

Therapie der autoimmunen Hepatitis, primär biliären Zirrhose und primär sklerosierenden Cholangitis

Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

BEUERS, U., WIEDMANN, K. H., KLEBER, G., und FLEIG, W. E.

für die Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Autoimmune Hepatitis, Autoimmunchoolangitis, Überlappungssyndrom, primär biliäre Zirrhose* und primär sklerosierende Cholangitis* sind Leberkrankheiten, deren nosologische Zuordnung und Behandlung auch erfahrenen Hepatologen Schwierigkeiten machen können. Ziel einer im November 1996 in Halle tagenden Konferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten war die Erarbeitung eines Konsensus zur prognose- und therapie-relevanten Diagnostik, zu Definition, Indikationsstellung, Durchführung und Überwachung der Therapie, zu Prophylaxe und Behandlung extrahepatischer Manifestationen (Osteopathie), zum Vorgehen bei speziellen Konstellationen, wie gleichzeitiger Hepatitis-C-Virusinfektion oder Vorliegen einer Schwangerschaft, und zur Indikationsstellung zur Lebertransplantation. Der Konsensuskonferenz ging eine mehrmonatige Vorbereitung (Umfrage in Delphitechnik und Erarbeitung von Konsensusvorschlägen in nominaler Gruppentechnik) (1) nach den Vorstellungen der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) voraus. Der Konsensus wurde auf der Grundlage dieser Vorarbeiten von 21 hepatologisch erfahrenen Medizinern erarbeitet und in einer Plenumsdiskussion von 115 aus dem universitären und nicht-universitären Krankenhausbereich sowie aus der Teilgebetspraxis stammenden spezialisierten Hepatologen und Gastroenterologen verabschiedet. Es ist das Anliegen der Gesellschaft, mittels des erarbeiteten Konsensus dem Arzt in seinen diagnostischen und therapeuti-

schen Entscheidungen eine konkrete Hilfestellung zu geben. Im vorliegenden Manuskript wird der erzielte Konsensus durch die Vorsitzenden der Arbeitsgruppen (U. Beuers, K. H. Wiedmann) erläutert. Diese Erläuterungen dürften gerade dem nicht speziell mit der Materie Vertrauten hilfreich sein, sind jedoch nicht Gegenstand des Konsensus der Gesellschaft.

1. AUTOIMMUNHEPATITIS

(Erläuterungen: K. H. Wiedmann)

Einleitende Erläuterung:

Die autoimmune Hepatitis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Leber unbekannter Ätiologie. Ein wesentliches klinisches Merkmal, das zunächst empirisch erfahren und später in großen Studien abgesichert wurde, ist die Therapierbarkeit mit Kortikosteroiden und immunsuppressiven Substanzen (insbesondere Azathioprin). Diese Therapie führt zu einer signifikanten Lebensverlängerung der Patienten (2–7).

1.1 Definition der Autoimmunhepatitis

Empfehlung:

Die Diagnose erfolgt nach Ausschluß anderer Ursachen einer chronischen Lebererkrankung in der Regel durch typische laborchemische (hohe Immunglobuline IgG) und serologische Befunde (Autoantikörper) und rasches Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie. Eine Leberbiopsie ist notwendig. Bei Schwierigkeit der Diagnosestellung ist eine Punkteskala nach der internationalen Autoimmunhepatitisgruppe (8) hilfreich.

Erläuterungen:

Da es einen allein beweisenden Befund für die Diagnose der autoimmunen Hepatitis nicht gibt, wird sie innerhalb des Spektrums der Ursachen chronischer Hepatitiden zunächst negativ definiert, d. h., bekannte Ursachen, wie z. B. Hepatitisviren, metabolische Veränderungen (Morbus Wilson), Medikamente und Alkohol, müssen ausgeschlossen sein. Trotz dieser auch negativen Definition charakterisiert die autoimmune

*Die Mehrheit der Teilnehmer sprach sich für diese Termini aus, eine Minderheit bevorzugte die Termini »primäre biliäre Zirrhose« bzw. »primäre sklerosierende Cholangitis«.

Anschrift für die Verfasser: Prof. Dr. W. E. Fleig, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Klinikum Kröllwitz, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, D-06097 Halle (Saale)

Diagnosekriterien der Autoimmunhepatitis (nach 8)	
Geschlecht	
Weiblich	+ 2
Männlich	0
Biochemie	
Alkalische Phosphatase/GPT > 3,0	+ 2
Alkalische Phosphatase/GPT < 3,0	- 2
Gesamtglobuline, γ-Globuline oder IgG über Norm	
> zweifach	+ 3
1,5–2,0	+ 2
1,0–1,5	+ 1
Autoantikörper Erwachsene (ANA, SMA, LKM-1)	
> 1:80	+ 3
1:80	+ 2
1:40	+ 1
Antimitochondriale Antikörper positiv	- 2
Virale Marker	
Anti-HAV-IgM, HBs-Ag oder anti-HBe-IgM-positiv	- 3
Anti-HCV-positiv im ELISA und (oder) RIBA	- 2
HCV-RNS	- 3
Keine Virusinfektion nachweisbar	+ 3
Andere ätiologische Faktoren	
Anamnese für hepatotoxische Medikamente oder Blutprodukte	
Ja	- 2
Nein	+ 1
Alkoholkonsum	
Männer < 35 g/Tag, Frauen < 25 g/Tag	+ 2
Männer 50–80 g/Tag, Frauen 40–60 g/Tag	- 2
Männer > 80 g/Tag, Frauen > 60 g/Tag	- 1
Genetik	
Andere Autoimmunerkrankungen beim Patienten oder erstgradigen Verwandten	+ 1
HLA-Phänotyp (B8-DR3 oder DR4)	+ 1
Autoantikörper	+ 2
Bei Patienten, die seronegativ für ANA, SMA und LKM-1 sind: jeder definierte festgestellte »Leberantikörper« (z. B. Antikörper gegen SLA, ASGP-R, LSP, LC1, LP, HHPM und Sulfatid)	
Histologie	
Mottenfraß-(Interface)Nekrosen mit lobulärer Hepatitis und Brückennekrosen	+ 3
Mottenfraß-(Interface)Nekrosen ohne lobuläre Hepatitis oder Brückennekrosen	+ 2
Rosettenbildung	+ 1
Deutliche (dominierende) Plasmazellinfiltration	+ 1
Gallenwegsveränderungen	- 1
Veränderungen, die eine andere Ätiologie nahelegen	- 3
Ansprechen auf die Therapie	
Komplett	+ 2
Kein Ansprechen	- 2
Rezidiv während oder nach Absetzen der Therapie nach initial komplettem Ansprechen	+ 3

Tab. 1: Interpretation: Autoimmunhepatitis gesichert: Score > 15 vor und > 17 nach Therapie, Autoimmunhepatitis wahrscheinlich: Score 10–15 vor und 12–17 nach Therapie. RIBA = »recombinant immunoblot assay«, SLA = lösliches Leberantigen, LSP = leberspezifisches Membranlipoprotein, LC1 = Leberzytosolantigen; LP = Leber-Pankreas-Antigen, HHPM = humanes Hepatozyten-Plasma-Membran-Antigen, ASGP-R = Asialoglykoproteinrezeptor (nach 8).

Hepatitis eine Reihe von typischen klinischen, laborchemischen und insbesondere serologischen Merkmalen, deren Kombination die Diagnosestellung erlaubt. Dazu gehören als wesentliche Merkmale die Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes, die Erhöhung der γ -Globuline (besonders der Immunglobuline IgG), die genetischen Marker HLA-DR-3, HLA-DR-4 und HLA-B8, assoziierte Autoimmunerkrankungen, der Nachweis von verschiedenen Autoantikörpern (Antikörper gegen Kerne, Aktin, glatte Muskulatur, Leber-/Nierenmikrosomen [LKM], lösliches Leberantigen [SLA] und Leber/Pankreasantigen [LP, 9]) und das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie. Eine histologische Sicherung der Diagnose durch eine Leberbiopsie ist aus differentialdiagnostischen Überlegungen und zur Festlegung des Grades der entzündlichen Aktivität und des Fibroseausmaßes notwendig.

Kürzlich hat die Internationale Autoimmunhepatitisgruppe die Diagnosekriterien zusammengefaßt und zur Gewichtung der einzelnen Kriterien eine Punkteskala (Tabelle) aufgestellt, mit deren Hilfe die Unterscheidung zwischen wahrscheinlicher und sicherer Autoimmunhepatitis erleichtert wird (8). Zu beachten ist, daß nach dieser Definition die Diagnose auch ohne Nachweis von bekannten Antikörpersystemen gestellt werden darf. Darüber hinaus hat die Art der bei der autoimmunen Hepatitis vorkommenden Autoantikörper keinen Einfluß auf die Therapierbarkeit mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva.

1.2 Indikationen zur Kortikosteroid-/immunsuppressiven Therapie

Empfehlung:

Sofortige Therapie nach Diagnosestellung bei hoch-

aktiven, aber auch milden Formen der Erkrankung.

Erläuterungen:

Die Autoimmunhepatitis ist die Form der chronischen Hepatitis, die auf eine Kortikosteroid- und immunsuppressive Therapie anspricht. Die Therapie soll sofort nach der Diagnosestellung beginnen. Hochaktive Formen sind eine gesicherte Indikation. Es wird empfohlen, auch milde und wenig symptomatische Fälle zu behandeln, obwohl der natürliche Verlauf dieser Patienten nicht gut dokumentiert ist. Das Vorliegen einer Zirrhose, auch im Stadium Child C bei hoher Krankheitsaktivität, ist keine Kontraindikation einer Behandlung.

1.3 Standardtherapie des akuten Schubes

Empfehlung:

40–60 mg pro Tag Prednisolon (unter Beachtung des Körpergewichtes und der Krankheitsaktivität) zwei Wochen, Dosisreduktion wöchentlich um 10 mg bis zur Dosis von 30 mg pro Tag, weitere Reduktion in 5-mg-Schritten bis zur Erhaltungsdosis (Titration nach Krankheitsaktivität) oder Kombinationstherapie mit Azathioprin von Beginn der akuten Erkrankung an in einer Dosierung von 1–1,5 mg pro kg KG.

Erläuterungen:

Eine Monotherapie mit Prednisolon (als dem bevorzugten Kortikosteroid) oder eine Kombinationstherapie mit Prednisolon und Azathioprin sind möglich (5). Die akut wirkende Substanz ist Prednisolon. Die Entscheidung zur Kombinationstherapie mit Azathioprin richtet sich nach den Überlegungen der weiteren Erhaltungstherapie (siehe unten), wobei z. B. bei Frauen in der Postmenopause und bei Vorliegen eines Diabetes mellitus ein steroidsparender Effekt erreicht werden kann. Bei adäquater Therapie ist eine Reduktion der Transaminasen um 50% nach etwa vier Wochen zu erwarten.

1.4 Definition der Remission

Empfehlung:

Die Definition der Remission richtet sich nach klinischen, biochemischen und histologischen Gesichtspunkten, wie sie auch von der Internationalen Autoimmunhepatitisgruppe festgelegt ist (8). Komplette Remission: klinische Besserung des Allgemeinzustandes, Normalisierung der Transaminasen (innerhalb eines Jahres) für mindestens sechs Monate unter einer Erhaltungstherapie oder histologisch fehlende oder nur minimale Entzündungsaktivität. Alternativ: Deutliche Besserung der Symptome zusammen mit mindestens 50% Besserung aller Lebertests während des ersten Behandlungsmonates, wobei GOT und GPT kontinuierlich auf weniger als den zweifachen Normwert innerhalb von sechs Monaten während der Reduktionstherapie fallen sollen, oder minimale histologische Aktivität innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der Behandlung. Partielle Remission: Klinische Besserung der Symptome zusammen mit mindestens 50% Verbes-

serung der Leberwerte während der ersten zwei Behandlungsmonate und einem stetigen Abfall danach, aber mit einer weiterhin bestehenden Erhöhung der GOT nach einem Jahr. Alternativ Besserung der Symptome und Rückgang der Leberwerte in den Normbereich innerhalb der ersten sechs Monate und fortbestehende histologische Krankheitsaktivität.

1.5 Erhaltungstherapie

Empfehlung:

Prednisolon 2,5–10 mg pro Tag und Azathioprin 1 mg pro kg KG pro Tag. Monotherapie mit Prednisolon allein (unter 10 mg täglich) oder Azathioprin (bis 2 mg pro KG täglich) sind möglich. Dauer der Erhaltungstherapie mindestens zwei Jahre.

Erläuterungen:

Die Forderung nach einer Erhaltungstherapie nach Erreichen einer Remission begründet sich auf der hohen Rezidivrate (bis zu 87%), wenn Prednisolon und/oder Azathioprin abgesetzt werden (10–15). Letztlich bleiben ohne langfristige Therapie nur etwa 10–20% der Patienten in Remission. Bei der Auswahl der Erhaltungstherapie sollte unter sorgfältiger Abwägung der Risiken mit der geringstmöglichen Dosis der Medikamente behandelt werden. Dies wird in vielen Fällen durch eine Kombinationstherapie von Prednisolon (2,5–10 mg/Tag) und Azathioprin (1 mg/kg KG/Tag) erreicht. Eine Monotherapie mit Prednisolon möglichst unter 10 mg/Tag ist in manchen Fällen möglich und sollte bei jungen Patientinnen mit Kinderwunsch angestrebt werden. Bei Patientinnen in der Postmenopause, bei bestehender Hypertonie oder Diabetes mellitus ist eher eine Monotherapie mit Azathioprin (bis 2 mg/1 kg Körpergewicht) sinnvoll. Die Dauer der Erhaltungstherapie nach Erreichen einer klinischen und biochemischen Remission beträgt mindestens zwei Jahre, bevor ein Absetzversuch unternommen werden kann. Bei fehlender Vollremission muß die Immunsuppression weitergeführt, eventuell sogar vorübergehend intensiviert werden.

1.6 Verlaufsbeobachtung und Nachuntersuchung

Empfehlung:

Alle zwei Wochen Blutbild und Transaminasen, vierwöchentlich IgG in den ersten drei Behandlungsmonaten. Spätere Kontrollen beinhalten alle drei Monate die Transaminasen, IgG, Blutbild und Blutzucker. Die Durchführung einer Leberbiopsie ist vor dem geplanten Absetzen der Erhaltungstherapie zur definitiven Beurteilung der weiteren Therapie angezeigt.

1.7 Therapie bei Nichtansprechen

Empfehlung:

Experimentelle Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten, möglichst in Studien.

Erläuterungen:

Bei Nichtansprechen auf die Standardtherapie wurde bei einzelnen Patienten, allerdings in unkontrol-

lierten Studien, eine Therapie mit Cyclophosphamid, FK 506, Cyclosporin A und anderen neueren immunsuppressiven Medikamenten erfolgreich angewandt (16–18). Für die Indikation zu einer Lebertransplantation von Patienten mit autoimmuner Hepatitis gelten die anerkannten Kriterien, die für Patienten mit anderen Lebererkrankungen im Terminalstadium aufgestellt wurden.

1.8 HCV-Virämie und positive Autoantikörper

Empfehlung:

Es wird eine α -Interferontherapie bei chronischer HCV-Infektion (HCV-RNA positiv) und gleichzeitigem Nachweis von Antikörpern bei fehlenden weiteren Kriterien einer Autoimmunhepatitis empfohlen. Bei gleichzeitigen ausgeprägten Merkmalen einer Autoimmunhepatitis ist möglicherweise zunächst eine Therapie mit Prednisolon sinnvoll (schwierige Entscheidung).

Erläuterungen:

Beim Nachweis einer HCV-Virämie und gleichzeitigem Vorkommen von Autoantikörpern meist gegen Kerne, glatte Muskulatur, aber auch gegen Schilddrüse, oder Leber-Nieren-Mikrosomen stellt sich die Frage, ob die vorhandene Hepatitis viraler oder autoimmuner Genese ist, da die Therapie völlig entgegengesetzt ist. Bei einer chronischen HCV-Infektion werden Antikörper meist in niedrigen Titern bei 20–80% der Patienten beobachtet (19–21).

Bei chronischer HCV-Infektion (nachgewiesen durch einen positiven HCV-RNS-Test) und gleichzeitigem Nachweis von Autoantikörpern wird bei gegebener Indikation und bei ansonsten fehlenden weiteren Kriterien, die für eine autoimmune Hepatitis sprechen, eine Interferon- α -Therapie empfohlen. Lediglich bei gleichzeitigem Vorliegen von Schilddrüsen-Autoantikörpern wird von einer Interferon- α -Therapie abgeraten, da in vielen Fällen eine sehr schwer beeinflussbare Schilddrüsen-Funktionsstörung auftreten kann.

Bei Patienten mit positiver HCV-RNS und gleichzeitig vorhandenen ausgeprägten Merkmalen einer Autoimmunhepatitis kann die Entscheidung schwierig sein. Ein Zusammentreffen von echter autoimmuner Hepatitis und einer gleichzeitigen HCV-Infektion kann nicht ausgeschlossen werden. Wenn die Kriterien mehr für eine autoimmune Hepatitis sprechen, sollte zunächst eine Therapie mit Prednisolon eingeleitet werden.

1.9 Kinderwunsch und Schwangerschaft

Empfehlung:

Patienten mit Autoimmunhepatitis in Remission muß von einer Schwangerschaft nicht abgeraten werden. Bevorzugt Monotherapie mit Prednisolon. Bei Eintritt der Schwangerschaft unter einer Kombinationstherapie Prednisolon/Azathioprin Fortsetzung des bisherigen Therapieregimes, da bei Absetzen Gefahr eines Krankheitsschubes.

Erläuterungen:

Die Mitteilungen über Schwangerschaften bei Patientinnen mit autoimmuner Hepatitis beruhen auf kleinen Fallzahlen (22) und persönlichen Erfahrungen der teilneh-

menden Experten. Einigkeit bestand über die Fortführung der Monotherapie mit Prednisolon nach eingetretener Schwangerschaft, nicht jedoch über die Fortführung von Azathioprin. Während und insbesondere nach Beendigung der Schwangerschaft ist eine sorgfältige Beobachtung der Patientinnen notwendig, da es innerhalb von Monaten zum Schub der Erkrankung kommen kann.

2. PRIMÄR SKLEROSIERENDE CHOLANGITIS (PSC)

(Erläuterungen: U. Beuers)

2.1 Therapieempfehlung bei PSC

2.1.1 Medikamentöse Therapie

Empfehlung:

Ursodesoxycholsäure (UDCA), 10–15 mg/kg/die. Ein Therapieversuch mit UDCA ist auch in späten Stadien der PSC sinnvoll, jedoch nicht indiziert bei dekompensierter Leberzirrhose und Hyperbilirubinämie > 15 mg/dl. Immunsuppressiva sind außerhalb von Studien nicht indiziert.

Erläuterungen:

Eine UDCA-Therapie zeigte in kontrollierten Studien bei Patienten mit PSC einen günstigen Effekt auf laborchemische Befunde (24–26). Ein günstiger Effekt einer UDCA-Therapie auf die Leberhistologie konnte bisher nicht in allen Studien bei allerdings unterschiedlicher histopathologischer Auswertung dokumentiert werden (24–26). Eine Verlängerung des transplantatfreien Überlebens, wie bei der primär biliären Zirrhose beobachtet (siehe unten), wurde bisher bei Patienten mit PSC unter UDCA-Therapie nicht festgestellt (26). Ursächlich hierfür könnten – neben einer möglicherweise tatsächlich fehlenden Wirksamkeit von UDCA bei dieser Erkrankung – sein: (I) eine zu geringe Gesamtzahl im Rahmen kontrollierter Studien behandelter Patienten mit PSC, (II) ein zu geringer Anteil im Frühstadium der PSC im Rahmen kontrollierter Studien behandelter Patienten (26), (III) eine für die Fragestellung zu kurze Beobachtungszeit oder (IV) die Notwendigkeit einer Kombination medikamentöser und endoskopischer Therapie (27, siehe unten). Es ist derzeit unklar, oberhalb welchen Serumbilirubinspiegels (ca. 10–15 mg/dl) eine UDCA-Therapie nicht mehr sinnvoll ist. Eine Behandlung mit Methotrexat im Rahmen einer placebo-kontrollierten Studie zeigte keinen günstigen Effekt auf den Verlauf der PSC (28). Auch antiinflammatorisch wirksame Substanzen wie Colchizin und Penicillamin waren in placebo-kontrollierten Studien wirkungslos (29, 30).

2.1.2 Endoskopische Therapie

Empfehlung:

Die endoskopische Therapie von erreichbaren, hochgradigen Gallengangsstenosen wird empfohlen. Die empfohlenen Therapiemaßnahmen bestehen in endoskopischer Dilatation von hochgradigen, führenden Stenosen und/oder passagerer Implantation von Kunststoffstents; dabei sollten Stententfernung bzw.

Stentwechsel nach vier Wochen erwogen werden bzw. bei klinischen Zeichen eines Stentverschlusses erfolgen. Der Nutzen einer medikamentösen Okklusionsprophylaxe bei implantierten Gallengangsstents (z. B. UDCA + Antibiotika) ist nicht gesichert. Die Evaluation einer medikamentösen Okklusionsprophylaxe in Studien wird empfohlen.

Erläuterungen:

Kontrollierte Studien zu einer endoskopischen Behandlung von Gallengangsstenosen bei PSC liegen nicht vor (27, 31, 32). Der Nutzen einer Stententfernung nach vier Wochen bei Patienten mit PSC und hochgradiger Gallengangsstenose ist nicht durch kontrollierte Studien belegt. Die Empfehlung wurde ausgesprochen, um das Risiko ascendierender bakterieller Cholangitiden bei im Rahmen der PSC vorgeschädigtem Gallenwegssystem (33) zu minimieren.

2.1.3 Chirurgische Therapie

Empfehlung:

Chirurgische Eingriffe im Bereich der Gallenwege sollten möglichst vermieden werden. Eine »prophylaktische« Lebertransplantation erscheint bei Patienten mit PSC ohne Leberzirrhose bzw. vor hepatischer Dekompensation trotz des Risikos zur Entwicklung eines cholangiozellulären Karzinoms nicht indiziert. Eine Lebertransplantation kann vor hepatischer Dekompensation bei Patienten mit Leberzirrhose, rezidivierenden bakteriellen Cholangitiden und diffuser sklerosierender Cholangitis oder dominanter Gallengangsstriktur erwogen werden. Das Auftreten eines PSC-Rezidivs nach Lebertransplantation ist nicht gesichert. Eine medikamentöse Rezidivprophylaxe bei PSC nach Lebertransplantation wird außerhalb von Studien nicht empfohlen.

Erläuterungen:

Die Lebertransplantation stellt die Therapie der Wahl im Endstadium der PSC dar (34). Die postoperative Mortalität und der intraoperative Blutverlust bei einer Lebertransplantation können durch vorhergehende abdominalchirurgische Eingriffe ungünstig beeinflusst werden (35), daher sollten diese, soweit möglich, vermieden werden. Es wurde allerdings in retrospektiven Analysen gezeigt, daß Untergruppen von Patienten mit PSC, bei denen noch keine Leberzirrhose vorliegt, von speziellen Operationsverfahren profitieren können (36). Die Frage von PSC-Rezidiven in Transplantatlebern ist schwierig zu beantworten: Histologische und endoskopische Befunde, die mit dem Vorliegen einer PSC vereinbar sind, können nach Lebertransplantation in der Spenderleber nicht sicher von solchen unterschieden werden, die Folge ischämischer, obstruierender oder iatrogener Gallengangsschädigung sind. Allerdings spricht die überproportionale Häufung solcher Befunde bei Patienten mit PSC für das Auftreten von PSC-Rezidiven nach Lebertransplantation (37).

2.2 Diagnostik bei PSC

Empfehlung:

Für die Diagnosestellung einer PSC ist die endoskopisch-retrograde Cholangiographie (ERC) unver-

zichtbar. Die ERC ist zur Verlaufskontrolle bei PSC bei zunehmender Cholestase sowie nach endoskopischer Therapie (z. B. alle zwölf Monate nach Dilatation einer hochgradigen Stenose) erforderlich. Eine Antibiotikaprophylaxe vor diagnostischer ERC wird bei Patienten mit PSC trotz Fehlens kontrollierter Studien empfohlen. Antibiotika der Wahl: Mezlocillin ± Sulbactam, Amoxicillin ± Sulbactam, Ciprofloxacin. Der Einsatz der Magnetresonanzzholangiographie (MRC) als einer nichtinvasiven Alternative bedarf der Evaluation in klinischen Studien (40).

Erläuterungen:

Die ERC gilt als das Verfahren der Wahl zur Diagnosestellung einer PSC (34). Bei Patienten mit ausgeprägten obstruierenden Gallenwegsveränderungen ist eine diagnostische ERC mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Cholangitis und die vorübergehende Zunahme der Cholestase verbunden (38, 39). Daher wurden die obengenannten Indikationen für eine ERC zur Verlaufskontrolle einer PSC definiert.

2.3 Diagnostik des cholangiozellulären Karzinoms

Empfehlung:

Treftsichere Methoden zur Früherkennung eines cholangiozellulären Karzinoms sind nicht bekannt. Nur im Rahmen von Studien können als Methoden empfohlen werden: CA 19-9 im Serum, CA 19-9 und CEA im Serum kombiniert, biliäres CA 19-9, biliäres Fibronectin, intraduktale Sonographie, Magnetresonanzzholangiographie.

Erläuterungen:

Ein cholangiozelluläres Karzinom wurde bei 8–15% der Patienten im langjährigen Verlauf einer PSC beobachtet (34, 41). Für den Tumormarker CA 19-9 und den Tumormarkerindex (CA19-9 + 40 x CEA) wurde ein prädiktiver Wert für das Vorliegen eines Cholangiokarzinoms bei Patienten mit PSC in kleineren Studien gezeigt (42, 43). Computertomographie oder transkutane Sonographie sind zur Früherkennung des cholangiozellulären Karzinoms ungeeignet (43). Bürstenabstrich oder Biopsie aus dem Gallengang tragen zur Differenzierung maligner und benignen Gallengangstrikturen bei. Die Datenlage zur Wertigkeit dieser Verfahren speziell bei der PSC ist jedoch unzureichend.

3. PRIMÄR BILIÄRE ZIRRHOSE (PBC)

(Erläuterungen: U. Beuers)

3.1 Therapieempfehlung bei PBC

3.1.1 Medikamentöse

Therapie

Empfehlung:

Ursodesoxycholsäure (UDCA), 10–15 mg/kg/die nach Diagnosestellung als Dauertherapie. Keine andere Substanz kann als Monotherapie der PBC empfoh-

len werden. Die Evaluation von Kombinationsbehandlungen mit UDCA und Kortikosteroiden, Azathioprin oder gegebenenfalls Kolchizin und anderen Substanzen in Studien wird empfohlen. Der Nachweis von antimitchondrialen Antikörpern (AMA) im Serum ist keine Voraussetzung für eine UDCA-Therapie. Die Kontrolle der UDCA-Therapie bei PBC erfolgt mittels Anamnese, klinischer Untersuchung und Laborwerten (Bilirubin, aP, γ -GT, GPT, Quick, Albumin). Sinnvoll ist die Kontrolle von AMA und Leberhistologie. Die Behandlung mit UDCA während der Schwangerschaft ist vertretbar, aber noch nicht vom BfArM zugelassen. Zur Therapie in der ersten Hälfte der Schwangerschaft liegen wenige Daten vor.

Erläuterungen:

Bei Patienten mit PBC wurde unter einer UDCA-Behandlung eine Besserung laborchemischer und histologischer Parameter, ein vermindertes Auftreten von Komplikationen der Leberkrankheit sowie eine Verlängerung des transplantationsfreien Überlebens im Vergleich zu Patienten unter Placebobehandlung beobachtet (44, 45, 46–48). Therapieunterbrechung führt meist zu einer Befundverschlechterung (44, 49). Eine teratogene Wirkung von UDCA wurde nicht beschrieben. In einer kontrollierten Studie zur Behandlung von Frauen mit intrahepatischer Schwangerschaftscholestase vorwiegend im dritten Trimenon zeigte UDCA einen günstigen Effekt auf klinische und laborchemische Parameter der Mutter sowie auf den Schwangerschaftsverlauf (50). Wie bei der primär sklerosierenden Cholangitis ist es auch bei der primär biliären Zirrhose bisher unklar, oberhalb welchen Serumbilirubin-spiegels (ca. 10–15 mg/dl) eine UDCA-Therapie nicht mehr sinnvoll ist.

3.1.2 Chirurgische Therapie

Empfehlung:

Die Lebertransplantation stellt die Therapie der Wahl im Endstadium der PBC dar (49). Zur Häufigkeit von PBC-Rezidiven nach Lebertransplantation ist keine sichere Aussage möglich. Eine medikamentöse Rezidivprophylaxe nach Lebertransplantation wird außerhalb von Studien nicht empfohlen.

Erläuterung:

Laborchemische, histologische und immunhistochemische Untersuchungen lassen das Auftreten von Rezidiven bei Patienten mit PBC nach Lebertransplantation annehmen (51–53).

3.2 Überlappungssyndrom (»Overlap-Syndrom«) und Autoimmunchoolangitis (nach 54)

Empfehlung zum Überlappungssyndrom:

Diagnosekriterien: Klinik und Histologie sind vereinbar mit PBC und Autoimmunhepatitis. Die antimitchondrialen Antikörper (AMA) im Serum sind meist positiv, Autoimmunhepatitismarker im Serum sind positiv. Therapieempfehlung: UDCA und Steroide.

Empfehlung zur Autoimmunchoolangitis:

Diagnosekriterien: Klinik, Serumenzymmuster und Histologie sind vereinbar mit PBC. Die anti-

tochondrialen Antikörper (AMA) im Serum sind negativ, die antinukleären Antikörper (ANA) meist positiv. Therapieempfehlung: UDCA, bei Versagen Steroide erwägenswert.

3.3 Komplikationen chronischer cholestatischer Leberkrankheiten (PSC, PBC)

3.3.1 Therapie des Pruritus bei PSC und PBC

Empfehlung:

UDCA (10–15 mg/kg/die), Cholestyramin (1–2 x 4 g/die, einschleichend, zeitversetzt zur Gabe von UDCA und fettlöslichen Vitaminen).

Therapieversuche:

Antihistaminika, Rifampicin (2 x 300 mg/die; wenn Bilirubin > 3 mg/dl: 2 x 150 mg/die; 55), gegebenenfalls Ondansetron (3 x 4 bis 3 x 8 mg/die) (56), gegebenenfalls Naloxon (2–3 x 0,4 mg/die) (57).

Erläuterungen:

Die Ursache des Pruritus bei cholestatischen Leberkrankheiten ist nicht geklärt. Endogenen Opiaten und Serotonin scheint eine Mediatorfunktion in der Entstehung des Juckreizes bei Cholestase zuzukommen (55, 56).

3.3.2 Therapie der Osteopenie bei PSC und PBC

Empfehlung:

Körperliche Aktivität (im Freien), Kalzium (≥ 1.000 mg/Tag, bei normalen Kalziumspiegeln in Serum und Urin), Östrogene bei postmenopausalen Frauen (61), Vitamin D bei niedrigem 25-OH-Vitamin-D-Serumspiegel, Meiden von Medikamenten, die eine Osteoporose induzieren.

Erläuterungen:

Die Ursache einer häufig mit fortgeschrittenen chronischen cholestatischen Leberkrankheiten assoziierten Osteopenie ist nicht geklärt. Eine effektive Therapie wäre wegen der hohen Rate atraumatischer Frakturen vorwiegend der Wirbel und Rippen bei Patienten mit fortgeschrittener PSC und PBC wünschenswert, derzeit liegen aber keine kontrollierten Studien zu einer solch wirksamen Behandlung vor (60).

3.3.3 Vorbeugung und Behandlung eines Vitaminmangels bei PSC und PBC

Empfehlung:

Klinische Untersuchung in sechsmonatigen Abständen, Bestimmung von Quick und Serum-25-OH-Vitamin-D (fakultativ A und E) bei Patienten mit Ikterus in ebenfalls sechsmonatigen Abständen, bei Vitaminmangel orale oder parenterale Substitution.

Erläuterungen:

Eine Resorptionsstörung für fettlösliche Vitamine in fortgeschrittenen Stadien chronischer cholestatischer Leberkrankheiten kann zu einem Mangel der Vitamine A, D, E und K führen. Die klinische Bedeutung niedriger Vitamin-A- und Vitamin-E-Serumspiegel bei Patienten mit fortgeschrittener PSC und PBC ist umstritten – eine im Rahmen eines Vitamin-A-Mangels beobachtete Nachtblindheit und Xerophthalmie kön-

nen auch durch Zinkmangel bzw. Sicca-Syndrom ausgelöst werden, neurologische Symptome eines Vitamin-E-Mangels wurden bei Erwachsenen kaum beobachtet. Mangelzustände vor allem der Vitamine D und K bedürfen einer Substitution (32, 34).

LITERATUR

- 1 Selbmann HK. Kriterien für die Beurteilung von Konsensuskonferenzen in der Medizin. *Fortschr Med* 1992; 110: 35–6
- 2 Bearn AG, Kunkel HG, Slater R. The problem of chronic liver disease in young women. *Am J Med* 1956; 21: 3–15
- 3 Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971; 40: 159–85
- 4 Copenhagen Study Group for Liver Disease. Effect of prednisone on the survival of patients with cirrhosis of the liver. *Lancet* 1969; 1: 119–21
- 5 Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH et al. Clinical biochemical and histological remission of severe chronic active liver disease: A controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972; 63: 820–33
- 6 Meyer zum Büschenfelde KH. Immunsuppressive Therapie der HBs-Antigen-positiven und -negativen chronisch-aktiven Hepatitis. Erste Ergebnisse einer kontrollierten Studie. *Dtsch Med Wochenschr* 1978; 103: 887–92
- 7 Kirk A, Jain S, Pocock S et al. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980; 21: 78–83
- 8 Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report of the International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998–1005
- 9 Manns MP, Rambusch EG. Autoimmunhepatitis. *DMW* 1996; 48: 1503–7
- 10 Hegarty JE, Nouri-Aria KT, Portmann B, Eddleston ALWF, Williams R. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1983; 3: 865–89
- 11 Stellon AJ, Hegarty JE, Portmann B, Williams R. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1985; 1: 668–70
- 12 Czaja AJ, Ludwig J, Baggenstoss AH, Wolf A. Corticosteroid-treated chronic active hepatitis in remission. Uncertain prognosis of chronic persistent hepatitis. *N Engl J Med* 1981; 304: 5–9
- 13 Johnson Phillip J, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 958–63
- 14 Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT. Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 215–9
- 15 Meyer zum Büschenfelde, Lohse AW. Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1004
- 16 Mistilis SP, Vickers CR, Dulloch MH, McCarthy SW. Cyclosporin: A new treatment for autoimmune chronic active hepatitis. *Med J Aust* 1985; 143: 463–6
- 17 Van Thiel DH, Wright H, Carroll P et al. FK 506 in the treatment of autoimmune chronic active hepatitis. Preliminary results. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: A1309
- 18 Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, Meyer zum Büschenfelde KH. Cyclophosphamid als alternative immunsuppressive Therapie bei der autoimmunen Hepatitis. *Z Gastroenterol* 1996; 34: A653
- 19 Abuaf N, Lunel F, Giral F et al. Non-organ-specific autoantibodies associated with chronic C virus hepatitis. *J Hepatol* 1993; 18: 359–64
- 20 Clifford, Donahue D, Smith L, Cable L et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21: 613–9
- 21 Heller, Musiolik I, Homringhausen A, Sauerbruch T, Spengler U. Vorkommen und Bedeutung von Autoantikörpern im Rahmen der Interferon-Therapie der chronischen Hepatitis C. *Dtsch Med Wschr* 1996; 121: 1179–83
- 22 Steven MM, Buckley JD, Mackay IR. Pregnancy in chronic active hepatitis. *J Med* 1979; 48: 519–31
- 23 Peat ID, Healy S, Reid DM, Ralston SH. Steroid-induced osteoporosis: An opportunity for prevention? *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 66–8
- 24 Beuers U, Spengler U, Kruis W et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: A placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992; 16: 707–14
- 25 Stiehl A, Walker S, Stiehl L et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period. *J Hepatol* 1994; 20: 57–64
- 26 Lindor KD for the Mayo Primary Sclerosing Cholangitis – Ursodeoxycholic Acid Study Group. Ursodiol für primary sclerosing cholangitis. *New Engl J Med* 1997; 336: 691–5
- 27 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-years prospective study. *J Hepatol* 1997; 26: 560–6
- 28 Knox TA, Kaplan MM. A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 494–9
- 29 Olsson R, Brommé U, Danielsson A et al. Colchicine treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1199–203
- 30 LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J et al. Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1036–42

- 31 Johnson GK, Geenen JE, Venu RP, Schmalz MJ, Hogan WJ. Endoscopic treatment of biliary tract strictures in sclerosing cholangitis: A larger series and recommendations for treatment. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 38-43
- 32 Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1995; 21: 661-7
- 33 Motte S, Deviere J, Dumonceau JM et al. Risk factors for septicemia following endoscopic biliary stenting. *Gastroenterology* 1991; 101: 1374-81
- 34 Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *New Engl J Med* 1995; 332: 924-33
- 35 Farges O, Malassagne B, Sebah M, Bismuth H. Primary sclerosing cholangitis: Liver transplantation or biliary surgery. *Surgery* 1995; 117: 146-55
- 36 Lillemo KD, Pitt HA, Cameron JL. Benign biliary strictures. *Adv Surg* 1992; 25: 119-44
- 37 Harrison RF, Davies MH, Neuberger JM, Hubscher SG. Fibrous and obliterative cholangitis in liver allografts: Evidence of recurrent primary sclerosing cholangitis? *Hepatology* 1994; 20: 356-61
- 38 Motte S, Deviere J, Dumonceau JM et al. Risk factors for septicemia following endoscopic biliary stenting. *Gastroenterology* 1991; 101: 1374-81
- 39 Beuers U, Spengler U, Sackmann M, Paumgartner G, Sauerbruch T. Deterioration of cholestasis after endoscopic retrograde cholangiography in advanced primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1992; 15: 140-3
- 40 Soto JA, Barish MA, Yucel EK, Siegenberg D et al. Magnetic resonance cholangiography: Comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 1996; 110: 589-97
- 41 Broomé U, Olsson R, Lööf L et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610-5
- 42 Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF et al. Diagnostic role of CA 19-9 for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clinic Proc* 1993; 68: 874-9
- 43 Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 865-9
- 44 Poupon RE, Poupon R. Ursodeoxycholic acid therapy of chronic cholestatic conditions in adults and children. *Pharmacol Ther* 1995; 66: 1-15
- 45 Leuschner U, Güldütuna S, Imhof M et al. Effects of ursodeoxycholic acid after 4 to 12 years of therapy in early and late stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatology* 1994; 21: 624-33
- 46 Heathcote EJ, Lindor KD, Poupon R et al. Combined analysis of French, American and Canadian randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; 108: A1082
- 47 Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Dickson ER. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1515-8
- 48 Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1570-80
- 49 Leuschner U, Fischer H, Kurtz W et al. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: Results of a controlled double-blind trial. *Gastroenterology* 1989; 97: 1268-74
- 50 Palma J, Reyes H, Ribalta J et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis of pregnancy: Final report of a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Hepatology* 1996; 24: A373
- 51 Polson RJ, Portmann B, Neuberger J, Calne RY, Williams R. Evidence for disease recurrence after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1989; 97: 715-25
- 52 Balan V, Batts KP, Porayko MK et al. Histological evidence for recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 1993; 18: 1392-8
- 53 Van de Water J, Gerson LB, Ferrell LD et al. Immunohistochemical evidence of disease recurrence after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1996; 24: 1079-84
- 54 Heathcote J. Autoimmune cholangitis and overlap syndromes. In: *Diseases of the bile ducts: Pathogenesis, pathology and practice*. Postgraduate Course of the American Association for the Study of Liver Diseases 1996; 121-31
- 55 Raiford DS. Pruritus of chronic cholestasis. *Q J Med* 1995; 88: 603-7
- 56 Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *Sem Dermatol* 1995; 14: 302-12
- 57 Bachs L, Parés A, Elena M, Piera C, Rodés J. Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis. *Lancet* 1989; 1 (8638): 574-6
- 58 Schwörer H, Hartmann H, Ramadori G. Relief of cholestatic pruritus by a novel class of drugs: 5-hydroxytryptamine type 3 (5-HT₃) receptor antagonists: Effectiveness of ondansetron. *Pain* 1995; 61: 33-7
- 59 Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL et al. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 161-7
- 60 Hay JE. Bone disease in cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 276-83
- 61 Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: Effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 47-50

Anhang

Mitglieder der Arbeitsgruppen: Autoimmunhepatitis: Berr F, Hahn EG, Hüppe D, Hütteroth T, Manns M, Ramadori G, Schuppan D, Schüler A, Spengler U, Wiedmann KH, Strohmeyer G, »PBC/PSC«: Berg PA,

Beuers U, Häussinger D, Jüngst D, Leuschner U, Radsch R, Riemann JF, Busch N, Paumgartner N, Stiehl A

Folgenden Sponsoren danken wir für die finanzielle Unterstützung der Organisation der Konsensuskonferenz:

Hauptsponsoren: Astra GmbH, Wedel, Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg, Essex Pharma GmbH, München, Ferring Arzneimittel GmbH, Kiel, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Knoll Deutschland GmbH, Ludwigshafen, Merck KGaA, Darmstadt, Merckle GmbH, Blaubeuren.

Nebensponsoren: Berlin Chemie AG, Berlin, Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Glaxo Wellcome GmbH, Hamburg, Henning Berlin GmbH, Berlin, Hoechst AG, Bad Soden, Kali Chemie Pharma GmbH, Hannover, Madaus AG, Köln, Merz & Co. GmbH & Co, Frankfurt (Main), Pharmacia GmbH, Erlangen, Zyma GmbH, München.

Für die technische Ausstattung danken wir den Firmen Beaugrand Systems GmbH, Heusenstamm, sowie ic med, Halle.