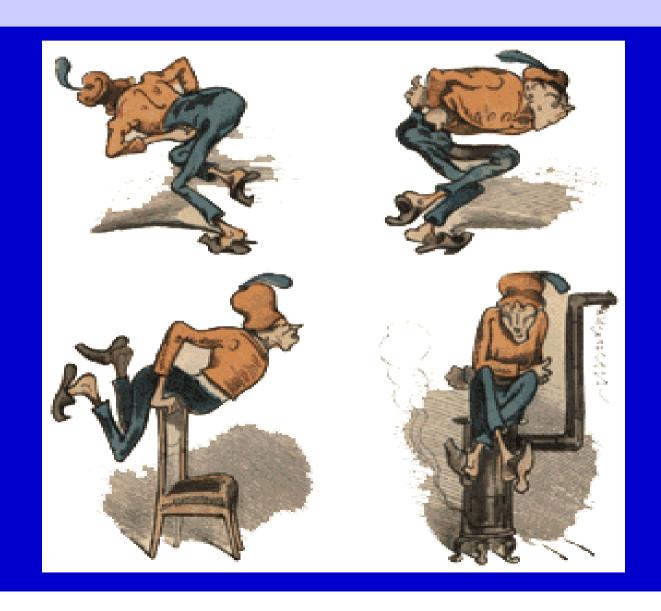
Deutsche Leberhilfe e.V. Berliner Leberring e.V. Charite`Universitätsmedizin Berlin

ARZT-PATIENTEN-SEMINAR:

Autoimmune Lebererkrankungen (PBZ + Autoimmunhepatitis)

Dr. med. Dietrich Hüppe Hepatologische Schwerpunktpraxis (bng) Herne

Die Leber tut - zumeist - nicht weh!



Definition der Primär biliären Zirrhose (PBZ)

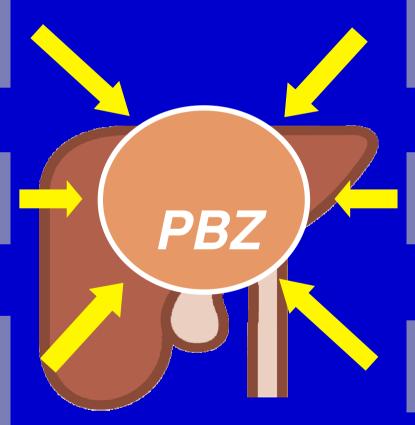


Mögliche Ursachen

Autoimmunmechanismen

Virale oder bakterielle Infekte

EnterogeneToxine (Endotoxine) oder Duftstoffe



Apolare, toxische Gallensalze

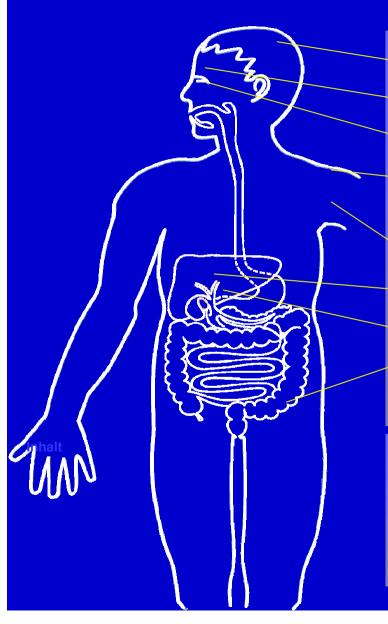
Lokale Vaskulitis

Genetische Faktoren

Primär biliäre Zirrhose

- Symptome, die zum Arzt führen:
 - Erhöhte Leberwerte (jGT, AP, Bilirubin, IglVI)
 - Müdigkeit und Abgeschlagenheit
 - Hautjucken
 - Gelenkschmerzen

Symptome und Befunde bei PBZ



- Müdigkeit
- Xanthelasmen und Xanthome
- Nachtblindheit (Vitaminmangel, äußerst selten)
- Pruritus (hauptsächlich nachts, später auch tags,
 Ursache unbekannt, sehr häufig = Leitsymptom)
- Ikterus (im Spätstadium)
- geringe/deutliche Hepatomegalie (Splenomegalie)
- Zeichen der Leberzirrhose (Varizen, Ascites etc.)
- Steatorrhö (wegen Cholestase und Pankreasinsuffizienz: Sicca-Syndrom)

... und

 selten Vitaminmangel (wegen Cholestase und Steatorrhö),
 Nachtblindheit, Gerinnungsstörungen

Häufigkeit der PBZ

Prävalenz	30	pro 100.000 Einwohner
-----------	----	-----------------------

(Häufigkeit) 94 pro 100.000 Frauen

Inzidenz 3,2 pro 100.000 Einwohner

(Neuerkrankung 10,0 pro 100.000 Frauen pro Jahr)

Relative Häufigkeit der Primär biliäre Zirrhose in der hepatologischen Fachpraxis

- Die PBZ ist auch in der gastroenterologischen Praxis eine seltene Erkrankung:
- zum Vergleich (1992 2008):
 - ca. 1400 Hepatitis C
 - ca. 350 Hepatitis B
 - ca. 2800 Fettleber / NASH
- aber nur 90 PBZ-Patienten!

Primär biliäre Zirrhose Diagnostik in der Praxis

- Anamnese
- Labor (Nachweis von AMA),
 Ausschluß anderer Lebererkrankungen
- Ultraschall der Leber und der Gallenwege
- ggf. Histologie, ERCP oder MRCP
- ggf. Diagnostik von "Begleiterkrankungen"

Autoantikörper bei primär biliärer Zirrhose

Antimitochondriale Antikörper (AMA) finden sich bei der PBC, (aber auch bei Syphilis, dem Pseudo-Lupus, bei manchen Kollagenosen und Kardiomyopathien).

Mit gereinigtem Antigen der inneren Mitochondrienmembran (M_2) reagieren aber nur die AMA der PBC.

AMA: PDH- E_2 , $-E_{1\alpha}$, $-E_{1\beta}$, Protein X BCKD- E_2 KGD- E_2	95 % 50 – 60 % 40 – 90 %
NA MND, nuclear ring staining	40 %
Atypische p-ANCA ANCA-BPI ECIpP (E. coli-CIpP)	15 % > 80 % 30 % der AMA positiven

Leuschner U. (2001)

PDH: Pyruvat-Dehydrogenase

BCKD: Branched Chain Keto-Dehydrogenase

KGD: Ketoglutarat-Dehydrogenase

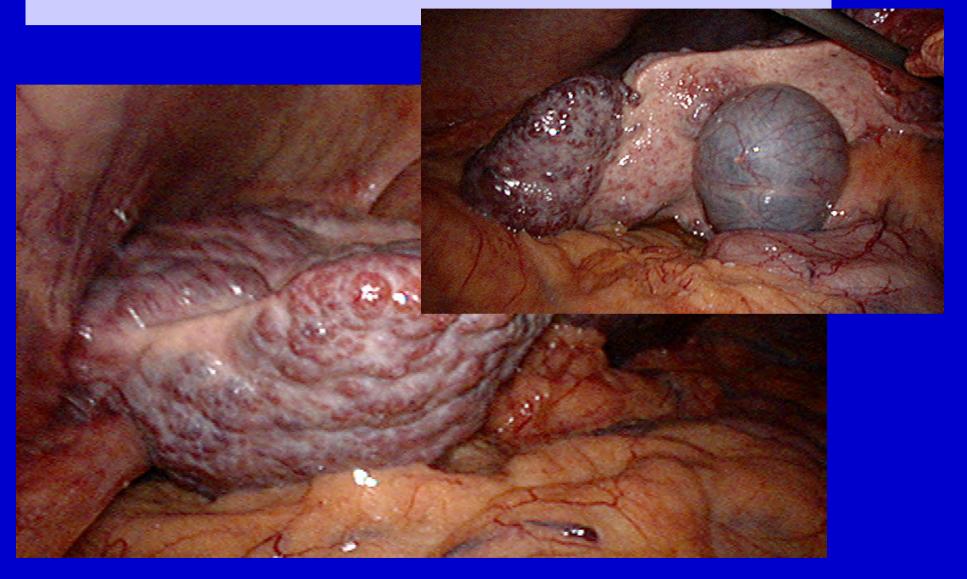
MND: Multiple Nuclear Dot

BPI: Bacterial/Permeability Increasing Protein IgG

Sonographie - Ultraschall

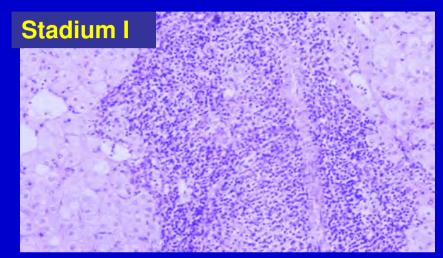


Laparoskopie - Bauchspiegelung

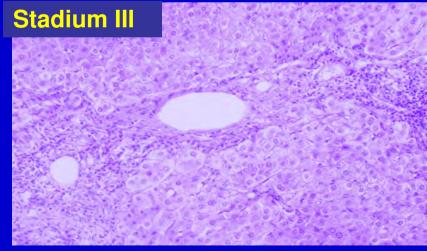


Histologie der PBZ

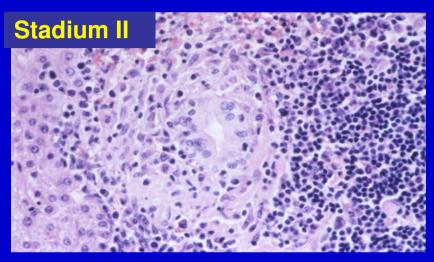
(H.E., 100x)



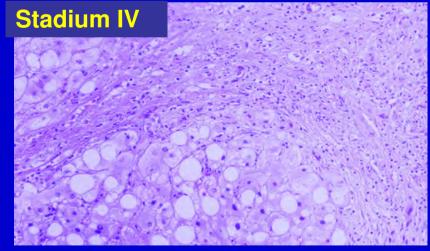
Gallengangsproliferation, entzündliche Infiltrate im Periportalfeld



Zunehmendes Bindegewebe



Gallengangsdestruktion, Entzündung



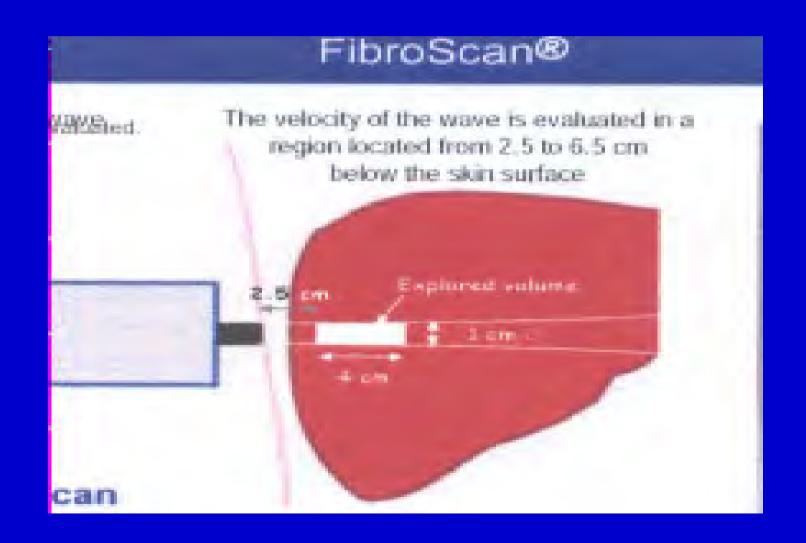
Zirrhose mit Schwund der kleinen Gallengänge

neueste Diagnostik: FibroScan ®

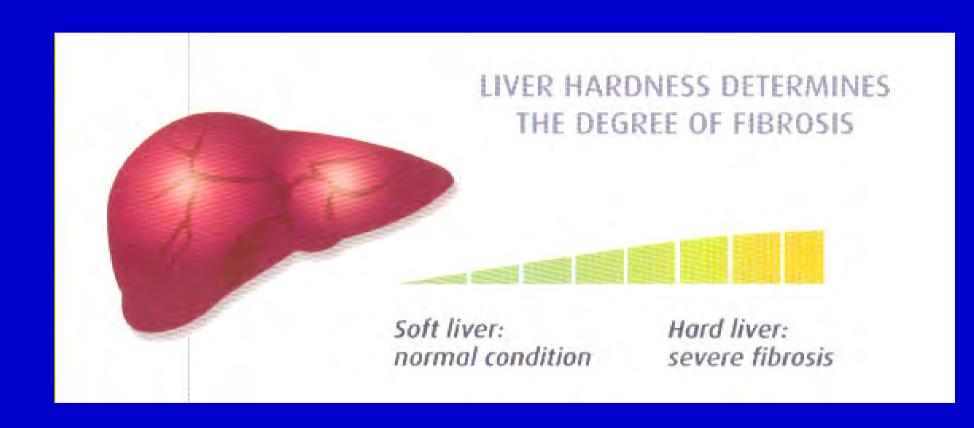


Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Herne

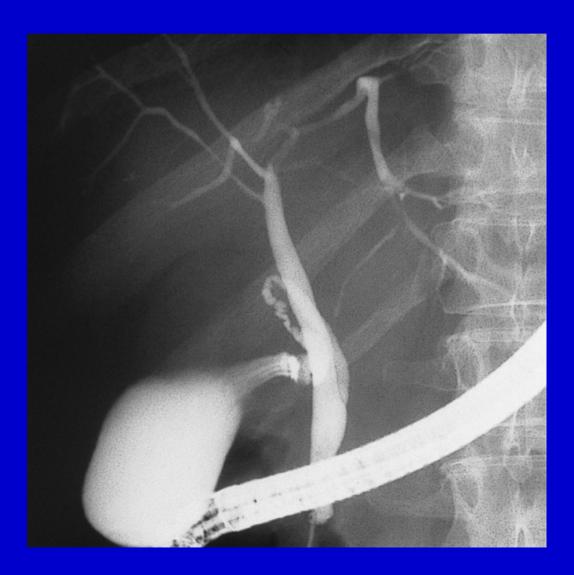
neueste Diagnostik: FibroScan ®



neueste Diagnostik: FibroScan ®



ERCP-Befund bei PBZ



Extrahepatische Gallenwege

Unauffällig

Intrahepatische Gallenwege

Glatt, sehr fein und rarifiziert

Inhalt

ERCP-Befund bei Primär sklerosierender Cholangitis (PSC)



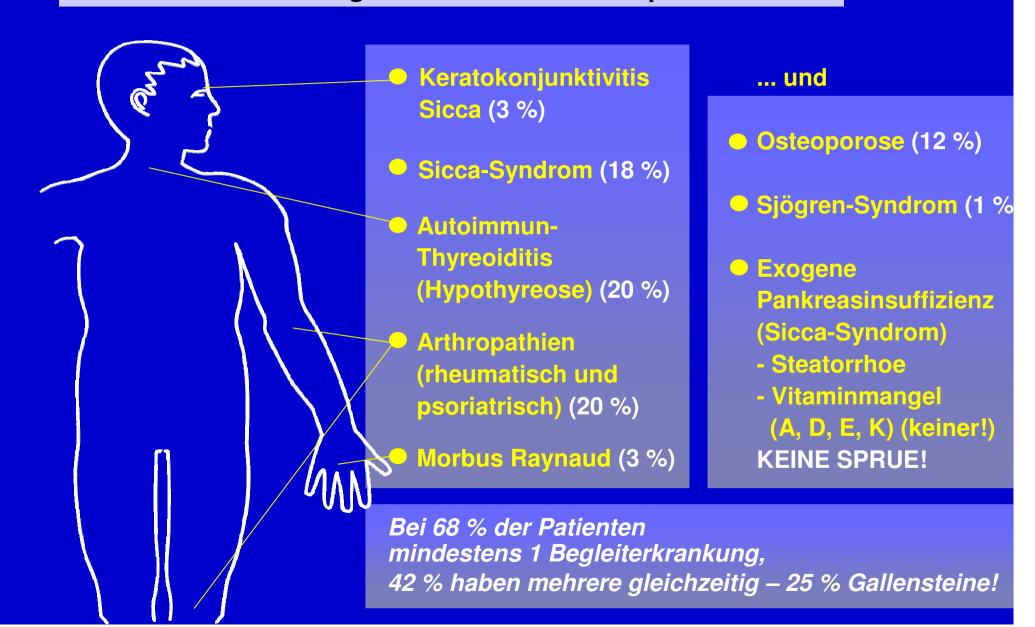
Typischer Befund mit extra- und intrahepatischen Gallengangsveränderungen

Kaliberschwankungen,
 Aussackungen
 und Stenosen
 im Wechsel

inhai

Begleiterkrankungen bei PBZ

In der Gastroenterlogischen Gemeinschaftspraxis Herne



Therapieversuche der PBZ

D-Penicillamin

Ursodeoxycholsäure (UDC)

transplantation

Cyclosporin A Mycophenolat-Mofetil

Glukokortikoide

Colchicin

Leber-

Chlorambucil

Methotrexat + **Ursodeoxychol-**

Glukokortikoide + **Ursodeoxychol**säure

Azathioprin

Methotrexat

Medikamentöse Therapie der PBZ

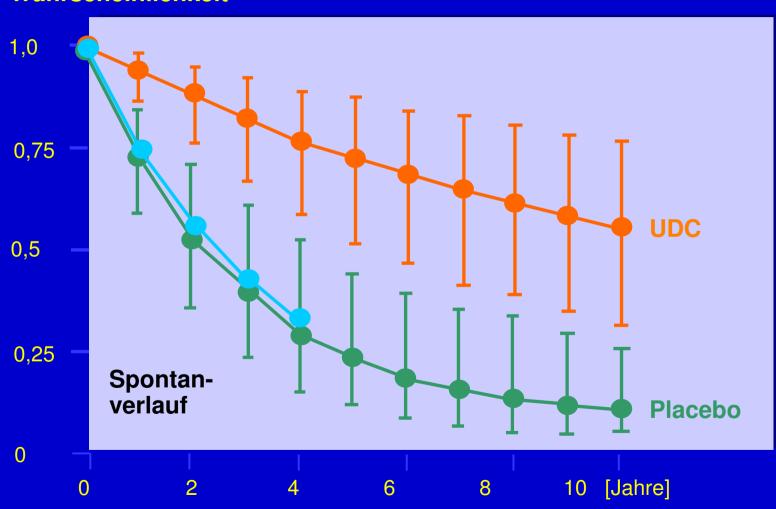
- Ursodeoxycholsäure (UDC):
 12-15-20 mg/kg KG tgl. als Dauertherapie
- bei nicht ausreichendem Ansprechen:
 - Kombination mit Cortison (Prednisolon oder Budesonid)
 - Kombination mit Azathioprin
- Lebertransplantation

Studien mit Ursodeoxycholsäure (UDC) bei primär biliärer Zirrhose (PBC)

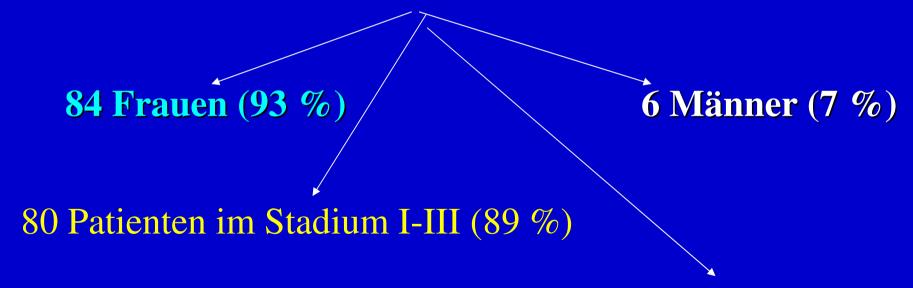
Wahrscheinlichkeit für das Ausbleiben einer deutlichen Leberfibrose oder -zirrhose bei früher PBZ

Wahrscheinlichkeit

Corpechot et al. (2000)



Seit 1992 – 2008 stellten sich 90 Patienten mit PBZ in der Praxis vor



10 Patienten mit komplettem zirrhotischen Umbau (11%)

PBZ und Overlap-Syndrom

Seit 1992 - 2008 stellten sich 90 Patienten mit PBZ in der Praxis vor

23 Patienten mit einem Overlap-Syndom (26 %)

2 Patienten sind AMA-negativ

Seit 1992 - 2008 stellten sich **90 Patienten** mit PBZ in der Praxis vor

Therapie: 67 x Urso-Monotherapie

19 x Urso und Prednisolon / Budesonid

3 x Urso und Azathioprin

1 x Therapie refraktär

Seit 1992 - 2008 stellten sich 90 Patienten mit PBZ in der Praxis vor

Sehr gute Prognose!

- bei keinem (prä-zirrhotischem) Urso-Patienten ist es bisher zu einer klinisch erkennbaren Verschlechterung der Erkrankung gekommen!
- bisher eine Transplantation (1992*)
 - ein Todesfall (2001*)
 - eine Vorstellung zur LTX 2008

(* beide Patientinnen hatten schon 1988 (!) eine dekompensierte Leberzirrhose)

- häufig lange Latenzzeit bis zur Diagnosestellung! (weil erhöhte Leberwerte bei HA nicht auseichend abgeklärt werden!)
- Nötige Dauerbehandlung mit UDC wird nach Normalisierung der Leberwerte durch den HA abgesetzt
- Deshalb:
 Dauerbehandlung in der
 hepatologischen Fachpraxis sinnvoll!

Autoimmunhepatitis

"Wenn das eigene Immunsystem zum Feind wird!"

Was ist eine Autoimmunerkrankung?

- Das Immunsystem kann plötzlich nicht mehr zwischen "fremd" und "eigen" unterscheiden
- Körpereigene Zellen werden irrtümlich als feindlich identifiziert
- →Immunsystem greift körpereigene Zellen an, die geschädigt oder zerstört werden

Das Wichtigste vorweg

- Autoimmunhepatitis ist keine Infektion und daher niemals ansteckend.
- Bei einer Autoimmunhepatitis greift das eigene Immunsystem die Leber an.
- Hierdurch kann die Leber zerstört werden (akutes Leberversagen oder Zirrhose).
- Durch Medikamente kann die Erkrankung vollständig zur Ruhe kommen.
- Die Therapie kann Nebenwirkungen hervorrufen, ist aber oft lebensrettend.

Diagnose der Autoimmunhepatitis (AIH)

- "Autoantikörper" im Blut
- Autoantikörper sind bestimmte Eiweißverbindungen, die im Blut zirkulieren. Sie sind gegen bestimmte Zellstrukturen der Leber gerichtet
- Autoantikörper gehören nicht zum normalen Bluttest und müssen gezielt untersucht werden
- Bei einer Leberpunktion (Biopsie) wird nach AlHtypischen Veränderungen im Lebergewebe gesucht

Typische Autoantikörper

Autoimmunhepatitis Typ 1

"klassischer Typ", meist gut therapierbar ANA: antinukleäre Antikörper Antikörper gegen Zellkerne

SMA: Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA = "smooth muscle antibody")

Autoimmunhepatitis Typ 2

Verläuft oft rascher und aggressiver als Typ 1, Therapie schwieriger

LKM-1-Antikörper: Antikörper gegen bestimmte Zellteile (liver-kidney microsomes)

LC1 (liver cytosol antibody)

Autoimmunhepatitis Typ 3

Umstritten: "Ist dies wirklich ein eigener Subtyp?"

SLA (soluble liver antigen); kann auch bei Typ 1 auftauchen, aber nie bei Typ 2. Eventuell schlechterer Verlauf

Mosaiksteine in der Diagnose der AIH

Besonders wichtig:

- Andere Ursachen ausschließen! (Hepatitis B/C, Medikamente, Alkohol, PBC, u.a.)
- Autoantikörper (ANA, ASMA, LKM, SLA)
- erhöhte Gamma-Globuline (γ-Globuline) und Immunglobulin G (IgG)-Werte
- > Typische Veränderungen in der Leberbiopsie

Weitere Hinweise (weniger aussagekräftig):

- Weibliches Geschlecht (Frauen sind häufiger betroffen als Männer)
- Ansprechen auf die Therapie (Cortison)
- andere Faktoren und Laborwerte

Autoimmune Erkrankungen von Gallenwegen und Leber

Primär biliäre Zirrhose (PBC) Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Overlap-Syndrome

Autoimmune Cholangitis (AIC) Autoimmune Hepatitis (AIH)

Beschwerden der Autoimmunhepatitis

- Oft unspezifisch: Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Konzentrationsschwäche, brauner Urin
- Selten: Beginn wie eine akute Virushepatitis mit Gelbfärbung, Übelkeit etc.
- Oft: Lange Phase ohne klare Symptome, bis Autoimmunhepatitis entdeckt wird. Das macht es oft extrem schwierig, noch einen Auslöser festzustellen
- Im Spätstadium: Symptome einer Zirrhose

Begleiterkrankungen der Autoimmunhepatitis

- Schilddrüsenerkrankung (Immunthyreopathie)
- weiße Hautflecken durch Pigmentmangel (Vitiligo)
- Haarausfall (Alopezie)
- chronisch entzündliche Darmkrankheit (Colitis ulcerosa)
- rheumaähnliche Gelenkentzündungen (rheumatoide Arthritis)
- Nierenerkrankung (Glomuleronephritis)
- Zuckererkrankung (Diabetes mellitus Typ 1)
- viele andere

HINWEIS: Nicht jeder Patient mit Autoimmunhepatitis bekommt diese Erkrankungen, und auch nicht alle auf einmal!

Wie behandelt man eine Autoimmunhepatitis?

- mmunsuppressiva (meist Cortison, Azathioprin),
- Schrittweise verringert man dann die Dosis (des Cortisons) und beobachtet, ob das Immunsystem "zur Ruhe gekommen" ist.
- Wenn die Erkrankung ruht, wird Azathioprin oft noch Jahre allein als "Erhaltungstherapie" gegeben.
- Wenn Entzündung wieder aufflammt, muss die Therapie weitergeführt werden (dies ist leider oft nötig).
- Die Erkrankung kann so dauerhaft zur Ruhe kommen.

Therapie: Mögliche Nebenwirkungen

Cortison

- Gewichtszunahme
- Vollmondgesicht
- vermehrter Haarwuchs
- Hautausschlag auf Gesicht und Rücken
- Wassereinlagerungen (Ödeme) an Unterschenkeln
- Infektanfälligkeit
- langfristig: Knochenabbau (Osteoporose)
- Selten/ langfristig: Diabetes, grauer Star
- u.a.

Azathioprin

- Knochenmarksdepression (Blutbildveränderungen)
- Leberveränderungen
- Übelkeit, Erbrechen
- Hautrötung
- Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis)
- Unklar/ umstritten:
 Missbildungen in
 Schwangerschaft, Krebs
 (Lymphome)

Alternativen zur Standardtherapie: Wonach wird in Studien geforscht?

ca. 90 %

Budesonid:

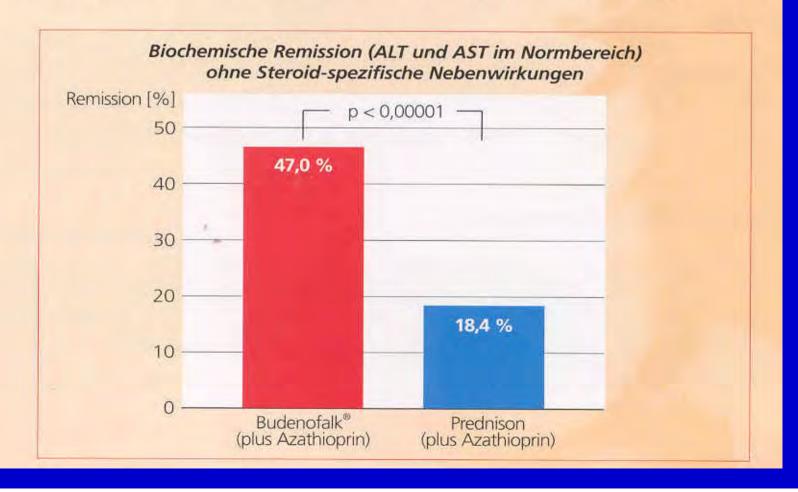
Ausgeprägter

Topische Therapie mit Budesonid – starke Wirksamkeit und sehr gute Verträglichkeit

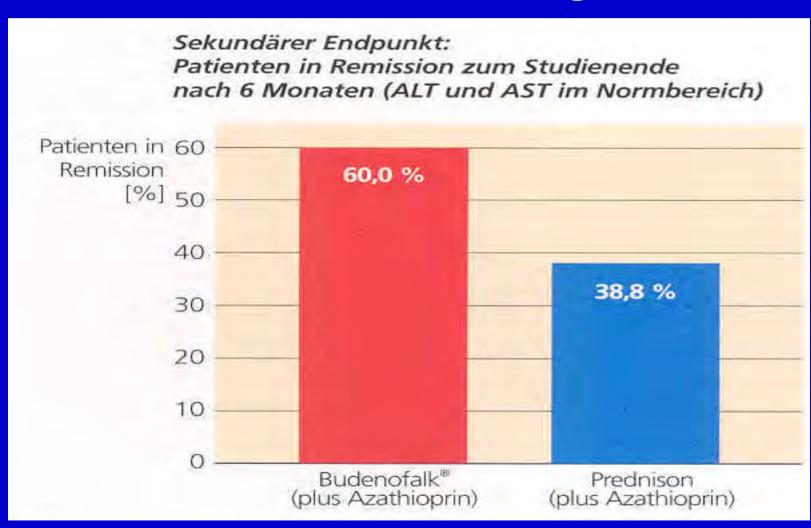
- Orales Budesonid gelangt vom Darm über die Pfortader direkt in die Leber und bindet durch seine hohe Affinität (60-mal stärker als Prednison/ Prednisolon) schnell und stark an den Glucocorticoidrezeptor.
- Durch den ausgeprägten "First-Pass-Effekt" in der Leber ist der Wirkstoff nur zu ca. 10 % systemisch verfügbar.
- Die Wirkung von Budesonid bleibt auf Leber (und Darm) begrenzt. Steroid-spezifische Nebenwirkungen sind deutlich seltener und schwächer als unter systemischen Steroiden.

Alternativen zur Standardtherapie: Wonach wird in Studien geforscht?

Manns MP et al., EASL 2008 Late Breaker, J Hepatol 2008; 48 Suppl 2: S369

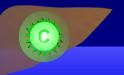


Alternativen zur Standardtherapie: Wonach wird in Studien geforscht?



"Ist Autoimmunhepatitis heilbar?"

- Meistens nicht. Die AIH kann aber durch eine Therapie dauerhaft zur Ruhe kommen.
- Bei Autoimmunerkrankungen von "Heilung" zu sprechen ist problematisch. Das eigene Immunsystem ist hier die Ursache der Entzündung. Sein Immunsystem behält man ein Leben lang.
- Niemand kann garantieren, dass das Immunsystem nicht irgendwann seine Fehler wiederholt und die Entzündung wieder aufflammt.
- ABER: Wenn die Erkrankung zum Stillstand kommt, kann man auch mit einer Autoimmunhepatitis alt werden.
- Auch hier: Dauerbehandlung in der hepatologischen Fachpraxis sinnvoll!



Lebertransplantation



Hoffnung auf ein neues Leben

Problem: Spender- und Organmangel

PBZ + Autoimmunhepatitis



Dr. med. Dietrich Hüppe - Herne