

3. Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

STIEHL, A.¹, TEXTOR, J.², SAUERBRUCH, T.³

¹Medizinische Universitätsklinik Heidelberg; ²Radiologische Universitätsklinik Bonn,

³Medizinische Universitätsklinik Bonn

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine progressive cholestatische Erkrankung, die in 70–80% der Fälle mit einer Colitis ulcerosa vergesellschaftet ist ^{1,2}. Etwa 5% der Patienten mit ausgeprägter Kolitis entwickeln eine PSC, wobei der Anteil der Männer deutlich überwiegt ³. Möglicherweise ist die Erkrankung immunologisch bedingt, die exakte Ursache ist jedoch unklar ^{4–7}. Ein der PSC sehr ähnliches Krankheitsbild wird bei arterieller Minderperfusion der Leber beobachtet. Eine derartige Situation besteht z.B. bei Patienten nach Infusion von Zytostatika in die Arteria hepatica oder nach Lebertransplantation.

Charakterisiert ist die PSC durch eine fokale fibrosierende Entzündung, die zu multiplen Strikturen der intra- und/oder extrahepatischen Gallengänge führt. Die Leberbiopsie ist für die Diagnosestellung nur von geringer Bedeutung. Es gibt allgemeine Übereinstimmung, dass nur die ERCP eine sichere Diagnosestellung erlaubt ⁸. Bei einem Teil sind auch Veränderungen am Pankreasgang nachweisbar ^{3,9}.

Die Patienten haben ein erhöhtes Risiko ein Gallengangs-Ca zu entwickeln ¹⁰ und bei Patienten mit Colitis ist auch die Häufigkeit der Colon-Ca wahrscheinlich höher als bei Vergleichsgruppen mit Colitis ohne PSC ¹¹.

Indikation zur ERCP

- Cholestase unklarer Genese
- Erhöhte Leberwerte bei Colitis ulcerosa
- zur Diagnostik und Behandlung (Drainage, Dilatation, Biopsie bei V.a. cholangiocelluläres Karzinom)

Verbesserung auf dem Gebiet der MRCP (MR-Cholangiopankreatikographie) haben dazu geführt, dass dieses Untersuchungsverfahren ebenfalls zur Diagnose der PSC eingesetzt werden kann ^{12–15}.

Bei allen Patienten mit Colitis ulcerosa und pathologischen Leberwerten (AP, γ -GT, GPT) sollte eine ERCP durchgeführt werden, da bei der Mehrzahl dieser Patienten eine PSC nachgewiesen wird. Weiter sollte bei allen Patienten mit erhöhter AP und γ -GT mit oder ohne Erhöhung der Transaminasen die Indikation zur ERCP gestellt werden. Alternativ kann die MRCP eingesetzt werden, wobei einer Sensitivität von 83–88% und Spezifität von 92–98% (im Vergleich mit der ERCP) die ERCP nicht selten zur endgültigen Diagnosesicherung erforderlich ist. Die Anzahl der Patienten mit PSC hat durch verbesserte diagnostische Möglichkeiten und hier vor allem durch den verbreiteten Einsatz der ERCP erheblich zugenommen.

Kontraindikationen

Für die ERCP besteht bei PSC keine prinzipielle Kontraindikation.

Voruntersuchungen

Empfehlenswert ist die vorherige sonographische Untersuchung der Leber und der Gallengänge. Diese dient dem Nachweis eventuell vorhandener prästenotischer Cholangiektasen^{10, 11}, die ein erhöhtes Infektionsrisiko darstellen. Weiter sollte der Gerinnungsstatus (Quick, Thrombozyten) untersucht werden, um ein eventuell vorhandenes Blutungsrisiko abzuschätzen. Im individuellen Fall (z.B. anatomisch schwer zu erreichende Papille, Wunsch des Patient nach Aufklärung über Risiken der ERCP) kann eine MRCP vor der ERCP vorgenommen werden.

Vorbereitung der Patienten

Die Untersuchung wird beim nüchternen Patienten durchgeführt. Bei allen Patienten mit Verdacht auf PSC sollte die Untersuchung unter Antibiotikaschutz durchgeführt werden¹². Bei ikterischen Patienten extrahepatischem Verschluss sollte rechtzeitig Konaktion parenteral verabreicht werden.

- Zur Sedierung:
 - Diazepam 5–10 mg i.v. oder Midazolam 2.5–4 mg i.v. oder Pethidin 50–100 mg i.v. bzw. Pentazocin 10–30 mg i.v.
- Zur Spasmolyse und Ruhigstellung des Duodenums:
 - Buthylscopolamin 20–40 mg s.c. oder i.v. oder Glukagon 0.5–1.0 mg i.v. (z.B. bei Glaukom)
- Zur Entschäumung:
 - Endoparactol 20 ml intraduodenal
- Rachenanästhesie:
 - mit Lidocain-Spray (bei ausreichend sedierten Patienten nicht unbedingt erforderlich)

Biopsien

Die Leberbiopsie dient der Feststellung des Stadiums der Erkrankung (periduktales Entzündung, Fibrose, Zirrhose). Die endoskopische Biopsie des Ductus choledochus kann bei Verdacht auf Gallengangs-Ca bei einem Teil der Patienten die Diagnose sichern. Oft ist der Gallengang so stark entzündlich alteriert, dass die Diagnose auch biopsisch schwierig ist bzw. nicht gelingt.

Bürstenzytologie

Bei Verdacht auf Gallengangs-Ca kann versucht werden, mit Hilfe der Bürstenzytologie die Diagnose zu sichern. Das Verfahren hat auch in erfahrenen Händen nur eine Sensitivität von 60% und in 40% werden falsch positive Ergebnisse beobachtet¹³. Die Untersuchung hat deshalb nur sehr begrenzte Bedeutung.

Diagnostische Wertigkeit

Die Diagnose PSC wurde bisher praktisch ausschließlich mit Hilfe der ERCP gestellt. Absolute Angaben zur Sensitivität und Spezifität der ERCP liegen nicht vor.

Als alternatives Verfahren hat sich inzwischen die MRCP herausgestellt, deren Hauptvorteil in der fehlenden Invasivität liegt. Sensitivität und Spezifität der MRCP betragen 83-88% und

92-98% für die Diagnose PSC, wobei als Goldstandard ERCP und klinische Parameter herangezogen wurden¹²⁻¹⁵. Der ausschließliche Einsatz der MRCP würde demnach dazu führen, dass in 12-17% der Patienten die richtige Diagnose nicht gestellt würde. Dies erscheint aus heutiger Sicht, insbesondere im Hinblick auf die Notwendigkeit der frühzeitigen Behandlung, problematisch.

Therapiemöglichkeiten

- Papillotomie
- Bougierung oder Ballondilatation einer Stenose
- Steinextraktion aus den Gallengängen
- Transpapilläre Einlage einer Drainage

Die endoskopische Aufdehnung bzw. Drainierung der Stenosen bei PSC ist oft schwierig und sollte nur von erfahrenen Endoskopikern durchgeführt werden. Bei extrahepatischer Stenose kann versucht werden, die Stenose zu bougieren bzw. zu dilatieren^{12, 13}. Falls die Aufdehnung nicht gelingt, kann durch Einlage einer Drainage der Gallefluss wiederhergestellt werden. Bei bakterieller Cholangitis sollte zunächst immer die Einlage einer Drainage versucht werden, da so am schnellsten ein ausreichender Gallefluss erreicht wird und eine erfolgreiche Dilatation oft nur nach mehreren Sitzungen gelingt. Die Möglichkeiten der Drainagen-Einlage sollten nicht überschätzt werden, da die Erkrankung häufig nicht nur die extrahepatischen sondern auch die intrahepatischen Gallengänge betrifft. Außerdem ist die richtige Platzierung von Drainagen wegen der ausgeprägten Fibrosierung oft schwierig, wenn nicht unmöglich. Drainagen sollten nur für einige Wochen belassen und entfernt werden, bevor sie verstopfen, um eine neuerliche Cholangitis zu verhindern. Nach Entfernen der Drainage sollte sofort eine Dilatation angestrebt werden, da zu diesem Zeitpunkt eine Ballondilatation am erfolgversprechendsten ist. Bei Nachweis eines prästenotischen Konkrementes kann die Steinextraktion versucht werden. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung ist die Lebertransplantation indiziert.

Komplikationen

Die häufigste Komplikation der ERCP bei PSC ist die Auslösung einer bakteriellen Cholangitis. Sie entsteht durch Einschleppen von Bakterien mit dem Kontrastmittel bei Patienten mit hochgradigen Stenoseverengungen¹⁴. Bei diesen Patienten ist deshalb eine vorsorgliche Antibiotikagabe indiziert^{14, 19}. Am häufigsten sind Infektionen mit Enterobakterien (inklusive Anaerobier) und *Pseudomonas aeruginosa*. Die Antibiotika der Wahl sind Breitspektrumpenizilline (z.B. Mezlocillin) oder Cephalosporine (z.B. Cefotaxim) in Kombination mit Metronidazol. Alternativ kann auch Ciprofloxacin¹⁵ eingesetzt werden. In Problemfällen ist Imipinem oder Meropenem sinnvoll.

Eine weitere Komplikation ist die Perforation des Gallengangs beim Versuch der Bougierung bzw. Drainierung. Da der Gallengang bei der PSC oft divertikelartige Ausstülpungen aufweist, kann beim Vorschieben des Führungsdrahtes der Gallengang verletzt werden.

Es besteht ein erhöhtes Komplikationsrisiko der Endoskopie bei Patienten mit PSC²⁴. Bei bis 2% der asymptomatischen Patienten und bis 14% der Patienten mit Cholestasesymptomatik kann es zur zunehmenden Cholestase kommen.

Verlaufsuntersuchungen

Bei Patienten mit PSC ist die rechtzeitige Indikationsstellung zur Lebertransplantation wichtig. Die Kontrolle der Patienten durch ERCP ist bei jeder Verschlechterung der Cholestase indiziert, da nur so festgestellt werden kann, ob eine extrahepatische Stenose oder ein prästenotisches Konkrement vorliegt. Nur durch Ausschluss einer extrahepatischen Cholestase kann die Diagnose einer intrahepatischen Cholestase (z.B. bei Zirrhose) sicher gestellt werden.

Bei Anstieg des Serumbilirubins sind ERCP-Kontrollen auch deshalb erforderlich, weil Patienten mit PSC gehäuft Gallengangskarzinome entwickeln^{10, 21-24}. Bei PSC muss mit einem Gallengangs-Ca in ca. 10% gerechnet werden. Bei Patienten mit schwerer Cholestase, die zur Transplantation vorgestellt wurden, hatten bis zu 30% ein Gallengangs-Ca¹⁰. Da die Prognose dann sehr schlecht ist, sollte bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung versucht werden, durch MRCP in Kombination mit der konventionellen MR-Bildgebung und bei unklaren Befunden durch ERCP die Entwicklung eines Karzinoms zu erkennen. Alternativ kann auch mit Hilfe der PET (Positronen-Emissionstomographie) versucht werden die Diagnostik eines Gallengangs-Ca zu stellen. Leider erlauben alle diese Methoden bislang nur selten die Diagnose eines Gallengangs-Ca in einem frühen Stadium zu stellen.

Literatur

- 1 Chapman RW, Arborgh AM, Rhodes JM et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features cholangiography and hepatic histology. *Gut* 1980; 21: 870
- 2 Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980; 79: 200
- 3 Olsson R, Danielsson A, Järnerot G et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1990; 1319
- 4 Chapman RW, Vrhese Z, Gaul R et al. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-B8. *Gut* 1993; 24-38
- 5 Jeffrey GP, Swanson NR, Yarred LJ, Reed WD. Bile duct antibodies crossreacting with blood group antigen in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1990; 3: 698
- 6 Quigley EMM, LaRusso NF, Ludwig J et al. Familial occurrence of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1983; 85: 1160
- 7 LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J, MacCarty RL. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl. J Med* 1984; 31:899
- 8 MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J. Cholangiographic and pancreatographic features of primary sclerosing cholangitis. *Radiology* 1993; 24: 38
- 9 Palmer KR, Cotton PB, Chapman M. Pancreatogram in cholestasis. *Gut* 1984; 25: 424
- 10 Broome U, Olson R, Lööf L et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610-615
- 11 Broome U, Löffberg R, Veress B, Erikson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22: 1404-1408
- 12 Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, Henry JJ, LaRusso NF, Petersen BT et al. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000; 33(4): 520-527.
- 13 Fulcher AS, Turner MA, Franklin KJ, Shiffman ML, Sterling RK, Luketic VA et al. Primary sclerosing cholangitis: evaluation with MR cholangiography-a case-control study. *Radiology* 2000; 215(1): 71-80
- 14 Ferrara C, Valeri G, Salvolini L, Giovagnoni A. Magnetic resonance cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis in children. *Pediatr Radiol* 2002; 32(6):413-7
- 15 Textor HJ, Flacke S, Öaleit D, Keller E, Neubrand M, Terjung B, Gieseke J, Scheurlen C, Sauerbruch T, Scid-HH. 3D-MR-Cholangiography with Respiratory Triggering in the Diagnosis of Primary Sclerosing Cholangitis: Comparison with Endoscopic Retrograde Cholangiography. *Endoscopy*, zur Publikation angenommen.
- 16 Ludwig J, MacCarty RL, LaRusso NF, Krom RAF, Wiesner RH. Intrahepatic cholangiectases and target duct obliteration in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1986; 6: 560
- 17 Theilmann K, Stiehl A. Detection of large intrahepatic cholangiectases in patients with primary sclerosing cholangitis by endoscopic retrograde cholangiography. *Endoscopy* 1990; 22: 49

- 18 Olson R, Björnsson E, Bäckman L et al. Bile duct bacterial isolates in primary sclerosing cholangitis: a study of explanted livers. *J Hepatol* 1998; 28: 426-432
- 19 Ponsioen CY, Vrouwenraets SM, van Milligen de Wit AW et al. Value of brush cytology for dominant strictures in primary cholangitis. *Endoscopy* 1999; 31: 305-309
- 20 Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1995; 21: 661
- 21 Stiehl A, Rudolph G, Sauer P et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. A 8 year prospective study. *J Hepatology* 1997; 26: 560
- 22 Bilbao MK, Dotter CT, Lee TJ, Katon RM. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Gastroenterology* 1976; 70: 314
- 23 Sauter G, Grabein B, Huber G et al. Antibiotic prophylaxis of endoscopic complications with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. A randomized controlled study. *Endoscopy* 1990; 22: 164
- 24 Beuers U, Spengler U, Sackmann M, Paumgartner G, Sauerbruch T. Deterioration of cholestasis after endoscopic retrograde cholangiography in advanced primary sclerosing cholangitis. *J Hepatology* 1992; 15: 140
- 25 Van den Hazel SJ, Wolffhagen EH, van Buuren HR, van de Meeberg PC, Van Leeuwen DJ. Prospective risk assessment of endoscopic retrograde cholangiography in patients with primary sclerosing cholangitis. Dutch PSC Study Group. *Endoscopy* 2000; 32(10): 779-82
- 26 Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis. *J Hepatology* 1985; 1: 179
- 27 Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history. Prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; 10: 430
- 28 Helzberg JH, Petersen JM, Boyer JL. Improved survival with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 1869
- 29 Aadland E, Schrupf E, Fausa O et al. Primary sclerosing cholangitis: a long-term follow up. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 655

Primär sklerosierende Cholangitis

1. Indikation zur ERCP

- Die Indikation zur ERC ist gegeben bei Cholestase unklarer Genese, erhöhten Leberwerten bei Colitis ulcerosa und M.Crohn und bei Verdacht auf Gallengangskarzinom (Evidenzgrad II-2).

2. Diagnostische Wertigkeit

- Die Diagnose der PSC wird mit der ERC ggf. auch mit der MRC gestellt (Evidenzgrad II-2). Ob bei einem sehr kleinen Teil der Patienten die Diagnose ausschließlich durch Leberbiopsie-leberhistologie (Small Duct Disease mit Veränderungen nur an den kleinsten Gallengängen) gestellt werden kann, wird kontrovers diskutiert.

3. Therapiemöglichkeiten

- Papillotomie, Bougierung oder/oder Dilation einer Stenose, Steinextraktion aus den Gallengängen, transpapilläre Einlage einer Drainage (Evidenzgrad II-2).
 - In fortgeschrittenen Erkrankungsstadien ist eine Lebertransplantation indiziert.
-