

Intensivkurs – Innere Medizin: autoimmune Lebererkrankungen

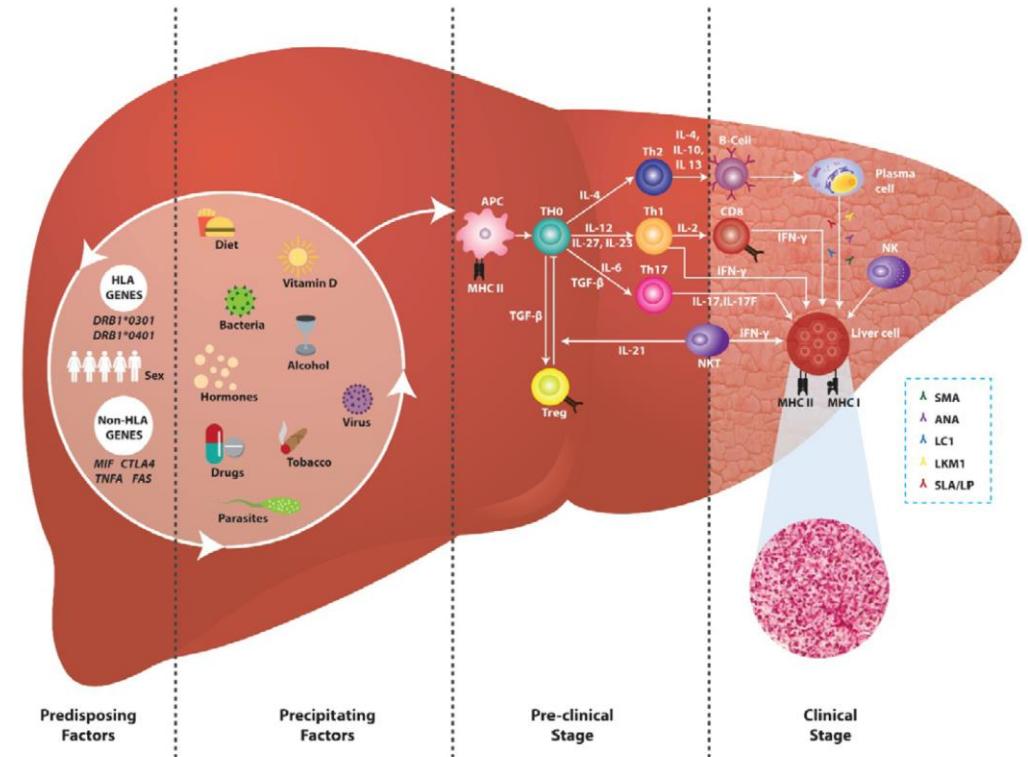
Albert Stättermayer

Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Gastroenterologie und Hepatologie

Autoimmunhepatitis (AIH)

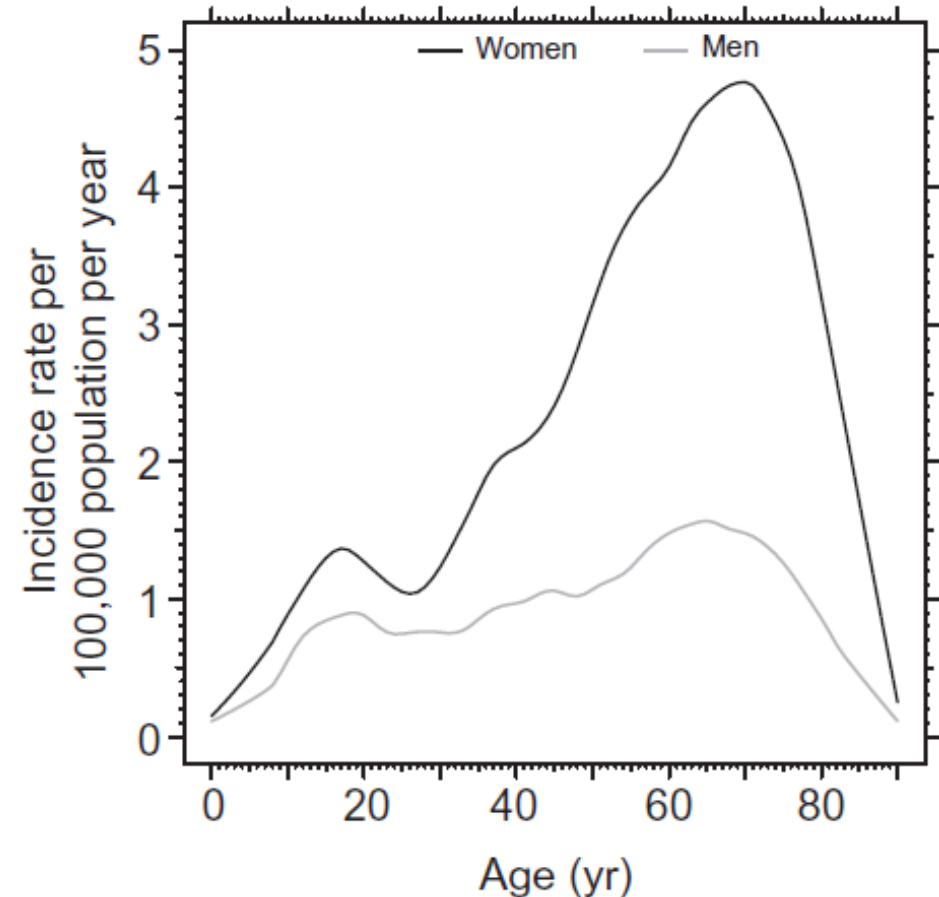
Autoimmunhepatitis – Definition

- Immunmedierte chronisch entzündliche Lebererkrankung unklarer Ätiologie und Pathogenese
- Erstbeschreibung 1950 durch Waldenström: chronische Hepatitis mit erhöhten Serum-Ig-Spiegeln (“lupoide Hepatitis”)
- Mitte der 1960er: “Autoimmunhepatitis”



Autoimmunhepatitis – Epidemiologie

- Prävalenz: 15-25/100,000
- Prävalenz und Inzidenz steigend!
- Weibliche Prädominanz (4:1)!
- Bimodale Altersverteilung
 - Pubertät/Adoleszenz
 - 4-6. Lebensdekade
 - signifikanter Anteil >65 Jahre



Diagnose

Klinik/Anamnese

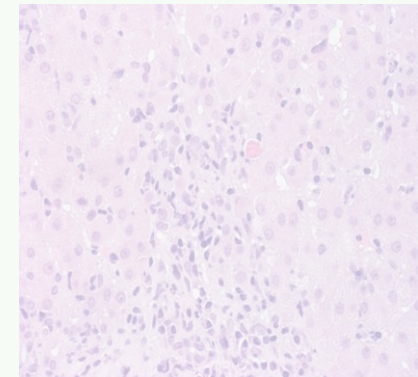
- Müdigkeit
- Oberbauschmerzen
- Pruritus
- Arthralgien
- weibliches Geschlecht
- Alter
- andere Autoimmunerkrankungen
- evtl. Zeichen der dekompensierten Lebererkrankung
 - Ikterus
 - hepatische Enzephalopathie
 - Varizen(blutung)
 - Leberhautzeichen

Labor

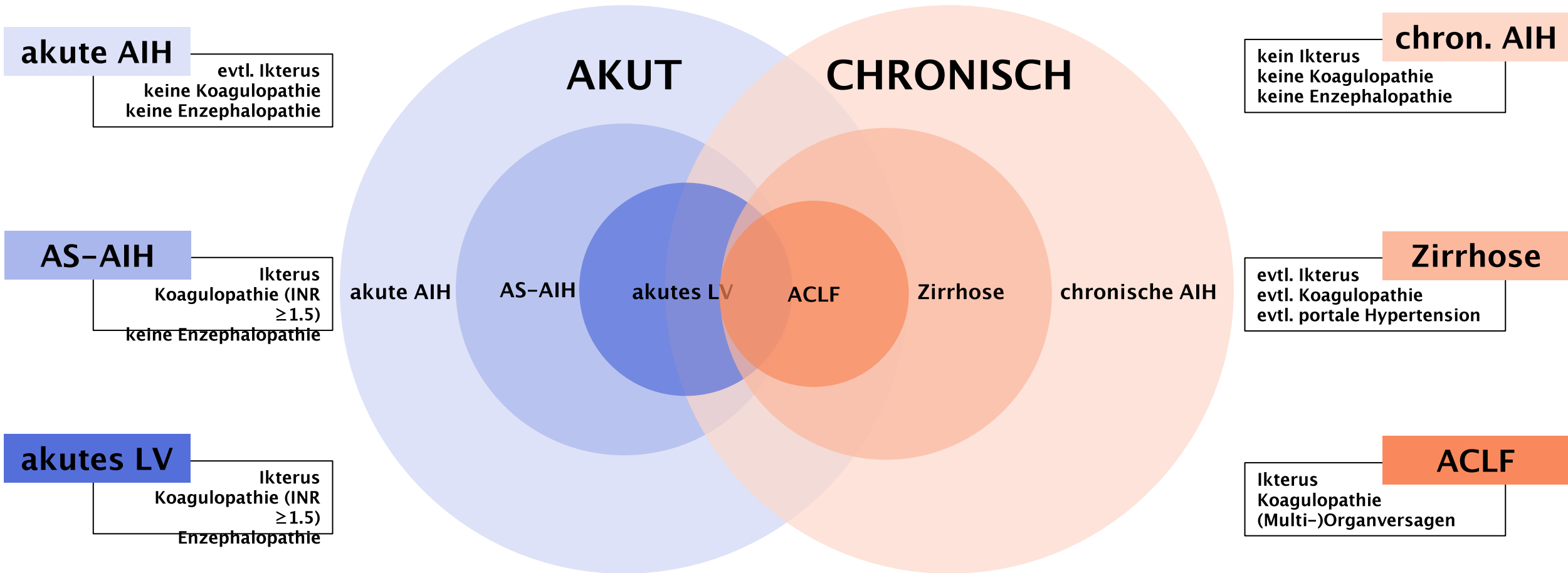
- Transaminasen
- Leberfunktion
 - Bilirubin
 - Gerinnung
 - Cholinesterase
 - NH_3
- Immunglobulin G
- Autoantikörper
 - ANA
 - ASMA
 - LKM-1/LC-1
 - SLA

Histologie

- Interface-Hepatitis
- plasmazelluläre Infiltration
- zentrilobuläre Nekrosen
- Fibrose/Zirrhose
- Ausschluss anderer Lebererkrankungen



AIH – klinische Präsentation



Diagnose

Klinik/Anamnese

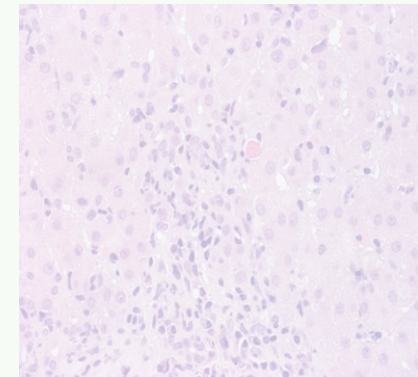
- Müdigkeit
- Oberbauschmerzen
- Pruritus
- Arthralgien
- weibliches Geschlecht
- Alter
- andere Autoimmunerkrankungen
- evtl. Zeichen der dekompensierten Lebererkrankung
 - Ikterus
 - hepatische Enzephalopathie
 - Varizen
 - Leberhautzeichen

Labor

- Transaminasen
- Leberfunktion
 - Bilirubin
 - Gerinnung
 - Cholinesterase
 - NH_3
- Immunglobulin G
- Autoantikörper
 - ANA
 - ASMA
 - LKM-1/LC-1
 - SLA

Histologie

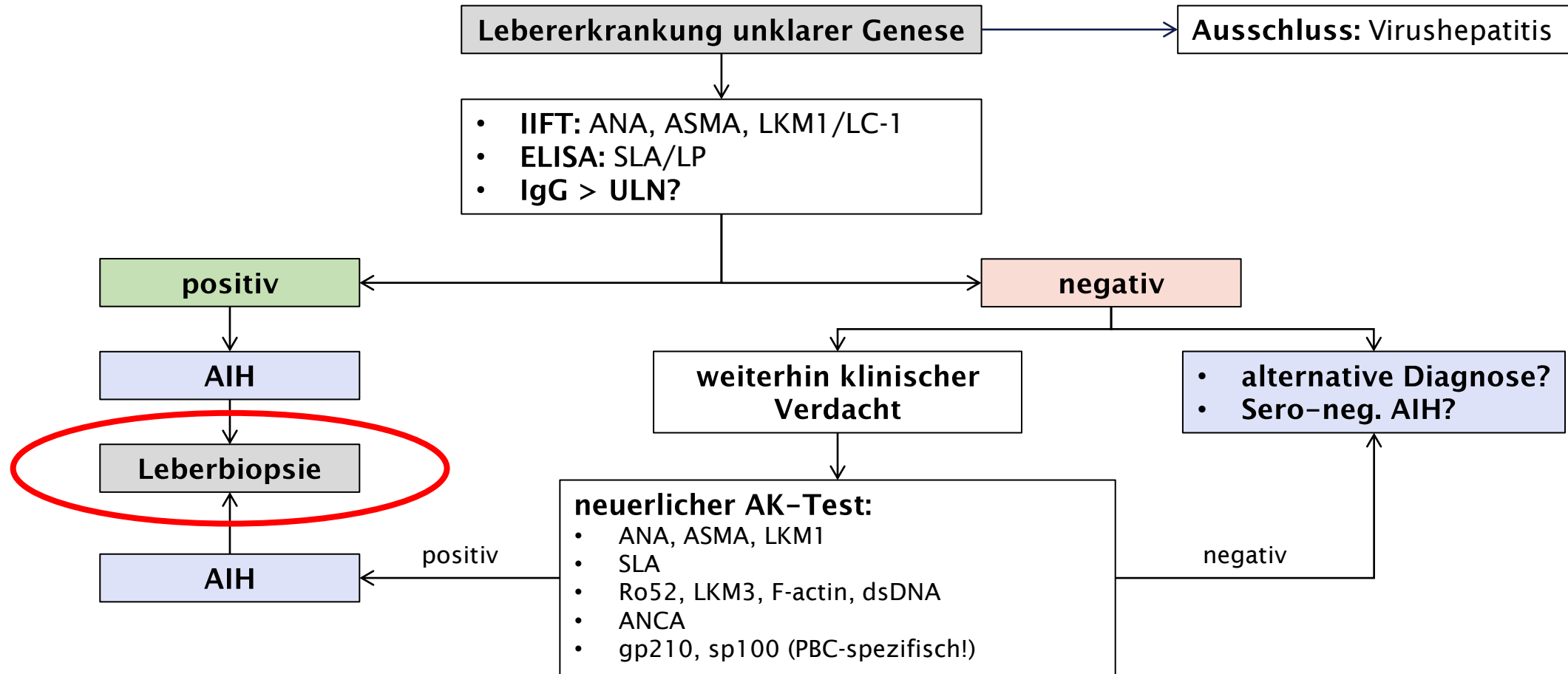
- Interface-Hepatitis
- plasmazelluläre Infiltration
- zentrilobuläre Nekrosen
- Fibrose/Zirrhose
- Ausschluss anderer Lebererkrankungen



AIH – Serologie und Subklassifikation

Subtyp	AIH-1	AIH-2	(AIH-3)
Häufigkeit	90 %	<10 %	?
Beginn	variabel	juvenil	variabel
Antikörper	ANA, ASMA	LKM-1, LC-1, (LKM-3)	SLA/LP, Ro52
HLA-Assoziation	DR3, DR4, DR13	DR3, DR7	DR3, DR4, DR13
Krankheitsaktivität	+	+++	+++(?)
Tx-Ansprechen	+++	+	+++
Relapse	++	+++	++

Abklärung: Autoimmunhepatitis



Diagnose

Klinik/Anamnese

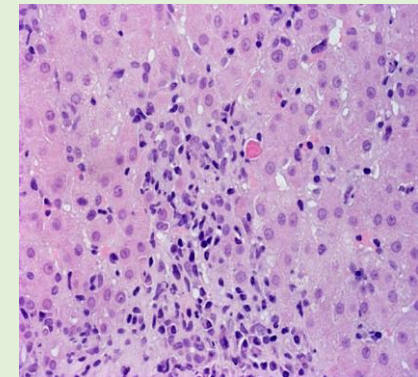
- Müdigkeit
- Oberbauschmerzen
- Pruritus
- Arthralgien
- weibliches Geschlecht
- Alter
- andere Autoimmunerkrankungen
- evtl. Zeichen der dekompensierten Lebererkrankung
 - Ikterus
 - hepatische Enzephalopathie
 - Varizen
 - Leberhautzeichen

Labor

- Transaminasen
- Leberfunktion
 - Bilirubin
 - Gerinnung
 - Cholinesterase
 - NH_3
- Immunglobulin G
- Autoantikörper
 - ANA
 - ASMA
 - LKM-1/LC-1
 - SLA

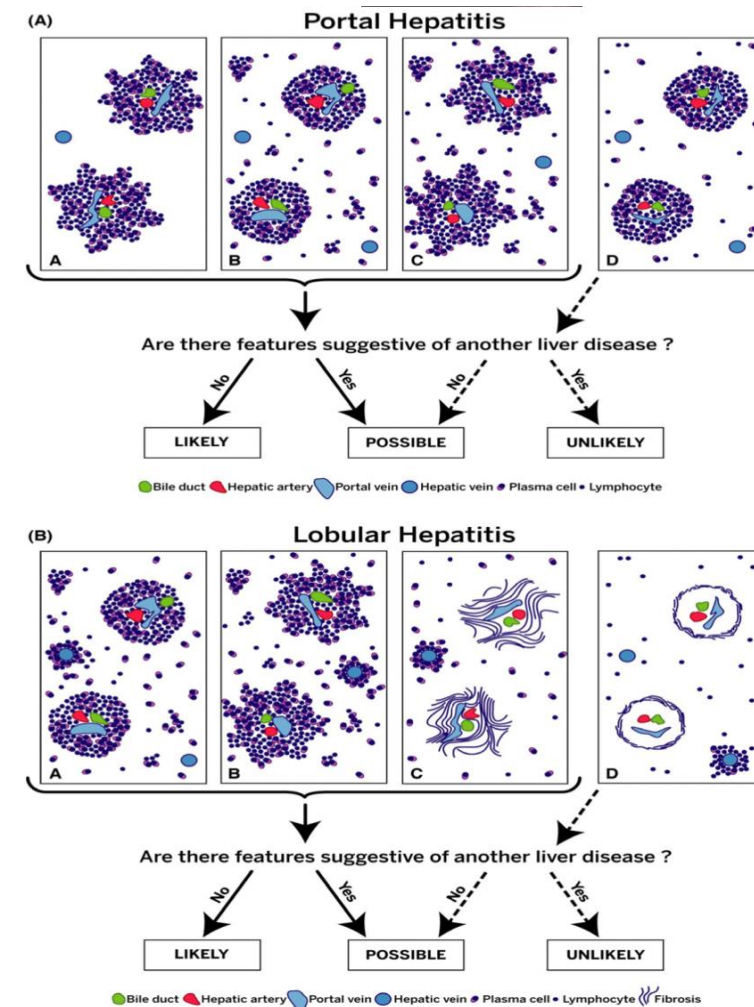
Histologie

- Interface-Hepatitis
- plasmazelluläre Infiltration
- zentrilobuläre Nekrosen
- Fibrose/Zirrhose
- Ausschluss anderer Lebererkrankungen



AIH –histologische Diagnose-Kriterien

- histologisches Assessment zur Diagnose-Stellung weiterhin gefordert
- histologische Kriterien:
 - portale lymphoplasmazelluläre Hepatitis + Interface-Hepatitis(>mild)
 - lobuläre Hepatitis ± zentrilobuläre Nekrose
 - Fehlen histologischer Kriterien einer anderen Lebererkrankung
- kein Kriterium für sich alleine AIH-spezifisch
- Einteilung:
 - „likely AIH“
 - „possible AIH“
 - „unlikely AIH“
- Emperipolesis und Hepatozyten-Rosetten NICHT AIH-spezifisch



Leberbiopsie bei AIH – Pro und Contra

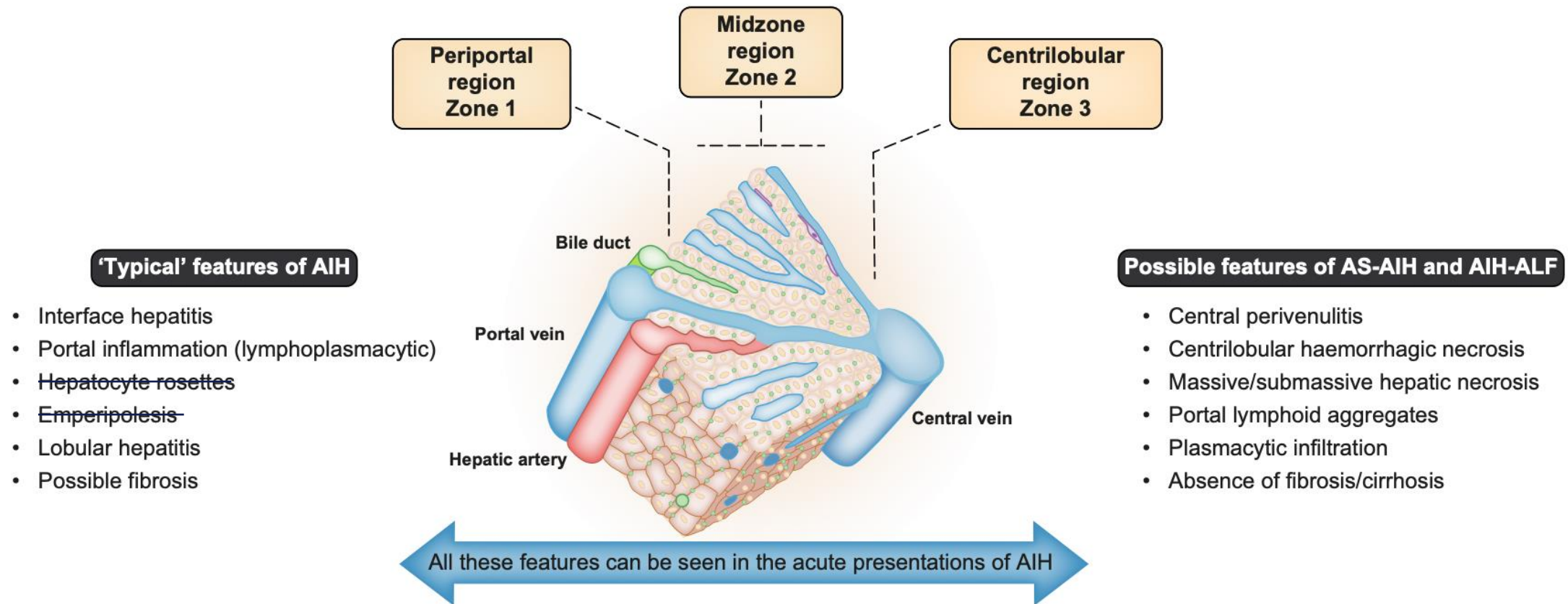
Pro

- Leitlinien-gerechte Diagnosestellung und -sicherung
- Anwendbarkeit klinisch-diagnostischer Scores
- Beurteilung des Fibrosegrades
- Ausschluss alternativer Lebererkrankungen (NASH, M. Wilson)
- Reevaluation und ggf. Vergleich mit neuerlicher Histologie bei fehlendem Therapieansprechen bzw. vor Drittlinientherapie
- Overlap-Syndrome nur mittels Biopsie fassbar

Contra

- invasive Maßnahme (Blutungsrisiko, Pneumothorax, Organperforation, Schmerzen)
- keine histologischen Veränderungen für AIH spezifisch
- histologische Abgrenzung zu DILI, Virushepatitis oder alkoholischer Hepatitis nicht möglich
- histologisches Ergebnis von Expertise des Untersuchers abhängig → Durchführung in spezialisierten Zentren
- kein Stellenwert für Prognose bei akuter/fulminanter AIH

Histologie bei AS-AIH/ALF



Diagnose – simplified diagnostic criteria

Variable	Referenz	Pkt
ANA bzw. ASMA	1:40	1
	≥1:80	2
LKM-1	≥1:40	2
SLA	positiv	2
IgG (bzw. γ -Globuline)	≥1.0xULN	1
	≥1.1xULN	2
	normal	0
Leberhistologie	vereinbar	1
	typisch	2
	atypisch	0
Virologie	negativ	2
	positiv	0

- **6 Pkt: „wahrscheinliche AIH“**

- (Spez: 97 %/Sens: 88 %)

- **≥ 7 Pkt: „definitive AIH“**

- (Spez: 99 %/Sens: 81 %)

AIH – Differentialdiagnosen

andere autoimmune Lebererkrankungen

- Primär biliäre Cholangitis (PBC)
- Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
- IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC)

Virushepatitis

- akute/chronische Hepatitis B (\pm HDV)
- akute/chronische Hepatitis C
- Hepatitis E Infektion

andere Lebererkrankungen

- Alkoholische Lebererkrankung (ALD)
- drug-induced liver injury (DILI)
- MASLD, MASH
- M. Wilson
- Hämochromatose
- Zöliakie
- granulomatöse Hepatitis
- α_1 -Antitrypsin-Mangel

AIH – Differentialdiagnosen

andere autoimmune Lebererkrankungen

- Primär biliäre Cholangitis (PBC)
- Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
- IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC)

“Variant-Syndrome”

Virushepatitis

- akute/chronische Hepatitis B (\pm HDV)
- akute/chronische Hepatitis C
- Hepatitis E Infektion

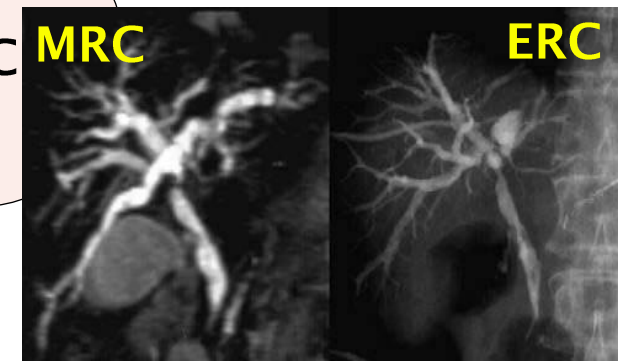
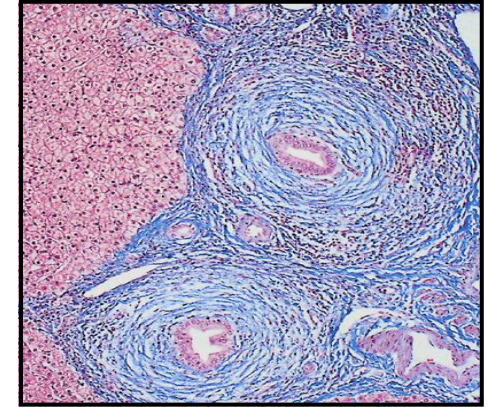
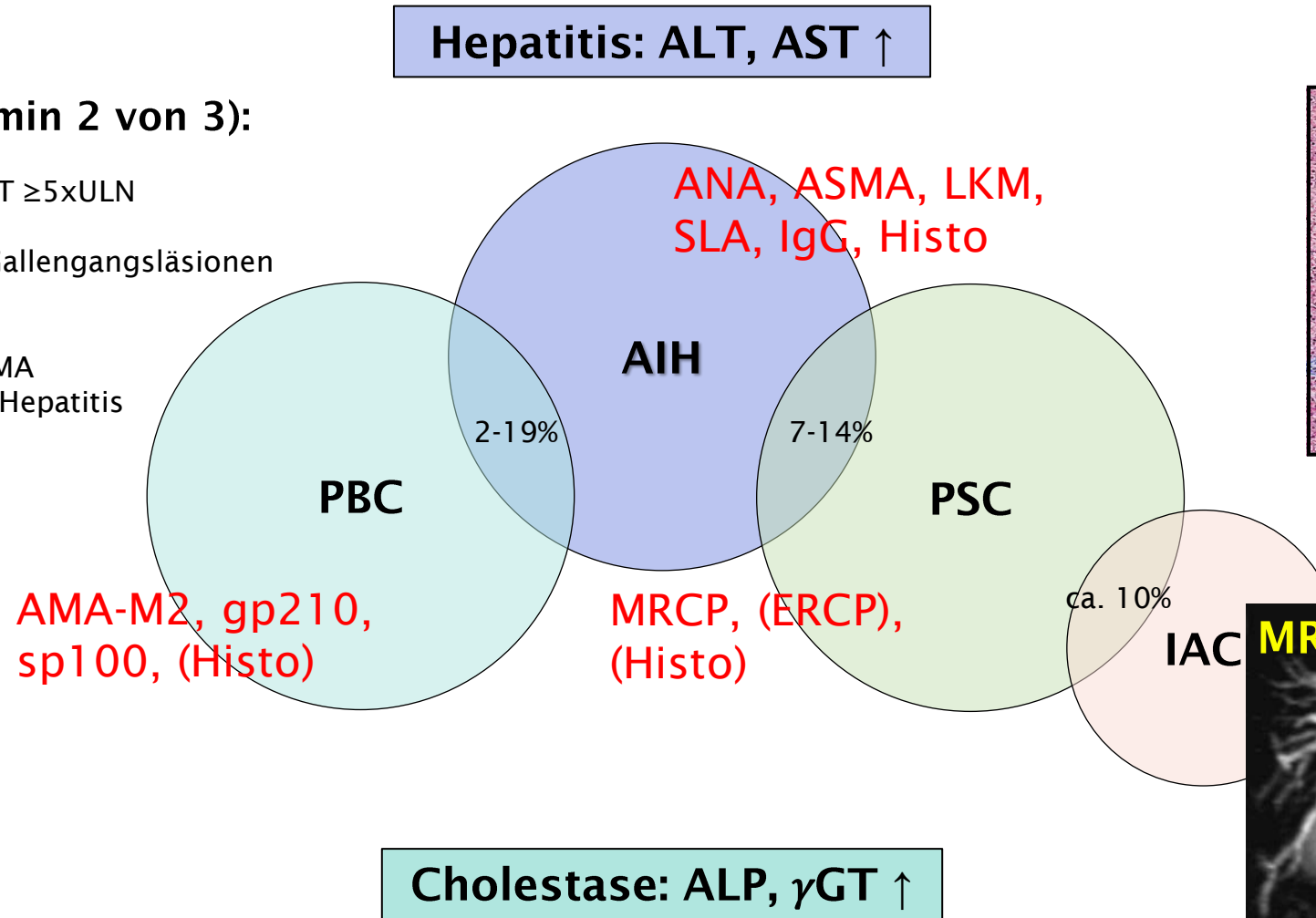
andere Lebererkrankungen

- Alkoholische Lebererkrankung (ALD)
- drug-induced liver injury (DILI)
- MASLD, MASH
- M. Wilson
- Hämochromatose
- Zöliakie
- granulomatöse Hepatitis
- α_1 -Antitrypsin-Mangel

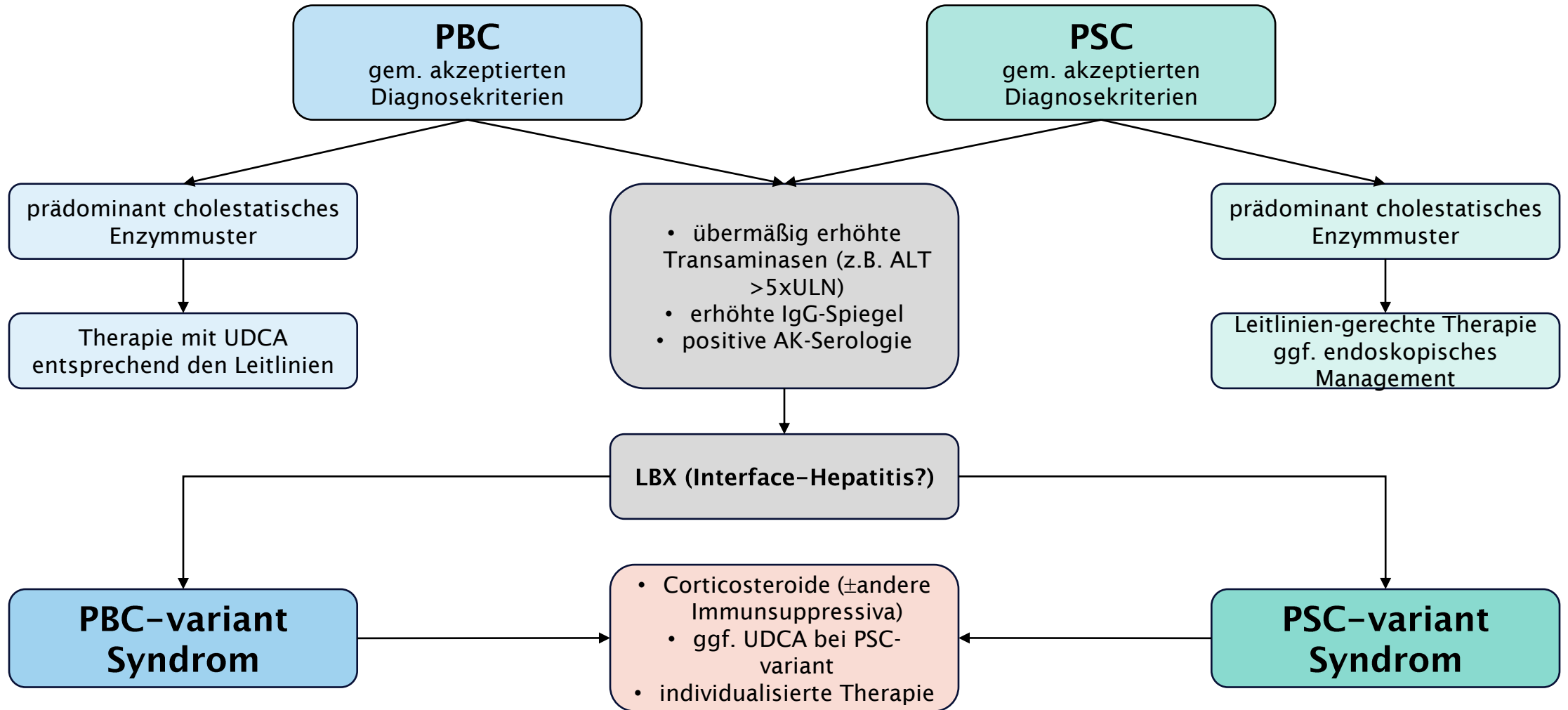
Variant-Syndrome (“Overlap-Syndrome”)

Paris Kriterien (jew. min 2 von 3):

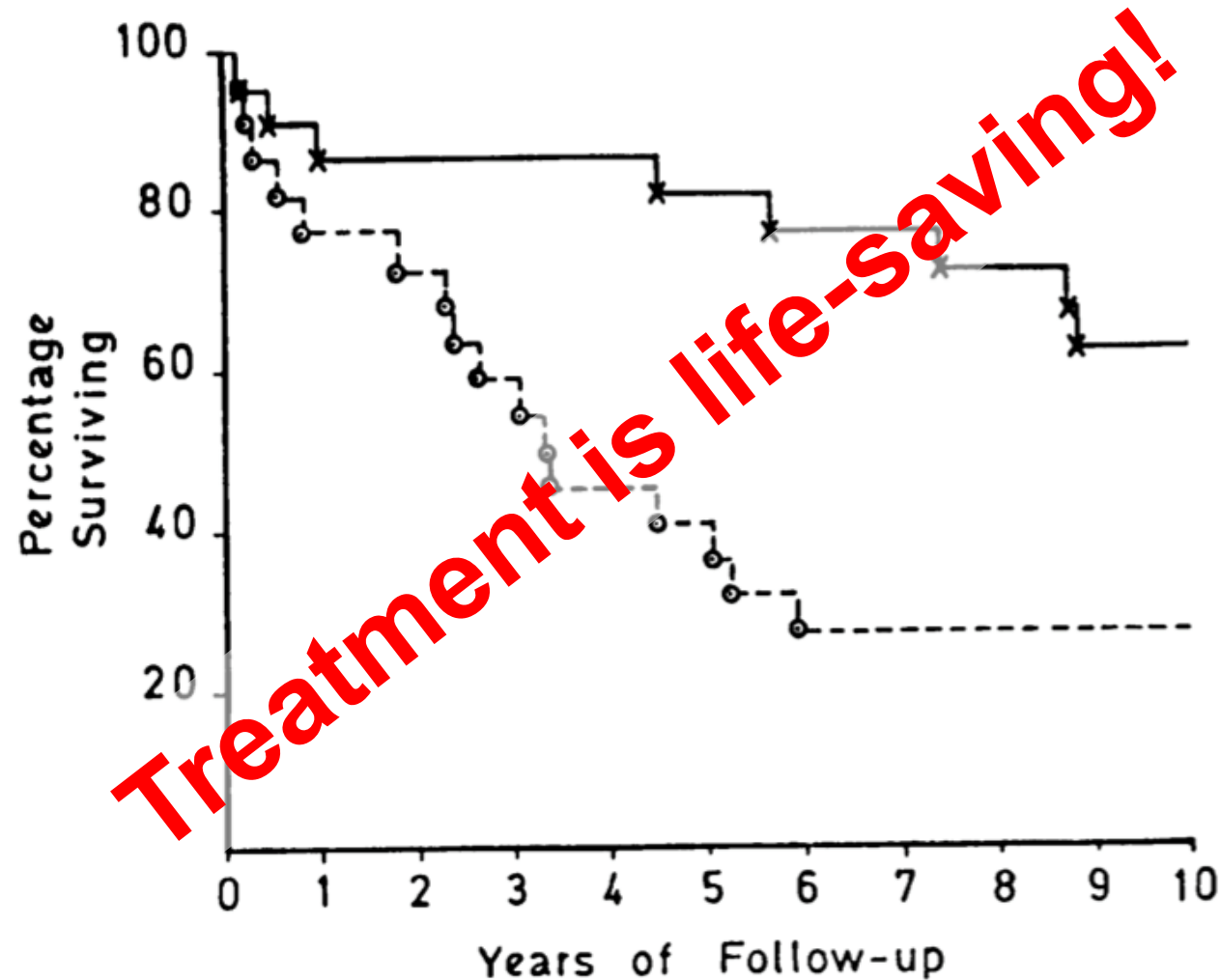
- PBC:
 - ALP $\geq 2 \times \text{ULN}$ bzw. $\gamma\text{GT} \geq 5 \times \text{ULN}$
 - AMA positiv
 - Leber-Histo: floride Gallengangsläsionen
- AIH:
 - ALT $\geq 5 \times \text{ULN}$
 - IgG $\geq 2 \times \text{ULN}$ oder ASMA
 - Leber-Histo: Interface-Hepatitis



Variant-Syndrome: Management



AIH – Therapie



Unbehandelt:

- 5-Jahres-Überleben: 50 %
- 10-Jahres-Überleben: 10 %

AIH – klinische Endpunkte

Non-Response

- ALT/AST-Abfall <50% vom Ausgangswert nach 4 Wochen unter Therapie

insuffizienter Response

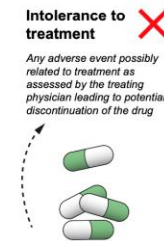
- Ausbleiben eines kompletten biochemischen Response

kompletter biochemischer Response

- Normalisierung von ALT/AST und IgG nach spätestens 6 Monaten Therapie

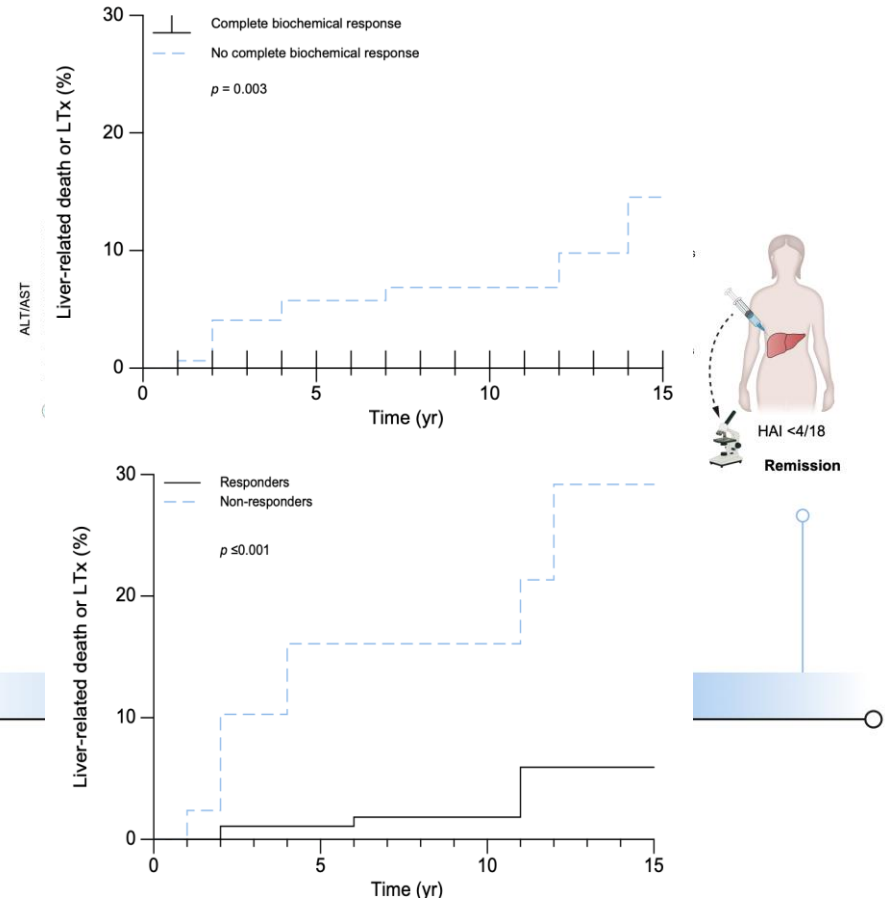
Remission

- mHAI <4/18 in der Histologie nach 12 Monaten Therapie (oder zu beliebigen Zeitpunkt)



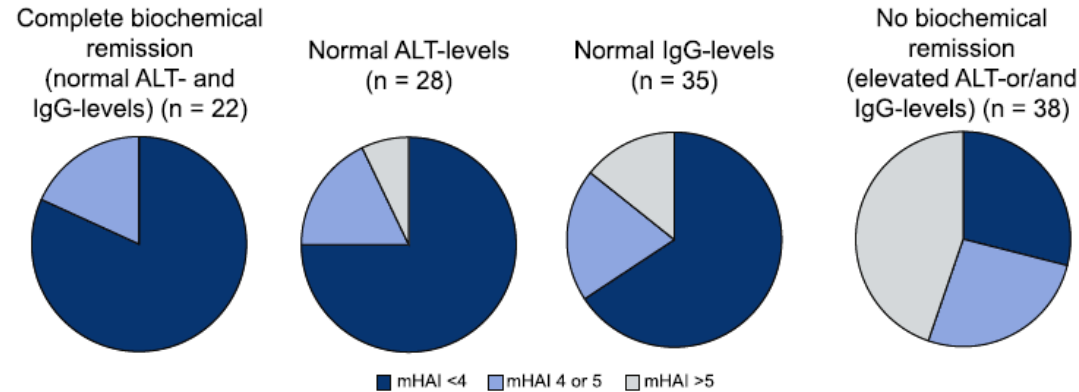
Diagnosis of AIH and initiation of treatment

0 weeks

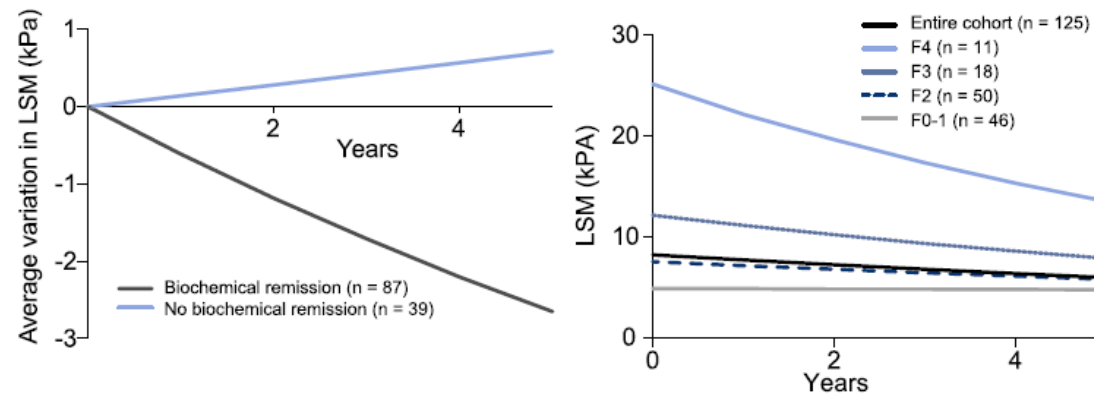


AIH: Therapie und Fibroprogression

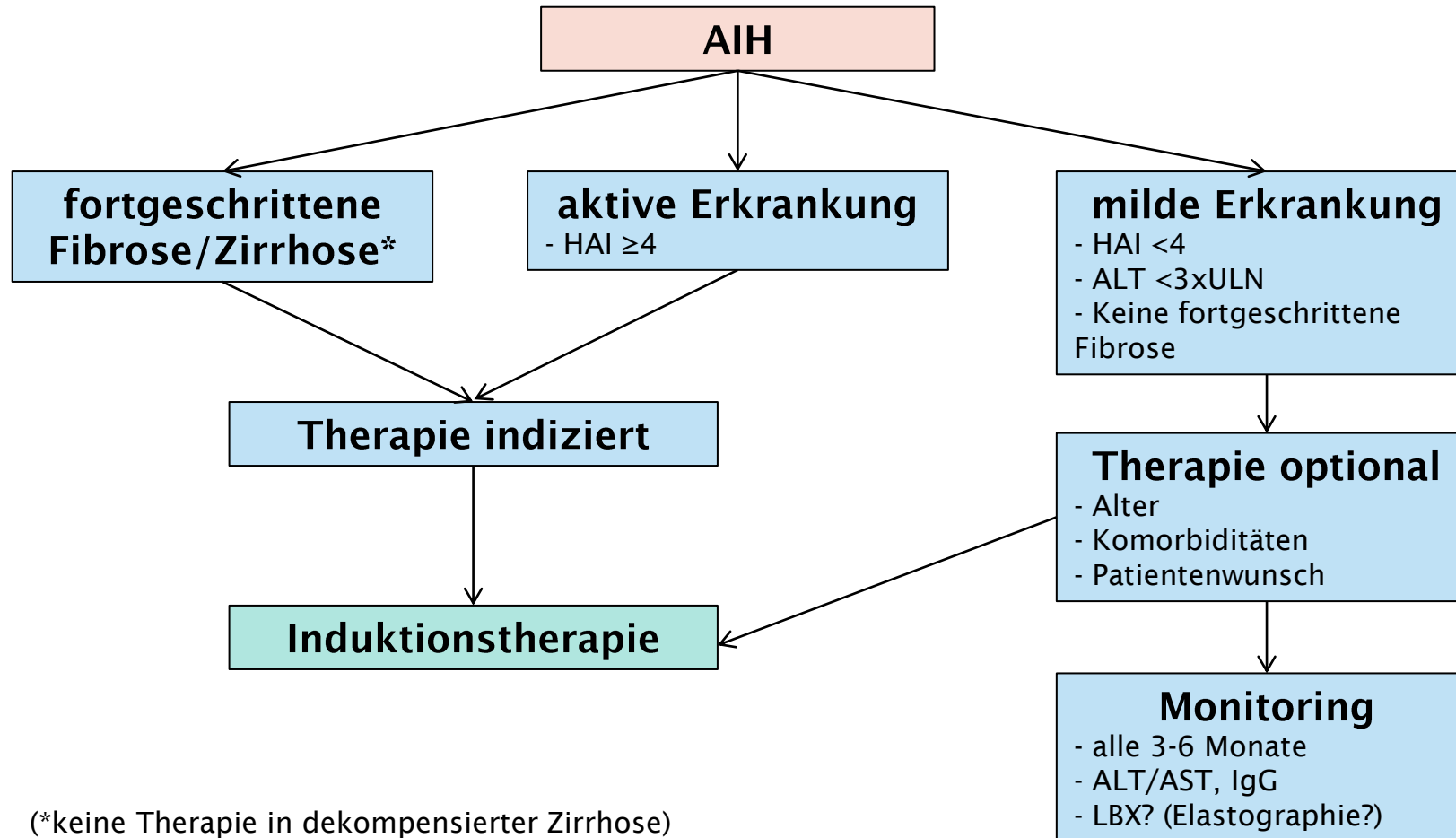
Histological disease activity in dependence of biochemical remission in autoimmune hepatitis



Changes of liver stiffness measurement (LSM) in dependence of complete biochemical remission and fibrosis stage



AIH – Therapieindikation



Therapie-Algorithmus

Diagnose: AIH

Therapiewoche	Prednisolon (mg)	Azathioprin (mg)
1	50	-
2	37,5	-
3-4	25	(-)/50
5	20	50
6	15	50
7-8	12,5	50
9-12	10	100
13-24	7,5	100*
25-36	5	100*
37-48	2,5	100*
>48	0	100*

* Individualisierte AZA-Dosis nach Bedarf und NW (6-TGN-Spiegel)

Individualisierung der Dosis (6-TG-Spiegel)
zur Remissionserhaltung

alternative Diagnose?
alternative Therapie?

tionstherapie

ungstherapie

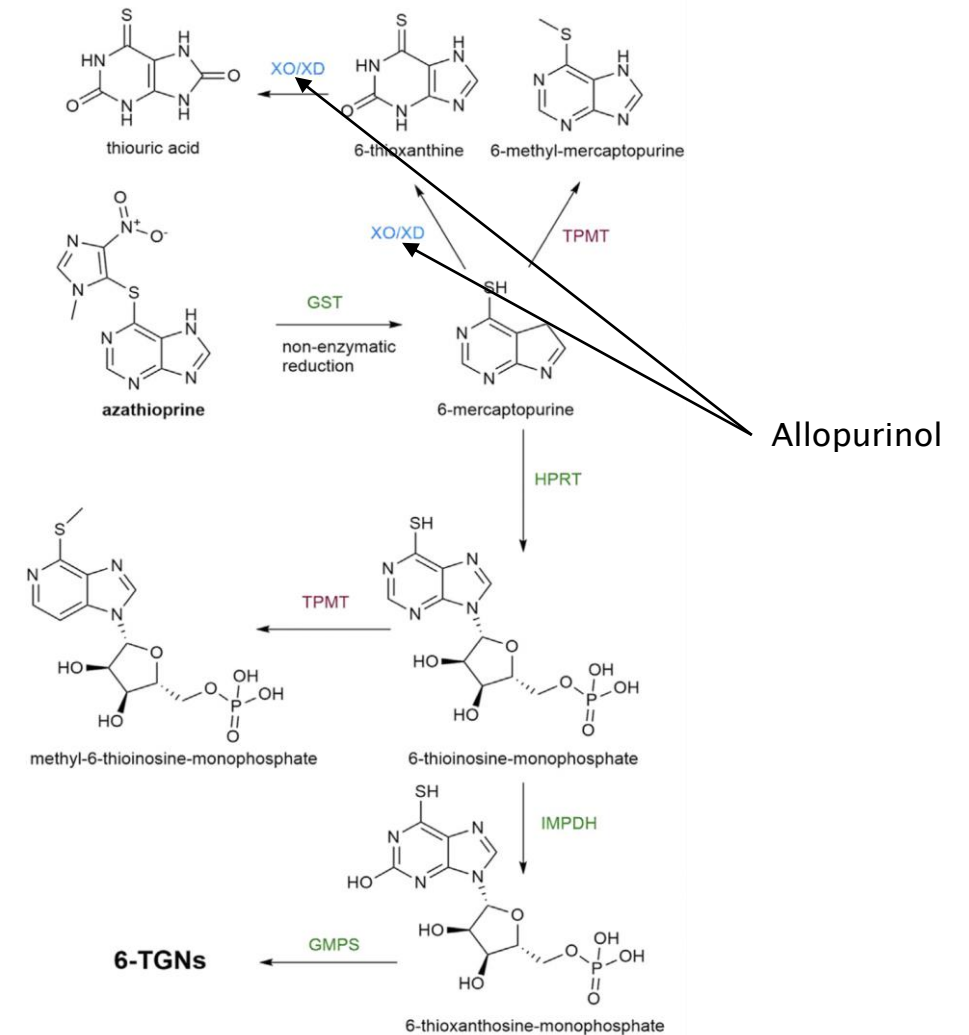
letter biochemischer
onse

ogische Remission

- Rückgang der Fibrose
- klinische Beschwerdefreiheit
- Steroid-Freiheit

Erstlinientherapie: Azathioprin

- Antimetabolit (Purin-Analogon)
- Hemmung der DNA- und RNA-Synthese
- aktive Metaboliten (6-TGN) über komplexen Metabolisierungsweg (prodrug)
- TPMT als bestimmendes Enzym für Abbau/Inaktivierung
 - *TPMT*-Genvarianten mit verminderter/fehlender Aktivität (→Toxizität!)
 - Häufigkeit in der Bevölkerung bis 5% (heterozygot)
- Nebenwirkungen
 - Myelodepression (Panzytopenie)
 - Pankreatitis
 - Nausea/Emesis
 - Neoplasien (Lymphome, Hauttumoren)
- Interaktion mit Allopurinol (→Toxizität!)
- Drug-Monitoring über 6-TGN (und 6-MMP)-Spiegel



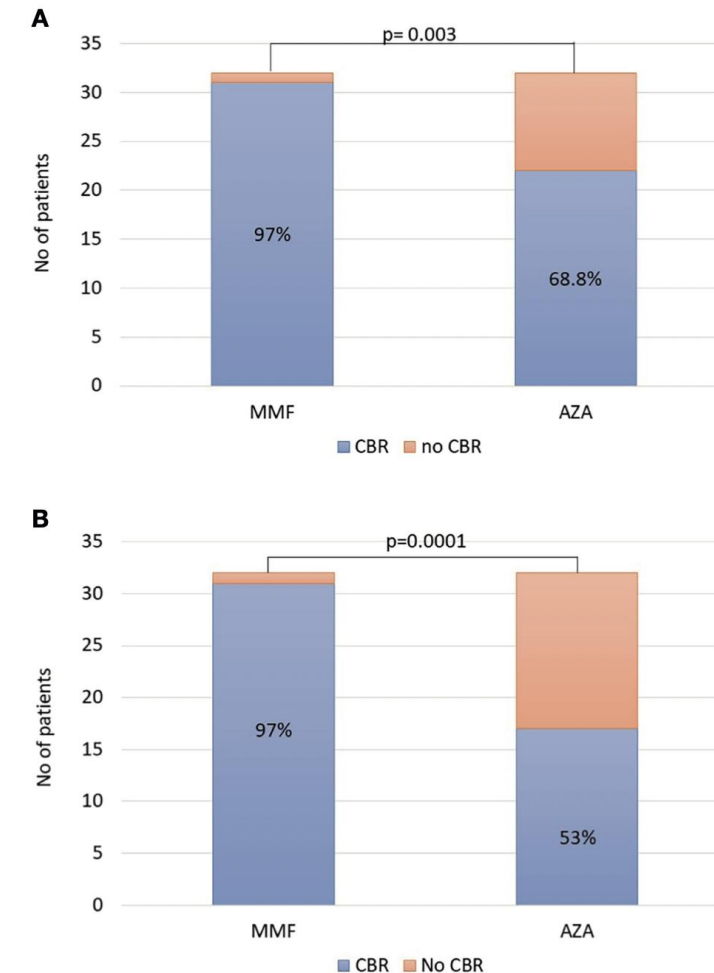
Zweitlinientherapie: Mycophenolat-Mofetil (MMF)

- Hemmung der Purin-Synthese
- (relativ) selektive Hemmung der DNA-Replikation in T- und B-Zellen

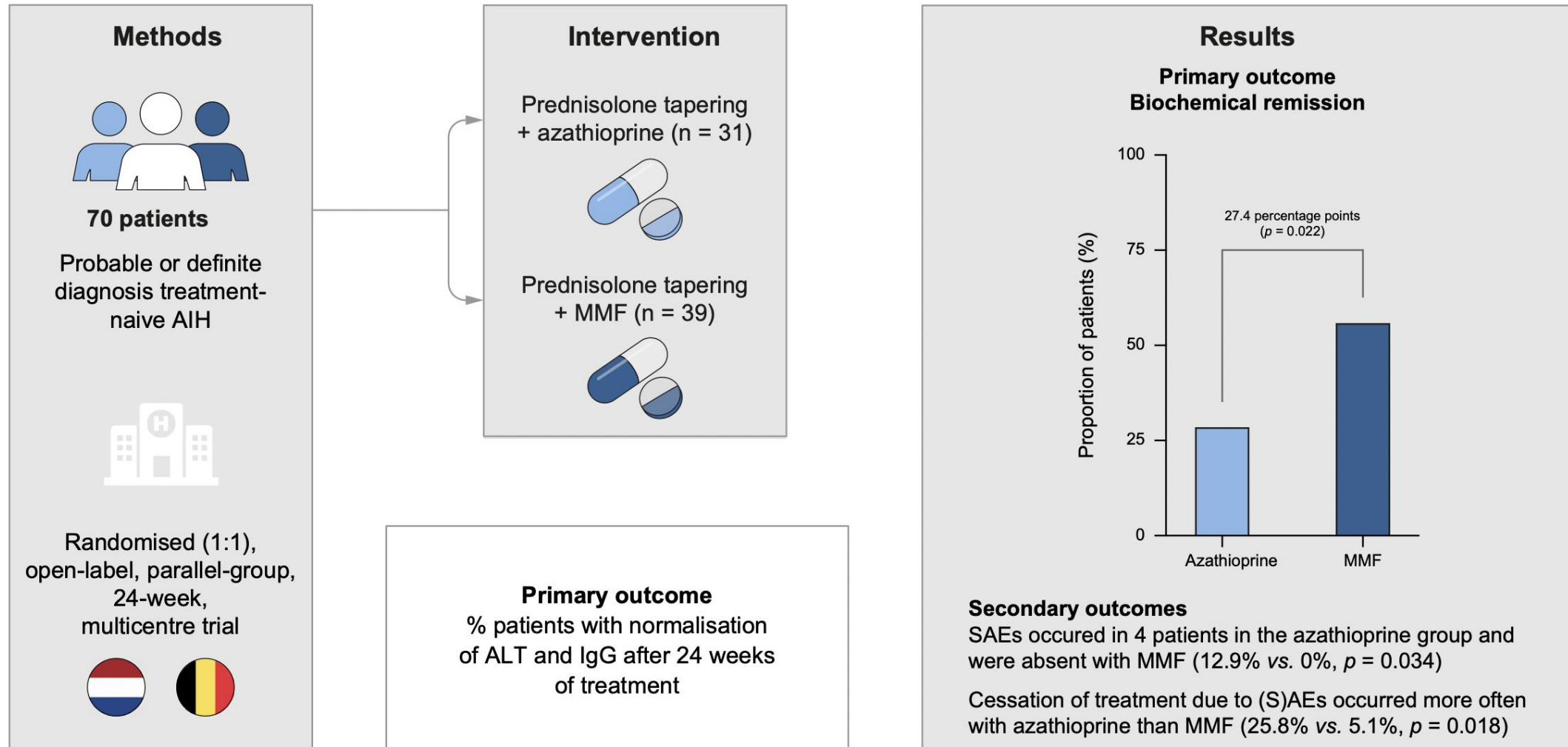
- In patients intolerant to azathioprine, mycophenolate is the second line drug of choice (II-2)
- The relative efficacy and tolerability of MMF in other patients compared to azathioprine has not been established (II-2)

AZA vs. MMF

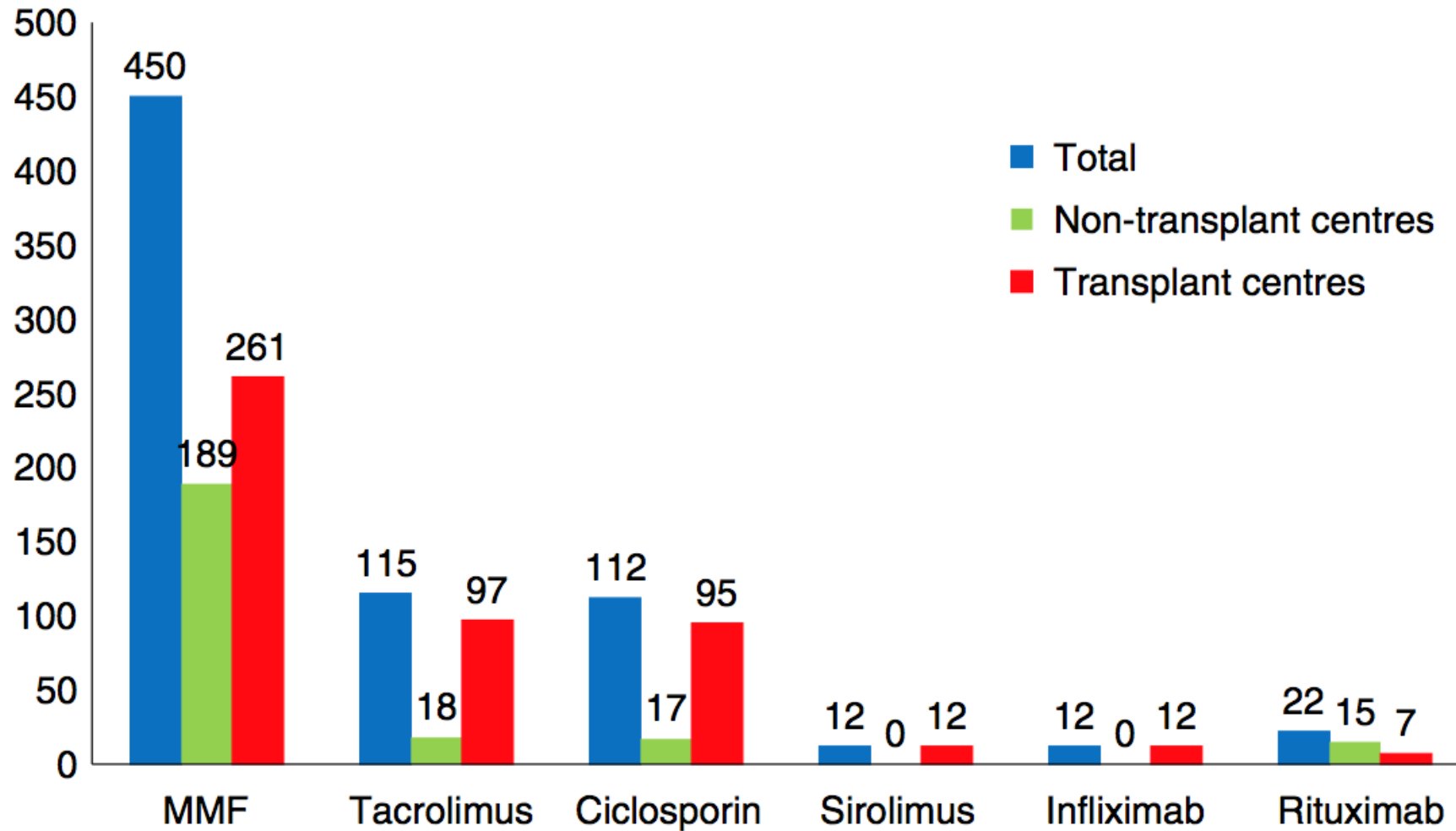
- Retrospektive Studie
- 64 gematchte Patienten: AZA vs. MMF (jew. n=32)
- Niedrigere Non-Response-Raten unter MMF
- Höhere CBR-Raten nach 12 Monaten und zum Ende des Beobachtungszeitraumes unter MMF
- niedrigere Unverträglichkeitsraten und SAEs unter MMF
- Möglichkeit für Therapieauslassversuch häufiger unter MMF



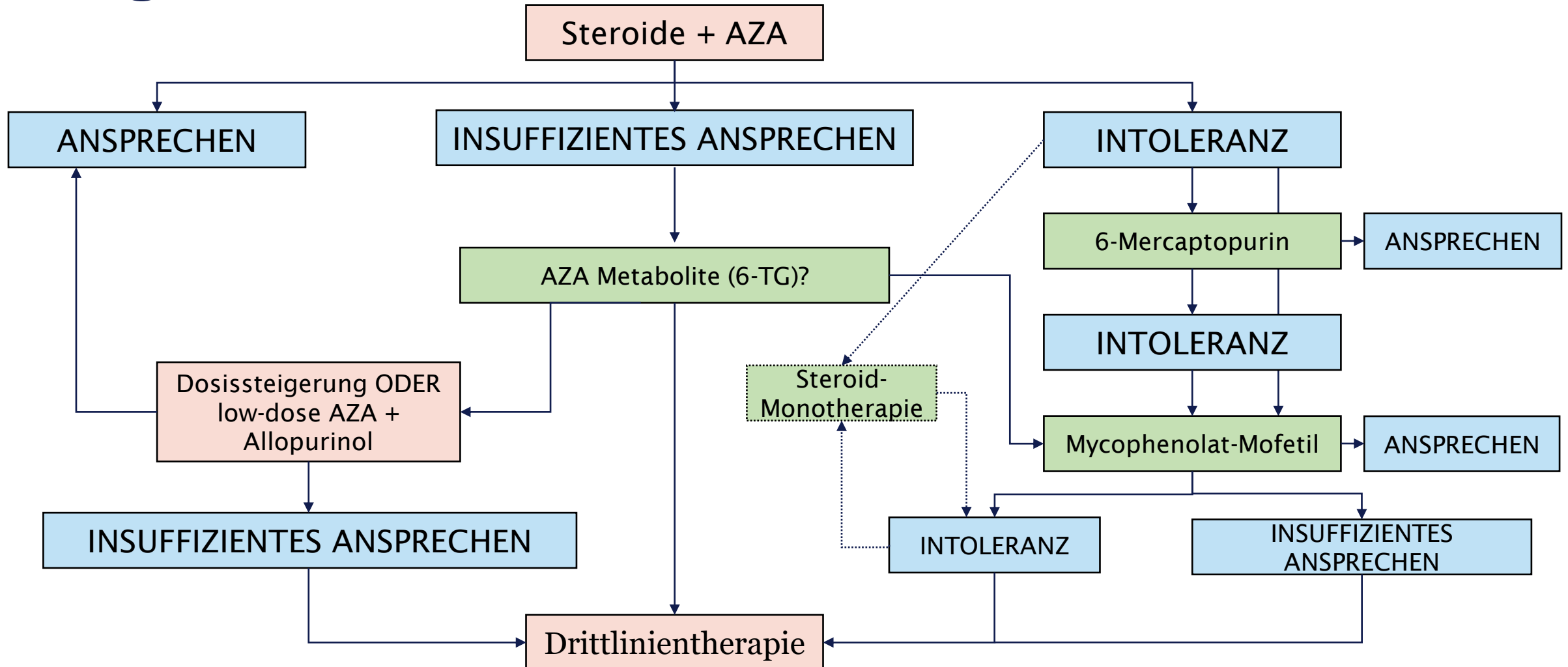
AZA vs. MMF



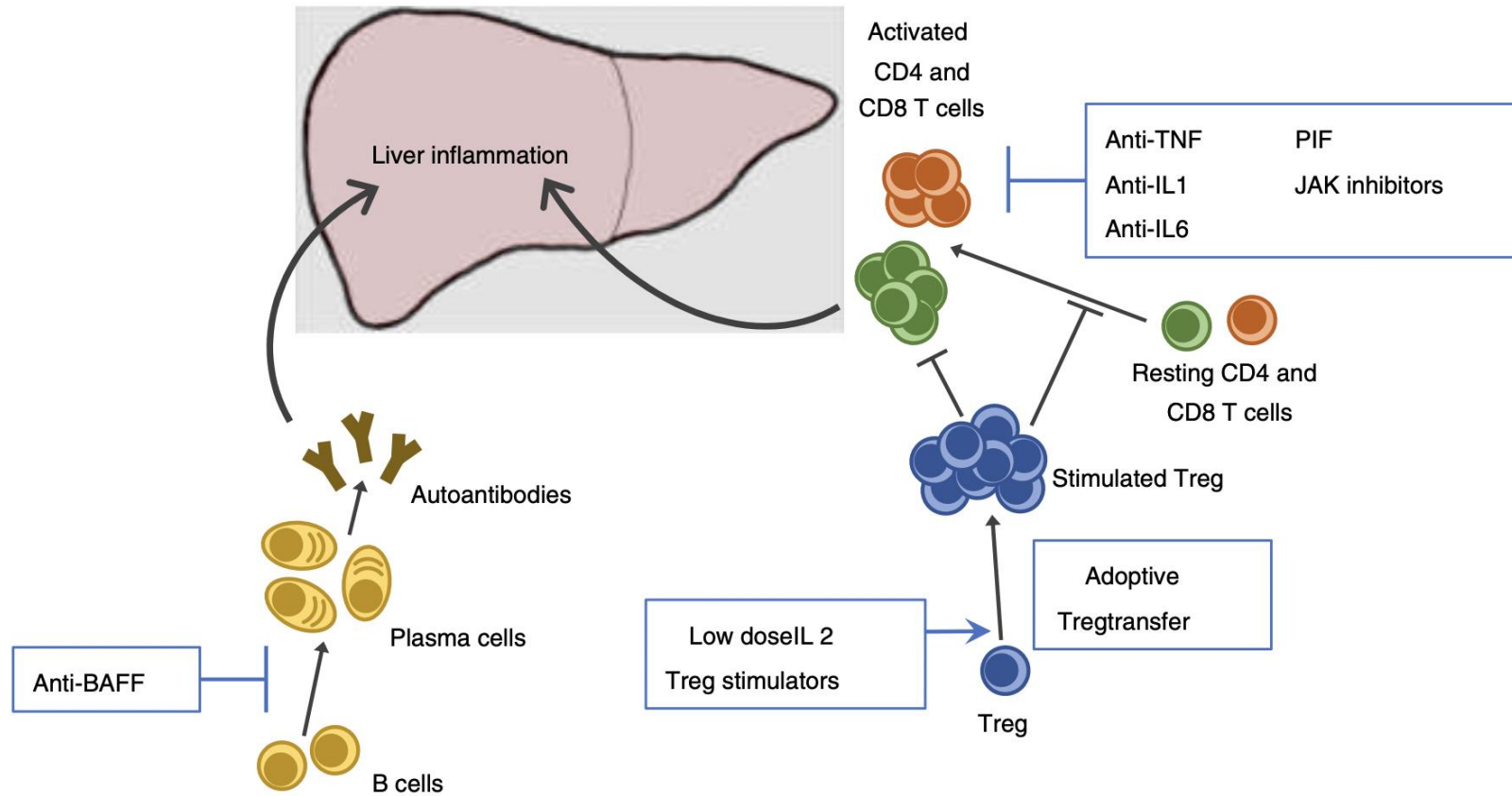
Zweit-/Drittlinientherapie



Zweit-/Drittlinientherapie (möglicher Algorithmus)

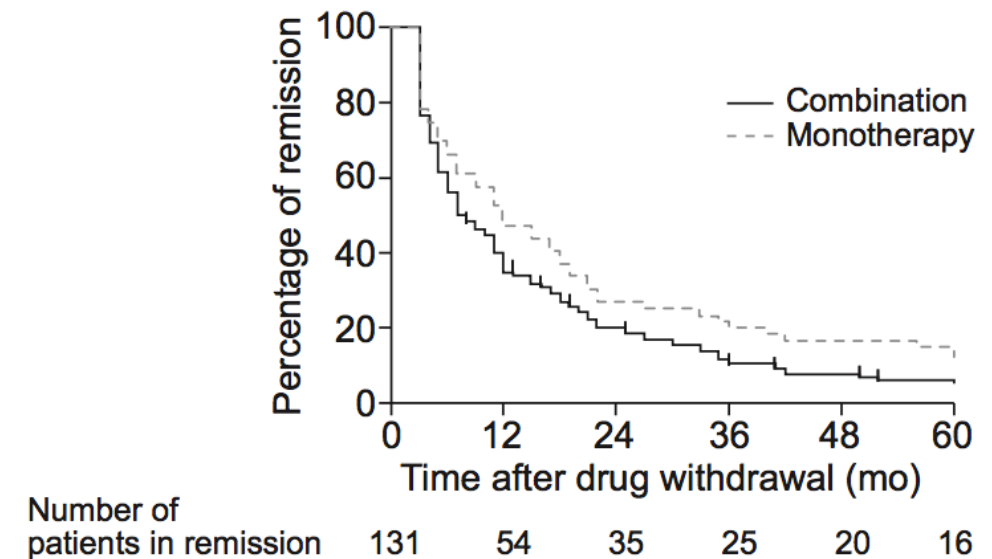


Zukünftige Therapie-Optionen

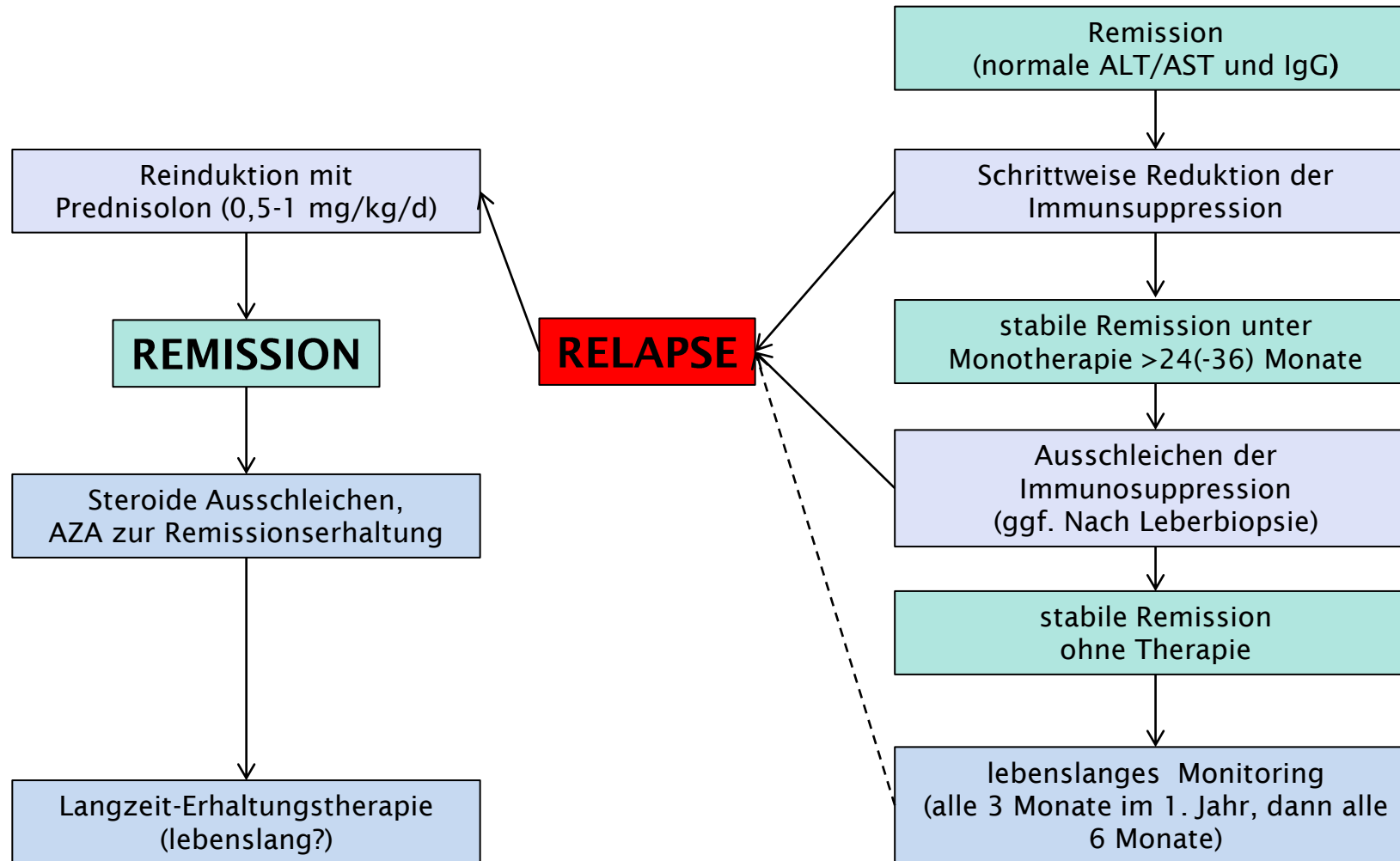


Therapie-Auslass und Relapse

- Relapse tritt rasch und häufig nach Therapieende auf
 - 1 Jahr: 59 %
 - 2 Jahre: 73 %
 - 3 Jahre: 81 %
- Patienten unter Kombinationstherapie
 - kürzere Zeit bis zum Relapse
 - höheres Risiko für Relapse

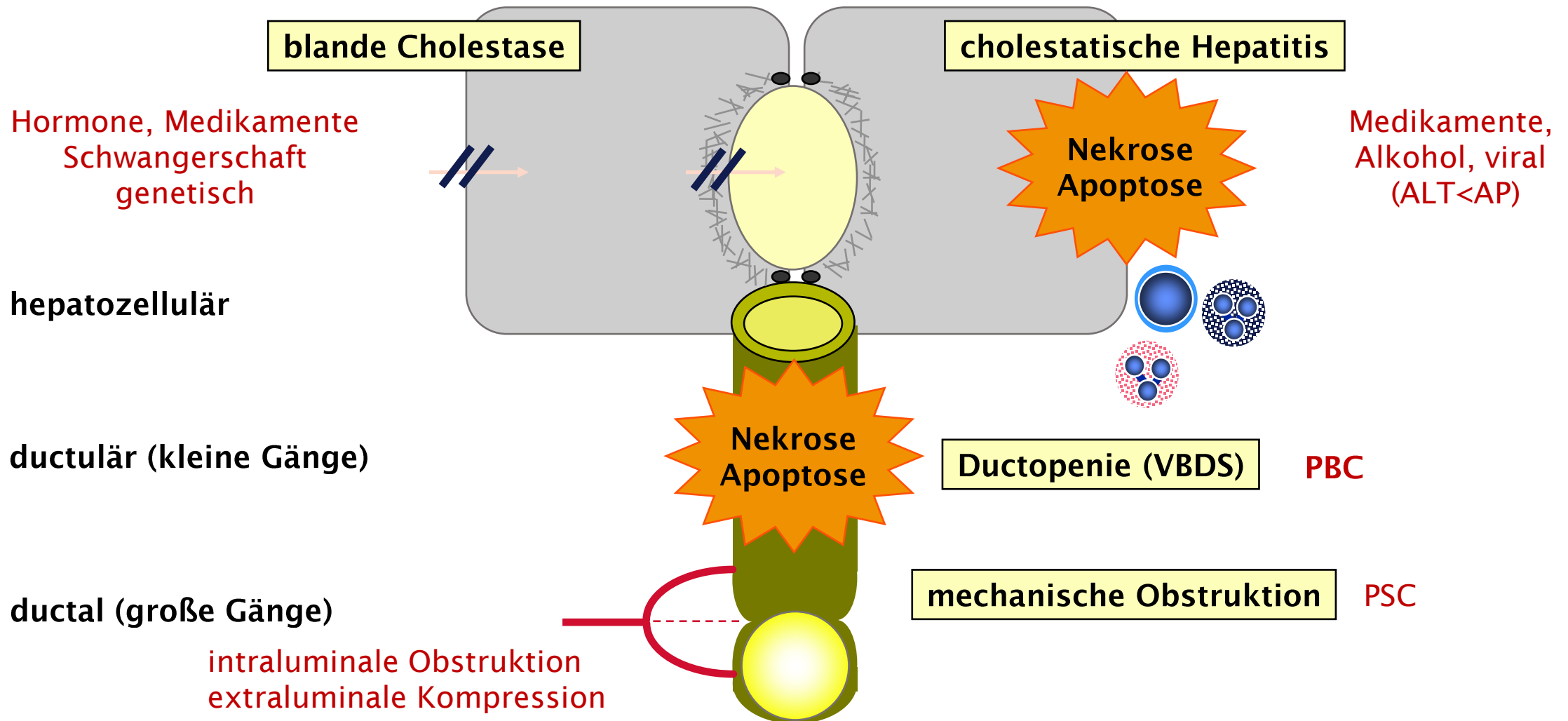


Therapie-Auslassversuch

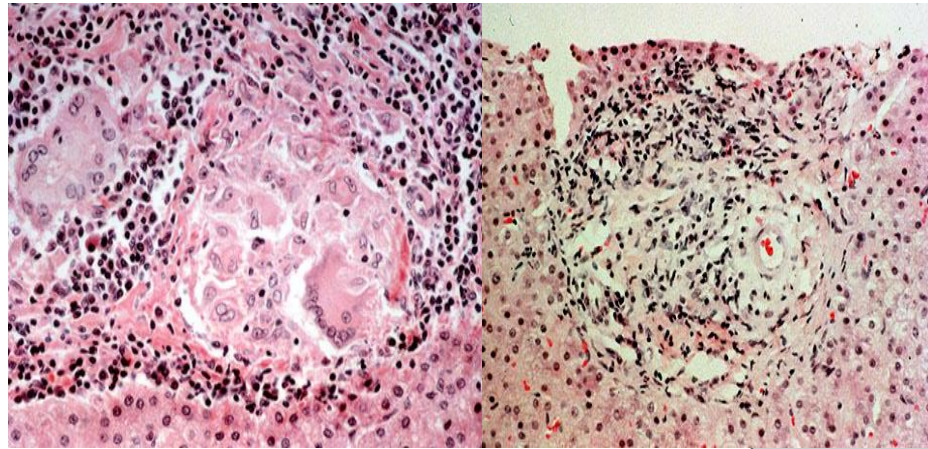


Primär biliäre Cholangitis (PBC)

Pathogenese der Cholestase



Pathogenese der Cholestase



cholestatische Hepatitis

Nekrose
Apoptose

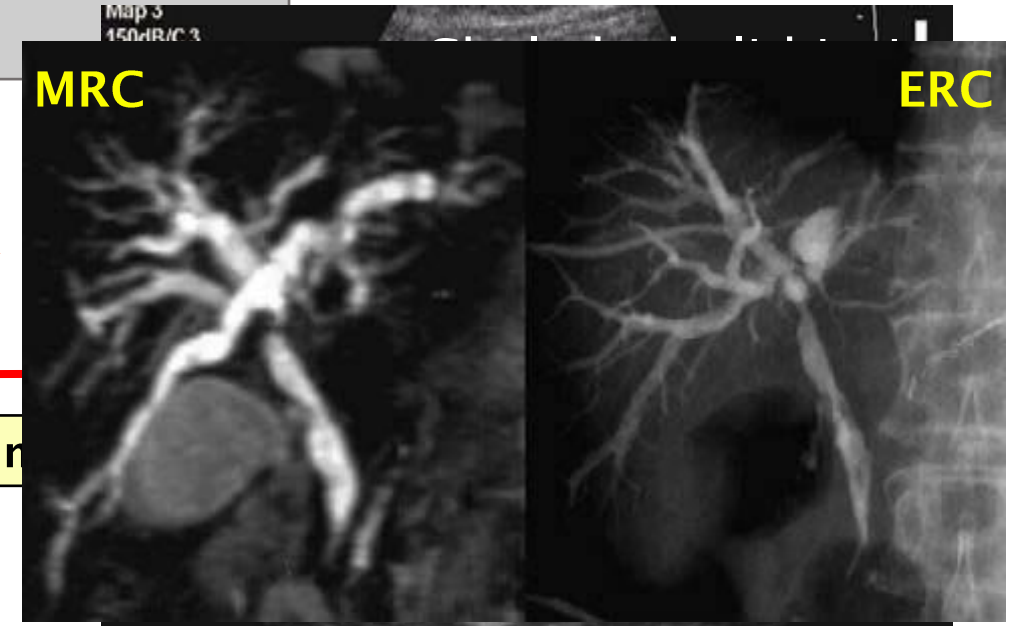
**intra-hepatisch
nicht-mechanisch**
Serologie (AMA), Histologie

Nekrose
Apoptose

**extra-hepatisch
mechanisch-obstruktiv**
Bildgebung (US, MRCP, ERCP...)

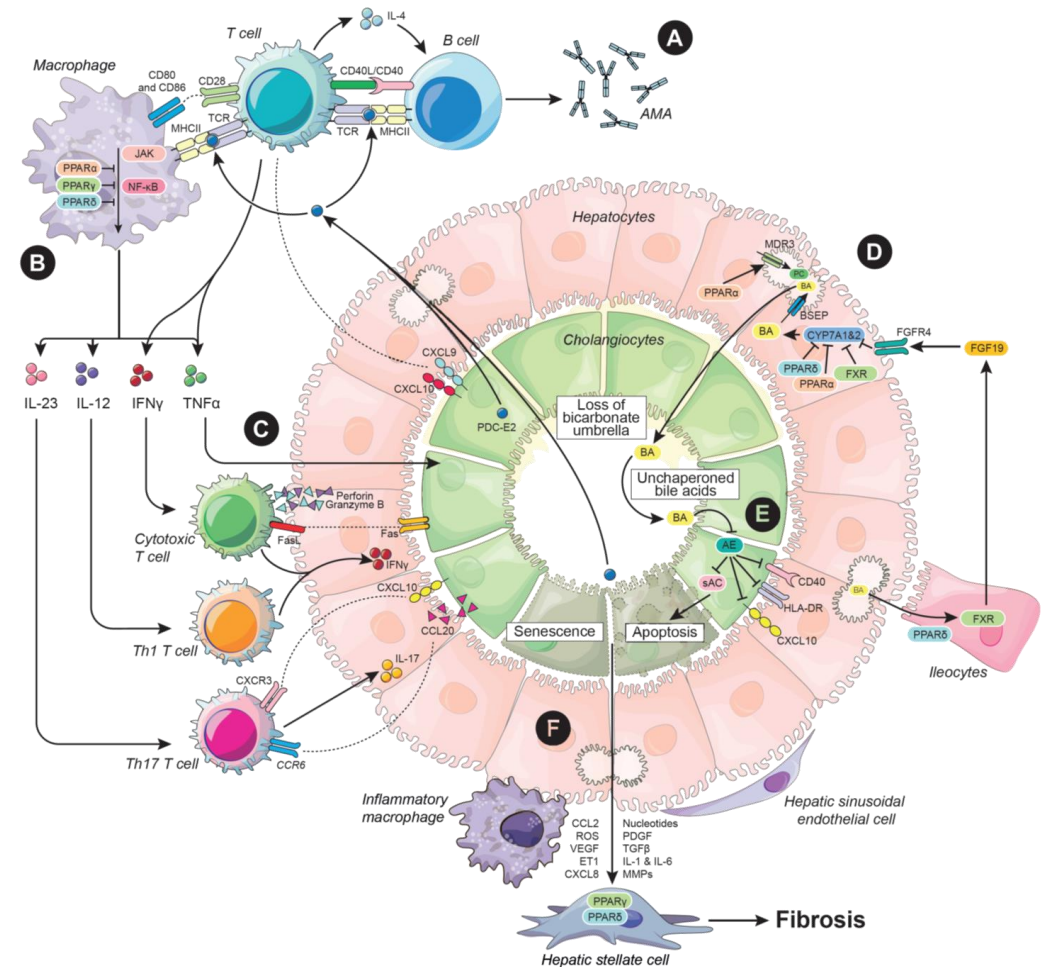
MRC

ERC



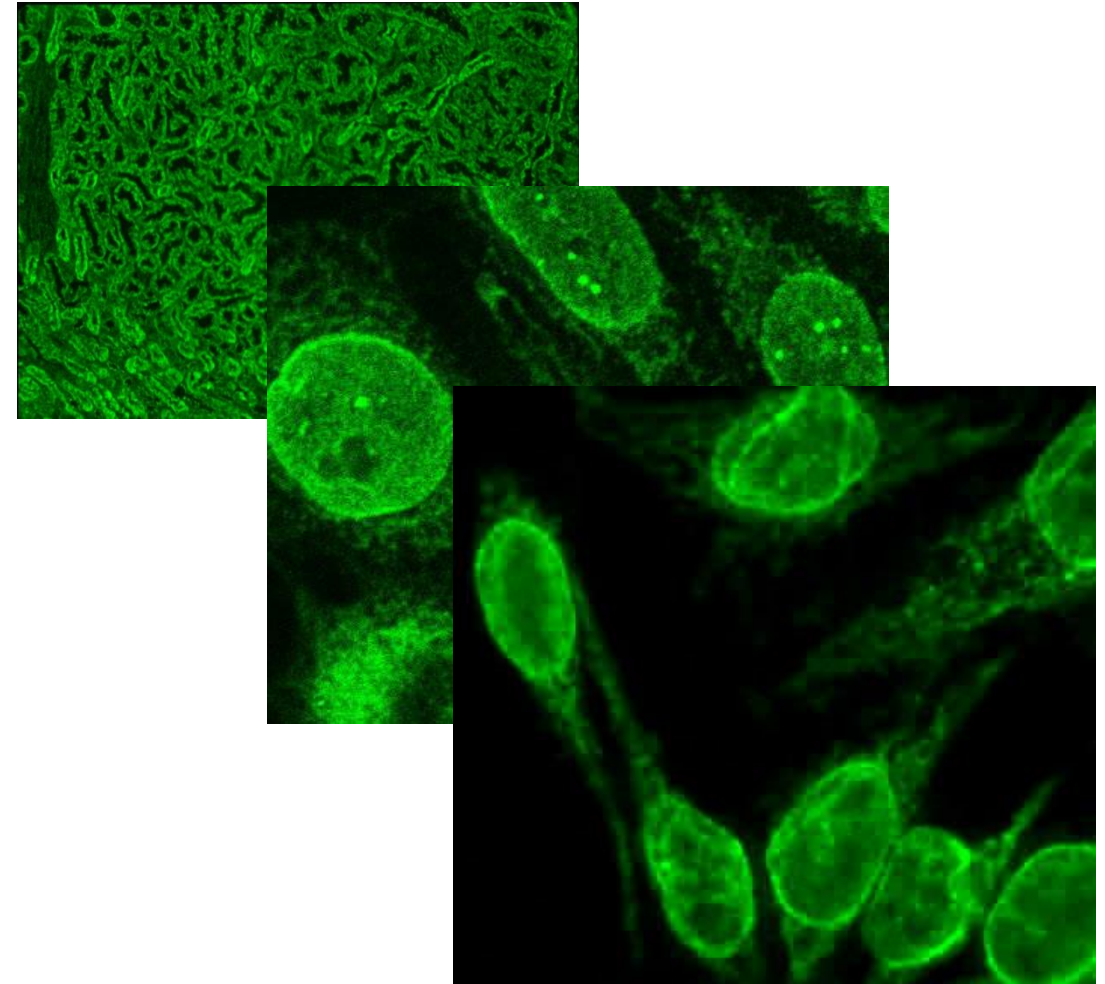
PBC – Epidemiologie und Pathogenese

- Weibliche Prädominanz (ca. 9:1)
- Alter meist >40 Jahre (keine Kinder!)
- Inzidenz in Europa:
 - 1-2/100.000 pro Jahr (range: 0,3-5,8/100.000)
 - Prävalenz: 1,9-40,2/100.000
- PBC ist die Folge eines immunologisch und zellulär bedingten Schadens des Gallengangepithels mit Cholestase und fortschreitender Leberfibrose

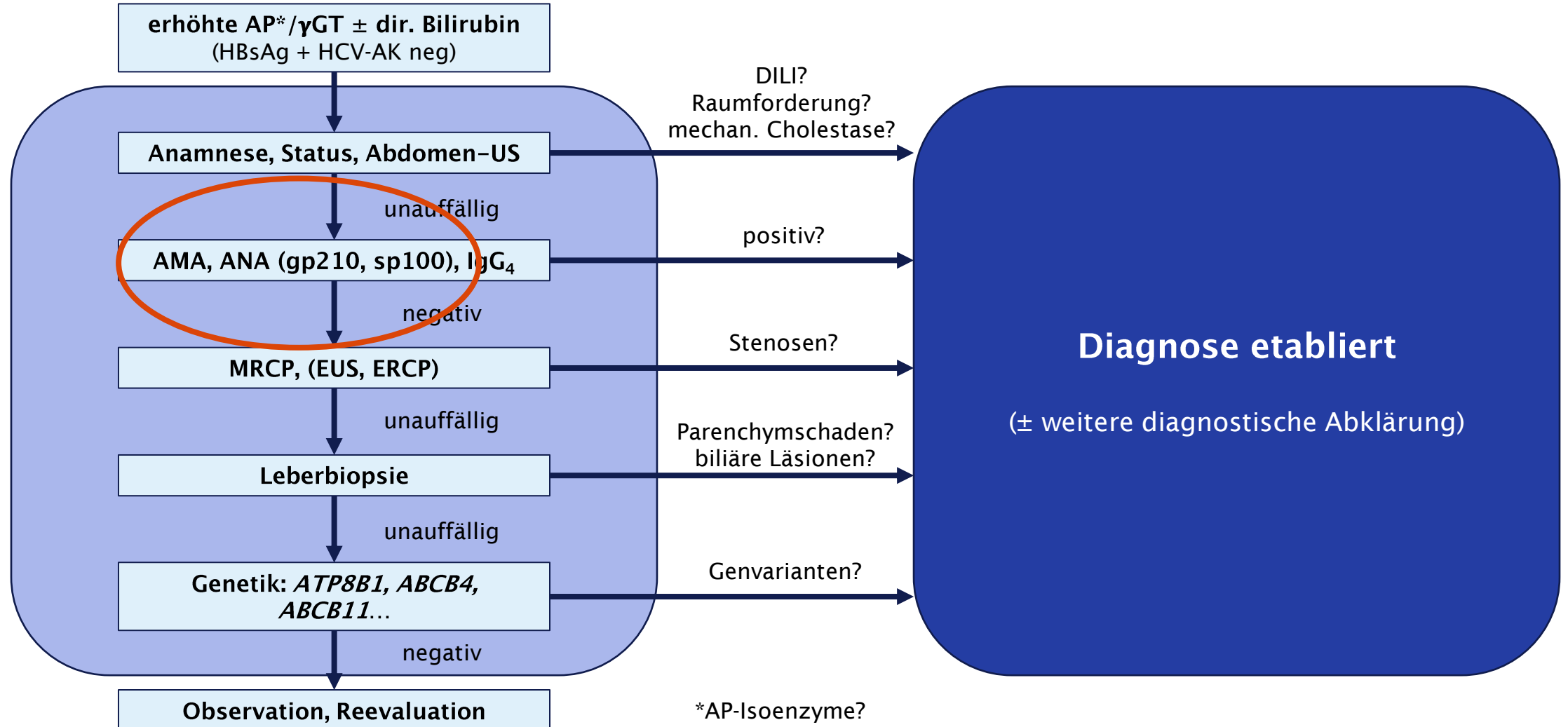


Initiale Diagnostik

- PBC sollte bei allen Patienten mit persistierenden Cholestaseparametern (AP, γ GT) suspektiert werden
- **Erhöhte AP-Werte und ein AMA-Titer > 1:40 sind diagnostisch für die PBC**
- Diagnose der AMA-negativen PBC kann bei PBC-spezifischen ANA (sp100, gp210) gestellt werden
- Eine Leberbiopsie ist für die Diagnose in der Regel nicht erforderlich
- Positive AMA alleine reichen für die Diagnose nicht aus! (ca. 0,1 % der Normalbevölkerung)



Abklärung cholestatischer Lebererkrankungen



Labor-Diagnostik: Übersicht und Nutzen

Test	Befund	Verdacht	Diagnose	Prognose
AP	↑	✓	✓	✓
AST bzw. ALT	↑	✓		✓
GGT	↑	✓		
IgM	↑	✓		
AMA (> 1:40)	+		✓	
PBC-spezifische ANA	+		✓	
Anti-gp210	+		✓	✓
Anti-sp100	+		✓	
Anti-Zentromer-AK	+			✓
Bilirubin	↑			✓
Thrombozyten	↓			✓
INR	↑			✓
Albumin	↓			✓

ca. 95 %

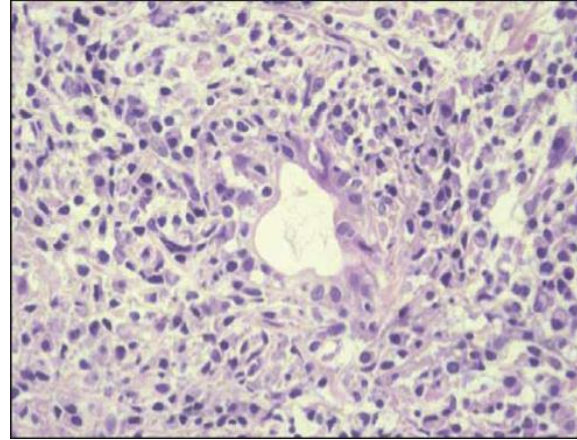
ca. 8-30 %

EASL, CPG, J Hepatol 2017

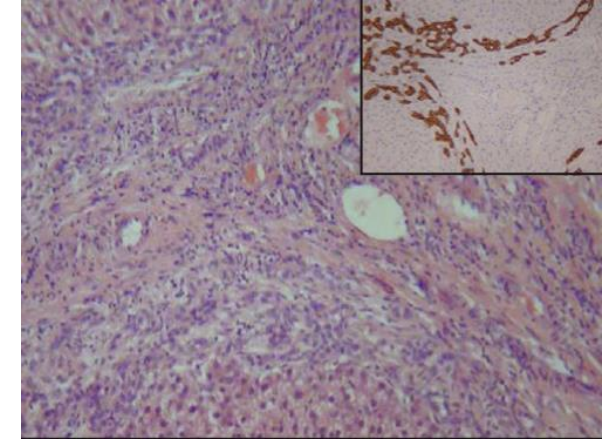
Leberhistologie

- Prinzipiell NICHT erforderlich!
- **Ausnahmen:**
 - KEINE PBC-spezifische Antikörper
 - V.a. AIH-Overlap-Syndrom (ca. 8-10%)
 - NASH-Komponente
 - Fehlendes Therapieansprechen
 - AMA-positive Patienten mit normaler AP, aber erhöhter GGT*

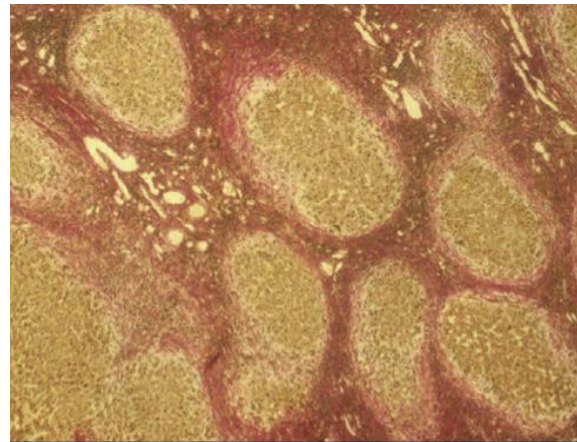
lymphozytäre Cholangitis



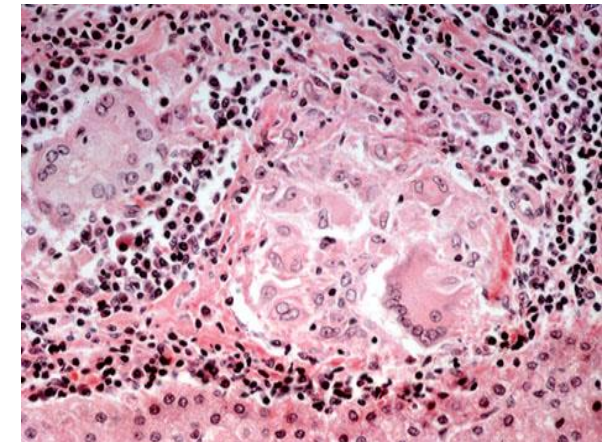
Gallengangsverlust



biliäre Zirrhose



Granulome

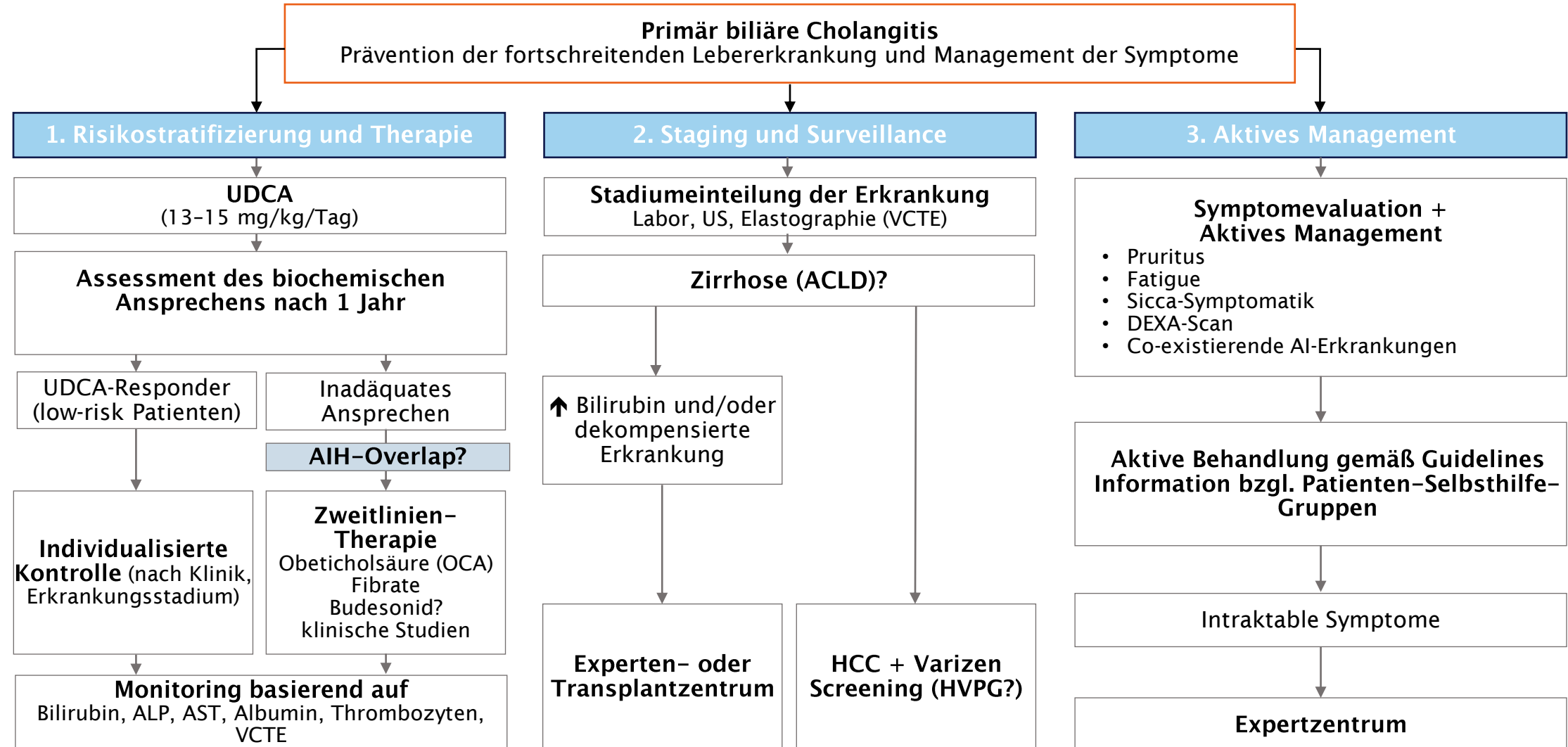


Klinik

- Fatigue (35-85 %)
- Pruritus (25-75 %)
- Sicca-Komplex (ca. 70 %)
- Arthritis (ca. 30 %)
- Sklerodermie (15 %)
- Raynaud-Syndrom (10 %)
- CREST (5 %)
- Hyperlipidämie (Xanthelasmen!)



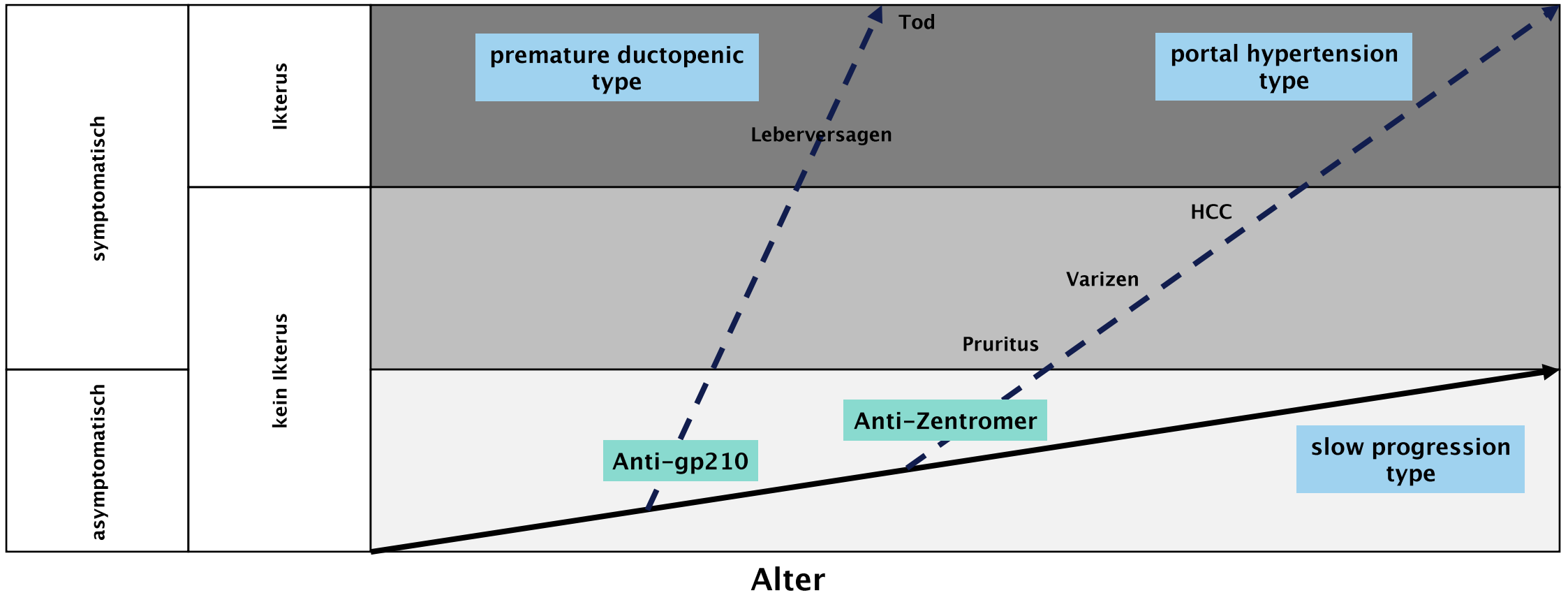
PBC: 3 Säulen des klinischen Managements



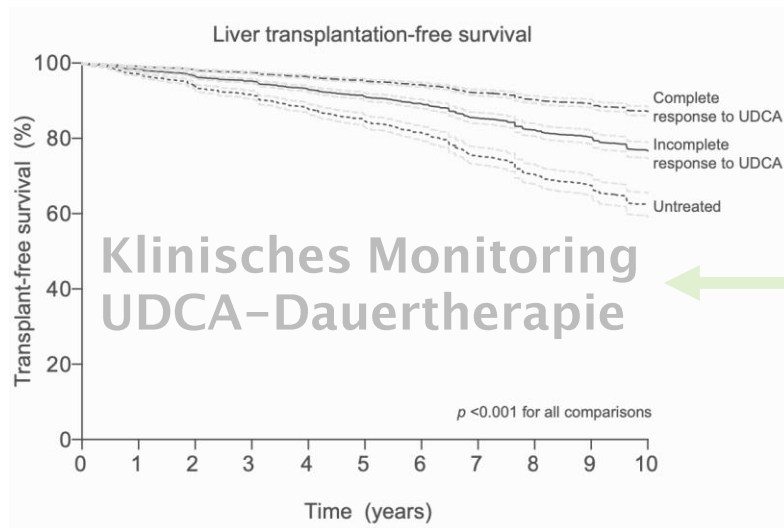
Risikostratifizierung

- Patienten unter Therapie mit einem Abfall der AP <1.6 -fachen Normalwert haben eine sehr gute Prognose
- Alle Patienten sollten hinsichtlich ihres Risikos stratifiziert werden
 - potentieller Bedarf einer geänderten Therapiestrategie („response-guided therapy“)!
- Risikostratifizierung nach Therapie-Ansprechen auf first-line-Therapie (UDCA)
 - verschiedene Scores zur Risikostratifizierung
 - z.B. GLOBE-Score (<https://www.globalpbc.com/globe>)
- **Hochrisikopatienten:**
 - Alter bei Erstmanifestation (<45 a!)
 - Geschlecht (Männer!)
 - fortgeschrittenes Erkrankungsstadium bei Erstpräsentation
 - biochemische und serologische Prädiktoren
 - Overlap-Syndrom

Klinische Verlaufsformen



PBC – Response-guided therapy



**UDCA (13–15
mg/kg/d)**

**Biochemisches
Ansprechen?**

ja

nein (30–50 %)

Leberbiopsie?

+ second-line Therapie

FXR-Liganden

Obeticholsäure

PPAR-
Agonisten

Bezafibrat
Fenofibrat
Elafibranor

Steroide

**Budesonid
Prednisolon±AZA**

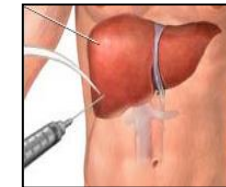
Off-label!

ALT-Overlap?
CAVE: Zirrhose!

Risiko-Stratifizierung?
Staging?
Prognose?

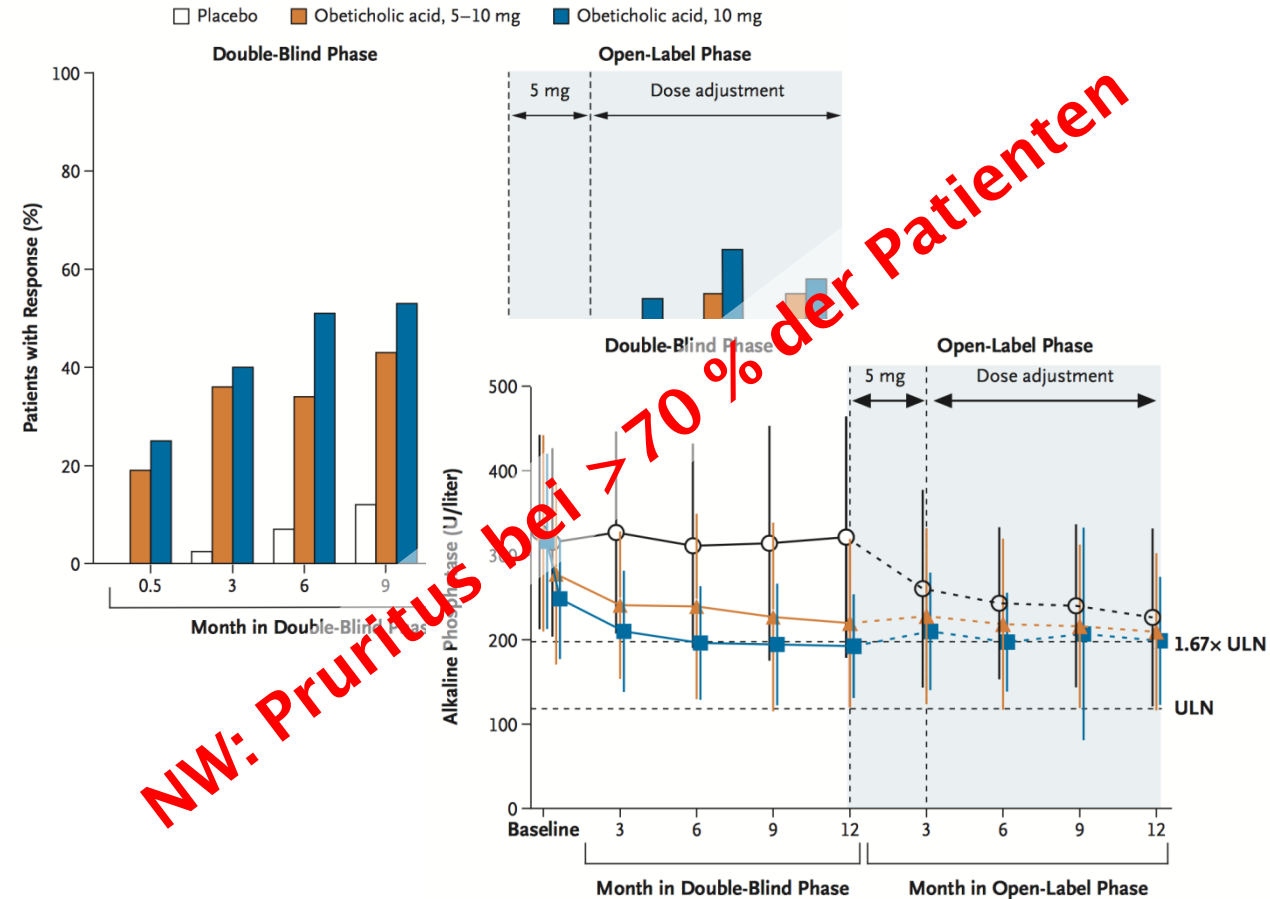


Scores?
Elastographie?

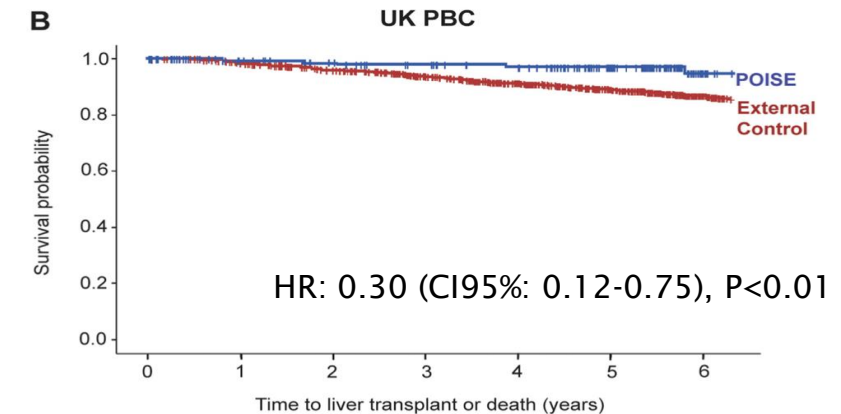
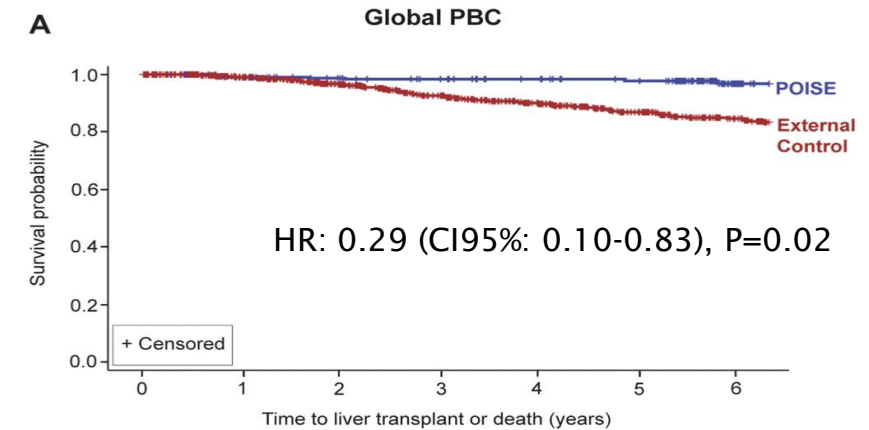
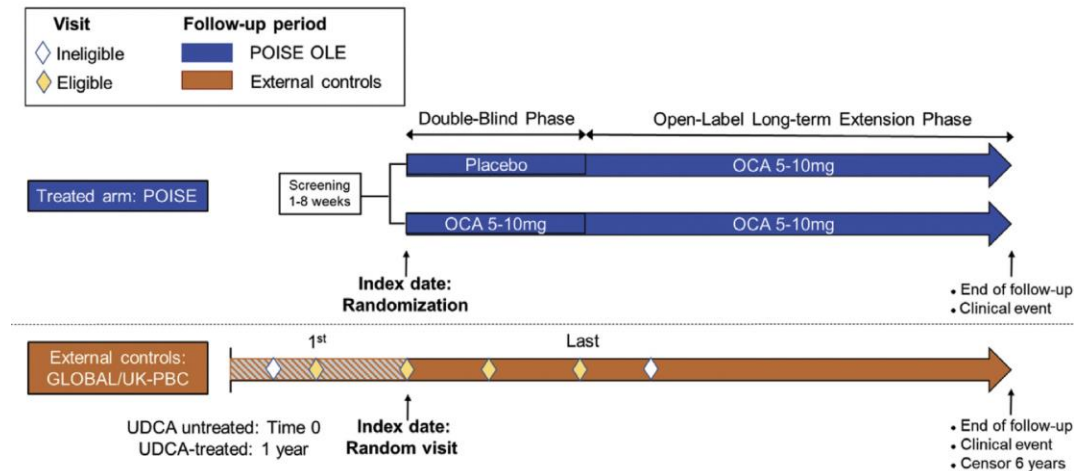


Obeticholsäure (OCA)

- Selektiver Farnesoid-X-Rezeptor-Ligand (FXR)
- Up-Regulation von Gallensäure-Transportern
 - Erhöhte Gallenausscheidung
- Schutz vor Gallensäure-induzierter Hepatotoxizität
 - Verminderte Gallensäure-Synthese
- Direkte Anti-entzündliche und -fibrotische Effekte



PBC – Transplant-freies Überleben unter OCA



Total Number of Events	POISE (n=5)	Global PBC (n=135)	UK PBC (n=281)
Liver transplantation	2	51	119
Death	3	84	162

PPAR-Agonisten: Fibrate

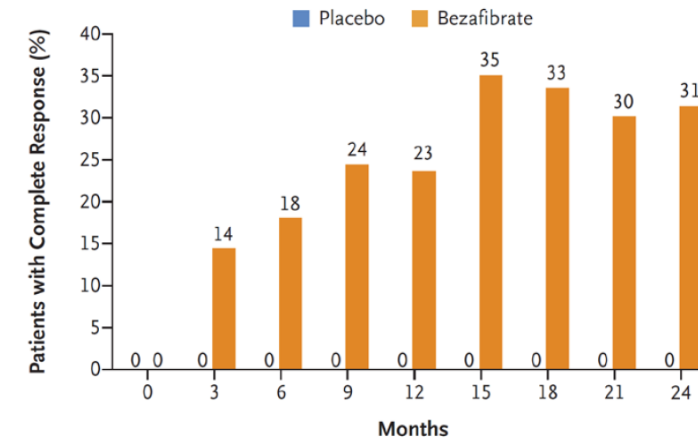
- 3 Isoformen: α , β/δ , γ
- **PPAR α :**
 - reguliert Gallensäure-Synthese/Detoxifikation
 - moduliert Phospholipid-Sekretion
 - antiinflammatorisch
 - gute Wirkung bei Pruritus
- **PPAR α -Agonisten:**
 - Fenofibrat
 - Bezafibrat (breiteres Wirkspektrum)
- **neue Medikamente für α und α/δ**
 - Elafibranor - α/δ
 - Seladelpar - δ

Defined by normal:

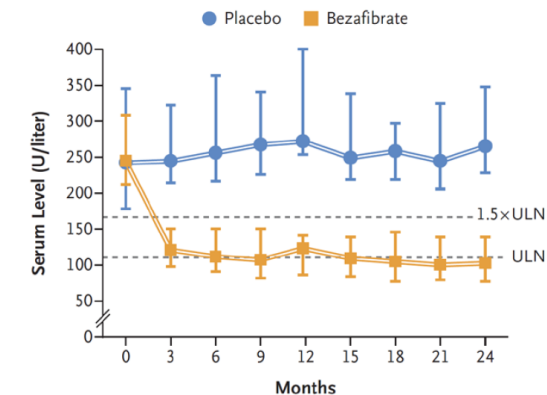
- Total bilirubin
- ALP
- AST, ALT
- Albumin
- Prothrombin index

N=100 pts.

Response rate (~30%)



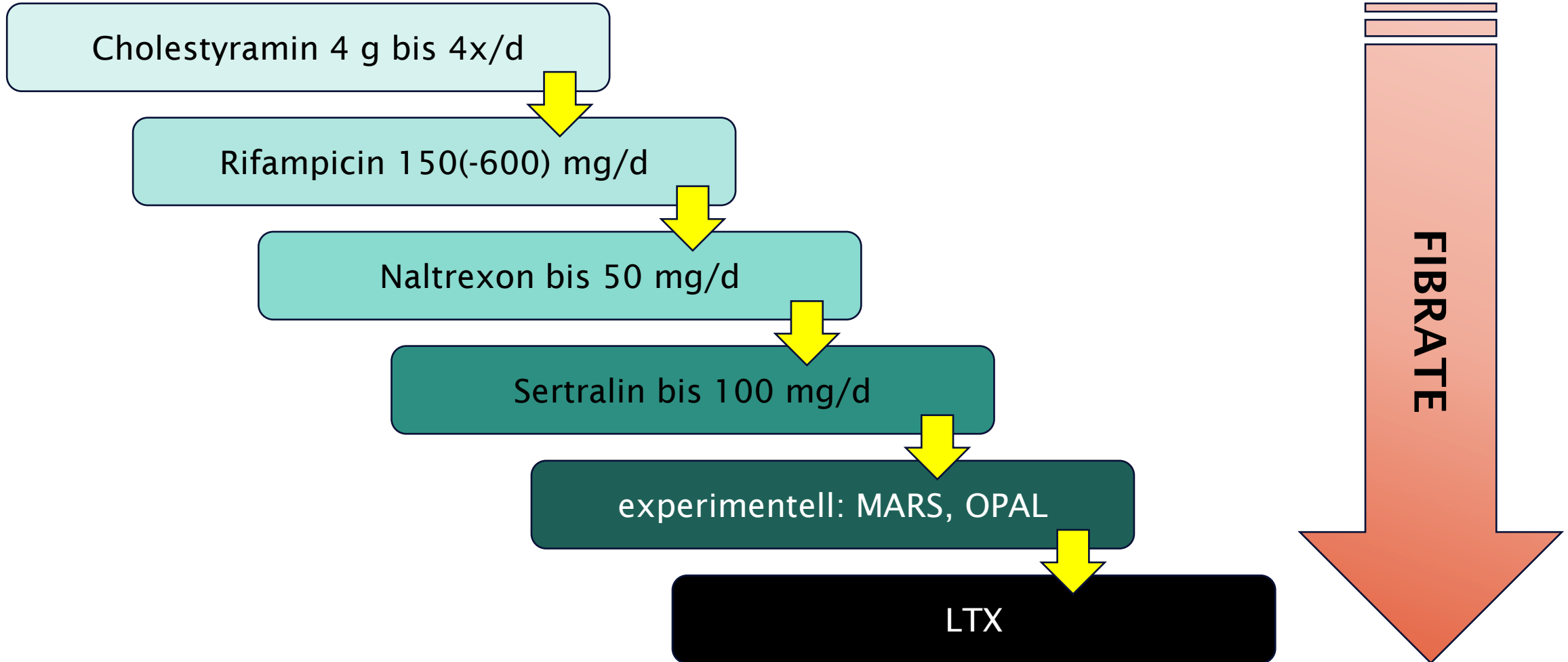
Improvement of cholestasis (ALP)



PBC - Zweitlinientherapie

	PRO	CON
Obeticholsäure 5–10 mg/d (FXR–Ligand)	<ul style="list-style-type: none"> - zugelassener Wirkstoff für die Indikation PBC bei UDCA Intoleranz oder Nicht-Ansprechen auf UDCA - gesicherte Datenlage zur Wirksamkeit 	<ul style="list-style-type: none"> - Pruritus als häufige Nebenwirkung - schlechtes Risikoprofil bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung (Thrombopenie, portale Hypertension, Varizen) - Kontraindiziert bei dekompensierter Leberzirrhose (Aszites, Varizenblutungen) - Therapie nur in spezialisierten Zentren - teuer
Bezafibrat 400 mg/d (PPAR–Agonist)	<ul style="list-style-type: none"> - gesicherte Datenlage zur Wirksamkeit - gutes Nebenwirkungsprofil - positive Effekte bei Pruritus und Dyslipoproteinämie - kostengünstig 	<ul style="list-style-type: none"> - keine Zulassung in der Indikation - Cave bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Kreatininerhöhung, Nierenversagen!)
Budesonid 9 mg/d (Corticosteroid)	<ul style="list-style-type: none"> - gute Wirksamkeit bei AIH–Overlap–Syndrom (mit hepatitischer Aktivität, Interface-Hepatitis, hoher ALT) bzw. hoher cholangitischer Aktivität - gutes Nebenwirkungsprofil - kostengünstig 	<ul style="list-style-type: none"> - kontraindiziert bei dekompensierter Leberzirrhose (Aszites, Varizenblutungen) - cave: Risiko für Pfortaderthrombose - Steroid-NW

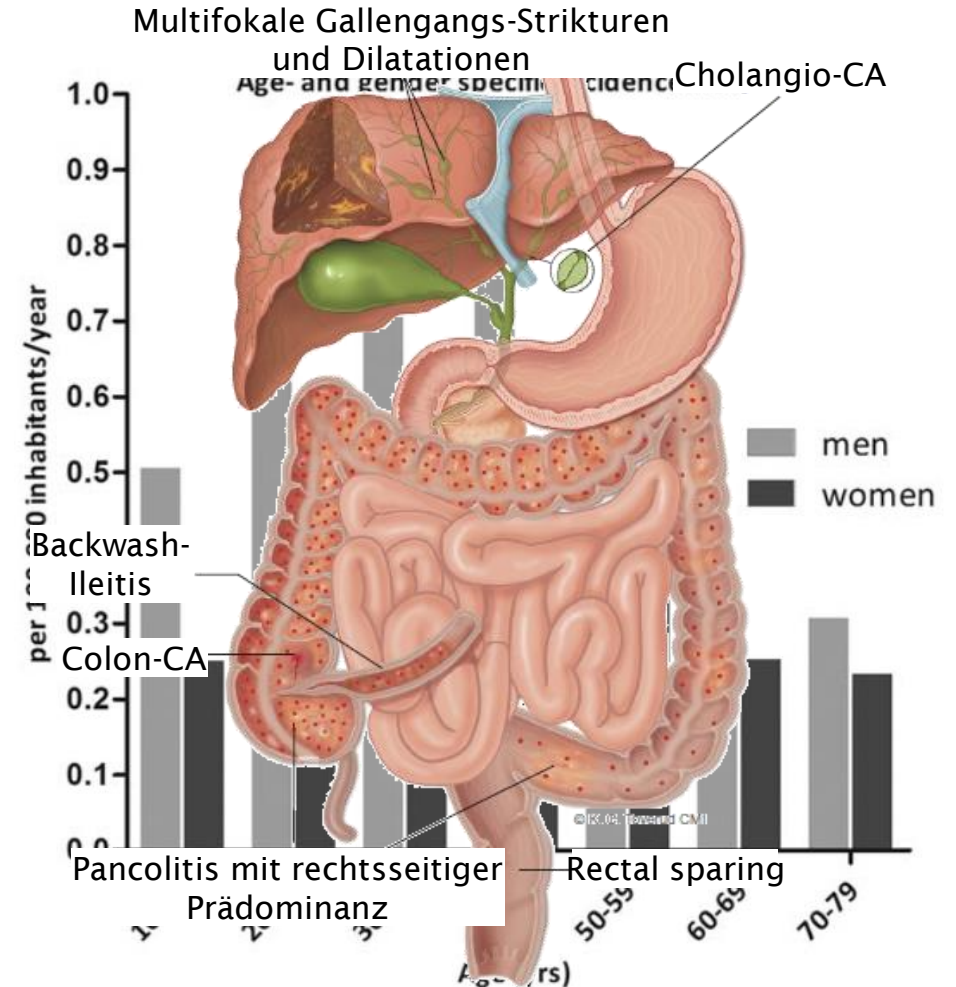
Pruritus: Stufentherapie



Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Definition und Epidemiologie

- seltene chron. Erkrankung der Gallenwege
 - multifokale Gallengangsstrikturen
 - progressive Lebererkrankung
 - CED in den meisten Patienten
- Prävalenz bis ca. 16:100.000
 - regionale Unterschiede in Europa (Nord>Süd)
 - v.a. junge Männer
- meiste Patienten mit Pancolitis
 - rechtsseitige Prädominanz
 - häufig “Backwash”-Ileitis und “rectal sparing”
- massiv erhöhtes und unvorhersehbares Risiko für Gallengangs- und colorectale Carcinome

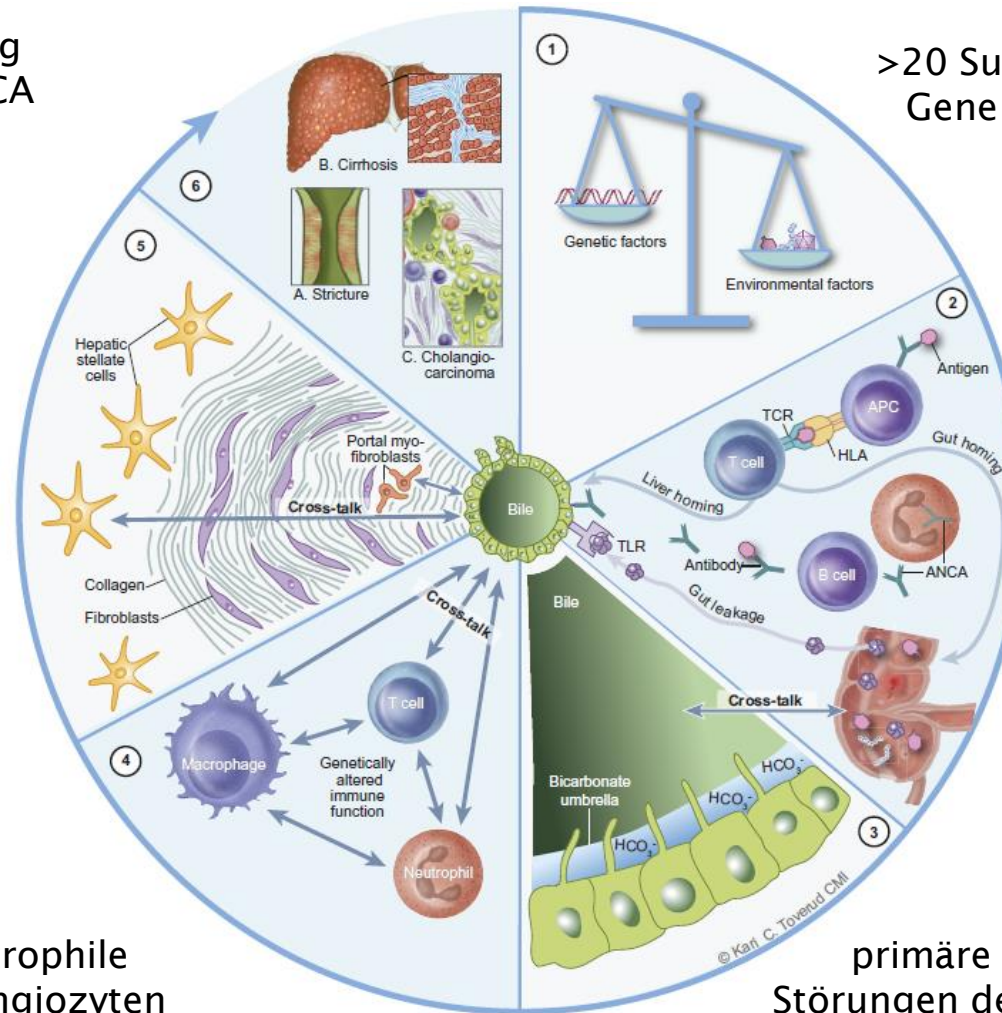


Pathophysiologie

Komplikationen der Lebererkrankung
i.e.L durch Gallengangsstrikturen, CCA
und Leberzirrhose

chronischer Schaden/Inflammation
und Mechanismen der Fibrogenese
(stellate cells, Fibroblasten)

T-Zellen, Makrophagen und Neutrophile
interagieren mit aktivierten Cholangiozyten

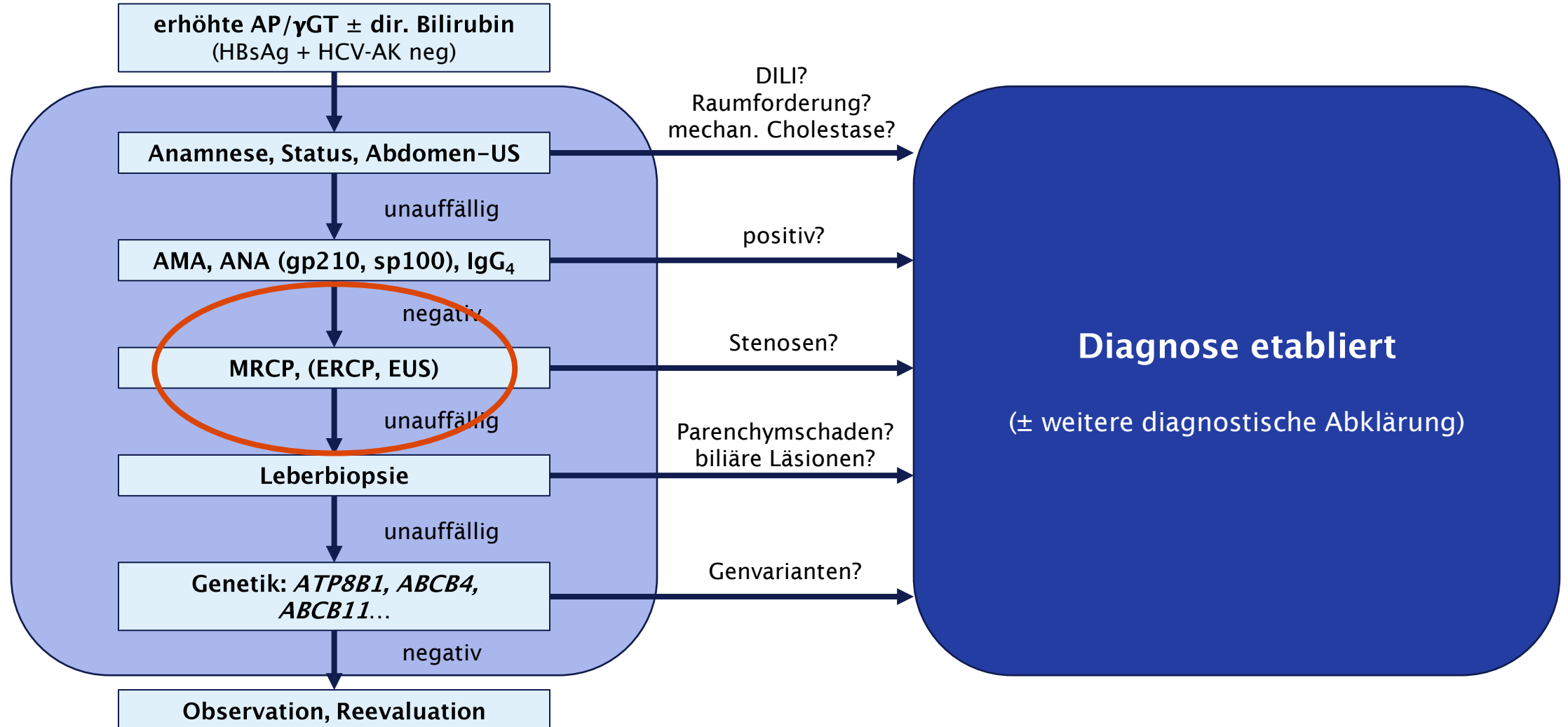


>20 Suszeptibilitäts-
Gene identifiziert

unklare Rolle von
Darm-Antigenen

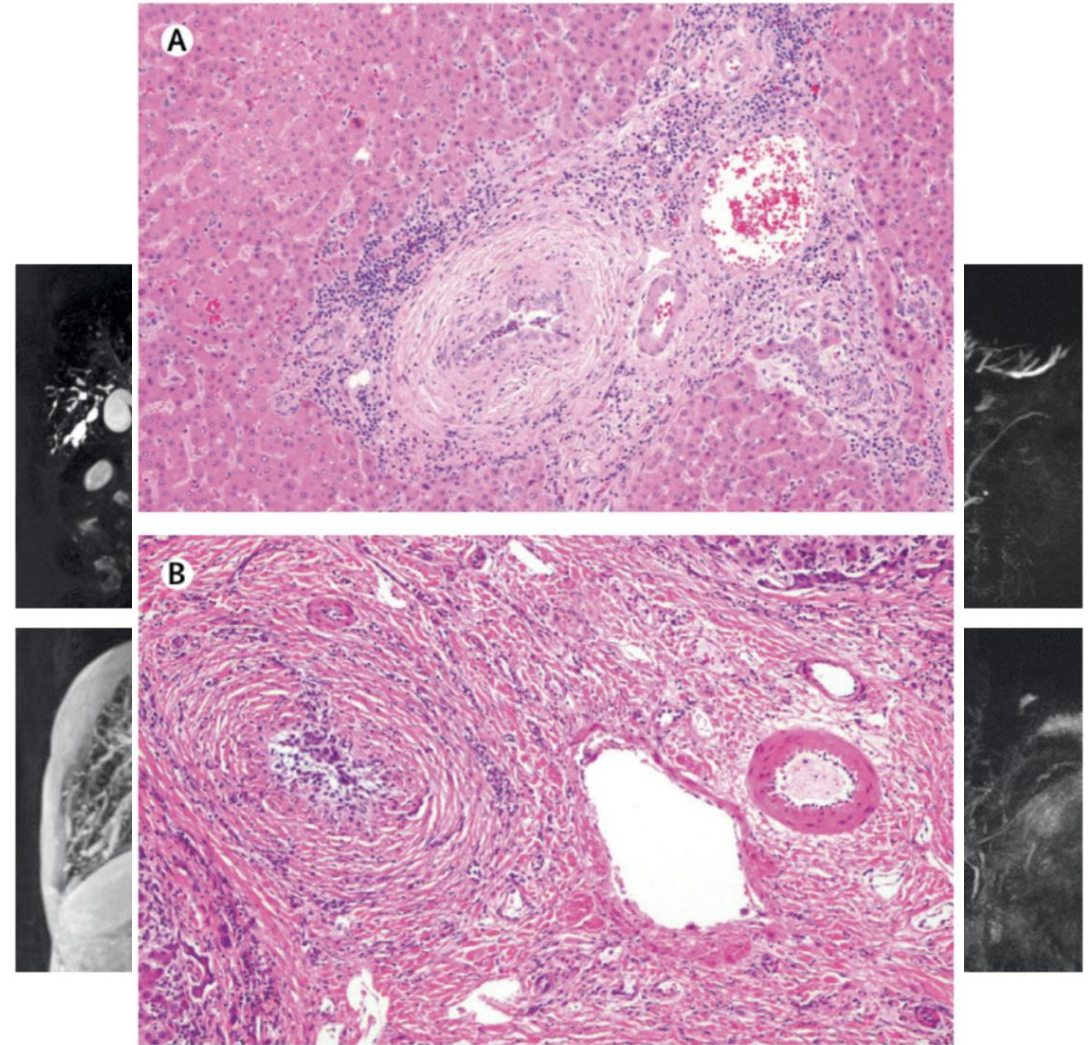
primäre und sekundäre
Störungen der Gallehomöostase

Diagnostische Abklärung cholestatischer Lebererkrankungen



Diagnose der PSC

- basierend auf klinischen, laborchemischen, bildgebenden (MRCP/ERCP) und histologischen Befunden
- Diagnostische Abklärung hinsichtlich PSC:
 - bei allen CED-Patienten mit erhöhten Leberenzymen (insb. ALP und GGT)
 - Non-CED-Patienten mit erhöhten Cholestaseparametern, die nicht anders erklärt werden können
- Histologie mittels LBx nur bei V.a. small duct-PSC oder unklarer Diagnose (PSC-variant?)



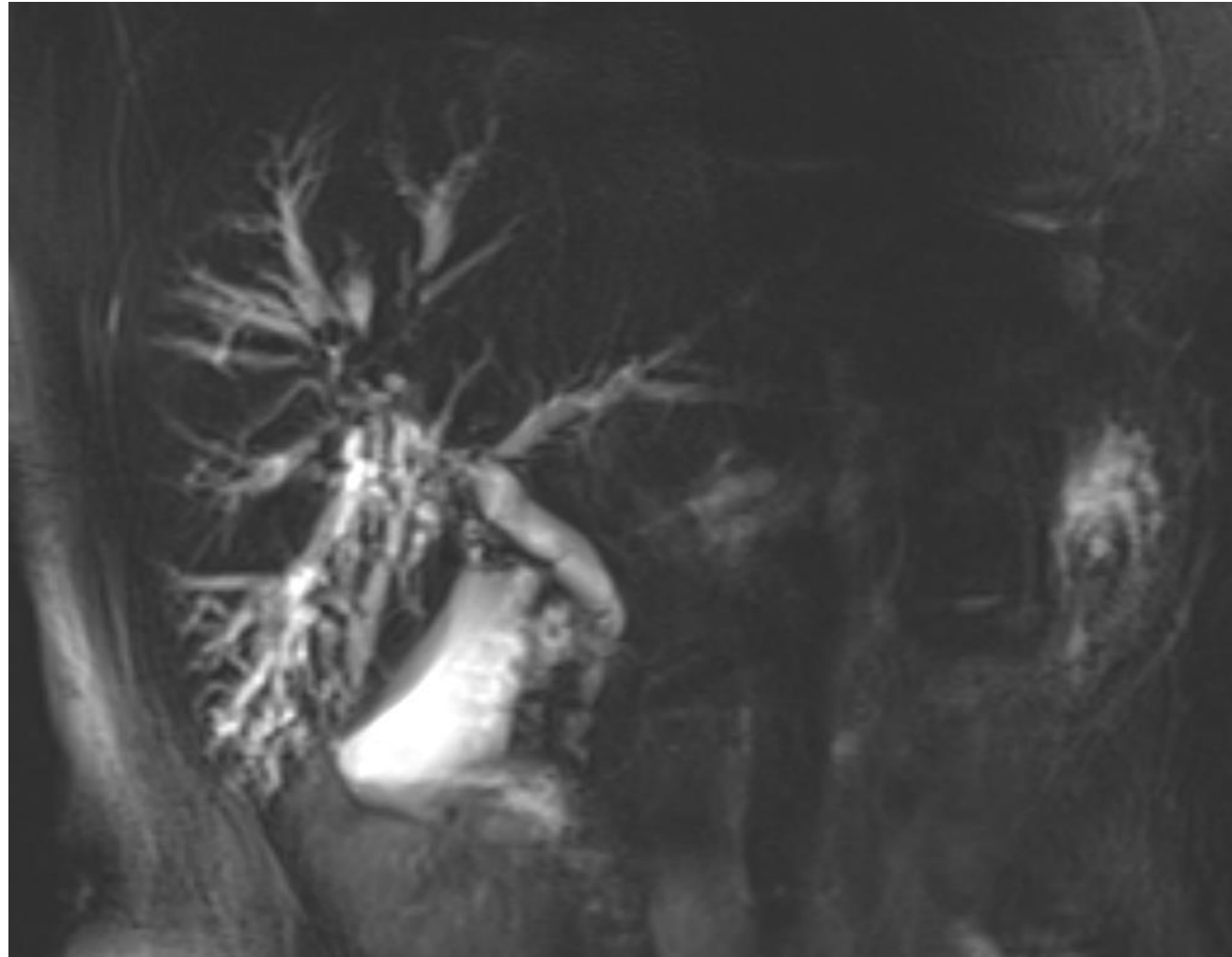
Diagnose der PSC (MRCP vs. ERCP)

ERCP

MRCP

- **früh** • **MRCP ersetzt ERCP als Goldstandard in der Diagnose:**
 - **h** • bestätigt PSC bei hoher Vortest-Wahrscheinlichkeit
 - **p** • schließt PSC bei niedriger Vortest-Wahrscheinlichkeit aus
 - **M** • **ERCP zur Bestätigung prinzipiell nicht erforderlich**
 - **(f** • unklare Befunde
 - **tl** • therapeutische Intervention oder Proben-Sampling
 - **invasive Prozedur**
 - **Einsatz sollte in klar definierte klinische Algorithmen integriert sein**
- **non-invasiv**
 - **optimal im Hinblick auf Kosteneffektivität**

MRCP bei PSC (w, 47 a – 7 Jahre nach Diagnose)



Differentialdiagnose – Sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC)

- IgG₄-assoziierte Cholangitis (IAC)
- SSC-CIP (SARS-CoV2-ARDS)
- rezidivierende Cholangitiden/Cholelithiasis
- ischämische Cholangitis
- HIV-asso
- Kryptosporidien
- Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH)
- zystische Fibrose (CF)
- *ABCB4*-Defizienz
- Caroli-Syndrom
- ...

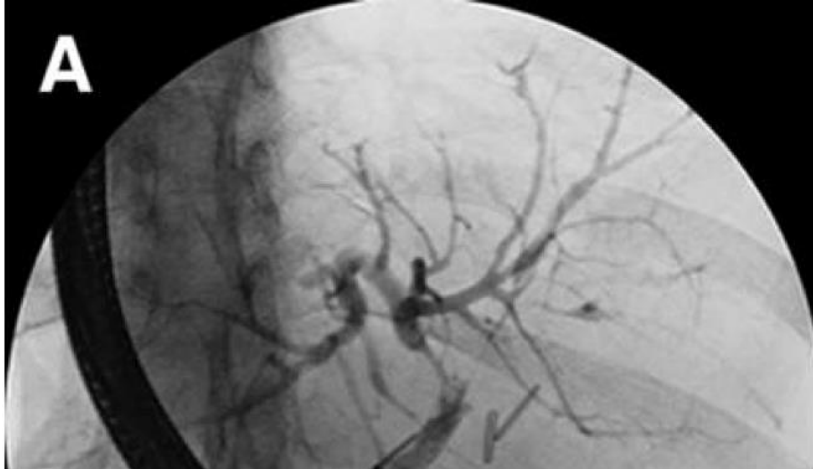
Bildgebung für Diagnose alleine nicht ausreichend!



ICU 13H1 (April 2021)

DD: IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC)

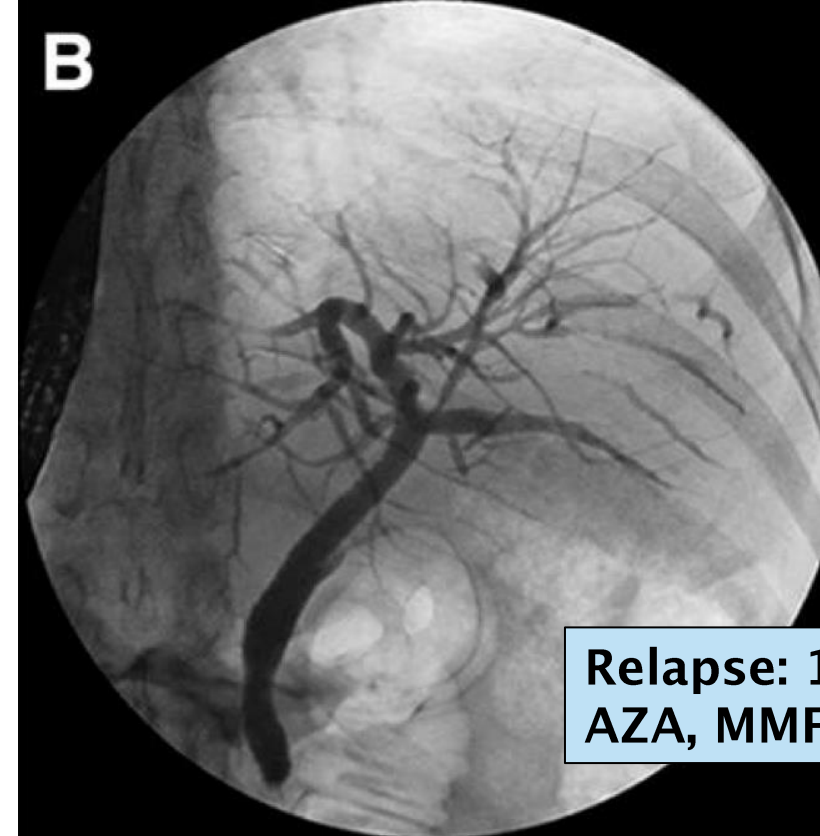
vor Therapie



Diagnose-Kriterien (HISORt):

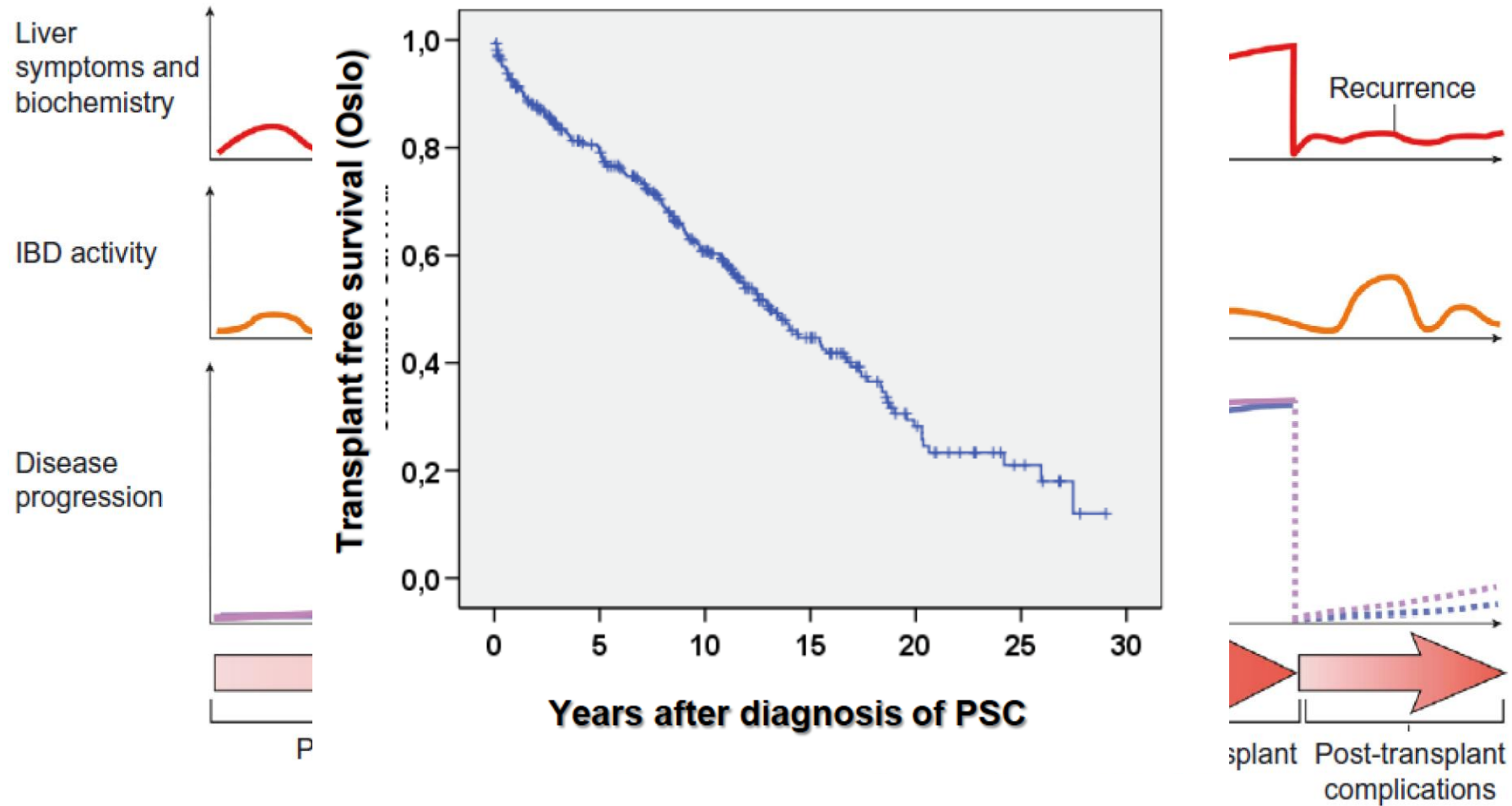
- Histologie
- Imaging
- Serologie (IgG₄-Titer, IgG₄/IgG-Ratio)
- Organ-Manifestation
- Response auf Therapie

nach Steroidtherapie



Relapse: 10–50 %!
AZA, MMF, RTX

PSC: Krankheitsverlauf und Prognose



Risikostratifizierung

Niedrig-Risiko

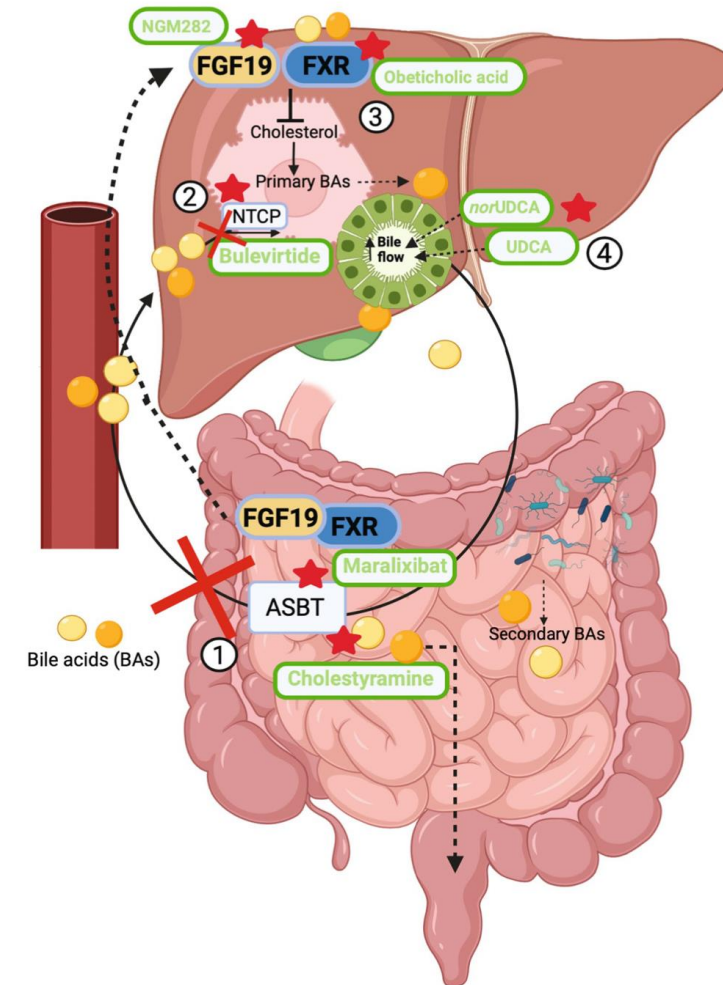
- junges Alter bei Diagnose
- Frauen
- small duct-PSC
- M. Crohn (statt Colitis ulcerosa)
- normale/mild erhöhte ALP
- asymptomatische Erkrankung
- geringe Gallengangsalterationen im MRT
- LSM <6,5 kPa (oder ELF-Test <7,7)

Hoch-Risiko

- ausgeprägte Affektion der intra- und extrahepatischen Gallenwege (v.a. intrahepatische Gallenwegs-Dilatation)
- fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose
- eingeschränkte Lebersynthese/portale Hypertension
- symptomatische Erkrankung
 - Pruritus
 - Ikterus
 - Cholangitiden
- LSM >9,9 kPa (oder ELF-Test >10,6)

PSC – medikamentöse Optionen

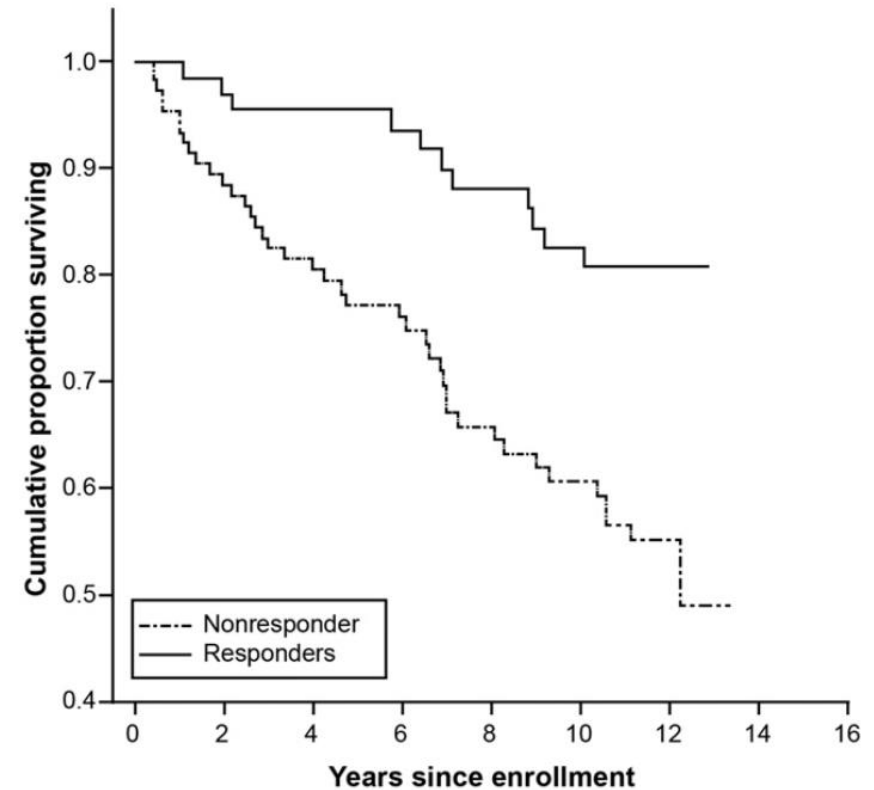
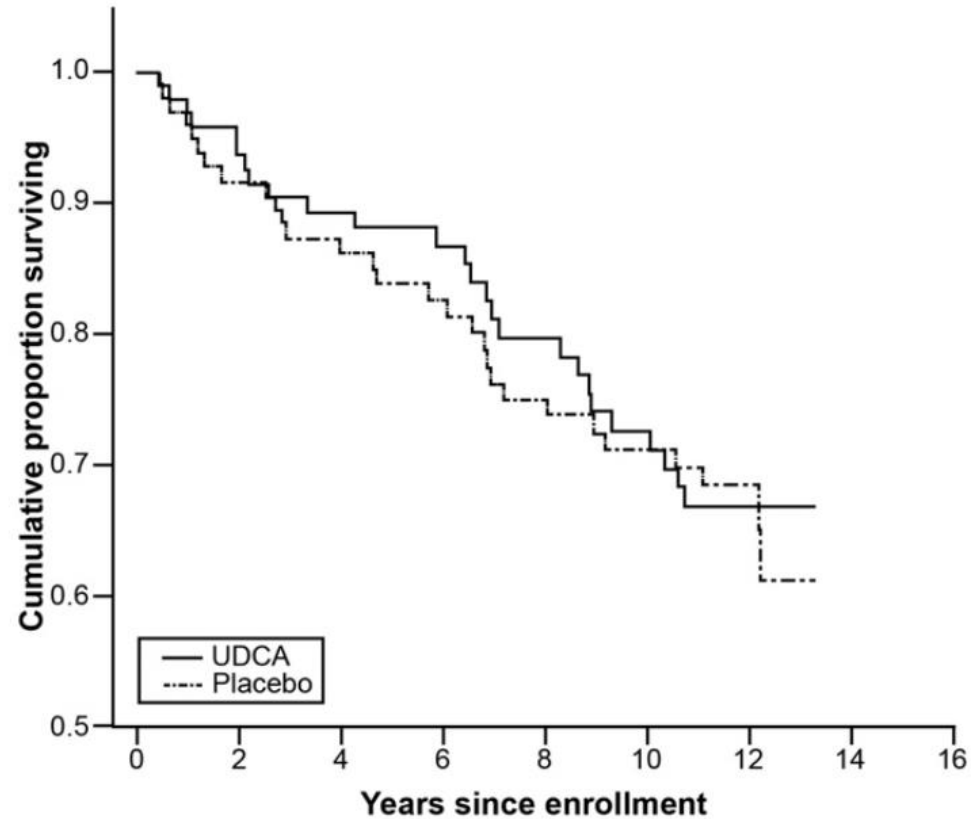
- Unterbrechung der enterohepatischen Zirkulation
 - ASBT: Odevixibat, Maralixibat
- Hemmung der hepatozellulären Gallensäure-Aufnahme
 - NTCP: Bulevertide (BLV)
- Reduktion der Gallensäure-Synthese
 - FXR: Obeticholsäure (OCA), Cilofexor
 - FGF19: Aldafermin (NGM282)
- Erhöhung des Galleflusses und Verminderung der Hydrophobizität
 - UDCA
 - *nor*UDCA



Therapie: UDCA bei PSC

	Beuers (n=14)	Stiehl (n=20)	Lindor (n=105)	Mitchell (n=26)	Olsson (n=219)	Lindor (n=150)
Dosis (mg/kg/d)	13-15	10-12	13-15	20	17-23	28-30
Cholestase	+	+	+	+	0	+
Histologie	(+)	(+)	0	+		+
ERC				+	0	-
Überleben			0		0	-

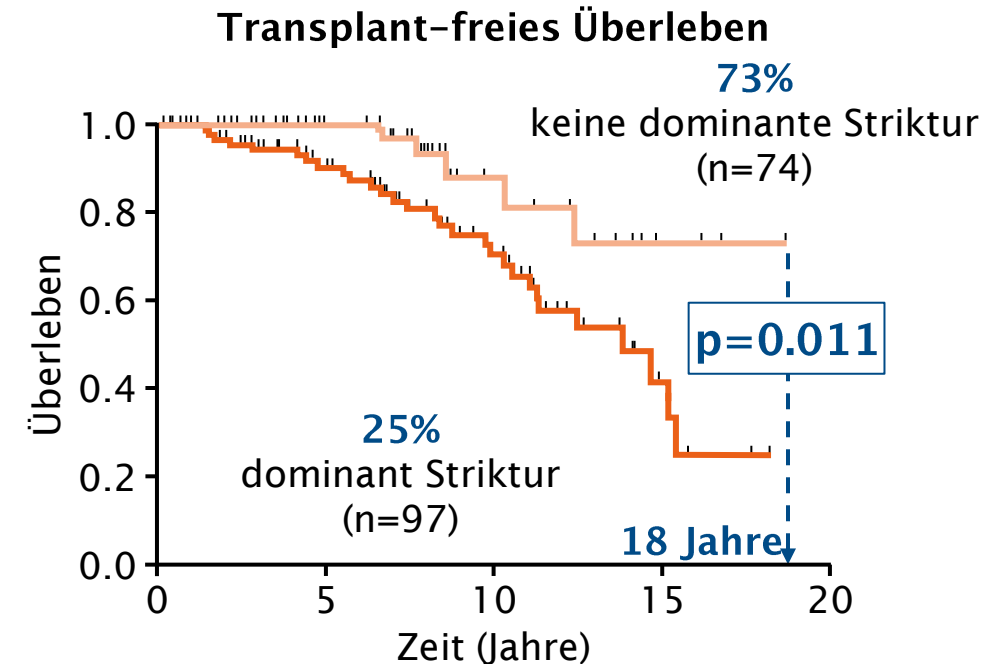
Therapie: UDCA bei PSC



* Responder: ALP-Reduktion >40% oder -Normalisierung

Dominante Strikturen – klinische Relevanz

- Definition (ERCP)
 - D. choledochus <1,5 mm
 - D. hepaticus <1,0 mm (innerhalb von 2 cm vom Confluens)
- multiple dominante Strikturen möglich
- assoziiert mit
 - Pruritus, Ikterus, rekurrenter Cholangitis
 - fortgeschrittener Leberfibrose
 - erhöhtem Risiko für CCA
 - bei CED: erhöhtes Risiko für CCA, Gallenblasen-, kolorektales CA
 - reduziertem Transplant-freien Überleben



Indikationen zur endoskopischen Intervention

- Klinik

- Ikterus (nicht durch Verschlechterung der Leberfunktion)
- Cholangitis (Fieber, Schüttelfrost, Oberbauchschmerzen)
- Verschlechterung des Pruritus

Erhöhter Cholestaseparameter

- **Indikation zur endoskopischen Intervention (\pm Proben-Sampling) auf Basis von Klinik, Bildgebung und Labor**

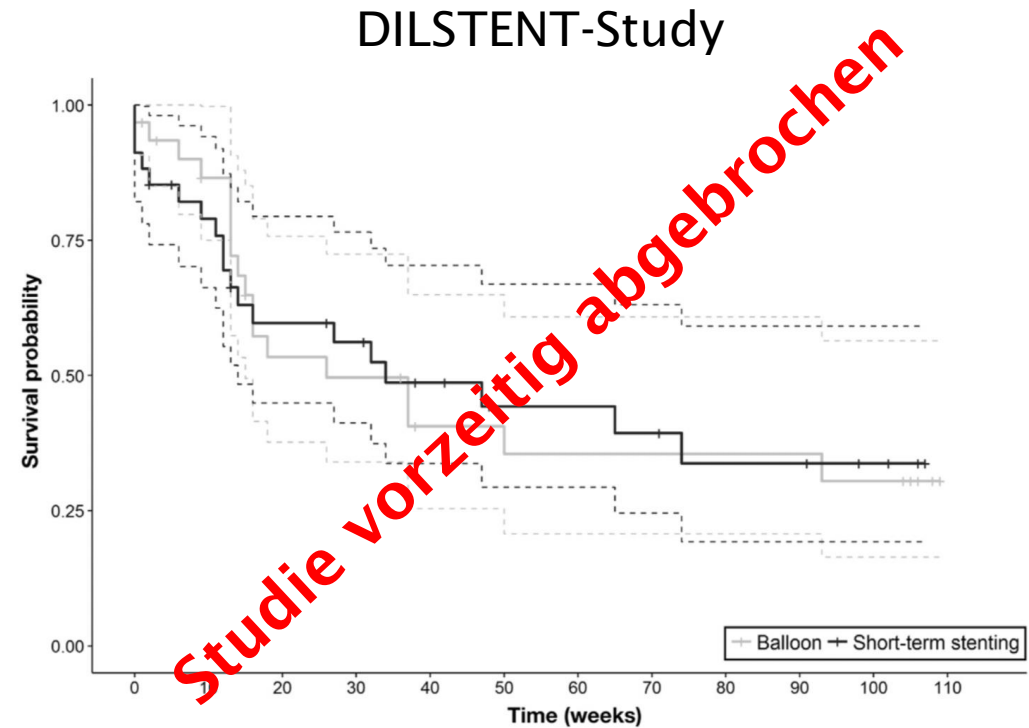
- rascher Anstieg der Cholestaseparameter (ALP, GGT)

- MRCP

- neu aufgetretene Strikturen bzw. Progression
- **high-grade Striktur:** Reduktion des Durchmessers $>75\%$ im D. choledochus oder D. hepaticus
- **relevante Strikturen:** high-grade Striktur und klinischen Zeichen/Symptomen einer obstruktiven bzw. bakteriellen Cholangitis

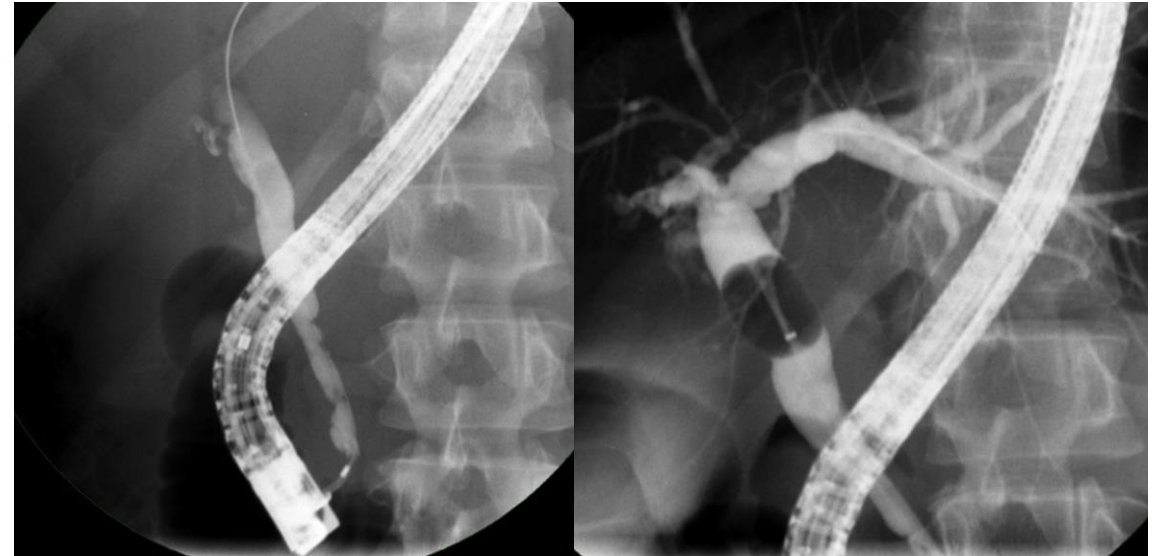
Ballon-Dilatation vs. Stenting

- geringe Evidenz (fast ausschließlich retrospektive Analysen, niedrige Fallzahlen)
- signifikante Verbesserung hinsichtlich LTx-freies Überleben nur für Ballon-Dilatation belegt
- deutlich höhere Komplikationsraten bei Stenting im Vergleich zur Ballon-Dilatation alleine
 - Cholangitis
 - Pankreatitis
 - Perforation
 - Blutungen



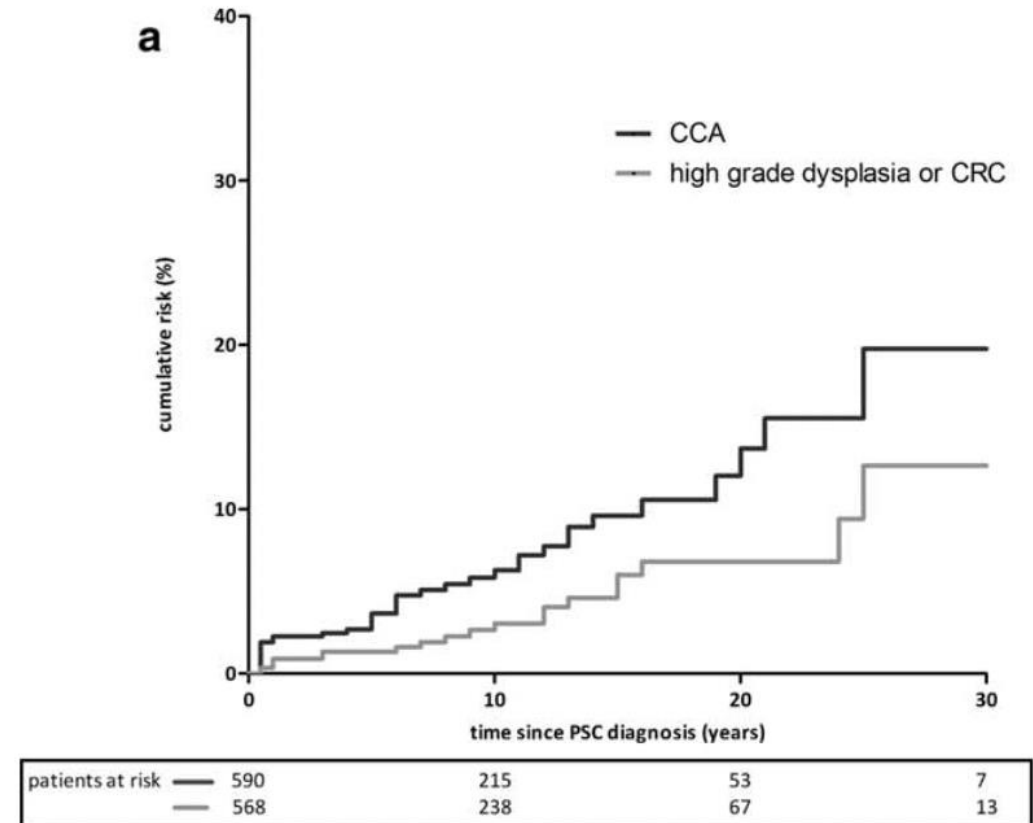
Therapeutische ERCP – weitere Empfehlungen

- ERCP durch erfahrene Endoskopiker
- Papillotomie/biliäre Sphinkterotomie
 - keine generelle Empfehlung
 - Risikoabschätzung von Fall zu Fall
 - v.a. bei schwieriger Kanülierung
- Dilatations-Schemata
 - keine Daten zu Dilatationsschemata oder Ballondiametern
 - in der Regel 2-3 Dilatationen in Intervall von 1-4 Wochen
- Stent-Therapie (im Individualfall)
 - nur Plastik-Stents
 - Nutzen von Ballon-Dilatation vor Stenting unklar
 - Kurzzeit-Stenting (1-2 Wochen)



PSC und Malignome

- **Cholangiokarzinom (CCA)**
 - Risiko >400-fach im Vergleich zur Normalbevölkerung (1,5%/Jahr)!!
 - häufigste Todesursache bei PSC-Patienten
 - medianes Überleben: 1 Jahr nach Diagnose
- **Kolorektale Karzinome (CRC)**
 - Risiko bis 10-fach bei CED!!
- **Gallenblasenkarzinom**
- **Hepatozelluläres Karzinom (HCC)**
- **Pankreas-Karzinom?**



PSC und Malignome: Surveillance

- **Cholangiozelluläres Karzinom**
 - MRT/MRCP 1x/Jahr
 - CA19-9(?)
- **Kolorektale Karzinome**
 - CU: jährlich
 - MC mit colonischem Befall: jährlich
 - Sonst alle 5-10 Jahre (keine klare Empfehlung!)
- **Gallenblasenkarzinome (Polypen)**
 - Ultraschall/(MRT) jährlich

Übersicht: AIH – PBC – PSC

	AIH	PBC	PSC
Geschlecht (f:m)	4:1	9:1	1:2
CED (%)	3-10	nein	bis 80
ANA (%)	70-80	30	30-70
ASMA (%)	70-80	<10	0-80 (?)
AMA (%)	5-10	95	sporadisch
p-ANCA (%)	bis 90	0-5	25-95
Immunglobulin	IgG ↑	IgM ↑	IgG ↑ (60 %), IgM ↑ (45 %)
Cholangiographie	normal	normal	multifokale Strikturen
Interface-Hepatitis	charakteristisch	variabel	variabel
Biliäre Veränderungen	10 %	inflammatorisch	Zwiebelschalen-Fibrose
Ansprechen auf Immunsuppression	sehr gut	gering	minimal

Vielen Dank!!