

# Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

---

**ThermoFisher**  
S C I E N T I F I C

# Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von  
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,  
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,  
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS  
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,  
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

*Wichtiger Hinweis:* Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson  
[www.kanerthompson.de](http://www.kanerthompson.de)

ISBN 978-3-89967-888-8

# Primär-biliäre Zirrhose

Reinhild Klein

## 1 Einleitung

Die primär-biliäre Zirrhose (PBC) ist eine chronische cholestatische Lebererkrankung, die besonders Frauen im mittleren Alter betrifft. Sie beginnt mit einem entzündlichen Prozess der kleinen und mittleren interlobulären Gallengänge, der zuerst zu einer Proliferation und dann zu einem Verlust der Gallengänge führt, einer portalen Entzündung und in späten Stadien zur Leberzirrhose [1, 2]. Sie gehört zu den Autoimmunerkrankungen, da sie mit antimitochondrialen Antikörpern (AMA) bei einem hohen Prozentsatz der Patienten (ca. 95 %) einhergeht, obwohl die pathogenetische Bedeutung dieser Antikörper unklar ist.

Die PBC kommt weltweit vor aber mit unterschiedlicher Inzidenz und Prävalenz. Die Inzidenz variiert von 3–58 Patienten pro Million Einwohner pro Jahr, die Prävalenz liegt zwischen 18–400 Patienten pro Million Einwohner [3]. Die Häufigkeit, mit der die PBC diagnostiziert wurde, stieg seit 1980 bis heute stark an; die Ursache hierfür ist unklar, liegt aber sicherlich auch daran, dass es heute mittels spezifischer und sensitiver Methoden möglich ist, die Erkrankung in sehr frühen Stadien zu erkennen.

## 2 Diagnostische Kriterien

Typische klinische Manifestationen der PBC sind Müdigkeit, Juckreiz und eine Sicca-Symptomatik (Tabelle 1). Heutzutage wird die Diagnose aber häufig in einem asymptomatischen Stadium zufällig durch Vorsorgeuntersuchungen erkannt, z. B. bei erhöhten Spiegeln von alkalischer Phosphatase (AP) oder Cholesterin [1, 2]. Die sichere Diagnose einer PBC darf gestellt werden, wenn biochemische Marker der Cholestase, insbesondere eine erhöhte AP, über mindestens sechs Monate beobachtet werden zusammen mit dem Nachweis von AMA im Serum und Fehlen einer andere Ursache (Tabelle 2).

**Tabelle 1.** Symptome und ihre Häufigkeit bei der PBC.

Symptome	Häufigkeit (%)
Müdigkeit	80
Pruritus	20–70
Sicca-Symptomatik	20–30
Osteoporose	35
Xanthome/Xanthelasmen	10–20
Harnwegsinfekte	19
Rechtsseitige Oberbauchbeschwerden	10
Malabsorption fettlöslicher Vitamine	selten
Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen	30–40

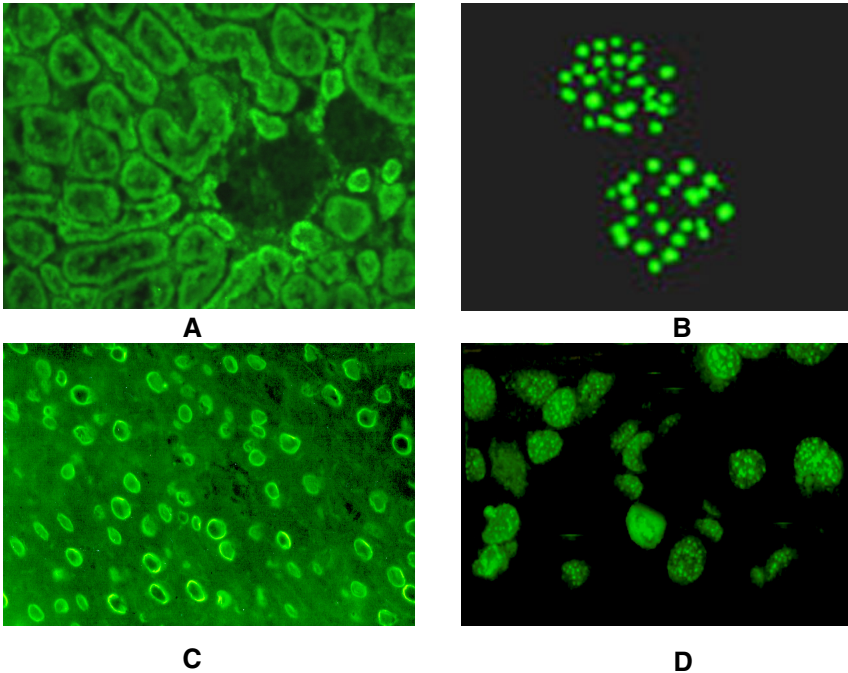
**Tabelle 2.** Diagnostische Kriterien der PBC.

<i>Klinische Kriterien</i>
– Müdigkeit
– Pruritus
– Oberbauchbeschwerden
– Sicca-Symptomatik
<i>Laborchemische und serologische Kriterien</i>
– Erhöhung von alkalischer Phosphatase (AP) und gamma-Glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ -GT)
– Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern (AMA)
– Bei AMA-negativen Patienten: Nachweis PBC-spezifischer antinukleärer Antikörper (Antikörper gegen ‚nuclear dots‘, Kernmembran, Zentromere)
– Erhöhung der IgM-Globuline
– Hypercholesterinämie
– Eosinophilie

### 3 Fachärztliche Diagnostik

Das wichtigste Kennzeichen der PBC ist der Nachweis von AMA (Abb. 1) mit Anti-M2-Spezifität im Serum. Diese reagieren mit Untereinheiten des alpha-Ketosäure-Dehydrogenase-Komplexes (2-oxoacid dehydrogenase complex, 2-OADC) und erkennen in den meisten Fällen die E2-Untereinheit des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes (PDH-E2) (Abb. 2) [1]. AMA/Anti-M2 positive Patienten ent-

wickeln mit großer Wahrscheinlichkeit eine PBC, auch wenn sie zum Zeitpunkt des Antikörpernachweises noch keine Zeichen einer chronischen cholestatischen Lebererkrankung aufweisen. AMA finden sich bei ca. 95 % der PBC-Patienten. Von den restlichen 5 % haben ungefähr die Hälfte PBC-spezifische antinukleäre Antikörper (z. B. Antikörper gegen ‚nuclear dots‘ [sp100], Kernmembran [gp210], Zentromere) (Abb. 1), aber es gibt noch weitere Patienten mit typischen klinischen Kriterien einer PBC aber ohne Nachweis relevanter Autoantikörper [4].



**Abbildung 1.** Nachweis von PBC-spezifischen Autoantikörpern im Immunfluoreszenztest (IFT). A) Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern (AMA) an Gewebeschnitten von Rattennieren mit der typischen grob-granulären Fluoreszenz der proximalen Tubuli; B) Nachweis von Antikörpern gegen ‚nuclear dots‘ (sp100) im IFT an Zellkulturen; C) Nachweis von Antikörpern gegen Kernmembran (gp210) in Muskelzellen von Rattenherz; D) Nachweis von Anti-Zentromeren-Antikörpern im IFT an Zellkulturen.

Eine Leberbiopsie wird nicht mehr als zwingend notwendig für die Diagnose der PBC angesehen bei Patienten mit erhöhten Cholestasewerten und positiven AMA, kann aber hilfreich sein zum Ausschluss weiterer Ursachen und zur Bestimmung der Krankheitsaktivität und des Stadiums. Ferner kann mit ihrer Hilfe bei stark erhöhten Serumtransaminasen und/oder IgG-Spiegeln sowie Nachweis ent-

sprechender relevanter Autoantikörper die Assoziation mit einer autoimmunen Hepatitis belegt werden.

Die histologische Stadieneinteilung der PBC richtet sich nach dem Ausmaß der (peri)portalen Entzündung, der Gallengangsschädigung und -proliferation und dem Nachweis einer Fibrose/Zirrhose (Tabelle 3).

**Tabelle 3.** Histologische Stadien der PBC.

<i>Stadium I (portales Stadium):</i>
portale Hepatitis, Gallengangsdestruktion, Bildung von Granulomen:
<i>Stadium II (periportales Stadium):</i>
periportale Hepatitis ‚interface‘-Hepatitis, die sich in die Lobuli ausdehnt, Gallengangsproliferation
<i>Stadium III (septales Stadium):</i>
Bildung von fibrösen Septen oder Brücken-Nekrosen
<i>Stadium IV (Stadium der Zirrhose):</i>
Duktopenie, Zirrhose

## 4 Anforderungen an den Hausarzt

Heutzutage sind die meisten Patienten asymptomatisch und eine Erhöhung der Cholestase-Enzyme, IgM-Spiegel oder Cholesterinspiegel wird zufällig im Rahmen von Laboruntersuchungen festgestellt. Bei vielen Patienten findet sich auch eine Eosinophilie. Symptomatische Patienten klagen insbesondere über Müdigkeit, Juckreiz und Sicca-Syndrom oder Symptome einer Kollagenkrankung wie

M2-Epitope	Identifizierung der Epitope
- a 70 kDa	E2-Untereinheit des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes (PDH) (Dihydrolipoamid Acetyltransferase)
- b 56 kDa	E3-bindendes Protein der PDH
- c 51 kDa	E2-Untereinheit des $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplexes (Succinyl-Transferase)
- d 45 kDa	E1 $\alpha$ -Untereinheit der PDH
- e 36 kDa	E1 $\beta$ -Untereinheit der PDH

**Abbildung 2.** Identifizierung von M2-Determinanten als Untereinheiten des alpha-Ketosäure-Dehydrogenase-Komplexes der inneren Mitochondrienmembran.



Myalgien oder Arthralgien. Bei entsprechenden Verdachtsmomenten sollten solche Patienten einem Hepatologen zur weiteren Diagnostik vorgestellt werden. Der Nachweis von AMA bestätigt die Diagnose. Sonographische Untersuchungen von Leber und Gallengängen sollten bei allen Patienten mit einer Cholestase durchgeführt werden um eine intra- von einer extra-hepatischen Cholestase zu differenzieren. Für die PBC ist allerdings ein unauffälliges Gallengangssystem typisch. Eine abdominelle Lymphadenopathie, insbesondere im Bereich des Leberhilus, ist bei ca. 80 % der PBC-Patienten zu beobachten [1].

Bei ca. 20 % der Patienten ist die PBC mit einem weiteren autoimmunen Prozess assoziiert, am häufigsten einer autoimmunen Hepatitis, einem CREST-Syndrom oder Sklerodermie, einem Sjögren-Syndrom oder einer Thyreoiditis.

Verwandte ersten Grades haben ein erhöhtes Risiko, eine PBC oder eine andere Autoimmunerkrankung zu entwickeln. Patienten und ihre Angehörigen sollten daher entsprechend informiert und hinsichtlich dieser Erkrankungen untersucht werden.

Ein besonderes Augenmerk sollte auf den Schwere- bzw. Aktivitätsgrad der Erkrankung gerichtet werden. Da die Prognose der PBC heute wesentlich besser ist als noch vor zwanzig oder dreißig Jahren, sollten zwei assoziierte Phänomene besonders beachtet werden. Bei ca. 20 % der Patienten wird eine Hypercholesterinämie mit erhöhtem LDL beobachtet, d.h. das kardiovaskuläre Risiko sollte evaluiert und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Ferner tritt bei Patientinnen mit PBC eine Osteoporose oder Osteopenie gehäuft auf, so dass auch hier rechtzeitig eine Prophylaxe indiziert ist.

## 5 Verlauf der PBC

### *Klinische Beobachtungen*

Es gibt drei Formen einer PBC. Die klassische Form ist durch eine langsam progrediente Abnahme der kleinen Gallengänge und einer Zunahme der Leberfibrose gekennzeichnet, die innerhalb von ca. 20 Jahren zur Zirrhose führt.

Bei der zweiten Form, die ca. 10–20 % der Patienten betrifft, finden sich fluktuierend oder persistierend Zeichen einer AIH. Diese Patienten haben eine aktivere Verlaufsform und entwickeln früh eine Fibrose und Zirrhose. Die dritte Form (ca. 5–10 % der Patienten) ist durch eine rasches Einsetzen einer Ductopenie und schwerer ikterischer Cholestase charakterisiert; sie schreitet sehr schnell (in weniger als 5 Jahren) zu einer Leberzirrhose fort, d.h. die Patienten entwickeln rasch die typischen Zeichen und Komplikationen einer portalen Hypertension (Aszites, Ösophagusvarizenblutungen, Enzephalopathie, Ikterus, etc.).

### *Blutuntersuchungen*

Während einer Behandlung sollten Laborparameter ein- bis zweimal pro Jahr bei asymptomatischen Patienten und alle drei Monate bei symptomatischen Patienten untersucht werden. Der Anstieg des Bilirubins ist ein untrügliches Zeichen für eine Progression der Erkrankung und dient als Marker für die Indikation zur Lebertransplantation.

Die antimitochondrialen Antikörper werden durch eine Therapie kaum beeinflusst. Dennoch sollten Autoantikörper und quantitative Immunglobuline mindestens einmal im Jahr analysiert werden um die Entwicklung einer autoimmunen Hepatitis (oder einer anderen Autoimmunerkrankung) auszuschließen oder so früh wie möglich zu erkennen.

Auch nach Lebertransplantation nehmen die AMA-Titer nur vorübergehend ab etwa 1 Jahr nach Transplantation, steigen dann aber wieder an, d. h. sie können nicht als Indikator für das Wiederauftreten einer PBC in der transplantierten Leber herangezogen werden.

## **6 Therapie**

Die Ursache der PBC ist unbekannt, und es gibt daher auch keine kausale Therapie. Ursodesoxycholsäure (UDCA), die 1985 in die Therapie der PBC eingeführt wurde, ist heute der Goldstandard der Therapie in einer Dosierung von 13–15 mg/kg/Tag. Randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien haben einhellig gezeigt, dass UDCA die Laborparameter einschließlich des Bilirubins verbessert [5]. Sie verzögert die Progression der Fibrose, verbessert die Lebensqualität und die Überlebenszeit. Die Überlebenszeit von UDCA-behandelten Patienten mit Frühstadium der PBC unterscheidet sich nicht von der der Normalbevölkerung. Diese Therapie ist sehr sicher und Nebenwirkungen (Magen/Darmprobleme) sind selten. Auch während einer Schwangerschaft scheint die UDCA-Therapie fortgeführt werden zu können.

Bei einem Teil der Patienten ist aber die tägliche Gabe von 13–15 mg/kg UDCA nicht ausreichend, um eine optimale biochemische Antwort zu bekommen. Bei solchen Patienten kann ein Versuch mit Dosen bis zu 20 mg/kg/Tag unternommen werden. Viele benötigen aber eine zusätzliche Therapieform. Steroide und Methotrexat sind in erster Linie untersucht worden. Die Langzeit-Nebenwirkungen der Steroide dürften jedoch den Vorteil dieser Therapie überwiegen. Die Einführung von Budesonid, einem nicht-halogenierten Kortikosteroid mit einem ausgeprägten ‚first-pass‘ Metabolismus, erweist sich aber als vielversprechend. Die Rolle des MTX ist noch umstritten.

Weitere immunsuppressive Medikamente einschließlich Azathioprin, Cyclosporin, Mycophenolat-Mofetil oder Substanzen mit anti-fibrotischer Wirkung (z. B. Penicillamin, Colchicin, Silymarin) wurden ebenfalls untersucht, aber es wurde gezeigt, dass sie entweder ineffektiv oder zu toxisch sind.

Bei Patienten im Spätstadium ist die Lebertransplantation (LTX) die Therapie der Wahl. In Einzelfällen kann auch extremer, Therapie-resistenter Pruritus oder eine schwere Osteoporose auch ohne Vorliegen einer dekompensierten Zirrhose eine Indikation für die LTX darstellen. Die 5-Jahres-Überlebenszeit nach Transplantation liegt bei 80–90 %. Bei bis zu 30 % der Patienten wurde das Wiederauftreten der PBC in der transplantierten Leber beobachtet, aber sie nimmt in diesen Fällen unter der immunsuppressiven Therapie normalerweise einen milden Verlauf.

## 7 Therapie extrahepatischer Manifestationen

UDCA hat auch einen positiven Effekt auf die Hypercholesterinämie; sie bewirkt eine mittlere Reduktion von 15–20 % des Gesamt- und LDL-Cholesterols nach 1 Jahr Therapie. Statine können zusätzlich gegeben werden.

Der Effekt von UDCA auf den Pruritus ist unterschiedlich. Häufig wird als ‚first-line‘ Therapie Cholestyramin eingesetzt; andere Therapieformen implizieren Glukokortikoide, Sertralin und Opiatantagonisten.

Die Müdigkeit scheint durch das zentral wirksame Modafinil, ein Medikament, das für die Narcolepsie zugelassen ist, positiv beeinflusst zu werden. Das Medikament, das in Dosen bis zu 400 mg/Tag eingesetzt wird, wird gut vertragen und ist sehr effektiv bei Patienten mit extremer Müdigkeit.

Die Therapie der Osteoporose und Osteopenie, die bei bis zu 30 % der PBC Patienten auftritt, beinhaltet die Gabe von Kalzium (1000–1200 mg/Tag) und Vitamin D (400–800 IU/Tag). Der Einsatz von Bisphosphonaten wird noch kontrovers diskutiert.

Die Behandlung der portalen Hypertension folgt bei der PBC denselben Richtlinien wie bei anderen Zirrhoseformen. Eine schwere portale Hypertension ohne weitere Zeichen der Dekompensation ist eine Indikation für eine Lebertransplantation.

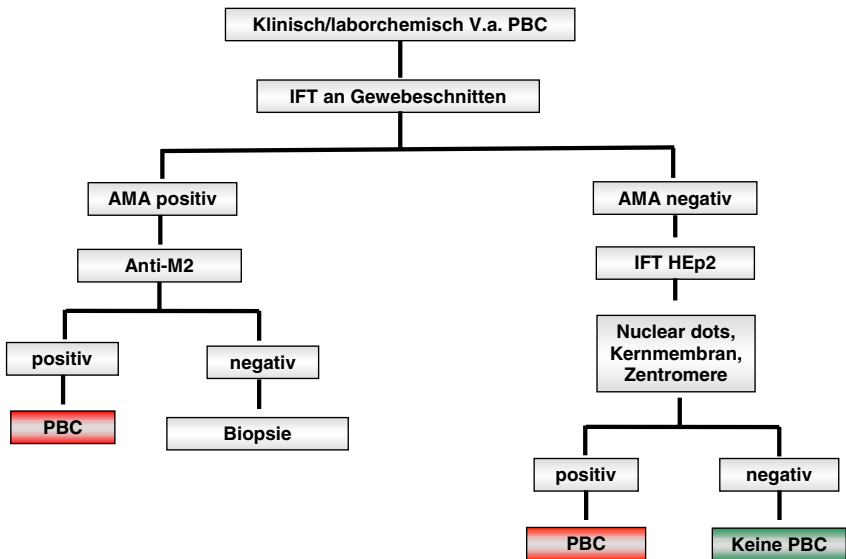
## 8 Diagnostische Tests

Antimitochondriale Antikörper werden primär im Immunfluoreszenztest (IFT) unter Verwendung von Gefrierschnitten aus Ratten- oder Mäuseniere, -leber, -herz und -magen nachgewiesen (Abb. 1). Ein positiver Test sollte mittels ELISA oder Westernblot unter Verwendung des M2-Antigens isoliert aus der inneren Membran von Rinderherzmitochondrien oder rekombinanter Antigene, die seine fünf Untereinheiten repräsentieren (E2-, E1a- und E1b-Untereinheit [M2a, d, e], E2-Untereinheit des  $\alpha$ -Ketoglutamat-Dehydrogenase-Komplexes [M2c] oder E2-Untereinheit der ‚branched-chain  $\alpha$ -Ketosäure-Dehydrogenase‘ [M2c] Abb. 2), verifiziert werden. Circa 95 % der PBC-Patienten sind mit dem M2-Antigen positiv, ca. 85 % reagieren mit PDC-E2. Bei ca. 10 % sind nur Antikörper gegen

die M2c-Proteine nachweisbar. Es gibt aber noch einen kleinen Prozentsatz von im IFT AMA-positiven aber Anti-M2 negativen Patienten, d.h. es gibt weitere AMA-Subspezifitäten, wie z. B. Antikörper gegen die F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATPase [4].

AMA können auch mit Antigenen der äußeren Mitochondrienmembran reagieren (Anti-M4, Anti-M8); deren Targetantigene konnten allerdings bisher nicht identifiziert werden. Die Antikörper sind nur in Assoziation mit Anti-M2 nachweisbar und korrelieren mit der Krankheitsaktivität.

Bei der Hälfte der AMA/Anti-M2-negativen PBC-Patienten können PBC-spezifische antinukleäre Antikörper nachgewiesen werden (Antikörper gegen ‚nuclear dots‘ [sp100], Kernmembran [gp210], oder Zentromere (Abb. 1). Diese können nicht im IFT an Gewebeschnitten nachgewiesen werden sondern nur im IFT unter Verwendung von Zelllinien (z. B. Hep2-Zellen) oder im ELISA unter Verwendung der rekombinanten Antigene (Abb. 3).



**Abbildung 3.** Flussdiagramm zur serologischen Diagnose der PBC.

Die Assoziation von AMA mit ANA, die ein homogenes Fluoreszenzmuster zeigen, mit Antikörpern gegen Aktin oder dem löslichen Leber-/Leber-Pankreas-Antigen (SLA/LP) ist immer hochverdächtig auf ein Überlappungssyndrom der PBC mit einer autoimmunen Hepatitis, insbesondere wenn die IgG-Globuline erhöht sind.

## 9 Nachweismethoden

Der Vorteil der serologischen Methoden bei der PBC zum Nachweis von AMA/Anti-M2 ist ihre extrem hohe Spezifität (fast 100 %) und Sensitivität (~95 %).

Allerdings ist zum Nachweis der AMA mittels IFT eine große Erfahrung in der Interpretation der IFT-Muster notwendig. Zunehmend werden daher heute selbst zum Screenen ELISA mit rekombinanten Antigenen eingesetzt. Deren Nachteil ist jedoch ihre hohe Sensitivität, die häufiger zu falsch positiven Befunden führt durch den Nachweis niedertitriger natürlich vorkommender Antikörper. Andererseits sind nicht selten auch falsch negative Ergebnisse zu beobachten, da AMA oft Konformationsepitope erkennen, die von den meist linearen rekombinanten Antigenen nicht exprimiert werden.

Ferner ist es bei der PBC — im Gegensatz zu den meisten anderen Autoimmunerkrankungen — wichtig, auf AMA vom IgG- und IgM-Typ zu testen, da es doch einige Patienten gibt, bei denen die Antikörper isoliert vom IgM-Typ sind.

## Literatur

- [1] Hirschfield G. Diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25:701–712.
- [2] Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *J Hepatol* 2010; 52: 745–58.
- [3] Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56:1181–1188.
- [4] Feuchtinger, M., Christ, S., Preuß, B., et al. Detection of novel non-M2-related antimitochondrial antibodies in patients with anti-M2 negative primary biliary cirrhosis. *Gut* 2009; 58: 983–9.
- [5] Poupon R. Treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid, budesonide and fibrates. *Dig Dis* 2011; 29: 85–8.