

Lebertransplantation (LTX) bei pädiatrischen Patienten mit autoimmuner Lebererkrankung

Ziel dieses Leitfadens ist es, die Besonderheiten der Lebertransplantation im Rahmen von autoimmunen Lebererkrankungen darzustellen. Er sollte gemeinsam mit den ESPGHAN Leitfäden "Autoimmunhepatitis (AIH)" und "Autoimmun Sclerosierende Cholangitis (ASC)" betrachtet werden.

Die Lebertransplantation ist eine Behandlungsoption für Patienten mit AIH und ASC, die sich im Endstadium der Erkrankung befinden, Lebermalignome oder therapieresistente Symptome aufweisen sowie für AIH-Patienten mit schwerem akuten Leberversagen (ALV), welches nicht auf eine Behandlung mit Corticosteroiden anspricht.

FAKTEN UND STATISTIKEN

AIH ist in Europa und den USA für 2-5% der pädiatrischen LTX verantwortlich.

Die Sklerosierende Cholangitis (SC) ist in 2-3% der pädiatrischen Fälle in den USA ursächlich für eine LTX, nur bei einigen davon handelt es sich um eine autoimmun SC.

Die Transplantationsrate variiert bei AIH zwischen 9 und 55%. Das Intervall von der Erstvorstellung bis zur Transplantation kann Tage (in fulminant verlaufenden Fällen) bis zu einigen Jahren betragen.

Insgesamt liegt die Transplantationsrate bei der SC bei 15-45%, das Intervall zwischen Diagnosestellung und LTX beträgt 6-12 Jahre.

Rezidiv der Autoimmunhepatitis nach Lebertransplantation

Auch unter Immunsuppression kann es zum Wiederauftreten der AIH in der Spenderleber kommen. Dies kann zu einer schweren Funktionseinschränkung des Organs bis hin zur Notwendigkeit der Retransplantation führen, besonders wenn sie nicht frühzeitig diagnostiziert und behandelt wird. Da histologische Veränderungen im Transplantat zeitlich vor den klinischen Zeichen eines Rezidivs auftreten können, könnte eine Kontrollbiopsie bei AIH-Patienten nach Transplantation sinnvoll sein.

Die Rezidivrate der AIH nach pädiatrischer LTX wird mit 38-83% angegeben und ist abhängig von den Diagnosekriterien, dem Regime der Immunsuppression, der Dauer der Nachsorge sowie der Durchführung von Kontrollbiopsien.

Das mittlere Intervall zwischen LTX und Rezidiv beträgt 5 Jahre, kann aber auch bis 35 Tage kurz sein.



ERKENNEN EINES REZIDIVS DER AIH

Die Diagnosestellung eines AIH-Rezidivs basiert auf dem Wiederauftreten klinischer Symptome, Anstieg von Transaminasen und IgG, Nachweis von Autoantikörpern, dem histologischen Bild einer Interface-Hepatitis sowie dem Ansprechen auf Prednisolon und Azathioprin. AIH-Rezidive treten seltener bei Patienten auf, die nach ALV transplantiert wurden im Vergleich zu Patienten mit chronischem Krankheitsverlauf.

Die Kriterien entsprechen im Wesentlichen den Kriterien der Scores der International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG), welche zur Diagnose der AIH in der nativen Leber genutzt werden. Obwohl diese nicht systematisch für das AIH-Rezidiv evaluiert sind, können sie ein nützliches diagnostisches Werkzeug darstellen, wenn man die Gemeinsamkeiten zwischen der AIH der nativen Leber und dem AIH-Rezidiv betrachtet.

Folgende Merkmale für das Auftreten eines AIH-Rezidivs nach LTX wurden beschrieben:

- Nachweis des human leukocyte antigen (HLA)-D-related antigen 3 (DR3) oder -D-related antigen 4 (DR4) beim Organempfänger
- Absetzen der Corticosteroide nach LTX (daher ist Vorsicht beim Ausschleichen der immunsuppressiven Therapie geboten)
- Die Schwere der nekro-inflammatorischen Aktivität der nativen Leber zum Zeitpunkt der LTX

Obwohl frühere Studien einen Zusammenhang zwischen Immunsuppression mit Tacrolimus und dem Risiko eines AIH-Rezidivs beschrieben haben, zeigte ein späteres systematisches Review, dass eine primäre Immunsuppression mit Cyclosporin oder Tacrolimus keinen Einfluss auf das Risiko eines Rezidivs hatte.

Behandlung

Die meisten Organempfänger mit AIH-Rezidiv sprechen auf ein Wiederaussetzen oder eine Dosiserhöhung von Corticosteroiden und Azathioprin an. Dies sollte nach Diagnosestellung schnellstmöglich umgesetzt werden.

Wenn diese Behandlung fehlschlägt, sind folgende Alternativen möglich: Verabreichung von Mycophenolat Mofetil (MMF) anstelle von Azathioprin, der Ersatz von Tacrolimus durch Cyclosporin sowie der Ersatz der Calcineurin-Inhibitoren durch Sirolimus.

Rezidiv der Sklerosierenden Cholangitis nach Lebertransplantation

Ein Rezidiv der Sklerosierenden Cholangitis nach pädiatrischer Lebertransplantation wurde in 10-50% der Patienten beschrieben. Das Risiko hierfür steigt mit der Zeit nach LTX an. Bei pädiatrischen Patienten ist ein Rezidiv der Erkrankung, insbesondere einer ASC, mit einem deutlich eingeschränkten Transplantatüberleben assoziiert.



Diagnosestellung

Die Diagnose eines SC-Rezidivs wird durch den Nachweis histologischer und/oder cholangiografischer Charakteristika der Gallengangserkrankung gestellt. Hierzu gehören der Nachweis einer fibrösen Cholangitis, fibrös-obliterative Läsionen mit oder ohne Ductopenie, Fibrose oder Zirrhose und/oder Interface-Hepatitis. Cholangiographisch sind vor allem diffuse Strikturen der Gallengänge sichtbar.

Andere Ursachen von nicht-anastomosebedingten Gallengangsstrikturen sollten sorgfältig ausgeschlossen werden, inklusive Gallengangsischämien (z.B. nach Thrombose hepatischer Arterien), ABO-Inkompatibilitäten zwischen Spender und Empfänger, Cholangitis durch Bakterien oder Pilze sowie chronische, ductopene Abstoßung.

Mögliche Risikofaktoren

Pädiatrische Studien weisen auf eine Assoziation zwischen aktiver chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (CED) und der Entwicklung eines Rezidivs nach LTX hin. Eine Studie mit erwachsenen Patienten zeigt, dass eine persistierende Krankheitsaktivität bei Colitis Ulcerosa, die einer dauerhaften Gabe von Steroiden bedarf, mit einem erhöhten Risiko eines SC-Rezidivs im Transplantat assoziiert ist. Eine Kolektomie vor oder gemeinsam mit der LTX hingegen könnte vor einem Wiederkehren der SC schützen.

Behandlung

Es existiert keine etablierte Therapie für ein SC-Rezidiv nach pädiatrischer LTX. Falls deutliche Strikturen nachweisbar sind, sollten diese wann immer möglich interventionell-cholangiographisch dilatiert werden. Eine Behandlung mit Ursodesoxycholsäure wird im Bereich erwachsener Patienten mit PSC nach LTX empfohlen, weil es die biochemischen Parameter der Lebererkrankung zu verbessern scheint. Ein Einfluss auf das Outcome bleibt aber unklar.

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.

Neuaufreten einer AIH nach pädiatrischer LTX

Das Neuaufreten einer AIH nach LTX betrifft Patienten, die aus anderen Gründen als autoimmunen Lebererkrankungen transplantiert wurden. Obwohl die unspezifische Entwicklung von Autoantikörpern im Verlauf nach LTX häufig ist (>70% der Patienten), beläuft sich die Prävalenz einer neu aufgetretenen AIH bei Kindern zwischen 2 und 6%.

Behandlung

Studien haben gezeigt, dass Patienten nach LTX eine Organdysfunktion zeigen können, deren Charakteristika identisch zu denen einer klassischen AIH sind, hierunter hohe Transaminasen, Hypergammaglobulinämie, positive Autoantikörper – ANA, SMA, typische oder atypische anti-LKM-1 (das heißt nur Nierentubuli-anfärbende) und histologische Charakteristika einer chronischen Hepatitis mit portaler/periportal Entzündung und zentrolobulärer Nekrose. Patienten mit neu aufgetretener AIH nach LTX sprechen nicht auf konventionelle Therapie einer Abstoßungsreaktion an, sondern nur auf die Therapie der klassischen AIH.

Diagnose

Das Neuaufreten einer AIH wurde als Komplikation nach Erhalt einer Lebendspende beschrieben. Abstoßung und Steroid-Abhängigkeit wurden als Risikofaktoren für diese Komplikation identifiziert. In einer pädiatrischen Fallserie waren die häufigsten histologischen Charakteristika eine lobuläre Hepatitis, oft ohne Interface-Hepatitis, nekroinflammatorische Aktivität oder prominente Plasmazell-Infiltrate.

Empfehlung zum Einsatz von Steroiden

Die Behandlung mit Prednisolon allein oder in Kombination mit Azathioprin oder MMF ist erfolgreich bei neu aufgetretener AIH und hat zu exzellentem Transplantat- und Patienten-Überleben geführt.

Kinder sollten eine Startdosis Predniso(lo)n von 1-2mg/kg/d, maximal 60mg, erhalten, in Kombination mit Azathioprin (1-2mg/kg/d). Die Steroide sollten dann über 4-8 Wochen ausgeschlichen werden bis zu einer Erhaltungsdosis von 5-10mg/d. Bei fehlendem Ansprechen sollte Azathioprin durch MMF ersetzt werden.

FALLSTUDIE

Die Bedeutung der Erhaltungstherapie mit Steroiden in neu aufgetretener AIH nach LTX wurde in einer Studie gezeigt, in der die Behandlung mit und ohne Steroiden verglichen wurde. Alle nicht mit Steroiden behandelten Patienten entwickelten eine Zirrhose und starben oder benötigten eine Retransplantation. Keiner der Patienten mit Steroid-Behandlung zeigte eine fortschreitende Erkrankung.