

Die Bedeutung von Leberbiopsien im Rahmen der Jahreskontrollen nach pädiatrischer Lebertransplantation.

S. Ohlsson¹, Dr. S. Kathemann¹, Dr. B. Hegen¹, Dr. D. Pilic¹, PD Dr. A. Dechéne², Prof. Dr. H. A. Baba³, Prof. Dr. P. - F. Hoyer¹, PD Dr. E. Lainka¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde II - Essen, Deutschland
²Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie - Essen, Deutschland
³Universitätsklinikum Essen, Institut für Pathologie - Essen, Deutschland

Einleitung und Fragestellung:

Leberbiopsien als invasive Diagnostik nach Lebertransplantation werden in einigen Zentren routinemäßig auch bei klinisch unauffälligen Patienten durchgeführt. Ziel unserer Studie ist die Evaluation der klinischen und prognostischen Relevanz der Routinebiopsien.

Methodik:

Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurden retrospektiv 84 Biopsien von 63 lebertransplantierten Kindern (Alter 0-16, Median 1 Jahr) analysiert und der Zusammenhang mit laborchemischen und klinischen Parametern untersucht. Die Kinder wurden dabei in 4 Gruppen unterteilt (I= Biopsie im 1. Jahr nach LTX, n= 9; II= 2.-5. Jahr, n= 27; III= 6.-10. Jahr, n= 15; IV= > 10. Jahr, n= 12). 21 Kinder erhielten mindestens eine weitere Routinebiopsie im Verlauf. Histologisch wurde der Fibrosegrad nach METAVIR¹ und die Entzündungsaktivität nach Desmet¹ bestimmt. In 43 Fällen wurde gleichzeitig mit der Leberbiopsie eine transiente Elastographie (Fibroscan)² durchgeführt. Die transiente Elastographie wurde ab einem IQR ≤ 25% des Elastographieergebnisses akzeptiert.

Ergebnisse:

Insgesamt wiesen 33% (21/63) der lebertransplantierten Kinder in der Routinebiopsie einen **Fibrosegrad** ≥ 2 nach Metavir auf (I= 22%, II= 33%, III= 40%, IV= 33%). In den Verlaufsbiopsien (n= 21) nach durchschnittlich 4 Jahren zeigten 14% der Patienten einen regredienten, 76% einen konstanten und 10% einen progredienten Fibrosegrad.

Eine **Entzündungsaktivität** ≥ Grad 1 nach Desmet ließ sich insgesamt in 52% (33/63) der Fälle nachweisen (I= 66%, II= 66%, III= 26%, IV= 42%) wobei nur 6,35% (4/63) einen höheren Entzündungsgrad aufwiesen und keine Biopsie histologisch eine akute bzw. chronische Rejektion oder Autoimmunhepatitis ergab.

Eine **Konsequenz** aus der Biopsie wurde in 19% (12/63) der Fälle gezogen (I= 11%, II= 30%, III= 20%, IV= 0%). Bei 9 Patienten führte die Routinebiopsie zu einer Umstellung der Medikation (Anpassung der Immunsuppression, Einleitung einer antiproliferativen Therapie, Beeinflussung der Galleabflusses) und in drei Fällen erfolgte eine kurzfristige Kontrollbiopsie im Sinne einer Indikationsbiopsie.

Komplikationen traten bei keiner der 84 Biopsien auf.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen **laborchemischen Parametern** (Lebersynthesewerte, Transaminasen und Bilirubin, Virologiebefunden oder Autoantikörperstatus) und dem Fibroestadium bzw. der Entzündungsaktivität in der Routinebiopsie ermitteln werden. Von 21 Patienten mit Fibrosegrad ≥2 hatte kein Patient auffällige Synthesewerte und nur 28% (6/21) auffällige Transaminasen oder Bilirubin. Laborchemische Auffälligkeiten traten bei allen Gruppen gleichhäufig auf. Ausnahme sind Virusreaktivierungen oder viraler Erstinfektionen, die mit 66% gehäuft im ersten Jahr auftraten.

Mit der Methode der **transienten Elastographie** (Fibroscan) konnte in 77% (33/43) der Fibrosegrad im Vergleich zum Fibrosegrad in der Histologie mit einer Abweichung von +/- einem Grad identisch eingeschätzt werden. Der Korrelationskoeffizient zwischen hepatischer Elastizität im Fibroscan und Fibrosegrad in der Histologie lag bei 0,87.

Diskussion:

Die invasive Routinebiopsie scheint weiterhin eine Bedeutung in der Beurteilung der Transplantatleber v.a. in den ersten 10 Jahren nach Transplantation zu haben. In 1/5 der Fälle führte die Biopsie zu einer Anpassung der Immunsuppression, Einleitung einer antiproliferativen Therapie, Beeinflussung des Galleabflusses oder kurzfristiger Kontrollbiopsie. Keiner der untersuchten laborchemischen Parameter im Rahmen der Jahreskontrollen (Leberwerte, Virologiebefunde oder leberspezifische Autoantikörper) war in der Lage, den histologischen Zustand der Leber sicher widerzuspiegeln. Mit Hilfe der nicht-invasiven Methode der transienten Elastographie scheint eine Einschätzung des Fibrosegrades ab dem Schulkindalter ähnlich gut möglich. Eine therapierelevante Beurteilung über den Fibrosegrad hinaus (z.B. Entzündungsaktivität, Gallengangveränderungen) kann jedoch weiterhin nur über eine Biopsie erfolgen. Komplikationen traten bei keiner der 84 Biopsien auf. Dennoch gilt es, neue serologisch-immunologische Marker in der personalisierten Betreuung der pädiatrischen Transplantatempfänger zu etablieren um so die risikobehaftete Biopsie zu ersetzen.

Fibrosegrad METAVIR	Gesamt (n=63)	I (1 Jahr)	II (2-5 Jahre)	III (6-10 Jahre)	IV (>10 Jahre)
F0	23,81%	33,33%	22,22%	33,33%	16,67%
F1	42,85%	44,44%	48,14%	26,66%	50,00%
F2	17,46%	11,11%	14,81%	13,33%	33,33%
F3	14,38%	11,11%	14,81%	26,66%	0,00%
F4	1,59%	0,00%	3,71%	0,00%	0,00%
signifikanter Fibrosegrad (≥ F2)	33,33%	22,22%	33,33%	39,99%	33,33%

In 1/3 der Routinebiopsien zeigte sich ein signifikanter Fibrosegrad ohne relevanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Entzündungsaktivität	Gesamt (n=63)	I (1 Jahr)	II (2-5 Jahre)	III (6-10 Jahre)	IV (>10 Jahre)
nein	47,62%	33,33%	37,04%	73,00%	58,33%
ja	52,38%	66,66%	66,66%	26,00%	41,67%
höhergradig	6,35%				

Akute Rejektion	0%	In der Hälfte der Routinebiopsien zeigte sich eine Entzündungsaktivität mit einer Häufung in den ersten 5 Jahren nach LTX, die a.e. im Rahmen einer unspezifischen Entzündung bei immunologischer Auseinandersetzung mit dem Transplantat zu werten ist.
Chronische Rejektion	1,59%	
Autoimmunhepatitis	0%	
Virale Hepatitis	1,59%	
Chronische Cholestase	9,25%	

	Gesamt (n=63)	I (1 Jahr)	II (2-5 Jahre)	III (6-10 Jahre)	IV (>10 Jahre)
Komplikationen	0%	0%	0%	0%	0%
Konsequenzen	19%	11,00%	29,62%	20,00%	0%

Es traten keine Komplikationen nach Leberbiopsie auf. Etwa 1/5 der Routinebiopsien hatten eine Konsequenz.

≥2 auffällige Laborparameter	Gesamt (n=63)	I (1 Jahr)	II (2-5 Jahre)	III (6-10 Jahre)	IV (>10 Jahre)
Lebersynthesewerte	0%	0%	0%	0%	0%
Transaminasen, Bilirubin /ges.	25,00%	22,00%	26,00%	13,33%	25,00%
Autoantikörper positiv	53,57%	50,00%	50,00%	53,00%	63,63%
Virologie auffällig	16,67%	66,66%	16,67%	0,00%	0,00%

Kein sicherer Zusammenhang zwischen auffälligen Laborparametern und dem Fibrosegrad in der Histologie.

Der Fibrosegrad konnte in 3/4 der Fälle in der transienten Elastographie und der Histologie ähnlich gut ermittelt werden.