Giftstoffe, z. B. Ammoniak, gelangen so in den Kreislauf und können zur Hirnfunktionsstörung führen (hepatische Enzephalopathie).

Die meisten chronischen Lebererkrankungen bleiben lange unerkannt, da häufig keine typischen Beschwerden oder Befunde auftreten, zumindest nicht, bis das Stadium der Zirrhose erreicht ist. Viele Patienten suchen wegen uncharakteristischer Beschwerden keinen Arzt auf, sodass die Lebererkrankung erst erkannt wird, wenn Komplikationen auftreten. Geht der Patient zum Hausarzt, wird dieser die Krankengeschichte erfragen und eine körperliche Untersuchung durchführen. Selbst bei beginnender Zirrhose findet der Arzt aber möglicherweise keine eindeutigen Hinweise für eine Lebererkrankung. Häufig weisen erst erhöhte Leberwerte (GOT, GPT, Gamma-GT) darauf hin, dass mit der Leber „etwas nicht stimmt“. Die Ursache für die erhöhten Leberwerte muss geklärt werden, da man sie nicht zwangsläufig mit mildem Alkoholkonsum und Übergewicht erklären kann. Nicht selten wird eine Leberzirrhose zufällig entdeckt, wenn der Betroffene aus anderen Gründen einen Arzt aufsucht. Zu den uncharakteristischen Beschwerden zählen Appetitlosigkeit, Übelkeit, Fettunverträglichkeit, Gewichtsverlust, Ermüdbarkeit, Leistungsschwäche sowie Druckgefühle im rechten Oberbauch. Später können Juckreiz, Potenzstörungen bei Männern und Menstruationsstörungen bei Frauen hinzutreten. Bei der Untersuchung kann man zunächst eine vergrößerte Leber und Milz tasten. Schreitet die Zirrhose fort, schrumpft die Leber und es treten typischere Befunde wie z. B. Hautveränderungen auf, sodass die Diagnose der Zirrhose im Spätstadium auch ohne Labor- oder Apparate-Diagnostik einfach ist (Tabelle 2, S. 10 und 11).

<b>Leberhautzeichen (medizinische Begriffe)</b>	<b>Leberhautzeichen (allgemein verständliche Beschreibung)</b>	<b>weitere Einzelheiten, Besonderheiten</b>
Spider naevi	Gefäßspinnen, Lebersternchen	vor allem in Gesicht- und Brustbereich
Palmar-Erythem	Rötung der Handinnenflächen	besonders an Kleinfinger- und Daumenballen
Teleangietasien	Gefäßerweiterungen der Haut	besonders an Wangen und Nase
Petechien	punktförmige Hautblutungen	Verminderung der Blutplättchen
Hämorrhagien	größerflächige Hautblutungen	durch Reduktion der in der Leber gebildeten Gerinnungsfaktoren
Vitiligo	Weißfleckung der Haut	z. T. auch örtliche Pigmentzunahmen
Atrophie	Austrocknung und Verdünnung der Haut	ähnlich wie bei Patienten nach längerer Cortison-Behandlung
Pruritus	Juckreiz mit Kratzspuren	evtl. durch nicht abgebaute Gallensäuren
Himbeerzunge/Lackzunge	glatte, glänzend rote Zunge	
Rhagaden	Schrunden an den Lippen	
Weißnägel	weißer Halbmond an Nagelbasis nicht sichtbar	Ursache unbekannt

Uhrglasnägel	Nagel verdickt und stark gekrümmt	Ursache unbekannt
Ikterus	Gelbsucht	Gelbfärbung von Haut und Schleimhaut durch Gallenfarbstoff Bilirubin
Dupuytren-Kontraktur	Versteifung der Finger in Beugestellung	insbesondere der 4. Finger ist betroffen
Ödeme	Flüssigkeitseinlagerungen, am häufigsten in den Beinen	besonders bei Eiweißmangel
Caput medusae	gestaute Venen um den Bauchnabel	Umgehungskreisläufe durch Portalvenenstau
Courveilhier-von-Baumgarten-Syndrom	Wiedereröffnung der Nabelvene	Umgehungskreisläufe durch Portalvenenstau
Gynäkomastie	Vergrößerung der Brustdrüse bei Männern	reduzierter Abbau weiblicher Sexualhormone, kann durch Spironolactone auftreten bzw. verstärkt werden
Hodenatrophie	Schwinden von Hodengewebe und Samenzellen	verminderter Abbau weiblicher Geschlechtshormone
Bauchglatze	Verlust der typisch männlichen Behaarung	verminderter Abbau weiblicher Geschlechtshormone
Soor, Candidiasis	Pilzinfektion	Mundhöhle und Speiseröhre häufig betroffen

Tab. 2: Zeichen und Komplikationen der Leberzirrhose an Haut und Schleimhäuten

## Labordiagnostik

**Zeichen von Entzündung und Zellzerfall:** Bei vielen Lebererkrankungen sind die Transaminasen (GPT, GOT) und die Cholestase-(Gallen)-Parameter (Gamma-GT, alkalische Phosphatase) erhöht. Diese Laborwerte ergeben vor allem auch eine Aussage über den Entzündungsprozess und den Zerfall von Leber- und Gallenwegsgewebe, aber nicht über die Leberleistung. Die Cholestase-Laborwerte Gamma-GT und alkalische Phosphatase zeigen eine Entzündung der Gallenwege an. Starke Erhöhungen der Gamma-GT bei nur leicht erhöhten Werten für GPT, GOT und alkalische Phosphatase deuten auf einen Alkoholmissbrauch hin.

**Leberfunktionsuntersuchungen:** Es gibt keinen einzelnen Leberfunktionstest, der die vielfältigen Leberleistungen zuverlässig widerspiegelt. Häufig ist bei Leberfunktionsstörung der Gallenfarbstoff Bilirubin erhöht (Gelbsucht), da die Leber dessen Entgiftung nicht mehr schafft. Beim Leberversagen werden zudem Gerinnungsfaktoren und Eiweißstoffe vermindert gebildet. Auch die Bestimmung des Enzyms Cholinesterase gibt Auskunft über die Leberfunktion. Das Abbauprodukt Ammoniak sollte man messen, wenn der Patient Hinweise für eine Hirnleistungsstörung hat. In Spezialkliniken und für wissenschaftliche Fragen werden aufwendige Leberfunktionstests durchgeführt, wobei deren praktischer Wert zweifelhaft ist (Aminopyrin-Atemtest, MEGX-Test, Indocyaningrüntest u. a.). Bewährt hat sich hingegen das Punktesystem nach Child-Pugh, das mehrere Kriterien des Leberversagens berücksichtigt (Tabelle 3, S. 13).

**Blutbildveränderungen:** Im Blutbild zeigt sich oft ein Abfall der Blutplättchen (Thrombozyten) und weniger stark auch der weißen und roten Blutkörperchen (Leukozyten und Erythrozyten), meist infolge eines vermehrten Abbaus in der vergrößerten Milz.

Messwert	Punkte		
	①	②	③
Enzephalopathie	keine	gering	ausgeprägt
Aszites	nicht	leicht	ausgeprägt
Bilirubin (mg/dl)	< 2	2–3	> 3
Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Quick-Wert (%)	> 70	40–70	< 40

Child-Pugh-Stadium A: 5–6 Punkte  
 Child-Pugh-Stadium B: 7–9 Punkte  
 Child-Pugh-Stadium C: 10–15 Punkte

Tab. 3: Child-Pugh-Kriterien zur Beurteilung der Leberfunktion

**Veränderungen von Blutzucker und Insulin sowie Eiweißstoffwechsel:** Bei Leberzirrhose finden sich häufig Störungen des Insulin- und Zuckerstoffwechsels bis hin zum Diabetes mellitus (hepatogener Diabetes). Der gestörte Eiweißstoffwechsel führt oft zu einer Abmagerung insbesondere der Muskelmasse (Katabolismus, Kachexie). Am Ernährungszustand kann man häufig besser den Ernst der Lage erkennen als mit komplizierten Labor- oder Apparatuntersuchungen. Bei schwerem Leberversagen können Unterzuckerungen im Blut (Hypoglykämien) auftreten und die Gehirnfunktion beeinträchtigen.

**Weitere Stoffwechselveränderungen:** Die Gallensäuren im Blut sind oft erhöht; ihre Erhöhung trägt möglicherweise zum häufig beobachteten Juckreiz bei. Die Mineralstoffe Kalium und Natrium im Blut können erhöht oder erniedrigt sein, außerdem können Veränderungen des pH-Werts auftreten; Übersäuerungen des Blutes (z.B. nach Infektion oder Schock) haben einen negativen Einfluss auf die Leberfunktion, sodass man einem sauren pH-Wert (Azi-

dose) bei Zirrhose rasch begegnen muss. Die Aufnahme der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K ist häufig gestört. Insbesondere bei Patienten mit Alkoholmissbrauch können auch andere Vitamine (z. B. B1, B6, B12 und Folsäure) sowie Spurenelemente (z. B. Zink und Selen) vermindert sein.

## Fibrosemarker

Grundsätzlich wäre es wünschenswert, mithilfe einfacher Bluttests eine verlässliche Aussage über den Grad von Fibrose und Entzündung in der Leber zu gewinnen. Solche Versuche gibt es in der Hepatologie schon seit mehr als 30 Jahren. Keiner der bisherigen „Fibrosemarker“ hat sich aber bis heute in der klinischen Praxis bewährt, und diese werden nicht von den Krankenkassen erstattet.

In Studien untersucht wurden u. a. der P-III-P-Wert, Hyaluronsäure und der sogenannte Fibrotest; Letzterer kombiniert mehrere bekannte Bluttests (GPT, GGT, Bilirubin, Alpha-2-Makroglobulin, Haptoglobin und Apolipoprotein A1) mit Alter und Geschlecht und errechnet mit einem patentierten Computerprogramm einen Wert, der eine Aussage zum Fibrosegrad liefert. Ein anderer, wesentlich kostengünstigerer Test berücksichtigt nur die Thrombozyten und die GOT. Die Diskussion, wie genau Fibrosemarker sind, geht zumindest teilweise an der klinischen Realität vorbei, da sich die Diagnose „Zirrhose“ niemals auf einen einzelnen Test stützen kann. In der Klinik liegt eine Vielzahl weiterer wichtiger Informationen vor, die das menschliche Hirn eines erfahrenen Arztes wahrscheinlich sinnvoller verarbeitet als alle Computerprogramme. Wichtige Entscheidungen kann man nur aus der Gesamtschau aller Beschwerden und Befunde (Blutwerte, Biopsie, bildgebende Verfahren wie Ultraschall) treffen.

## **Bildgebende Untersuchungen bei Leberzirrhose**

Das beste bildgebende Verfahren für die Beurteilung von Lebererkrankungen ist die Ultraschalluntersuchung (Sonographie), mit der man ohne Aufwand Größe, Struktur und Kontur der Leber beurteilen kann. Die Sonographie kann eine Leberverfettung ebenso gut erkennen wie fokale Veränderungen (insbesondere Tumore). Mithilfe der Dopplersonographie kann man außerdem die Lebergefäße beurteilen, sodass Thrombosen des Pfortaderkreislaufes und der Lebervenen (Budd-Chiari-Syndrom) erkannt werden. Die Sonographie ist zudem in der Lage, Komplikationen wie Bauchwasser, portale Hypertension und Milzvergrößerung zu erkennen. Sowohl gezielte (bei Tumoren) oder ungezielte (früher „Blindpunktion“ genannte) Leberpunktionen werden heute durch die Sonographie kontrolliert bzw. gesteuert. Die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) ergänzen die Sonographie bei schwierigen Fragestellungen. Kein bildgebendes Verfahren kann die Fibroseneigung abschätzen und die Leberpunktion ersetzen.

## **Leberpunktion und Bauchspiegelung (Laparoskopie)**

Die Gewinnung von Lebergewebe erlaubt es, Fibroseneigung und Entzündungsaktivität bei diffusen Lebererkrankungen (z.B. Hepatitis) abzuschätzen und die Diagnose der Leberzirrhose zu stellen. Auch die ungezielte Punktion sollte heute unter sonographischer Kontrolle stattfinden; d. h., man schaut zunächst mit dem Ultraschall nach, ob sich unter der Stelle, an der man punktiert, wirklich (nur) Leber – und nicht Galle, Niere oder Lunge –

befindet. Die Verwendung des speziellen Punktionsschallkopfes, mit dem man das Eindringen der Nadel in die Leber unter Ultraschallsicht unmittelbar verfolgen kann, ist bei der Leberpunktion bei diffusen (also die gesamte Leber betreffenden) Lebererkrankungen nicht notwendig. Einen solchen Punktionsschallkopf muss man allerdings verwenden, wenn man einen fokalen Leberbefund (also z. B. einen einzelnen Knoten) gezielt treffen will. Die Bauchspiegelung (Laparoskopie) mit Entnahme einer Leberprobe hat gegenüber der „einfachen“ Punktion den Vorteil, dass man die Leberoberfläche sieht und bei fokalen Herden auf der Oberfläche gezielt punktieren kann. Insbesondere eine Knotenbildung auf der Leberoberfläche kann man bei der Spiegelung gut erkennen. Deshalb favorisieren einige Ärzte die Bauchspiegelung gegenüber der einfachen Punktion. Die Mehrzahl der Leberspezialisten hält zusätzlichen Aufwand und Unannehmlichkeiten (die Bauchspiegelung ist für den Patienten belastender als die einfache Punktion) für größer als die Vorteile und führen die Bauchspiegelung deshalb heute nur selten durch.

## **FibroScan**

Die Elastographie (FibroScan) ist eine neue, nicht invasive Technik (d.h., eine Technik ohne nennenswerte Nebenwirkungen), die auf der Messung der Leberelastizität durch Ultraschall beruht. Das System besteht aus einem Ultraschallkopf kombiniert mit einer Vibrationseinheit. Das Gerät wird in einem Zwischenrippenraum rechts über der Leber aufgesetzt. Dann wird vom Gerät eine Vibrationswelle mit niedriger Geschwindigkeit und Amplitude ins Lebergewebe ausgesendet. Die Vibration löst eine elastische Welle aus, die sich im Lebergewebe ausbreitet. Durch gepulste Ultraschallwellen wird die Geschwindigkeit dieser

elastischen Welle in einer Entfernung von 2,5 bis 6,5 cm unterhalb des Hautniveaus gemessen. Dies entspricht in der Regel einer Messstrecke von 4 cm im Lebergewebe. Die Geschwindigkeit korreliert mit der Lebersteifigkeit und damit mit der Menge an Bindegewebe in der Leber. Mit der Steifigkeit des Lebergewebes steigt die Geschwindigkeit der elastischen Welle. Es wird ein Mittelwert von zehn Messungen ermittelt. Die Ergebnisse werden in Kilopascal (kPa) angegeben. Für die Untersuchung empfiehlt es sich, nüchtern zu sein. Die Messung ist nicht schmerzhaft und dauert fünf bis zehn Minuten.

Die Methode wurde in Studien an Patienten mit verschiedenen chronischen Lebererkrankungen im Vergleich zur Bindegewebsmessung in der Leberbiopsie untersucht. Besonders gut untersucht wurden bisher Patienten mit chronischer Hepatitis C, bei denen der FibroScan eine hohe Sensitivität (Treffericherheit bei Vorliegen einer Leberzirrhose) von 85–90% und eine hohe Spezifität (Treffericherheit zum Ausschluss einer Leberzirrhose) von 90–95% hatte. Die Unterscheidung leichter Fibrosestadien war hingegen nicht genauso gut möglich wie die Erkennung einer kompletten Zirrhose. Weitere Studien wurden bei Patienten mit chronischer Hepatitis B, einer Alkoholschädigung und nicht alkoholbedingter Fettleber durchgeführt. Hierbei sah man, dass man die Ergebnisse der Hepatitis-C-Patienten nicht ohne Weiteres auf andere Lebererkrankungen übertragen kann. Offensichtlich kann der FibroScan eine Zirrhose aber auch bei chronischer Hepatitis B recht sicher erkennen oder ausschließen. Problematischer ist die Methode allerdings bei Fettleberpatienten, die stark übergewichtig sind, da eine sehr dicke Unterhautfett-schicht die Messergebnisse verfälschen kann. Der FibroScan kann natürlich ausschließlich eine Aussage über die Elastizität der Leber geben und erlaubt beispielsweise keine Aussagen zu Entzündung, Eiseneinlagerung und Veränderung

an den Gallenwegen. Der FibroScan kann die Leberpunktion bei der Erstdiagnose also nicht ersetzen. Aufgrund der unkomplizierten Durchführbarkeit ohne bisher bekannte Nebenwirkungen liegt der besondere Wert der Methode in der Verlaufskontrolle der Bindegewebsvermehrung (Fibrose) bei chronischen Lebererkrankungen.

## Behandlung der Leberzirrhose

**Allgemeine Richtlinien:** Die Therapie einer Leberzirrhose richtet sich nach der Ursache und dem Stadium der Zirrhose. Es ist bis heute aber nicht möglich, das Bindegewebe durch antifibrotische Medikamente wieder zu entfernen. Eine solche Wirkung ist auch für Mariendistelpräparate und essenzielle Phospholipide nicht nachgewiesen. Es laufen größere Untersuchungen zur Wirksamkeit von Mariendistelpräparaten bei Alkoholhepatitis und Hepatitis C.

Patienten mit Leberzirrhose dürfen keinerlei Alkohol trinken und sollten leberschädigende Medikamente meiden. Eine Bettruhe ist in der Regel nicht zu empfehlen, da so die ohnehin reduzierte Muskelmasse weiter zurückgeht. Die Ernährungsrichtlinien bei der Leberzirrhose haben sich verändert, da die früher oft empfohlene eiweißarme Ernährung den ohnehin auftretenden Muskelschwund noch verstärkt und die Prognose verschlechtert.

Besondere Hinweise sind allerdings bei Bauchwasser und Enzephalopathie zu beachten. Zirrhosepatienten ohne Komplikationen sollten eine gesunde Mischkost zu sich nehmen und jede einseitige Ernährung vermeiden. Die Ernährung sollte genügend Kalorien (bei 70 kg über 2.100 kcal pro Tag) enthalten und ausgewogen sein [300 g Kohlenhydrate (55%), 70 g Fett (30%) und 80 g Eiweiß (15%)].

Die Eiweißzufuhr sollte 1 g pro kg Körpergewicht pro Tag nicht unterschreiten, sofern keine Enzephalopathie eintritt. Die Ernährung sollte vitaminreich sein (vor allem fettlösliche Vitamine A, D, E und K).

Besonders bei Patienten mit alkoholischer Zirrhose ist auch auf die Vitamine A, B1, B6, Folsäure und Vitamin B12 zu achten. Auch die Gabe von Vitamin D und Kalzium kann zur Knochenstärkung sinnvoll sein. Manchmal ist der Ersatz von Mineralstoffen und Spurenelementen (Kalium, Magnesium, Zink, Selen) erforderlich. Vitamin E kann besonders bei M. Wilson und Hämochromatose gegeben werden. Man kann auch ohne laborchemische Prüfung davon ausgehen, dass bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose ein gewisser Mangel an verschiedenen Vitaminen (und Zink) vorliegt. Die Einnahme eines Multivitaminpräparates in der normalen Tagesdosis kann unbedenklich auch ohne ärztliche Verordnung erfolgen. Alle längerfristigen und höher dosierten Behandlungen mit Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen dürfen nur unter ärztlicher Kontrolle erfolgen.

## **Komplikationen der Leberzirrhose und ihre Behandlung**

Die Leberzirrhose verläuft in der Regel einige Jahre ohne Komplikationen; man spricht von einer kompensierten Zirrhose. Entstehen Komplikationen wie Bauchwasser, Blutungen aus Krampfadern, Gelbsucht, Peritonitis und Enzephalopathie (Tabelle 4, siehe nächste Seite), spricht man von einer dekompenzierten Zirrhose.

<b>Komplikation</b>	<b>Erklärung</b>	<b>Behandlungsmöglichkeiten</b>
Aszites (Bauchwasser)	portale Hypertension, Eiweißmangel, Kochsalzretention	Diuretika, Einschränkung von Kochsalz- und Wasserzufuhr; TIPS, Aszitespunktion
Ödeme (Wasserbildung)	Eiweißmangel, Kochsalzretention	Diuretika, Einschränkung von Kochsalz- und Wasserzufuhr
Ösophagusvarizenblutung (Blutung aus Krampfadern in der Speiseröhre)	portale Hypertension (Hochdruck in der Pfortader)	Vorbeugung durch Beta-Blocker, Therapie durch endoskopische Gummibandligatur, operative Shunts oder TIPS
spontane bakterielle Peritonitis (Entzündung der Bauchhöhle mit Bakterien)	portale Hypertension, Immunschwäche	tritt bei Aszites auf, wird mit Antibiotika behandelt
hepatorenales Syndrom	Nierenfunktionsstörung	keine spezifische Therapie bekannt, schlechte Prognose
hepatopulmonales Syndrom	Lungenfunktionsstörung	keine spezifische Therapie bekannt, schlechte Prognose
Leberkrebs	Leberkarzinom, hepatozelluläres Karzinom	Operation, Transplantation, lokale Verödung

*Tab. 4: Komplikationen der Leberzirrhose*

## Portale Hypertension

### a) Blutung aus dem Magen-Darm-Trakt, insbesondere aus Krampfadern der Speiseröhre

Wenn das aus dem Darm kommende Blut nur erschwert durch die schrumpfende Leber fließen kann, sucht es sich neue Wege um das „Hindernis Leber“ herum. So kommt es entlang von Magen und Speiseröhre zur Ausbildung von Krampfadern, über die das Blut an der Leber vorbei in den großen Kreislauf fließt. Die Krampfadern können platzen und bluten, wenn sie dem erhöhten Druck nicht mehr gewachsen sind. Bei Blutungen kann es zu Schweißausbrüchen mit blasser, feuchter Haut, Puls- und Atembeschleunigung, Blutdruckabfall und Schock kommen. Bei einer Varizenblutung muss der Patient sofort in eine Klinik eingewiesen werden, da Lebensgefahr besteht. Da hinter dem Bluterbrechen auch ein Magengeschwür oder eine andere Ursache stecken kann, sollte eine Spiegelung erfolgen. Bei großem Blutverlust kann die Gabe von Blutkonserven oder Blutersatzlösungen erforderlich sein, um einen Kreislaufschock zu verhindern. Falls keine Endoskopie zur Verfügung steht und eine Varizenblutung wahrscheinlich ist, kann man die blutenden Gefäße über in die Speiseröhre eingeführte Ballon-Sonden (Sengstaken- oder Linton-Sonden) abdrücken. In der Regel wird man aber eine Endoskopie (mit dünnen Fiberglasschläuchen) anstreben, um die Blutung unter Sicht zu stillen. Die heute gebräuchlichste Methode zur Behandlung von Krampfadern ist deren Gummibandligatur. Dabei wird ein Gummiband über eine Krampfader gebracht und diese mit dem Gummiband zugeschnürt. Das Gummiband klemmt zum einen den Blutfluss sofort ab, zum anderen führt es zu einer lokalen Vernarbung dieser Krampfader. Mit dieser Methode kann

man akute Blutungen sofort stoppen und erneute Blutungen verhindern. Früher war eine andere endoskopische Methode gebräuchlicher, bei der die blutende Stelle mit einer ätzenden Substanz unterspritzt wurde. Auch diese Unterspritzung brachte die Blutung häufig zum Stillstand und führte zur Verödung von Krampfadern. Die Injektionsmethode hat allerdings mehr Nebenwirkungen als die Gummibandligatur. Für die endoskopische Behandlung von Blutungen aus Geschwüren stehen weitere Methoden zur Verfügung. Nach Überstehen einer ersten Krampfaderblutung sollten alle Krampfadern verödet werden, da das Risiko einer erneuten Blutung sonst hoch ist. Alternativ bieten sich operative Verfahren an (siehe chirurgischer Teil). Bei Zirrhosepatienten ohne bisherige Varizenblutung sollte jedes zweite Jahr eine Magenspiegelung durchgeführt werden, um nach Krampfadern zu suchen. Falls diese gefunden werden, sollten die Patienten zur Drucksenkung und Vorbeugung der Blutung einen Beta-Blocker (Propranolol) erhalten. Die endoskopische Verödung erfolgt erst nach dem ersten Blutungsereignis und nicht schon beim Nachweis von Krampfadern, die noch nicht geblutet haben. Man setzt bei Varizenblutung auch die Medikamente Somatostatin und Gylcylpressin ein, die den Druck in den Varizen senken und so die Blutung reduzieren. Als Indikation für die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) gelten schwere, sonst nicht beherrschbare Varizenblutungen. Beim TIPS wird eine Halsvene (Jugularvene) punktiert und ein Plastikkatheter in die Lebervene vorgeschoben; von dort wird eine Portalvene punktiert und ein Plastikschlauch zur Verbindung von Lebervenen und Portalvene dauerhaft belassen. So kann der Druck in der Portalvene reduziert werden. Dieses Verfahren ähnelt den operativen Shunt-Verfahren, Aufwand und Risiko einer großen Operation entfallen allerdings. Auch nach einem TIPS wird ein Teil des vom Darm kom-

menden Blutes ohne Entgiftung durch die Leber hindurch direkt in den Kreislauf vorbeigeleitet, sodass Hirnfunktionsstörungen durch nicht ausreichend entgiftetes Blut entstehen können. Diese Gefahr ist allerdings geringer als bei operativen Shunts.

## **b) Aszites**

Unter Aszites versteht man die Ansammlung von Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Das Auftreten von Bauchwasser bemerkt der Patient am Dickwerden des Bauches sowie an Beklemmungsgefühlen und Atembeschwerden. An der Aszitesentstehung sind mehrere Faktoren beteiligt:

1. Durch den erhöhten Blutdruck in der Pfortader wird Flüssigkeit durch die Gefäßwände in die freie Bauchhöhle abgepresst. Außerdem staut sich die Lymphflüssigkeit in der Leber und tritt durch die Leberkapsel in die freie Bauchhöhle aus.
2. Durch die Leberschwäche werden zu wenig Bluteiweiße gebildet. Die Bluteiweiße haben auch die Aufgabe, Wasser in den Blutgefäßen zu binden. Beim Absinken der Bluteiweiße kann Wasser leichter in die Bauchhöhle austreten.
3. Natrium (Kochsalz) wird schlechter als normal über die Nieren ausgeschieden. Ursache sind leberbedingte Störungen von Hormonen, die die Salz- und Wasserausscheidung steuern (Renin, Aldosteron, ADH, Noradrenalin). Die im Körper verbliebenen Salze binden Wasser, was zu Wasseransammlungen in Bauch und Beinen führen kann.

**Allgemeine Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung des Aszites:** Leberzirrhosepatienten müssen auf eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz achten, d. h., die Wasserzufuhr durch Trinken und Essen muss der Ausscheidung durch Urin, Schweiß und Atemluft entsprechen. Patienten

können dies am einfachsten durch tägliches Wiegen kontrollieren. Plötzliche Gewichtsänderungen sind ein Warnsignal. Wasserbildung in Beinen und Bauch kann es erforderlich machen, die Kochsalzzufuhr einzuschränken (etwa 3 g pro Tag). Der normale Salzgehalt des Essens reicht für den Körper aus, sodass zusätzliches Salzen und salzreiche Lebensmittel vermieden werden sollten. Die Flüssigkeitszufuhr ist nur unter bestimmten Umständen einzuschränken. Andere Ursachen für den Aszites (als die Zirrhose) wie Tumore, Entzündungen, Nieren- und Herzerkrankungen müssen ausgeschlossen werden.

**Behandlung mit Diuretika (wassertreibenden Medikamenten):** Die Ausscheidung der Wasseransammlung mithilfe von Diuretika muss vorsichtig erfolgen, da es häufig zu Problemen mit Mineralstoffen im Blut (Natrium, Kalium) oder zu Nierenstörungen kommt. Das am häufigsten verabreichte Medikament, Spironolactone, hemmt das Hormon Aldosteron, das bei Leberschwäche ungenügend abgebaut wird. Aldosteron ist also erhöht und führt zu einer Verschlechterung der Ausscheidung von Kochsalz und Wasser. Es gibt weitere Diuretika, die auch gegen Wassereinlagerungen bei Nieren- und Herzerkrankungen gegeben werden (Furosemid, Toramid, Xipamid u. a.).

**Aszitespunktion (Parazentese):** Bei Schmerzen durch den gespannten Bauch und dadurch bedingter Atemnot besteht die Möglichkeit einer Aszitespunktion, d. h. der Entleerung der Flüssigkeit aus der Bauchhöhle über Nadel und Schlauch. Hierbei kann meist nur ein Teil des Bauchwassers abgelassen werden, und gelegentlich muss Flüssigkeit oder Eiweiß als Infusion in eine Vene ersetzt werden.

**Albumin:** Bei Erfolglosigkeit anderer Maßnahmen kann man bei Eiweißmangel die intravenöse Gabe von Eiweiß (Albumin) versuchen. Hierdurch wird die Bindungsfähigkeit des Blutes für Wasser erhöht und der Entstehung des Aszites entgegengewirkt.

**Alfapumpe:** In Einzelfällen kann eine Alfapumpe unter der Bauchdecke eingesetzt werden, welche Aszitesflüssigkeit über zwei Schlauchsysteme in die Blase ableitet. Dieses Verfahren verringert die Zahl der nötigen Aszitespunktionen und kann die Lebensqualität verbessern, erhöht jedoch nicht die Überlebenschancen. Komplikationen, wie z. B. eine verschlechterte Nieren- oder Leberfunktion, sind möglich. Beim Eingriff kann es zudem zu Infektionen oder chirurgischen Komplikationen kommen, wie z. B. Verletzungen der Harnblase oder ein Verrutschen des Katheters. Daher sollte dieses Verfahren nur an erfahrenen Zentren in ausgewählten Fällen durchgeführt werden, wenn anschließend eine engmaschige Überwachung gesichert ist.

## Spontane bakterielle Peritonitis

Die spontane bakterielle Peritonitis (Entzündung der Bauchhöhle mit Bakterien) ist eine lebensbedrohliche Komplikation bei Zirrhosepatienten mit Aszites. Über die Hälfte der Patienten mit einer solchen Peritonitis stirbt innerhalb eines Jahres, und bei 50% der Patienten kommt es erneut zur Peritonitis. Man nennt diese Peritonitis „spontan“, da sie nicht durch Perforation, also durch den Übertritt von Bakterien aus einem Loch vom Magen-Darm-Trakt in die Bauchhöhle verursacht wird. Die spontane bakterielle Peritonitis entsteht wahrscheinlich durch die Durchwanderung von Bakterien aus dem Darm als Folge des erhöhten Portalvenendruckes und der verschlechterten Immunabwehr. Es gelingt nur bei weniger als der Hälfte der Fälle, in einer Probe des Bauchwassers auch Bakterien nachzuweisen, da diese dort nur in geringer Zahl vorliegen. Ohne Bakteriennachweis nimmt man deshalb das Vorliegen einer Peritonitis schon dann an, wenn die Zahl

der weißen Blutkörperchen als Zeichen einer Entzündung im Bauchwasser erhöht ist. Im Gegensatz zu anderen Formen der Peritonitis haben Patienten mit der spontanen Peritonitis häufig nur wenig Bauchschmerzen, und nur etwa 70% entwickeln leichtes Fieber. Fast alle Patienten zeigen aber eine sonst nicht erklärliche Verschlechterung von Leberfunktion, Aszites, Enzephalopathie und Nierenfunktionsstörung. Jede Verschlechterung der Leberfunktion ohne eindeutige Ursache muss deshalb an eine Peritonitis denken lassen. Die Peritonitis wird mit Antibiotika behandelt. Nach der ersten Episode einer Peritonitis wird von vielen Experten eine antibiotische Prophylaxe empfohlen, um einem Rückfall (Rezidiv) vorzubeugen.

## Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie ist eine potenziell reversible (rückbildbare) Funktionsstörung des Gehirns als Folge einer schweren Lebererkrankung. Das Auftreten der Enzephalopathie umfasst ein breites Spektrum neurologischer und psychiatrischer Beschwerden und Befunde wie z.B. Schlafstörungen, Vergesslichkeit, Verstimmtheit, Ruhelosigkeit, Koordinationsstörungen, Flapping Tremor (grobes Zittern der Hände) bis hin zu Verwirrung und tiefer Bewusstlosigkeit (Koma). Der Umgebung eines Erkrankten fällt die beginnende Vergiftung durch Auffälligkeiten bei alltäglichen Verrichtungen auf, wie z.B. Aus- und Anziehen sowie Schreiben oder Essen. Die Patienten selbst klagen anfangs oft über Schlaf- und Konzentrationsstörungen. In jedem Fall muss bereits in diesem Stadium die Fahrtüchtigkeit überprüft werden. Die Diagnose einer hepatischen Enzephalopathie erfordert den Nachweis einer Lebererkrankung und einer Hirnfunktionsstörung sowie



den Ausschluss einer anderen Hirnerkrankung. Die manifeste Enzephalopathie wird klinisch diagnostiziert (also ohne Apparate). Die Messung der Ammoniakkonzentration ist für die Diagnose nicht erforderlich, und die Bestimmung eines normalen Ammoniakwertes schließt eine Enzephalopathie nicht aus. Bei einigen Zirrhosepatienten sind mithilfe komplizierter Testverfahren Hirnfunktionsstörungen messbar, obwohl diese Patienten keine Beschwerden oder neurologischen Befunde haben. Diese latente (subklinische, minimale) Enzephalopathie ist schwierig zu diagnostizieren und erfordert den Einsatz von Testverfahren, deren Zuverlässigkeit bis heute umstritten ist. Zirrhosepatienten ohne Beschwerden und neurologische Befunde müssen deshalb nicht mit solchen Testverfahren

untersucht werden und benötigen in der Regel auch keine medikamentöse Behandlung.

Der Anstieg der Ammoniakkonzentration im Blut wird als der für die Entstehung der Enzephalopathie wichtigste Laborbefund angesehen. Das Ammoniak im Blut steigt an, wenn das aus dem Darm kommende Blut an der verarbeiteten Leber vorbei direkt in Umgehungskreisläufe fließt und nur ungenügend entgiftet wird. Allerdings sind die Ammoniakspiegel bei etwa 10% der Patienten mit Enzephalopathie normal, während sie bei vielen Zirrhosepatienten auch ohne Enzephalopathie erhöht sind. Die Ammoniakerrhöhung führt über eine Schwellung bestimmter Hirnzellen zu den Hirnfunktionsstörungen. Die Erkennung und Behandlung der Ursachen einer Enzephalopathie ist die wichtigste Maßnahme. Zu den häufigsten auslösenden Faktoren gehören Magen-Darm-Blutungen, Infektionen, Medikamente (Benzodiazepine, z. B. Diazepam; Diuretika), Elektrolytentgleisungen (Kalium, Kochsalz), Unfälle, Operationen und Übersäuerungen des Bluts (Azidosen). Die Beseitigung der auslösenden Faktoren führt oft schon ohne weitere Maßnahmen zur Besserung. In der Regel bestimmt nicht die Enzephalopathie das Schicksal, sondern die auslösenden Faktoren bzw. die Schwere des Leberversagens.

Bei schwerer Enzephalopathie sollte zunächst ein Lactulose-Einlauf und die intravenöse Gabe von Ornithin-Aspartat (20–30 g/d) als spezifische Therapie erfolgen. Nach Gabe von Lactulose wird das Milieu im Dickdarm sauer, was das Bakterienwachstum hemmt. L-Ornithin-Aspartat entfaltet seine ammoniaksenkende Wirkung durch die Bereitstellung von Stoffwechselprodukten, die die Ammoniakentgiftung beschleunigen. In Kombination mit der Behandlung der auslösenden Faktoren verbessern diese Medikamente die Enzephalopathie oft bereits innerhalb von 12–24 Stunden. Es folgt die orale Gabe von Lac-

tulose oder L-Ornithin-Aspartat. Eine künstliche Ernährung über die Vene ist nur sinnvoll, falls eine orale Ernährung (über den Darm) nicht möglich ist. Die Wirksamkeit der intravenösen Gabe verzweigtkettiger Aminosäurelösungen ist umstritten. Bei andauernder Enzephalopathie kann die Gabe von Lactulose und L-Ornithin-Aspartat kombiniert werden. Falls nach vermehrter Eiweißaufnahme doch wieder Hirnfunktionsstörungen auftreten, können stattdessen verzweigtkettige Aminosäuren verwendet werden. Da ein Teil des Ammoniaks durch Darmbakterien produziert wird, können auch Antibiotika versucht werden (Rifaximin, Vancomycin, Metronidazol – nicht Neomycin). Die Gabe von Zink sollte bei nachgewiesenem Mangel erfolgen. Wenn der Patient nach einer Enzephalopathie-Episode wieder essen kann, beginnt man mit einer täglichen Eiweißzufuhr von 0,5 g/kg Körpergewicht. Wird diese Diät ohne Verschlechterung der Hirnfunktion gut vertragen, wird die Eiweißzufuhr jeden zweiten Tag um 10 g gesteigert und so die individuelle Eiweißtoleranz ausgetestet. Die meisten Patienten vertragen problemlos 1 g Protein/kg Körpergewicht. Tritt bei dieser Proteinzufuhr doch wieder eine Hirnfunktionsstörung auf und findet man keine anderen Ursachen, sollte die Eiweißzufuhr durch Zugabe verzweigtkettiger Aminosäuren modifiziert werden, damit die Gesamteiweißmenge mindestens 1 g/kg Körpergewicht täglich beträgt. Eine natürliche Nahrung mit idealer Aminosäurezusammensetzung gibt es nicht. Erfahrungsgemäß vertragen Patienten mit hepatischer Enzephalopathie Fleischprodukte schlechter als Milchprodukte und Fisch. Am besten werden pflanzliche Eiweiße vertragen.

## Hepatorenales Syndrom

Beim hepatorenenalen Syndrom besteht ein Nierenversagen, das durch ein schweres Leberversagen verursacht ist. Die Lebererkrankung führt über Hormon- und Stoffwechselveränderungen zur Durchblutungsstörung der Nieren, die dann nicht mehr richtig funktionieren. Die Nieren sind eigentlich gesund, sodass sich die Nierenfunktion erholt, wenn es gelingt, die Lebererkrankung zu bessern. In der



Regel tritt das hepatorenale Syndrom aber bei schwerer Lebererkrankung auf, die kaum noch erfolgreich behandelt werden kann. Vor der Diagnose des hepatorenenalen Syndroms müssen andere Ursachen für Nierenstörungen ausgeschlossen werden, z.B. Schockzustände, Blutungen, Infektionen und nierenschädigende Medikamente.

Die Behandlung des hepatorenenalen Syndroms ist schwierig. Die EASL-Leitlinie zu dekompensierter Zirrhose (2018) empfiehlt eine Kombination aus Albumin und gefäßverengenden (vasokonstriktiven) Medikamenten wie z.B. dem

Terlipressin. Die Wirksamkeit einer Leberdialyse (MARS oder Prometheus) ist noch nicht abschließend geklärt und sollte in größeren Studien untersucht werden. In schweren Fällen ist die Lebertransplantation eine Option, die z.T. mit einer gleichzeitigen Nierentransplantation kombiniert werden kann.

## Hepatopulmonales Syndrom

Das hepatopulmonale Syndrom ist eine schwere Komplikation der Leberzirrhose an der Lunge, die eigentlich selbst gesund ist; die Lungenprobleme können sich deshalb nach Lebertransplantation zurückbilden. Beim hepatopulmonalen Syndrom ist die Sauerstoffkonzentration im Blut deutlich erniedrigt, da in der Lunge Blut nicht mehr ausreichend zu den Stellen (Kapillaren) gelangt, in denen die Aufnahme des Sauerstoffs stattfindet. Die Patienten leiden unter Luftnot (Dyspnoe) und Müdigkeit. Bei fortgeschrittenem hepatopulmonalen Syndrom ist das Blut so mit Sauerstoff untersättigt, dass Haut und Schleimhäute des Patienten bläulich erscheinen (Zyanose, besonders gut an Lippen und Nägeln zu sehen). Die Patienten benötigen dann Sauerstoff über eine Nasensonde oder -maske.

## **Gerinnungsstörungen und Blutungsneigung**

Schwere Lebererkrankungen gehen oft mit Störungen der Blutgerinnung einher, da viele Gerinnungsfaktoren von der Leber gebildet werden und die für die Gerinnung ebenfalls wichtigen Blutplättchen (Thrombozyten) infolge des vermehrten Abbaus in der vergrößerten Milz vermindert sind. Die Gerinnungsfaktoren misst man laborchemisch mit dem Quick- oder INR-Wert, der wichtige Informationen über die Leberfunktion gibt.

## **Pfortaderthrombose (Portalvenenthrombose)**

Bei verlangsamtem Fluss oder Flussumkehr in der Pfortader (als Folge der Leberschrumpfung) ist das Risiko für die Entstehung einer Pfortaderthrombose erhöht. Der Farbdopplerultraschall kann eine solche Thrombose erkennen, alternativ stehen CT und MRT zur Verfügung.

## **Hepatozelluläres Karzinom (Leberkrebs, bösartiger Tumor der Leberzellen)**

In Deutschland sterben jährlich über 5.000 Personen an Leberkrebs, wobei bei den meisten Patienten vorher eine Leberzirrhose bestand. Zirrhosepatienten haben also ein erhöhtes Risiko, einen Lebertumor zu entwickeln. Das Krebsrisiko ist bei Zirrhosepatienten mit Hepatitis B und C

sowie Hämochromatose besonders hoch. Etwa 20–30 % der Zirrhosepatienten mit Hepatitis B oder C entwickeln nach zehn Jahren einen Lebertumor. Auch der Leberkrebs verläuft lange ohne typische Beschwerden und wird oft erst spät entdeckt. Nicht selten wird auch die Zirrhose erst bei der Diagnose des Lebertumors erkannt. Manchmal kann man den Tumor schon tasten und ihn anschließend beim Ultraschall eindeutig identifizieren. Die Feinnadelpunktion mit Gewebsuntersuchung bringt die sichere Diagnose. CT und Kernspin sind ergänzende Verfahren. Bei einem Teil der Patienten (50–70 %) misst man im Blut eine Erhöhung des Alpha-Fetoprotein (AFP), wobei dieser Tumormarker unzuverlässig ist. Trotzdem wird empfohlen, bei Zirrhosepatienten mit Hepatitis B oder C alle sechs Monate das Alpha-Fetoprotein zu bestimmen und eine Sonographie durchzuführen, um kleine Lebertumoren frühzeitig zu erkennen.

Im Idealfall lassen sich Lebertumoren operativ entfernen. Falls die Zahl, die Größe oder der Ort der Lebertumoren bzw. die bereits eingeschränkte Leberfunktion keine Operation zulassen, können nicht operative Verfahren eingesetzt werden, um den Tumor zu zerstören oder im Wachstum zu hemmen (Radiofrequenzablation, Chemoembolisation, SIRT etc.). Alternativ steht heute mit Sorafenib auch eine medikamentöse Tumorthherapie zur Verfügung, welche die Erkrankung aufhalten kann. Mit der 2017 erfolgten EU-Zulassung von Regorafenib als Zweitlinientherapie eröffnet sich für HCC-Patienten eine Alternative, deren Tumorerkrankung unter Sorafenib weiter voranschreitet. Weitere Medikamente werden in den nächsten Jahren für die HCC-Therapie wahrscheinlich hinzukommen.

# Lebertransplantation

**Prof. Dr. med. Gerd Otto, Dr. med. Daniel Foltys**  
**Überarbeitung 2018: Prof. Dr. med. Tim Zimmermann**

## Entwicklung der Lebertransplantation

Nach den ersten erfolgreichen tierexperimentellen Lebertransplantationen wurde die erste Lebertransplantation am Menschen 1963 von Thomas Starzl in Denver, Colorado, durchgeführt. Allerdings waren die ersten Transplantationen aufgrund der fehlenden Erfahrung mit diesem komplexen Eingriff häufig nicht erfolgreich. Des Weiteren mangelte es zu dieser Zeit an einer ausreichenden Immunsuppression.

Wenige Jahre später begann auch Roy Calne in Cambridge, England, Lebern zu transplantieren. Die erste Lebertransplantation in Deutschland wurde von Alfred Gütgemann in Bonn vorgenommen. Allerdings wurde auch hier die Transplantationstätigkeit aufgrund der anfänglichen Misserfolge eingestellt. Erst Mitte der 1970er Jahre begann Rudolf Pichlmayr in Hannover, erfolgreiche Lebertransplantationen am Menschen durchzuführen.

Zu dieser Zeit überlebten ca. 20–30% der transplantierten Patienten diesen Eingriff und konnten langfristig von der Lebertransplantation profitieren. Eine weitere Verbesserung der Langzeitergebnisse nach Lebertransplantation konnte durch die Einführung des Immunsuppressivums Cyclosporin erreicht werden. Unter der wirksameren Immunsuppression wurden Ein-Jahres-Überlebensraten von 60–70% möglich.

Aktuell gibt es neben den Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin und Tacrolimus), welche eine hohe immunsuppressive Wirkung haben, auch Mofetilsäurederivate (MMF) und die sog. mTOR-Inhibitoren (Everolimus und Sirolimus), die

standardisiert zur Immunsuppression nach Lebertransplantation angewendet werden können. Zur Behandlung von akuten Abstoßungen erfolgt zunächst eine Cortison-Stoßtherapie. Besteht die Abstoßung weiter, wird eine Antikörpertherapie durchgeführt, die jedoch nur noch selten notwendig ist. Frühzeitige Organverluste durch akute Abstoßungsreaktionen sind heute sehr selten. Die Erfolge der Lebertransplantation sind aber nicht nur aufgrund der verbesserten Immunsuppression möglich geworden, sondern auch durch die zunehmende Erfahrung, Routine und die Verbesserung des gesamten medizinischen Umfeldes. Hierbei sind vor allem die Entwicklung in der intensivmedizinischen Behandlung (Beatmung und Dialyse) während und nach der Lebertransplantation sowie das moderne Komplikationsmanagement hervorzuheben. Mittlerweile wurden alleine in Europa über 200.000 Lebertransplantationen durchgeführt, die im Europäischen Lebertransplantationsregister (ELTR) erfasst wurden. Heute gehört die Lebertransplantation an den spezialisierten Transplantationszentren zur täglichen Routine.

## Indikation

Indikation bedeutet die Begründung für ein medizinisches Vorgehen, in unserem Falle für eine Lebertransplantation. Die Abbildung auf Seite 36 enthält eine Zusammenstellung der wichtigsten Indikationsgruppen, die sich aus dem Europäischen Lebertransplantationsregister ergeben. In Deutschland sind die häufigsten Indikationen für eine Lebertransplantation die Leberzirrhose, das hepatozelluläre Karzinom, Erkrankungen der Gallenwege, das akute Leberversagen und angeborene Stoffwechselkrankheiten. Grundsätzlich gilt bei jeder Erkrankung, dass der Nutzen einer Transplantation die Risiken überwiegen sollte, also

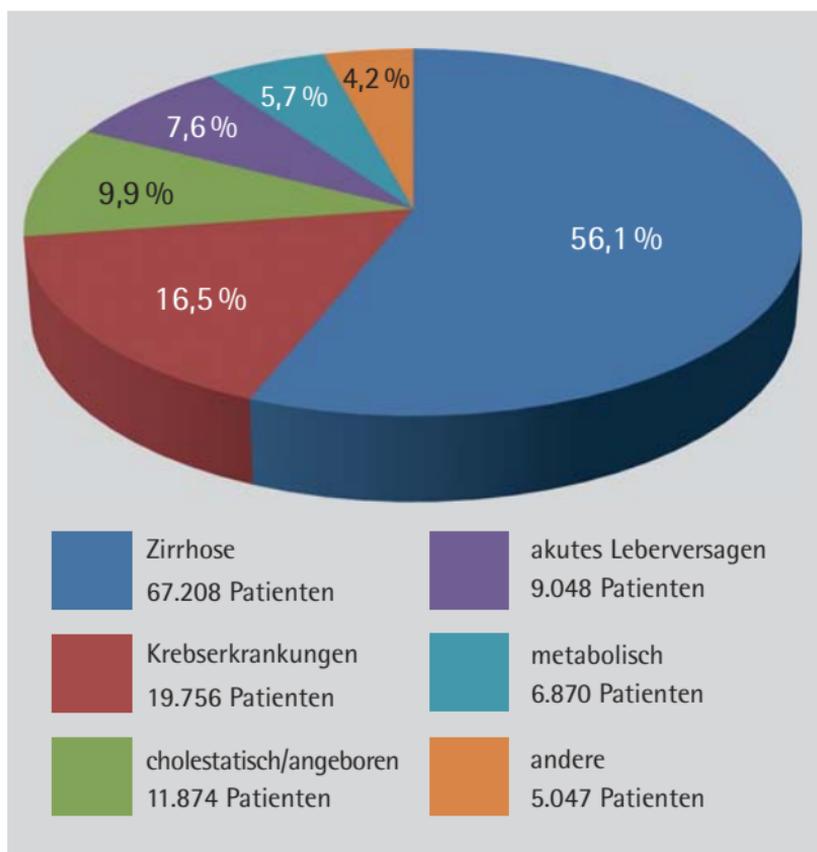


Abb.: Die häufigsten Indikationen, die zwischen 1988 und 2015 zu einer Lebertransplantation geführt haben. Insgesamt wurden 199.803 Lebern transplantiert. (nach: European Liver Transplant Registry, Itr.org)

dass die Lebertransplantation das zu erwartende Überleben des Patienten verlängert und nicht verkürzt.

An eine Lebertransplantation sollte gedacht werden, wenn eine Leberzirrhose mit Komplikationen vorliegt und/oder der MELD-Score 15 Punkte oder mehr beträgt. MELD steht für „Model for Endstage Liver Disease“ (Modell einer Lebererkrankung im Endstadium). Dieser Score kann bei Patienten mit einer Leberzirrhose die Wahrscheinlichkeit einschätzen, ohne Transplantation innerhalb von drei Monaten zu versterben. Der MELD-Score wird aus den Laborwerten von Serumkreatinin, Serumbilirubin und Prothrombinzeit (International Normalized Ratio, INR)

berechnet und als sogenannter labMELD bezeichnet. Bei einem erhöhten Bilirubinwert von 3 mg/dl, einem eingeschränkten Quickwert von 50% und einer normalen Nierenfunktion (Kreatininwert) hat der Patient einen MELD-Score von 16 Punkten. Bei steigendem Bilirubinwert auf 5 mg/dl und einem Quickwert von 30% sind es bei stabiler Nierenfunktion 20 Punkte. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von drei Monaten zu versterben, ist bei einem MELD-Score von 15–17 Punkten mit und ohne Transplantation vergleichbar. Ab einem MELD-Score von 18 Punkten liegt der Bereich, in dem das Überleben mit Transplantation statistisch besser als ohne Transplantation ist, woraus sich eine eindeutige Indikation zur Transplantation ergibt.

Häufig entstehen aufgrund der Leberzirrhose Komplikationen wie Aszites, Enzephalopathie oder Ösophagusvarizenblutungen, die lebensbedrohliche Folgen für den Patienten darstellen. Die Auswertung großer Patientenzahlen hat jedoch gezeigt, dass der Vorhersagewert des MELD-Scores nicht genauer wird, wenn solche Komplikationen in die Berechnung der Punktezahl einbezogen werden (vgl. auch das Kapitel „Organverteilung“).

Bei den einzelnen Erkrankungen sind Besonderheiten zu berücksichtigen.

Bei einer Hepatitis-B-bedingten Zirrhose lässt sich die Viruslast vor der Transplantation durch antivirale Medikamente effektiv senken. Zusätzlich kann eine Antikörpertherapie während und nach der Transplantation erfolgen. Durch diese Maßnahmen lässt sich in der Regel verhindern, dass die neue Leber reinfiziert wird und dadurch Komplikationen entstehen.

Für die Hepatitis C existieren mittlerweile hocheffektive direkt antivirale Medikamente, die zu einer Heilungsrate von über 95% führen.

Bei alkoholischer Leberzirrhose ist es sehr wichtig, dass Patienten ihre Verlässlichkeit und Einsicht unter Beweis

stellen, indem sie mindestens sechs Monate vor Aufnahme auf die Warteliste keinerlei Alkohol zu sich nehmen. Alkohol ist ein Zellgift. Schon in den ersten Monaten der Abstinenz kann sich die Leberfunktion verbessern und stabilisieren.

Eine besonders problematische Indikationsgruppe sind Menschen mit Zirrhose, bei denen sich zusätzlich ein Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom, HCC) ausgebildet hat. Die Kriterien für die Lebertransplantation aufgrund von Leberkrebs richten sich nach der Anzahl der Tumorknoten und der Tumorgroße (Mailand-Kriterien):

- ein einziger Tumorknoten ( $\geq 2$  cm), dessen Größe 5 cm nicht überschreitet oder
- maximal drei Tumorknoten (je  $\geq 1$  cm) mit einem Durchmesser von je  $\leq 3$  cm vorliegen.

Eine besondere, jedoch seltene Indikation (5–9% aller Patienten) ist das akute Leberversagen. Hierunter versteht man ein Versagen der Leber bei einer schweren, akut verlaufenden Erkrankung, die jedoch ohne fortgeschrittene chronische Schädigung des Organs auftritt. Dies kann z. B. bei einer Hepatitis-B-Infektion der Fall sein, bei Vergiftungen durch Medikamente oder auch Knollenblätterpilzvergiftungen.

Nach dem Europäischen Lebertransplantationsregister ergeben sich für die einzelnen Indikationsgruppen die in Abbildung auf Seite 36 gezeigten Häufigkeiten.

## Organverteilung

Die Organverteilung (Allokation) folgt Regeln, deren Grundsätze im deutschen Transplantationsgesetz festgelegt und durch eine Kommission der Bundesärztekammer präzisiert worden sind.

Während der Wartezeit befindet sich der Patient auf einer gemeinsamen Liste für alle deutschen Patienten, die von Eurotransplant in Leiden/Niederlande geführt wird. Der Patient, der in dieser Liste die höchste Dringlichkeit aufweist, erhält eine Leber, gleichgültig, durch welches Transplantationszentrum er gemeldet wurde.

Die höchste Dringlichkeit haben Patienten in unmittelbar lebensbedrohlicher Situation bei akutem Leberversagen (High Urgency, HU). Es droht ohne Transplantation der Tod innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen. Sie werden daher vorrangig vor allen anderen Patienten bei der Organzuteilung berücksichtigt.

Bei chronisch leberkranken Jugendlichen und Erwachsenen auf der Warteliste dient der MELD-Score dazu, die Dringlichkeit einer Lebertransplantation einzuschätzen. Je höher das errechnete Risiko ist, dass ein Mensch ohne neues Organ in den nächsten drei Monaten stirbt, desto wahrscheinlicher erhält er eines der nächsten verfügbaren Organe.

Für 15–20% der Patienten wird die Dringlichkeit der Transplantation durch den allgemeinen labMELD jedoch nicht adäquat abgebildet. Hierzu gehören z.B. Patienten mit Leberkrebs. Diesen Patienten wird auf Antrag ein eigener MELD-Score (sog. „Standard Exceptions“) zugewiesen, der sich hinsichtlich Dringlichkeit und Erfolgsaussicht für vergleichbare Patienten mit anderen Lebererkrankungen berechnet. Dieser zugewiesene MELD-Score wird als matchMELD bezeichnet.

Der matchMELD wird bei Leberkrebs innerhalb der Mailand-Kriterien angewandt (siehe S. 38). Zunächst geht man hier von einem 15%igen Risiko aus, innerhalb von drei Monaten an der Erkrankung zu versterben. Falls Patienten nach dieser Zeit noch nicht transplantiert wurden, erhöht sich das geschätzte Risiko alle drei Monate um jeweils 10%. Dadurch werden Patienten also zunehmend dringlicher für eine baldige Transplantation gelistet.

Auch beim Zuweisen eines angepassten MELD-Scores wird darauf geachtet, dass Patienten hierdurch keine Nachteile entstehen. Falls z. B. ein Patient Leberkrebs im Frühstadium hat, aber durch andere Zirrhosekomplikationen schon ernsthaft krank ist, kann der normale labMELD höher sein als der wegen des Tumors zugewiesene matchMELD – sprich: aufgrund des Tumors würde das Sterberisiko in den nächsten drei Monaten „nur“ auf 15% geschätzt, obwohl das tatsächliche Risiko aufgrund der anderen Zirrhosekomplikationen schon viel höher ist. Daher wird in solchen Fällen der höhere labMELD-Score bei der Allokation berücksichtigt.

Weitere Erkrankungen, bei denen die Patienten mit einem matchMELD auf die Warteliste aufgenommen werden, sind Gallengangserkrankungen, die Zysten-Lebererkrankung, angeborene Stoffwechselerkrankungen und andere seltene Ursachen.

Bei Kindern unter zwölf Jahren erfolgt die Allokation grundsätzlich mithilfe eines matchMELD, sodass eine Transplantation nach Möglichkeit innerhalb von drei Monaten durchgeführt werden kann. Hierzu wird der initiale matchMELD einer Drei-Monats-Sterblichkeit von 35% entsprechend festgesetzt. Sind Kinder unter zwölf Jahren nach drei Monaten auf der Warteliste noch nicht transplantiert, wird der matchMELD entsprechend einer Zunahme der Drei-Monats-Mortalität um 15% erhöht. Hat ein Kind unter zwölf Jahren einen höheren labMELD als der

nach den vorgenannten Regeln festgesetzte matchMELD, so wird dieser höhere labMELD-Score bei der Allokation berücksichtigt.

Eine weitere Allokationsrubrik ist die Non-Standard Exception (NSE). Diese betrifft Patienten mit extrem seltenen Erkrankungen oder Problemen, die in keine der Indikationsgruppen des labMELD oder der Standard Exceptions einzuordnen sind. Über deren Aufnahme auf die Warteliste und die entsprechende Einordnung in das MELD-System wird bei solchen Patienten von einer Experten-Auditkommission entschieden.

**Zusammenfassend** lässt sich sagen: Je höher das Sterberisiko in den kommenden drei Monaten ist, desto dringlicher wird jemand für die Transplantation gelistet. In vielen Fällen reicht der labMELD-Score dafür aus, diese Dringlichkeit einzuschätzen. Bei bestimmten Erkrankungen, wie z. B. bei Leberkrebs, haben Patienten zusätzliche Risiken, die vom allgemeinen labMELD nicht abgebildet werden. In solchen Fällen kann ihnen, wenn bestimmte Kriterien erfüllt sind, ein angepasster matchMELD-Score zugewiesen werden und dazu beitragen, dass sie schneller ein neues Organ erhalten.

# Technik der Lebertransplantation

## a) Organentnahme

Leberentnahmen werden in der Regel im Rahmen von Multiorganentnahmen durchgeführt. In Deutschland können 85% aller von hirntoten Spendern entnommenen Organe transplantiert werden. Der Hirntod ist der entscheidende, irreversible Schritt im Sterbeprozess eines Menschen und daher im deutschen Transplantationsgesetz die Grundvoraussetzung für eine Organentnahme.

Es gibt in der Medizin keine sicherere Diagnose des Todes als die Diagnose des Hirntodes, sodass der Vorbehalt vieler Bürger gegen die Bereitschaft zur Organspende medizinisch unbegründet ist. Vielmehr stellt die Organspende durch hirntote Spender die einzige Therapieoption für ernsthaft erkrankte Menschen dar.

Wir haben in Deutschland eine sog. Entscheidungslösung. Das bedeutet, dass sich jeder zu Lebzeiten entscheiden sollte, ob er als Spender im Falle eines Hirntodes zu einer Organspende bereit ist. Diese Entscheidung kann in Form eines Organspendeausweises dokumentiert werden. Die Krankenkassen sollen alle fünf Jahre Spenderausweise und dazugehörige Informationsmaterialien an die Mitglieder verschicken. Wenn der Verstorbene zu Lebzeiten nicht in Form eines Spenderausweises oder eines ähnlichen Dokumentes klar festgelegt hat, ob er zu einer Organspende bereit ist, können die Angehörigen den mutmaßlichen Willen des Verstorbenen weitergeben.

Die Organisation der Organentnahme wird in Deutschland durch die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) vorgenommen. Die technische Durchführung von Organentnahmen erfolgt durch erfahrene Chirurgen aus den jeweiligen Transplantationszentren und die Vermittlung der Organe durch Eurotransplant (ET), eine dritte unabhängige Instanz.

## **b) Transplantation**

Die Vorbereitung des Organempfängers erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt (Lebertransplantationsevaluation). Hierbei werden wichtige Untersuchungen vorgenommen, die über die Belastbarkeit des Organismus (z. B. Atmung und Herzkreislauf) Auskunft geben.

Das Erkennen von Kontraindikationen gegen eine Lebertransplantation ist von fundamentaler Bedeutung (Tab. 1).

### **Tabelle 1: Kontraindikationen gegen eine Lebertransplantation (Ausschluss von der Operation)**

#### **absolute Kontraindikationen**

- schwere Infektionen und Blutvergiftung (Sepsis)
- Krebserkrankungen außerhalb der Leber (extrahepatisches Malignom)
- fortgeschrittene Herz- oder Lungenerkrankungen
- manifeste Aids-Erkrankung
- fortbestehender Alkoholabusus (d. h. Abstinenz unter sechs Monate)

#### **relative Kontraindikationen**

- Thrombose des gesamten Pfortadersystems
- Alter (?)
- fortgeschrittene Mangelernährung (Malnutrition)
- zusätzliche schwere Organerkrankungen
- Alkohol- und Drogenabusus
- HIV-Positivität
- schlechte Mitarbeit des Patienten (Non-Adhärenz)
- hepatozelluläres Karzinom (HCC) außerhalb der Mailand-Kriterien

Am Ende der Evaluation zur Lebertransplantation erfolgt eine interdisziplinäre Transplantationskonferenz, auf der Ärzte aus verschiedenen Fachrichtungen zusammentreten. Diese fällen gemeinsam die definitive Entscheidung, ob die Transplantation durchgeführt werden kann, ob Patienten also auf die Warteliste zur Transplantation bei Eurotransplant (ET) aufgenommen werden.

Der Schweregrad und die Art der Erkrankung sind seit 2006 für die Zuteilung des Organs (Allokation) entscheidend.

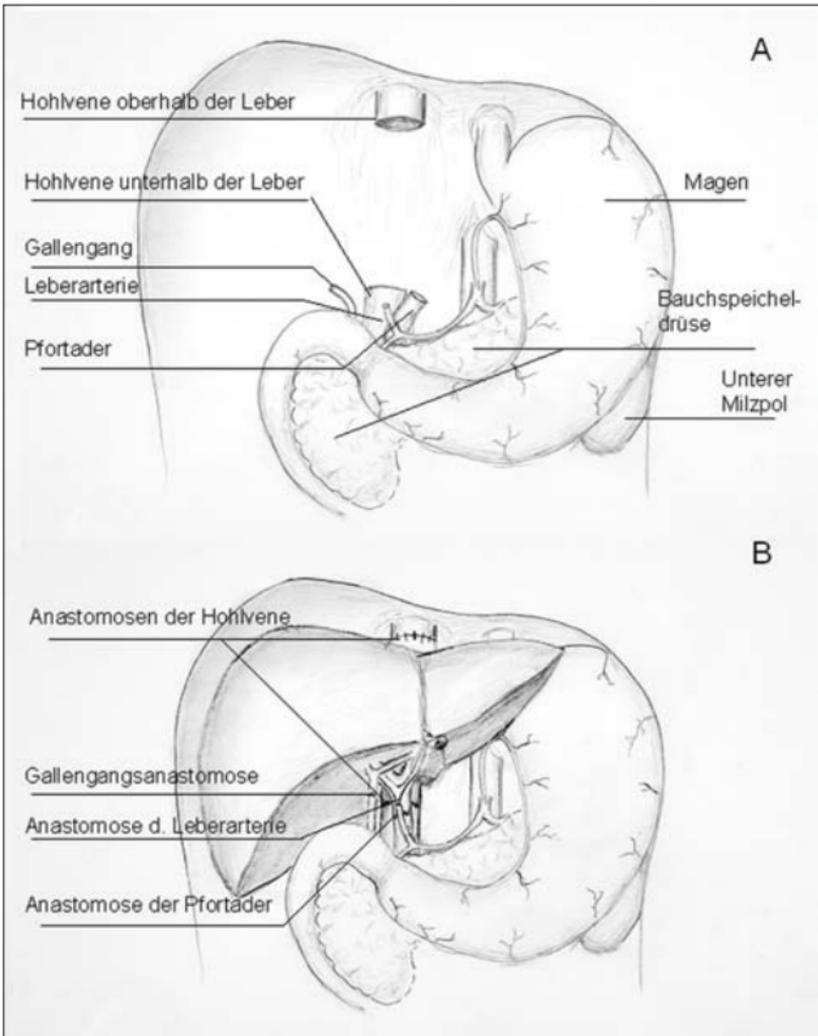
Wer sich in der bedrohlichsten Situation befindet, erhält die nächste entnommene Leber. Die Wartezeit ist somit für die Organallokation bei den meisten Lebererkrankungen belanglos. Liegt ein entsprechendes Leberangebot vor, sollte der Patient innerhalb von vier bis sechs Stunden in seinem Transplantationszentrum vorstellig werden.

Es gibt zwei technische Varianten der Lebertransplantation:

1. Bei der konventionellen Technik wird die kranke Leber des Empfängers einschließlich der unteren Hohlvene entfernt. Die Hohlvene des Spenders wird in den entstandenen Defekt eingenäht (Abb. 2A, 2B auf S. 45 und 3a auf S. 46).
2. Huckepacktechnik (piggy back): Bei dieser Form der Transplantation verbleibt der hinter der Leber gelegene Teil der Hohlvene im Körper des Empfängers. Die Hohlvene des Transplantats wird mit ihr verbunden (anastomosiert) (Abbildung 3B, S. 46).

Die Pfortadernaht ist von allen Gefäßverbindungen am einfachsten durchzuführen. Komplikationen entstehen jedoch bei bis zu 5% aller Patienten an der arteriellen Verbindung. In zahlreichen Fällen liegen anatomische Varianten der Gefäßversorgung der Leber des Empfängers vor, welche die arterielle Rekonstruktion erschweren können.

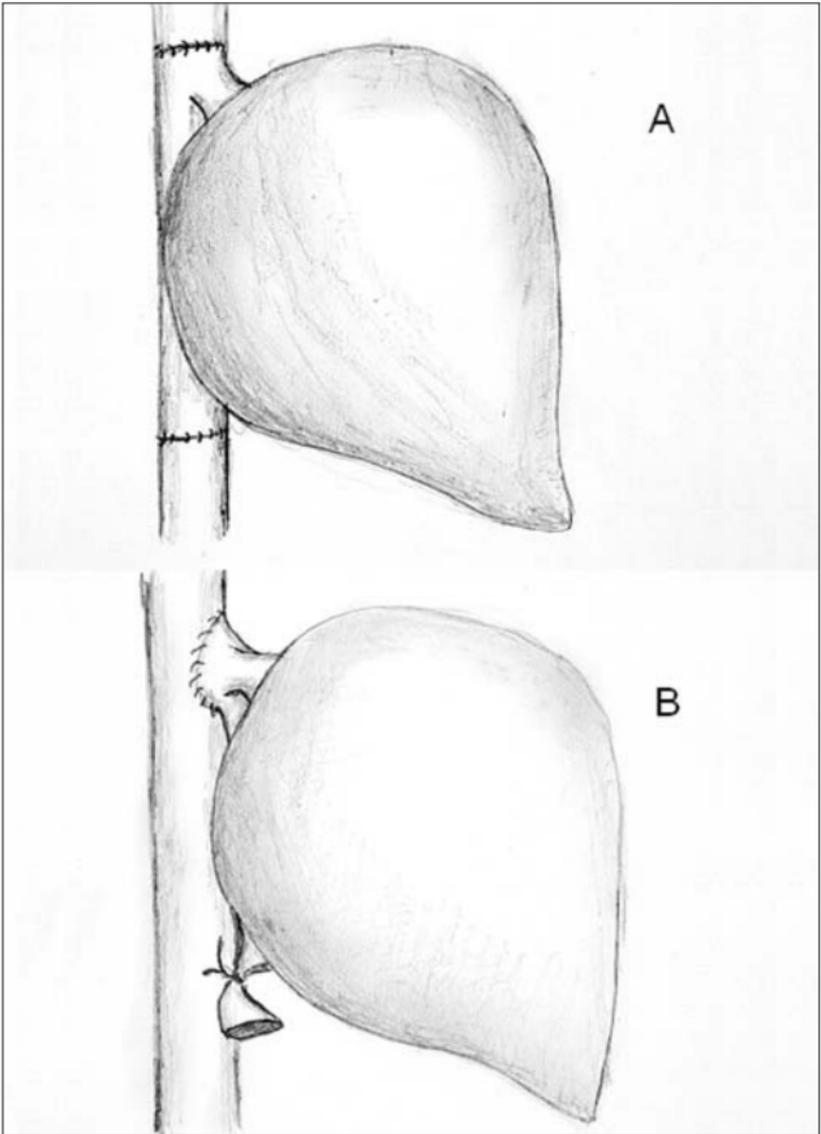
Auch an der Verbindung der eigenen Gallenwege mit dem Gallengang des neuen Organs sind Komplikationen nicht selten (ca. 15%). Diese Komplikationen sind jedoch im



*Abb. 2: Schematische Darstellung der „konventionellen“ Lebertransplantationstechnik*

*2A: Zustand nach Entfernung der erkrankten Leber; der hinter der Leber verlaufende Teil der unteren Hohlvene ist mit entfernt.*

*2B: Zustand nach Einnähen des Transplantats; die Gefäße des Empfängers und des Transplantats sind End-zu-End anastomosiert. Mit der unteren Hohlvene des Transplantats wird die Kontinuität der Empfänger-Hohlvene wieder hergestellt. Details ergeben sich aus der Beschriftung in Abbildung A.*



*Abb. 3: Schematische Darstellung des Anschlusses der Transplantat-Hohlvene; Ansicht von rechts*

*A: Konventionelle Technik; durch die Hohlvene des Transplantats wird die Kontinuität der Empfänger-Hohlvene wiederhergestellt.*

*B: Huckepacktechnik; das angeschrägte Ende der Hohlvene des Transplantats wird „huckepack“ auf die Vorderseite der Empfänger-Hohlvene genäht. (Die zur Leber ziehenden Gefäße und der Gallengang sind der Übersichtlichkeit halber nicht dargestellt.)*

Gegensatz zu den arteriellen Problemen nicht unmittelbar lebensbedrohlich.

Die fortgeschrittene technische Erfahrung ermöglicht aktuell auch die Leberlebenspende als besondere Form der Leber-Teiltransplantation.

## **Leber-Teiltransplantation (Split-Lebertransplantation)**

Der Organmangel hat schon früh dazu geführt, dass nicht nur vollständige Organe, sondern auch Teile von Lebern transplantiert wurden. Es handelte sich am Anfang durchweg um Kinder, die keine Leber erhalten konnten, weil keine kindlichen Spender zur Verfügung standen. Diese Kinder können durch eine Leber-Teiltransplantation einer Erwachsenenleber gerettet werden.

Man unterscheidet heute folgende Formen der Leber-Teiltransplantationen (Split-Leber):

1. Segmenttransplantation: Es werden die linken äußeren Segmente der Leber (Segmente II und III) einem kleinen Kind transplantiert. Der große rechte Leberteil, der hierbei als „Rest“ verbleibt, ist für einen erwachsenen Empfänger ausreichend.
2. Für ein größeres Kind bzw. einen kleinen Erwachsenen ist die linke Leberhälfte ausreichend. Den rechten (größeren) Anteil erhält ein Erwachsener, dessen Körpergewicht nicht zu hoch sein darf.

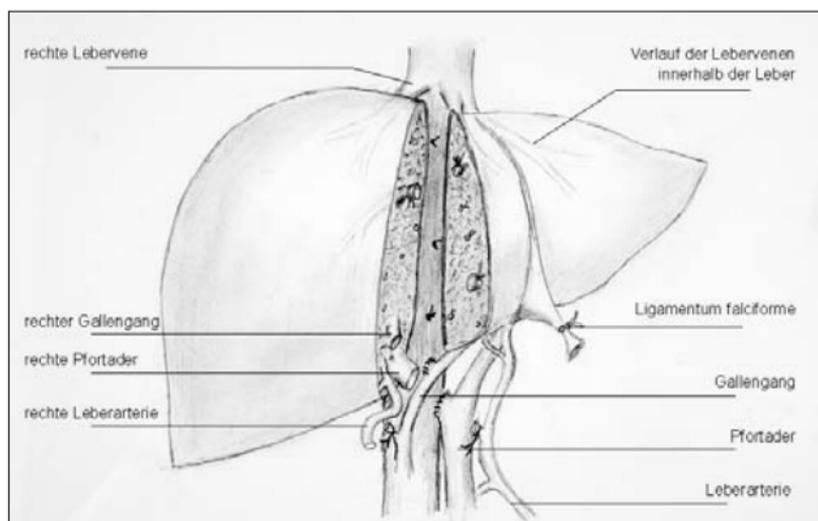
Diese Technik und Erfahrung ermöglichen mittlerweile sogar die Leber-Lebenspende, bei der dann nur ein Teil der Leber transplantiert wird.

## Die Leber-Lebendspende

Ursprünglich wurden die beiden linken äußeren Segmente (Segment-Transplantation) dem Elternteil oder einem Spender entnommen, um ein Kleinkind zu versorgen. Technisch wird die Leber-Lebendspende für einen Erwachsenen in den meisten Fällen wie das Lebersplitting, also die Teilung einer nach dem Tod entnommenen Leber, durchgeführt (Abbildung 4, s. u.).

### a) Gesetzliche Grundlagen

Das deutsche Transplantationsgesetz schreibt vor, dass ein Organ-Lebendspender mit dem Empfänger verwandt sein oder zumindest ihm emotional nahestehen muss (nachweisbar seit längerer Zeit eng befreundet oder Ähnliches). Auf jeden Fall muss gesichert sein, dass eine finanzielle



*Abb. 4: Schematische Darstellung der Leberteilung (Splitting) in Lebermitte. Die Leber ist in der anatomischen Mitte durchtrennt bis auf die untere Hohlvene, die hinter der Leber verläuft. Die Versorgung der linken Seite ist intakt. Die rechte Arterie, der rechte Pfortaderhauptstamm sowie der rechte Gallengang sind abgesetzt. Die Technik entspricht im Prinzip dem Vorgehen bei der Leber-Lebendspende.*

oder anders geartete Abhängigkeit von Spender und Empfänger nicht besteht oder aus der Spende erwächst. Im Transplantationsgesetz ist außerdem das Subsidiaritätsprinzip verankert. Das heißt, eine Lebendspende soll grundsätzlich dann nicht stattfinden, wenn die Möglichkeit einer Transplantation mit einem postmortal gespendeten Organ besteht, um eine gesunde Person nicht unnötig durch eine Operation zu gefährden.

## **b) Lebendspender**

Bei der Leber-Lebendspende von einem Erwachsenen auf einen anderen wird dem Leber-Lebendspender die rechte Leberhälfte entfernt (vgl. auch Abbildung 4).

Die Menge an Lebergewebe, die leberkranke Patienten als Transplantat benötigen, darf einen kritischen Wert nicht unterschreiten. Sie liegt etwa bei 1 % des Körpergewichts. Die Leber-Lebendspende einer rechten Leberhälfte bedeutet für die Leber-Lebendspender eine größere Operation als die Spende der linksseitigen Lebersegmente. Weltweit sind wenige Fälle dokumentiert worden, bei denen tödliche Komplikationen auftraten.

Der Leber-Lebendspender muss sich vor diesem Eingriff einem relativ umfangreichen Untersuchungsprogramm unterziehen. Sind alle Voraussetzungen erfüllt, werden in jedem Falle eine psychologische Beratung und schließlich die Vorstellung bei einer Ethikkommission erforderlich, die über die Freiwilligkeit der Spende und allgemeine ethische bzw. zwischenmenschliche Aspekte zu befinden hat. Der Empfänger eines Lebertransplantats von einem Leber-Lebendspender setzt sich zwar einer etwas höheren Komplikationsrate aus, als dies bei Transplantationen der (ganzen) Leber eines hirntoten Spenders der Fall wäre; das Patientenüberleben, also das Gesamtergebnis, ist jedoch vergleichbar. Sollte es zu einer Komplikation kommen, welche die Funktion des Transplantats und damit das Leben

des Empfängers gefährdet, so kann der Patient genau wie andere Patienten, die das Organ eines hirntoten Spenders erhalten haben, erneut transplantiert werden (Retransplantation). Aus diesem Grund muss jeder Patient, also auch wenn er eine Lebendspende erhält, vor der Transplantation bei Eurotransplant gemeldet werden. Nur dann erhält er innerhalb von Tagen ein Transplantat von einem hirntoten Spender, wenn unmittelbar nach dem Eingriff ein Versagen des lebend-gespendeten Organs auftritt.

## Schwer vermittelbare Organe

Aufgrund der geringen Zahl gespendeter Organe und der damit verbundenen Organknappheit wurden in den letzten Jahren die Kriterien ständig erweitert, die als Voraussetzung für ein Transplantat erfüllt sein müssen. Es werden daher auch Lebern transplantiert, die von älteren Spendern stammen oder Veränderungen des Gewebes aufweisen, wie zum Beispiel eine geringe Verfettung. Auch solche Lebern werden den Patienten auf der Warteliste zugewiesen. Das entsprechende Zentrum muss dann entscheiden, ob eine solche Leber akzeptiert werden kann. Erfolgt wiederholt eine Ablehnung, gilt die Leber schließlich als „schwer vermittelbar“. Das bedeutet keinesfalls, dass die Funktion einer solchen Leber beeinträchtigt sein muss. Insbesondere Patienten, die nach der aktuellen Organverteilung in absehbarer Zeit keine Leber über ihre Wartelistenposition (MELD-Score) erhalten würden, können von einem solchen Transplantat ganz entscheidend profitieren. In einem Zentrum, das eine solche Leber akzeptiert, muss eine besonders kritische Begutachtung des Transplantats erfolgen. In der Regel handelt es sich um eine individuelle Entscheidung, bei der Nutzen und Risiko für einen spezifischen Empfänger abgewogen werden müssen.

## Ergebnisse der Lebertransplantation

Die meisten Patienten, die auf ein Organ warten, haben ohne Transplantation eine Überlebenschance von wenigen Monaten (siehe Indikation, S. 36). Mit Transplantation erreichen diese schwerkranken Patienten ein Fünf-Jahres-Überleben von über 70% und können ein normales Leben führen (Abbildung 5). Die zugrunde liegende Lebererkrankung beeinflusst das Ergebnis nach einer Lebertransplantation. Das Zehn-Jahres-Überleben bei bösartigen Grunderkrankungen ist schlechter als bei Zirrhose oder akutem Leberversagen. Patienten, die aufgrund eines akuten Leberversagens transplantiert werden, haben nach überstandenen erstem postoperativem Jahr eine Lebenserwartung, die mit der Normalbevölkerung fast vergleichbar ist.

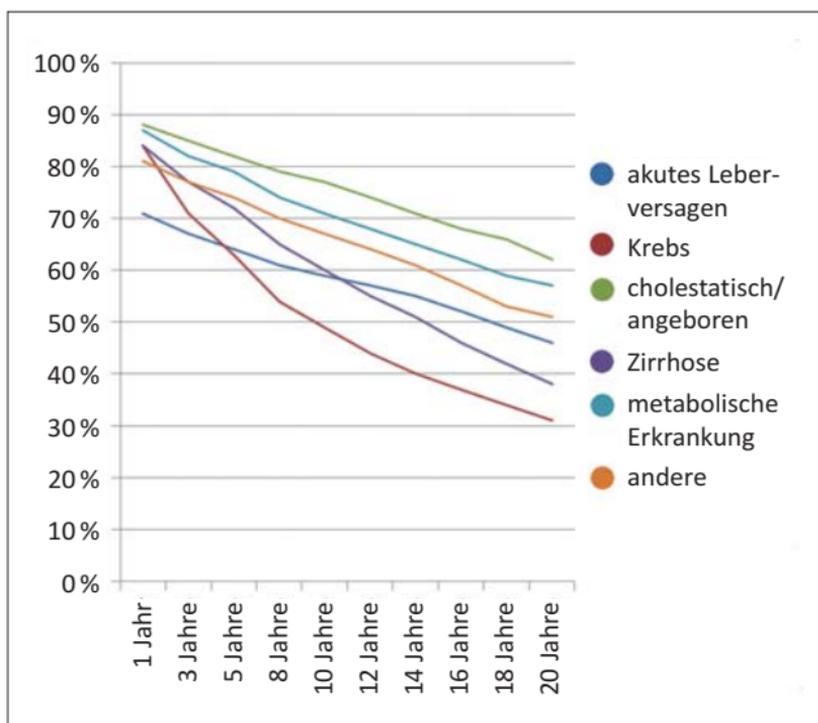


Abb. 5: Langzeitüberleben von 117.654 lebertransplantierten Patienten zwischen 1988 und 2015 je nach zugrunde liegender Erkrankung (nach: eltr.org)

## Immunsuppression

Jeder Patient benötigt nach Transplantation eine lebenslange immunsuppressive Therapie (Immunsuppression), um eine Abstoßung des transplantierten Organs durch die körpereigene Abwehr zu verhindern. Die immunsuppressive Therapie wird nach der Lebertransplantation anfangs höher, später niedriger dosiert.

In den ersten Monaten erfolgt eine Kombinationstherapie mit zwei oder drei Medikamenten. Diese beinhaltet üblicherweise Cortison, welches innerhalb von drei bis sechs Monaten ausgeschlichen wird.

Die dauerhafte Immunsuppression enthält in den meisten Fällen einen Calcineurin-Inhibitor (Cyclosporin oder Tacrolimus) in Kombination mit einem Antimetaboliten (MMF) oder einem mTOR-Inhibitor (Everolimus oder Sirolimus). Die individuelle Therapie hängt vom Abstoßungs- und Infektionsrisiko, von der Grunderkrankung und Nebenerkrankungen des Patienten bzw. den auftretenden Nebenwirkungen ab. Durch die Kombination unterschiedlicher Wirkstoffe summiert sich die immunsuppressive Wirkung, wobei die Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente durch die geringere Einzeldosierung reduziert werden können.

Als potenteste Immunsuppressiva waren die Calcineurin-Inhibitoren zu Beginn der Transplantationsmedizin maßgeblich für die Erfolge verantwortlich. Heutzutage ist das Langzeitüberleben nach Transplantation deutlich besser. Im Vordergrund der medikamentösen Therapie steht daher inzwischen, Nebenwirkungen möglichst zu reduzieren und zu vermeiden – wie Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Erhöhung der Blutfette und Bluthochdruck. Eine möglichst rasche Dosisreduktion der Calcineurin-Inhibitoren, die neben ihrer hohen Potenz auch die größten Nebenwirkungen hervorrufen, ist daher sinnvoll. Abhängig von den

<b>Medikament</b>	<b>Dosierung/ Einsatz</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Steroide	10 mg/kg → 0,05 mg/kg	Diabetes, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, cushingoides Aussehen
Cyclosporin A	Erhaltungsspiegel 100 mg/l	Nierenstörungen, Diabetes, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, neurolog. Störungen
Tacrolimus	Erhaltungsspiegel 5–10 mg/l	Nierenstörungen, Diabetes, Magen-Darm-Probleme, neurolog. Störungen
Azathioprin	2 x 50 mg für drei Monate	Knochenmarkshemmung
Mykophenolat-Mofetil und Mykophenolat-Natrium	als Teilersatz von CyA und Tacrolimus	Magen-Darm-Störungen, Knochenmarkshemmung
Rapamycin und Everolimus	als Teilersatz von CyA und Tacrolimus	Kopfschmerzen, Leukopenie, Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie
Anti-IL2-Antikörper	Induktionstherapie	keine bekannt
ATG/ALG	Induktionstherapie	Lymphome
OKT3	Rejektion	schwere systemische Reaktionen, Lymphome

*Tab. 2: Medikamente zur Immunsuppression: Standardmedikamente, Ausweichpräparate und Antikörper, die im Allgemeinen bei Beginn der Immunsuppression gegeben werden*

vorliegenden Nebenwirkungen sollte die Auswahl des Kombinationspräparates erfolgen:

- 1) Bei bösartiger Grunderkrankung (hepatozelluläres Karzinom) kann die Therapie mit mTOR-Inhibitoren (Everolimus, Sirolimus) sinnvoll sein, da diese wachstumshemmend wirken.
- 2) Wenn Nebenwirkungen wie eine Niereninsuffizienz, ein Diabetes mellitus oder ein Bluthochdruck auftreten, werden diese bei der Wahl der immunsuppressiven Medikamente berücksichtigt. Außerdem ist die Kombination verschiedener Immunsuppressiva zu empfehlen; dies macht es möglich, die Dosis der einzelnen Substanzen und der damit verbundenen Nebenwirkungen zu reduzieren.

Eine Änderung der Immunsuppression sollte grundsätzlich mit dem Transplantationszentrum abgesprochen und individuell auf den Patienten abgestimmt werden.

## Nachwort der Deutschen Leberhilfe e. V.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit dieser Broschüre einen Überblick über die Risiken, die Vorbeugung, die gesundheitlichen Folgen und die Behandlungsmöglichkeiten der Leberzirrhose verschaffen konnten.

Wenn Sie nach dem Studium der Broschüre Fragen haben, können Sie sich gerne an uns wenden. Die Deutsche Leberhilfe e. V. ist Ansprechpartner und Ratgeber für Betroffene und berät Sie auch gerne anonym.

### Unsere Telefonzeiten sind:

Montag bis Donnerstag: 9–12 Uhr, 14–16 Uhr

Freitag: 9–12 Uhr

Noch ein Wort in eigener Sache: Die Deutsche Leberhilfe e. V. ist ein gemeinnütziger Verein und ist auf Spenden und Mitgliedsbeiträge angewiesen. Mit Spenden oder Ihrer Mitgliedschaft helfen Sie mit, dass wir unsere Beratung auch weiterhin anbieten können. Unsere Mitglieder erhalten viermal jährlich unsere Zeitschrift „Lebenszeichen“, die über den Stand der Therapie und Forschung bei Lebererkrankungen berichtet. Falls Sie an einer Mitgliedschaft interessiert sind, können Sie bei uns gerne ein kostenloses Ansichtsexemplar der „Lebenszeichen“ anfordern.



Deutsche Leberhilfe e. V.

### Spendenkonto:

Sparkasse Melle

IBAN: DE95265522860000124800

BIC: NOLADE21MEL

Die Deutsche Leberhilfe e. V.

ist Gründungstifter der

**Deutschen Leberstiftung**

Deutsche  
Leberstiftung



Wenn Sie zu Lebererkrankungen weitere Fragen haben, in Ihrer Nähe einen Leberspezialisten oder eine Selbsthilfegruppe suchen, können Sie sich gerne an uns wenden.

## **Deutsche Leberhilfe e. V.**

Krieler Str. 100 – 50935 Köln

Tel 0221/2829980 – Fax 0221/2829981

[www.leberhilfe.org](http://www.leberhilfe.org) – [info@leberhilfe.org](mailto:info@leberhilfe.org)

Wir danken der Firma Roche Pharma AG für die  
Förderung dieser Broschüre.