

Lebertransplantationen im Kindesalter: Genfer Patienten

Dominique C. Belli¹⁾, Michela Schaeppi¹⁾, Gilles Mentha²⁾, Christophe Chardot³⁾

1) Service de Gastroentérologie et Transplantations Pédiatriques, Département de Pédiatrie, HUG, Genève

2) Service de Transplantations, Département de Chirurgie, HUG, Genève

3) Service de Chirurgie Pédiatrique, Département de Pédiatrie, HUG, Genève

Übersetzung: Alexandre Corboz, La Chaux-de-Fonds

Einleitung

Die Lebertransplantation ist bei Säuglingen und Kindern mit terminaler Lebererkrankung zur Therapie der Wahl geworden. Im Verlaufe der letzten Jahrzehnte haben die Verbesserungen der chirurgischen Technik, der Immunsuppression und der Organkonservation die Lebenserwartung bedeutend angehoben. Dank dieser Tatsache wird nun die Indikation auch bei Kindern gestellt, deren Krankheit früher als Kontraindikation betrachtet wurde.

Obwohl die Überlebenszeit nach Transplantation signifikant verlängert wurde, wird die Überlebens-Periode durch akute und chronische Abstossungsreaktionen, opportunistische Infektionen und degenerative Erkrankungen eingeschränkt. Kinder mit Gallengangsatresie sowie Kinder geringen Gewichtes und geringer Grösse wurden als Hochrisiko-Patienten und schwierige Herausforderung für die Transplantations-Chirurgen eingestuft. Trotz dieser Tatsache ist die Überlebensdauer beim Kind signifikant länger als beim Erwachsenen¹⁾.

Die Probleme der Überlebenszeit wurden technischen Schwierigkeiten zugeschrieben, ebenso einer erhöhten Tendenz zu Thrombosen der Leberarterie und dem Mangel an Spendern, vor allem in der Schweiz, wo die Spenderfrequenz eine der tiefsten in ganz Europa ist. Die Mortalität der Lebertransplantation ist weitgehend durch ihre chirurgischen Aspekte bedingt: Die Intervention per se, intestinale Perforationen, biliäre Lecks und endovaskuläre Aspekte (arterielle und venöse Thrombosen).

Darüber hinaus ist es zur optimalen Betreuung der Transplantations-Patienten und zur Vermeidung von Abstossungsreaktionen und Infektionen notwendig, eine Reihe von Medikamenten einzusetzen, von denen einige erhebliche Nebenwirkungen auf andere Organe haben, namentlich auf die Nieren, das Knochenmark, die Lungen und das Herz. Hervorzuheben ist das subtile Gleichgewicht, welches die Immunsuppression zwischen Abstossungsrisiko einerseits und Infektrisiko andererseits darstellt, auch im Hinblick auf lymphoproliferative Syndrome.

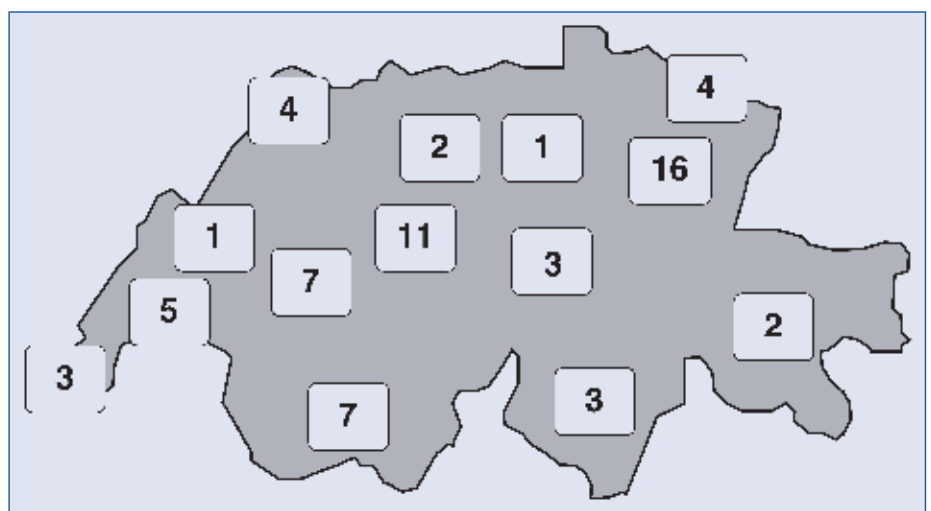


Abbildung 1: Herkunft der Patienten

In unserem Erfahrungsbereich beachten wir diese Risiken besonders akkurat, da ja das Ziel der Lebertransplantation beim Kind nebst dem Überleben auch die Verbesserung der Lebensqualität ist, weshalb den extrahepatischen Zielsetzungen im Hinblick auf den Langzeitverlauf eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet wird. In der Tat sind die Kinder zum Zeitpunkt der Lebertransplantation im allgemeinen todkrank und sollen nicht nur körperlich genesen, sondern auch eine normale physische und psychomotorische Entwicklung erreichen.

Die Situation der Lebertransplantation in Europa wird in einem Transplantations-Register aufgezeichnet:

Bis zum 31. Dezember 2003 waren in der Schweiz 930 Lebertransplantationen beim Kind und beim Erwachsenen durchgeführt worden, dass heisst 10-mal weniger als in Frankreich oder Spanien und gleichviel wie in Portugal. Man muss zwei Perioden unterscheiden, die eine zwischen 1968 und 1988 und die andere seit 1988. Diese Unterscheidung ist auf die Einführung der Calcineurin-Inhibitoren zurückzuführen, insbesondere auf das Cyclosporin. Vor 1988 überlebten nach 10 Jahren 36% der Patienten und 31% der Organe, nach 1988 hat sich dieser Prozentsatz bedeutend verbessert, mit 61% überlebender Patienten und 53% überlebender Organe nach 10 Jahren. Bei Kindern sind die Resultate besser: Die kumulierten Resultate zwischen 1988 und 2003 ergeben eine 10-Jahres-Überlebensrate von 78% der Patienten für die cholestatischen und metabolischen Erkrankungen und von 51% für die akuten Leberinsuffizienzen.

Genfer Krankengut

Das Genfer Lebertransplantations-Programm für Kinder begann am 17. Juli 1989. Ein erfolgreiches Lebertransplantations-Pro-

gramm für Erwachsene bestand bereits, und es wurde beschlossen, es in ein kombiniertes Programm für Erwachsene und Kinder zu verwandeln, da sämtliche für ein entsprechendes Programm notwendigen Fähigkeiten vorhanden waren. Hervorzuheben ist, dass die Kompetenzen im chirurgischen genauso wie im intern-medizinischen Bereich vorhanden sein müssen, da bei den betroffenen Patienten oftmals mehrere Organsysteme erkrankt sind.

Seither sind bis zum 31. Juli 2005 75 Lebertransplantationen bei 69 Kindern durchgeführt worden. Bei 6 Kindern war eine Re-Transplantation erforderlich, wobei ein Kind 2-mal re-transplantiert wurde. Der mittlere Beobachtungszeitraum dieser Serie beträgt 6,33 Jahre.

Der Medianwert des Alters beträgt 1,7 Jahre und erstreckt sich von 5 Monaten bis 16,8 Jahren. In Anbetracht des geringen Alters und des Schweregrades der Erkrankung beträgt der Medianwert des Gewichtes nur 10 kg, und erstreckt sich von 5,3 bis 59 kg. Hervorzuheben ist, dass bei 38 Kindern, also 50% unseres Krankengutes, das Gewicht bei der Transplantation weniger als 10 kg betrug.

Da es sich um ein nationales Programm handelt, stammen die Patienten aus der ganzen Schweiz und entsprechen der Demographie unseres Landes. Die Herkunft der Kinder ist in der *Abbildung 1* dargestellt.

Bei den Indikationen zur Lebertransplantation steht die Gallengangsatresie an erster Stelle, wenn die Kasai-Operation die Entwicklung einer biliären Zirrhose nicht verhindert. Eine Gallengangsatresie liegt bei 46% unserer Fälle vor, und ist damit vergleichbar mit den grossen Serien der Literatur²⁾. Die anderen cholestatischen Erkrankungen

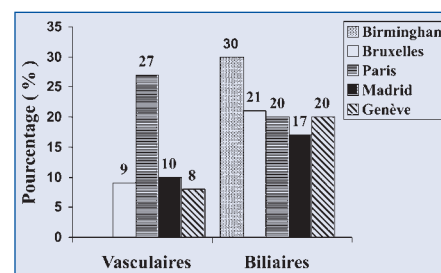


Abbildung 3: Vergleich der vaskulären und biliären Komplikationen nach Lebertransplantation beim Kind in Europa und in Genf

stellen 19% der Indikationen dar, nämlich 11% progressive familiäre Cholestasen (PFIC = Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis, früher Byler-Erkrankung genannt) und 8% fibrosierende Choleopathien. Bei den PFIC (auf Grund ihrer genetischen Basis familiäre Lebererkrankungen) ist der Transport der Gallensäuren und Phospholipide aus den Hepatocyten in die Gallenwege beeinträchtigt. Die Stoffwechselerkrankungen, ausgehend von der Wilsonschen Leberzirrhose bis hin zur Tyrosinämie, mit Einbezug der Erkrankungen des Harnstoff-Zyklus, stellen eine spezifisch pädiatrische Indikation zur Lebertransplantation dar und sind in unserem Krankengut mit 16% vertreten. Die Situationen akuter Leberinsuffizienzen, früher fulminante Hepatitiden genannt, sind im Hinblick auf die Interpretation der Überlebensdauer in grösseren Serien wichtig. In dieser Situation ist nämlich die Überlebens-Wahrscheinlichkeit geringer. In unserem Krankengut finden sich 8% Transplantationen für akute Leberinsuffizienzen und damit ein ähnlicher Prozentsatz wie in Pittsburgh²⁾ (5%) oder Birmingham⁴⁾ (8%). Schliesslich finden sich 3% diverser Indikationen und 8% Re-Transplantationen: Diese Zahlen sind geringer als in den grossen internationalen Serien.

Der Typus des Lebertransplantates hat sich im Verlaufe der Jahre verändert. Zu Beginn unseres Programms wurden in der Regel ganze Lebern oder reduzierte Lebern transplantiert, letztere im Hinblick auf das Gewicht und die Grösse des Transplantat-Empfängers. Insgesamt wurden 27 Ganzlebern und 30 reduzierte Lebern transplantiert. Seit 1997 wurden keine reduzierten Lebern mehr transplantiert, da 15 Lebern geteilt transplantiert wurden, was mit nur einer Spenderleber die Transplantation auf zwei Empfänger ermöglichte (in der Regel

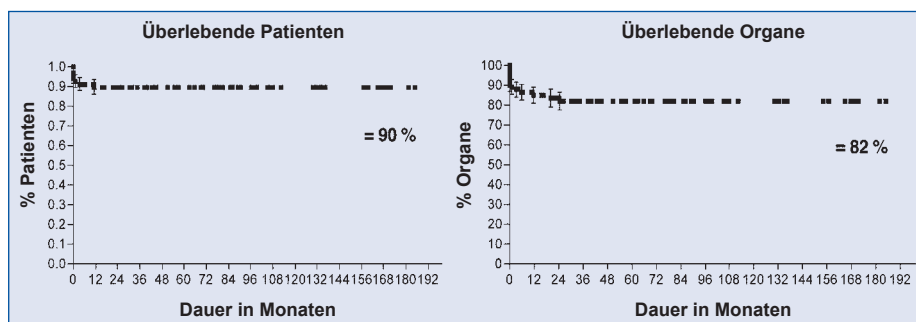


Abbildung 2: Überlebenszeit der Patienten und der Organe nach Transplantation der Leber beim Kind in Genf

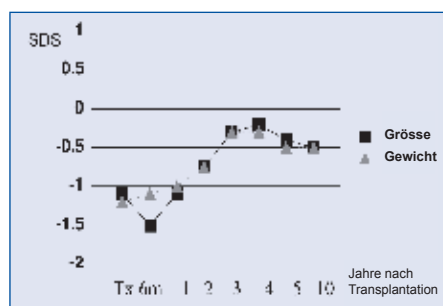


Abbildung 4: Mittlerer Wachstumsverlauf nach Transplantation beim Kind in Genf

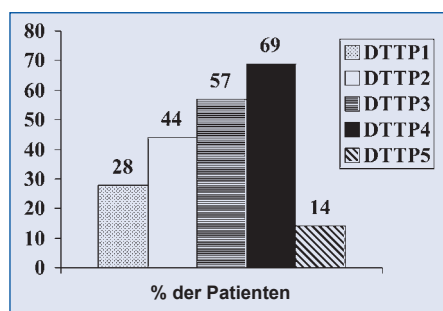


Abbildung 5: Prozentsatz der termingerecht geimpften Kinder (Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten) im Transplantationsprogramm der Kinder in Genf

DTTP1 = 1. Dosis
DTTP2 = 2. Dosis
DTTP3 = 3. Dosis
DTTP4 = 4. Dosis
DTTP5 = 5. Dosis

der rechte Leberlappen zu Gunsten des erwachsenen Empfängers und der linke Leberlappen zu Gunsten des kindlichen Empfängers). Dank dieses subtilen chirurgisch-technischen Könnens konnte auch die Lebendspende in unserem Zentrum eingeführt werden. Die sehr tiefe Spenderate in unserem Land hat die Einführung dieser Technik notwendig gemacht, welche dreien unserer Patienten das Überleben ermöglichte, da sie sonst auf der Warteliste verstorben wären. In unserem Zentrum wird die Lebendspende auf die Väter und Mütter der betroffenen Kinder beschränkt, unter Berücksichtigung der ABO-Kompatibilität.

In den wichtigsten europäischen und nord-amerikanischen Zentren beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 69–90% für die Patienten, und 57–86% für die Transplantate^{[2], [5]–[7]}. Im Genfer Krankengut beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten 90% und der Transplantate 82% (Abbildung 2), ein im internationalen Vergleich sehr gutes Ergebnis. Die Mortalität entspricht 7 Todesfällen:

Zwei primäre Transplantat-Dysfunktionen, 4 Fälle fulminanter Hepatiden und 1 tödliche Grunderkrankung (Budd-Chiari-Syndrom auf Grund einer Vaquez-Polycythämie).

Die perioperative Periode ist das Schlüsselement in dieser grossen Unternehmung, welche eine Lebertransplantation beim Kind darstellt. Zur Illustration verweisen wir auf folgende Zahlen: Die Kinder verweilten im Schnitt 70 Tage auf der Warteliste, aber eines 689 Tage; die Operationsdauer betrug 12,3 Stunden, mit Extremen von 5,2 bis 23,3 Stunden; die intraoperative Ischaemiezeit betrug im Schnitt 7,2 Stunden mit Extremen von 2,2 bis 15,4 Stunden; der Spitalaufenthalt dauerte im Schnitt 47 Tage (22–162 Tage) und die Reoperationsfrequenz betrug 40%: Die hauptsächlichen Reoperationsindikationen waren die Revision der Gallenganganastomose, Thrombektomien, Übernähren von intestinalen Perforationen oder Zwerchfellduplikaturen.

Bei den vaskulären und biliären Komplikationen (siehe Abbildung 3) sind unsere Zahlen vergleichbar mit anderen europäischen Zentren: Die vaskulären Komplikationen betragen 8% und die biliären 20%, die europäischen Zahlen liegen bei 9 bis 27% vaskulärer Komplikationen und 17–30% biliärer Komplikationen^{[4]–[7]}.

Extrahepatische Probleme der Lebertransplantationen beim Kind

Das Ziel der individuellen Lebertransplantation ist das Überleben des Empfängers. Unserer Ansicht nach muss diese quantitative Betrachtungsweise – insbesondere beim Kind – mit qualitativen Aspekten erweitert werden, da dieses sein ganzes Leben lang mit einem transplantierten Organ leben muss. Wir haben im Hinblick auf diesen Problemkreis bei unseren Patienten eine Reihe extrahepatischer Kriterien untersucht, unter anderem Zunahme von Grösse und Gewicht, Knochenalter, Nierentoxizität und Bluthochdruck, psychomotorische Entwicklung und Impfstatus.

Wachstum und Gewichtszunahme müssen vor, während und nach der Transplantation ständig verfolgt werden. Ein adäquater Ernährungszustand muss gesichert sein. Zu diesem Zweck sind technische Mittel wie Nahrungszusätze, Magensonden und sogar Gastrostomien manchmal unerlässlich.

Sollte das Kind dennoch mit einem Wachstums- und Gewichtsrückstand zur Transplantation kommen, muss das volle Wachstum nach der Transplantation gesichert werden. Seit den 90er Jahren ist der begünstigende Effekt der Lebertransplantation auf die Kennzahlen des kindlichen Wachstums bekannt. Bei zirka $\frac{2}{3}$ der Patienten normalisiert sich die Körpergrösse innert 2 Jahren, während bei $\frac{1}{3}$ ein Rückstand weiter besteht. Nur bei einer kleinen Minderheit verschlechtert sich der Wachstumsrückstand, wahrscheinlich in Folge des Grundleidens.

Im Übrigen soll laut einer Pariser Studie das maximale Wachstum zwischen 1 und 3 Jahren nach der Transplantation erfolgen. Während des ersten Jahres nach der Transplantation stellt die Menge der Medikamente einen limitierenden Faktor dar, während später als 3 Jahre nach der Transplantation die konstitutionellen Grenzen des Kindes erreicht sind. Unser Krankengut bestätigt diese Hypothese (Abbildung 4). Wir haben konkret festgestellt, dass die mittlere Körpergrösse unsere Patienten vor der Transplantation bei -1 Standarddeviation liegt, dass das maximale Wachstum zwischen 1 und 4 Jahren nach der Transplantation stattfindet, und das schliesslich das Endresultat bei -0.5 Standarddeviationen liegt^[8].

Wir haben ebenfalls die Knochenmasse und deren Aufholwachstum untersucht. Jenes folgt dem maximalen Wachstum der Körpergrösse mit jedoch geringerer Dynamik. 4 Jahre nach Transplantation liegt das mittlere Resultat bei -1 Standarddeviation^[9]: In-folgedessen sind Kalzium- und Vitamin-D-Zusätze langfristig empfehlenswert, ebenso regelmässige mineralometrische Kontrollen des Therapieeffektes.

Die Nierenschädigungen können in 2 Formen auftreten, nämlich glomerulär oder tubulär, in der Regel als Nebenwirkungen der Calcineurin-Inhibitoren, welche ausgezeichnete Immunsuppressoren sind. Wir haben auf unserer Abteilung die Nierenfunktion nach Transplantation untersucht^[10]. Die glomeruläre Filtrationsrate sank einen Monat nach Transplantation auf etwa 40 ml/min/1.73 m², um sich nach etwa 12 Monaten zu erholen. Diese Situation wurde hauptsächlich mit älteren Immunsuppressionsschemata beobachtet, welche deutlich nephrotischer waren als die aktuellen Therapien. Die Tubulopathien werden hauptsächlich

unmittelbar nach Transplantation beobachtet und bestehen nur dann weiter, wenn sie mit dem Grundleiden vergesellschaftet sind, insbesondere mit einer Stoffwechselerkrankung.

Für die psychomotorische Entwicklung wurde ein detailliertes Nachsorgeprogramm entwickelt, welches noch im Gang ist, so dass wir noch nicht über präzise Daten verfügen. Indessen zeichnet sich bei einer provisorischen Analyse unserer Population eine deutliche Verbesserung der psychomotorischen Leistungen bei 79% der Kinder ab, eine identische Situation bei 18% und eine Verschlechterung bei 3% der Patienten. Diese Verschlechterung könnte auf das Grundleiden zurückzuführen sein oder auch auf Komplikationen bei Retransplantation oder in der postoperativen Phase (fulminante Hepatitis zum Beispiel).

Schliesslich wurde der Impfstatus unserer Transplantationspopulation gezielt untersucht. In einer neueren Studie haben wir festgestellt, dass der Prozentsatz termingerecht geimpfter Kinder für Diphtherie, Tetanus und Keuchhusten zwischen der 1. und der 4. Impfung zunimmt (Abbildung 5). Diese Zunahme erklärt sich durch die Tatsache, dass die erste Grundimmunisierung wegen der schwerwiegenden cholestatischen Grunderkrankung nicht immer durchgeführt wird – und nachgeholt wird, sobald das Kind auf der Warteliste ist. Hingegen wird die 5. Dosis häufig vergessen, wie wenn die Wichtigkeit des Transplantationsprogramms die Notwendigkeit einer konventionellen Betreuung verdrängen würde. Andererseits beeinträchtigt die Immunsuppression nach der Transplantation häufig die Impfmunität, sodass häufige Kontrollen und Nachimpfungen notwendig sind. Dies betrifft besonders die Impfung gegen die Hepatitis B, gegen welche 68% der Patienten ein Jahr nach der Transplantation schutzlos sind, obwohl sie doch zu 100% eine vollständige Prae-Transplantationsimpfung erhalten haben. Dies gilt im übrigen auch für die Windpocken, gegen welche 100% der Patienten ihre Immunität verlieren: Dies ist besonders nachteilig, da Lebend-Impfstoffe immunsupprimierten Patienten nicht verabreicht werden können.

Schlussfolgerung

Der Erfolg eines Transplantationsprogramms beim Kind hängt gleichermassen vom chirurgischen wie vom intern-medizinischen Können und Wissen ab. In unserer Serie überleben nach einer medianen Beobachtungszeit von 6,3 Jahren 90% der Patienten und 82% der Organe. Obwohl unser Zentrum als relativ klein bezeichnet werden kann, sind diese Resultate identisch mit denjenigen der grossen europäischen und nordamerikanischen Zentren. Wir sehen dafür drei Ursachen:

- 1) die Kombination Erwachsene/Kinder potentialisiert die Fähigkeiten,
- 2) der Teamgeist der chirurgischen und intern-medizinischen Disziplinen im Pädiatrie-Departement vereinigt alle spezifischen Kompetenzen, welche für den Erfolg des Programms notwendig sind, und
- 3) die kurzen Distanzen in unserem kleinen Land ermöglichen engmaschige Kontrollen nach der Transplantation.

Die Erfolgsrate spricht für eine Förderung des Organspendewesens, da die Spenderate in der Schweiz, im Vergleich zu anderen europäischen Ländern, ausserordentlich niedrig ist.

Referenzen:

- 1) European Liver Transplant Registry. www.eltr.org.
- 2) Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, et coll. Pediatric liver transplantation – a single center experience spanning 20 years. *Transplantation* 2002; 73: 941–947.
- 3) Keitel V, Burdelski M, Warskulat U, et coll. Expression and localization of hepatobiliary transport proteins in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2005; 41: 1160–1172.
- 4) Chardot C, Candinas D, Mirza D, et coll. Biliary complications after paediatric liver transplantation: Birmingham's experience. *Transpl Int* 1995; 8: 133–140.
- 5) Wallot M. A, Mathot M, Janssen M, et coll. Long-term survival and late graft loss in pediatric liver transplant recipients – a 15-year single-center experience. *Liver Transpl* 2002; 8: 615–622.
- 6) Fouquet V, Alves A, Branchereau S, et coll. Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: a 10-year follow-up in a single center. *Liver Transpl* 2005; 11: 152–160.
- 7) Migliazza L, Lopez Santamaria M, Murcia J, et coll. Long-term survival expectancy after liver transplantation in children. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 5–8.
- 8) Roux Y. Etude de la croissance post-greffe hépatique chez l'enfant. Faculté de médecine Genève 2004, thèse 10385.
- 9) Brinon Lanz C. Evaluation de la minéralométrie osseuse après greffe de foie chez l'enfant. Faculté de médecine Tours 2001–2002, DIU d'hépatogastroentérologie et nutrition pédiatrique.
- 10) McLin V, Girardin E, Le Coultré C, et coll. Glomerular and tubular function following orthotopic liver transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 512–519.

- 11) Diana A. Etude de l'immunité vaccinale chez les enfants ayant bénéficié d'une transplantation hépatique à Genève entre 1990 et 2002. Faculté de médecine Genève 2004, thèse 10387.

Wir danken

Dieses kombinierte Transplantationsprogramm Erwachsene/Kind ist nur durch ein enges Netzwerk zahlreicher Personen denkbar. Wir danken allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Departements für Pädiatrie, der Kinder-radiologie, der Kinderanaesthesiologie, der Transplantationsabteilung des Departements für Chirurgie sowie den Transplantationskoordinatoren und den Mitgliedern der Patientenvereinigungen.

Wir danken ebenfalls unseren Partnern ausserhalb unseres Kinderspitals, d. h. den Kinderärzten in Praxis und peripheren Spitälern, welche unsere Patienten ambulant betreuen.

Den Kinderärzten, die bei einem lebertransplantierten Kind notfallmässig eine interkurrente Infektion oder eine andere Komplikation zu betreuen haben, steht die Abteilung für Gastroenterologie und Transplantation des «Hôpital des enfants à Genève» zur Verfügung.

Während der üblichen Bürozeiten kann man sich entweder an Frau Jennifer Bovet wenden, Tel. 022 372 46 60, oder an den Assistenzarzt, Telefonzentrale 022 372 33 11, Sucher 685 97 16. Nachts und an Sonn- und Feiertagen wende man sich an den diensthabenden Oberarzt, Sucher 685 96 38, ebenfalls über die Zentrale 022 372 33 11.

(Dieser wird den zuständigen Pikett-Arzt benachrichtigen).