

# Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

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

---

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC

# 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-sklerosierende Cholangitis

Reinhild Klein

## 1 Einleitung

Die primär-sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine idiopathische, chronische cholestatische Lebererkrankung, die durch eine progrediente entzündliche Zerstörung von intra- und extra-hepatischen Gallengängen charakterisiert ist und Männer häufiger als Frauen betrifft (60–80 %). Obwohl sie auch im Kindesalter sowie im höheren Erwachsenenalter auftreten kann, liegt das mittlere Alter ihrer Erstmanifestation im 4. Lebensjahrzehnt. Bei 75–90 % ist die PSC mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) assoziiert, in erster Linie einer Colitis ulcerosa (UC) [1, 2].

Die Inzidenz der PSC liegt in Nordeuropa und den USA bei ca. 1 pro 100 000 Einwohner pro Jahr, während sie in Südeuropa und Asien um einen Faktor von 10–100 seltener zu sein scheint. Die Prävalenz wird mit 8–14 Patienten pro 100 000 Einwohner pro Jahr angegeben [2]. Die Cholangiographie ist die wichtigste Methode zur sicheren Diagnose. Der natürliche Verlauf der PSC ist sehr variabel mit einer mittleren Dauer von der Erstdiagnose bis zum Tod oder einer Lebertransplantation von 12–15 Jahre. 10–15 % der PSC Patienten entwickeln ein cholangiozelluläres Karzinom. Obwohl die PSC mit zahlreichen Autoantikörpern einhergeht, ist sie keine typische Autoimmunerkrankung. Allerdings kann sie in der Kindheit mit floriden autoimmunen Phänomenen assoziiert sein einschließlich hochtitriger Autoantikörper (z. B. gegen Kerne und glatte Muskulatur), erhöhten IgG-Globulinen und einer ‚interface‘-Hepatitis, die einer autoimmunen Hepatitis ähnelt. Eine spezifische Therapie gibt es nicht, und die Lebertransplantation bleibt die einzige Option, die die Überlebenszeit der Patienten zu verlängern vermag.

## 2 Diagnostische Kriterien

Die PSC hat einen sehr variablen Verlauf mit einer progredienten Verengung der Gallengänge, die zur biliären Zirrhose führt und mit deren Komplikationen wie einer portalen Hypertension einhergeht. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind

15–55 % der Patienten asymptomatisch [1, 2]. Müdigkeit, Pruritus, Ikterus oder abdominelle Beschwerden entwickeln sich bei ca. 60 % der Patienten (Tabelle 1).

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

Symptome	Häufigkeit (%)
Müdigkeit	50–75
Pruritus	40–70
Ikterus	9–69
Oberbauchbeschwerden	16–60
Gewichtsverlust	10–34
Fieber und Schüttelfrost	5–28
Hyperpigmentation	25
Asymptomatisch	15–55

Die Diagnose der PSC basiert auf charakteristischen Veränderungen, die in der endoskopischen retrograden Cholangiopancreatographie (ERCP) sichtbar gemacht werden können. Segmentale intra- und/oder extrahepatische Strikturen, perlschnurartige Veränderungen, divertikuläre Ausstülpungen und Rarefizierung der Gallengänge sind charakteristische Kennzeichen. Die Strikturen können nur 1–2 mm bis mehrere Zentimeter lang sein.

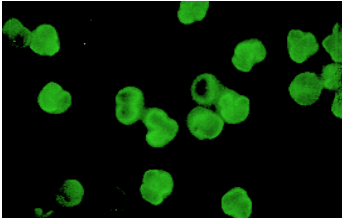
Biochemische Charakteristika sind eine erhöhte alkalische Phosphatase (AP) oder gamma-glutamyl-Transpeptidase ( $\gamma$ GT), obwohl bei einigen Patienten die AP auch normal sein kann. Eine Bilirubinerhöhung kann bereits in frühen Stadien auftreten aufgrund von Gallengangstrikturen. AP und Bilirubin können im Verlauf fluktuieren.

Histologisch ist die PSC charakterisiert durch Schädigung, Atrophie und Verlust von mittel- und großkalibrigen intra- oder extrahepatischen Gallengängen. Ein typisches aber nur selten zu beobachtendes Phänomen ist die zwiebelschalenähnliche Fibrose um die Gallengänge.

### 3 Fachärztliche Diagnostik

Wie bereits oben erwähnt, ist die ERCP heute der ‚Goldstandard‘ für die Diagnose der PSC. Sie wird einerseits diagnostisch eingesetzt, aber auch therapeutisch, um Strikturen zu weiten oder Stents einzusetzen. Ferner kann mittels Bürstenzytologie und Biopsie nach einem cholangiozellulären Karzinom gesucht werden. Aber auch die Magnetresonanztomographie (MRCP) hat sich mittlerweile als nicht-invasive, akkurate und schnelle Alternative zur Untersuchung der Gallenwege bewährt; sie erreicht eine Sensitivität von 82–88 % und eine Spezifität von 92–97 % bei der Differenzierung einer PSC von einer anderen hepatoobiliären Erkrankung.

Obwohl Autoantikörper bei der PSC relativ häufig vorkommen, tragen sie nur wenig zur Diagnose der Erkrankung bei (Tabelle 2) [3]. Die prominentesten Autoantikörper sind Anti-Neutrophile Antikörper mit einem perinukleären Fluoreszenzmuster (pANCA oder xANCA; Abb. 1), die bei ca. 80 % der Patienten vorkommen, aber nur eine relativ geringe Spezifität für diese Erkrankung haben. Ihr Targetantigen ist bisher nicht bekannt, obwohl es Hinweise gibt, dass es sich um Beta-Tubulin Isotyp 5 handeln könnte. Der kürzliche Nachweis von Antikörpern gegen das mitochondriale Enzym Sulfitoxidase bei 56 % der PSC-Patienten muss noch in größeren Studien verifiziert werden.



**Abbildung 1.** Nachweis von Antikörpern gegen Neutrophile im Serum eines PSC-Patienten mit dem typischen perinukleären Fluoreszenzmuster (Immunfluoreszenztest unter Verwendung humaner Granulozyten eines gesunden Blutspenders).

Das typische histologische Kennzeichen der PSC, d. h. eine konzentrische periduktuläre Fibrose („Zwiebelschalen-ähnlich“), die zu einer Verengung und Obliteration der kleinen Gallengänge sowie einer Rarefizierung führt, wird bei weniger als 15 % der PSC Patienten beobachtet. Meist sind die Befunde unspezifisch und können nur in Zusammenhang mit klinischen und radiologischen Informationen interpretiert werden.

Bei Verwandten ersten Grades besteht ein 80-fach erhöhtes Risiko an einer PSC zu erkranken, so dass eine genetische Assoziation postuliert wird. Es ist aber eine komplex-vererbte Erkrankung, die nicht nach dem Mendelschen autosomal dominanten, autosomal rezessiven oder Geschlechts-gebundenen Gesetz vererbt wird. Ob es ein primäres Suszeptibilitätsgen gibt, ist noch fraglich, aber möglicherweise wird die PSC durch Vererbung eines genetischen Polymorphismus begünstigt. Eine erhöhte Häufigkeit von HLA B8 und -DR3 (DLA DRB1\*0301) im Vergleich zu Kontrollen wird beobachtet, wie auch ein Anstieg der Häufigkeit von HLA-DR6. Die Genetik der PSC ist zur Zeit noch Gegenstand intensiver Forschung [4].

#### 4 Anforderungen an den Hausarzt

Die klinischen Manifestationen einer PSC variieren von asymptomatisch über symptomatisch bis zur fortgeschrittenen Lebererkrankung und/oder Tumor (cho-

**Tabelle 2.** Autoantikörper bei der PSC.

Antikörper gegen	Häufigkeit
Neutrophile (pANCA)	26–94
Kerne (ANA)	8–77
Glatte Muskulatur (SMA)	0–83
Leber-Nieren-Mikrosomen (LKM)	0
Lösliches Leber-/Leber-Pankreas-Antigen (SLA/LP)	0
Mitochondrien (AMA)	0–9
Gallengangsepithelien	63
Sulfitoxidase	33
Glutathion-S-Transferase	5
endothelial cells	35
Saccharomyces cerevisiae	44
Cardiolipin	4–63
Immunglobulin M (Rheumafaktor)	15
Thyreoperoxidase (TPO)	16
Glomeruläre Basalmembran (GBM)	17
Epitheliales 40 kDa Protein aus Kolonepithelien	67

langiozelluläres Karzinom), der in jedem Stadium der Erkrankung auftreten und eine Lebertransplantation erforderlich machen kann. In vielen Fällen präsentiert sich die Erkrankung primär als entzündliche Darmerkrankung mit erhöhten Leberwerten, bei der dann durch ERCP und entsprechende Laborparameter sowie gelegentlich die Histologie die Diagnose der PSC gestellt wird. Bei einigen Patienten kann durch die benignen Gallengangsstrikturen oder das cholangiozelluläre Karzinom eine progrediente Cholestase oder auch eine akute Cholangitis auftreten, gelegentlich noch aggraviert durch Galle-Sludge.

Eine CED kann der Diagnose der PSC vorausgehen, bei vielen Patienten ist aber die PSC viele Jahre vor einer CED klinisch manifest. Selbst nach Lebertransplantation wegen einer PSC kann die CED auftreten, wie auch die PSC sich erstmals nach einer Kolektomie manifestieren kann.

Einer der wichtigsten Faktoren, der den Verlauf einer PSC und ihre Prognose beeinflusst, ist das cholangiozelluläre Karzinom. Es ist die am meisten gefürchtete Komplikation der PSC und tritt bei 7–15 % der Patienten auf. Die Überlebenszeit von Patienten mit PSC und CCA ist signifikant vermindert, und seine frühe Diagnose ist daher sehr wichtig. Plötzlicher progredienter Ikterus, Gewichtsverlust und abdominelle Schmerzen sind häufig mit der Entwicklung des CCA assoziiert, aber die meisten Patienten mit diesen Symptomen haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Metastasen [2]. Das CCA wird nicht zuverlässig durch



bestimmte biochemische oder klinische Parameter angezeigt. Erhöhte AP- und Bilirubin-Spiegel sind nicht spezifisch für das CCA und weisen lediglich auf die Lebererkrankung hin. Eine neu aufgetretene prominente Strikturen sollte verstärkt beobachtet werden, insbesondere bei Patienten, bei denen eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu beobachten ist. Auch Sonographie oder Computertomographie sind selten in der Lage, ein CCA zweifelsfrei zu identifizieren. Zytologische Untersuchungen während ERCP oder perkutane Cholangiographie sind nicht-invasiven Methoden überlegen. Trotz des erhöhten Risikos eines CCA bei Patienten mit PSC im Vergleich zur Normalbevölkerung, werden eine serielle Cholangiographie oder radiologische Untersuchungen zur Überwachung von PSC-Patienten noch nicht generell empfohlen. Tumormarker spielen ebenfalls bei der Frühdiagnose eines CCA bei der PSC nur eine untergeordnete Rolle. Die Sensitivität von CA19-9 zum Nachweis eines CA bei PSC-Patienten liegt nur bei 63 % und die Sensitivität des CEA liegt mit 33 % noch niedriger, obwohl die Spezifität relativ hoch ist (CEA 85 % im Gegensatz zu 50 % für CA19-9). Auch eine benigne extrahepatische cholestatische Erkrankung kann zu einer Erhöhung der CA19-9 Spiegel im Serum führen, und bei der benignen Cholestase besteht eine hohe Korrelation zwischen CA19-9- und AP-Spiegeln.

PSC-Patienten haben allerdings auch ein erhöhtes Risiko, an einem Pankreas-, Gallenblasen- oder Leberkarzinom zu erkranken. Das Risiko eines Kolonkarzinoms ist insbesondere bei Patienten mit CED erhöht.

## 5 Verlauf der PSC

### *Klinische Beobachtungen*

Die mittlere Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Tod oder zur Notwendigkeit einer Lebertransplantation liegt zwischen 9 und 18 Jahren [2]. Asymptomatische Patienten haben eine signifikant bessere Prognose als symptomatische, allerdings liegt bei bis zu 17 % der asymptomatischen Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Zirrhose in der Leberbiopsie vor. Bei Patienten mit ‚small-duct‘ PSC scheint die Überlebenszeit länger zu sein als bei Patienten, bei denen die großen Gallengänge betroffen sind, und in der ersten Gruppe wurde kein Auftreten eines CCA beobachtet.

Um eine therapeutische Strategie entwickeln und den optimalen Zeitpunkt für eine Lebertransplantation definieren zu können, wurden verschiedene prognostische Modelle und Risiko-Scores konstruiert auf der Basis von klinischen Variablen, die unabhängig mit der Prognose der Erkrankung korrelieren. Ein hoher Konkordanz-Index wurde mit einem neuen prognostischen Modell erreicht (‚PSC-Score‘), das cholangiographische Veränderungen (Verteilung der PSC-Manifestation, Nachweis von Gallengangstrikturen) zusammen mit anderen klinischen Parametern enthält [1]. Dieser Score scheint anderen Scores, wie z. B. dem Modell für Lebererkrankungen im Endstadium, dem revidierten Mayo-Score oder

dem Child-Plugh Score überlegen zu sein. Allerdings ist bisher jedes prognostische Model dadurch limitiert, dass es nicht möglich ist, die Entwicklung eines CCA vorherzusehen.

### *Blutuntersuchungen*

Blutuntersuchungen sollten regelmäßig durchgeführt werden. Ein Anstieg des Bilirubin und der Cholestase-Enzyme kann die Entwicklung von Strikturen oder sogar eines CCA anzeigen. Wie bereits erwähnt spielt die Bestimmung von Autoantikörpern nur eine untergeordnete Rolle in der Diagnose der PSC, kann aber hilfreich sein bei der Entdeckung von Überlappungssyndromen mit anderen autoimmunen Erkrankungen insbesondere einer autoimmunen Hepatitis. Tumormarker sind nicht sensitiv und spezifisch genug um für die Diagnose eines CCA empfohlen werden zu können.

## **6 Therapie**

Es gibt bisher keine spezifische oder wirklich effektive Therapie für die PSC. Die bisherigen therapeutischen Versuche beschränken sich darauf, die Cholestase oder auch hepatitische Manifestationen zu beeinflussen. Zur Therapie der Cholestase wird Ursodesoxycholsäure (UDCA) eingesetzt [5]. Diese Substanz wurde in umfangreichen Studien bei der PSC hinsichtlich ihrer Wirksamkeit analysiert. Verschiedene kontrollierte und unkontrollierte Studien haben einhellig gezeigt, dass UDCA in einem Dosis-Bereich von 10–30 mg/kg Körpergewicht pro Tag einen positiven Effekt auf die biochemischen Parameter hat. Ob allerdings auch klinische Parameter wie die Entwicklung einer Zirrhose und ihrer Komplikationen oder die Notwendigkeit einer Lebertransplantation oder überhaupt der Verlauf der PSC beeinflusst wird, ist weiterhin umstritten.

Glukokortikoide oder immunsuppressive Therapie haben keinen wesentlichen Effekt bei der PSC aber können hilfreich sein, wenn Zeichen einer AIH bestehen. Allerdings ist bei der Mehrheit der Patienten trotz dieser Therapie ein Progress zur Zirrhose zu verzeichnen, d. h. einige der pathologischen Prozesse scheinen durch die immunsuppressive Therapie nicht beeinflusst zu werden.

Strikturen der extrahepatischen Gallengänge können endoskopisch angegangen werden mit oder ohne Legen eines Stent oder Sphinkterotomie.

Erkrankungs-assoziierte Komplikationen der PSC wie Pruritus, Müdigkeit, Steatorrhoe und Vitaminmangel, Osteoporose/Osteopenie, Ösophagusvarizenblutung, bakterielle Cholangitis, Gallengangsstrikturen, Cholecystolithiasis und Polypen der Gallenblase sowie das CCA müssen symptomatisch angegangen werden (Tabelle 3). Die Behandlung der CED bei PSC-Patienten folgt den Richtlinien einer CED ohne PSC.

**Tabelle 3.** Krankheits-assoziierte Komplikationen der PSC und ihre Behandlung.

Komplikationen	Therapie
Pruritus	Cholestyramin Rifampicin Opioidantagonisten Sertralin Ondansetron Lebertransplantation (bei therapie-refraktärem Pruritus)
Müdigkeit	Keine spezifische Therapie verfügbar
Vitamin-Mangelzustände	Vitamin-Supplementierung
Metabolische Knochenerkrankungen	Calcium, Vitamin D Bisphosphonate (?)
Varizenblutungen	Lokale Kontrolle Lebertransplantation Transjugularer intrahepatischer portosystemischer Shunt
Bakterielle Cholangitis	Antibiotika Prophylaktische Antibiotika-Gabe vor ERCP
Gallengangstrikturen	Endoskopische Behandlung Chirurgische Behandlung
Cholezystolithiasis	Cholecystektomie bei symptomatischen Steinen
Gallenblasenpolypen	Erwägung einer Cholecystektomie wegen Gefahr der malignen Entartung
Gallengangskarzinom	Chirurgische Resektion Lebertransplantation mit neoadjuvanter Chemoradiotherapie Palliative Therapie mittels Endoskopie und photodynamischer Therapie

Für Patienten im Endstadium ist die Lebertransplantation die Therapie der Wahl. Sie sollte in Betracht gezogen werden noch bevor die Erkrankung zu weit fortgeschritten ist, um die Langzeit-Überlebensraten nach Transplantation zu verbessern. Die zeitliche Planung einer LTX bei PSC-Patienten folgt der bei anderen Indikationen (Einbeziehung des MELD-Score und der lokalen Wartezeit). Begleitumstände, die eine rechtzeitige Evaluation für eine LTX erforderlich machen, sind rezidivierende bakterielle Cholangitiden, schwere extrahepatische Obstruktion, unkontrollierte Varizenblutungen, therapie-resistenter Pruritus und Nachweis einer Dysplasie von Gallengangsepithelien in der Bürstenzytologie. Inner-

halb der Indikationen zu einer LTX zählt die PSC zu den Lebererkrankungen mit der besten Prognose mit einer Ein-Jahres-Überlebensrate von 90–97 % und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 83–88 %. Zu berücksichtigen ist aber bei den Prä-Transplantations-Untersuchungen das erhöhte Risiko einer malignen Erkrankung.

Ein Wiederauftreten der PSC in der transplantierten Leber wurde bei 2–40 % der Patienten beschrieben. Diese hohe Variabilität liegt an den vagen Diagnose-Kriterien. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer erneuten PSC gehören Alter, männliches Geschlecht, Assoziation mit einer CED und Cytomegalie-Virusinfektionen sowie rezidivierende und Steroid-resistente akute Abstoßungsreaktionen.

## 7 Diagnostische Tests

Wie bereits oben betont gibt es keinen einzelnen Test oder eine bestimmte Methode für die Diagnose der PSC. Der Nachweis von pANCA ist ein zusätzlicher Parameter, aber weder sensitiv noch spezifisch genug, um als diagnostischer Marker eingesetzt werden zu können. Der ‚Goldstandard‘ ist die ERCP.

## Literatur

- [1] El Fouly A, Dechene A, Gerken G. Surveillance and screening of primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis* 2009; 27: 526–535.
- [2] Krones E, Graziadei I, Trauner M, Fickert P. Evolving concepts in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2012; 32: 352–369.
- [3] Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3781–3791.
- [4] Karlsen TH. A lecture on the genetics of primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis* 2012;30 Suppl 1: 32–38.
- [5] Lindor KD. New treatment strategies for primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis* 2011; 29: 113–116.