

Fortgeschrittene Lebererkrankung bei CF und Indikation zur Lebertransplantation

Patrick Gerner
Universitätskinderklinik Essen

Oesophagusvarizen Grad 3, mehrfache
Blutung

Leberzirrhose mit portaler Hypertension

Labor: Leukozyten 2200, Hb 8,8 g/dl,
Thromb. 69.000, Quick 60%, GOT 84 U/l,
GPT 58 U/l, GGT 161 U/l



Prävalenz Lebererkrankung und CF

Autopsiestudien:

Kleinkinder 10%, Erwachsene 72% (Oppenheimer et al., 1975, Vawter et al.1979)

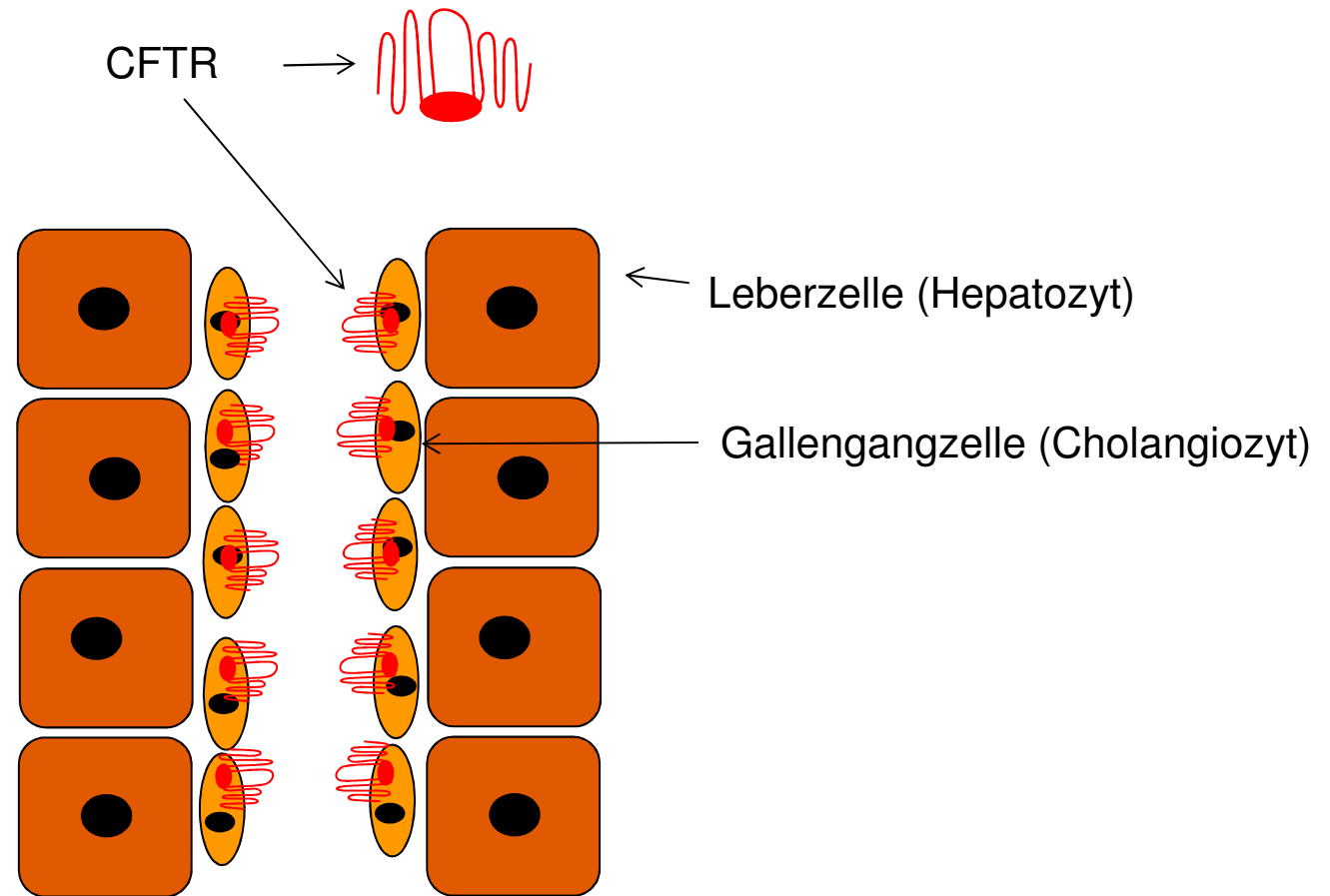
Prospektive Studien:

Gaskin et al. 1988: 30% Hepatomegalie, davon 13%
Zirrhose

Lindblad et al. 1999: Pathologische Transaminasen 25%,
10% Zirrhose (Follow up 15 Jahre). Schwere
Lebererkrankung ab Adoleszenz



Pathophysiologie



CFTR-Mutation

- Eingedickte Galle
- Veränderte Gallezusammensetzung
- Sternzellaktivierung, dadurch Bindegewebeinlagerung
- Mangel an Oxidantien
- Steatose
- Wirtsgenetik (männlich, HLA Typ)
- Umweltfaktoren
- keine Genotyp-Phänotyp Korrelation- aber Assoziation mit schweren CFTR-Mutationen

→ Leberzirrhose



Histologie

- Fokal biliäre Zirrhose
- Eosinophiles Material in Gallegängen
- Verfettung



Diagnostik

- Leberfunktionseinschränkung (Quick, CHE, Albumin)
- Blutbild (Leukopenie, Thrombopenie, Anämie)
- Gallenwege (GGT, AP, Gallensäuren)
- Entzündungswerte, Nierenwerte, kap. BGA
- Körperliche Entwicklung
- Enzephalopathie (Ammoniak, Klinik)
- Ultraschall (Echogenität, Umgehungskreisläufe)
- ÖGD bei portalem Hypertonus
- Kontrastecho bei Zirrhose z.A. Hepatopulm. Syndrom
- (Leberbiopsie)



- Neonatale Cholestase
- Mekonium Ileus
- Hepatomegalie, Splenomegalie
- Körperliche Dystrophie
- Leberhautzeichen (Spider nävi, Palmarerythem)
- Aszites
- Juckreiz
- Cholezystitis, Kleine- oder Mikrogallenblase
- Teerstuhl



Therapie

- Antioxidantienstatus (fettlösliche Vitamine, Zink)
- Vermeidung Malabsorption (Pankreasenzyme)
 - bis 12 Monate 2000-4000 Lipase Einheiten pro 120ml Formelmilch oder Muttermilch
 - bis 4 Jahre Beginn mit 1000 Einheiten /kg KG pro Mahlzeit
 - über 4 Jahre 500 Einheiten/kg KG pro MZ oder weniger
 - ggf. PPI wegen erhöhtem Duodenal-pH
- Vermeidung Malnutrition (spezielle Ernährung- z.B. MCT reich, ggf. PEG-Sonde)
- Ursodeoxycholsäure (20mg/kg/d in 2 Dosen) – nicht präventiv
- Impfung Hepatitis A und B
- Therapie Cholangitis
- Enzephalopathie: abends eiweissreich, L-Ornithin-L-Aspartat (Hepa-Merz), evtl. Lactulose

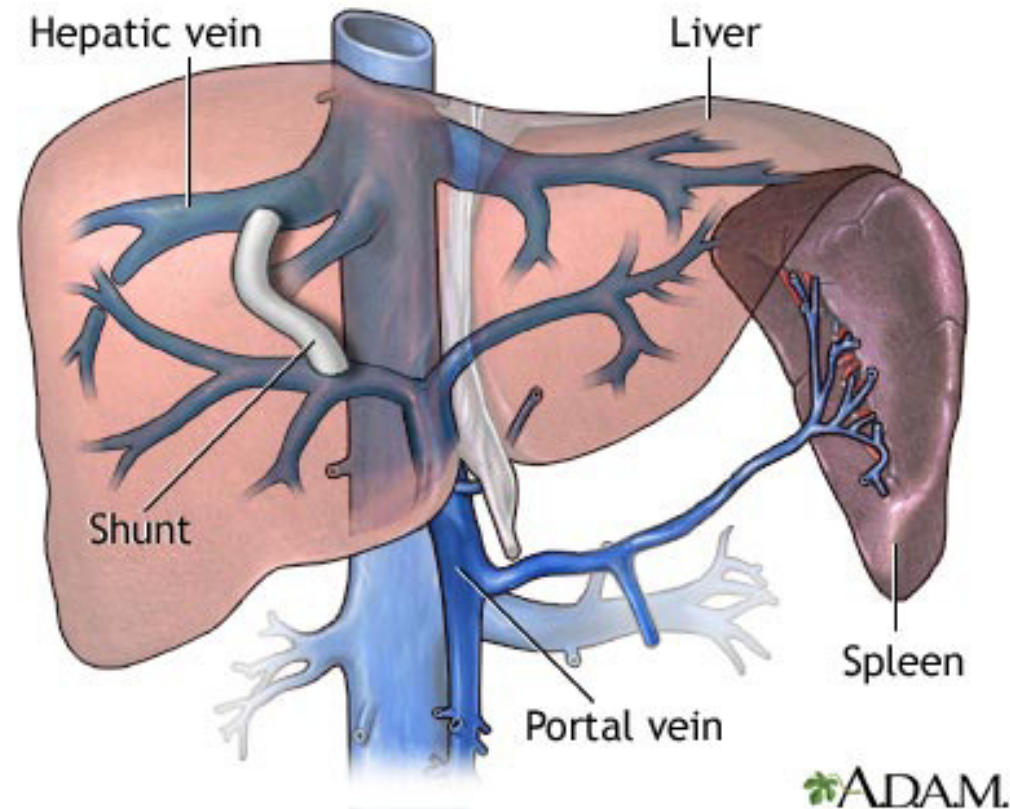


Therapie portaler Hypertonus

- ÖGD, ggf. Gummibandligatur Oesophagusvarizen, Sklerosierung Magenvarizen (erst nach Blutung)
- Shunt
- Lebertransplantation



TIPS (Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt)



Vorteile: Rückgang Aszites, Varizenabnahme

Nachteile: Enzephalopathie, Leberfunktion, Shuntstenose- Obstruktion



Indikationen zur Lebertransplantation

- Leberfunktionseinschränkung (Gerinnung)
- Enzephalopathie (Ammoniak, Klinik)
- Aszites
- Varizenblutungen
- Hypersplenismus
- Dystrophie, Kleinwuchs
- Cholangitiden
- Hepatopulmonales Syndrom
- Hepatorenales Syndrom



Entscheidungen vor Lebertransplantation

Verstorbenenenspende

Warteliste nach MELD-System

- Wartezeit Kinder < 12 J. 9-12 M.
- Wartezeit Kinder 12-15 J. 12-24 M.
- ab 16. LJ nicht mehr über Wartezeit sondern über Laborwerte
- sogenanntes Zentrumsangebot

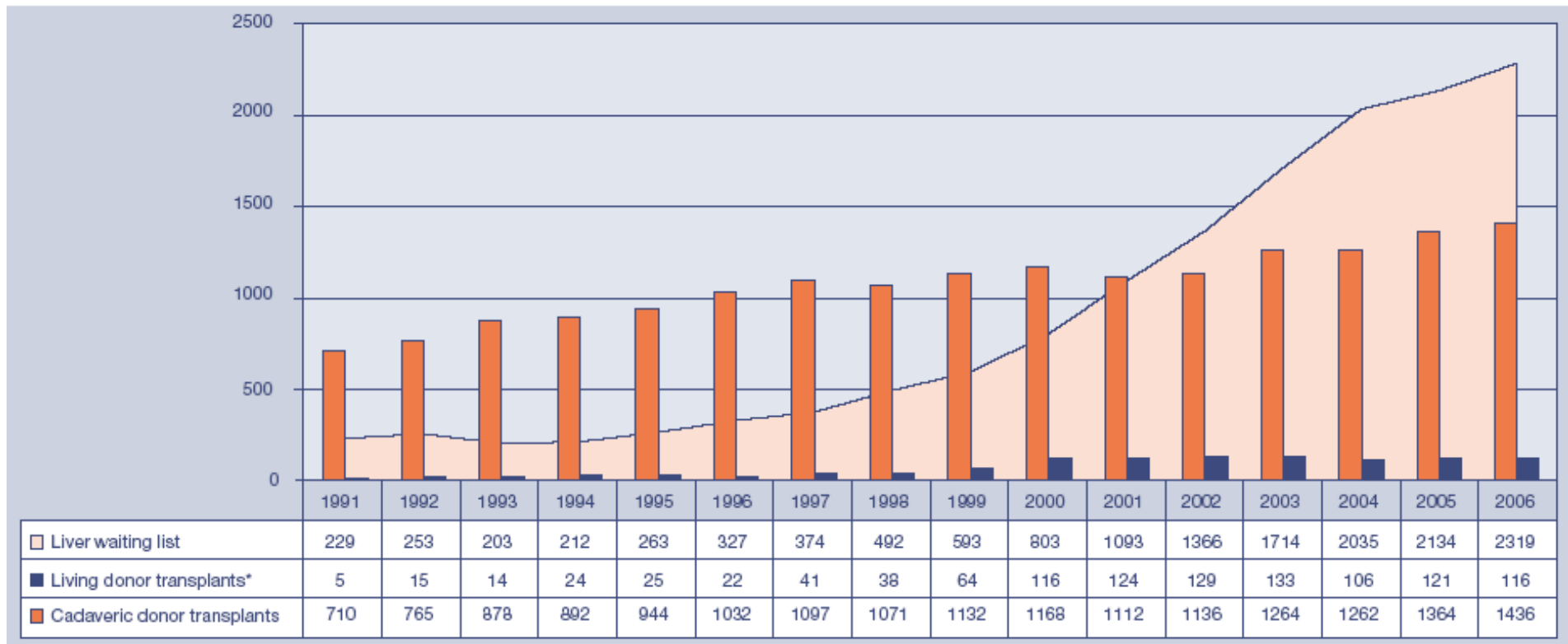
Lebendspende

Für (Klein)-Kinder linker Leberlappen

Für Jugendliche/Erwachsene oft rechter Leberlappen (erhöhtes Risiko für Spender)



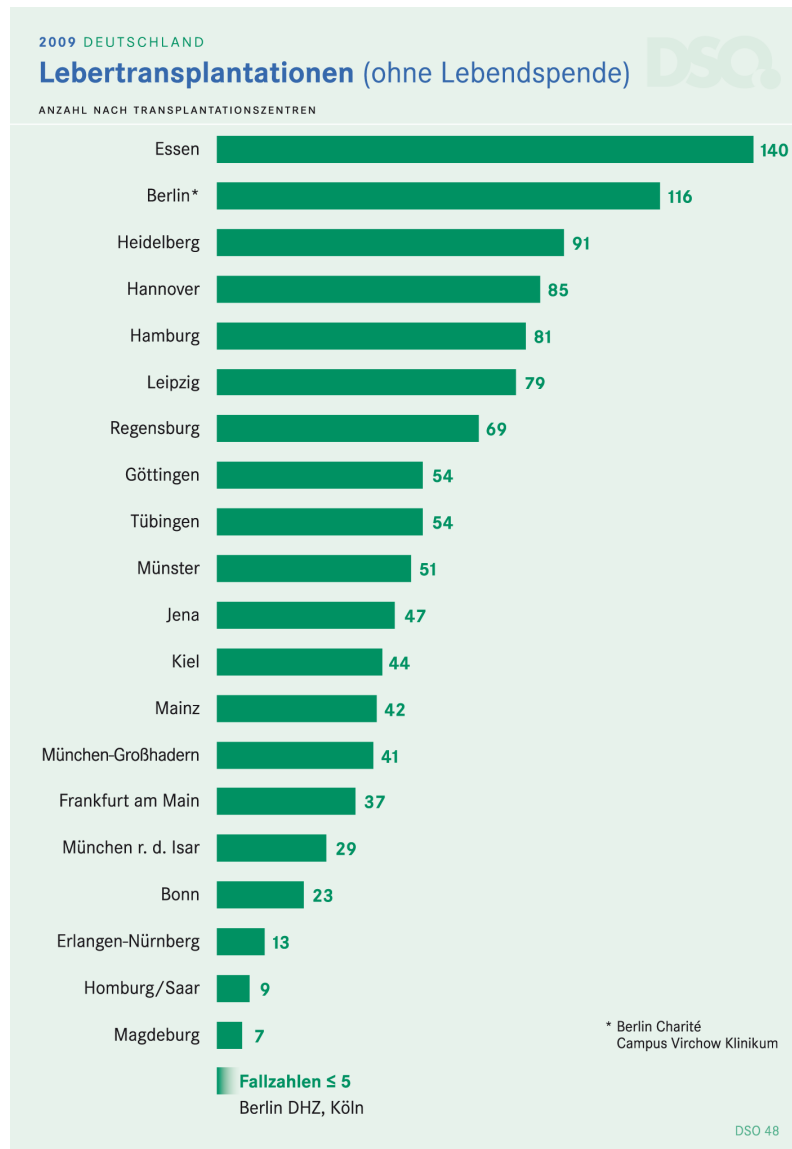
Akutes und Chronisches Leberversagen → Lebertransplantation



Eurotransplant 2007



Transplantationszentren



Outcome nach LTX

Fridell et al. 2003: 16 Lebertransplantationen bei 12 Patienten.
Einjahresüberleben 92%, 5-Jahresüberleben 75%

Momenti et al. 2003: 10 Kinder, 1-Jahresüberleben 90%, 5-
Jahresüberleben 70%

Melzi et al. 2006: Umfrage bei allen europäischen LTX-Zentren.
Antwort von 14%. Report von 57 Lebertransplantationen. Alter bei
LTX im Median 12,2 Jahre (2-27), mittleres follow-up 3,7 Jahre.
Überlebensrate 84%



Lungenfunktion nach LTX

1164

Table 2. Pulmonary Function Tests in Patients Undergoing Liver Transplantation for Cystic Fibrosis

Patient No.	Pretransplant		Posttransplant		Months P
	FVC (% Pred)	FEV1 (% Pred)	FVC (% Pred)	FEV1 (% Pred)	
1	—	—	—	—	
2	86	70	94	82	
3	74	73	90	71	
4	53	51	73	60	1
5	82	84	99	97	
6	89	94	90	94	
7	69	57	81	85	
8	95	83	82	47	
9	87	84	95	95	
10	—	—	—	—	
11	—	—	98	96	
12	68	64	100	100	1
Mean	78.1	73.3	90.2	82.7	
SD	13.2	14.2	8.94	17.93	

Milkiewicz et al. 2002



Erfahrungen nach LTX

- Indikation zur LTX eher früh stellen, solange pulmonale Funktion noch gut
- Leber/Lungen TX hat schlechte Prognose, besser präemptive LTX
- Negative Faktoren v.a. schlechte Lungenfunktion und Ernährungsstatus
- Keim- und Pilzbesiedlung keine Kontraindikation
- In allen Studien 85% männliche Patienten



Zusammenfassung

- Prävalenz schwere Leberbeiligung 10-15%
- Komplikationen meist durch portale Hypertension (Varizen, Hypersplenismus, Aszites)
- Therapeutisch kann vieles optimiert werden (Vitamine, Enzymsubstitution, Ernährung). Bei manifester Lebererkrankung Ursodeoxycholsäure
- Lebertransplantation mit relativ günstiger Prognose, besonders auf Dystrophie achten, Keim- und Pilzbesiedlung keine Kontraindikation



Vielen Dank

