

Radiologie 2019 · 59:348–356
<https://doi.org/10.1007/s00117-019-0513-x>
 Online publiziert: 15. März 2019
 © Der/die Autor(en) 2019



T. Herta · U. Beuers

Department of Gastroenterology and Hepatology and Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Amsterdam University Medical Centers, Location Academic Medical Center, Amsterdam, Niederlande

Autoimmunassoziierte Gallenwegserkrankungen

Diagnostische und therapeutische Herausforderungen

Unter dem Begriff (auto)immunvermittelte fibrosierende Gallenwegserkrankungen werden 3 Krankheitsbilder eingeordnet, deren gemeinsames Merkmal eine immunvermittelte Zerstörung von intra- oder extrahepatischen Gallengängen ist: die primär biliäre Cholangitis (PBC), die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und die IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC). Klinisch verlaufen diese Erkrankungen in der Regel zunächst stumm. Eventuell berichten die Patienten über Symptome wie andauernde Müdigkeit (Fatigue) oder Juckreiz (Pruritus). Erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien imponiert eine Gelbfärbung der Skleren, Haut und Schleimhäute (Ikterus). Insbesondere bei später Diagnosestellung oder insuffizienter Therapie kann es durch eine progrediente Cholestase zu einer zunehmenden Fibrosierung und Zirrhose der Leber kommen. Im Folgenden werden die 3 Erkrankungen zunächst vorgestellt, anschließend wird das diagnostische und therapeutische Vorgehen erläutert.

Primär biliäre Cholangitis

Die primär biliäre Cholangitis (PBC) ist eine Erkrankung der kleinen, intrahepatischen Gallengänge mit einem Durchmesser <100 µm [1]. Von den betroffenen Patienten sind 80–90 % weiblich und bei Diagnosestellung zwischen 40 und 59 Jahre alt [2]. Mit einer Prävalenz von ca. 35 pro 100.000 in der Allgemeinbevöl-

kerung gehört die PBC zu den seltenen Leberkrankheiten. Das höchste Risiko, an einer PBC zu erkranken haben Frauen aus Europa und den USA im mittleren Alter von 50 Jahren (Prävalenz ca. 1 von 1000; [2]). Die Pathogenese der PBC ist weitgehend unverstanden. Die Bedeutung genetischer Faktoren wird durch die Tatsache unterstrichen, dass erstgradige Verwandte von PBC-Patienten ein bis zu 100-fach erhöhtes Risiko haben, selbst zu erkranken [1]. Die jeweilige Rolle der bislang mittels genomweiter Assoziationsstudien identifizierten Risikogene im Pathomechanismus der Erkrankung bleibt jedoch größtenteils unklar [3]. Primäre Zielstruktur der krankheitsspezifischen antimitochondrialen Antikörper (AMA) M2 ist die E2-Untereinheit des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes (PDC-E2) in der inneren Mitochondrienmembran, welche Pyruvat in Acetyl-CoA umwandelt, das dann in den Krebszyklus eingeschleust wird [4]. Obwohl bei 90–95 % der Patienten nachweisbar, sind die AMA vermutlich nicht Ursache der Erkrankung. Wahrscheinlich spielen lokale Faktoren im Bereich der kleinen Gallenwege eine zentrale Rolle bei der Initiierung des Krankheitsprozesses. Hierbei könnte einer defizienten biliären Bikarbonatsekretion eine zentrale Bedeutung zukommen [5, 6]. Das Konzept eines biliären Bikarbonatschirms wurde von uns als Schutzmechanismus der Cholangiozyten und Hepatozyten gegen den unkontrollierten Einstrom von hydrophoben, potenziell toxischen Gallensäuren aus der Galle vorgestellt und findet zunehmend experimentelle Bestätigung [7, 8]. Hy-

drophobe Gallensäuren können in Cholangiozyten Apoptose und/oder Seneszenz induzieren. Zudem werden PDC-E2-artige Proteine aberrant in der Plasmamembran exprimiert und könnten auf diesem Weg sekundär bei prädisponierten Personen eine Immunreaktion auslösen, die im Wesentlichen auf das Gallengangepithel beschränkt bleibt [9].

Primär sklerosierende Cholangitis

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist vor allem eine Erkrankung der mittleren und großen intra- und extrahepatischen Gallengänge [10, 11]. Zwei von 3 Patienten sind männlich, und zumindest ebenso viele Patienten leiden an einer begleitenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankung [12]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt unterhalb von 40 Jahren. Auch eine Manifestation im Kindesalter ist möglich [10]. Mit einer Prävalenz von ca. 16 pro 100.000 in Europa und den USA gehört die PSC ebenfalls zu den seltenen Erkrankungen [2]. Ähnlich wie für die PBC scheint für die Entstehung einer PSC die genetische Prädisposition eine wichtige Rolle zu spielen. Erstgradige Verwandte von Betroffenen weisen ein mehr als 10-fach erhöhtes Krankheitsrisiko auf [13]. Zu den bisher identifizierten Risikogenen gehören bestimmte Varianten des HLA-Komplexes (z. B. HLA-B8 oder DR3) und Polymorphismen in Nicht-HLA-Loki (wie dem CD28- oder IL2-Lokus; [10, 14]). Die jeweilige pathogenetische Bedeutung dieser Polymorphismen ist weitgehend un-

verstanden. Die enge Assoziation zwischen PSC und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen lässt einen pathophysiologischen Zusammenhang vermuten. Möglicherweise trägt eine aberrante Migration von aktivierten Immunzellen aus der Darmwand über die Pfortader in die Leber und zu den Gallengängen zur Entstehung bzw. Aufrechterhaltung der entzündlichen Reaktion der PSC bei [10]. Erste experimentelle Untersuchungen deuten zudem auch auf eine Einschränkung der lokalen Schutzmechanismen von Cholangiozyten hin.

IgG4-assoziierte Cholangitis

Die IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC) kann sowohl eine Erkrankung der kleinen intrahepatischen als auch der mittelgroßen und großen intra- und extrahepatischen Gallenwege sein [15]. Sie ist die hepatobiliäre Manifestation der systemischen IgG4-assoziierten Erkrankung, die häufig mit einem erhöhten IgG4-Serumspiegel einhergeht und neben den Gallengängen und dem Pankreas auch Hypophyse, Orbita, Speichel- und Tränenrüden, Schilddrüse, Mediastinum, Lunge, Nieren, Ureteren, Retroperitoneum, Prostata, Testis sowie zahlreiche weitere Organe befallen kann [16]. Von den betroffenen Patienten sind 80–85 % männlich und bei Diagnosestellung über 50 Jahre alt [17]. Aufgrund der ausgesprochenen Seltenheit der IAC gibt es bisher keine validen Daten zur Häufigkeit der Erkrankung. Da die IAC zumeist gemeinsam mit einer Autoimmunpankreatitis Typ 1 (AIP) auftritt (>50 % der AIP-Patienten haben eine IAC und >90 % der IAC-Patienten eine AIP [17]), lässt die in Japan erhobene Prävalenz der AIP (2,2 pro 100.000 Einwohner) einen Rückschluss auf die Häufigkeit der IAC zu [18]. Inwieweit diese Zahl auch für Europa und die USA zutrifft, ist unbekannt. Die Pathogenese der IAC ist Gegenstand aktueller Studien. Eine zentrale Bedeutung scheinen hochspezialisierte IgG4+ B-Zellklone in Blut und befallenen Organen der Patienten zu haben, die vermutlich für den erhöhten IgG4-Serumspiegel verantwortlich sind. Diese Klone haben eine Affinitätsreife durchlaufen und unterhalten

wahrscheinlich eine Antikörper-vermittelte Immunreaktion gegen spezifische Antigene [19]. Unsere Arbeitsgruppe konnte vor Kurzem bei Patienten mit einer IAC erstmals IgG4- und IgG1-Autoantikörper gegen das Protein Annexin A11 nachweisen [20]. Neben dem Gallengangepithel wird Annexin A11 auch in weiteren Organen hauptsächlich von den Zellen exprimiert, an denen sich die IgG4-assoziierte Erkrankung manifestiert (www.proteinatlas.org).

Diagnostisches Vorgehen

Cholestatische Lebererkrankungen treten nicht selten als laborchemischer Zufallsbefund in Erscheinung. Ein klassischer Befund ist ein erhöhter Serumspiegel der Gesamt-AP (AP: alkalische Phosphatase). Neben der hepatischen AP gibt es 3 weitere Isoformen (intestinale AP, plazentare AP, osteogene AP), deren Einzelbestimmung differenzialdiagnostisch *in seltenen Fällen* hilfreich sein kann. Eine gleichzeitige Erhöhung der γ -Glutamyltransferase (γ GT) oder des direkten (konjugierten) Bilirubins gilt in der klinischen Routine jedoch als ausreichend wahrscheinlich für eine zugrundeliegende Cholestase [21]. Hierbei kann auf die Bestimmung der Isoformen verzichtet werden. Eine Erhöhung der Cholestaseparameter erlaubt keinen Rückschluss auf die zugrundeliegende Ursache, sodass eine strukturierte diagnostische Evaluation des Patienten notwendig ist (▣ **Abb. 1**).

Anamnese

Die *Anamnese* des Patienten liefert häufig bereits wertvolle Anhaltspunkte. *Vorerkrankungen* wie Hashimoto-Thyreoiditis, Sicca-Syndrom, Sklerodermie oder Raynaud-Syndrom lassen an eine PBC denken [22], eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung an eine PSC [12], vorangegangene Schwellungen im Bereich der Tränen- oder Speicheldrüsen oder eine Autoimmunpankreatitis an eine IAC [16], ein langer Aufenthalt auf einer Intensivstation oder Voroperationen im Bereich der Gallenwege an eine sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC; [23]). Wichtig ist, das

Freizeitverhalten zu eruieren, insbesondere Alkohol- und Drogenkonsum, riskante Sexualpraktiken sowie Reisen in Hepatitis-Endemiegebiete. Eine positive *Familienanamnese* auf cholestatische Lebererkrankungen kann ein Indiz für eine PBC oder PSC oder aber eine monogenetische Erkrankung wie eine progressive familiäre intrahepatischen Cholestase (PFIC) sein. Patienten mit einer IAC haben überdurchschnittlich häufig eine *Arbeitsanamnese* als Industriearbeiter. In der Amsterdamer Patientenkohorte hatten 3 von 4 Patienten beruflich über einen längeren Zeitraum (>1 Jahr) Kontakt mit Lösungsmitteln, Ölprodukten, Farbstoffen oder Industriegasen („blue-collar worker“; [24, 25]). Die *Medikamentenanamnese* sollte alle in den letzten 90 Tagen eingenommenen Medikamente sowie Naturprodukte (wie Schöllkraut, Mistel oder Baldrian) erfassen. Insbesondere Amoxicillin/Clavulansäure, Anabole Steroide oder Azathioprin können Auslöser eines medikamenteninduzierten Leberschadens („drug-induced liver injury“, DILI) mit cholestatischem Reaktionsmuster sein [26]. Die Wahrscheinlichkeit eines medikamenteninduzierten Leberschadens kann mit Diagnose-Scores, wie der Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), beziffert werden [27]. Bei hoher Wahrscheinlichkeit für einen medikamenteninduzierten Leberschaden (RUCAM-Score >6) sowie nach serologischem Ausschluss einer PBC kann nach Absetzen des Medikaments zunächst unter engmaschigen Laborkontrollen zugewartet werden [21].

Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung ist initial zumeist unauffällig. Eventuell finden sich Kratzspuren an Armen und Beinen. Gelblich-graue, subkutane Fettablagerungen (Xanthelasma), v. a. im Bereich der nasenseitigen Augenlider, sind typisch für eine PBC. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankungen lassen sich Leber und Milz häufig vergrößert tasten, und es finden sich die klinischen Zeichen einer Leberzirrhose (Leberhautzeichen, Aszites, Sarkopenie, Ikterus).

T. Herta · U. Beuers

Autoimmunassoziierte Gallenwegserkrankungen. Diagnostische und therapeutische Herausforderungen

Zusammenfassung

Hintergrund. Die primär biliäre Cholangitis (PBC), die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und die IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC) zählen zu den (auto)immunvermittelten fibrosierenden Gallenwegserkrankungen. Gemeinsames Merkmal ist eine chronisch-entzündliche Schädigung von Gallengängen unklarer Genese, die zu einer zunehmenden Cholestase sowie Fibrosierung und Zirrhose der Leber führt. Die Erkrankungen werden zumeist als laborchemischer Zufallsbefund apparent, selten imponieren in den Frühstadien Leitsymptome wie Juckreiz, Müdigkeit (Fatigue) oder Ikterus.

Diagnostik. Das diagnostische Vorgehen umfasst eine gezielte Anamnese, körperliche Untersuchung, Abdomensonographie, die

Bestimmung serologischer Marker, eine Magnetresonanzcholangiographie sowie eventuell eine Leberbiopsie und eine genetische Testung.

Therapie. Mittel der Wahl zur Behandlung aller Patienten mit einer PBC ist Ursodeoxycholsäure (UDCA) mit zumeist gutem Therapieansprechen. Bei unzureichendem Ansprechen auf UDCA kann eine Kombination von UDCA mit Obeticholsäure (OCA) oder Bezafibrat erwogen werden, wobei in Europa und den USA derzeit nur OCA offiziell für diese Indikation zugelassen ist. UDCA verbessert auch bei der PSC Prognosemarker; hochgradige Gallenwegstenosen werden mittels Ballondilatation endoskopisch aufgedehnt. Bei der Mehrzahl der PSC-Patienten

wird im Verlauf eine Lebertransplantation notwendig. Das Risiko für die Entwicklung eines Cholangiokarzinoms, Kolonkarzinoms und Gallenblasenkarzinoms ist für Patienten mit einer PSC deutlich erhöht. Im Unterschied zur PBC und PSC spricht die IAC gut auf eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden an. Rezidive sind häufig und erfordern eine niedrig dosierte Langzeitbehandlung mit Prednisolon und Azathioprin.

Schlüsselwörter

Primär biliäre Cholangitis · Primär sklerosierende Cholangitis · IgG4-assoziierte Cholangitis · Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie · Ursodeoxycholsäure

Immune-mediated cholangiopathies. Diagnostic and therapeutic challenges

Abstract

Background. Immune-mediated cholangiopathies comprise primary biliary cholangitis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC) and IgG4-associated cholangitis (IAC). A common feature is the progressive destruction of bile ducts leading to cholestasis with fibrosis and cirrhosis of the liver over time. The diseases are mostly identified during routine laboratory testing. Clinical signs and symptoms such as pruritus, fatigue or jaundice are infrequent in the early stage.

Diagnosis. The diagnostic work-up involves the patient's history, physical examination, serological tests, abdominal ultrasonography, magnetic resonance cholangiopancreatogra-

phy (MRCP) and, where necessary, liver biopsy and genetic testing.

Therapy. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is an effective treatment of PBC. Second-line therapies in addition to UDCA for incomplete UDCA responders are obeticholic acid (OCA) and bezafibrate, whereby only OCA has received approval for this indication from American (Federal Drug Administration) and European (European Medicines Agency) authorities. In PSC, UDCA improves prognostic markers; dominant bile duct strictures are treated with endoscopic balloon dilatation. Despite therapy, liver transplantation is frequently necessary for PSC. The risk of

developing cholangiocarcinoma, colon cancer, and gallbladder cancer is increased for patients with PSC. In contrast to PBC and PSC, IAC responds well to corticosteroids. Disease relapse, however, is common, making long-term treatment with low-dose prednisolone or azathioprine necessary.

Keywords

Primary biliary cholangitis · Primary sclerosing cholangitis · IgG4-associated cholangitis · Magnetic resonance cholangiopancreatography · Ursodeoxycholic acid

Abdomensonographie

Nächster Schritt der diagnostischen Evaluation ist die Abdomensonographie [21]. Primäres Ziel ist der Ausschluss einer mechanischen Ursache für die Cholestase (wie Gallensteine, Zysten oder Tumoren) sowie intra- oder extrahepatisch erweiterter Gallenwege. Stellen sich die Gallenwege schlank und unauffällig dar, so spricht das für eine intrahepatische Cholestase. Die PBC ist ein klassisches Beispiel für eine Erkrankung, die eine intrahepatische Cholestase

verursacht (■ Tab. 1). Sie führt nicht zu einer Veränderung, die sich sonographisch darstellen lässt. Ist die PBC in eine Leberzirrhose fortgeschritten, finden sich die Zirrhosezeichen, wie höckerige Leberoberfläche, inhomogenes Binnenmuster mit Gefäßrarefizierung, vergrößerter Lobus caudatus, eventuell Flussumkehr in der Vena portae, Aszites und Splenomegalie [28]. PSC und IAC sind Ursachen einer extra- und/oder intrahepatischen Cholestase. Die PSC führt zu kurzstreckigen Verengungen der Gallenwege mit Wandverdickungen, die sich mit

Aussackungen und normalen Gangabschnitten abwechseln (*perlschnurartig*; [29]). Typischerweise finden sich perihilar vergrößerte Lymphknoten. Bei etwa 20 % der Patienten beschränkt sich der Befall auf die mittelgroßen intrahepatischen Gallengängen [30]. Eine Sonderform der PSC stellt die Small-duct-PSC dar (ca. 10 % der Patienten), die nur die kleinen intrahepatischen Gallengänge befällt, auch in der erweiterten Bildgebung ein unauffälliges Bild zeigt und allein histologisch gesichert werden kann [21, 30]. Die IAC

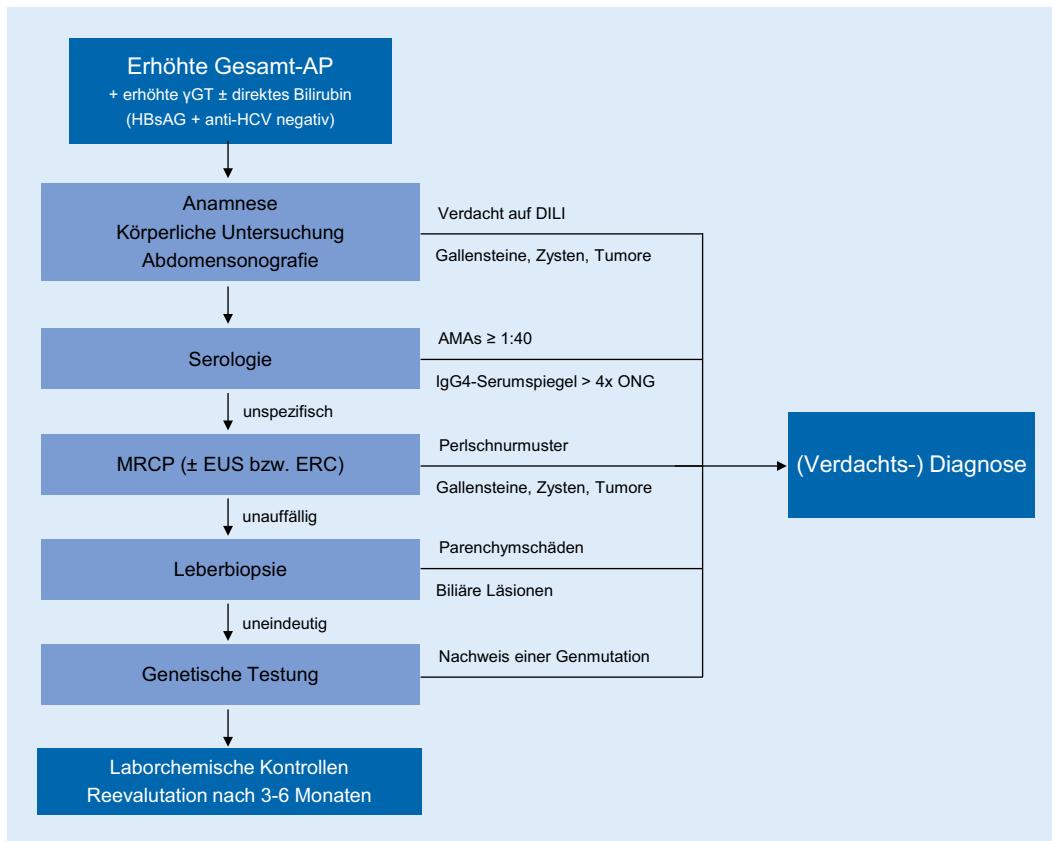


Abb. 1 ◀ Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine cholestatische Lebererkrankung. AP alkalische Phosphatase, γ GT γ -Glutamyltransferase, HBsAG Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen, HCV Hepatitis-C-Virus, DILI „drug-induced liver injury“, AMA antimitochondriale Antikörper, ONG obere Normgrenze, MRCP Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie, EUS Endosonographie, ERC endoskopische retrograde Cholangiographie. (Mod. nach [21])

stellt sich bildgebend sehr vielgestaltig dar. Eventuell finden sich PSC-ähnliche Wandverdickungen der Gallengänge mit proximaler Dilatation oder malignomsuspekte Raumforderungen mit lokoregionär vergrößerten Lymphknoten [31].

Serologie

Entscheidend für die Diagnose einer PBC ist die Serologie. Bei etwa 90 % der Patienten sind AMA-M2-Antikörper im Serum nachweisbar [4]. AMA können zwar auch bei akuten Hepatopathien unspezifisch vorhanden sein [32], eine chronische Cholestasekonstellation >6 Monate und positive AMA (\geq 1:40) werden jedoch aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität als beweisend für eine PBC angesehen [21]. Die Diagnose einer AMAnegativen PBC (ca. 5–10 % der Patienten) lässt sich durch den Nachweis von PBC-typischen Anti-sp100 oder -gp210 antinukleären Antikörpern (ANA) stellen [9]; sind diese ebenfalls negativ, ist eine Leberbiopsie erforderlich.

Im Gegensatz zur PBC ist die Diagnose einer PSC nicht serologisch möglich. Häufig lassen sich im Serum atypische perinukleäre Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper (pANCA) nachweisen, die jedoch aufgrund der niedrigen Spezifität lediglich ein Indiz für eine PSC sind [33]. Die AMA sind negativ. Positive ANA oder Anti-SMA („smooth muscle antigen“-Antikörper können ein Hinweis für eine gleichzeitige Autoimmunhepatitis-Komponente (früher *Overlap-Syndrom* genannt) sein, sind aber meist als unspezifisch zu interpretieren [21].

Zur diagnostischen Evaluation eines Patienten mit einer Cholestasekonstellation gehört die Bestimmung des IgG4-Serumspiegels. Dieser ist bei 75–80 % der IAC-Patienten erhöht (>140 mg/dl), erlaubt jedoch nur bei einer Erhöhung über das Vierfache der oberen Normgrenze (>560 mg/dl) die Diagnose einer IAC, da auch PSC oder cholangiozelluläres Karzinom mit erhöhten IgG4-Serumspiegeln einhergehen können [34, 35]. Eine neue Methode zur Diagnose einer IAC ist die Bestimmung des IgG4/IgG-RNA-Quotienten im Blut mittels quantitati-

ver Polymerase-Kettenreaktion (qPCR; [25]). Dieser Test befindet sich aktuell in der klinischen Erprobung.

Die Bestimmung des Tumormarkers CA19-9 ist zur Abgrenzung einer PBC, PSC oder IAC von einem cholangiozellulären Karzinom ungeeignet, da diese Erkrankungen alle zu einem deutlich erhöhten CA19-9-Serumspiegel >1000 IU/ml führen können [15].

Erweiterte Bildgebung

Mittel der Wahl zur Darstellung der intra- und extrahepatischen Gallenwege nach serologischem Ausschluss einer PBC und fehlendem Anhalt für einen medikamenteninduzierten Leberschaden ist die Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP; [21]). Entscheidend für die Diagnose einer PSC ist der bildgebende Nachweis der perlschnurartigen Veränderungen der Gallenwege. Als Goldstandard galt über viele Jahre die *endoskopische retrograde Cholangiographie* (ERC), die gleichzeitig Eingriffe am Gallengangssystem erlaubt, jedoch die Gefahr ernster Komplika-

Tab. 1 Mögliche Ursachen einer intrahepatischen Cholestase mit unauffälligem Cholangiogramm. (Mod. nach [21])

Hepatozelluläre Cholestase	Cholangiozelluläre Cholestase
Alkoholische oder nichtalkoholische Fettlebererkrankung	Primär biliäre Cholangitis (PBC)
Cholestatischer Verlauf einer Virushepatitis	Small duct primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
Medikamenteninduzierte Cholestase (DILI)	IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC) mit Befall der kleinen intrahepatischen Gallengänge
Sepsis oder parenterale Ernährung	Medikamenteninduzierte Cholestase (DILI)
Vaskuläre Erkrankungen (z. B. Budd-Chiari-Syndrom, „veno-occlusive disease“)	Graft-vs.-host-Krankheit
Maligne (z. B. Metastasen) oder benigne infiltrative Erkrankungen (z. B. Sarkoidose, Amyloidose)	Sekundär sklerosierende Cholangitis (z. B. nach rezidivierender Cholezystolithiasis, Ischämie der Gallengänge [septischer Schock, Lebertransplantation, Polyarteriitis nodosa], HIV-Erkrankung)
Paraneoplastisch (z. B. bei Morbus Hodgkin)	Angeborene Fehlbildungen wie biliäre Hamartome oder Caroli-Syndrom
Polymorphismen im <i>ATP8B1</i> -, <i>ABCB11</i> - oder <i>ABCB4</i> -Gen	Zystische Fibrose
	Langerhans-Zell-Histiozytose, idiopathische Duktopenie
	Cholangiozelluläres Karzinom

onen wie bakterielle Cholangitis oder Pankreatitis birgt [29]. Die MRCP ist deutlich schonender und mit einer Sensitivität >80 % und einer Spezifität >87 % für die Diagnose einer PSC der ERC beinahe ebenbürtig [36]. Zeigt die MRCP ein unauffälliges Bild und besteht dennoch der dringende Verdacht auf das Vorliegen einer PSC, so sollte zunächst eine Leberbiopsie zum Ausschluss einer Small-duct-PSC durchgeführt werden [21].

Die IAC ist auch in der MRCP häufig schwierig von einer PSC oder einem cholangiozellulären Karzinom zu unterscheiden [37]. Ein Hinweis für das Vorliegen einer IAC ist eine Mitbeteiligung des Pankreas. Nicht selten findet sich ein diffus verbreitetes Organ mit ödematöser Schwellung des umgebenden Fettgewebes (Halo) und multifokalen Strikturen des Ductus pancreaticus [38]. Die IgG4-assoziierte Erkrankung kann jedoch auch zu karzinomsuspekten Raumforderungen im Pankreaskopf- oder -schwanzbereich führen.

Leberbiopsie

Führen Anamnese, Serologie und Bildgebung nicht zu einer Diagnose, so ist der nächste Schritt eine Leberpunktion. Das Biopsat sollte mindestens 11 Portalfelder umfassen, da sich Erkrankungen der kleinen intrahepatischen Gallengänge häufig inhomogen manifestieren [21]. Histologisch lassen sich Veränderungen an den intrahepatischen Gallengängen in die Kategorien *nichteitrige Cholangi-*

tis, fibrös obliterierende Cholangitis, atypische Cholangitis bzw. *angeborene Fehlbildung* einteilen, für die verschiedene Differenzialdiagnosen in Betracht kommen (► Tab. 2). Die PBC imponiert in der Regel als nichteitrige, fokal obliterierende Cholangitis. Nicht selten finden sich kleine Granulome im Bereich der Gallengänge [21]. Die histologischen Veränderungen der PBC lassen sich abhängig vom Schweregrad der Gallengangzerstörung sowie der inflammatorischen und fibrotischen Veränderungen in 4 Stadien einteilen, die in einem Biopsat gleichzeitig vorliegen können [39, 40]. Der am weitesten fortgeschrittene histologische Befund bestimmt dabei das Gesamtstadium der Erkrankung.

Das klassische Bild einer PSC ist eine zwiebelschalenartige Fibrosierung um die Gallengänge mit fokaler Gangobliteration. Dieser Befund findet sich jedoch relativ selten in einer Nadelbiopsie und ist nicht spezifisch, da auch eine SSC zu einer vergleichbaren Veränderung führen kann [21]. Eventuell findet sich aufgrund der variablen Verteilung innerhalb der Leber auch ein unauffälliger Befund, sodass eine PSC histologisch weder bewiesen noch ausgeschlossen werden kann. Besteht jedoch klinisch, anamnestisch und laborchemisch der Verdacht auf eine PSC, so ist ein Zwiibelschalenmuster in der Histologie bei unauffälligem Cholangiogramm hochsuggestiv für eine Small-duct-PSC. Differenzialdiagnostisch sollte bei einer Small-duct-PSC oder AMA-negativen PBC eine genetische Testung des *ABCB4*-Genes zum

Ausschluss einer adulten PFIC3 erwogen werden [21].

Charakteristisch für eine IAC ist die dichte Infiltration des Gewebes mit Lymphozyten (v. a. IgG4+ B-Lymphozyten/Plasmazellen, CD4+ T-Lymphozyten und eosinophile Granulozyten) mit bindegewebig obliterierten Gallengängen und einer radspeichenförmigen (storiformen) Fibrosierung des umgebenden Lebergewebes [41]. Entscheidend für die Diagnose einer IAC ist die Anzahl der IgG4+ Zellen im Biopsat (>10 Zellen in mindestens einem Gesichtsfeld bei mikroskopisch 400-facher Vergrößerung), da auch PSC und cholangiozelluläres Karzinom mit einem IgG4+ zellulären Infiltrat einhergehen können [41].

Genetische Testung

Eine Gendiagnostik spielt bei der Diagnose von (auto)immunvermittelten Gallenwegserkrankungen lediglich zum Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen eine Rolle. Trotz der Vielzahl an bekannten Risikogenen gibt es für die Diagnose oder Vorhersage einer PBC, PSC oder IAC bisher keinen genetischen Test. Lässt sich anamnestisch, serologisch, bildgebend und histologisch keine Ursache für die Cholestase finden oder besteht der Verdacht auf eine Small-duct-PSC oder AMA-negative PBC, ist eine (kostenintensive) Untersuchung des *ATP8B1*-, *ABCB11*- und *ABCB4*-Genes zu erwägen [21]. Alle 3 Gene kodieren für ATP-abhängige Transportproteine in der Zellmembran von Hepatozyten, die eine

Tab. 2 Feingewebliche Befunde einer Leberbiopsie mit Differenzialdiagnosen (ohne vorherige Lebertransplantation). (Mod. nach [21])

<i>Nichteitrige Cholangitis</i>	<i>Fibrös obliterierende Cholangitis</i>
Primär biliäre Cholangitis (PBC)	Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	Sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC)
Autoimmunhepatitis	IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC)
Medikamenteninduzierte Leberschädigung (DILI)	Sarkoidose
Sarkoidose	
Hepatitis B, C, E	
Polymorphismen im <i>ABCB4</i> -Gen	
<i>Atypische Cholangitis</i>	<i>Angeborene Fehlbildungen</i>
Maligne Cholangitis	Biliäre Hamartome
Hodgkin oder Non-Hodgkin Lymphom	Caroli-Syndrom
Systemische Mastozytose	Kongenitale Leberfibrose
Langerhans-Zell-Histiozytose	
Neutrophile Cholangitis	

grundlegende Bedeutung für die Gallebildung haben [42]. Ein Defekt führt je nach Ausprägung zu schweren juvenilen Cholestasesyndromen oder mildereren adulten Formen wie PFIC3 (Mutation im *ABCB4*-Gen) oder intrahepatische Schwangerschaftscholestase (ICP) bzw. benigne rekurrende intrahepatische Cholestase (BRIC) oder persistierendes hepatozelluläres Sekretionsversagen (PHSF; Mutation im *ABCB4*-, *ATP8B1*- oder *ABCB11*-Gen; [21]). Eine weiterführende Gendiagnostik, wie die Untersuchung des *CFTR*-Gens, sollte nur bei entsprechendem klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer zystischen Fibrose durchgeführt werden.

Lässt sich auch nach Ausschöpfung aller diagnostischen Optionen keine klare Verdachtsdiagnose stellen, so sind eine engmaschige laborchemische Kontrolle der Cholestaseparameter sowie eine diagnostische Reevaluation nach 3–6 Monaten indiziert.

Therapiemöglichkeiten

Ziel der Behandlung einer (auto)immunvermittelten Gallenwegserkrankung ist, die Erkrankung in ihrem Verlauf zu bremsen oder zu stoppen sowie die Symptome (insbesondere Pruritus und Fatigue) möglichst effektiv zu lindern, da diese die Lebensqualität der Patienten stark einschränken können.

Primär biliäre Cholangitis

Unbehandelt schreitet die PBC in der Regel durch eine zunehmende Zerstörung der interlobulären Gallengänge mit progredienter Cholestase in eine Fibrose und schließlich Zirrhose der Leber fort. Die Lebenserwartung der Patienten übersteigt ohne Behandlung selten 20 Jahre, wobei etwa ein Viertel in diesem Zeitraum ein Leberversagen entwickelt [43]. Wird die PBC jedoch rechtzeitig (vor Beginn einer Zirrhosebildung) erkannt, ist sie zumeist gut behandelbar. Die Therapie beginnt sofort nach Diagnosestellung und besteht zunächst in der Einnahme von Ursodesoxycholsäure (UDCA) in einer Tagesdosis von 13–15 mg/kg Körpergewicht [9]. UDCA ist eine natürliche Gallensäure, die normalerweise nur in geringer Konzentration in der Galle vorkommt (1–3 % der Gallensäuren), unter Therapie jedoch die vorherrschende Gallensäure wird [44]. UDCA wird in Hepatozyten und Cholangiozyten aufgenommen und stimuliert über posttranslationale Veränderungen u. a. den Transfer von Membrantransportproteinen in ihre Zielmembranen, die zur Aufrechterhaltung des protektiven *biliären Bikarbonat-schirms* notwendig sind [45]. Bis zu 75 % der Patienten sprechen gut auf UDCA an [46]. Wird die PBC im Frühstadium erkannt, und kommt es unter UDCA zu einer Normalisierung der AP und ALT (Alanin-Aminotransferase), dann ist das

Langzeitüberleben der Patienten mit dem der Normalbevölkerung vergleichbar [47]. Das Therapieansprechen kann mit einer Reihe von Scoring-Systemen beurteilt werden, die anhand biochemischer Marker (insbesondere ALP, Bilirubin und Albumin) eine Einteilung in *Responder* und *Inadequate Responder* auf UDCA erlauben (z. B. Paris-I- oder Paris-II-Kriterien; [9]). Neuere Scores wie der GLOBE-Score oder der UK-PBC-Score berücksichtigen neben dem biochemischen Ansprechen auch das Krankheitsstadium. Patienten, die unter einer Monotherapie mit UDCA nicht die genannten Kriterien erreichen, sollten mit einer Kombinationstherapie behandelt werden. Vielversprechend ist eine Kombination von UDCA mit dem synthetischen Gallensäure-Analogen Obeticholsäure (OCA). OCA aktiviert nach Aufnahme in Hepatozyten und Cholangiozyten den nukleären *Farnesoid-X-Rezeptor* (FXR), welcher seinerseits die Transkription von Genen aktiviert, deren Proteinprodukte für Synthese, Transport, Sekretion und Detoxifikation von Gallensäuren eine wichtige Rolle spielen [48]. Etwa 50 % der *Inadequate Responder* auf UDCA zeigen ein Ansprechen auf diese Kombination [49]. Begonnen wird mit einer Dosis von 5 mg einmal täglich, welche nach 6 Monaten bei unzureichendem Ansprechen auf 10 mg pro Tag gesteigert werden kann [9]. Ist bereits eine Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium B oder C bekannt, so darf OCA aufgrund der Gefahr eines akuten Leberversagens nur in deutlich geringerer Dosierung (5 mg *einmal wöchentlich*) und nur unter engmaschiger Kontrolle der Leberwerte eingesetzt werden [50]. Ist keine fortgeschrittene Leberzirrhose bekannt, wird OCA in der Regel gut vertragen. Hauptnebenwirkung ist eine Verstärkung des cholestatischen Pruritus, der unter Umständen eine Dosisreduktion oder ein Absetzen des Medikaments notwendig macht. Insbesondere bei schwerem Pruritus kann eine Kombination von UDCA mit einem Fibrat (z. B. 400 mg Bezafibrat) erwogen werden. Neben einer Verbesserung der biochemischen Response ist auch ein antipruritogener Effekt dieser Kombination beschrieben [9, 51].

Primär sklerosierende Cholangitis

Ohne Behandlung schreitet die PSC schubweise in eine Leberzirrhose fort. Die medikamentösen Behandlungsoptionen sind deutlich begrenzter als für die PBC. Durchschnittlich 21 Jahre nach Diagnosestellung wird eine Lebertransplantation notwendig [52]. UDCA verbessert in einer Dosierung von 13–20 mg/kg Körpergewicht pro Tag sowohl Serumleberwerte als auch histologische Befunde, eine Verlängerung der Lebenserwartung oder des Zeitintervalls bis zu einer Lebertransplantation konnte bisher jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden [21]. Dies ist allerdings nicht zuletzt auf einen Mangel an randomisierten, placebokontrollierten Therapiestudien mit adäquaten Kohortengrößen, Beobachtungszeiträumen und Dosierungen von UDCA zurückzuführen. Höhere Dosierungen >28–30 mg/kg Körpergewicht haben einen negativen Effekt auf die Erkrankungsprognose und sind daher obsolet [53]. Eine Behandlung mit Steroiden oder Immunsuppressiva wie Azathioprin zeigen keine Wirkung. Bildgebend hochgradige Engstellen (dominante Stenosen) mit einem Durchmesser <1,5 mm im Ductus choledochus bzw. <1 mm im Ductus hepaticus dexter oder sinister können endoskopisch mittels Ballondilatation wiedereröffnet werden [29]. Dabei sollten Biopsien und Bürstenzytologien entnommen werden, um ein cholangiozelluläres Karzinom rechtzeitig zu erkennen. Die Einlage von Stents ist aufgrund der hohen Komplikationsrate zu vermeiden [29].

IgG4-assoziierte Cholangitis

Die IAC schränkt bei frühzeitiger Diagnose und konsequenter Behandlung die Lebenserwartung der Patienten in der Regel nicht ein [54]. Im Gegensatz zur PBC oder PSC ist eine immunsuppressive Behandlung bei der IAC sehr wirksam. Etwa 97 % der Patienten sprechen partiell und ca. 65 % vollständig auf eine dreimonatige Induktionstherapie mit Prednisolon an (Normalisierung der Leberwerte, Rückbildung aller Strikturen und Raumforderungen, Normalisierung des IgG4-Serumspiegels; [17]). Begonnen wird zu-

meist mit 30–40 mg Prednisolon pro Tag über 4 Wochen mit anschließender Reduktion der Dosis um 5 mg alle 2 Wochen [55]. Bei hohem Risiko für eine Prednisolon-Nebenwirkung (wie bekannte Osteoporose oder Diabetes mellitus) kann die Anfangsdosis auf 10–20 mg Prednisolon pro Tag gesenkt werden [56]. Auch nach vollständiger Remission zeigen bis zu 50 % der Patienten ein Wiederauftreten der Erkrankung nach Beendigung der Prednisolon-Gabe, häufig bereits innerhalb der ersten 6 Monate [17]. Bei Rezidiv oder bereits initial unvollständigem Ansprechen ist eine niedrigdosierte Dauertherapie mit 2,5–5 mg Prednisolon und 1–2 mg/kg Körpergewicht Azathioprin pro Tag indiziert. Spricht der Patient gar nicht auf Prednisolon an, muss die Diagnose überprüft werden. Besteht auch nach Reevaluation weiterhin der Verdacht auf eine IAC, so kann in spezialisierten Zentren ein Therapieversuch mit dem monoklonalen CD20-Antikörper Rituximab unternommen werden (1000 mg i.v. Woche 0, Woche 2 und nach 3–6 Monaten; [57]).

Pruritus

Pruritus kann ein sehr quälendes Symptom cholestatischer Lebererkrankungen sein und trotz effektiver Behandlung der Grunderkrankung persistieren. Die Therapie ist häufig schwierig und erwartet von Patient und Behandler viel Geduld. Topische Produkte haben zumeist keinen lindernden Effekt. Als Mittel der ersten Wahl wird aktuell Cholestyramin (4 g bis zu 4-mal täglich) empfohlen, auch wenn seine Wirksamkeit umstritten ist [21]. Die Einnahme anderer Medikamente sollte in einem Abstand von 2–4 Stunden zu Cholestyramin erfolgen, um eine Resorptionshemmung zu vermeiden. Als Medikament der zweiten Wahl kann Rifampicin versucht werden. Rifampicin färbt Körperflüssigkeiten wie Urin oder Tränen orange, eine harmlose Nebenwirkung. In höheren Dosierungen hat es jedoch hepatotoxische Effekte [58]. Begonnen werden sollte mit einer Dosis von 150–300 mg pro Tag, die bei fehlender Wirksamkeit unter engmaschiger Kontrolle der Leberwerte auf maximal 600 mg täglich gesteigert

werden kann [21]. Als medikamentöse Dritt- und Viertlinienwahl stehen Naltrexon (25–50 mg pro Tag) und Sertralin (50–100 mg pro Tag) zur Verfügung, mit insgesamt geringer Aussicht auf Erfolg [21]. In besonders schweren therapierefraktären Fällen kann in spezialisierten Zentren eine extrakorporale Albumindialyse, Plasmapherese oder nasobiliäre Ableitung der Galle mit einer endoskopisch angelegten Sonde durchgeführt werden [59–61]. Diese Maßnahmen führen in der Regel zumindest vorübergehend zu einer Linderung, sind jedoch invasiv und sollten therapierefraktären Fällen vorbehalten bleiben. Schlagen alle Therapieversuche fehl, sollte die Möglichkeit einer Lebertransplantation geprüft werden. Der Pruritus klingt zumeist innerhalb der ersten 24 h nach der Transplantation ab [62].

Fatigue

Die Fatigue ist medikamentös nicht behandelbar. Isolation und Einsamkeit wirken verstärkend, sodass die Patienten zu einer Teilnahme am sozialen Leben ermutigt werden müssen [63]. Wichtig ist, reversible Ursachen für eine Fatigue auszuschließen wie Hypothyreose, Anämie oder die Einnahme von β -Blockern. Regelmäßige leichte körperliche Aktivität kann der Fatigue entgegenwirken. Eine Lebertransplantation stellt keine Therapieoption dar, da die Fatigue in der Mehrzahl der Fälle auch nach der Transplantation fortbesteht [62].

Fazit für die Praxis

- Immunvermittelte Gallenwegserkrankungen werden zumeist als laborchemischer Zufallsbefund apparent (erhöhte AP, γ GT und/oder direktes Bilirubin).
- Die Diagnose einer PBC wird serologisch gestellt. Eine AMA-negative PBC wird durch den Nachweis von gp210 oder sp100 ANA oder histologisch gesichert. Unter Erstlinientherapie mit UDCA besteht bei 2 von 3 Patienten eine normale Lebenserwartung.
- Die PSC wird cholangiographisch diagnostiziert (perlschnurartiges Cholangiogramm). Die Diagnose

einer Small-duct-PSC erfordert eine Leberbiopsie. Wahrscheinlich profitieren die Patienten von UDCA, die Erkrankung kann medikamentös jedoch nicht gestoppt werden. Zu meist wird eine Lebertransplantation notwendig.

- Die Diagnose einer IAC erfolgt anhand der HISORt-Kriterien: Histologie, Bildgebung, Serologie (IgG4), weitere Organmanifestationen, Therapieansprechen.
- Die IAC spricht meist gut auf eine Therapie mit Prednisolon an. Rezidive sind häufig und erfordern eine immunsuppressive Langzeitbehandlung.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. U. Beuers

Department of Gastroenterology and Hepatology and Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Amsterdam University Medical Centers, Location Academic Medical Center AMC, C2-327, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, Niederlande
u.h.beuers@amc.uva.nl

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Herta gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. U. Beuers: Vortragshonorare von Abbvie, Falk Foundation, Gilead, Intercept, Novartis, Roche, Shire, Zambon. Beratungshonorare von Intercept, Novartis. Studienunterstützung („investigator-initiated“) von Dr. Falk, Intercept. Forschungsunterstützung von deutschen (DCCV), norwegischen, amerikanischen und südafrikanischen PSC-Patientenstiftungen, Maag-Lever-Darm-Stichting Nederland und EU-Projekt LIVERHOPE.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Hohenester S, Oude-Elferink RP, Beuers U (2009) Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol* 31(3):283–307
2. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY (2012) Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 56(5):1181–1188
3. Gulamhusein AF, Juran BD, Lazaridis KN (2015) Genome-wide association studies in primary Biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 35(4):392–401
4. Vergani D et al (2004) Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 41(4):677–683
5. Beuers U et al (2010) The biliary HCO(3)(-) umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology* 52(4):1489–1496
6. Hohenester S et al (2012) A biliary HCO3- umbrella constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in human cholangiocytes. *Hepatology* 55(1):173–183
7. Lleo A et al (2014) Role of cholangiocytes in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 34(3):273–284
8. Trauner M et al (2015) Potential of nor-ursodeoxycholic acid in cholestatic and metabolic disorders. *Dig Dis* 33(3):433–439
9. Hirschfield GM et al (2017) EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 67(1):145–172
10. Karlsen TH et al (2017) Primary sclerosing cholangitis—a comprehensive review. *J Hepatol* 67(6):1298–1323
11. Dyson J et al (2018) Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 391(10139):2547–2559
12. Rossi RE, Conte D, Massironi S (2016) Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an update. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 28(2):123–131
13. Bergquist A et al (2008) Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(8):939–943
14. Bowlus CL et al (2010) Primary sclerosing cholangitis in genetically diverse populations listed for liver transplantation: unique clinical and human leukocyte antigen associations. *Liver Transpl* 16(11):1324–1330
15. Beuers U et al (2015) IgG4-associated cholangitis—a mimic of PSC. *Dig Dis* 33(Suppl 2):176–180
16. Stone JH, Zen Y, Deshpande V (2012) IgG4-related disease. *N Engl J Med* 366(6):539–551
17. Ghazale A et al (2008) Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 134(3):706–715
18. Kanno A et al (2012) Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas* 41(6):835–839
19. Mailllette de Buy Wenniger LJ et al (2013) Immunoglobulin G4+ clones identified by next-generation sequencing dominate the B cell receptor repertoire in immunoglobulin G4 associated cholangitis. *Hepatology* 57(6):2390–2398
20. Hubers LM et al (2018) Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease. *Gut* 67(4):728–735
21. European Association for the Study of the Liver (2009) EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 51(2):237–267
22. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N (2014) Primary biliary cirrhosis: overlaps with other autoimmune disorders. *Semin Liver Dis* 34(3):352–360
23. Abdalian R, Heathcote EJ (2006) Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 44(5):1063–1074
24. de Buy Wenniger LJ, Culver EL, Beuers U (2014) Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. *Hepatology* 60(4):1453–1454
25. Doorenspleet ME et al (2016) Immunoglobulin G4(+) B-cell receptor clones distinguish immunoglobulin G 4-related disease from primary sclerosing cholangitis and biliary/pancreatic malignancies. *Hepatology* 64(2):501–507
26. Chalasani NP et al (2014) ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 109(7):950–966 (quiz 967)
27. Danan G, Benichou C (1993) Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 46(11):1323–1330
28. Procopet B, Berzigotti A (2017) Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 5(2):79–89
29. Aabakken L (2017) Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) clinical guideline. *J Hepatol* 66(6):1265–1281
30. Sarkar S, Bowlus CL (2016) Primary sclerosing cholangitis: multiple phenotypes, multiple approaches. *Clin Liver Dis* 20(1):67–77
31. Tokala A et al (2014) Comparative MRI analysis of morphologic patterns of bile duct disease in IgG4-related systemic disease versus primary sclerosing cholangitis. *AJR Am J Roentgenol* 202(3):536–543
32. Leung PS et al (2007) Antimitochondrial antibodies in acute liver failure: implications for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 46(5):1436–1442
33. Angulo P et al (2000) Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 32(2):182–187
34. Oseini AM et al (2011) Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 54(3):940–948
35. Boonstra K et al (2014) Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 59(5):1954–1963
36. Berstad AE et al (2006) Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4(4):514–520
37. Nakazawa T et al (2006) Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* 32(2):229
38. Vlachou PA et al (2011) IgG4-related sclerosing disease: autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations. *Radiographics* 31(5):1379–1402
39. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS (1978) Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 379(2):103–112
40. Scheuer PJ (1983) Primary biliary cirrhosis: diagnosis, pathology and pathogenesis. *Postgrad Med J* 59(Suppl 4):106–115

41. Deshpande V et al (2012) Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 25(9):1181–1192
42. Oude Elferink RP, Paulusma CC, Groen AK (2006) Hepatocanalicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology* 130(3):908–925
43. Prince M et al (2002) Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 123(4):1044–1051
44. Dilger K et al (2012) Effect of ursodeoxycholic acid on bile acid profiles and intestinal detoxification machinery in primary biliary cirrhosis and health. *J Hepatol* 57(1):133–140
45. Beuers U (2006) Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 3(6):318–328
46. Corpechot C et al (2000) The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 32(6):1196–1199
47. Corpechot C et al (2005) The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 128(2):297–303
48. Beuers U et al (2015) New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol* 62(1 Suppl):S25–S37
49. Hirschfield GM et al (2015) Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 148(4):751–761.e8
50. Bowlus CL (2016) Obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis in adult patients: clinical utility and patient selection. *Hepat Med* 8:89–95
51. Hosonuma K et al (2015) A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia. *Am J Gastroenterol* 110(3):423–431
52. Boonstra K et al (2013) Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 58(6):2045–2055
53. Lindor KD et al (2009) High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 50(3):808–814
54. Tanaka A et al (2014) Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 21(1):43–50
55. Khosroshahi A et al (2015) International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 67(7):1688–1699
56. Buijs J et al (2014) Comparable efficacy of low- versus high-dose induction corticosteroid treatment in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 43(2):261–267
57. Carruthers MN et al (2015) Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 74(6):1171–1177
58. Prince MI, Burt AD, Jones DE (2002) Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 50(3):436–439
59. Pares A et al (2004) Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 99(6):1105–1110
60. Puhl T et al (2006) Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 45(6):887–891
61. Beuers U, Gerken G, Puhl T (2006) Biliary drainage transiently relieves intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 44(1):280–281
62. Gross CR et al (1999) Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease. *Hepatology* 29(2):356–364
63. Jopson L, Jones DE (2015) Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis: Prevalence, Pathogenesis and Management. *Dig Dis* 33(Suppl 2):p:109–114

Neuartiger Knochenersatz soll Knochenwachstum anregen

An der Hochschule Bonn-Rhein-Sieg arbeitet eine Forschergruppe an der Entwicklung neuartiger hybrider Knochenersatzmaterialien, die aus einem Depot langsam Wirkstoffe abgeben, die das Wachstum des natürlichen Knochens anregen.

Das Knochenersatzmaterial (KEM), an dessen Entwicklung die Wissenschaftler arbeiten, soll in seiner Zusammensetzung dem natürlichen Gewebe nachempfunden werden. Dieses Grundgerüst, das später als Granulat oder in Pulverform vorliegen soll, wird mit anorganischen und mit organischen/makromolekularen kombinierten Bestandteilen hergestellt und hat zwei Funktionen: Zum einen ist es Knochenersatz, zum anderen dient es als Trägermaterial für Bisphosphonat-Wirkstoffe, die zunächst chemisch auf dem Träger gebunden sind. Diese Wirkstoffe regen die Osteoblasten zum Wachstum an.

Parallel untersucht das Forscherteam die Verkapselung der Bisphosphonat-Wirkstoffe in einem Depot aus Polymeren, die sich langsam auslösen und die Wirkstoffe noch stärker verzögert abgeben. Denn erst rund zwei Wochen nach der Operation soll die Abgabe, die Releasefunktion, der Wirkstoffe beginnen.

Zur Kontrolle, ob die neu zu entwickelnden Hybrid-KEM das einhalten, was sich die Wissenschaftler versprechen, werden auch herkömmliche KEM mit den Wirkstoffen behandelt und ihre jeweilige Wirkung auf die Zellsysteme untersucht. Die Untersuchung der Struktur und Morphologie der neuen Hybrid-Werkstoffe erfolgt mittels Kernspinmagnetresonanz-Spektroskopie (NMR-Spektroskopie) und Röntgenstreuung. Anhand von befruchteten Hühnereiern lässt sich im Versuch zudem feststellen, ob in der Eihaut, wo zuvor Hybrid-KEM mit Bisphosphonat-Wirkstoffen zugeführt wurden, Osteoblasten wachsen.

**Quelle: Hochschule Bonn-Rhein-Sieg,
www.h-brs.de**