

herzlich willkommen **im zentrum!**



cholestase im **zentrum**

**erhöhte cholestaseparameter - was tun?
ein leitfaden für die praxis**

- 18:00: Diagnose Cholestase - wie geht es weiter?
- 18:25: Patientenfall PBC
- 18:50: Therapiemöglichkeiten
- 19:15: Ausblick
- 19:40: Buffet

doz. dr. bernhard **angermayr**

prim. assoc. prof. doz. dr. andreas **maieron**

3.7.2017 - 18 Uhr

grenzgasse 11 - 3100 [st. pölten](http://www.zentrum.at) - www.zentrum.at

mit freundlicher unterstützung von

Intercept





Cholestase **im zentrum**

... vom [a]symptomatischen Patienten bis
zur Diagnose

Doz. Dr. Bernhard Angermayr

Facharzt f. Innere Medizin & Gastroenterologie und Hepatologie

Leiter von **ärzte im zentrum**

www.angermayr.com

www.zentrum.at

Begriffsbestimmung **Cholestase**

- **Griechisch von**
 - χολή: Galle
 - στάσις: Stillstand
- **Wann spricht man von Cholestase?**
 - Eingeschränkte Gallebildung und/oder eingeschränkter Galleabfluss auf verschiedenen Ebenen:
 - intrahepatisch: zellulär und kanalikulär
 - extrahepatisch: mechanisch im Bereich der Gallenwege

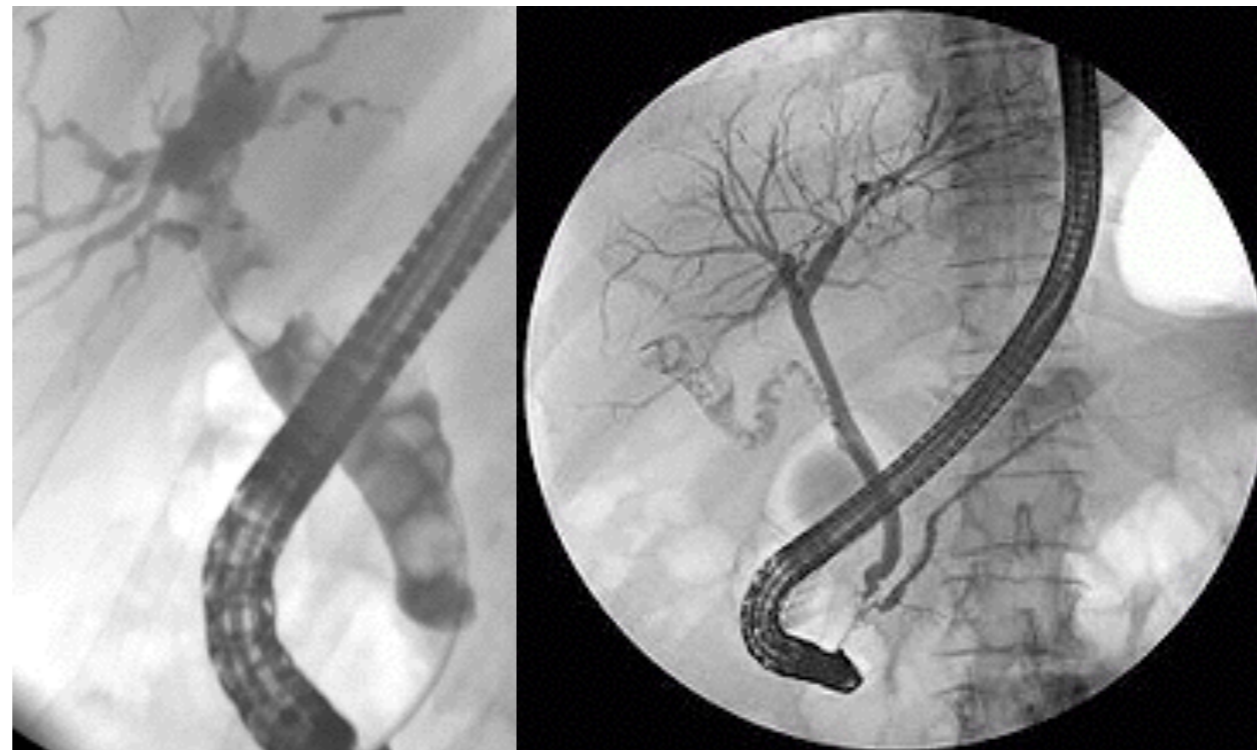
Extrahepatische Cholestase

- **Mechanische Abflussbehinderung**

- Choledocholithiasis
- Tumore
- Entzündungen [Cholangitis]
- Ischämische Cholangitis [vanishing bile duct]
- Papillenveränderungen [Sklerosierung, Adenom, ...]
- Sphinkter Oddi-Dysfunktion
- Duodenaldivertikel
- große Leberzysten oder benigne RF der Leber
- Fremdkörper

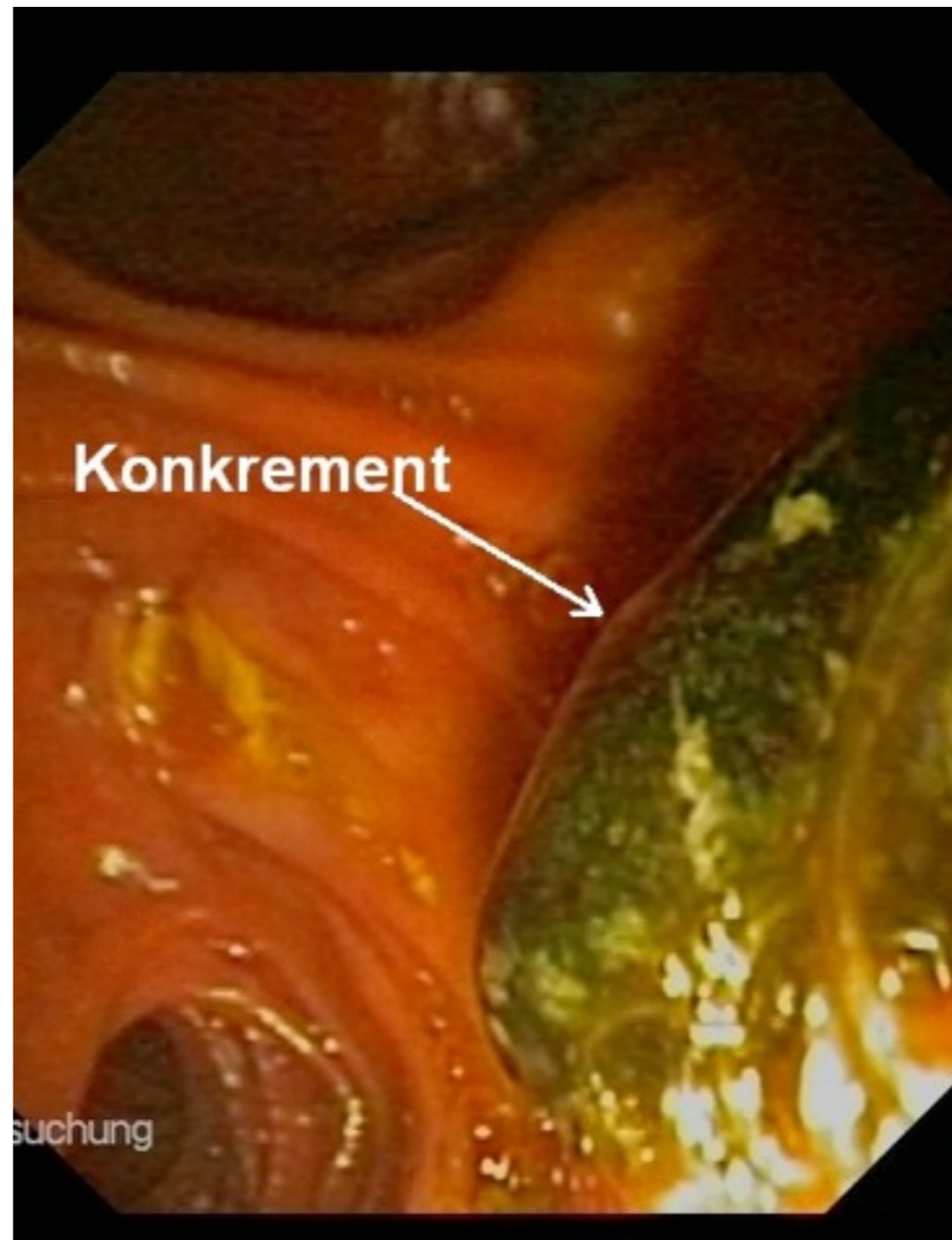
Extrahepatische Cholestase

- **Choledocholithiasis**



Extrahepatische Cholestase

- **Choledocholithiasis**



Intrahepatische Cholestase

- **Galleabfluss auf zellulärer|kanalikulärer Ebene gestört**
 - Medikamentennebenwirkung
 - Reaktion bei Hepatitis [viral, Alkohol, ...]
 - im Rahmen von schweren Infekten oder auf ICU
 - Östrogeninduziert & Schwangerschaftscholestase
 - Zöliakie
 - „klassische“ cholestatische Lebererkrankungen:
 - PBC = primär biliäre Cholangitis
 - PSC = primär sklerosierende Cholangitis

Diagnose Cholestase

- **Diagnose manchmal sehr einfach, oft schwierig!**
 - Anamnese
 - Klinik
 - Labor
 - Bildgebende Verfahren
 - Histologie

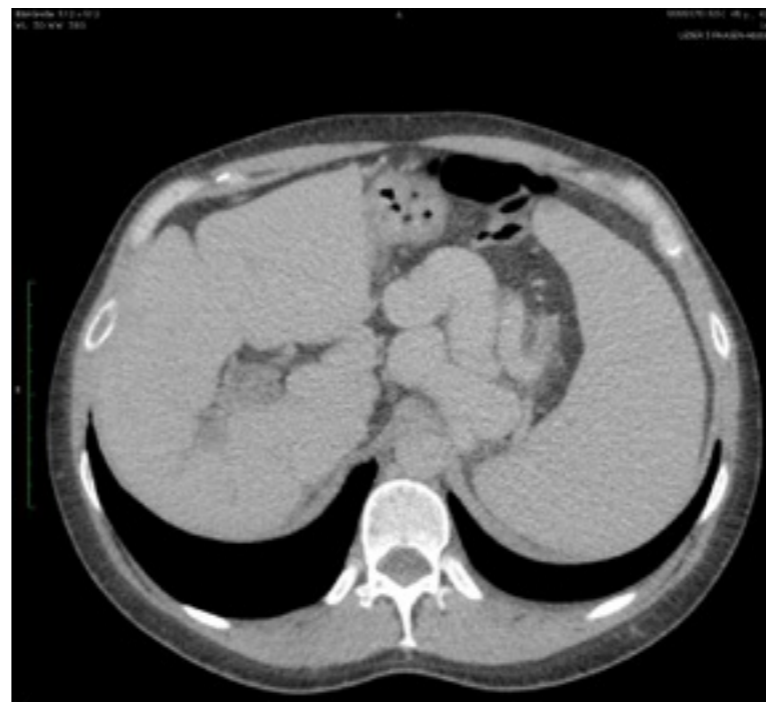
Diagnose Cholestase

- **Beispiele aus der Anamnese**
 - Medikamenteneinnahme
 - Ernährung [Pilzgericht, Alkoholexzess, ...]
 - Juckreiz am Körper
 - heller bis weißer Stuhl
 - kolikartige Schmerzen
 - Ikterus
 - pos. Eigenanamnese [CED] oder Familienanamnese
 - bekannte Cholezystolithiasis
 - St.p. Cholezystektomie

Diagnose Cholestase

- **Beispiele aus dem klinischen Status**

- Druckschmerz rechter Oberbauch
- Ikterus
- Kratzspuren am Körper
- Aszites



Diagnose Cholestase

■ Labor

- sogenannte „Cholestaseparameter“
 - GGT, Bilirubin, alkalische Phosphatase
 - auch Transaminasen können erhöht sein
 - es können auch nur einzelne Werte erhöht sein
 - jede Konstellation von erhöhten Werten kann durch eine Cholestase verursacht sein
 - Normalwerte schließen eine behandlungsbedürftige Erkrankung nicht aus
 - **CAVE:** eine cholestatische Lebererkrankung kann pos. TU-Marker verursachen [generell keine TU-Marker ohne bekannten TU abnehmen!]

Diagnose Cholestase

- **Bildgebung**

- primär Abdomensonographie

- Beurteilung der Leber [Größe, Parenchym, Gefäße inkl. Duplex,...]

- Gallenblase [Größe, Wand, Inhalt,...]

- Gallenwege:

- intrahepatisch i.d.R. nicht sichtbar

- D. choledochus im Hilusbereich max. 6mm DM [nach CHE eventuell etwas mehr bis 8mm]

Quelle: Österr. Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin [ÖGUM]

- Cave: auch im Normbereich kann eine Choledocholithiasis vorliegen!

- Pankreas und restlicher Oberbauch

Diagnose Cholestase

- **Bildgebung**

- CT des Oberbauchs oder der Leber [triphasisch]
- MR der Leber [cave Wahl des Kontrastmittels!]
- MRCP
- Endosonographie

- **Tipp für die Praxis:**

- immer die gemessenen Werte in Zahlen angeben lassen! „....die Gallenwege sind normal weit...“ ist keine brauchbare Befundung: die Klinik zählt & die Vorstellungen der Befunder von „normal“ differieren enorm!



Diagnose Cholestase

- **Histologie | Leberbiopsie**
 - letzte Stufe der Diagnostik
 - zur Diagnose in manchen Fällen nicht nötig
 - zur Diagnose von Tumoren | Metastasen

Ein Patientenfall

- **Fieberschübe nach Tropenaufenthalt**
 - 70a, männlich, war 2 Monate über Weihnachten in Thailand
 - seit Rückkehr [=seit 2 Monaten]: 2-3x/Woche tageweise Fieber und Schüttelfrost
 - keine Beschwerden, seit 1 Monat steigende Leberwerte
 - Umfassende infektiologische & hämatolog. Abklärung unauffällig [bis auf bek. CLL], rezente Abdomensonographie unauffällig [Cholezystolithiasis]
 - Vor 6 Monaten komplette internist. Staging [inkl. CT-Thorax & Abdomen] in Wr. KH bei CLL: unauff.

Ein Patientenfall

Leber- und Pankreasfunktion

<i>Parameter</i>	<i>Wert</i>	<i>Einheit</i>		<i>Normalwert</i>
Bilirubin gesamt	0.7	mg/dl		0.00 - 1.28
• ALP	225	U/l	+	40 - 129
Cholinesterase	8700	U/l		5300 - 13200
GOT (ASAT)	33	U/l		0 - 50
• GPT (ALAT)	53	U/l	+	0 - 50
• GGT	680	U/l	+	12 - 64
Lipase	56	U/l		8 - 78
alpha-Amylase	42	U/l		25 - 125
Pankreas Amylase	18	U/l		8 - 51

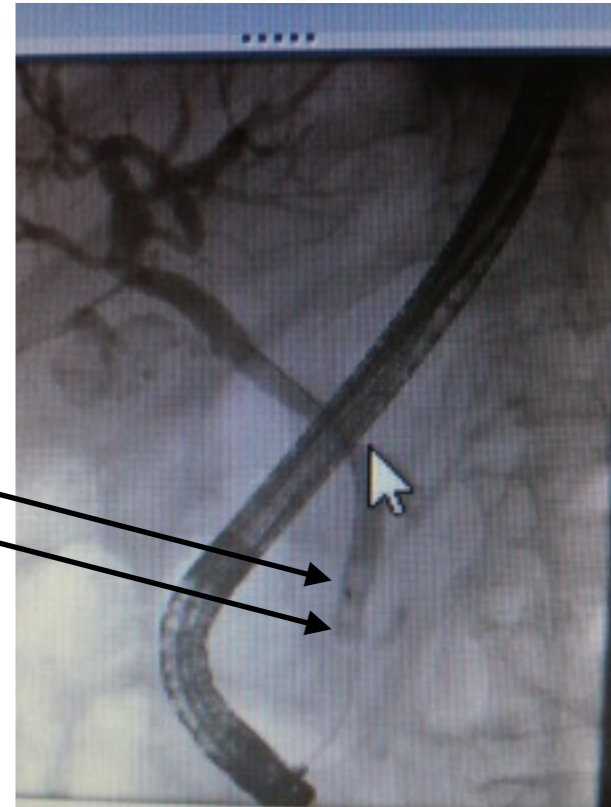
Leukozyten 10,5 G/L
CRP 1,5 mg/dl

Ein Patientenfall

- **Wie geht es weiter?**
 - Trotz auswärtiger unauff. Sonographie: US
 - D. choledochus: 14 mm
- **Diagnose:**
 - Choleocholithiasis mit rezidiv. Cholangitiden
- **Procedere:**
 - Spitalweisung zur ERCP ohne weitere Diagnostik
- **CT vor 6 Monaten nachbefundet:**
 - „akzentuierte Gallenwegen“: CBD damals 12mm

Ein Patientenfall

Gallensteine



nach Steinextraktion:



Diagnose Step 1

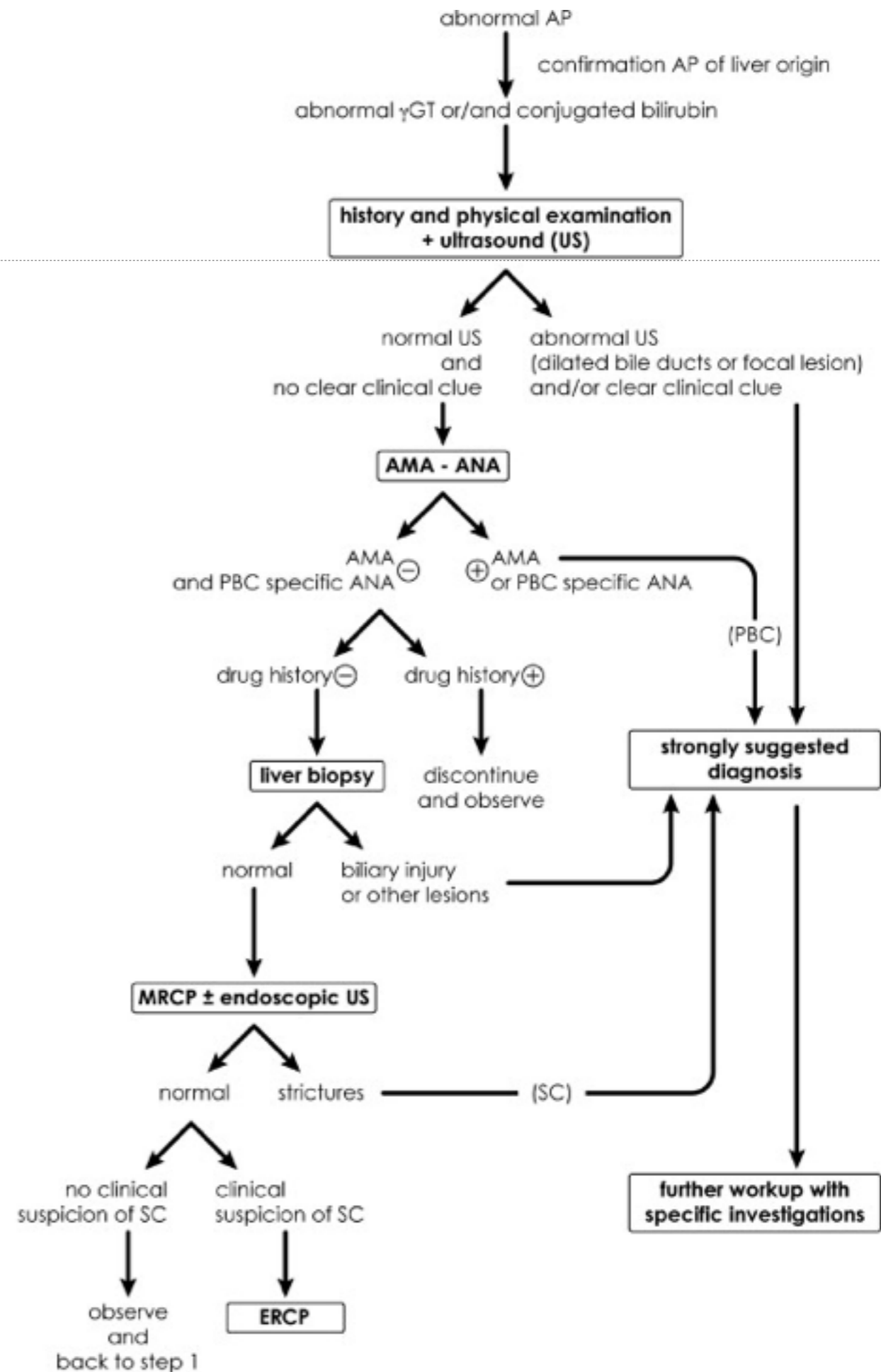
Cholestase

Step 2

Step 3

Step 4

Step 5



Ein weiterer **Patientenfall**

■ **Oberbauchschmerzen nach Gewichtsabnahme**

- 32a, männlich, hat in 6 Monaten bewusst 12 kg Gewicht abgenommen
- Beschwerden: ziehend bis brennend im Epigastrium, besonders nach Nahrungsaufnahme
- PPI half nicht

Ein weiterer Patientenfall

Leber- und Pankreasfunktion			
Parameter	Wert	Einheit	Normalwert
Bilirubin gesamt	0.5	mg/dl	0.00 - 1.28
Alk. Phosphatase	90	U/l	40 - 129
Cholinesterase	9244	U/l	5300 - 13200
GOT (ASAT)	26	U/l	0 - 50
• Vorwerte:			
• 22.06.2017	92	U/l	+ 0 - 50
• GPT (ALAT)	96	U/l	+ 0 - 50
• Vorwerte:			
• 22.06.2017	357	U/l	+ 0 - 50
• GGT	108	U/l	+ 12 - 64
• Vorwerte:			
• 22.06.2017	154	U/l	+ 12 - 64

Restliches Labor: unauffällig

Ein weiterer **Patientenfall**

- **Wie geht es weiter?**
 - Sonographie Abdomen:
 - Cholezystolithiasis, D. choledochus: 7,7 mm
- **Diagnose:**
 - V.a. Choleocholithiasis
- **Procedere:**
 - Spitalseinweisung zur Endosonographie und nachfolgender ERCP [ev. Stein schon abgegangen, Gefahr der post-ERCP Pankreatitis]
 - danach: elektive Cholezystektomie - Zeitpunkt nicht so klar wie bei akuter Cholezystitis [1 Woche]



Die 2 „klassischen“ cholestatischen Lebererkrankungen

- Primär sklerosierende Cholangitis
- Primär biliäre Cholangitis

Primär sklerosierende Cholangitis

■ Wichtigste Fakten

- Entzündung und Fibrosierung der Gallengänge
- Selten (Prävalenz 5-10/100.000 ?), 70% Männer
- Starke Assoziation mit chron. entz. Darmerkrankungen
- Ätiologie: unklar
- Keine Therapie verfügbar
- Erhöhtes Risiko für cholangiozell. Karzinom

Primär sklerosierende Cholangitis

■ mögliche Symptome

- Meistens asymptomatisch bei Diagnose!
- Müdigkeit
- Pruritus
- Ikterus
- Bauchschmerzen
- Durchfall
- intermittierend Fieber
- Zeichen der portalen Hypertension [Aszites, Ösophagusvarizen, ...]

Primär sklerosierende Cholangitis

■ Diagnose

- Labor
 - erhöhte Leberwerte [Cholestaseparameter meist führend]
 - Autoantikörper, z.B. pANCA, ANA, SMA [80% der Pat. pos., weder spezifisch, noch sensitiv]
- high-quality MRCP mit hepatobiliärem spezifischem Kontrastmittel [ERCP ist Goldstandard, zur Diagnosestellung nicht immer nötig]
- Leberbiopsie [nicht immer nötig]

Primär sklerosierende Cholangitis

■ Therapie

- Medikamentös
 - Ursodeoxycholsäure 15-20mg/kg/d
 - Verbesserung der Leberwerte
 - Fragliche Verbesserung der Histologie
 - Keine klaren Hinweise auf Verbesserung des Überlebens
- Endoskopisch
- Chirurgisch
- Lebertransplantation

Primär sklerosierende Cholangitis

■ Klinische Tipps

- An PSC denken bei Männern mittleren und jüngeren Alters, cholestatischem Laborbild und CED
- Bei allen PSC-Pat. CED mittels Ileokoloskopie ausschließen
- PSC-Patienten haben auch erhöhtes Risiko für Kolorektales Ca, daher engmaschigere Kontrolle [VU-Koloskopie alle 1-2 Jahre]
- Lebertransplantation rechtzeitig erwägen
- Auf cholangiozell. Karzinom screenen [jährliche Sonographie]

Primär biliäre Cholangitis

■ Wichtigste Fakten

- Progressive immunmedierte Zerstörung der intrahepatischen Gallengänge
- Selten (Prävalenz 2-40/100.000 ?), 90% Frauen
- Starke Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen
- Leitsymptome sind Juckreiz und Müdigkeit
- AMA-Titer sind diagnostisch
- Ursodeoxycholsäure und Obeticholsäure sind wirksame Therapien

Primär biliäre Cholangitis

- **mögliche Symptome**

- Meistens asymptomatisch bei Diagnose!
- Müdigkeit
- Pruritus
- Ikterus
- Bauchschmerzen
- Zeichen der portalen Hypertension [Aszites, Ösophagusvarizen, ...]

Primär biliäre Cholangitis

- **Diagnose**

- Labor

- erhöhte Leberwerte [Cholestaseparameter meist führend]

- AMA

- Bildgebung: wenig hilfreich

- Leberbiopsie: nicht nötig bei „klassischen“ Fällen [weiblich, Pruritus, hohe AMA, erhöhtes IgM]

Primär biliäre Cholangitis

■ Therapie

- Medikamentös
 - Ursodeoxycholsäure 13-15mg/kg/d
 - Obeticholsäure
- Symptomatisch [Pruritus]
 - Cholestyramin [initial vor und nach Frühstück und zu den Mahlzeiten; langfristig 4g/Tag 1 oder 2x]
 - Rifampicin 300mg/d
 - Naltrexon [25mg bis 250mg/d]
- Statine bei Hyperlipidämie
- Osteoporoseprophylaxe
- Lebertransplantation

Primär biliäre Cholangitis

Table 4. Overview of utility of investigations in PBC.

Test	Finding	Suspicion	Diagnosis	Prognosis	Notes
ALP	↑	✓	✓	✓	Values associated with disease progression
AST/ALT	↑	✓		✓	Prominent elevation may be suggestive of PBC with features of AIH
GGT	↑	✓			Reflects cholestatic liver injury
IgM	↑	✓			Elevated values associated with disease
AMA (>1/40)	+		✓		Diagnostic hallmark in over the 90% of patients in correct clinical context
Specific ANA	+		✓		Specific immunofluorescence patterns: Perinuclear rims, nuclear dot, centromere; present in 30%
anti-gp210	+		✓	✓	Specific immunoassays available
anti-sp100	+		✓		Specific immunoassays available
anti-centromere	+			✓	Associated with portal hypertensive phenotype
Bilirubin	↑			✓	Elevation at late stages; frequently indicative of cirrhosis except in patients with ductopenic non-cirrhotic variant
Platelets	↓			✓	Indicative of cirrhosis
INR	↑			✓	Indicative of cirrhosis
Albumin	↓			✓	Indicative of cirrhosis

ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase; IgM, immunoglobulin M; AMA, antimitochondrial antibodies; ANA, antinuclear antibodies; INR, international normalised ratio.

Primär biliäre Cholangitis

Recommendations

1. EASL recommends taking a detailed history and physical examination when evaluating patients with biochemical tests that suggest cholestatic liver disease (**III, 1**).
2. EASL recommends ultrasound as the first-line non-invasive imaging procedure, in order to differentiate intra- from extrahepatic cholestasis (**III, 1**).
3. EASL recommends performing serologic screening for AMA and PBC-specific-ANA by immunofluorescence in all patients with unexplained cholestasis (**III, 1**).
4. EASL recommends imaging by MRCP in patients with unexplained cholestasis. EUS can be an alternative to MRCP for evaluation of distal biliary disease (**III, 1**).
5. EASL recommends considering liver biopsy after serologic screening and extended imaging, in patients with ongoing unexplained intrahepatic cholestasis (**III, 1**).
6. EASL recommends considering genetic tests for inherited cholestatic syndromes in patients where clinically appropriate (**III, 1**).

Primär biliäre Cholangitis

■ Klinische Tipps

- An PBC denken bei Frauen mittleren Alters, cholestatischem Laborbild, Müdigkeit und Pruritus
- Bei allen PBC-Pat. nach anderen Autoimmunerkrankungen fahnden
- Patienten zur kontinuierlichen Therapie motivieren
- Lebertransplantation rechtzeitig erwägen

Patientenfall PBC

St. Pölten, am 10.11.2016

Befundbericht

Patient: [REDACTED] weiblich, geb. 1973

Zuweisungsgrund: Hepatopathie

Anamnese:

Dezember 2015 Juckreiz, im Rahmen der Abklärung erhöhte Leberwerte. 2 Gallensteine, CHE April 16; ERCP 07/16; Leberbiopsie 09/16: PBC III, portoportale Fibrose (Grad nicht beschrieben). Labor: AMA > 1:1280, Mⁿ >200, ASMA neg, LKM pos, Hepatitis negativ, Hb 8,3g/dl (mikrozytär), Bili 1,3, GOT 70, GPT 94, GGT 431, AP 738. Klagt über Juckreiz. Autoimmunthyreoiditis. Anämie seit 1 Monat oral behandelt.

■ Labor:

- von Anfang an Cholestaseparameter & Transaminasen erhöht, Leberimmunologie erst nach 10 Monaten nach der Biopsie durchgeführt

Patientenfall PBC

■ Labor bei Erstvorstellung 10.11.16

Leber- und Pankreasfunktion			
<i>Parameter</i>	<i>Wert</i>	<i>Einheit</i>	<i>Normalwert</i>
• Bilirubin gesamt	1.6	mg/dl	+ 0.00 - 1.28
• ALP	693	U/l	+ 40 - 129
Cholinesterase	8329	U/l	4300 - 13200
• GOT (ASAT)	129	U/l	+ 0 - 35
<i>Vorwerte:</i>			
• 21.01.2016	126	U/l	+ 0 - 35
• GPT (ALAT)	136	U/l	+ 0 - 35
<i>Vorwerte:</i>			
• 21.01.2016	203	U/l	+ 0 - 35
• GGT	569	U/l	+ 9 - 36
<i>Vorwerte:</i>			
• 21.01.2016	808	U/l	+ 9 - 36

Patientenfall PBC

Beurteilung:

Es liegt eine histologisch gesicherte PBC vor, welche ab sofort behandelt werden sollte. Ob ein Overlap-Syndrom vorliegt, wird der Verlauf bzw. wird die heutige Blutabnahme zeigen. Die Leberbiopsie sollte in Hinblick auf Fibrosegrad nachbefundet werden. Ebenso sollte ein Fibroscan erfolgen. Eine Überweisung zu einer Knochendichtemessung wird heute ausgestellt. Es besteht eine ausgeprägte Eisenmangelanämie, welche parenteral behandelt werden sollte.

Diagnose(n):

Primär biliäre Cholangitis
Eisenmangelanämie

Therapieempfehlung:

URSOFALK KPS	50 ST OP 1 3-0-2
THYREX TBL 100MCG	100 ST OP 1 1/2-0-0

Weiteres Procedere:

Fibroscan, Kontrolle in 2 Monaten

Patientenfall PBC

- **03/17 nach 4 Monaten Ursodeoxycholsäure**

Bilirubin gesamt	1.1 mg/dl
• ALP	474 U/l
Cholinesterase	9526 U/l
• GOT ASAT)	69 U/l
• GPT (ALAT)	111 U/l
<i>Vorwerte:</i>	
• 30.11.2016	133 U/l
• 10.11.2016	136 U/l
• 21.01.2016	203 U/l
• GGT	412 U/l
<i>Vorwerte:</i>	
• 30.11.2016	467 U/l
• 10.11.2016	569 U/l
• 21.01.2016	808 U/l

- **Spricht die Pat. auf Therapie an?**

- Bilirubin: ja, ALP: nein, Einschränkung: Therapie erst seit 4 Monaten
- Zusätzliche Gabe von Obeticholsäure

Patientenfall PBC

■ 04/17 nach 6 Wochen Obeticholsäure

Leber- und Pankreasfunktion			
Parameter	Wert	Einheit	Normalwert
Bilirubin gesamt	1.0	mg/dl	0.00 - 1.28
• ALP	277	U/l	40 - 129
• GOT (ASAT)	44	U/l	0 - 35
• GPT (ALAT)	59	U/l	0 - 35
• GGT	148	U/l	9 - 36
LDH	171	U/l	125 - 220

■ 06/17: GGT 61, sonst normal

Patientenfall PBC

- **Nachbetrachtung:**

- von Anfang an klare Symptomatik mit hochgradigem V.a. PBC, keine AMA abgenommen
- 11 Monate [mit massiven Juckreiz] bis zur Therapie
- Biopsie war nicht nötig und nicht indiziert und vor AMA-Bestimmung
- Ursodeoxycholsäure brachte deutliche Besserung des Pruritus innerhalb von 6 Wochen
- Allgemeinsymptome [Müdigkeit, ...] besserten sich rasch [u.a. auch Effekt der parenteralen Therapie mit 1000mg Eisencarboxymaltose]
- Obeticholsäure: nach 12 Wochen Therapieziel erreicht



Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

- Sie finden diesen Vortrag auch online unter: www.zentrum.at unter „DOWNLOADS“