

Primär Sklerosierende Cholangitis und Autoimmunhepatitis

Patrick Gerner

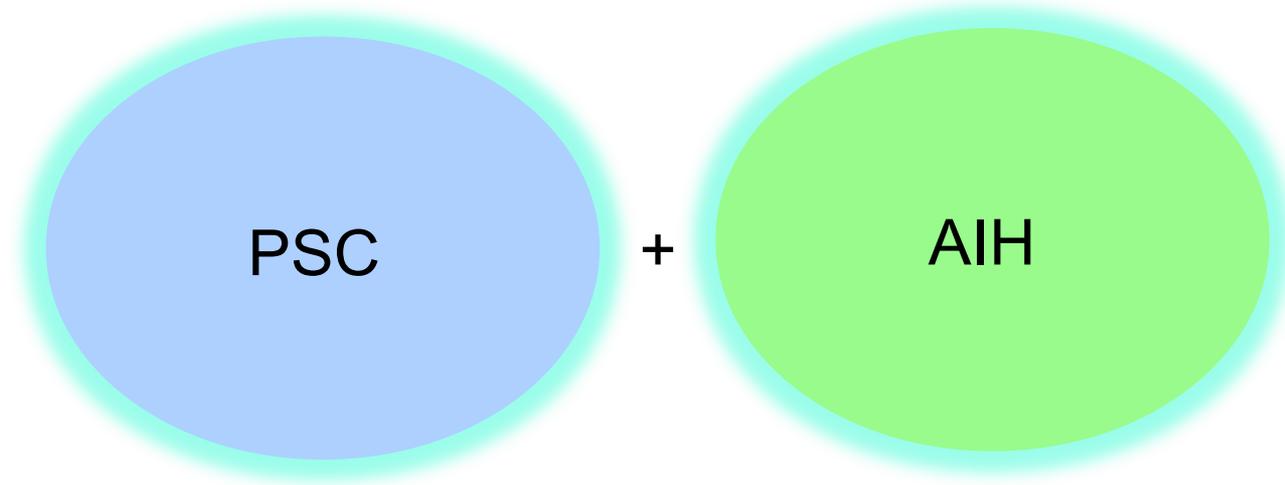
GPGE Jahrestagung 2013, Heidelberg

Interessenkonflikt:

- Novartis: Unterstützung eines Familientages für lebertransplantierte Kinder 2012, des Arbeitsgruppentreffens pädiatrische Lebertransplantation 2013 und Teilnahme Arzneimittelstudie Novartis (Everolimus)
- Astellas: Unterstützung des Fortbildungsseminars Intensivkurs Pädiatrische Hepatologie, UK Essen 2013

Sklerosierende Cholangitis

- Neonatale Sklerosierende Cholangitis
- Infektiöse rezidivierende Cholangitiden
- Langerhans Zellhistiozytose
- Immundefizienz (primär & sekundär)
- Zystische Fibrose
- Lupus, Rheumatoide Arthritis, Sjögren
- Zöliakie
- DM
- Paroxysmale Hämoglobinurie
- Autoimmun
- Primär



Overlap Syndrom

Autoimmune Cholangitis

Autoimmunsklerosierende
Cholangitis (ASC)

- Diagnostik
- Verlauf und Komplikationen
- Therapie
- Prognose

Diagnose der ASC

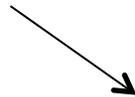
Labor: Auto-AK,
Transaminasen,
Cholestase, IgG

+

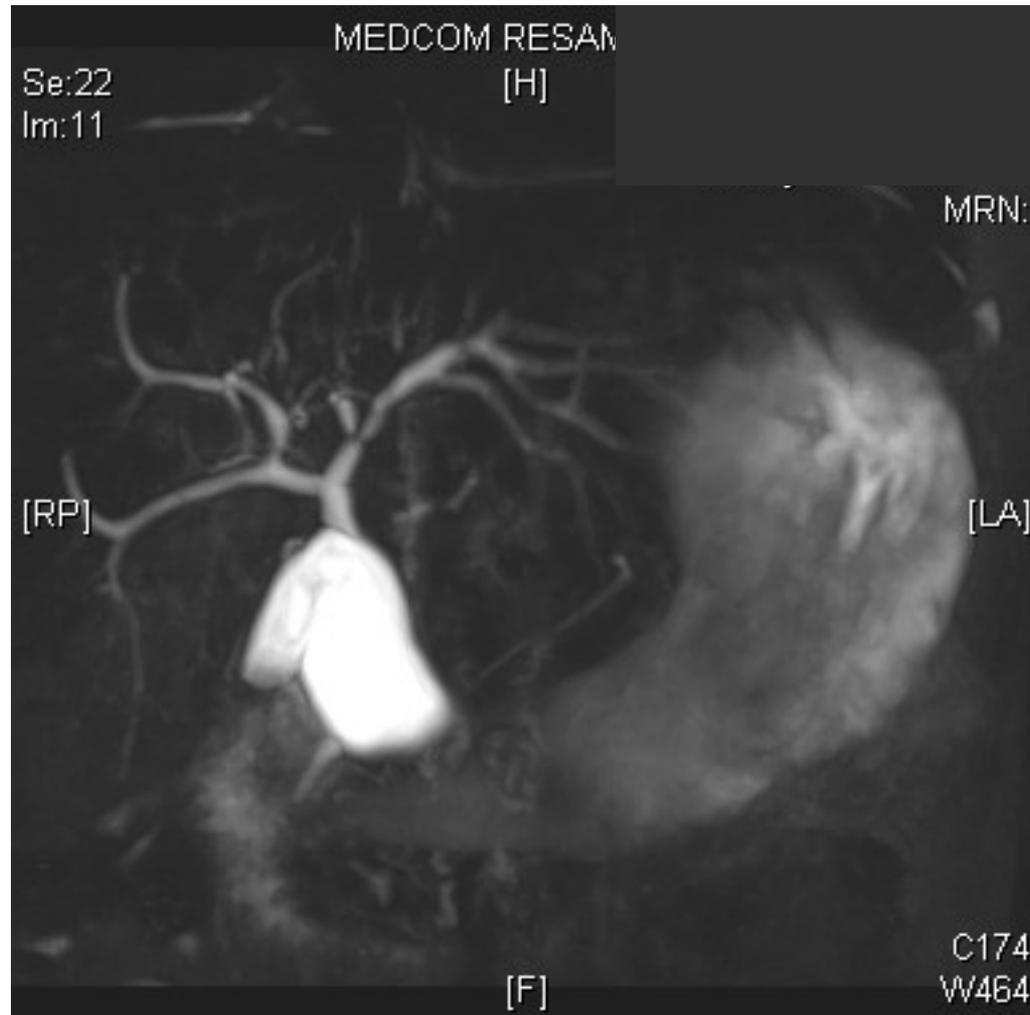
Histologie:
Interface Hepatitis
small duct PSC

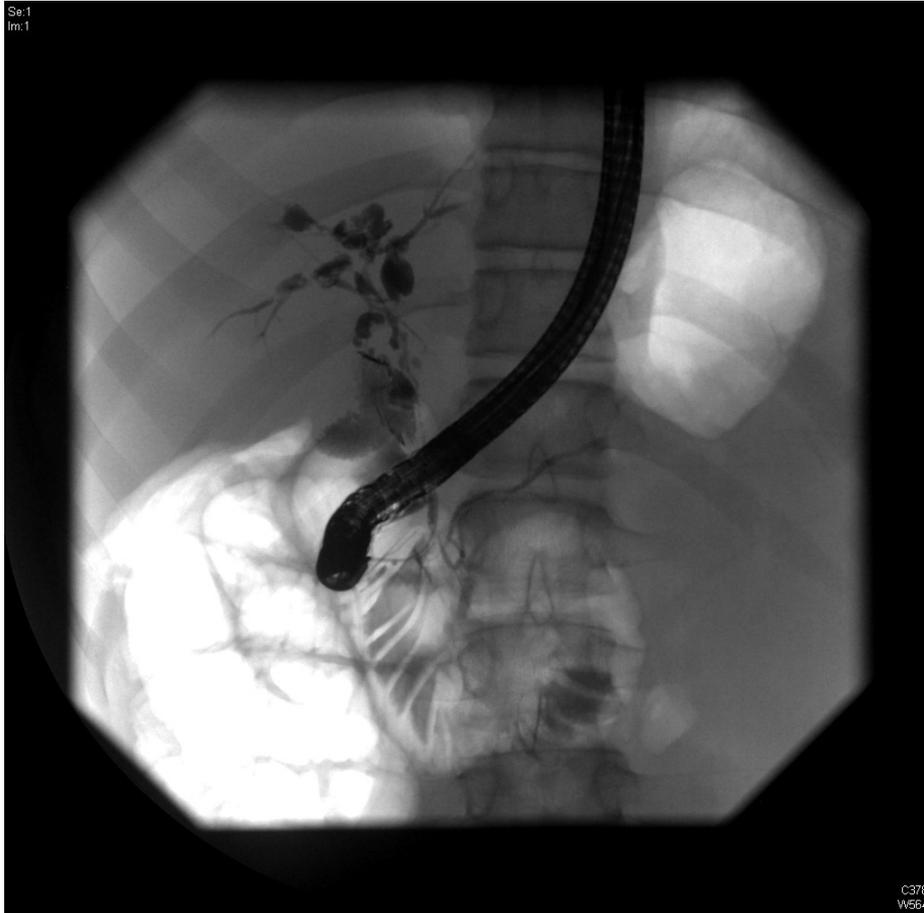
+

pathologisches
Cholangiogramm



**Autoimmunklerosierende
Cholangitis (ASC)**

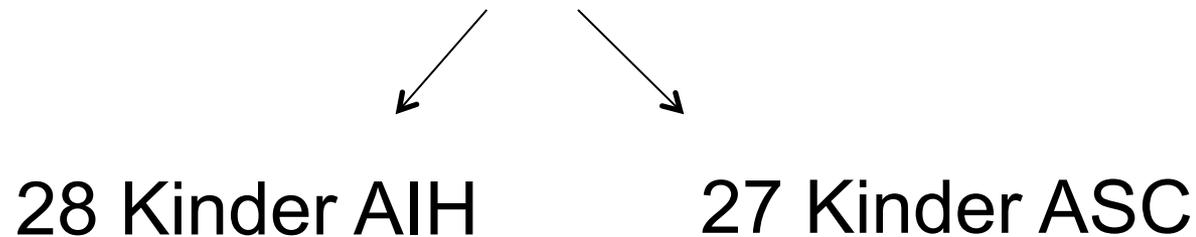






Gregorio et al. 2001: Studie über 16 Jahre. 55 Kinder mit Auto-Antikörpern.

Diagnostik: Leberhistologie, Cholangiogramm, Sigmoidoskopie.



	AIH	ASC
AST (U/l)	333 (24-4830)	102 (18-1215)
GGT (U/l)	76 (29-383)	129 (13-948)
Bili (micromol/l)	35 (4-306)	20 (4-179)
Erhöhtes IgG	80%	89%
ANA/SMA +	71%	96%
pANCA +	36%	74%

Gregorio et al., Hepatology 2001

Diagnose der ASC

	AIH-1	AIH-2	ASC
Mittleres Alter	12	11	7
Mädchen	75%	75%	55%
Komplikationen	12%	10%	26%
CED	20%	12%	44%

Gregorio et al., Hepatology 2001

	AIH	ASC	p
Portalfeldentzündung	92%	58%	0,004
Periportale Hepatitis	58%	35%	0,82
Inflammatorischer Aktivitäts Index	5 (1-11)	8 (3-12)	0,25
Fibrosegrad 1	12%	15%	NS
Fibrosegrad 2	19%	19%	NS
Fibrosegrad 3	46%	50%	NS
Zirrhose	23%	38%	NS
Cholangitis	12%	35%	0,49

Gregorio et al., Hepatology 2001

Oettiner et al. J. Autoimmunity 2005

Weder klinische, laborchemische noch histologische Kriterien können eine AIH von einer ASC unterscheiden.



Andere Erkrankungen können ähnliches Bild wie ASC verursachen

Ausschluß hepatotrope Viren, M. Wilson, NASH, A1AT-Mangel

Therapie

Therapie (Vorschlag)

Prednison 2mg/kg/d

Aza 2,5mg/kg/d

UDCA 20mg/kg/d in 2 ED



Keine Remission



MMF Start mit 20mg/kg/d in 2 ED, dann 40mg/kg/d



Keine Remission



Cyclosporin A Zielspiegel: 150 ng/ml, später 60-80 ng/ml.



Keine Remission



Tacrolimus Zielspiegel 6-8ng/ml, später 4-6ng/ml.



Keine Remission



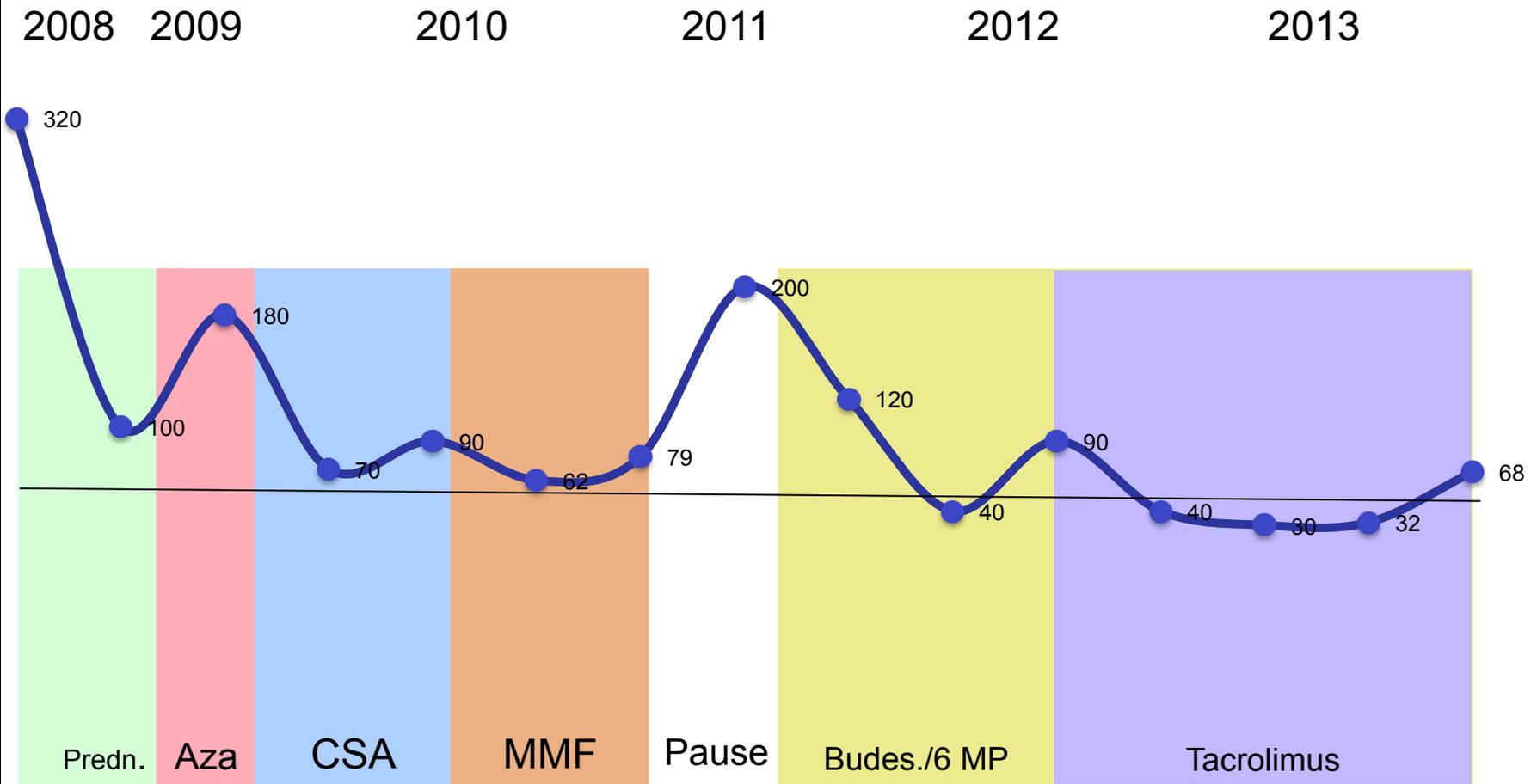
Lebertransplantation

experimentelle Therapie?

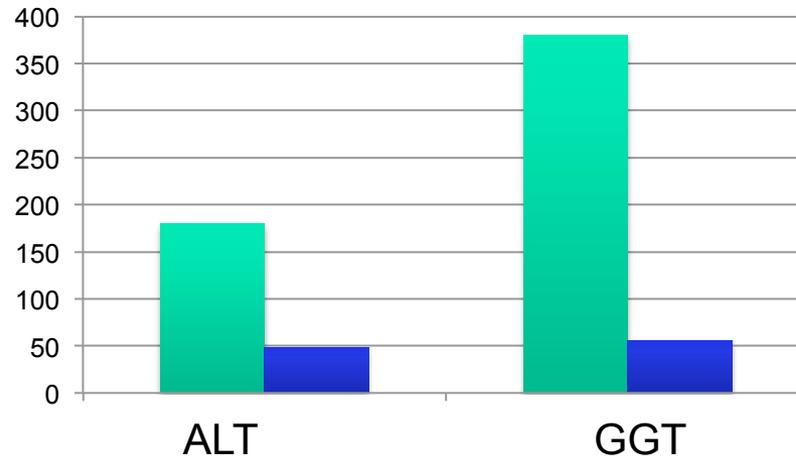
8-jähriges Mädchen mit Zeichen einer ASC (overlap)

Fibrose Grad 3, MRCP diskrete
Lumenunregelmäßigkeiten

Therapie



Vancomycin bei 14 Kindern mit PSC+CED



Davies YK., JPGN, 2008

Rituximab: wenige publizierte Fälle.

Santos ES, Livert Int 2006, Barth E Case Rep Gastro 2010, Carey EJ Rev Med Chil 2011.

Lebertransplantation:

Bei absehbarer LTX Indikation an frühzeitige Listung denken. Kinder sammeln bis zum 16. Lebensjahr Wartepunkte!

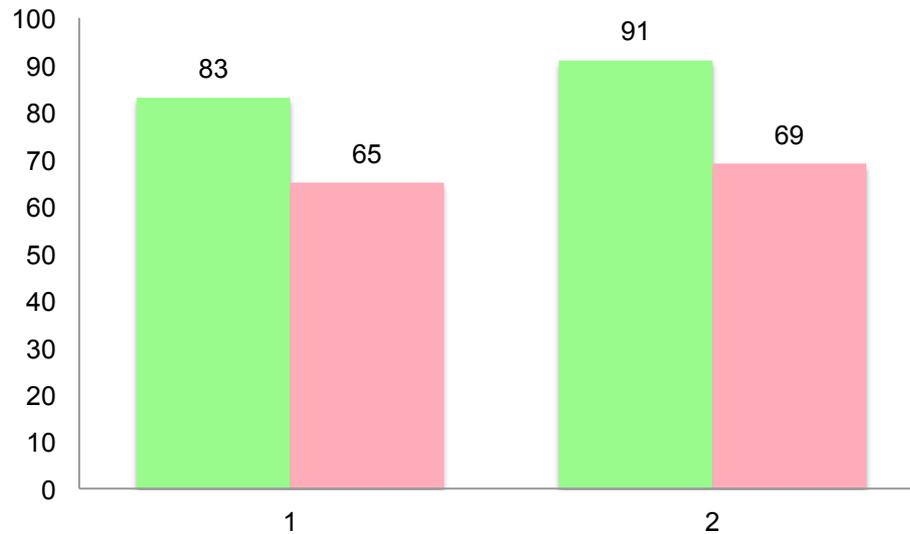
Nor-UDCA (Falk Pharma): Prospektive, multizentrische Studie bei PSC: weltweit 30 Zentren, 160 Patienten, 3 Dosierungen, 1 Placeboarm

3 Monate Therapie, 4 Wochen Nachbeobachtung, primärer Endpunkt Veränderungen der AP

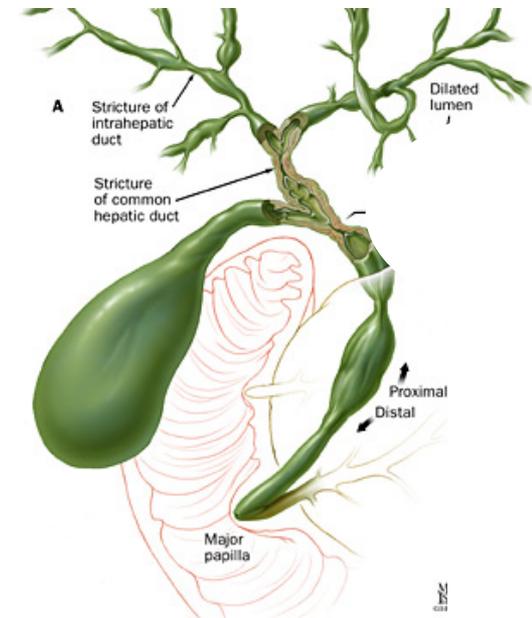
- Rifampicin
- Naltrexon 1-2mg/kg/d, max. 50mg

Therapie dominanter Stenosen

Effektivität endoskopischer Dilatation



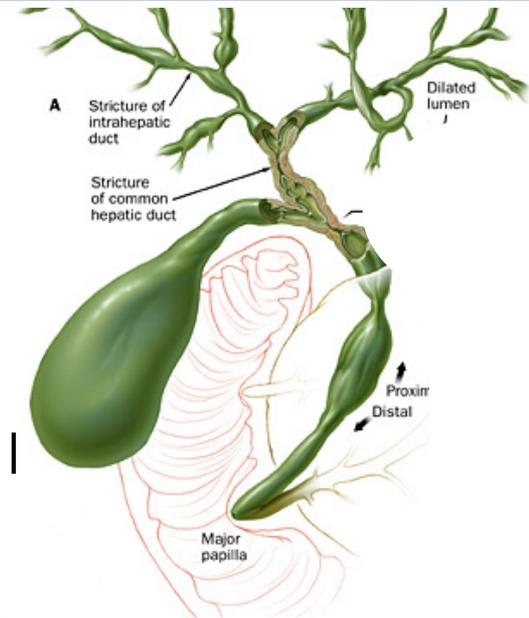
- 1) Baluyut et al., Gastrointest Endosc. 2001
- 2) Stiehl et al., J Hepatol. 2002



Grün: Überleben
Rot: Berechnetes Überleben ohne Dilatation

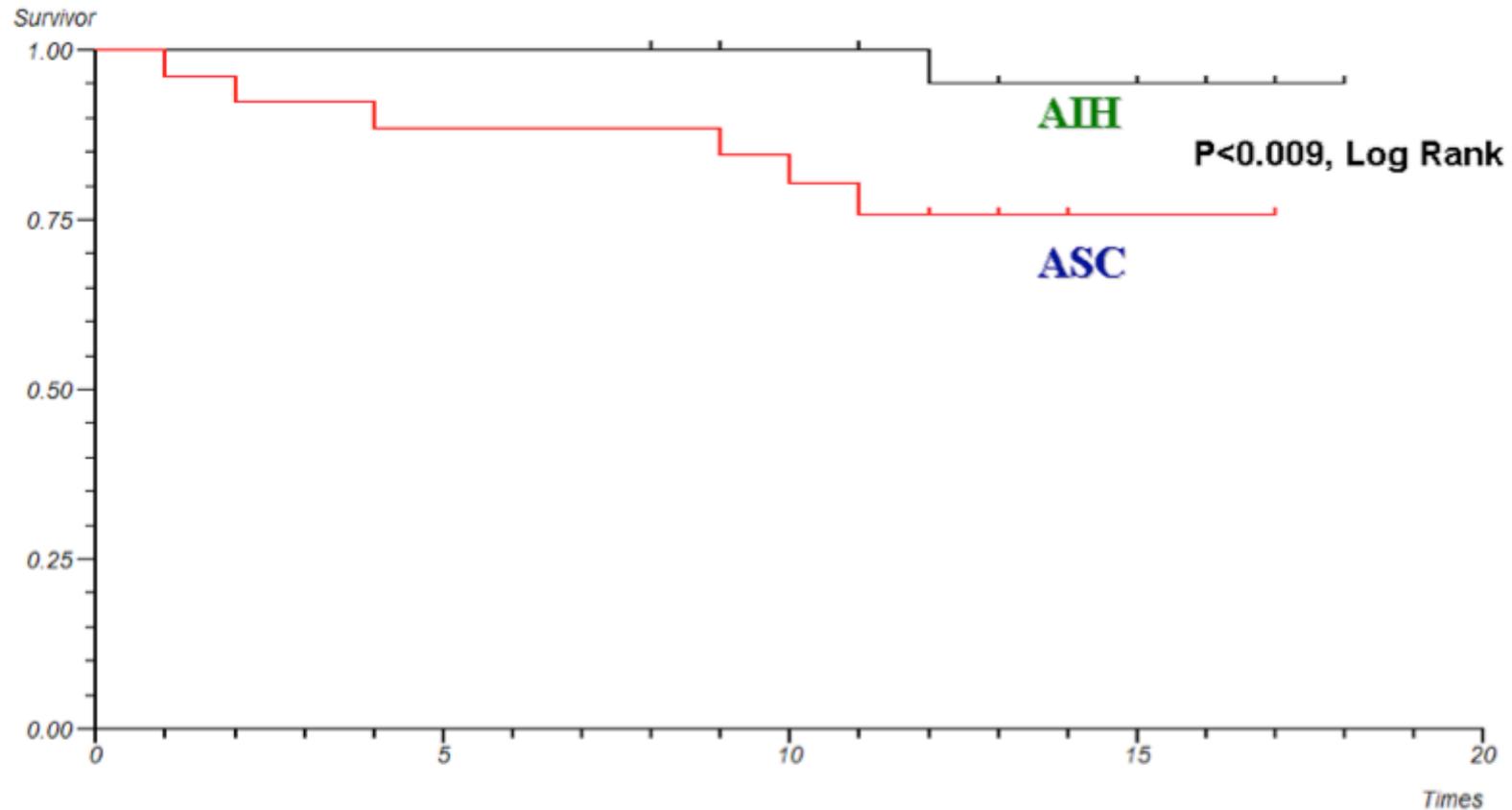
Karzinomüberwachung:

- Koloskopien
- CA19-9
- Bei Malignomverdacht ERC | Bürstensaumzytologie
- Identifikation malignomverdächtiger Regionen mittels Cholangioskopie, ggf. konfokale Lasermikroskopie. 15 PSC Patienten, Sensitivität 100%, Spezifität 61% (Heif, Dig. Dis. Sci. 2013)



Prognose

Wahrscheinlichkeit für LTX oder Tod



Scalori, Hepatology 2007; 46 Suppl. 555A

Vortrag Mieli-Vergani, EASL, Monothematic Conference Primary Sclerosing Cholangitis, Oslo 2009

	AIH-1	AIH-2	ASC
Remissionsrate	97%	87%	89%
Relapse	42%	46%	45%
Therapiestopp	19%	0	5%
LTX	6%	13%	23%
Rezidiv post LTX	0	0	67%

Gregorio, Hepatology 1997

Gregorio, Hepatology 2001

Scalori, Hepatology Supp. 46, 2007, A 555

Karzinomrisiko

Größte Untersuchung an 604 PSC Patienten, mittleres follow-up 5,4 Jahre. 13,3 % entwickelten Cholangiocarcinom. Jährliche Inzidenz 1,5%.

- Cholangio-Karzinom 161-fach
 - Bislang nur 2 jugendliche Patienten (N Engl J Med. 2003 Apr 10;348(15):1464-76; J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 May;52(5):617-20)
- Colorectales-Karzinom 10-fach
- Pankreas-Karzinom 14-fach

Bergquist A., J. Hepatol. 2002

Eine Autoimmunklerosierende Cholangitis läßt sich weder klinisch, laborchemisch oder histologisch sicher diagnostizieren. Eine MRCP ist daher bei Patienten mit AIH sinnvoll.

Die Standardtherapie besteht in der Gabe von Steroiden und Azathioprin. Bei Nichtansprechen werden unterschiedliche Immunsuppressiva eingesetzt (v.a. MMF, CSA, Tacrolimus).

Eine therapierefraktäre ASC hat oft ungünstige Prognose, viele Patienten müssen lebertransplantiert werden mit einer vermutlich hohen Rate an Rezidiven

Aufgrund der hohen Rezidivrisikos lohnt es sich vermutlich die konservativen Möglichkeiten auszuschöpfen.



Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit

pdf des Vortrags unter
www.kindergastroenterologie-essen.de