

3.7 Primäre sklerosierende Cholangitis

Jörg C. Hoffmann

Einleitung

Die PSC ist eine chronische Erkrankung der Gallenwege, die durch eine diffuse Entzündung und Fibrose der Gallenwege gekennzeichnet ist. Sie befällt in der Regel die großen Gallenwege und führt hier zu typischen Strikturen und prästenotischen Dilatationen, sodass häufig von perlschnurartigen Veränderungen der Gallenwege gesprochen wird. Als Folge dieser Veränderungen kommt es gehäuft zu Cholangitiden und sekundären Gallenwegssteinen sowie im Verlauf zu einer biliären Zirrhose mit all ihren Folgen (portale Hypertension, Leberversagen). Neben dieser klassischen Form der PSC gibt es noch eine PSC der kleinen Gallenwege („small duct PSC“), die in 22% der Fälle in eine klassische PSC übergeht, aber sonst eine günstigere Prognose aufweist [1].

Eine Häufung von Lebererkrankungen bei Patienten mit CU wurde erstmals 1874 von Thomas und 1899 von Lister beschrieben [2, 3], Veränderungen der Gallenwege erstmals 1924 von Delbet in Frankreich [4]. Der Ausdruck PSC wurde von Holubitsky und McKenzie 1964 geprägt [5].

3.7.1 Epidemiologie

Die PSC ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 0,9–1,3 pro 10⁵ Einwohner und Jahr in Nordamerika, England und Norwegen [6–8]. Deutlich seltener ist die PSC der kleinen Gallenwege mit 0,15 pro 10⁵ Einwohnern und Jahr [7]. Die Prävalenz für die klassische PSC beträgt 8,5–14,2 pro 10⁵ Einwohner in Nordamerika und Nordeuropa und scheint in Südeuropa geringer zu sein. Männer sind 2- bis 3-mal so oft von einer PSC betroffen wie Frauen; die Diagnose wird meist vor dem 40. Lebensjahr gestellt. Die PSC tritt gehäuft bei Nichtrauchern [9, 10] und bei Patienten mit CED auf [6, 7]. Insgesamt haben bis zu 80% der PSC-Patienten eine CED; betrachtet man alle Patienten mit CU, so leiden 2,4–7,5% unter einer PSC. Nachdem in den meisten früheren Studien von einer deutlichen Häufung bei Patienten mit CU, weniger bei MC, berichtet wurde, zeigte eine populationsbasierte Studie kürzlich eine ähnliche Häufung bei beiden CED [7].

3.7.2 Pathophysiologie

Die Ursache für die Entstehung einer PSC ist unbekannt [11]. Da bei Verwandten 1. Grades eine über 80-fache Häufung der PSC gefunden wurde, steht heute außer Frage, dass genetische Faktoren eine Rolle spielen [8]. Da es kein einzelnes Gen gibt, das zu einer PSC führt, handelt es sich nicht um eine genetische, sondern vielmehr um eine polygene Erkrankung. Schon vor ca. 25 Jahren wurden Assoziationen mit bestimmten HLA-Genen auf Chromosom 6p21 beschrieben, z. B. DR3 und B8. Mehrere Studien berichteten über genetische Marker für einen ungünstigen Krankheitsverlauf, ohne dass diese reproduziert werden konnten. Daher kommt der Bestimmung von HLA-Typen bisher keine klinische Bedeutung zu.

Neben der Genetik wurden bis heute *5 andere Hypothesen* zur Pathogenese der PSC aufgestellt [12]:

- chronische portale Bakteriämie
- Toxizität von besonderen Gallelsalzen
- Bakterientoxine
- Ischämie
- Virusinfektion

Letztgenannte Hypothese entstand, da im Rahmen einer HIV-Infektion ein PSC-ähnliches Bild entstehen kann; weitere Hinweise auf eine Virusinfektion fanden sich jedoch nicht. Da die PSC insbesondere bei Patienten mit CED auftritt, wurde die Hypothese aufgestellt, dass Darmbakterien und/oder Toxine über die Pfortader einschweben und zu einer Entzündung der Gallenwege führen [11]. Dafür sprach, dass bakterielle Peptide in der Ratte eine portale Entzündung hervorrufen können. Allerdings konnten niemals Bakterien im Pfortaderkreislauf nachgewiesen werden. Vor allem aber spricht die klinische Beobachtung dagegen, dass Kolitisschübe nicht mit PSC-Schüben einhergehen. Vielmehr kann eine PSC einer Kolitis vorausgehen oder sogar erst auftreten, wenn bereits eine Proktokolektomie bei CU erfolgt ist. PSC-Patienten ohne Kolon zeigen keinen anderen Verlauf als Patienten mit Kolon [13].

Aufgrund der engen Assoziation der PSC mit CED und der Infiltration des Gallenepithels mit mononukleären Zellen geht man heute davon aus, dass es sich bei der PSC um eine immunologische Erkrankung handelt, die bei genetisch prädisponierten Patienten auftritt [11]. Neben der Verbindung zu den CED spricht für eine immunologische Genese, dass bei PSC gehäuft Hyper- γ -globulinämien (besonders IgM), erhöhte Autoantikörper (pANCA), Immunkomplexe und Komplementfragmente gefunden werden.

Außerdem werden bei der PSC für chronische Entzündungen typische zelluläre Veränderungen beschrieben, wie ein erhöhtes CD4/CD8-Verhältnis im Blut, höhere Zahlen an peripheren B-Zellen oder auch eine stärkere Expression von Adhäsionsmolekülen im entzündeten Gallengang. Ob diese immunologischen Veränderungen Folge oder Ursache der chronischen Entzündung mit Fibrose und Sklerose an den kleinen und großen Gallenwegen sind, bleibt unklar. Es erscheint aber wahrscheinlich, dass diese Veränderungen weiter durch die Besiedlung mit Streptokokken und enterischen Bakterien verstärkt werden. So haben 40,5% aller PSC-Patienten mit dominanten Strikturen eine bakterielle Besiedlung; Patienten ohne dominante Strikturen zeigen dagegen keine Bakterienbesiedlung [14].

3.7.3 Klinische Symptomatik

Klinische Symptome können bei einer PSC im Rahmen von Komplikationen wie progredienter Leberzirrhose (z. B. Enzephalopathie), bakteriellen Infektionen oder auch sekundären Gallensteinbildungen der vorgeschädigten Gallenwege auftreten [12]. Der typische PSC-Patient ist jedoch bei Diagnosestellung *asymptomatisch* und fällt bei einer Routineblutentnahme durch erhöhte Cholestaseparameter oder Transaminasen auf. Wenn bereits ein Pruritus, Abgeschlagenheit, Ikterus, Gewichtsverlust und/oder Aszites auftreten, besteht in der Regel schon eine fortgeschrittene Erkrankung. Zeichen der Cholangitis können Fieber, Nachtschweiß, Ikterus oder Schüttelfrost sein. Diese Symptome können auch transient auftreten, müssen stets als Warnsignal wahrgenommen werden und an das mögliche Vorliegen einer PSC denken lassen.

3.7.4 Diagnostik

Die typischen Veränderungen an den Gallenwegen kennzeichnen eine PSC, sodass deren Bildgebung durch ERCP oder MRCP entscheidend für die Diagnosestellung ist. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ähnliche Bilder andere Erkrankungen hervorrufen können, die ausgeschlossen werden sollten (s. S. 123), insbesondere:

- HIV-Infektion
- sepsisassoziierte sklerosierende Cholangitiden
- Folgezustände nach Gallengangsoperationen
- sekundäre sklerosierende Cholangitiden nach bakteriellen Cholangitiden
- Gallengangsneoplasien
- angeborene Gallenwegsveränderungen

Zur Abgrenzung stehen neben einer sorgfältigen Anamnese und Untersuchung die Labordiagnostik, die Bildgebung und die Histologie zur Verfügung.

Labor

Erhöhte Cholestaseparameter stellen die typische Laborkonstellation bei PSC dar (γ -Glutamyltransferase, alkalische Phosphatase und Bilirubin) [12]. Sonstige Transaminasen und Lebersyntheseparameter (z. B. das Albumin) sind im Frühstadium häufig normal, ändern sich jedoch meist im Verlauf. Selten sind alle Leberwerte normal. Das Bilirubin kann deutlich fluktuieren und steigt bei fortschreitendem Krankheitsprozess häufig an. Ein spezifischer Leberwert für die PSC existiert ebenso wenig wie ein spezifischer Antikörpertest.

In der immunologischen Diagnostik fällt bei ca. 30% eine *Hyper- γ -globulinämie* und bei 40–50% eine Erhöhung des IgM auf. Der Nachweis von pANCA gelingt bei 65% der Patienten. Werden sonstige Antikörper, z. B. gegen glatte Muskulatur (SMA-Antikörper), erhöht gemessen, liegt gleichzeitig eine Autoimmunhepatitis vor und man spricht von einem Overlap-Syndrom [15]. Dies betrifft ca. 10% aller PSC-Patienten und hat entsprechende therapeutische Konsequenzen.

Wenn Cholestaseparameter bei Patienten, insbesondere CED-Patienten, erhöht gemessen werden, deutet dies auf das mögliche Vorliegen einer PSC hin. Daher sollten in diesem Fall ergänzend folgende Parameter bestimmt werden:

- Syntheseparameter (Albumin)
- sonstige Transaminasen
- Bilirubin (falls nicht erfolgt)
- Serumelektrophorese
- Ferritin

In jedem Fall wird empfohlen, eine *HIV-, HBV- und HCV-Serologie* durchzuführen, um diese wichtigen Differenzialdiagnosen auszuschließen. Sofern eine Hyper- γ -globulinämie besteht, sollten ergänzend die Immunglobulinen und die Leberautoantikörper (SMA, LKM, SLA, ANA) bestimmt werden. Die Bestimmung des pANCA hat keine therapeutische Konsequenz, sodass sie nicht erforderlich ist, außer wenn die Bestimmung in der differenzialdiagnostischen Abklärung gebraucht wird. Das Vorgehen ist in Abb. 3.23 schematisch dargestellt.

Sonografie, ERCP, MRCP, PTC, Cholangioskopie, IDUS

Auch bei CED-Patienten gehört eine hochauflösende *perkutane Sonografie* grundsätzlich zur Abklärung von erhöhten Leberwerten. Da nur fortgeschrittene Veränderungen an den Gallenwegen in der Sonografie nachweisbar sind, spielt sie für die definitive Diagnosestellung einer PSC in der Regel keine Rolle, sondern hilft bei der Differenzialdiagnostik.

Als Goldstandard für die Diagnosestellung einer PSC galt bisher die *ERCP*. Entsprechend wird die Durchführung einer ERCP für die Primärdiagnostik in den deutschen Leitlinien für die CU empfohlen [16]. Eine ERCP ist jedoch

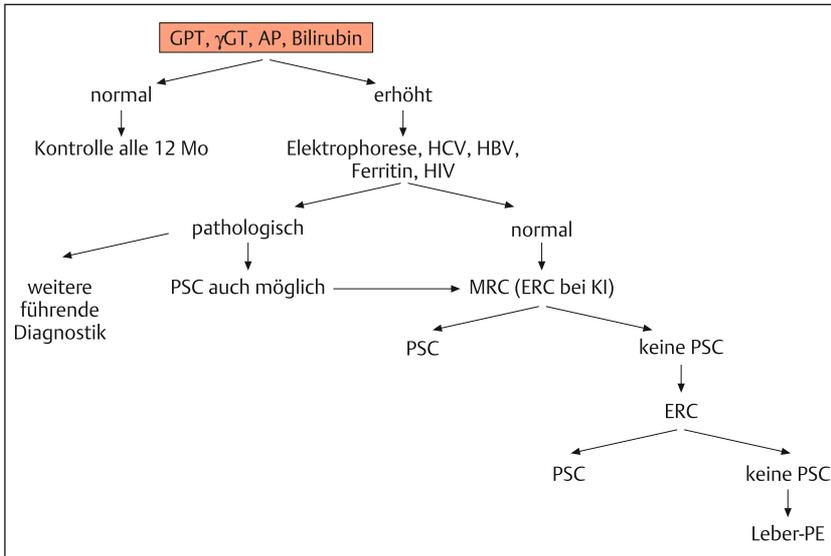


Abb. 3.23 Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung von erhöhten Cholestaseparametern (MRC = Magnetresonanztomographie, ERC = endoskopische retrograde Cholangiografie, Mo = Monate, KI = Kontraindikation, PE = Probeentnahme).

eine invasive Untersuchung mit einer Komplikationsrate von ca. 10%, wobei insbesondere Pankreatitiden (ca. 5%), Blutungen (ca. 2%) und Cholangitiden (ca. 1%) zu nennen sind [17]. Außerdem wird diskutiert, ob durch das potenzielle Einbringen von Erregern eine Besiedlung und damit ein Progress der Erkrankung auftreten kann [11]. Wenn dominante Stenosen vorliegen, finden sich bei 40,5% der Patienten Besiedlungen mit enterischen Bakterien und bei immerhin 11,9% Besiedlungen mit *Candida* [14, 18]. Bestanden keine dominanten Stenosen, wurden keine Keime gefunden. Auch wenn elektive ERCP bei PSC keine höhere Komplikationsrate aufweisen als bei sonstigen cholestatischen Lebererkrankungen [19], besteht im Rahmen einer ERCP ein Komplikationsrisiko, das eine MRCP nicht hat. Die Sensitivität und Spezifität der MRCP für die PSC liegt, verglichen mit der ERCP, bei 80–90% bzw. 87–99% [20, 21] und stellt damit eine exzellente, nicht invasive Bildgebung dar. Im Falle einer negativen MRCP, einer Kontraindikation für eine MRCP oder beim Vorliegen von dominanten Stenosen, bei denen ein Cholangiokarzinom auch initial möglich ist, muss eine ERCP durchgeführt werden. Dieses sequenzielle Vorgehen (erst die MRCP und dann ggf. die ERCP) hat sich in Amerika weitgehend durchgesetzt, u. a. auch aus Kostengründen [22]. Die Cholangiografie mittels MRCP oder ERCP zeigt bei einer klassischen PSC perlchnurartige Veränderungen, die durch narbige Strikturen und prästenotische Dilatationen zustande kommen. In Abb. 3.24 sind diese Veränderungen mittels ERCP dargestellt. Die Auflösung insbesondere von intrahepatischen Veränderungen ist höher als bei der MRCP (Abb. 3.25).

Sofern in der MRCP oder ERCP Strikturen nachgewiesen werden, spricht man von hochgradigen *Stenosen*. Diese werden folgendermaßen eingeteilt [23]:

- Eineingung > 75%: Grad 4
- Eineingung 50–75%: Grad 3
- Eineingung 25–50%: Grad 2
- Eineingung < 25%: Grad 1

Als segmental wird eine Länge von 3–10 mm, als konfluierend eine Länge von > 10 mm bezeichnet. Der Befall wird schließlich in einen diffusen Befall bei über 25% der Gallenwege und als lokalisiert bei unter 25% eingestuft. Noch wichtiger als diese Einteilung ist jedoch die Definition von *dominanten Strikturen*, die durch einen Durchmesser von ≤ 1,5 mm des DHC bzw. ≤ 1 mm eines Hauptastes definiert werden [24, 25]. Sofern solche dominanten Strikturen nachgewiesen werden, muss das Vorliegen eines Cholangiokarzinomes angenommen werden, und es sollte eine



Abb. 3.24 Endoskopische retrograde Cholangiografie einer typischen PSC. Unter Verwendung eines Ballonkatheters werden die intra- und extrahepatischen Gallenwege mit Kontrastmittel darstellt. Es zeigen sich zum Teil kurzstreckige, zum Teil langstreckige Stenosen mit einzelnen prästenotischen Dilatationen, sodass ein Perlchnurmuster entsteht (Das Bild wurde freundlicherweise von Dr. Heller, Berlin, zur Verfügung gestellt).



Abb. 3.25 Magnetresonanzcholangiografie einer PSC. Dargestellt sind die intra- und extrahepatischen Gallenwege sowie der Ductus Wirsungianus. Im rechten und linken Gallengang zeigen sich kurzstreckige Stenosen und angedeutete Dilatationen (Das Bild wurde freundlicherweise von PD Dr. Schreyer, Regensburg, zur Verfügung gestellt).

Bürstenzytologie erfolgen. Da diese nur eine Sensitivität von im Durchschnitt 42% hat [26], kann sie durch moderne molekulare Verfahren wie Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung (FISH) oder digitale Bildanalyseverfahren (DIA) ergänzt werden [27]. Durch diese molekularen Verfahren kann die Sensitivität auf 70% angehoben werden, bei einer sehr hohen Spezifität (95–100%). Alternativ kann bei dem Verdacht auf ein Cholangiokarzinom bei negativer Bürstenzytologie entweder erneut gebürstet werden oder ein intraduktaler Ultraschall (IDUS) oder auch eine Cholangioskopie im Rahmen der ERCP durchgeführt werden [28–30]. Bei letztgenannten Verfahren werden Sensitivitäten von um die 90% bei einer Spezifität von über 90% erreicht. Bisher sind beide Verfahren für den Routineeinsatz zur PSC-Überwachung nicht ausreichend etabliert.

Schnittbildgebung: MRT, CT, PET-CT

Angesichts einer Strahlenbelastung spielen *CT-Untersuchungen* in der Erstdiagnostik und der Karzinomüberwachung bisher eine untergeordnete Rolle, obwohl moderne CT-Geräte auch das Gallenwegssystem mehrdimensional mit guter Auflösung darstellen können. Zumeist wird jedoch das *MRT* eingesetzt und zur MRCP verrechnet, sodass man gleichzeitig eine 3-dimensionale Darstellung der Gallenwege und eine Schnittbilddiagnostik der übrigen Leber erhält.

Ein neues Verfahren in der PSC-Diagnostik ist das *PET-CT*, über das bisher nur wenige Arbeiten veröffentlicht wurden [26]. Vom Prinzip her reichert sich ^{18}F Fluorodeoxyglukose vermehrt im Tumor an und wird dann in diesem speziellen CT detektiert. Nach anfänglich sehr positiven Berichten wurde zuletzt auch über falsch positive (sekundärer Gal-

lenstein, Infektion) und falsch negative PET-CT bei immer sehr kleinen Fallzahlen berichtet. In der Primärdiagnostik spielt das PET-CT keine Rolle.

Histologie

Die klassische PSC ist durch makroskopische Veränderungen der Gallenwege gekennzeichnet. Gleichzeitig bestehen mikroskopische Veränderungen an den kleinen Gallenwegen, die bei manchen Patienten ohne gleichzeitige Veränderungen an den großen Gallenwegen auftreten. Dies ist die PSC der kleinen Gallengänge und geht bei 22% der Betroffenen in eine klassische PSC über [1]. Somit findet sich bei diesen beiden PSC-Formen das gleiche histologische Bild. Als erste histologische Veränderungen finden sich Gallengangsproliferate und periportale Ödeme mit mononukleären Zellinfiltraten (Stadium I: portales Stadium) [31]. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Ausbreitung in das Leberparenchym, mit Periportalfibrose und vereinzelten Piecemeal-Nekrosen (Stadium II: periportales Stadium). Solange entweder ein Stadium I oder II besteht, ist die Prognose relativ gut, mit einer 5-Jahresüberlebensrate von ca. 90% [31]. Im Stadium III tritt eine septale Fibrose mit Brückennekrosen auf, die schließlich in einer biliären Zirrhose (Stadium IV) münden. Die Prognose ist in diesen Stadien deutlich schlechter, mit 68 bzw. 40% 5-Jahresüberlebensraten. Typische histologische Bilder einer PSC sind in Abb. 3.26 dargestellt.

3.7.5 Differenzialdiagnosen

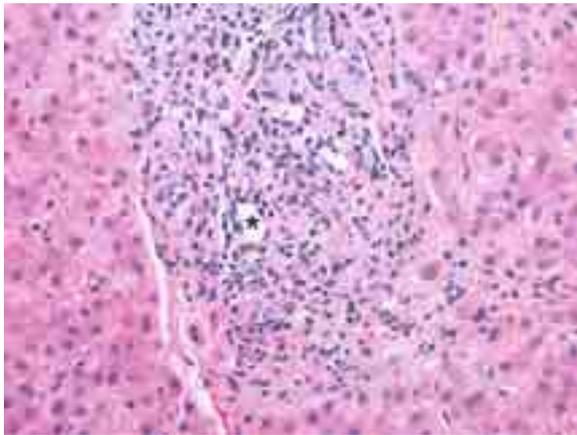
Die *Differenzialdiagnosen* (Tab. 3.22), die sich mit einer cholestatischen Laborkonstellation und Gallenuntergängen präsentieren, sind [31, 32]:

- primär biliäre Zirrhose
- Sarkoidose
- idiopathische Duktopenie des Erwachsenen
- Graft-versus-Host-Erkrankung
- medikamenteninduzierte Duktopenie
- Leberabstoßung

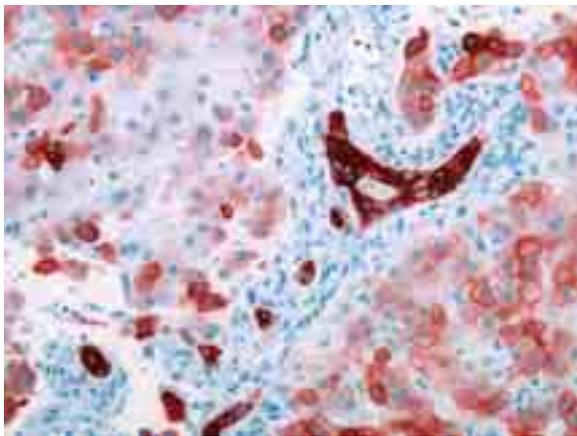
- sekundäre sklerosierende Cholangitiden

Folgende *Ursachen* für sekundäre sklerosierende Cholangitiden wurden beschrieben [31, 32]:

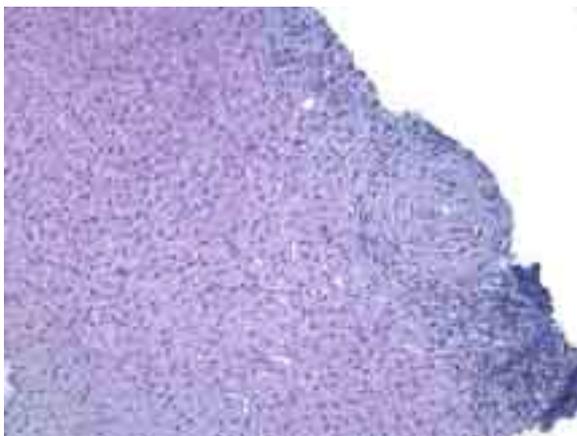
- längere Intensivaufenthalte [33]
- AIDS-Cholangiopathie
- Autoimmunpankreatitis
- hepatische entzündliche Pseudotumoren
- eosinophile Cholangitis
- Mastzellencholangitis
- portale Biliopathie bei portaler Hypertension
- rezidivierende pyogene Cholangitis
- ischämische Cholangitis
- Mukoviszidose
- proliferative Cholangitis
- angeborene Cholangiopathien



a



b



c

Abb. 3.26a–c Histologische Veränderungen bei der PSC.
a Portalfeld mit schütterem Rundzellinfiltrat und nur schemenhaft abgrenzbarem originärem Gallengang (*) mit degenerativen Epithelveränderungen (H&E, 200 x).
b In der Cytokeratin-7-Immunhistologie zeigen sich degenerative Veränderungen des originären Gallengangs sowie eine geringe duktiläre Reaktion und eine ausgeprägte duktiläre Metaplasie der periportal Hepatozyten als Ausdruck der chronischen Cholestase (200 x).
c Portalfeld mit einem schütterem Rundzellinfiltrat und einer konzentrischen, zwiebelschalenartigen periduktalen Fibrose mit komplettem Verlust des biliären Epithels (H&E, 100 x). (Die Bilder wurden freundlicherweise von Dr. Longerich, Heidelberg, zur Verfügung gestellt.)

Um diese Erkrankungen ausschließen zu können, ist die Anamnese (z. B. Lebertransplantation bei ischämischer Cholangitis oder Knochenmarkstransplantation bei GvHD), das Labor (Lipase, Differenzialblutbild, HIV-Serologie), eine sorgfältige Sonografie (portale Hypertension) und eine Bürstenzytologie im Rahmen einer ERCP hilfreich.

3.7.6 Assoziierte Erkrankungen und Komplikationen

Assoziierte Erkrankungen

Neben dem oben beschriebenen Einhergehen der PSC mit CED besteht häufig eine Assoziation zur *Autoimmunhepatitis* (8–17% aller PSC-Patienten), insbesondere bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen [15]. Dabei werden insbesondere antinukleäre Antikörper und Antikörper gegen glatte Muskelzellen gehäuft gefunden. Unter einer Therapie mit Steroiden, niedrig dosiertem Aza und Ursodesoxycholsäure scheinen diese Patienten eine bessere Prognose zu haben als Patienten mit einer klassischen PSC.

Weiterhin tritt bei PSC-Patienten oft eine verminderte Knochendichte auf. So zeigte sich bei 8,6% ein T-Score von <2,5, entsprechend einer *Osteoporose* [34]. Andere Gruppen berichten von einer verminderten Knochendichte bei bis zu 50% der PSC-Patienten [31]. Diese Patienten waren älter, hatten eine CED und eine fortgeschrittene PSC. Es kann angenommen werden, dass 3 Faktoren für die Häufung der Osteopenie und Osteoporose verantwortlich sind:

- Resorptionsstörung für fettlösliche Vitamine (25-Hydroxyvitamin D)
- gleichzeitiges Bestehen einer CED
- PSC an sich

Schließlich ist die PSC mit einer Reihe von *Autoimmunerkrankungen* assoziiert, darunter die Zöliakie, die retroperitoneale Fibrose und die rheumatoide Arthritis [31]. Bei Patienten nach Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage scheint eine Pouchitis gehäuft aufzutreten.

Komplikationen

Prinzipiell können bei der PSC 3 Gruppen von Komplikationen auftreten:

1. Komplikationen im Rahmen der Cholestase
2. Komplikationen im Rahmen der Leberzirrhose
3. PSC-spezifische Komplikationen

Neben der o.g. *Malabsorption* fettlöslicher Vitamine kann es begleitend zu einer Steatorrhö und Fettmalabsorption kommen. Weiterhin führt die *Cholestase* zu typischen Symptomen der fortgeschrittenen cholestatischen Lebererkrankungen, insbesondere Pruritus, Ikterus und Müdigkeit. Gleichzeitig treten bei fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose typische Komplikationen auf, wie Ösophagusvarizenblutungen im Rahmen der portalen Hyperten-

Tabelle 3.22 Differenzialdiagnosen zur PSC (GG = Gallenweg, AMA = antimitochondrale Antikörper).

Gruppe	Krankheit	Unterschied
cholestatische Lebererkrankungen	primär biliäre Zirrhose Sarkoidose ideopathische Duktopenie des Erwachsenen Graft vs. Host Disease medikamenteninduzierte Duktopenie Leberabstoßung	AMA-positiv Histologie/Zytologie Z. n. Knochenmarkstranplantation Medikamentenanamnese Z. n. Lebertransplantation
sekundäre sklerosierende Cholangitiden	längerer Intensivaufenthalt AIDS-Cholangiopathie Autoimmunpankreatitis hepatischer Pseudotumor eosinophile Cholangitis Mastzellencholangitis portale Biliopathie rezidivierende pyogene Cholangitiden ischämische Cholangitis Mukoviszidose	Verlauf HIV-Serologie, CD4-Zahlen IgG4, Sonografie, Histologie Sonografie GG-Zytologie, Differenzialblutbild GG-Zytologie Sonografie, Echokardiografie Anamnese, Verlauf Z. n. Lebertransplantation Anamnese, Verlauf

sion, Gerinnungsstörungen, Aszitesbildung und hepatische Enzephalopathie.

Direkt mit der PSC einhergehende Komplikationen sind:

- bakterielle Cholangitiden sowie Candidainfektionen [14, 18]
- Gallenblasen- und Gallengangssteine [30, 35]
- Kolonkarzinome
- Pankreaskarzinome
- hepatozelluläre Karzinome
- v. a. Cholangiokarzinome [26, 36]

Infektionen der Gallenwege treten praktisch ausschließlich bei Patienten mit dominanten Stenosen auf, sodass allgemein eine Antibiotikprophylaxe zur ERCP empfohlen wird. Sie vermag aber genauso wenig die Besiedlung zu verringern wie der Zusatz von Aminoglykosiden im Kontrastmittel während der ERCP. Vermutlich kommt es durch diese Infektionen gehäuft zu Steinbildungen in der Gallenblase und besonders im Gallengangssystem (bis zu 56%). Im Rahmen der ERCP werden diese Steine bei ca. 30% der Patienten nicht erkannt, wie eine Cholangioskopiестudie kürzlich zeigen konnte [30].

Malignome sind bei PSC-Patienten deutlich gehäuft. So starben innerhalb von im Durchschnitt 5,7 Jahren in einer großen schwedischen Kohorte 28% aller Patienten, davon 44% an Malignomen. Kolonkarzinome traten 10-mal, Pankreaskarzinome 14-mal und hepatobiliäre Karzinome 161-mal häufiger als in der Normalbevölkerung auf [36]. Bezogen auf kolorektale Karzinome ist entsprechend einer Metaanalyse das relative Risiko bei PSC und CU 4,3fach erhöht [37]. Dabei ist besonders zu berücksichtigen, dass diese Karzinome häufig im rechtsseitigen Kolon liegen und oft erst im fortgeschrittenen Stadium festgestellt werden [38].

Das **Cholangiokarzinom** stellt ein Hauptproblem für Patienten mit PSC dar, weil ein kumulatives Risiko von bis zu 30% besteht, der frühe Nachweis schwierig ist und

weil die Prognose mit unter 10% 2-Jahresüberleben nach Lebertransplantation ungünstig ist [31]. Multimodale neoadjuvante Therapieformen können evtl. einen Teil dieser Patienten doch einer Lebertransplantation zuführen, sodass dann bis zu 82% der Betroffenen 5 Jahre überleben [31].

3.7.7 Therapie

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der PSC basiert in erster Linie auf der Gabe von Ursodesoxycholsäure (UDC) in einer Dosierung von 20–30 mg/kg/Tag. Diese Empfehlung basiert auf mehreren kleinen, zum Teil prospektiven Studien, die einen günstigen Effekt auf Laborwerte, Histologie und kürzlich Überlebenschancen unter 30 mg/kg/Tag zeigten [39, 40]. Es muss aber auch erwähnt werden, dass es eine skandinavische Multizenterstudie gibt, in der unter 17–23 mg/kg/Tag kein positiver Effekt auf die Rate an Cholangiokarzinomen oder Überleben gesehen wurde [41]. Die Anreicherung von UDC in der Galle erreicht ein Plateau bei 22–25 mg/kg/Tag [42]. Daher erscheint eine Dosis von mindestens 25 mg/kg/Tag erforderlich, um relevant die Progression der PSC und evtl. sogar die Entwicklung eines Cholangiokarzinoms zu verhindern. Immerhin hatten in einer großen schwedischen Studie Patienten unter UDC signifikant weniger hepatobiliäre Karzinome [43]. Während der Effekt von UDC auf das Cholangiokarzinom noch kontrovers diskutiert wird, erscheint seine Wirksamkeit, bezogen auf die Prävention von kolitisassoziierten Kolonkarzinomen, gesichert [44, 45]. Unklar ist, ob UDC auch bei der PSC der kleinen Gallenwege eingesetzt werden sollte, da diese Untergruppe eine sehr gute Prognose hat und bei diesen Patienten bisher nur eine Verbesserung der Laborparameter gezeigt werden konnte [46].