

# Nationales Vorsorgeprogramm der Gallengang-Atresie: Schweizerische Pilotstudie

Barbara E. Wildhaber, Dominique Belli, Christophe Chardot, Genf

## Einführung

Die Gallengang-Atresie (GGA) ist eine seltene Krankheit ungeklärter Aetiologie, charakterisiert durch eine während der Neugeborenenzeit auftretende Obstruktion der intra- und extrahepatischen Gallengänge. Die GGA ist der häufigste Grund für eine neonatale Cholestase<sup>1</sup>. Die Inzidenz der GGA in der Schweiz ist 1/17 800 Geburten (CI 95%: 1/13 900–1/24 800)<sup>2</sup>, vergleichbar mit derjenigen anderer angeborener Krankheiten, die einem Neugeborenen-Screening unterzogen werden (Guthrie Test): Phenylketonurie 1/17 000, Galaktosämie 1/35 000, adreno-genitales Syndrome 1/10 000, kongenitaler Hypothyroidismus 1/4 000<sup>3</sup>. Die Diagnose einer GGA wird vermutet, wenn ein Ikterus im Neugeborenenalter beobachtet wird, assoziiert mit **entfärbten Stühlen** und einer Hepatomegalie. Falls die GGA nicht behandelt wird, entsteht binnen einiger Monate eine Leberzirrhose, welche zum Tode innerhalb der ersten Lebensjahre führt. Die Behandlung der GGA ist sequentiell: In

der Neugeborenenperiode wird die Porto-Enterostomie nach Kasai durchgeführt, bei der die chirurgisch zugänglichen, fibrotischen Gallenwege reseziert werden, und eine Roux-en-Y-Schlinge an die Leberpforte anastomosiert wird. Dies mit dem Ziel, den Gallenfluss von der Leber in den Darm wiederherzustellen – falls die intra-hepatische Gallenwege durchgängig geblieben sind<sup>4, 5</sup>. Im Falle eines Versagens dieser Operation und einer Progression der Krankheit hin zur Leberzirrhose, ist eine Lebertransplantation unumgänglich, welche meist in den ersten Lebensjahren durchgeführt werden muss und mit einer Überlebensprognose von über 90% einhergeht<sup>6</sup>.

Ein beeinflussbarer Faktor, welcher die Prognose nach der Kasai-Porto-Enterostomie verbessert, d. h. die Chancen erhöht, dass das Kind mit seiner eigenen Leber leben wird, ist **das Alter des Säuglings, wenn die Kasai-Porto-Enterostomie durchgeführt wird**<sup>7-9</sup>: Eine kürzlich durchgeführte Analyse aus Frankreich der Jahre 1986–2002 (743 GGA-Patienten) zeigte, dass je älter

das Kind zum Zeitpunkt der Operation ist (ohne die klassischen Grenzwerte von 45 oder 60 Tage in Betracht zu ziehen), desto schlechter sind die Aussichten, dass es mit seiner eigenen Leber das Adoleszentenalter erreicht, und somit eine Lebertransplantation im Kindesalter verhindert werden kann. In dieser französischen Serie war das mediane Alter zum Zeitpunkt der Kasai-Porto-Enterostomie 60 Tage, ohne Verbesserung im Laufe der Zeit.

In der Schweiz wurde eine erste nationale Studie durchgeführt, welche alle Kinder mit GGA zwischen 1994 und 2004 einschloss: Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Kasai-Porto-Enterostomie betrug in der Schweiz 68 Tage, d. h. es war höher als der internationale Standard<sup>2</sup>. Um die Prognose der Kinder mit GGA zu verbessern, um den Bedarf an frühzeitigen Kinder-Lebertransplantationen zu vermindern und auch um Kosten einzusparen (Spenderknappheit, monetäre und humanitäre Kosten der Transplantation), müssen wir folglich versuchen, die GGA früher zu diagnostizieren.

Die GGA kann einfach erfasst werden, wenn die Stuhlfarbe als Indikator benutzt wird: Bei einer schweren Cholestase, insbesondere bei der GGA, sind die acholischen Stühle grau-weisslich. Eine Vorsorgeuntersuchung basierend auf einer Karte, welche verschiedene Stuhlfarben zeigt, und welche mit der Stuhlfarbe des Kindes verglichen werden



Abbildung 1: Stuhl-Farben-Karte – Prototyp



Abbildung 2: Broschüre, welche an die Eltern abgegeben wird – Prototyp

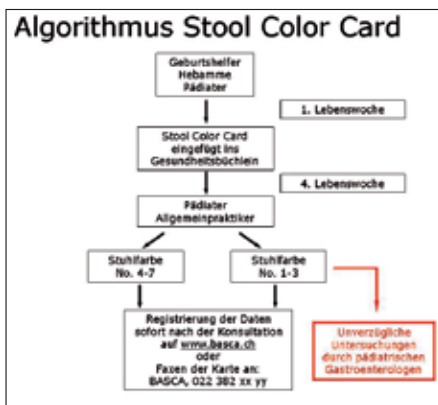


Abbildung 3: Algorithmus der Methodologie des Gallengang-Atresie-Vorsorgeprogrammes mit Hilfe einer Stuhl-Farben-Karte

muss, wird bereits in Japan<sup>11)</sup>, Argentinien<sup>12)</sup> und in Taiwan<sup>13)</sup> durchgeführt. Diese Karte zeigte in Taiwan eine Sensitivität von 89.7% sowie eine Spezifität von 99.9%. Die Stuhl-Farben-Karte hat sich als einfache, nicht-invasive, effiziente günstige, und für ein Massen-Screening anwendbare Methode erwiesen, welche eine Senkung des Alters bei Diagnosestellung der GGA erlaubt<sup>13)</sup>.

Aus diesen Gründen möchten wir in der Schweiz eine Pilotstudie einer, während des ersten Lebensmonates durchzuführende, Vorsorgeuntersuchung für GGA vorschlagen, welche basiert auf dem Vergleich der Stuhl-farbe des Neugeborenen mit einer Referenz-Stuhl-Farben-Karte.

## Methoden

Die Stuhl-Farben-Karte (Abbildung 1) wird nach der Geburt an die Eltern abgegeben und durch den Geburtshelfer, die Hebamme oder den Pädler erklärt. Die Eltern erhalten zudem eine Broschüre (Abbildung 2), welche die Gründe für die Vorsorgeuntersuchung erläutert und Erklärungen zum Ablauf dieses Screenings gibt. Die Eltern bringen die Stuhl-Farben-Karte zum ersten Sprechstundentermin bei ihrem Kinderarzt/Familienarzt mit, normalerweise einen Monat nach der Geburt. Der behandelnde Arzt ① meldet die Informationen der Stuhl-Farben-Karte an das Koordinationszentrum BASCA (Biliary Atresia Screening Association) entweder via Fax oder via Passwortgeschütztes Internet ([www.basca.ch](http://www.basca.ch)); und ② schickt, im Falle einer abnormalen Stuhl-farbe, das Kind an einen pädiatrischen Gastroenterologen zur weiteren dringenden Abklärung der Aetiologie der neonatalen

Cholestase (Abbildung 3). Das Koordinationszentrum BASCA wird in diesem Falle den behandelnden Arzt dieser Säuglinge kontaktieren, um die Schlussdiagnose des Kindes zu erfahren. Das Original der Stuhl-Farben-Karte, welche durch die Eltern unterschrieben sein muss und die damit ihre Zustimmung zum genannten Vorgehen geben, bleibt in der Krankengeschichte des Kindes, d. h. beim behandelnden Arzt. Alle gemeldeten Informationen werden in einer anonymisierten Datenbank zusammengetragen. Die Informationen, die der behandelnde Arzt BASCA melden muss, sind minimal, und die Übermittlung ist einfach, damit ein Zeitverlust verhindert werden kann. BASCA ist eine Non-Profit-Organisation, welche, wie auch die Nationale Datenbank der GGA-Patienten, an der Kinderchirurgie des Universitätsspitals Genf Sitz hat. Die Studie hat die Zustimmung der Zentralen Ethikkommission des Genfer Universitätsspitals erhalten. Wenn dieses Pilotprojekt die Machbarkeit und die Wirksamkeit dieser Methode in der Schweiz bestätigt, könnte diese Vorsorgeuntersuchung definitiv mit den anderen Neugeborenen-Screenings, welche in der Schweiz durchgeführt werden, assoziiert werden.

## Zusammenfassung

Diese Pilotstudie evaluiert die Durchführbarkeit und die Wirksamkeit eines schweizerischen Vorsorgeprogrammes für GGA. Dieses Screening basiert auf der während des ersten Lebensmonates durchzuführenden Beobachtung der Stuhl-farbe des Neugeborenen. Diese einfache Methode, welche in anderen Ländern erfolgreich war, sollte erlauben, das Alter der Säuglinge bei der Diagnosestellung der GGA zu senken, das Alter, wenn die Kasai Porto-Enterostomie durchgeführt wird zu vermindern, und den Bedarf an frühzeitigen Lebertransplantationen im Kindesalter zu reduzieren. Der erwartete Nutzen ist somit direkt für den betroffenen Patienten selbst, wie auch für die Gesellschaft im Allgemeinen.

## Referenzen:

- 1) Chardot C. Biliary atresia. Orphanet J Rare Dis 2006; 1: 28.
- 2) Wildhaber B, Majno P, Mayr J, Zachariou Z, Hohlfeld J, Schwoebel M, Kistler W, Meuli M, Le Coultre C, Mentha G, Belli D, Chardot C. Biliary atresia: Swiss national study 1994–2004. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007.
- 3) [www.orpha.net](http://www.orpha.net).

- 4) Kasai M, Suzuki S. A new operation for «non-correctable» biliary atresia: hepatic porto-enterostomy. Shuiyutsu 1959; 13: 733.
- 5) Kasai M. Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic porto-enterostomy and its modifications. Prog Pediatr Surg 1974; 6: 5.
- 6) Serinet MO, Broue P, Jacquemin E, Lachaux A, Sarles J, Gottrand F, Gauthier F, Chardot C. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986–2002. Hepatology 2006; 44 (1): 75.
- 7) Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA, Hall RJ. Biliary atresia registry, 1976 to 1989. J Pediatr Surg 1990; 25 (10): 1076.
- 8) Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommélet C, Golmard JL, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. Hepatology 1999; 30 (3): 606.
- 9) Altman RP, Lilly JR, Greenfield J, Weinberg A, van Leeuwen K, Flanigan L. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers. Annals of Surgery 1997; 226 (3): 348.
- 10) Serinet MO, Broue P, Lachaux A, Sarles J, Gottrand F, Gauthier F, Chardot C. Effet de l'âge à l'intervention de Kasai sur ses résultats chez le grand enfant et l'adolescent: étude nationale française 1986–2002. Abstract, Congrès Annuel de la Société Française de la Chirurgie Pédiatrique 2007.
- 11) Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R, Bezerra JA, Robuck P, Hoofnagle JH. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health workshop. Hepatology 2007; 46 (2): 566.
- 12) Ramonet M. Stool Color Cards for Screening for Biliary Atresia. BA single topic conference organized by the National Institute of Health, Bethesda, USA 2006.
- 13) Chen SM, Chang MH, Du JC, Lin CC, Chen AC, Lee HC, Lau BH, Yang YJ, Wu TC, Chu CH, Lai MW, Chen HL. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. Pediatrics 2006; 117 (4): 1147.

## Korrespondenzadresse:

Dr. Barbara E. Wildhaber  
Service de Chirurgie Pédiatrique  
Hôpital des Enfants  
Rue Willy Donzé 6  
1211 Genève 14  
Tel. +41 22 382 46 63  
Fax +41 22 382 46 66  
[Barbara.Wildhaber@hcuge.ch](mailto:Barbara.Wildhaber@hcuge.ch)

## Abkürzungen:

GGA: Gallengang-Atresie