

Rezidiv der Grunderkrankung nach Lebertransplantation

Ein therapeutisches Dilemma oder therapierbar?

Susanne Beckebaum^{1,2}, Vito R. Cicinnati^{1,2}, Christoph E. Broelsch², Guido Gerken¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund:** Die Prognose lebertransplantierter Patienten wird im Langzeitverlauf durch die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie, die Entwicklung von De-novo-Malignomen, aber auch durch die Rekurrenz der Grunderkrankung determiniert.

□ **Rezidive der Grunderkrankung nach Lebertransplantation:** Die Behandlung mit Interferon- α und Ribavirin stellt bei den lebertransplantierten Patienten mit Hepatitis C unter Voraussetzung einer sorgfältigen Selektion und Überwachung ein sicheres, aber weniger effizientes Therapiekonzept als im Nichttransplantbereich dar. Bei der Hepatitis B konnte die Reinfektionsrate durch eine postoperative Kombinationstherapie aus Hepatitis-B-Hyperimmunglobulin und einem Nukleos(t)idanalogen erfolgreich auf $< 10\%$ gesenkt werden. Neue molekularbiologische Techniken wie auch die Genotypisierung des hepatozellulären Karzinoms gewinnen zur Einschätzung des rezidivfreien Überlebens zunehmend an Bedeutung. Die Diagnosestellung eines Rezidivs einer cholestatischen Lebererkrankung und der Autoimmunhepatitis ist schwieriger als bei nicht transplantierten Patienten, und die zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen sind limitiert. Eine psychiatrische Evaluation und die sorgfältige Beurteilung der Compliance sind zur Einschätzung des Rezidivrisikos bei Patienten mit alkoholbedingter Lebererkrankung erforderlich. Im Langzeitverlauf versterben bis zur Hälfte der Patienten an transplantationspezifischen Komplikationen; dabei sind 30–70% dieser Fälle auf ein Rezidiv der Grunderkrankung zurückzuführen.

□ **Schlussfolgerung:** Vor diesem Hintergrund sind strategische Verbesserungen in der Prävention und Behandlung rekurrenter Grunderkrankungen nach Lebertransplantation zur Steigerung des Langzeitüberlebens notwendig.

Schlüsselwörter: Lebertransplantation · Rezidiv der Grunderkrankung · Prävention · Behandlung

Med Klin 2006;101:939–50.
DOI 10.1007/s00063-006-1118-5

Hintergrund

Neue Konzepte in der immunsuppressiven Therapie und Verbesserungen in den operativen Techniken und der Organkonservierung haben zu 1-Jahres-Überlebensraten von 80–90% bzw. 5-Jahres-Überlebensraten von 60–80% nach Lebertransplantation geführt. Die Anzahl der jährlichen Lebertransplantationen in Deutschland stieg in den letzten 10 Jahren von 595 auf 844 im Jahre 2005 (Deutsche Stiftung Organtransplantation [DSO], <http://www.dso.de>). Sehr viel schneller jedoch wuchs die Zahl der Neuanmeldungen von 718 im Jahre 1995 auf aktuell fast das Doppelte, so dass die Diskrepanz zwischen der Anzahl der Wartelistenpatienten und den verfügbaren Organen deutlich größer geworden ist (Deutsche Stiftung Organtransplantation [DSO], <http://www.dso.de>). Seit Durchführung der ersten erfolgreichen Lebertransplantation im Jahre 1967 in Pittsburgh, PA, USA, konnten entscheidende Verbesserungen hinsichtlich der peri- und postoperativen Ergebnisse nach Lebertransplantation erzielt werden (European Liver Transplant Registry [ELTR], <http://www.eltr.org>; Organ Procurement and Transplantation Network [OPTN], <http://www.optn.org/latestData/viewDataReports.asp>). Während in den Anfängen der Lebertransplantation die Optimierung operativ-technischer Verfahren, des perioperativen intensivmedizinischen Managements und der Organkonservierung im Vordergrund stand, nehmen heutzutage die Behandlung von Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie, wie die Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Komplikationen und die Tumorentstehung sowie die Entwicklung neuer immunsuppressiver Konzepte eine wichtige Rolle ein [1, 2]. Eine besondere Herausforderung stellt das Management verschiedener Rezidiverkrankungen nach Lebertransplantation dar. Dieser Artikel geht auf spezifische Aspekte zur

¹ Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen,

² Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen.

ÜBERSICHT

Prophylaxe, Diagnose und Behandlung von Rezidiven häufiger Grunderkrankungen nach Lebertransplantation ein.

Rezidive verschiedener Grunderkrankungen nach Lebertransplantation

Hepatitis C und Lebertransplantation

□ **Klinische Manifestation der Hepatitis-C-Reinfektion im Transplantat**
Viral bedingte Lebererkrankungen stellen neben der äthyltoxischen Leberzirrhose die häufigste Indikation zur Lebertransplantation dar (Abbildung 1). In vielen Transplantationszentren in den USA werden mittlerweile mehr als 50% der Transplantatempfänger aufgrund einer Hepatitis-C-Virus-(HCV-)bedingten Lebererkrankung transplantiert (Organ Procurement and Transplantation Network [OPTN], http://www.optn.org/latest_Data/view_DataReports.asp). Bei allen Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation eine virale Replikation aufweisen, kommt es zu einer Reinfektion des Transplantats. Dabei stellt die rekurrende HCV-Infektion im Transplantat die häufigste Ursache für das Organversagen bei diesem Patientenkollektiv dar. Serologische Untersuchungen der Viruskinetik zeigten, dass die Viruslast in der Regel in den ersten 1–3 Monaten deutlich ansteigt und 1 Jahr nach Transplantation etwa 1–2 Logstufen höher ist als präoperativ [3].

Der Verlauf der Hepatitis-C-Reinfektion im Transplantat ist sehr variabel. Während bei ca. 30% der Patienten nur eine milde Erkrankung trotz z.T. hoher Viruslast besteht, entwickeln 5–30% der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Transplantation eine Leberzirrhose [4, 5]. Nach Diagnose einer Leberzirrhose im Transplantat liegt das Risiko einer Dekompensation bei etwa 17% nach 6 Monaten bzw. bei etwa 42% nach 12 Monaten [6]. Ein schwerer Verlauf mit fibrosierender cholestatischer Hepatitis ist bei ca. 2–6% der HCV-infizierten Organempfänger zu beobachten. Während aus den Untersuchungen einiger Transplantationszentren ein vergleichbares Patienten- und Transplantatüberleben bei Empfängern mit Hepatitis C und anderen Indikationen resultierte [7, 8], gibt es

ABSTRACT

Recurrent Disease after Liver Transplantation. A Therapeutic Dilemma or Treatable?

□ **Background:** Side effects of immunosuppressive drugs, the development of de novo malignancies and disease relapse determine the prognosis of liver transplant patients in the long-term course.

□ **Recurrent Disease after Liver Transplantation:** Treatment of carefully selected and monitored hepatitis C liver transplant patients with interferon- α and ribavirin is safe but less efficacious as compared to the non-transplant setting. Postoperative hepatitis B hyperimmune globulin and nucleoside analog combination therapy has resulted in a decrease of reinfection rates to < 10%. New molecular techniques as well as genotyping of hepatocellular carcinoma gain increasing importance for estimation of recurrence-free survival. Diagnosis of disease relapse in cholestatic and autoimmune liver disease is more challenging than in the non-transplant setting and therapeutic options are limited. Psychiatric evaluation and careful validation of compliance are important issues for estimation of the risk of disease recurrence in patients with alcohol-related liver disease. During long-term course, up to one half of patients die of transplant-related causes; 30–70% of these cases are attributed to relapse of primary disease.

□ **Conclusion:** Further improvement of strategies for prevention and treatment of recurrent disease after liver transplantation is warranted in order to increase long-term survival.

Key Words: Liver transplantation · Recurrent disease · Prevention · Treatment

Med Klin 2006;101:939–50.
DOI 10.1007/s00063-006-1118-5

verschiedene Zentren, die von einer schlechteren Prognose dieses Patientenkollektivs vor allem im Langzeitverlauf berichten [9, 10].

□ **Faktoren, die den Verlauf der Hepatitis-C-Reinfektion beeinflussen**
Bisher wurden zahlreiche Faktoren, die möglicherweise die HCV-Reinfektion im Transplantat aggravieren, diskutiert (Tabelle 1). Bezüglich des Spenders wurden vor allem ein fortgeschritteneres Alter (> 60 Jahre) und eine Steatosis hepatis mit einem schlechteren Verlauf des Empfängers nach Lebertransplantation assoziiert [10, 11]. Patienten mit einem Virustiter von > 1×10^6 Kopien/ml wiesen außerdem ein 30% geringeres kumulatives 5-Jahres-Überleben als Patienten mit einer geringeren Viruslast auf [11].

Bezüglich der immunsuppressiven Therapie haben sich Tacrolimus (TAC) und Cyclosporin A (CSA) nicht als signifikant unterschiedlich im Hinblick

auf den Verlauf der Hepatitis-C-Reinfektion erwiesen [12–14]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine nur langsame statt abrupte Reduktion der Kortikosteroide mit einem günstigeren Verlauf der Hepatitis C einhergeht [15–17]. Dagegen werden hohe Bolusinjektionen mit Methylprednisolon (meist jeweils 500–1 000 mg an 3 aufeinanderfolgenden Tagen) zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen mit einem ungünstigen Effekt auf das Transplantatüberleben assoziiert (Tabelle 2). Die Studie einer spanischen Arbeitsgruppe ergab, dass die Induktionstherapie mit Mycophenolatmofetil (MMF) mit einer schwereren Rezidivrate der Hepatitis C assoziiert ist [18]. Andere Untersucher konnten dagegen keinen Einfluss von MMF auf das Patientenüberleben und das Auftreten von Abstoßungsereignissen bei HCV-infizierten Transplantatempfängern erkennen [19]. Eine kürzlich erschienene Studie zeigte ein signifikant besseres

Patienten- und Transplantatüberleben bei HCV-infizierten Patienten mit einer aus MMF, TAC und Steroiden bestehenden Dreifachkombination im Vergleich zu einer Dualtherapie ohne MMF [20]. Die günstigen Einflüsse des

MMF auf den histologischen und den Transaminasenverlauf sind am ehesten auf dessen antifibrotischen Effekt und dessen antiproliferative Wirkung auf myofibroblastenartige Zellen zurückzuführen [21].

□ „Prophylaktische“, präemptive und Rezidivbehandlung der Hepatitis C

Es gibt nur vereinzelte Studien, in denen eine antivirale Therapie von Hepatitis-C-Patienten auf der Warteliste mit dem Ziel einer Rezidivprophylaxe durchgeführt wurde [22–25]. Obwohl bei einem Teil der Patienten eine virologische Response zu verzeichnen war, ergaben sich doch bei den meisten erhebliche Nebenwirkungen, die Notwendigkeit einer Dosisreduktion oder ein Relaps nach Transplantation. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte sowie des Risikos eines Organversagens bei nicht kalkulierbarem Transplantationszeitpunkt – zumindest im Rahmen der postmortalen Leberspende – hat sich dieser Therapieansatz nicht durchgesetzt.

Die antivirale Therapie der HCV-Reinfektion im Transplantat bedeutet mehr Nebenwirkungen und weniger Effizienz als bei nicht transplantierten Patienten und sollte nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden.

Die präemptive antivirale Therapie in den ersten Wochen nach Lebertransplantation soll einer raschen Zunahme der Virusreplikation und der Entwicklung manifester histologischer Veränderungen frühzeitig entgegenwirken [25–27]. Gegen eine präemptive Interferon-(IFN-)Therapie werden ein erhöhtes Abstoßungsrisiko, eine schlechtere Tolerabilität, die perioperativ oft erhebliche Gewichtsabnahme und Zytopenie, ein erhöhtes Infektionsrisiko sowie ein schlechteres Ansprechen

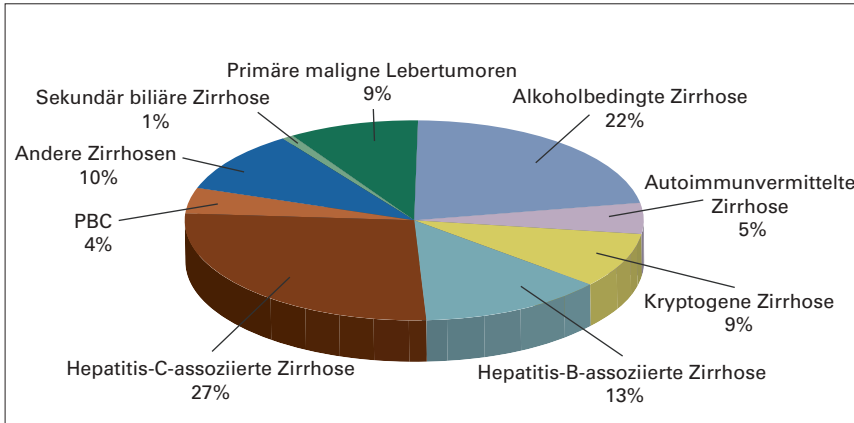


Abbildung 1. Prozentualer Anteil der Indikationen zur Lebertransplantation zwischen April 1998 und September 2006 am Universitätsklinikum Essen.

Tabelle 1. Faktoren, welche die histologische Progression des Hepatitis-C-Rezidivs im Transplantat nach Lebertransplantation beeinflussen können.

Spenderassoziierte Faktoren	Empfängerassoziierte Faktoren
Spenderalter	Empfängeralter
Steatosis hepatis	Nichtkaukasier
Kalt-/Warmischämiezeit	Genotyp 1b
	Hohe Viruslast vor Transplantation
	Boluskortikosteroide nach Transplantation
	Zügiges Ausschleichen der Kortikosteroide nach Transplantation

Tabelle 2. Einfluss der Immunsuppression auf die Virämie und Schwere des Hepatitis-C-Rezidivs.

Immunsuppressiva	Viruslast	Schwere des Hepatitis-C-Rezidivs
Calcineurininhibitoren	Kein Unterschied zwischen Cyclosporin A und Tacrolimus	Kein Unterschied zwischen Cyclosporin A und Tacrolimus
Kortikosteroide als Bolus	↑	↑
Azathioprin	↓ (im Replikonsystem)	Kontroverse Daten
Mycophenolatmofetil	Kontroverse Daten	Kontroverse Daten
T-Lymphozyten-depletierende Substanzen	Unbekannt	Kontroverse Diskussion
Sirolimus	Unbekannt	Unbekannt

ÜBERSICHT

durch die anfänglich hochdosierte immunsuppressive Therapie angeführt. Die Durchsicht der Literatur zeigt, dass die Ergebnisse einer frühzeitigen IFN-Therapie eher bescheiden sind. In der bisher größten kontrollierten Studie erhielten Patienten dreimal wöchentlich 3 Mio. IE Standard-IFN über 52 Wochen [28]. Nach 12-monatiger Behandlung hatten 26% der therapierten Patienten histologische Zeichen einer HCV-Reinfektion im Vergleich zu 54% aus der unbehandelten Gruppe. In einer kürzlich erschienenen Studie [29] erwies sich die präemptive Behandlung innerhalb von 3 Wochen nach Transplantation bezüglich der dauerhaften virologischen Response als nicht vorteilhafter im Vergleich zu einer 6–60 Monate postoperativ initiierten Behandlung. Insgesamt sollte eine antivirale Therapie in der Rekonvaleszenzphase nach Lebertransplantation nur im Einzelfall erwogen werden, zumal durch die bisherigen Studienergebnisse kein sicherer Vorteil gegenüber einer späteren Behandlung (> 4 Wochen postoperativ) belegt werden konnte.

Die aktuell häufigste Behandlungsstrategie der Rezidivhepatitis C ist die Therapie mit pegyliertem IFN- α und Ribavirin, welche in einer dauerhaften virologischen Response von etwa 20–25% resultiert [25]. Etwa 30–60% der Patienten benötigen im Verlauf der Erkrankung eine Dosisreduktion des Ribavirins, und bei etwa 20–30% der Patienten wird die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen frühzeitig abgesetzt [3, 25, 30]. Bisher gibt es keine einheitlichen Empfehlungen bezüglich des optimalen Therapiebeginns, der Dauer der Behandlung und der Dosierung. Während in den meisten Studien eine 12-monatige Therapie durchgeführt wurde, schlagen einige Autoren bei Patienten mit fibrosierender cholestatischer Hepatitis eine langfristige antivirale Behandlung vor [3, 31]. Bei Auftreten einer Anämie mit Hämoglobinwerten, welche um mehr als 3 g/dl vom Ausgangswert abfallen, oder bei Symptomatik kann eine Behandlung mit Erythropoetin erfolgen. Unserer Erfahrung nach reicht oft eine Behandlung mit 4 000–10 000 IE/Woche aus. Um eine Dosisreduktion des IFN zu vermeiden, hat sich bei Neutropenie eine Behandlung mit Granulozyten-Makro-

phagen-koloniestimulierendem Faktor als effizient erwiesen.

Hepatitis B und Lebertransplantation

□ **Präventive Strategien bei Hepatitis-B-Patienten auf der Warteliste**
Vor ca. 20 Jahren wurde die Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion aufgrund der Krankheitsrekurrenz in vielen Transplantationszentren als Kontraindikation für eine Lebertransplantation angesehen. Die 3-Jahres-Überlebensrate für replikative Patienten ohne adäquate antivirale Behandlung nach Lebertransplantation betrug nur 60% im Vergleich zu Überlebensraten von > 80% für Patienten mit nicht virusassoziierten Lebererkrankungen [32].

Für replikative Patienten auf der Warteliste stehen als antivirale Behandlung Nukleos(t)idanaloga wie Lamivudin oder Adefovir als sog. Erstlinientherapie zur Verfügung (Abbildung 2). Diese können auch bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung verabreicht werden. Adefovir besitzt eine geringere Resistenzentwicklung als Lamivudin, welches eher bei Patienten mit geringer Viruslast eingesetzt werden sollte. Unter 4-jähriger Therapie mit Adefovir traten bei etwa 18% bzw. mit Lamivudin bei 66% der Patienten Resistenzen auf [33]. Vorteile von Lamivudin gegenüber Adefovir als Erstlinientherapie liegen in der rascheren Virussuppression, in geringeren Kosten und dem fehlenden nephrotoxischen Potential. Bei Auftreten einer Lamivudinresistenz kann Adefovir als Add-on-Therapie verabreicht werden. Bei hoher Viruslast kann eine Therapie mit Entecavir, welches seit 2006 in Deutschland zugelassen ist und offensichtlich eine hohe antivirale Potenz und geringe Resistenzentwicklung aufweist, initiiert werden. Das Auftreten von Lamivudin- oder Adefovirmutanten wird unter kombinierter Therapie seltener als unter einer Monotherapie beobachtet [33]. Gemäß den evidenzbasierten Leitlinien der Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen in Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetz Hepatitis sowie den Empfehlungen in der internationalen Literatur ergibt sich eine Indikation zur antiviralen präoperativen Therapie nur bei positivem Replikationsstatus

[34–37]. Während der Zeit auf der Warteliste ist ein regelmäßiges Monitoring der HBV-DNA notwendig; des Weiteren sind HBV-Sequenzanalysen, vor allem der Polymeraseregion und des A-Epitops des HBV-Surface-Antigens (HBsAg), empfehlenswert [38, 39].

□ Postoperative Rezidivprophylaxe und Behandlung der Hepatitis-B-Reinfektion

Bei Patienten mit replizierender HBV-Infektion sollte vor Durchführung der Lebertransplantation ein negativer HBV-DNA-Befund angestrebt werden. Üblicherweise wird bei Hepatitis-B-Patienten, welche vor Lebertransplantation mit einem Nukleos(t)idanalogen behandelt werden, die entsprechende Therapie postoperativ fortgesetzt, und Hepatitis-B-Hyperimmunglobulin (HBIG) wird als zusätzliche Rezidivprophylaxe hinzugefügt (Abbildung 2).

Durch diese postoperative Kombinationstherapie konnte die Reinfektionsrate auf < 10% gesenkt werden [40]. In einigen Zentren werden in der postoperativen Langzeitbehandlung fixe Dosierungsschemata z.B. mit Verabreichung von 10 000 IE HBIG monatlich verwendet [41, 42]. Ein weiterer Ansatz besteht in der individualisierten HBIG-Therapie mit regelmäßigem Monitoring und Aufrechterhaltung eines Antikörpertiters gegen das HBsAg (Anti-HBs-Titer) > 500 IE/l in der 1. postoperativen Woche und nachfolgend > 100–150 IE/l [43]. Die Immunsuppression und die Behandlung mit HBIG können in der Selektion sog. Immune-Escape-Hepatitis-B-Varianten mit Mutationen in der Prä-Surface/Surface-(PräS/S-)Region und der A-Determinante des HBV-Genoms resultieren. Solche Patienten mit Entwicklung einer HBIG-Resistenz werden mit Nukleos(t)idanaloga behandelt.

Frühe Ergebnisse einer Lamivudinmonotherapie bei lebertransplantierten Patienten ergaben eine Rezidivrate von etwa 10% im 1. postoperativen Jahr. Langzeituntersuchungen zeigten allerdings, dass bis zu 50% der Patienten innerhalb von 3 Jahren eine Transplantatreinfektion durch das Auftreten von YMDD-Mutationen (Thyrosin, Methionin, Aspartat) der HBV-Polymerase erlitten [44]. In einigen Transplan-

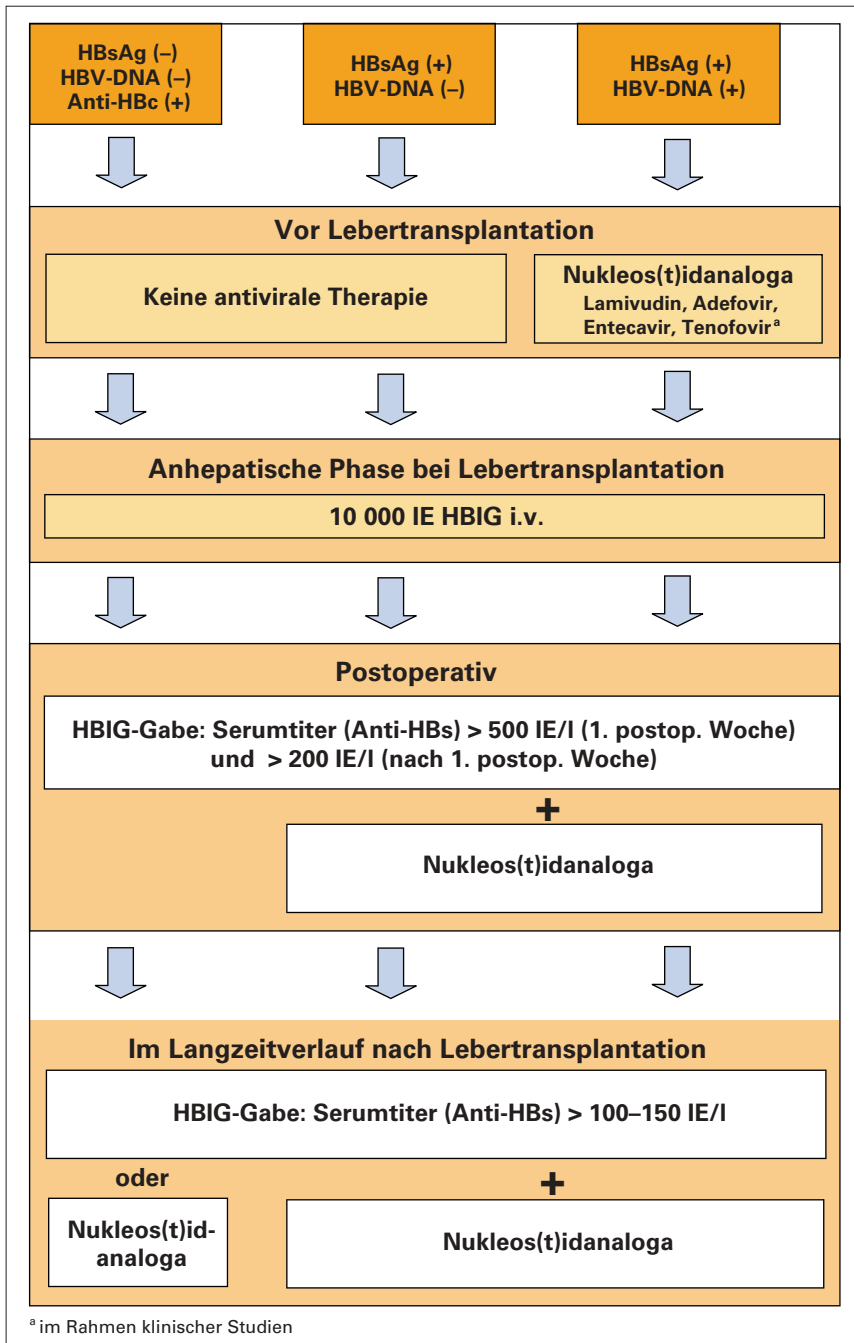


Abbildung 2. Therapeutisches Management der Hepatitis-B-Patienten vor und nach Lebertransplantation am Transplantationszentrum Essen.

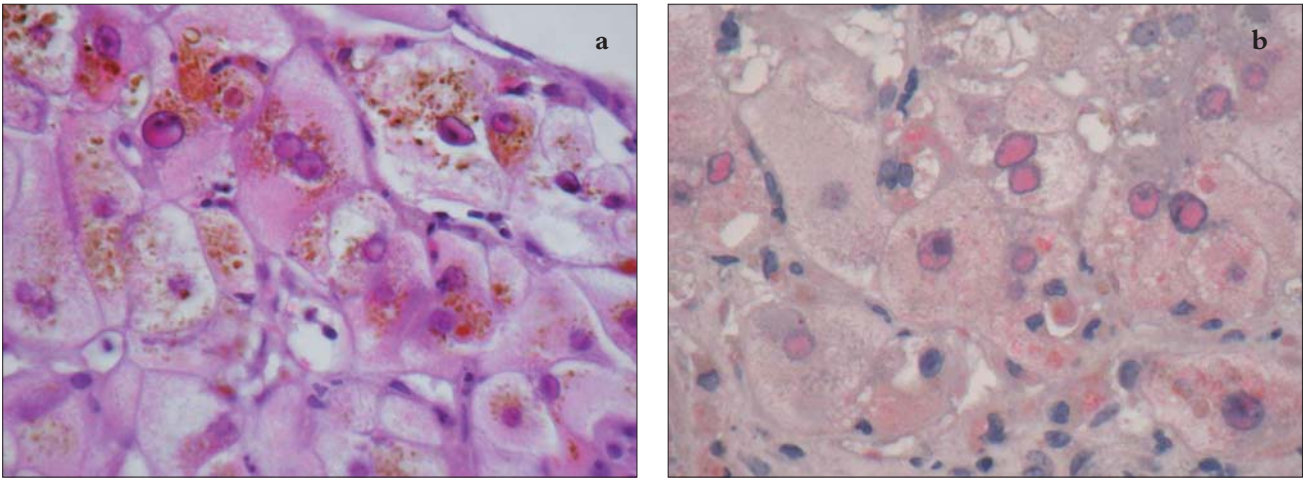
Bei Hepatitis-B-Patienten mit negativem HBV-DNA-Befund erfolgt in unserem Zentrum präoperativ keine antivirale Behandlung. Replikative Patienten erhalten vor der Lebertransplantation eine Nukleos(t)idtherapie. In der anhepatischen Phase werden 10 000 IE HBIG i.v. appliziert. Innerhalb der 1. postoperativen Woche werden Serumtiter > 500 IE/l aufrechterhalten, anschließend wird ein Titer > 200 IE/l bzw. im Langzeitverlauf von > 100–150 IE/l angestrebt. Die HBIG-Gabe wird bei Patienten mit präoperativ positivem HBsAg und/oder positivem HBV-DNA-Nachweis mit einem Nukleos(t)idanalogen nach Lebertransplantation kombiniert. Bei Patienten mit negativem HBsAg und fehlendem Anti-HBs, aber positivem Anti-HBc-Antikörper-Nachweis und negativem HBV-DNA-Titer führen wir postoperativ eine Monotherapie mit HBIG oder einem Nukleos(t)idanalogen durch.

tationszentren wird HBIG nach einer initialen kombinierten Behandlung mit HBIG und Nukleos(t)idanaloga abgesetzt. In einer spanischen Studie wurden 29 Patienten (HBV-DNA-negativ zum Zeitpunkt der Lebertransplantation) nach einer 1-monatigen kombinierten antiviralen (HBIG/Lamivudin) Therapie entweder mit einer Lamivudinmonotherapie oder unverändert kombiniert behandelt [45]. Im Rahmen der Verlaufsuntersuchung nach 18 Monaten konnte bei drei Patienten unter kombinierter sowie bei einem monotherapeutisch behandelten Patienten ein positiver HBV-DNA-Befund mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nachgewiesen werden. In einer US-amerikanischen Untersuchung wurde bei Patienten nach 6-monatiger kombinierter Lamivudin/HBIG-Therapie die Immunglobulingabe abgesetzt [46]. In dieser Studiengruppe wiesen nur diejenigen Patienten eine HBV-Rekurrenz auf, bei denen präoperativ HBV-DNA nachgewiesen werden konnte [46]. Vor diesem Hintergrund schlugen Terrault et al. vor, dass Patienten ohne prä- und postoperativen HBV-DNA-Nachweis und unter 6-monatiger kombinierter Therapie mit HBIG plus Nukleos(t)idanalogen potentielle Kandidaten für das Absetzen von HBIG im Langzeitverlauf darstellen könnten [35]. Dennoch ist aktuell noch unklar, mit welchem Risiko und zu welchem genauen Zeitpunkt die passive Immunprophylaxe bei diesen Patienten abgesetzt werden kann. Auch reicht derzeit die Datenlage nicht aus, um beurteilen zu können, ob eine kombinierte Behandlung mit Nukleos(t)idanaloga gegenüber der Therapie mit HBIG plus Nukleos(t)idanalogen gleichwertig ist.

Bei Patienten mit negativem HBsAg und fehlendem Anti-HBs, aber positivem Anti-HBc-Antikörper-Nachweis und negativem HBV-DNA-Titer führen wir postoperativ in unserem Transplantationszentrum eine Monotherapie mit HBIG oder einem Nukleos(t)idanalogen durch (Abbildung 2).

Eine fibrosierende cholestatische Hepatitis ist eine schwere Verlaufsform der HBV-Reinfektion im Transplantat, welche bei nicht effizienter antiviraler Therapie mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert ist. Der histologische

ÜBERSICHT



Abbildungen 3a und 3b. a) Bild einer fibrosierenden cholestatischen Hepatitis bei einem Patienten mit Hepatitis-B-Reinfektion im Transplantat. Histologisch imponieren eine schwere Cholestase und die typische Ballonierung von Hepatozyten mit dem Nachweis intranukleärer eosinophiler Einschlüsse (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Originalvergrößerung $\times 500$).

b) Die immunhistochemische Untersuchung des Biopsats ergab eine deutliche Expression von Hepatitis-B-Core-Antigen in den Nuklei der Hepatozyten (Originalvergrößerung $\times 500$).

Befund ist charakterisiert durch eine hepatozelluläre Ballonierung, eine kanalikuläre und zelluläre Cholestase, eine periportale Fibrosierung und oft nur geringe entzündliche Veränderungen (Abbildung 3a). Immunhistochemisch kann der Nachweis von Hepatitis-B-Core-Antigen (Abbildung 3b) und HBsAg geführt werden. Aufgrund der Verfügbarkeit verschiedener Nukleos(t)idanaloga ist diese Verlaufsform heute nur selten zu beobachten.

Ausreichende Ergebnisse hinsichtlich der Effizienz neuerer Nukleos(t)idanaloga wie Entecavir, Tenofovir und Truvada (Emtricitabine und Tenofovir) zur Prävention und Behandlung der HBV-Reinfektion im Transplantat liegen bisher nicht vor. Zwei aktuell erschienene Phase-III-Doppelblindstudien im Nichttransplantationsbereich ergaben, dass bei HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten eine signifikant bessere virologische, histologische und biochemische Response unter einer Entecavir- (0,5 mg/Tag) im Vergleich zu einer Lamivudinbehandlung (100 mg/Tag) zu beobachten war [47, 48]. Kürzliche Untersuchungen von lebertransplantierten Patienten mit Lamivudinresistenz zeigten unter Hinzugabe von Tenofovir eine Suppression der Viruslast bei allen bzw. nicht mehr detektbare HBV-DNA-Titer bei sieben der acht untersuchten Patienten [49].

Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom

□ Adjuvante Therapiemaßnahmen: sinnvoll als Rezidivprophylaxe?

Aufgrund der Gefahr der Tumorprogression während der Wartezeit auf ein Organ wurden in den USA spezielle Kriterien für die Allokation von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) evaluiert. Dabei wurden im Jahre 2001 zusätzliche Punkte im „Model of Endstage Liver Disease“ (MELD) für HCC-Patienten gemäß modifizierter TNM-Klassifikation im Tumorstadium T1 (Läsion $\leq 1,9$ cm) und T2 (gemäß den Milano-Kriterien) mit weiterer Aufstockung der Punktzahl in 3-monatigen Abständen vergeben. Diese Allokationskriterien führten dazu, dass im gleichen Jahr der prozentuale Anteil der Patienten, die aufgrund eines HCC transplantiert wurden, um 13,5% anstieg [50]. Vor diesem Hintergrund erfolgten eine Rücknahme der zusätzlichen Bonuspunkte für T1-Patienten und eine Reduzierung des MELD-Scores von 29 auf 24 für T2-klassifizierte HCC, insgesamt wurden für die Berechnung des MELD-Scores zur Allokation der HCC-Patienten bis heute mehrfache Modifikationen vorgenommen. Viele Transplantationszentren bieten für HCC-Patienten auf der Warteliste zum „Down-Staging“ überbrückende Maßnahmen wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE),

die perkutane Ethanolinjektion oder thermische Maßnahmen wie die radiofrequenzinduzierte Thermoablation (RITA) oder Kryotherapie an. Obwohl sich diese Therapieverfahren als effektiv in der Tumordestruktion/-reduktion erwiesen, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht klar, ob diese adjuvant behandelten Patienten tatsächlich eine geringere Rezidivhäufigkeit nach Lebertransplantation aufweisen.

□ Prognose von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom nach Lebertransplantation

Die Lebertransplantation zur Behandlung von Patienten mit HCC stellt – unter Voraussetzung der Erfüllung der Milano-Kriterien – die effektivste Therapiemaßnahme dar. Gemäß diesen Kriterien sollte ein singulärer HCC-Herd nicht größer als 5 cm im Durchmesser sein, oder es sollten maximal drei Herde nicht größer als 3 cm im Durchmesser vorliegen. Patienten, welche ohne erweiterte Milano-Kriterien transplantiert werden, weisen 1-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten von 80% bzw. 60–70% sowie eine Rezidivrate von 10–15% auf [51, 52]. Verschiedene tumorspezifische Merkmale wie Gefäßeinbrüche, Lymphknotenbefall, niedrigdifferenzierte Tumoren und Tumoren > 5 cm Durchmesser sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Bei solitären, gut differenzierten Tumoren mit einem Durchmesser von

< 2 cm ist die Rezidivrate sehr gering. Retrospektive Analysen haben gezeigt, dass das Tumorstaging von Patienten mit HCC in 15–22% der Fälle zu einer Unterschätzung bzw. bei 10% der Patienten zu einer Überschätzung des Tumorstadiums führt [53–55]. Untersuchungen aus dem Transplantationszentrum in Pittsburgh ergaben, dass bei fast 50% der transplantierten Patienten, welche außerhalb der Milano-Kriterien operiert wurden, ein tumorfreies Überleben in einem Nachsorgezeitraum von 3,3 Jahren erzielt werden konnte [56]. Vor diesem Hintergrund wird eine Erweiterung der Kriterien für HCC-Patienten, die eine Lebendspende-Lebertransplantation (LDLT) erhalten, erwogen. Andererseits wird argumentiert, dass dieses „Fast-Tracking“-Konzept die Identifikation von Tumoren verhindert, die einen ungünstigen, aggressiveren Verlauf nehmen [57]. Auch wird diskutiert, ob diese Patienten bei Auftreten einer primären Nicht-Funktion („primary non-function“) nachfolgend einer postmortalen Leberspende zugeführt werden sollten.

In asiatischen Ländern ist das HCC die häufigste Indikation für eine LDLT. Eine japanische Gruppe fand bei erwachsenen LDLT-Empfängern mit HCC, welche die Milano-Kriterien erfüllten, im Rahmen einer 3-jährigen Nachbeobachtung ein Patientenüberleben von 78,7% und ein rezidivfreies Überleben von 79,1% [58]. Bei Tumorpatienten mit erweiterten Kriterien ergaben sich ein 3-Jahres-Überleben von 60,4% und ein krankheitsfreies Überleben von 52,6% [58]. Natürlich müssen ethische Aspekte und das potentielle Risiko der Leber-Lebendspende gegen den Nutzen für den Empfänger mit erweiterten Standardkriterien sorgfältig abgewogen werden. Weitere prospektive Studien, die die LDLT mit adjuvanten Verfahren kombinieren, sind notwendig, um zu entscheiden, ob eine Erweiterung der Standardkriterien bei diesem Patientenkollektiv sinnvoll erscheint.

Neue molekularbiologische Techniken wie auch die genetische Typisierung des HCC sind zur Einschätzung des rezidivfreien Überlebens von entscheidender Bedeutung. Die meisten Tumorrezidive treten innerhalb von 2 Jahren nach Lebertransplantation auf. Diese manifestieren sich bei Dia-

gnosestellung eines Rezidivs bei 53% der Patienten ausschließlich extrahepatisch, bei 31% extra- und intrahepatisch und nur bei 16% ausschließlich intrahepatisch [59]. Bezüglich der Tumornachsorge nach Lebertransplantation gibt es keine einheitlichen Richtlinien. In unserem Transplantationszentrum erhalten die Patienten nach 3, 6 und 12 Monaten im 1. postoperativen Jahr eine bildgebende Diagnostik und anschließend jährliche Kontrollen über insgesamt 5 Jahre. Kürzliche Untersuchungen von transplantierten Patienten mit rekurrendem HCC konnten zeigen, dass das Fehlen von Knochenmetastasen, das spätere (> 12 Monate) Auftreten eines Tumorrezidivs und eine chirurgische Rezidivtherapie als unabhängige Faktoren mit einem längeren Überleben assoziiert sind [60]. In hochselektionierten Fällen mit chirurgisch resektablen Tumorrezidiven ließ sich in einer Arbeit ein 5-Jahres-Überleben von 47% nachweisen [60].

□ Rezidivbehandlung des hepatozellulären Karzinoms

Obwohl in der Literatur in Einzelfällen beschrieben [61], stellt ein HCC-Rezidiv – auch im Langzeitverlauf nach Transplantation – im Allgemeinen eine definitive Kontraindikation zur Re-transplantation dar. Lokale Verfahren wie z.B. die perkutane Ethanolinjektion, RITA oder TACE können zur Behandlung des intrahepatischen HCC-Rezidivs eingesetzt werden. Allerdings konnte durch diese Maßnahmen ein sicherer Überlebensvorteil bei den HCC-Patienten bisher nicht nachgewiesen werden. Auch ließ sich durch eine Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HCC bisher kein signifikant längeres Überleben zeigen. Beim Nachweis von osären Metastasen können im Rahmen der Palliation eine lokale Radiatio zur Schmerzbehandlung bzw. Bisphosphonate zur Prophylaxe von Frakturen eingesetzt werden [62, 63].

Eine frühe Reduktion der Immunsuppression mit Absetzen der Kortikosteroide hat möglicherweise einen prognostisch positiven Effekt auf das Patientenüberleben. Im Tierversuch konnte der „mammalian Target of Rapamycin“- (mTOR-) Inhibitor Sirolimus eine Verzögerung des Tumor-

wachstums durch Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) bewirken [64]. Aktuell wird in klinischen Studien untersucht, ob unter einer Sirolimusbehandlung (vs. Standard-CNI-Therapie) das Auftreten bzw. die Zeit bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs beeinflusst wird.

Lebertransplantation bei cholestatischen Lebererkrankungen und Autoimmunhepatitis

Die primär biliäre Zirrhose (PBC) stellt eine Indikation mit günstiger Prognose mit einem 5-Jahres-Patientenüberleben von etwa 85% dar [65]. Ein PBC-Rezidiv tritt in bis zu einem Drittel der Transplantatempfänger in einem postoperativen Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren auf [66–72] (Tabelle 3). Die Diagnosestellung einer PBC im Transplantat ist schwieriger als bei nicht transplantierten Patienten. Die PBC-spezifischen, gegen den Keosäuredehydrogenasekomplex gerichteten antimitchondrialen Antikörper bleiben auch nach Transplantation oft weiterhin nachweisbar, auch können erhöhte cholestatische Enzyme durch pathologische Veränderungen im Bereich der Gallenwege bedingt sein, welche nicht PBC-assoziert sind. Zur Diagnosestellung sollte eine histologische Untersuchung erfolgen, welche je nach Stadium der Erkrankung den Nachweis von lymphoplasmazellulären Infiltraten, epitheloidzelligen Granulomen, hepatozellulären Kupferablagerungen und einer duktilären Proliferation bzw. Duktopenie ergeben kann. Als Risikofaktoren für ein PBC-Rezidiv wurden das Spender- und Empfängeralter, die Warm- und Kaltischämiezeit sowie die Art der immunsuppressiven Therapie diskutiert [65, 73]. In diesem Zusammenhang fanden einige Untersucher, dass eine auf CSA basierende Immunsuppression mit einer geringeren Häufigkeit einer Rekurrenz im Vergleich zu einer auf TAC basierenden Immunsuppression assoziiert ist [72, 74]. Therapeutische Alternativen zur Ursodeoxycholsäure (UDCA), welche bei Organempfängern mit PBC und PSC (primär sklerosierende Cholangitis) nach Lebertransplantation per se weitergegeben werden sollte, stehen nicht zur Verfügung. Gegebenenfalls kann bei einem PBC-Rezidiv eine

ÜBERSICHT

Tabelle 3. Häufigkeit des Rezidivs einer Autoimmunerkrankung und cholestatischer Lebererkrankungen nach Lebertransplantation. AIH: Autoimmunhepatitis; PBC: primär biliäre Zirrhose; PSC: primär sklerosierende Cholangitis.

Erkrankung	Referenz	Patienten (n)	Nachbeobachtungszeitraum (Monate)	Rezidivinzidenz (%) (Diagnose mittels Histologie und/oder Cholangiographie)
AIH	Duclos-Vallée et al. 2003 [89]	17	> 120	41
AIH	Prados et al. 1998 [91]	27	44	33
AIH	Ratziu et al. 1999 [92]	15	62	20
AIH	Reich et al. 2000 [93]	24	27	25
AIH	Vogel et al. 2004 [94]	28	100	32
PBC	Sylvestre et al. 2003 [68]	100	56	17
PBC	Dubel et al. 1995 [69]	16	> 48	0
PBC	Hubscher et al. 1993 [71]	83	18	16
PBC	Dmitrewski et al. 1996 [72]	27	> 12	30
PBC	Liermann-Garcia et al. 2001 [73]	400	56	17
PSC	Goss et al. 1997 [76]	127	> 120	9
PSC	Graziadei et al. 1999 [77]	150	55	20
PSC	Narumi et al. 1995 [78]	33	37	12
PSC	Sheng et al. 1996 [79]	32	8	25
PSC	Vera et al. 2002 [80]	152	36	37

Kombination von UDCA mit Steroiden erfolgen. Etwa 4% der Lebertransplantationen werden in Europa aufgrund einer PSC durchgeführt (European Liver Transplant Registry ELTR], <http://www.eltr.org>). Die berichtete Rezidivrate für die PSC variiert erheblich (9–37%) [75–80]. Mithin kann die oftmals schwierige Differenzierung zwischen der rekurrenden PSC und der sekundär sklerosierenden Cholangitis bei chronischer Cholestase und/oder rezidivierenden Cholangitiden sein [81]. Die histologischen Merkmale bei einem Rezidiv sind durch eine fibröse Cholangitis und/oder fibrooblitative Läsionen mit oder ohne Duktopenie und eine biliäre Fibrose charakterisiert. In einer kürzlich erschienenen Studie der Mayo-Klinik wurde die PSC-Rezidivrate durch das Vorhandensein typischer Gallengangsveränderungen in der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatographie (ERCP) unter Ausschluss von Gallengangsveränderungen anderer Ätiologie (Anastomosenstenosen, Gallenwegsstrikturen bei Ischämie-Reperfusionsschäden oder Abstoßungen) und durch das Vorhandensein entsprechender histologischer Kriterien definiert [82]. Als Risikofaktoren für ein Rezidiv wurden eine Infektion mit

dem Zytomegalievirus, ein Mismatch zwischen Spender und Empfänger sowie das männliche Geschlecht beschrieben [65, 80].

Bei den Transplantatempfängern mit einer PSC ist aufgrund der biliären Rekonstruktion – oft mit Anlage einer Choledochojejunostomie oder Choledochoduodenostomie – zur Diagnosestellung eines Rezidivs meist eine perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) notwendig, ggf. auch in Kombination mit einer Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatographie (MRCP). Da eine Cholangitis oft mit einem Anstieg der cholestaseanzeigenden Enzyme und klinischen Zeichen eines Ikterus und Juckreizes einhergeht, ist neben der antibiotischen Therapie der Einsatz einer UDCA-Therapie sinnvoll [83]. UDCA als hydrophile Gallensäure entfaltet umfassende Therapieeffekte, sie führt u.a. zu einer verstärkten hepatobiliären Sekretion und antagonisiert den apoptotischen Effekt hydrophober Gallensäuren durch ihren protektiven Effekt auf die Hepatozyten- und Cholangiozytenmembran [84].

Eigene Erfahrungen belegen, dass aufgrund der geringen Sensitivität die MRCP eine bildgebende endoskopische Diagnostik bisher nicht ersetzen

kann. Aufgrund der verwendeten biliären Rekonstruktionstechnik sind bei den Transplantatempfängern mit PSC auch ohne einen Rezidivnachweis gehäuft eine Erhöhung der cholestaseanzeigenden Enzyme und eine vermehrte Neigung zu Cholangitiden zu beobachten. Bei dominanten Stenosen der großen Gallenwege ist eine interventionell-endoskopische Therapie indiziert [85]. Dabei sind im Allgemeinen Strikturen, welche nicht im Anastomosenbereich lokalisiert sind, interventionell schwieriger zu behandeln. Retrospektive Untersuchungen an unserem Zentrum ergaben, dass eine Ballondilatation allein in 89% der Fälle bzw. die Kombination aus Dilatation und Einlage einer Endoprothese in 87% der Fälle effektiv war [86]. Allerdings kam es zu einem Rezidiv in 62% bzw. bei kombinierter Behandlung in 31% der Fälle. Aufgrund dieser Erfahrungen erhalten Patienten mit entsprechender Gallenwegsproblematik in unserem Transplantationszentrum eine gleichzeitige Dilatation und Stentinsertion mit 3-monatlichen endoskopischen Kontrollen. Kürzliche Untersuchungen haben gezeigt, dass bei 75% der Patienten nach 18-monatiger endoskopischer Therapie auf einen Stent verzichtet werden konnte [87]. Bei strik-

turinduzierten Cholangitiden sollte eine effiziente antibiotische Therapie z.B. mit einem Gyrasehemmer bzw. bei häufig rezidivierenden Cholangitiden eine rotierende antibiotische Therapie in Kombination mit UDCA erfolgen.

Mitte der 80er Jahre wurde erstmalig der Fall eines Patienten mit rekurrerender Autoimmunhepatitis publiziert [88]. Wie bei den cholestatischen Lebererkrankungen variieren auch bei der Autoimmunhepatitis die in der Literatur angegebenen Rezidivhäufigkeiten (20–41%) und die Nachbeobachtungszeiträume erheblich [65, 89–94] (Abbildung 3). Zu empfehlen ist eine nur langsame Reduktion der Immunsuppression nach Lebertransplantation. In einigen Zentren erfolgen bei Patienten, die aufgrund einer Autoimmunhepatitis transplantiert wurden, regelmäßige Leberbiopsien, da die histologischen Zeichen eines Rezidivs den biochemischen und klinischen Veränderungen in etwa einem Viertel der Patienten vorausgehen [89]. Zur Diagnostik einer rekurrerenden Autoimmunhepatitis sollten eine histologische Diagnostik sowie die Bestimmung entsprechender Autoantikörper und der Immunglobuline erfolgen. In den meisten veröffentlichten Studien konnte allerdings keine prognostische Rolle für die Antikörper bei dieser Patientengruppe festgestellt werden. Faktoren, die mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert werden, umfassen das Absetzen der Kortikosteroide, das Vorhandensein von HLA-DR3 oder HLA-DR4 beim Empfänger unabhängig vom Spender-HLA-Muster, ein auf TAC basierendes immunsuppressives Konzept und schwere nekroinflammatorische Veränderungen in der explantierten Nativleber [90]. Bei Transplantatempfängern mit Autoimmunhepatitis wurde ein größeres Risiko für eine akute oder eine chronische Abstoßungsreaktion beschrieben [95]. Durch überlappende histologische Merkmale und das Ansprechen auf Kortikosteroide ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen einem Rezidiv einer Autoimmunhepatitis und einer Abstoßungsreaktion gelegentlich schwierig. Zur Behandlung des Rezidivs einer Autoimmunhepatitis gibt es keine einheitlichen Empfehlungen. Die in der Regel nach

Transplantation verordnete kontinuierliche, niedrigdosierte Steroidtherapie kann erhöht und die bestehende Immunsuppression durch Azathioprin oder MMF ergänzt werden. Kürzlich wurde auch von einer erfolgreichen Behandlung der Posttransplantations-Autoimmunhepatitis mit Siroliimus berichtet [96]. Hierzu sind allerdings umfangreichere Studien notwendig, die die Effizienz dieses mTOR-Inhibitors für die genannte Indikation prüfen.

Rekurrerender Alkoholmissbrauch nach Lebertransplantation bei Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung

Die alkoholische Lebererkrankung ist die zweithäufigste Indikation zur Lebertransplantation in Europa und den USA. Die Langzeitergebnisse dieser Patientengruppe sind ausgezeichnet und vergleichbar mit anderen Indikationen [97]. Während z.T. eine geringere Inzidenz von akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen bei Transplantatempfängern mit alkoholischer Lebererkrankung beschrieben wurde, ist – im Vergleich zu Patienten mit anderen Indikationen – der perioperative Verlauf häufiger durch Infektionen vor allem bakterieller Art kompliziert [97, 98]. Durch die immunsuppressive Therapie und das karzinogene Potential einiger Viren werden tumoröse Erkrankungen bei Transplantationspatienten etwa vier- bis fünfmal häufiger als in der Allgemeinbevölkerung beobachtet. Kürzliche Studien haben belegt, dass das Risiko der Entwicklung eines Karzinoms im Aerodigestivtrakt bei Patienten, die aufgrund einer alkoholbedingten Lebererkrankung transplantiert wurden, deutlich erhöht ist [99, 100]. Postoperative Untersuchungen zur Lebensqualität und zum Wiedereintritt in das Berufsleben zeigten zwischen Transplantatempfängern mit alkoholischer und nichtalkoholischer Lebererkrankung keine signifikanten Unterschiede [101]. Die Angaben zur Häufigkeit eines Alkoholrückfalls variieren in den Studien zwischen 10% und 50%, im Mittel ergibt sich eine langfristige Relapsrate von etwa 30% [97]. Die meisten Rückfälle ereignen sich in den ersten 2 Jahren nach Transplantation. Insgesamt

birgt die Erfassung der Menge des postoperativen Alkoholkonsums mittels Interview oder Fragebogen das Risiko einer Unterschätzung des tatsächlichen Konsumverhaltens. Es wird allerdings angenommen, dass ein beträchtlicher Anteil dieser Patienten weniger Alkohol trinkt als vor der Transplantation [102]. Bei etwa 10–15% der Patienten kommt es zu schweren Rückfallepisoden, welche mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert sind [103].

In den meisten Studien wurden hinsichtlich Rückfallgefahr und Compliance keine geschlechtsspezifischen Unterschiede gefunden [104–106]. Allerdings wurden ein geringerer Bildungsstand und geringerer sozialer Status mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert [107]. Ein unterstützendes soziales Umfeld ist ebenfalls mit einem geringeren Rückfallrisiko und einer besseren Compliance verbunden. Gemäß den von der Bundesärztekammer verabschiedeten Kriterien muss vor Aufnahme auf die Warteliste eine mindestens 6-monatige Alkoholkarenz vorliegen. In der Abteilung für Psychosomatik und Psychotherapie unseres Universitätsklinikums nehmen potentielle Transplantatempfänger mit alkoholbedingter Lebererkrankung an einer auf einem kognitiv-verhaltenstherapeutischen Ansatz basierenden Gruppenpsychotherapie teil, welche die Alkoholabstinenz und das allgemeine Gesundheitsverhalten fördern soll. Diese besteht aus 18 Gruppensitzungen in 2-wöchigen Abständen; als objektive Kontrolle erfolgen Messungen des Alkohols in der Ausatemluft, zusätzlich werden in der Lebertransplantationsambulanz regelmäßige Kontrollen des Blutalkoholspiegels durchgeführt. Zur Beurteilung der Compliance und des Rezidivrisikos kann die psychiatrische Evaluation durch entsprechende Score-Systeme ergänzt werden [108–110]. Ob die Länge der Abstinenz vor Transplantation tatsächlich ein zuverlässiger Prädiktor für die Abstinenz nach Transplantation ist, wird weiterhin kontrovers diskutiert. Als mögliche Risikofaktoren für einen Relaps nach Lebertransplantation werden das Vorliegen einer Alkoholabhängigkeit, mehr als ein Alkoholzug vor Transplantation, ein Alkoholmissbrauch bei Verwandten ersten Grades und ein jüngeres Lebensalter angenommen [111]. Interessanter-

ÜBERSICHT

weise wurde beschrieben, dass die Compliance bezüglich der Medikation und Nachsorgetermine bei Patienten mit und ohne rezidivierenden Alkoholkonsum vergleichbar ist [111].

Rezidive bei seltenen Indikationen zur Lebertransplantation

Die Indikation zur Lebertransplantation beim cholangiozellulären Karzinom (CCC) wird aufgrund des limitierten Spenderpools und des deutlich schlechteren Verlaufs im Vergleich zu anderen Indikationen äußerst kontrovers diskutiert [112–116].

Die größten Serien an Patienten mit intrahepatischem CCC (IH-CCC) wurden aus einer Datenanalyse des Eurotransplant-Registers berichtet. Hier ergaben sich eine 1-Jahres-Überlebensrate von 58%, eine 3-Jahres-Überlebensrate von 38% und eine 8-Jahres-Überlebensrate von 23% [112]. In einer Studie von Shimoda et al. wurden 16 Patienten mit IH-CCC und neun Patienten mit extrahepatischem CCC (EH-CCC), davon fünf mit Klatskin-Tumor, untersucht [117]. Eine adjuvante postoperative Chemotherapie erfolgte bei 36% der Patienten. Dabei fand sich ein nicht signifikant unterschiedliches Patienten- und rezidivfreies 3-Jahres-Überleben bei der Gruppe mit IH-CCC (39% und 35%) im Vergleich zu derjenigen mit EH-CCC (31% und 57%). In einer Untersuchung von sieben Patienten mit CCC, welche einer LDLT zugeführt wurden, wiesen während eines medianen Nachuntersuchungszeitraums von 20 Monaten vier von fünf Patienten mit Klatskin-Tumor ein rezidivfreies Überleben auf, während bei beiden Patienten mit IH-CCC eine ossäre Metastasierung und eine Peritonealkarzinose nachweisbar waren [118]. In einer Studie mit elf Patienten mit Klatskin-Tumoren im frühen Tumorstadium, die gemäß dem Mayo-Klinik-Protokoll (kombinierte Chemo- und Strahlentherapie sowie Staging mittels Laparotomie vor Lebertransplantation) behandelt wurden, wies nur einer der acht Patienten während eines mittleren Nachbeobachtungszeitraums von > 12 Monaten ein Tumorrezidiv auf [119]. Möglicherweise kann ein solches Protokoll durch Berücksichtigung eines hochselektionierten Patientenguts die Prognose entscheidend verbessern.

Metastatische Läsionen – außer bei neuroendokrinen Tumoren – stellen eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation dar [120, 121]. Gastrointestinale Karzinoidtumoren sind die häufigsten neuroendokrinen Tumoren, welche Lebermetastasen aufweisen. Das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben nach Transplantation wird in der Literatur mit 24–52% angegeben [122, 123]. Die immunhistochemische Untersuchung von Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren ergab, dass das Überleben bei Patienten mit einer geringen Ki67- und einer regulären E-Cadherin-Expression signifikant besser war als bei solchen mit hoher Ki67- und fehlender E-Cadherin-Expression [124]. Weiterführende Studien werden klären, ob diese Biomarker zur Prognosestellung für den Langzeitverlauf bei dieser Patientengruppe sinnvoll sind. Eine rezente Arbeit konnte zeigen, dass Patienten mit neuroendokrinen Tumoren dann geeignete Transplantatempfänger sind, wenn sie < 50 Jahre sind, wenn der Primärtumor im Gastrointestinaltrakt gelegen ist, über das portale-venöse System drainiert wird und vollständig entfernt wurde und wenn die Tumorerkrankung für wenigstens 6 Monate vor Transplantation stabil ist [125].

Das Überleben der Patienten mit Hämochromatose ist schlechter als bei anderen Patientengruppen [126]. Ergebnisse von 5 180 Lebertransplantationsempfängern aus 37 Transplantationszentren zeigten, dass die 1-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Hämochromatose etwa 10% geringer waren als bei anderen Indikationen [126]. Ähnliche Resultate liefert die UNOS-Datenbank bei Patienten mit hereditärer Hämochromatose und sekundärer Eisenüberladung im Vergleich zu anderen Erkrankungen (Organ Procurement and Transplantation Network [OPTN], <http://www.optn.org/latestData/viewDataReports.asp>) [125]. Die Ursachen für die schlechtere Prognose liegen in kardialen Komplikationen, erhöhten postoperativen Infektionsraten, aber auch in einem Rezidiv eines HCC, welches bei bis zu einem Viertel der Patienten mit Hämochromatose zum Zeitpunkt der Transplantation nachweisbar ist. Während bei der Hämochromatose durch die Lebertransplantation der metabolische Defekt

in der Leber behoben wird, bleibt der metabolische Defekt im Dünndarm bestehen. Insgesamt sind sehr unterschiedliche und sehr begrenzte Daten hinsichtlich der rekurrenden Eisenüberladung in der Leber verfügbar. Zur Verhinderung einer möglichen Eisenüberladung im Transplantat sollte eine sorgfältige Überwachung dieser Patienten mit regelmäßiger Bestimmung der Transferrinsättigung und des Ferritins erfolgen.

SCHLUSSEFOLGERUNG

Erkrankungen, welche zu einem Rezidiv im Transplantat führen können, stellen den überwiegenden Anteil der Indikationen zur Lebertransplantation dar. Aufgrund der exzellenten Ergebnisse im Kurzzeitverlauf nach Lebertransplantation hat sich die Aufmerksamkeit zunehmend auf die Verbesserung der Langzeitprognose gerichtet. Der postoperative Verlauf und die Prognose werden bei den Tumorpatienten insbesondere durch das Rezidiv und bei den übrigen hier erwähnten Erkrankungen durch die Schwere des Rezidivs beeinflusst. Die Identifikation prädiktiver Faktoren für den postoperativen Verlauf und die Behandlung der Rezidivkrankung stellen eine große Herausforderung im Transplantationsbereich dar und erfordern zukünftig weitere Optimierungen.

Literatur

1. Beckebaum S, Cicinnati VR, Broelsch CE. Future directions in immunosuppression. *Transplant Proc* 2004;36:Suppl2:574S–6S.
2. Beckebaum S, Cicinnati VR, Klein CG, et al. Impact of combined mycophenolate mofetil and low-dose calcineurin inhibitor therapy on renal function, cardiovascular risk factors, and graft function in liver transplant patients: preliminary results of an open prospective study. *Transplant Proc* 2004;36:2671–4.
3. Rodriguez-Luna H, Vargas HE. Management of hepatitis C virus infection in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:479–89.
4. Roche B, Samuel D. Aspects of hepatitis C virus infection relating to liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:313–20.
5. Berenguer M. Host and donor risk factors before and after liver transplantation that impact HCV recurrence. *Liver Transpl* 2003;9:S44–S7.
6. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:52–8.
7. Charlton M, Ruppert K, Belle SH, et al. Long-term results and modeling to predict outcomes in recipients with HCV infection: results of the NIDDK liver transplantation database. *Liver Transpl* 2004; 10:1120–30.

8. Gayowski T, Singh N, Marino IR, et al. Hepatitis C virus genotypes in liver transplant recipients: impact on posttransplant recurrence, infections, response to interferon- α therapy and outcome. *Transplantation* 1997;64:422–6.
9. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889–96.
10. Testa G, Crippin JS, Netto GJ, et al. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 2000;6:553–61.
11. Brown RS. Hepatitis C and liver transplantation. *Nature* 2005;436:973–8.
12. Hilgard P, Kahraman A, Lehmann N, et al. Cyclosporine versus tacrolimus in patients with HCV infection after liver transplantation: effects on virus replication and recurrent hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:697–702.
13. Martin P, Busuttil RW, Goldstein RM, et al. Impact of tacrolimus versus cyclosporine in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients on recurrent hepatitis: a prospective, randomized trial. *Liver Transpl* 2004;10:1258–62.
14. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, et al. Effect of calcineurin inhibitors on survival and histologic disease severity in HCV-infected liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006;12:762–7.
15. Brillanti S, Vivarelli M, De RN, et al. Slowly tapering off steroids protects the graft against hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:884–8.
16. Berenguer M. Outcome of posttransplantation hepatitis C virus disease – is it the host, the virus, or how we modify the host and/or the virus? *Liver Transpl* 2002;8:889–91.
17. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, et al. Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression. *J Hepatol* 2006;44:717–22.
18. Berenguer M, Crippin J, Gish R, et al. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 2003;38:34–41.
19. Jain A, Kashyap R, Demetris AJ, et al. A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:40–6.
20. Wiesner RH, Shorr JS, Steffen BJ, et al. Mycophenolate mofetil combination therapy improves long-term outcomes after liver transplantation in patients with and without hepatitis C. *Liver Transpl* 2005;11:750–9.
21. Bahra M, Neumann UI, Jacob D, et al. MMF and calcineurin taper in recurrent hepatitis C after liver transplantation: impact on histological course. *Am J Transplant* 2005;5:406–11.
22. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, et al. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:350–5.
23. Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;39:389–96.
24. Everson GT, Trotter J, Forman L, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005;42:255–62.
25. Triantos C, Samonakis D, Stigliano R, et al. Liver transplantation and hepatitis C virus: systematic review of antiviral therapy. *Transplantation* 2005;79:261–8.
26. Castedal M, Fellidin M, Backman L, et al. Preemptive therapy with pegylated interferon α -2b and ribavirin after liver transplantation for hepatitis C cirrhosis. *Transplant Proc* 2005;37:3313–4.
27. Mazzaferro V, Tagger A, Schiavo M, et al. Prevention of recurrent hepatitis C after liver transplantation with early interferon and ribavirin treatment. *Transplant Proc* 2001;33:1355–7.
28. Sheiner PA, Boros P, Klion FM, et al. The efficacy of prophylactic interferon α -2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1998;28:831–8.
29. Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P, et al. Peginterferon α -2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. *Hepatology* 2005;41:289–98.
30. Beckebaum S, Ciccinnati VR, Zhang X, et al. Combination therapy with peginterferon α -2B and ribavirin in liver transplant recipients with recurrent HCV infection: preliminary results of an open prospective study. *Transplant Proc* 2004;36:1489–91.
31. Gopal DV, Rosen HR. Duration of antiviral therapy for cholestatic HCV recurrence may need to be indefinite. *Liver Transpl* 2003;9:348–53.
32. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993;329:1842–7.
33. Schreiber IR, Schiff ER. Prevention and treatment of recurrent hepatitis B after liver transplantation: the current role of nucleoside and nucleotide analogues. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006;5:8.
34. Blum HE, Berg T, Tillmann HL, et al. Vorgehen bei Problemsituationen bei der chronischen Hepatitis B. *Z Gastroenterol* 2004;42:692–7.
35. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. *Liver Transpl* 2005;7:716–32.
36. Egwim C, Botero RC. Is hepatitis B immunoglobulin prophylaxis needed for liver transplantation in the era of new antivirals? *Transplant Proc* 2005;37:2200–4.
37. Roche B, Samuel D. Treatment of hepatitis B and C after liver transplantation. Part 1: Hepatitis B. *Transpl Int* 2005;17:746–58.
38. Beckebaum S, Malago M, Dirsch O, et al. Efficacy of combined lamivudine and adefovir dipivoxil treatment for severe HBV graft reinfection after living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2003;17:554–9.
39. Beckebaum S, Ciccinnati VR, Gerken G, et al. Management of chronic hepatitis B in the liver transplant setting. *Transplant Rev* 2004;18:171–82.
40. Samuel D, Shouval D. The questionable role of immunization against hepatitis B in HBV infected liver transplant patients. *J Hepatol* 2005;43:203–6.
41. Han SH, Ofman J, Holt C, et al. An efficacy and cost-effectiveness analysis of combination hepatitis B immune globulin and lamivudine to prevent recurrent hepatitis B after orthotopic liver transplantation compared with hepatitis B immune globulin monotherapy. *Liver Transpl* 2000;6:741–8.
42. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998;28:585–9.
43. Beckebaum S, Ciccinnati VR, Gerken G, et al. Treatment of hepatitis B reinfection after liver transplantation. *Minerva Chir* 2003;58:705–16.
44. Roche B, Samuel D. Evolving strategies to prevent HBV recurrence. *Liver Transpl* 2004;10:574–5.
45. Buti M, Mas A, Prieto M et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin (HBIG) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;38:811–7.
46. Neff GW, O'Brien C, Nerry J, et al. Outcomes in liver transplant recipients with hepatitis virus: resistance and recurrence patterns from a large transplant center over the last decade. *Liver Transpl* 2004;10:1372–8.
47. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001–10.
48. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011–20.
49. Neff GW, Nery J, Lau DT, et al. Tenofovir therapy for lamivudine resistance following liver transplantation. *Ann Pharmacother* 2004;38:1999–2004.
50. Hertl M, Cosimi AB. Liver transplantation for malignancy. *Oncologist* 2005;10:269–81.
51. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–9.
52. Yoo HY, Patt CH, Geschwind JF, et al. The outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States between 1988 and 2001: 5-year survival has improved significantly with time. *J Clin Oncol* 2003;21:4329–35.
53. Yao FY, Kinkhabwala M, LaBerge JM, et al. The impact of pre-operative loco-regional therapy on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant* 2005;5:795–804.
54. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394–403.
55. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707–16.
56. Marsh JW, Dvorchik I. Liver organ allocation for hepatocellular carcinoma: are we sure? *Liver Transpl* 2003;9:693–6.
57. Hiatt JR, Carmody IC, Busuttil RW. Should we expand the criteria for hepatocellular carcinoma with living-donor liver transplantation? – No, never. *J Hepatol* 2005;43:573–7.
58. Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004;240:451–9.
59. Schwartz M, Roayaie S, Llovet J. How should patients with hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation be treated? *J Hepatol* 2005;43:584–9.
60. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl* 2004;10:534–40.
61. Schlitt HJ, Neipp M, Weimann A, et al. Recurrence patterns of hepatocellular and fibrolamellar carcinoma after liver transplantation. *J Clin Oncol* 1999;17:324–31.
62. Van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, et al. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:528–37.
63. Conte P, Coleman R. Bisphosphonates in the treatment of skeletal metastases. *Semin Oncol* 2004;31:59–63.
64. Guba M, Breitenbuch P von, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002;8:128–35.
65. Duclos-Vallée JC. Recurrence of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Acta Gastroenterol Belg* 2005;68:331–6.
66. Neuberger J. Recurrent primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl* 2003;9:539–46.
67. Guy JE, Qian P, Lowell JA, et al. Recurrent primary biliary cirrhosis: peritransplant factors and ursodeoxycholic acid treatment post-liver transplant. *Liver Transpl* 2005;11:1252–7.
68. Sylvestre PB, Batts KP, Burgart LJ, et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: histologic estimate of incidence and natural history. *Liver Transpl* 2003;9:1086–93.
69. Dubel L, Farges O, Bismuth H, et al. Kinetics of anti-M2 antibodies after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1995;23:674–80.

ÜBERSICHT

70. Esquivel CO, Van Thiel DH, Demetris AJ, et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1207–16.
71. Hubscher SG, Elias E, Buckels JA, et al. Primary biliary cirrhosis. Histological evidence of disease recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 1993;18:173–84.
72. Dmitrevski J, Hubscher SG, Mayer AD, et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis in the liver allograft: the effect of immunosuppression. *J Hepatol* 1996;24:253–7.
73. Liermann-Garcia RF, Evangelista GC, McMaster P, et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001;33:22–7.
74. Wong PY, Portmann B, O'Grady JG, et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation following FK506-based immunosuppression. *J Hepatol* 1993;17:284–7.
75. Kugelmas M, Spiegelman P, Osgood MJ, et al. Different immunosuppressive regimens and recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:727–32.
76. Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG, et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. *Ann Surg* 1997;225:472–81.
77. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999;30:1121–7.
78. Narumi S, Roberts JP, Emond JC, et al. Liver transplantation for sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1995;22:451–7.
79. Sheng R, Campbell WL, Zajko AB, et al. Cholangiographic features of biliary strictures after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: evidence of recurrent disease. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:1109–13.
80. Vera A, Moledina S, Gunson B, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver allograft. *Lancet* 2002;360:1943–4.
81. Neuberger J. Liver transplantation for cholestatic liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;6:113–21.
82. Graziadei IW. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:575–81.
83. Pascher A, Neuhaus P. Bile duct complications after liver transplantation. *Transpl Int* 2005;18:627–42.
84. Pust T, Beuers U. Ursodeoxycholic acid treatment of vanishing bile duct syndromes. *World J Gastroenterol* 2006;12:3487–95.
85. Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P, et al. Diagnosis of biliary strictures after liver transplantation: which is the best tool? *World J Gastroenterol* 2005;11:2945–8.
86. Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P, et al. Balloon dilatation vs. balloon dilatation plus bile duct endoprosthesis for treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:88–94.
87. Tung BY, Kimmey MB. Biliary complications of orthotopic liver transplantation. *Dig Dis* 1999;17:133–44.
88. Neuberger J, Portmann B, Calne R, et al. Recurrence of autoimmune chronic active hepatitis following orthotopic liver grafting. *Transplantation* 1984;37:363–5.
89. Duclos-Vallée JC, Sebach M, Rifai K, et al. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut* 2003;52:893–7.
90. Gonzalez-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA, et al. Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:302–10.
91. Prados E, Cuervas-Mons V, de la Mata M, et al. Outcome of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:1645–50.
92. Ratziu V, Samuel D, Sebach M, et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. *J Hepatol* 1999;30:131–41.
93. Reich DJ, Fiel I, Guarrera JV, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2000;32:693–700.
94. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplant* 2004;18:62–9.
95. Hubscher SG. Recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation: diagnostic criteria, risk factors, and outcome. *Liver Transpl* 2001;7:285–91.
96. Kerker N, Dugan C, Rumbo C, et al. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. *Am J Transplant* 2005;5:1085–9.
97. Burra P, Lucey MR. Liver transplantation in alcoholic patients. *Transpl Int* 2005;18:491–8.
98. Berlakovich GA, Rockenschaub S, Taucher S, et al. Underlying disease as a predictor for rejection after liver transplantation. *Arch Surg* 1998;133:167–72.
99. Vallejo GH, Romero CJ, de Vicente JC. Incidence and risk factors for cancer after liver transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:87–99.
100. Jimenez C, Marques E, Manrique A, et al. Incidence and risk factors of development of lung tumors after liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3970–2.
101. Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, et al. Societal reintegration after liver transplantation: findings in alcohol-related and non-alcohol-related transplant recipients. *Ann Surg* 2004;239:93–8.
102. Pereira SP, Howard LM, Muiesan P, et al. Quality of life after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2000;6:762–8.
103. Bellamy CO, DiMartini AM, Ruppert K, et al. Liver transplantation for alcoholic cirrhosis: long term follow-up and impact of disease recurrence. *Transplantation* 2001;72:619–6.
104. Wainwright SP, Gould D. Non-adherence with medications in organ transplant patients: a literature review. *J Adv Nurs* 1997;26:968–77.
105. Nixon SJ, Glenn SW. Cognitive psychosocial performance and recovery in female alcoholics. *Recent Dev Alcohol* 1995;12:287–307.
106. Pickens RW, Hatsukami DK, Spicer JW, et al. Relapse by alcohol abusers. *Alcohol Clin Exp Res* 1985;9:244–7.
107. Platz KP, Mueller AR, Spree E, et al. Liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl Int* 2000;13:Suppl 1:S127–30.
108. Gish RG, Lee AH, Keeffe EB, et al. Liver transplantation for patients with alcoholism and end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1337–42.
109. Lucey MR, Carr K, Beresford TP, et al. Alcohol use after liver transplantation in alcoholics: a clinical cohort follow-up study. *Hepatology* 1997;25:1223–7.
110. Beresford TP. Psychiatric assessment of alcoholic candidates for liver transplantation. In: Lucey MR, Meroin RM, Beresford TP, eds. *Liver transplantation and the alcoholic patient*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994:6–28.
111. Pemey P, Bismuth M, Sigaud H, et al. Are preoperative patterns of alcohol consumption predictive of relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease? *Transpl Int* 2005;18:1292–7.
112. Pascher J, Jonas S, Neuhaus P. Intrahepatic cholangiocarcinoma: indication for transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:282–7.
113. Reddy SB, Patel T. Current approaches to the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:30–7.
114. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005;242:451–61.
115. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, et al. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2004;10:Suppl 2:S65–8.
116. Callery MP. Transplantation for cholangiocarcinoma: advance or supply-demand dilemma? *Gastroenterology* 2006;130:2242–4.
117. Shimoda M, Farmer DG, Colquhoun SD, et al. Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature. *Liver Transpl* 2006;12:1023–33.
118. Jonas S, Mittler J, Pascher A, et al. Extended indications in living-donor liver transplantation: bile duct cancer. *Transplantation* 2005;80:Suppl S101–4.
119. De Vreede I, Steers JL, Burch PA, et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000;6:309–16.
120. Frilling A, Rogiers X, Malago M, et al. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:62–70.
121. Frilling A, Malago M, Weber F, et al. Liver transplantation for patients with metastatic endocrine tumors. *Liver Transpl* 2006;12:1089–96.
122. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation* 1998;66:1307–12.
123. Coppa J, Pulvirenti A, Schiavo M, et al. Resection versus transplantation for liver metastases from neuroendocrine tumors. *Transplant Proc* 2001;33:1537–9.
124. Rosenau J, Bahr MJ, Wasielewski R von, et al. Ki67, E-cadherin, and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation* 2002;73:386–94.
125. Brandhagen DJ. Liver transplantation for hereditary hemochromatosis. *Liver Transpl* 2001;7:663–72.
126. Kilpe VE, Krakauer H, Wren RE. An analysis of liver transplant experience from 37 transplant centers as reported to Medicare. *Transplantation* 1993;56:554–61.

Korrespondenzanschrift
Priv.-Doz. Dr. Susanne Beckebaum
Interdisziplinäre LTX-Ambulanz
OPZ II, Ebene A1
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen
Telefon (+49/201) 723-1130
Fax -1113
E-Mail: susanne.beckebaum@uni-due.de