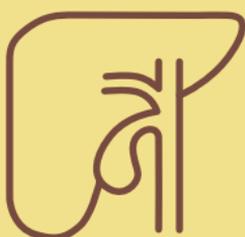
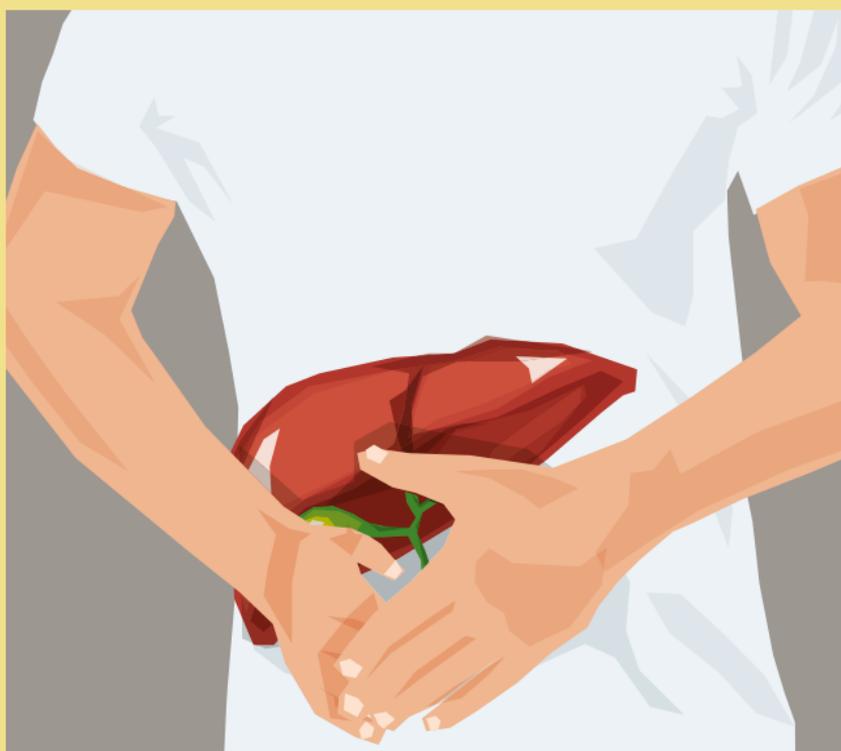


Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)



Herausgeber

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Fax: 0761/1514-321

E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de

www.drfalkpharma.de

© 2021 Dr. Falk Pharma GmbH
Alle Rechte vorbehalten.

2. Auflage 2021

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

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

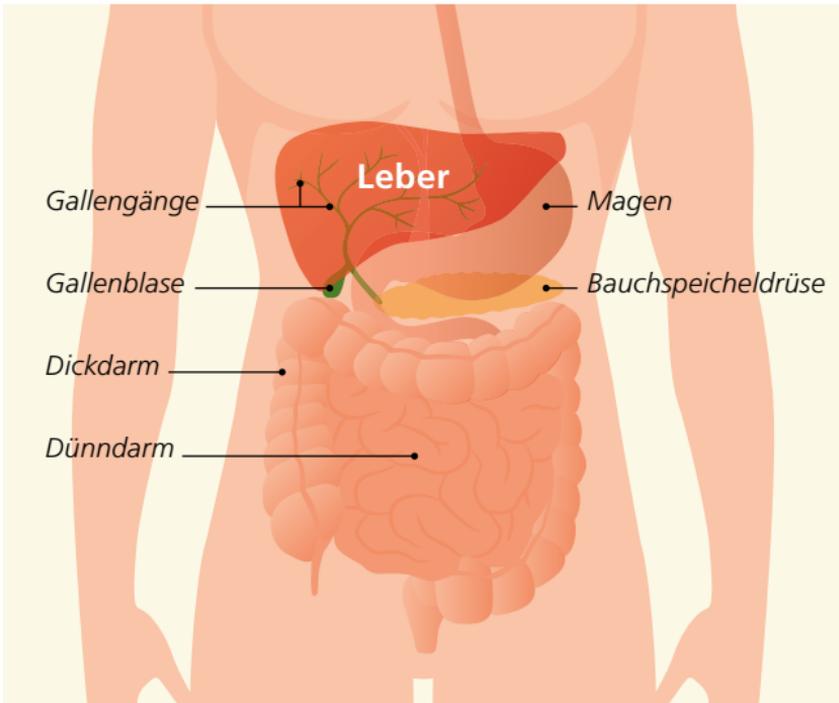
Die Leber	4
Aufbau und Funktion	4
Was ist die primär sklerosierende Cholangitis?	8
Wie häufig ist die PSC?	9
Wie verläuft die Erkrankung?	9
Welche Formen einer PSC gibt es?	10
Gibt es einen Gentest zur Vorhersage der Erkrankungswahrscheinlichkeit?	11
Woran erkennt man die PSC?	12
Wie diagnostiziert der Arzt die PSC?	14
Welche körperlichen Zeichen für eine PSC gibt es?	14
Welche Blutuntersuchungen sind notwendig?	14
Ist eine endoskopische Darstellung der Gallengänge für die Diagnosestellung notwendig?	16
Muss eine Gewebeentnahme aus der Leber (Leberbiopsie) durchgeführt werden?	17
Wie verläuft die PSC?	18
Welche Begleiterkrankungen sind typisch?	18
Welche Komplikationen können im Verlauf der Erkrankung auftreten?	20
Haben Patienten mit einer PSC ein erhöhtes Krebsrisiko?	22
Wie behandelt man eine PSC?	25
Welche Medikamente können zur Behandlung eingesetzt werden?	25
Welche endoskopischen Behandlungsmöglichkeiten gibt es?	26
Was lindert die Symptome der Erkrankung?	27
Wann ist eine Lebertransplantation notwendig?	29
Was ist ein PSC-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 2 weitere kleine Leberlappen (Lobus quadratus und caudatus). Sie wird insgesamt in acht Segmente aufgeteilt. Sie liegt im rechten Oberbauch in einer bindegewebigen Kapsel direkt unterhalb des Zwerchfells und des Rippenbogens, weswegen sie nur schwer tastbar ist.

Als mit 1,5-2 Kilogramm Gewicht größtes inneres und metabolisch komplexestes Organ 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 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 ein 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.

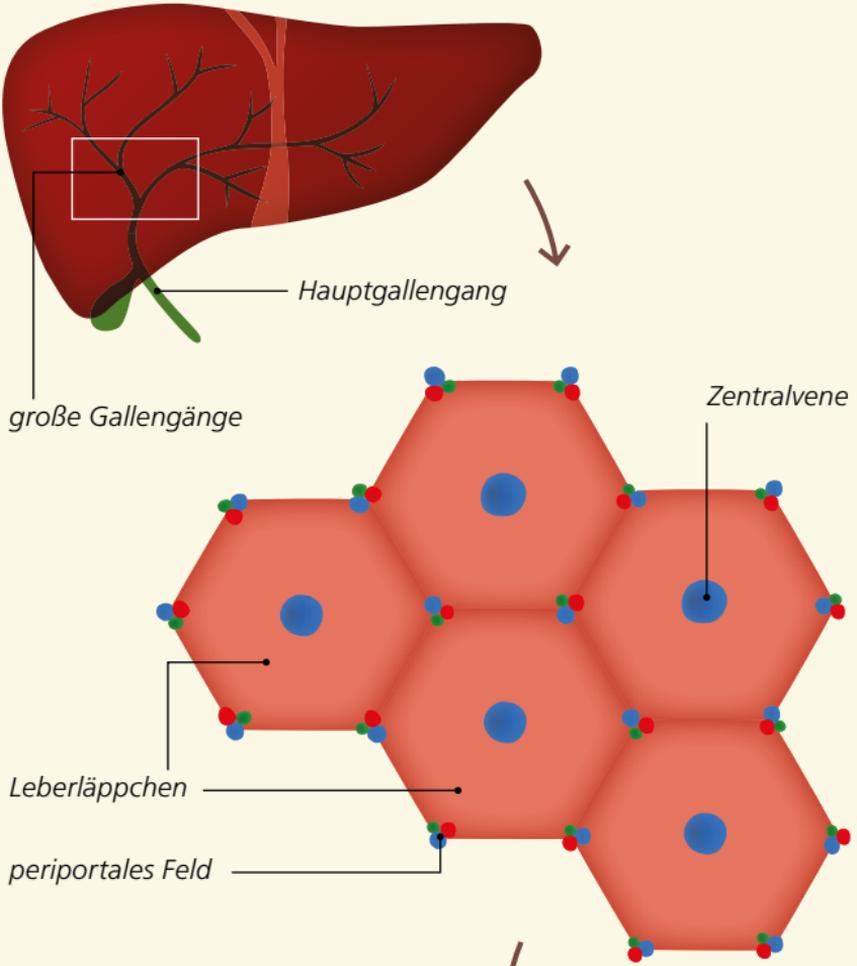


Funktionen der Leber

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

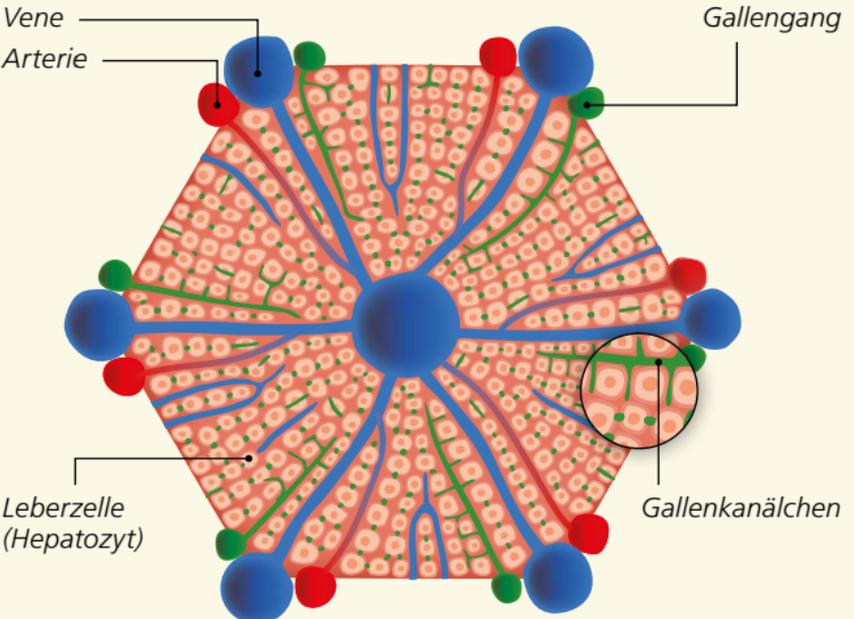


Aufbau der Leber, Leberläppchen und Gallenkanäle

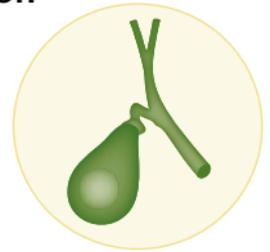


Leberläppchen

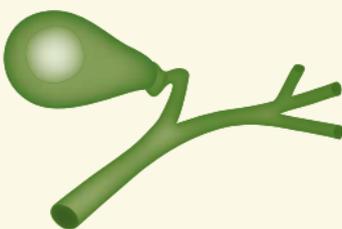
Blutgefäße



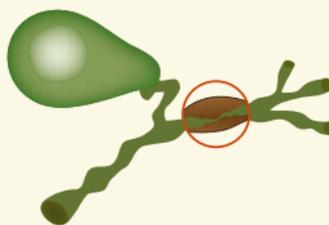
Funktionell bilden die Leberläppchen die kleinsten strukturellen Untereinheiten, die ringförmig aus hochspezialisierten Leberzellen (Hepatozyten) gebildet werden. Durch die Leberläppchen verlaufen feinste Blutgefäße (Sinusoide), in denen der Stoffaustausch zwischen Blut und Leber stattfindet. Außerdem 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 befindetet, zieht sich nach der Nahrungsaufnahme zusammen und schüttet ihren Inhalt über den Hauptgallengang in den Dünndarm aus, wo die Gallenflüssigkeit zur Verdauung – vor allem von Fetten – beiträgt.



Durch einen entzündlichen Umbau und Veränderungen der vorrangig großen Gallengänge kann es zur Ausbildung von Erkrankungen wie z. B. einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) kommen.



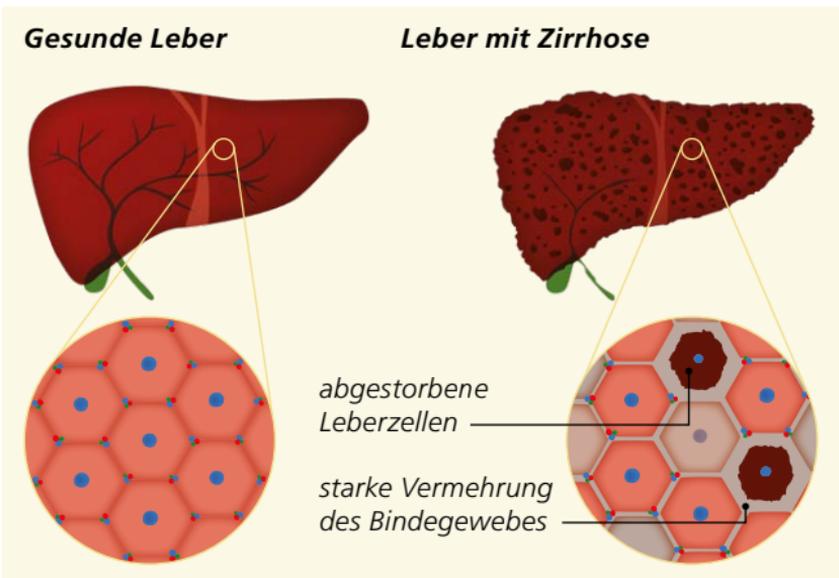
normale Gallengänge



durch entzündlichen Umbau geschädigte Gallengänge

Was ist die primär sklerosierende Cholangitis?

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronische, autoimmune Lebererkrankung bei welcher es zu einer entzündlichen Schädigung der Gallengänge mit ausgeprägten perlschnurartigen Verengungen (Stenosen) kommt. Häufig sind v. a. die mittelgroßen und großen Gallengänge inner- und außerhalb des Lebergewebes betroffen, es gibt jedoch sehr verschiedene Befallsmuster (s. S. 10). Typischerweise lagern sich durch die Entzündung zwiebelschalenartig angeordnete Bindegewebestränge um die Gallengänge herum an. Nimmt der Bindegewebegehalt allmählich zu, so werden die Gallengänge verschlossen, und es kommt zum Gallenstau (Cholestase). Unbehandelt greifen die entzündlichen Veränderungen schrittweise auf das Lebergewebe über, das Endstadium der Krankheit ist die Leberzirrhose. Eine wichtige Rolle für die Erkan-



kung spielen körpereigene weiße Blutzellen (immun-kompetente Zellen), die die Gallengänge sowie das Lebergewebe angreifen. Als Ursache dafür wird ein Zusammenspiel von vererbten (genetischen) und umweltbedingten Faktoren angenommen. Maßgeblich für die

Entstehung einer PSC scheint ein enges Zusammenspiel zwischen Darm und Leber zu sein. Mehrheitlich haben Patienten mit einer PSC eine chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED). Selten kann sich diese aber auch erst im Verlauf einer PSC Erkrankung entwickeln. (s. S. 18). Die entzündete Darmwand scheint durchlässiger für bestimmte Bestand-

Autoimmunkrankheit/Autoimmunität:
Krankhafte Reaktion des Immunsystems gegen Gewebe des eigenen Körpers. Adjektiv: *autoimmun*



teile von Bakterien zu sein, die das Immunsystem der Darmwand aktivieren. Man nimmt an, dass über die Pfortader, die das Blut aus dem Darm sammelt und zur Leber transportiert, aktivierte Entzündungszellen sowie entzündungsfördernde körpereigene bzw. bakterielle Bestandteile aus der Darmwand in die Leber und zu den Gallengängen gelangen und dort die Entzündungsreaktion der PSC verursachen bzw. aufrechterhalten.

Wie häufig ist die PSC?

Die PSC ist eine seltene Erkrankung. Man nimmt an, dass weltweit nicht mehr als 16 pro 100.000 Menschen erkrankt sind. Sie befällt dreimal häufiger Männer als Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt unter 40 Jahren, wobei bereits Kinder betroffen sein können.

Wie verläuft die Erkrankung?

Die PSC verläuft in der Regel schubweise und schreitet individuell sehr unterschiedlich schnell fort. Trotz intensiver und vielversprechender Forschung sind die Therapiemöglichkeiten für eine PSC noch nicht zufriedenstellend. Nach Diagnosestellung bis zu einer benötigten Lebertransplantation vergehen im Mittel ca. 20 Jahre. Mit einer Transplantation ist die PSC jedoch bei einem Großteil der Patienten heilbar.

Welche Formen einer PSC gibt es?

Die PSC ist keine einheitliche Erkrankung, sondern kann sich in Form verschiedener Erscheinungsbilder manifestieren, die sich in Bezug auf das Befallsmuster der Gallengänge, das Krebsrisiko und die Krankheitsprognose unterscheiden. Wahrscheinlich liegen den einzelnen Erscheinungsbildern bestimmte genetische Veränderungen zugrunde, deren Entschlüsselung Gegenstand der aktuellen Forschung ist.

Die klassische Form der PSC zeichnet sich durch einen Befall der mittelgroßen und großen Gallengänge aus und geht meistens mit einer CED einher (60–80%, vor allem Colitis ulcerosa). Zumeist sind sowohl die Gallengänge innerhalb als auch außerhalb der Leber (also zwischen der Leberunterseite und der Einmündung in den Zwölffingerdarm) betroffen. Besonders hochgradige Engstellen (Stenosen) der Gallengänge treten bei 50% der Patienten auf und gehen mit einem erhöhten Risiko für bakterielle Infektionen der Gallengänge (sogenannte bakterielle Cholangitis) und der Entwicklung von Gallengangskrebs (Gallengangskarzinom) und demzufolge einer schlechteren Krankheitsprognose einher.

Eine PSC der mittelgroßen und großen Gallengänge ohne eine begleitende CED ist selten. Sie tritt bei Männern und Frauen gleichermaßen und zumeist in einem höheren Lebensalter (um das 50ste Lebensjahr) auf. Das Fehlen einer CED reduziert das Gallengangs-, Leber- und Darmkrebsrisiko und weist daher auf eine günstigere Krankheitsprognose hin.

Eine Sonderform der PSC stellt die PSC der kleinen Gallengänge innerhalb der Leber dar. Diese Patienten stellen sich mit den typischen klinischen, laborchemischen und feingeweblichen (histologischen) Merkmalen einer PSC vor (s. S. 14), zeigen jedoch bei der Darstellung der Gallengänge ein unauffälliges Bild. Man nimmt an, dass bei etwa 10% der PSC-Diagnosen nur die kleinen Gallengänge betroffen sind. Diese Sonderform

zeigt im Vergleich zur klassischen PSC, bei der auch die größeren Gallengänge betroffen sind, eine deutlich günstigeren Verlauf. Das Risiko für die Entwicklung eines Gallengangskarzinoms ist deutlich geringer und es treten keine bakteriellen Infektionen der Gallengänge auf. Eine Lebertransplantation ist bei dieser Form seltener und zumeist nach einem deutlich längeren Krankheitsintervall notwendig. Zudem ist in der Regel ein deutlich besseres Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA, s. S. 25) zu erwarten.

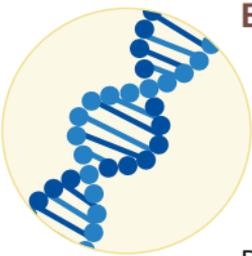
Eine weitere Sonderform stellt das zusätzliche Auftreten einer Autoimmunhepatitis dar. Dieses kombinierte Krankheitsbild wird als Überlappungssyndrom (Overlap-Syndrom, Variant-Syndrom) bezeichnet und im letzten Kapitel erläutert (s. S. 30).

Gallengangskarzinom:

Untergruppe von bösartigen Tumoren, die von Gallengangszellen (Cholangiozyten) ausgehen (medizinisch Cholangiokarzinom). Es kann sowohl in den kleinen, als auch in den großen Gallengängen auftreten.

i

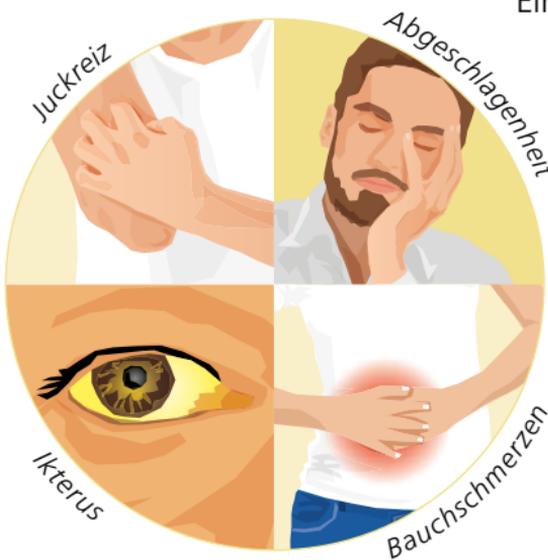
Gibt es einen Gentest zur Vorhersage der Erkrankungswahrscheinlichkeit?



Die Rolle genetischer Faktoren im Krankheitsprozess der PSC wird durch die Tatsache verdeutlicht, dass erstgradige Verwandte von Patienten mit einer PSC ein bis zu 100-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung haben, selbst zu erkranken. In den letzten Jahren konnten eine Reihe von Genen identifiziert werden, deren Veränderung das Risiko für die Entwicklung einer PSC bzw. den individuellen Krankheitsverlauf beeinflussen. Einen Gentest zur Vorhersage der Krankheitswahrscheinlichkeit gibt es jedoch (bisher) nicht.

Woran erkennt man die PSC?

Lediglich die Hälfte der PSC-Patienten weisen bei Diagnosestellung typische Symptome auf (siehe Tabelle 1). Häufig ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung bekannt und der Verdacht auf eine PSC wird nach einer Laborverlaufskontrolle gestellt, in welcher sich erhöhte Leberwerte zeigen, insbesondere Werte, die auf eine Gallenwegserkrankung hinweisen (AP und GGT, s. S. 14).



Ein Leistungsknick und ständige Müdigkeit (Fatigue) sind typische Anzeichen, die aber auch auf zahlreiche andere Erkrankungen hindeuten können. Juckreiz (Pruritus), Schmerzen im rechten Oberbauch oder ein ungewollter, deutlicher Gewichtsverlust können

ebenfalls erste Anzeichen einer PSC sein. Fieberhafte Temperaturen mit Schüttelfrost sprechen für eine zusätzliche bakterielle Entzündung der Gallengänge und sind eher typisch für fortgeschrittene Krankheitsstadien mit der Ausbildung starker Verengungen (dominante Stenosen) der großen Gallengänge. Ebenfalls selten zu Beginn einer PSC tritt eine Gelbfärbung der Augen oder der Haut (Ikterus) auf. Neben narbigen Einengungen der Gallengänge muss bei einem Ikterus immer an ein Gallengangskarzinom aber auch an Gallengangsteine gedacht werden. Gallensteine treten häufiger bei Patienten mit einer PSC und unter Umständen auch bereits in frühen Krankheitsstadien auf.

Liegt außerdem eine CED vor, so können unter anderem wechselnd starke Bauchschmerzen und blutige oder schleimige Durchfälle auftreten. Eventuell geht die CED auch mit Gelenk- oder Wirbelsäulenbeschwerden, wiederkehrenden Bindehautentzündungen an den Augen, offenen Stellen um den Darmausgang (Fisteln) oder teigigen, roten Schwellungen an den Beinen (Erythema nodosum) einher. Die die PSC begleitende Darmerkrankung kann aber auch nur geringfügig ausgeprägt sein und erst dann bemerkt werden, wenn der Arzt danach fragt. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen der Schwere der entzündlichen Darmerkrankung und der Schwere der PSC.

Tabelle 1: Symptome, die in Kombination auf eine PSC hinweisen können

- **Müdigkeit**, Erschöpfung, Leistungsknick
- **Juckreiz** (Pruritus)
- **Druckschmerzen** im rechten Oberbauch
- **Gewichtsverlust**
- Leicht erhöhte Körpertemperatur bzw. **Fieber**
- **Gelbsucht** (Ikterus)

Wie diagnostiziert der Arzt die PSC?

Welche körperlichen Zeichen für eine PSC gibt es?

In den Frühstadien der PSC ist die körperliche Untersuchung oft unauffällig. Eventuell ist die Leber oder die Milz vergrößert tastbar oder ein leichter Druckschmerz über der Leber spürbar. Im Spätstadium finden sich die Zeichen einer Leberzirrhose (siehe Tabelle 4). Besteht gleichzeitig eine CED, so kann der Bauch vor allem im Schub stark druckschmerzhaft sein, eventuell mit gluckernden Darmgeräuschen. Fieber oder Schüttelfrost können auf einen Schub der Darmerkrankung oder auch eine zusätzliche bakterielle Entzündung der Gallengänge hinweisen.

Welche Blutuntersuchungen sind notwendig?

Bei der PSC sind besonders die den Gallenstau (Cholestase) anzeigenden Enzyme, die alkalische Phosphatase (AP) und die γ -Glutamyltranspeptidase (GGT) im Blut erhöht, während die Transaminasen (Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GPT; Glutamat-Oxalat-Transaminase, GOT) in der Regel weniger stark erhöht sind und sogar normal sein können. Eine Erhöhung des Bilirubins im Blut deutet auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium bzw. zusätzliche Komplikationen (z. B. hochgradige Gallengangsverengung, Gallengangskarzinom, Gallenstein) mit einem hochgradigen Gallenstau hin. Bei einer PSC lassen sich die sogenannten antimitochondrialen Antikörper (AMA), die relevant für die Diagnose der primär biliären Cholangitis (PBC), einer anderen cholestatischen Erkrankungen sind, nicht nachweisen.



Oft finden sich aber im Blut zirkulierende Antikörper (sog. pANCA) gegen neutrophile Granulozyten (spezialisierte Immunzellen), die einen Hinweis auf das Vorliegen einer PSC geben können. Auch Autoantikörper gegen Zellkerne (antinukleäre Antikörper, kurz ANA) bzw. glatte Muskelfasern (vom Englischen smooth muscle antibody, kurz SMA) finden sich gehäuft. Sie lösen jedoch weder die Erkrankung aus, noch beweist ihr Vorhandensein eine PSC. Sie treten auch bei einer Reihe weiterer Autoimmunkrankheiten auf. Im Endstadium der PSC kommt es wie bei jeder Leberzirrhose zu einer Verminderung der Blutplättchen (Thrombozyten), die in der vergrößerten Milz festgehalten und abgebaut werden. Der Gallenfarbstoff Bilirubin im Blut steigt an, was zu einer sog. Gelbsucht (Ikterus) führt, und die Eiweißsynthese in der Leber sowie die Bildung von Blutgerinnungsfaktoren verschlechtern sich.

Antikörper: Eiweiße, 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.



Ist eine endoskopische Darstellung der Gallengänge für die Diagnosestellung notwendig?

Die entscheidende Maßnahme zur Diagnose einer PSC besteht in der Darstellung des außer- und innerhalb der Leber gelegenen Gallengangsystems. Mit einer Ultraschalluntersuchung können Gallenwegserweiterungen innerhalb der Leber in der Regel sicher nachgewiesen werden. Die Beurteilung der Gallengänge außerhalb der Leber erfordert einen erfahrenen Untersucher. Eventuell stellen sich Wandverdickungen und Aussackungen der Gallengänge oder Veränderungen der Gallenblase (wie Wandverdickung, Polypen, Steine) dar. Häufig finden sich vergrößerte Lymphknoten im Bereich der sogenannten Leberpforte, der Austrittsstelle der Gallengänge auf der Unterseite der Leber. In frühen Stadien der Erkrankung fällt der Ultraschallbefund jedoch nicht selten unauffällig aus. Bei unklaren Befunden kann eine endoskopische Ultraschalluntersuchung der Gallengänge, der Gallenblase und der Lymphknoten im Bereich der Leberpforte (Endosonografie) ergänzt werden.

Als Goldstandard zur Darstellung der Gallengänge galt über viele Jahre die endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC). Dabei wird wie bei der Magenspiegelung ein Endoskop über die Speiseröhre und den Magen bis in den Zwölffingerdarm eingeführt, und zwar in den Bereich des Darmes in welchen der Gallengang mündet. Durch das Endoskop wird über einen Katheter ein Röntgenkontrastmittel direkt in den Gallengang eingespritzt. Eine zeitgleiche Röntgenaufnahme des Bereiches zeigt ein detailliertes Bild der Gallengänge. Typisch sind viele kurzstreckige Engstellen, die sich mit Aussackungen und normalen Gangabschnitten abwechseln („perlschnurartig“). Diese ausgeprägten Gallengangsverengungen müssen zumeist endoskopisch aufgedehnt werden (s. S. 26). Die Durchführung einer ERC erlaubt zeitgleich Eingriffe an den Gallengängen, birgt jedoch die Gefahr von Komplikationen wie einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse

(Pankreatitis) oder der Gallengänge durch verschleppte Bakterien aus dem Darm (Cholangitis).

Aufgrund der genannten Risiken einer ERC wird heute die Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) als Mittel der ersten Wahl zur Sicherung der Diagnose einer PSC bevorzugt. Die Untersuchung wird wie eine normale Kernspinuntersuchung (MRT) des oberen Bauchraumes durchgeführt. Durch die Darstellung bestimmter Sequenzen ist es möglich, ein detailliertes Bild des Gallengangbaums zu erzeugen. Die Untersuchung benötigt keine Röntgenstrahlen und ist wesentlich sicherer als die Durchführung einer ERC. Zeigt die MRCP keine typischen Veränderungen der Gallengänge und besteht dennoch der dringende Verdacht auf das Vorliegen einer PSC (v. a. PSC der kleinen Gallengänge), sollte eine ERC oder eine Leberbiopsie (s. u.) angestrebt werden. Frühe Veränderungen an den Gallengängen im Anfangsstadium einer PSC können unter Umständen in der MRCP noch nicht darstellbar sein, wohl aber in der ERC. Beim Tragen eines Herzschrittmachers, der nicht für eine MRT-Untersuchung ausgelegt ist, oder eines nicht entfernbaren metallischen Fremdkörpers bzw. bei Platzangst, kann eine MRCP in der Regel nicht durchgeführt werden.

Stenose: Einengung eines schlauchförmigen Hohlorgans, z. B. der Gallengänge.

i

Muss eine Gewebeentnahme aus der Leber durchgeführt werden?

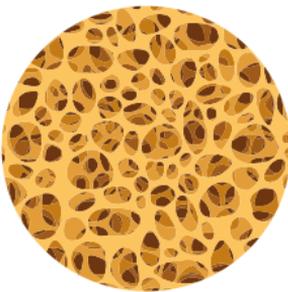
Eine feingeweblich-mikroskopische Sicherung der Krankheit ist zumeist nicht erforderlich, es sei denn es liegt der Verdacht auf eine PSC der kleinen Gallengänge oder das gleichzeitige Vorliegen einer Autoimmunhepatitis (s. S. 30) vor. Die Gewebeentnahme erfolgt ultraschallgesteuert mit einer dünnen Nadel in örtlicher Betäubung.

Wie verläuft die PSC?

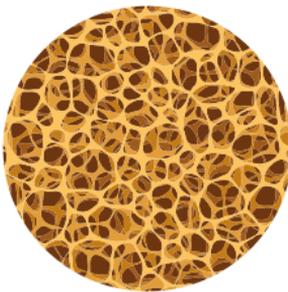
Typischerweise verläuft die PSC in Schüben. Insbesondere bei Befall der mittelgroßen und großen Gallengänge besteht ein erhebliches Risiko für wiederkehrende bakterielle Entzündungen der Gallengänge, die Entwicklung einer Leberzirrhose mit Ausbildung eines Pfortaderhochdruckes oder das Auftreten einer Krebserkrankung. Die Zeitdauer bis zu einer Lebertransplantation nach Erstdiagnose einer PSC beträgt derzeit im Mittel ca. 20 Jahre.

Welche Begleiterkrankungen sind typisch?

Die PSC kann mit Knochenabbau (Osteoporose), Fettstühlen und einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen (s. S. 29) sowie einer Reihe von begleitenden Autoimmunerkrankungen (siehe Tabelle 2) einhergehen.



normaler Knochen



Osteoporose

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Die überwiegende Mehrzahl (ca. 70%) aller Patienten mit einer PSC leidet gleichzeitig an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED). Meist wird die PSC in Folge einer CED diagnostiziert aber es kann auch vorkommen, dass man erst durch die Diagnose einer PSC auf die CED aufmerksam wird. Umgekehrt entwickelt sich eine PSC bei 5–7% der Patienten mit einer CED. Hauptsächlich handelt es sich dann um eine Colitis ulcerosa (ca. 80%), seltener um einen Morbus Crohn

Tabelle 2: Autoimmunerkrankungen, die gemeinsam mit einer PSC auftreten können.
Häufig:

- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Autoimmune Hepatitis

Weniger häufig:

- Hashimoto-Thyreoiditis
- Diabetes mellitus Typ I
- Psoriasis (Schuppenflechte)
- Rheumatoide Arthritis
- Vitiligo (Weißfleckenkrankheit)
- Entzündung der kleinen Blutgefäße (Morbus Wegener)
- Morbus Bechterew (Erkrankung der Wirbelsäule)

(ca. 10%) oder eine Form, die nicht genau eingeordnet werden kann (ca. 10%). Dabei ist der Darm häufig in ganz bestimmten Abschnitten entzündet. Zumeist ist der komplette Dickdarm (v.a. auf der rechten Seite) mit Übergang zum Dünndarm (Backwash-Ileitis) betroffen. Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa ohne PSC ist das Ende des Dickdarmes (Rektum) oft nicht befallen. Daher nimmt man an, dass die Darmerkrankung bei einer vorliegenden PSC vielleicht sogar eine eigenständige Form darstellt. Die Darmsymptome können sehr milde sein und kaum bemerkt werden. Wird eine PSC festgestellt ohne dass bisher eine Darmerkrankung bekannt war, ist daher eine vollständige Darmspiegelung (Koloskopie) mit Entnahme von Gewebeproben an verschiedenen Stellen des Darmes (Stufenbiopsien) notwendig.

Welche Komplikationen können im Verlauf der Erkrankung auftreten?

Bakterielle Entzündung der Gallengänge

Eine bakterielle Entzündung der von einer PSC befallenen Gallengänge (bakterielle Cholangitis) stellt eine gefürchtete und potentiell lebensbedrohliche Krankheitskomplikation dar. In der Regel wird die Infektion durch Bakterien aus dem Dünndarm verursacht. Diese können spontan (beispielsweise über das Pfortaderblut) oder nach endoskopischen Eingriffen an den Gallengängen in die Gallenflüssigkeit gelangen. Durch den PSC-bedingten verminderten Abfluss der Galle können sich die Bakterien in der sonst sterilen Gallenflüssigkeit vermehren und schwere Entzündungen der Gallengänge auslösen. Mischinfektionen mit verschiedenen Erregern sind häufig. Die klassischen Symptome einer Cholangitis (Fieber mit Schüttelfrost, Schmerzen im rechten Oberbauch, Ikterus) werden als „Charcot-Trias“ bezeichnet. Häufig präsentiert sich eine bakterielle Cholangitis bei einer PSC jedoch nicht typisch (siehe Tabelle 3). Im Blut finden sich zumeist erhöhte Entzündungsmarker. Eventuell stellt sich im Ultraschall der Leber eine Zunahme des Gallenstaus (erweiterte Gallengänge) dar.

Tabelle 3: Symptome, die auf eine bakterielle Cholangitis hindeuten können

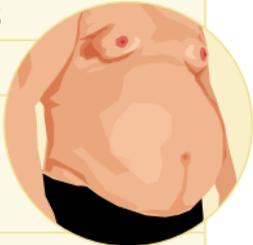
- **Zunahme** des Juckreizes (Pruritus)
- **Zunahme** der Gelbfärbung von Augen und Haut (Ikterus)
- Dunkler Urin, heller Stuhl
- Übelkeit und Erbrechen
- Leicht erhöhte Körpertemperatur bzw. Fieber, oft mit Schüttelfrost
- Starkes nächtliches Schwitzen
- Schmerzen im Bereich des rechten Oberbauches

Eine bakterielle Cholangitis ist ein medizinischer Notfall und muss unverzüglich behandelt werden. Die Behandlung besteht aus der Verabreichung eines Antibiotikums über die Vene sowie einer endoskopischen Beseitigung von Abflusshindernissen im Gallengangssystem (wie hochgradigen Engstellen oder Gallensteinen) mittels ERC (s. S. 16).

Entwicklung einer Leberzirrhose

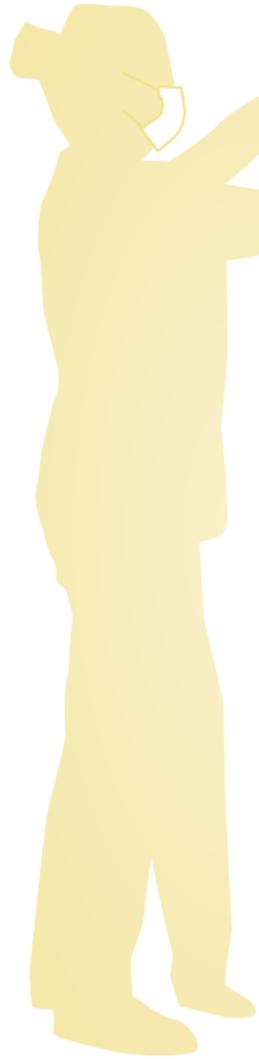
Die Zeichen und Komplikationen einer Leberzirrhose im Endstadium der PSC werden in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 4: 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) | |

Haben Patienten mit einer PSC ein erhöhtes Krebsrisiko?

Die PSC geht mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung verschiedener Krebserkrankungen einher. Etwa 10–15% der Patienten mit einer PSC entwickeln ein Gallengangskarzinom, das bei der Hälfte dieser Patienten bereits im ersten Jahr nach Diagnosestellung der PSC auftritt. Die Erkennung eines Gallengangskarzinoms ist leider sehr schwierig, da sich gutartige Verengungen des Gallengangs mittels Bildgebung nicht von Bösartigen unterscheiden lassen. Der Verdacht muss vor allem bei einem schnellen Fortschreiten der PSC, starkem Gewichtsverlust oder einer Zunahme des Juckreizes bzw. der Gelbfärbung von Haut und Augen geäußert werden. Unter diesen Umständen sollte umgehend eine MRCP-Untersuchung zur Darstellung der Gallengänge durchgeführt werden. Stellt sich eine hochgradige Gallengangsverengung oder eine bekannte Engstelle im Vergleich zur letzten Kontrolluntersuchung zunehmend verengt dar, ist eine ERC notwendig. Mit einer Probenzange sollte gezielt Gewebe aus verdächtigen Arealen gewonnen werden. Zusätzlich lassen sich mit einer kleinen Bürste Sammelproben aus längeren Gangabschnitten gewinnen. Die gewonnenen Gewebs- und Zellproben werden auf krebstypische Veränderungen (Malignitätskriterien) untersucht. Lassen sich in den genannten Untersuchungen keine krebstypischen Veränderungen nachweisen und besteht dennoch der dringende Verdacht auf das Vorliegen eines Gallengangskarzinoms, kann eine direkte Endoskopie der Gallengänge (sog. Cholangioskopie) durchgeführt werden. Bei dieser Technik wird ein sehr dünnes Endoskop zumeist über ein ERC-Gerät in die Gallengänge vorgeschoben. An der Spitze dieses Endoskops befindet sich eine hochauflösende Kamera.





Mit Hilfe dieses Verfahrens können Proben aus verdächtigen Arealen gezielter entnommen und damit die Treffergenauigkeit mutmaßlich erhöht werden, auch wenn die Studienlage diesbezüglich bisher nicht eindeutig ist. Lässt sich dennoch kein Gallengangskarzinom nachweisen und besteht weiterhin der Verdacht, so sollten die genannten Untersuchungen zeitnah wiederholt werden. Generell wird eine MRCP-Verlaufskontrolle mindestens alle 12–24 Monate empfohlen. Zusätzlich kann der Tumormarker des Gallengangskarzinoms (CA19-9) regelmäßig bestimmt werden, auch wenn seine Aussagekraft umstritten ist. Tumormarker sind Eiweiße im Blut, deren Anstieg auf eine bestimmte Krebserkrankung hindeuten kann.

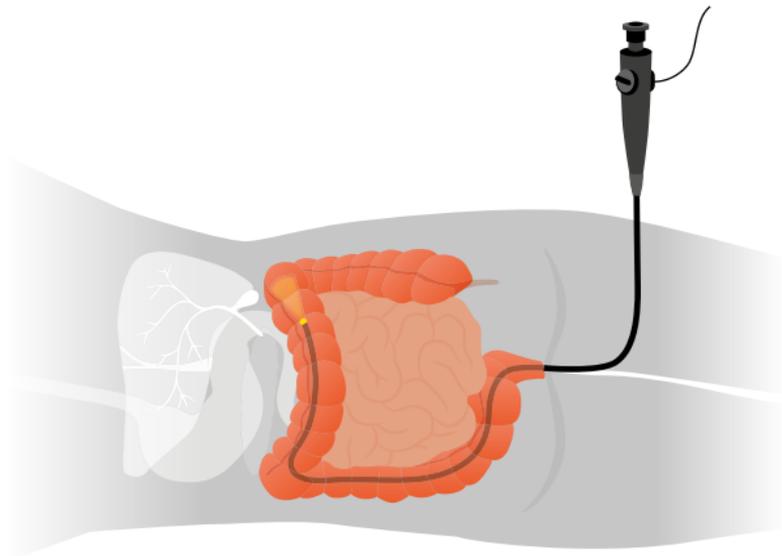
Auch in der Gallenblase kann sich ein bösartiger Tumor bilden (sog. Gallenblasenkarzinom). Mindestens einmal pro Jahr ist eine Ultraschalluntersuchung notwendig. Stellen sich im Inneren der Gallenblase Polypen mit einem Durchmesser größer 8 mm dar, so ist eine umgehende Entfernung der Gallenblase angezeigt. Eine Entfernung sollte jedoch vor dem Hintergrund der hohen Wahrscheinlichkeit einer Krebsentstehung auch bei kleineren Polypen sowie bei Gallenblasensteinen frühzeitig geplant werden, da diese das Gallenblasenkrebsrisiko ebenfalls steigern.

Etwa 2% aller Patienten mit einer PSC entwickeln ein Leberzellkarzinom (hepatozelluläres Karzinom). Um dieses Risiko nicht zusätzlich zu erhöhen, sollte auf Lebensgewohnheiten wie Rauchen oder regelmäßigen Alkoholkonsum verzichtet werden. Bei einer fortgeschrittenen PSC wird eine halbjährliche Ultraschallkontrolle der Leber mit Bestimmung des Tumormarkers AFP (Alpha-Fetoprotein) für das Leberzellkarzinom empfohlen.



Das Risiko für die Entstehung eines bösartigen Tumors in der Bauchspeicheldrüse (Pankreaskarzinom) scheint bei einer PSC Erkrankung ebenfalls erhöht zu sein. Es ist jedoch insgesamt deutlich geringer als für die anderen oben genannten Krebsarten. Eine regelmäßige Vorsorgeuntersuchung wird daher aktuell (noch) nicht empfohlen.

Groß ist die Gefahr der Entstehung von Darmkrebs, dem sogenannten kolorektalen Karzinom, v. a. wenn gleichzeitig eine CED vorliegt. Im Hinblick auf das ohnehin hohe Darmkrebsrisiko in der Allgemeinbevölkerung ist das kolorektale Karzinom die häufigste Krebserkrankung bei Patienten mit einer PSC. Zumeist tritt ein kolorektales Karzinom bei einer PSC mit begleitender CED in einem deutlich jüngeren Alter auf, wird in einem fortgeschritteneren Stadium diagnostiziert und befindet sich häufiger im Bereich des rechtsseitigen Dickdarmes. Liegt sowohl eine PSC als auch eine CED vor, so sollte jährlich eine Darmspiegelung (Koloskopie) mit Entnahme von Gewebeproben aus verdächtigen Arealen durchgeführt werden, um bereits Vorstufen eines kolorektalen Karzinoms rechtzeitig zu erkennen und vollständig zu entfernen. Bei einer PSC ohne CED sollte alle 3–5 Jahre eine Koloskopie durchgeführt werden.



Wie behandelt man eine PSC?

Welche Medikamente können zur Behandlung eingesetzt werden?

Man unterscheidet die Behandlung der Grunderkrankung PSC von der Behandlung der Symptome und Begleiterkrankungen. Die medikamentöse Behandlung der PSC selbst ist problematisch, weil bisher noch keine effektiv wirksamen Medikamente zur Verfügung stehen. Obwohl die PSC als eine Autoimmunkrankheit angesehen wird, zeigt eine Therapie mit Steroiden (sog. „Kortison“-Präparate) oder mit klassischen Hemmern des Immunsystems (Immunsuppressiva) keine Wirkung. Dies ist wohl auch darauf zurückzuführen, dass bei dieser Erkrankung mehr die Bindegewebsbildung (Narbenbildung) und weniger die Entzündung im Vordergrund steht.

Der Nutzen der Ursodesoxycholsäure (UDCA) in der Behandlung der PSC wird kontrovers diskutiert. Einige Studien konnten zeigen, dass UDCA in mittlerer Dosierung von 15–20 mg/kg Körpergewicht täglich zu einer Verbesserung der Laborwerte und teilweise auch der Leberhistologie führt. Eine Verlängerung der Zeit bis zu einer notwendigen Lebertransplantation konnte bisher nicht sicher nachgewiesen werden. Höhere Dosierungen von > 28–30 mg/kg Körpergewicht pro Tag sollten nach aktuellem Kenntnisstand nicht eingesetzt werden, da diese vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien der PSC unter Umständen sogar ungünstige Effekte auf den Krankheitsverlauf besitzen könnten. Trotz der uneinheitlichen Studienlage wird dennoch angenommen, dass vor allem bei frühzeitigem Behandlungsbeginn mit UDCA die Prognose der PSC günstig beeinflusst wird. Es wird ebenfalls vermutet, dass die in den letzten Jahrzehnten zu beobachtende abnehmende Rate von Gallengangskarzinomen im Langzeitverlauf auf die generelle Therapie der PSC mit UDCA zurück-

zuführen ist. Wahrscheinlich senkt die Einnahme von UDCA in mittlerer Dosierung bei begleitender CED auch das Darmkrebsrisiko. Die „Europäische Vereinigung zum Studium der Leber“ (EASL) empfiehlt daher, UDCA in mittlerer Dosierung vor allem bei begleitender langjähriger CED, vorausgegangenem Darmkrebs oder positiver Familienanamnese für kolorektale Karzinome in Erwägung zu ziehen.

Außerdem wird zur Zeit noch an weiteren Wirkstoffen geforscht, die den Gallensäurestoffwechsel günstig beeinflussen.

Welche endoskopischen Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Hochgradige Gallengangsverengungen sollten endoskopisch durch eine sogenannte Ballondilatation wiedereröffnet werden. Bei der endoskopischen Ballondilatation wird ein Endoskop durch den Mund bis vor die Gallengangmündung im Darm vorgeschoben. Von dort aus wird ein schmaler Katheter in den Gallengang eingeführt, an dessen Ende sich ein Ballon befindet, welcher durch Flüssigkeitseinspritzung entfaltet wird. Studien konnten belegen, dass das wiederholte Aufdehnen von hochgradigen Engstellen die Schädigung der Leber durch den Gallenstau (Cholestase) verlangsamen und sich positiv auf Symptome wie den Juckreiz auswirken kann. Der optimale Zeitabstand bis zur nächsten Aufdehnung ist unklar und sollte individuell festgelegt werden. Die Einlage von Plastikröhrchen (Stents) in die Gallengänge sollte nur in Ausnahmefällen aufgrund der hohen Komplikationsrate (wie Verstopfung der Stents und Entwicklung einer bakteriellen Cholangitis) erfolgen. Wichtig ist aus besonders hochgradigen Engstellen Gewebeproben zu entnehmen, um ein Gallengangskarzinom rechtzeitig zu erkennen.

Was lindert die Symptome der Erkrankung?

In der Regel lindert eine medikamentöse Behandlung der PSC 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 Ihrem Arzt vorliegen), die in regelmäßigen Abständen wiederholt werden sollte.

Zur Behandlung des unter Umständen sehr ausgeprägten Juckreizes stehen 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 bzw. Müdigkeit (Fatigue) ist schwer behandelbar, da es noch keine medikamentöse Therapie gibt.



Allerdings sollte man trotz Müdigkeit versuchen körperlich aktiv zu bleiben und soziale Kontakte zu pflegen. Insbesondere leichte bis moderate Bewegung (z. B. Spazierengehen, Ausgleichsgymnastik) kann sich positiv auf das Gesamtbefinden auswirken.

Wichtig ist, andere Ursachen der Müdigkeit und Abgeschlagenheit auszuschließen (z. B. Schilddrüsenunterfunktion, Schlafstörung durch Juckreiz). Im Gegensatz zum Juckreiz besteht die Fatigue auch nach einer Lebertransplantation zumeist fort.

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 5).

Tabelle 5: Behandlung der Osteoporose bei PSC

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



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. Ein tatsächlicher Vitaminmangel ist jedoch ausgesprochen selten und tritt in der Regel nur bei einer lang anhaltenden Gelbsucht (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 PSC in eine Leberzirrhose fort oder entwickelt sich ein Leberzellkarzinom, so sollte die Möglichkeit einer Lebertransplantation geprüft werden. Auch nicht beherrschbare, immer wiederkehrende bakterielle Entzündungen der Gallengänge stellen eine Indikation zur Lebertransplantation dar. Liegt bereits ein Gallengangskarzinom vor, ist eine Lebertransplantation nur in Ausnahmefällen und erst nach einer chemotherapeutischen Vorbehandlung möglich, da (anders als beim Leberzellkarzinom) das Gallenwegskarzinom meist durch die Transplantation nicht geheilt werden kann. Die PSC kann nach einer Lebertransplantation in der Transplantleber wiederkehren (Risiko bis zu 25%). Eine Weiterbehandlung sollte in jedem Fall in einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Die Erfolgsraten einer Transplantation sind dennoch in der Regel sehr gut.

Was ist ein PSC Overlap- oder Variant-Syndrom?

Etwa 10% der Patienten mit einer PSC zeigen zusätzlich Merkmale einer Autoimmunhepatitis. Besonders häufig tritt ein solches Überlappungssyndrom (Overlap-Syndrom oder Variant-Syndrom) bei jungen Patienten und Kindern auf. Ist eine PSC bekannt, muss der Verdacht auf ein Overlap-Syndrom v.a. bei einer deutlichen Erhöhung der Leberenzyme GPT und GOT (in der Regel mehr als das Fünffache der oberen Normgrenze) geäußert werden. Meist ist auch die Immunglobulin G (IgG)-Konzentration im Blut erhöht und es finden sich die für eine Autoimmunhepatitis typischen Autoantikörper. Zur Stellung der Diagnose ist eine Leberbiopsie erforderlich.

Die Behandlung eines solchen Overlap-Syndroms erfordert viel Fingerspitzengefühl. Die PSC sollte nach o. g. Kriterien behandelt werden. Die Autoimmunhepatitis wird mit einem Kortison-Präparat (z. B. Prednison oder Budesonid) meist in Verbindung mit einem Immunsuppressivum (z. B. Azathioprin) therapiert. Zumeist ist eine Dauertherapie mit einem Immunsuppressivum notwendig, da es nach Absetzen in aller Regel zu einem Rückfall kommt. Engmaschige Laborkontrollen sind notwendig, um ein Wiederauftreten der Autoimmunhepatitis rechtzeitig zu erkennen.

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 sklerosierende Cholangitis ist eine **chronische Autoimmunkrankheit** der Gallengänge.
- Sie führt zu einer **bindegewebigen Ummauerung** der mittleren und großen Gallengänge inner- und außerhalb der Leber, die durch Verengungen der Gallengänge zu einem chronischen Gallestau führt.
- Sie befällt **überwiegend Männer** und kann bereits im Kindesalter auftreten.
- Sie wird in bis zu 80% der Fälle von einer **chronisch entzündlichen Darmerkrankung** begleitet.
- Sie geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines **Karzinoms** der Gallengänge, Gallenblase, Leber, Bauchspeicheldrüse und des Darmes einher.
- Es gibt derzeit keine Standardtherapie der PSC.
- Unter bestimmten Umständen kann eine medikamentöse Therapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) in mittlerer Dosierung versucht werden.
- Hochgradige Verengungen der Gallengänge sollten **endoskopisch erweitert** werden (Ballondilatation).
- Entwickelt sich eine **Leberzirrhose bzw. ein Leberzellkarzinom**, treten immer wieder endoskopisch nicht beherrschbare bakterielle **Gallengangsentzündungen** auf oder besteht ein unstillbarer Juckreiz, wird eine Lebertransplantation erforderlich.
- **Die Erfolgsraten der Lebertransplantation sind sehr gut.**

Weitere kostenlos erhältliche Patientenbroschüren zum Thema Lebererkrankungen



Medizinisches Stichwortverzeichnis zu Lebererkrankungen

Autor: M. Plauth
87 Seiten (U81)



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)



Primär biliäre Cholangitis (PBC)

Autoren: T. Berg, T. Herta
36 Seiten (U82-PBC)

Bitte richten Sie Ihre Bestellung an:

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Fax: 0761/1514-321

E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de

www.drfalkpharma.de

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany