

Die Wachsamkeit des Hausarztes ist gefragt

Pruritus – eine interdisziplinäre Herausforderung

Alexandra Schneider^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Eleni Moschouri^b; Dr. med. Monserrat Fraga Christinet^b; Dr. med. Amedeo Sciarra^c; Prof. Dr. med. Christine Sempoux^c; Dr. med. Georgios Papadakis^d; PD Dr. med. Gerasimos Sykiotis^d; Prof. Dr. med. Claudio Sartori^a; Dr. med. François-Regis Duss^a

Centre hospitalier universitaire vaudois, CHUV, Lausanne

^a Service de médecine interne; ^b Service de gastroentérologie; ^c Institut de pathologie; ^d Service d'endocrinologie



Fallbeschreibung¹

Eine 28-jährige Patientin kommt aufgrund eines generalisierten Pruritus, der seit mehreren Tagen zunimmt, in Ihre Konsultation. Abgesehen von einer abklingenden, mit Amoxicillin-Clavulansäure behandelten Sinusitis, weist sie keine auffällige Vorgeschichte auf. Die Vitalparameter sind, mit Ausnahme einer Herzfrequenz von 100 Schlägen/min, im Normbereich. Bei der klinischen Untersuchung stellen Sie einen Ikterus der Bindehaut ohne weitere Anomalien fest.

Frage 1: Welche Blutuntersuchung erscheint Ihnen am wenigsten zielführend?

- a) Grosses Blutbild
- b) Leberwerte und Kreatinin
- c) Ferritin-Wert
- d) β -HCG-Wert
- e) Tryptase

Für generalisierten Pruritus gibt es zahlreiche Ursachen. Diese können dermatologischer, systemischer, neurologischer oder psychiatrischer Art sein (Tab. 1). In der Anamnese muss daher genau nach eingenommenen Medikamenten oder Toxinexposition, Reisen und Sexualkontakten gefragt werden. Bezüglich der initialen Laboruntersuchung gibt es keinen Konsens. Im aktuellen Fall und angesichts einer fehlenden sichtbaren Hautläsion wird ein grosses Blutbild angefertigt, um eine Eosinophilie oder eine Anämie abzuklären. Die Leberwerte und das Gesamtbilirubin werden bestimmt, um eine Erhöhung der Transaminasen mit oder ohne Cholestase festzustellen, der Kreatinin-Wert wird untersucht, um eine Niereninsuffizienz auszuschliessen und der Ferritin-Wert wird analysiert, um einen Eisenmangel abzuklären. Bei einer Patientin im zeugungsfähigen Alter muss ferner eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden (Pruritus gravidarum mit oder ohne Cholestase, Schwangerschaftsdermatose).

Die Tryptase ist ein Marker für Mastzelldegranulation, Anaphylaxie oder Mastozytose. Obgleich eine medikamentöse Ursache infrage kommt, ist diese nicht vom anaphylaktischen Typ, weshalb eine Bestimmung des Tryptase-Werts in diesem Fall nicht empfehlenswert ist.

Infolgedessen veranlassen Sie die zuvor besprochenen Laboruntersuchungen. Das grosse Blutbild ist unauffällig und der Kreatinin-Wert beträgt 49 $\mu\text{mol/l}$ (Normbereich 44–80 $\mu\text{mol/l}$). Die Leberwerte sind auffällig mit einem ASAT-Wert von 655 U/l (Normbereich 8–32 U/l), einem ALAT-Wert von 935 U/l (Normbereich 9–36 U/l), einem alkalischen Phosphatase-Wert von 214 U/l (Normbereich 36–108 U/l) und einem γ -GT-Wert von 92 U/l (Normbereich 6–42 U/l). Das Gesamtbilirubin beträgt 97 $\mu\text{mol/l}$ (Normbereich 0–21 $\mu\text{mol/l}$), das direkte Bilirubin 93 $\mu\text{mol/l}$ (Normbereich 0–10 $\mu\text{mol/l}$). Der β -HCG-Wert ist negativ (<1 U/l). Der Ferritin-Wert beträgt 200 $\mu\text{g/l}$ (Normbereich 30–300 $\mu\text{g/l}$).

Frage 2: Welche Untersuchung erscheint Ihnen in diesem Stadium am wenigsten zielführend?

- a) Eine zielgerichtete Anamnese bezüglich einer Toxinexposition und/oder eingenommenen Medikamenten
- b) Bluttests auf Virushepatitiden
- c) Eine Bestimmung des TSH-Werts
- d) Ein Screening auf eine Autoimmunhepatitis
- e) Eine MRCP

Eine medikamentös bedingte Hepatitis kann aufgrund einer direkten oder idiosynkratischen Toxizität entstehen. Ihr Vorliegen sollte sorgfältig abgeklärt und in jedem Fall vermutet werden. Bei dieser Patientin liegt eine kürzliche Amoxicillin-Clavulansäure-Exposition vor. Die o.g. Diagnose kann erst anhand der Entwicklung der Laborwerte nach dem Absetzen des Medikaments bestätigt oder ausgeschlossen werden. Überdies sind der Impfstatus bezüglich Hepatitis A und B, even-

¹ Diese Fallbeschreibung war ebenfalls Teil einer Posterpräsentation (Nr. P2-04-90) der «European Thyroid Association 2017».



Alexandra Schneider

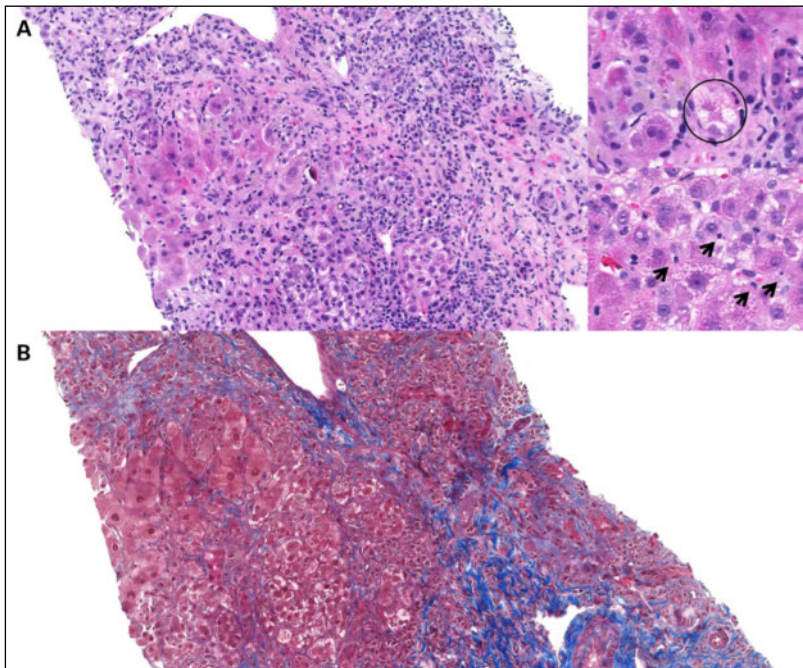


Abbildung 1: Bei der Leberbiopsie festgestellte histologische Läsionen. Die Leberbiopsie zeigt die typischen histologischen Anzeichen einer Autoimmunhepatitis: **A:** Bei Standardfärbung (mit Hämatoxylin-Eosin) schwere Grenzzonehepatitis mit entzündlicher Brückennekrose, Leberzellrosetten (Kasten, im Kreis) und diffuser Emperipoese (Kasten, Pfeile). Vergrößerung: 10-fach und 40-fach. **B:** Bei Masson-Trichrom-Färbung sind sich entwickelnde Kollagendepots sichtbar. Vergrößerung: 10-fach.

Tabelle 2: Vereinfachte Diagnosekriterien für Autoimmunhepatitis (Nachdruck aus [2]: European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971–1004, © 2017, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, <http://www.sciencedirect.com/science/journal/01688278?sdsc=1>; und aus [5]: Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169–76, mit freundlicher Genehmigung von John Wiley & Sons).

Parameter	Wert	Score
ANA oder SMA +	≥1:40	+1
ANA oder SMA +	≥1:80	+2
LKM	≥1:40	+2
SLA/LP+	Titerunabhängig	+2
IgG	> dem obersten Grenzwert	+1
	> dem 1,1-fachen obersten Grenzwert	+2
Leberhistologie	Kompatibel	+1
	Typisch	+2
	Atypisch	+0
Nichtvorliegen einer Virushepatitis	Nein	+0
	Ja	+2

≥7 Punkte = Autoimmunhepatitis; ≥6 Punkte = Autoimmunhepatitis wahrscheinlich; Sensitivität 95% und Spezifität 90%. ANA = antinukleäre Antikörper; SMA = Antikörper gegen glatte Muskulatur; LKM = Leber-Nieren-Mikrosomen-Antikörper; SLA = Antikörper gegen lösliches Leberantigen; LP = Antikörper gegen Leber-Pankreas-Antigen.

schen und anatomisch-pathologischen Untersuchung gestellt: Während eine Hypergammaglobulinämie sehr häufig mit allen Autoimmunhepatitiden assoziiert ist, geht die Autoimmunhepatitis Typ 1 mit antinukleären oder SMA-Antikörpern, die seltenere Autoimmunhepatitis Typ 2 mit LKM-1-Antikörpern oder sogenannten zytosolischen Leberantigenen und die noch seltenere Autoimmunhepatitis Typ 3 mit SLA/LP- und Ro52-Antikörpern einher. Das Resultat der anatomisch-pathologischen Untersuchung ist typisch, wenn eine schwere Grenzzonehepatitis mit Brückennekrose, Leberzellrosetten (d.h. Leberzellen, die in runden Strukturen um einen optisch leeren Raum angeordnet sind) und Emperipoesen (d.h. das Vorhandensein von Lymphozyten im Zytoplasma der Leberzellen) vorliegt.

Ogleich sich die Erkrankungen unterscheiden, weisen einige Patienten mit Autoimmunhepatitis Anzeichen einer primären biliären oder primären sklerosierenden Cholangitis auf (Überlappungssyndrom), wodurch Diagnoseprobleme entstehen. In diesem Fall sind Zusatzuntersuchungen mit einer Bestimmung der anti-mitochondrialen Antikörper, des Gesamt-IgM, einer Cholangiographie oder einer MRCP sowie einer Leberbiopsie erforderlich.

Bei bis zu 60% der Patienten mit Lupus erythematoses sind die Leberwerte, meist ohne klinische Relevanz, auffällig. Dafür gibt es zahlreiche Ursachen und die Wachsamkeit des Hausarztes ist gefragt, um insbesondere eine vaskuläre Ursache oder eine assoziierte Viruserkrankung nicht zu übersehen.

Im Fall der beschriebenen Patientin deuten das klinische Erscheinungsbild, die Laborwerte und der anatomisch-pathologische Befund auf eine Autoimmunhepatitis Typ 1 hin (Tab. 2 und 3).

Sie erhalten die Resultate der zusätzlichen Schilddrüsenwerte: das freie Thyroxin (T₄) beträgt 60 pmol/l (Normbereich 12–22 pmol/l) und das freie Triiodthyronin (T₃) 16,9 pmol/l (Normbereich 3,1–6,8 pmol/l). Während der zielgerichteten Anamnese berichtet Ihre Patientin von Nervosität, Schlaflosigkeit, Wärmeunverträglichkeit und gelegentlichen Palpitationen. Sie ergänzen die Laboruntersuchung durch eine Bestimmung der Schilddrüsenantikörpertiter, die mit einem TSH-Rezeptor-Antikörperwert von 11,7 U/l (Normbereich <1,75 U/l) einem Thyreoperoxidase-Antikörperwert von 439,2 kU/l (Normbereich <43 kU/l) und einem Thyreoglobulin-Antikörperwert von 346 kU/l (Normbereich <33 kU/l) eindeutig positiv sind. Beim Ultraschall der Schilddrüse wird eine Hypervaskularisation beider Schilddrüsenlappen ohne sichtbaren Schilddrüsenknoten festgestellt.

Tabelle 3: Anzeichen für Autoimmunhepatitiden (modifiziert nach [3]).

	Autoimmunhepatitis Typ 1 (90% der Fälle)	Autoimmunhepatitis Typ 2 (10% der Fälle)
Eigenschaften der Autoantikörper	ANA, SMA oder Anti-SLA/LP; assoziiert mit HLA-DR3, -DR4 und -DR13	Anti-LKM1, Anti-LC, selten Anti-LKM3; assoziiert mit HLA-DR3 und -DR7
Geographische Verteilung	Weltweit	Weltweit
Erkrankungsalter	Alle Altersgruppen (bimodale Verteilung mit der ersten Erkrankungsspitze im Jugendalter und der zweiten zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr)	Üblicherweise Kinder und junge Erwachsene
Geschlechterverhältnis Frau/Mann	3:1	1:1
Klinischer Phänotyp	Variabel	Üblicherweise stark ausgeprägt
Histologie	Variabler histopathologischer Befund	Üblicherweise fortgeschrittener histopathologischer Befund
Behandlung erster Wahl	Predniso(lo)n 0,5–1 mg/kg/Tag und zusätzlich Azathioprin 1–2 mg/kg/Tag als Erhaltungstherapie	Predniso(lo)n 0,5–1 mg/kg/Tag und zusätzlich Azathioprin 1–2 mg/kg/Tag als Erhaltungstherapie
Therapie und Rezidivrisiko	Im Allgemeinen gutes Ansprechen auf die Induktionstherapie. Rezidivrisiko nach Absetzen der Behandlung	Häufiges Nichtansprechen auf die Behandlung
Langfristige Erhaltungstherapie erforderlich	Variabel	100%

ANA = antinukleäre Antikörper; SMA = Antikörper gegen glatte Muskulatur; Anti-SLA/LP = Antikörper gegen lösliches Leberantigen/Leber-Pankreas-Antigen; LKM = Leber-Nieren-Mikrosomen-Antikörper; Anti-LC = Antikörper gegen zytosolische Leberantigene.

Frage 4: Aufgrund dessen diagnostizieren Sie Morbus Basedow. Welche Behandlung erscheint Ihnen für Ihre Patientin am wenigsten indiziert?

- Propranolol
- Ein Thyreostatikum, welches die Schilddrüsenhormonsynthese hemmt (Carbimazol oder Propylthiouracil)
- Lorazepam
- Colestyramin
- Prednison

Üblicherweise werden Thyreostatika, wie Methimazol und Propylthiouracil, welche die Schilddrüsenhormonsynthese direkt hemmen und Thyroxin (T₄) in Triiodthyronin (T₃) umwandeln, als Behandlung erster Wahl eingesetzt. Bei sehr schlechten Leberwerten sind sie jedoch kontraindiziert. In diesem Fall sollte mit der Behandlung bis zur signifikanten Besserung der Leberwerte abgewartet werden. Zwei weitere Therapieoptionen sind die Radiojodtherapie und die chirurgische Schilddrüsenentfernung, welche jedoch üblicherweise erst nach unzureichendem Ansprechen auf Thyreostatika zum Einsatz kommen.

Betablocker werden aufgrund ihrer antagonistischen Wirkung auf die Adrenorezeptoren zur Reduktion der Symptome des sympathischen Nervensystems (Zittern, Tachykardie, Schwitzen) eingesetzt. Hochdosiert wirken sie ebenfalls hemmend auf die Umwandlung von Thyroxin in Triiodthyronin im Zellinneren. Zur symptomatischen Behandlung von Morbus Basedow werden ebenfalls Benzodiazepine wie Lorazepam eingesetzt, die hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden. Cholestyramin wird üblicherweise zur Behandlung von cholestatischem Pruritus angewendet

und erhöht durch die Bildung unlöslicher Komplexe im Verdauungstrakt die Ausscheidung der Gallensäuren über den Stuhl. Ausserdem fördert es in ähnlicher Weise die Ausscheidung von Triiodthyronin. Kortikoide verringern die Umwandlung von Thyroxin in Triiodthyronin und bewirken auf diese Weise eine rasche Abnahme des Triiodthyroninspiegels im Blutserum. Aufgrund ihrer kurz- und langfristigen Nebenwirkungen werden sie jedoch nur bei schweren Manifestationen oder OP-vorbereitend eingesetzt. Nichtsdestotrotz weist Ihre Patientin bereits eine unabhängige Indikation für eine immunsupprimierende Behandlung mit möglichem indirektem Nutzen auf die Hyperthyreosekontrolle auf.

Nach interdisziplinären Gesprächen mit Ihren Facharztkollegen für Endokrinologie und Hepatologie entscheiden Sie sich, eine Kortikosteroidbehandlung und zusätzlich eine symptomatische Hyperthyreosebehandlung zu beginnen. Ein Thyreostatikum, welches die Schilddrüsenhormonsynthese hemmt, kommt erst später, nach einer Besserung der Leberwerte zum Einsatz.

Frage 5: Nach der Verkündung der Diagnose Autoimmunhepatitis hat sich Ihre Patientin im Internet informiert. Sie befragt Sie über den Wahrheitsgehalt verschiedener Informationen aus Internetforen. Welche der folgenden Aussagen ist falsch?

- Durch die Behandlung kann es zu einer Remission kommen.
- Es sind Rezidive zu befürchten.
- Eine Autoimmunhepatitis ist häufig mit einer weiteren Autoimmunerkrankung assoziiert.

- d) Wird eine Autoimmunhepatitis im Leberzirrhosestadium festgestellt, ist das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom erhöht.
- e) Liegen keine Symptome vor, ist eine Behandlung nicht indiziert.

Eine Autoimmunhepatitis muss frühzeitig behandelt werden, um Komplikationen wie eine Leberzirrhose und Rezidive zu vermeiden. Als Behandlung erster Wahl kommt eine Therapie mit Kortikoiden und Azathioprin zum Einsatz, deren Remissionsrate 85% beträgt. Der Verlauf kann, insbesondere bei Autoimmunhepatitis Typ 2 oder 3, durch Rezidive gekennzeichnet sein (Tab. 3). Daher ist eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin indiziert.

Eine Leberzirrhose ist, unabhängig von der Ursache, mit einem erhöhten Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom assoziiert. Aufgrund dessen wird ein regelmässiges Screening empfohlen.

Eine weitere Autoimmunkrankheit, wie eine Schilddrüsenerkrankung, eine entzündliche Erkrankung des Verdauungstrakts oder Typ-1-Diabetes wird bei ca. ¼ der Patienten mit Autoimmunhepatitis beobachtet. Dies ist in bestimmten diagnostischen Scores für Autoimmunhepatitis als Kriterium enthalten.

Unter der Kortikoidbehandlung sind der klinische Verlauf und die Entwicklung der Laborwerte Ihrer Patientin positiv. Sie stellen fest, dass sich die Leberwerte und die Hyperbilirubinämie nach einem Monat normalisiert haben, woraufhin zunächst mit einer Azathioprin- und anschliessend mit einer Carbimazolbehandlung begonnen werden kann.

Antworten:

Frage 1: e. Frage 2: e. Frage 3: b. Frage 4: b. Frage 5: e.

Diskussion

Autoimmunhepatitis ist eine seltene Erkrankung (mit einer Prävalenz von 42,9/100 000) mit zwei Erkrankungsspitzen im Kindes- und Jugendalter sowie zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Bei auffälligen Leberwerten sollte diese Diagnose aufgrund ihres Therapiebedarfs zwingend abgeklärt werden. Obgleich die Erkrankung mit unspezifischen Antikörpern einhergeht, ist ihre Pathophysiologie bis dato unbekannt. Da das klinische Erscheinungsbild unterschiedlich ausfällt, wird die Diagnose anhand der Autoantikörperkonstellation und der histologischen Untersuchung gestellt, wobei auch der Typ der Autoimmunhepatitis bestimmt wird. Unter Immunsuppressiva ist der Verlauf üblicherweise gut, die Behandlung wird jedoch, insbesondere bei Autoimmunhepatitis Typ 2 und 3, häufig fortgesetzt.

Etwa 25% der Patienten mit Autoimmunhepatitis weisen eine weitere medierte Autoimmunerkrankung auf, weshalb die Wachsamkeit des Hausarztes gefragt ist.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the international forum for the study of itch. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:291–4.
- 2 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971–1004.
- 3 Heneghan MA, Yeomman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet.* 2013;382:1433–44.
- 4 Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease. A review. *JAMA.* 2015;314(23):2544–54.
- 5 Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169–76.

Korrespondenz:
Alexandra Schneider,
médecin assistante
Centre Hospitalier Universitaire
Vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
alexandra.schneider[at]
chuv.ch