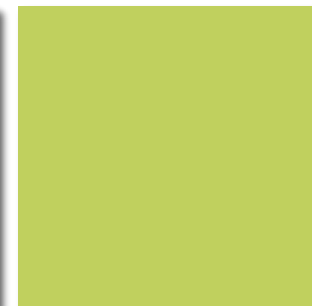
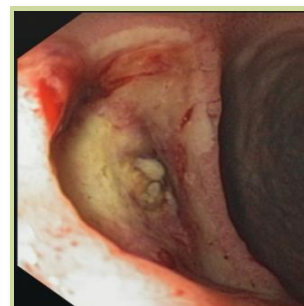
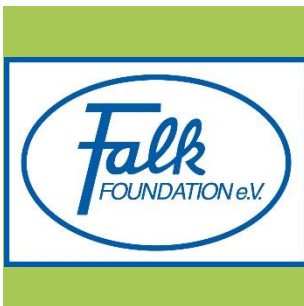
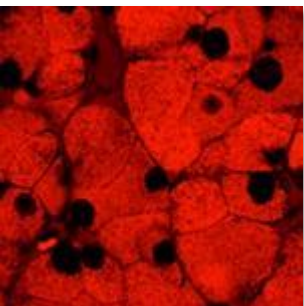
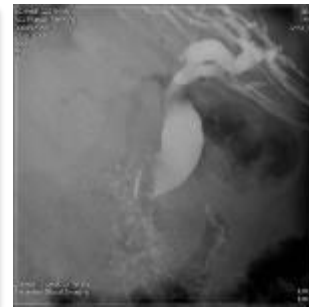
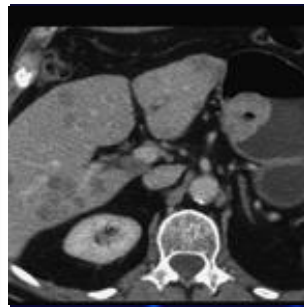


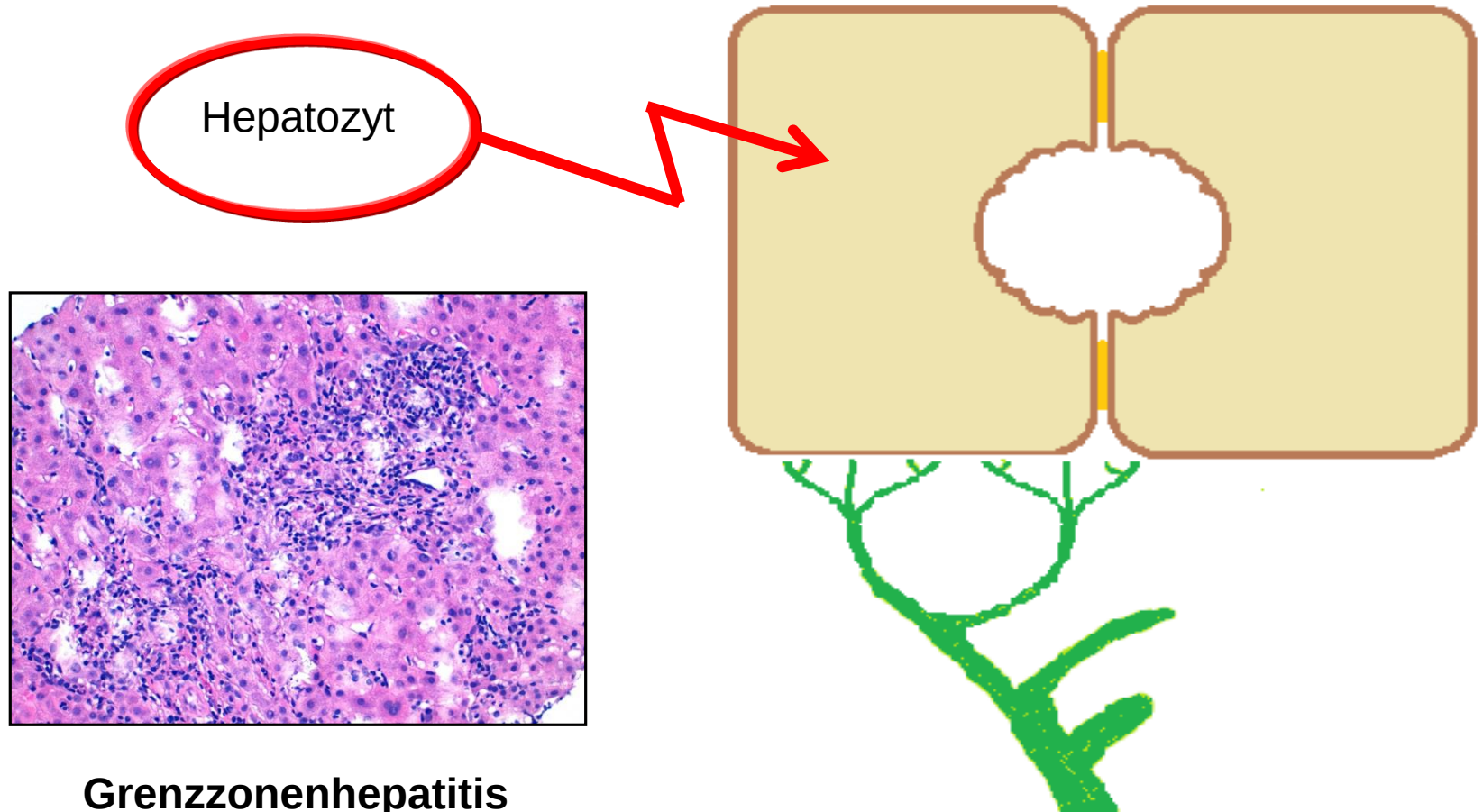
MUNICH MASTERCLASS OF GASTROENTEROLOGY

Autoimmune und cholestatische Lebererkrankungen

GERALD DENK



Autoimmunhepatitis



Grenzzonehepatitis

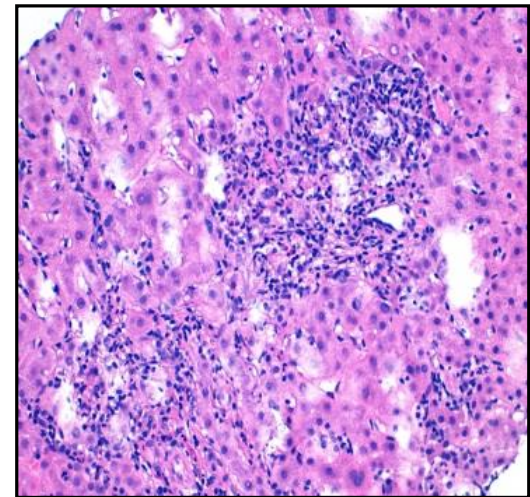
- Inzidenz 1 - 2 / 100.000 / Jahr
- Prävalenz 11 – 17 / 100.000
- Weibliche Prädominanz 3,6 : 1
- Jede Ethnie
- Jedes Alter
- Durchschnittliches Überleben 3,3 Jahre
- 10-Jahres-Überleben 27 %
- Probleme: Übergang in Zirrhose; akutes Leberversagen (selten)



Autoimmunhepatitis

Diagnostische Kriterien

- GPT oder GOT > AP
- Immunglobulin G, Gesamt- oder γ -Globuline sind im Serum erhöht
- Autoantikörper: ANA, ASMA, LKM, SLA, LC-1
- Histologie: Grenzzonenhepatitis, Plasmazellinfiltration, Rosetten
- Ausschluss anderer Hepatopathien



Autoimmunhepatitis

Diagnostische Kriterien

Geschlecht	weiblich männlich	+2 0
Ratio aP (xN):AST(xN; oder ALT)	>3 1.5-3 <1.5	-2 0 +2
Gammaglobuline oder IgG (über Normwert)	> 2 x 1.5-2 x 1-1.5 x <1	+3 +2 +1 0
ANA-, ASMA- od. LKM1-Titer (bei Erwachsenen)	>1:80 1:80 1:40 <1:40	+3 +2 +1 0
AMA	Positiv Negativ	-4 0
Marker e. viralen Hepatitis	Positiv Negativ	-3 +3
Anamnese für hepatotoxische Medikamente	Ja Nein	-4 +1
Alkoholkonsum	<25 g/d 25-60 g/d > 60g/d	+2 0 -2
Andere Autoimmunerkrankungen	Ja	+1
Immunologie	HLA-DR3 od. -DR4 Andere Autoantikörper	+1 +2
Histologie	Mottenfraß-/Brückennekrosen Deutliche Plasmazellinfiltration Rosettenbildung Keine dieser Veränderungen Gallenwegsveränderungen Andere Veränderungen	+3 +1 +1 -5 -3 -3
Ansprechen auf Therapie	Komplett Kein Ansprechen Rückfall	+2 -2 +3
Score vor Therapie	Diagnose gesichert Diagnose wahrscheinlich	>15 10-15
Score nach Therapie	Diagnose gesichert Diagnose wahrscheinlich	>17 12-17

Autoimmunhepatitis

Vereinfachte diagnostische Kriterien

- ANA oder ASMA $\geq$ 1:40 1 Punkt
- ANA oder ASMA $\geq$ 1:80
- oder LKM $\geq$ 1:40 2 Punkte
- oder SLA positiv
- (max. 2 Punkte für Autoantikörper)

- IgG erhöht 1 Punkt
- $> 1,1 \times \text{ULN}$ 2 Punkte

- Histologie (obligat):
- Vereinbar mit Autoimmunhepatitis 1 Punkt
- Typisch für Autoimmunhepatitis 2 Punkte

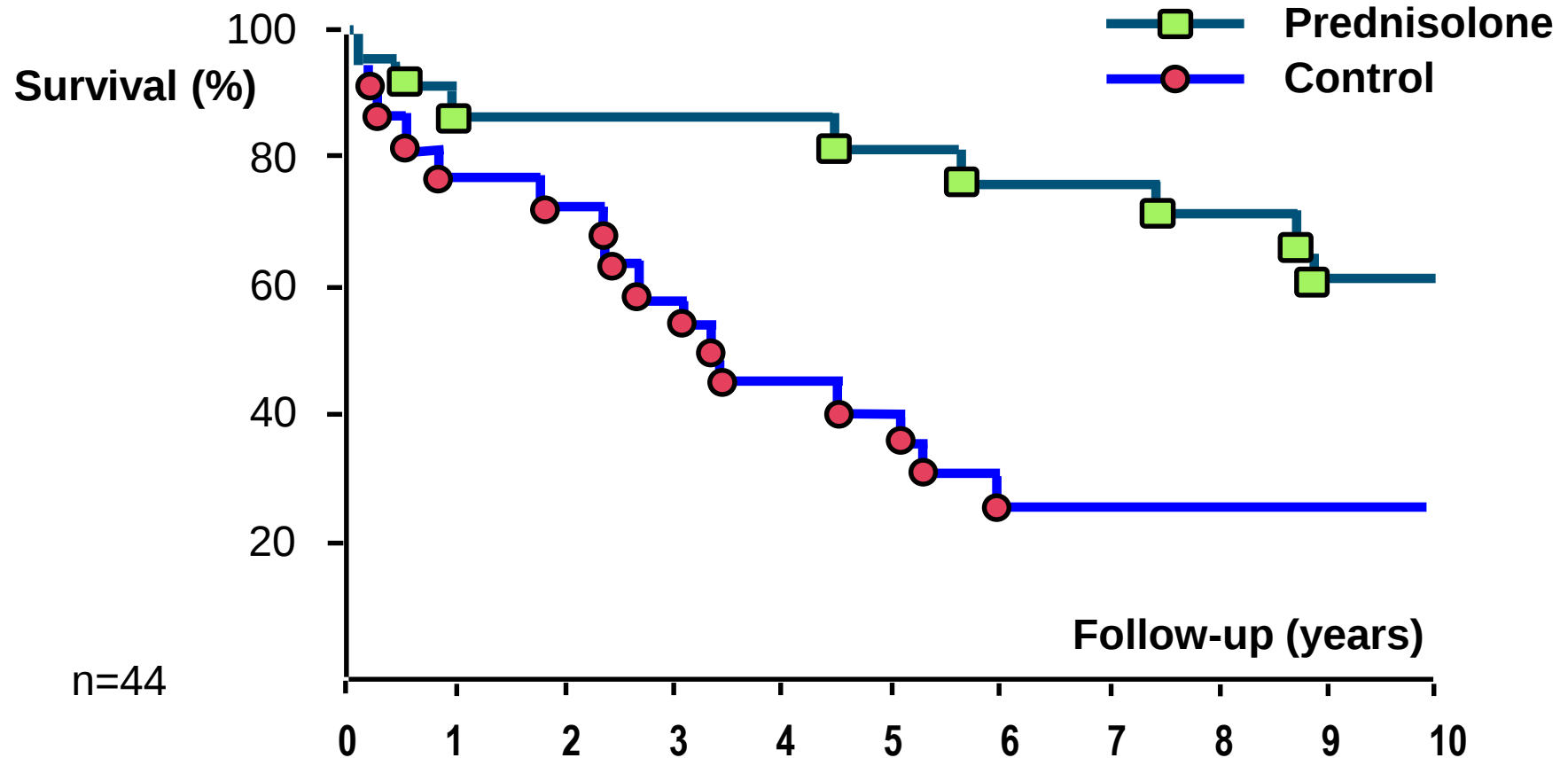
- Ausschluss einer Virushepatitis 2 Punkte

≥ 6 Punkte: Autoimmunhepatitis wahrscheinlich

≥ 7 Punkte: Autoimmunhepatitis gesichert

Autoimmunhepatitis

Prognose



Modified according to C. Rust

Kirk et al. Gut 1980; 21: 78-83

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

MEDIZINISCHE KLINIK UND
POLIKLINIK II

- Absolute Indikationen für immunsuppressive Therapie: Signifikante Entzündung (GPT oder GOT $> 10 \times \text{ULN}$; $> 5 \times \text{ULN} + \gamma\text{-Globuline} \geq 2 \times \text{ULN}$) oder konfluierende oder multilobuläre Nekrosen.
- Immunsuppressive Therapie nach Nutzen-Risiko-Bewertung bei Patienten mit geringen biochemischen und histologischen Veränderungen.
- Keine immunsuppressive Therapie bei minimaler oder fehlender Krankheitsaktivität oder inaktiver Zirrhose.

EMPFEHLUNG 16

Jede AIH mit moderater bis starker entzündlicher Aktivität soll behandelt werden.

Starke Empfehlung, Konsens

- Steroide: Predni(sol)on initial 40 – 60 mg / d für 2 Wochen, dann in 10 mg-Schritten / Woche reduzieren bis auf 30 mg, dann in 5 mg-Schritten / Woche bis zur Erhaltungsdosis oder ausschleichen in Kombination mit Azathioprin.
- Azathioprin: 1 – 2 mg / kg / d, Beginn 1 – 2 Wochen nach Beginn der Steroidtherapie.

Autoimmunhepatitis

Alternative Therapieoptionen

- Budesonid (bis 3 x 3 mg / d), nicht bei Zirrhose



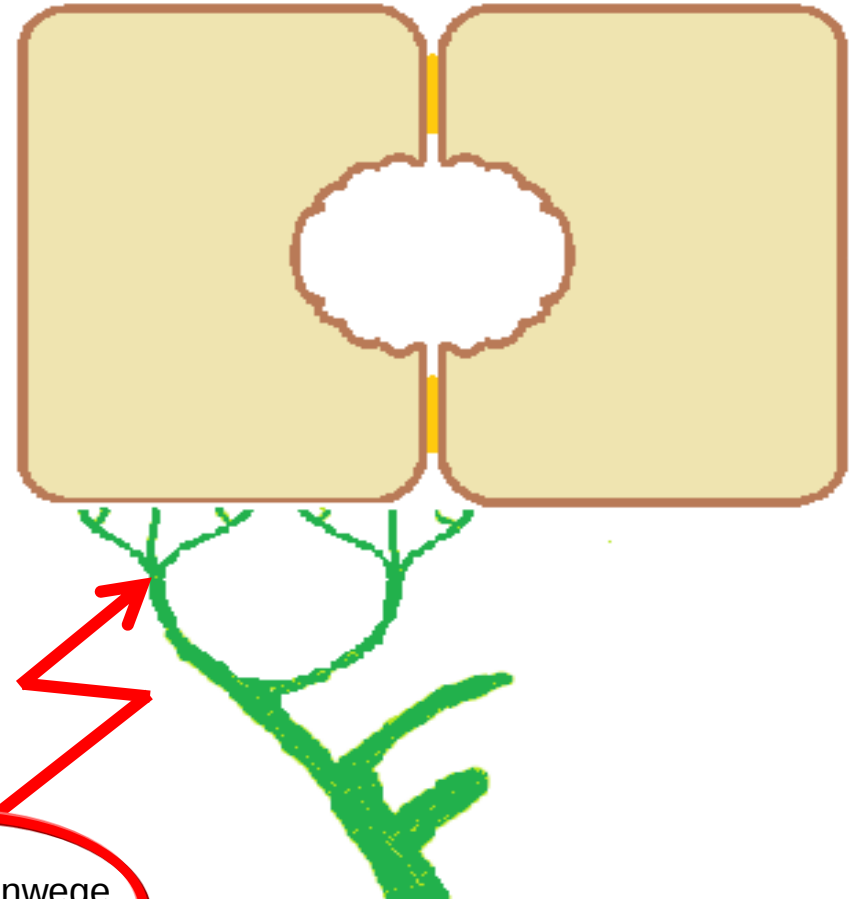
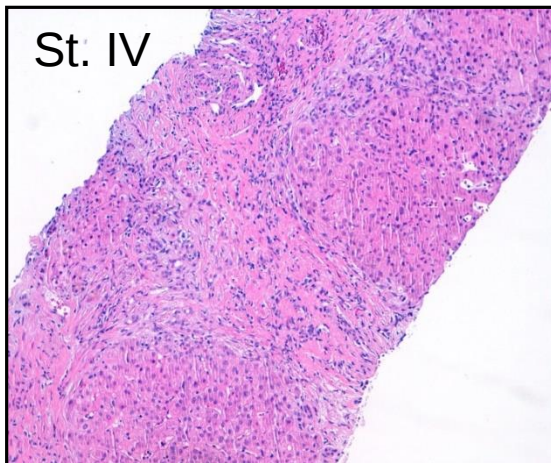
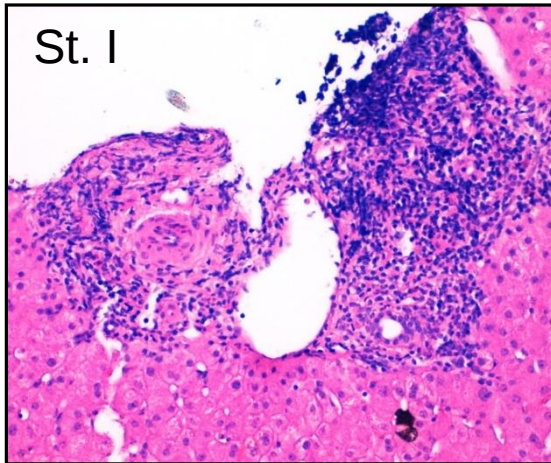
Off label:

- 6-Mercaptopurin
- Mycophenolat mofetil (bis zu 2 x 1 g / d)
- Ciclosporin A
- Tacrolimus
- Methotrexat

- (Rituximab bei refraktärer AIH)



Primär biliäre Cholangitis



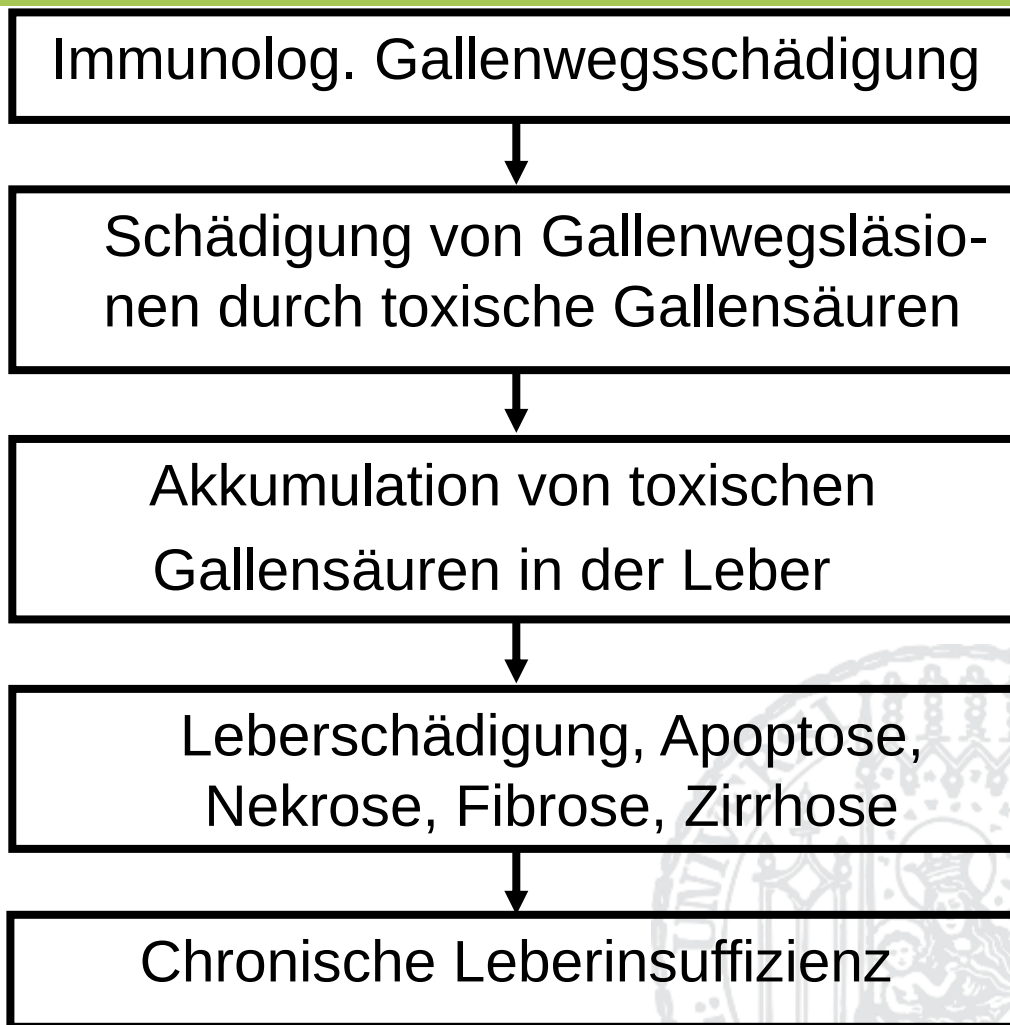
Kleine Gallenwege,
Cholangiozyten

- Inzidenz 1,1 / 100,000 / Jahr
- Prävalenz 13,2 / 100,000
- Weibliche Prädominanz 10 : 1
- Mittleres Lebensalter



Primär biliäre Cholangitis

Pathogenese



Pruritus

Fatigue

Sicca-Symptomatik

Hypercholesterinämie,
Xanthelasmen, Xanthome

Osteopenie, Osteoporose

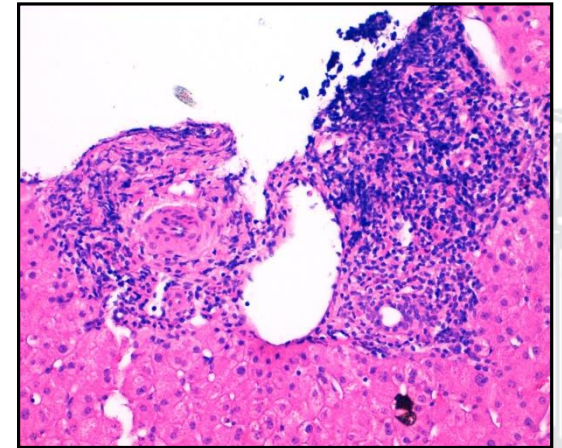
Weitere Autoimmunerkrankungen



Primär biliäre Cholangitis

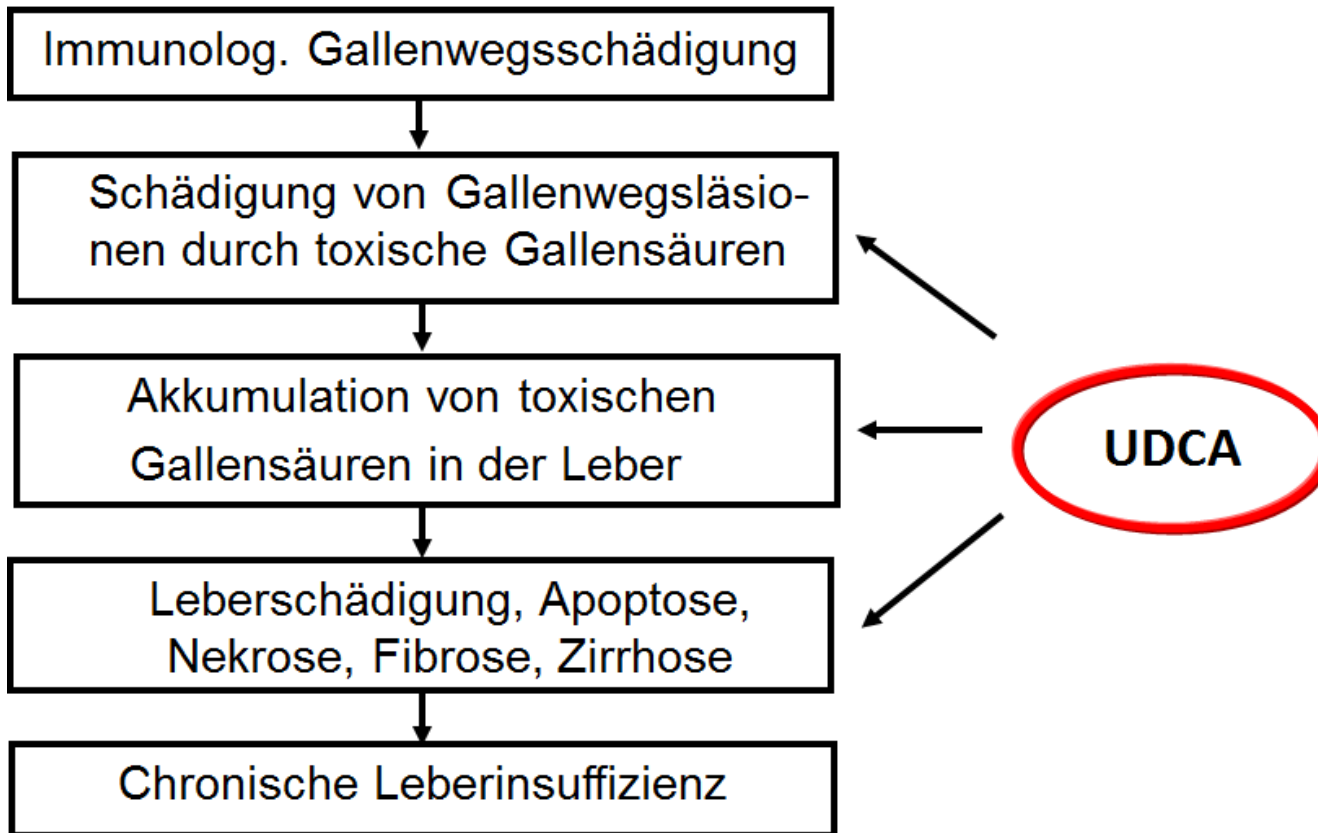
Diagnostische Kriterien

- AP (für mind. 6 Monate) erhöht
und
- Erhöhung der AMA $\geq 1 : 40$ (> 90 %) und / oder Nachweis von AMA-M2 (anti-PDC-E2; E2-Untereinheit der Pyruvatdehydrogenase)
- Nachweis von spezifischen ANAs:
anti-sp100, anti-gp210
- (Histologie mit floriden Gallengangsläsionen)



Primär biliäre Cholangitis Therapie

Pathogenese



Primär biliäre Cholangitis

OCA als Zweitlinientherapie

Evaluation des Ansprechens
nach einem Jahr Therapie mit UDCA

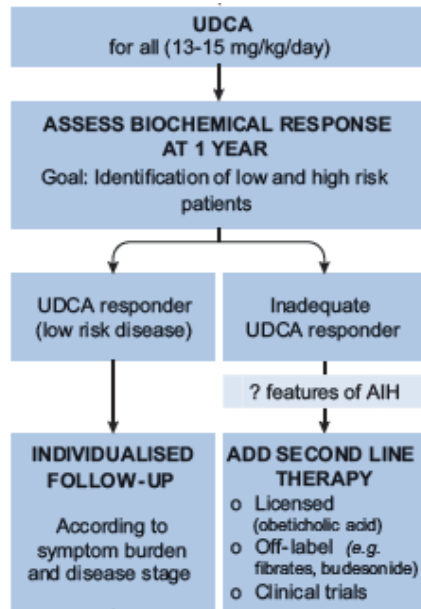


Table 5. Assessing response to UDCA therapy in PBC.

Qualitative binary definitions	Time (months)	Treatment failure
Rochester [101]	6	ALP $\geq 2 \times$ ULN or Mayo score ≥ 4.5
Barcelona [62]	12	Decrease in ALP $\leq 40\%$ and ALP $\geq 1 \times$ ULN
Paris-I [63]	12	ALP $\geq 3 \times$ ULN or AST $\geq 2 \times$ ULN or bilirubin > 1 mg/dl
Rotterdam [102]	12	Bilirubin $\geq 1 \times$ ULN and/or albumin $< 1 \times$ ULN
Toronto [98]	24	ALP $> 1.67 \times$ ULN
Paris-II [104]	12	ALP $\geq 1.5 \times$ ULN or AST $\geq 1.5 \times$ ULN or bilirubin > 1 mg/dl
Ehime [103]	6	Decrease in GGT $\leq 70\%$ and GGT $\geq 1 \times$ ULN
Continuous scoring systems	Time (months)	Scoring parameters
UK-PBC [107]	12	Bilirubin, ALP and AST (or ALT) at 12 mo. Albumin and platelet count at baseline
GLOBE [106]	12	Bilirubin, ALP, albumin, and platelet count at 12 mo. Age at baseline

Primär biliäre Cholangitis

OCA als Zweitlinientherapie

20. In a phase III study, evidence of biochemical efficacy of oral OCA has been demonstrated in patients with ALP $>1.67\times$ ULN and/or bilirubin elevated $<2\times$ ULN. Oral OCA has been conditionally approved for patients with PBC in combination with UDCA for those with an inadequate response to UDCA, or as monotherapy in those intolerant to UDCA. EASL suggests considering its use in such patients (initial dose 5 mg; dose titration to 10 mg according to tolerability at six months) (1, 2).

Zugelassene Therapie

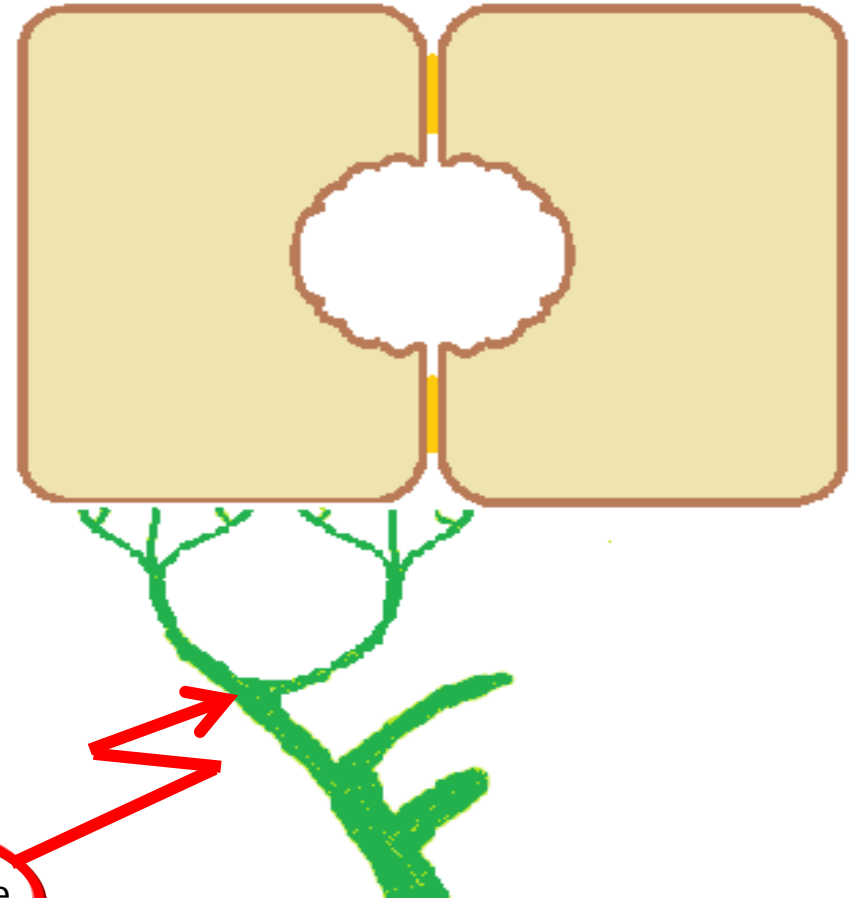


PBC: Drittlinientherapie (off label) mit Fibraten

- Anticholestatische, antiinflammatorische und antifibrotische Effekte *in vivo* in Tiermodellen und *in vitro*.
- Aktivierung von *peroxisome proliferator activated receptors*



Primär sklerosierende Cholangitis



Mittlere und große Gallenwege,
Cholangiozyten

- Inzidenz 1.2 / 100,000 / Jahr, ansteigend
- Prävalenz 4 – 16 / 100,000
- V. a. Männer 62 – 70 %
- Mittleres Lebensalter
- Komorbidität mit CED (v. a. Colitis ulcerosa, 60 – 80 %)
- Häufigkeit der PSC bei CU 2,4-7,5%, bei MC 1,2-3,4%



Ikterus

Fieber

Pruritus

Abdominaler Schmerz

Gewichtsverlust

Ggf. Zeichen der Zirrhose

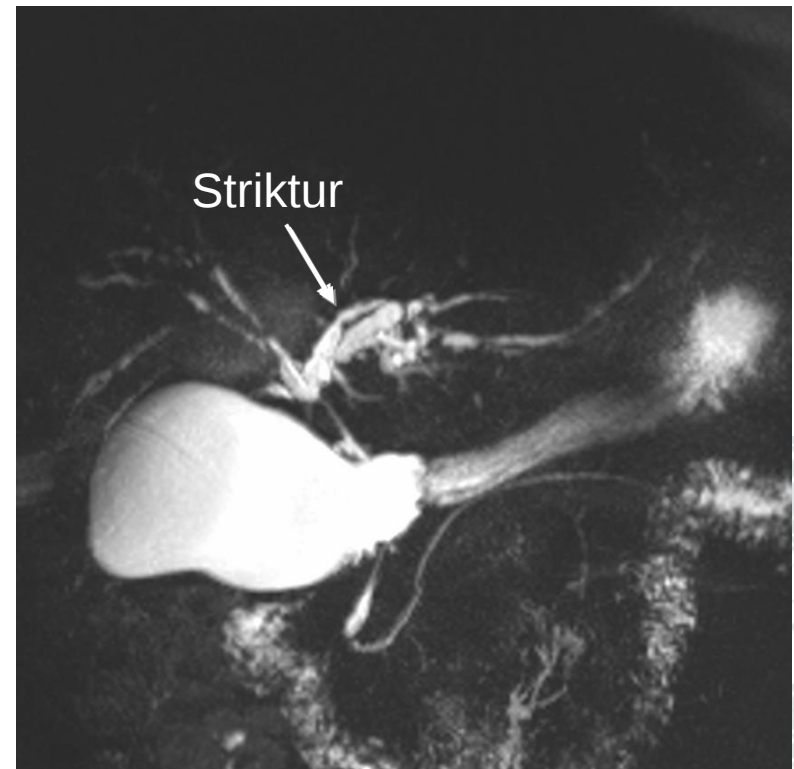
oder der **CED**



- (Erhöhte Cholestaseparameter (AP, GGT))
- Typische Gallenwegsveränderungen



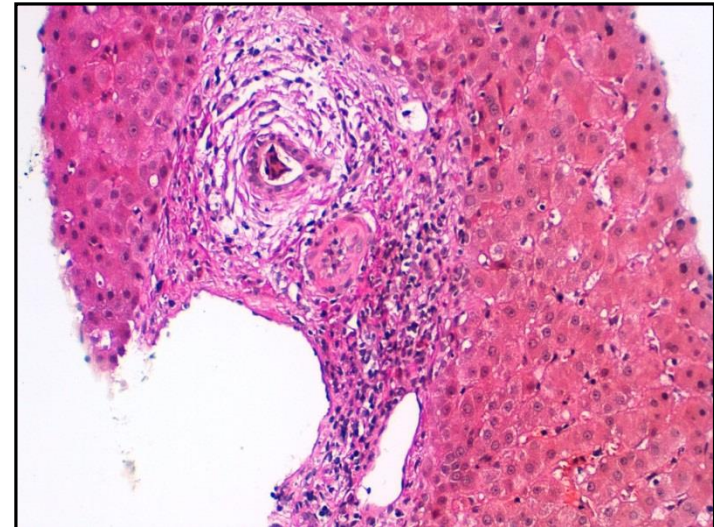
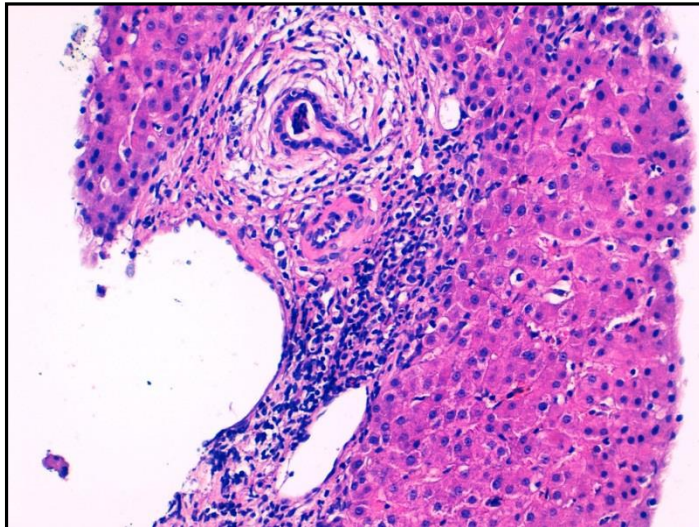
ERCP



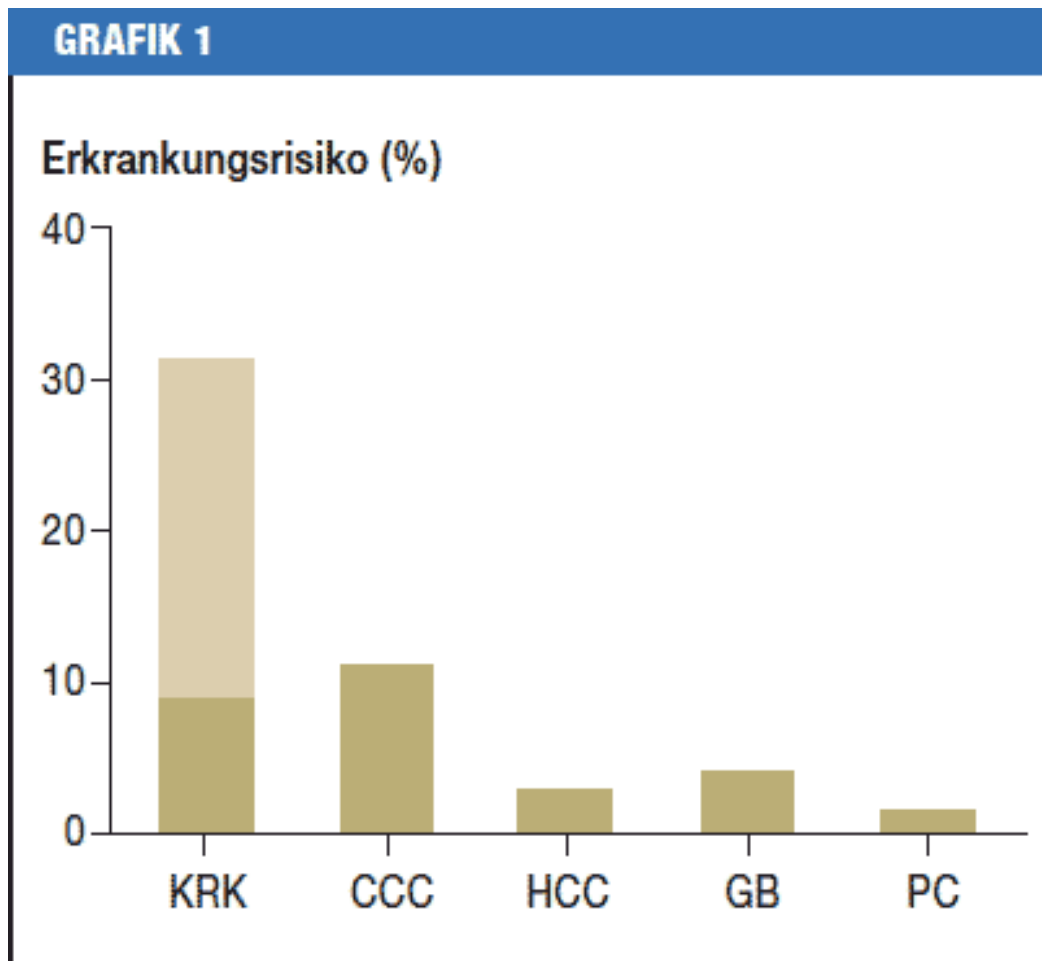
MRCP

PSC: Optionale diagnostische Kriterien

- Atypische perinukleäre antineutrophile cytoplasmatische Antikörper (pANCA) (26–94%)
- Histologie: Periduktale konzentrische Fibrose



PSC: Erhöhtes Malignomrisiko



„Wenn gleichzeitig eine PSC und eine CED bestehen, sollen die Überwachungskoloskopien unabhängig von der Krankheitsaktivität und Ausdehnung der Colitis ab dem Zeitpunkt der PSC-Diagnosestellung jährlich erfolgen.“



Immunolog. Gallenwegsschädigung

Schädigung von Gallenwegsläsio-
nen durch toxische Gallensäuren

Akkumulation von toxischen
Gallensäuren in der Leber

Leberschädigung, Apoptose,
Nekrose, Fibrose, Zirrhose

Chronische Leberinsuffizienz

**Dilatationstherapie
mit ERCP bei hoch-
gradigen Stenosen**

**UDCA
(13-23 mg/kg/d)?**

Lebertransplantation

Medikamentöse Therapie der PSC

EMPFEHLUNG 82

UDCA führt in einer mittleren Dosierung von 13 – 23 mg/kg KG zu einer Verbesserung der Laborparameter, insbesondere einem Abfall der AP, und kann gegeben werden.

Empfehlung offen, Konsens

Eine hochdosierte (> 28 mg/kg KG) UDCA-Therapie soll nicht gegeben werden.

Starke Empfehlung, Konsens

Autoimmunhepatitis

- Gute Prognose bei früher Diagnosestellung und adäquater Therapie

Primär biliäre Cholangitis

- Gute Prognose bei Ansprechen auf UDCA
- Ggf. OCA
- Zukunft: Fibrate (?)

Primär sklerosierende Cholangitis

- UDCA (?) + ERCP mit Dilatationstherapie
- Schlechte Prognose, Tumorrisiko
- Zukunft: norUDCA (?), OCA (?)



VIELEN DANK!

