

Diagnostik und Management der pädiatrischen Autoimmunhepatitis (AIH)

Das Ziel des vorliegenden Leitfadens ist es, einen Überblick über Diagnostik und Management der AIH und damit zusammenhängende Komplikationen zu geben, sowie eine Handlungsorientierung für komplizierte klinische Szenarien zu bieten.

Die AIH ist die „prototypische“ autoimmune Lebererkrankung bei Kindern und Erwachsenen. Sie ist eine fortschreitende Entzündung der Leber, die unbehandelt bis zum Leberversagen mit Notwendigkeit der Lebertransplantation fortschreiten kann.

Q Diagnostische Kriterien

Es existiert kein isolierter Test für eine Autoimmunhepatitis, sodass die Diagnose auf einer Kombination aus klinischen, biochemischen, immunologischen und histologischen Kriterien basiert. Vor Diagnosestellung sollte der Ausschluss von weiteren leberschädigenden Ursachen erfolgen, welche ähnliche serologische und histologische Veränderungen bedingen. Hierzu zählen z.B. Hepatitis B, C und E, Morbus Wilson, Nicht-alkoholische-Fettlebererkrankung und medikamentös-toxisch bedingte Leberveränderungen. Zur Bestätigung der Diagnose muss eine Leberbiopsie erfolgen und hiermit der Schweregrad des Leberschadens eingeschätzt werden.

BEMERKUNG FÜR ÄRZTINNEN UND ÄRZTE:

Die International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) empfiehlt ein diagnostisches Schema, welches anhand eines Punktwertes zwischen möglicher und sicherer AIH unterscheidet. Für die juvenile Form der AIH ist dies aber nicht anwendbar.

🔬 Pathologische Merkmale

Das charakteristische histologische Merkmal der AIH ist die „interface“-Hepatitis, welche aber nicht nur bei einer AIH auftreten kann. Weitere Merkmale sind weibliches Geschlecht, Hypergammaglobulinämie, serologischer Nachweis von Autoantikörpern sowie eine positive Familienanamnese für Autoimmunerkrankungen.

Bei Auftreten einer akuten AIH sowie bei akuter Reaktivierung findet sich als gemeinsames histologisches Merkmal eine panazinäre Hepatitis mit überschreitender Fibrose der Grenzlamellen. Weitere unspezifische Kriterien einer AIH sind Emperipolesis und Rosettierung von Hepatozyten. Zwar geht man davon aus, dass diese beiden Kriterien stärker auf eine AIH hindeuten als die Interface-Hepatitis und plasmazellreiche Infiltrate, jedoch sind sie nicht bei allen betroffenen Patienten vorhanden.

Hyaline Tropfen in Kupferzellen können ein nützlicher diagnostischer Marker sein, um die AIH von anderen chronischen Hepatitiden zu differenzieren. Die hyalinen Tropfen sind spezifisch für die AIH, ungeachtet welcher Typ, und

FAKTEN UND STATISTIKEN

Zwei AIH-Typen serologisch definiert

(AIH-1) positive Serologie für antinukleare Antikörper (ANA) und /oder Autoantikörper gegen glatte Muskulatur (SMA)

(AIH-2) positive Serologie für Autoantikörper gegen Leber-Nieren-Mikrosomen (LKM-1) und /oder Autoantikörper gegen Leberzytosol Protein Typ 1 (LC-1).

reagieren in der immunhistochemischen Untersuchung positiv auf IgG, korrelierend mit einem mehr als 2-fachen Anstieg des Serum-IgG-Spiegels.

🧬 Autoantikörper

Ein wesentliches Diagnosekriterium der AIH ist die Seropositivität für Autoantikörper, wengleich diese auch im Rahmen anderer Lebererkrankungen vorhanden sein können und allein ihr Vorliegen nicht beweisend ist. Der Nachweis durch indirekte Immunfluoreszenz auf Nager-Substrat hilft nicht nur bei der Diagnosestellung, sondern erlaubt auch die direkte Einteilung in die 2 Formen der AIH: die durch ANA und SMA-charakterisierte AIH-1; die durch LKM-1 und LC1-charakterisierte AIH-2.

Da die eindeutige Interpretation der Immunfluoreszenzdiagnostik schwierig sein kann, wurde durch die IAIHG eine Richtlinie bezüglich Methode und Interpretation der Serologie bei Autoimmunen Lebererkrankungen zur Verfügung gestellt.

Im Kindesalter ist die AIH schwerwiegender als im Erwachsenenalter.

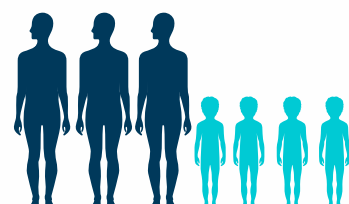
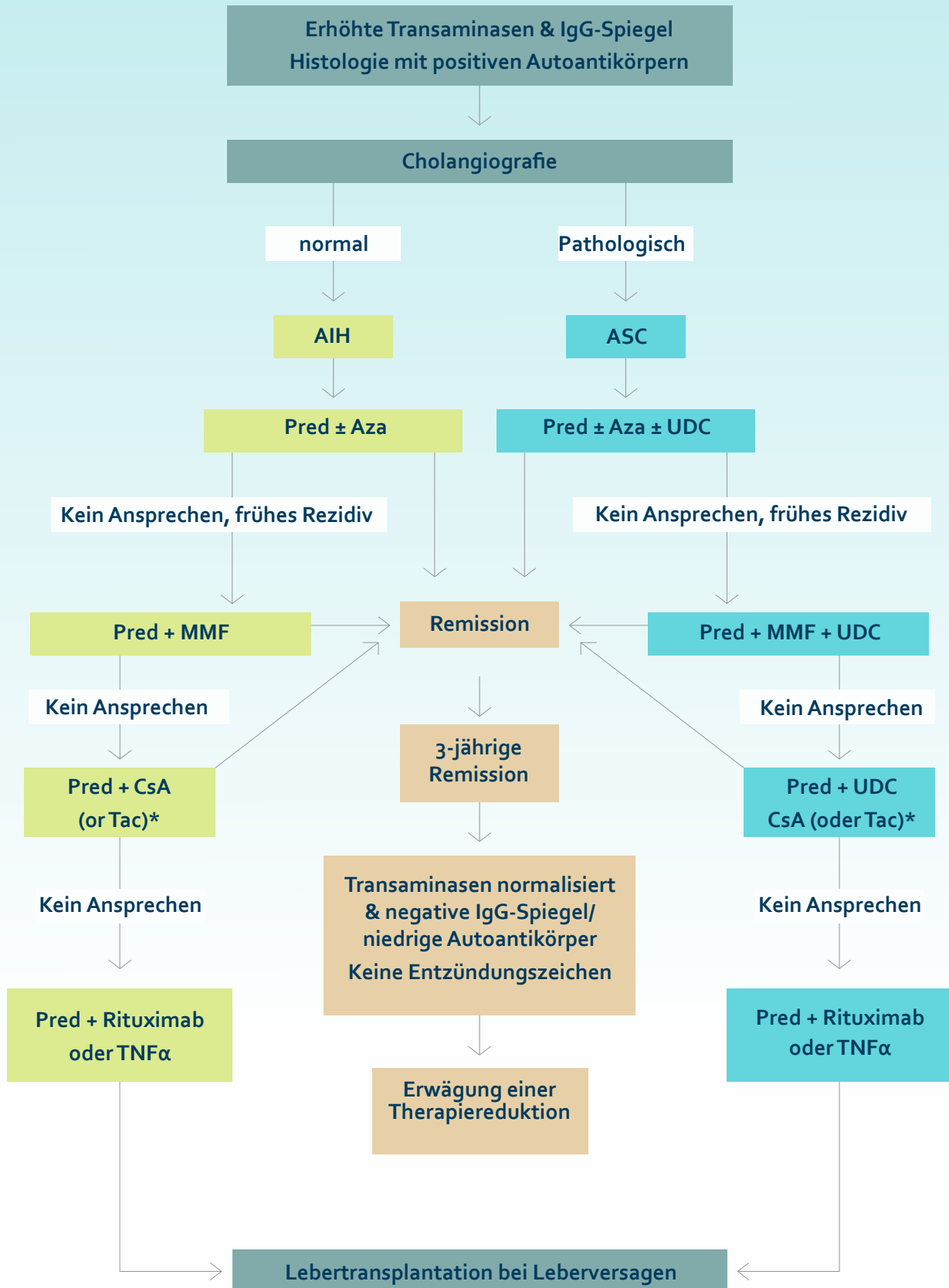


Abbildung 1.
Flussschema zur Behandlung einer autoimmunen Lebererkrankung bei Kindern und Jugendlichen



Die Zweit- und Drittlinientherapie sollte ausschließlich in spezialisierten Zentren für pädiatrische Hepatologie veranlasst und überwacht werden. (Modifiziert durch (62))



Klinische Merkmale einer AIH

Die klinische Präsentation beinhaltet:

1. Akutes Auftreten, ähnlich dem einer viralen Hepatitis, mit unspezifischen Symptomen wie Unwohlsein, Übelkeit/Erbrechen, Anorexie, Bauch- und Gelenkschmerzen. Gefolgt von Ikterus, dunklem Urin und entfärbten Stühlen (40-50% der Patienten mit AIH-1 oder AIH-2)
2. Akutes Leberversagen (ALV) mit zweit- bis viertgradiger Enzephalopathie, welche 2 Wochen bis 2 Monate nach erstem Einsetzen von Symptomen auftritt. (~3% der Patienten mit AIH-1 und ~25% der Patienten mit AIH-2)
3. Schleichendes Auftreten von unspezifischen Symptomen (fortschreitende Müdigkeit, rezidivierender Ikterus, Amenorrhö, Kopfschmerzen, Anorexie, Bauch- und Kopfschmerzen, Diarrhö, Gewichtsverlust), welche 6 Monate bis 2 Jahren vor Diagnosestellung begonnen haben. (~40% der Patienten mit AIH-1 und ~25% der Patienten mit AIH-2)
4. Komplikationen einer Leberzirrhose und portaler Hypertension (Hämatemesis durch Ösophagus-/Magenvarizen, Blutungsneigung, Splenomegalie) ohne Vorangehen eines Ikterus oder einer Lebererkrankung (~10% beider AIH Typen)
5. Zufallsbefund erhöhter Transaminasen ohne Auftreten von Symptomen (in großen Fallserien selten, die genaue Prävalenz ist unbekannt)

BEMERKUNG FÜR ÄRZTINNEN UND ÄRZTE:

Eine AIH sollte bei allen Kindern vermutet und ausgeschlossen werden, die Anzeichen und Symptome einer anhaltenden oder schweren Leberbeeinträchtigung haben. Eine AIH sollte immer vermutet werden, wenn bekannte Ursachen einer akuten Hepatitis ausgeschlossen sind.



Schwere der Erkrankung und assoziierte Krankheiten

Die Krankheitsschwere ist in beiden Typen der AIH ähnlich. Dennoch hat die AIH-2 eine höhere Tendenz zum ALV und eine höhere Rezidivrate bei eventueller Therapiereduktion.

In beiden Typen ist eine positive Familienanamnese für Autoimmunerkrankungen häufig (40%) und ungefähr 20% der Patienten weisen Autoimmun-Co-Erkrankungen auf, welche entweder bereits bei Diagnosestellung bestehen oder sich im Verlauf demaskieren. Hierzu gehören Thyreoditis, chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED), hämolytische Anämie, Vitiligo, Zöliakie, Insulin-abhängiger Diabetes, Morbus Behcet, Sjörgen Syndrom, Glomerulonephritis, idiopathische Thrombozytopenie, Urtikaria pigmentosa, Hypoparathyreodismus und Morbus Addison (hauptsächlich bei AIH-2).

Ein Ansprechen der AIH-2 auf die immunsuppressive Therapie kann auch ein Baustein des autoimmunen Polyendokrinopathie-Candidiasis-Ektodermalen Dystrophie-Syndroms (APECED) sein. Hierbei handelt es sich um eine seltene autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, welche typischerweise aus der Triade chronisch-mukokutane Candidiasis, Hypoparathyreodismus und Morbus Addison besteht. Hierbei besteht in 20-30% der Fälle eine AIH-2.

Patienten mit AIH und Zöliakie erreichen ohne Therapie signifikant häufiger eine andauernde Remission als Patienten mit AIH ohne Zöliakie, sodass vermutet werden könnte, dass die glutenfreie Diät einen positiven, langfristigen Begleiteffekt auf die Remissionserhaltung hat.



FAKTEN UND STATISTIKEN

75% der Patienten mit AIH sind weiblich

Die AIH wurde zuletzt in vielen verschiedenen Bevölkerungsgruppen dokumentiert

Obwohl viele erwachsene Patienten mit AIH-1 eine chronische Erkrankung mit lediglich unspezifischen Symptomen wie Unwohlsein, Übelkeit, Bauchschmerzen und Gelenksbeschwerden erleiden, kann die AIH bei Kindern und Jugendlichen eine deutlich aggressivere Ausprägung haben.

Meistens liegen bei Krankheitsbeginn erhöhte IgG-Spiegel in beiden Typen vor. Dennoch zeigen sich bei 15% der Kinder mit AIH-1 und bei 25% der Kinder mit AIH-2 normale IgG-Serumspiegel, insbesondere bei akutem Krankheitsbeginn.

AIH-2 betrifft vorrangig Kinder und Jugendliche und ist bei Erwachsenen selten.

In der Pädiatrie weisen mindestens 2/3 der Fälle eine AIH-1 auf, meist mit Beginn im Jugendalter, wohingegen sich die AIH-2 bereits in jüngerem Alter, sogar im Kleinkindalter, ausprägen kann.

Ein partieller IgA Mangel ist bei der AIH-2 häufig und betrifft ca. 40% der Patienten.



Behandlung

Wann und wie behandeln?

Sofern es sich nicht um eine akute, schwere Form mit Enzephalopathie handelt, spricht die AIH mit Remissionsraten bis zu 90%, unabhängig vom Stadium der Leberschädigung, ausreichend auf eine immunsuppressive Therapie an. Somit sollte eine Behandlung unmittelbar nach Diagnosestellung begonnen werden.

Standardbehandlung der AIH

Die konventionelle Therapie besteht aus Prednisolon (oder Prednison). Beginnend mit einer Startdosis von 2mg/kg/d (max. 60mg/d), welche über einen Zeitraum von 4 bis 8 Wochen, orientierend am Rückgang der Transaminasen, schrittweise reduziert wird. Als Erhaltungsdosis dient eine Dosis von 2,5 bis 5mg/d.

Monitoring

In den ersten 6 bis 8 Wochen der Therapie sollte die Leberfunktion wöchentlich überprüft werden, um die Medikamentendosis gegebenenfalls anzupassen und somit schwere Steroidnebenwirkungen zu vermeiden.

Der Einsatz von Azathioprin

85% der Patienten benötigen möglicherweise Azathioprin als zusätzliches Medikament, um die Dosis an Steroiden zu reduzieren. Der Zeitpunkt des Azathioprinbeginns variiert jedoch abhängig vom Protokoll des jeweiligen Zentrums:

- In einigen Zentren wird Azathioprin nur dann eingesetzt, wenn schwerwiegende Steroidnebenwirkungen auftreten oder wenn die Transaminasen unter Steroid-Monotherapie nicht rückläufig sind. Die Startdosis beträgt 0,5mg/kg/d. Die Dosis wird, soweit vertragen, schrittweise bis auf max. 2-2,5mg/kg/d angehoben bis eine laborchemische Remission erreicht ist.
- In anderen Zentren wird Azathioprin wenige Wochen (regelmäßig 2 Wochen) nach Steroid-Therapiebeginn mit einer Startdosis von 0,5mg/kg/d bis 2mg/kg/d zugegeben.
- Weitere Zentren setzen von Beginn eine Kombination aus Steroiden und Azathioprin ein, wobei Vorsicht geboten ist, da Azathioprin hepatotoxisch sein kann, insbesondere bei Patienten mit Zirrhose und Ikterus. Dies kann verstärkte Nebenwirkungen und eine erhöhte Rezidivrate bedingen, verglichen mit Patienten, die zuerst mit Steroiden und nur bei besonderer Indikation mit Azathioprin behandelt wurden (Rezidivrate: 33%-36%; Nebenwirkungen 18%-38%).

Definition der Remission

In der Pädiatrie bedeutet Remission die vollständige klinische Erholung mit Normalisierung der Transaminasen. Dies wird in 60-90% der Patienten erreicht. Kürzlich wurden 3 weitere Kriterien zur Definition der Remission ergänzt: Normalisierung der Serum-IgG-Spiegel, negative bzw. sehr niedrige Autoantikörperspiegel sowie Rückgang der Entzündungszeichen in der Histologie. Da Leberbiopsien nicht häufig wiederholt werden können, sprechen wir aus klinischer Sicht dann von einer Remission wenn die Transaminasen und das Gesamt-IgG normalisiert ist, ANA und SMA negativ oder niedrig (<1:20) nachweisbar sind und LKM-1 und LC-1 negativ oder niedrig (<1:10) nachweisbar sind.

Definition und Risiko eines Rezidivs

Ein Rezidiv ist definiert als

Transaminasenerhöhung nach bereits erreichter Normalisierung der Werte. Eine wichtige Ursache des Rezidivs, insbesondere bei Jugendlichen, ist die fehlende Compliance. Bei aggressiven Formen der AIH ist das Risiko eines Rezidivs höher, wenn Steroide in alternierenden Tagesdosen verabreicht werden. Dies wird oftmals damit begründet, dass somit die negativen Effekte auf das Längenwachstum geringer seien. Jedoch ist eine niedrig-dosierte Erhaltungstherapie zur Kontrolle der Krankheitsaktivität effektiver und mindert die Notwendigkeit eines Hochdosissteroidpulses auf Grund eines Rezidivs mit entsprechend stärkeren Nebenwirkungen. Diese Erhaltungstherapie hat keinen Effekt auf die ermittelte Zielgröße der Kinder und Jugendlichen.

ALTERNATIVE THERAPIE

Alternative AIH Therapien wurden vorgeschlagen um eine Remission bei Krankheitsbeginn zu erreichen mit dem Versuch Steroidnebenwirkungen zu senken und therapierefraktäre Formen zu behandeln (Unverträglichkeit oder therapierefraktäre Verläufe bei Standard-Immunsuppression - häufig als „zu schwer zu behandeln“ bezeichnet).

Erreichen einer Remission

Zum Erreichen und Erhalten der Remission der AIH ist Budesonid ein geeignetes Medikament. Der hepatische First-Pass-Effekt liegt bei 90% der oralen Dosis, die Nebenwirkungen sind geringer als bei Predniso(lo)n, womit sich eine ideale „topische“ Therapie ergibt. Leider kann es bei Vorhandensein einer Leberzirrhose nicht eingesetzt werden.

Therapierefraktäre Verläufe

Weitere Therapieoptionen für juvenile AIH Patienten, die kein Ansprechen auf Standard-Immunsuppression zeigen oder unter Unverträglichkeit von Azathioprin leiden, beinhalten:

- Mycophenolat-Mofetil (MMF) mit einer Dosis von 20mg/kg, 2x täglich, gemeinsam mit der Einnahme von Prednisolon wurde bereits erfolgreich eingesetzt.
- Infliximab wurde bereits als effektive Behandlung der pädiatrischen therapierefraktären AIH beschrieben. Der Einsatz sollte jedoch mit Fokus auf eine mögliche schwerwiegende Infektanfälligkeit kritisch geprüft werden.

Wann sollte eine Behandlung pausiert werden?

Die Behandlung einer AIH sollte mindestens 2 bis 3 Jahre andauern und ein Pausieren der Therapie nur erwogen werden, wenn mindestens ein Jahr lang Transaminasen und Gesamt-IgG-Spiegel normalisiert und Autoantikörpertests negativ sind.

Eine Leberbiopsie sollte vor Abwägen einer Therapiepause durchgeführt werden, da verbleibende histologische Entzündungszeichen, selbst bei unauffälligen Blutuntersuchungen, ein Rezidiv abschätzen können. 20% der AIH-1 Patienten erreichen durch die konventionelle Therapie eine vollständige Langzeitremission ohne Notwendigkeit der Therapiefortführung. Patienten mit AIH-2 erleiden in 45% ein Rezidiv.

Haftungsausschluss

Die ESPGHAN ist nicht verantwortlich für die Tätigkeit von Ärztinnen und Ärzten und sie stellt alleinig Leitlinien und Positionspapier als Zeichen für „Best practice“ zur Verfügung. Die Diagnose und Therapie obliegen dem Ermessen der behandelnden Ärztinnen und Ärzte. Dieser Leitfaden wurde produziert und veröffentlicht von der European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) und erstellt von Mitgliedern des ESPGHAN Hepatology Committee.

Vollständige Quellenangaben für die Empfehlungen können in folgendem Paper gefunden werden, auf dessen Basis der vorliegende Leitfaden entwickelt wurde: Mieli-Vergani, Giordina, et al. "Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement." Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 66.2 (2018): 345-360.

Dieser Leitfaden ist eine Adaptation der ursprünglichen Leitlinie, herausgegeben durch die ESPGHAN (unter www.espghan.org abrufbar). Die ESPGHAN übernimmt keine Verantwortung für die Richtigkeit der Übersetzung oder etwaige Veränderungen, welche in dieser Neuauflage durchgeführt wurden.



GPGE
Gesellschaft für Pädiatrische
Gastroenterologie und Ernährung e.V.



ESPGHAN