

Primär biliäre Zirrhose (PBC)

Patienten-Information

PRIMÄR BILIÄRE ZIRRHOSE (PBC)

(U. Leuschner, Universitätsklinik Frankfurt am Main)

1. Was ist die primär biliäre Zirrhose (PBC)?

Bei der primär biliären Zirrhose handelt es sich um eine chronische, fortschreitende Leberkrankheit, die herdförmig auftritt und allmählich die ganze Leber befällt. Sie beginnt an den kleinen Gallengängen, die entzündlich zerstört werden. Das führt zum Rückstau der in den Leberzellen gebildeten Galle. Da die Entzündung nicht durch Eiter erzeugende weiße Blutzellen hervorgerufen wird, spricht man auch von einer nichteitrig destruierenden Gallengangsentzündung. Den Namen primär biliäre Zirrhose hat die Krankheit nur deshalb erhalten, weil sie früher immer erst im Endstadium, also als Zirrhose, entdeckt wurde. Heute ist eine Frühdiagnose möglich. Trotzdem hat man den alten Begriff "primär biliäre Zirrhose" beibehalten, da er sich in dieser Form eingebürgert hat. Da bei der PBC im Serum auch bestimmte Immunmarker und im Lebergewebe immunkompetente Zellen auftreten (siehe unten), spricht man auch von einer Autoimmunkrankheit.

Häufigkeit der Krankheit und Krankheitsdauer

Die primär biliäre Zirrhose befällt zu 90% Frauen. Kinder sind nie befallen. In England fand sich die Krankheit bei 100.000 Einwohnern 33 mal (Prävalenz bei Frauen ca. 90 pro 100000). Sie ist auch in Deutschland wesentlich häufiger, als noch vor einigen Jahren vermutet. Die Krankheit verläuft im Durchschnitt über 12 Jahre, wobei die Krankheitsdauer aber vom Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängt.

Stadieneinteilung

Die Krankheit wird heute in 4 Stadien unterteilt, wobei nicht bekannt ist, wie lange ein Stadium dauert.

Stadium I: In diesem Stadium sind die entzündlichen Veränderungen auf die Gallengänge und das sie umgebende Bindegewebe beschränkt (nicht eitrig Gallengangsdestruktion).

Stadium II: Mikroskopisch sieht man vermehrt Gallengänge (Gallengangsproliferation), die entzündlichen Veränderungen im umgebenden Bindegewebe sind dicht und können auch auf das angrenzende Lebergewebe übergreifen.

Stadium III: Mehr und mehr Gallengänge sind jetzt zerstört (Gallengangsrarifizierung), das angrenzende Lebergewebe ist zunehmend

entzündlich verändert und als Ausdruck der beginnenden Zirrhose tritt vermehrt Bindegewebe auf.

Stadium IV: Das Bindegewebe nimmt zu und zerteilt das Lebergewebe in verschieden große Areale. Da das Lebergewebe regenerationsfreudig ist, entwickeln sich unterschiedlich große Regeneratknoten. Die Zahl der Gallengänge hat weiter stark abgenommen. Jetzt liegt das Vollbild einer Leberzirrhose (primär biliäre Leberzirrhose) vor.

2. Woran erkennt man die primär biliäre Zirrhose?

Als erstes Zeichen einer PBC kann ein geringer, mittelstarker oder auch ausgeprägter Juckreiz (Pruritus) auftreten, der sich überwiegend nachts bemerkbar macht. Befallen sind oft die Arme, der Rücken und die Unterschenkel. Auch deutliche Müdigkeit oder ein Leistungsknick können erste Anzeichen der Krankheit sein. Selten zu Beginn, meistens erst später, entwickeln sich sogen. Xanthelasmen (gelblich-graue unter der Haut gelegene Fettablagerungen) in den nasalen Augenlidern.

Die primär biliäre Zirrhose kann zum ersten Mal auch im Anschluss an eine Schwangerschaft manifest werden. In diesen Fällen hat sich im letzten Trimenon der Schwangerschaft eine sogen. Schwangerschaftscholestase entwickelt, die nach der Geburt wieder verschwand. Kurze Zeit danach traten aber wieder dieselben Symptome auf. Bei diesen nach der Geburt aufgetretenen Erscheinungen handelt es sich dann um eine PBC, wie das an den charakteristischen Laborbefunden (s.u.) leicht zu erkennen ist.

3. Wie diagnostiziert der Arzt die PBC?

Die PBC war früher schwer zu diagnostizieren. Da sie damals meist erst im Endstadium entdeckt wurde, erhielt sie den Namen "primär biliäre Zirrhose". Heute sind wir mit Hilfe einfacher Blutuntersuchungen aber in der Lage, die Diagnose schon in den Frühstadien (Stadium I, II) zu stellen, also wenn noch gar keine Zirrhose vorliegt.

Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung durch den Arzt lässt in den Frühstadien meist keinerlei Veränderungen erkennen. Eine Gelbfärbung der Augen (Sklerenikterus: Erhöhung des Serumbilirubins) oder der Haut findet sich nicht, und die Leber ist nicht vergrößert tastbar. Die Ultraschalluntersuchung ergibt einen Normalbefund oder ein Bild, das auch einer Fettleber entsprechen könnte. Im fortgeschrittenen Stadium kann die Leber vergrößert sein, noch später finden sich die Zeichen der Zirrhose. Sonographisch ist die Leberoberfläche dann gewellt oder höckrig.

Laboruntersuchungen

Typisch sind aber dann die Ergebnisse der Blutuntersuchungen: Bei fast 100% der Patienten sind die sog. antimitochondrialen Antikörper (AMA) im Blutserum erhöht. Bei den AMAs handelt es sich um im Blut zirkulierende Antikörper, die gegen Mitochondrien (Zellorganellen des Energiestoffwechsels) der Leberzellen gerichtet sind. Weiterhin sind im Blut solche Enzyme erhöht, die auf entzündliche Veränderungen an den Gallenwegen und auf einen Gallestau hinweisen: die alkalische Phosphatase (AP) und die Gammaglutamyltranspeptidase (GGT oder gamma-GT). Bei den Immunglobulinen steigt charakteristischerweise das IgM an.

In den fortgeschrittenen Stadien der Krankheit (Stadium III, IV) ändern sich die Laborparameter kaum in ihrer Höhe. Die Laborwerte sagen also nur wenig über das Stadium der Krankheit aus. In den Spätstadien läßt die Leberleistung allmählich nach, was sich im Abfall der Eiweißkonzentration im Blut und der Blutgerinnungsfaktoren ausdrückt. Das Bilirubin steigt an, und es entwickelt sich ein Ikterus.

Laborkontrollen sollten, abhängig vom Schweregrad der Krankheit, regelmäßig alle 3 Monate durchgeführt werden, Ultraschallkontrollen alle 6-8 Monate.

Leberbiopsie

Eine ultraschallgesteuerte Leberbiopsie zur Sicherung der Diagnose wird nur zum Zeitpunkt der Erstdiagnose durchgeführt. Zwar wird heute diskutiert, ob die Leberbiopsie wegen der überzeugenden Labordiagnostik überhaupt noch nötig ist, bedenkt man aber, dass die Krankheit lebenslang behandelt werden muss und dass später evtl. eine Lebertransplantation erforderlich werden könnte, dann ist es gut, wenn man die Diagnose auch histologisch abgesichert hat. Im Verlauf der Krankheit sind weitere Leberbiopsien nicht mehr nötig, es sei denn, es wird der Verdacht auf ein Leberzellkarzinom geäußert. Zur Leberbiopsie sollte der Patient für eineinhalb Tage in ein Krankenhaus aufgenommen werden.

4. Wie verläuft die Krankheit?

In den Frühstadien ist die Krankheit meist asymptomatisch. Der bei manchen Patienten auftretende Juckreiz (s.o.) kann aber auch schon lange vor der endgültigen Diagnose der PBC, im Frühstadium, aber auch erst in den Endstadien auftreten.

Rheumatische Begleiterscheinungen

Bei manchen Patienten wird die Krankheit von Gelenkbeschwerden begleitet. Man spricht von rheumatischen Begleitkrankheiten. Ebenfalls als rheumatische Begleitkrankheit kann die sog. Hashimoto-Thyreoiditis auftreten. Bei dieser Krankheit bildet der Organismus Antikörper gegen das Schilddrüsengewebe, die sich allmählich zurückbildet. Von einem Sicca-Syndrom spricht man dann, wenn die Absonderung der Sekrete der großen Drüsen (z.B. Parotis, Pankreas) nachläßt. Auch hier werden autoimmunologische Ursachen diskutiert.

Osteoporose

Patienten mit PBC entwickeln fruehzeitig einen Knochenabbau (Osteoporose). Da die PBC ueberwiegend bei Frauen auftritt, und Frauen zusaetzlich eine durch die Menopause bedingte Osteoporose entwickeln koennen, sollte man diese Komplikation unbedingt im Auge behalten.

Steatorrhoe, Vitaminmangelzustände

Das sogen. Sicca-Syndrom fuehrt zu trockenen Schleimhaeuten an den Augen und zu einer Abnahme der Sekretion von fettspaltenden Pankreasenzymen mit nachfolgenden Fettstuehlen (Steatorrhoe). Da auch Gallensaeren fueur die Resorption von Fetten und von fettloeslichen Vitaminen (Vitamine A, D, E und K) im Duennarm benoetigt werden, kann es wegen der Cholestase (Gallestau = Mangel an Gallensaeren im Darm), und wegen des Sicca-Syndroms (pankreatogene Steatorrhoe) zu Fettstuehlen und Vitaminmangelzuständen kommen. Vitamin A-Mangel kann die Nachtblindheit foerdern, Vitamin D-Mangel die Entwicklung der Osteoporose unterstuetzen, und Vitamin K-Mangel kann zu Blutgerinnungsstoerungen fuehren. Bei den meisten Patienten sind die Vitaminmangelstoerungen aber nicht relevant oder oft nur gering ausgepraegt, so dass die genannten Folgeerscheinungen ausbleiben und eine Behandlung in der Regel nicht erforderlich ist.

Hautveränderungen

Entwickelt sich die primär biliäre Zirrhose von den Früh- in die Spätstadien, so treten die klassischen Zeichen der Leberzirrhose auf. An der Haut erscheinen sogen. Lebersternchen (Spider naevi), das Lippen- und Zungenrot wird durch Atrophie der ueberlagernden Epithelschicht deutlicher erkennbar (Lacklippen, Glossitis), und auch die Haut wird atrophisch, was sich besonders im Gesicht und an der Stirn bemerkbar macht (Goldscheinhaut).

Komplikationen der kompletten Zirrhose

Ist die Leber komplett zirrhatisch umgebaut, dann wird sie von weniger Blut durchstroemt, es umgeht die Leber und es entwickeln sich Umgehungskreislaeufe. Hierzu gehoeren auch Krampfadern in der Speiseroehre (Ösophagusvarizen), aus denen es bluten kann. Wasseransammlungen im Bauch (Aszites) und eine Stoerung der Hirnfunktion (hepatische Enzephalopathie) koennen das Krankheitsbild weiter komplizieren. Im Endstadium der Krankheit kann sich bei etwa 3-5% der Patienten ein Leberzellkarzinom entwickeln.

5. Wie behandelt man eine PBC?

Bis zum Jahr 1985 galt die primär biliäre Zirrhose als eine unbehandelbare Krankheit. Jetzt kann sie sowohl medikamentös als auch durch Lebertransplantation behandelt werden.

Medikamentöse Behandlung

Die medikamentöse Behandlung beginnt sofort nach Diagnosestellung. Sie ist unabhängig vom Krankheitsstadium. Die Behandlung besteht in der Einnahme der physiologischerweise beim Menschen vorkommenden Gallensäure Ursodesoxycholsäure (UDC). Die Kapseln können über den Tag verteilt oder auch in einer einzigen Abenddosis eingenommen werden. Die Behandlung darf nicht unterbrochen werden. Neueste Untersuchungen haben gezeigt, dass die Kombination von UDC mit dem Glucocorticoid Budesonid, oder auch die Kombination UDC, Prednison und Azathioprin, eine bessere Wirkung hat als UDC alleine. Bei Patienten, die schlecht auf die alleinige UDC-Therapie ansprechen, sollte eine der Kombinationsbehandlungen versucht werden.

Therapieergebnisse und Nebenwirkungen

Ganz selten kann Ursodesoxycholsäure einmal zu Durchfällen führen, in der Regel kann das Medikament aber ohne jegliche Nebenwirkungen eingenommen werden. Viele Patienten wurden schon über einen Zeitraum von 12-18 Jahren behandelt, ohne dass die Behandlung wegen Nebenwirkungen unterbrochen oder sogar beendet werden musste.

Wie sich gezeigt hat, verbessert die UDC-Therapie aber nicht nur die Laborwerte, sondern auch den histologischen Leberbefund, sie schiebt den Zeitpunkt einer Lebertransplantation hinaus und wirkt lebensverlängernd.

Umstritten ist die Wirkung von UDC auf die Symptome, also auf die Müdigkeit und den gelegentlich unerträglichen Juckreiz. Die Behandlung dieser beiden Symptome kann sich als besonders schwierig herausstellen. Sie erfordert von Arzt und Patient viel Geduld und Ausdauer.

Behandlung von Osteoporose, Fettstühlen und Vitaminmangelzuständen

Eine begleitende Osteoporose kann heute sehr gut mit Kalzium und Vitamin-D bzw. Biphosphonaten therapiert werden. Biphosphonate haben bei Frauen mit menopausaler Osteoporose zu einer Verhinderung des Knochensubstanzverlustes und sogar wieder zum Knochenaufbau geführt. Für Patienten mit PBC ist dieser Effekt zwar noch nicht erwiesen, aber doch sehr wahrscheinlich. Deswegen werden Biphosphonate jetzt auch bei der PBC eingesetzt. Auf alle Fälle sollte der PBC-Patient eine regelrechte, gemischte europäische Kost zu sich nehmen und sich regelmäßig im Freien körperlich belasten, was der Osteoporose vorbeugt.

Die seltener auftretenden Fettstühle behandelt man durch eine Verminderung des Fettgehalts in der Nahrung auf täglich 40-50 g. Reicht das nicht aus, so gibt man

enzymhaltige Medikamente dazu. Wenn auch das nicht ausreicht, so bereitet man sich die Mahlzeiten mit sogen. mittelkettigen Triglyceriden (MCT; z.B. Ceres-Margarine) zu.

Lebertransplantation

Schreitet die Krankheit fort, und lässt sich die Leberfunktion nicht mehr aufrechterhalten, haben sich schwere Komplikationen entwickelt oder liegt ein unstillbarer Juckreiz vor, so stellt die Lebertransplantation die sinnvollste Maßnahme dar. Die Lebertransplantation ist zwar eine der größten Operationen in der Medizin, doch sind die Operationsverfahren heute so ausgefeilt, dass 5 Jahre nach der Operation noch 70-80% der Operierten am Leben sind.

Schwangerschaften treten bei der PBC und PSC selten auf. Für die Patientinnen mit Kinderwunsch stellen sich jedoch viele Fragen. Aus diesem Grunde bieten wir Patientinnen mit PBC/PSC, die schwanger sind oder ein Kind haben wollen, eine Mitbetreuung ihrer Lebererkrankung an. Für ausführliche Informationen haben Sie Zugriff zum folgenden Artikel:

Primär biliäre Leberkrankheiten und Schwangerschaft

(U. Leuschner, J. Holtmeier, Universitätsklinik Frankfurt am Main)

Einleitung

Zu den biliären Leberkrankheiten gehören die primär biliäre Zirrhose (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) (Charakterisierung s.u.). Die primär biliäre Zirrhose betrifft zu 90% Frauen, bei denen häufig ein Kinderwunsch besteht. Da die primär sklerosierende Cholangitis nur in 30-40% bei Frauen und ganz überwiegend bei Männern vorkommt, ist die Frage Schwangerschaft ja oder nein bei dieser Krankheit von geringerer Bedeutung.

Folgende Fragen sollen in diesem Artikel besprochen werden: Kann man mit einer PBC oder PSC schwanger werden, verschlechtert die Schwangerschaft die Leberkrankheit, gefährdet die Leberkrankheit die Schwangerschaft, darf die Leberkrankheit während der Schwangerschaft mit den üblichen Medikamenten weiterbehandelt werden, oder würden diese den Föten gefährden. Für Frauen mit einer primär sklerosierenden Cholangitis stellen sich zusätzlich noch Fragen, die das bei etwa 80% gleichzeitige Vorkommen einer chronisch entzündlichen Darmkrankheit (hauptsächlich Colitis ulcerosa, seltener ein Morbus Crohn) betreffen.

Was sind biliäre Leberkrankheiten?

Bei der primär biliären Zirrhose (PBC, auch nichteitrige, destruierende Cholangitis genannt, da die Gallengangsentzündung und -zerstörung erst in der Spätphase zur

Zirrhose führt) handelt es sich um eine chronische Autoimmunkrankheit der Leber, bei der die Entzündung die kleinen in der Leber gelegenen Gallengänge zerstört, dann auf das Leberläppchen übergreift und die Leber so verändert, dass sich allmählich eine Leberzirrhose entwickelt. Unbehandelt dauert die Krankheit im Durchschnitt 12 Jahre, die medikamentöse Therapie und die Lebertransplantation führen zu einer Lebensverlängerung oder sogar zur Heilung. Die PBC findet sich nach neuesten Untersuchungen aus England bei 90/100.000 Frauen, sie ist also nicht selten.

Bei der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) handelt es sich ebenfalls um eine chronische Leberkrankheit, die an den kleinen Gallengängen, aber auch an den außerhalb der Leber verlaufenden Gängen beginnt und ebenfalls zur Leberzirrhose führt. Sie unterscheidet sich aber mikroskopisch-feingeweblich und blutchemisch eindeutig von der PBC. Da die Gallengänge, im Gegensatz zur PBC, Einengungen und Aussackungen aufweisen und sich hier Gallenschlamm und Gallensteine entwickeln können, können Gallenwegsinfektionen entstehen, die das Krankheitsbild komplizieren. Wie erwähnt ist die PSC zu etwa 80% mit einer chronisch entzündlichen Darmkrankheit vergesellschaftet, die oft aber nur wenig in Erscheinung tritt. In etwa 10% kann sich ein Gallengangskrebs entwickeln. Wie die PBC wird auch die PSC immer häufiger diagnostiziert.

Kann man mit einer biliären Leberkrankheit schwanger werden?

Für alle noch zu besprechenden Fragen gilt, dass relativ wenig gesicherte Daten über die Beziehungen zwischen biliären Leberkrankheiten und Schwangerschaft zur Verfügung stehen.

Dass die PBC überwiegend bei Frauen vorkommt, legt den bis heute allerdings noch unbewiesenen Gedanken nahe, dass Veränderungen des weiblichen Hormonstoffwechsels bei der Entstehung oder im Verlauf dieser Krankheit eine Rolle spielen. Damit könnte auch zusammenhängen, dass bei der PBC Schwangerschaften seltener auftreten als bei Gesunden. Auf Veränderungen im Hormonstoffwechsel bei PBC weisen z.B. die Beobachtungen hin, dass es häufiger zu Menstruationsstörungen kommt, dass bei Frauen mit PBC als Folge verstärkter Blutungen der Uterus häufiger entfernt wurde als bei solchen mit anderen chronischen Leberkrankheiten und dass sich eine Osteoporose (Knochenabbau) schon vor der Menopause entwickelt, in der sie eigentlich bei gesunden Frauen erst zu beobachten ist. Die Vermutung, dass auch Brustkrebs bei der PBC häufiger auftritt als bei Gesunden oder anderen chronischen Leberkrankheiten gilt dagegen als widerlegt, dies ist sogar eher seltener der Fall.

Ähnliches könnte auch für andere chronische Leberkrankheiten gelten, besonders wenn sie schon fortgeschritten sind. Ein mangelhafter Ernährungszustand spielt zusätzlich eine wichtige Rolle und bei Kinderwunsch muss der Ernährungszustand daher zunächst einmal grundlegend verbessert werden. Man kann also sagen, dass Schwangerschaften bei chronischen biliären Leberkrankheiten seltener sind als bei Gesunden, und wenn sie eintreten, dann meist in den Frühphasen der Erkrankung. Je weiter die Krankheit fortgeschritten ist und je schlechter der Allgemeinzustand der Patientin ist, umso seltener kommt es zur Schwangerschaft.

Verschlechtert die Schwangerschaft die biliäre Leberkrankheit?

Zu dieser Frage gibt es nur Einzelbeobachtungen an insgesamt etwa 20 Frauen. Während Berichte aus den 50er/60er Jahren über eine Verschlechterung der PBC während der Schwangerschaft berichten, die offenbar bei fortgeschrittener Krankheit eingetreten war, sind neuere Berichte eher positiv. So wurde 1993 über vier Schwangerschaften berichtet, die keinen Einfluss auf die Leberkrankheit hatten, und 1996 wurde in Italien sogar eine Verbesserung der Leberkrankheit durch eine Schwangerschaft beschrieben.

Letzteres können wir durch drei eigene Beobachtungen ergänzen. Bei allen drei Frauen verbesserten sich die Laborwerte nach Eintritt der Gravidität deutlich und die Patientinnen fühlten sich wohler. Unmittelbar nach der Entbindung stiegen die Laborwerte kurzfristig an, fielen aber schnell wieder auf das Niveau vor der Schwangerschaft ab, wo sie bis heute verblieben sind.

Da in zwei neuen Fallberichten, in denen die Schwangerschaften im fortgeschrittenen Krankheitsstadium eingetreten waren, über eine Verschlechterung berichtet wurde, kann man heute sagen, dass die Schwangerschaft die PBC im Frühstadium der Krankheit wohl verbessert, im fortgeschrittenen Stadium aber wahrscheinlich verschlechtert. Für die PSC gilt wohl das Gleiche, doch ist die Datenlage hierzu noch schlechter. Für andere chronische Leberkrankheiten ergaben sich folgende Beobachtungen: bei 41% von 149 schwangeren Leberkranken verschlechterte sich die Krankheit vorübergehend, bei 54% blieb sie unbeeinflusst und bei 5% verbesserte sie sich. Diese Ergebnisse führten zu der Aussage, und diese gilt wohl auch für die PBC, dass die Prognose für die Mutter durch die Leberkrankheit, nicht aber durch die Schwangerschaft bestimmt wird. Schwangerschaft im Frühstadium einer chronischen Leberkrankheit beeinflusst diese nicht oder verbessert sie, im Spätstadium ist Vorsicht geboten, hier kann es zur Verschlechterung kommen.

Ähnliche Verbesserungen der Grundkrankheit während einer Schwangerschaft wurden auch für andere Autoimmunkrankheiten beobachtet, so dass die Beobachtungen bei der PBC kein Einzelphänomen darstellen. So verbessert die Schwangerschaft z.B. die rheumatische Gelenkentzündung, die multiple Sklerose und die AIDS-Krankheit mit ihren Begleitinfektionen, während sich einige wenige Krankheiten verschlechtern.

Wie diese Verbesserung zustande kommt ist ungeklärt. Da die Schwangerschaft mit einer Unterdrückung von Immunreaktionen verbunden ist (andernfalls würde die heranwachsende Frucht als z.T. fremdes Gewebe von der Mutter abgetoßen werden), kann man sich vorstellen, dass gleichzeitig auch der Immunprozess in der Leber unterdrückt wird, was sich in der Verbesserung der Laborparameter bemerkbar macht.

Gefährdet die Leberkrankheit die Schwangerschaft?

Im älteren Schrifttum wird berichtet, dass von 10 Schwangerschaften nur 3 regelrecht beendet wurden. In den Jahren 1989 bis 1995 wurde über 7 Schwangerschaften bei PBC berichtet, die alle 7 regelrecht endeten. Eine italienische Studie aus dem Jahr 1996 berichtet bei 19 Schwangerschaften über 15 regelrechte Geburten (79%), und 4 Aborte (21%), wobei allerdings nur einer spontan eintrat und die anderen nichts mit

der Leberkrankheit zu tun hatten. Wir beobachteten 5 Frauen mit PBC, die alle eine regelrechte Geburt erlebten.

Mehr Daten als für die biliären Leberkrankheiten gibt es für andere chronische Leberkrankheiten, die ein Gefühl dafür entstehen lassen, wie chronische Leberkrankheiten eine Schwangerschaft beeinflussen können. Eine Analyse von 149 Schwangerschaften bei chronisch Leberkranken (nicht PBC!) ergab einen Schwangerschaftsabbruch vor der 20. Woche bei 18% und eine vorzeitige Beendigung zwischen der 21. und 37. Woche bei 20%. Eine regelrechte vaginale Geburt fand bei etwa 80% statt (vergleichbar mit PBC). Die mütterliche Mortalität während und nach der Schwangerschaft war mit 11% hoch, allerdings überwiegend bei Frauen in weit fortgeschrittenem Stadium ihrer Leberkrankheit. Alleinige Daten über frühe und mittlere Krankheitsstadien liegen nicht vor. Da alle erwähnten Todesfälle hauptsächlich durch Ösophagusvarizenblutungen und hepatische Enzephalopathie (Störung der Hirnfunktion) verursacht worden sind, also typische Komplikationen bei fortgeschrittener Leberkrankheit, dürften Todesfälle bei Frühformen der Leberkrankheit selten sein.

Darf die Leberkrankheit während der Schwangerschaft medikamentös behandelt werden?

Einige Medikamente können in der Frühschwangerschaft (1. Trimenon) zur Störung der Schwangerschaft oder zu Missbildungen beim Fötus führen. Die Behandlung biliärer Leberkrankheiten wird heute routinemäßig mit der normalerweise in geringen Mengen beim Menschen vorkommenden Ursodesoxycholsäure (UDC) durchgeführt, einer Gallensäure, die sich bei der Behandlung von biliären Leberkrankheiten als völlig ungiftig erwiesen hat. Bei kompliziert verlaufender Krankheit kann die UDC mit den Glucocorticoiden Prednison/ Prednisolon oder mit Azathioprin kombiniert werden. Wie vertragen sich diese Medikamente mit einer Schwangerschaft?

Ursodesoxycholsäure ist vom Gesetzgeber in Deutschland nur für die mittlere und späte Schwangerschaft (2. und 3. Trimenon) zugelassen. Dies beruht auf südamerikanischen Untersuchungen, die gezeigt haben, dass UDC bei der sogenannten Schwangerschaftscholestase der Spätschwangerschaft (Stoffwechselstörung der Leber für Galle) nicht nur das Befinden und die Leberwerte der Schwangeren signifikant verbessert, sondern auch die Schwangerschaft verlängert, und somit den Reifegrad des Neugeborenen und damit seine Überlebenschancen verbessert.

Schwangere mit PBC oder PSC wurden erst in 5 Fällen (3 bei uns) durchgehend mit UDC behandelt. Das liegt daran, dass UDC über die gesamte Schwangerschaft derzeit noch verboten ist und daher nicht eingesetzt werden darf. Bei den 5 Schwangeren, die während der gesamten Schwangerschaft mit UDC behandelt worden waren, handelte es sich dreimal um eine PBC und zweimal um eine PSC. Bei allen 5 Patienten war es nach Bekanntwerden der Schwangerschaft und Absetzen der UDC-Therapie zu einer deutlichen Verschlechterung der Krankheit gekommen. Die sofortige Weiterbehandlung führte zur augenblicklichen Verbesserung der Leberkrankheit und in 4 Fällen zu einer regelgerechten Geburt am Termin. Eine Patientin hat noch nicht geboren und wird von uns z.Zt. noch mit UDC behandelt. Die 4 Neugeborenen wiesen keinerlei Störungen auf und haben sich unterdessen prächtig entwickelt. Den Müttern geht es ihrer Leberkrankheit entsprechend gut. Diese Beobachtungen und die Beobachtung, dass UDC auch bei

Nichtschwangeren selbst bei 20jähriger Dauertherapie ohne Nebenwirkungen bleibt, könnte die Gesetzeslage künftig vielleicht ändern.

Sollte ein schwerer Verlauf im Frühstadium einer biliären Leberkrankheit die zusätzliche Gabe von Glucocorticoiden (sogen. Cortisonpräparate) oder von Azathioprin erforderlich machen, was selten der Fall sein dürfte, so kann das erfolgen. Beide Substanzen sind in der Schwangerschaft erlaubt. Zwar wurden unter Azathioprin in Einzelfällen Missbildungen beim Föten beschrieben, doch hatten die Mütter wegen ihrer Immunkrankheit (nicht Leberkrankheit) die hohe Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht statt der empfohlenen 1 mg/kg-Dosis eingenommen, und außerdem waren die Missbildungen nicht eindeutig auf die Azathioprin-Medikation zurückzuführen. In einer Studie an 700 nierentransplantierten Müttern kam es in 21 Jahren zu keiner einzigen Missbildung bei Kindern und die erhöhte Zahl von Frühgeburten wurde auf die Nierenkrankheit, nicht aber auf Azathioprin zurückgeführt. Daher gilt heute folgende Regel: Wird eine Frau mit Azathioprin behandelt und wird sie schwanger, so wird die Therapie wegen des Risikos der Krankheitsverschlechterung mit Azathioprin fortgesetzt. Ist aber noch keine Schwangerschaft eingetreten, diese aber erwünscht, so wird Azathioprin aus Sicherheitserwägungen, nicht aber wegen beobachteter und gesicherter Nebenwirkungen vor Eintritt der Schwangerschaft abgesetzt.

Grundsätzlich gilt das Gesagte auch für die Therapie der eine PSC begleitenden chronisch entzündlichen Darmkrankheit, die je nach Verlauf mit Glucocorticoiden, Mesazalin oder Azathioprin behandelt wird.

Kann während einer Schwangerschaft eine Lebertransplantation durchgeführt werden?

Die Lebertransplantation stellt für Patienten im Endstadium ihrer biliären Leberkrankheit eine bewährte Behandlungsmethode dar. Da Frauen in späten Stadien der chronischen Leberkrankheit extrem selten schwanger werden, stellt sich die in der Überschrift gestellte Frage bei chronischen Verläufen eigentlich nie. Dennoch sind in der Literatur 2 Fälle beschrieben worden, bei denen während einer bestehenden Schwangerschaft eine Lebertransplantation erforderlich wurde. Ein Kind konnte nicht gerettet werden, das zweite wurde 3 Wochen nach gelungener Transplantation geboren, verstarb aber ebenfalls. Die Möglichkeit, dass eine Transplantation für Mutter und Kind positiv ausgeht, ist also grundsätzlich gegeben.

Kann man nach einer Lebertransplantation noch ein Kind bekommen?

Diese Frage stellt sich immer häufiger, seit 80% der Lebertransplantierten die Transplantation mindestens 10 Jahre überleben, und sie ist eindeutig mit ja zu beantworten. Waren durch die chronische Leberkrankheit vor der Lebertransplantation Zyklusanomalien und andere Hormonstörungen, die zu Unfruchtbarkeit geführt haben, häufig, so tritt nach der Transplantation in vielen Fällen wieder ein regelrechter Zyklus ein, der eine Schwangerschaft ermöglicht.

Über die erste größere Serie von Schwangerschaften nach Lebertransplantation wegen verschiedener Formen chronischer Leberkrankheiten, nicht nur wegen biliärer Krankheiten, wurde 1990 berichtet. In dieser Serie wurden 17 Frauen 5 Monate bis 11 Jahre nach der Lebertransplantation schwanger, 20 Kinder wurden nach

regelrechter Schwangerschaft ohne jegliche Missbildungen durch die begleitende immunsuppressive Therapie geboren. Fünf der 17 Frauen entwickelten während der Schwangerschaft leichte Transaminasenanstiege, aber nur bei einer kam es zur Abstoßung der Leber. 1993 wurde erneut über 17 Schwangere nach Lebertransplantation berichtet. Die mittlere Schwangerschaftszeit betrug 38 Wochen und die Kinder hatten ein adäquates Geburtsgewicht. Aus gynäkologischen Gründen, nicht etwa wegen der vorausgegangenen Lebertransplantation, erfolgten 4 Geburten durch Kaiserschnitt. Gravierende und häufiger als übliche Missbildungen bei den Neugeborenen hat es auch in dieser Serie nicht gegeben. Bei 12 der 17 Frauen entwickelte sich ein Bluthochdruck (medikamentenbedingt, s.u.) und bei einer verschlechterte sich die Funktion der transplantierten Leber in der 37. Schwangerschaftswoche. Das National Transplantation Pregnancy Registry (USA) veröffentlichte die Daten von 49 Schwangerschaften bei 34 lebertransplantierten Frauen: Regelrechte Geburten 74%, Fehlgeburten 18%, Totgeburten 0%, ärztlich eingeleiteter Abort 8%. Die durchschnittliche Zeit der Schwangerschaft betrug 37 Wochen, 39% der Kinder wurden aber unreif vor der 37. Woche geboren. Das mittlere Geburtsgewicht betrug 2600 g, 31% der Kinder hatten ein Untergewicht (unter 2500 g) und bei 17% der Neugeborenen bestanden geringere Komplikationen.

Diese Zahlen zeigen eindeutig, dass eine Lebertransplantation dem Kinderwunsch nicht im Wege steht, doch sollte man Frauen nicht empfehlen, gleich im ersten Jahr nach der Transplantation schwanger zu werden. Zu einem späteren Zeitpunkt hat sich das Transplantat stabilisiert und das Risiko einer Abstoßung und von Infektionen hat abgenommen.

Nach erfolgreicher Lebertransplantation folgt eine lebenslange immunsuppressive Therapie mit Prednison, Cyclosporin, Tacrolimus und Azathioprin in unterschiedlicher Kombination. Diese Behandlung muss auch in der Schwangerschaft fortgeführt werden, damit es nicht zur Abstoßung der transplantierten Leber kommt. Da alle genannten Medikamente zu einer Wachstumsverzögerung des sich entwickelnden Fötus führen können, müssen regelmäßige Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden. Für die Mutter besteht das Risiko, dass sich durch die Medikamente ein Bluthochdruck entwickeln kann, und dass Azathioprin gelegentlich bei Mutter und Kind zu einer allerdings vorübergehenden Störung der Blutbildung führt. Da das Abwehrsystem der Mutter und des Kindes durch die immunsuppressive Behandlung unterdrückt wird, ist ganz allgemein das Risiko von Infektionen, z.B. durch das Cytomegalievirus (CMV) erhöht. Aus diesen Gründen sollte die Schwangerschaft nach Lebertransplantation wie eine Hochrisikoschwangerschaft behandelt werden. Hierzu ist die reibungslose Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen, Kinderärzten, Transplantationschirurgen und Internisten erforderlich.

Zusammenfassung

- Die primär biliäre Zirrhose ist eine chronische entzündliche Autoimmunkrankheit der Leber.
- Sie beginnt an den kleinen Gallengängen und kann auf das Lebergewebe übergreifen und allmählich zur Leberzirrhose führen.
- Die durchschnittliche Lebenserwartung beträgt unbehandelt etwa 12 Jahre.

- Aufgrund einer Verbesserung der Labordiagnostik kann die Krankheit heute im Frühstadium entdeckt werden.
 - Die medikamentöse Therapie besteht in der Verabreichung von Ursodesoxycholsäure, sie beginnt unmittelbar nach Diagnosestellung und dauert lebenslang.
 - Ursodesoxycholsäure verbessert die Laborwerte, die Histologie, verschiebt den Zeitpunkt der Lebertransplantation und wirkt lebensverlängernd.
 - Die Lebertransplantation erfolgt, wenn die medikamentöse Therapie nicht mehr erfolgreich ist.
 - Die Ergebnisse der Lebertransplantation sind sehr gut.
-

Selbsthilfegruppe (PBC)

Selbsthilfe Lebertransplantierter Deutschland e.V.
Vorsitzende: Frau Jutta Vierneusel
Karlsbader Ring 28
68782 Brühl

Tel.: 06202/70 26 13
Fax: 06202/70 26 14
email: Info@lebertransplantation.de

Deutsche Leberhilfe e.V.
Luxemburger Str. 150
50937 Köln
Tel: 0221-2829980
Fax: 0221-2829981
email: info@leberhilfe.org
Internet: <http://www.leberhilfe.org>