

Fortbildungen 2025

Mit freundlicher Unterstützung von:


Diamant-Sponsor:  IDEOGEN

Gold-Sponsor:

abbvie

 Bristol Myers Squibb

 Johnson & Johnson

 Lilly

 Pfizer

 Takeda

Silber-Sponsor:

 Dr Falk

 GILEAD

 FERRING
PHARMACEUTICALS

 Schwabe
Pharma
From Nature. For Health.

Bronze-Sponsor:

ALFASIGMA 

AMGEN

 astellas

 Elsal

 CURATIS
Innovative Specialist Medicines

ewimed

 IPSEN

iQONE
HEALTH-CARE SWITZERLAND

 Pierre Fabre
Pharma

SANDOZ

 Roche

Primär Biliäre Cholangitis (PBC) Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC)

Curriculum Gastroenterologie und Hepatologie

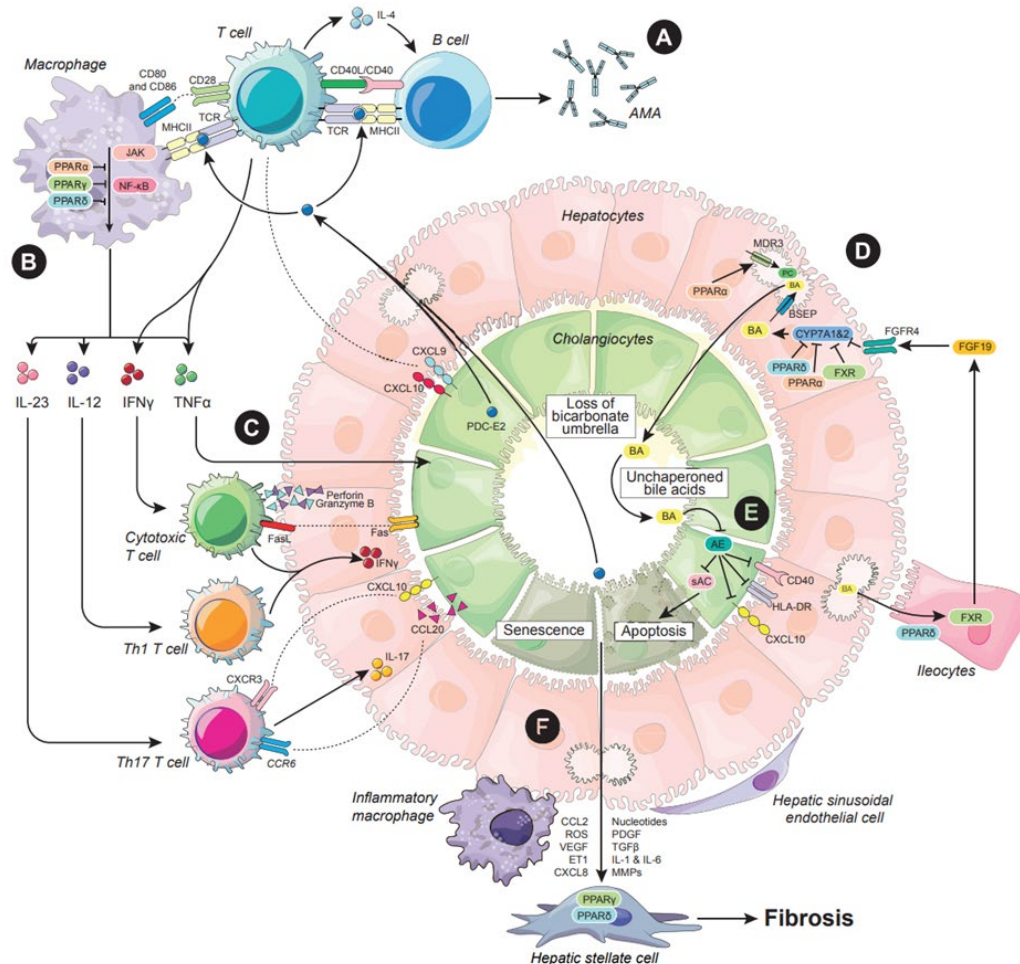
09.07.2025

Dr. med. Anita Ritz

Prof. Dr. Andreas Kremer

PBC

Pathogenese



- AMA Produktion spezifisch für PDC-E2
- Immunzell-Aktivierung (PPAR/JAK/NFκB)
- Weitere T-Zellaktivierung und Ausschüttung Immunmodulatoren
- Normalerweise Konversion von Cholesterol zu Gallensalzen und Bestückung mit Chaperonen
- Bei PBC Zusammenbruch des Bicarbonatschirms → weitere Immunantwort und Apoptose der Cholangiozyten wird induziert
- Über Aktivierung von Sternzellen und proinflammatorischer Makrophagen → Fibrose

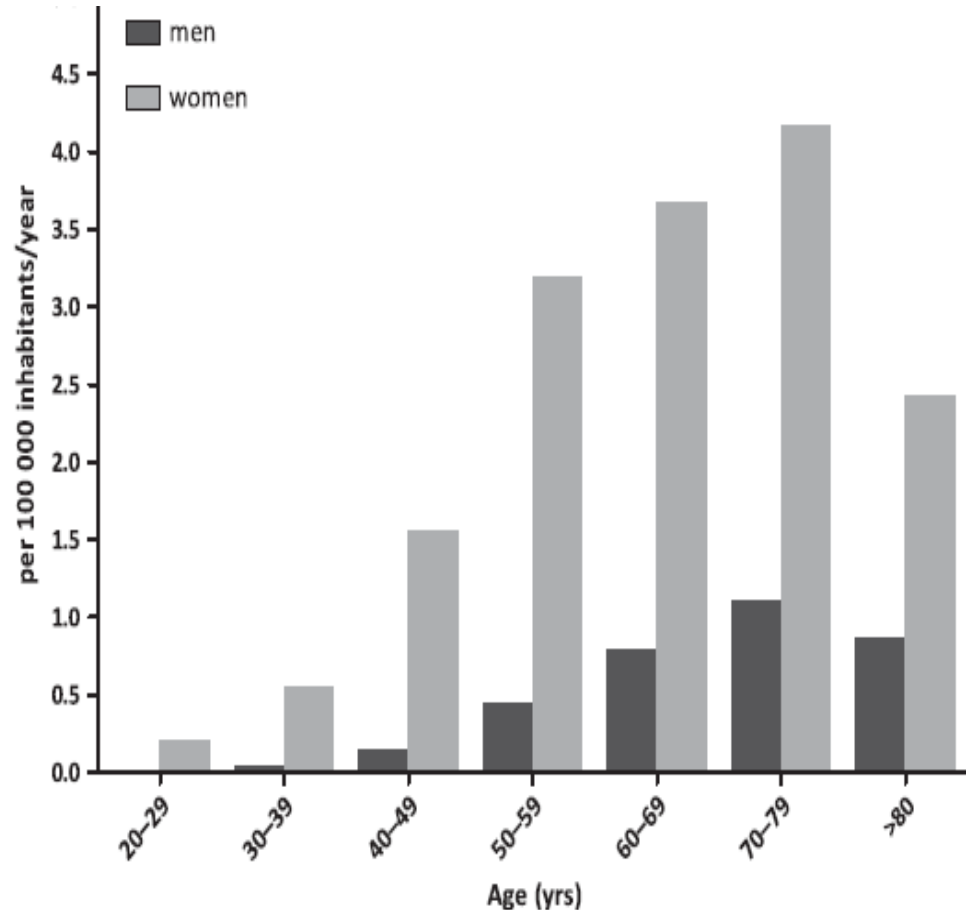
Pathogenese

- HLA und nicht HLA assoz. Gene + Umweltfaktoren



Saisonale Einflussfaktoren, Harnwegsinfekte, Anzahl und Alter der SSW, Alter bei Menarche, Kosmetika, Hormonersatztherapien, Nikotin (Widersprüchliche Resultate)

Epidemiologie



- Frauen > Männer - 10:1
- Inzidenz Europa 1-2/100'000/Jahr
- Inzidenz global 0.3-5.8/100'000/Jahr
- Prävalenz 1.9-40.2/100'000
- 1 von 1000 Frauen >40J
- Inzidenz/Prävalenz steigend mit zunehmendem Alter

Klinik

- **Pruritus** (Exkorationen) (70%)
- **Fatigue** (32-85%)
- **Sicca-Symptomatik** (60%)
- Osteoporose (50%)
- Hypercholesterinämie (75%) (Xanthelasmen)
- Cholezystolithiasis (30%)
- Schlafstörungen (durch Pruritus)
- Depression
- Kognitive Dysfunktion

Assoziierte Erkrankungen

Häufigkeit	Assoziierte Erkrankungen	Prävalenz
Typisch (> 20%)	Sekundäres Sjögren-Syndrom (Sicca-Syndrom)	4 - 73% (im Mittel 35%)
Häufig (5 - 20%)	Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen	6 - 24%
	Raynaud-Syndrom	12 - 18%
	Interstitielle Lungenerkrankungen	2 - 22% (V.a. bei Sjögren-Syndrom)
	Systemische Sklerose, V.a. limitiert kutane Form (CREST)	2 - 17%
Eher selten (< 5%)	Rheumatoide Arthritis	1 - 6%
	Zöliakie	< 1 - 11%
	SLE	1 - 4%
	Vitiligo	2%

Diagnostik

3.2 Diagnose der PBC

Statement

3.1

modifiziert 2023

Die Diagnose einer PBC wird gestellt beim Vorliegen von mindestens 2 der 3 Kriterien:

- a) erhöhte Cholestaseparameter und hier insbesondere eine erhöhte alkalische Phosphatase (AP),
- b) antimitochondriale Antikörper (AMA), insbesondere AMA-M2, oder PBC-spezifische antinukleäre Antikörper (ANA),
- c) typische Histologie mit chronischer, nichteitriger, destruierender Cholangitis.

[Expertenkonsens, starker Konsens]

Diagnostik

Table 4. Overview of utility of investigations in PBC.

Test	Finding	Suspicion	Diagnosis	Prognosis
ALP	↑	✓	✓	✓
AST/ALT	↑	✓		✓
GGT	↑	✓		
IgM	↑	✓		
AMA (>1/40)	+		✓	
Specific ANA	+		✓	
anti-gp210	+		✓	✓
anti-sp100	+		✓	
anti-centromere	+			✓
Bilirubin	↑			✓
Platelets	↓			✓
INR	↑			✓
Albumin	↓			✓

Diagnostik – AMA Anti-M2/ ANA

- PBC spezifische AK Anti-M2 durch Immunfluoreszenz bestimmt
 - Sensitivität 80%, Spezifität 90 %
 - AMA >1:40 hoch suggestiv für PBC , aber nur in Kombi mit abnormalen LFT
 - 1/6 Patienten mit AMA Positivität und normaler AP entwickelt innerhalb von 5 Jahren eine PBC
- AMA negativ:
 - PBC spezifische ANA mittels Immunfluoreszenz auf HEp2-Zellen (30-50%):
 - **Anti-sp100** spezifisches punktförmiges („multiple nuclear dots“) Muster
 - **Anti-gp210** ringförmige Kernfluoreszenz (ungünstiger Verlauf der PBC)

Diagnostik

Empfehlung 3.2

modifiziert 2023

Eine Leberbiopsie sollte zur Diagnosestellung nicht routinemäßig erfolgen. Sie sollte erfolgen, wenn

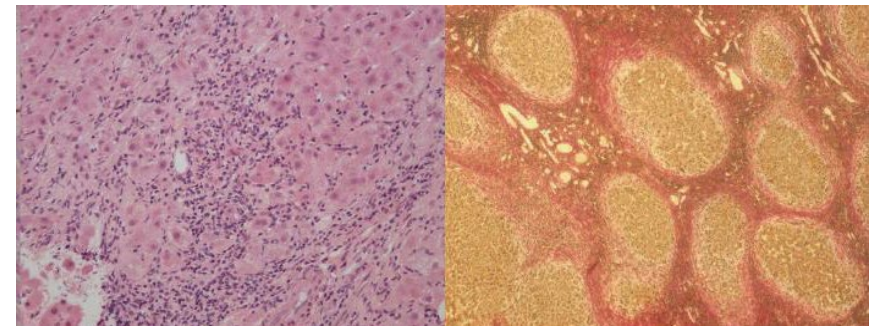
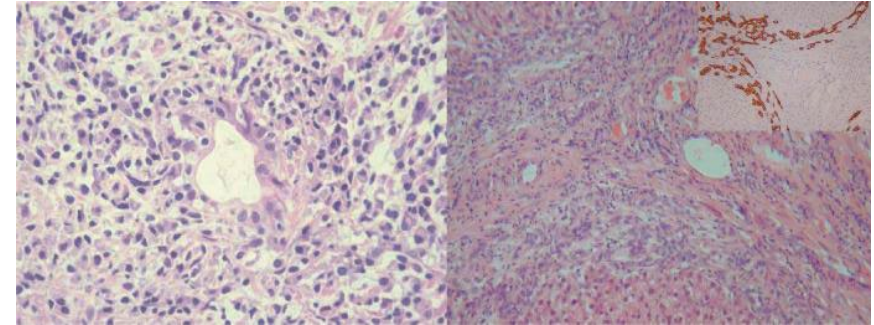
- a) die Diagnose unklar bleibt, weil PBC-spezifische Antikörper fehlen oder
- b) wenn eine koexistente Lebererkrankung vermutet wird, wie eine AIH oder Steatohepatitis.

[Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Berg et al. 1982⁸⁶, Nakanuma et al. 2010³²⁴, Kakuda et al. 2013³²⁵, Corpechot et al. 2013³²⁶, Nakanuma et al. 2014³²⁷

Diagnostik

- Biopsie
 - Chronische, nicht-eitrige Gallengangsentzündung mit Destruktion interlobulärer und septaler Gallengänge (“florid duct lesions“); Granulome; überwiegend T-lymphozytäres Infiltrat
- Stadieneinteilung
 - nach Ludwig und Scheuer
 - Nakanuma Score

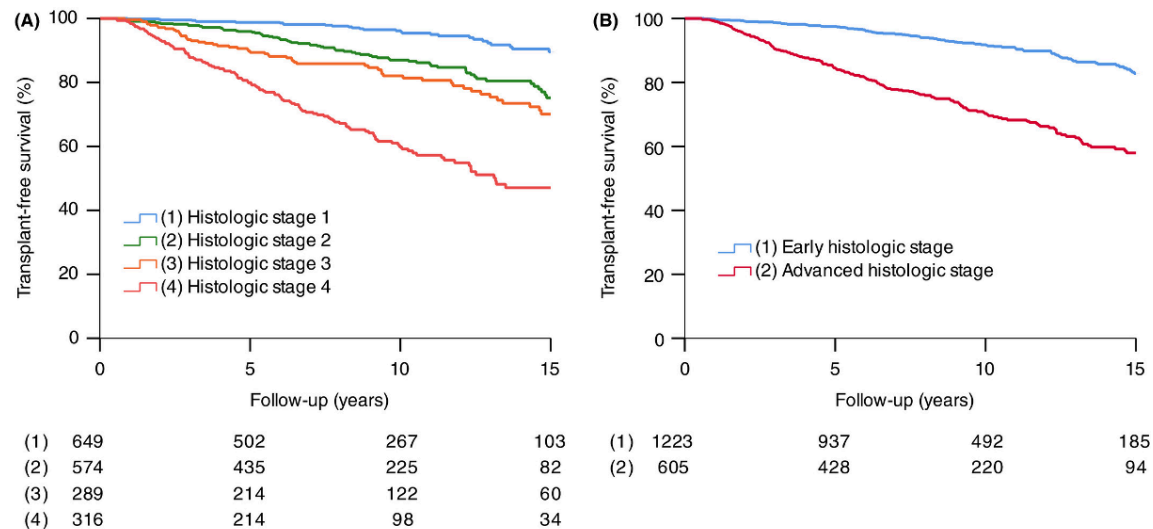


Risikostratifizierung

- **Prädiktoren für schlechtes Outcome (Progress, Mortalität, TPL)**
 - Patienten <45J bei Diagnosestellung
 - LSM >15kPa (fortgeschrittene Fibrose)
 - ♂
 - (Therapieversagen)
 - Symptome (Fatigue, Pruritus)
 - Hohes Bilirubin (spät)
 - Anti-gp210

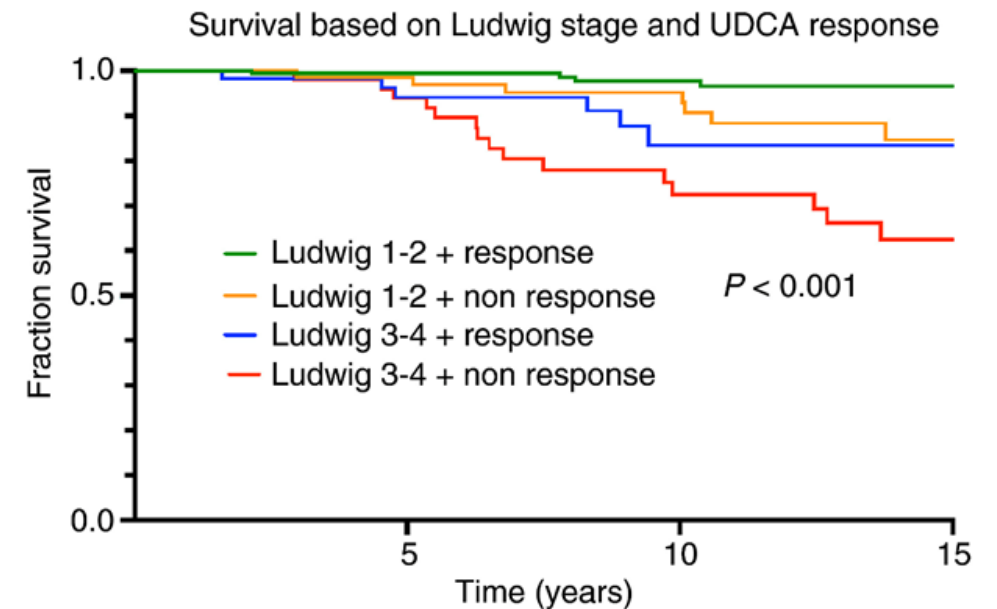
Fibrosegrad

Fibrosis stage is an independent predictor of outcome in primary biliary cholangitis despite biochemical treatment response



Aliment Pharmacol Ther, Volume: 50, Issue: 10, Pages: 1127-1136, First published: 17 October 2019, DOI: (10.1111/apt.15533)

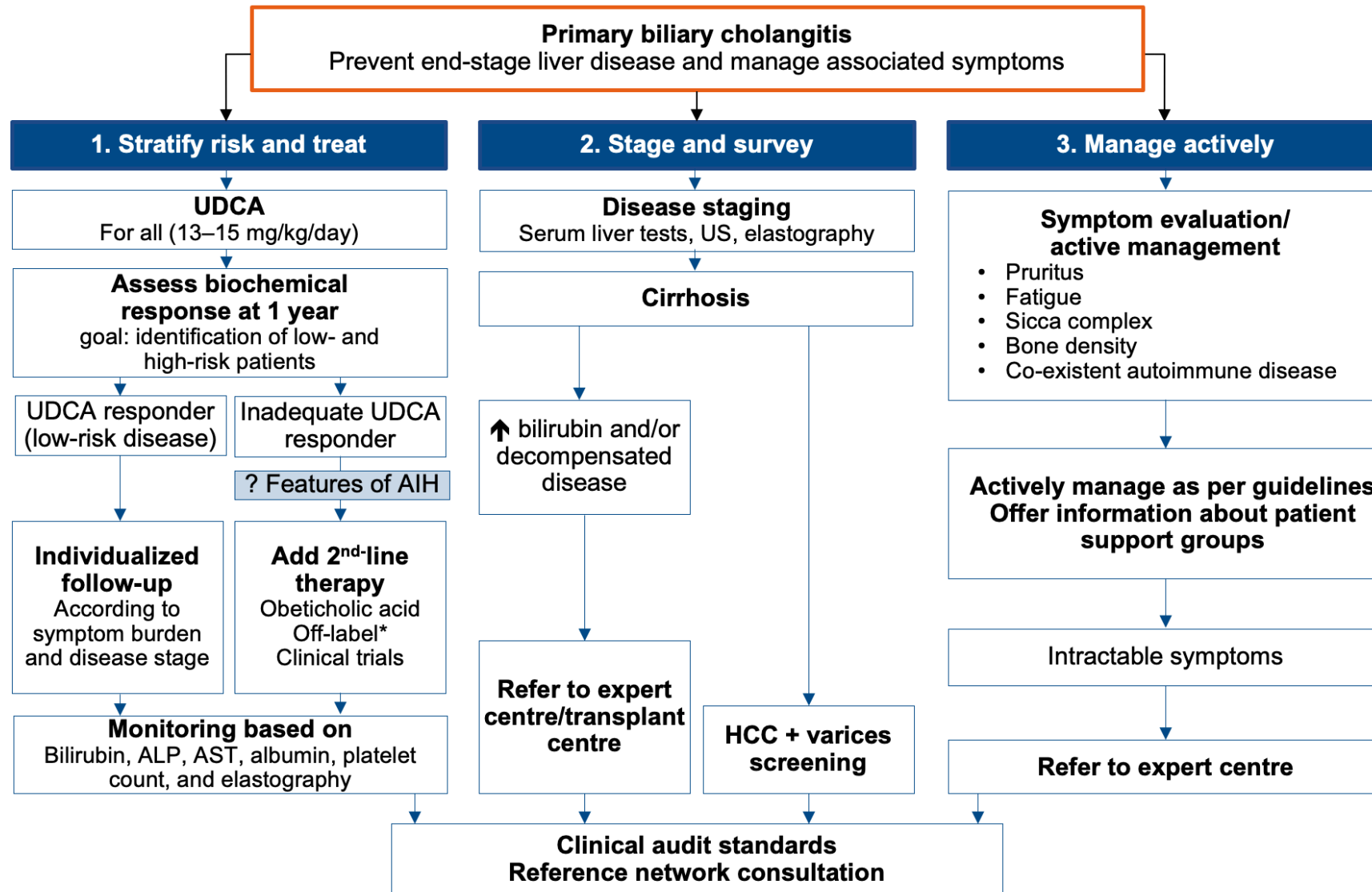
Letter: histology is relevant for risk stratification in primary biliary cholangitis



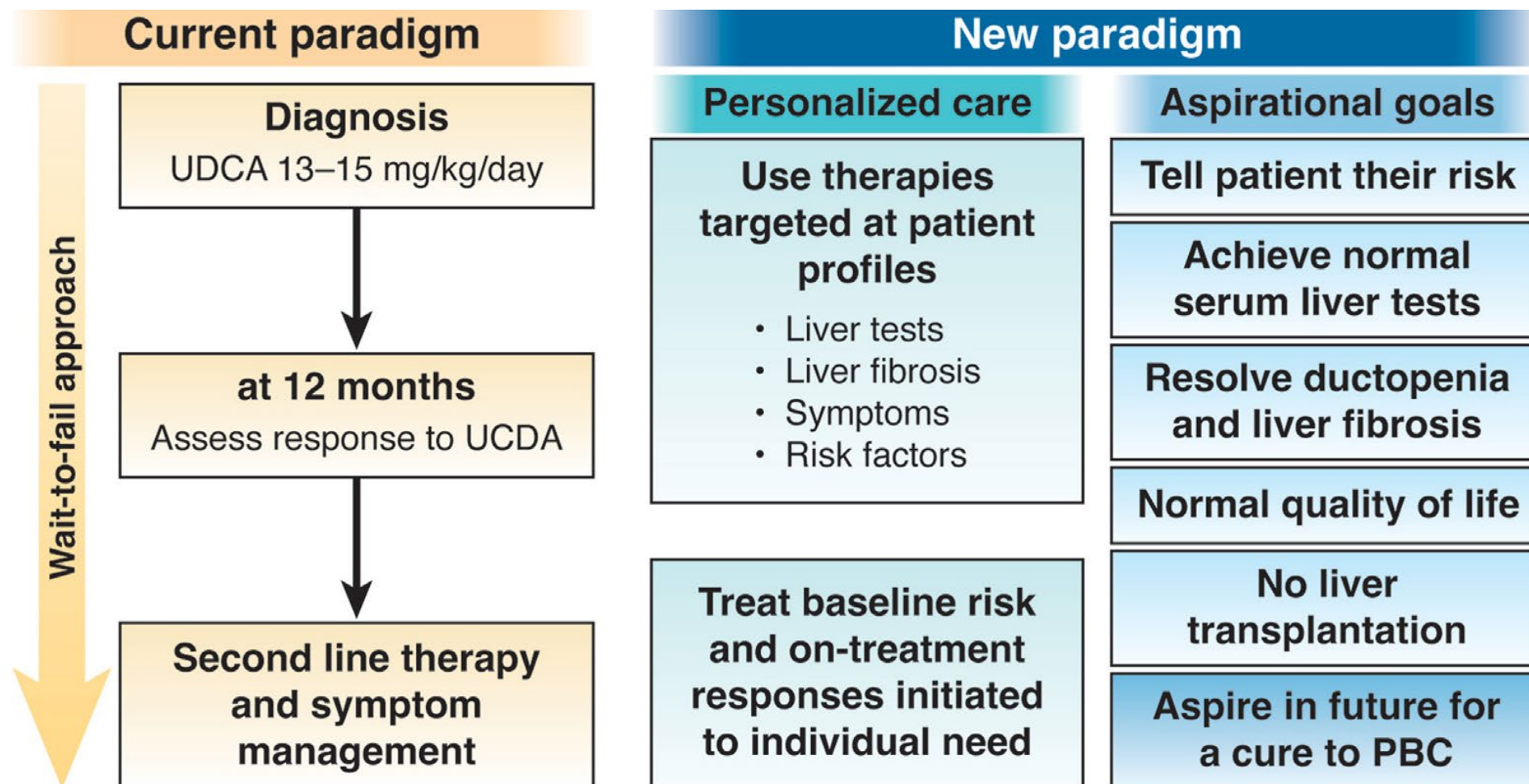
Aliment Pharmacol Ther, Volume: 51, Issue: 1, Pages: 192-193, First published: 18 December 2019, DOI: (10.1111/apt.15583)

- **Höhergradige Fibrose und komplettes Ansprechen auf UDCA -- geringeres TPL freies Überleben vs Patienten in early Stages und inkompletten Therapieansprechen**
- LSM >15kPa = high risk group 10J-clinical events 50-90%
- LSM <8kPa = low risk for events <20%

Management



Neue Paradigmen in PBC-Therapie



Therapie

Ursodeoxycholsäure 13-15mg/kgKG/d lebenslang

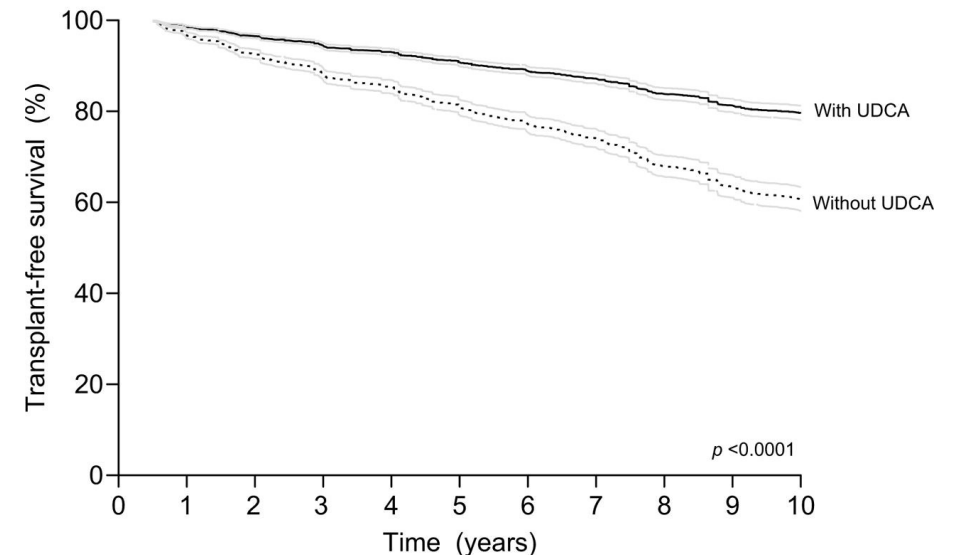
- Normalerweise 1-3 % der Gallensäuren Stimuliert Transfer von Transportproteinen und Kanalproteine und steigert Sekretion
- erhöht HCO₃ Schirm
- wirkt anti-apoptotisch
- NW: Gewichtszunahme, Diarrhoe, Meteorismus, Ausdünnen der Haare
- Bei nicht Vertragen primär Präparatrotation und auch in reduzierter Dosierung weiterführen
- Gilt als sicher vor/während/nach der Schwangerschaft

Table 4. Effect on Symptoms and Biochemical Values of UDCA Treatment in Trials Included in Meta-Analysis

Study, Year	Fatigue	Pruritus	AST	ALT	γ -GT	ALP	Bilirubin	Cholesterol	IgM	Albumin	PT
Poupon 1991 ⁽¹⁹⁾	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Heathcote 1994 ⁽²⁰⁾	-	-	+	NR	NR	+	+	NR	NR	-	NR
Lindor 1994 ⁽²¹⁾	-	-	+	+	+	+	+	+	+	NR	NR
Combes 1995 ⁽²²⁾	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	NR
Vuoristo 1995 ⁽²³⁾	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	NR
Pares 2000 ⁽²⁴⁾	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Papatheodoridis 2002 ⁽²⁵⁾	NR	NR	+	+	NR	+	-	NR	NR	-	NR

NR = not reported; +, significant improvement comparing UDCA with placebo or no treatment; -, no significant change comparing UDCA with placebo or no treatment.

Liver transplantation-free survival



Therapie - Beurteilung Ansprechen

Empfehlung 3.8

modifiziert 2023

Das Therapieansprechen auf UDCA soll spätestens 12 Monate nach Therapiebeginn ermittelt werden, insbesondere durch die Routinelaborparameter AP, AST und Bilirubin (entsprechend der sogenannten Paris-Kriterien).

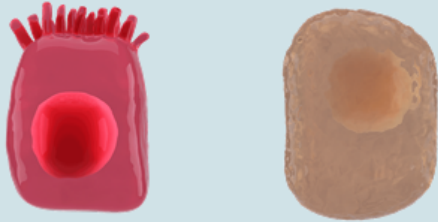
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Corpechot et al. 2011³⁹⁹, Lammers et al. 2014⁴⁰²

Paris II-Kriterien: Normwertiges Bilirubin sowie eine AP < 1,5xULN

Toronto-Kriterien: AP < 1.67xULN

Farnesoid-X-Repetor Agonismus (FXR) - Wirkmechanismus

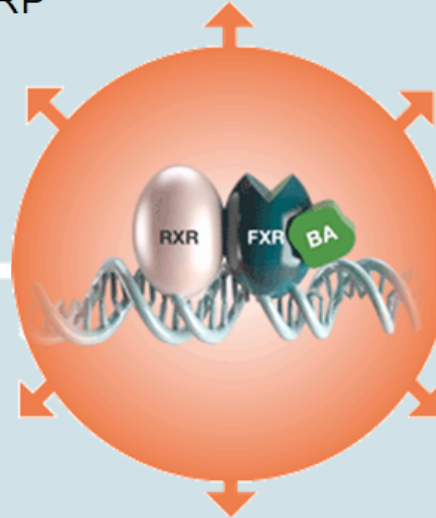


BILE ACID HOMEOSTASIS

- ↓ Bile acid synthesis (CYP7A1)
- ↓ Bile acid uptake (NTCP)
- ↑ Bile acid secretion (BSEP)
- ↓ Bile acid absorption (ASBT)

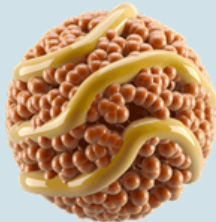
INFLAMMATION

- ↓ NF-κB
- ↓ TNF-α, IL-1β, IL-17, IFN-γ
- ↓ CRP



FIBROSIS

- ↓ Stellate cell activation (α-SMA)
- ↑ Stellate cell apoptosis (TIMP-1)
- ↓ Fibrogenesis (TGF-β1)
- ↑ Matrix degradation (MMP-2)



LIPID METABOLISM

- ↓ Triglyceride synthesis (SREBP-1c)
- ↑ Triglyceride clearance (ApoC-III)
- ↓ HDL-C (SR-B1)
- ↑ LDL-C

GLUCOSE METABOLISM

- ↑ Insulin signaling (FGF19)
- ↑ Insulin sensitivity (IRS-1, IRS-2)
- ↑ Insulin production (KLF11, GLUT-2)
- ↓ Hepatic gluconeogenesis (PEPCK)

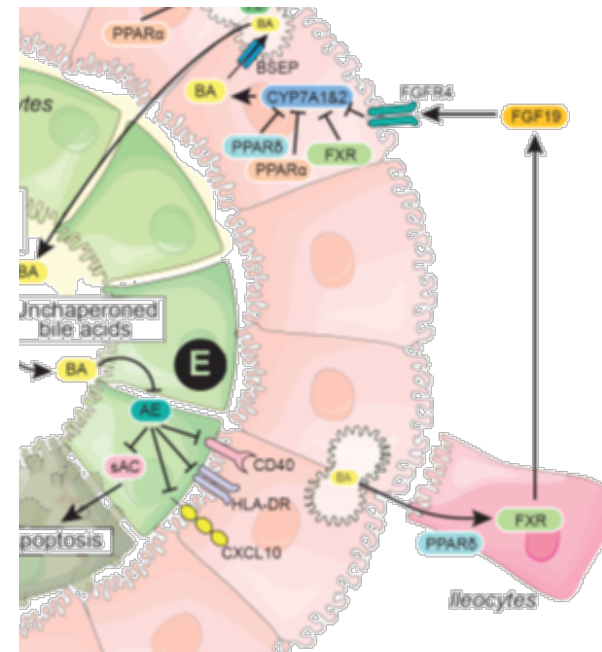


ATHEROSCLEROSIS

- ↑ Vasodilation (eNOS)
- ↓ Inflammation (COX-2, iNOS)
- ↓ Calcification (JNK)
- ↓ Smooth muscle cell migration

Obeticholsäure

- **Obeticholsäure (Ocaliva®)**
- add-on zu UDCA
- Hoch-selektiver Farnesoid-X-Rezeptor Agonist
 - Fördert Sekretion, Transport, Absorption
 - Einfluss auf Inflammation, Metabolik, Fibrose
- Titration 5-10mg
- NW: Pruritus, Gastrointestinal



COBALT: Phase 3b/4 Studie von OCA in fortgeschrittener PBC

- Confirmatory Trial -

Study Population

Randomized controlled trial (RCT)



Real-world control

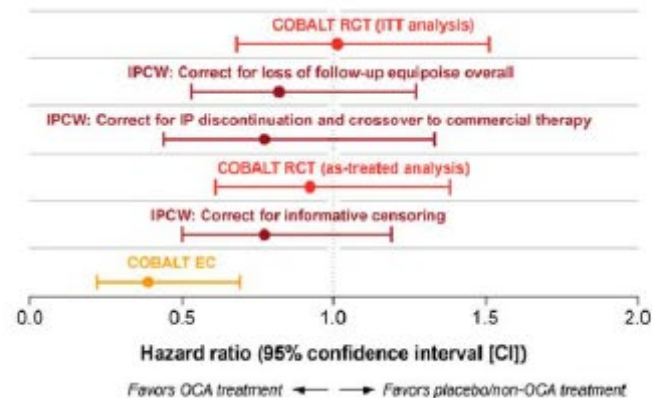


IPCW, inverse probability of censoring weighting.

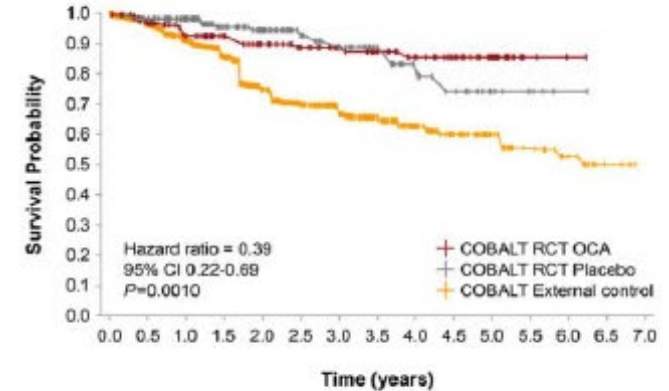
Loss of RCT Equipoise

RCT ITT analysis confounded due to:

1. Crossover to commercial therapy
2. Patient dropout due to ALP
3. Decreased time in study visits



Results

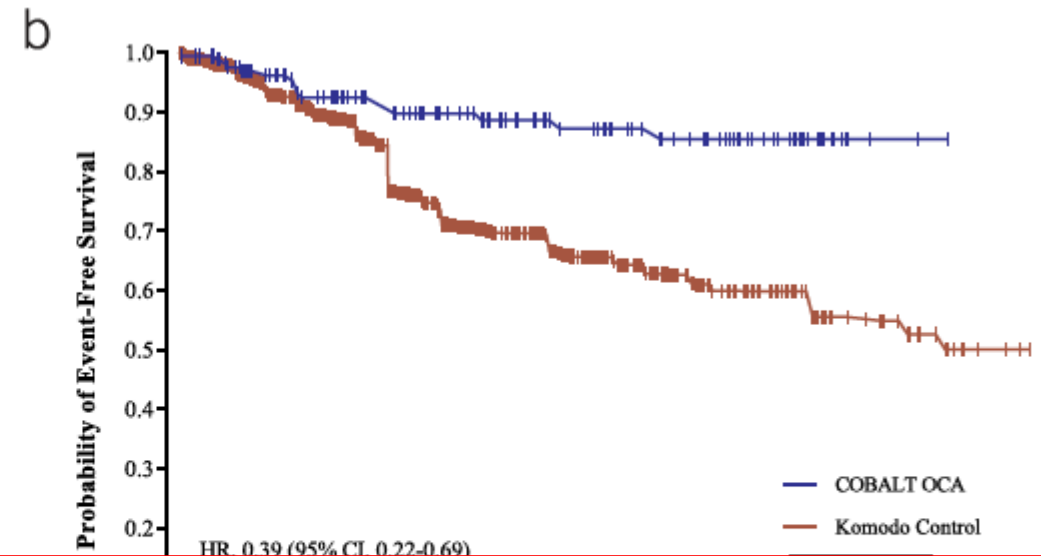
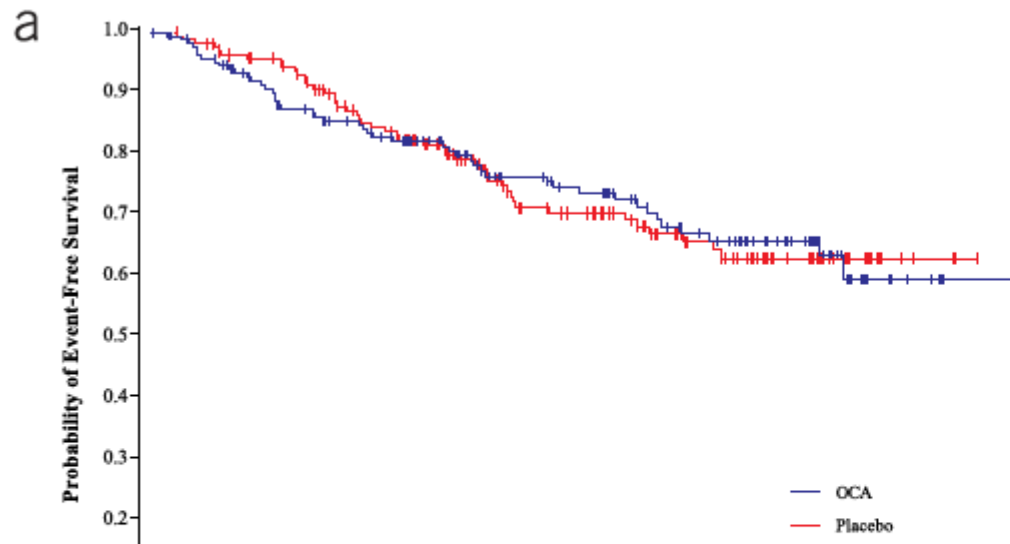


EC analysis demonstrated that OCA treatment is associated with a significant reduction in risk of serious and life-threatening outcome events.

Confounding in the RCT ITT analysis demonstrates the value of EC data in confirmatory trials of rare diseases.

COBALT: Phase 3b/4 Studie von OCA in fortgeschrittener PBC

- Confirmatory Trial -



Post-Hoc Analyse der COBALT-Studie (Ausschluss der Patienten mit dekompensierter Zirrhose / portaler Hypertonie):

OCA: N=81; Placebo: N=68; mittlere Behandlungsdauer: OCA: 29.6 Monate; Placebo: 19.0 Monate Todesfälle und Lebertransplantation oft erst lange, bis über 2 Jahre nach Ende der OCA-Therapie

PPAR Agonisten - Wirkmechanismus

Decrease Bile Acids

- ↓ Cholesterol synthesis
- ↓ Bile acid synthesis (C4)
- ↑ Transport

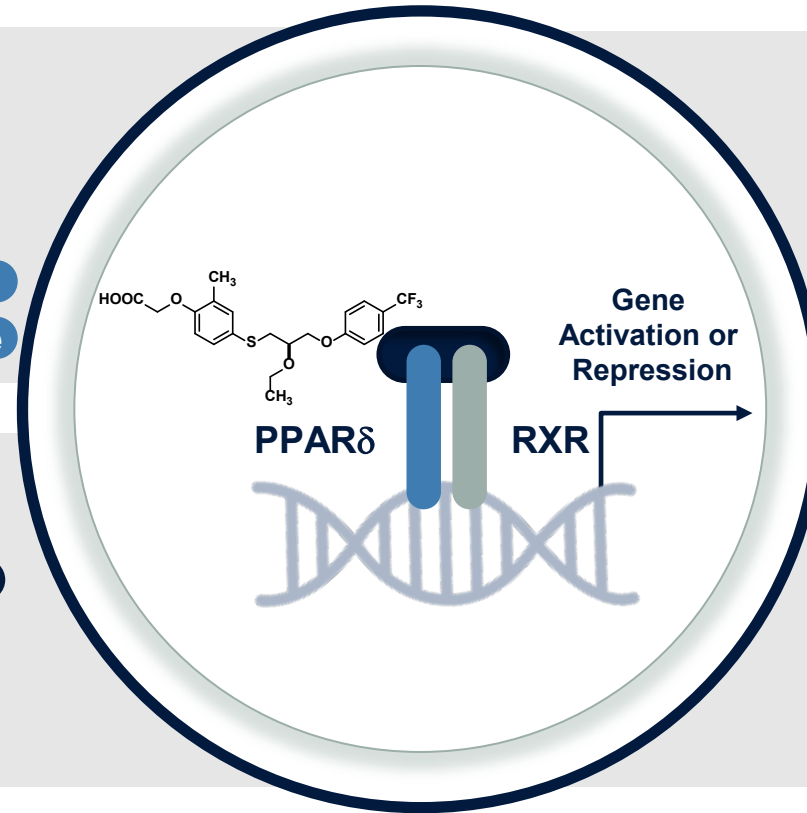
Hepatocyte

Cholangiocyte

Anti-Fibrotic

- ↓ Profibrotic genes
- ↓ Stellate cell activation
- ↓ Collagen synthesis/deposition

Stellate Cell



Anti-Inflammatory

- ↓ NFκB-dependent gene activation
- ↓ Inflammatory cytokines
- ↓ hs-C-Reactive Protein

Kupffer Cell

Macrophage

Increase Lipid Metabolism

- ↓ Cholesterol/LDL-C
- ↑ Fatty acid oxidation

Hepatocyte

Myocyte

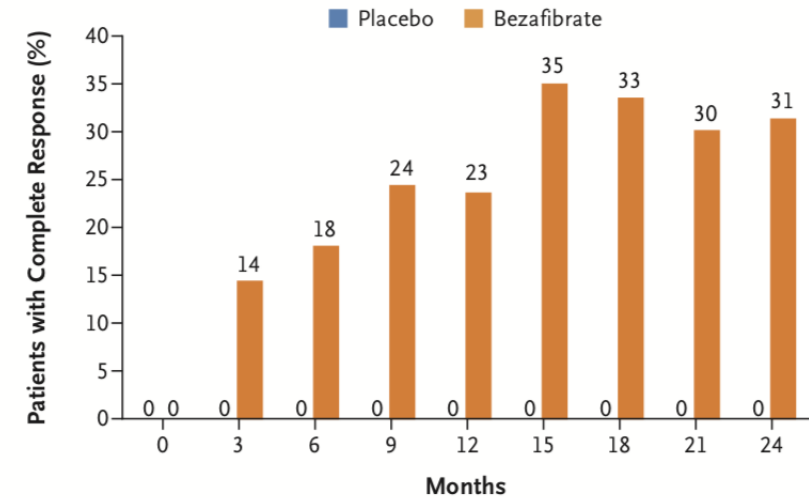
Adipocyte

Enterocyte

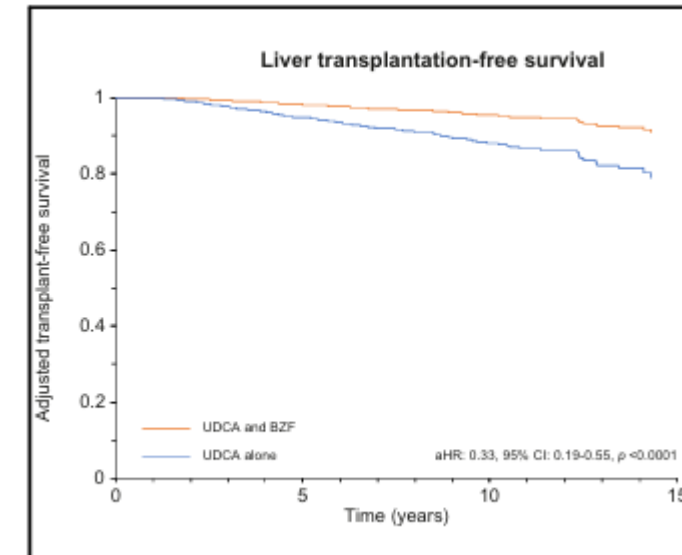
Regulates Genes That Control Pathways in Liver Health and Disease

Off-Label – Bezafibrat

- OFF-Label Medikation:
 - Bezafibrat 400mg/d
 - RCT: n=100
- Endpunkt: Normalisierung AP, Bili
- NW: Muskelschmerz, ggf. nephrotoxisch
- Cave bei Zirrhose/eingeschränkte Nierenfunktion
- Verbessert Pruritus

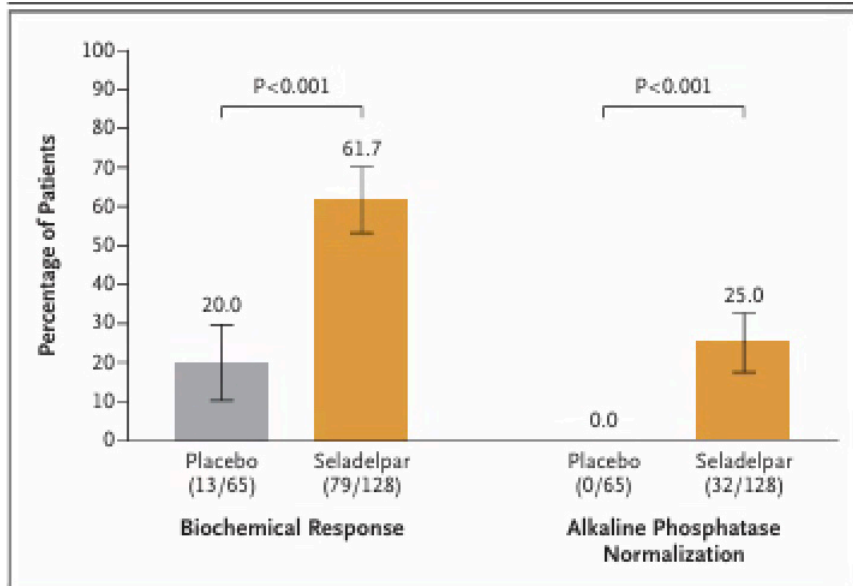


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Placebo	46	41	41	39	41	36	36	36	39
Bezafibrate	47	49	45	41	47	43	45	40	45

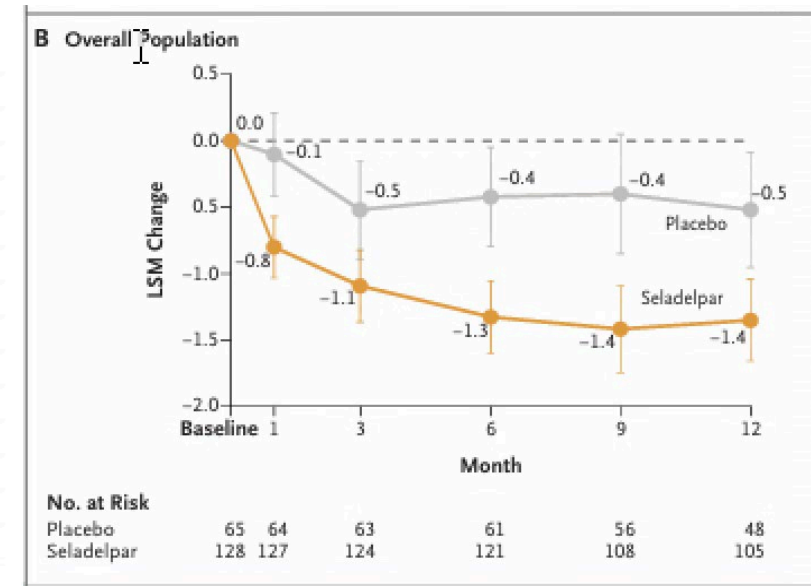
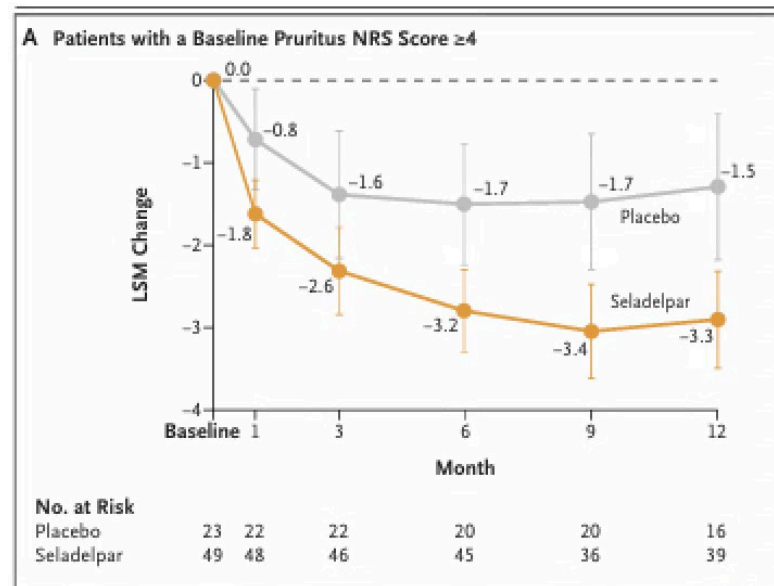


PPAR Agonisten - Seladelpar

Biochemical response



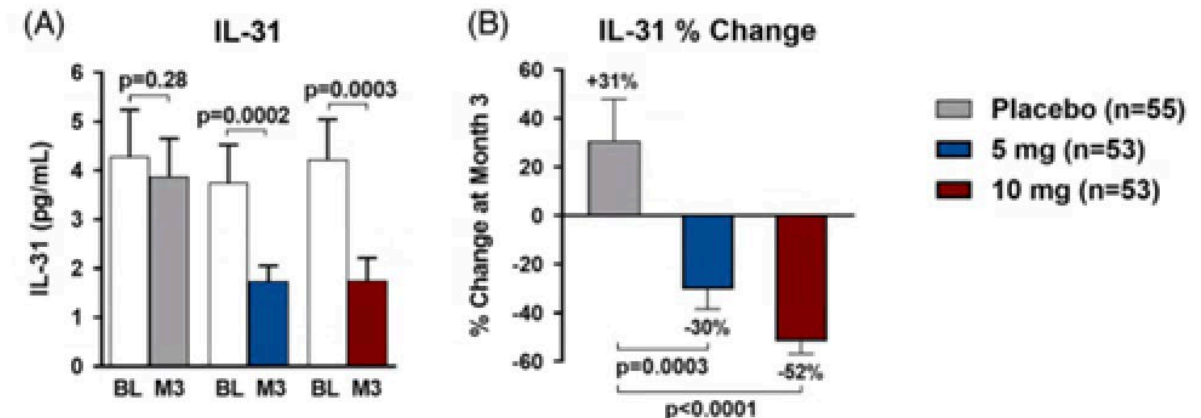
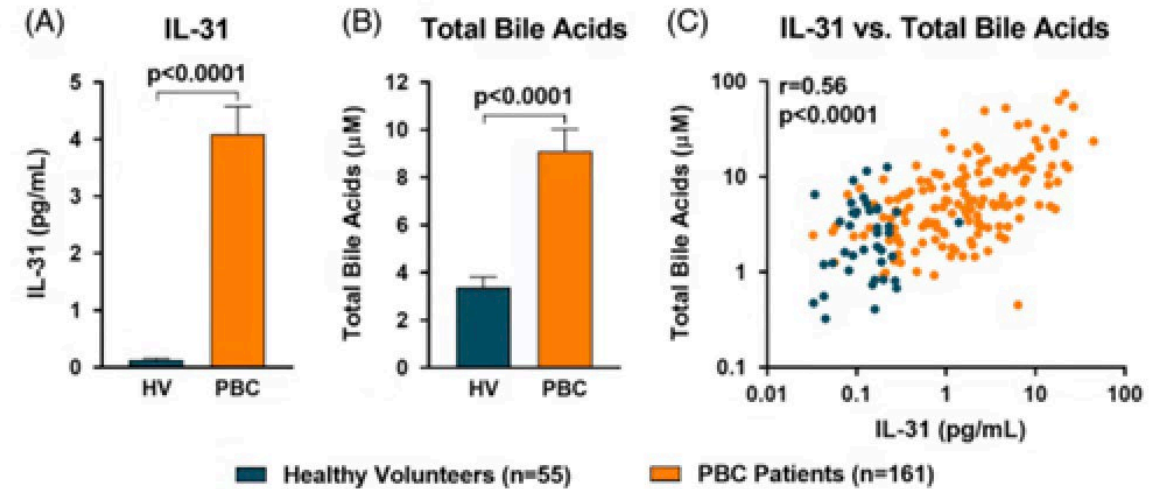
Verbesserung der Pruritus NRS über die Zeit und Kohorte



- Signifikante Verbesserung der Leberparameter und Pruritus
- Scheint sicher und gut toleriert

Seladelpar - Antipruritischer Effekt

- IL-31 vermittelt Pruritus → Blockade verbessert Symptome
- Seladelpar reduziert IL-31 und Gallensäuren im Serum bei PBC → dies korreliert eng mit der Verbesserung von Juckreiz → möglicher antipruritischer Effekt von Seladelpar



Therapie – Pruritus

First-Line

- Cholestyramin 4–16 g/d (CAVE: Resorptionsstörung, 2-4h zu restl. Med.)

Off-Label

- Bezafibrat 400 mg (CAVE: Myalgien-/pathien; Leberwerterhöhung; Nierenwerterhöhung)
- Rifampicin 150-300mg/d (CAVE: Interaktionspotential; Hepatotoxizität)

Weitere Off-Label Therapien

- Naltrexon 12.5-50 mg/d
- Sertralin 75-100 mg/d
- Gabapentin 100-3600 mg/d o. Pregabalin 75-600 mg/d
- *IBAT (ileal bile acid transporter) widersprüchliche Ergebnisse bei PBC (gute Wirksamkeit: pädiatrische Cholestasesyndrome)*

Nicht Medikamentös:

- UVB-Lichttherapie
- Plasmapherese
- Albumindialyse (MARS®, Prometheus®)

- (Lebertransplantation)

- Antihistaminika: nur Placebo Wirkung

Weiterführende Therapie

Fatigue

- Behandlung auslösender Faktoren (Anämie, Hypothyreose, Schlafstörungen, Depression, Herzinsuffizienz ...)
- Medikamentöse Therapien nicht empfohlen

Sicca-Symptomatik:

- Tränen-/Speichellersatz (Viscotears®, Glandosane®)
- Parasympathomimetika-1 (Pilocarpine, Cevimeline)

Osteoporose:

- Prophylaxe: Vitamin D (1000 - 5000 IU/d)
 - T-Score Femur: < -1.5
 - Cholestase
- Therapie: Bisphosphonate bei NW Osteoporose (T-Score Femur: < -2.5)

Hypercholesterinämie:

- Kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Statin-Therapie nur bei cvRF

Lebertransplantation

Indikation

- MELD > 14 Pkt, Billirubin 50-85 umol/l, HCC
- Hepatopulmonales Syndrom
- Portopulmonale Hypertension
- Obliterative portale Venopathie
- Refraktärer Pruritus
- (Chronische Fatigue)

Prognose

- 5 Jahres-Überleben 80-85%
- Fatigue bleibt nach Transplantation bestehen (keine Indikation allein)
- AMA sind nach Transplantation oft weiter nachweisbar
- Rezidivrisiko: 18 %

Risiko Rezidiv

- Rasche Reduktion der Immunsuppression
- Junges Alter des Donors
- UDCA (10-15 mg/kg/KG) kann Rezidiv reduzieren

Surveillance



Leberparameter: alle 3-6 Monate



TSH: jährlich



Knochendichtemessung: alle 2-5 Jahre



Vitamin A, D, E, und INR: jährlich



Gastroskopie: Varizenscreening nach BAVENO VII
(LSM > 20 kPA; Tc:< 150.0000)



Sonographie +/- AFP bei (V.a.) Zirrhose: alle 6 Monate
Elastographiemessung

PSC

Allgemein

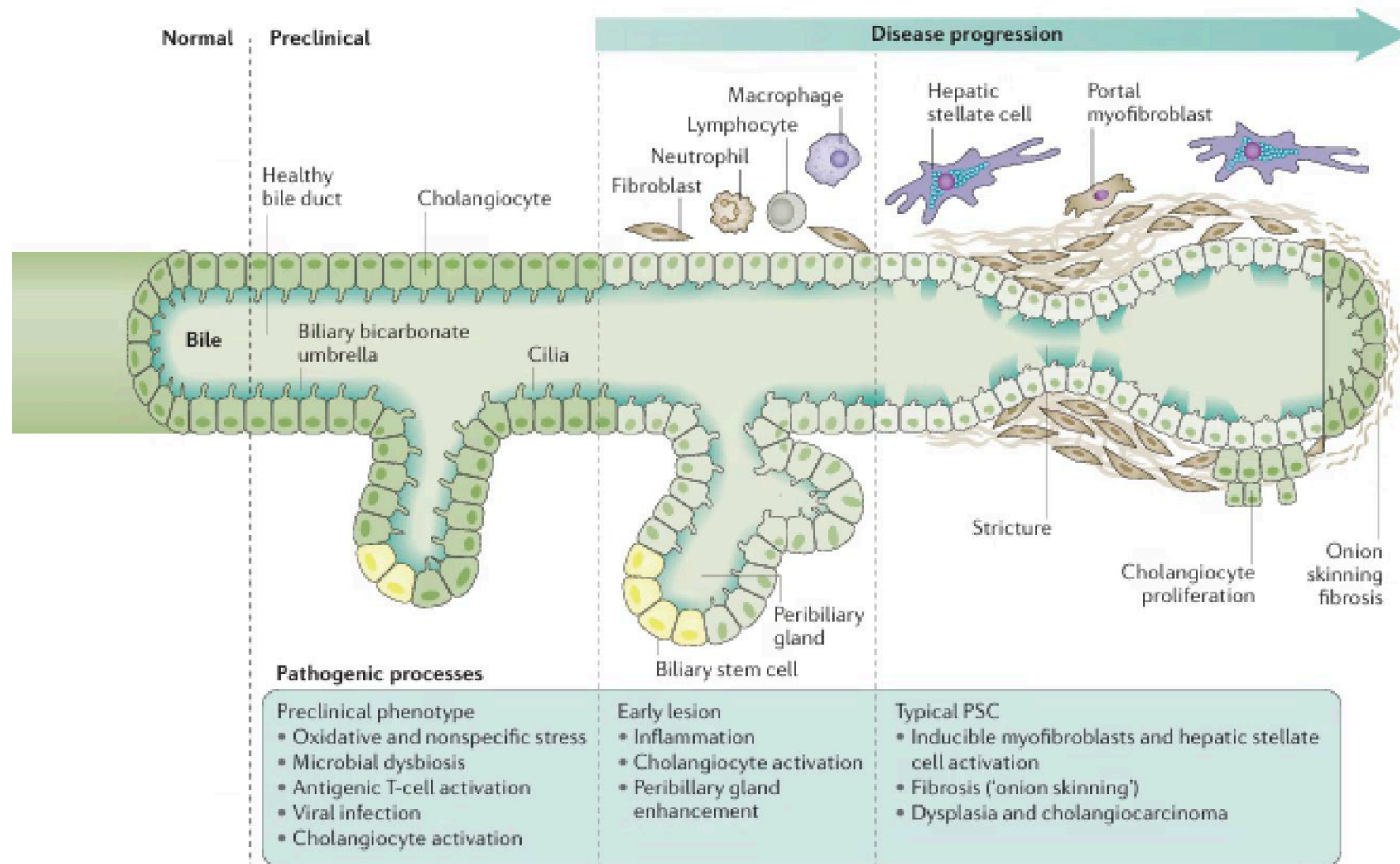
- Chronische immunvermittelte cholestatische Lebererkrankung:
- Beeinflusst durch genetische, immunologische und Umweltfaktoren
- Hauptaspekte: Entzündung, Fibrose, erhöhtes Malignomrisiko
- Vergesellschaftet mit CED (70-80% Colitis Ulcerosa)
- Keine prognoseverbessernde Therapie außerhalb Transplantation



Epidemiologie

- Ca. 60% Männer, 40% Frauen
- Mittleres Alter bei Diagnose: 40 Jahre
- Prävalenz: 6-16 pro 100'000
- Inzidenz: 1-1.5 pro 100'000/Jahr

Pathogenese



HLA und nicht HLA assoz. Gene + Umweltfaktoren. Erhöhtes Risiko für Verwandte 1. Grades

Klinik

Symptome	Frequenz, %
Keine	15-55
Müdigkeit	50-75
Pruritus	40-70
Ikterus	9-69
Abdominelle Schmerzen	16-60
Gewichtsverlust	10-34
Fieber	5-28
Hyperpigmentation	25

Diagnostik

Empfehlung 4.1

modifiziert 2023

Bei anhaltend erhöhten Cholestaseparametern soll differentialdiagnostisch das Vorliegen einer PSC abgeklärt werden. In diesem Fall soll eine MRT inklusive MRCP als primäre Diagnostik erfolgen.

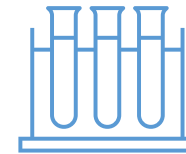
[Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens]

Literatur: Chapman et al. 1980¹²²

Diagnostik

Labor

- **Erhöhte Cholestaseparameter (AP, GGT +/- Bili)**
- AP meist führend (3-5xULN)
- AST/ALT Erhöhung häufig



Serologien

- pANCA erhöht in 50-80 %
- ANA (8-77%), Anti-SMA(0-83%)
- IgG (30-60%, bis 1.5x↑), (IgG4 erhöht bei 10%)
- **AMA negativ (Ausschluss PBC)**



Bildgebung

Sono

- meist unauffällig

MRCP

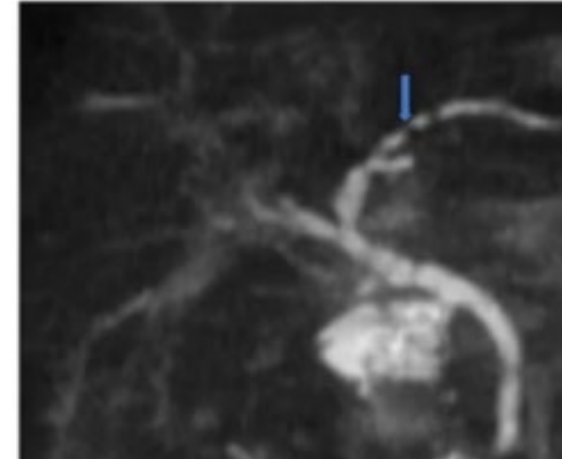
- Bildgebung der Wahl (EASL/ESGE 2017/2022)
- Sensitivität 86%, Spezifität 94%
- Multisegmentale Stenosen (typisch kurzstreckig)
- Dazwischen normale oder dilatierte Segmente, biliäre Divertikel

Ausschluss sekundäre sklerosierende Cholangitis

- Mechanische Obstruktion (Choledocholithiasis, Cholangiokarzinom, chirurgisches Gallengangstrauma, Infektiöse oder ischämische Cholangitis)
- Intra-arterielle Chemotherapie
- HIV-Cholangiopathie

ERCP

- bei unklarer Leberhistologie und MRCP/Kontraindikationen
- Biopsie/ Bürstenzytologie ad Pathohistologie möglich
- Strikturen- Ballondilatation/Stenting



Leberbiopsie

Nicht standardmässig notwendig

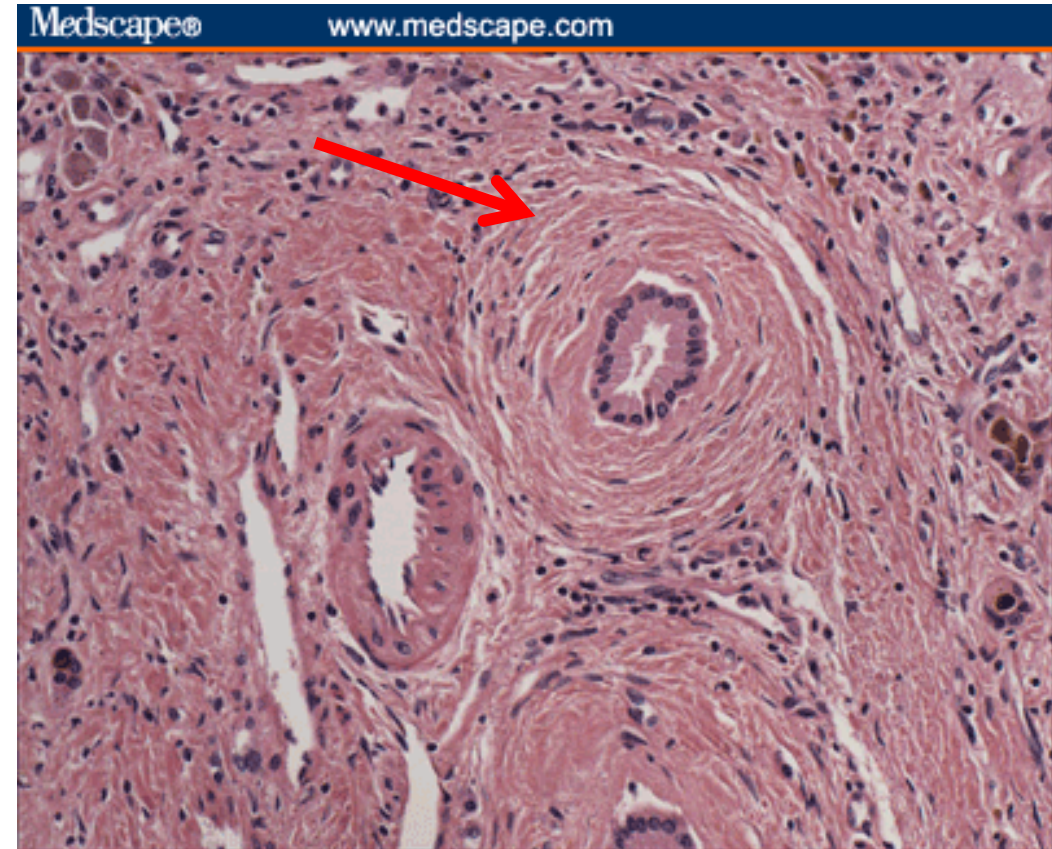
- V.a. small-duct PSC
- V.a. PSC-AIH Overlapsyndrom

Typisches Bild in <25%

- 'onion skin' (periduktale konzentrische Fibrose)

Stadieneinteilung nach Ludwig

- **I:** Fokale Entzündung der Portalfelder
- **II:** Beginnende Fibrose der portalen Trias
- **III:** Porto-portale Septen
- **IV:** Zirrhose



Differentialdiagnosen

- **Sekundäre sklerosierende Cholangitis**
- Mechanische Obstruktion (Choledocholithiasis, Cholangiokarzinom, chirurgisches Gallengangstrauma, Infektiöse oder ischämische Cholangitis)
- Intra-arterielle Chemotherapie

- **IgG4-assoziierte Cholangitis**
- Erhöhter IgG4-Serumspiegel (>4xULN)
- In 90% der Fälle bei Autoimmunpankreatitis Typ 1
- 80-85% Männer
- HiSORT-Kriterien zur Diagnosestellung
- Therapie: Steroide

Sub-/Phänotypen

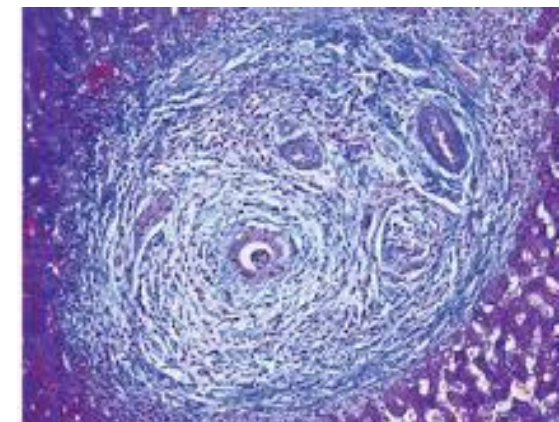
Large-duct PSC („klassischer Typ) (90%)

- Typisches cholangiographisches Muster
- 70-80% Assoziation IBD v.a. UC
- Erhöhtes Risiko für kolorektale/cholangio- und hepatozelluläre Karzinome
- Variabler Verlauf: asymptomatisch - rasch fortschreitend



Small-duct PSC (5%)

- Unauffälliges Cholangiogramm, ABER histologisch Cholestase und typische Merkmale (s. Histologie)
- Ähnliche Assoziation IBD wie large-duct PSC
- Geringeres Risiko für CCC, bessere Prognose
- Selten Progression zu large-duct PSC (< 25%/10J)

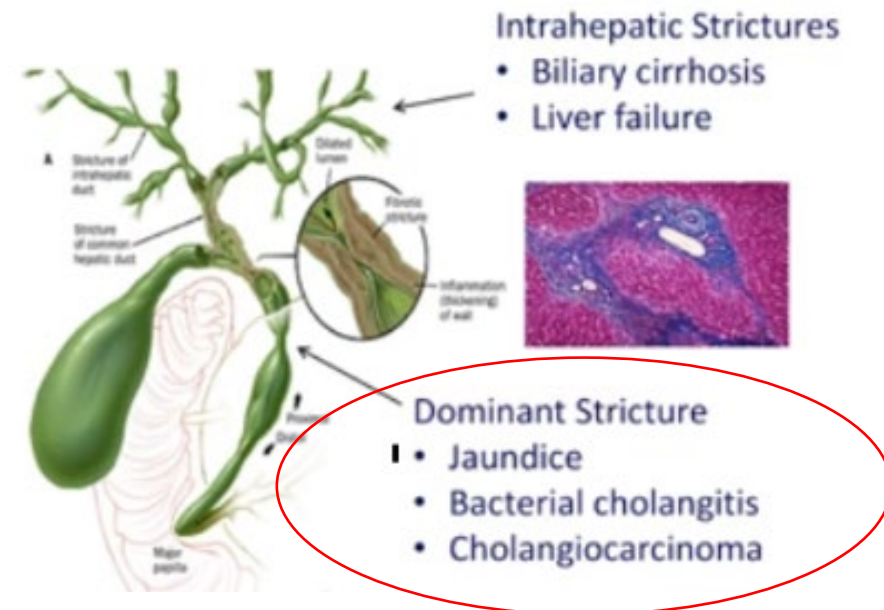


Sub-/Phänotypen

PSC-AIH invariante syndrom

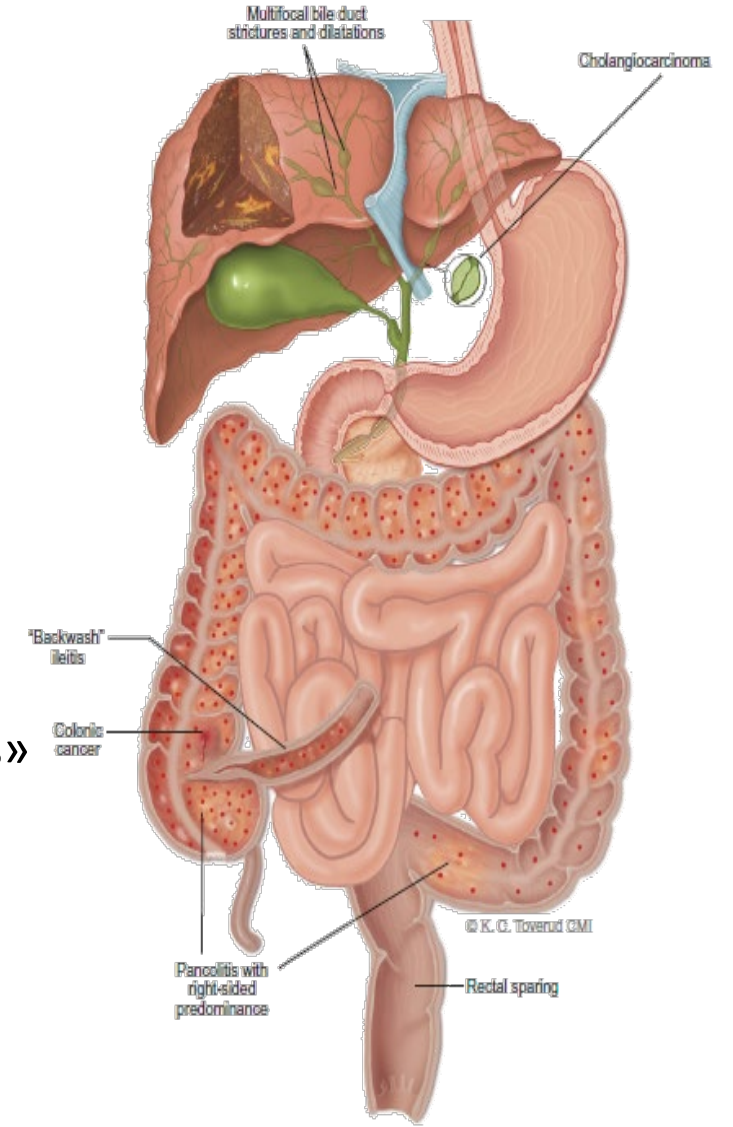
- Ca. 5% der PSC bei Erwachsenen
- jedoch 35% bei Kindern
- Laborchemische + histologische Evidenz für AIH (AIH score ≥ 8) + PSC-typischen Cholangiogramm (MRCP/ERCP)

Intrahepatisch vs. extrahepatische PSC



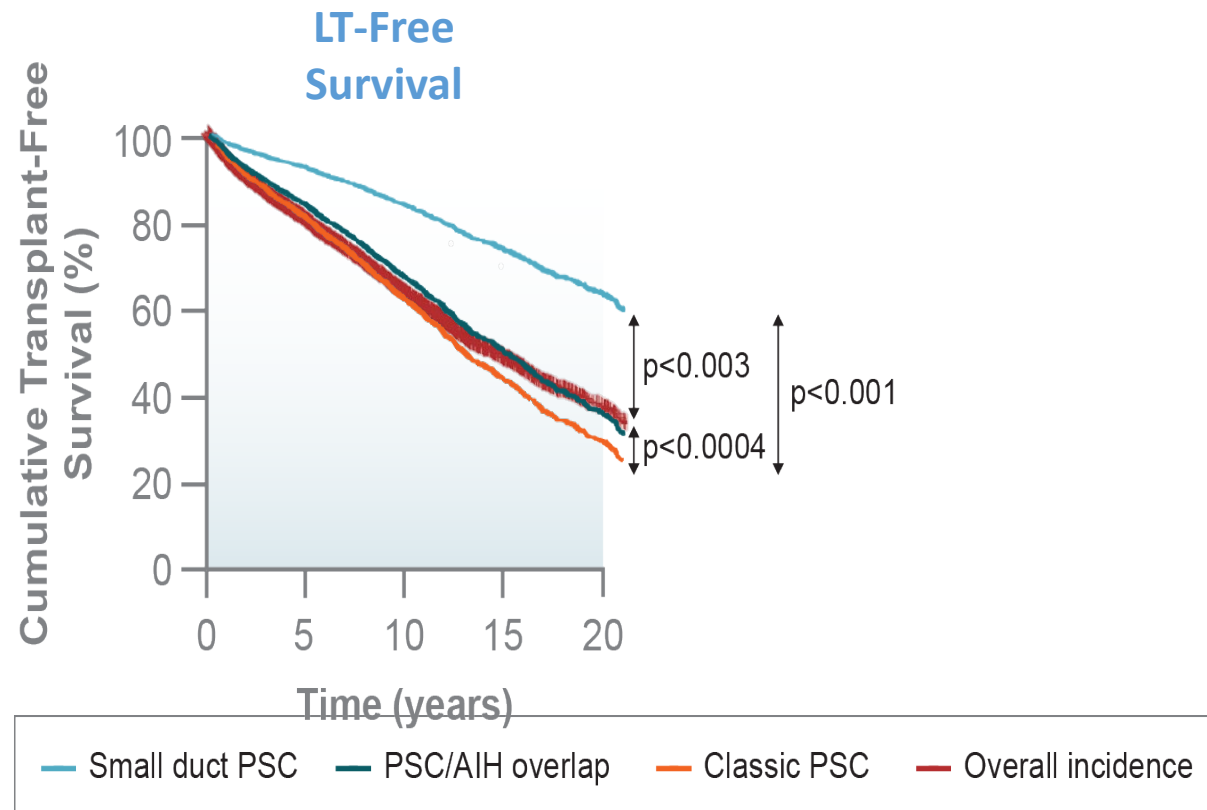
IBD

- **Prävalenz IBD bei PSC (Nordeuropa und Nordamerika): 60-80%**
 - Colitis ulcerosa (UC): 48-86%
 - M. Crohn (CD): bis zu 13%
 - Colitis indeterminata: ca. 10%
-
- **Meist keine oder milde Symptome (65%)**
 - Häufig rechtsseitige Colitis mit „Rectal sparing“ oder «backwash Ileitis» (20%)
 - Weniger Operationen, aber mehr Kompl.
 - 4-5x höheres Risiko für Kolonkarzinom als bei Patienten mit IBD ohne PSC
 - → Ileokoloskopie bei Diagnosestellung, dann jährlich



Prognose

Internationale Kohortenstudie der PSC-Studiengruppe, n=712, Follow-up 20 Jahre



Individuelle Prognose:

- Prognosemodelle nicht hilfreich

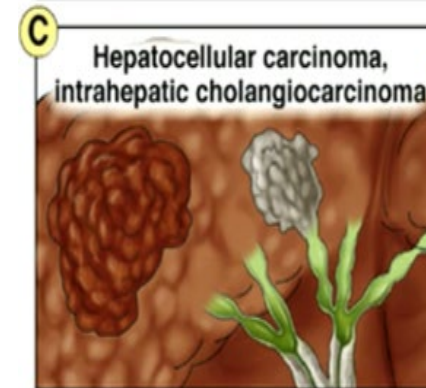
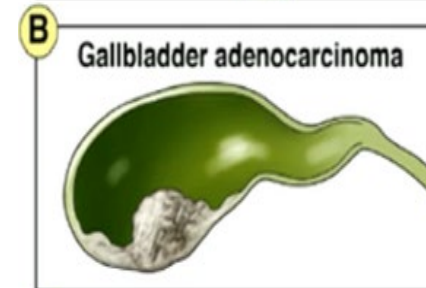
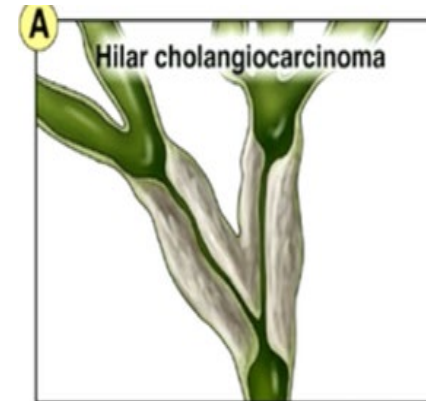
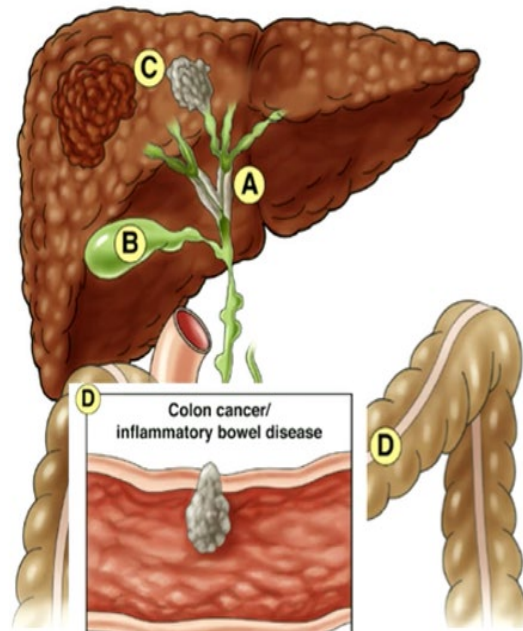
Störvariable:

- biliärer Sludge/Konkremente (2-5%)
- Benigne Strikturen (5-10%)
- CCC (10-20%)

Malignome

PSC als prämaligne Kondition

- 44% der Todesfälle aufgrund eines Karzinoms



Hepatobiliäre Malignome

Cholangiokarzinom (CCC)

- Prävalenz: 4.8 – 36.4%
- 38- 50% CCC in den ersten 4-12 Monaten, danach 1,5%/Jahr
- 60% entwickeln eine dominante Strikture, davon entwickelt bis 25% ein CCC
- Screening: CA19-9 (Sensitivität 79%, Spezifität 98%) + MRI/MRCP/US
- ERCP: Bürstenzytologie (**Sens 40%/Spez 90%**)

Gallenblasenkarzinom

- Prävalenz: 1-14%
- >50% aller grösseren Gallenblasenpolypen sind maligne
- AASLD-Empfehlung: Cholezystektomie bei Polypen > 8mm
- EASL: Cholezystektomie bei jeder Grösse

HCC

- Prävalenz bei HCC + Zirrhose: 1.5-4%

Kolorektales Karzinom

Kolorektales Karzinom (CRC)

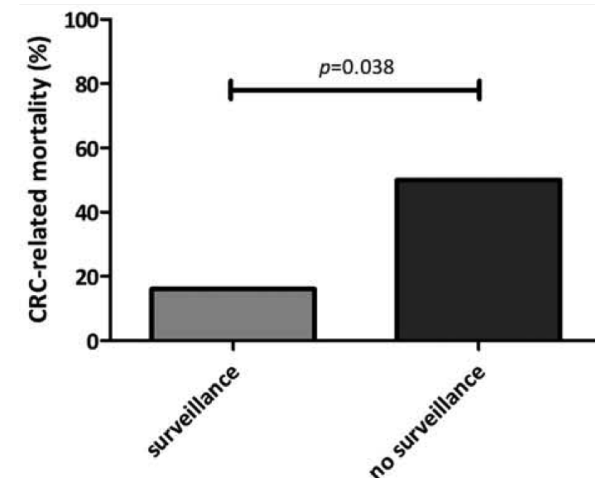
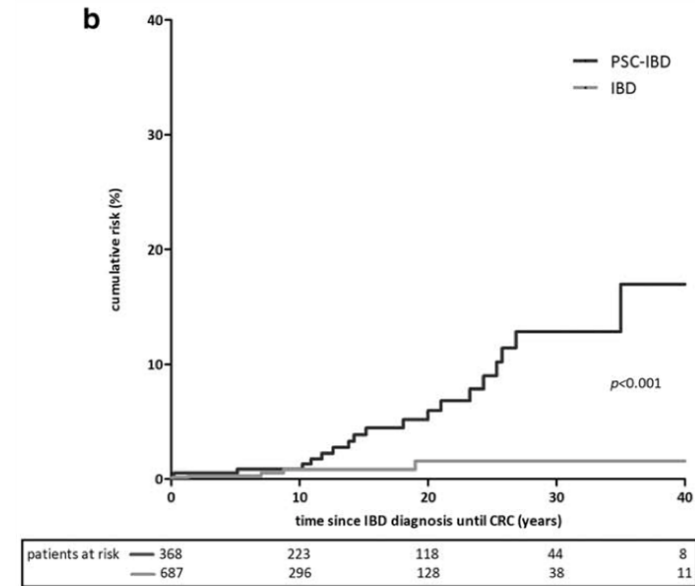
- Prävalenz: 6-20% in 20 Jahren

Populationsbasierte Studie aus den NL mit 590 PSC-Patienten:

- Kumulatives Risiko für CRC und Effekt der Surveillance

Fazit:

- PSC erhöht unabhängig ihrem Schweregrad das Risiko für CRC signifikant bei CU
- V.a. rechtsseitige Neoplasien/Karzinome



Therapie – Medikamentös

Bislang nicht existent

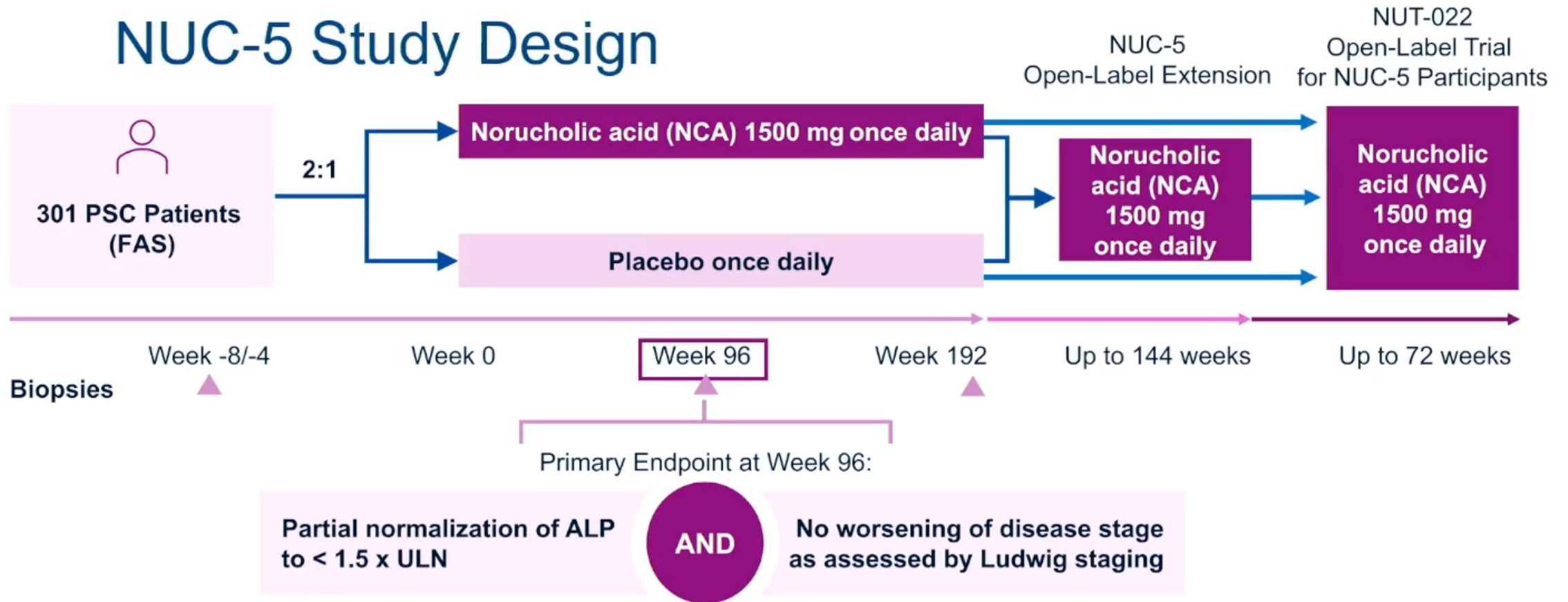
UDCA ?

- **→ FAZIT:**
- **Guidelines sind einverstanden, dass**
- Verlangsamung der Krankheitsprogression nicht bestätigt
- Tiefe Dosierung sicher, aber Wirksamkeit unklar
- Hohe Dosis (28-30mg/kg/d) schädlich
- AASLD: UDCA-Therapie erneut empfohlen
- EASL: UDCA 15-20 mg/kg/d kann gegeben werden

NUC-5: Norucholic acid for PSC

- Phase III Study; N=301; IBD: 64%; UDCA: 78%; 96 week analysis -

NUC-5 Study Design



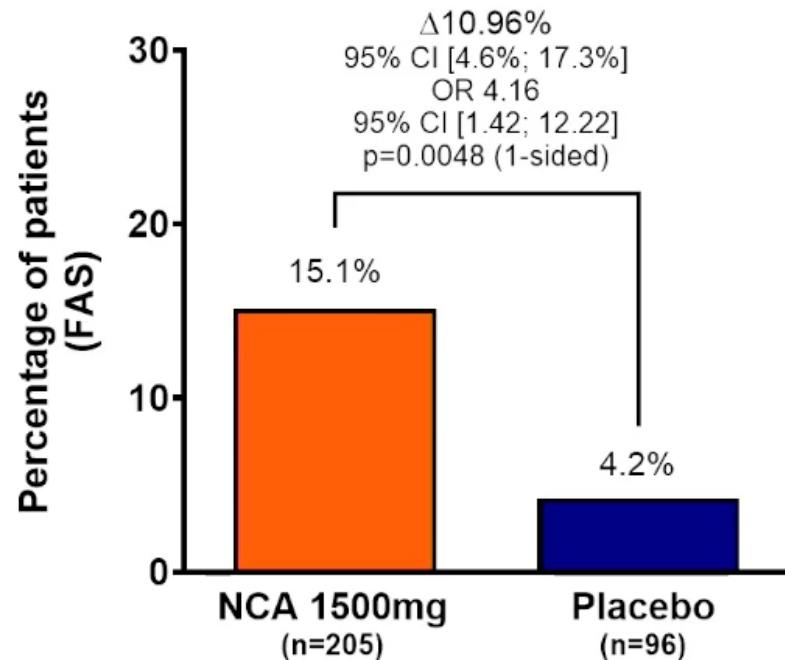
Patients were stratified by concomitant use of ursodeoxycholic acid (UDCA)

NUC-5: Norucholic acid for PSC

- Phase III Study; N=301; IBD: 64%; UDCA: 78%; 96 week analysis -

Results: Combined Primary Endpoint

Partial normalization of ALP to $<1.5 \times \text{ULN}$ and no worsening of Ludwig stage



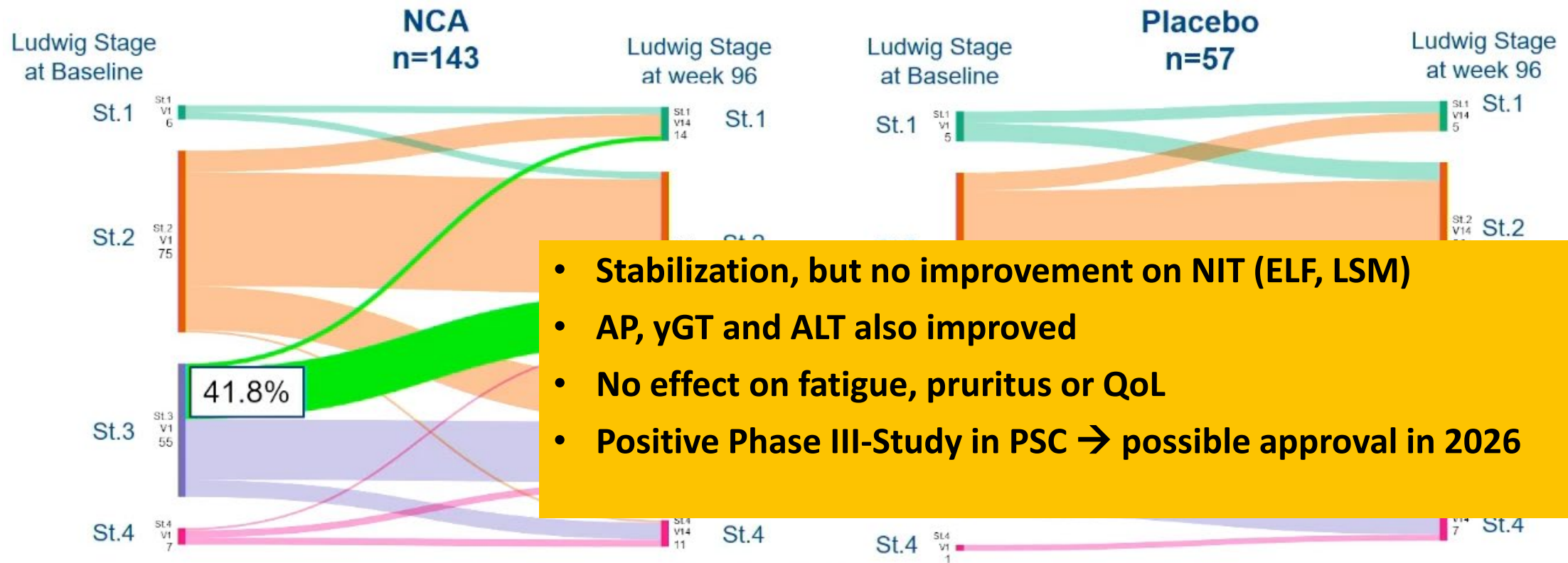
- NCA was significantly superior to placebo in the combined primary endpoint
- Patients without second biopsy were evaluated as non-responders

NUC-5: Norucholic acid for PSC

- Phase III Study; N=301; IBD: 64%; UDCA: 78%; 96 week analysis -

Changes in Histology: Paired Biopsies

Changes in Ludwig stage



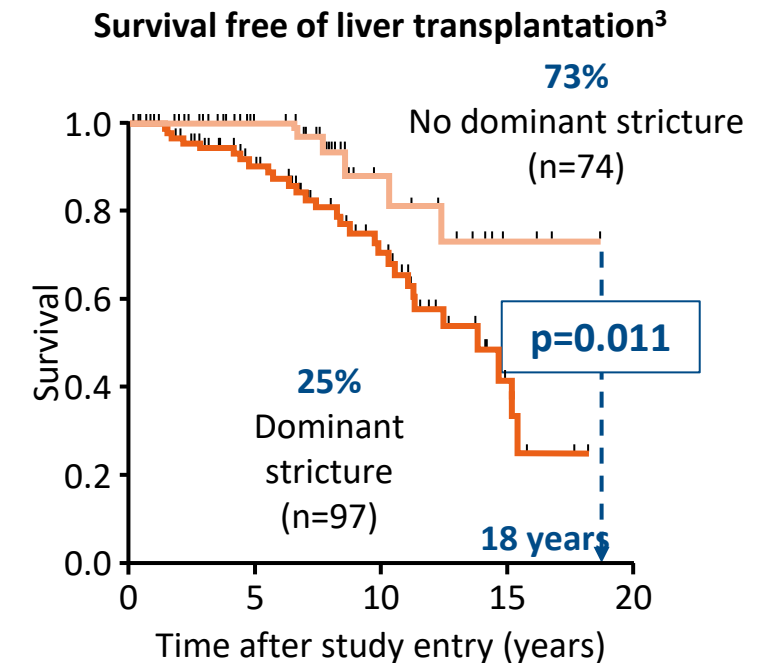
Therapie - ERCP

Komplikationsbehandlung

- Konkremente
- Akute Cholangitis
- Klinische relevante Strikturen

Hochgradige/relevante Strikturen sind assoziiert mit :

- Pruritus, Ikterus, rezidvierende Cholangitis
- Ausgeprägtere Histologie
- Erhöhtes Risiko für CCA
- Erhöhtes Risiko für biliäre, GB und CRC, wenn IBD assoziiert
- Vermindertes TPL freien Überleben



Therapie – ERCP

Ballondilatation vs. Ballondilatation + Stenting

Daten sind grösstenteils limitiert auf retrospective Studien:

- Über eine signifikante Verbesserung des transplantationsfreien Überlebens im Vergleich zum Mayo-Modell wurde nur bei der Ballondilatation berichtet.
 - Die berichtete Perforationsrate ist bei der Stent-Therapie im Allgemeinen höher als bei der Ballondilatation.
 - Die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sind bei der Stent-Therapie höher als bei der Ballondilatation
-
- **Empfehlungen EASL**
 - Dilatationsintervall 1 – 4 Wochen
 - Falls Stent -> Plastikstent und Entfernung nach 1 – 2 Wochen

Therapie – ERCP

Ballondilatation vs. Ballondilatation + Stenting

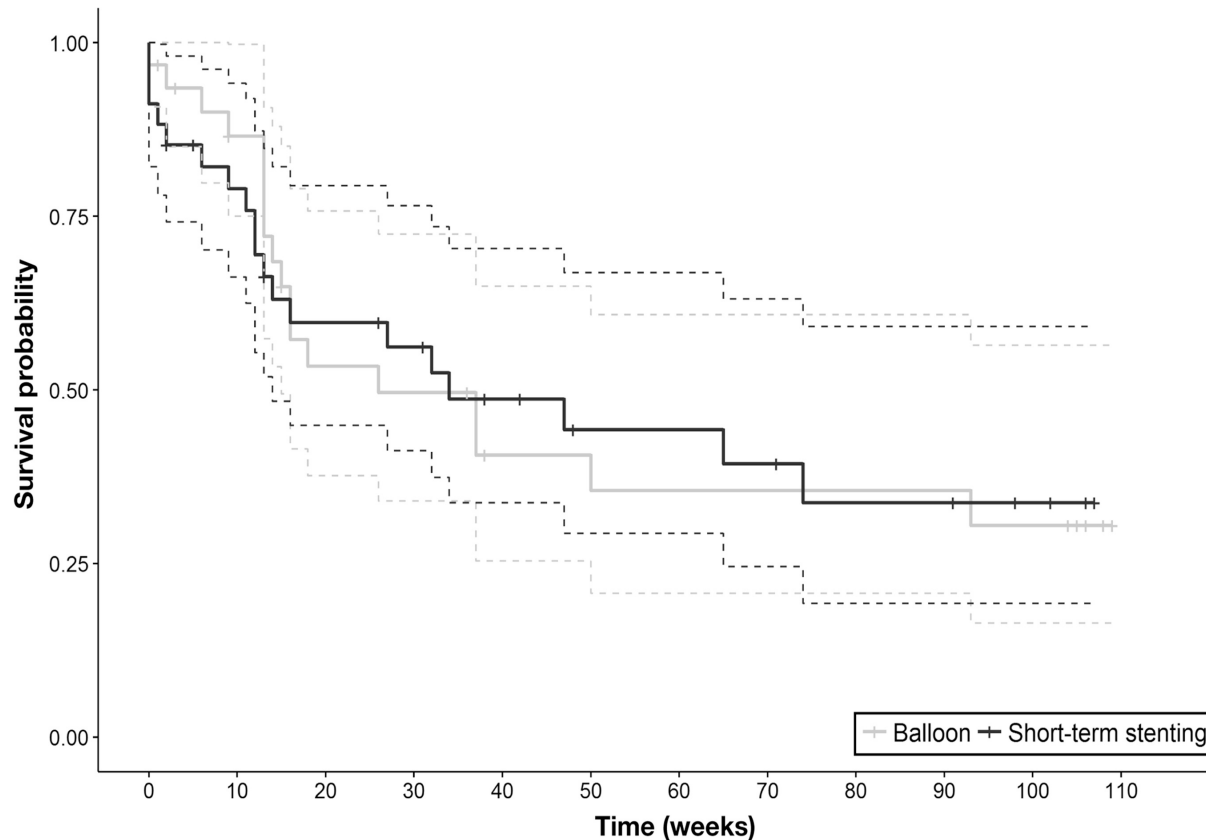


Table 3 Procedure-Related SAEs

Procedure	Ballon dilatation n = 30 ^a	Short-term stenting n = 33 ^a	OR (95% CI)	P value
All cause, n (%)	2 (6.7)	15 (45.4)	11.7 (2.4–57.2)	.001
Cholangitis/cholecystitis, n (%)	1 (3.3)	4 (12)	4.0 (0.42–38.0)	.36
Post-ERCP pancreatitis, n (%)	1 (3.3)	8 (24)	9.3 (1.1–79.4)	.03
Postprocedural pain, n (%)	0	2 (4.5)	n.a.	—
Ascites	0	1 (3)	n.a.	—

Lebertransplantation

Einzig kurative Therapie für PSC

- Ca. 40% der Pat. benötigen im Verlauf LTPL
- 1- und 10-Jahres Überleben: 90% resp. 80%

Indikationen

- Dekompensierte Zirrhose, MELD-Score >14
- Rezidivierende bakterielle Cholangitiden
- Therapierefraktärer Pruritus

Rezidiv nach LTPL

- PSC-Rezidiv in 20-30%, ca. 5-10 Jahre post-TPL
- Risikofaktoren: u.a. Steroidegebrauch, Geschlecht (m), Colitis ulcerosa

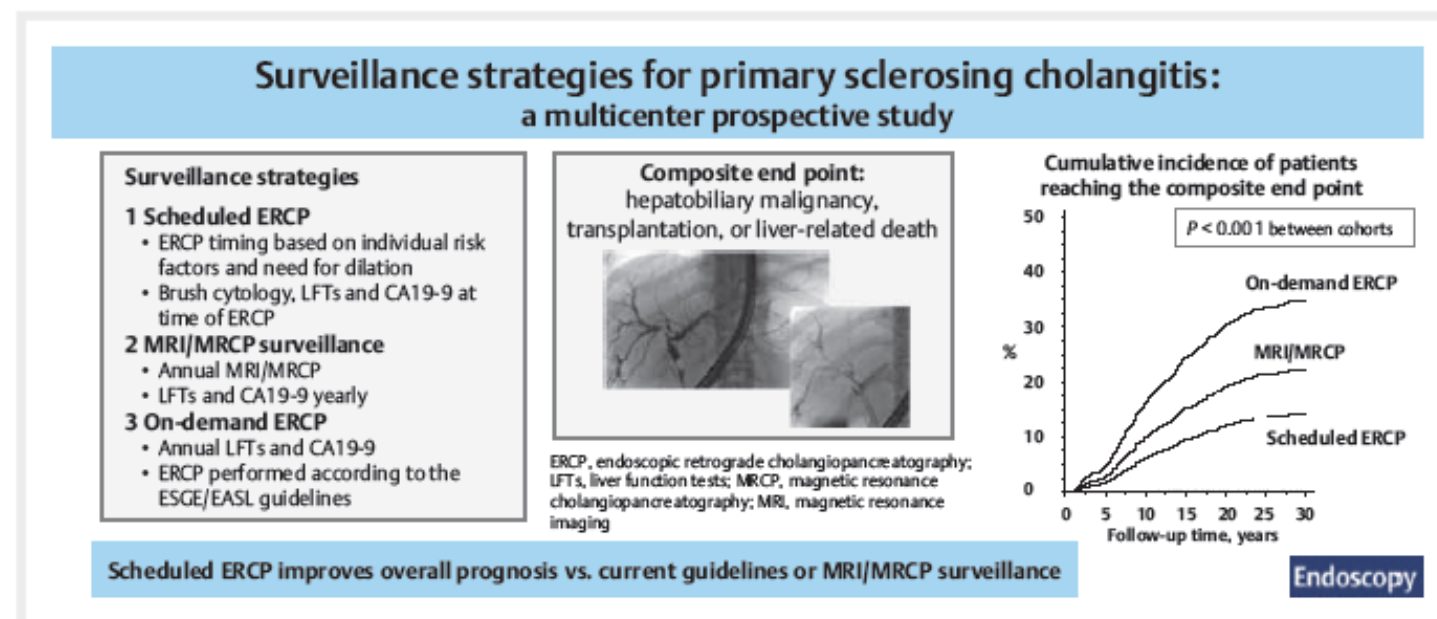
Surveillance

Labor: - AP, Transaminasen, Bilirubin - CA 19-9	2-4x/Jahr 1x/Jahr
Sono Abdomen (Gallenblase)	1x/Jahr
MRCP: klin. rel. Stenosen, CCA	1x/Jahr
bei Nachweis klin. rel. Stenosen	ERCP mit Bürstenzytologie (ggf. Biopsie)
Koloskopie - bei CU - ohne CU	1x/Jahr alle 3 Jahre
Osteodensitometrie	bei Diagnose + abh. Befund alle 2-5 Jahre

Surveillance – Paradigmenwechsel?

Surveillance of primary sclerosing cholangitis – a comparison of scheduled or on-demand ERCP with annual MRI surveillance: a multicenter study

GRAPHICAL ABSTRACT



Danke für die
Aufmerksamkeit

Diagnostik

Labor

- Cholestaseparameter (GGT, AP, Bili)
- Leberfunktionsparameter (Bili, Alb, INR)
- Transaminasen (AST/ALT)
- Erhöhte Immunglobuline (IgM)

Serologie

- Antimitochondriale Antikörper (**AMA > 1:40; M2**)
- Gesamt IgM und IgG
- Antinukleäre-Antikörper (anti-sp100, anti-gp210)

Bildgebung

- Sonographie

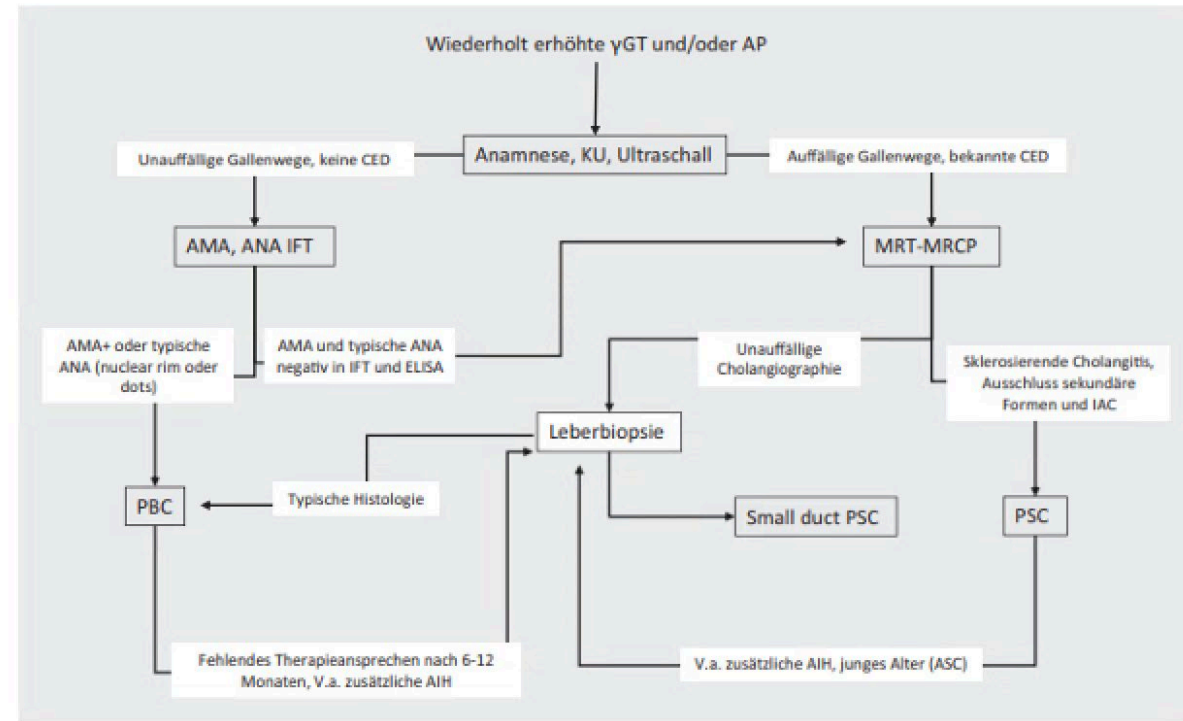


Abbildung 3: Flussdiagramm Diagnostik der cholestatischen autoimmunen Lebererkrankungen PBC und PSC