

# Infliximab bei therapierefraktärer Autoimmunhepatitis

S. Becker<sup>1</sup>, B. Lettgen<sup>1</sup>, A. Münch<sup>1</sup>, W. Coerdts<sup>2</sup>, P. Gerner<sup>3</sup>, A. Krahl<sup>1</sup>

(1) Darmstädter Kinderkliniken Prinzessin Margaret, Darmstadt, Deutschland

(2) Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Mainz, Deutschland

(3) Universitätskinderklinik Essen, Essen, Deutschland

## Einleitung:

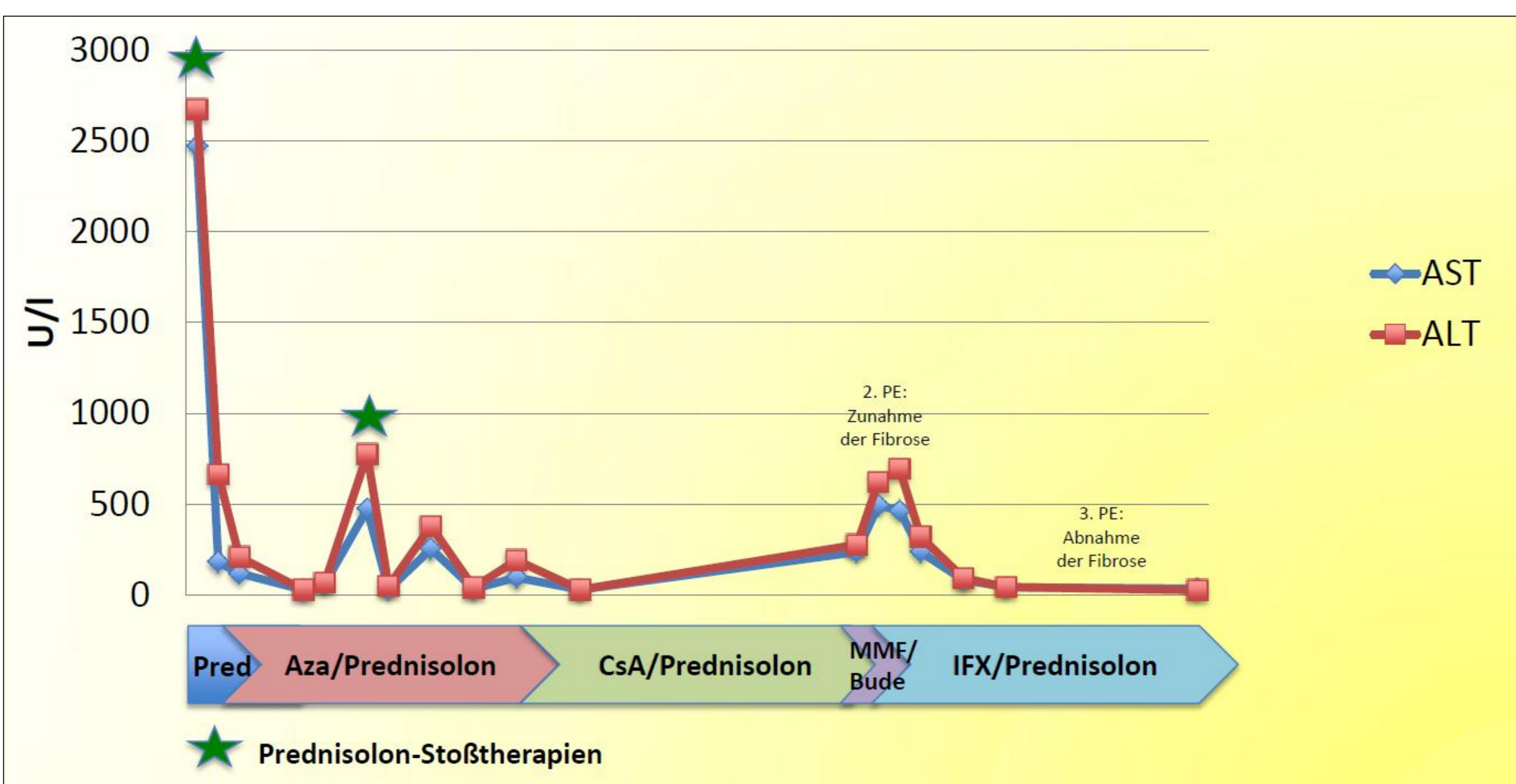
Die Autoimmunhepatitis stellt eine chronisch aktive Hepatitis mit fortschreitender Zerstörung des Leberparenchyms unklarer Ätiologie dar. Klinisch zeigt sie ein variables Bild zwischen asymptomatischen, akuten und schleichendem Verlauf. Bei bis zu 50% der Patienten finden sich extrahepatische immunologische Begleiterkrankungen.

Die Diagnose erfolgt nach dem Ausschluss entsprechender Differentialdiagnosen und der Leberbiopsie. Eine besondere Bedeutung haben die Bestimmung von Autoantikörper und Immunglobulin G sowie das Ansprechen auf die Therapie für die Diagnosestellung.

Als Standardtherapie ist eine Kortikosteroid- und eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin etabliert. Bei Nichtansprechen werden Cyclosporin A (CsA), Tacrolimus (FK506) und Mycophenolat Mofetil (MMF) angewendet.

## Kasuistik:

Wir berichten über einen 13 Jahre alten Jungen, im November 2008 seit 3 Wochen Bauchschmerzen und vereinzelt Erbrechen, klinisch bestand bei Erstvorstellung ein Sklerenikterus, im Labor deutlich erhöhte Transaminasen AST 2472 U/l, ALT 2672 U/l,  $\gamma$ GT 213 U/l, erhöhtes Bilirubin: gesamt 6,6 mg/dl, direktes Bilirubin 5,1 mg/dl. Zudem Hinweise auf eine eingeschränkte Syntheseleistung der Leber (Quick 68%, Cholinesterase 6 U/ml). Bei einem IgG von 2670 mg/dl und positive Autoantikörper (ANA & ASMA) stellte sich der V.a. eine Autoimmunhepatitis. In der durchgeführten histologischen Untersuchung fand sich eine ausgeprägte portale Fibrose mit erheblichen Lymphozyteninfiltraten und portoportaler Septenbildung passend zur Verdachtsdiagnose einer Autoimmunhepatitis. Die Differentialdiagnostik ergab keine Hinweise auf Virushepatitiden, cholestatische Autoimmunkrankheiten, Morbus Wilson, Hämochromatose oder einen  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel. In der Anamnese keine Hinweise auf alkohol- oder medikamententoxische Hepatitis.



## Therapie:

Einleitung einer Prednisolon-Therapie, die binnen zwei Wochen zum Abfall der Transaminasen (AST 132 U/l und ALT 663 U/l) und des direkten Bilirubins (1,5 mg/dl) führt, sowie die Normalisierung der Syntheseparameter bewirkt. Unter der zusätzlichen Gabe von Azathioprin sind nach fünf Monaten  $\gamma$ GT, AST, ALT, AP und Bilirubin im Referenzbereich. Nach vier Wochen neuerlicher Anstieg der Transaminasen mit Ansprechen auf eine hochdosierte Steroidgabe. Im Weiteren kann jedoch keine Remission erreicht werden, sodass ein Therapiewechsel auf CsA, MMF und letztlich IFX erfolgten. Die obere Grafik zeigt den Verlauf der Transaminasen und die Medikation.

## Verlauf unter IFX:

Aktuell erhält unsere Patient alle acht Wochen 300 mg Infliximab i.v. und täglich 5 mg Prednisolon p.o. Die Medikation wird gut vertragen.

Im August 2012 erfolgt die dritte Leberbiopsie, histologisch zeigt sich eine deutliche Verbesserung des Befundes mit geringerer Fibrose.

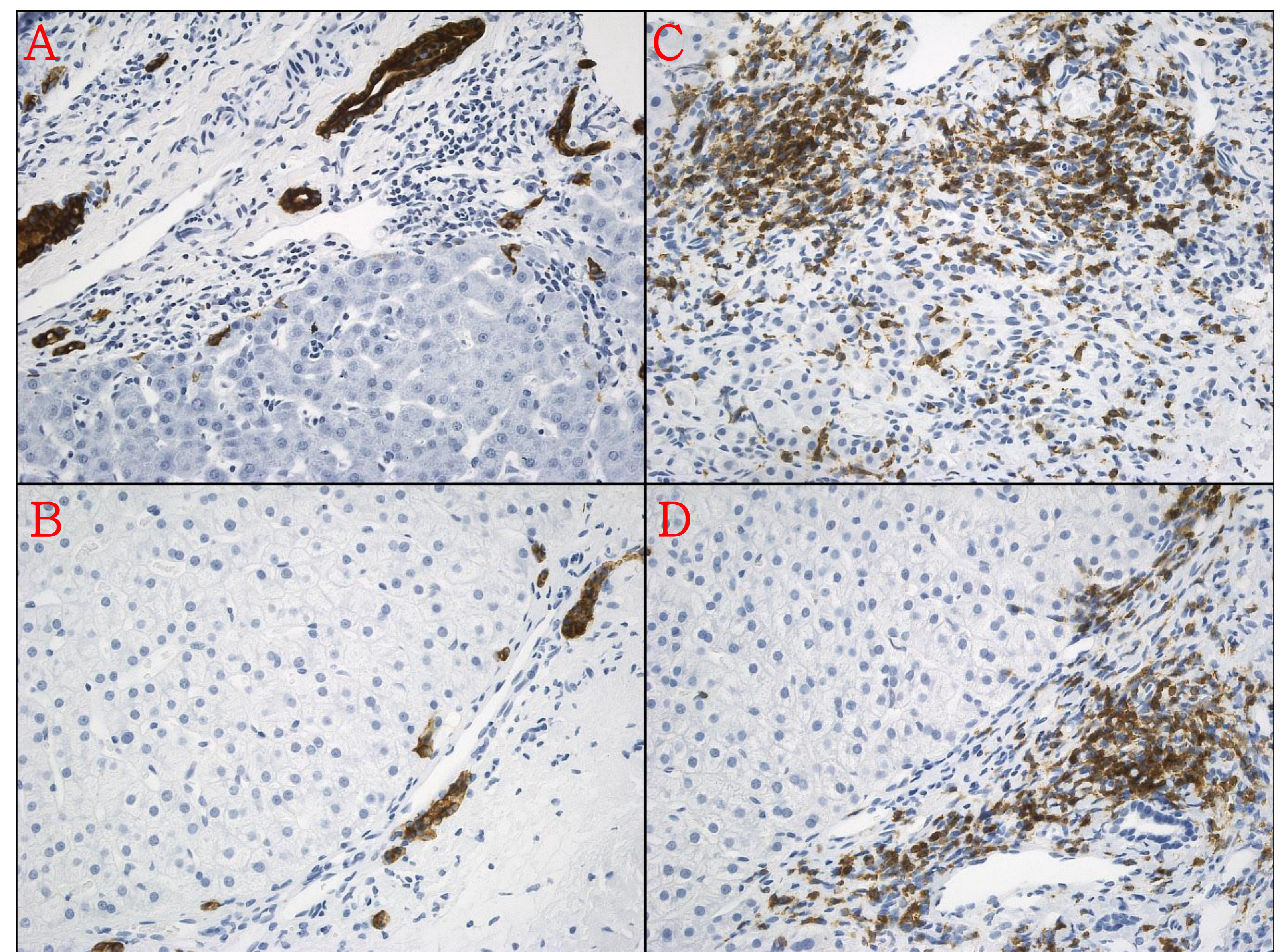
Im Oktober 2012 finden sich ALT, IgG und  $\gamma$ GT in der Norm, die AST mit 36 U/l nur minimal erhöht. Klinische Beschwerden bestanden nach der Diagnosestellung und der initialen Therapie zu keinem Zeitpunkt.

## Referenzen:

- Roberts EA Autoimmune hepatitis from the paediatric perspective. *Liver Int.* (2011) Nov; 31 (10) 1424-31.
- Cuarterlo M, Ciocca M, Velasco CC, et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 635-9.
- Gibelli NE, Tannuri U, Mello ES, et al. Successful treatment of de novo autoimmune hepatitis and cirrhosis after pediatric liver transplantation. *Pediatr. Transplant* 2006 May; 10 (3):371-6.
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *NEJM* 2000; 343: 1594-602

## Abbildung:

Obere Bilder vor Behandlung, untere Bilder nach erfolgter Behandlung. A und B: Reduktion der reaktiven Gallengansproliferate in Duktalplattenposition. Zentral jeweils normale Gallengänge. Immunhistochemische Gallengangsdarstellung (brauner Farbstoff) mit Antikörpern gegen Zytokeratine (AE1/3 oben, CK7 unten) Originalvergrößerung jeweils x 200. C und D: Rückgang der entzündlichen Lymphozyteninfiltrate im Portalfeld und im Bereich der Grenzlamelle zum Läppchen. Immunhistochemische Darstellung (brauner Farbstoff) der T-Lymphozyteninfiltrate im Portalfeld mit einem Antikörper gegen CD3. Originalvergrößerung jeweils x 200.



## Zusammenfassung:

Bei unserem Patienten bestand eine therapierefraktäre Autoimmunhepatitis Typ I. Mit Steroiden und mehreren Immunsuppressiva (Aza, CsA, MMF) konnte keine Remission erzielt werden. Zeitweise bestand eine Medikamenten-Non-Compliance, auch bei stabilen CsA-Spiegeln im Blut konnte im Verlauf keine Befundbesserung erzielt werden. Nach Einleitung einer Infliximab-Therapie normalisieren sich Transaminasen und Lebersyntheseleistung. Die Fibrose ist rückläufig, eine komplette Restitutio ad integrum konnte noch nicht erreicht werden.

## Diskussion:

Annähernd 80% der pädiatrischen Patienten sprechen auf eine Kombinationstherapie aus Kortikosteroid und Azathioprin an, die berichteten Remissionsraten differieren jedoch erheblich<sup>(1)</sup>. CsA<sup>(2)</sup>, FK506 und MMF ggf. auch in dreifach Kombinationen mit Prednisolon<sup>(3)</sup> sind alternative Therapeutika.

Infliximab hat ein relevantes Nebenwirkungsprofil, der Einsatz bedarf einer individuellen Entscheidung, der entsprechenden Vordiagnostik z.B. zum Ausschluss opportunistischer Infektionen und einer Therapieüberwachung. Inzwischen werden TNF $\alpha$ -Ak umfangreich bei rheumatologischen Erkrankungen und bei Kindern und Jugendlichen mit CED eingesetzt, hier gelten sie als wirksam und sicher<sup>(4,5)</sup>. Es finden sich zunehmend Fallberichte über den erfolgreichen Einsatz von Infliximab bei Erwachsenen<sup>(6,7)</sup> und pädiatrischen Patienten mit therapierefraktärer AIH, de novo AIH oder bei Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen, die durch das Auftreten einer AIH kompliziert werden<sup>(8)</sup>.

- Assa A, Hartman C, Weiss B, Broide E, Rosenbach Y, Zevit N, Bujanover Y, Shamir R. Long-term outcome of tumor necrosis factor alpha antagonist's treatment in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012 Epub ahead of print.
- Weiler-Normann C, Wiegand C, Glaubke C, Quaas A, Schramm C, Lohse AW. A case of difficult-to-treat autoimmune hepatitis successfully managed by TNF-alpha blockade. *Am J Gastroenterol.* 2009 Nov; 104 (11): 2877-8
- Weiler-Normann C, Wiegand C, Glaubke C, Quaas A, Schramm C, Lohse AW. Infliximab as third line therapy for difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *Abstract in Hepatology*, 2010, Vol 52 S1
- Fujii K, Rokutanda R, Osugi Y, Koyama Y, Ota T. Adult-onset Still's Disease Complicated by Autoimmune Hepatitis: Successful Treatment with Infliximab. *Intern Med* 2012 51: 1125-28