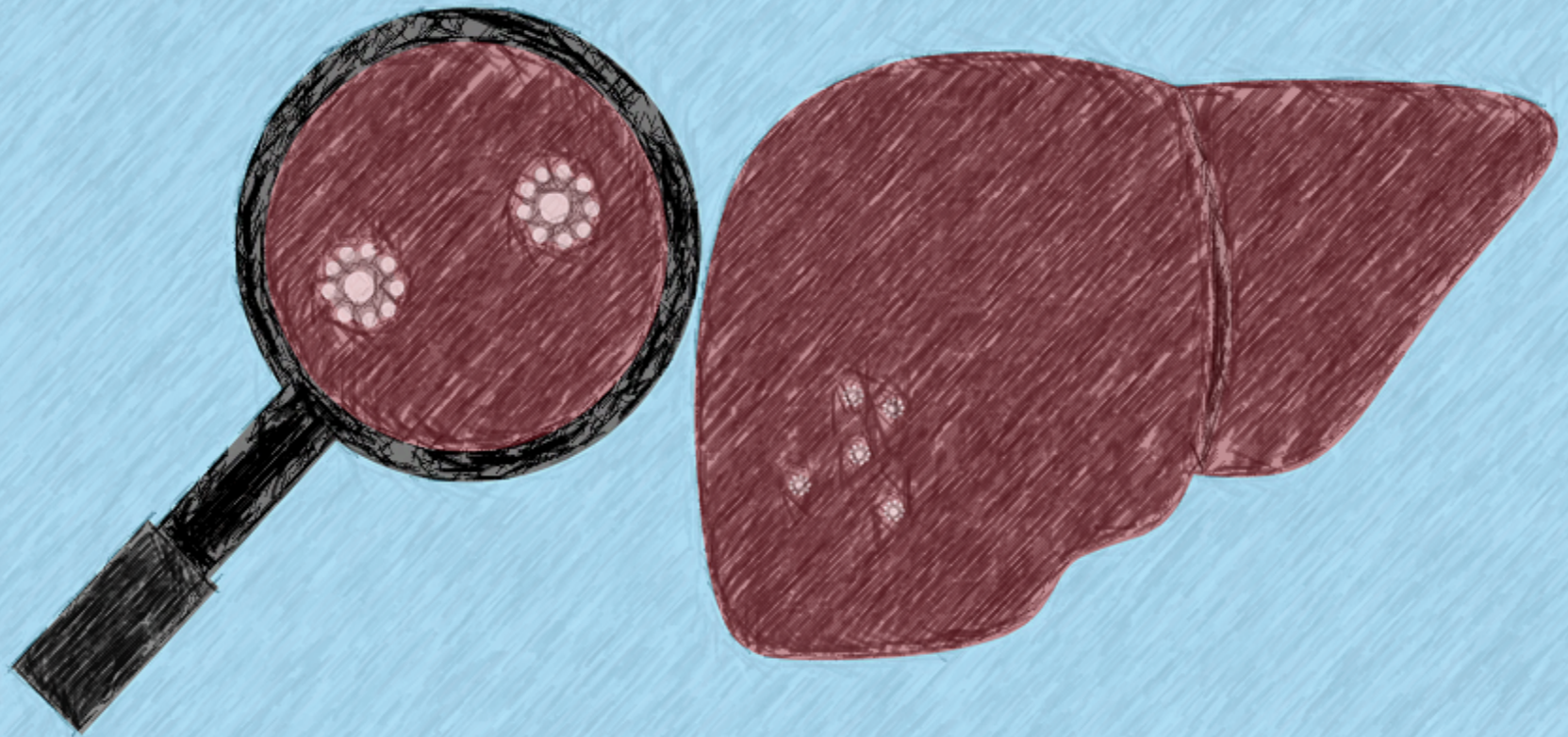


Entzündliche und neoplastische Lebererkrankungen

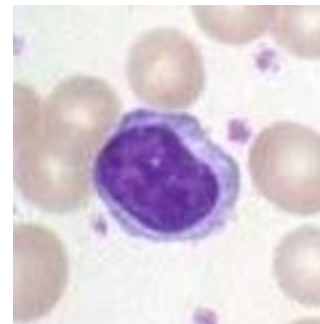


Entzündung

- Reaktion des Abwehrsystems und des Gefäß-Bindegewebes auf innere oder äußere Schädigungen
- in der Leber meist Viren (Hepatitis A-E, CMV, EBV, Adeno), Bakterien, autoimmune Vorgänge, medikamentös-toxisch

gekennzeichnet durch

- Gewebemehrdurchblutung
- Entzündungsexsudat
- Entzündungszellen



Lymphozyt



Granulozyt

Hepatitis

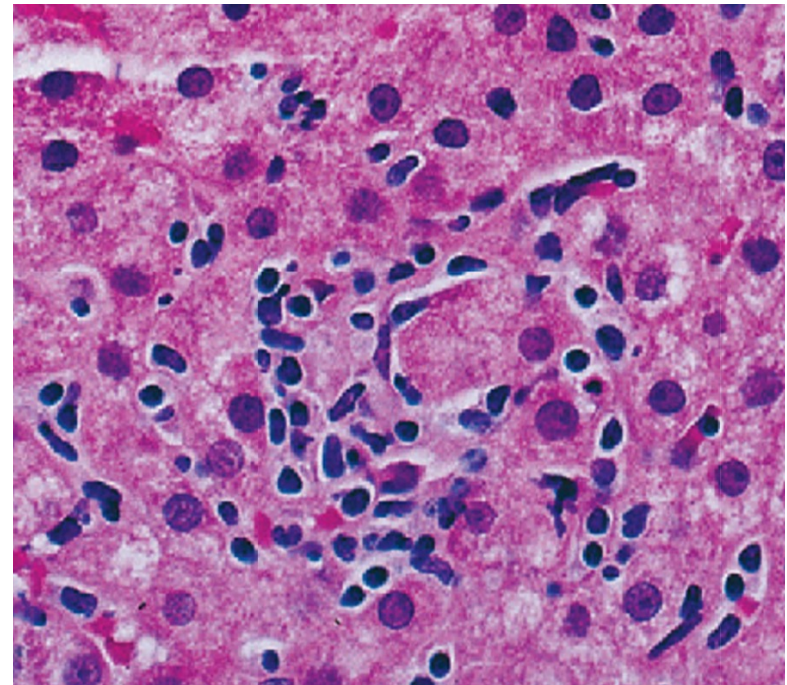
Entzündliche Erkrankung des Leberparenchyms

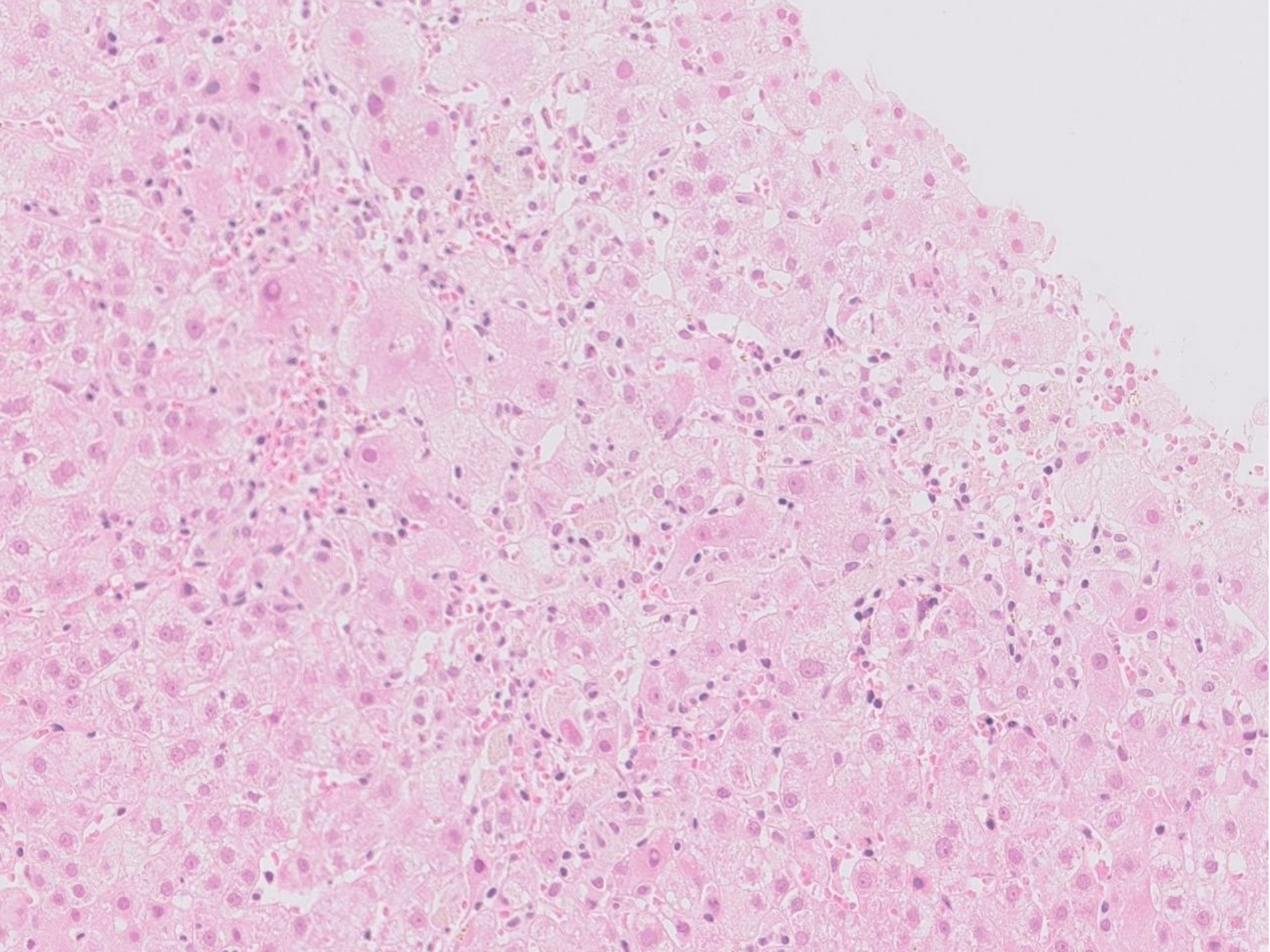
Zielrichtung Hepatozyt

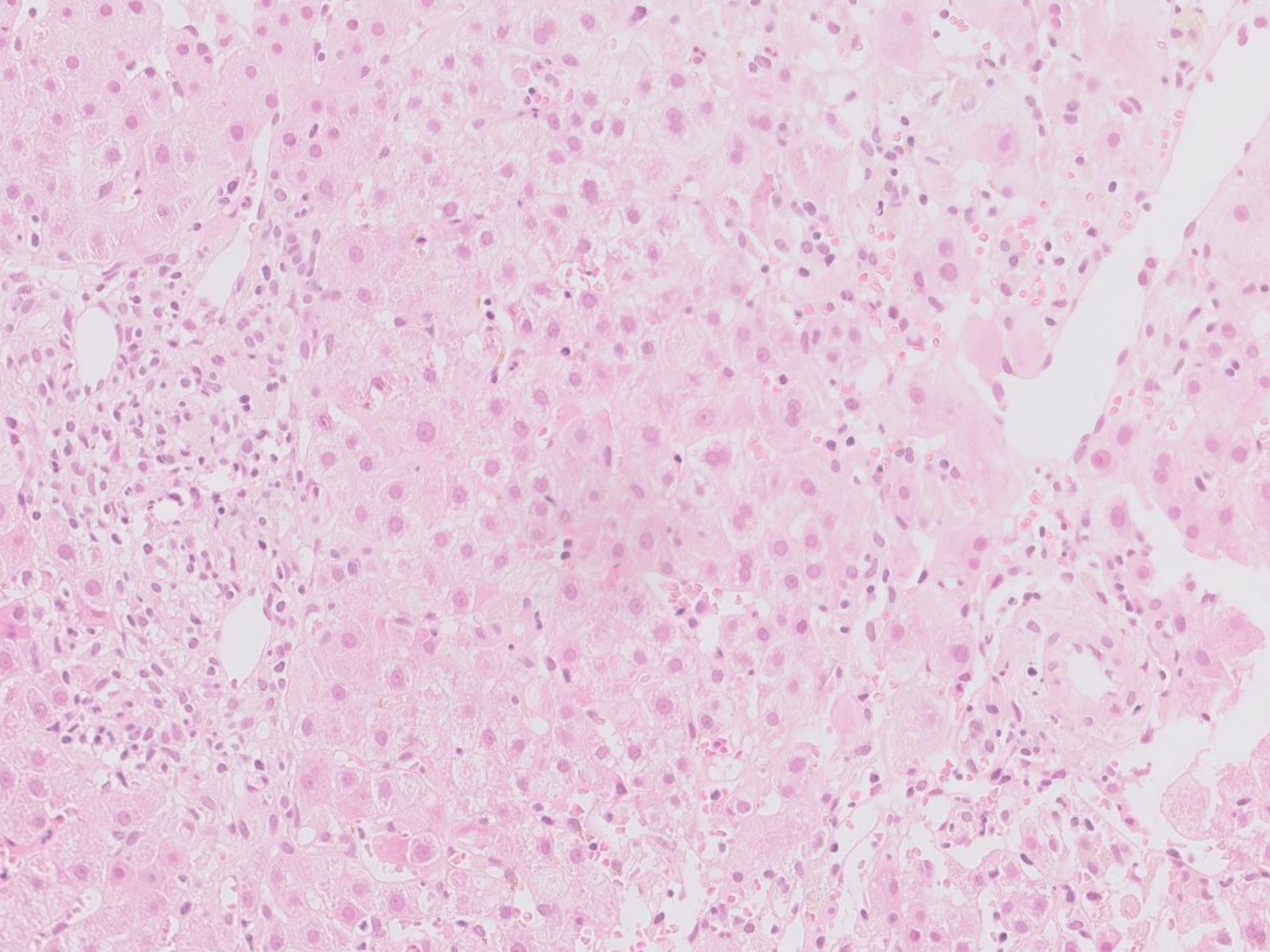
- akut
- chronisch
- Leitenzyme: Transaminasen (ALAT, ASAT)

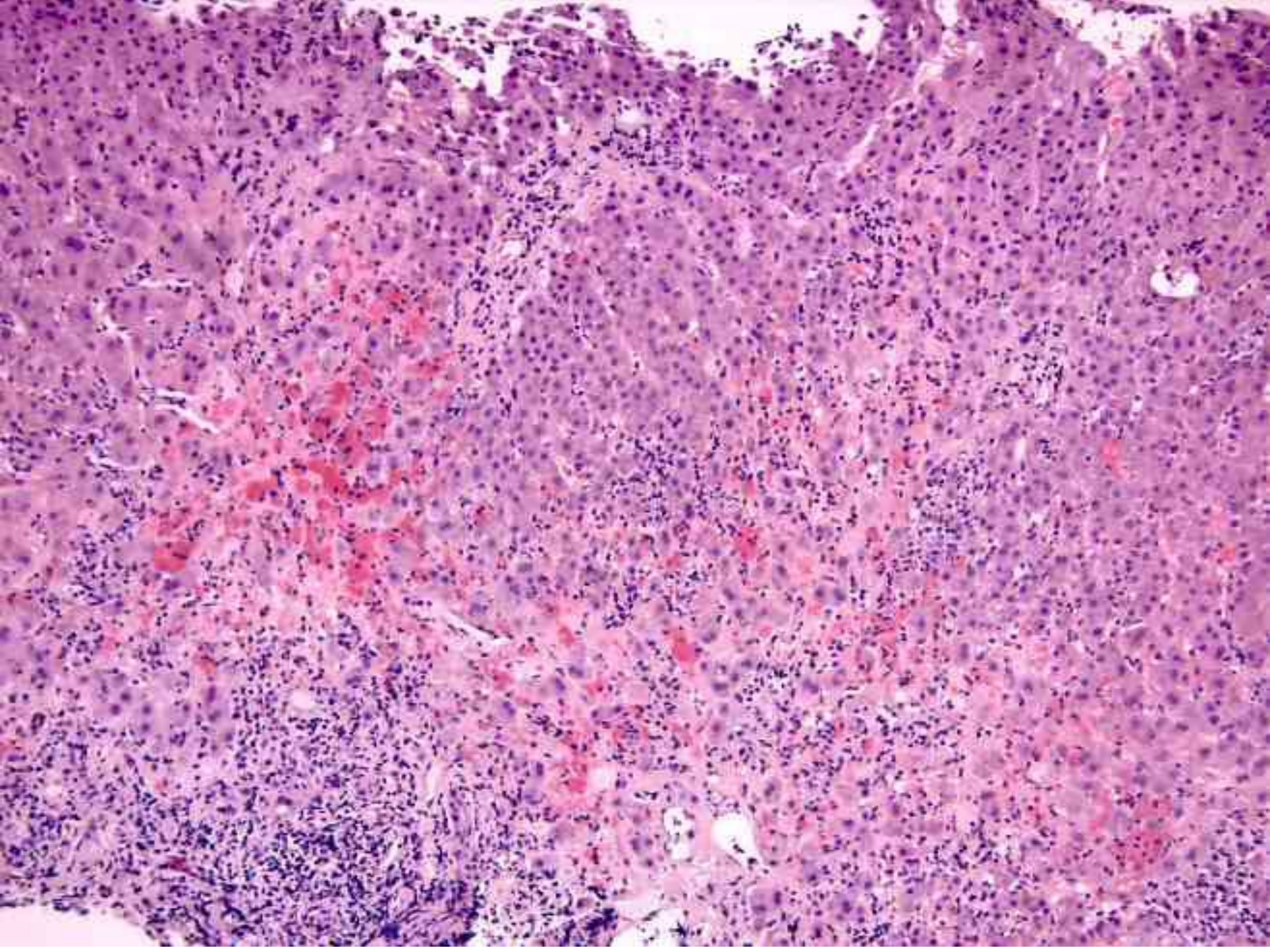
akute Hepatitis

- ❖ kürzer als 6 Monate
- ❖ betont lobuläres Entzündungszellinfiltrat
- ❖ eventuell Nekrosen
- ❖ keine Fibrose



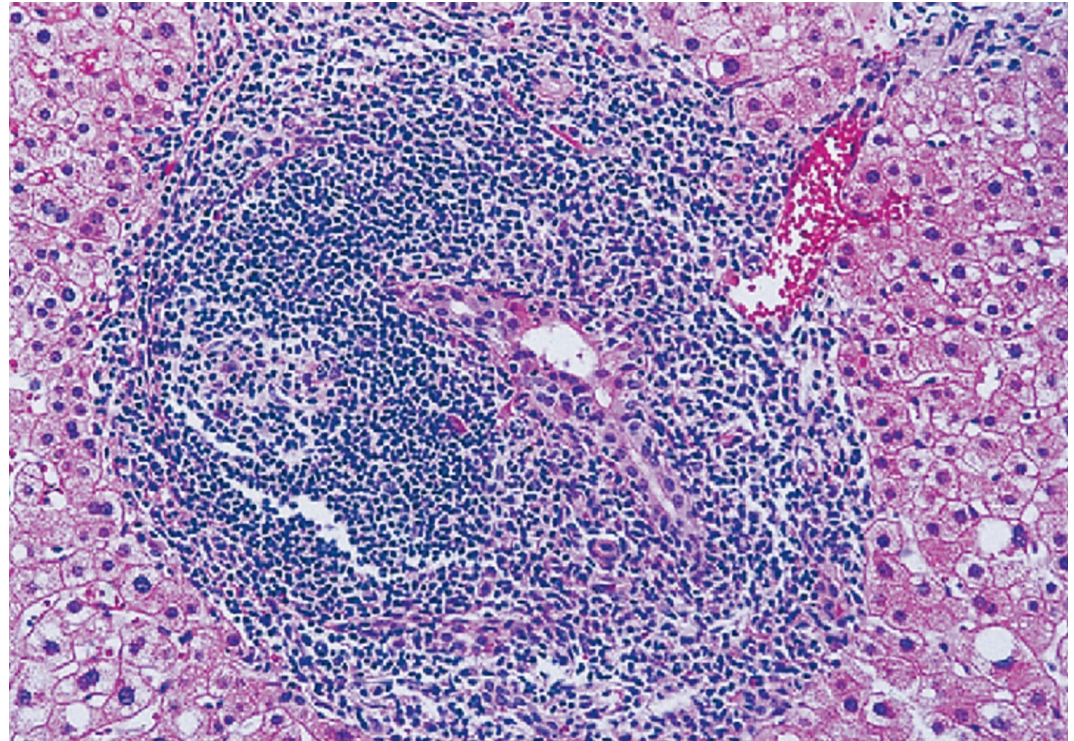


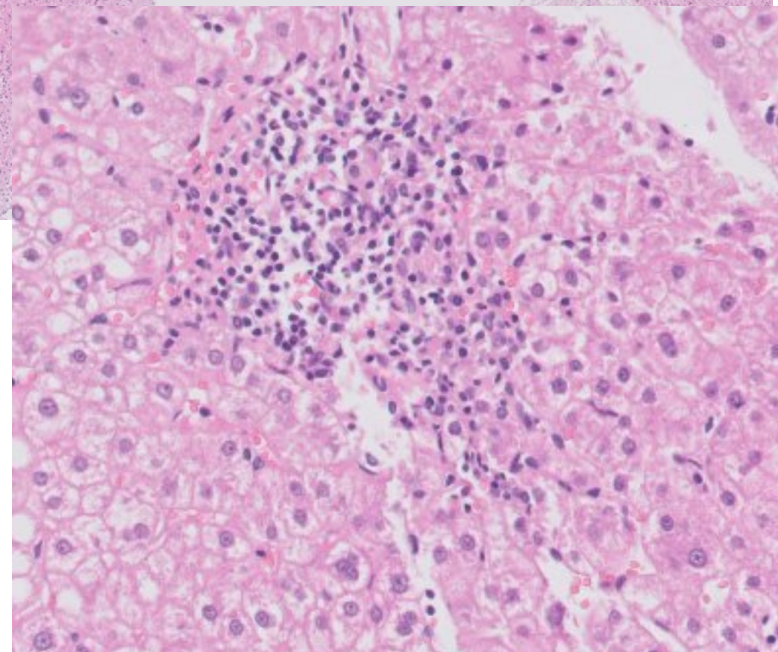
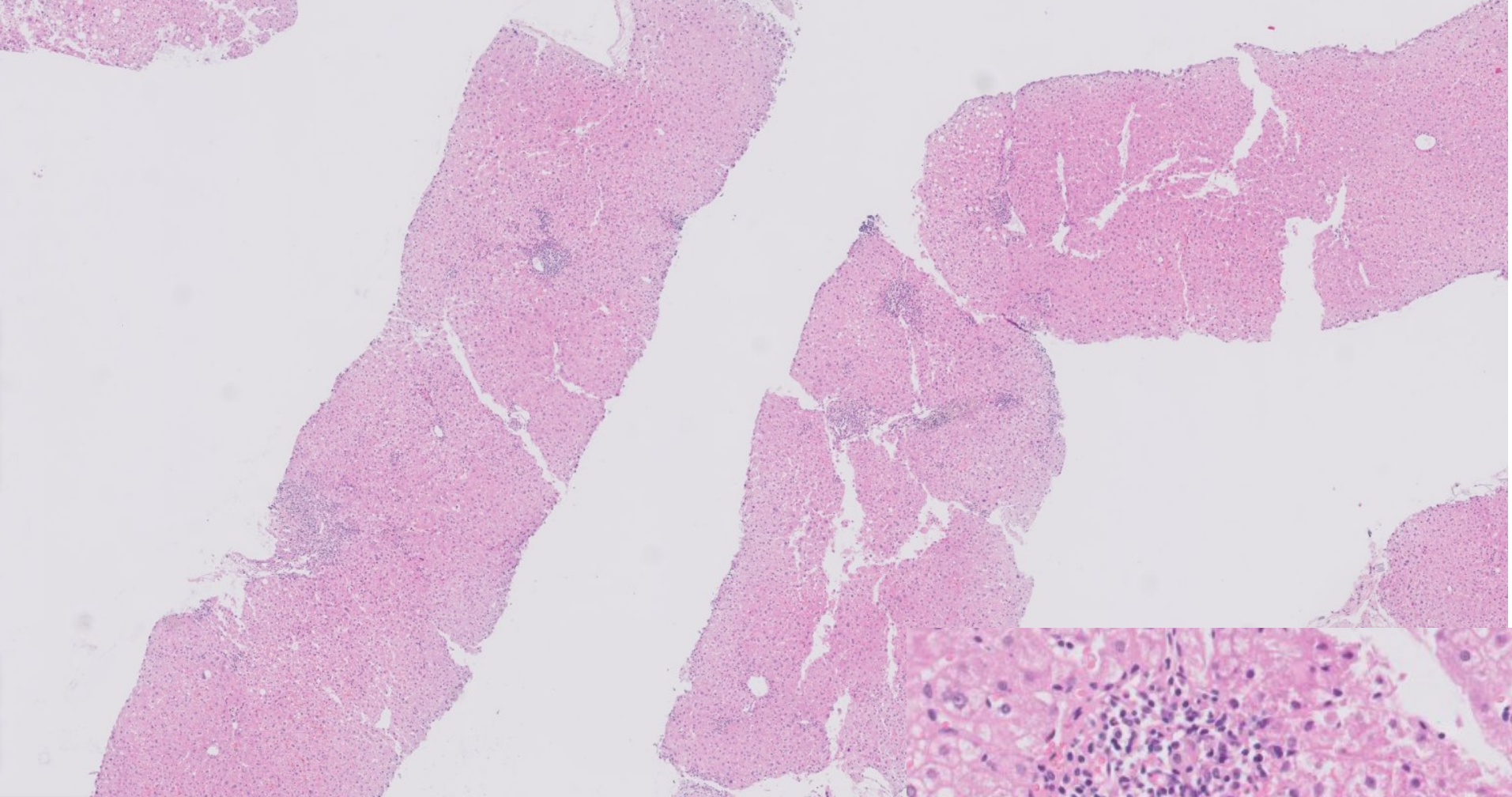


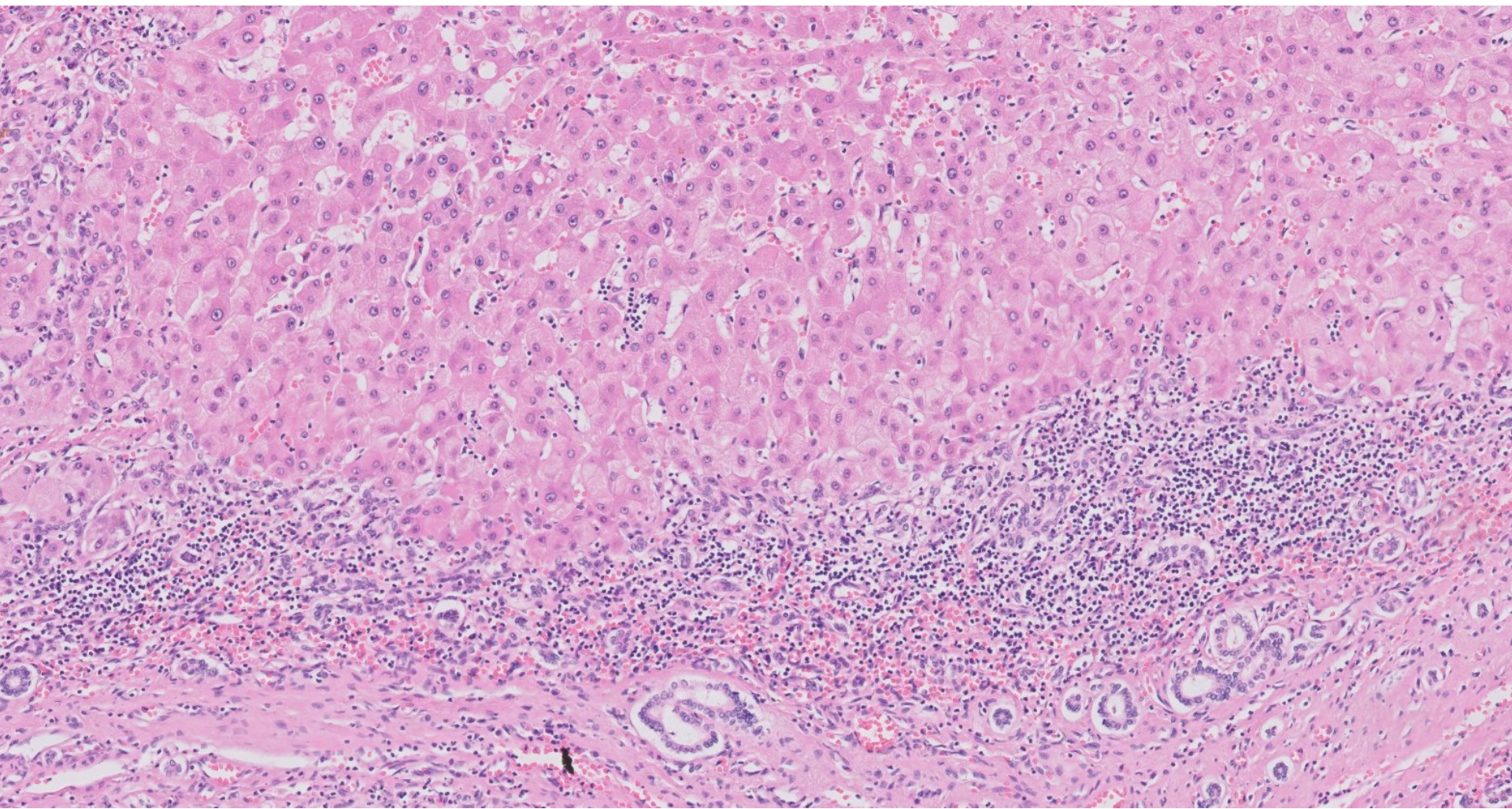


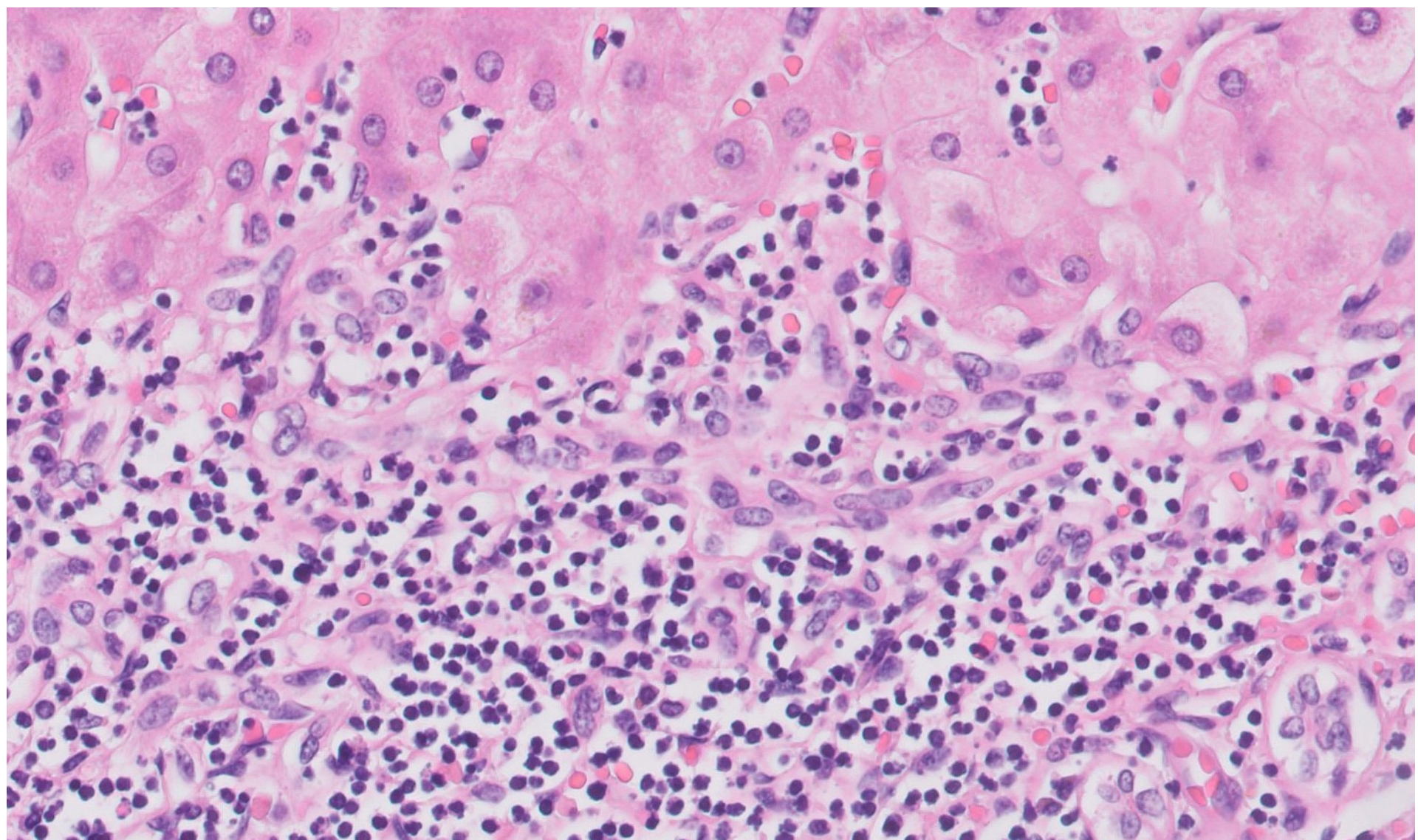
chronische Hepatitis

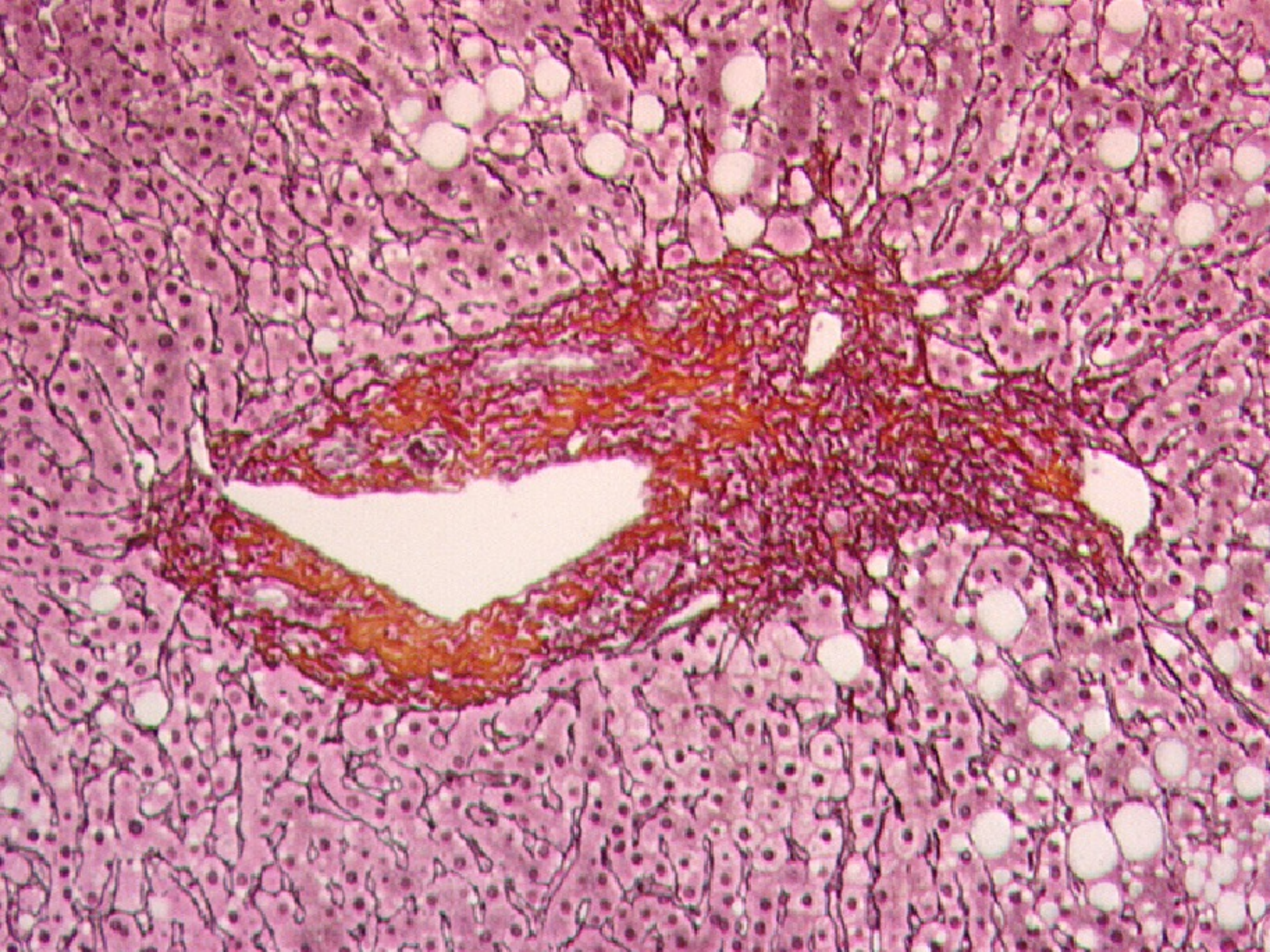
- ❖ länger als 6 Monate
- ❖ betont portale Entzündung, Interfacehepatitis
- ❖ portale Fibrose

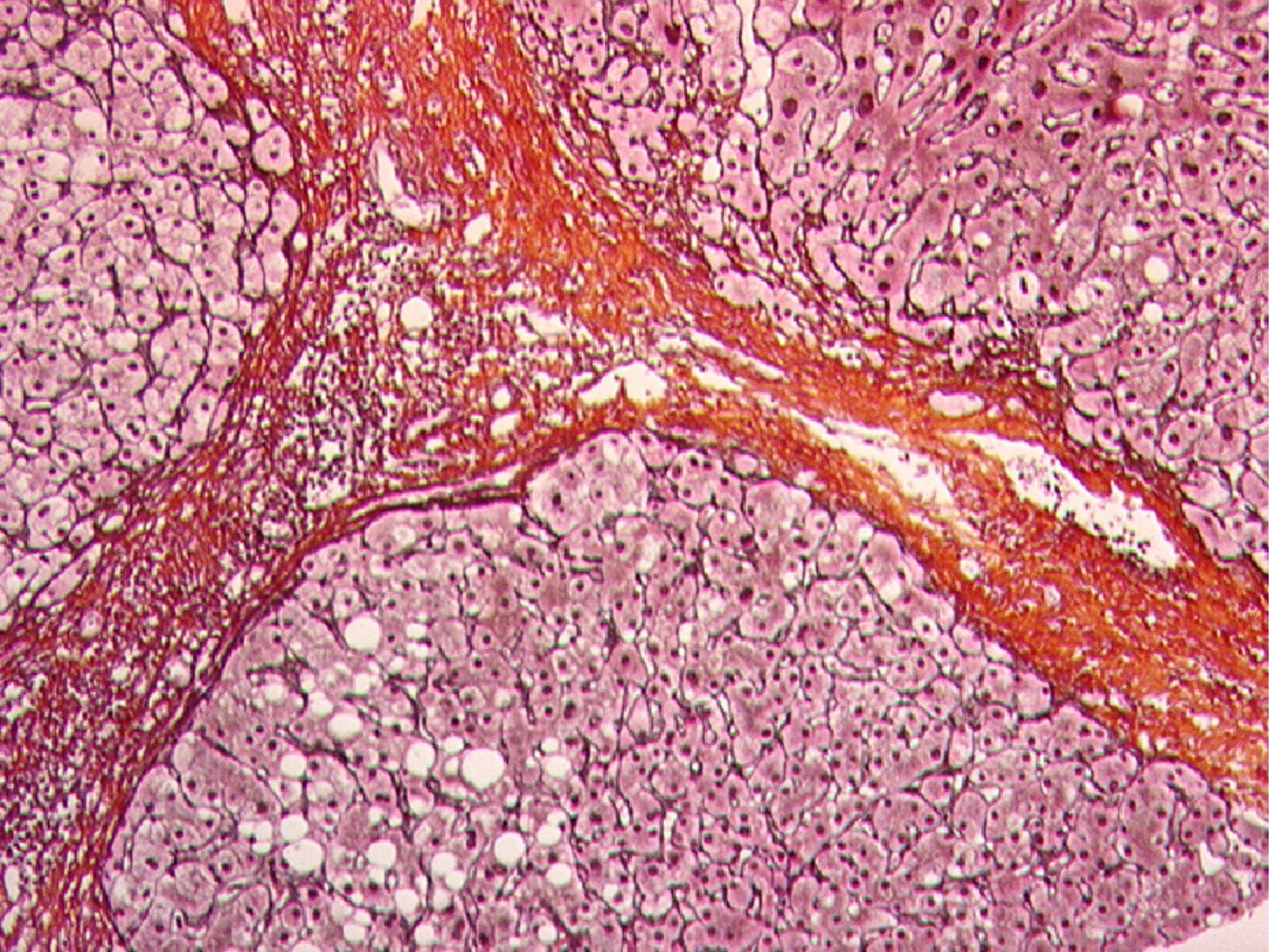












Grading der chronischen Hepatitis

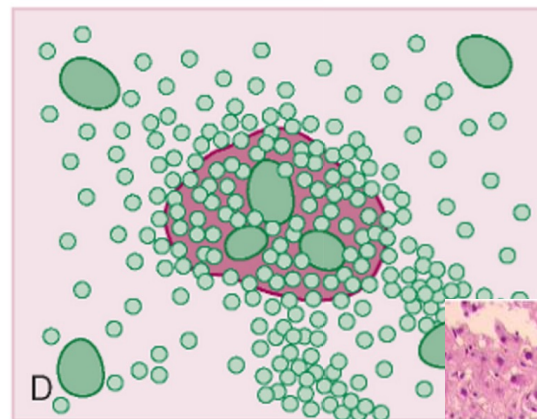
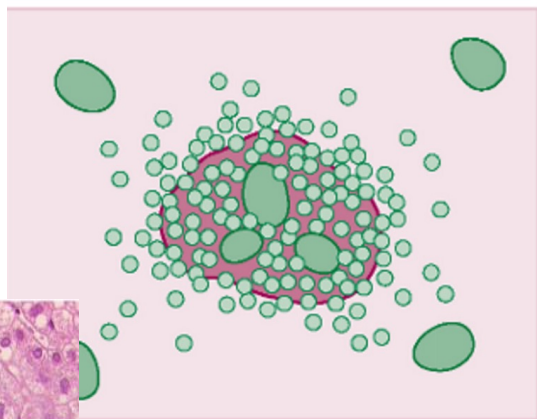
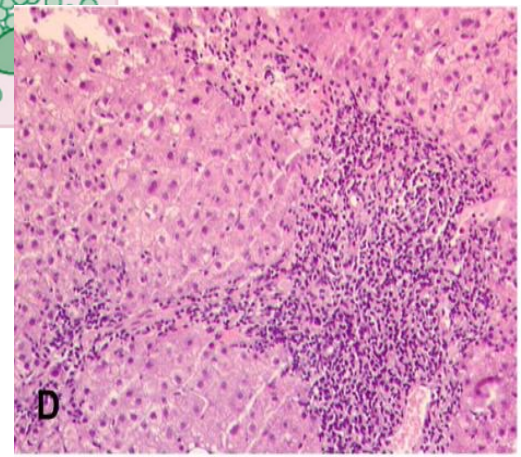
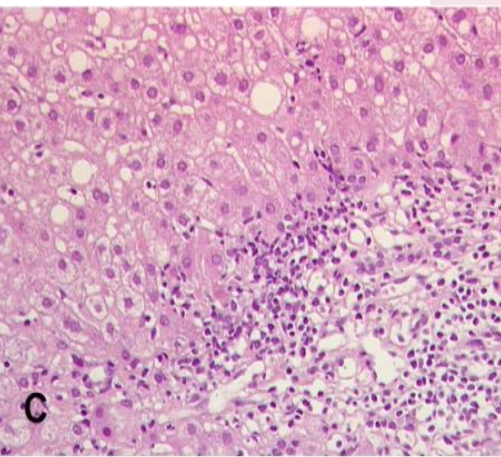
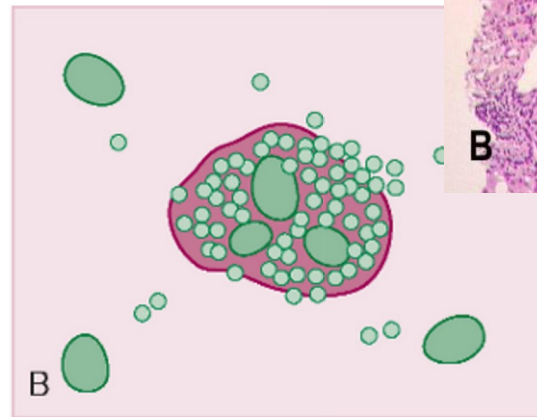
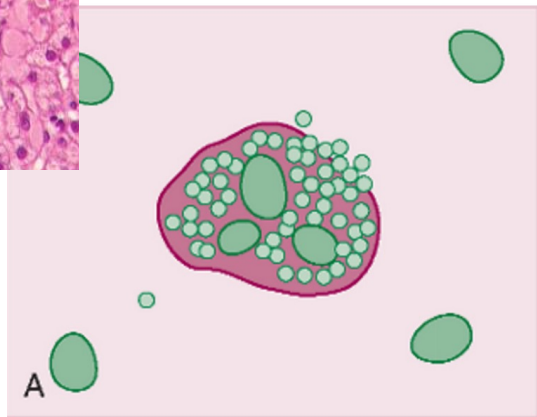
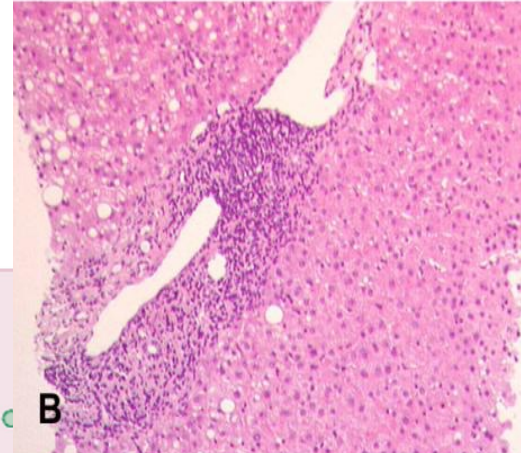
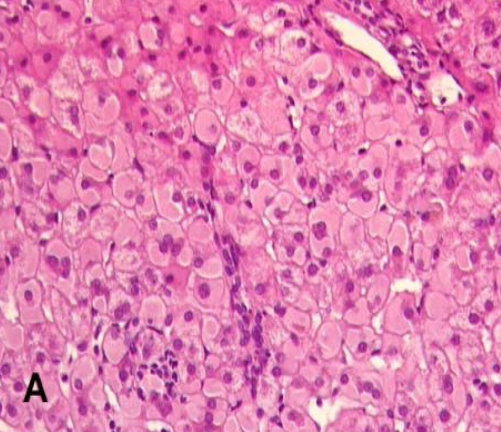
Ausmaß der zum Biopsiezeitpunkt bestehenden entzündlichen Aktivität

Quantifizierung in Punktwertsystemen (Scoring)

Scoring-Systeme

- Desmet
- Ishak
- Metavir
- Batts/Ludwig

Grad	Verbale Entsprechung der Entzündung	Analoger m HAI- Score nach Ishak et al.	Histologie
1	Minimal	1-3	Geringe <u>portale Entzündung</u> einzelner Portalfelder; keine oder minimale <u>lobuläre Entzündung</u> ; keine oder minimale <u>Interphasenhepatitis</u>
2	Mild	4-8	Geringe oder mäßige portale Entzündung der meisten oder aller Portalfelder; einzelne Parenchymnekrosen; geringe Interphasenhepatitis
3	Mäßig	9-12	Erhebliche portale Entzündung aller Portalfelder; erhebliche Interphasenhepatitis; zahlreiche Einzelzellnekrosen und Gruppen <u>nekrosen</u>
4	Schwer	13-18	Schwere portale Entzündung aller Portalfelder mit Interphasenhepatitis; reichlich Einzelzellnekrosen und Gruppennekrosen; konfluierende Nekrosen und eventuelle panlobuläre Nekrosen



Staging der chronischen Hepatitis

Ausmaß der Fibrose und Architekturstörung der Leber

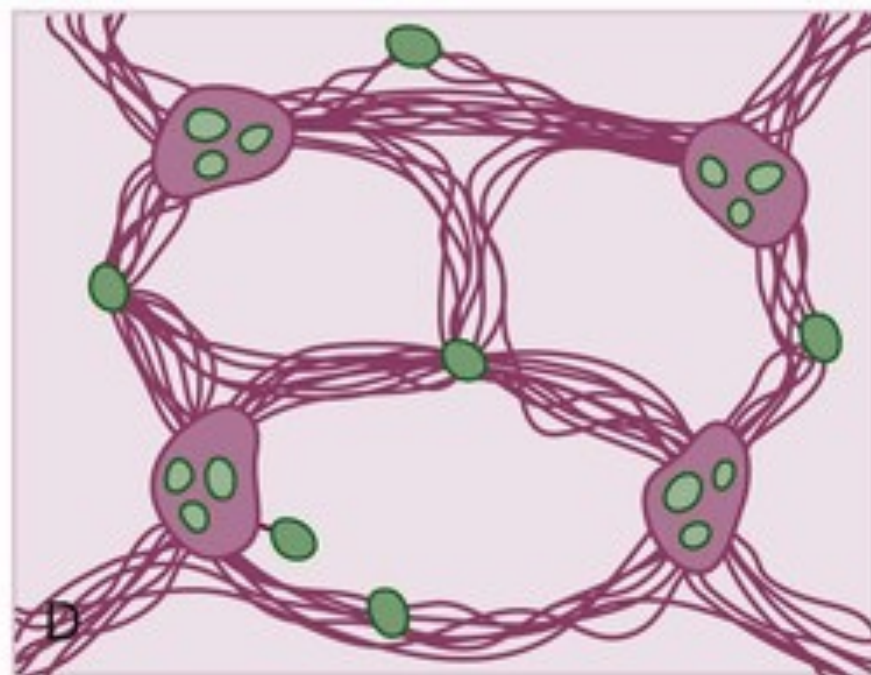
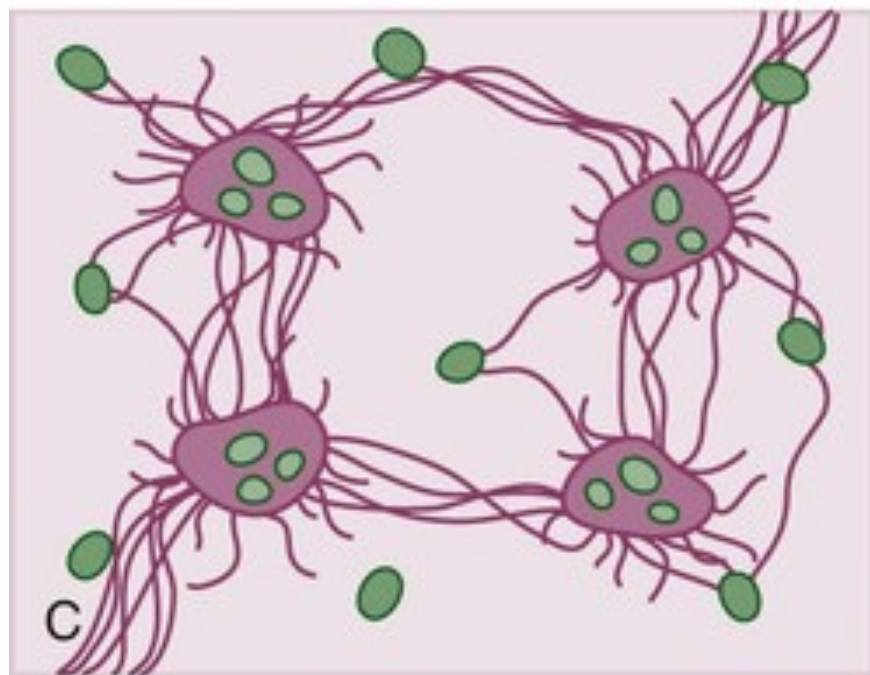
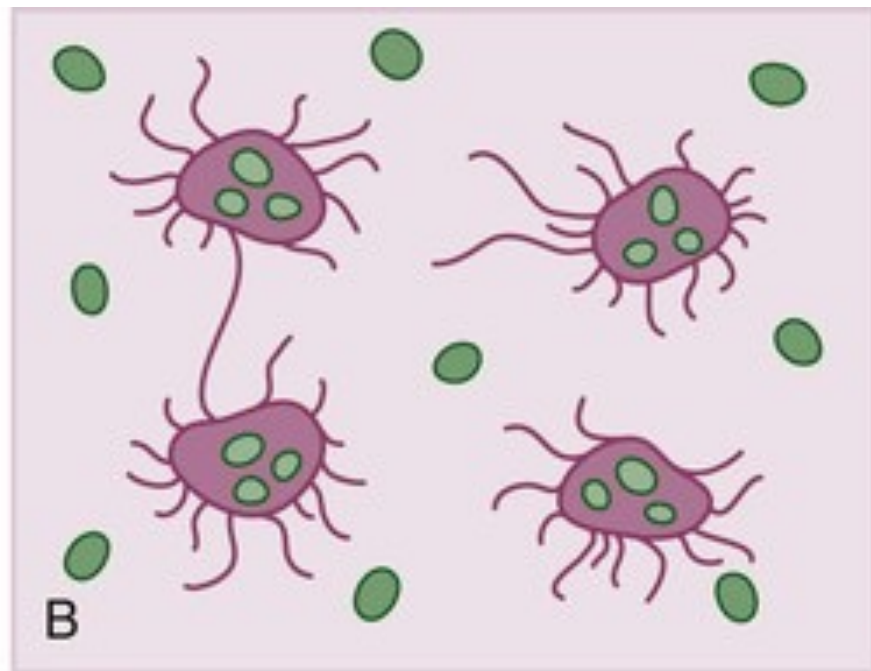
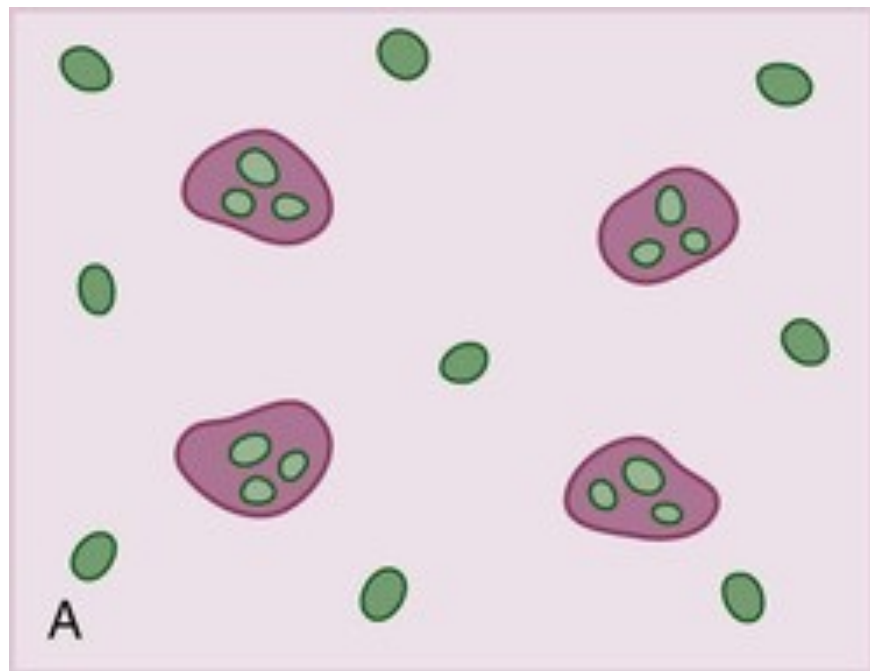
wichtigstes histopathologische Kriterium für die
Prognoseabschätzung

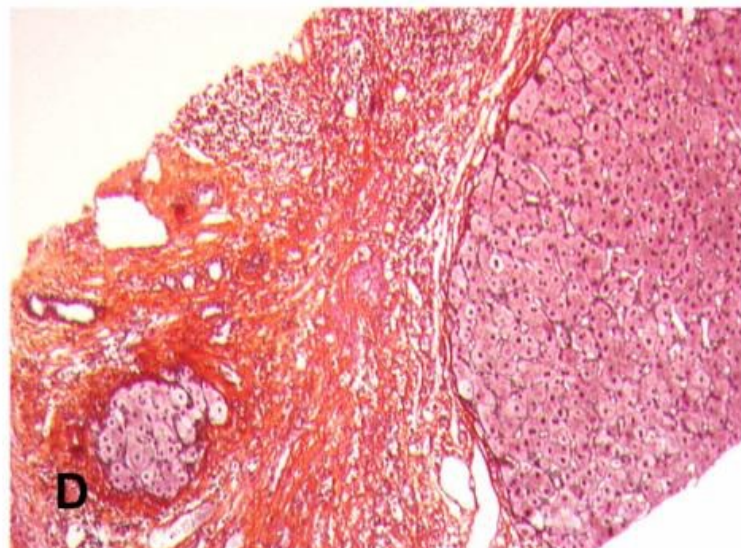
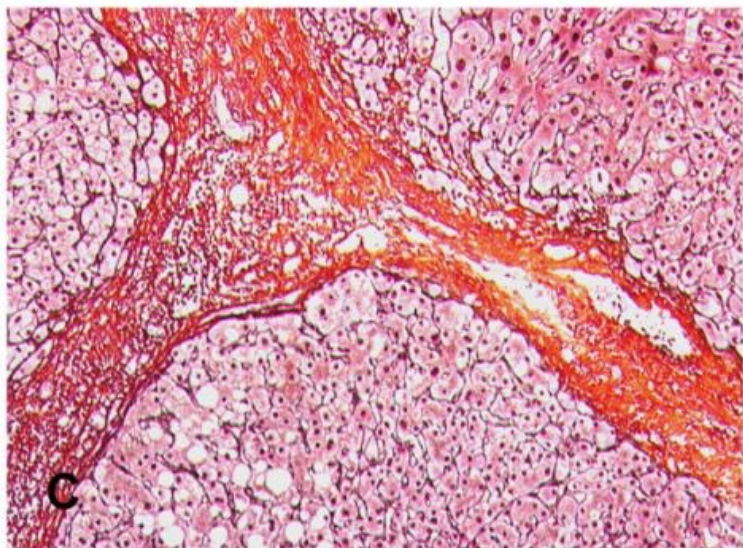
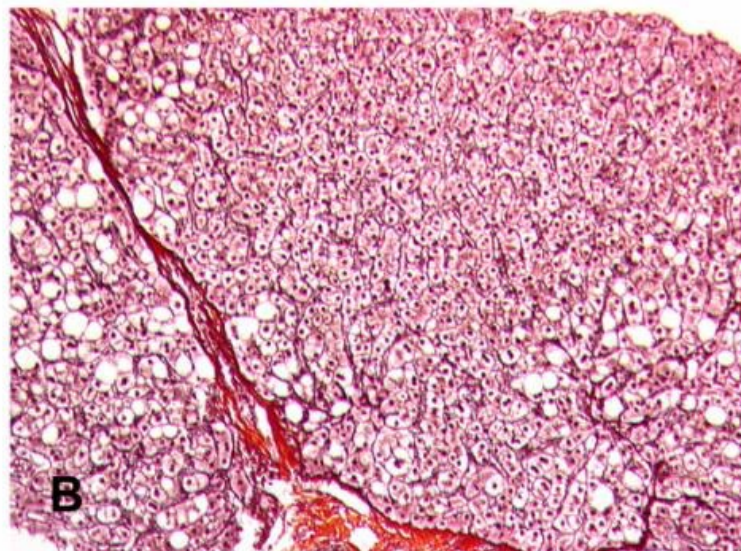
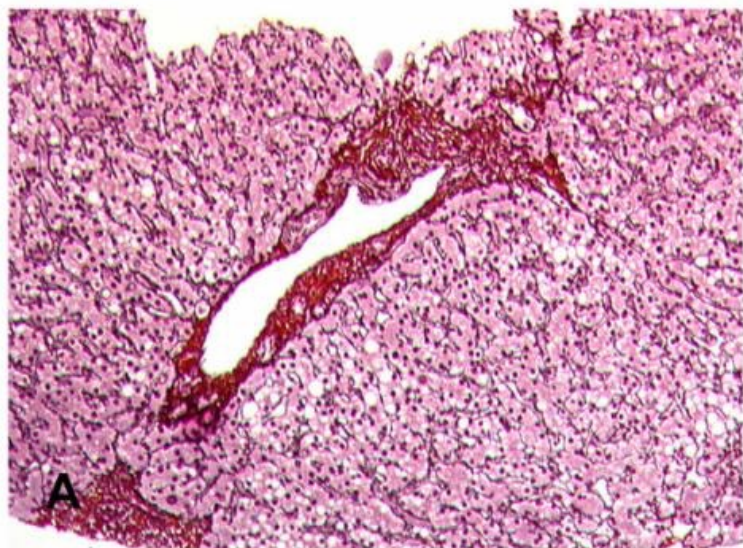
Quantifizierung in Punktwertsystemen (Scoring)

Scoring-Systeme

- Desmet
- Ishak
- Metavir
- Batts/Ludwig

Sta- dium	Verbale Entsprech- ung der Fibrose	Histologie
0	Keine	Keine Faservermehrung
1	Minimal	Portale Fibrose ohne Septen
2	Mild	Portale Fibrose mit Septen bei erhaltener Architektur
3	Mäßig	Portale Fibrose mit Septen und Architekturstörung
4	Schwer = Zirrhose	Portale Fibrose mit Septen, Architekturstörung und Regeneratknoten; zirrhotischer Umbau



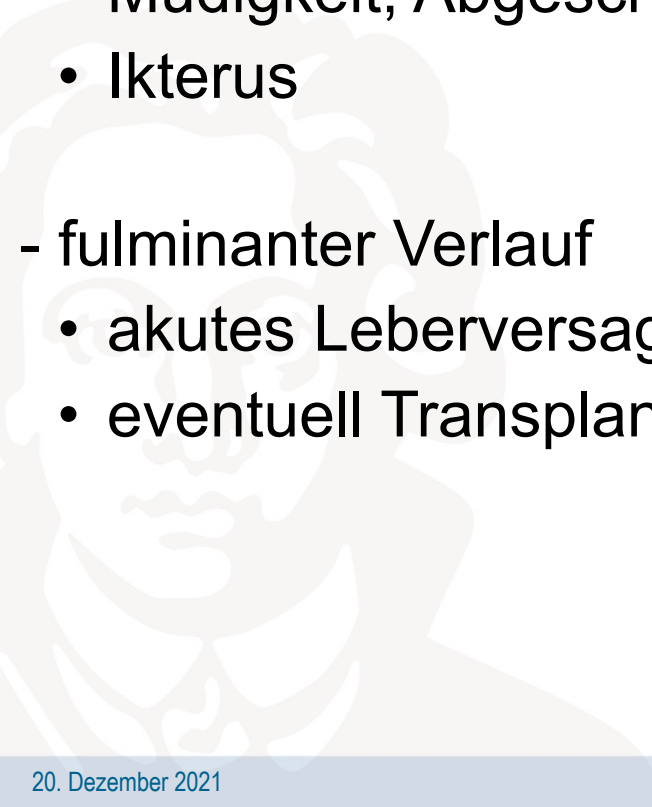


Verlauf und Komplikationen der Hepatitis



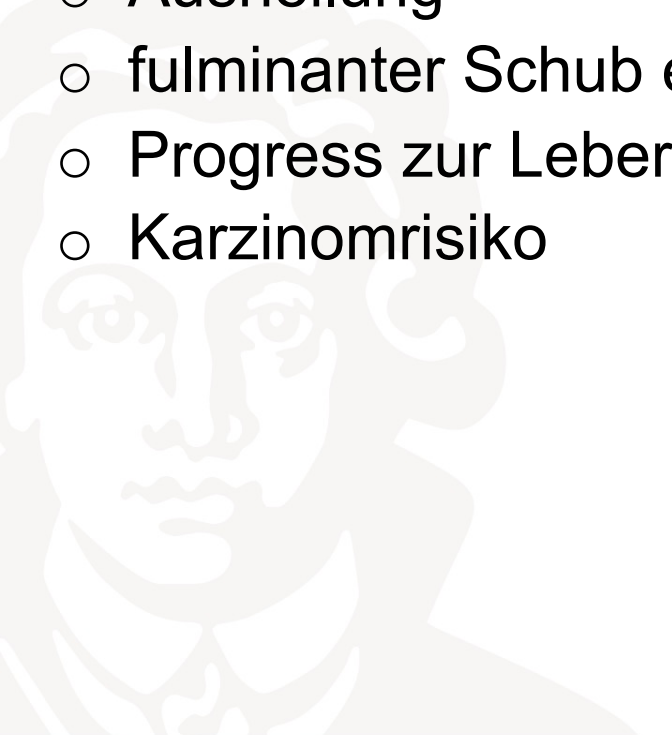
Verlauf und Komplikationen der akuten Hepatitis

- asymptomatische Infektion
- symptomatische Hepatitis
 - Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Brechreiz
 - Ikterus
- fulminanter Verlauf
 - akutes Leberversagen
 - eventuell Transplantation nötig



Verlauf und Komplikationen der chronischen Hepatitis

- schleichender Langzeitverlauf
- Ausheilung
- fulminanter Schub einer chronischen Hepatitis
- Progress zur Leberzirrhose
- Karzinomrisiko



Leberzirrhose

Def.:

Endstadium schwerer entzündlicher oder nekrotisierender Leberschäden mit Störung der Architektur durch Ausbildung von Bindegewebssepten und Regeneratknoten

Klassifikation nach Makroskopie

- Mikronodulär: Knoten bis 3mm
- Makronodulär. Knoten bis mehrere cm
- gemischtnodulär

Klassifikation nach Histologie

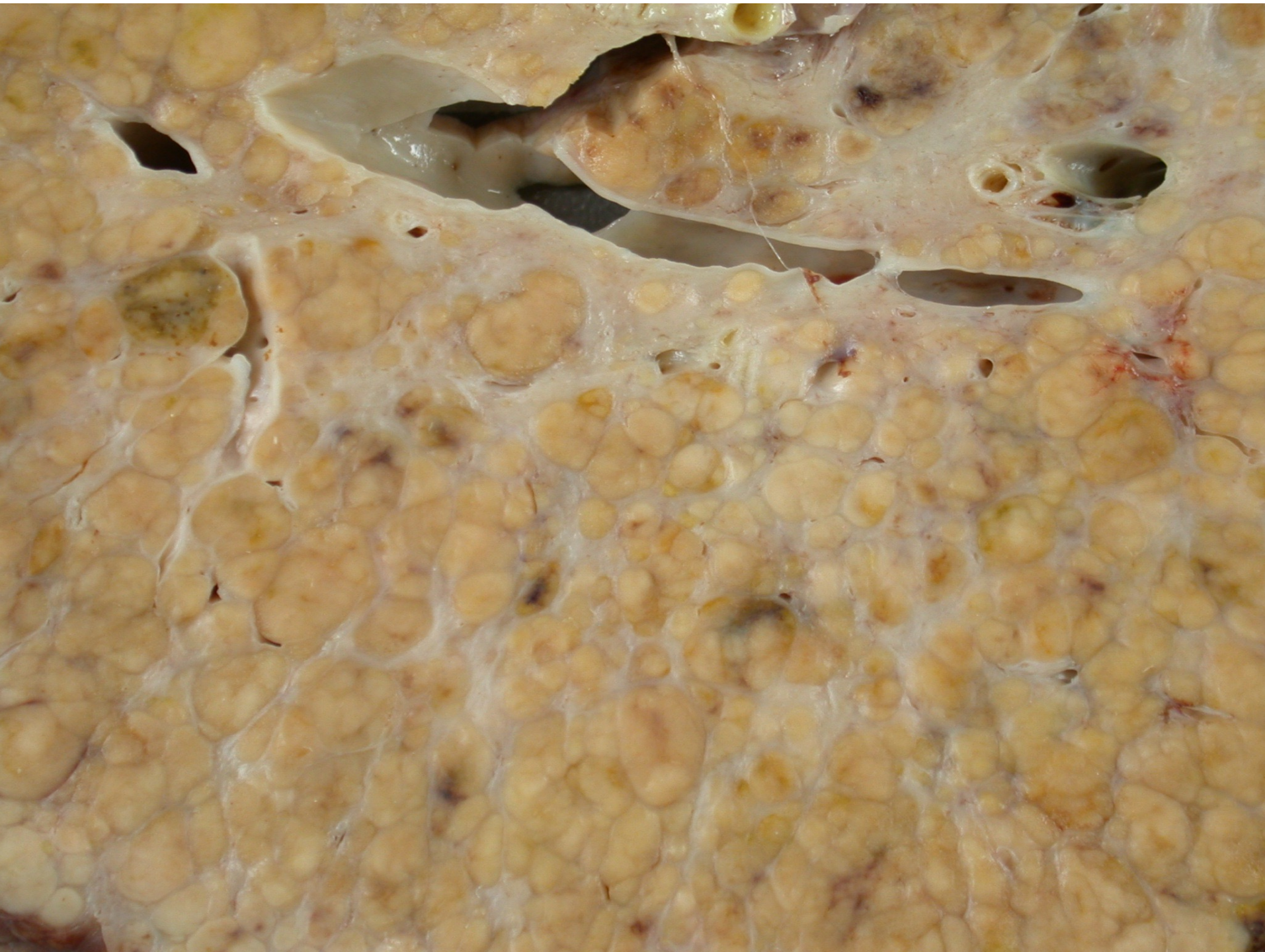
- Aktiv: fortschreitender Parenchyumbau mit Entzündung und Nekrose
- Inaktiv/stationär

Klassifikation nach Ätiologie

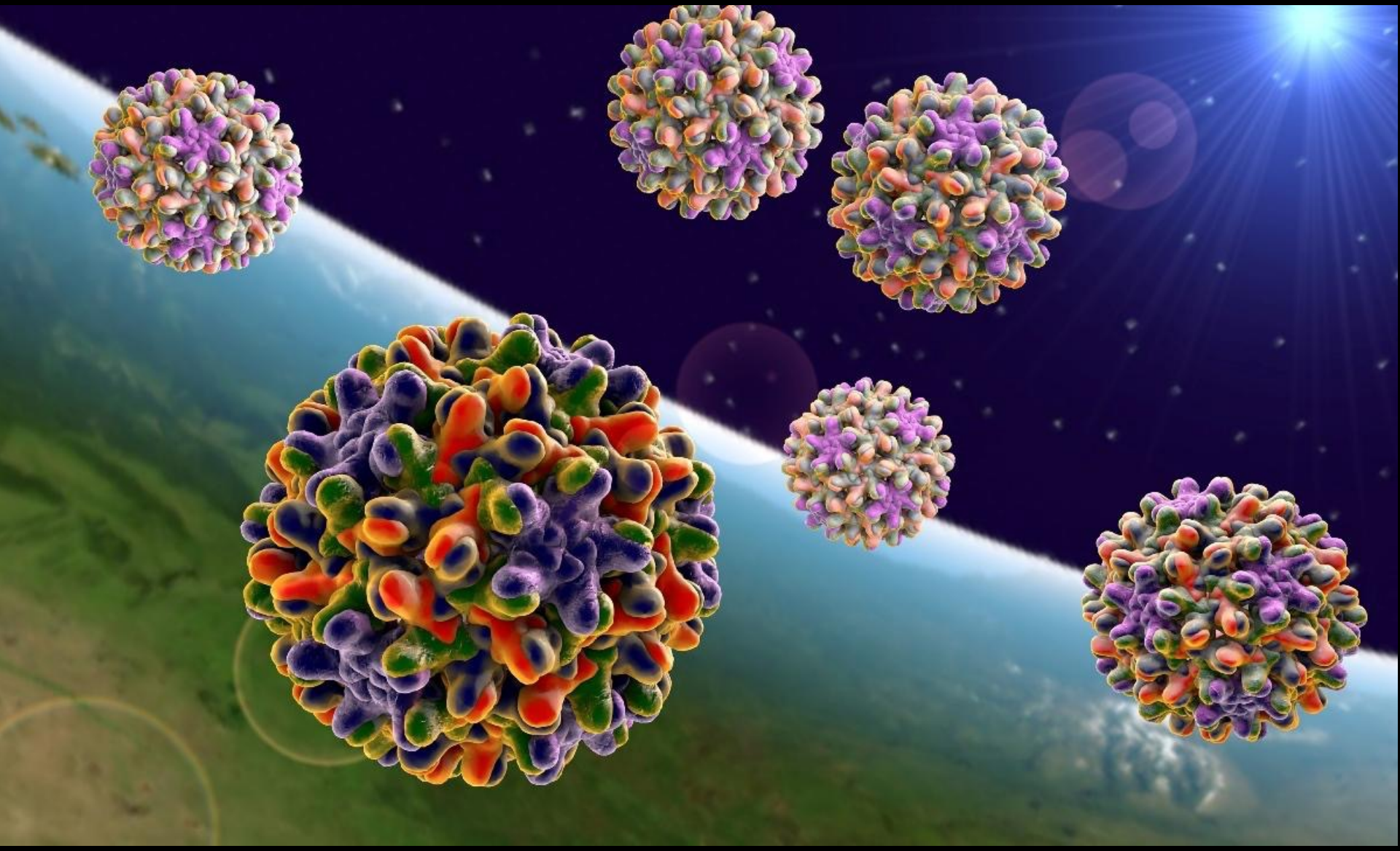
- Alkohol: 60-70%
- Hepatitis: 10-15%
- Biliär: 5-10%
- Hämochromatose: 5%
- Stoffwechselerkrankungen: 1%
- Toxisch: 1%
- Stauung: <1%
- Kryptogen: 7-20%



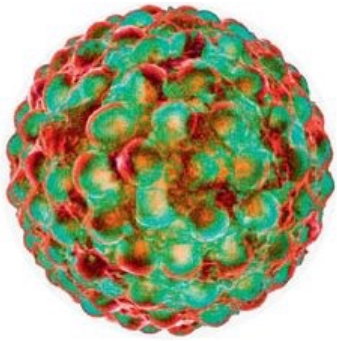




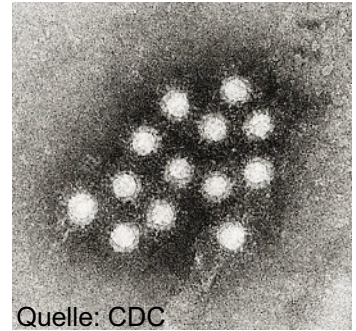
Virushepatitis – hepatotrop / nicht hepatotrop



Hepatitis – Erreger, Entdeckung, Verlauf, Diagnostik	Impfungen/Therapie
Hepatitis-A-Virus (HAV) ● RNA-Virus (Picornaviridae) ● Entdeckung 1973 durch Stephen Feinstone ● 100% Ausheilung nach akuter HAV-Infektion ● Diagnostik: anti-HAV IgM/IgG, wenn IgM positiv HAV-RNA (Blut und Stuhl)	Impfungen: z.B. Havrix (2 Impfungen i.m. 0, 6 Monate), Twinrix (HAV/HBV Kombination, 3 Impfungen i.m. 0, 1, 6 Monate) Therapien: Keine antivirale Therapie
Hepatitis-B-Virus (HBV) ● DNA-Virus (Hepadnaviridae) ● Entdeckung HBsAg 1965 durch Baruch Blumberg ● Im Erwachsenenalter >95% klinische Ausheilung der akuten Infektion. Bei Kindern häufiger chronische Verläufe. ● Diagnostik: HBsAg, anti-HBc ● Wenn HBsAg positiv: HBeag, anti-HBe, HBV-DNA	Impfungen: z.B. Engerix (3 Impfungen i.m. 0, 1, 6 Monate) Twinrix (HAV/HBV Kombination, 3 Impfungen i.m. 0, 1, 6 Monate) Therapien: Pegasys (Peg-Interferon alfa-2a)Baraclude (Entecavir) – Achtung bei Patienten mit LamvudinresistenzViread (Tenofovir): Kontrolle Nierenwerte
Hepatitis-C-Virus (HCV) ● RNA-Virus (Flaviviridae) ● Entdeckung 1989 durch Michael Houghton ● 20–50% Ausheilung ● Diagnostik: anti-HCV, wenn positiv HCV-RNA (bei akuter Hepatitis auch ohne anti-HCV-Befund)	Impfungen: Keine Impfung Therapien: Sovaldi (Sofosbuvir) – Kombinationspartner für verschiedene DAA und/oder Ribavirin Olysio (Simeprevir) – nur in Kombination mit Sofosbuvir sinnvoll Daklinza (Dacaltasvir) – nur in Kombination mit Sofosbuvir sinnvoll Harvoni (Sofosbuvir/Ledipasivir) Viekirax (Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir) Exviera (Dasabuvir) – nur in Kombination mit Viekirax zugelassen Ribavirin – spielt bei einigen Konstellationen noch eine wichtige Rolle
Hepatitis-Delta-Virus (HDV) ● RNA-Virus (Virusoid) ● Entdeckung 1977 durch Mario Rizzetto ● Koinfektion (heilt oft aus) oder Superinfektion (meist chronisch)-Anti-HDV, wenn positiv HDV-RNA	Impfungen: HBV-Impfung schützt auch vor Hepatitis Delta Therapien: Peg-Interferon alfa 2a einzig effektive Therapie, Hepatitis Delta hat einen „Orphan Drug“ Status
Hepatitis-E-Virus (HEV) ● RNA-Virus (Hepeviridae) ● Entdeckung 1983 durch Mikhail Balayan ● Chronische Verläufe bei Immunschwäche möglich. ● Anti-HEV IgM/IgG, HEV-RNA (bei vielen anderen auch ohne anti-HEV).	Impfungen: Impfung gegen HEV (Genotyp 1) in China verfügbar Therapien: Ribavirin (Dosis und Dauer nicht gut untersucht) Immunsuppression ggf. reduzieren



Hepatitis A

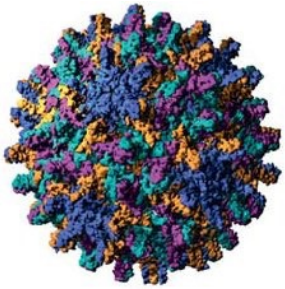


Quelle: CDC

- Übertragung durch verunreinigte Lebensmittel
- kann auch sexuell übertragen werden
- Heilt aus, kann jedoch (selten) zum akuten Leberversagen führen

Prävention

- Impfung
- auf Hygiene achten („wash it, peel it, cook it or forget it“)



Hepatitis B (HBV)

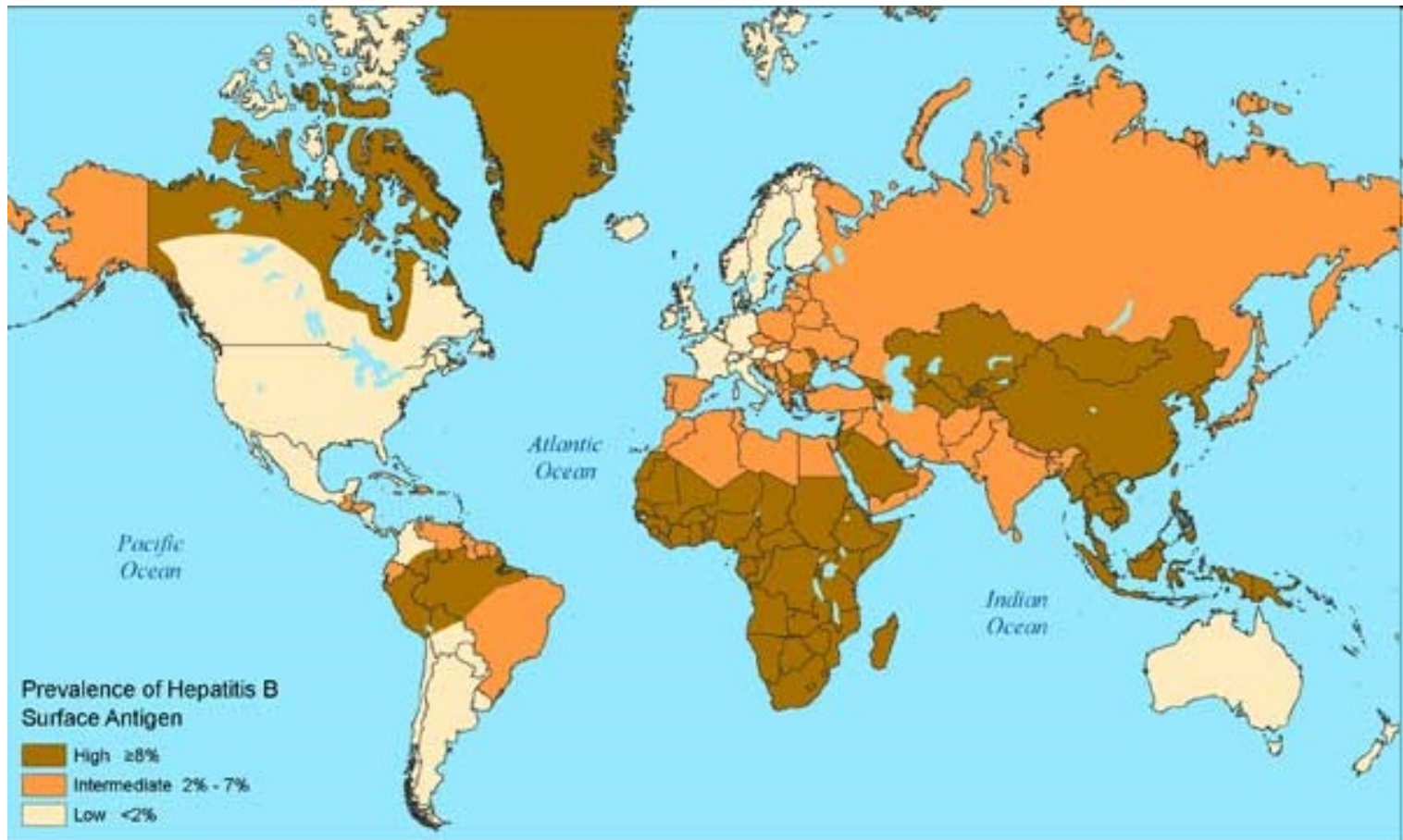
- Infektion: > 95% klinische „Ausheilung“ mit der Bildung von Antikörpern; < 5% führen zur chronischen Leberentzündung – im Erwachsenenalter
- Bei Infektionen im Kindesalter: häufiger chronische Verläufe
- Übertragung durch Blut und Geschlechtsverkehr

Prävention

- aktive Impfung von Kindern und Risikopersonen (medizinisches Personal, Angehörige, Leberkranke)

Die Hepatitis B ist fast immer kontrollierbar, es lohnt sich, danach zu suchen.

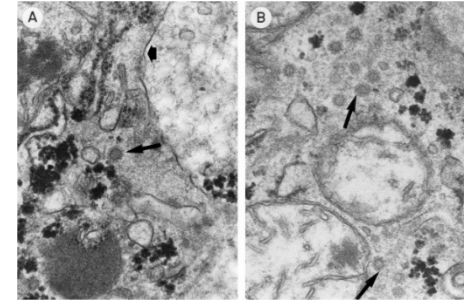
Verbreitung der Hepatitis B



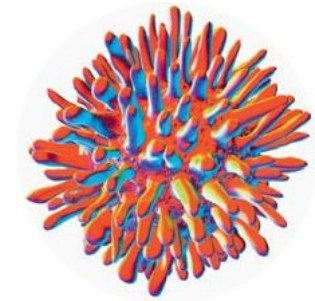
Quelle: CDC Report 2006, www.cdc.gov

Prävalenz in Deutschland wird auf 0,6 % geschätzt

Hepatitis C (HCV)

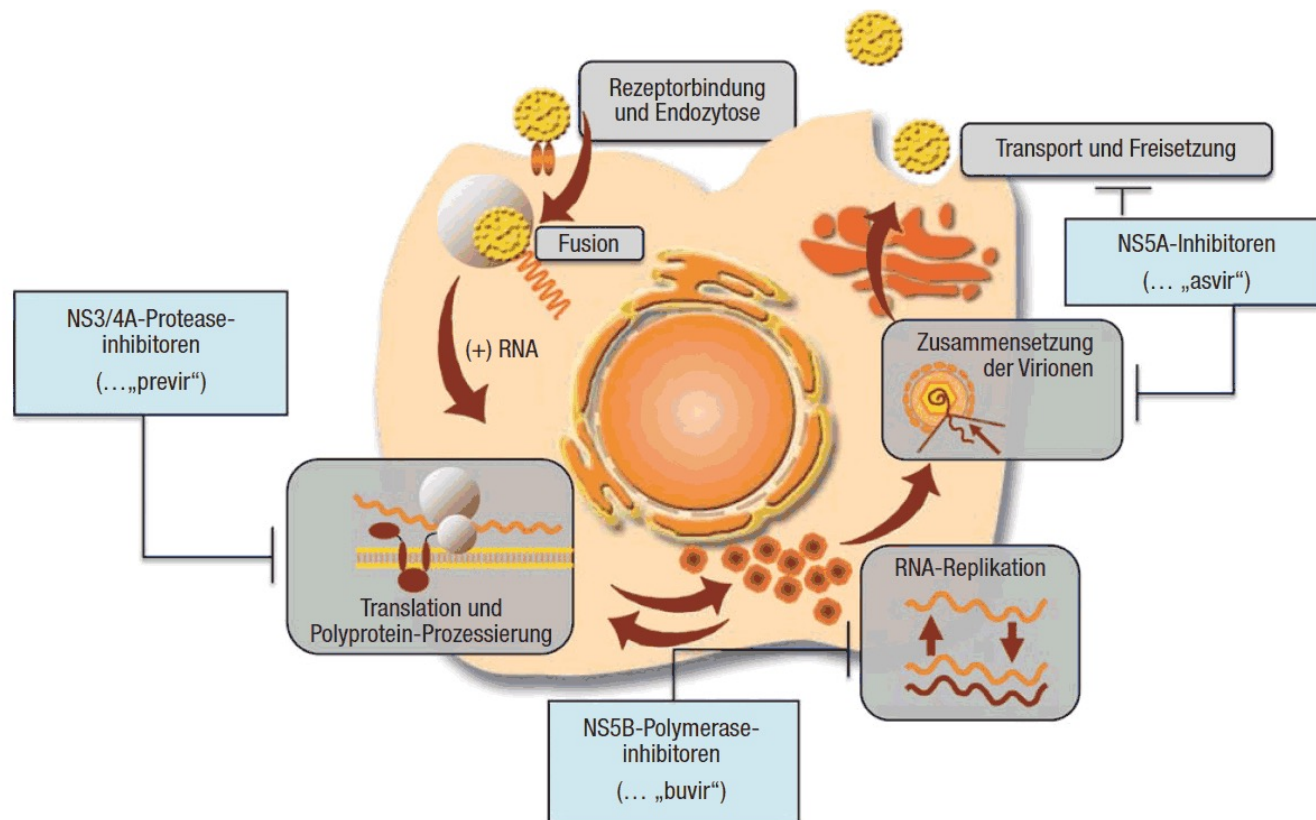


- Heilt in 50 bis 90% nicht von selbst aus
- führt dann zu einer chronischen Leberentzündung
- Übertragung durch Blut und Drogenkonsum; niedriges Risiko bei Geschlechtsverkehr



Neue Medikamente zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion

Neue und Interferon-freie Behandlungsmöglichkeiten für alle Genotypen durch direkt antiviral wirkende (DAA) Medikamente → hohe Heilungsrate, wenig NW



Vom Kampf gegen Hepatitis C

Was darf ein Leben kosten?



Beitrag vom 22.08.2017

New York, am 4. September 2014. Demonstranten sprengen eine Investorenkonferenz. „Gilead tötet Menschen“ rufen sie und halten Totenkopfplakate vor die Fernsehkameras.

Wenige Monate zuvor hat der US-Pharmakonzern Gilead ein Medikament auf den Markt gebracht, das erstmals ohne schlimme Nebenwirkungen eine oft tödliche Krankheit heilt; eine Krankheit, an der, nach Schätzungen der Gesundheitsbehörde CDC, 3,5 Millionen Amerikaner leiden: Hepatitis C.

Das Problem: Gilead verlangt 2014 **tausend Dollar pro Tablette**, bis zu 170.000 Dollar pro Behandlung.

Heute unterscheidet sich eine direkt antivirale Therapie in der Nebenwirkungsrate nicht mehr von einer Placebo-Therapie. Und die Dauer der Therapie hat sich von anderthalb Jahren jetzt auf acht bis zwölf Wochen reduziert und die Heilungsraten von 50 auf 98 Prozent verbessert.

https://www.deutschlandfunkkultur.de/vom-kampf-gegen-hepatitis-c-was-darf-ein-leben-kosten.976.de.html?dram:article_id=394065



Preis-Update
Zepatier(R) am
wirtschaftlichsten
bei Genotyp 1 und 4

Präparat	PZN	Standard Therapie- dauer (Wochen)	AVP (in EUR) pro Packung	GKV-Belastungs- preis (€) pro Packung	GKV-Belastungs- preis (€) für Therapiedauer	Genotyp					
						1	2	3	4	5	6
Zepatier® 50mg/100mg	11320392	12	8.666,67	8.664,90	25.995	x			x		
Epclusa® 400mg/100mg	12391477	12	9.996,65	9.994,88	29.985	x	x	x	x	x	x
Maviret® 100mg/40mg	13445985	8	14.995,00	14.993,23	29.986	x	x	x*	x	x	x
		12	14.995,00	14.993,23	44.980	x	x	x	x	x	x
		16	14.995,00	14.993,23	59.973			x			
Harvoni® 90mg/400mg	10948728	8	14.995,00	14.993,23	29.986	x					
		12	14.995,00	14.993,23	44.980	x			x	x	x
		24	14.995,00	14.993,23	89.959	x		x	x	x	x
Vosevi® 400mg/100mg/100mg	13655317	8	20.036,23	20.034,46	40.069	x	x	x	x	x	x
		12	20.036,23	20.034,46	60.103	x	x	x	x	x	x

Stand 15.11.2018

Arbeitsgruppe Arzneimittelvereinbarung

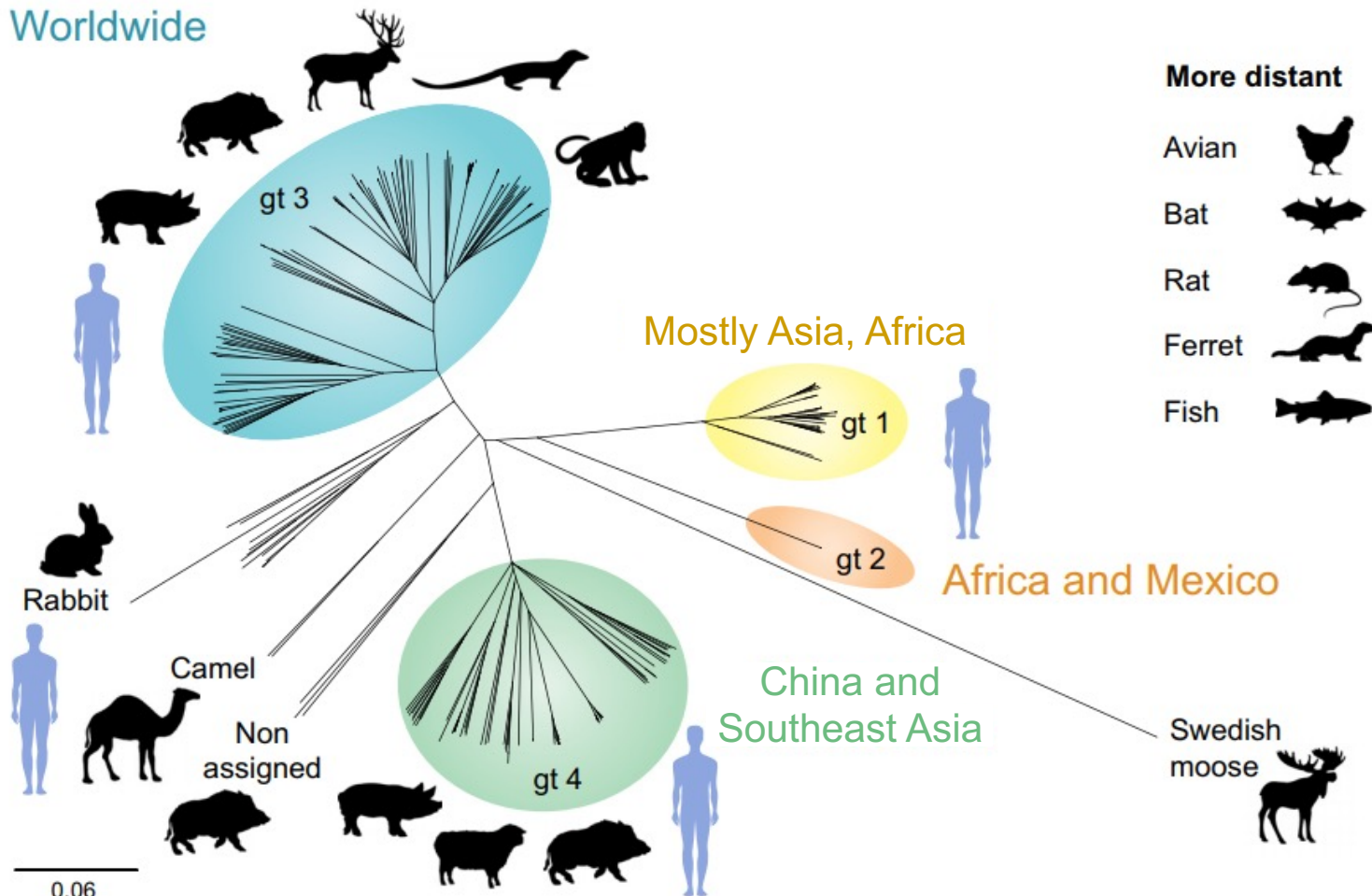
Hepatitis E

- Übertragung des Hepatitis-E-Virus erfolgt fäkal-oral
- in Deutschland und anderen Industrieländern hauptsächlich zoonotisch über den Verzehr von unzureichend gegartem Schweine- oder Wildfleisch und daraus hergestellten Produkten
- direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist ebenfalls möglich
- Hepatitis E verläuft – ähnlich wie [Hepatitis A](#) (HAV) – häufig ohne Symptome
- sie ist klinisch nicht von einer HAV-Infektion zu unterscheiden
- eventuell auftretende Beschwerden meist unspezifisch und nur gering ausgeprägt, in der Regel selbstlimitierend
- Bei immunsupprimierten (beispielsweise organtransplantierte) Patienten sind chronische Verläufe möglich
- Eine Impfung gibt es in Deutschland bislang noch nicht

→ beim Vorliegen von unklaren Transaminasen auch an eine Hepatitis-E-Virusinfektion denken

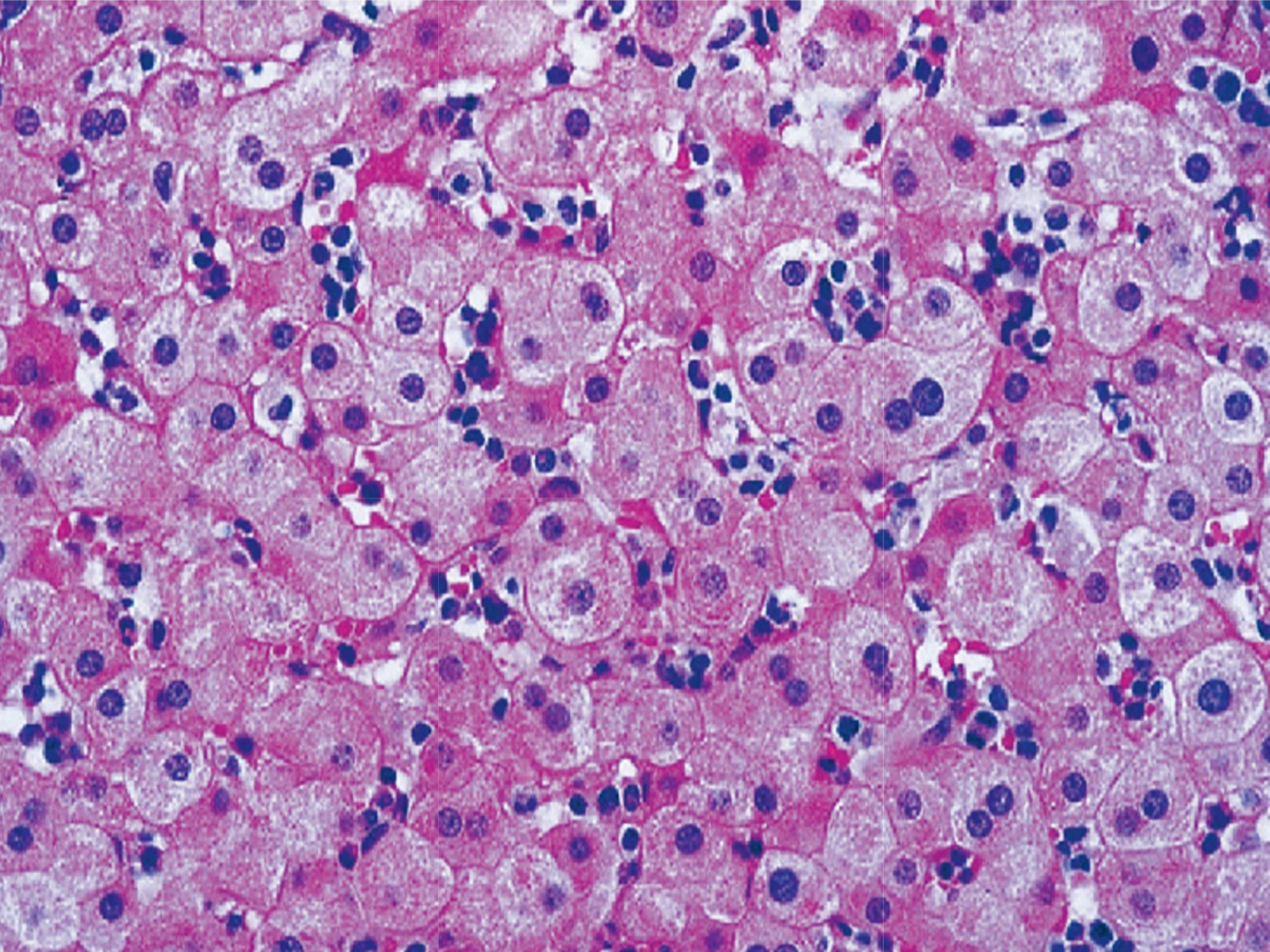
Hepatitis E (HEV): eine häufige Ursache erhöhter Leberwerte

Worldwide



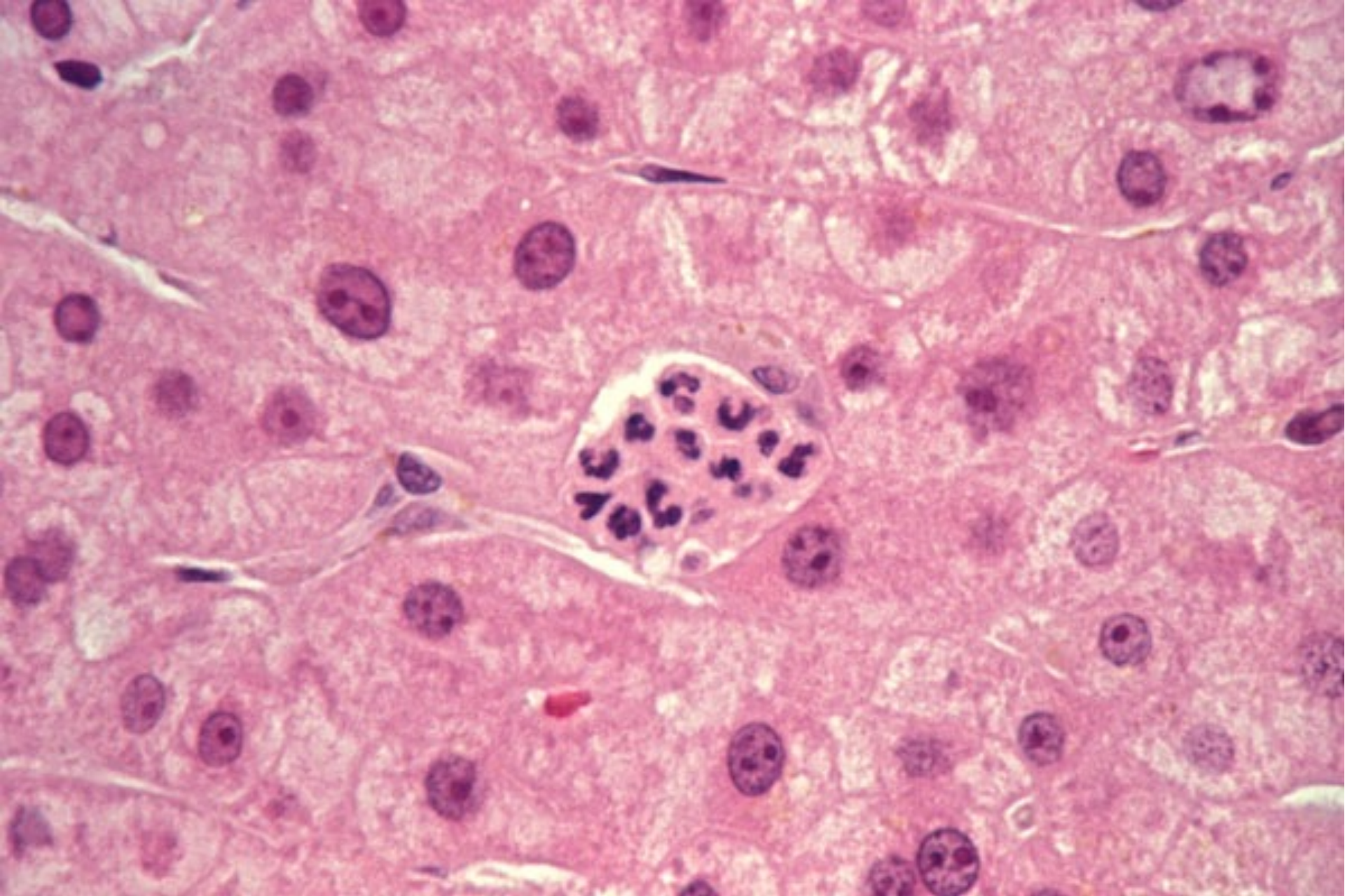
EBV Hepatitis

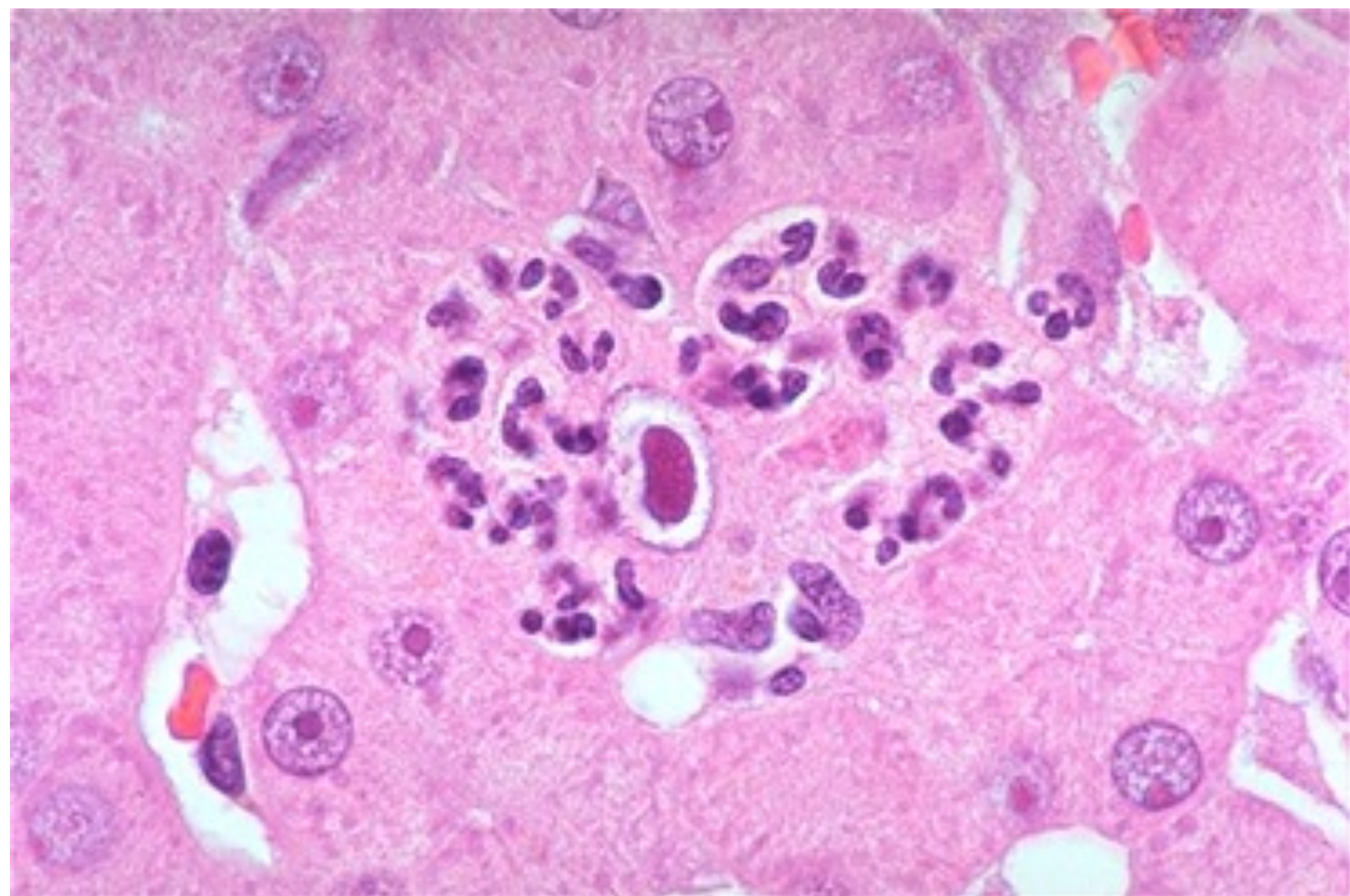
- Leber in 90% der EBV-Infektionen beteiligt
- selten Ikterus
- selten fulminante Hepatitis
- Histologie:
 - Diffuses lymphozytäres sinusoidales Infiltrat
 - Apoptosen
 - Ggf. Cholestase
 - Selten Granulome



CMV Hepatitis

- Hepatitisches und/oder cholestatisches Bild
- Bei immunkompetenten Patienten meist selbst limitierend, eher selten
 - oft i.R. einer Multiorganinfektion
 - meist keine typischen histologischen Veränderungen
- Häufiger bei nicht-immunkompetenten Patienten (insb. nach Organtransplantation)
 - Primärinfektion oder Reaktivierung
- Histologie:
 - Einschlüsse (nukleär, zytoplasmatisch) „Eulenaugen“
 - Häufig Mikroabszesse
 - Apoptosen
 - Fokale Nekrosen





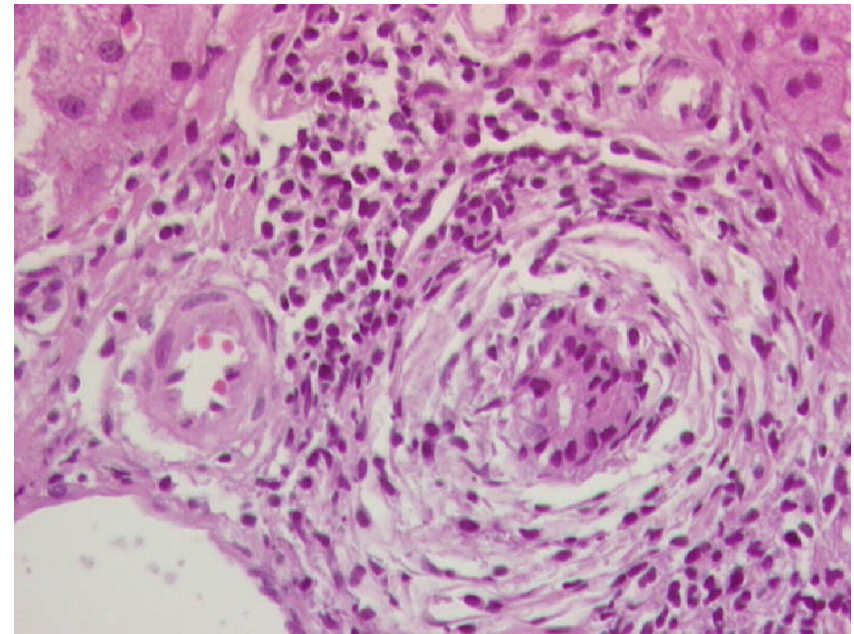
Weitere entzündliche Lebererkrankungen

Cholangitis

- Entzündung der intrahepatischen und extrahepatischen Gallenwege
- akut/chronisch
- Ursache/Formen
 - akute eitrige Cholangitis
 - PSC
 - PBC
 - chronische Obstruktion

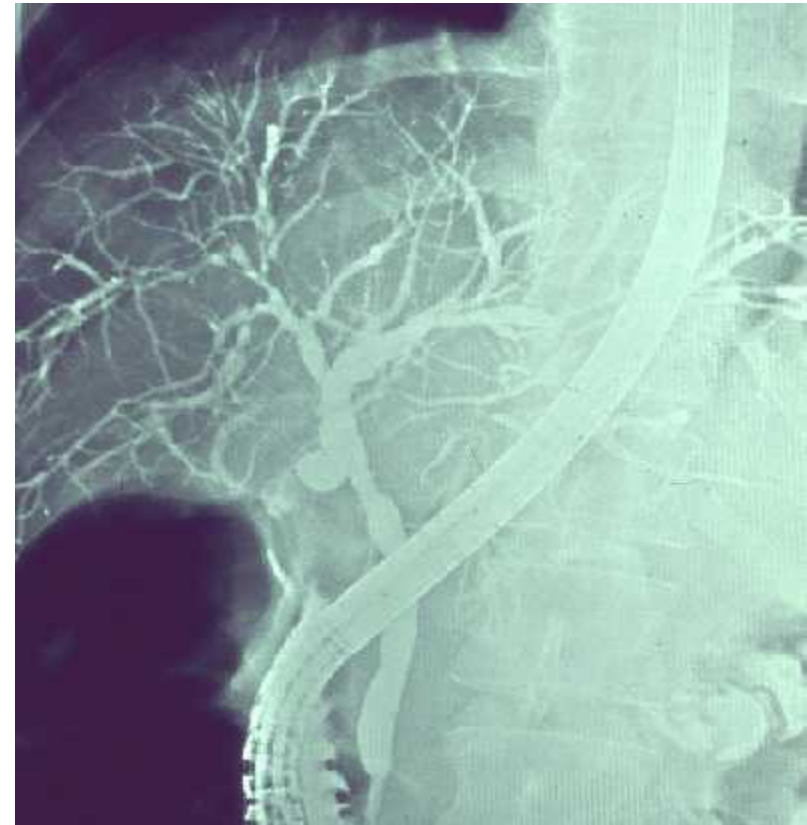
Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC)

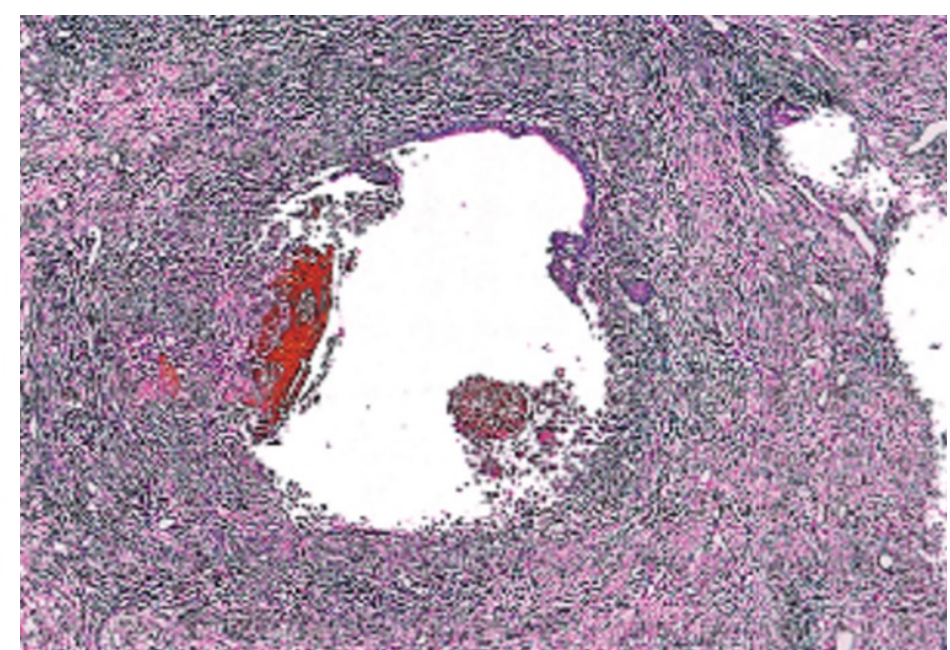
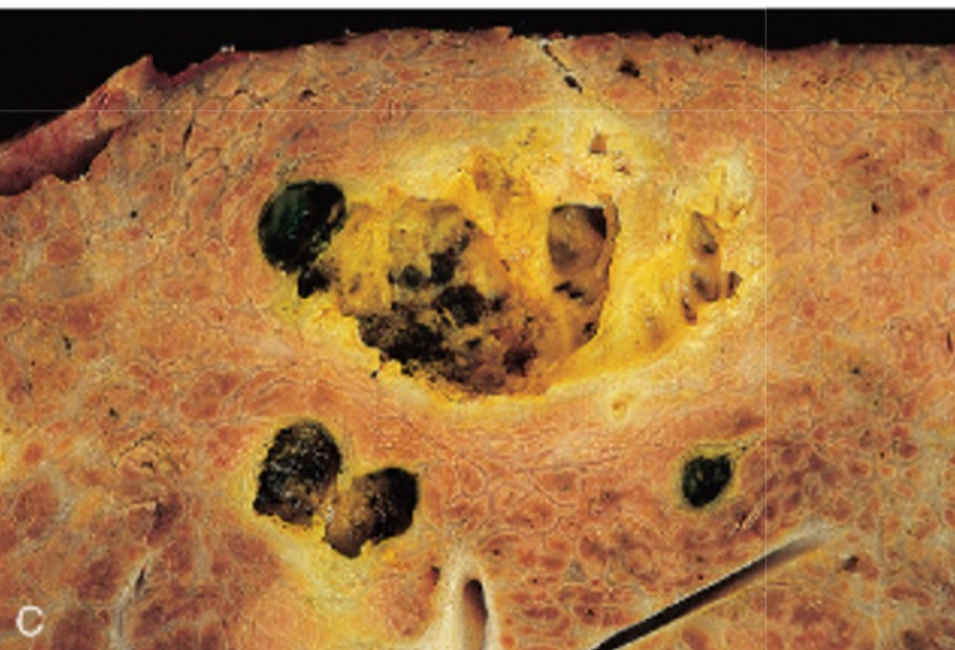
- chronisch-cholestatiche Lebererkrankung mit segmentaler Entzündung und Fibrose der intra- und/oder extrahepatischen Gallengänge
- führt zu Stenosierung und Obliteration des Gallengangs

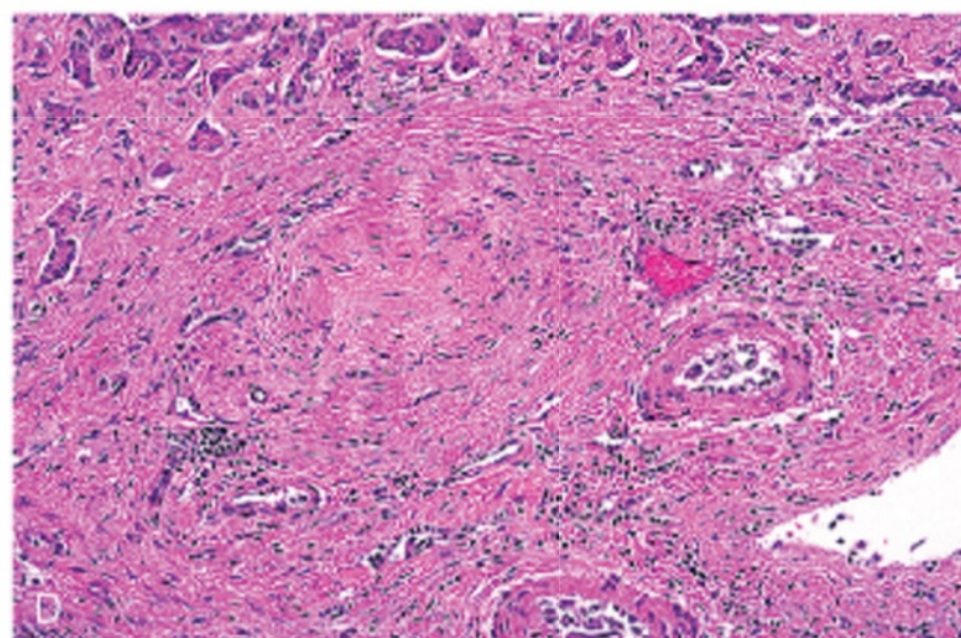
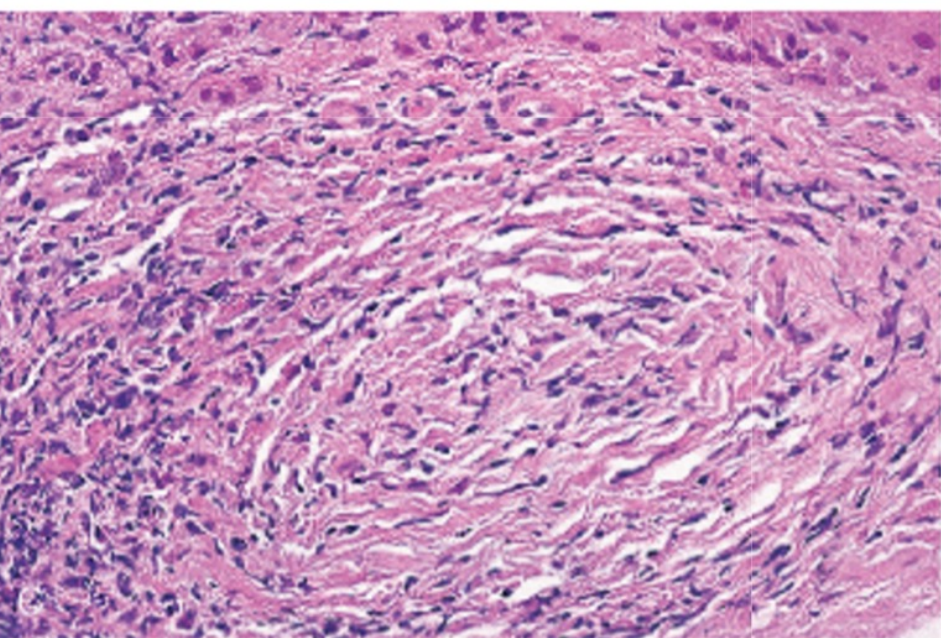
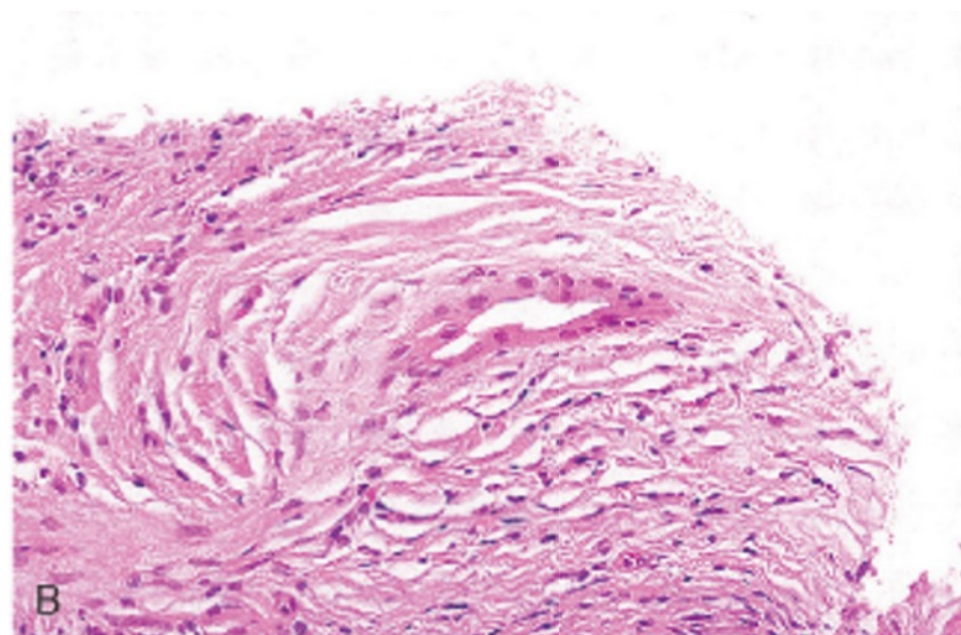
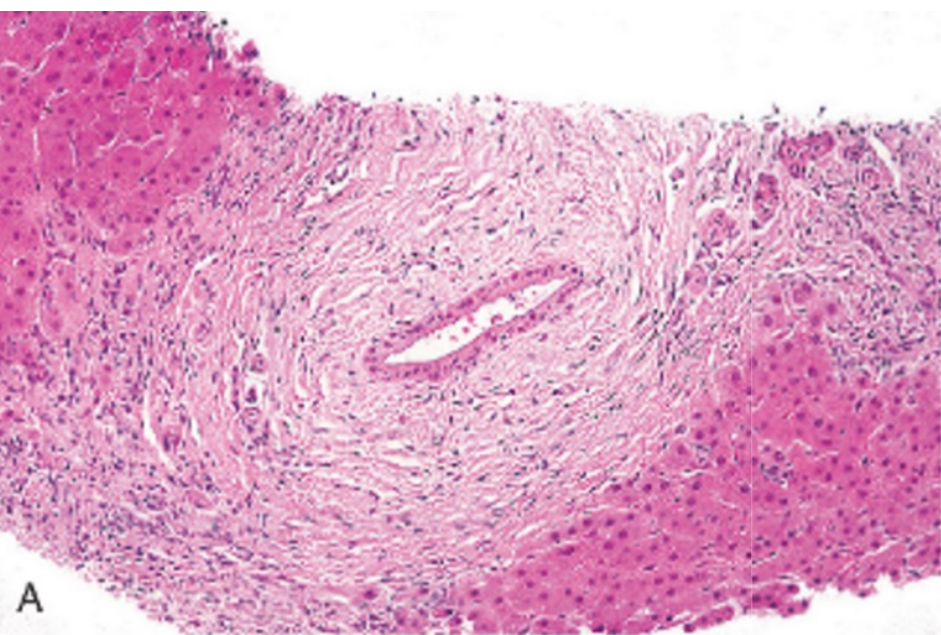


Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC)

- häufig assoziiert mit CED (Colitis ulcerosa)
- 70% Männer; eher jünger
- Ätiologie unklar
- pANCA-Autoantikörper in der Mehrzahl der Fälle
- Labor: AP + Gamma-GT (+Bilirubin) erhöht
- Diagnose: ERCP + Histologie





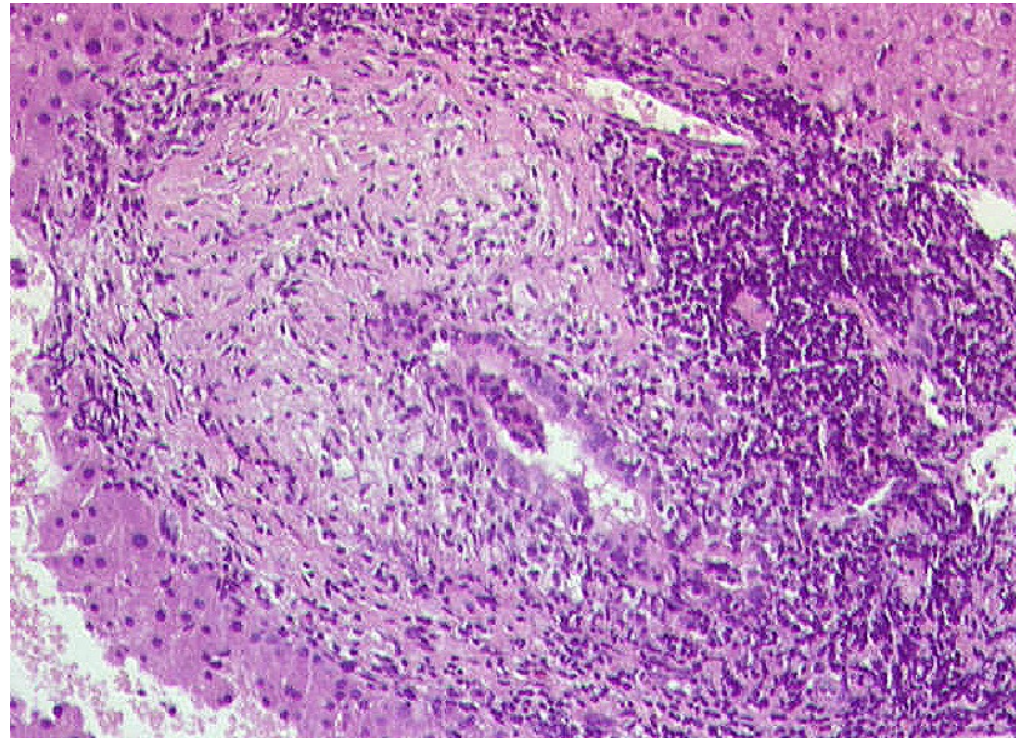


Primär Biliäre Cholangitis (PBC)

- chronische, nichteitrige destruierende Cholangitis der intrahepatischen Gallengänge
- 90%(!) Frauen, meist mittleres Lebensalter
- Ätiologie unklar (Autoimmun+Umweltfaktor)
- Kann zur Zirrhose führen (Stadium IV)
- AMA-Autoantikörper (M2)
- AP + Gamma-GT + IgM ↑

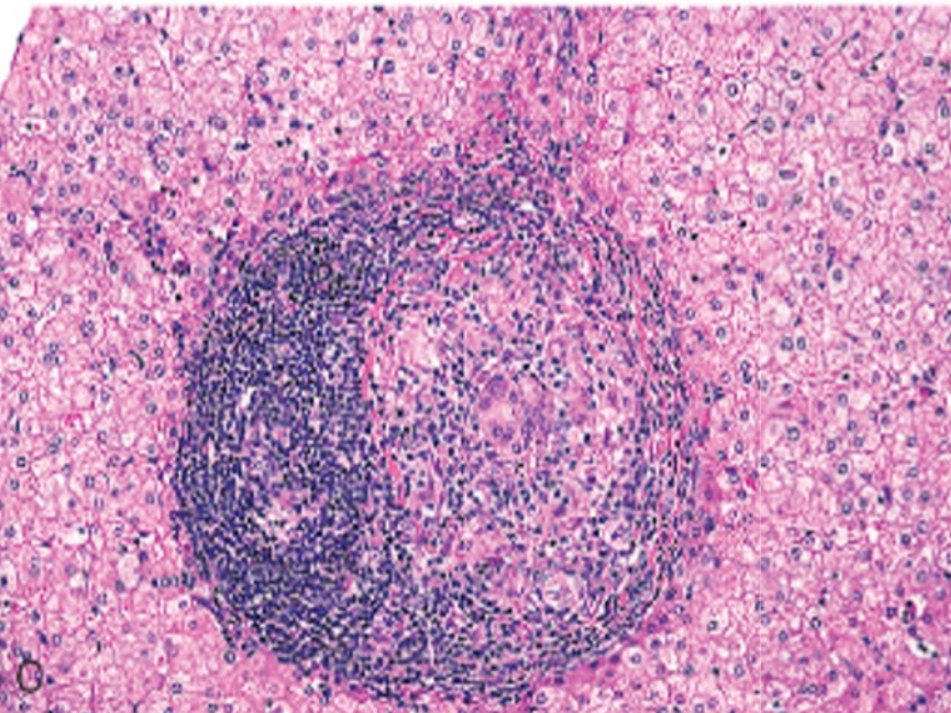
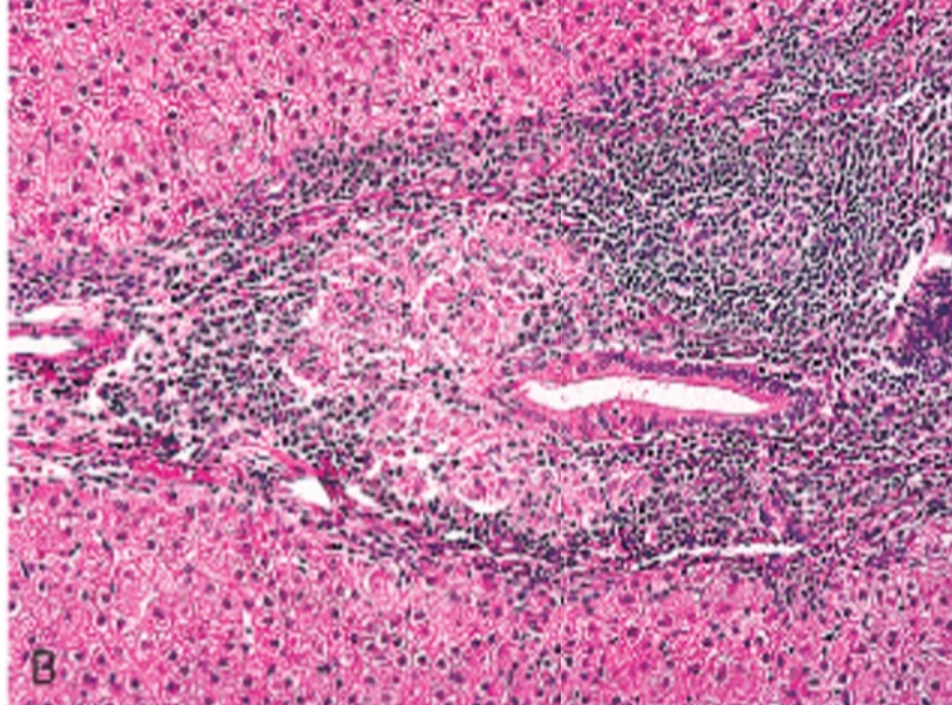
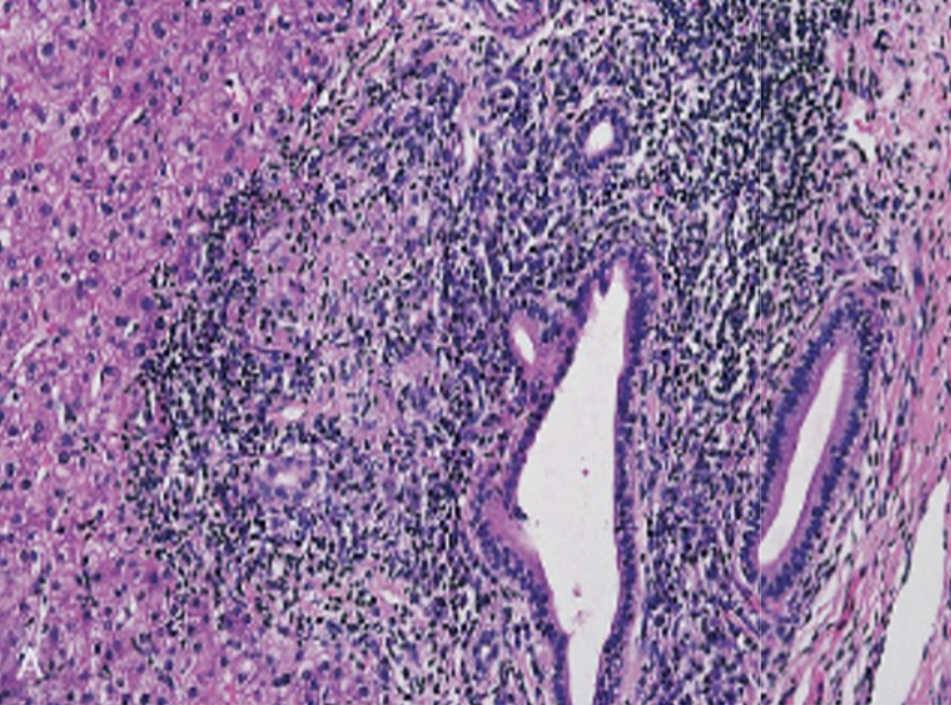
Diagnose:

Serologie + Histologie









- Nicht-eitrig destruierende Cholangitis
sog. floride Gangläsionen
- Granulombildung

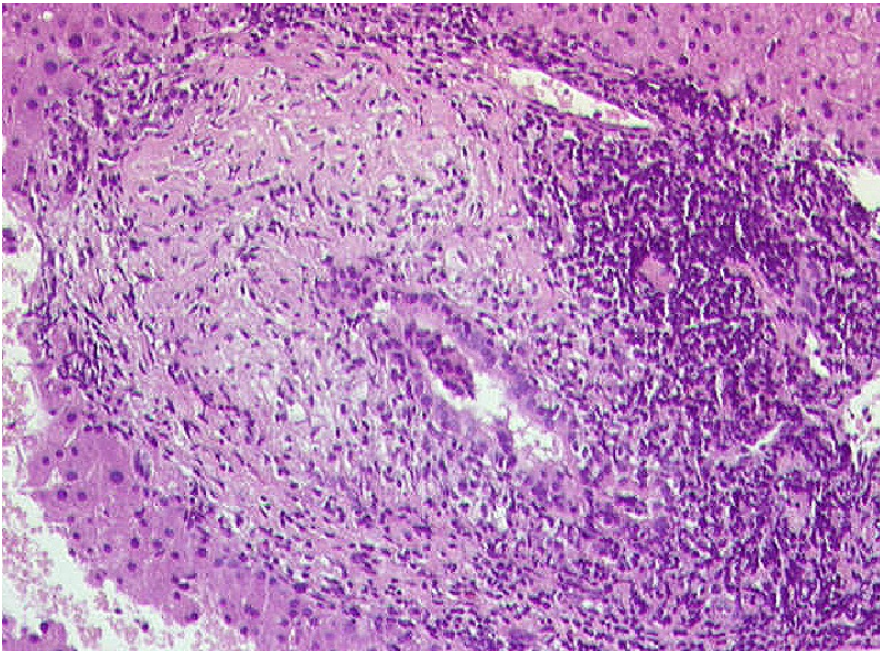
PBC und PSC

Primär biliäre Zirrhose

Geschlecht 80 - 90 % sind Frauen

Diagnose AMA-M2, Histologie

Pathologie kleine und kleinste
Gallenwege

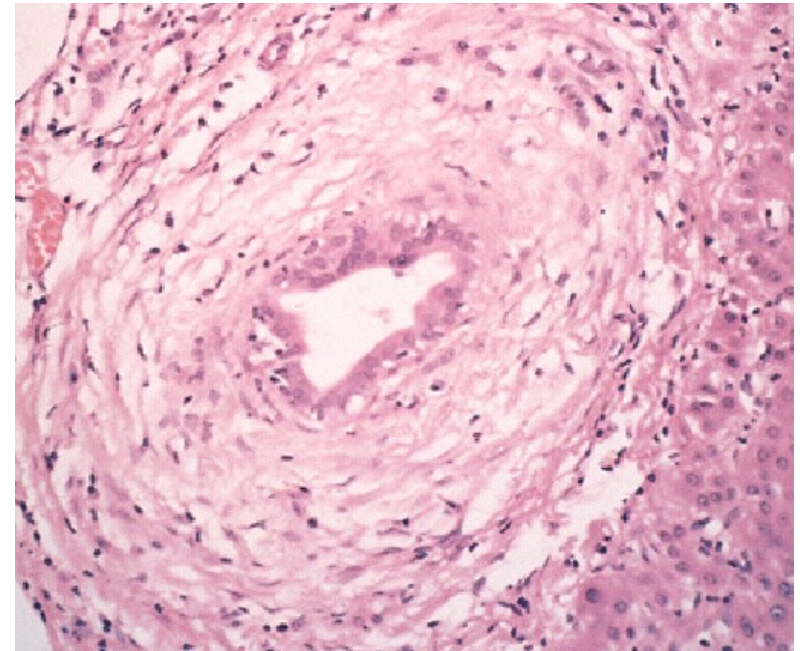


Primär sklerosierende Cholangitis

60 - 80 % sind Männer

ERCP, pANCA

große und mittlere GW



Neubildungen der Leber

	Benigne	Maligne
Hepatozellulär	Adenom FNH	Hepatozelluläres Karzinom = HCC
Cholangiozellulär	Adenom Zystadenom	Cholangiokarzinom =CCC Zystadenokarzinom HCC/CCC
Gemischt hepato- /cholangiozellulär mesenchymal	Hämangiom	Agiosarkom, Hemagioendotheliom Hepatoblastom
Gemischt epithelial/mesenchymal		



Hämangiom



Hämangiom

Fokale noduläre Hyperplasie (FNH)

Benigne, nicht-neoplastische Läsion

Meist jüngere Frauen

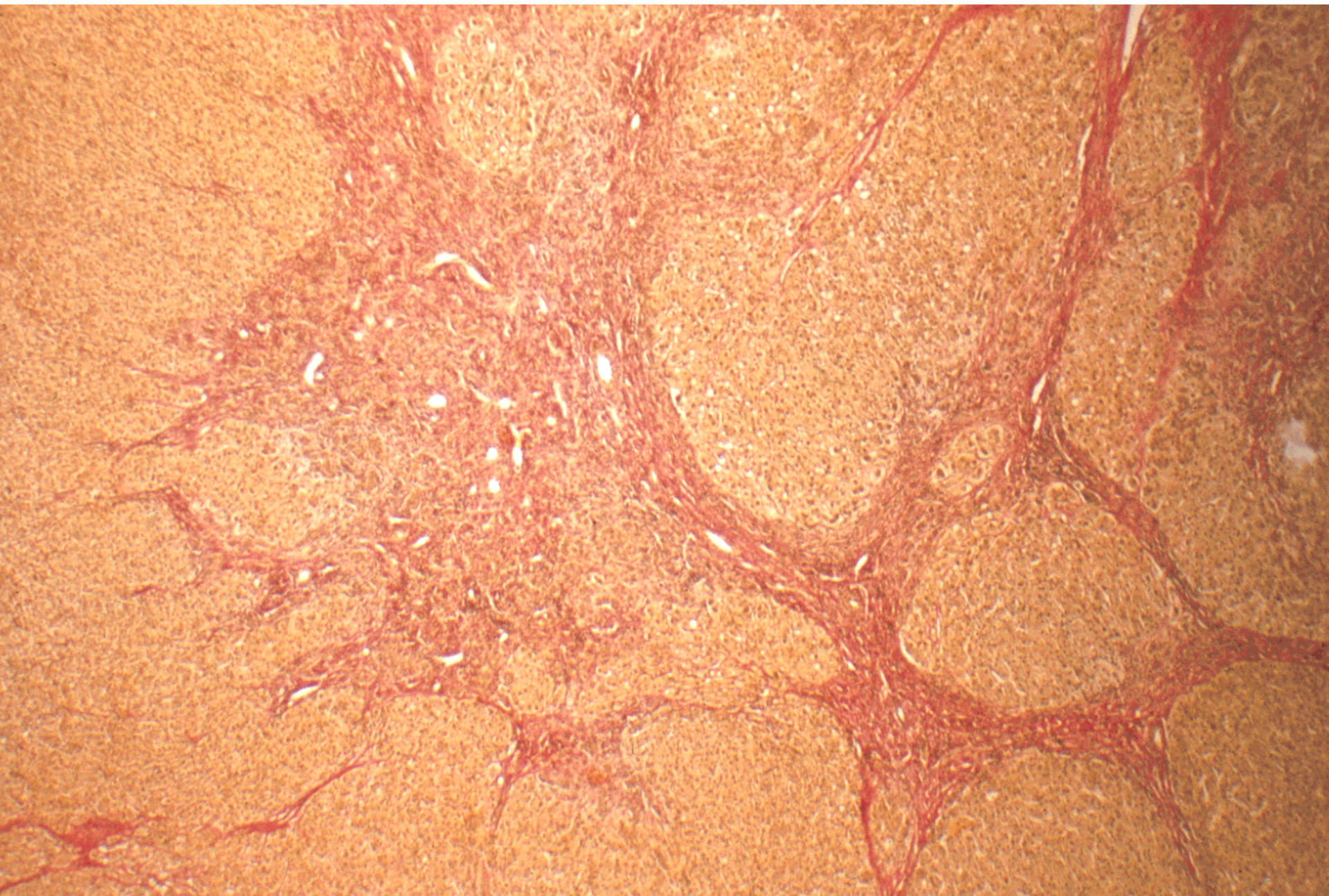
Ähnelt einem zirkumskripten „zirrhotischen“ Herd

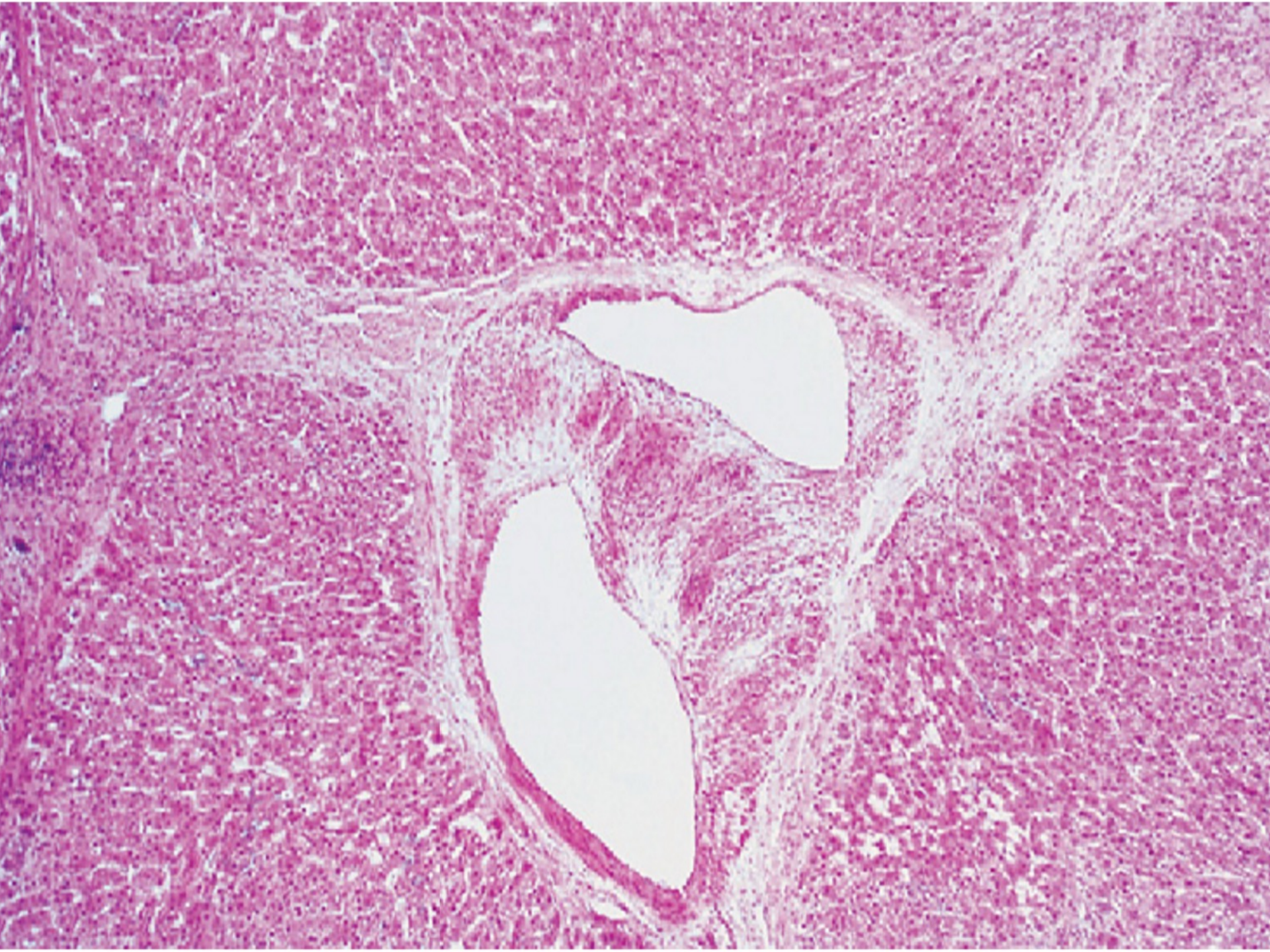
Makro: Hellgelblich, inhomogen, zentrale Narbe

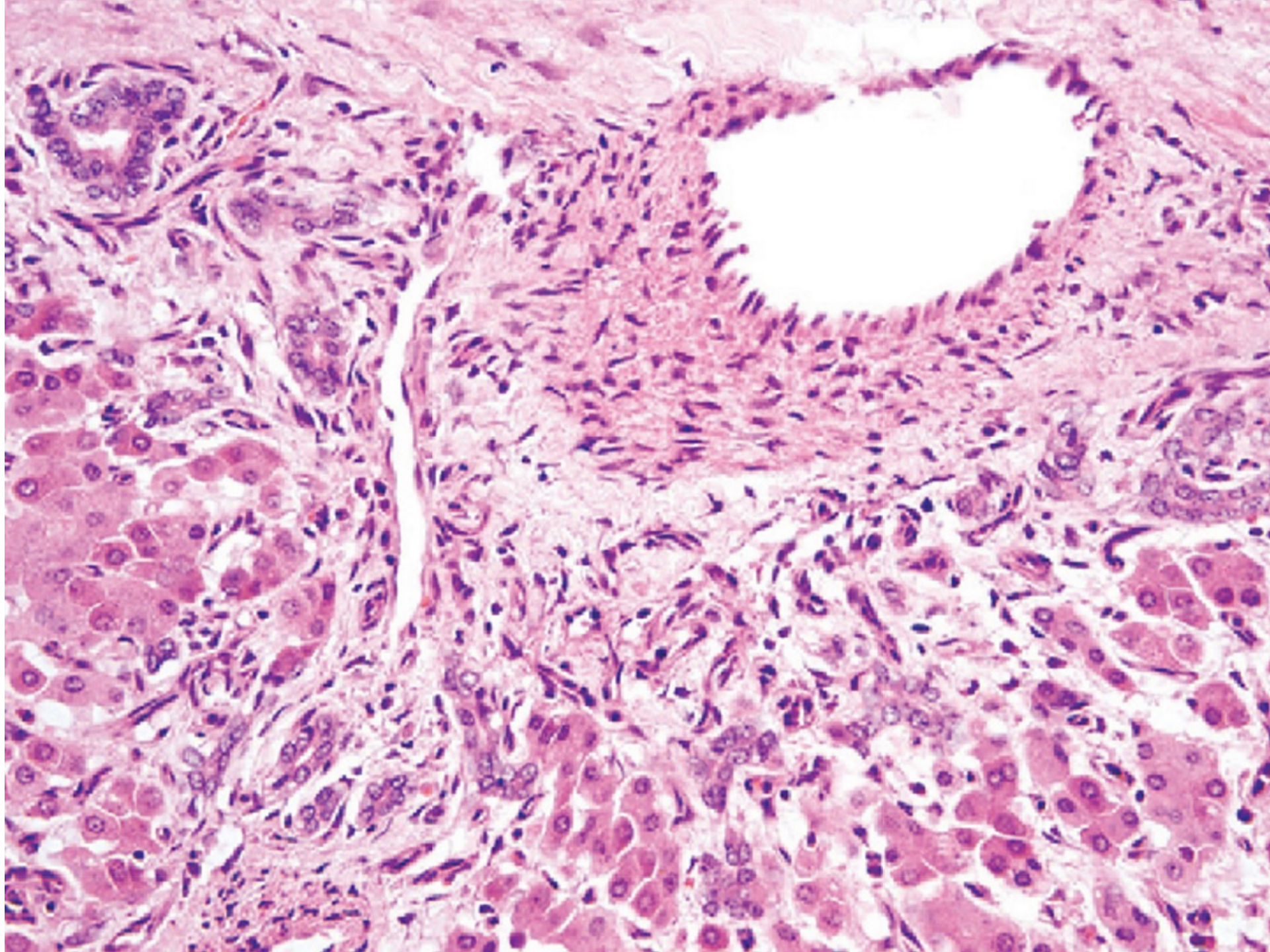
Mikro:

- normal erscheinende Hepatozyten
- knotiger Aufbau mit fibrösen Septen
- Gallengangsproliferate
- Mittlere – große Gefäßstrukturen mit Wandverdickung









Hepatozelluläres Adenom

Gutartiger hepatozellulärer Tumor

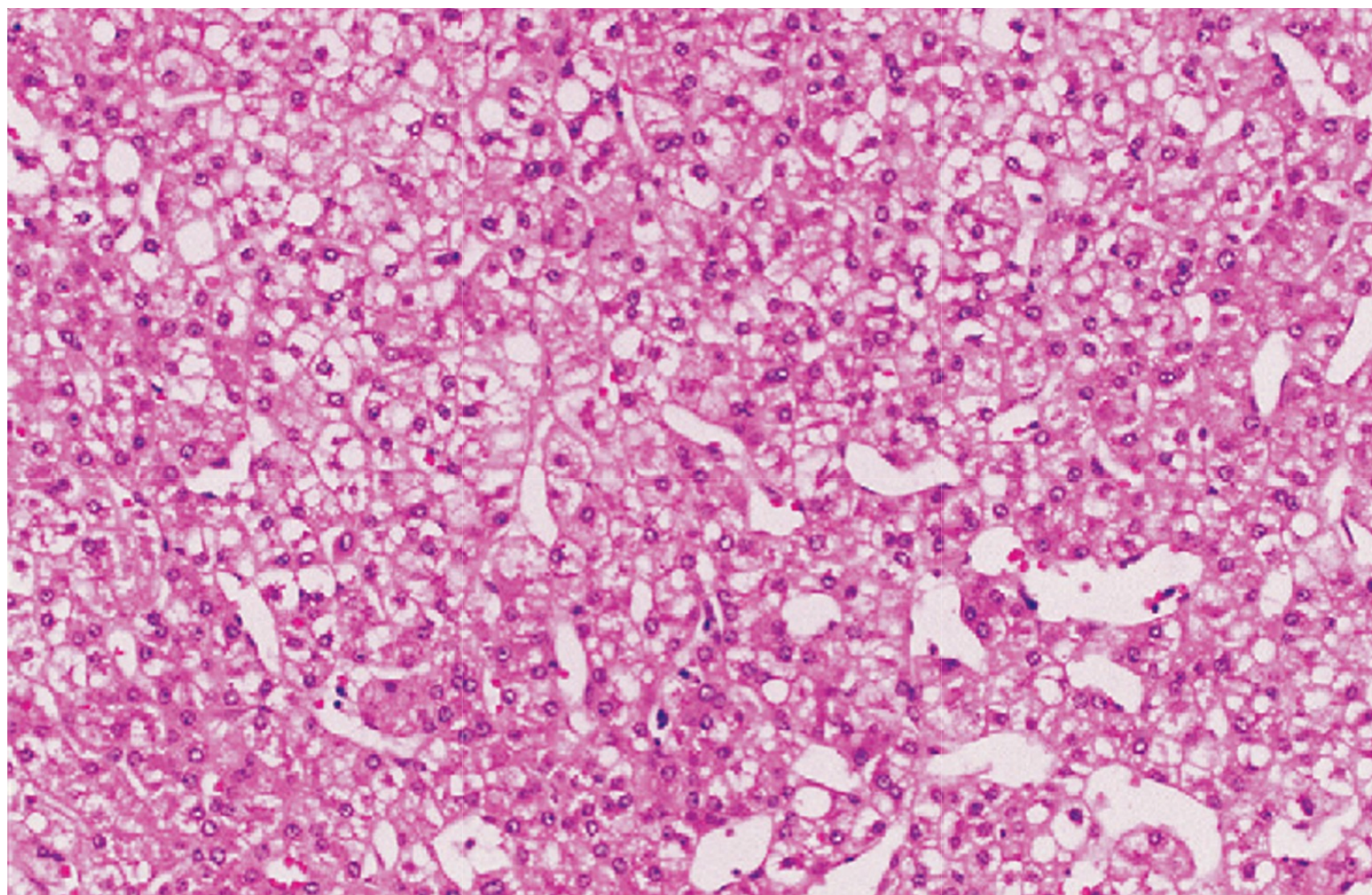
Meiste junge Frauen (assoziiert mit oralen Kontrazeptiva)

Männer selten (anabole Steroide)

Meist uninodulär, selten multifokal

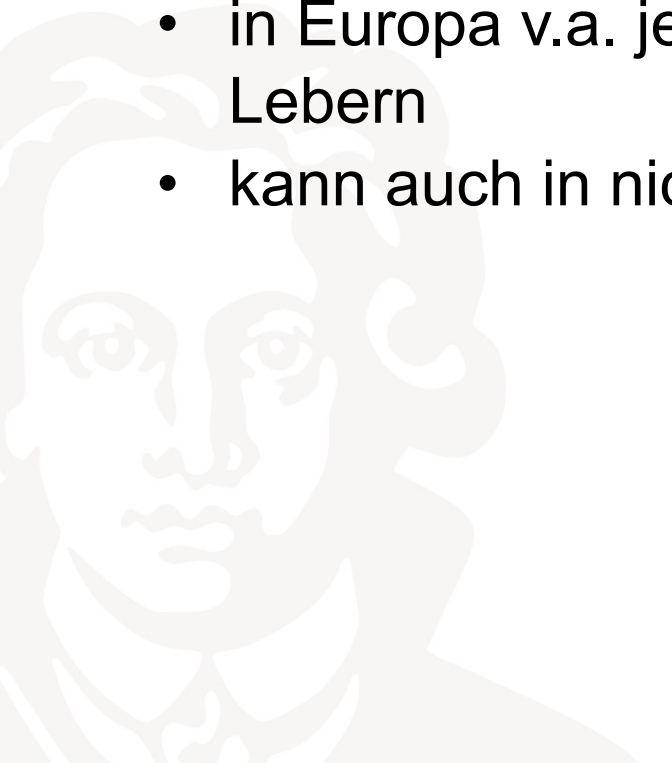
Tab. 2 Definition der Untergruppen des hepatozellulären Adenoms (HCA) gemäß WHO [7]

Subgruppe	Mutierte Gene	Immunhisto- chemie	Umweltfaktoren	Assoziierte Syndrome
HNF1α-inaktivierte HCA (H-HCA)	<i>HNF1α</i>	Ausfall von FABP ^b	Kontrazeptiva	MODY3, FAP, <i>CYP1B1</i> -Keimbahn- mutationen
Inflammatorische HCA (IHCA) ^a	<i>IL6ST, FRK, STAT3, GNAS, JAK1</i>	Überexpression von CRP und SAA	Alkohol, Tabak, metabolisches Syn- drom, Kontrazeptiva	McCune-Albright, Glykogenose Typ 1a (insbesondere Mischtyp ^a)
β-Catenin aktivierte HCA ^a	<i>CTNNB1</i> ^c Exon 3, Exon 7/8	Diffus GS positiv ^c	Androgenhaltige Präparate	Glykogenose Typ 1a (insbesondere Mischtyp ^a)
Unspezifizierte HCA (UHCA)	Unbekannt	GS, CRP/SAA nega- tiv, FABP positiv		

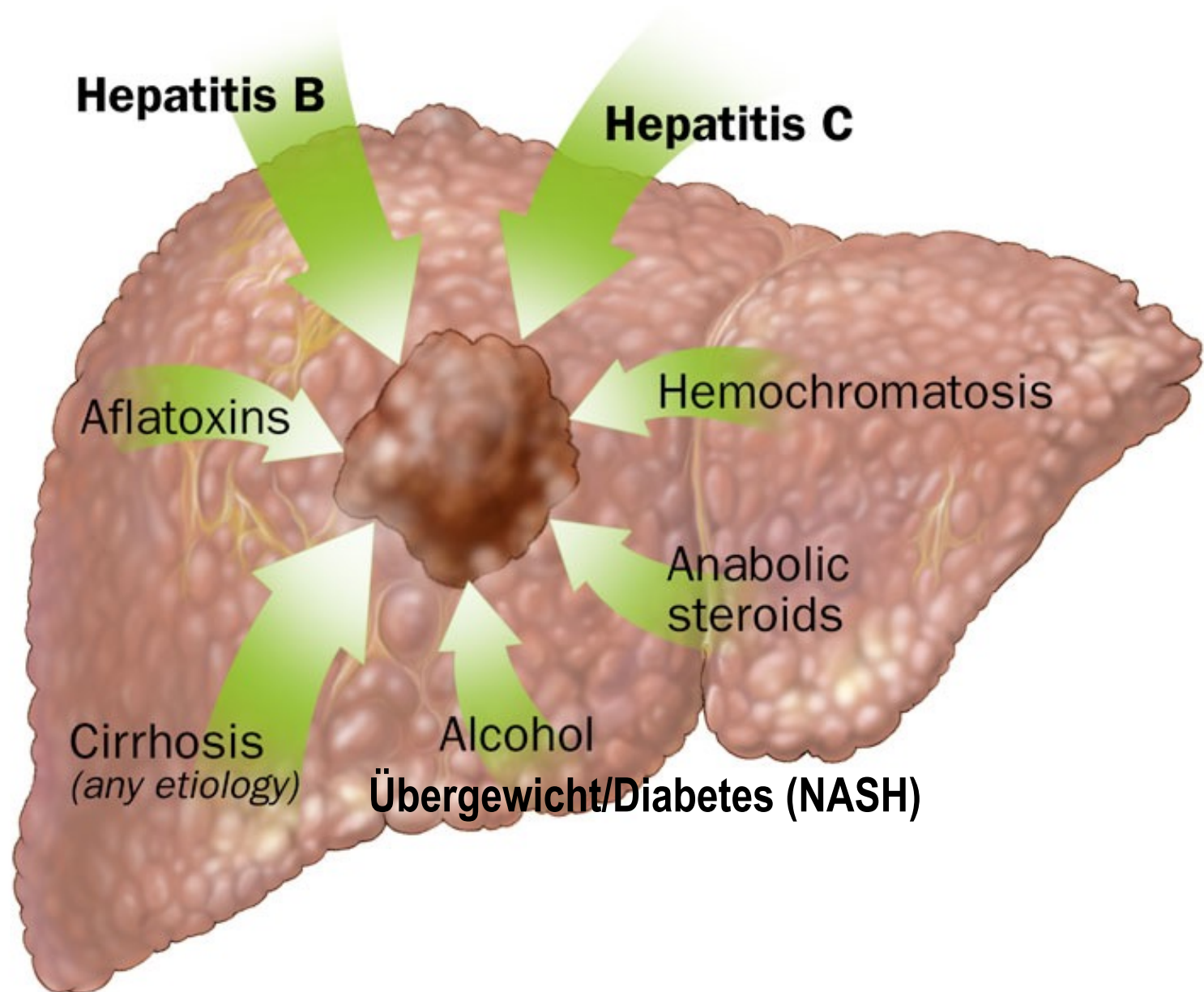


Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

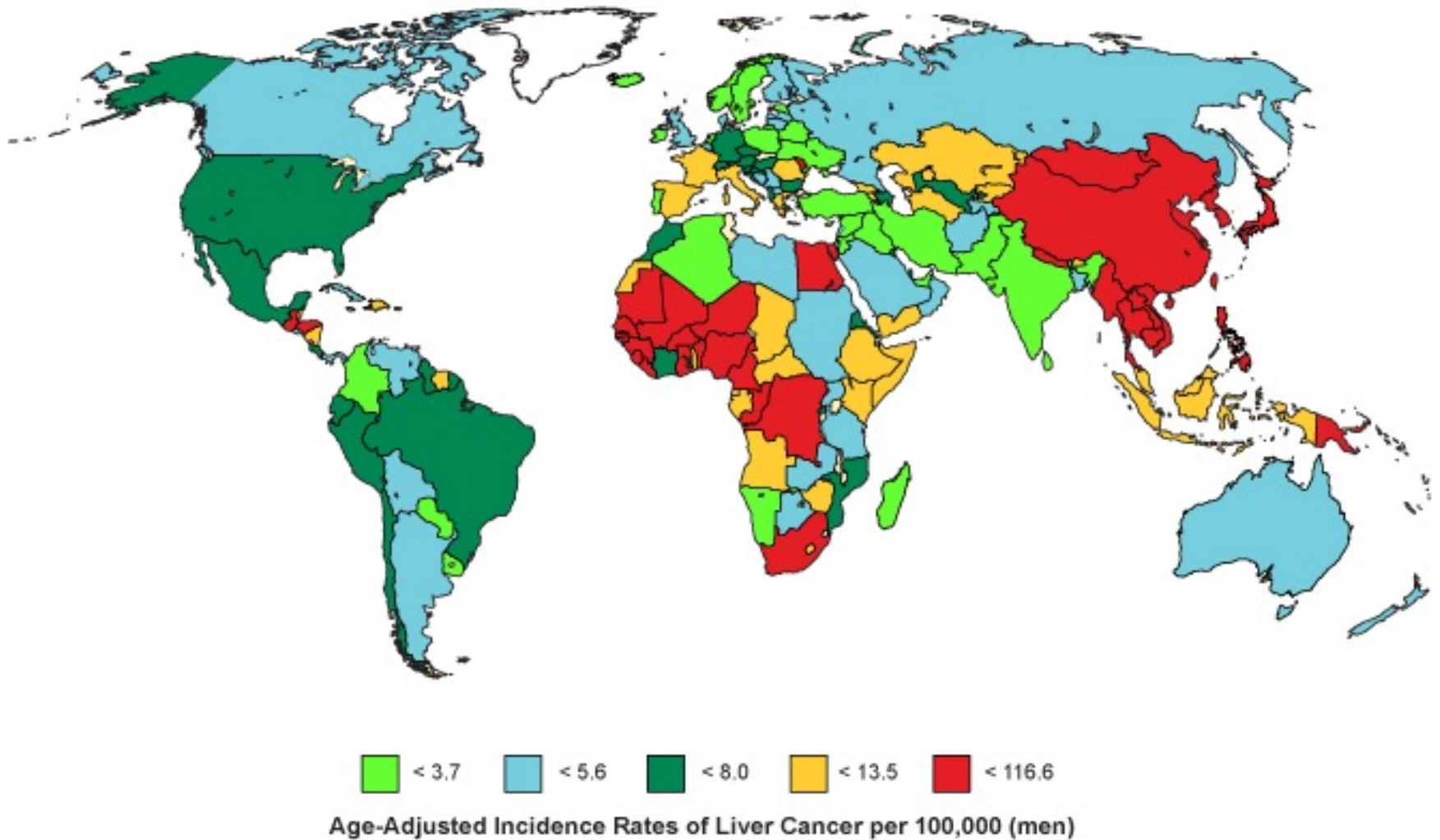
- maligner Tumor der Hepatozyten
- M:F = 2-4 : 1
- in Europa v.a. jenseits des 60. LJ., meist in zirrhotischen Lebern
- kann auch in nicht zirrhotischer Leber entstehen



Risikofaktoren für die Entstehung eines HCC



Weltweite Inzidenz des HCC

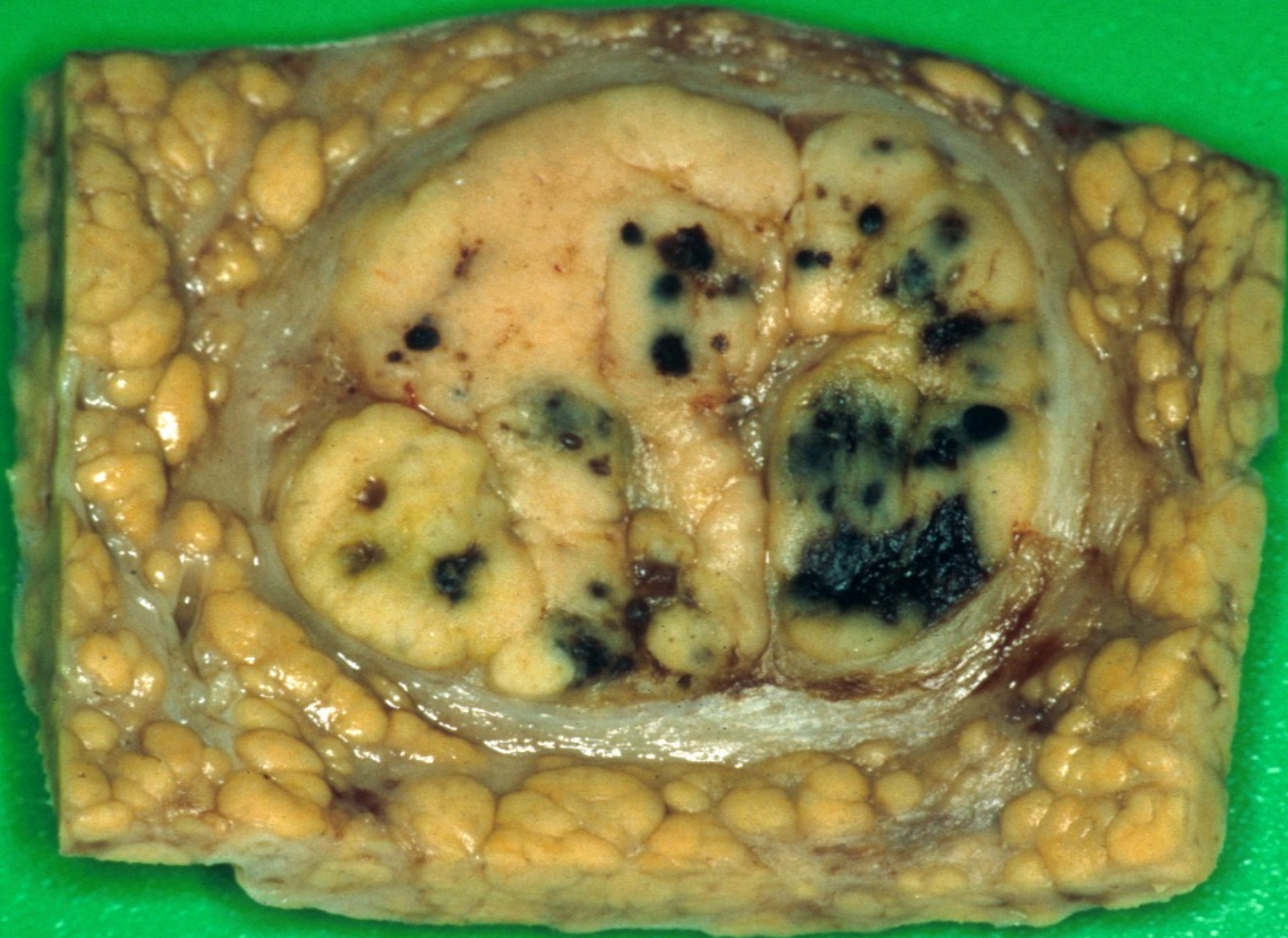


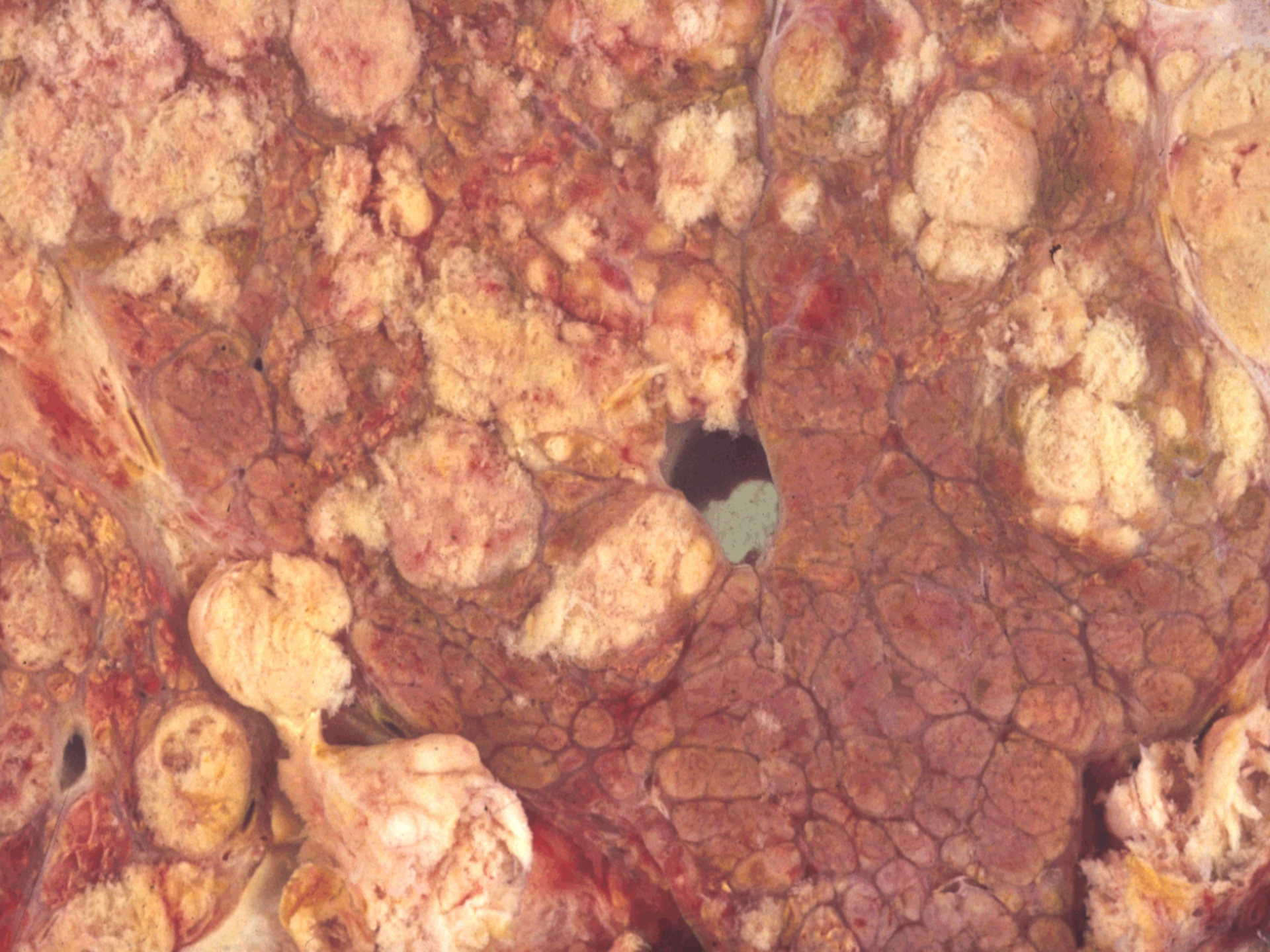
HCC-Morphologie

- unizentrisch oder primär-multizentrisch
- klein-/mittel-/großzellig
- verschiedene Subtypen und Varianten
- spät Symptome
- schlechte Prognose
- hämatogene Metastasierung durch Neigung zum Einbruch in Venen
 - Lunge, Knochen

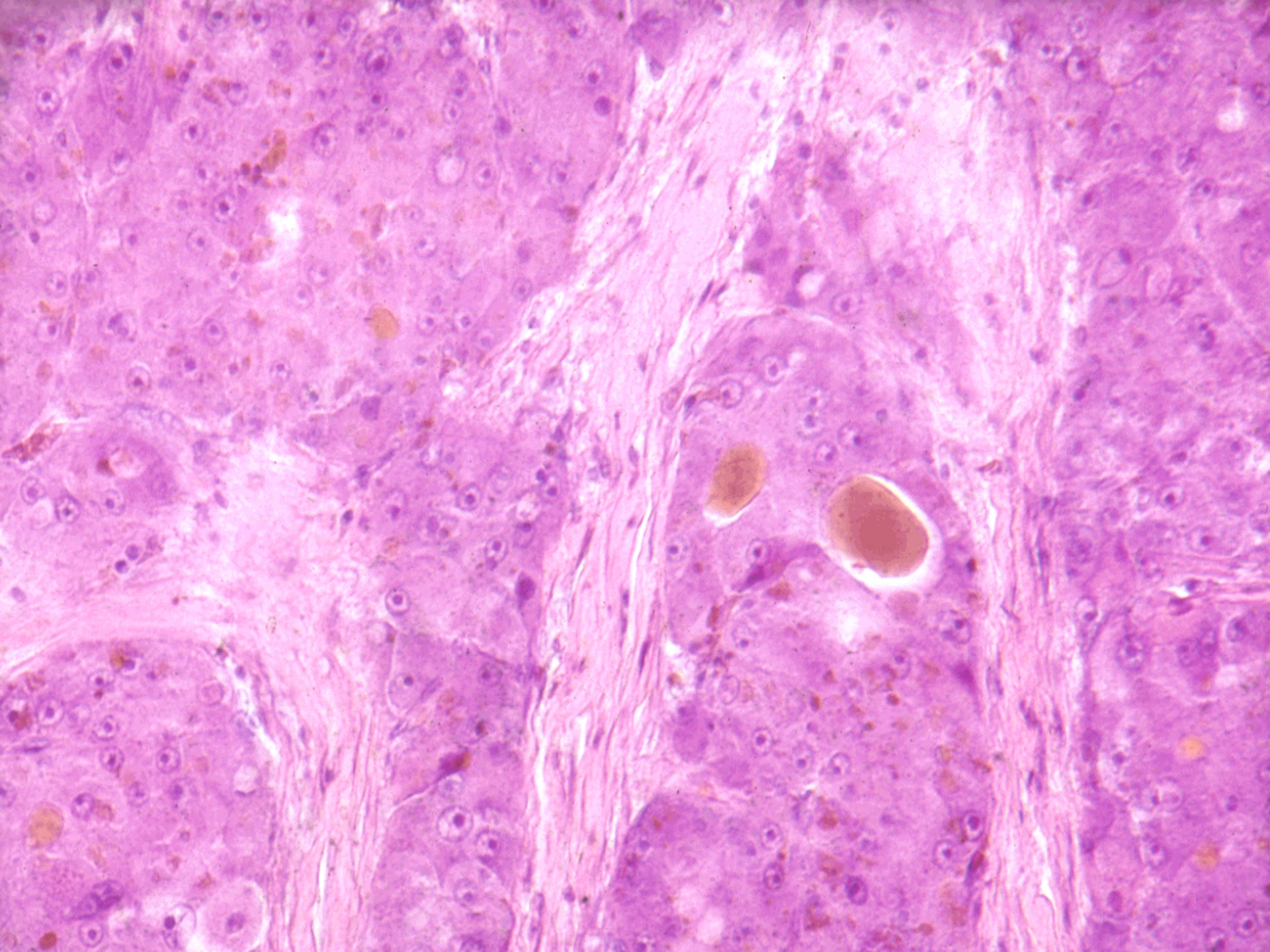
Subtype	Relative frequency	Key clinical correlates	Prognosis ^a	Key histological features	Key molecular features
Steatohepatic ^b {2835}	5–20%	Steatohepatitis may be in the background liver from metabolic syndrome or alcohol abuse	Similar	Tumour shows histological steatohepatitis	IL-6/JAK/STAT activation; lower frequency of <i>CTNNB1</i> , <i>TERT</i> , and <i>TP53</i> mutations {461}
Clear cell {1888}	3–7%	None to date	Better	> 80% of tumour ^c shows clear cell morphology from glycogen accumulation; some steatosis is acceptable	None to date
Macrotrabecular massive {461}	5%	High serum AFP; poor prognosis	Worse	Macrotrabecular growth pattern in > 50% of tumour; vascular invasion common	<i>TP53</i> mutations and <i>FGF19</i> amplifications
Scirrhous {2086}	4%	Often mimics cholangiocarcinoma on imaging	Variable, no consensus in the literature	> 50% of tumour shows dense intratumoural fibrosis	<i>TSC1/2</i> mutations {461}; TGF- β signalling activation {2953}
Chromophobe {3600}	3%	None to date	Similar	Light, almost clear cytoplasm (chromophobe); mainly bland tumour nuclei, but focal areas of more striking nuclear atypia	Alternative lengthening of telomeres
Fibrolamellar carcinoma (synonym: fibrolamellar HCC) {1085}	1%	Young median age (25 years); no background liver disease	Similar to that of HCC in non-cirrhotic livers	Large eosinophilic tumour cells with prominent nucleoli; dense intratumoural fibrosis	Activation of PKA via a <i>DNAJB1-PRKACA</i> fusion gene
Neutrophil-rich {3327}	< 1%	Elevated white blood cell count, C-reactive protein, and IL-6	Worse	Numerous and diffuse neutrophils within tumour; can have sarcomatoid areas	Tumour produces G-CSF
Lymphocyte-rich {3327}	< 1%	None to date	Better	On H&E staining, lymphocytes outnumber tumour cells in most fields	None to date; not EBV-related

WHO Classification of tumours, 5. Ed.





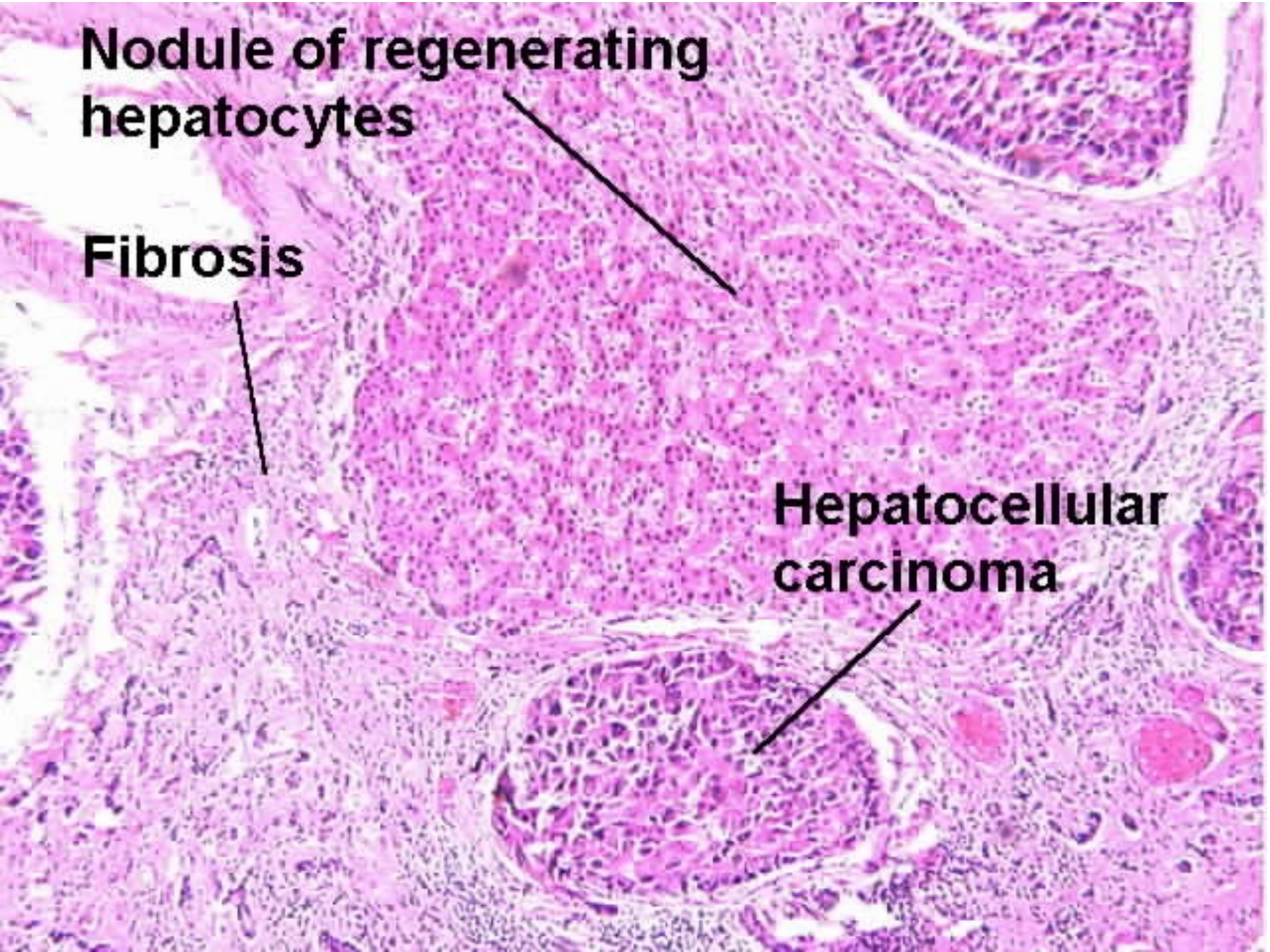




Nodule of regenerating hepatocytes

Fibrosis

Hepatocellular carcinoma



Cholangioläres Karzinom

im Vgl. zum HCC seltener (10-15% primärer Lebertumoren)

M:F = 1:1

meist >50 Jahre

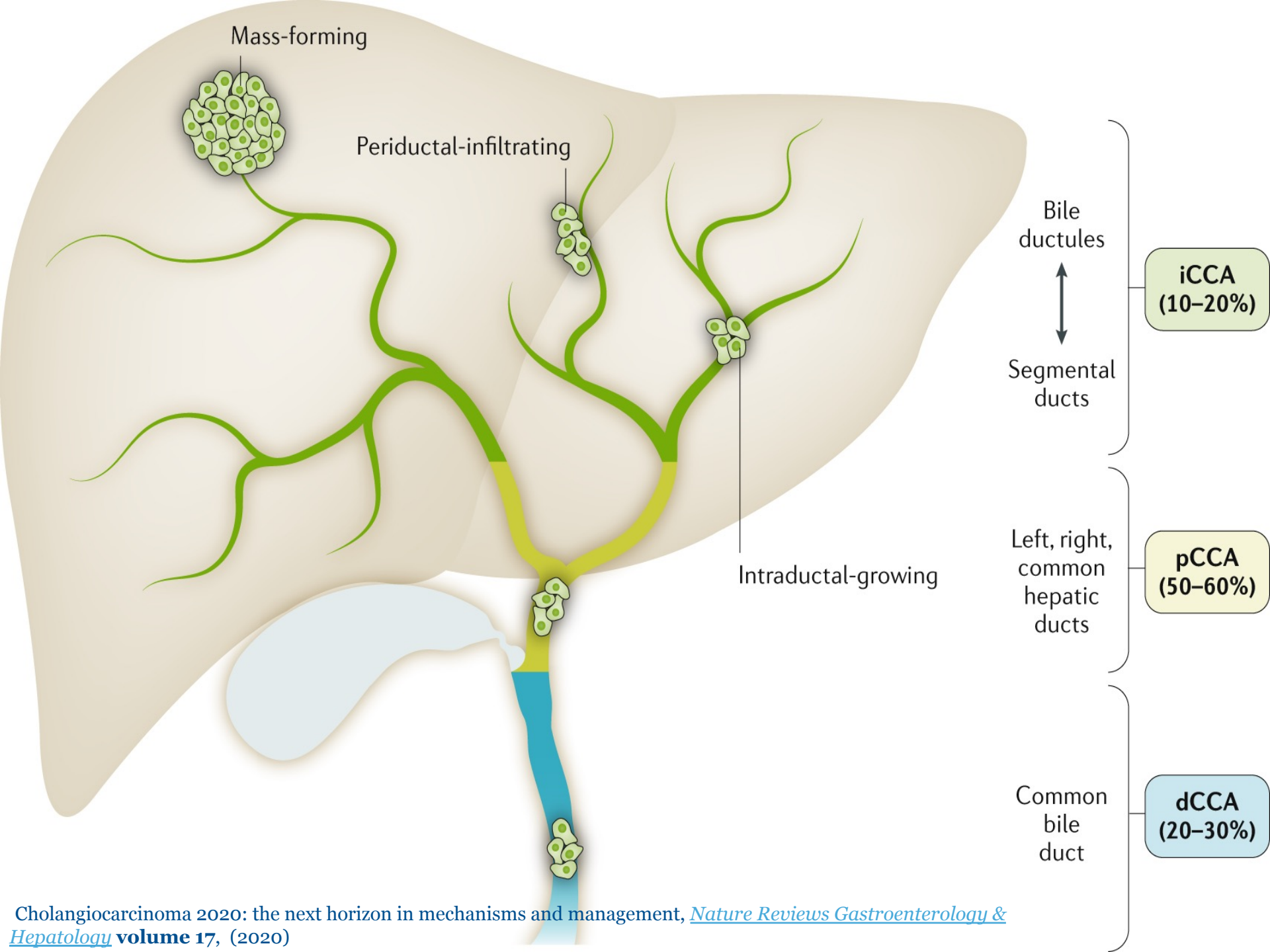
CA19-9 serologisch oft erhöht

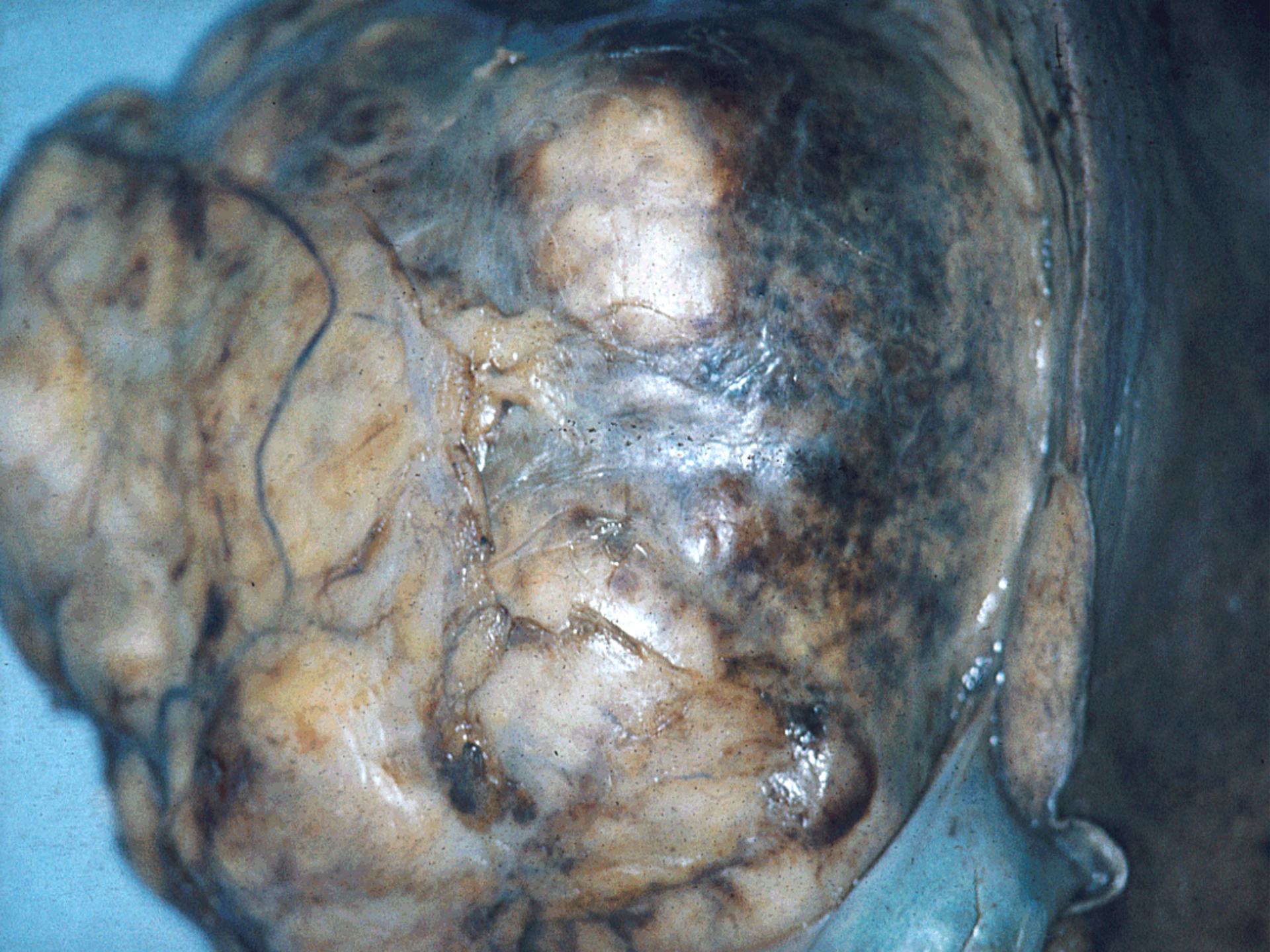
Keine wesentliche Assoziation mit Zirrhose

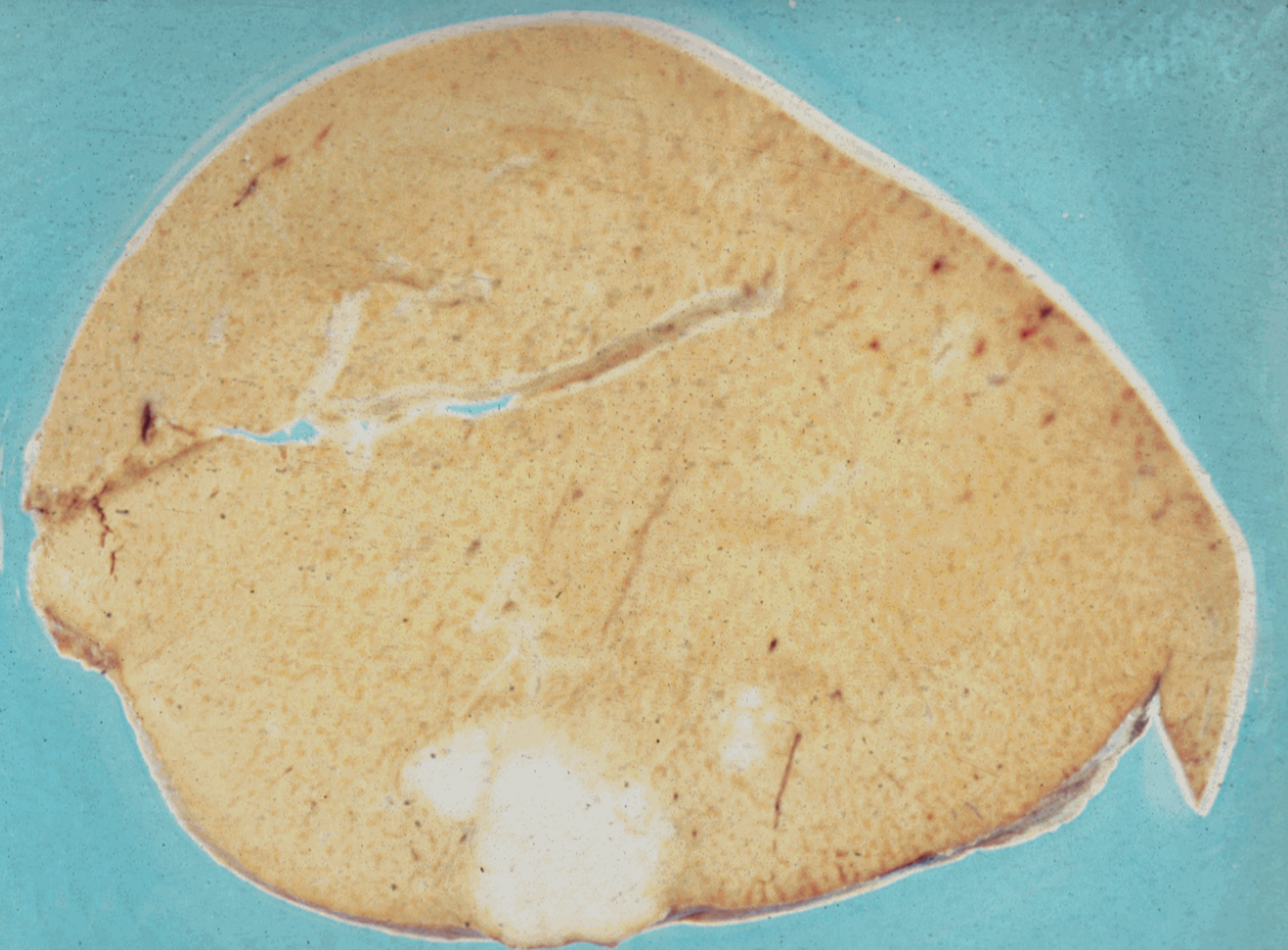
meist lymphogene Metastasen

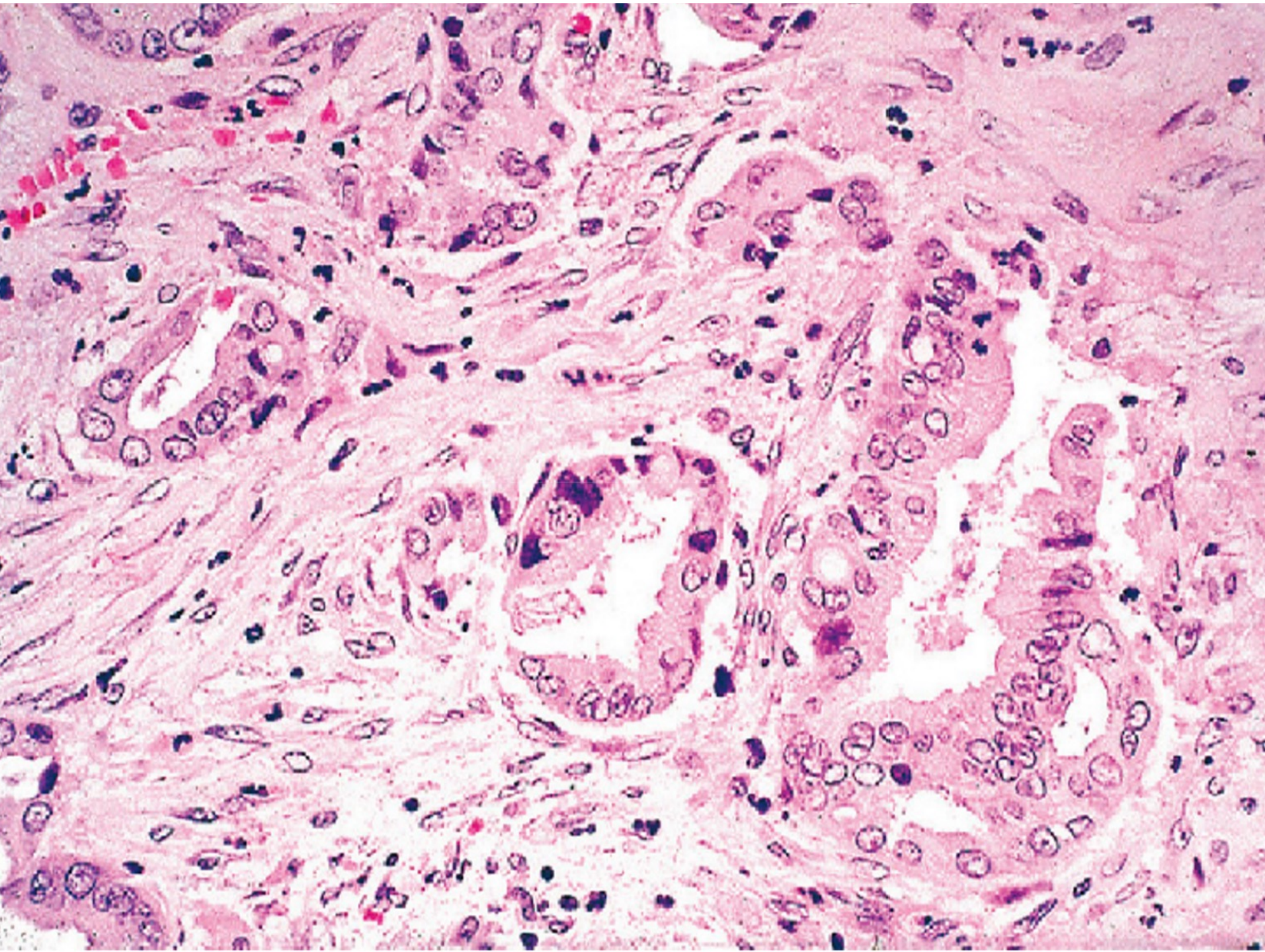
Cholangioläres Karzinom

- Mikro: Meist tubulär oder alveolär
 - Oft starke Desmoplasie → derbe Konsistenz
 - Südostasien: oft bei Parasitenbefall
 - Ggf. frühzeitig Cholestase und Ikterus bei zentralem Tumorsitz
 - Symptome meist jedoch erst bei fortgeschrittenem Tumorleiden peripherer Tumoren
- small duct type und large duct type









Therapeutic
Gymnastics