

Dr. med. Wolfgang Avenhaus

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)



Deutsche Leberhilfe e.V.



Liebe Patientin, lieber Patient,

die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine relativ seltene Leber- und Gallenwegserkrankung, die wahrscheinlich autoimmun bedingt ist, also durch eine Fehlsteuerung des eigenen Immunsystems. Häufig geht die PSC mit einer entzündlichen Darmerkrankung wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn einher.

Mit dieser Broschüre möchten wir Patienten oder Angehörigen einige wichtige Grundinformationen zu der Erkrankung an die Hand geben.

Wenn Sie sich ausführlichere Informationen zu PSC wünschen, können Sie diese bei unserem Partnerverein, der Deutschen Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung e.V. erhalten (siehe Seite 27).

Bei Fragen zu Ihrer individuellen Diagnose und Behandlung bitten wir Sie, sich vertrauensvoll an Ihre behandelnden Ärzte zu wenden.

Dr. med. Wolfgang Avenhaus
Facharztzentrum Höxter
Schwerpunktpraxis Hepatologie BNG e.V.
Brenkhäuser Str. 69
37671 Höxter

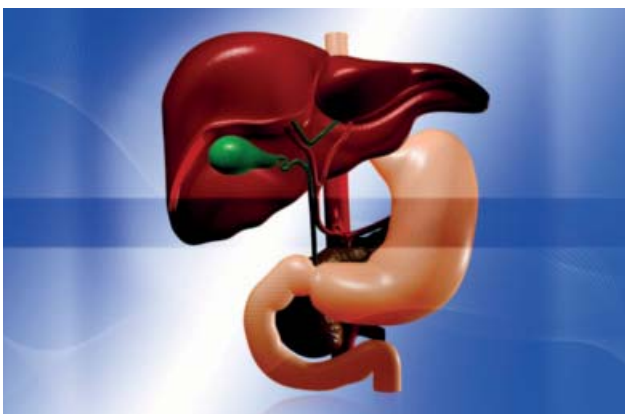
Inhalt

| | |
|-----------------------------------------------------------------|--------------|
| Vorwort | S. 2 |
| Einleitung | S. 4 |
| Häufigkeit | S. 5 |
| Ursachen | S. 6 |
| Symptome der PSC | S. 8 |
| Komplikationen | S. 9 |
| 1. Cholangitis | S. 9 |
| 2. Strikturen | S. 9 |
| 3. Cholelithiasis | S. 10 |
| 4. Gallengangskrebs | S. 10 |
| 5. Stoma-Varizen und andere Komplikationen der Leberzirrhose | S. 11 |
| Prognose | S. 12 |
| Diagnostik | S. 13 |
| 1. Anamnese und körperlicher Untersuchungsbefund | S. 13 |
| 2. Labor | S. 13 |
| – Allgemeine Labordiagnostik | S. 13 |
| – immunologische Diagnostik | S. 14 |
| 3. Bildgebende Diagnostik | S. 14 |
| 4. Leberhistologie | S. 16 |
| 5. Differenzialdiagnostik | S. 17 |
| Therapie | S. 18 |
| 1. Medikamentöse Behandlung | S. 18 |
| – Behandlung der Grunderkrankung | S. 18 |
| – Behandlung der Folgeerscheinungen | S. 19 |
| 2. Endoskopisch-interventionelle Behandlung | S. 22 |
| 3. Chirurgische Behandlung | S. 23 |
| 4. Lebertransplantation | S. 24 |
| Literatur | S. 26 |
| Nachwort | S. 27 |

Stand: November 2014
unveränderter Nachdruck: Dezember 2018

Einleitung

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine seltene, chronische Lebererkrankung unklarer Ursache. Eine fortschreitende Entzündung schädigt die großen und kleinen Gallenwege. Hierdurch kommt es dort zur Vernarbung mit Engstellen und Aufweitungen. Es gibt Hinweise, dass die PSC autoimmun bedingt sein könnte, dass also das eigene Immunsystem fehlgeleitet ist und körpereigene Zellen



angreift. Darin ähnelt die PSC einer Autoimmunerkrankung namens PBC (Primär biliäre Cholangitis, alter Name: Primär biliäre Zirrhose), die in mancher Hinsicht verwandt, jedoch klar von der PSC abzugrenzen ist.

Bei zwei Dritteln der PSC-Patienten sind antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) nachweisbar. Bemerkenswert ist die enge Verbindung der PSC mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere mit der Colitis ulcerosa. Die Lebenserwartung von PSC-Patienten ist besser als früher angenommen. Medikamentös ist der Krankheitsverlauf leider kaum zu beeinflussen, doch stehen wirksame interventionell-endoskopische Verfahren zur Verfügung. In fortgeschrittenen Fällen besteht die Möglichkeit einer Lebertransplantation.

Häufigkeit

Mit einer geschätzten Häufigkeit von 6 bis 16 Fällen auf 100.000 Einwohner ist die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) deutlich seltener als die PBC. Im Gegensatz zur letztgenannten Erkrankung, die überwiegend Frauen betrifft, sind zwei Drittel der an PSC Erkrankten männlichen Geschlechts; das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung beträgt circa 40 Jahre.

Wie oben erwähnt, tritt die primär sklerosierende Cholangitis meist (60–80%) zusammen mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung auf. In mehr als 80% dieser Fälle handelt es sich bei der begleitenden Darmerkrankung um eine Colitis ulcerosa und in etwa 13% um einen Morbus Crohn mit vorwiegendem Befall des Dickdarms. Umgekehrt betrachtet werden aber nur zwischen 2,5 und 7,5% der Patienten mit Colitis ulcerosa im Laufe ihres Lebens eine primär sklerosierende Cholangitis entwickeln.

Ursachen

Die Ursache der primär sklerosierenden Cholangitis ist nicht bekannt. Um die chronisch fortschreitende Schädigung der großen und kleinen Gallenwege zu erklären, wurden verschiedene Theorien entwickelt: Diese definieren die PSC entweder als genetisch bedingte Erkrankung, als Autoimmunerkrankung oder als Entzündungsreaktion infolge krankhafter Veränderung der Darmflora. Vermutlich liegt die Wahrheit in einer Kombination der genannten Faktoren.



Da primär sklerosierende Cholangitis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen in enger Beziehung stehen, wurden verschiedene Hypothesen entwickelt: Demnach könnten die entzündlich veränderte Darmschleimhaut sowie die Zusammensetzung der Darmflora (des sogenannten Darm-Mikrobioms) eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der PSC spielen. So vermutet man zum einen, dass eine Störung der Schleimhautbarriere die Einschwemmung krankhafter Keime in das venöse Blut begünstigen könnte, welches in Richtung der Leber fließt; zum anderen ließ sich in tierexperimentellen Studien nachweisen, dass

bei einer Darmentzündung bestimmte bakterielle Stoffwechselprodukte aufgenommen und in die Galleflüssigkeit ausgeschieden werden, wo sie dann ebenfalls eine Entzündungsreaktion hervorrufen. Beiden Theorien widerspricht allerdings, dass

- a) Antibiotika keine Wirkung auf den grundsätzlichen Verlauf der Erkrankung haben und
- b) es auch keine Korrelation zwischen der Schwere der Darmentzündung und dem Schweregrad der primär sklerosierenden Cholangitis gibt: So ist die PSC gelegentlich bereits Jahre aktiv, bevor sich eine chronisch entzündliche Darmerkrankung erstmals bemerkbar macht. In anderen Fällen entwickelt sich eine PSC erst Jahre nach einer operativen Entfernung des Dickdarms.

Wenngleich sich ein bestimmter Vererbungsmodus für die primär sklerosierende Cholangitis bislang nicht nachweisen ließ, scheinen genetische Faktoren dennoch eine Rolle zu spielen.

So wurden familiäre Häufungen der Erkrankung beschrieben, und mehrere HLA-Genotypen (etwa HLA-B8 und DR3) treten häufiger bei einer PSC auf. HLA-B8 und DR3 treten wiederum bei verschiedenen anderen Autoimmunerkrankheiten auf, wie der Schilddrüsenkrankheit Morbus Basedow und der neurologischen Erkrankung Myasthenia gravis.

Dies stützt wiederum die Theorie, dass die PSC eine autoimmune Ursache haben könnte. Auch das Vorhandensein diverser Autoantikörper und eine komplexe Fehlfunktion der zellulären Immunregulation sind Hinweise darauf, dass die primär sklerosierende Cholangitis zum Kreis der Autoimmunerkrankungen gehören könnte.

Symptome der PSC

Die primär sklerosierende Cholangitis wird meist im vierten bis fünften Lebensjahrzehnt diagnostiziert; Männer machen, wie erwähnt, etwa zwei Drittel der Erkrankten aus. Während der Großteil der Betroffenen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beschwerdefrei ist, weisen 10 bis 15% der neu diagnostizierten PSC-Patienten mindestens eines der folgenden Symptome auf:

- Oberbauchbeschwerden
- vermehrte Müdigkeit
- Juckreiz (= Pruritus)
- Gelbsucht (= Ikterus)
- Gewichtsabnahme
- Fieber und Nachtschweiß

Wie oben geschildert, besteht eine enge Verbindung der PSC mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Deutlich weniger häufig wird die Kombination mit einer Vernarbung im Bauchraum (Retroperitonealfibrose) oder im Brustkorb (Mediastinalfibrose) beobachtet.

Eine Erkrankung des Penis, die sogenannte Induratio penis plastica, kommt bei Männern mit primär sklerosierender Cholangitis überdurchschnittlich häufig vor.

Schließlich leiden an PSC Erkrankte häufiger als die Normalbevölkerung an Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse sowie an junglichem Diabetes (Diabetes mellitus Typ I).



Komplikationen

Die Komplikationen der primär sklerosierenden Cholangitis unterteilen sich in

- Folgen des gestörten Galleabflusses (bakterielle Gallenwegsentzündungen, Entwicklung von Gallengangsteinen),
- Folgen der fortschreitenden Leberschädigung (Zirrhose) sowie
- bösartige Tumore, vor allem der Gallenwege.

1. Cholangitis (bakteriell bedingte Entzündung der Gallenwege)

Cholangitiden können spontan auftreten; häufiger jedoch werden sie durch Eingriffe im Bereich der Gallenwege provoziert. Hierzu gehören oftmals notwendige diagnostische Maßnahmen wie die Gallenwegsspiegelung (ERCP) sowie selten erforderliche chirurgische Eingriffe, die eine Rekonstruktion des Galleabflusses zum Ziel haben.

2. Strikturen (Vernarbungen) der Gallenwege

Klinisch bedeutsame Strikturen der Gallenwege treten bei 15 bis 20% der an PSC Erkrankten auf. Sie führen häufig zu einer raschen, meist jedoch rückbildungsfähigen Verschlechterung der Leberfunktion sowie zu einer Verstärkung der Symptome Fieber, Pruritus und Ikterus.

3. Cholelithiasis (Gallensteinleiden)

Gallensteine kommen bei etwa einem Viertel der PSC-Patienten vor und finden sich zumeist in der Gallenblase. Insbesondere Patienten mit wiederholt auftretenden Gallenwegsentzündungen (Cholangitiden) entwickeln jedoch gehäuft auch Infektsteine in den Gallengängen. Diese Steine behindern den Galleabfluss, wodurch sich die Leberwerte rasch verschlechtern können.

4. Gallengangskrebs (cholangiozelluläres Karzinom) und andere bösartige Tumore

Als schwerste Komplikation der primär sklerosierenden Cholangitis kann sich ein bösartiger Tumor der Gallengänge entwickeln, das sogenannte cholangiozelluläre Karzinom (CCC). Dieses tritt im Verlauf bei 5 bis 10% der an PSC Erkrankten auf und betrifft vorwiegend Patienten mit Leberzirrhose und langjährig bestehender Colitis ulcerosa. Da es hierfür keine zuverlässigen Tumormarker im Blut gibt und auch bildgebende Verfahren oft nicht sehr genau zwischen Gallengangsstriktur und Gallengangskarzinom unterscheiden können, wird die Diagnose häufig leider erst in einem späten Stadium gestellt.

Zu beachten ist, dass auch Darmkrebs bei PSC häufiger auftritt als im Bevölkerungsdurchschnitt. Dieses Risiko ist noch höher, wenn neben der PSC gleichzeitig eine Colitis ulcerosa vorliegt, welche an sich schon das Darmkrebsrisiko steigert; daher wird in diesen Fällen eine jährliche Darmspiegelung empfohlen.

Auch für Gallenblasenkrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreaskarzinom) besteht bei PSC ein erhöhtes Risiko.

5. Stoma-Varizen und andere Komplikationen der Leberzirrhose

Wenn eine Colitis ulcerosa schwer verläuft, wird gelegentlich eine komplette operative Entfernung des Dickdarms (Kolektomie) notwendig, wobei dann teils auch ein künstlicher Darmausgang (Ileostoma) gelegt wird.

Wenn die Leber bei PSC-Patienten vernarbt, kann das Blut nicht mehr ungehindert durch sie hindurchfließen und staut sich zurück. Hierdurch entsteht ein Hochdruck in der Pfortader. Bei kolektomierten Patienten können am Stoma Krampfadern entstehen, sogenannte Stomavarizen. Diese können einreißen und zu schweren Blutungen führen. Stomavarizenblutungen sind häufig endoskopisch kaum beherrschbar und machen es notwendig, einen sogenannten transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunt (TIPSS) oder einen chirurgischen Shunt in der Leber anzulegen. Dies sind künstliche Kurzschlussverbindungen, durch die das Blut wieder ungehindert durch die Leber fließen kann.

Die übrigen Komplikationen der Leberzirrhose können bei fortgeschrittener PSC in gleicher Weise wie bei anderen fortgeschrittenen Lebererkrankungen auftreten; zu diesen gehören unter anderen die Bauchwassersucht (Aszites), Blutungen aus Krampfadern in der Speiseröhre (Ösophagusvarizenblutung) sowie Funktionsstörungen des Gehirns (hepatische Enzephalopathie), weil die Leber das Blut nicht mehr ausreichend entgiftet.

Prognose

Wenngleich die Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose symptomfrei ist, entwickeln sich bei einem Großteil der Betroffenen im Verlauf der Erkrankung Müdigkeit, Juckreiz und eine Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Ikterus); diese Symptome weisen auf ein fortgeschrittenes Stadium der PSC hin.

Das durchschnittliche Zehnjahresüberleben bei Patienten mit PSC beträgt ungefähr 65%; wenn PSC-Patienten bei der Erstdiagnose schon die o.g. Symptome haben, ist die

Prognose schlechter als bei

Patienten, bei denen

diese Symptome noch

nicht vorliegen. Ein

Zusammenhang

zwischen der Ak-

tivität einer chro-

nisch entzünd-

lichen Darmer-

krankung und dem

Verlauf der PSC scheint

nicht zu bestehen.

Besonders günstig scheint die

Prognose zu sein, wenn die PSC ausschließlich die kleinen Gallenwege betrifft. Interessanterweise scheinen PSC-

Patienten auch einen besseren Verlauf zu haben, wenn bei ihnen zusätzlich Zeichen einer Autoimmunhepatitis (eine autoimmune Entzündung der Leberzellen) vorliegen.

Beides wurde in der Vergangenheit bereits beobachtet und nun durch eine große aktuelle Studie der PSC Study Group bestätigt (diese wurde 2010 gegründet). Die Studienergebnisse wurden allerdings noch nicht voll veröffentlicht und liegen derzeit nur als Zusammenfassung („Abstract“) vor.



Diagnostik

1. Anamnese und körperlicher Untersuchungsbefund

Bei der Erstuntersuchung durch einen Facharzt sollte nach den oben erwähnten typischen Symptomen der PSC ebenso gefragt werden wie nach Beschwerden einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung; dazu gehören chronische und möglicherweise blutige Durchfälle sowie Bauchschmerzen.

In frühen Krankheitsstadien ist der körperliche Untersuchungsbefund unauffällig. Im Krankheitsverlauf können sich gegebenenfalls die typischen Veränderungen einer Leberzirrhose zeigen, etwa eine tastbare Milzvergrößerung oder Leberhautzeichen. Manche Patienten zeigen Fett-einlagerungen an bestimmten Hautarealen (Xanthome, z. B. an den Ellenbogen) infolge der häufig bestehenden Fettstoffwechselstörung.

2. Labor

Allgemeine Labordiagnostik

Typisch für die primär sklerosierende Cholangitis sind eine erhöhte Gamma-GT und alkalische Phosphatase im Blut; diese Enzyme können u. a. auf einen Gallestau (Cholestase) hinweisen. Allerdings sind diese Werte bei einzelnen PSC-Patienten im Frühstadium noch völlig normal; zudem kann die Höhe dieser Werte teils deutlich



schwanken. Gelegentlich gibt es solche Schwankungen auch beim Bilirubinwert, welcher bei der Erstdiagnose meist noch im Normbereich ist und im Verlauf der Erkrankung langsam ansteigt. Die Leberwerte GOT und GPT (Transaminasen) sind selten über das Fünffache des Normalen erhöht.

Immunologische Diagnostik

Das Gammaglobulin IgG ist bei etwa 60% der PSC-Erkrankten (meist mäßig) erhöht.

Die wichtigsten Autoantikörper sind die antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA), welche bei etwa zwei Dritteln der Patienten nachweisbar sind; antinukleäre Antikörper (ANA) kommen bei 7 bis 77% vor. Antikörper gegen glatte Muskulatur (ASMA) finden sich bei 13 bis 20% der Betroffenen. Insgesamt spielen Autoantikörper in der Diagnostik der PSC eine deutlich geringere Rolle als in der Diagnostik der Autoimmunhepatitis oder der PBC .

3. Bildgebende Diagnostik

Ultraschall und Computertomographie sind bei PSC in erster Linie von differenzialdiagnostischer Bedeutung, d. h., um andere Erkrankungen auszuschließen.

Die entscheidende diagnostische Methode bei PSC ist die Kontrastmitteldarstellung der Gallenwege. Diese kann entweder durch eine endoskopische, retrograde Cholangio-pankreatikographie (ERCP) durchgeführt werden oder durch eine entsprechende kernspintomographische Untersuchung (MRCP). Die MRCP wird in den letzten Jahren bevorzugt eingesetzt, da diese nicht zu den möglichen Komplikationen wie bei der ERCP führt.

In der Frühphase der Erkrankung erkennt man häufig nur leichte Unregelmäßigkeiten in der Kontur des Hauptgallenganges (Ductus choledochus).

In weiter fortgeschrittenen Stadien besteht ein charakteristisches Bild der PSC: Die Gallenwege innerhalb und außerhalb der Leber weisen zahlreiche narbige Engstellen und Erweiterungen auf. Am Hauptgallengang finden sich teils tiefe Ulzerationen (Geschwüre).

Die Gallenwege sind nicht mehr einheitlich weit, sondern haben das für die PSC typische „Perlschnur-Muster“: Sie sind an mehreren Stellen krankhaft eingeschnürt, dazwischen sieht man normal große oder erweiterte Abschnitte der Gallenwege.

Bei einem Großteil der Patienten sind die Gallenwege sowohl innerhalb als auch außerhalb der Leber betroffen (intrahepatisch und extrahepatisch). Dass allein die Gallenwege außerhalb der Leber befallen sind, wird hingegen nur selten beobachtet. Gallenblase und Gallenblasengang (Ductus cysticus) sind bei 15% der Erkrankten sichtbar beteiligt.

„Small-duct PSC“: Gelegentlich werden PSC-Fälle beobachtet, bei denen eine chronisch entzündliche Darm-erkrankung sowie PSC-typische Veränderungen im Blutbild und Lebergewebe vorliegen, aber das Cholangiogramm unauffällig ist. Wie bereits oben erwähnt, verläuft diese „Small-duct PSC“ oft günstiger und führt seltener zu Gallenwegstumoren als eine PSC mit cholangiographisch sichtbaren Veränderungen.

4. Leberhistologie

Die mikroskopischen Veränderungen sind bei primär sklerosierender Cholangitis weniger charakteristisch als etwa bei der Autoimmunhepatitis. Daher empfiehlt sich eine Leberpunktion hauptsächlich bei Verdacht auf eine „Small-duct PSC“ oder ein Überlappungssyndrom zwischen PSC und Autoimmunhepatitis. Dieses wird weiter unten erläutert.

Wie bei der PBC unterscheidet man auch bei der PSC vier Stadien im Lebergewebe (Histologie), die den Schweregrad der Erkrankung beschreiben:

| | |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stadium I | Portalstadium: Entzündungszellen (Lymphozyten) wandern in die Gallengänge ein; die Entzündungsreaktion ist auf die Portalfelder in den Leberläppchen beschränkt. |
| Stadium II | Verminderte Zahl von Gallengängen. Die Entzündung greift auf die Periportalregion (Umgebung der Leberläppchen) über. Die Leberzellen am Rand des Leberläppchens werden zerstört, es bilden sich dort so genannte Mottenfraßnekrosen. |
| Stadium III | Es bildet sich Bindegewebe (Fibrose), welches von Portalfeld zu Portalfeld zieht; Gallestau (Cholestase) findet sich auch außerhalb der Portalfelder. |
| Stadium IV | Leberzirrhose |

5. Differenzialdiagnostik

Bei Verdacht auf eine PSC ist es wichtig, auch andere Krankheitsursachen auszuschließen. Dies nennt man Differenzialdiagnostik. Bei der PSC-Differenzialdiagnostik ist in erster Linie an Erkrankungen zu denken, die zu Veränderungen der Gallenwege führen, die denen der PSC ähneln; sie werden daher als „**sekundär sklerosierende Cholangitiden**“ zusammengefasst.

Besondere Beachtung hat in den vergangenen Jahren die sogenannte **IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis** erfahren. Sie ist Teil einer Systemerkrankung mit typischerweise erhöhtem Immunglobulin IgG4 und kann ein der PSC ähnliches Bild bieten. Im Gegensatz zur PSC spricht die IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis aber sehr gut auf eine Behandlung mit Cortison-Präparaten an.

Bei Patienten, die aufgrund einer schweren Erkrankung über längere Zeit auf einer Intensivstation behandelt wurden, wird zunehmend häufig eine **sekundär sklerosierende Cholangitis** diagnostiziert. Diese ist vermutlich dadurch bedingt, dass die Gallenwege infolge einer verminderten Durchblutung (Ischämie) geschädigt werden. Eine wirksame Behandlung ist derzeit leider nicht bekannt.

Ein **Überlappungssyndrom („Overlap-Syndrom“)** zwischen PSC und Autoimmunhepatitis kommt vorwiegend bei Kindern und jungen Erwachsenen vor. Hierbei liegen sowohl typische Kennzeichen einer Autoimmunhepatitis (Klinik, entsprechende Autoantikörper, Leberhistologie) vor als auch die charakteristischen Gallenwegsveränderungen einer PSC. An diese Sonderform sollte insbesondere bei Patienten gedacht werden, deren Leberwerte GOT und GPT (Transaminasen) für eine PSC ungewöhnlich stark erhöht sind: Eine Behandlung mit Cortison-Präparaten ist bei diesem Overlap-Syndrom angezeigt und gut wirksam.

Therapie

Eine ursächliche oder gar heilende Therapie gegen die primär sklerosierende Cholangitis ist bislang nicht bekannt.

Die heute verfügbaren Therapien der PSC haben vor allem das Ziel, Komplikationen der Erkrankung zu vermeiden bzw. zu behandeln. Dies gilt sowohl für medikamentöse als auch endoskopisch-interventionelle und chirurgische Behandlungen der PSC.

Es ist umstritten, ob und inwieweit das Gallensäurepräparat Ursodeoxycholsäure oder andere Medikamente die Prognose der PSC verbessern können. Darin unterscheidet sich die PSC von der primär biliären Cholangitis (PBC), welche oft gut auf Ursodeoxycholsäure anspricht.

Bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien der PSC ist die Lebertransplantation die Therapie der Wahl.

1. Medikamentöse Behandlung Behandlung der Grunderkrankung

Das Gallensäurepräparat Ursodeoxycholsäure (UDCA) in einer Dosierung von 10–15 mg/kg Körpergewicht pro Tag kann zwar die Cholestaseparameter und Symptome bei primär sklerosierender Cholangitis günstig beeinflussen. Allerdings konnte in kontrollierten Studien keine Auswirkung des Medikamentes auf Überlebensdauer und Transplantationsrate festgestellt werden.

Diese enttäuschenden Ergebnisse wurden bereits 1997 in einer großen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie beobachtet. Zunächst wurde dies noch damit erklärt, dass die Studienlaufzeit möglicherweise zu gering gewesen sei und viele Patienten zu Studienbeginn bereits eine fortgeschrittene Erkrankung hatten.

Allerdings erbrachten auch weitere, in den folgenden Jahren veröffentlichte Studien keinen eindeutigen Beleg für einen Nutzen der Substanz, selbst wenn die Dosis des Medikamentes erhöht wurde. In einer Studie, die eine besonders hohe UDCA-Dosis (28–30 mg/kg Körpergewicht) untersuchte, schritt die Erkrankung sogar schneller voran als in einer Vergleichsgruppe, die nur ein Scheinmedikament erhielt (Placebo). Somit ist der Einsatz von UDCA bei PSC eine Einzelfallentscheidung, kann aber derzeit nicht routinemäßig für alle Patienten empfohlen werden.



Wie eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigte, ist es allerdings auch nicht ratsam, eine bereits laufende Behandlung mit Ursodeoxycholsäure zu beenden: Bei den Studienpatienten verschlechterten sich nach dem Absetzen die Leberwerte ebenso wie der Juckreiz.

In einzelnen Studien wurde berichtet, dass UDCA (in Standarddosis!) das Risiko senken könnte, dass Darmpolypen entarten und ein Darmkrebs entsteht. Dies ist ermutigend, bedarf aber noch der Bestätigung.

Verschiedene immunsuppressive Medikamente wie Corticosteroide, Etanercept, Tacrolimus, Ciclosporin, Azathioprin, Methotrexat und Infliximab wurden hinsichtlich ihrer Wirkung bei PSC untersucht, leider jedoch ohne messbaren Erfolg.

Behandlung der Folgeerscheinungen

Bakterielle Entzündungen der Gallenwege (Cholangitiden) treten oft wiederholt auf und werden insbesondere im Anschluss an interventionelle Maßnahmen beobachtet. Diese infektiösen Entzündungen bedürfen einer Therapie mit Antibiotika.

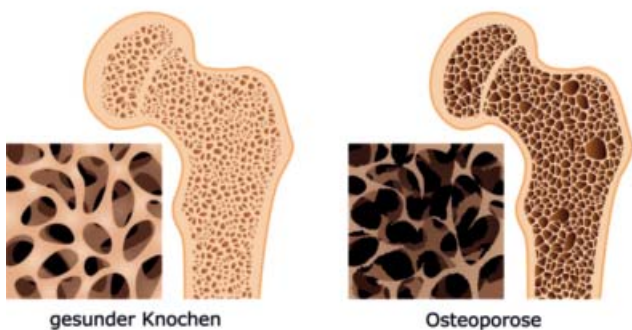
Wie intensiv diese Behandlung erfolgt, hängt vom Schweregrad der Cholangitis ab. Bevor eine Gallenwegsspiegelung (ERCP) bei PSC-Patienten durchgeführt wird, ist eine prophylaktische antibiotische Behandlung angezeigt. Einige Patienten mit chronischen Lebererkrankungen haben zwar Sorge, mit Antibiotika ihre Leber zusätzlich zu schädigen, doch tatsächlich geschieht dies nur selten. In der o. g. Situation schützen Antibiotika die Leber sogar vor den Schäden der Bakterieninfektion. Allerdings sollte die Wahl des Antibiotikums mit dem Facharzt abgestimmt werden, der die PSC betreut.



Vorwiegend nachts im warmen Bett auftretender Juckreiz (Pruritus) ist ein häufiges Symptom, das die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen kann. Darin ähnelt die primär sklerosierende Cholangitis der PBC. Liegt dem Juckreiz die Verengung eines großen Gallenganges zu Grunde, kann es zu einer deutlichen Besserung kommen, wenn man den Gallengang endoskopisch aufweitet (siehe unten). Die

medikamentöse Behandlung des cholestatischen Juckreizes ist schwierig; Antihistaminika helfen in der Regel wenig. Einige Patienten sprechen auf den Gallensäurenbinder Colestyramin oder den Opiatantagonisten Naltrexon an, auch nach Gabe des Antibiotikums Rifampicin wurde mitunter eine Besserung des Juckreizes beobachtet.

Osteoporose



Chronische Lebererkrankungen können zu einer Störung des Knochenstoffwechsels führen, die als hepatische Osteodystrophie bezeichnet wird. Dabei verringert sich der Mineralsalzgehalt der Knochen, was die Wahrscheinlichkeit von Knochenbrüchen erhöht. Knochendichtemessungen sollten daher bei Patienten mit PSC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und regelmäßig im weiteren Verlauf (alle zwei bis drei Jahre) durchgeführt werden. Neben der Gabe von Kalzium sowie von Vitamin D, welches die Kalziumaufnahme verbessert, sollte bei nachgewiesener Osteoporose zusätzlich eine Behandlung mit einem Bisphosphonat erfolgen.

2. Endoskopisch-interventionelle Behandlung

Wenn die großen Gallenwege durch eine Striktur eingengt sind, kann eine endoskopische Behandlung mittels Ballonerweiterung oder zeitlich begrenztem Einsetzen einer Plastikprothese die Laborwerte sowie die Symptome Fieber und Juckreiz verbessern.

Vor einer endoskopischen Therapie sollten an der Engstelle mittels Bürstenabstrich Zellen gewonnen und untersucht werden. Damit will man möglichst weitgehend ausschließen, dass die Einengung durch ein cholangiozelluläres



Karzinom verursacht ist. Ist die endoskopische Behandlung nicht möglich, können die Gallenwege auch direkt durch die Haut punktiert werden, gegebenenfalls mit anschließender Aufweitung. Dies nennt man perkutane transhepatische Cholangiodrainage oder kurz PTCD. Die Komplikationsrate dieser Methode ist allerdings höher als die der ERCP, weswegen eine PTCD nur in Zentren mit entsprechender Erfahrung durchgeführt werden sollte.

Auch Gallengangssteine führen häufig zu einer Verschlechterung von Cholestasewerten und Juckreiz und begünstigen bakterielle Entzündungen der Gallenwege.

Wird die Diagnose im Rahmen einer ERCP gestellt, wird empfohlen, den Schließmuskel des Hauptgallengangs aufzuschlitzen (endoskopische Papillotomie) und anschließend den Stein mithilfe eines durch das Endoskop eingeführten Körbchens zu entfernen.

3. Chirurgische Behandlung

Aufgrund der möglichen Komplikationen wird heute nur selten versucht, die ableitenden Gallenwege chirurgisch zu rekonstruieren. Bei dieser sogenannten **Choledochojejunostomie** wird eine Verbindung zwischen dem Gallengang und einer Dünndarmschlinge hergestellt. Allerdings kommt es hier häufig zu bakteriellen Entzündungen der Gallenwege. Zudem können im Bereich der Pfortader Narben entstehen, die wiederum bei einer späteren Lebertransplantation zu Schwierigkeiten führen können. Aus diesem Grund werden – soweit möglich – bevorzugt die oben erwähnten endoskopischen Methoden eingesetzt werden. Auf eine Choledochojejunostomie wird vorwiegend dann zurückgegriffen, wenn eine endoskopische Therapie nicht möglich ist.

4. Lebertransplantation

Therapie der Wahl in fortgeschrittenen Stadien der primär sklerosierenden Cholangitis ist die Lebertransplantation. Die Transplantationskriterien stimmen grundsätzlich mit denen bei anderen chronischen Lebererkrankungen überein (Komplikationen der portalen Hypertension, dauerhafte Minderung der Lebensqualität, chronisches Leberversagen). Spezielle Kriterien bei PSC sind unbeherrschbarer Juckreiz, das wiederholte Auftreten bakterieller Gallengangsentzündungen sowie ein cholangiozelluläres Karzinom.



Dank der Fortschritte auf dem Gebiet der immunsuppressiven Therapie überleben mittlerweile etwa 85% der PSC-Patienten die ersten fünf Jahre nach der Transplantation. Fünf bis zehn Jahre nach Transplantation tritt die PSC bei ungefähr einem Drittel der Patienten wieder auf, insbesondere dann, wenn eine behandlungsbedürftige chronisch entzündliche Darmerkrankung vorliegt. Einengungen (Strikturen) der transplantierten Gallenwege kommen aber auch aus anderen Gründen vor. Wenn also

solche Strikturen gefunden werden, muss deshalb nicht immer sofort von einem Krankheitsrezidiv ausgegangen werden.

Patienten mit Colitis ulcerosa haben nach einer Lebertransplantation ein erhöhtes Risiko, an Darmkrebs zu erkranken (Kolonkarzinom), weswegen auch hier jährliche Darmspiegelungen empfohlen werden.

Literatur

Lindor KD et al.: Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997;336:691–95.

Weismüller TJ et al.: The challenges in primary sclerosing cholangitis – Aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *J Hepatology* 2008;48:S38–57.

Lindor KD et al.: High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808–14.

Chapman R et al.: Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660–78.

Karlsen TH, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. *J Hepatology* 2013;59: 571–82.

Eaton JE et al.: Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2013;145:521–36.

Wunsch E et al.: Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014.



Deutsche Leberhilfe e. V.

Spendenkonto:

IBAN: DE95265522860000124800

BIC: NOLADE21MEL

Die Deutsche Leberhilfe e. V. ist Gründungstifter der Deutschen Leberstiftung: www.deutsche-leberstiftung.de

Nachwort

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit dieser Broschüre einen ersten Überblick über die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) verschaffen konnten.

Wünschen Sie sich regelmäßige Informationen zu PSC, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa? In dem Fall empfehlen wir Ihnen eine Kontaktaufnahme mit unserem Partnerverein, der **Deutschen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Vereinigung**. Diese stehen Ihnen gerne für weitere Beratung zur Seite und veröffentlichen zudem einen regelmäßigen Newsletter zu PSC:

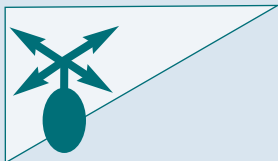
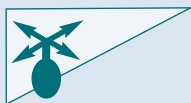
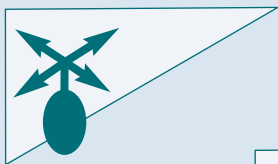
Deutsche Morbus Crohn/ Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV e. V.)

Beratungstelefon: 030/2000 392 11

E-Mail: beratung@dccv.de

Internet (Hauptseite): www.dccv.de

Internet (Direktlink PSC): www.dccv.de/psc



Wenn Sie zu Lebererkrankungen weitere Fragen haben, in Ihrer Nähe einen Leberspezialisten oder eine Selbsthilfegruppe suchen, können Sie sich gerne an uns wenden.

Deutsche Leberhilfe e.V.

Krieler Str. 100 – 50935 Köln

Tel.: 02 21/28 29 980 – Fax: 02 21/28 29 981

www.leberhilfe.org – info@leberhilfe.org

Wir danken der Firma Dr. Falk Pharma GmbH für die
Förderung dieser Broschüre.