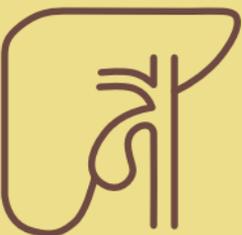


Primär biliäre Cholangitis (PBC)



Herausgeber

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Fax: 07 61/15 14-321

E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de
www.drfalkpharma.de

© 2020 Dr. Falk Pharma GmbH
Alle Rechte vorbehalten.

4. Auflage 2020

Primär biliäre Cholangitis (PBC)

Zusammengestellt von
Prof. Dr. med. Thomas Berg und
Toni Herta, Leipzig

Danksagung

Unser besonderer Dank gilt dem Autor der vorhergehenden Ausgabe dieser Broschüre, Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Leuschner, Praxisklinik für Gastroenterologie, Frankfurt am Main.

Anschrift der Verfasser

Prof. Dr. med. Thomas Berg
Toni Herta
Sektion Hepatologie
Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstr. 20
04103 Leipzig

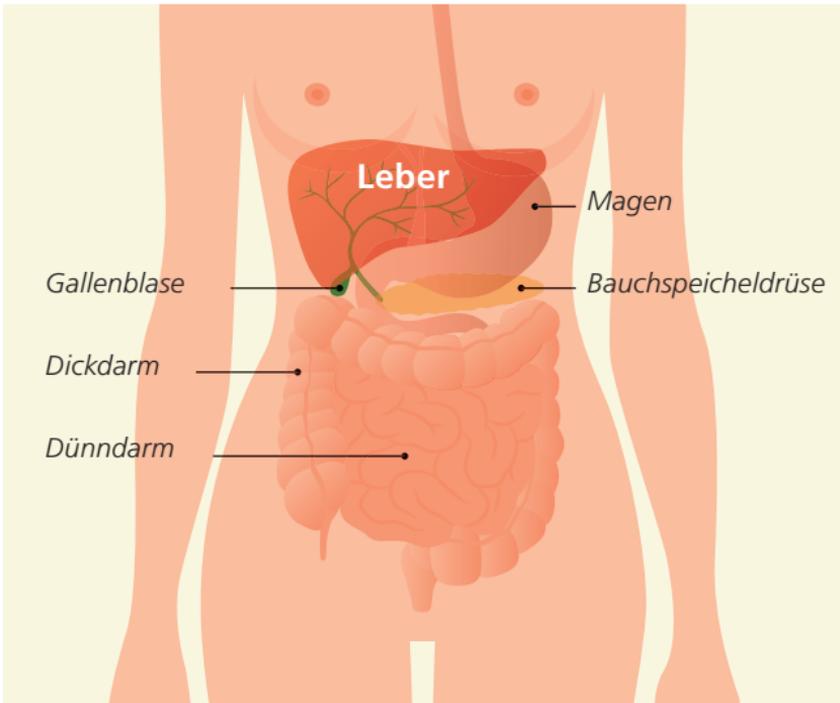
Die Leber	4
Aufbau und Funktion	4
Was ist die primär biliäre Cholangitis?	8
Wie häufig ist die Erkrankung?	8
Ist die Lebenserwartung durch eine PBC eingeschränkt?	9
Woran erkennt man die PBC?	10
Wie diagnostiziert der Arzt die PBC?	12
Welche körperlichen Zeichen für eine PBC gibt es?	12
Welche Blutuntersuchungen sind notwendig?	13
Was zeigt eine Ultraschalluntersuchung?	15
Muss eine Gewebeentnahme aus der Leber (Leberbiopsie) durchgeführt werden?	16
Gibt es einen Gentest zur Vorhersage einer PBC?	16
Wie verläuft die PBC?	17
Welche Begleiterkrankungen sind typisch?	18
Was ist eine Leberzirrhose und welche Auswirkungen hat sie?	20
Besteht bei einer PBC ein erhöhtes Krebsrisiko?	22
Wie behandelt man eine PBC?	23
Welche Medikamente können zur Behandlung eingesetzt werden?	23
Was lindert die Symptome der Erkrankung?	26
Wann ist eine Lebertransplantation notwendig?	28
Was ist ein PBC-Overlap- oder -Variant-Syndrom?	30
Zusammenfassung	31

Die Leber

Die Leber besteht aus einem größeren rechten (Lobus dexter) und einem kleineren linken (Lobus sinister) Leberlappen; außerdem gibt es noch zwei weitere kleinere Leberlappen (Lobus quadratus und caudatus). Sie wird insgesamt in acht Segmente aufgeteilt. Sie liegt bei uns Menschen im rechten Oberbauch in einer bindegewebigen Kapsel direkt unterhalb des Zwerchfells und des Rippenbogens, weswegen sie nur schwer tastbar ist.

Als größtes, inneres und metabolisch komplexestes Organ mit 1,5–2 Kilogramm Gewicht erfüllt die Leber mehr als 500 unterschiedliche Funktionen. Da sich stets ca. 10% des gesamten Blutvolumens des Körpers in der Leber befinden und bis zu 1,4 Liter Blut pro Minute durch sie hindurchgepumpt werden, besitzt sie außergewöhnliche Filtereigenschaften. Sie ist daher DAS Speicher-, Entgiftungs- und Ausscheidungsorgan unseres Körpers. Dadurch spielt die Leber auch beim Abbau von Alkohol und Medikamenten eine wichtige Rolle. Zusätzlich ist die Leber wichtig für den Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel, für die Infektionsabwehr sowie den Mineral-, Vitamin- und Hormonhaushalt.

Durch den Abbau von giftigen oder infektiösen Stoffen kann die Leber allerdings geschädigt werden. In aller Regel wird ihre Funktion dabei dennoch über viele Jahre hinweg nicht beeinträchtigt. Der kumulative Schaden entsteht zumeist über die Zeit und durch wiederholte Exposition. Gleichzeitig ist die Leber das einzige Organ, das die Kapazität zur Selbstregeneration aufweist. Dadurch ist es möglich, dass Personen Teile ihrer Leber spenden können, da diese anschließend wieder auf ihre ursprüngliche Größe anwachsen kann.

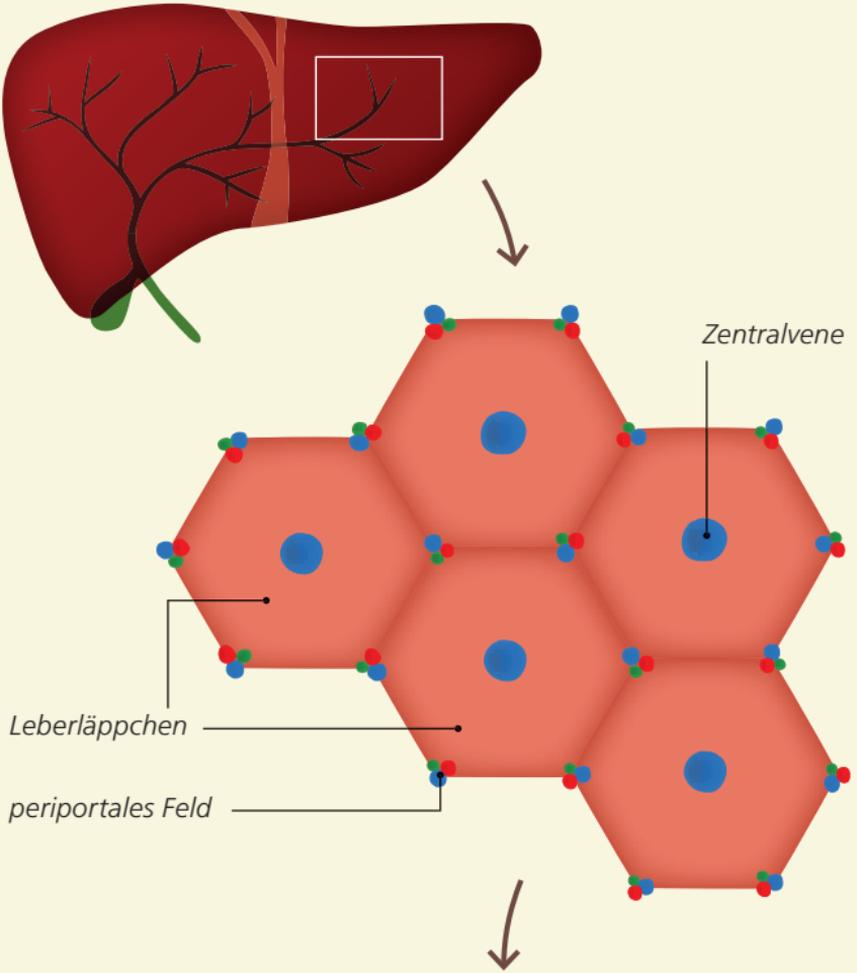


Funktionen der Leber

- **Aufbau- und Stoffwechselfunktion**
z. B. Eiweiß, Kohlenhydrate, Fette, Gerinnungsfaktoren, Vitamine, Spurenelemente
- **Drüsenfunktion**
z. B. Gallenflüssigkeit
- **Speicherfunktion**
z. B. Blut, Eisen
- **Entgiftungsfunktion**
z. B. Schadstoffe
- **Abbau- und Ausscheidungsfunktion**
z. B. verschiedene Stoffwechselprodukte, Alkohol, Medikamente

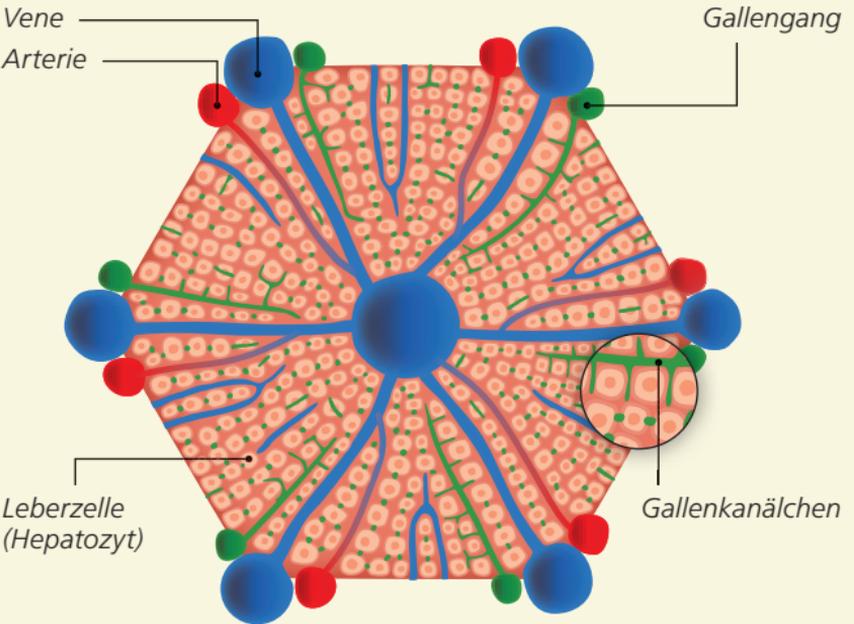


Aufbau der Leber, Leberläppchen und Gallenkanäle



Leberläppchen

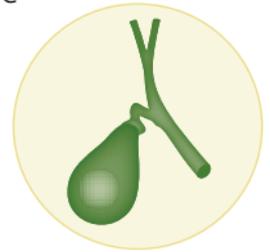
Blutgefäße



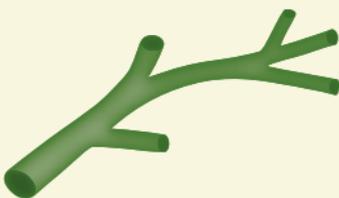
Funktionell bilden die Leberläppchen die kleinsten strukturellen Untereinheiten, die ringförmig aus hochspezialisierten Leberzellen (Hepatozyten) gebildet werden. Durch die Leberläppchen verlaufen feinste Blutgefäße (Sinusoide), in denen der gesamte Stoffaustausch zwischen Blut und Leber stattfindet. Außerdem werden die Leberläppchen von feinen Gallenkanälchen durchzogen, die die Leberzellen umgeben und dann wiederum in kleinere und anschließend größere Gallengänge münden. Die Hepatozyten bauen nicht nur Nährstoffe aus dem Blut um, um sie zu speichern, sondern produzieren auch wichtige Stoffe für den Organismus. Hervorzuheben ist hierbei die

Produktion von 700–1500 ml Gallensaft pro Tag, der über die Gallenkanälchen und -gänge in die Gallenblase

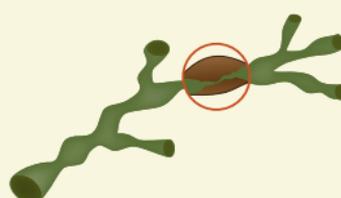
abgeleitet und dort zwischengespeichert wird. Die Gallenblase, die sich an der vorderen Unterseite des rechten Leberlappens befindet, zieht sich nach der Nahrungsaufnahme zusammen und schüttet ihren Inhalt über das Gangsystem in den Dünndarm aus, wo die Gallenflüssigkeit zur Verdauung – vor allem von Fetten – beiträgt.



Durch einen entzündlichen Umbau und Veränderungen der kleinen Gallengänge kann es zur Ausbildung von Erkrankungen wie z. B. einer primär biliären Cholangitis (PBC) kommen.



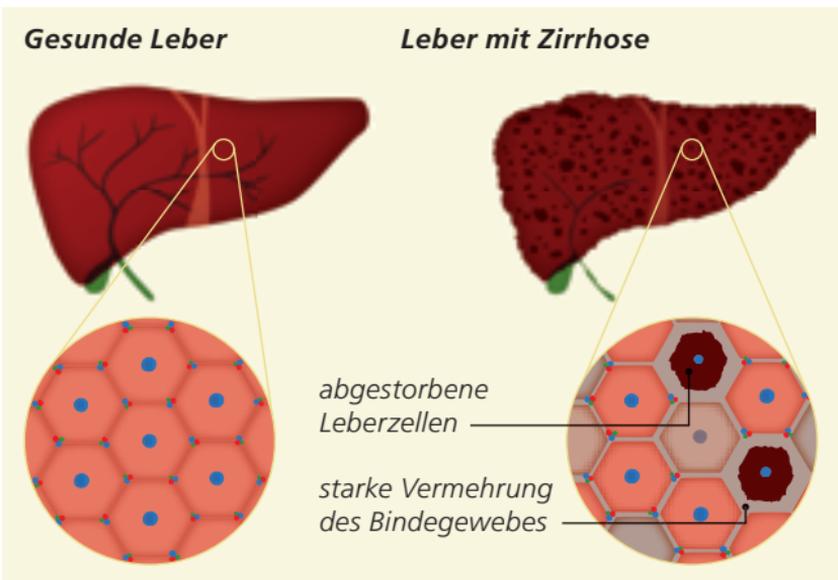
*normale Gallengänge
in der Leber*



*durch entzündlichen Umbau
geschädigte Gallengänge*

Was ist die primär biliäre Cholangitis?

Die primär biliäre Cholangitis (PBC, früher primär biliäre Zirrhose) ist eine chronische, fortschreitende Autoimmunerkrankung der Leber, die mit einer Entzündung der kleinen Gallengänge im Lebergewebe beginnt. Diese Entzündung wird nicht durch Bakterien oder Viren, sondern durch körpereigene weiße Blutzellen ausgelöst, die sich gegen den eigenen Körper richten (deswegen autoimmun). **Als Ursache dafür werden sowohl erbliche als auch umweltbedingte Faktoren diskutiert. Diese Entzündung führt zu einer schrittweisen Zerstörung der kleinen Gallengänge und greift auch die umgebenden Leberzellen an.**



Das Fortschreiten der Entzündung und die daraus resultierende Narbenbildung (Fibrosierung) wird in vier Stadien eingeteilt, wobei nicht bekannt ist, wie lange die einzelnen Stadien dauern. Das Endstadium einer solchen Zerstörung wird als **Leberzirrhose** bezeichnet (ursprünglich namensgebend für die PBC), für die es neben der PBC aber auch eine Reihe weiterer Ursachen gibt (z. B. eine durch Viren bedingte Leberschädigung oder eine alkoholische oder nicht-alkoholische Fettlebererkrankung).

Wie häufig ist die Erkrankung?

Die Häufigkeit (Prävalenz) der PBC in der Allgemeinbevölkerung wird auf 35 pro 100.000 Personen geschätzt mit einer jährlichen Rate an neu diagnostizierten PBC-Fällen (Inzidenz) von ca. 5 pro 100.000 Personen. Damit gehört die PBC zu den seltenen Krankheiten. Sie betrifft in 80–90% der Fälle Frauen. Nur 10–20% der Patienten sind Männer. Die Erkrankung beginnt in der Regel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Die jüngste Patientin mit einer gesicherten PBC war 15 Jahre alt. In den letzten Jahren ist vor allem in Europa und den USA eine Zunahme der PBC-Fälle beobachtet worden, deren Ursache bisher unklar ist. Das höchste Risiko für eine PBC haben Frauen aus Europa oder den USA im mittleren Alter von 50 Jahren.

Ist die Lebenserwartung durch eine PBC eingeschränkt?

Das Risiko bei einer **unbehandelten** PBC im Verlauf ein Leberversagen zu erleiden beträgt 25%, jedoch kann durch die heute zur Verfügung stehende medikamentöse Therapie das Fortschreiten der Leberschädigung deutlich verlangsamt oder sogar gestoppt werden. Wird die PBC früh genug erkannt und sprechen die Patienten gut auf die medikamentöse Therapie an, wie es bei etwa 75% der Betroffenen der Fall ist, dann besteht eine normale Lebenserwartung. Wenn es in seltenen Fällen trotz Therapie zur Entwicklung einer Leberzirrhose mit Leberversagen oder Leberkrebs kommt, kann durch eine Lebertransplantation unter Umständen eine Heilung der PBC erreicht werden.

Woran erkennt man die PBC?

Die PBC verläuft häufig über Jahre unbemerkt. Nicht selten wird der erste Verdacht auf eine PBC im Rahmen einer Routineblutuntersuchung beim Hausarzt gestellt, bei der eine Erhöhung bestimmter Leberwerte auffällt. Erstes Anzeichen für eine PBC kann ein geringer, mittelstarker oder auch ausgeprägter Juckreiz (Pruritus) sein, der sich überwiegend nachts bemerkbar macht. Befallen sind oft die Arme, der Rücken und die Unterschenkel. Der Juckreiz kann durch Wärme (z. B. im Bett) oder durch trockene Luft (z. B. während der Heizperiode im Winter) verstärkt werden. Auch deutliche Müdigkeit, ein Leistungsknick oder Druckbeschwerden im rechten Oberbauch können erste Anzeichen der Krankheit sein (siehe Tabelle 1). Trockene Schleimhäute und eine damit einhergehende verminderte Bildung von Tränen- und Speichelflüssigkeit führen zu der sogenannten Sicca-Symptomatik. Zudem sind gelblich-graue, unter der Haut gelegene Fettablagerungen (sog. Xanthelasmen) in den inneren Augenwinkeln (siehe S. 20) typisch für eine PBC. Eventuell können auch Rheuma-ähnliche Gelenkbeschwerden mit einer



Morgensteifigkeit der Finger auftreten.

i

Autoimmunkrankheit/Autoimmunität:

krankhafte Reaktion des Immunsystems gegen Gewebe des eigenen Körpers.

Das Vorliegen bestimmter Autoimmunerkrankungen wie der Schilddrüsenerkrankung Hashimoto Thy-

reoiditis oder von rheumatischen Erkrankungen (z. B. Sjögren-Syndrom, rheumatische Arthritis) kann bei einer gleichzeitigen Lebersymptomatik ein Indiz für das Vorliegen einer PBC sein, da diese Erkrankungen häufig gemeinsam mit einer PBC auftreten (Tabelle 1).

Die PBC kann zum ersten Mal auch im Anschluss an eine Schwangerschaft auftreten: ca. 1–2% der Schwangeren entwickeln eine Schwangerschaftscholestase. Oft bilden diese Frauen im letzten Drittel der Schwangerschaft einen durch die Schwangerschaft ausgelösten Gallenstau mit starkem Juckreiz aus (sog. intrahepatische Schwangerschaftscholestase). Ein Hinweis auf die Entwicklung einer PBC ist dann gegeben, wenn nach der Entbindung die Gallenwerte im Blut erhöht bleiben oder der Juckreiz (wenn auch abgeschwächt) bestehen bleibt.

Charakteristika, die auf eine PBC hinweisen

- Überwiegend **Frauen** ab dem 40. Lebensjahr erkranken, selten Männer (10–20%)
- **Juckreiz** (Arme, Beine, Rücken)
- **Müdigkeit** (Fatigue-Syndrom), Abgeschlagenheit, Leistungsknick
- **Druckgefühl** im rechten Oberbauch
- **Trockene Augen** und **Schleimhäute** (Sicca-Syndrom)
- **Fettablagerungen** an den **Augenlidern** (Xanthelasmen)
- **Gelbfärbung** von Skleren, Haut und Schleimhäuten (Ikterus, Gelbsucht)
- **Gelenkbeschwerden** mit Morgensteifigkeit v. a. der Fingergrundgelenke
- Vorhandensein weiterer **Autoimmunerkrankungen**
- Möglicher Beginn der Symptomatik im Rahmen einer Schwangerschaft



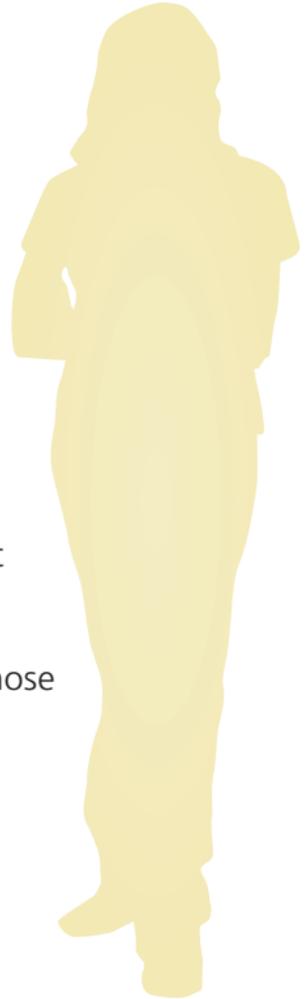
Tabelle 1

Wie diagnostiziert der Arzt die PBC?

Die PBC war früher schwer zu diagnostizieren. Da sie damals meist erst im Endstadium entdeckt wurde, erhielt sie ursprünglich den Namen „primär biliäre Zirrhose“. Heute kann die Diagnose jedoch mithilfe von Blutuntersuchungen schon in den Frühstadien vor der Entwicklung einer Leberzirrhose gestellt werden. Aus diesem Grund und um eine ungerechtfertigte Stigmatisierung der Betroffenen zu vermeiden, wurde die Erkrankung 2015 in „primär biliäre Cholangitis“ umbenannt.

Welche körperlichen Zeichen für eine PBC gibt es?

In den Frühstadien sind meist noch keinerlei Veränderungen zu erkennen, da eine Gelbfärbung der Augen (Sklerenikterus) oder der Haut in der Regel noch nicht auftreten, und bei der Untersuchung durch den Arzt sind Leber und Milz meist noch nicht vergrößert tastbar. Einzig ein Juckreiz, vor allem im Bereich der Arme und Beine, kann einen ersten Anhaltspunkt geben. Im fortgeschrittenen Stadium kann die Leber vergrößert sein, noch später finden sich die Zeichen der Zirrhose (siehe Tabelle 4).



Welche Blutuntersuchungen sind notwendig?

Wichtig für die Diagnose einer PBC sind die Ergebnisse der Laboruntersuchung (siehe Tabelle 2): Im Blut sind Enzyme erhöht, die auf entzündliche Veränderungen an den Gallengängen und auf einen Gallenstau hinweisen, u. a. die alkalische Phosphatase (AP) und die γ -Glutamyltranspeptidase (GGT oder γ -GT). Ein erhöhter Cholesterinwert im Blut (Hypercholesterinämie) tritt ebenfalls häufig auf. Findet sich eine solche Laborkonstellation, so wird im Blutserum nach sogenannten **antimitochondrialen Antikörpern (AMA)** gesucht. Dabei handelt es sich um im Blut zirkulierende Antikörper, die gegen bestimmte Eiweißbestandteile der Energieproduzenten der Zellen (Mitochondrien) gerichtet sind. Sie sind jedoch weder die Ursache der PBC, noch für den Schweregrad der Erkrankung verantwortlich. Ihr Vorhandensein beweist jedoch zusammen mit einer erhöhten AP und γ -GT die Diagnose einer PBC, auch wenn keine Symptome vorhanden sind. Diese Blutmarker

Antikörper: Eiweißkörper, sogenannte Immunglobuline (Ig), die von spezialisierten Zellen des Immunsystems gebildet werden. Immunglobuline verfügen über hochspezifische Bindungsstellen für andere Eiweißbestandteile. Dabei kann es sich um Oberflächenstrukturen von fremden Zellen, Bakterien, Pilzen, Viren, Pollen oder um Medikamente und Nahrungsbestandteile handeln. Die Immunglobuline können nach Bindung beispielsweise an ein Bakterium weitere Vorgänge auslösen, die das Bakterium unschädlich machen. Selten können im Körper auch gegen körpereigene Strukturen gerichtete, sogenannte Autoantikörper (vom Griechischen $\alpha\upsilon\tau\omicron$ - (auto-) für eigen-, selbst-) gebildet werden. Unter den Immunglobulinen werden verschiedene Klassen unterschieden, wobei bei einer PBC insbesondere die Immunglobuline M (IgM) erhöht sind.



sind bei mehr als 90% der PBC-Patienten nachweisbar. Bei den übrigen ca. 10% aller PBC-Fälle fehlen die AMA. Man spricht dann von einer AMA-negativen PBC. Die Diagnose einer AMA-negativen PBC erfordert zumeist eine Leberpunktion (s. u.). Charakteristisch für eine Schädigung der Leberzellen (Hepatozyten) ist die Erhöhung der Leberenzyme Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT). Diese sind zu Beginn einer PBC in der Regel gar nicht oder nur leicht erhöht, da die PBC mit einer Schädigung der Gallengangszellen beginnt. Ihr Anstieg deutet auf ein Fortschreiten der Erkrankung hin.

Charakteristische Laborbefunde im Anfangsstadium einer PBC

- Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) und der γ -Glutamyltranspeptidase (GGT, γ -GT)
- Geringe Erhöhung der Transaminasen GPT und GOT
- Erhöhter Cholesterinwert
- Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern (AMA)

Tabelle 2

Kommt es in späteren Stadien der Krankheit zu einer Erhöhung des Gallenfarbstoffs Bilirubin im Blut, führt dies zu einer sogenannten Gelbsucht (Ikterus), die zunächst nur in den Augen (Sklerenikterus) zu erkennen ist, später aber auch an der gesamten Haut. Da das Bilirubin nicht mehr richtig über die Galle ausgeschieden wird, erfolgt die Ausscheidung im Urin, der sich dunkel verfärbt. Gleichzeitig wird der Stuhl heller. Bei Juckreiz sowie im fortgeschrittenen Stadium der PBC findet sich meist auch eine Erhöhung der Gallensäuren im Blut. Im Endstadium der PBC (Leberzirrhose) lässt die Leberleistung allmählich nach, was sich im Abfall der Eiweißkonzentration (Albumin) im Blut, der Blutplättchen (Thrombozyten) und der Blutgerinnungsfaktoren (Quick-Wert) bemerkbar macht.



Was zeigt eine Ultraschalluntersuchung?

Die PBC verursacht im Anfangsstadium keine Veränderungen an der Leber, die sich mit einem bildgebenden Verfahren darstellen ließen. Eine Ultraschalluntersuchung der Leber und der Gallengänge ist dennoch wichtig, um andere Ursachen für einen Gallenstau (insbesondere Gallensteine, Tumoren, Engstellen der Gallengänge) auszuschließen. Die Ultraschalluntersuchung ist eine sichere, strahlenfreie und leicht verfügbare Methode.

Schreitet die PBC zur Leberzirrhose fort, kann bei der Ultraschalluntersuchung das typische Bild einer Zirrhose mit einer unregelmäßigen und höckerigen Leberoberfläche (Abb. Seite 8) sowie Bauchwasser (Aszites) gesehen werden. Durch den Rückstau des Bluts vor der Leber vergrößert sich die Milz (Splenomegalie). Diese Veränderungen findet man jedoch auch bei Patienten, bei denen sich eine Leberzirrhose aus ganz anderen Gründen entwickelt hat. Sie sind also nicht ausschließlich typisch für die PBC.

Seit einigen Jahren stehen nicht-invasive Methoden zur Messung des Bindegewebsanteils der Leber zur Verfügung (Elastografie) wie beispielsweise der Ultraschall-gestützte Fibroscan. Diese Methode erlaubt bereits in frühen Stadien der PBC eine Aussage über das Ausmaß der Leberschädigung und liefert Hinweise auf die Krankheitsprognose. Beim Fibroscan wird eine spezielle Ultraschallsonde auf die Haut über der Leber aufgesetzt, die einen mechanischen Impuls in Richtung der Leber aussendet und gleichzeitig die Ausbreitung der Impulswelle durch die Leber misst. Je mehr Bindegewebe in der Leber eingelagert ist (siehe Abb. Seite 8), desto steifer ist das Gewebe und desto schneller läuft der Impuls durch die Leber. Ab einem bestimmten Grenzwert muss das Vorliegen einer Leberzirrhose angenommen werden.

Muss eine Gewebeentnahme aus der Leber (Leberbiopsie) durchgeführt werden?

Eine Ultraschall-gesteuerte Gewebeentnahme aus der Leber (Punktion) wird zur Sicherung der Diagnose einer PBC nicht mehr generell empfohlen. Sind die Ergebnisse der Laboruntersuchung eindeutig, so sollte aufgrund der möglichen Komplikationen (insbesondere Blutungen) auf eine Leberbiopsie verzichtet werden. Das Stadium der PBC (d. h. wie fortgeschritten die Bindegewebsbildung in der Leber ist) oder ob es bereits zur Zirrhose gekommen ist, kann heutzutage relativ verlässlich mittels nicht-invasiver Verfahren wie dem Fibroscan beurteilt werden. Eine Biopsie ist jedoch unter Umständen sinnvoll bei hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen einer PBC ohne Nachweis von AMA (AMA-negative PBC), bei bereits im Frühstadium stark erhöhten Leberenzymen (GPT und GOT) zum Ausschluss einer gleichzeitigen Autoimmunhepatitis (s. u.) bzw. auch bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie zur Überprüfung der Diagnose.

Gibt es einen Gentest zur Vorhersage einer PBC?

Durch den Vergleich des Erbguts von PBC-Patienten mit gesunden Kontrollpersonen konnte eine Reihe von Genen identifiziert werden, deren Veränderung mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer PBC verbunden ist. Dazu gehören insbesondere Gene, die an der Regulation der Immunantwort des Körpers beteiligt sind. Die individuelle Veranlagung für die Entstehung einer PBC scheint also genetisch bedingt zu sein, die Erkrankung wird jedoch nicht durch eine bestimmte Mutation ausgelöst. Somit gibt es zumindest derzeit (noch) keinen Gentest zum Nachweis oder zur Vorhersage einer PBC.

Wie verläuft die PBC?

In den Frühstadien verläuft die Krankheit häufig ohne Beschwerden. Juckreiz ist ein Symptom, das schon lange vor der endgültigen Diagnose der PBC, aber auch erst im Endstadium auftreten kann. Mehr als die Hälfte der Patienten leidet unter einer **dauerhaften Müdigkeit und Abgeschlagenheit (Fatigue), die auch mit Konzentrations- und Merkschwierigkeiten einhergeht. Seltener werden Bauch- oder Muskel- und Gelenkschmerzen berichtet.**

Die Symptome einer PBC können sehr vielfältig sein und sich auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirken. Je fortgeschrittener die Erkrankung ist, desto mehr Symptome treten in der Regel auf.



Welche Begleiterkrankungen sind typisch?

Die Wahrscheinlichkeit bei bestehender PBC von einer zusätzlichen Autoimmunerkrankung betroffen zu sein liegt bei bis zu 50% (siehe Tabelle 3). Dazu gehört das sogenannte Sicca-Syndrom (Trockenheit der Augen), bei dem die Absonderung der Sekrete der großen Drüsen (z. B. Tränendrüsen, Mundspeicheldrüsen, Vaginaldrüsen) durch eine autoimmune Entzündung dieser Drüsen nachlässt. Die trockenen Schleimhäute erhöhen die Anfälligkeit für Karies oder Pilzbefall und können nicht selten mit Schluckbeschwerden einhergehen. Die verminderte Produktion von Tränenflüssigkeit führt häufig zu einem Fremdkörpergefühl in den Augen verbunden mit Brennen, Rötung, Lichtempfindlichkeit, geschwollenen Augenlidern sowie einer Unverträglichkeit von Kontaktlinsen. Da die Tränenflüssigkeit vor Infektionen schützt, können trockene Augen vermehrt infektionsanfällig sein.

Eine weitere Begleiterkrankung kann die Hashimoto-Thyreoiditis sein. Bei dieser Krankheit bildet der Organismus Antikörper gegen das Schilddrüsengewebe, das dadurch angegriffen wird. Hieraus entwickelt sich eine Schilddrüsenunterfunktion. Bei etwa einem Viertel wird die PBC vom Raynaud-Phänomen begleitet. Darunter versteht man die schmerzhafteste Weiß-Blau-Rotfärbung zumeist der Finger oder Zehen in kalter Umgebung. Seltener ist das sogenannte Restless-Legs-Syndrom, welches mit einem Kribbel- und Spannungsgefühl der Beine verbunden ist und mit einem starken Bewegungsdrang einhergeht.

Fettstühle, Vitaminmangelzustände: Das Sicca-Syndrom kann neben trockenen Schleimhäuten auch zu einer verminderten Absonderung von Fett-spaltenden Enzymen der Bauchspeicheldrüse führen. Fett kann im Darm nicht mehr richtig gespalten werden, es geht mit dem Stuhl ab, was man als Fettstühle (Steatorrhö) bezeichnet. Da auch Gallensäuren für die Aufnahme von Fetten und von fettlöslichen Vitaminen (Vitamine A, D, E und K) im Dünndarm benötigt werden, kann es

Autoimmunerkrankungen, die gemeinsam mit einer PBC auftreten können.

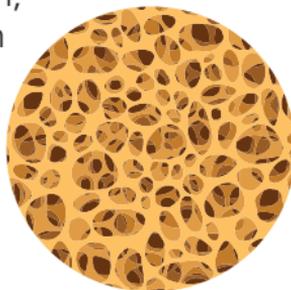
Häufig:

- Hashimoto-Thyreoiditis = Schilddrüsenentzündung
- Sjögren-Syndrom (Sicca-Syndrom) = Syndrom trockener Schleimhäute
- Sklerodermie = Veränderungen des Bindegewebes
- Autoimmunhepatitis = immunologisch bedingte Leberentzündung

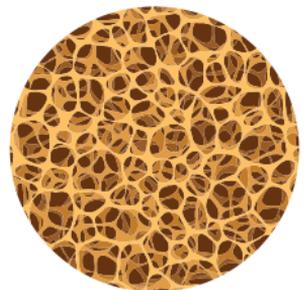
Tabelle 3

wegen des Gallenstaus in der Leber und dem daraus resultierenden Gallensäurenmangel im Darm auch zu Vitaminmangelzuständen kommen. Vitamin-A-Mangel kann die Nachtblindheit fördern, Vitamin-D-Mangel den Knochenabbau (Osteoporose) begünstigen, und Vitamin-K-Mangel kann zu Blutgerinnungsstörungen führen. In den meisten Fällen ist der Vitaminmangel nur gering ausgeprägt, sodass Folgeerscheinungen ausbleiben und eine Behandlung selten erforderlich wird.

Knochenabbau (Osteoporose): Eine häufige Begleit- oder Folgeerscheinung der PBC ist ein Knochenabbau (Osteoporose). Durch die verminderte Aufnahme des fettlöslichen Vitamin D und als Folge der Leberentzündung steigt das Risiko eine Osteoporose zu entwickeln. Da die PBC überwiegend bei Frauen auftritt und Frauen auch eine durch die Menopause bedingte Osteoporose entwickeln können, sind beide Formen nicht klar voneinander abgrenzbar. Die Osteoporose kann man röntgenologisch messen (DEXA).



normal



Osteoporose

Hautveränderungen: Die in den inneren Augenwinkeln auftretenden Fettablagerungen (Xanthelasmen) wurden bereits erwähnt. Kleine Fettgeschwülste (Xanthome) können auch an den Händen, den Füßen oder am Gesäß entstehen. Vor allem in späteren Stadien der Erkrankung fällt zumeist eine Gelbfärbung der Augen und der Haut auf (Ikterus, siehe Seite 14). Entwickelt



sich die PBC weiter zu einer Leberzirrhose, so treten die klassischen Zeichen der Leberzirrhose auf (siehe Tabelle 4).

Vor allem im Brustbereich erscheinen sogenannte Lebersternchen (Spider naevi), das Lippen- und Zungenrot wird deutlicher erkennbar (Lacklippen) und die Haut erscheint dünner, was sich besonders im Gesicht und an der Stirn bemerkbar macht (Geldscheinhaut).

Was ist eine Leberzirrhose und welche Auswirkungen hat sie?

Bei einer Leberzirrhose wird Lebergewebe zerstört und zu Narben- und Bindegewebe umgewandelt. Dadurch wird die Leber von weniger Blut durchströmt, dieses umgeht die Leber und es entwickeln sich sogenannte Umgehungskreisläufe. Hierzu gehören Krampfaderen in der Speiseröhre und/oder im Magen (Ösophagusvarizen/Fundusvarizen), die zu teilweise starken Blutungen führen können. Auch infolge einer Blutstauung in der Magenwand kann es zu geringeren, aber oft andauernden Blutverlusten kommen. Wasseransammlungen im Bauch (Aszites) und eine Störung der Hirnfunktion (hepatische Enzephalopathie) können das Krankheitsbild weiter verkomplizieren. Die Leber bildet weniger Eiweiße und Gerinnungsfaktoren. Die Folge sind Eiweißmangelödeme (z. B. geschwollene Unterschenkel) und eine erhöhte Blutungsneigung. Als Folge der Aszitesbildung und verstärkt durch den Eiweißmangel treten im Spätstadium Nierenfunktionsstörungen auf,

welche als hepatorenales Syndrom bezeichnet werden. Bakterielle Infektionen insbesondere des Bauchwassers oder Blutungen aus den Krampfadern (Varizen) sind häufig Auslöser für eine akute Verschlechterung des Krankheitsbildes mit akutem Nierenversagen sowie einer Verschlimmerung der Enzephalopathie. Im Verlauf betrifft der bereits erwähnte Muskelabbau zumeist Arme und Beine (Sarkopenie).

Komplikationen der Leberzirrhose

- Blutungen aus Krampfadern der Speiseröhre oder des Magens, gelegentlich auch aus Geschwüren des Magens oder des Zwölffingerdarms
- Bauchwassersucht (Aszites)
- Durch die Lebererkrankung ausgelöste Hirnfunktionsstörung (hepatische Enzephalopathie)
- Gerinnungsstörungen mit Blutungsneigung
- Eiweißmangelödeme (z. B. geschwollene Unterschenkel)
- Nierenfunktionsstörung im Rahmen einer Leberzirrhose (hepatorenales Syndrom)
- Neigung zu Infektionen
- Muskelabbau an Armen und Beinen (Sarkopenie)
- Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom)

Tabelle 4

Besteht bei einer PBC ein erhöhtes Krebsrisiko?

Vor allem im Stadium der Leberzirrhose ist das Risiko der Ausbildung von Leberzellkrebs (hepatozelluläres Karzinom, HCC) erhöht. Etwa 3 von 1000 Patienten mit einer (fortgeschrittenen) PBC entwickeln ein HCC; Männer haben ein höheres Risiko als Frauen. Zur Frühdiagnose eines HCC sind halbjährliche Ultraschallkontrollen der Leber durch einen erfahrenen Untersucher sowie die Bestimmung des AFP (Alpha-1-Fetoprotein) im Blut von großer Wichtigkeit. Das AFP ist ein Eiweißmolekül, welches bei einem HCC zumeist erhöht ist

und als sogenannter Tumormarker für das HCC verwendet wird.

i

Karzinom: Untergruppe von bösartigen Tumoren, die von epithelialen Geweben ausgehen. Das hepatozelluläre Karzinom (= Leberzellkarzinom, Leberzellkrebs, Abk. HCC) ist ein bösartiger Tumor, der von den Leberzellen ausgeht und unter anderem gehäuft bei lang bestehender Leberzirrhose auftritt.

Wie behandelt man eine PBC?

Bei der Behandlung einer PBC ist es wichtig, nicht nur die Leberkrankheit zu behandeln, sondern auch auf das Vorhandensein von Begleiterkrankungen (wie weiteren Autoimmunerkrankungen, siehe Seite 19) zu achten und diese, sofern vorhanden, in das Behandlungskonzept mit einzubeziehen.

Ziel der Therapie der PBC ist es, das Voranschreiten der Erkrankung zu bremsen bzw. zu stoppen. Ist die PBC bereits in das Stadium der Leberzirrhose fortgeschritten oder hat sich ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) entwickelt, kann durch eine Lebertransplantation die PBC sogar geheilt werden. Erkrankungsrückfälle nach Transplantation kommen zwar vor, sind aber insgesamt selten. Außerdem kann die Lebensqualität durch die Behandlung der Symptome sehr positiv beeinflusst werden.

Wichtigste Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der PBC sind das männliche Geschlecht, ein junges Alter (< 45 Jahre) bzw. fortgeschrittenes Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose sowie ein schlechtes Ansprechen auf die Behandlung mit Ursodesoxycholsäure (siehe Seite 24). In diesem Fall sollte die Therapie an spezialisierten Zentren mit erweiterten Therapieoptionen durchgeführt werden.

Welche Medikamente können zur Behandlung eingesetzt werden?

Die medikamentöse Behandlung (siehe Tabelle 5) beginnt sofort nach Diagnosestellung, also so früh wie möglich. Sie besteht zunächst in der Einnahme der Gallensäure Ursodesoxycholsäure (UDCA), die beim Menschen in der Galle üblicherweise nur in geringer Konzentration vorkommt. Die Dosis von UDCA beträgt 13–15 mg/kg Körpergewicht täglich. Sie kann in 2–3 Dosen über den Tag verteilt oder in einer Einzeldosis abends eingenommen werden.

Die Behandlung soll nicht unterbrochen werden und wird lebenslang bzw. bis zur eventuellen Lebertransplantation fortgesetzt. Selten kann UDCA zu Durchfällen führen, in der Regel kann das Medikament aber ohne jegliche Nebenwirkungen auch über einen langen Zeitraum hinweg eingenommen werden. Da es nur wenige Erfahrungen über die Einnahme von UDCA während der Schwangerschaft gibt, eine durchgängige Behandlung mit UDCA bei einer PBC aber empfohlen wird, sollte die Behandlung mit UDCA während der Schwangerschaft und Stillzeit auf jeden Fall mit dem behandelnden Arzt abgesprochen werden.

Unter der Behandlung mit UDCA kommt es mit einer hohen Wahrscheinlichkeit (etwa 75%) zu einer deutlichen Verbesserung bzw. Normalisierung insbesondere der Laborwerte, die auf eine Gallenwegsentzündung hinweisen. Wie sich gezeigt hat, verbessert die UDCA-Therapie aber nicht nur die Laborwerte, sondern auch den feingeweblichen (histologischen) Leberbefund. Sie hemmt die Entzündung, verzögert oder stoppt die Bindegewebsbildung (Fibrosierung) und kann somit mehrheitlich die Entwicklung einer Leberzirrhose verhindern. **Wenn die PBC im Frühstadium erkannt wird und es unter der UDCA-Therapie zu einer Normalisierung der Leberwerte kommt, kann mit einer normalen Lebenserwartung gerechnet werden.** Umstritten ist die Wirkung von UDCA auf die Symptome, d. h. auf die Müdigkeit und den Juckreiz. Die Behandlung dieser beiden Symptome benötigt oftmals viel Geduld und Ausdauer (s. u.). Eine UDCA-Therapie wird meistens trotzdem als hilfreich empfunden.



Das Ansprechen auf eine Therapie mit UDCA sollte spätestens nach 12 Monaten mittels einer Laboruntersuchung überprüft werden. Fallen bestimmte Laborwerte (insbesondere AP und Bilirubin) nicht unter einen bestimmten Wert ab, wird das als ungenügendes oder fehlendes Ansprechen auf UDCA bezeichnet. Dementsprechend wird eine intensivere Behandlung durch Spezialisten benötigt.

Vielversprechend ist eine Kombination von UDCA mit einer weiteren (synthetischen) Gallensäure namens Obeticholsäure (OCA), die im Dezember 2016 für die Therapie der PBC mit unzureichendem Ansprechen auf UDCA in Europa zugelassen wurde. Über die Hälfte der Patienten, die zunächst nicht oder ungenügend auf UDCA angesprochen haben, zeigen ein Ansprechen auf diese Kombination. Ist bereits eine fortgeschrittene Leberzirrhose bekannt (Child-Pugh-Stadium B und C), so darf OCA nur in reduzierter Dosierung eingesetzt werden. Die Dosierung sollte an die Leberfunktion angepasst werden, um schwerwiegende Komplikationen wie die Entwicklung eines akuten Leberversagens zu vermeiden. Ist keine fortgeschrittene Leberzirrhose bekannt, so wird OCA in der Regel sehr gut vertragen. Hauptnebenwirkung ist eine eventuelle Verstärkung oder das Neuauftreten des Juckreizes, die unter Umständen eine Dosisreduktion oder gar ein Absetzen des Medikaments notwendig macht.

Weitere Substanzen, die über PPAR α -Rezeptoren in den Gallensäurenstoffwechsel eingreifen, sind zur Zweitlinientherapie in Erprobung. Bisher zur Behandlung der PBC nicht zugelassen, werden diese Substanzen bereits in den aktuellen Leitlinien diskutiert. Weitere Informationen hierzu kann Ihnen Ihr behandelnder Arzt geben.

Medikamentöse Therapie der PBC

- Ursodesoxycholsäure (UDCA): 13–15 mg/kg Körpergewicht täglich
- Therapiebeginn: sofort nach Diagnosestellung
- Therapiedauer: lebenslang oder bis zur Lebertransplantation
- Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf UDCA: Kombinationstherapie mit Obeticholsäure (OCA)

Tabelle 5

Was lindert die Symptome der Erkrankung?

In der Regel lindert eine medikamentöse Behandlung der PBC mit UDCA die Symptome, die als sehr unangenehm empfunden werden können, nicht wesentlich. Voraussetzung für eine wirkungsvolle Behandlung ist zunächst eine systematische Erfassung der vorliegenden Symptome (standardisierte Fragebögen), die in regelmäßigen Abständen wiederholt werden sollte.

Zur Behandlung des unter Umständen sehr ausgeprägten Juckreizes steht eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung. Die Haut sollte mittels natürlicher Pflegeprodukte feucht gehalten werden. Kaltes Duschen kann eine (kurzzeitige) Erleichterung verschaffen, da Wärme häufig verstärkend auf den Juckreiz wirkt. Eine umfangreiche Allergietestung sollte zum Ausschluss weiterer Ursachen des Juckreizes durchgeführt werden. Im Extremfall kann an spezialisierten Zentren ein Therapieversuch mit einer Blutwäsche (sogenannte Albumindialyse), einer Sonde zur Ableitung der Galle über die Nase oder einer Ganzkörperbehandlung mit UVB-Licht (Phototherapie) unternommen werden. Schlagen alle Therapieversuche fehl, sollte die Möglichkeit einer Lebertransplantation geprüft werden. Der Juckreiz klingt in der Regel innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Transplantation ab.

Die Abgeschlagenheit und Müdigkeit (Fatigue) ist schwer behandelbar, da es noch keine medikamentöse Therapie gibt. Allerdings sollte man trotz Müdigkeit versuchen soziale Kontakte und generell einen aktiven Lebensstil zu pflegen. Insbesondere leichte bis moderate Bewegung (z. B. Spazierengehen, Ausgleichsgymnastik) kann sich positiv auf das Allgemein-/Gesamtbefinden auswirken. Wichtig ist, andere Ursachen für Müdigkeit und Abgeschlagenheit auszuschließen (z. B. Schilddrüsenunterfunktion, Schlafstörung durch Juckreiz). Im Gegensatz zum Juckreiz besteht die Fatigue auch nach einer Lebertransplantation zumeist fort.



Bei trockenen Augen und Schleimhäuten (Sicca-Syndrom, s. o.) sollte künstliche Tränen- und Speichelflüssigkeit oder deren Sekretion anregende Medikamente angewendet werden. Ist auch die Bildung der Fettspaltenden Enzyme der Bauchspeicheldrüse reduziert (Fettstühle), sollte eine Verminderung des Fettgehalts in der Nahrung auf täglich 40–50 g unter Bevorzugung von im Darm leicht aufnehmbaren Fetten (z. B. in Margarine und Ölen) versucht werden. Reicht das nicht aus, müssen Bauchspeicheldrüsenenzyme vor jedem Essen als Tablette eingenommen werden. Entscheidend für die Vorbeugung des häufig frühzeitig begleitenden Knochenabbaus (Osteoporose) ist eine ausgewogene Ernährung verbunden mit regelmäßiger körperlicher Aktivität im Freien (siehe Tabelle 6).

Behandlung der Osteoporose bei PBC

- Körperliche Aktivität im Freien
- Vollwertige Ernährung
- Vitamin D3, Calcium
- Knochen-aufbauende Medikamente

Tabelle 6

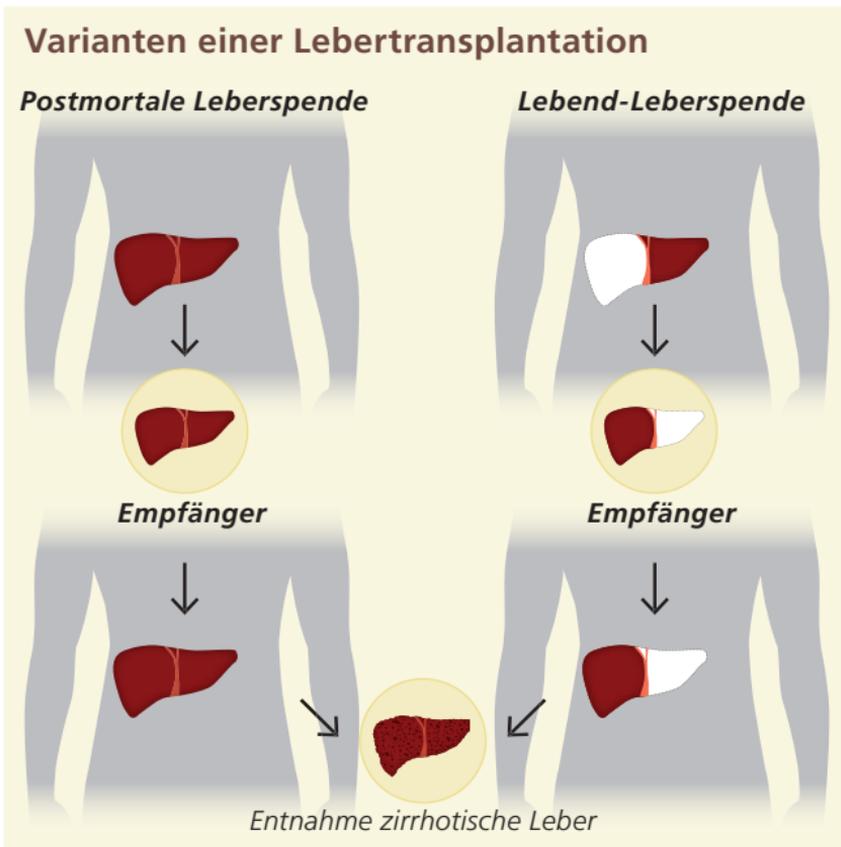
Calcium oder Vitamin D sollten nur eingenommen werden, wenn es tatsächlich einen Anhalt für einen Mangel (Laborbestimmung) oder eine beginnende Osteoporose gibt (röntgenologische Knochendichtemessung mittels DEXA). Unterschreitet die Knochendichte einen bestimmten Grenzwert (T-Score) sollte eine Behandlung mit Knochen-aufbauenden Medikamenten begonnen werden.

Ein Gallenstau kann zu einer verminderten Aufnahme der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K aus dem Darm führen (siehe Seite 10). Ein tatsächlicher Vitaminmangel ist jedoch ausgesprochen selten und tritt in der Regel nur mit einem lang anhaltenden Ikterus bzw. einer Leberzirrhose auf. Ein Ausgleich muss mittels Injektionsbehandlung erfolgen, da Vitamintabletten im Darm ebenfalls nicht aufgenommen werden können.

Wann ist eine Lebertransplantation notwendig?

Schreitet die Krankheit fort und lässt sich die Leberfunktion nicht mehr aufrechterhalten, haben sich schwere Komplikationen entwickelt oder liegt ein unstillbarer Juckreiz vor, so stellt die Lebertransplantation die sinnvollste Maßnahme dar. Obwohl die Lebertransplantation eine der größten Operationen in der Medizin darstellt, sind die Operationsverfahren heute ausgereift und sehr erfolgreich. Ist die Erkrankung so weit fortgeschritten, ist unbedingt eine Behandlung in einem Transplantationszentrum (Universitätsklinikum)

notwendig. Zunächst muss eine Reihe von Voruntersuchungen durchgeführt werden, um die Eignung für eine Operation festzustellen. Das Überleben nach einer Transplantation ist bei Patienten mit einer PBC in der Regel sehr gut. Bei etwa 10–20% der Patienten kehrt die PBC nach der Transplantation zurück und muss erneut behandelt werden. Es wird daher empfohlen auch nach der Transplantation die Therapie mit UDCA fortzuführen.



Bei der Lebertransplantation wird dem Empfänger die Leber eines Organspenders eingepflanzt. Dabei wird zunächst die kranke Leber entnommen und anschließend die Spenderleber übertragen. Zudem gibt es noch die Varianten der Teil-Leberspende entweder als sog. Split-Leber- oder Lebend-Leberspende-Transplantation.

Was ist ein PBC-Overlap- oder -Variant-Syndrom?

Tatsächlich finden sich bei etwa 10% der PBC-Patienten sowohl bei den Laborergebnissen (deutlich erhöhte Leberenzyme, GPT und GOT, sowie des Immunglobulin G) als auch bei der mikroskopischen Untersuchung des Lebergewebes Veränderungen, die an eine gleichzeitig bestehende autoimmune Leberentzündung denken lassen. Selten können sich sogar nach Jahren plötzlich Zeichen einer Autoimmunhepatitis entwickeln. Treten solche gemischten Krankheitsbilder auf, so spricht man von einem Überlappungssyndrom (Overlap-Syndrom oder Variant-Syndrom). Diese Tatsache verdeutlicht, warum selbst unter einer gut laufenden UDCA-Therapie mindestens alle 6 Monate eine Laborkontrolle stattfinden sollte. Besteht der Verdacht auf eine (zusätzliche) Autoimmunhepatitis, ist eine Gewebeentnahme aus der Leber zur Sicherung der Diagnose erforderlich.

Wer von einem sogenannten Overlap-Syndrom betroffen ist, dem wird eine Kombinationsbehandlung mit UDCA und einem Cortison-Präparat (wie Budesonid) empfohlen. Nach Normalisierung der Leberwerte wird das Immunsuppressivum Azathioprin als Erhaltungstherapie gegeben und die Cortison-Therapie langsam ausgeschlichen. Die Kombination aus Azathioprin (ggf. in reduzierter Dosis) plus UDCA muss meist lebenslang eingenommen werden. In seltenen Fällen gelingt nach Jahren ein erfolgreicher Azathioprin-Auslassversuch. Sollte Azathioprin nicht vertragen werden, stehen andere Immunsuppressiva zur Verfügung.

i

Immunsuppression: Behandlungsstrategie, um durch Unterdrückung (= Suppression) des Immunsystems eine Entzündung oder Abstoßung zu behandeln. Aus diesem erwünschten Ziel ergeben sich auch Risiken: Infektionen (häufiger) und ggf. Entstehung von bösartigen Tumoren (selten). Die eingesetzten Medikamente werden als Gruppe der Immunsuppressiva (Einzahl: Immunsuppressivum) bezeichnet.

Zusammenfassung

- Die primär biliäre Cholangitis ist eine **chronische Autoimmunkrankheit** der Gallengänge.
- Sie beginnt an den **kleinen Gallengängen und kann auf das Lebergewebe übergreifen** und schrittweise zur Leberzirrhose führen.
- Aufgrund einer Verbesserung der Labordiagnostik kann die Krankheit heute bereits **im Frühstadium entdeckt werden, was sich sehr günstig auf den Krankheitsverlauf und die Prognose auswirken** kann.
- Die medikamentöse Therapie besteht in der Verabreichung von Ursodesoxycholsäure (evtl. kombiniert mit Obeticholsäure). **Sie beginnt unmittelbar nach Diagnosestellung und dauert lebenslang** bzw. bis zu einer eventuellen Lebertransplantation.
- Ursodesoxycholsäure verbessert bei der Mehrzahl der Patienten die Laborwerte, den feingeweblichen Leberbefund und wirkt lebensverlängernd. Bei Frühdiagnose der PBC und gutem Ansprechen auf die Behandlung besteht eine normale Lebenserwartung.
- Die Lebertransplantation erfolgt, wenn sich eine **Leberzirrhose mit Auftreten von Komplikationen oder ein Leberzellkarzinom gebildet hat** bzw. **unstillbarer Juckreiz vorliegt**.
- **Die Ergebnisse der Lebertransplantation sind sehr gut und werden ständig verbessert.**

Weitere kostenlos erhältliche Patientenbroschüren zum Thema Lebererkrankungen



Patiententagebuch Leber- und Gallenwegserkrankungen

Autoren: K. Grüngreif, D. Hüppe,
T. Gottstein
80 Seiten (U83)



Wegweiser für den Leberkranken mit Richtlinien zur Ernährung

Autor: M. Plauth
79 Seiten (U86)

Bitte richten Sie Ihre Bestellung an:

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Fax: 07 61/15 14-321

E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de

www.drfalkpharma.de

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

U82PBC 4-8/2020 POP