

RETROSPEKTIVE ANALYSE DER ÜBERWACHUNG UND INTERVENTIONELLEN THERAPIE DER PRIMÄR SKLEROSIERENDEN CHOLANGITIS AM ORDENSKLINIKUM LINZ



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. univ.

im Masterstudium

Humanmedizin

Eingereicht von
Maximilian Endfellner

Angefertigt am
**Ordensklinikum der
Barmherzigen
Schwestern Linz**

Beurteiler / Beurteilerin
**Prim. Univ. Prof. Dr.
Rainer Schöfl**

Monat Jahr
April 2024

Gender Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im folgenden Text auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind – sofern zutreffend und nicht anders spezifiziert – immer beide Geschlechter und zusätzliche Geschlechteridentitäten.

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei an allen Personen, welche mich bei der Anfertigung dieser Masterarbeit unterstützt haben, bedanken.

An erster Stelle ist Prof. Prim. Dr. Rainer Schöfl zu erwähnen. Vielen Dank für die Möglichkeit diese Arbeit an Ihrer Abteilung zu erstellen. Vielen Dank für Inspirationen, Anregungen und Freiheiten bei dieser Arbeit.

Zusätzlich großen Dank gebührt auch Dr. Schimetta, welcher mich tatkräftig bei der Erstellung der Statistik unterstützt hat.

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	6
2. Abstract	7
3. Beteiligte Organe	8
3.1. Leber	8
3.1.1. Anatomie	8
3.1.2. Histologie	9
3.1.3. Physiologie	10
3.2. Gallenblase	12
3.2.1. Anatomie	12
3.2.2. Histologie	13
3.2.3. Physiologie	13
3.3. Gallenwege	13
3.3.1. Anatomie	13
3.3.2. Histologie	14
3.3.3. Physiologie	14
4. Primäre sklerosierende Cholangitis	15
4.1. Epidemiologie	15
4.2. Ätiologie und Pathogenese	16
4.3. Pathophysiologie	18
4.4. Klinik	19
4.5. Diagnostik	21
4.5.1. Symptomatik	22
4.5.2. Laborparameter	22
4.5.3. Ultraschall	22
4.5.4. Invasive Diagnostik und Bildgebende Verfahren	22
4.5.5. Diagnostische Leberbiopsie	24
4.5.6. Diagnostisches Schema	25
4.6. Therapie	26
4.6.1. Medikamentöse Therapie	26
4.6.1.1. Pruritus spezifische Therapie	28
4.6.2. Interventionelle Therapie	30
4.7. Komplikationen	31
4.7.1. Kurzfristige Komplikationen	31

4.7.2. Langfristige Komplikationen.....	32
5. Methodik.....	35
5.1. Zielgrößen	35
5.2. Maßnahmen und Vorgehensweise	37
5.3. Ethikkommission	38
6. Ergebnisse.....	39
6.1. Deskriptive Analyse	39
6.1.1. Alters- und Geschlechterverteilung	39
6.1.2. Lebertransplantation und Rezidive	40
6.1.3. Beschwerden und Symptome	42
6.1.4. Dilatationen und Dilatationserfolg	46
6.1.5. Laborwerte bei der ersten Dilatation	51
6.1.6. Diagnostik.....	54
6.1.7. Exitus	56
6.1.8. Weitere Diagnosen	57
6.1.9. Medikamentöse Therapie	59
6.1.10.MRCP- und CA19-9-Kontrollen.....	59
6.2. Ergänzende deskriptive Statistik.....	60
6.3. Statistische Analyse	64
6.4. Cox-Regression.....	73
7. Diskussion	74
8. Limitationen	78
9. Zusammenfassung	78
10. Abbildungsverzeichnis	79
11. Tabellenverzeichnis	80
12. Abkürzungsverzeichnis	80
13. Literature Cited	82

1. Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung

Die Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine seltene chronisch verlaufende Erkrankung, welche im Zuge des Fortschreitens Komplikationen mit sich bringen kann. Darunter fallen neben malignen Erkrankungen der Gallenwege, das Gallengangskarzinom, auch Erkrankungen der Leber, Leberzirrhose und Leberkarzinom, sowie des Darms, Kolonkarzinom. Nicht zuletzt aufgrund dieser Komplikationen, sollte diese Erkrankung engmaschig kontrolliert werden. Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, herauszufinden, ob die interventionelle Dilatation während einer endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) einen Einfluss auf potenzielle Komplikationen oder die Lebensqualität bei dieser Erkrankung hat.

Methodik

Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Datenauswertung mit explorativem Ansatz unter Verwendung von Ambulanz- und Krankenakten, sowie Berichten von interventionellen Eingriffen (ERCP) am Ordensklinikum Linz (Barmherzige Schwestern und Elisabethinen). Es wurden Patienten von 2001 bis 2022 mit einer PSC und mindestens einer Dilatation (mehrfache Dilatationen wurden dementsprechend gekennzeichnet und vermerkt) aufgenommen. Auf diese Art und Weise konnten 11 Patienten rekrutiert werden. Es wurden die ersten 1,5 Jahre nach initialer Dilatation erhoben und auf Komplikationen, sowie Therapieerfolg untersucht. Weiters werden die oben genannten Langzeitkomplikationen dokumentiert und aufgezeigt.

Ergebnisse

Die 11 Patienten (4 Frauen, 7 Männer), welche mit einer PSC diagnostiziert wurden, konnten alle erfolgreich dilatiert werden. Bei keinem Patienten gelang nicht mindestens eine erfolgreiche Dilatation. Nach der ersten Dilatation verringerten sich die Symptome bei 10 von 11 Patienten. Bei 36,36% aller Patienten traten Eingriff assoziierte Komplikationen, wie bakterielle Cholangitiden auf. Bei 5 Patienten wurde eine Lebertransplantation notwendig. Bei dieser Subpopulation wurde bei einem Patienten ein PSC-Rezidiv in der Transplant-Leber festgestellt. Die Gründe für die Lebertransplantation waren in den meisten Fällen (60%) eine unbeherrschbare Klinik im Sinne von einem ausgeprägten Juckreiz. Dieser war mitunter auf eine Leberdysfunktion im Rahmen der Grunderkrankung zurückzuführen. Die Mortalität betrug im Beobachtungszeitraum 9,09%.

Zusammenfassung

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die interventionelle ERCP, trotz des Risikos von bestimmten Komplikationen, im Rahmen einer Dilatationstherapie der Gallenwege bei einer PSC-Erkrankung die Symptomatik langfristig verbessern konnte. Es konnte veranschaulicht werden, dass die Leberdysfunktion einen erheblichen Faktor für die Notwendigkeit einer Lebertransplantation darstellt.

Aufgrund der geringen Fallzahlen in dieser Studie und des retrospektiven Charakters sollten weitere prospektive Studien dieser Art mit längerer Beobachtungsdauer durchgeführt werden.

2. Abstract

Introduction

The primary sclerosing cholangitis (PSC) is a rare chronic progressive disease, which affects the bile ducts. In the course of the illness major complications like carcinoma in bile ducts, liver or colon may appear. Due to these life shortening threats this disease should be monitored very closely.

The target of this study is to investigate if the dilatation therapy during endoscopic retrograde cholangio-pancreatography can improve the patient's outcomes of the development of complications or only influence the well-being after therapy.

Method

This study is a retrospective data analysis, which uses the data provided from Hospital of the Merciful Sisters and Hospital of the Order of St. Elizabeth Linz (Barmherzige Schwestern und Elisabethinen) and collected from medical records and dilatation protocols. Patients from 2001 until 2022 got recruited if there was at least one dilatation therapy in the past recorded (multiple therapy sessions were marked and noted). All together there were a total of 11 patients recruited for this study. Complications and success of the initial dilatation therapy were observed for the next 1.5 years. Further long-term-complications were noted separately.

Results

11 Patients (4 Women, 7 Men) were diagnosed with PSC and dilated successfully. At least one ECRP dilation was successfully performed on every patient. 10 out of 11 patients reported reduced or complete disappearance of PSC related symptoms. In 36,36% of all cases procedure related complications, like bacterial cholangitis, were observed. In 5 patients a liver transplantation was necessary. In this sub-population 20% of all patients were diagnosed with a recurrent PSC. The reason for liver transplantation was in most cases (60%) a severe non treatable case of pruritus. This was attributed to the collective damage of the liver due to PSC. The mortality this study was 9.09% in the observation period.

Conclusion

In this study, it was shown that the interventional ERCP therapy, despite its risk of complications, is an effective way of treating the symptoms of PSC. It was demonstrated that liver dysfunction is a considerable risk-factor for a liver transplantation.

Due to the low number of patients in this study and the retrospective characteristics of this study, it is necessary to do further research in this field to reproduce the results shown in this study.

3. Beteiligte Organe

Da die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) pathophysiologisch nicht nur die Gallengänge selbst betrifft, sondern auch erhebliche Auswirkungen auf die umliegenden Organe, insbesondere die Leber hat, werden in diesem Abschnitt die davon betroffenen Organe, sowie deren Anatomie, Histologie und Physiologie der einzelnen Bereiche beschrieben und erklärt. Dieses Kapitel soll einen groben Überblick über die für diese Erkrankung wichtigen Aspekte darstellen und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

3.1. Leber

Als zentrales metabolisches Organ im Glukose- und Fettstoffwechsel, in der Synthese von Gerinnungsfaktoren, als auch bei der Bereitstellung und dem Abbau von Serumproteinen und Hormonen ist die Leber ein essenzieller Bestandteil in der Aufrechterhaltung der Homöostase des menschlichen Körpers. Neben diesen Funktionen übernimmt die Leber auch eine Ausscheidungsfunktion, indem sie mitunter Gallebestandteile produziert. Diese werden über ein Kanalsystem zu der Gallenblase weitergeleitet, wo es zur Eindickung, Herstellung und letztendlich Speicherung einer sezernier-bereiten Gallenflüssigkeit kommt.

Da es im Zuge der primär sklerosierenden Cholangitis sehr häufig zu einem Schaden oder zu einer Beeinträchtigung der Leber durch gewisse pathophysiologische Faktoren kommt, wird in diesem Abschnitt kurz die für diese Krankheit relevanten Aspekte aufgegriffen und näher beschrieben. Dazu zählen bestimmte Ausschnitte der Anatomie, Histologie und Physiologie.

3.1.1. Anatomie

Die Leber hat ein ungefähres Gewicht von 1500g bei einem durchschnittlichen erwachsenen Menschen und befindet sich im oberen rechten Quadranten des Abdomens. Sie kann funktionell in acht Lebersegmente nach Claude Couinaud unterteilt werden. Anatomisch wird sie in 4 Leberlappen (Lobi) unterteilt: Lobus hepatis dexter, Lobus hepatis sinister, Lobus quadratus, Lobus caudatus.

Die Blutversorgung der Leber wird zu einem Teil durch die Äste der Pfortader und zum anderen Teil durch die A. hepatica sichergestellt, wobei mit etwa 75% der gesamte Blutfluss der Leber durch Erstere sichergestellt wird. Die Pfortader, ursprünglich von den Eingeweiden des Gastrointestinaltraktes und des Darms kommend, stellt der Leber nährstoffreiches, jedoch sauerstoffarmes Blut zur Verfügung. Die A. hepatica, welche ihren Ursprung am Truncus Coeliacus hat, wiederrum führt sauerstoffreiches, jedoch nährstoffarmes Blut zur Leber.

Der Blutabfluss der Leber beginnt zunächst in den Zentralvenen, welche in die Sublobularvenen, die ebenso noch sehr dünnwandig sind und vergleichsweise geringere Mengen an Blut führen, übergehen. Diese münden schließlich in die Vv. Hepaticae, welche wiederum im Gebiet der Fossa V. cavae in die V. cava inferior münden.

Morphologisch gesehen ist eine Unterteilung in Einheiten von Leberläppchen sinnvoll. Diese besteht aus Leberzellplatten- bzw. Leberzellbalken und den dazwischen liegenden Sinusoiden, welche in die Zentralvenen der Leber münden und den Blutabfluss sicherstellen.

Zwischen den Leberläppchen liegen die sogenannten Portalfelder, welche neben Arterien, Pfortadervenen und Nerven auch die Gallengänge beinhalten. Sie werden von einer Schicht Hepatozyten bedeckt. (1, 2)

3.1.2. Histologie

Auf zellulärer Ebene wird die Leber vor allem von Hepatozyten, welche fast zwei Drittel aller Zellen der Leber darstellen, Cholangiozyten, Vorläuferzellen (Progenitorzellen), sowie von Endothelzellen gebildet. In einem kleineren Ausmaß, aber ebenso von essenzieller Bedeutung sind noch die Sternzellen, Kupffer-Zellen als auch Lymphozyten anzumerken.

Die Zellmembran der Hepatozyten besteht je nach Subtyp und Aufgabe aus verschiedenen Zusammensetzungen von verschiedenen Lipiden und Proteinen. Weiters ist je nach spezieller Aufgabe der Zelle eine individuelle Enzym-, Rezeptor- und Transporterverteilung vorzufinden. Die basolaterale Membran, welche in Richtung des Sinus ausgerichtet ist, ist mittels Mikrovilli für die Aufnahme von diversen Molekülen, darunter auch Galle und Arzneimittel, aus dem Blut verantwortlich. Neben der Aufnahme ist eine der Aufgaben die Sekretion von Arzneimittelmetaboliten, sowie von Hormonen ins Blut.

Die andere Seite der Membran ist die kanalikuläre oder apikale Membran. Sie ist auf die Sekretion von Galle spezialisiert. So können über ATP abhängige Transporter neben Gallensäuren auch konjugiertes Bilirubin und Arzneimittelmetaboliten abgesondert werden.

Die Cholangiozyten in der Leber sind für die Zusammensetzung der Galle verantwortlich. Mittels Mikrovilli und Stereozilien auf der luminalen Oberfläche können Signale an das Zytoplasma weitergegeben werden. Somit kann die Menge an Wasser und gelösten Substanzen angepasst werden. Cholangiozyten sezernieren Galle, die weiter in ein Gangsystem fließt. Dieses wird innerhalb der Leber als Hering'sche Kanäle bzw. Ductuli Biliferi bezeichnet; sie werden durch sogenannte Cholangiolen aufgebaut. Diese münden wieder in die interlobulären Gallenwege.

Progenitorzellen werden als Vorläuferzellen bezeichnet und stellen eine unreife Variante dar, welche noch nicht ausreichend differenziert ist und vermutlich aus Stammzellen hervorgehen. Durch diverse Botenstoffe und Wachstumsfaktoren findet ihre Ausreifung und Spezialisierung statt. Diese Differenzierung findet je nach den aktuellen, in der Leber vorherrschenden Gegebenheiten statt. Somit kann eine individuelle Anpassung an den aktuell benötigten Zelltyp stattfinden.

Endothelzellen treten sinusoidal in einer Vielzahl an verschiedenen Funktionen in Erscheinung und sind dadurch eine sehr heterogene Gruppe an Zellen innerhalb der Leber. Sie variieren je nach Einfluss von endogenen oder exogenen Stoffen. Im Vergleich zu Endothelzellen in Gefäßen weisen diese Zellen keinen Van-Willebrand-Faktor auf.

Sternzellen und Kupffer-Zellen treten in weitaus geringerem Ausmaß auf. Erstere besitzen die Option der aktiven Einwanderung in Gewebe, in welchem sie neben Desmin und Aktin auch verschiedene neuroendokrine Proteine produzieren können. Sie sind verantwortlich für die Herstellung von extrazellulären Matrixproteinen und die Aufrechterhaltung des Gerüsts der Sinusoide durch die Reaktion auf endogene Produkte wie Endothelin1 und NO. Weiters haben

sie die Besonderheit als Myofibroblasten nach einer Parenchymbeeinträchtigung eine Leberfibrose herbeizurufen. In diesem Prozess wird ein Teil des Parenchyms der Leber durch Bindegewebe ausgetauscht.

Die Kupffer-Zellen gehören dem mononukleär-phagozytierenden System an. Sie können neben der Phagozytose und der darauffolgenden Antigenpräsentation auch aktiv Zytokine und Chemokine sezernieren und damit indirekt nicht nur andere Sternzellen und Hepatozyten beeinflussen, sondern auch eine Wirkung auf Gefäße entfalten. (1, 2)

3.1.3. Physiologie

Dieses Unterkapitel soll einen kleinen Einblick in die Vielzahl an Funktionen der Leber als zentrales Stoffwechselorgan bieten und aufzeigen, wieso es gravierende Auswirkungen haben kann, wenn die Leberfunktion eingeschränkt ist. Darunter fällt die Abwicklung von diversen Prozessen im Aminosäure- und Proteinstoffwechsel, im Kohlehydratstoffwechsel, im Lipid- bzw. Lipoproteinstoffwechsel, als auch bei den Gallensäuren und in der Biotransformation von endogenen und exogenen Substanzen, sowie die Speicherung und Abbau von Cholesterin, Häm und anderen Stoffen.

Dabei ist anzumerken, dass nicht jeder Hepatozyt jede Rolle in diesen Stoffwechselprozessen übernehmen kann. Je nach unterschiedlicher Genexpression und anschließender Spezialisierung und Bereitstellung von spezifischen Schlüsselenzymen sind diese Zellen für eine Aufgabe verantwortlich und müssen nach Schädigung oder eventuellen Zelltod durch endogene oder exogene Noxen erst von Progenitorzellen wieder erneut bereitgestellt und ersetzt werden.

Aminosäuren, in geringem Ausmaß auch Proteine, werden primär über das Pfortaderblut, welches Nahrungsbestandteile beinhaltet, von der Leber aufgenommen. Alternativ kann die Leber auch Aminosäuren bzw. Proteine von der Skelettmuskulatur aufnehmen und für die Proteinbiosynthese oder Glukoneogenese verwenden. Die Proteinbiosynthese in der Leber findet innerhalb des rauen endoplasmatischen Retikulums (RER) statt und wird mitunter durch den Ernährungsstatus, physischen Aktivität des Betroffenen, Hormone (Erhöhung des Insulins, Verminderung des Glukagons), Erkrankungen, sowie durch Zytokine und Chemokine moduliert. Der Abbau von Proteinen bzw. ihren Stickstoffgruppen findet über die Ausscheidung von Ammoniak und Harnsäure im leberspezifischen Harnstoff –(Urea-)Zyklus statt. (1, 2)

Der Kohlehydratstoffwechsel wird nicht nur durch endogene Hormone, wie Insulin (Verminderung des Blutzuckerspiegels durch die Aufnahme in Zellen) und Glukagon (Bereitstellung und Erhöhung des Blutzuckerspiegels durch Abbau von zuvor gespeichertem Glykogen und Glukoneogenese) beeinflusst, sondern auch durch nervale Komponenten gesteuert. Eine erhöhte Aktivität und damit verbundene Steigerung des Einflusses des Sympathikus führt zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels, wobei sein Gegenspieler, der Parasympathikus, eine Senkung des Blutzuckerspiegels verursacht. Weitere hormonelle Regulatoren, welche den Blutzuckerspiegel erhöhen können, sind Adrenalin, Cortisol und einige Wachstumshormone. Insulin steht im Verdacht, das einzige Hormon zu sein, welches in der Lage ist, den Blutzuckerspiegel maßgeblich zu senken.

Die aus dem Pfortaderblut aufgenommene Glukose wird durch Hepatozyten in Form von Glykogen gespeichert. Bei erhöhtem Verbrauch von Glukose in Stresssituationen, wie

erschöpfender körperlicher Betätigung oder Infektionen, kann Glykogen mittels Glukagons wieder abgebaut und als Glukose freigesetzt werden. (3–5, 1, 2)

Der Fettstoffwechsel der Leber erstreckt sich von der Aufnahme, Modifikation und Speicherung von freien Fettsäuren, v.a. aber Triglyceriden aus der Nahrung und der Produktion von Plasmalipoproteinen, bis hin zum Abbau von low density Lipoproteinen (LDL), very low density lipoprotein (VDL) sowie Chylomikronen aus der Nahrung, auch bis hin zur Bereitstellung von verschiedensten Enzymen, welche zur Steuerung dieser Lipoproteinstoffwechselabschnitte essenziell sind. High Density Lipoproteine (HDL) werden dagegen auch im Darm hergestellt und sind für den Rücktransport von Cholesterin aus der Peripherie zur Leber zuständig.

Hepatozyten können Fettsäuren aus diversen Quellen (endogene Synthese oder exogene Aufnahme durch Verzehr) aufnehmen und stellen der Leber Triglyzeride, Phospholipide, sowie Cholesterinester zur Verfügung. Diese stellen wichtige Startprodukte für einige essenzielle Vorgänge im Körper dar. Cholesterin dient als Teil biologischer Membranen und Startmolekül in der Biosynthese von Gallengängen, Vitamin D3 und zahlreichen Steroidhormonen.

Eine weitere Funktion der Leber ist die Biotransformation von endogenen und exogenen (hier allen voran Arzneimittelstoffen) Molekülen. Dafür sind spezielle in Hepatozyten hergestellte Enzyme notwendig. Diese Vorgänge werden in Phase-I- und Phase-II-Reaktionen eingeteilt. Zu den Ersteren gehören Modifikationen im Sinne von Oxidation, Reduktion, Hydrolyse sowie Hydratisierung. Hierzu zählt etwa das Isoenzym CYP3A4 aus der Zytochrom P450 Gruppe, welches für die Verstoffwechselung von ungefähr 50% aller Arzneimittel verantwortlich ist. Zu Zweiteren gehören Konjugationsreaktionen wie Glukuronidierung, Sulfatierung, Methylierung, sowie Acetylierung.

Die Biotransformation in der Leber ermöglicht oder erleichtert nicht nur die Ausscheidung von bestimmten Arzneistoffen oder Noxen, sie ist ebenso in der Lage, noch unwirksame pharmakologische Moleküle zu modifizieren, um sie für den Körper in effektive Substanzen überzuführen. Als Beispiel für Letzteres kann hier die Aktivierung von Codein zu dem schmerzstillenden Morphin angeführt werden. Viele der bereits erwähnten Phase-I- oder Phase-II-Reaktionen werden durch Arzneimittel beeinflusst. Dabei kann eine Reaktion abhängig vom jeweiligen Medikament, sowohl beschleunigt als auch verlangsamt oder gar unterdrückt werden. Dies kann zu einer völlig veränderten Dynamik, bis hin zu einem Ausbleiben der gewünschten Wirkung eines anderen Medikaments führen. In der Folge kann somit auch die Ausscheidung und die damit verbundene Toxizität bestimmter Stoffe verändert werden.

Die bisher erklärten Funktionen der Leber und ihrer Zellen stellen nun die Basis für das Verständnis der Produktion von Gallensäuren und der Galle selbst dar.

Die primären Gallensäuren, Cholsäure und Chenodesoxycholsäure, werden zunächst von den Hepatozyten mithilfe von spezifischen Enzymen aus Cholesterin produziert. Im Anschluss werden diese Gallensäuren mit der Aminosäure Glycin und Taurin, dem Abbauprodukt der Aminosäuren Cystein und Methionin, konjugiert. Dieser Prozess ist für den nun entstandenen hydrophilen Charakter der modifizierten Gallensäuren essenziell. Durch das Einwirken von Transportproteinen, wie die Bile Salt Exporting Pump (BESP), gelangen die Gallensäuren in die Gallenkanalikuli und bewirken durch ihre Osmolalität den Fluss der Galle.

Viele wichtige Funktionen wären ohne Gallensäuren nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich. Hier wird ein Überblick über diese Funktionen der Gallensäuren gegeben.

Sie sind im Dünndarm ausschlaggebend für die Resorption von Lipiden aus der Nahrung. Diese werden im terminalen Ileum durch Natrium-abhängige Transportproteine, dem Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter (ASBT), rückresorbiert, ins Pfortaderblut eingespeist und zur Leber für die erneute Aufbereitung zurücktransportiert. Dieser Vorgang wird als enterohepatische Zirkulation bezeichnet.

Erneut ausgeschiedene Gallensäuren können durch im Dickdarm beherbergte Bakterien konjugiert und 7- α -hydroxyliert werden. Diese werden nun als sekundäre Gallensäuren, Desoxycholsäure aus Cholsäure und Lithocholsäure aus Chenodesoxysäure, bezeichnet. Erster kann erneut aufgenommen und verwertet werden, während Zweitere nun ausgeschieden wird.

Die Galle selbst setzt sich aus Wasser, Gallensäuren, Cholesterin, Bilirubin, Phospholipiden und Proteinen zusammen. Hepatozyten sind in der Lage, überflüssige, nicht abbaubare Substanzen, wie Kupfer (bei Mb. Wilson) oder Eisen (bei Hämochromatose) mit Hilfe der Galle auszuscheiden. Phospholipide werden in Form von Mizellen zum Schutz des Gallengangepithels gebildet, um die Detergenswirkung der Gallensäuren zu miltigieren. Bei der Bildung der Galle sind die Gallensäuren der initiale Faktor. Mittels der Ausscheidung von Glutathion und Bikarbonat wird ein osmotischer Druck aufgebaut. Durch Aquaporine und spezielle Transportsysteme für Anionen und Kationen der Leberzellmembran wird der Wassergehalt der Galle reguliert. Im weiteren Verlauf kann die kanalikuläre Galle noch durch Rückresorption von Glutamat, Urat, sowie Gallensäuren und die Sekretion von organischen und anorganischen Ionen in die Duktuli entsprechend angepasst werden. Diese Anpassungen werden mitunter durch die Hormone Sekretin und Somatostatin kontrolliert. (1, 2)

3.2. Gallenblase

Die Gallenblase ist ein Hohlorgan im rechten Oberbauch und fungiert als Zwischenreservoir und Speicherplatz für die von der Leber produzierte Galle. Im folgenden Kapitel werden die Grundlagen und Funktionen der Gallenblase näher angeführt und erklärt.

3.2.1. Anatomie

Die Gallenblase ist im rechten oberen Quadranten des Abdomens zu finden. Sie befindet sich bei einer frontalen Ansicht zum Teil durch die Leber verdeckt in der Fossa vesicae biliaris. Die Gallenblase kann in der Regel ein Volumen von 30-50ml fassen. Je nachdem wie lange eine Hungerperiode anhält, kann sich das Volumen vervielfachen. Im Gegenzug fällt das Volumen postprandial auf unter 10ml.

Makroskopisch kann die Gallenblase in einen Fundus, einen Korpus, ein Infundibulum, sowie in einen Gallenblasenhals unterteilt werden. Im Bereich des Infundibulum befindet sich die sogenannte Hartmann-Tasche. Dies bezeichnet eine Aussackung, in der sich Gallensteine bilden können.

Der Ductus cysticus ist jener Gallenweg, welcher die Gallenblase mit dem Ductus hepaticus communis verbindet. Am Anfang jenes Gallenweges befindet sich die Valvula spiralis heisteri, eine in sich gedrehte Schleimhautfalte, welche den stetigen Galleabfluss verhindert.

Die Gallenblase wird über die A. cystica, welche der rechten Leberarterie (Ramus dexter A. hepatica propria) entspringt, versorgt. Der Abfluss erfolgt zum Teil direkt über kleine Venen in die Leber oder über eine eigene V. cystica, welche wiederum in die Pfortader mündet. Sowohl im arteriellen als auch im venösen System sind verschiedene Variationen möglich und üblich. (1, 2)

3.2.2. Histologie

Die Wand der Gallenblase besteht aus einer Tunica mucosa, welche aus einem hochzylindrischen Epithel und einer darunter liegenden Lamina propria aufgebaut ist. In dieser Schicht sind einige wenige Lymphozyten und Histozyten zu finden. Darauf folgt eine Tunica muscularis. Im Fundusbereich ist auch eine Tunica subserosa zu finden. Charakteristisch ist eine in der Gallenblase fehlende Lamina muscularis mucosae bzw. eine Submukosa, welche ansonsten im gesamten Gastrointestinaltrakt vorhanden ist.

Im Zylinderepithel findet man einzelne Einziehungen bis in die Tunica subserosa. Diese sind für die Abgabe von Gallenblasenschleim mit sauren Sulfomuzinen und Glykoproteinen verantwortlich. Dieser Schleim schützt die Gallenblase selbst vor den Gallensäuren. (1, 2, 6)

3.2.3. Physiologie

Die Gallenblase dient initial dem Auffangen der rund 800-1000ml täglich gebildeten Gallenflüssigkeit. Diese besteht vor allem aus Wasser, Gallensäuren, Bilirubin, Cholesterin, sowie Phospholipiden. Durch eine aktive Chloridrückresorption und dem daraus resultierenden osmotischen Gradienten kann eine Reduktion des Volumens dieser Flüssigkeit auf etwa 10% ihrer Ursprungsmenge erreicht werden. Die Füllung der Gallenblase hängt direkt von der Aktivität der Gallenproduktion in der Leber und der neuronalen, sowie humeralen Steuerung der Kontraktion und Entspannung des Sphinkter Oddi ab.

Nach der Nahrungsweiterverarbeitung im Magen gelangt der Chymus in den ersten Teil des Dünndarms. Im Rahmen von diesem Abschnitt der Verdauung kommt es über diverse endokrine, parakrine, mechanische und neurologische Stimuli zu einer Entleerung der Gallensekretion durch die Leber und einer Lockerung des Sphinkter Oddi. Durch chemische Reize in der Schleimhaut des Dünndarms wird Cholezystokin (CKK) freigesetzt. Dieses Hormon hat eine Schlüsselrolle in der Kontrolle der Freisetzung der Gallenflüssigkeit. Es ist direkt für die Kontraktion der Gallenblase, sowie indirekt für die Erschlaffung des Sphinkter Oddi verantwortlich. Gastrin, welches bereits im Magen durch eine pH-Wert Erhöhung freigesetzt wurde, hat auf die Galle ähnliche, wenn auch deutlich geringere Effekte. (7, 1, 2)

3.3. Gallenwege

3.3.1. Anatomie

Interlobuläre Gallengänge sind die kleinsten Einheiten von Gallengängen. Diese entstehen innerhalb der Leber und werden daher als Teil der intrahepatischen Gallenwege bezeichnet. An der Leberpforte verlassen diese die Leber und werden ab diesem Punkt als extrahepatische Gallenwege bezeichnet. Hier existieren einige Formvarianten. Letztendlich münden alle in einem

gemeinsamen Gallenweg, welcher als Ductus hepaticus communis bezeichnet wird. Schließlich ergänzt der Ductus Cysticus den Gallengang, welche von nun an als Ductus Choledochus bezeichnet wird, vor der Mündung am Pankreaskopf. Dieser verläuft im Ligamentum hepatoduodenale. Entgegen seinem Namen verläuft der letzte Abschnitt des Ductus Choledochus intrapankreatisch. Es gibt auch Varianten, in denen er jedoch vollständig extrapankreatisch liegt. In der Norm vereinigt er sich nun mit der in dem Pankreaskopf liegenden Ampulla hepatopankreatica, welche mittels der Papilla Duodeni major in den Zwölffingerdarm mündet und das Ende darstellt. An dieser Stelle wird der Durchfluss von dem Musculus Sphinkter Oddi reguliert. Dieser wird vor allem endokrin durch Cholezystokinin und Gastrin beeinflusst, sowie adrenerg hemmend und cholinerg stimulierend innerviert.

(1, 2)

3.3.2. Histologie

Die Wand der Gallengänge setzt sich aus glatten Muskelzellen zusammen. Das Epithel der Gallengänge ist hochprismatisch und mit Becherzellen bestückt. (8)

3.3.3. Physiologie

Die intra- und extrahepatischen Gallenwege dienen dem Transport der Gallenflüssigkeit zur Speicherung in der Galle und als Weg über das Pankreas und dem Sphinkter Oddi bis hin in das Duodenum, wo es dem Chymus beigemischt wird. (1, 2)

Um Cholangiozyten vor dem sauren Milieu und den potenziell toxischen und sauren Eigenschaften der Gallenflüssigkeit zu schützen, sorgen primär zwei Transportmechanismen für die Aufrechterhaltung von einem alkalischen Bikarbonatschutzfilmes, auch „bicarbonate umbrella“ genannt. Einerseits besitzen die Cholangiozyten in ihrer Glykokalix ein membranstabilisierendes Enzym namens Fucosyltransferase 2, kurz FUT-2. Diese ist zusammen mit dem Gallensalzrezeptor, TRG-5, für den Schutz der Cholangiozyten verantwortlich. TRG-5 ist in der Lage, ein erhöhtes Level an Gallensalzen und sauren pH-Wert zu erkennen und steuert mit der Sezernierung von intrazellulärem Bikarbonat und Chlorid entgegen. (9, 10)

4. Primäre sklerosierende Cholangitis

Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine chronisch bzw. in Schüben verlaufende Entzündung der Gallengänge. Diese Erkrankung verläuft zunehmend progressiv und verursacht Veränderungen sowie Schäden der Leber, welche oft in einer Lebertransplantation oder dem Tod des Patienten enden. Die Erkrankung ist durch stets stärker werdende Episoden von Entzündungen, Fibrosierung und dem Auftreten von sogenannten Strikturen (Verengungen der betroffenen Abschnitte) der intra- sowie extrahepatischen Gallenwege gekennzeichnet.

Die primär sklerosierende Cholangitis ist in ihrer Symptomatik initial einigen anderen Erkrankungen der Gallenwege ähnlich, unterscheidet sich jedoch drastisch in ihrer Dynamik, Epidemiologie, sowie Therapie. Daher ist eine genaue Diagnostik und Differenzierung von ähnlichen Krankheitsbildern so essenziell. Andere Erkrankungen, welche ähnliche Symptome hervorrufen können, wären zum Beispiel die Choledocholithiasis, die bakterielle Cholangitis, daraus resultierend die sekundär sklerosierende Cholangitis, die IgG4- oder AIDS-Cholangiopathie oder auch ein Tumorleiden (Cholangiokarzinom), welches in einer Entzündung und Obstruktion der Gallenwege resultieren kann. (11)
 Overlap zu Autoimmunhepatitis bzw. PBC erwähnen.
 Sonderform Small-duct-PSC erwähnen.

4.1. Epidemiologie

Die zuverlässige Erhebung der Epidemiologie der primär sklerosierenden Cholangitis gestaltet sich aufgrund geringer Fallzahlen oft sehr schwierig. Eine systematische Übersichtsarbeit, welche acht Studien aus Nordamerika und Europa näher betrachtete, kam zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz bei dieser Erkrankung etwa bei 0.77 pro 100.000 Einwohner liegen dürfte. Hier ist anzumerken, dass obwohl dabei mehrere Studien betrachtet wurden, es durchaus zu erheblichen Schwankungen bei so kleinen Zahlen gekommen ist. Ein Großteil aller Studien kam zu dem Ergebnis, dass Männer von dieser Erkrankung häufiger betroffen sind. Etwa 6 von 10 Erkrankten sind demnach Männer. Weiters konnte gezeigt werden, dass die geschlechterunabhängige Inzidenz sich in den untersuchten Zeitperioden stets erhöhte. Am häufigsten manifestiert sich diese Erkrankung zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. (12, 13, 9)
 Studien konnten zeigen, dass sich die Prävalenz in der Normalbevölkerung bei der primär sklerosierenden Cholangitis im Rahmen von etwa fünf pro 100.000 bewegt. Diese Studie im Vereinigten Königreich gab die altersstandartisierte Prävalenz mit 5,58 pro 100.000 an. (14) Die Erkrankungshäufigkeit ist geographisch unterschiedlich. PSC gibt es häufiger in Nordeuropa und -amerika, während die Prävalenz in Südeuropa und Südostasien wesentlich niedriger ist. (15)
 Im Gegensatz dazu ist die primäre sklerosierende Cholangitis eine Erkrankung, welche in anderen Populationen, etwa Patienten, welche an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) erkrankt sind, deutlich häufiger vorkommt. Umgekehrt ist die Prävalenz von Colitis Ulcerosa (CU) bei Personen, welche bereits an einer PSC leiden, deutlich erhöht. Hier sprechen Studien von einer variierenden Prävalenz beginnend bei etwas unter 50% bis hin zu 98.7%. Die Autoren beschreiben dabei, dass ein Wert von ca. 70% realistisch sein könnte. Wenn man nun Mb. Crohn näher betrachtet, fällt auf, dass die Prävalenz ungefähr bei der Hälfte mit 38.8% liegt. Zwar ist dieser Wert deutlich niedriger als jener bei CU, dennoch kann von einem Zusammenhang dieser Erkrankungen ausgegangen werden. (16, 13)

Eine großen Kohortenstudie zu CEDs in der Schweiz mit über 2700 Patienten zeigte deutlich, dass etwa 4% aller Patienten mit einer CU auch an einer PSC litten, während nur etwa 0.5% aller Patienten mit Mb. Crohn auch mit einer PSC diagnostiziert wurden. (17)

Vergleicht man nun diese Zahlen mit der Prävalenz von CU und Mb. Crohn mit denen in der Normalbevölkerung, wird der Unterschied deutlich klarer. In einer systemischen Reviewarbeit wird von einer Prävalenz von CEDs von ca. 0.3% in Europa ausgegangen. (18)

4.2. Ätiologie und Pathogenese

Zurzeit ist die genaue Ursache der PSC noch nicht bekannt. Es wird vermutet, dass die Entwicklung einer PSC ein multifaktorielles Geschehen ist, welches noch nicht vollständig entschlüsselt werden konnte. Im Folgenden werden einige Faktoren genannt, welche mit großer Wahrscheinlichkeit einen Anteil an der Entstehung dieser Erkrankung zu haben.

- Bereits im vorangegangenen Punkt „Epidemiologie“ wurde über den engen Zusammenhang und das gehäufte Auftreten von der Erkrankung der PSC gemeinsam mit einer CED berichtet. Dies lässt einen möglichen autoimmunen Ursprung plausibel erscheinen. Zusätzlich zu den CED gibt es auch weitere Überschneidungen und Häufungen zu anderen autoimmunen Lebererkrankungen. Da allerdings nicht alle Patienten mit einer weiteren Autoimmunerkrankung diagnostiziert sind und es erhebliche Schwankungen in der Häufigkeit gibt, mit welcher sich diese überschneiden, kann davon ausgegangen werden, dass dies nur einer von vielen Faktoren ist, welche zur Entstehung beiträgt. (19, 9)
- Studien vermuten, dass ein Zusammenhang mit rezidivierenden Entzündungen in den Gallenwegen bestehen könnte. Dabei kommt es zum Eintritt von Darmbakterien in die Gallenwege bis hin zu den Portalfeldern der Leber. Der daraus entstehende Schaden an der Leber kann eine Ansammlung von toxisch wirkenden Gallensäuren, welche abnormal durch die nun ansässigen Darmbakterien produziert werden, begünstigen. (19, 9)
- Die bereits oben genannten Punkte oder Traumata könnten die Entwicklung von ischämischen Schäden an den Gallenwegen begünstigen. Diese Ischämien stehen im Verdacht, die Entwicklung einer PSC initiieren zu können. (19, 9)
- Eine genetische Disposition für das Entwickeln einer PSC gilt als gesicherter Risikofaktor. Einige Studien konnten zeigen, dass Verwandte ersten Grades ein 9- bis 39-mal erhöhtes Risiko haben ebenso an einer PSC zu leiden, als Menschen ohne Risikofaktoren. Folgende HLA-Typen (Humanes Leukozytenantigen) begünstigen demnach die Entstehung einer PSC: HLA-DRB1*1501-DQB1*0602, HLADRB1*1301-DQB1*0603, and HLA-A1-B8-DRB1*0301-DQB1*0201. Andere Studien mit einem Fokus auf die Erforschung des MHC-Gencluster (Major Histocompatibility Complex) konnten zeigen, dass diese mit der Erkrankung der PSC in

Verbindung stehen. Dennoch muss angemerkt werden, dass Studien diesen Bereich bei weitem noch nicht vollständig erforscht haben und die Zukunft noch genaue Daten aufzeigen wird. (19, 9)

- Einige Membrantransporterproteine könnten die Entstehung von vielen Erkrankungen, darunter auch die PSC, begünstigen. Dabei kann es zu einer Veränderung der Rückresorption von Chlorid in den dafür zuständigen Transporter in der Galle kommen. Eine ähnliche Pathogenese zeigt hierbei die zystische Fibrose auf. Bei Patienten mit dieser Erkrankung konnten ebenfalls CFTR-Abnormitäten (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) festgestellt werden. Diese Auffälligkeit in den Transportproteinen konnte auch bei PSC Erkrankten nachgewiesen werden. Demnach kommt es zu einer weniger wirksamen Bikarbonatschutzschicht entlang der Schleimhaut in den Gallengängen, welche die Cholangiozyten vor den toxischen Eigenschaften der Gallensäure schützen sollte. Dadurch kommt es zur Schädigung dieser Zellen, es werden Entzündungen leichter verursacht und es kann in weiterer Folge ein unkontrollierter Fibroseprozess ausgelöst werden. (20)
- Manche Studien legen nahe, dass das Mikrobiom im Darm und in den Gallenwegen eine entscheidende Rolle spielen könnte. Dabei könnte das Mikrobiom für eine gezielte Antwort des Immunsystems mitentscheidend sein. Demnach ist denkbar, dass eine Störung des Darmmikrobioms zu einer Überaktivierung und erhöhten Permeabilität führt. Dies wiederum erleichtert ebenso die Einwanderung von bestimmten Bakterien. Andererseits könnte dies ein Faktor für eine überschießende Antwort des Immunsystems sein, was wiederum die Entwicklung von Entzündungen und Fibrose fördern könnte. (9)
- In einigen Studien konnte eine veränderte Reaktion des Immunsystems beobachtet werden. Dies geschieht vor allem auf zwei Wegen: Einerseits zeigen bis zu 50% aller Patienten erhöhte IgM Werte, andererseits konnte festgestellt werden, dass einige Patienten P-ANCA Antikörper (Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper) bildeten. Diese deuten auf eine autoimmune Komponente in der Entzündungsreaktion hin. Studien lassen vermuten, dass Autoantikörper in bis zu 80-96% aller Patienten mit einer PSC assoziiert sind. (19, 9)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine Vielzahl an Faktoren infrage kommen eine PSC auszulösen oder begünstigen. Alle in diesem Punkt genannten Aspekte wurden ausgiebig studiert. Dennoch kann bis dato noch kein Faktor als alleiniger Auslöser dieser Erkrankung geltend gemacht werden. Aktuell wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen. Es spielen genetische Prädispositionen, Umweltfaktoren, welche wiederum das Mikrobiom beeinflussen, sowie eine gestörte Immunantwort eine Rolle in der Entstehung der PSC.

Es kommt durch eine variable Präsenz vieler der genannten Punkte vorrangig zu einer chronischen oder rezidivierenden Entzündung des Epithelgewebes der Gallenwege. Dies führt zu einer Fibrosierung, welche auch auf die Leber übergreifen kann. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es zu einer Zirrhose der Leber und zu Strikturen in den Gallenwegen kommen. Letztendlich ist dies ein Prozess, welcher zu malignen Entartungen führen kann. (11, 21, 9, 19)

4.3. Pathophysiologie

Die primär sklerosierende Cholangitis resultiert oft in einigen für diese Erkrankung charakteristischen Punkten, welche allesamt durch die oben genannten Aspekte zustande kommen. Diese Veränderungen werden hier angeführt. Die Auswirkungen spielen eine Rolle in dem klinischen Bild, der Diagnostik, der Therapie, als auch der kurzfristigen und langfristigen Komplikationen.

Einführend muss erwähnt werden, dass die PSC durch drei Veränderungen charakterisiert ist. In verschiedenem Ausmaß findet sich bei jedem Patienten ein Zusammenspiel aus Entzündung, Fibrosierung und Cholestase in den Gallenwegen.

Die typische Fibrosierung bei dieser Krankheit in den Gallenwegen und führt zu zweierlei makroskopischen Veränderungen. Einerseits führt sie zu einem vernarbenden Bild, andererseits bilden sich durch die Anhäufung von fibrotischem Material sogenannte Strikturen. Diese Strikturen, Verengungen in den Gallenwegen, führen im weiteren Verlauf der Erkrankung zu obstruktiven Einschränkungen des Gallenflusses. Dieser Prozess der Vermehrung von dem Bindegewebe ist wahrscheinlich durch eine fehlgeleitete Immunabwehr der T-Zellen verursacht. Diese sezernieren pro-fibrosierende Cytokine, wie zum Beispiel transforming-growth-factor-beta, kurz tgf- β . Inwiefern andere Immunzellen, etwa Natürliche Killer Zellen, eine Rolle spielen ist noch weitgehend unerforscht. Durch die anhaltende Entzündung und Fibrosierung kommt es in der Folge zu Obstruktion, Cholestase und Parenchymschäden, welche wiederum weitere pathologische Vorgänge begünstigen. Man geht davon aus, dass die Entzündung in den frühen Phasen eher durch einen autoimmunen Prozess ausgelöst und aufrechterhalten wird. Allerdings kommt es durch die angestoßenen Abläufe erleichtert zu bakteriellen Superinfektionen, welche in der Therapie getrennt betrachtet werden müssen. (9)

Die Cholestase bezeichnet den Prozess der Stauung der Gallenflüssigkeit. Hierbei wird zwischen intra- und extrahepatischer Cholestase unterschieden. Bei der PSC kommt es durch ein obstruktives Ereignis, die Fibrosierung und zum Teil die Entzündung der Gallenwege, somit zu einer extrahepatischen Cholestase. Die Stauung der Gallenflüssigkeit führt zu einer Reihe an Auswirkungen. Eine unmittelbare Stauung der Gallenflüssigkeit hat zur Folge, dass die Cholangiozyten der potenziell toxischen Flüssigkeit länger bzw. dauerhaft ausgesetzt sind. In einem physiologischen Zustand werden die Cholangiozyten durch einen Bikarbonatschutzschirm, den sogenannten „bicarbonate Umbrella“ geschützt. Durch anhaltenden Kontakt oder durch Veränderungen in dem Gallensalz-Transporter-Rezeptor, TGR-5, und der Enzymaktivität der Fucyltransferase 2, FUT-2, kann dieser Schutz nicht aufrechterhalten werden. In der Folge kommt es zu einer für Pathogene potenziell durchlässigeren Membran, sowie Schäden und zum Zelltod von Cholangiozyten.

Neben der direkten Auswirkung der Cholestase auf die Cholangiozyten und dem Aufrechterhalten des Entzündungsprozesses, kommt es auch zu einer verminderten Abgabe von Gallensäuren in den Darm. Dies ist für die Reihe an veränderten Prozessen, welche im Folgenden kurz Erwähnung finden, von Bedeutung. Die Auswirkungen davon werden im Kapitel Symptome erläutert.

Die Leber kann sich bis zu einem gewissen Grad an die veränderten Umstände anpassen. Als Folge dessen wird die Produktion von Gallensäuren minimiert und ein Teil dieser wird über die Niere ausgeschieden. Zusätzlich wird die hepatische Resorption der Gallensäuren minimiert, um die Hepatozyten vor den toxischen Folgen einer Überladung zu schützen. Dieser Vorgang kompensiert allerdings nicht die notwendige Ausscheidung. Im Zuge einer langanhaltenden Cholestase ist die Leber in der Lage Gallensäuren zu sulfonieren bzw. glukuronidieren, was ihnen einen hydrophilen Charakter verleiht, wodurch diese nun über bestimmte Rezeptoren, MRP3, MRP4, and OSTa/OSTb, ins Blut abgegeben werden und im Anschluss auf dem renalen Weg eliminiert werden können. (22, 23)

Die Eliminierung von Bilirubin, welches durch den Abbau von Hämoglobin entsteht, ist weiterhin ohne Gallensäuren nicht möglich. Stark vereinfacht entsteht zunächst Biliverdin, dieses wird bei einer NADPH abhängigen Reaktion zu Bilirubin reduziert und wieder ans Blut abgegeben. Durch seinen lipophilen Charakter findet man dieses an Albumin gebunden vor. Im Anschluss wird es von der Leber aufgenommen und zweifach mit Glucuronsäure konjugiert. Das dadurch entstandene Bilirubindiglucuronid kann nun mittels der Galle über den Darm abgegeben werden. Dort angelangt kann es durch Bakterien weiter gespalten und teilweise wiederaufgenommen werden. Als Urobilinogen kann es zum Teil auch über die Niere den Körper verlassen. (22, 23) Bei einer Cholestase ist die Abgabe von Gallenflüssigkeit und somit dieser Abbau gestört. Durch die fehlende Ausscheidung von Bilirubin sammelt sich dieses zunächst im Blut an und wird anschließend in der Haut, Schleimhäuten oder Skleren eingelagert. Diese Hyperbilirubinämie ist Ursache für eine Reihe von für die Cholestase typischen Symptomen, welche weiter unten näher erläutert werden. Zusätzlich findet sich nun weniger Galle im Darm, was wiederum dafür verantwortlich ist, dass weniger Fette aus dem Chymus aufgenommen werden können. Beide Mechanismen zusammen sind wegweisend für einen dunkel gefärbten Harn und einen entfärbten hellen Stuhl. (22, 23)

Zuletzt soll erwähnt werden, dass die Verdauung von fettreichem Chymus, die Aufnahme von den fettlöslichen Vitaminen A, D, E und K nur mittels Gallensäuren möglich ist. Zusätzlich wird Kalzium, welches bei inkompletter Fettverdauung an nicht resorbierte Fettsäuren gebunden und unlöslich über Stuhl ausgeschieden statt resorbiert wird, vermindert aufgenommen. Dadurch kann es bei einer länger anhaltenden Cholestase zu Hypovitaminosen, Hypokalziämie, sowie Mangelernährung und deren Folgen kommen. (10, 9, 8, 20, 24, 22, 23)

4.4. Klinik

Die Klinik bei Patienten mit einer PSC kann sich mitunter sehr unterschiedlich gestalten. Es ist wichtig zu unterscheiden, ob die Symptome eine direkte Folge der PSC sind, einer begleitenden chronisch entzündlichen Darmerkrankung oder auch bedingt durch die Charakteristika dieser potenziell schwer verlaufenden chronischen Erkrankung, wie etwa sozialem Rückzug, psychischem Druck und Depression.

Zu den häufigsten direkt verursachten Symptomen der PSC gehören Juckreiz, Müdigkeit, abdominelle Schmerzen (im oberen rechten Quadranten), Diarrhoe und Übelkeit bzw. Erbrechen. Diese sind durch die makroskopischen Veränderungen der Gallenwege bzw. dem Entzündungsprozess selbst zu erklären. Weniger häufig werden Symptome wie Fieber, Ikterus

und Gewichtsabnahme beschrieben, wobei die ersten beiden davon während aktiveren Phasen der Erkrankung dominanter und häufiger vorkommen.

Durch die bei der PSC entstehenden Strikturen in den Gallenwegen kann es zu einer erheblichen Cholestase kommen. Dieses Anstauen der Gallenflüssigkeit resultiert oftmals in einer Erhöhung einiger Leberparameter. Dabei kommt es in der Folge zu einer Erhöhung der Alkalischen Phosphatase und GPT. Dieser Aspekt wird genauer im Kapitel der Diagnostik besprochen. (25–27)

Besonders der Juckreiz stellt für viele Patienten einen enormen Leidensdruck dar. Je intensiver der Juckreiz sich gestaltet und je häufiger dieser auftritt, desto öfter geben Patienten nicht nur einen allgemeinen, sondern besonders einen schlechten psychischen Gesundheitsstatus an. In den Fällen, in denen auch eine CED diagnostiziert wurde, wurde dies am häufigsten beobachtet. Dabei spielen auch erhebliche Schwankungen in der Häufigkeit und der Dynamik der Symptomentwicklung eine Rolle. Dabei kann ein circadianer Rhythmus, mit einem punctum maximum am Abend und in der frühen Nacht, beobachtet werden. Patienten können dabei schwierig abschätzen, wie sich der Verlauf präsentieren wird. Dazu kommt, dass Patienten, welche bereits an zusätzlichen psychischen Diagnosen leiden, diese verstärkt wahrnehmen bzw. sich eine psychische Grunderkrankung verschlechtern kann.

Aufgrund oftmals schlechtem Therapieerfolg ist der Juckreiz ein nicht unerheblicher Faktor, welcher zu der Entscheidung einer Lebertransplantation beiträgt.

Der Juckreiz ist ein Symptom, dessen genaue pathophysiologische Ursache derzeit noch unklar ist. Aktuelle Studien konnten in der Vergangenheit einige Hypothesen aufstellen, jedoch kann keine allein für sich den gesamten Prozess erklären. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es in jeder dieser Theorien Aspekte gibt, welche diese Hypothese belegen und andere Aspekte wiederum entkräften. Bis jetzt konnte noch keine Substanz erforscht werden, welche eindeutig als Ursprung des Juckreizes gilt. Das Phänomen des Juckreizes selbst beruht auf einem komplexen Zusammenspiel Juckreiz auslösender Substanzen zusammen mit Schmerz- und womöglich Juckreiz-Rezeptoren, sowie neuronalen und cerebralen Wirkungspfaden.

Die gängigsten Theorien des Ursprungs des Juckreizes sind hierbei die Folgenden:

1. Ansammlung von Gallensäuren in der Haut
2. Erhöhtes Niveau von körpereigenen Opioiden
3. Erhöhte Menge von Lysophosphatidsäure (LPS) und Autotaxin (ATX)

Die erste Hypothese ist diejenige, welche wahrscheinlich am bekanntesten ist. Für diese Hypothese spricht vor allem das Juckreiz auslösende Injizieren von Gallensäuren in die Haut, als auch das Nachlassen des Juckreizes, wenn die Konzentration subkutan wieder sinkt. Der größte Faktor gegen diese Hypothese ist, dass es nicht so scheint, als ob es eine Korrelation zwischen der Menge der Gallensäuren und der Intensität des Juckreizes gibt. Dies lässt sich auch bei Patienten mit höhergradiger Cholestase erkennen. Weiters kommt es vor, dass der Juckreiz bei Patienten mit Leberversagen wieder verschwindet. Dies wird durch die Tatsache unterstützt, dass Gallensäure bindende Arzneimittel, in Studien den Juckreiz nicht effektiver als Placebo senken konnten.

Die zweite Hypothese wird durch die bei Juckreiz steigenden Level an endogenen Opioiden, wie Met-Enkephalinen, unterstützt. Diese körpereigenen Stoffe sind vor allem bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen oft erhöht. Studien konnten zeigen, dass die Gabe von

Opioidantagonisten einen positiven Effekt auf den Juckreiz hat. Es ist anzumerken, dass hierbei keine eindeutige Korrelation zwischen dem wahrgenommenen Juckreiz und der Blutserummenge an Opioiden gemessen werden konnte. Für diese Theorie spricht, dass eine intrathekale Applikation von Morphin zu Juckreiz führt. Eine mögliche Erklärung ist, dass der Juckreiz und Schmerz enger miteinander verknüpft sind, als bisher vermutet wurde. Diese Erklärung findet Unterstützung durch Aktivierung desselben für ihre jeweilige Empfindung verantwortlichen Rezeptor, dem TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member1).

Die dritte Hypothese stützt sich auf erhöhte Level von Lysophosphatidsäure (LPS) und Autotaxin (ATX) bei Cholestase Patienten. ATX ist hierbei das Enzym, welches eine Schlüsselposition für die Produktion von LPS hat. Die LPS ist ein bioaktives Phospholipid, welches vor allem bei der Synthese von Zellmembranen in Erscheinung tritt. LPS unterstützt die Zellproliferation, bestimmte Interaktionen zwischen Zellen wie der Zelladhäsion, sowie spielt es eine Rolle bei Fibrosierungs- und Entzündungsprozessen im Körper. Hierbei konnte in Studien gezeigt werden, dass die Intensität des Juckreizes eine direkte Korrelation mit dem Ausmaß der erhöhten ATX-Werte hat. Zusätzlich wird diese Hypothese darin bestärkt, dass die Einnahme von Rifampicin, ein Antibiotikum aus der Gruppe der Ansamycine, ATX senkt und den Juckreiz mildert. Jedoch muss erwähnt werden, dass auch diese Hypothese Aspekte mit sich bringt, die sie entkräftet. Da das ATX noch ein relativ unerforschtes Enzym ist, konnte noch nicht geklärt werden, wieso es bei Patienten mit Cholestase oder Lebererkrankungen erhöht ist. Weiters kennt man zum aktuellen Stand der Forschung die genauen Prozesse und Substanzen, die an der Regulation der ATX-Genexpression beteiligt sind, noch nicht. Es erscheint, dass erhöhte Steroide eine Induktion der ATX-Expression auslösen können.

Zusammengefasst kann man sagen, dass alle Hypothesen ein Für und Wider präsentieren. Dieser Aspekt kombiniert mit individuellen Faktoren wie Genetik, Einflüsse aus der Umwelt und der Ernährung, macht es so schwierig, den Juckreiz eindeutig zu verstehen und zu therapieren. (28, 29)

Zusätzlich zu den bereits genannten Symptomen, entwickeln viele Patienten weitere Symptome, welche dem Vorhandensein einer schweren chronischen und unheilbaren Erkrankung zugeschrieben werden kann. Vielen Patienten fällt es schwer, eine realistische Perspektive für die eigene Krankheit zu entwickeln und fokussieren sich auf die unbekannte und schwer einzuschätzende Zukunft. Eine solche Entwicklung kann zum Auftauchen von psychischen Symptomen, wie etwa einer Depression beitragen. (25–28)

4.5. Diagnostik

Die Diagnostik der PSC stützt sich auf verschiedene Aspekte und Möglichkeiten. Dies beruht auf der Tatsache, dass nicht nur ihre Symptomatik zwischen einzelnen Patienten sich variabel darstellen kann, sondern dass auch andere gastrointestinale Erkrankungen ähnliche Symptome zeigen können.

Im Zuge von diesem Kapitel finden Symptomatik, objektivierbare spezifische Laborparameter, bildgebende Verfahren und interventionelle Diagnostik Erwähnung. Die Notwendigkeit und Interpretation von diesen verschiedenen Aspekten zeigen die Komplexität, die in dieser Erkrankung steckt, deutlich auf. Dies erklärt auch, warum die Zeit bis zur Diagnose durchaus einige Monate bis Jahre betragen kann.

4.5.1. Symptomatik

Die Symptomatik der PSC kann über lange Zeit vollkommen fehlen, die Diagnose über Labor, Sono gestellt werden. Später beinhaltet sie vor allem Juckreiz, Müdigkeit, abdominelle Schmerzen, Diarrhoe und Übelkeit. Später können weitere Symptome noch zusätzlich auftreten. Besonders am Anfang dieser Erkrankung kommen selten alle Symptome zum Vorschein. Viele dieser Symptome sind, wenn sie allein oder auch in Kombination mit einem anderen auftreten noch zu unspezifisch oder nicht für die PSC zielführend. Hier treten andere Erkrankungen, welche als Vorläufer oder zusammen mit der PSC auftreten können, in den Vordergrund. Als Beispiel können hier Cholangitiden und Cholelithiasis, Pankreatitiden, eine (vorbekannte) CED oder auch unspezifische gastrointestinale Infekte angeführt werden. (25, 30)

4.5.2. Laborparameter

Veränderungen bei bestimmten Blutparameter allein, können noch keinen Beweis für das Vorliegen einer PSC liefern. In Verbindung mit dem Vorhandensein bestimmter Symptome und zusätzlicher Diagnostik kann eine Blutanalyse ein wertvoller Faktor in der Diagnose der PSC sein. Die wichtigsten und am häufigsten erhobenen Parameter stellen die alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), international normalized Ratio (INR) und Albumin dar. Zusätzlich findet die Bestimmung von dem Tumormarkern CA19-9 immer häufiger in der Praxis Anwendung. Auch hier gilt, dass einzelne oder auch erniedrigte Werte bzw. gewisse Konstellationen von Laborparameter keine PSC-Diagnose zulassen. Eine isolierte Erhöhung einzelner Werte kann oftmals auf einen Leberschaden oder eine Erkrankung, welche mit einem Leberschaden einhergeht, rückschließen lassen. Die bereits im vorherigen Absatz erwähnten Erkrankungen können ebenfalls ähnliche Veränderungen aufweisen. Die Bestimmung von ANA (antinukleäre Antikörper) oder AMA (antimitochondriale Antikörper) findet bei Verdacht auf eine PSC-Erkrankung kaum Anwendung, wohl aber p-ANCA. (30, 25)

4.5.3. Ultraschall

Der Ultraschall bietet eine schnelle Möglichkeit für einen guten Überblick über die Gallenwege, Gallenblase sowie der Leber. Aufgrund seiner Abhängigkeit vom Patienten und des Anwenders ist seine Aussagekraft sowohl bei der Diagnostik der PSC als auch von malignen Erkrankungen eingeschränkt. Dennoch bietet der Ultraschall eine nicht invasive Methode, um etwa eine Choledocholithiasis oder Gallengangs dilatation als Hinweis auf Strikturen auszuschließen und Hinweise auf etwaige Erkrankungen und Vorgänge zu bieten. (30, 25)

4.5.4. Invasive Diagnostik und Bildgebende Verfahren

Die invasive Diagnostik stellt den Goldstandard in der Diagnostik der PSC dar. Hier kommt die endoskopische retrograde Cholangiographie, ERCP, zum Einsatz.

Bei der ERCP wird dem nüchternen Patienten beider Untersuchung Kontrastmittel direkt transpapillär in den Gallengang verabreicht. Während des Eingriffs erfolgt eine leichte Sedierung und die Gabe von spasmolytischen Arzneimitteln, um die Compliance des Patienten zu erhöhen. Nun wird das Endoskop bis zur Papilla duodeni Vateri im Dünndarm vorgeschoben. Über eine Sonde des Endoskops können nun die Gallengänge aufgesucht werden. Nach dem

Applizieren von Kontrastmittel werden die Strukturen durchleuchtet. Mittels zusätzlicher Aufsätze und Sonden können mit einem Endoskop verschiedenste minimal invasive Eingriffe vollzogen werden. Damit können Gallengangsteine entfernt, Dilatationen vorgenommen, Stents gelegt oder Biopsien durchgeführt werden. Die Erfolgsquote bei solchen Eingriffen Strikturen zu eröffnen, liegt bei bis zu 90% und stellt somit eine effiziente Behandlungsmethode dar.(31) Durch die Bildgebung können die typischen, multiplen und kurzen Stenosen sichtbar gemacht werden. Diese in Kombination von streckenweise normalen Gallengangsabschnitten stellen das typische Bild der PSC dar. Das Ausmaß wie stark und welcher Abschnitt der Gallenwege betroffen ist, variiert von Patient zu Patient und muss individuell untersucht werden. Dabei können durchaus nur interhepatische, nur extrahepatische oder eine Kombination von beiden Typen von Gallenwegen betroffen sein. Sind nur die kleinen Gallengänge betroffen, spricht man von einer Sonderform der PSC, die small-duct-psc. Diese Stenosen werden, wenn sie hochgradig und symptomatisch sind, auch als Strikturen bezeichnet. In einigen Fällen kann die Differenzierung zu einem Gallengangskarzinom schwierig sein. (29, 24)



Abbildung 1 ERCP bei einem PSC-Patient

Eine Alternative zur ERCP stellt die Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie, MRCP, dar. Hier wird eine T2 gewichtete Sequenzierung gewählt. Damit kann eine Darstellung der Gallenwege und des Pankreasganges gänzlich ohne Kontrastmittel erzielt werden. Immer öfter wird eine nicht invasive MRCP statt einer ERCP gewählt. Es können zwar diagnostisch ähnlich wertvolle Bilder gewonnen werden, jedoch kann in diesem Fall weder ein Gewebebiopsat noch ein Gallensaftaspirat entnommen und analysiert werden. Auch können via MRCP keine Dilatationen durchgeführt oder Stents gesetzt werden. Dafür können im Rahmen einer MRCP keine mit dem Eingriff einer ERCP in Verbindung stehenden Komplikationen wie einer Pankreatitis oder Cholangitis ausgelöst werden.

Je nach Patient muss das Risiko und der Nutzensgewinn stets individuell abgewogen werden.
 (30, 25)

4.5.5. Diagnostische Leberbiopsie

Die Leberbiopsie findet in der Routinediagnostik der PSC keine Anwendung. Dennoch wird sie hier aus Gründen der Vollständigkeit kurz erwähnt und erklärt.

Die Leberpunktion findet Ultraschall- oder CT-gezielt statt. Dabei wird sichergestellt, dass keine vitalen Blutgefäße, Nerven oder andere Organe zu Schaden kommen. Dabei wird perkutan zur Leber vorgedrungen, um im Anschluss eine Gewebeprobe von der gewünschten Stelle gewinnen zu können.

Die Leberpunktion in der Diagnostik der PSC dient nur in seltenen Fällen zum Krankheitsnachweis. Im Regelfall kann ein Verdacht einer PSC mit den bereits oben beschriebenen Methoden bestätigt werden. Für den Sonderfall einer small-duct-PSC, bei welcher lediglich die kleinen Gallengänge von dem typischen Krankheitsmuster der PSC betroffen sind, gilt dies nicht. Bei entsprechender klinischer Präsentation des Patienten, sowie erhöhten Laborparameter, jedoch negativer MRCP bzw. ERCP, kann durch eine Leberbiopsie, welche im Anschluss durch einen Pathologen aufgearbeitet und analysiert wird, eine entsprechende Diagnose gestellt werden.

Studien konnten zeigen, dass etwa 10% der PSC-Erkrankungen auf eine small-duct-PSC zurückzuführen sind. (25)

Für die Diagnostik entscheidende Veränderungen können kategorisiert werden. Relevante Strikturen sind all jene, welche im Rahmen der Bildgebung detektiert werden konnten, während der Patient an einer Cholestase und/oder an einer bakteriellen Cholangitis leidet. Von einer hochgradigen Strikturen wird gesprochen, wenn in der MRCP/ERCP eine 75-% Lumenreduktion festgestellt werden konnte.

Charakteristisch für die PSC ist das multiple Auftreten von hochgradigen Strikturen im gesamten Verlauf der Gallengänge. Eine einzelne Aussparung deutet auf einen Gallenstein hin. Auf ein malignes Geschehen würde eine einzelne große Dilatation der Gallenwege hindeuten. (30, 25)

4.5.6. Diagnostisches Schema

Wird ein Patient nun mit entsprechender Symptomatik vorstellig, wird wie folgt vorgegangen:

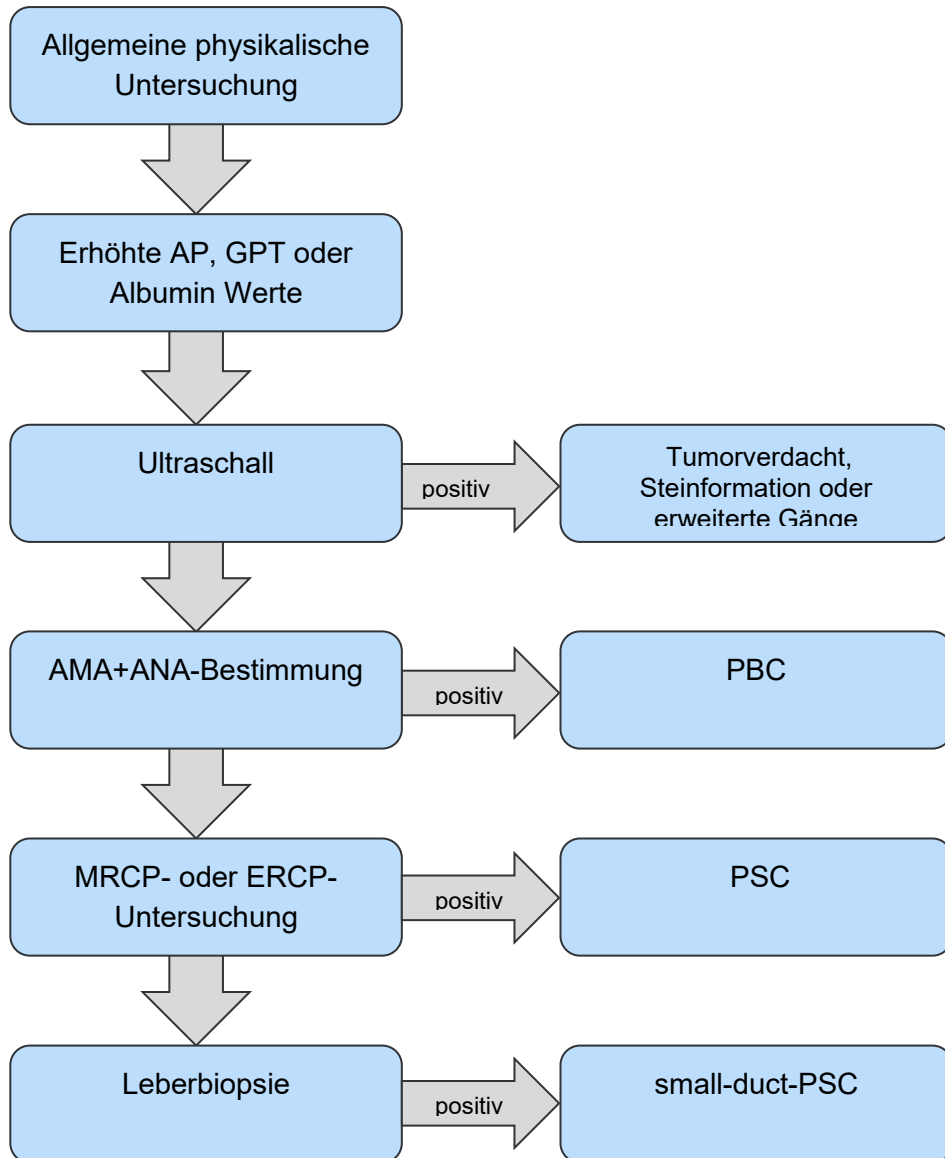


Abbildung 2 Diagnostisches Schema

4.6. Therapie

Aufgrund der Tatsache, dass die Ätiopathogenese der primär sklerosierenden Cholangitis nach wie vor nicht vollständig gesichert ist, stehen keine kausalen Therapieoptionen zur Verfügung. Dieser Aspekt ist mitunter für die teilweise frustrane Therapie verantwortlich. Die Therapie eines Patienten mit PSC besteht einerseits in der Reduktion von Symptomen und andererseits in der Behandlung von mit der Krankheit einhergehenden Komplikationen.

Im Folgenden werden die am häufigsten verwendeten Arzneimittel und deren Anwendungszwecke besprochen. Nachfolgend wird die interventionelle Dilatationstherapie näher betrachtet.

4.6.1. Medikamentöse Therapie

In der Therapie der PSC gibt es einige verschiedene Ansätze, welche gewählt werden können, um die Symptome der PSC zu reduzieren und das Entzündungsgeschehen zu unterdrücken. Im Folgenden werden einige gängige, sowie potenziell neue Arzneimittel besprochen.

Ursodesoxycholsäure

Die Ursodesoxycholsäure ist eine hydrophile Gallensäure, welche bereits seit langer Zeit Verwendung in der Behandlung von Patienten mit PSC findet. Der Ansatz in der Verabreichung dieser Substanz ist, dass dadurch die Cholangiozyten vor den zytotoxischen hydrophoben Gallensäuren, sowie Hepatozyten vor der durch die Gallensäure induzierten Apoptose geschützt werden sollen. Einige Studien konnten aufzeigen, dass das Entzündungsniveau in der Leber gesenkt werden konnte. Jedoch konnte noch kein eindeutiger Nutzen in Bezug auf das Risiko des Ablebens oder der Notwendigkeit einer Lebertransplantation festgestellt werden. In randomisierten, doppelblinden kontrollierten Studien mit erhöhten Dosen von UDCA (28-30mg/kg/Tag) konnte im Vergleich zu der Placebogruppe zwar gezeigt werden, dass sich Leberparameter verbesserten, allerdings war dies mit einer erhöhten Rate an Komplikationen wie Lebertransplantation und Leberversagen verbunden.

Weiters konnte aufgezeigt werden, dass in sich Leberparameter nach dem Beenden mit der Therapie mit UDCA mit einer Verschlechterung der Leberparameter, wie erhöhte Bilirubin- oder AP-Werte, einhergehen können.

Zusammenfassend wird aktuell eine Therapie mit UDCA in hohen Dosen nicht empfohlen. Eine Therapie in geringeren Dosen (ca. 15mg/kg/d) gilt als sicher und wird in der Praxis oft durchgeführt. (32–37, 30, 38)

Steroid FXR-Agonisten

Der bekannteste Stellvertreter dieser Gruppe ist die Obeticholsäure. Diese stellt eine vielfach potentere Variante ihres natürlich vorkommenden Pendant, der Chenodeoxycholsäure, dar. Die FXR-Agonisten stellen eine relative neue Gruppe an Arzneimitteln dar. Diese setzen an dem Farnesoid X Rezeptor, ein nuklearer Rezeptor, mitverantwortlich für die Expression von Genen, welche die Gallensäureproduktion regulieren, an. Es wird davon ausgegangen, dass damit in eine ganze Reihe an Prozessen eingegriffen wird. Darunter fallen mitunter Cholesterinhomöostase, hepatische Glukoneogenese, Lipogenese, Entzündungs- und Fibrosierungsprozesse in der Leber und im Gastrointestinaltrakt, Aufrechterhaltung des

Darmmikrobioms und viele mehr. Neben vieler durchaus nützlicher Aspekte soll mit diesen Arzneimitteln vor allem die Menge an Gallensäure reduziert werden.

In randomisierten, doppelblinden kontrollierten Studien konnte bei Patienten mit PSC eine Verbesserung der Symptomatik, vor allem eine Abnahme des starken Juckreizes, als auch der alkalischen Phosphatase gezeigt werden.

(35, 36, 39)

FGF19-Analoga

FGF19-Analoga (Fibroblasten-Wachstumsfaktor 19) verfolgen einen ähnlichen Weg wie die FXR-Agonisten in dem sie diesen Wirkungspfad verstärken. Aktuelle Arzneimittel von dieser Gruppe, Aldafermin, konnten in klinischen Studien keine Reduzierung von Leberparametern oder klinischen Symptomen herbeiführen und sind aktuell kein Bestandteil in der Therapie der PSC. (35)

Intestinal Bile Acid Transporter (IBAT) bzw. Apical sodium-dependent bile transporter Inhibitor ASBT

Diese Gruppe stellt ebenso einen relativ neuen Ansatz in der Therapie einer Vielzahl von cholestatischer Erkrankungen und somit auch der PSC dar. Diese Arzneimittel binden im Darm Gallensäuren und verhindern somit ihre Rückabsorption in den enterohepatischen Gallensäurekreislauf und reduzieren die vorhandene Menge an Gallensäuren im Körper. Im Folgenden werden die gebundenen Gallensäuren über den Darm ausgeschieden. Patienten, welche Medikamente dieser Gruppe eingenommen haben, zeigten nicht nur verbesserte Leberparameter, sondern berichteten auch von rückläufigen Symptomen, wie Juckreiz. Der bekannteste Vertreter dieser Gruppe ist Maralixibat. Neben durchaus positiven Aspekten müssen zukünftige Studien zeigen, wie sich eine langfristige Therapie mit einem solchen Arzneimittel auf die Gesundheit von Patienten auswirkt. Potenzielle Nebenwirkungen könnten von Diarrhoe und verminderter Aufnahme von fettlöslichen Vitaminen, und den damit einhergehenden Defiziten, bis hin zu möglichen Kolonkarzinomen durch vermehrten Kontakt zu den Gallensäuren führen. Aktuell ist die Gabe von Medikamenten der Gruppe der IBAT bzw. ASBT noch nicht in der klinischen Praxis angekommen.

(35, 40–42)

Glukokortikoide

Bei vielen Krankheiten, welche in ihrer Pathogenese eine Autoimmunkomponente aufweisen, kommen Immunsystem unterdrückende oder einschränkende Medikamente zum Einsatz. Glukokortikoide konnten in Studien keinen Langzeiterfolg, weder allein noch in kombinierter Gabe mit anderen Arzneimitteln, nachweisen. Dabei wurde spezifisch die Gabe von Budesonid untersucht. Nicht nur konnte kein Nutzen festgestellt werden, Patienten litten unter der Gabe von dieser Arzneimittelgruppe an den für Glukokortikoide typischen Nebenwirkungen, wie Verlust von Knochenmasse und -dichte, welche durch pathophysiologische Vorgänge der PSC häufiger auftritt. Aktuell wird von einer Gabe von Glukokortikoide abgeraten. (43)

Immunsuppressive Therapie

In der modernen Medizin sind einige weitere Immunsystem unterdrückende Substanzen bekannt, welche bei einigen Erkrankungen mit autoimmunem Charakter gut etabliert sind. Auch im Rahmen der Therapie der PSC wurde der Ansatz verfolgt, der Erkrankung zugrunde

liegenden Entzündung zu unterdrücken, um damit das Voranschreiten zu verhindern oder zu verlangsamen.

Dazu wurden in einigen Studien bestimmte Medikamentengruppen wie Methotrexat, Azathioprin oder auch Tumornekrosefaktor- α -Inhibitoren eingesetzt. Keines dieser Medikamente konnte die gewünschte Wirkung entfalten. In den meisten Fällen dominierten Nebenwirkungen. Dies führte dazu, dass aktuell kein Medikament dieser Arzneimittelgruppe Anwendung in der Therapie der PSC finden. (44–47)

4.6.1.1. Pruritus spezifische Therapie

Die Therapie des Pruritus stellt eine erhebliche Säule in dem Management von Patienten mit PSC dar. Dieses Symptom ist neben der Leberzirrhose hauptverantwortlich für die Notwendigkeit einer Lebertransplantation, daher ist es essenziell, dass diese so gut wie möglich therapiert wird. Aufgrund der Tatsache, dass, wie bereits oben beschrieben, die Pathogenese des Juckreizes noch nicht vollständig geklärt ist, kann sich die Therapie als frustrierend herausstellen und es müssen einige Therapieoptionen durchprobiert werden, bis eine entsprechende Wirkung einsetzt. Bei manchen Patienten ist eine erfolgreiche Therapie des Juckreizes nicht möglich.

Bereits zuvor erwähnte Substanzen werden hier nicht weiter besprochen.

Die dabei den Ärztinnen und Ärzten zur Verfügung stehenden Substanzen werden im Folgenden veranschaulicht und erklärt. (28)

Polystyrol-Derivate / Gallensäurebinder

Ein weitverbreitetes Arzneimittel gegen den Juckreiz ist das Cholestyramin. Es bindet Gallensäuren, verhindert die deren Aufnahme und reduziert so die im Körper vorhandene Menge an Gallensäuren. Dabei soll darauf geachtet werden, dass der Abstand zur Einnahme von anderen Substanzen einigen Stunden beträgt, um so das Risiko für ungewollte Interaktionen oder eine verminderte Aufnahme zu reduzieren. Aufgrund von Nebenwirkungen wie Obstipation ist die Therapieadhärenz mit diesem Stoff in einigen Fällen verringert. Weiters muss erwähnt werden, dass es einige Studien gibt, welche nahelegen, dass es einem Placebo nicht überlegen sein könnte. (28, 48)

Pregnan X-Rezeptor Agonist

Ursprünglich als antibiotisches Medikament bei der Therapie der Tuberkulose im Einsatz, stellt Rifampicin eine nicht unerhebliche zweite Therapieoption bei dem cholestatischen Pruritus dar. Dabei fungiert Rifampicin als Agonist am PXR um auf diese Art Schlüsselenzyme der Leber, Zytochrom P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, oder auch das Bilirubin konjugierende UDP-Glucuronosyl-Transferase, in erhöhten Mengen zu exprimieren. Auf diese Art und Weise wird der Bilirubinstoffwechsel beschleunigt und gewisse Stoffe können schneller umgewandelt und ausgeschieden werden. Dies führt zu verringerten Mengen von Bilirubin, Gallensäuren, aber auch anderen steroidähnlichen Stoffen. Dies stellt den größten Juckreiz lindernden Effekt dar. Um die gewünschten Wirkungen zu erreichen, muss Rifampicin in hohen Dosen eingenommen werden. In diesem Bereich erreicht der Stoff eine mögliche leberschädigende Dosis. Daher ist es während einer solchen Therapie notwendig stetige Kontrollen der Leberfunktionsparameter durchzuführen. Abschließend sei erwähnt, dass Patienten unbedingt mitgeteilt werden muss,

dass es unter der Einnahme von Rifampicin zu einer orangenen bzw. roten Verfärbung des Urins und der Tränenflüssigkeit kommen kann. (48, 28)

Opioid Antagonisten

Eine gängige Theorie zu dem Entstehen des cholestatischen Pruritus stellen erhöhte Level an endogenen Opioiden dar. Daher kommt in der Therapie unter anderem Naloxon zum Einsatz. Diese Gruppe an Medikamenten stellt eine häufig sehr gut tolerierte Alternative zu den ersten beiden Gruppen dar. Es muss darauf geachtet werden, dass es bei einem Beenden dieser Therapie, zu schwerwiegenden Entzugsserscheinungen kommen kann. Daher muss dieser Therapieschritt sorgfältig geplant werden und darf nicht zu plötzlich vollzogen werden. Aufgrund von vermutlicher Hochregulation von μ -Opioid Rezeptoren, kann es zu einer Wiederkehr der Juckreizsymptomatik während der Therapie kommen.

Einige Studien legen nahe, dass ein Ansatz von Opioid Antagonisten am κ -Rezeptoren verbesserte und längerfristige Alternativen sein könnten. Dieser Therapieansatz bedarf noch weiterer Überprüfung in zukünftigen Studien, könnte allerdings eine neue mögliche Alternative werden. (48, 28, 49, 50)

Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor SSRI

Die Gruppe von SSRI-Arzneimitteln bildet die vierte Gruppe, welche spezifisch gegen das Symptom des Juckreizes eingesetzt werden kann. Dies geschieht vor allem bei Patienten, bei denen die oben genannten Mittel keine Verbesserung bringen konnten. Dabei wirken sie am 5-HT₃ Rezeptor als Inhibitor und verhindern, dass Serotonin wieder aufgenommen werden kann. Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von Serotonin. Es gibt Studien und Fallberichte, welche von einer ausbleibenden Wirkung in Bezug auf die Behandlung von Pruritus mit SSRI berichten. Große doppelblindrandomisierte Studien sind hier von Nöten. Die langfristige Behandlung von Pruritus mit SSRI stellt eine Besonderheit dar und sollte erst bei erschöpften Alternativen begonnen werden. Auch wenn SSRI weniger Nebenwirkungen als andere Antidepressiva haben, müssen Patienten über eventuell auftretende für SSRI typische Nebenwirkungen, wie Schlafstörungen, Unruhe, Übelkeit, abdominelle Schmerzen, vermehrtes Schwitzen, Obstipation und trockenes Mundgefühl, aufgeklärt werden. (48, 28, 51)

Antihistaminika

Diese Gruppe stellt nicht zuletzt vor allem aufgrund ihrer schläfrig machenden Nebenwirkung keine Standardsubstanz dar. Antihistaminika stellen bei Patienten mit cholestatischen Juckreiz keine sonderlich potente Arzneimittelgruppe dar. Allerdings klagen manche Patienten vor allem über abends und in der Nacht intensiv auftretenden Juckreizes. In diesem Fall kann diese Arzneimittelgruppe Erleichterung bieten. Ansonsten finden Antihistaminika keine standardisierte Anwendung. (28)

Nichtmedikamentöse Therapie

Zusätzlich sind noch nicht-medikamentöse Optionen zu erwähnen. Dazu gehören physikalische Maßnahmen wie etwa kaltes Duschen oder dem Auflegen von Kühlpacks, oder Vermeidung zusätzlicher Hitze durch Sonnenbaden das Reduzieren von zusätzlichem irritierendem externem Trigger, wie etwa parfümierte Kosmetika oder Salben. Weiters kann eine gezielte dermatologische Betrachtung der Haut mit zielgerichteter Therapie Erleichterung bringen. (28)

Leberdialyse

Die Leberdialyse als „Molecular Adsorbent Recirculation System“ (MARS) stellt die letzte Therapieoption vor der Lebertransplantation dar. Hier werden extrakorporal die Mechanismen der Dialyse, einer Filtration und Adsorption kombiniert angewendet, um den Patienten vor anfallenden Toxinen und Abbauprodukten zu schützen. Auf diese Art können Stoffe wie Bilirubin, Gallensäure, Ammoniak, oder auch entzündliche wirkende Zytokine aus dem Körper entfernt werden.

Indikationen für einen Einsatz eines solchen Verfahrens bei Patienten mit einer PSC sind folgende:

- Bei akutem und chronischem Leberversagen bei Überbrückung bis zu einer möglichen Lebertransplantation
- Unerträglicher nicht behandelbarer Pruritus
- Bei akuter Dekompensation und vorangeschrittener hepatischen Enzephalopathie
- Leberversagen der Transplantleber

(52)

4.6.2. Interventionelle Therapie

Die Interventionelle Therapie bei der PSC besteht aus einer ERCP, welche eine Dilatation der Gallenwege ermöglicht. Zusätzlich besteht die Option des Platzierens eines Kunststoffstents in den Gallenwegen. Diese Therapie soll dominante Strikturen (<1.5mm Durchmesser im Ductus Choledochus; <1mm im rechten und linken Lebergallengang) aufdehnen und so die cholestatische Symptomatik verbessern.

Bei einer Dilatation wird das Endoskop im Rahmen einer ERCP bis zur Papille vorgeschoben, die Gallengangstenose mit einem Führungsdraht sondiert und darüber ein Ballonkatheter vorgeschoben. Wenn die gewünschte Stelle erreicht wird, wird der Ballon so lange aufgeblasen, bis unter Durchleuchtung bei gleichzeitiger Applikation von Kontrastmittel die Striktur komplett verschwunden ist, oder sich nicht weiter aufdehnen lässt. Ein Maximaldruck muss hierbei beachtet werden. Diese Dilatation muss für 2 Minuten oder die vom Hersteller maximal angegebene Dauer aufrechterhalten werden. Sind mehrere oder längere Strikturen vorhanden, müssen diese in separaten Dilatationen behandelt werden. Dies geschieht in derselben Sitzung. Es muss angemerkt werden, dass diese Therapie nicht bei jedem Patienten durchführbar ist. Besondere anatomische Schwierigkeiten oder zu enge Strikturen können unter Umständen eine Ballondilatation unmöglich machen. In diesem Fall kann erneut ein Versuch gestartet werden, wenn auch die Chancen auf einen Erfolg im zweiten Anlauf dementsprechend reduziert sind.

Zusätzlich zu der Ballondilatation kann ein Kunststoffstent platziert werden. Dieser soll vor einer nachfolgenden Vernarbung der Gallenwege schützen. Nach dem Platzieren eines Stents in dem Gallenweg verbleibt dieser mehrere Monate und wird anschließend bei einem erneuten Eingriff wieder entfernt.

Allerdings konnten neue Studien zwischen dem alleinigen Dilatieren und dem Legen von einem Stent keinen signifikanten Unterschied bei dem Therapieerfolg feststellen.

Um ein Verschleppen von Bakterien aus dem Darm zu vermeiden, werden Patienten während und 24 Stunden nach jedem Eingriff mit einem Antibiotikum versorgt. Dies minimiert das Risiko einer bakteriellen Cholangitis. (53–55, 30, 25)

4.7. Komplikationen

Die Komplikationen bei einer PSC können in kurzfristige und langfristige Komplikationen eingeteilt werden. Erstere sind vor allem Cholangitiden, Entzündungen der Gallenwege, welche durch die interventionelle Therapie bei einer ERCP im Rahmen einer Ballondilatation oder dem Legen von einem Stent in den Gallenwegen, oder auch durch obstruktive Geschehnisse, entstehen können.

Zweitere sind vor allem maligner Natur. Hierzu zählt vor allem das Gallenblasen- und cholangiozelluläre Karzinom (CCC), seltener tritt ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) oder ein Kolonkarzinom auf. Weiters ist hier noch die Leberzirrhose, welche ultimativ zu einer Lebertransplantation führen kann, anzumerken. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sollten hier nicht unerwähnt bleiben. Patienten mit einer PSC geht oft eine nicht diagnostizierte CED voraus oder entwickeln im Laufe der Erkrankung eine CED.

4.7.1. Kurzfristige Komplikationen

Akute Cholangitis

Die akute Cholangitis kann verschiedene Ursachen haben. Allerdings lassen sich alle Ursachen in eine von zwei Kategorien einteilen. Es gilt zu beachten, dass diese beiden Ursachen ineinander übergehen bzw. mehrere gleichzeitig vorhanden sein können. Im Folgenden werden diese kurz beschrieben und erklärt.

Bakterielle Cholangitis

Unter normalen Umständen sind die Gallenwege und auch die Gallenblase steril. Die bakterielle Cholangitis entsteht vor allem durch das Verschleppen von respiratorischen, dermalen oder Darmbakterien bei einer ERCP. Um diese Entzündung der Gallenwege zu verhindern, wird präventiv und postinterventionell ein Antibiotikum verabreicht. Eine bakterielle Cholangitis kann auch auf dem Boden einer obstruktiven Cholangitis via Bakteriämien (siehe unten) entstehen.

Obstruktive Cholangitis

Die obstruktive Cholangitis entsteht meist durch das Vorhandensein eines Steines in den Gallenwegen, einer so genannten Choledocholithiasis. Eine potenzielle andere Ursache für die Obstruktive Cholangitis kann ein obstruktives Ereignis wie ein Tumorgeschehen oder eine Striktur bei einer PSC sein.

Unter normalen Umständen können sich Bakterien innerhalb von den Gallenwegen nicht vermehren. Bei einem obstruktiven Geschehen staut sich die Gallenflüssigkeit an, und Bakterien können nicht mehr abgespült werden. Nun können sich diese vermehren und eine bakterielle Cholangitis ist die Folge. In schweren Fällen können sich Bakterien bis zur Leber zurückstauen.

Wenn ein Patient bereits eine vorgeschädigte Leber hat, kann es in weiterer Folge zu einer Sepsis kommen.

Die Therapie der obstruktiven Cholangitis richtet sich immer nach der zugrunde liegenden Ursache, sofern dies eine Möglichkeit darstellt. Eine antibiotische Therapie wird in den meisten Fällen zusätzlich begonnen, um das Risiko einer zusätzlichen bakteriellen Entzündung zu reduzieren.

Die Symptome einer akuten Cholangitis können von Patienten zu Patienten deutlich variieren. Primär Obstruktive Cholangitiden präsentieren sich initial häufig mit starken abdominellen Schmerzen mit einem kolikartigen Charakter, währenddessen sich bakterielle Cholangitiden häufiger mit konstantem abdominellem Schmerz und Fieber präsentieren. Weitere häufig vorhandene Symptome sind Ikterus, Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl und vor allem postprandiale Schmerzen. Ist eine Konstellation aus Fieber, Ikterus und abdominellen Schmerzen vorhanden, spricht man von der Charcot Trias.

Die Diagnose einer akuten Cholangitis kann durch das Vorhandensein von typischen Symptomen und ausgelenkten Laborparametern gestellt werden. Dazu wird vor allem auf folgende Werte geachtet: Alkalische Phosphatase (AP), GPT, Bilirubin und Serum Lipase. In nicht eindeutigen Fällen kann die Diagnostik um eine Bildgebung in Form von ERCP bzw. MRCP ergänzt werden.

(56, 57)

4.7.2. Langfristige Komplikationen

Längerfristige Komplikationen treten bei der PSC vor allem in Form von malignen Erkrankungen auf. Auch die Leberzirrhose, welche schließlich in einer Lebertransplantation enden kann, ist meistens ein Prozess, welcher über mehrere Jahre hinweg entsteht. Im Folgenden werden diese Punkte näher betrachtet und erklärt.

Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)

Das CCC ist die am häufigsten auftretende Malignität bei Patienten mit einer PSC. Es tritt ungefähr bei 10-15% aller Patienten auf. Dabei ist zu erwähnen, dass es oft (etwa 50% aller Patienten) schon bereits im ersten Jahr nach dem bekannt werden der PSC diagnostiziert wird. Am häufigsten ist es hilär lokalisiert. Hier kann es auch als Ursache von dominanten Strikturen gelten. Meist bleibt es lange asymptomatisch und wird erst spät in weiter vorangeschrittenen Tumoren mit deutlichen Symptomen erkannt. Daher ist das Screening auf CCC ein essenzieller Teil der Therapie bei Patienten mit PSC. Mindestens jährliche Ultraschallkontrollen sind empfohlen. Jährliche Kontrollen mittels MRT bzw. MRCP könnten die Sensitivität erhöhen, jedoch sind diesbezüglich noch Studien mit eindeutigen Ergebnissen erforderlich. Das Screening kann durch das Erheben des Tumormarker CA19-9 ergänzt werden. Jedoch muss hier angemerkt werden, dass dieser auch bei jeglicher Cholestase erhöht ist und bei einigen weiteren (nicht malignen) Erkrankungen positiv sein kann und nur ein Indiz darstellt. Bis zu 30% der Patienten zeigen falsch positive Ergebnisse, bis zu ca. 40% der Patienten zeigen falsch negative. (58, 30)

Gallenblasenkarzinom (CCA)

Das Gallenblasenkarzinom ist ein häufiger maligner Befund bei Patienten mit PSC. Es kann sich durch eine erhöhte Frequenz von Gallensteinen und/oder Cholezystitiden oder gar nicht bemerkbar machen, betrifft allerdings rund 25% aller PSC-Patienten. Gallenblasenpolypen treten ebenfalls in rund 10-15% aller PSC-Patienten auf und sind in den meisten Fällen benigne. Ab einer Größe von 5mm können in diesen vermehrt Adenokarzinome gefunden werden, ab einer Größe von 10mm können diese weitere maligne Aspekte aufweisen, und sollten dementsprechend behandelt werden. Da oftmals Gallenblasenpolypen auf einer Bildgebung nicht oder nur eingeschränkt dargestellt werden können, kann eine Cholezystektomie somit relativ früh indiziert sein. Das Screening für Gallenblasenkarzinome besteht aus einer jährlichen Ultraschalluntersuchung, sowie einer MRT-Untersuchung. Besteht bereits eine Leberzirrhose wird empfohlen, dass diese Screening Maßnahmen halbjährlich durchgeführt werden. (58, 30)

Leberzirrhose und Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Die Leberzirrhose ist oft ein schleichender Prozess, in dem ein HCC mit höherer Wahrscheinlichkeit entstehen kann. Diese Erkrankung zeigt sich, wie so viele andere Erkrankungen der Leber, meist oligo- oder asymptomatisch. Frühzeitig lässt sich die Leberzirrhose mithilfe einer Ultraschalluntersuchung oder genauer mithilfe einer transienten Elastographie der Leber (Fibroscans) erkennen. Leberfunktionsparameter können erhöht sein. (59, 60)

Das hepatozelluläre Karzinom zeigt sich in den meisten Fällen spät, da es sich meist symptomlos und lediglich in erhöhten Leberfunktionsparametern bemerkbar macht. In späteren Stadien zeigen sich Patienten mit Erschöpfung, Ikterus, Varizenblutungen, Aszites, Gerinnungsstörungen, Niereninsuffizienz und schlussendlich ist eine hepatische Enzephalopathie, mit einem Symptomkomplex aus Konzentrationsstörungen, verlangsamten Reaktionen, Tremor, und verminderter Vigilanz bis hin zum Coma hepaticum, möglich. Das Screening auf ein HCC besteht aus regelmäßigen Ultraschalluntersuchungen, Laboruntersuchungen mit einem Fokus auf dem alpha-fetoprotein, welches bei einem HCC in vielen Fällen erhöht ist. Bei einem konkreten Verdacht auf diese Erkrankung, kann das Screening bzw. die Diagnostik um eine CT- und MRT-Bildgebung erweitert werden. (60, 58)

Kolonkarzinom

Patienten mit einer PSC haben selbst ohne einer zusätzlichen CED ein erheblich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Kolonkarzinoms. Besteht die zusätzliche Diagnose einer CED konnte eine Studie zeigen, dass Patienten in einem Zeitraum von 20 Jahren ein etwa 7%iges Risiko haben ein Kolonkarzinom zu entwickeln. Dies entspricht etwa dem 3-5-fachen Risiko ein Kolonkarzinom zu entwickeln im Vergleich zu PSC-Patienten ohne eine CED. Zusätzlich präsentieren sich Kolonkarzinome sehr lange ohne frühzeitige Symptome. Daher wird ein regelmäßiges Screening empfohlen. Dieses besteht aus jährlicher Koloskopie. (58, 30)

Chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED)

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen lassen sich in bis zu zwei Drittel aller PSC-Patienten finden und stellen somit eine erhebliche zusätzliche Belastung dar. Die Mehrheit aller Patienten werden mit einer Colitis Ulcerosa (CU) diagnostiziert, aber auch Morbus Crohn und Mischformen entsprechen zusammen etwa 25% aller CED-Erkrankungen bei Patienten mit PSC. Diese Kombination an Erkrankungen weist eine hohe Prädisposition für das Auftreten von malignen

Erkrankungen des Darms auf. Daher werde neben einer initialen segmentalen Biopsie des Darms, weitere Biopsien im Abstand von 5 Jahren oder bei Auftreten von CED typischer Symptome empfohlen. Das Screening wird durch jährliche Koloskopien ergänzt. Auf diese Art und Weise können verdächtige Läsionen frühzeitig entdeckt und entfernt werden. Am häufigsten präsentieren sich Patienten mit einer unbehandelten CED mit (blutiger) Diarrhoe, Obstipation, Mangelerscheinungen und vor allem abdominellen Schmerzen.
(58, 61, 30)

Lebertransplantation

Im Rahmen einer PSC-Erkrankung kann es durch verschiedene Ursachen zu der Notwendigkeit einer Lebertransplantation kommen. Es gibt dabei 3 konkrete Gründe, bei denen eine Lebertransplantation in Bedacht gezogen werden sollte:

- Vorangeschrittene Leberzirrhose (CHILD B, MELD >15)
- Symptome, welche im Zusammenhang mit ausgeprägten Strikturen der Gallenwege stehen, wie etwa starker nicht kontrollierbarer Juckreiz
- Bei dem Verdacht auf intrahepatische biliäre Neoplasien in der Anfangsphase

Man muss dabei erwähnen, dass oftmals eine Kombination aus den oben genannten drei Gründen vorherrscht, damit so ein schwerwiegender Eingriff durchgeführt wird. Bei vielen Patienten liegt eine Kombination aus Symptomen wie dem Juckreiz, aus den wiederkehrenden bakteriellen Cholangitiden, oder auch den damit verbundenen interventionellen Eingriffen vor.

Die Prognose nach einer Lebertransplantation bei Patienten mit PSC ist in der Regel sehr gut. Die 1- und 5- Jahres Überlebensrate liegt bei 91% und 87%. (13)

Die Lebertransplantation geht mit einigen Risiken, wie das Abstoßen der Transplantleber, der Entwicklung von Karzinomen durch die Unterdrückung des Immunsystems, erhöhtes Infektrisiko, sowie potenziellen Nebenwirkungen von Immunsuppressiva einher.

Weiters besteht das Risiko eines PSC-Rezidivs in der Transplantleber, auch rPSC genannt. Die Diagnostik einer rPSC ist schwierig, da nicht zuletzt nicht nur aufgrund von der Operation selbst eine geänderte Anatomie der Gallenwege vorliegen. Zusätzlich gibt es wenig Daten über die Diagnostik der rPSC, da es bereits wenig Daten über die Existenz der rPSC selbst gibt.

Abgesehen von einer erschwerten ERCP/MRCP bleiben diagnostische und therapeutische Wege bei der rPSC im Vergleich zu PSC dieselben. Aufgrund der Möglichkeit einer Abstoßungsreaktion muss allerdings fast immer eine Leberbiopsie durchgeführt werden, um die Diagnose einer rPSC stellen zu können. Verschiedene Studien gehen von einer Prävalenz zwischen 10-50% aus, wobei ein Wert zwischen 20-30% als wahrscheinlicher gilt. Es wird angenommen, dass etwa 40% aller PSC-Patienten eine Lebertransplantation benötigen werden.
(30, 13, 62)

5. Methodik

Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Datenauswertung mit explorativem Ansatz, unter Verwendung von Ambulanz- und Krankenakten, sowie Dokumente von interventionellen Eingriffen (ERCP) am Ordensklinikum Linz (Barmherzige Schwestern und Elisabethinen). Es wurden Patienten von 2001 bis 2022 mit einer PSC und mindestens einer Dilatation (mehrfache Dilatationen wurden dementsprechend gekennzeichnet und vermerkt) aufgenommen. Es wurden die ersten 1,5 Jahre nach initialer Dilatation erhoben und auf Komplikationen, sowie Therapieerfolg untersucht. Weiters werden die oben genannten Langzeitkomplikationen dokumentiert und aufgezeigt.

Diese Studie wird im Zuge des Schreibens einer Masterarbeit im Fachgebiet der Gastroenterologie verfasst.

Fallzahlschätzung

Die erwartete Anzahl von 20 bis 40 Einschlüssen ist der Seltenheit der Erkrankung (Primär Sklerosierende Cholangitis = PSC) geschuldet. Dennoch sollte diese Stichprobe ausreichen, um erste präliminäre Erkenntnisse bei allfälligen markanten Datenkonstellationen gewinnen zu können. Auf diese Art und Weise konnten 11 Patienten rekrutiert werden.

5.1. Zielgrößen

Es wurden alle Patienten, welche aufgrund von einer PSC in Behandlung waren und nicht zuvor mit einer malignen Diagnose erkannt wurden, in die Studie aufgenommen. Es gab keine Ausschlusskriterien durch Alter, Geschlecht, oder ähnliche Parameter.

Vorrangige Zielparameter

- Lebertransplantation (LTX) innerhalb von 18-Monaten [nein/ja]
- Zeit bis zu einer Lebertransplantation (LTX) [Tage]

Weitere Zielparameter

- Exitus innerhalb von 18-Monaten [nein/ja]
- Zeit bis Ableben [Tage]
- Beschwerden (Juckreiz, Schmerzen) innerhalb von 18-Monaten [nein/ja]
- Zeit bis zum Auftreten von Beschwerden (Juckreiz, Schmerzen) [Tage]
- Rezidiv innerhalb von 18-Monaten [nein/ja]
- Zeit bis zum Auftreten von einem Rezidiv [Tage]
- Maligne Diagnose (Gallengang, Leber) innerhalb von 18-Monaten [nein/ja]
- Dilatation innerhalb von 18-Monaten [nein/ja]
- Kurzzeitkomplikation(en) [nein/ja; Kategorien nach Bedarf]
- Langzeitkomplikation(en) [nein/ja; Kategorien nach Bedarf]
- Alkalische Phosphatase. (Max. postinterventionell; bei Entlassung) [U/l; >Normbereich nein/ja]
- GPT (Max. postinterventionell.; bei Entlassung) [U/l; >Normbereich nein/ja]

- Bilirubin (Max. postinterventionell.; bei Entlassung) [mg/dl; >Normbereich nein/ja]
- INR (Max. postinterventionell.; bei Entlassung) [INR; >Normbereich nein/ja]
- Albumin (Max. postinterventionell.; bei Entlassung) [g/l; >Normbereich nein/ja]
- CA19-9 (Max. postinterventionell.; bei Entlassung) [µg/l; >Normbereich nein/ja]

Baseline-Charakteristika

- Symptome [nein/ja; Kategorien nach Bedarf]
- Alter [Jahre]
- Geschlecht [m/w]
- Leberdysfunktion [nein/ja]
- Alk. Phosphatase (präinterventionell.) [U/l; >Normbereich nein/ja]
- GPT (präinterventionell.) [U/l; >Normbereich nein/ja]
- Bilirubin (präinterventionell.) [mg/dl; >Normbereich nein/ja]
- INR (präinterventionell.) [INR; >Normbereich nein/ja]
- Albumin (präinterventionell.) [g/l; >Normbereich nein/ja]
- CA19-9 (präinterventionell.) [µg/l; >Normbereich nein/ja]

Hilfsparameter für die Berechnungen der 6 Time-to-Event- und der 2 Quotientenparameter

- Lebertransplantation (LTX) [nein/ja]
- Beobachtungsdauer (Zeit von Intervention bis LTX oder bis Exitus oder bis Ende der Beobachtung) [Tage]*
- Exitus [nein/ja]
- Beobachtungsdauer (Zeit von Intervention bis Exitus oder bis Ende der Beobachtung) [Tage]
- Beschwerden [nein/ja]
- Beobachtungsdauer (Zeit von Intervention bis Beschwerden oder bis Exitus oder bis LTX oder bis Ende der Beobachtung) [Tage]
- Rezidiv [nein/ja]
- Beobachtungsdauer (Zeit von Intervention bis Rezidiv oder bis Exitus oder bis LTX oder bis Ende der Beobachtung) [Tage]
- Maligne Diagnose [nein/ja]
- Beobachtungsdauer (Zeit von Intervention bis maligne Diagnose oder bis Exitus oder bis LTX oder bis Ende der Beobachtung) [Tage]
- Dilatation [nein/ja]
- Beobachtungsdauer (Zeit von Intervention bis Dilatation oder bis Exitus oder bis LTX oder bis Ende der Beobachtung) [Tage]
- Rezidiv(e) [n]
- Beobachtungsdauer (Zeit von Intervention bis Exitus oder bis LTX oder bis Ende der Beobachtung) [Jahre]*
- Dilatation(en) [n]
- Beobachtungsdauer (Zeit von Intervention bis Exitus oder bis LTX oder bis Ende der Beobachtung) [Jahre]*

Intervention = Dilatation im Rahmen der initialen stationären Aufnahme

Jahr = 365 Tage

18 Monate = 548 Tage

* Identischer Algorithmus für die Erhebung der individuellen Beobachtungsdauer

5.2. Maßnahmen und Vorgehensweise

Die Datenerhebung fand in Zusammenarbeit mit den bereits oben genannten Krankenhäusern statt. Dabei wurde für die Datenerhebung eine Datenschutzerklärung unterzeichnet und ein eigener EDV-Zugang erstellt. Alle Patienten Dilatationen wurden entsprechend ihrer Erstdilatation im Zuge deren Behandlung in dem Zeitraum von 2001 bis 2022 aufgenommen und mit einer fortlaufenden Nummer codiert (Pseudonymisierung). Die auszuwertenden Daten wurden in einer Excel-Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkungen im Krankenhaus aufbewahrt und anschließend ausgewertet. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie haben die Patienten der Studie kein Risiko einen Vor- oder Nachteil durch die Verwendung ihrer Daten zu erwarten. Durch bereits genannte Vorkehrungen wird das Bekanntwerden von sensiblen Daten minimiert.

Da keine qualitative Differenzierung von Einschlüssen vorgesehen war, wurden diese allesamt als Valid Cases eingestuft (Gesamtkollektiv = Per Protocol-Kollektiv) und im Rahmen einer Per-Protocol-Analyse ausgewertet.

Alle für die Studie aus den Krankenakten ausgehobenen Daten wurden unter Angabe der Anzahl beobachteter und fehlender Werte tabelliert.

- Nominalskalierte Daten wurden in Tabellen mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt.
- Rangdaten wurden in Tabellen mit absoluten und relativen Häufigkeiten und/oder mittels Medians, Quartilen, Minimum und Maximum dargestellt.
- Für quantitativ gemessene Daten wurde eine Darstellung der folgenden Kennwerte ihrer Verteilung verwendet:
 - o Minimum
 - o Median
 - o Quartil
 - o Maximum
 - o Mittelwert
 - o Standardabweichung

Die Daten der metrischer Zielvariablen wurden auf Normalverteilung geprüft (Normalverteilungstest: Kolmogorov-Smirnov mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors, $\alpha = 10\%$). Da alle Datensätze nicht-normalverteilt waren, wurden für die betreffenden Zielvariablen nichtparametrische zweiseitige 95% Konfidenzintervalle berechnet.

Für die nominalen Zielvariablen wurden zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson ausgewertet.

Zeitintervalle bis zum Auftreten eines Ereignisses (Time-to-Event-Variablen) wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt, inklusive Bereitstellung von zweiseitigen 95% Konfidenzintervallen (punktweise Konfidenzbänder).

Mittels univariater Cox-Regressionen (der multivariate Ansatz erbrachte aufgrund zu geringer Fallzahlen kein stabiles Modell) wurden für das Zeitintervall von der (ersten) Intervention bis zur Durchführung einer Lebertransplantation (abhängige Variable: Time to Lebertransplantation) Leberdysfunktion, Alter und Geschlecht (unabhängige Variablen) als mögliche Einflussfaktoren untersucht.

Es erfolgte keine Adjustierung des Alphafehlerniveaus für multiples Testen, daher sind die Ergebnisse der schließenden Statistik rein deskriptiv. Für die Auswertung wurde die Open-Source-Software R, Version 4.2.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) verwendet.

5.3. Ethikkommission

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der JKU Linz beurteilt dieses hier vorgelegte Projekt unter Beachtung der Grundsätze, die in der Deklaration of Helsinki niedergelegt sind, der EC-GCP, der ICH-GCP und unter Einhaltung der einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen auf ihre ethische Unbedenklichkeit.

6. Ergebnisse

Es konnten von 20-40 erwarteten Patienten 11 Patienten rekrutiert werden. Diese 11 Patienten stellen nun das Gesamtkollektiv dieser retrospektiven Studie dar. Im Folgenden werden die Ergebnisse von diesem Patientenkollektiv dargestellt.

6.1. Deskriptive Analyse

In diesem Kapitel werden die Kerndaten und Erkenntnisse dieser Studie präsentiert. Sofern vorhanden wird auch das Konfidenzintervall (KI) angegeben.

6.1.1. Alters- und Geschlechterverteilung

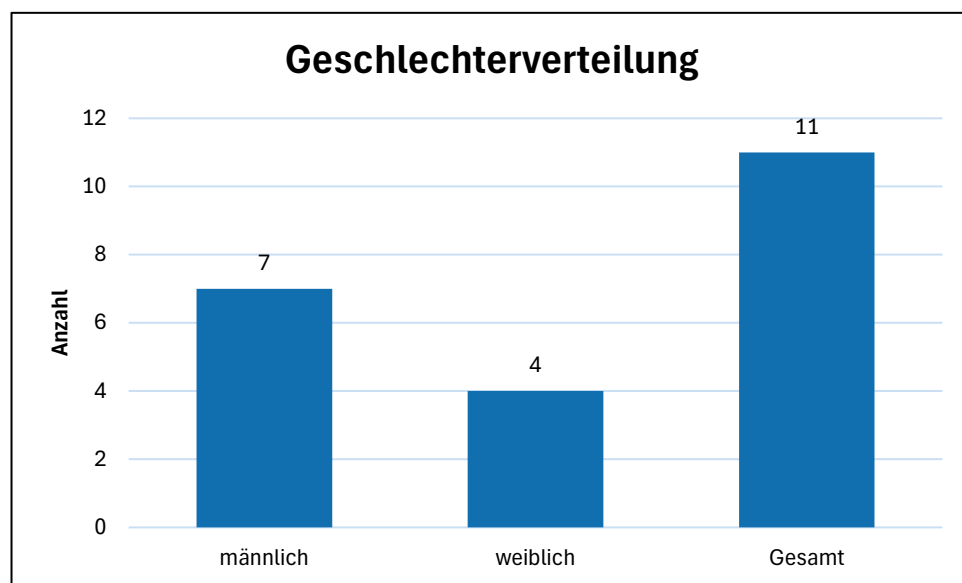


Abbildung 3 Geschlechterverteilung

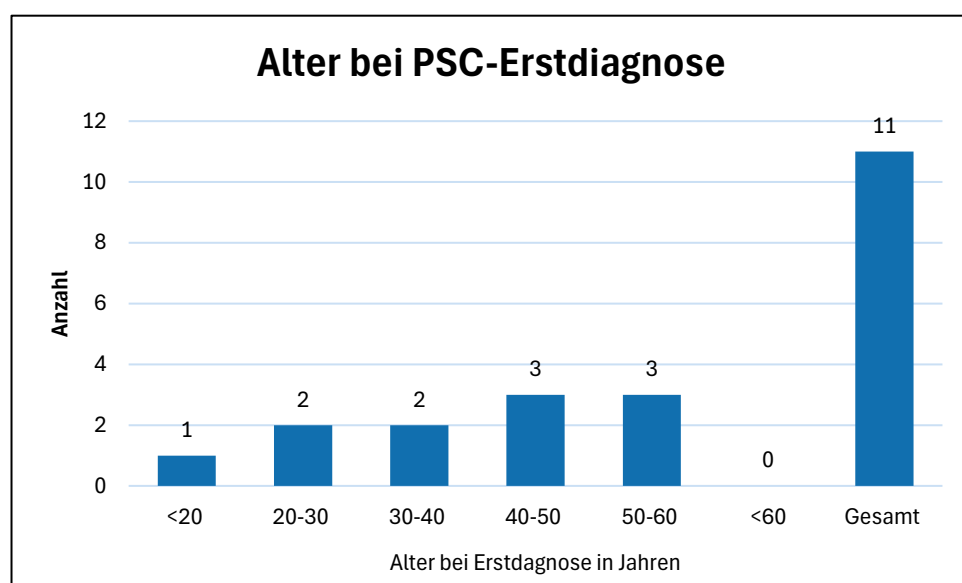


Abbildung 4 Altersverteilung

In der gesamten Studienpopulation befanden sich 7 männliche Patienten (63,6%) und 4 weibliche Patienten (36,4%).

Bei der Erstdiagnose der PSC waren etwa 9% unter 20 Jahre, 18% zwischen 20-30 Jahre, weitere 18% zwischen 30-40 Jahre, 27% zwischen 40-50 Jahre und weitere 27% zwischen 50 und 60 Jahre alt. Damit ergibt sich ein Median von 41 Jahren, sowie ein Durchschnittsalter von etwa 39,81 Jahren als die Erstdiagnose von eine PSC gestellt wurde.

6.1.2. Lebertransplantation und Rezidive

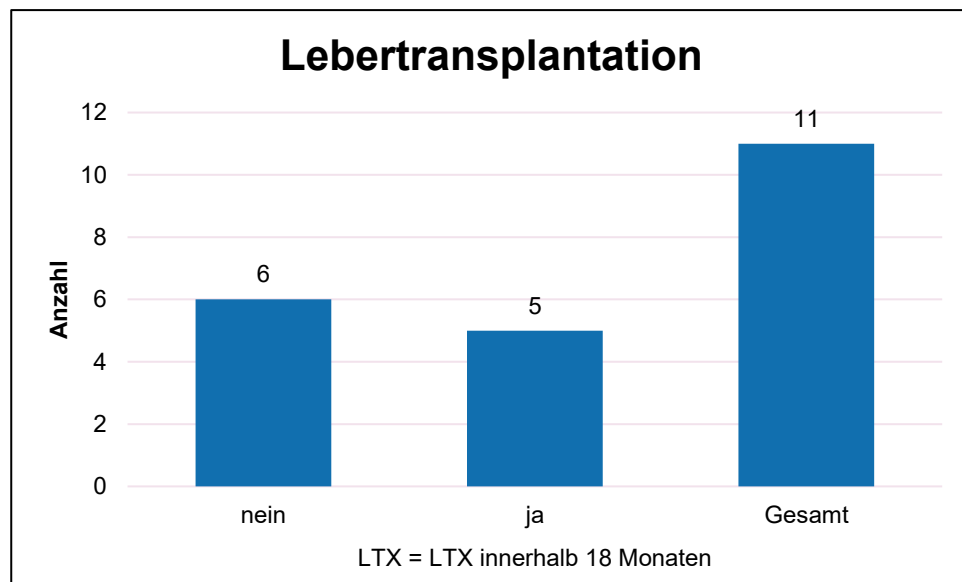


Abbildung 6 Lebertransplantation

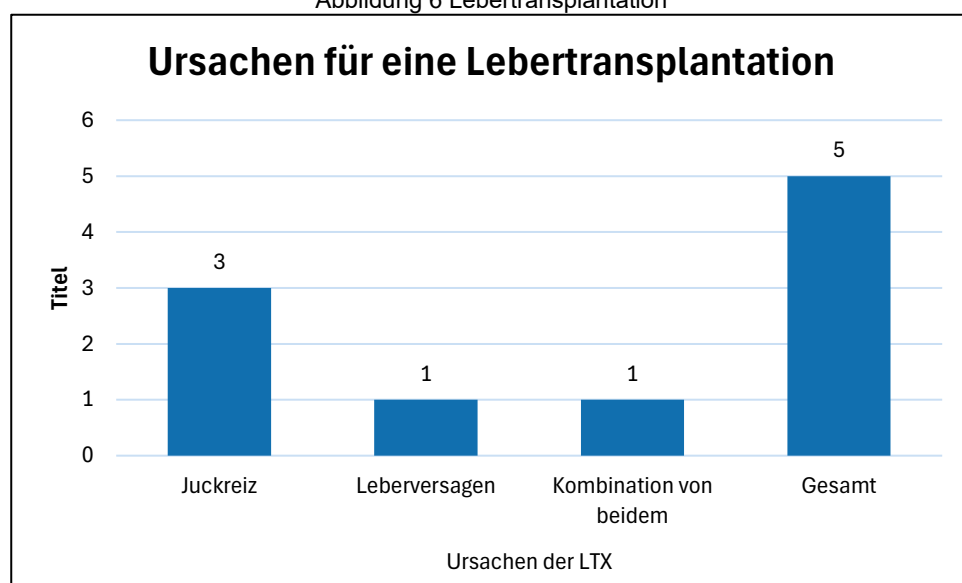


Abbildung 5 Ursachen für eine Lebertransplantation

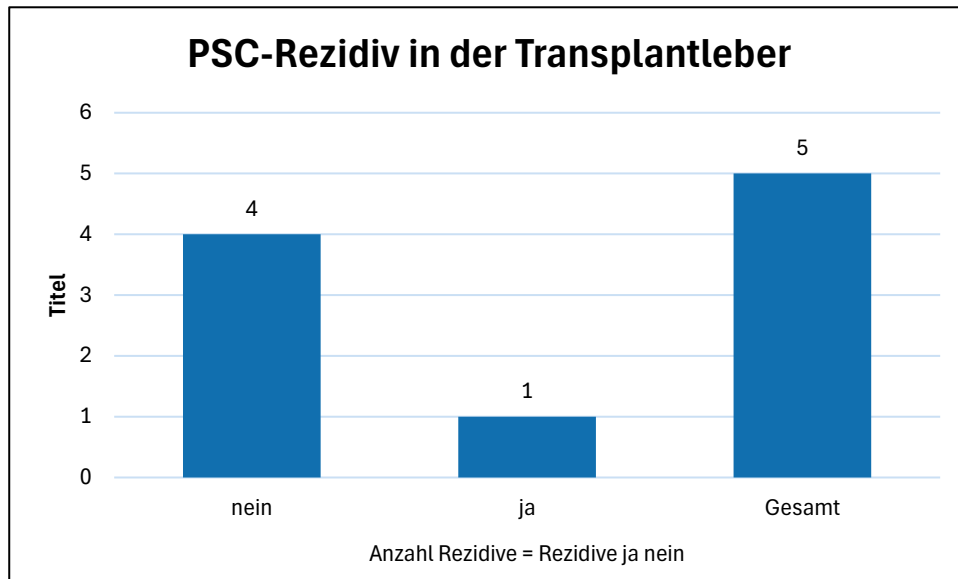


Abbildung 8 PSC-Rezidiv in der Transplantleber

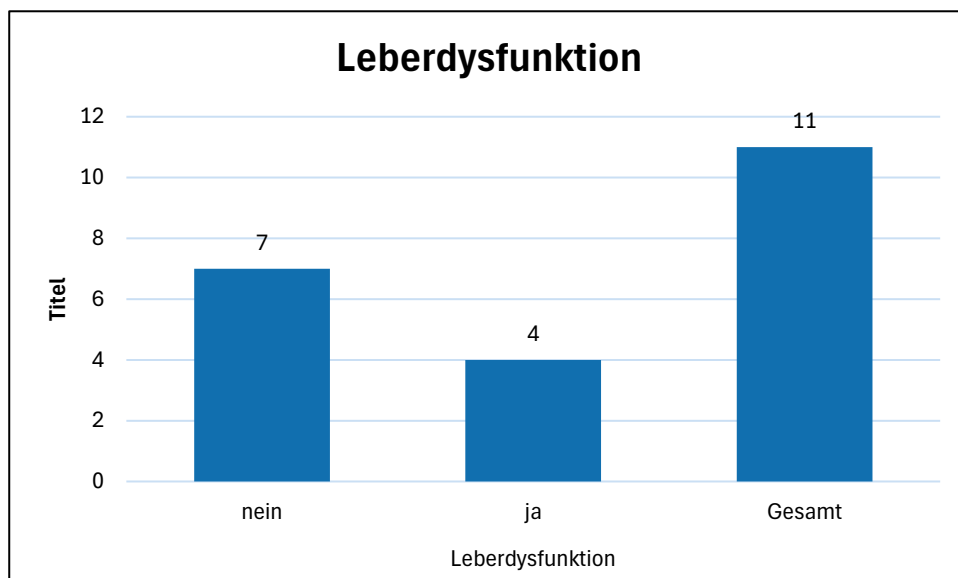


Abbildung 7 Leberdysfunktion

Von der gesamten Studienpopulation von 11 Patienten war in 5 Fällen (45,5%) eine Lebertransplantation notwendig (95%.CI: Nein: 23,28%-83,25%, Ja:16,75%-76,62%). Diese wurde in 3 Fällen (60%) aufgrund dominanten und nicht beherrschbaren Juckreizes, in einem Fall (20%) aufgrund eines Leberversagens im Rahmen einer Leberzirrhose und in einem Fall aufgrund eines Leberversagens mit zusätzlichem nicht beherrschbarem Juckreiz (20%) durchgeführt. In dieser Subpopulation wurden keine Rezidive in den ersten 18 Monaten festgestellt (95%.CI: Nein: 47,82-100,00%, Ja:0,00-52,18%). In einem Fall (20%) wurde eine erneute PSC-Erkrankung in der Leber im gesamten Beobachtungszeitraum der Studie festgestellt.

Eine Leberdysfunktion wurde als solche gewertet, sobald eine eingeschränkte Leberfunktion bzw. eine Leberzirrhose oder Leberfibrose Grad 4 (histologische Graduierung) festgestellt

wurde. Dies wurde bei 4 Patienten (36,4%) festgestellt. In 3 Fällen (75%) wurde eine Leberzirrhose, und in einem Fall (25%) eine Leberfibrose Grad 4 diagnostiziert. Diese Fälle führten in der Folge zu den oben genannten Gründen der LTX im Sinne eines Leberversagens oder zu einem unbeherrschbaren Juckreiz.

6.1.3. Beschwerden und Symptome

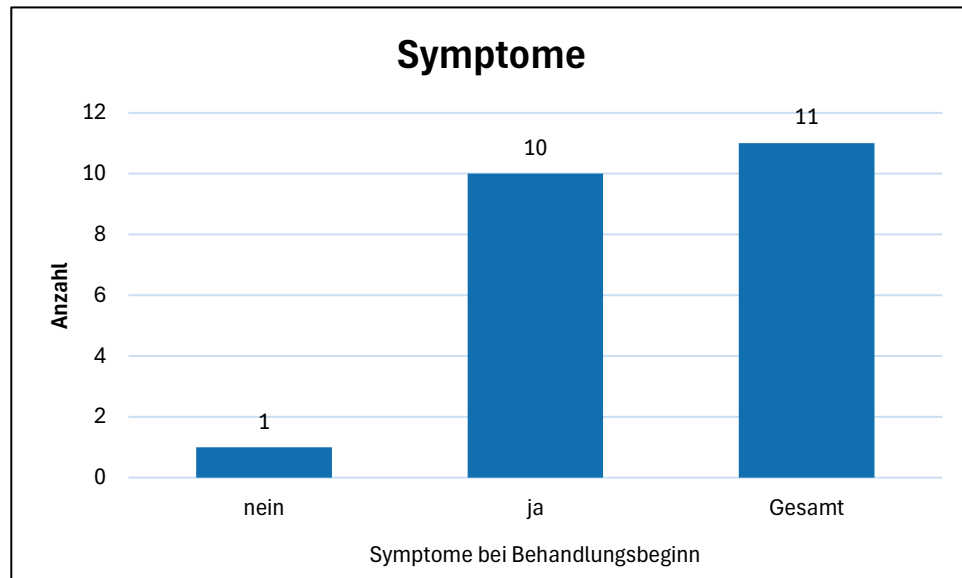


Abbildung 9 Symptome

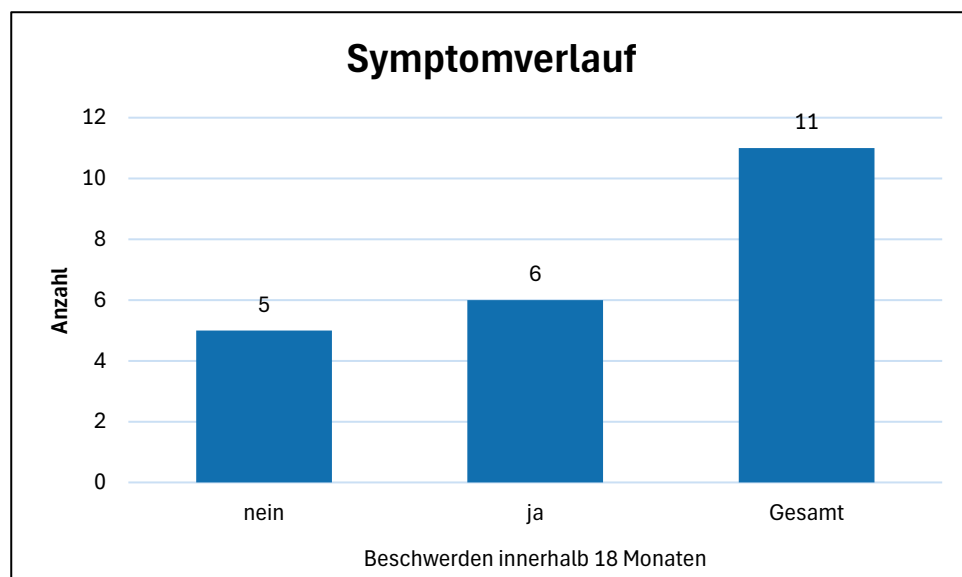


Abbildung 10 Symptomverlauf

Von der gesamten Studienpopulation klagten 10 Patienten (90,9%) vor der ersten Dilatation über Beschwerden. Ein Patient wurde aufgrund von erhöhten Laborparametern, welche sich im Anschluss besserten, dilatiert. Innerhalb der ersten 18 Monate nach der ersten Dilatation waren 5 Patienten (45,5%) beschwerdefrei (95%.CI: Nein: 16,75-76,62%, Ja:23,38-83,25%).

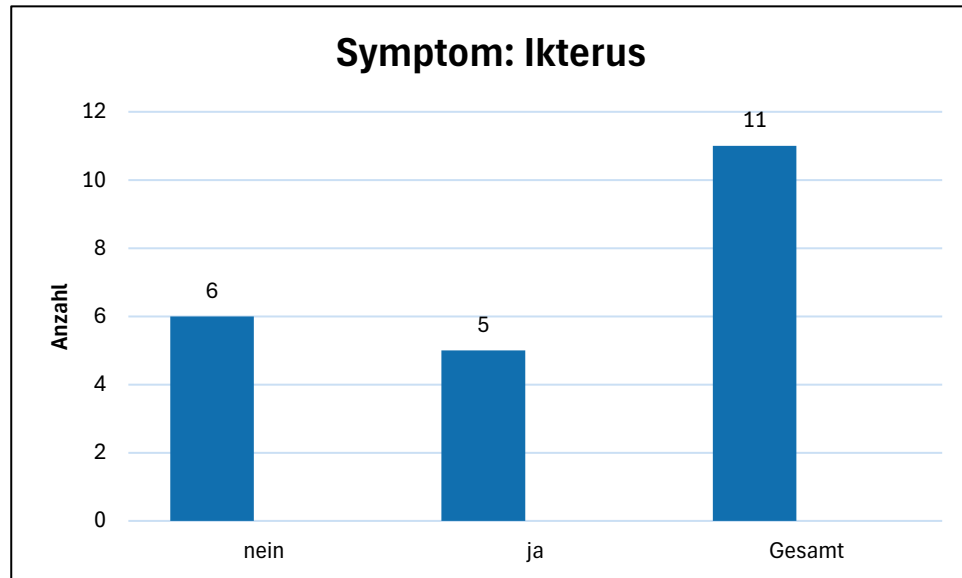


Abbildung 12 Symptom: Ikterus (präinterventionell)

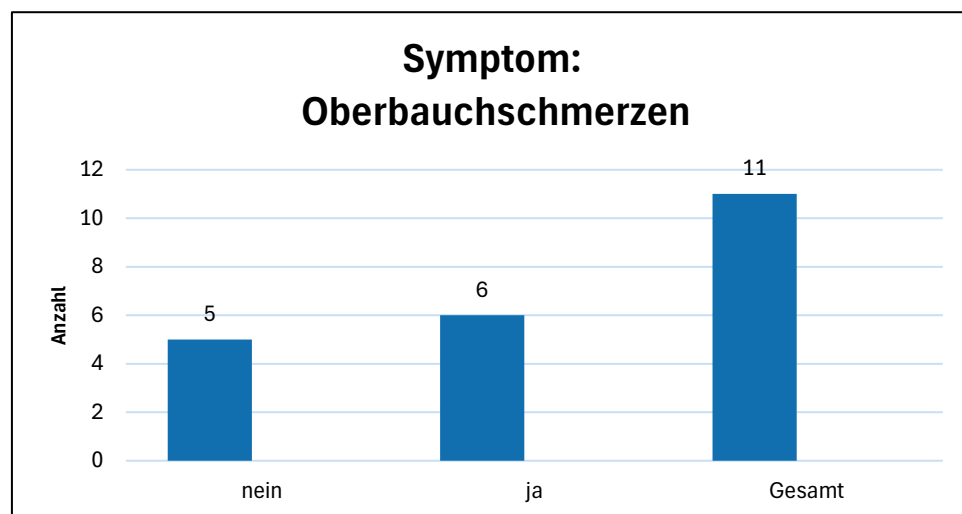


Abbildung 11 Symptom: Oberbauchschmerzen (präinterventionell)

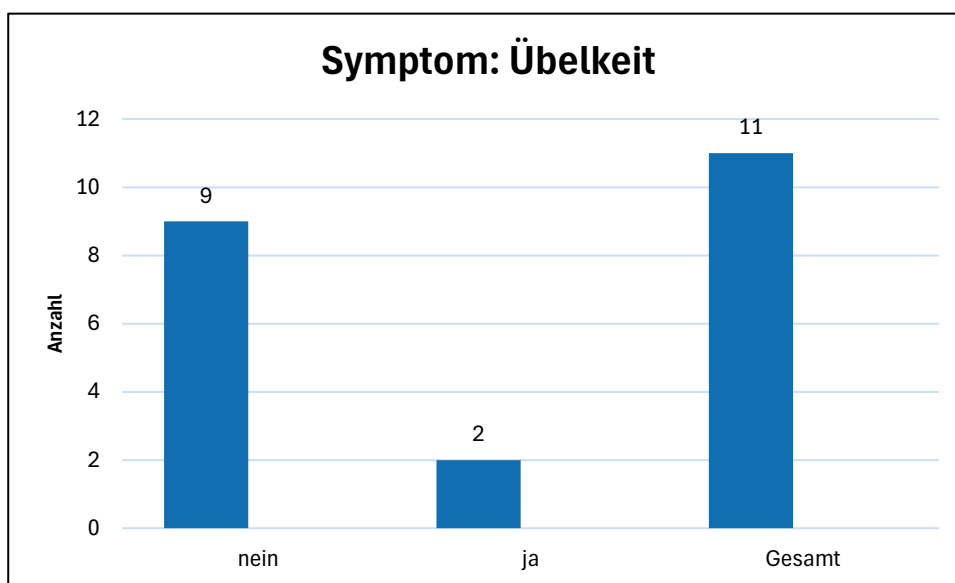


Abbildung 13 Symptom: Übelkeit (präinterventionell)

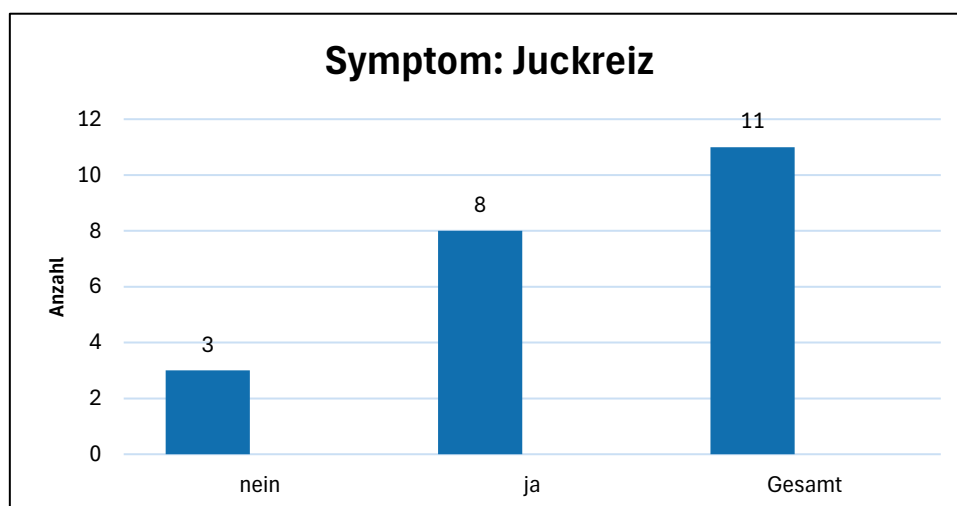


Abbildung 14 Symptom: Juckreiz (präinterventionell)

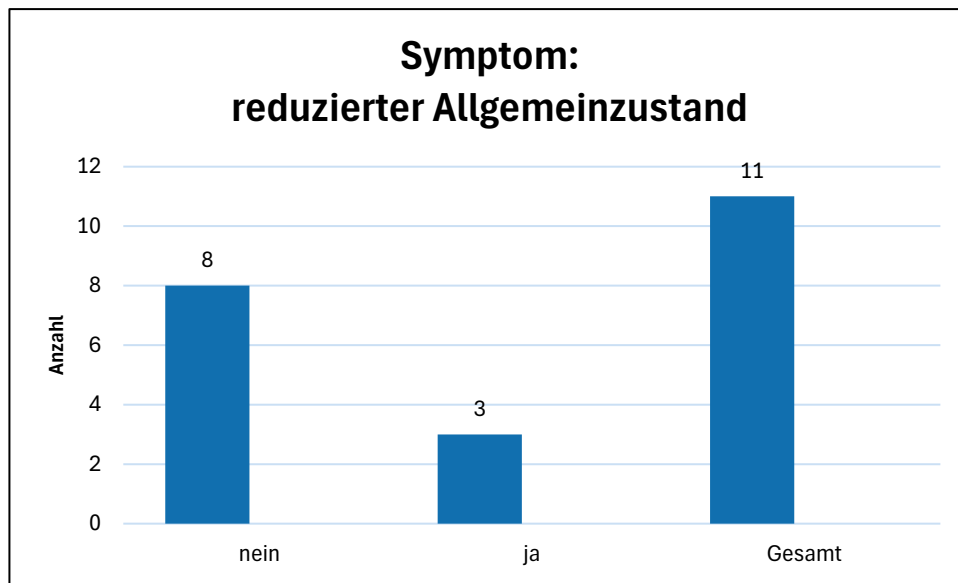


Abbildung 15 Symptom: reduzierter Allgemeinzustand (präinterventionell)

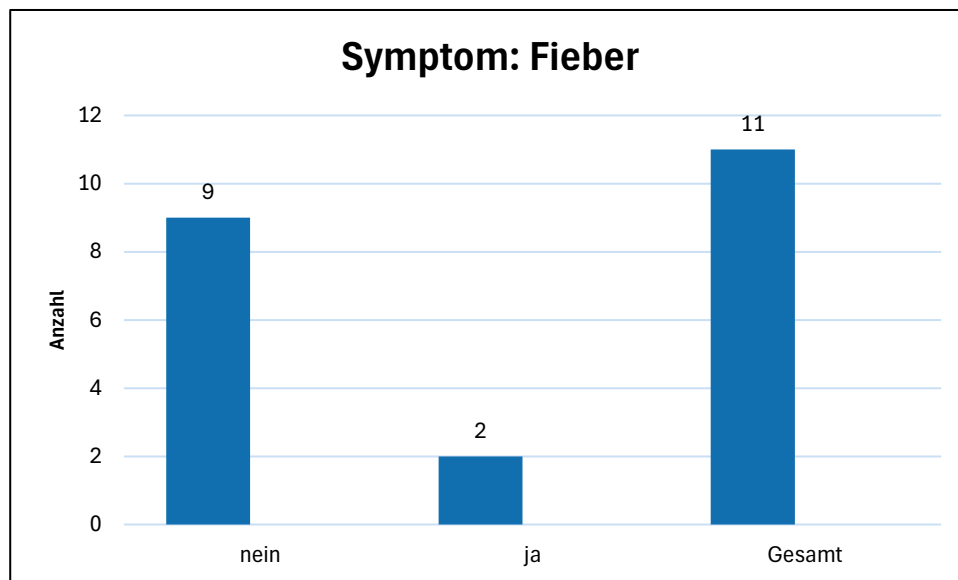


Abbildung 16 Symptom: Fieber (präinterventionell)

Die Häufigkeit wird im Folgenden in absteigender Reihenfolge aufgezählt: Juckreiz mit 72,7%, Oberbauchschmerzen mit 54,6%, Ikterus mit 45,5%, reduzierter Allgemeinzustand mit 27,3%, sowie Übelkeit und Fieber mit jeweils 18,2% in allen Patienten.

6.1.4. Dilatationen und Dilatationserfolg

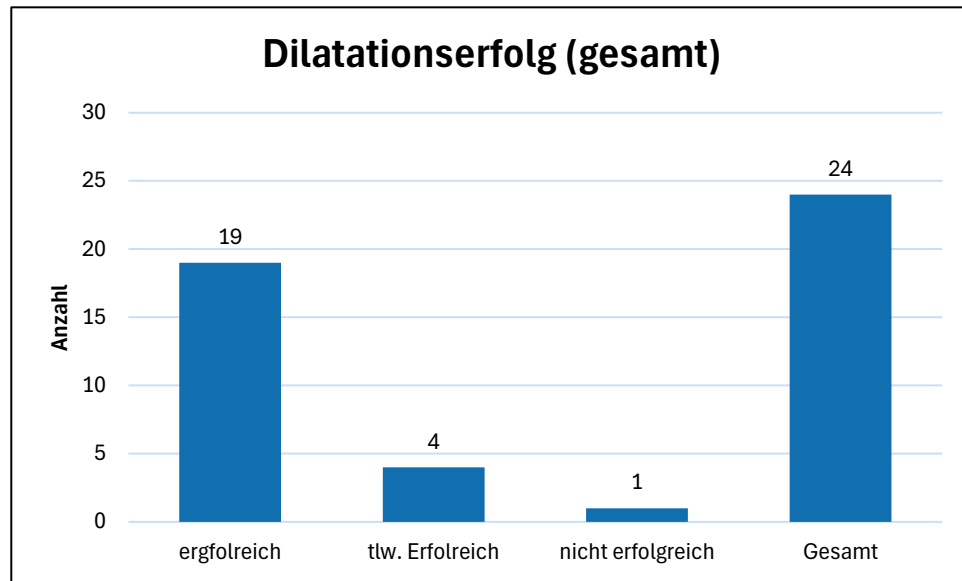


Abbildung 17 Dilatationserfolg (gesamt)

Die erste Dilatation gestaltete sich bei 10 von 11 Patienten als erfolgreich. Eine Dilatation wurde als erfolgreich eingestuft, wenn alle in der ERCP sichtlichen Strikturen erreicht und dilatiert werden konnten. Eine Dilatation wurde als nicht erfolgreich eingestuft, wenn keine der in der ERCP sichtbaren Strikturen erreicht und somit nicht dilatiert werden konnten. Von den 6 durchgeführten Zweitdilatationen gestalteten sich 5 als erfolgreich und 1 als teilweise erfolgreich. Eine Dilatation wurde als teilweise erfolgreich eingestuft, wenn mindestens 1 von mehreren in der ERCP ersichtlichen Strikturen erreicht und dilatiert werden konnte. Von den 4 Drittdilatationen gestalteten sich 2 als erfolgreich und 2 als teilweise erfolgreich. Von den 3 Viertdilatationen gestalteten sich 3 als erfolgreich und 1 als teilweise erfolgreich. Somit waren von insgesamt 24 Dilatationen 19 erfolgreich (79,2%), 4 teilweise erfolgreich (16,7%) und 1 (4,2%) nicht erfolgreich.

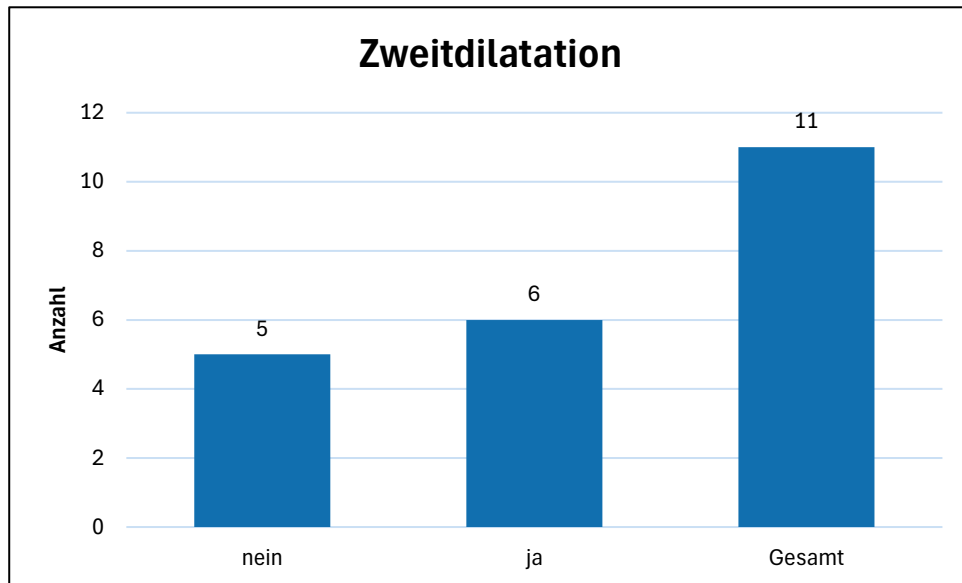


Abbildung 18 Zweitdilatation

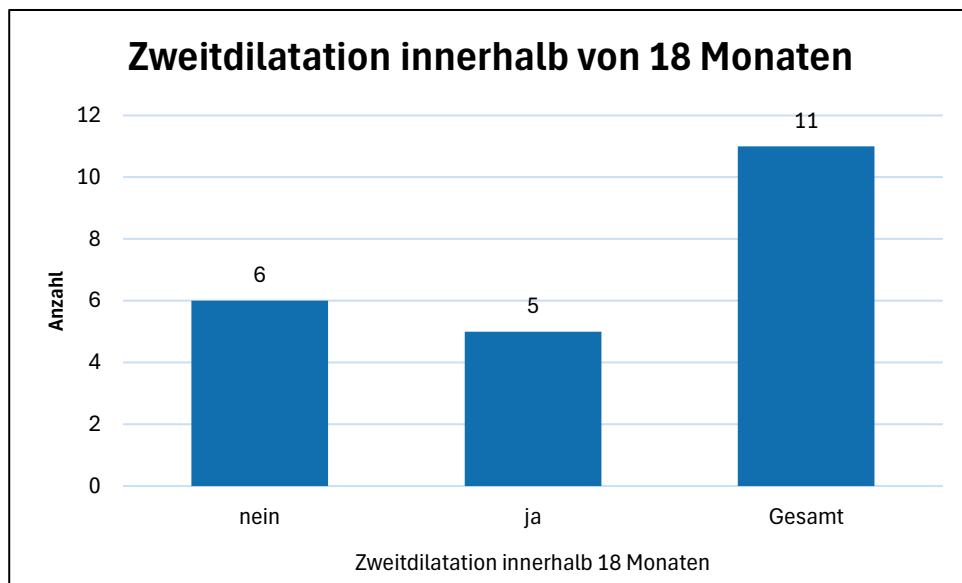


Abbildung 19 Zweitdilatation innerhalb von 18 Monaten

Nach der ersten Dilatation erfolgte eine weitere Dilatation bei 6 Patienten (54,6%), 5 Dilatationen davon folgten innerhalb von 18 Monaten nach der Ersten (95%.CI: Nein: 23,38-83,25%, Ja:16,75-76,62%).

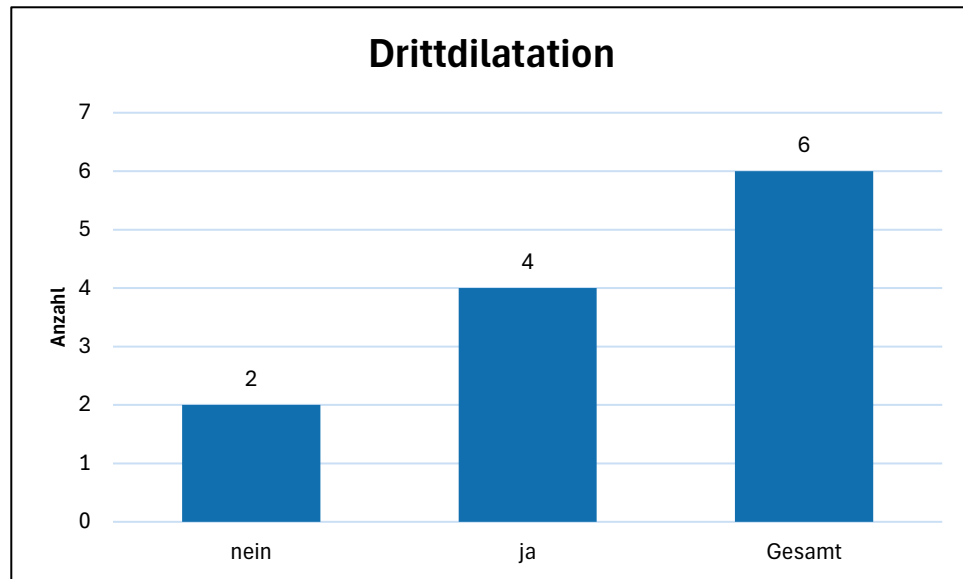


Abbildung 20 Drittdilatation

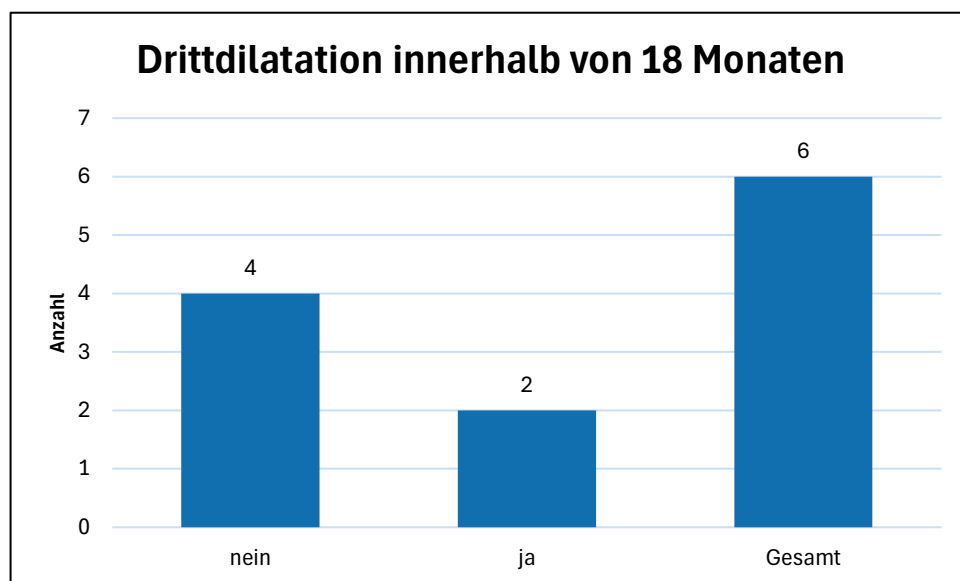


Abbildung 21 Drittdilatation innerhalb von 18 Monaten

Nach der zweiten Dilatation erfolgte eine weitere Dilatation bei 4 Patienten (66,8%), 2 Dilatationen davon folgten innerhalb von 18 Monaten nach der Zweiten (95%.CI: Nein: 22,28-95,67%, Ja:4,33-77,72%).

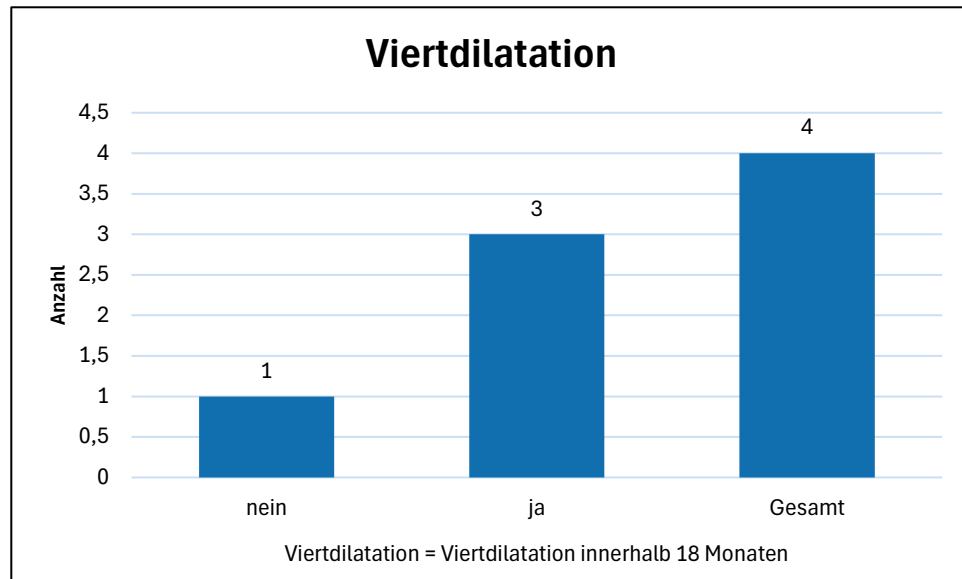


Abbildung 22 Viertdilatation

Nach der dritten Dilatation erfolgte eine weitere Dilatation bei 3 Patienten (75%), 3 Dilatationen davon folgten innerhalb von 18 Monaten nach der dritten Dilatation (95%.CI: Nein: 0,63-80,59%, Ja:19,41-99,37%)

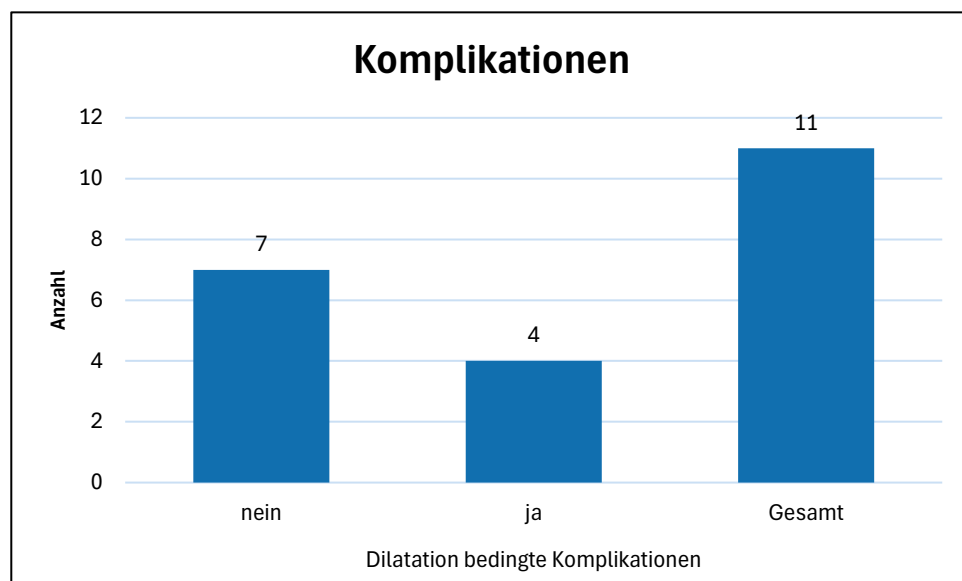


Abbildung 23 Komplikationen

Die Komplikationen wurden bei allen Erstdilatationen dokumentiert und ausgewertet. Es gab in 4 Fällen (36,4%) kurzfristige Komplikationen (95%.CI: Nein: 30,79-89,07%, Ja:10,93-69,21%). Bei drei Patienten trat eine bakterielle Cholangitis (75% aller Patienten mit Komplikationen), bei einem Patienten ein cholangitisches Leberabszess (25% aller Patienten mit Komplikationen) und bei einem Patienten eine Gallenwegsp perforation mit Cholezystitis (25% aller Patienten mit Komplikationen) auf.

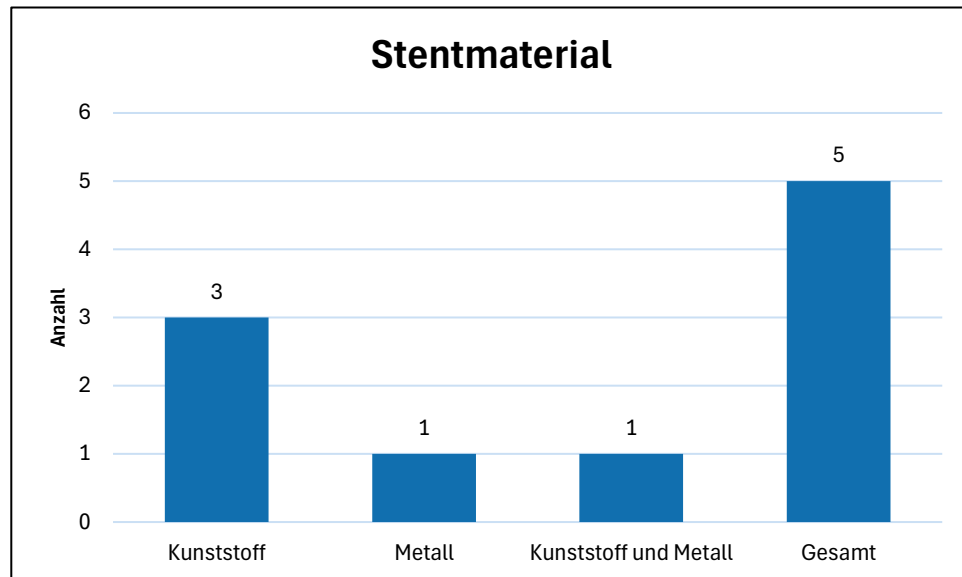


Abbildung 24 Stentmaterial

Sofern dokumentiert wurde, dass während einer Dilatationstherapie ein zusätzlicher Stent gesetzt wurde, bestand dieser in 3 Therapien (60%) aus Kunststoff, bei einer Therapie (20%) ein Stent aus Metall und bei einer Therapie (20%) zwei Stents, wobei je einer aus Kunststoff und einer aus Metall war.

6.1.5. Laborwerte bei der ersten Dilatation

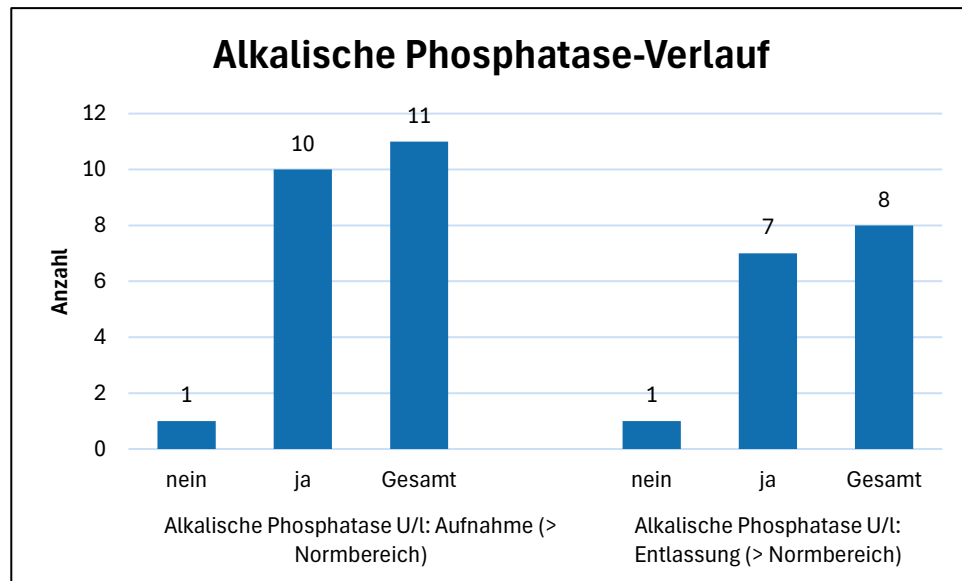


Abbildung 25 Alkalische Phosphatase-Verlauf

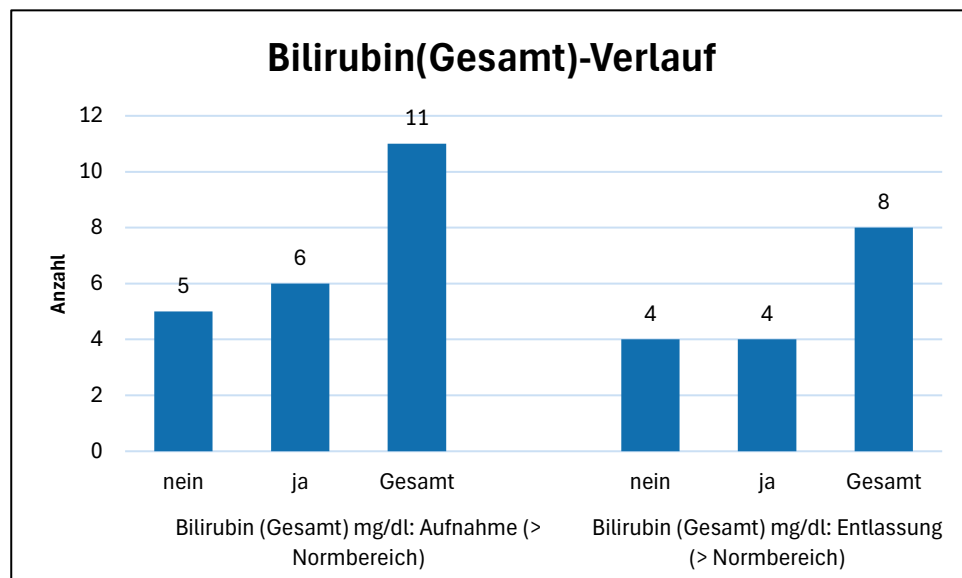


Abbildung 26 Bilirubin (Gesamt)-Verlauf

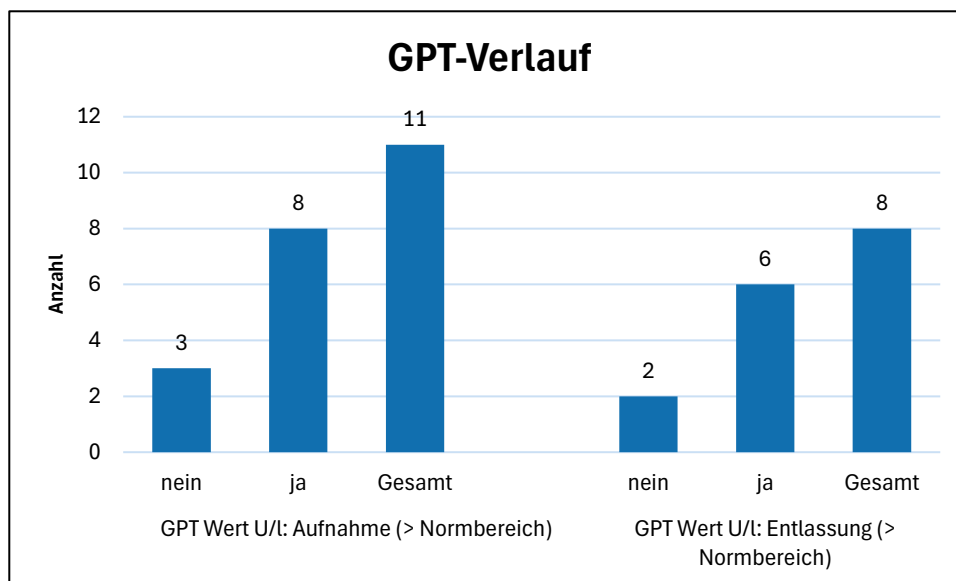


Abbildung 27 GPT-Verlauf

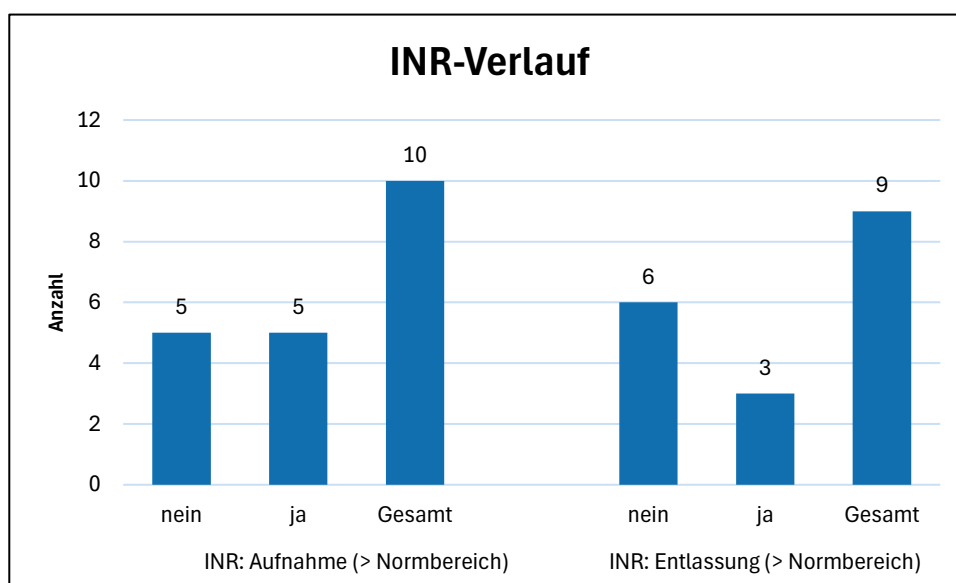


Abbildung 28 INR-Verlauf

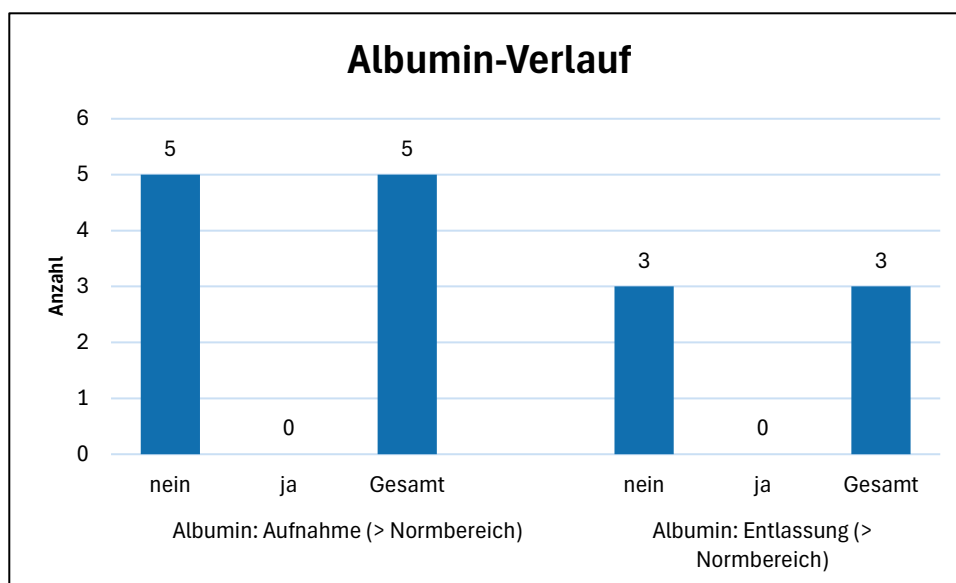


Abbildung 29 Albumin-Verlauf

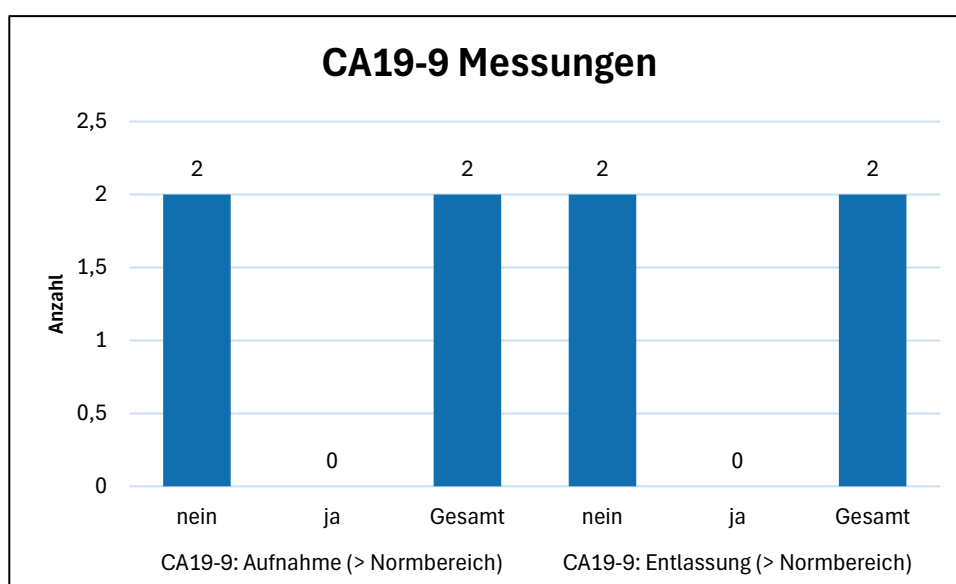


Abbildung 30 CA19-9 Messungen

Die Alkalische Phosphatase (AP) war bei einem Patienten (9,1%) bei der Aufnahme nicht im Normbereich. Bei der Entlassung war dieser Wert bei einem Patienten (12,5%, entspricht 1 von 8 Patienten) nicht im Normbereich.

Das Bilirubin (Gesamt) war bei 6 Patienten (54,6%) bei der Aufnahme nicht im Normbereich. Bei der Entlassung war dieser Wert bei 4 Patienten (50,00%, entspricht 4 von 8 Patienten) nicht im Normbereich.

Die GPT war bei 3 Patienten (27,3%) bei der Aufnahme nicht im Normbereich. Bei der Entlassung war dieser Wert bei 2 Patienten (25,00%, entspricht 2 von 8 Patienten) nicht im Normbereich.

Die INR war bei 5 Patienten (50,00%) bei der Aufnahme nicht im Normbereich. Bei der Entlassung war dieser Wert bei 6 Patienten (66,7%, entspricht 2 von 8 Patienten) nicht im Normbereich.

Das Albumin war bei 5 Patienten (100%) bei der Aufnahme nicht im Normbereich. Bei der Entlassung war dieser Wert bei 3 Patienten (100,00%, entspricht 3 von 3 Patienten) nicht im Normbereich.

Der CA19-9 Wert war bei 2 Patienten (100%) bei der Aufnahme nicht im Normbereich. Bei der Entlassung war dieser Wert bei 2 Patienten (100,00%, entspricht 2 von 2 Patienten) nicht im Normbereich.

6.1.6. Diagnostik

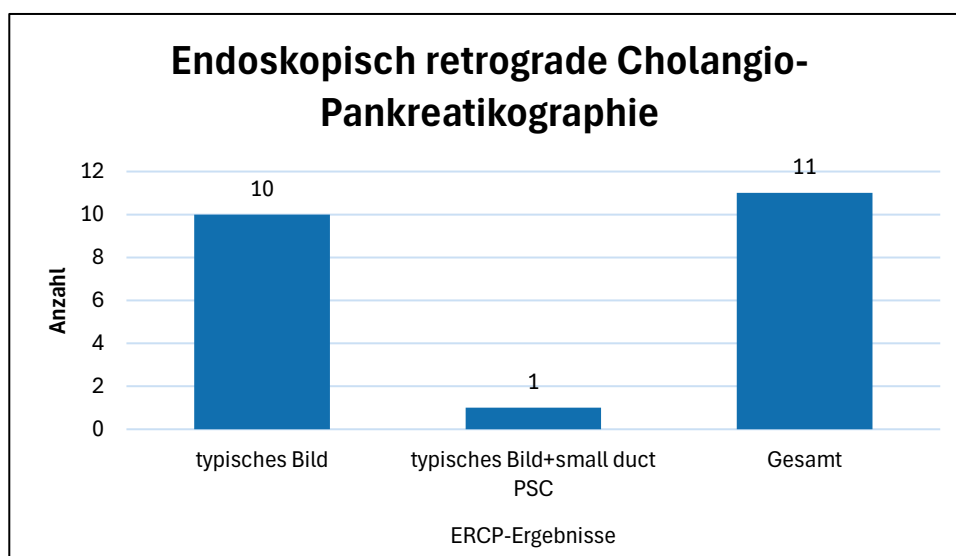


Abbildung 31 endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie

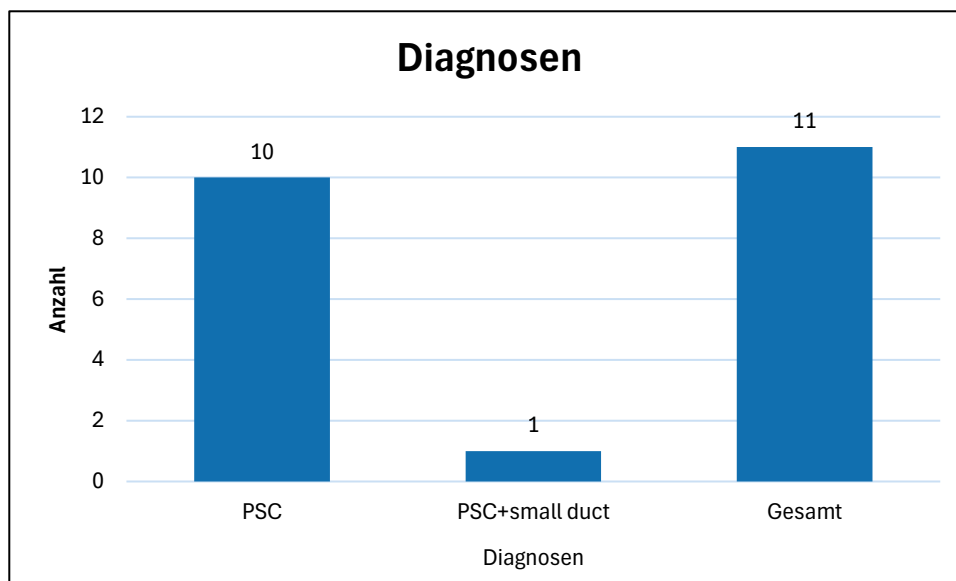


Abbildung 32 Diagnosen

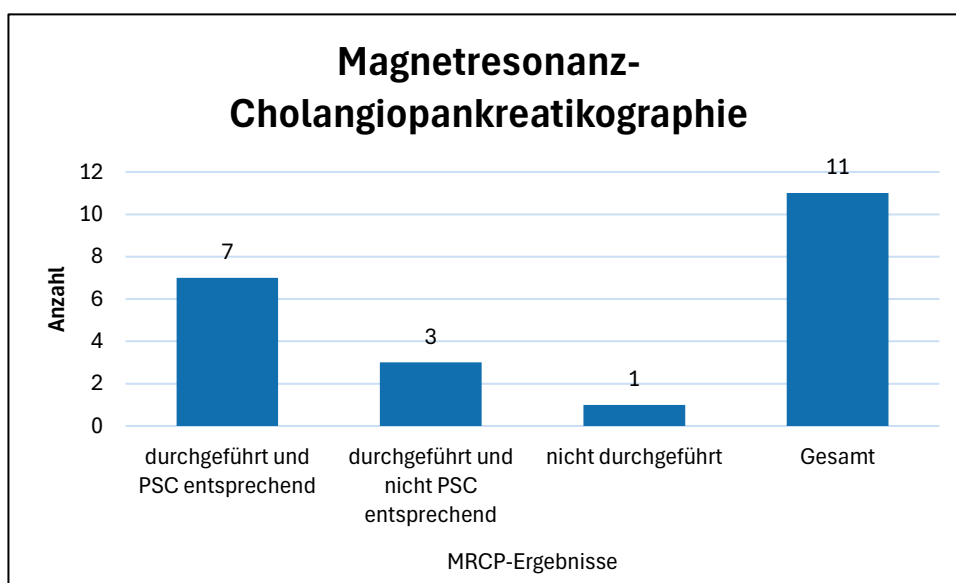


Abbildung 33 Magnetresonanzt-Cholangiopankreatikographie

Unter der gesamten Studienpopulation zeigen sich in der Bildgebung bei einem Patienten (9,1%) Anzeichen für das Vorhandensein einer small-duct-PSC.

Es wurde bei der gesamten Studienpopulation zur Diagnosestellung eine ERCP durchgeführt. In 10 Fällen (90,9%) wurde ebenfalls während des gesamten Beobachtungszeitraumes eine MRCP durchgeführt. Dabei zeigte sich bei 7 Patienten (63,6%) das typische Bild einer PSC, bei 3 Patienten (27,3%) konnte das typische Bild einer PSC nicht nachgewiesen werden. Aufgrund der ebenfalls vorliegenden ERCP-Diagnostik, konnte dennoch bei allen Studienteilnehmern die Diagnose einer PSC gestellt werden.

6.1.7. Exitus

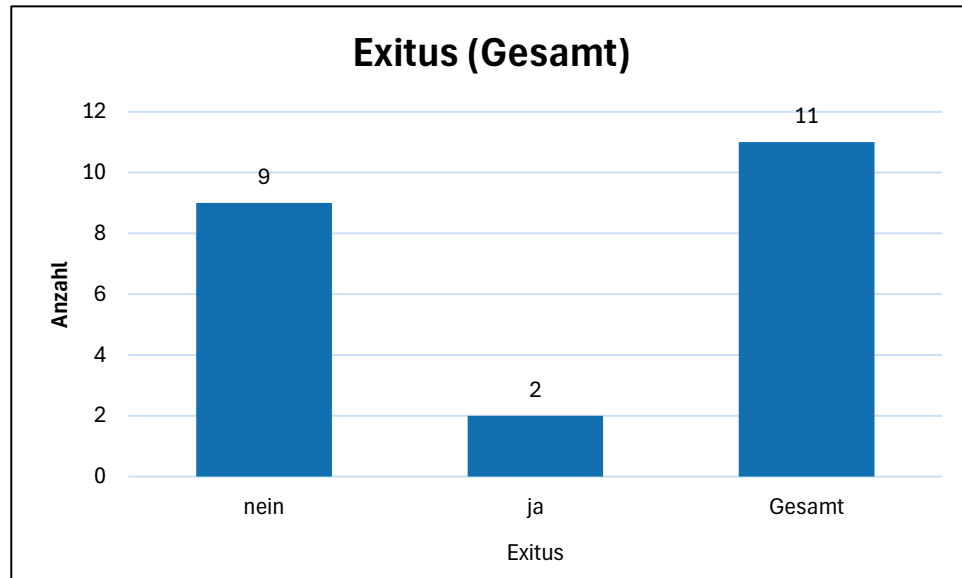


Abbildung 35 Exitus (Gesamt)

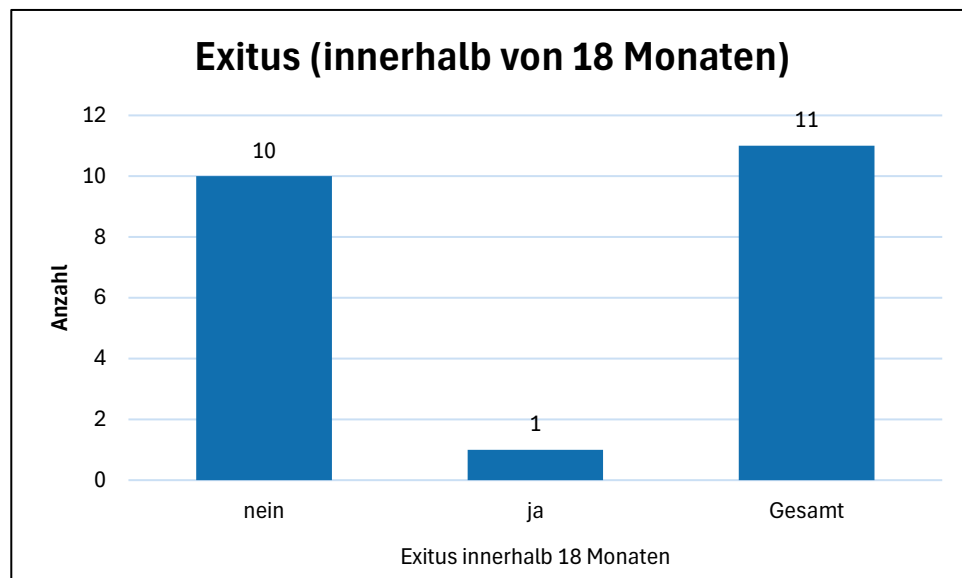


Abbildung 34 Exitus (innerhalb von 18 Monaten)

Im gesamten Beobachtungszeitraum dieser Studie von 2001-2021 konnten 2 Patienten (18,2%) das Ende des Beobachtungszeitraumes nicht erreichen. Dabei wurde der Exitus bei einem Patienten (9,1%) innerhalb von 18 Monaten nach der ersten Dilatationstherapie dokumentiert (95%.CI: Nein: 58,72-99,77%, Ja:0,23-41,28%).

6.1.8. Weitere Diagnosen

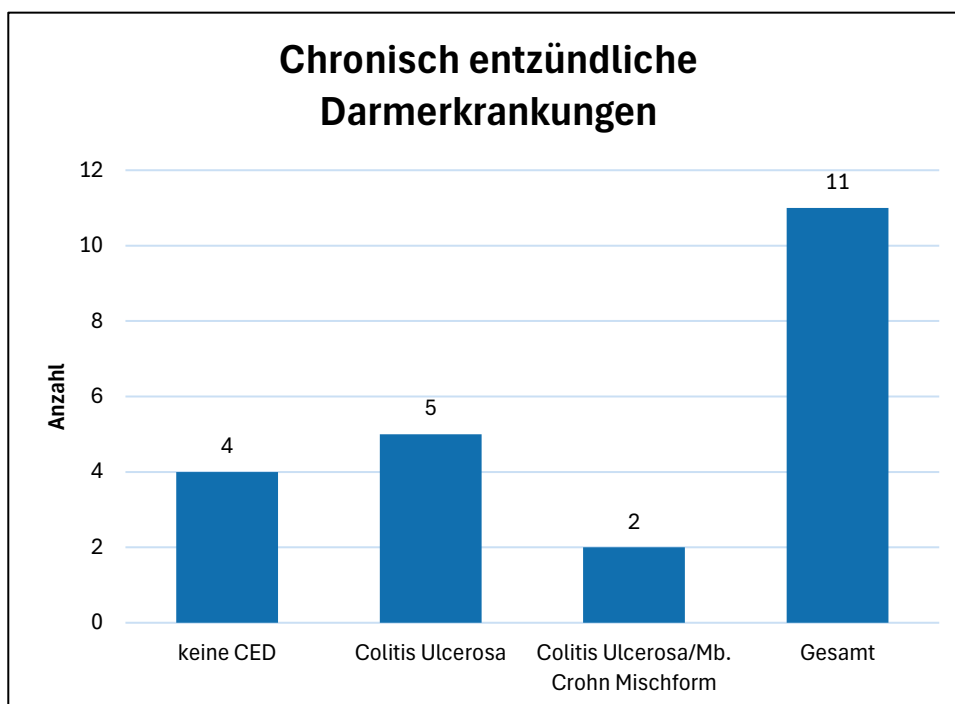


Abbildung 37 chronisch entzündliche Darmerkrankungen

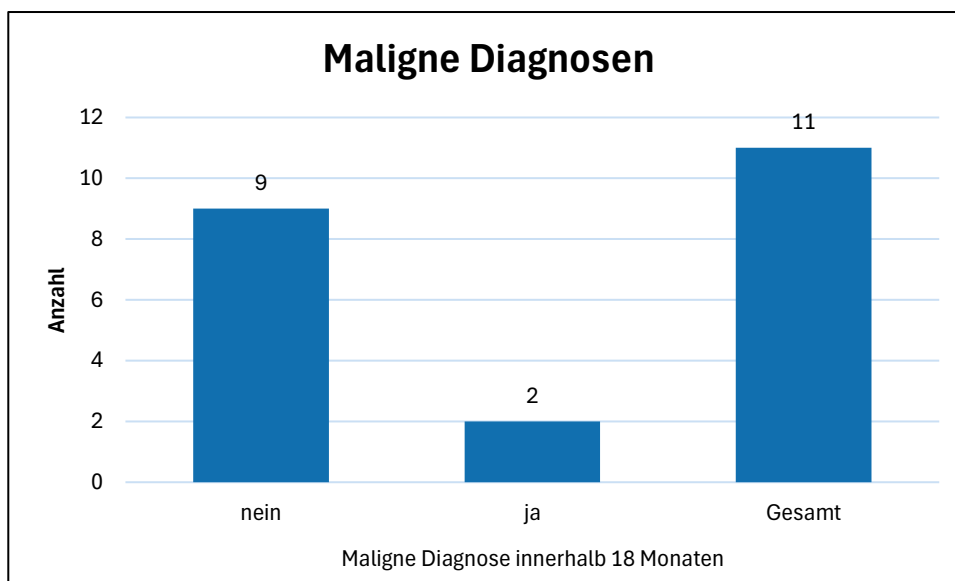


Abbildung 36 Maligne Diagnosen

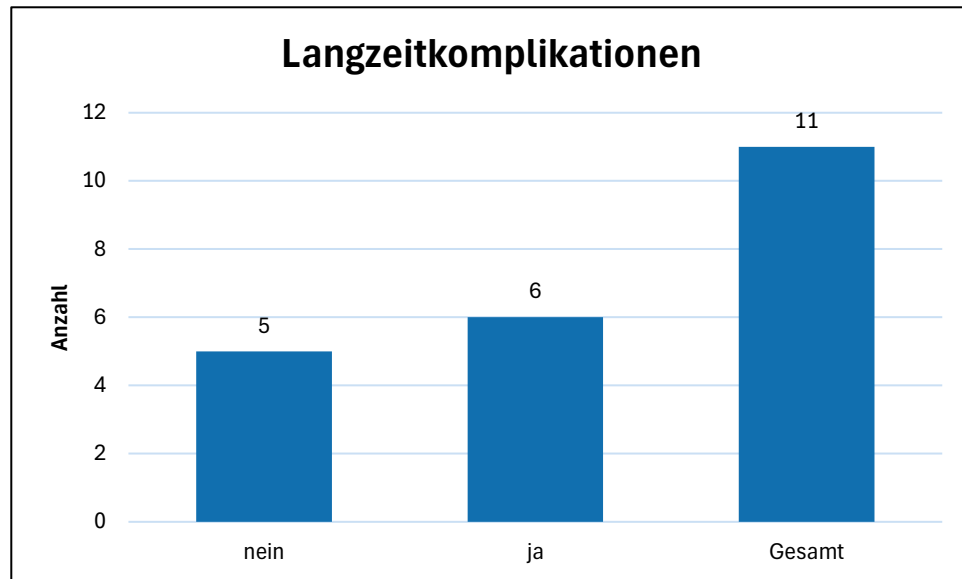


Abbildung 38 Langzeitkomplikationen

Von den 11 Patienten in dieser Studie wurden 7 Patienten (63,6%) mit einer CED diagnostiziert. In dieser Subpopulation litten 5 Patienten (45,5%) unter einer CU, 2 Patienten (18,2%) litten unter einer Mischform von CU und MC. Bei 4 Patienten (36,4%) wurde keine CED diagnostiziert.

Es wurden im gesamten Beobachtungszeitraum 2 maligne Diagnosen erkannt (95%.CI: Nein: 48,22-97,72%, Ja:2,28-51,78%). In einem Fall wurde ein extrahepatisches Gallengangskarzinom diagnostiziert. In einem weiteren Fall wurde ein CCC diagnostiziert.

Bei 6 Patienten (54,6%) kam es im Rahmen der Behandlung zu Langzeitkomplikationen während des Beobachtungszeitraumes dieser Studie (95%.CI: Nein: 16,75-76,62%, Ja:23,38-83,25%). Neben 5 Lebertransplantationen kam es in der gesamten Studienpopulation zu einer als Folge von einer Leberzirrhose entstandenen hepatischen Enzephalopathie (9,1% aller Patienten), einer Cholezystektomie (9,1% aller Patienten), und einem Dickdarmadenom (9,1% aller Patienten).

6.1.9. Medikamentöse Therapie

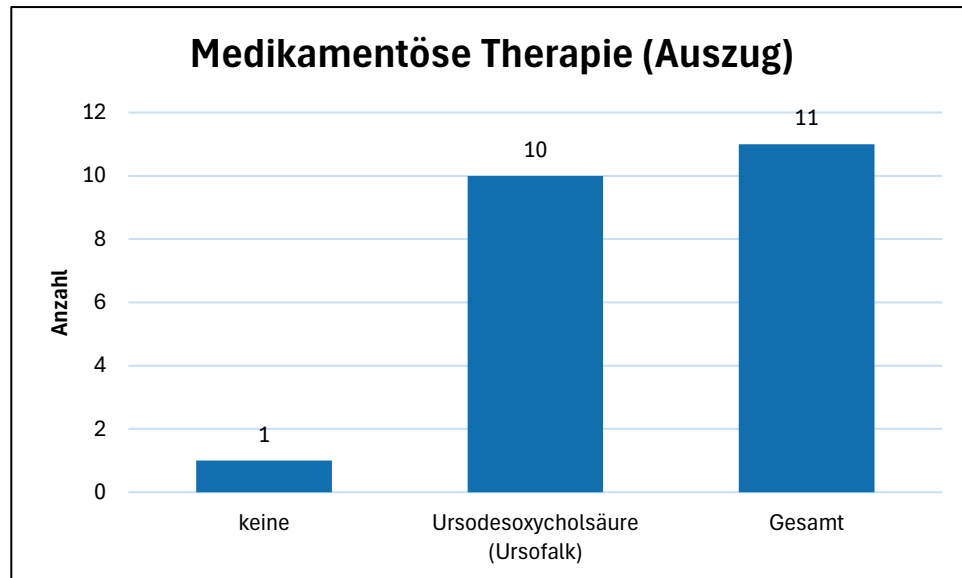


Abbildung 39 Medikamentöse Therapie (Auszug)

Die medikamentöse Therapie an dieser Stelle ist nur ein Auszug der PSC spezifischen Therapie und stellt nicht die gesamte medikamentöse Therapie der Studienpopulation dar. Es wurden 10 Patienten (90,9%) im Zuge der Behandlung der PSC mit Ursodesoxycholsäure behandelt. Dabei variierte die Dosis von einer Tagesdosis von 750mg bis zu 1.500mg.

6.1.10. MRCP- und CA19-9-Kontrollen

Bei keinem Patienten wurde eine vollständige Kontrolle beider Untersuchungen vollständig für den jeweiligen Behandlungszeitraum durchgeführt. Eine vollständige jährliche Vorsorgeuntersuchung, bestehend aus MRCP- und CA19-9-Kontrollen, wurde durchschnittlich bei 52% aller Patienten durchgeführt. Im Median betrug dieser Wert 45%. Dabei wurde ein Patient beobachtet, welcher in seiner gesamten Behandlungsdauer keine vollständige Vorsorgeuntersuchung durchgeführt hat. Bei 3 Patienten wurde während der gesamten Behandlungsdauer eine jährliche Vorsorgeuntersuchung durchgeführt.

6.2. Ergänzende deskriptive Statistik

Tabelle 1 Ergänzende deskriptive Statistik

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Intervall: Erstdilatation bis LTX oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)	5,00	9,00	14,00	34,73	52,00	113,00	39,09	11

Über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie von 2001 bis 2021, benötigten Patienten im Median 14 Monate und im Durchschnitt 34,73 Monate nach der ersten Dilatation eine Lebertransplantation oder erreichten den Endpunkt des Beobachtungszeitraumes.

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Intervall: Erstdilatation bis LTX (Monate)	7,00	9,00	12,00	10,80	12,00	14,00	2,77	5

Die Zeit von der ersten Dilatationstherapie bis zu einer Lebertransplantation bei allen Patienten, bei denen eine Lebertransplantation notwendig war, betrug im Median 12 Monate und im Durchschnitt 10,8 Monate.

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Intervall: Erstdilatation bis Exitus oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)	5,00	36,00	103,00	83,64	116,00	147,00	48,43	11

Über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie von 2001 bis 2021, verstarben Patienten nach der Erstdilatation im Median nach 103 Monaten und im Durchschnitt nach 83,64 Monaten

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Intervall: Erstdilatation bis Exitus (Monate)	5,00	5,00	54,00	54,00	103,00	103,00	69,30	2

Von den beiden Patienten, welche im Laufe des Beobachtungszeitraums verstorben sind, betrug die Zeit bis zum Exitus im Median und im Durchschnitt 54 Monate.

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Intervall: Erstdilatation bis Beschwerden oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)	0,00	10,00	18,00	32,27	48,00	104,00	31,96	11

Über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie von 2001 bis 2021 traten Beschwerden oder das Ende des Beobachtungszeitraums im Median 18 Monaten und im Durchschnitt nach 32,27 Monaten auf.

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Intervall: Erstdilatation bis Beschwerden (Monate)	0,00	10,00	16,00	25,10	36,00	72,00	22,50	10

Bei den 10 Patienten, bei denen nach der Erstdilatation wieder Beschwerden auftraten, zeigten sich genannte Beschwerden im Median 16 Monaten und im Durchschnitt 25,10 Monaten

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Intervall: LTX bis Rezidiv oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)	78,00	81,00	94,00	96,20	104,00	124,00	18,71	5

5 Patienten, welche eine Lebertransplantation benötigten, wurden mit einem Rezidiv diagnostiziert oder erreichten das Ende des Beobachtungszeitraums im Median 94 Monate und im Durchschnitt 96,2 Monate.

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Intervall: LTX bis Rezidiv (Monate)	78,00	78,00	78,00	78,00	78,00	78,00		1

Ein Patient wurde 78 Monaten nach der Lebertransplantation mit einem Rezidiv diagnostiziert.

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Intervall: Erstdilatation bis Maligne Diagnose oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)	5,00	18,00	103,00	80,91	116,00	147,00	52,08	11

Über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie von 2001 bis 2021 erreichten Patienten das Ende des Beobachtungszeitraumes oder wurden im Median nach 103 Monaten und im Durchschnitt nach 80,91 Monaten mit einer malignen Diagnose diagnostiziert.

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Intervall: Erstdilatation bis Maligne Diagnose (Monate)	5,00	5,00	5,50	5,50	6,00	6,00	0,71	2

Die beiden Patienten, welche mit einer malignen Erkrankung diagnostiziert wurden, erhielten diese Diagnose im Median und im Durchschnitt nach 5,5 Monaten.

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Intervall: Erstdilatation bis Zweitdilatation oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)	1,45	6,00	18,00	45,22	103,00	113,00	44,49	11

Über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie von 2001 bis 2021 wurden Patienten im Median nach 18 Monaten und im Durchschnitt nach 45,22 Monaten nach der ersten Dilatationstherapie erneut dilatiert oder erreichten das Ende des Beobachtungszeitraums.

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Intervall: Erstdilatation bis Zweitdilatation (Monate)	1,45	4,00	10,00	17,91	14,00	68,00	25,08	6

6 Patienten benötigten eine zweite Dilatationstherapie, welche im Median nach 10 Monaten und im Durchschnitt nach 17,91 Monaten durchgeführt wurde.

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Intervall: Zweitdilatation bis Drittdilatation oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)	0,32	0,32	25,50	37,94	74,00	102,00	41,34	6

6 Patienten, welche bereits eine zweite Dilatationstherapie benötigten, erreichten im Median nach 25,5 Monaten und im Durchschnitt nach 37,94 Monaten das Ende des Beobachtungszeitraums oder benötigten eine dritte Dilatation.

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Intervall: Zweitdilatation bis Drittdilatation (Monate)	0,32	0,32	12,66	12,91	25,50	26,00	14,54	4

4 Patienten benötigten eine dritte Dilatation. Diese wurde im Median 12,66 Monaten und im Durchschnitt 12,91 Monaten nach der zweiten Dilatation durchgeführt.

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Intervall: Drittdilatation bis Viertdilatation oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)	1,00	1,19	6,69	7,10	13,00	14,00	6,87	4

4 Patienten, welche bereits 3 Dilatationen benötigten, erreichten im Median nach 6,69 Monaten und im Durchschnitt nach 7,1 Monaten das Ende des Beobachtungszeitraumes oder benötigten eine erneute Dilatation

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Intervall: Drittdilatation bis Viertdilatation (Monate)	1,38	1,38	12,00	9,13	14,00	14,00	6,78	3

3 Patienten benötigten eine vierte Dilatation. Diese wurde im Median 12 Monate und im Durchschnitt nach 9,13 Monaten nach der dritten Dilatation durchgeführt.

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Anzahl Dilatationen	1,00	1,00	2,00	2,18	4,00	4,00	1,33	11

Es wurden an allen Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum im Median 2 Dilatationen und im Durchschnitt 2,18 Dilatationen durchgeführt.

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Anzahl Dilatationen pro Jahr	0,11	0,12	0,27	0,99	0,67	7,20	2,09	11

Über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie von 2001 bis 2021 wurden bei allen 11 Patienten somit im Median 0,27 Dilatationen pro Jahr und im Durchschnitt 0,99 Dilatationen pro Jahr durchgeführt (95%-CI: 0,12-0,79%).

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Alter bei Erstdiagnose PSC (Jahre)	18,00	24,00	44,00	39,82	55,00	58,00	14,37	11

Patienten waren im Median 44 Jahre alt und im Durchschnitt 43,45 Jahre alt, als die Diagnose einer PSC gestellt wurde.

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Alter bei Erstdilatation (Jahre)	30,00	32,00	44,00	43,45	55,00	58,00	10,37	11

Patienten waren im Median 44 Jahre alt und im Durchschnitt 43,45 Jahre alt, als die erste Dilatation durchgeführt wurde.

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Wartezeit bis zu einer LTX nach Diagnosestellung (Monate)	7,00	9,00	9,00	9,20	9,00	12,00	1,79	5

Nachdem die Diagnose einer notwendigen Lebertransplantation gestellt wurde, mussten Patienten im Median 9 Monaten und im Durchschnitt 9,2 Monate auf eine Lebertransplantation warten.

	Min.	25%- Perz.	Median	MW	75%- Perz.	Max.	Std.- Abw.	n (gültig)
Dauer der Erkrankung (Jahre)	0,66	2,00	7,00	9,29	18,00	23,00	8,02	11

Patienten lebten bis zur ersten Dilatation im Median 7 Jahre und im Durchschnitt 9,29 Jahre mit einer PSC- Erkrankung

6.3. Statistische Analyse

Um das Verständnis für wichtige Komplikationen und Ereignisse besser sichtbar zu machen, wurden für die statistische Analyse sowohl Kaplan-Meier-Plots erstellt. Diese sollen die Daten dieser Ereignisse besser darstellen.

Aufgrund der geringen Studienpopulation wurde die Berechnung bestimmter Werte, wie etwa den Mittelwert stark verzerrt. Daher wurde auf die Darstellung und Anführung solcher Werte hier verzichtet.

Zeitvariable: „Intervall: Erstdilatation bis LTX oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)“

Statusvariable: „LTX = LTX innerhalb 18 Monaten = JA“

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		n	Prozent
11	5	6	54,5%

LTX = LTX innerhalb 18 Monaten

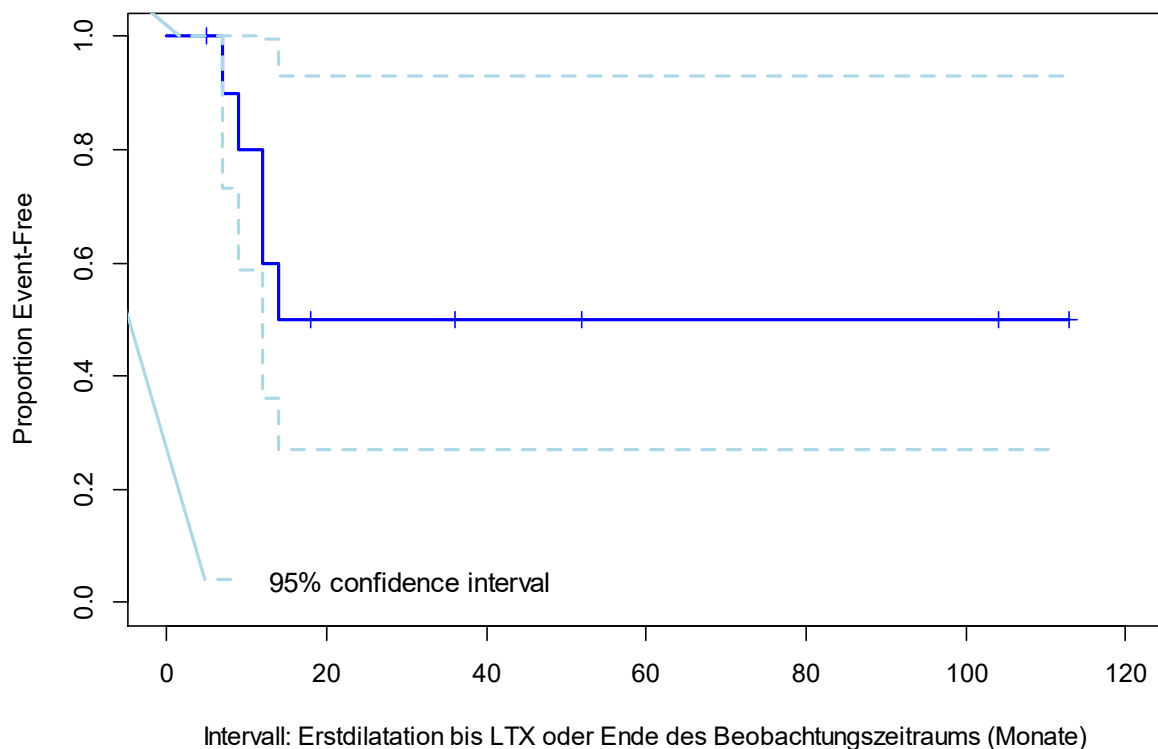


Abbildung 40 Kaplan-Meier-Plot LTX = LTX innerhalb von 18 Monaten

Lebertransplantationen wurden bei 5 Patienten (45,5%) durchgeführt. Jede der 5 Lebertransplantationen, welche in dieser Studie beobachtet wurden, wurden innerhalb der ersten 18 Monate nach der Erstdilatation durchgeführt.

Zeitvariable: „Intervall: Erstdilatation bis Exitus oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)“
Statusvariable: „Exitus = JA“

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		n	Prozent
11	2	9	81,8%

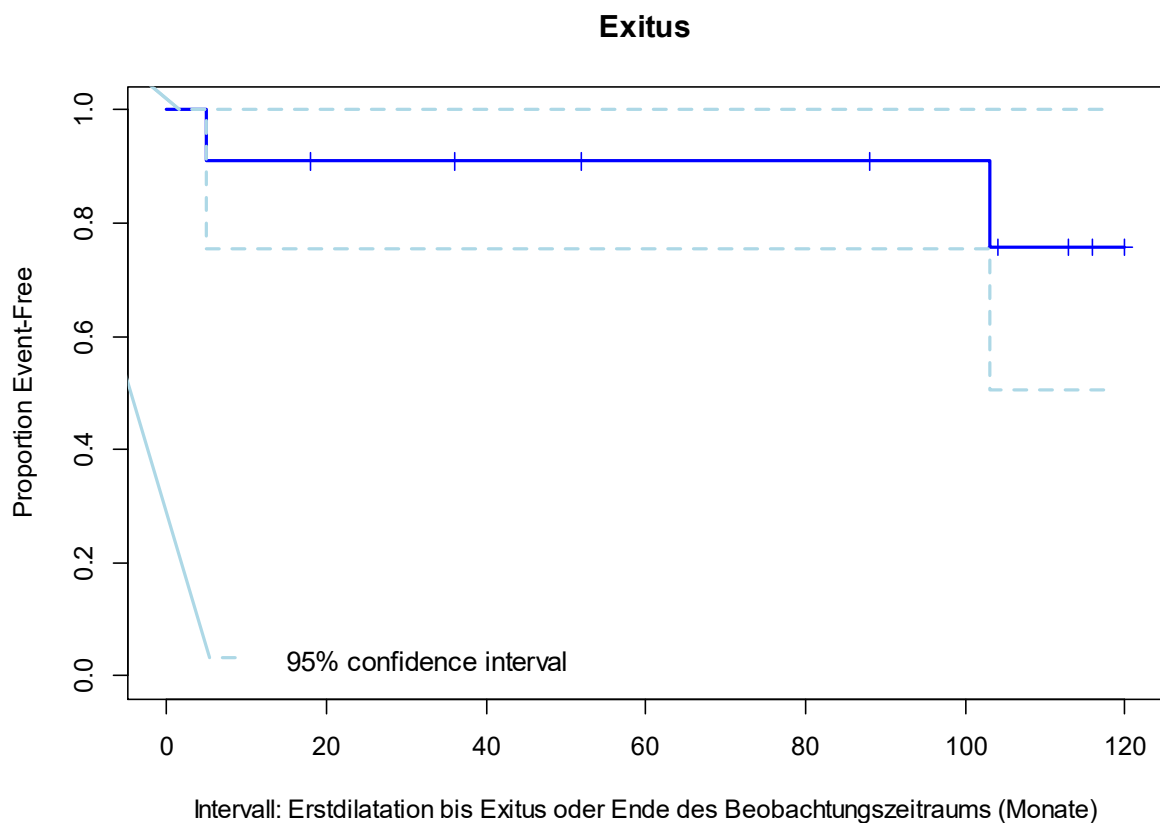


Abbildung 41 Kaplan-Meier-Plot Exitus

Es wurden 2 Exitus (19,2%) in der gesamten Beobachtungszeit der Studie aufgezeichnet. Der erste wurde 5 Monate nach der Erstdilatation festgestellt, der zweite nach über 100 Monaten.

Zeitvariable: „Intervall: Erstdilatation bis Beschwerden oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)“
Statusvariable: „Beschwerden = JA“

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		n	Prozent
11	10	1	9,1%

Median			
Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
18,000	10,322	0,000	38,230

Beschwerden

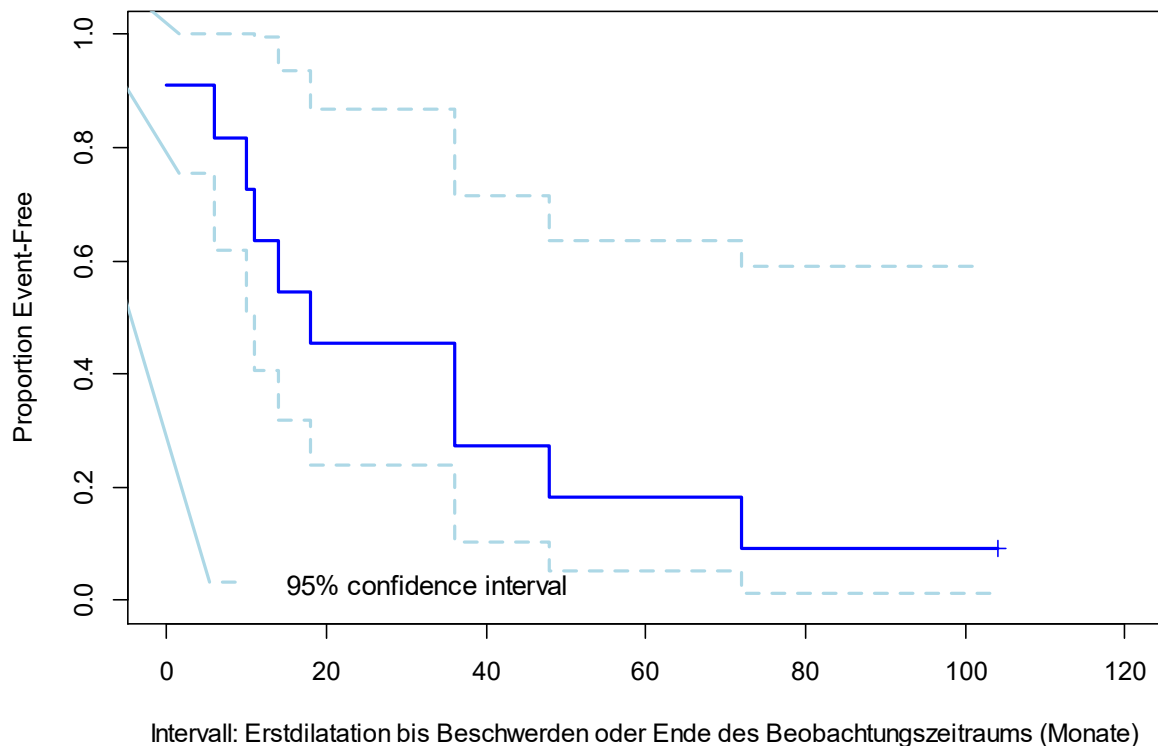


Abbildung 42 Kaplan-Meier-Plot Beschwerden

Nach der Erstdilatation zeigten 10 (90,9%) von 11 Patienten Beschwerden oder erreichten das Ende der Beobachtungszeit von 18 Monaten.
5 Patienten (50%) von dieser Subpopulation blieben in den 18 Monaten nach der Erstdilatation beschwerdefrei.

Zeitvariable: „Intervall: LTX bis Rezidiv oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)“

Statusvariable: „Rezidive = JA“

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		n	Prozent
5	1	4	80,0%

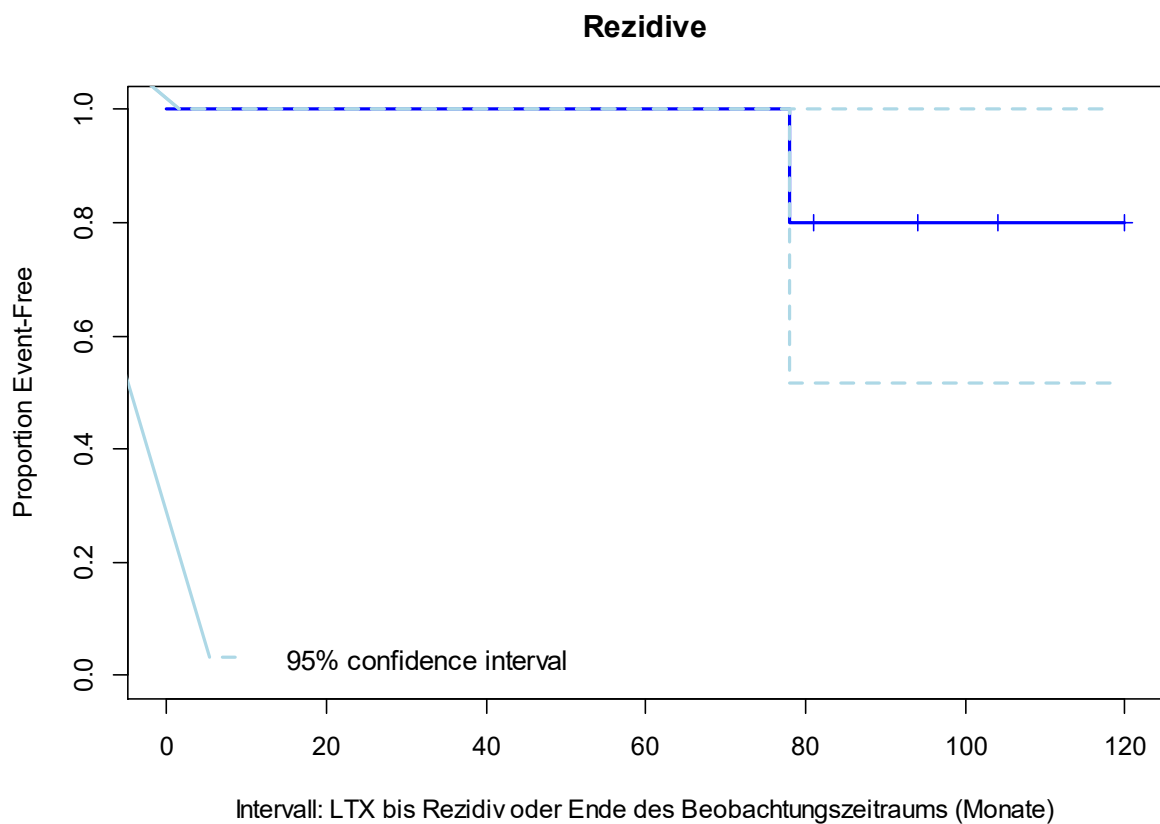


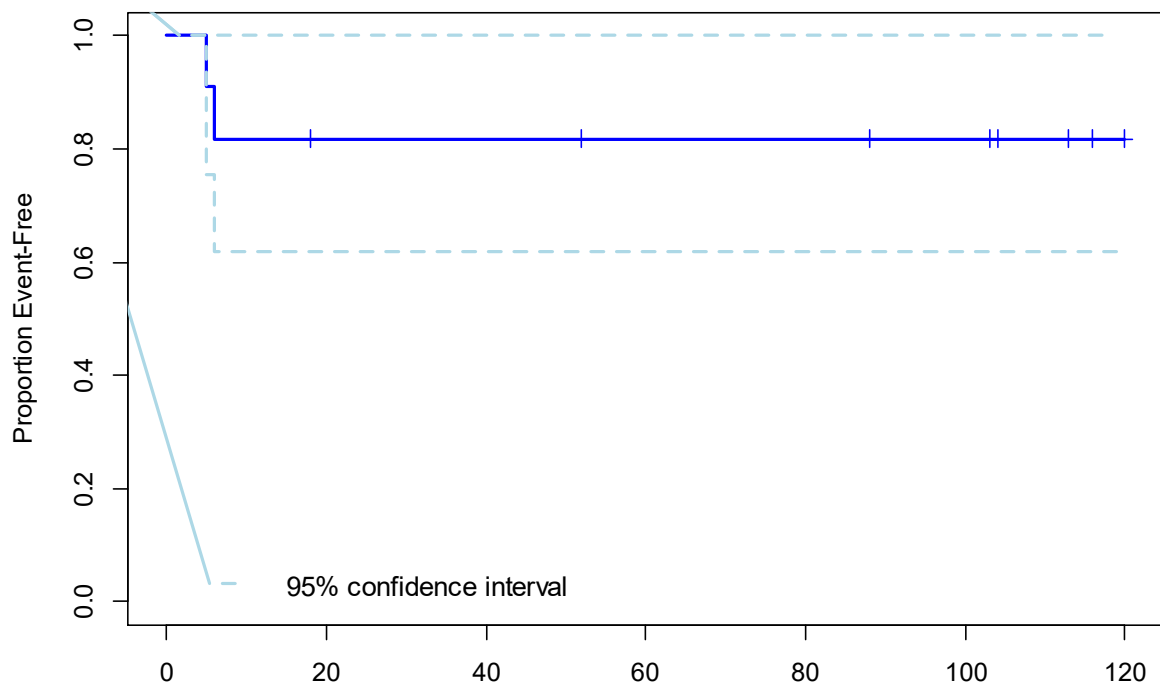
Abbildung 43 Rezidive

Von den 5 Patienten, welche eine Lebertransplantation benötigten, zeigten sich in einem Patienten (20%) ein PSC-Rezidiv in der Transplantleber. In der Beobachtungszeit dieser Studie war dies der einzig dokumentierte Fall eines Rezidivs.

Zeitvariable: „Intervall: Erstdilatation bis Maligne Diagnose oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)“
Statusvariable: „Maligne Diagnose = Maligne Diagnose innerhalb 18 Monaten = JA“

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		n	Prozent
11	2	9	81,8%

Maligne Diagnose = Maligne Diagnose innerhalb 18 Monaten



Intervall: Erstdilatation bis Maligne Diagnose oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)

Abbildung 44 Kaplan-Meier-Plot Maligne Diagnose = Maligne Diagnose innerhalb von 18 Monaten

Maligne Diagnosen traten bei 2 Patienten (81,8%) auf. Diese waren wie bereits oben beschrieben einmal ein Karzinom der extrahepatischen Gallenwege und einmal ein cholangiozelluläres Karzinom.

Zeitvariable: „Intervall: Erstdilatation bis Zweitdilataion oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)“
Statusvariable: „Zweitdilataion = JA“

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		n	Prozent
11	6	5	45,5%

Median			
Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
68,000	31,795	5,682	130,318

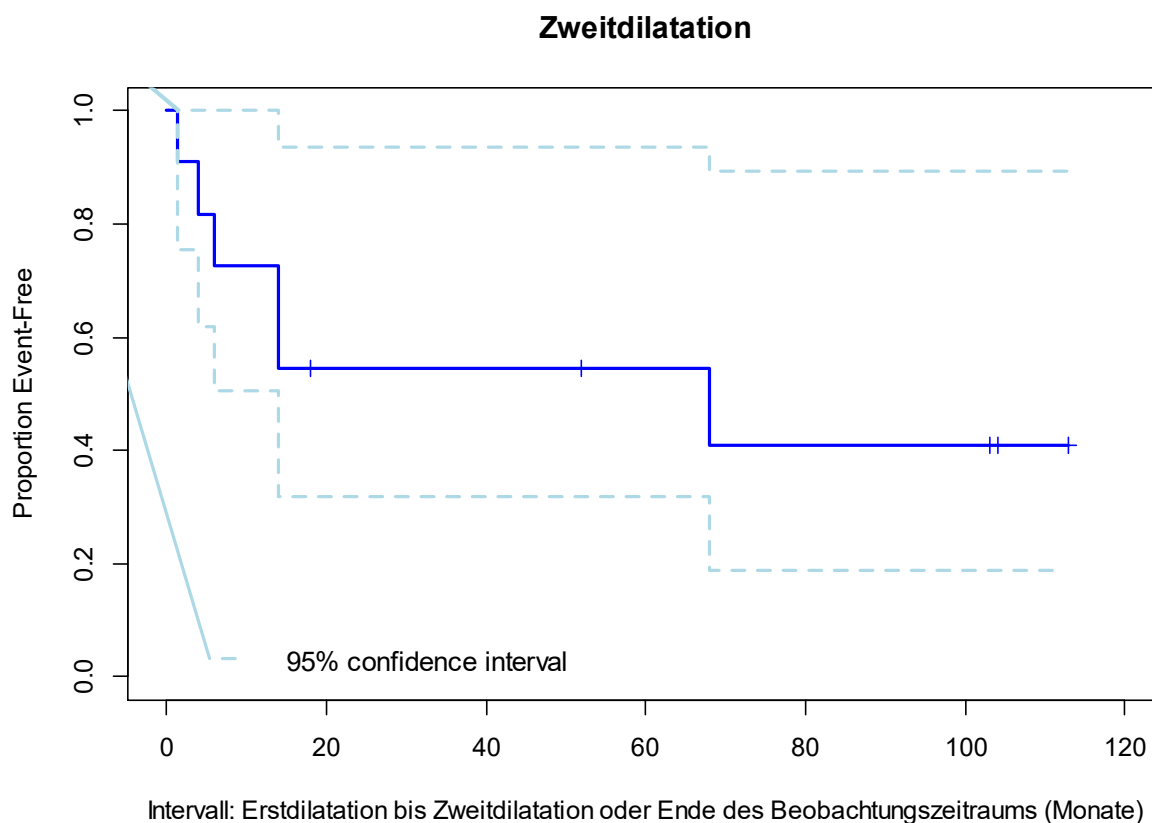


Abbildung 45 Kaplan-Meier-Plot Zweitdilataion

Bei 6 Patienten (45,5%) wurde eine zweite Dilatation im gesamten Beobachtungszeitraum dieser Studie durchgeführt.

Zeitvariable: „Intervall: Zweitdilatation bis Drittdilatation oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)“
Statusvariable: „Drittdilatation = JA“

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		n	Prozent
6	4	2	33,3%

Median			
Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
25,000	15,726	0,000	55,822

Drittdilatation

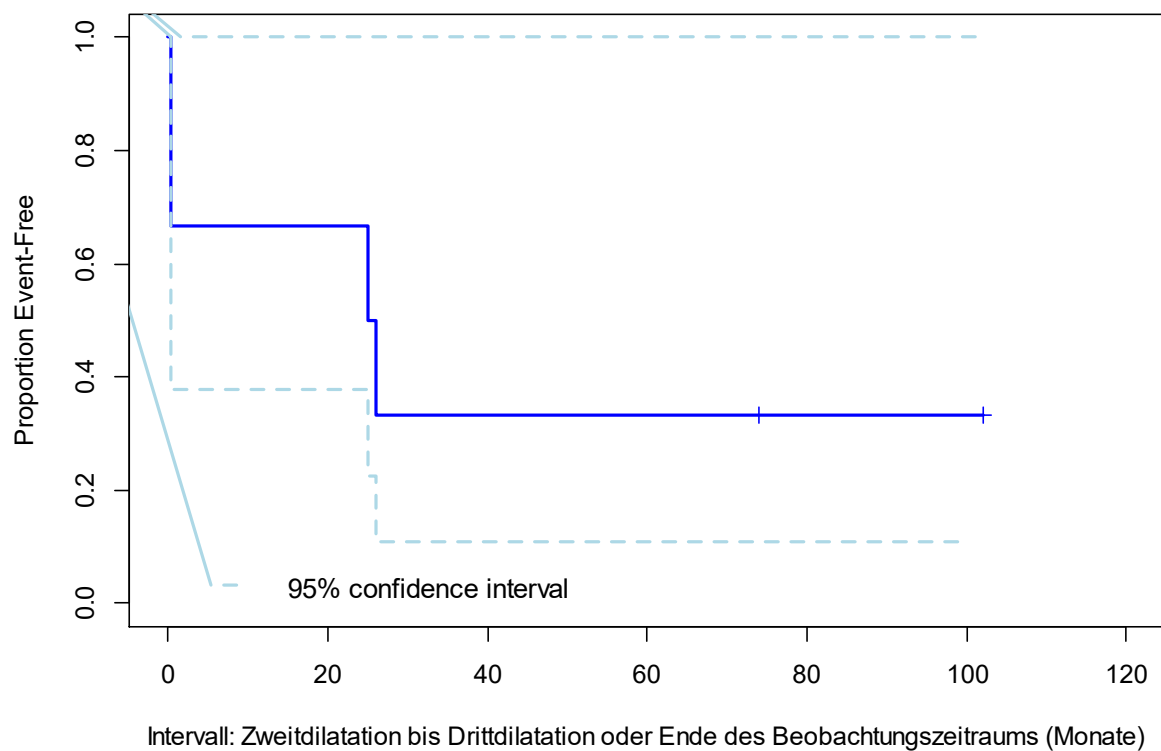


Abbildung 46 Kaplan-Meier-Plot Drittdilatation

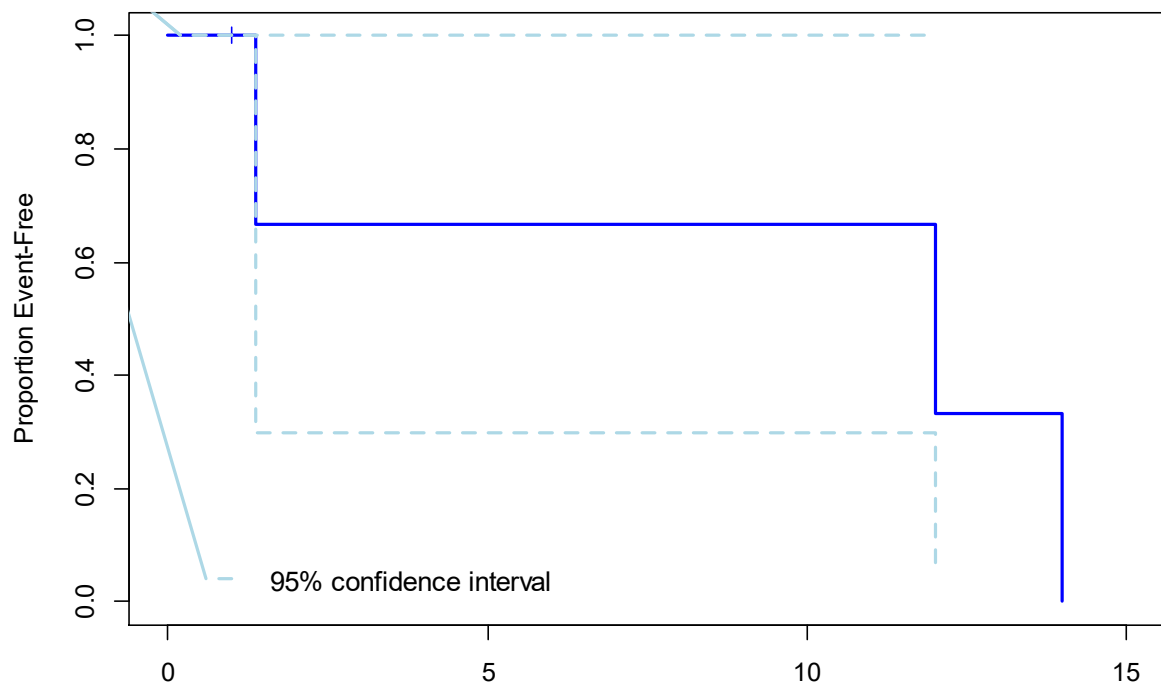
Von den 6 oben genannten Patienten benötigten 4 Patienten (66,6%) eine Drittdilatation.

Zeitvariable: „Intervall: Drittdilatation bis Viertdilataion oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)“
Statusvariable: „Viertdilataion = Viertdilataion innerhalb 18 Monaten = JA“

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		n	Prozent
4	3	1	25,0%

Median			
Schätzung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
12,000	8,671	0,000	28,996

Viertdilataion = Viertdilataion innerhalb 18 Monaten



Intervall: Drittdilatation bis Viertdilataion oder Ende des Beobachtungszeitraums (Monate)

Abbildung 47 Kaplan-Meier-Plot Viertdilataion = Viertdilataion innerhalb von 18 Monaten

Von 4 bereits 3-fach dilatierten Patienten benötigten 3 (75%) eine vierte Dilataion oder erreichten das Ende der 18-monatigen Zeitperiode nach vorangegangener Dilataion.

6.4. Cox-Regression

Ziel war es in hier mitunter zu klären ob die Variablen „Alter bei Erstdilatation (Jahre)“, „Geschlecht“ oder „Leberdysfunktion“ einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer LTX haben. Ein multivariates Modell war aufgrund der extrem geringen Fallzahl nicht stabil. Daher wurden für alle Variablen im Folgenden univariate Modelle erstellt. Nur das Modell für die Leberdysfunktion konnte weiterführende Daten präsentieren

Tabelle 2 univariate Modelle

univariates Modell	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Teststatistik	df	p-Wert	Hazard-Ratio	95% Konfidenzintervall Hazard-Ratio	
							Untergrenze	Obergrenze
Alter bei Erstdilatation (Jahre)	-0,064	0,050	1,623	1	0,203	0,938	0,850	1,035

univariates Modell	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Teststatistik	df	p-Wert	Hazard-Ratio	95% Konfidenzintervall Hazard-Ratio	
							Untergrenze	Obergrenze
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	-1,269	1,120	1,282	1	0,257	0,281	0,031	2,527

univariates Modell	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Teststatistik	df	p-Wert	Hazard-Ratio	95% Konfidenzintervall Hazard-Ratio	
							Untergrenze	Obergrenze
Leberdysfunktion (nein vs. ja)	2,616	1,167	5,027	1	0,025*	13,682	1,390	134,700

Hier muss hingewiesen werden, dass die statistische Auffälligkeit der Leberdysfunktion ein sehr großes zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall für das Hazard Ratio aufweist, was eine gewisse Instabilität des Modells zeigt. So ist dieses Ergebnis zwar als deutlicher Hinweis auf einen substanziellen Einfluss der Leberdysfunktion auf die Notwendigkeit einer LTX zu verstehen, muss jedoch an größeren Fallzahlen validiert werden.

7. Diskussion

Alter und Geschlechtsverteilung

In dieser retrospektiven Studie konnten 11 Patienten mit einer PSC-Erkrankung und mindestens einer interventionellen ERCP, bei welcher der eine Dilatation durchgeführt wurde, rekrutiert werden.

Vergleicht man das Alter und die Geschlechterverteilung mit der Literatur, zeigt sich sehr deutlich, dass trotz der geringen Anzahl an Studienteilnehmern ähnliche Resultate festgestellt werden konnten. Wie anfangs in dieser Arbeit erwähnt, sind von 10 erkrankten Personen 6 Männer. Am häufigsten manifestiert sich diese Erkrankung zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr. Dies stimmt mit den Ergebnissen dieser Studie in etwa überein, gegeben, dass sich das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose bei 39,81 Jahren und der Median bei 41 Jahren befand, sowie 7 von 11 Patienten Männer waren.

Lebertransplantation und Rezidive

Eine Lebertransplantation wurde in dieser Studie bei 5 von 11 Patienten (45,5%) im Beobachtungszeitraum von 2001 bis 2022 durchgeführt, wobei es bei einem Patienten ein Rezidiv in der Transplantleber gab (20%). Diese Zahlen stimmen trotz geringer Teilnehmerzahl dieser Studie mit den in der Literatur angegebenen Zahlen überein. (25, 30)

Wie in der Darstellung von Kaplan-Meier-Plots ersichtlich wird, wurden die Lebertransplantationen in absehbarer Zeit nach einer Dilatation durchgeführt. Dies lässt rückschließen, dass es zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr die Notwendigkeit einer Lebertransplantation gab und die Symptome mit einer oder mehreren Dilatationen erfolgreich behandelt werden konnten.

Symptomatik

Die häufigsten Symptome waren Juckreiz, Oberbauchschmerzen, sowie Ikterus. Dieses Ergebnis entspricht aktueller Literatur und war entsprechend der Pathogenese der Erkrankung zu erwarten. 10 von 11 Patienten zeigten sich vor der Dilatation symptomatisch. Nach der ersten erfolgreichen Dilatation gaben nur noch 6 Patienten (54,6%) Symptome an. Bis auf einen Patienten, bei dem Symptome in derselben Intensität vorhanden waren, gaben alle Studienteilnehmer eine deutliche Besserung oder vollständige Remission der Symptome an. Diese Ergebnisse stimmen mit der Literatur zu dieser Erkrankung überein. (25)

Dilatationen und Dilatationserfolg

Eine interventionelle Dilatationstherapie war insgesamt in 19 von 24 Eingriffen (79,2%) erfolgreich, in 4 Eingriffen teilweise erfolgreich (16,6%) und 1 Eingriff (4,2%) nicht erfolgreich.

Eine zweite Dilatation erfolgte bei 6 Patienten (54,6%), 5 Dilatationen davon folgten innerhalb von 18 Monaten nach der Ersten.

Eine dritte Dilatation erfolgte bei 4 Patienten (66,8%), 2 Dilatationen davon folgten innerhalb von 18 Monaten nach der Zweiten.

Eine vierte Dilatation erfolgte bei 3 Patienten (75%), 3 Dilatationen davon folgten innerhalb von 18 Monaten nach der dritten Dilatation.

Eine fünfte Dilatation wurde bei keinem Patienten durchgeführt.

Die Komplikationen wurden bei allen Erstdilatationen dokumentiert und ausgewertet. Es traten bei 4 Patienten (36,4%) kurzfristige Komplikationen auf.

Innerhalb dieser Subpopulation wurden drei bakterielle Cholangitiden (60%), ein cholangitisches Leberabszess (20%) sowie eine Gallenwegsperforation mit Cholezystitis (20%) beobachtet.

Insgesamt betrachtet zeigte sich die Dilatationstherapie als eine sehr effiziente Option, Symptome von Patienten zu reduzieren. Die Komplikationen traten zwar in über einem Drittel (36,4%) der Studienpopulation auf, konnten, mit Ausnahme der Gallenwegsperforation, jedoch mit einer intravenösen Gabe von Antibiotika und einem verlängerten stationären Aufenthalt kontrolliert werden.

Bildgebende Diagnostik

Die durchgeführten ERCP und MRCP konnten in dieser Studie in den meisten Fällen eine eindeutige Diagnose stellen. Eine MRCP konnte in 70% der durchgeführten Untersuchungen das Bild einer PSC darstellen. In der gesamten Studienpopulation konnte mittels einer ERCP das typische Bild einer PSC dargestellt werden.

Unter der gesamten Studienpopulation befindet sich ein Patient (9,1%) bei dem es bei der Bildgebung Anzeichen für das Vorhandensein von einer small-duct-PSC gibt. Diese Diagnose hatte keinen Einfluss auf die restliche Therapieentscheidungen. Ebenso zeigte sich kein verminderter Therapieerfolg unter einer Dilatationstherapie.

Laborparameter

Laborparameter sind sehr oft verwendete Verlaufsparemeter, um das Ausmaß der entzündlichen Aktivität der PSC einzuschätzen.

Die Ergebnisse dieser Studie konnten verdeutlichen, dass nicht bei jedem Patienten konstant bei Beginn einer interventionellen Therapie und bei der Entlassung des Patienten PSC spezifische Laborparameter erhoben wurden. Dieser Umstand kann teilweise dadurch erklärt werden, dass die PSC bei manchen Patienten durch zuvor durchgeführte ERCP vorbekannt war und einige Laborparameter nicht essenziell waren.

Zusätzlich ist anzumerken, dass die Laborparameter tendenziell nach einem erfolgreichen Eingriff und bei rückläufiger Symptomatik unter Umständen nicht vollständig erhoben wurden.

MRCP- und CA19-9-Kontrollen

Im Zuge des Screenings auf maligne Entartung und als Verlaufskontrolle besteht die Empfehlung, jährliche MRCP und CA19-9 Kontrollen durchzuführen. Besonders der CA19-9 Wert wurde zwar bei jährlichen Kontrollen erhoben, jedoch nicht bei der Dilatationstherapie. Bei keinem Patienten wurde eine vollständige Kontrolle beider Untersuchungen für den jeweiligen Behandlungszeitraum durchgeführt. Im Jahr 2020, in dem sich 9 Patienten in Behandlung befanden, wurden 4 MRCP-Untersuchungen durchgeführt und 5-mal nicht durchgeführt. Es wurde nicht dokumentiert, wieso diese Untersuchungen in diesem Jahr nicht durchgeführt wurden. Es könnte ein Zusammenhang mit der in diesem Jahr in Österreich beginnenden Sars-Cov-19 Pandemie und den verminderten radiologischen Kapazitäten bestehen.

Betrachtet man das Ende des Beobachtungszeitraum (mit Ausnahme von 2020) fällt auf, dass sowohl die CA19-9 als auch die MRCP-Kontrollen deutlich konstanter und vollständiger durchgeführt wurden als am Beginn des Beobachtungszeitraums. Aufgrund des teilweise durch andere Krankheiten falsch positiven CA19-9 Wertes könnte das Screening auf Malignitäten durch die Erhebung von AFP ergänzt werden. Dies würde eventuell die Möglichkeit des frühen Erkennens von den durchaus häufigen HCC und CCA bei PSC-Patienten erhöhen. (30, 63)

Weitere Diagnosen

Von den 11 Patienten in dieser Studie wurden 7 Patienten (63,6%) mit einer CED diagnostiziert. In dieser Subpopulation litten 5 Patienten (45,5%) unter einer CU, 2 Patienten (18,2%) litten unter einer Mischform von CU und Mb. Crohn. Bei 4 Patienten (36,4%) wurde keine CED diagnostiziert. Wie bereits eingänglich in dieser Arbeit erwähnt, sind CEDs sehr häufig bei Patienten mit einer PSC-Erkrankung. Anhand von Literatur war es zu erwarten, dass die CU deutlich häufiger als Mb. Crohn vertreten ist. (25)

Es wurden im gesamten Beobachtungszeitraum 2 maligne Diagnosen erkannt (Einmal wurde ein extrahepatisches Gallengangskarzinom diagnostiziert. Einmal wurde ein cholangio-zelluläres Karzinom diagnostiziert. Dabei konnte das cholangiozelluläre Karzinom bereits frühzeitig in einer Ultraschalluntersuchung entdeckt werden. Diese beiden Karzinomarten sind mit die häufigsten Malignitäten bei einer PSC-Erkrankung.(63)

Bei 6 Patienten (54,6%) kam es zu Langzeitkomplikationen im Laufe der Behandlung während des Beobachtungszeitraumes dieser Studie. Neben 5 Lebertransplantationen kam es in der gesamten Studienpopulation zu einer als Folge von einer Leberzirrhose entstandenen hepatischen Enzephalopathie (9,2% aller Patienten), einer Cholezystektomie (9,2% aller Patienten), und einem Dickdarmadenom (9,2% aller Patienten). Diese Komplikationen korrelieren mit internationaler Literatur zu Langzeitkomplikationen der PSC und lassen sich durch die Pathophysiologie dieser Erkrankung erklären.(30, 25)

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie an dieser Stelle ist nur ein Auszug der PSC spezifischen Therapie und stellt nicht die gesamte medikamentöse Therapie der Studienpopulation dar. Es wurden 10 Patienten (90,9%) im Zuge der Behandlung der PSC mit Ursodesoxycholsäure behandelt. Dabei variierte die Dosis von einer Tagesdosis von 750mg bis zu 1.500mg.

Bei teilweise erheblichen Dosierungsunterschieden variierte die Zufriedenheit der Patienten bezüglich der Potenz der juckreizstillenden Therapie. Dies zeigt deutlich, dass der Juckreiz individuell wahrgenommen wird.

Leberdysfunktion

Eine Leberdysfunktion wurde als solche gewertet, sobald eine eingeschränkte Leberfunktion bzw. eine Leberzirrhose oder Leberfibrose Grad 4 festgestellt wurde. Dies wurde bei 4 Patienten (36,36%) festgestellt. In 3 Fällen (75%) wurde eine Leberzirrhose, und in einem Fall (25%) eine Leberfibrose Grad 4 diagnostiziert. Diese Fälle führten in der Folge zu den oben genannten Gründen der LTX im Sinne eines Leberversagens oder zu einem unbeherrschbaren Juckreiz.

Ein Ziel dieser Studie war es, zu klären, ob die Variablen „Alter bei Erstdilatation (Jahre)“, „Geschlecht“ oder „Leberdysfunktion“ einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer LTX haben. Dies wurde mithilfe von einer Cox-Regression durchgeführt. Ein multivariates Modell war aufgrund der extrem geringen Fallzahl nicht stabil. Daher wurden für alle Variablen univariate Modelle erstellt. Dabei konnte deutlich gezeigt werden, dass die Leberdysfunktion einen substanziellen Einfluss auf die Notwendigkeit einer LTX zeigt. Aufgrund der sehr geringen Studienpopulation muss dieser Ansatz jedoch an größeren Fallzahlen validiert werden.

8. Limitationen

Zuallererst muss die niedrige Fallzahl angeführt werden. Diese Studie konnte lediglich 11 Patienten mit den Kriterien einer Dilatation bei der Diagnose einer primär sklerosierenden Cholangitis finden. Dadurch können einzelne Abweichungen vom Mittelwert diesen besonders stark verzerren.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist, dass die PSC keine eigene ICD-10 Codierung hat. Dies ermöglicht keine zuverlässige Erhebung aller Patienten mit dieser Erkrankung. Somit wurden die Patienten anhand der Codierung einer Cholangitis gefiltert. Im Anschluss wurden die Patienten in die Studie aufgenommen, welche bei einer Bildgebung oder evtl. vorhandenen Leberbiopsie, das Bild einer PSC zeigten.

Eine mögliche Erklärung für die geringe Fallzahl ist die fehlende ICD-10 Codierung der PSC. Dadurch müssen Patienten mit einer Cholangitis und einer ERCP manuell erhoben und aussortiert werden. Erhielte die PSC eine eigene ICD-Codierung, wäre eine automatische Suche in einem Programm möglich. Dies könnte die Fallzahl in einer solchen Studie erhöhen.

Weiters wurden nur Daten einer Abteilung in einem Zeitraum von etwa 20 Jahren betrachtet. In Anbetracht der geringen Zahl der Fälle bei einer seltenen Erkrankung stellt dies einen weiteren Faktor dar, welcher als limitierend angesehen werden muss. Die Fallzahl könnte allerdings mittels einer multizentrischen Studie dennoch stark erhöht werden.

Es wurde ein Beobachtungszeitraum von 18 Monaten nach einer interventionellen Dilatationstherapie gewählt, um möglichst viele Patienten für denselben Zeitraum beobachten und Daten gleichmäßig auswerten zu können. Dabei kann es zu dem Nicht-Erfassen von Ereignissen nach diesem Zeitraum kommen.

Letztendlich muss der retrospektive Charakter dieser Studie verdeutlicht werden.

Diese Punkte können zu einer begrenzten Aussagekraft dieser Studie führen.

9. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie ist es, die Daten der interventionellen Dilatationstherapie bei dem Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis zu analysieren. Es konnte gezeigt werden, dass die Dilatationstherapie eine effektive Option zur Verbesserung der Therapie bei einer PSC in diversen Aspekten darstellt. Die Ergebnisse dieser Studie sind mit aktueller internationaler Literatur vergleichbar.

Weitere, und vor allem prospektive Studien, sind jedoch notwendig, um diese Erkrankung und ihre Therapie besser verstehen zu können.

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 ERCP bei einem PSC-Patient	23
Abbildung 2 Diagnostisches Schema.....	25
Abbildung 3 Geschlechterverteilung.....	39
Abbildung 4 Altersverteilung	39
Abbildung 5 Ursachen für eine Lebertransplantation.....	40
Abbildung 6 Lebertransplantation.....	40
Abbildung 7 Leberdysfunktion.....	41
Abbildung 8 PSC-Rezidiv in der Transplantleber	41
Abbildung 9 Symptome.....	42
Abbildung 10 Symptomverlauf	42
Abbildung 11 Symptom: Oberbauchschmerzen (präinterventionell).....	43
Abbildung 12 Symptom: Ikterus (präinterventionell)	43
Abbildung 13 Symptom: Übelkeit (präinterventionell).....	44
Abbildung 14 Symptom: Juckreiz (präinterventionell).....	44
Abbildung 15 Symptom: reduzierter Allgemeinzustand (präinterventionell).....	45
Abbildung 16 Symptom: Fieber (präinterventionell).....	45
Abbildung 17 Dilatationserfolg (gesamt).....	46
Abbildung 18 Zweitdilatation	47
Abbildung 19 Zweitdilatation innerhalb von 18 Monaten	47
Abbildung 20 Drittdilatation	48
Abbildung 21 Drittdilatation innerhalb von 18 Monaten	48
Abbildung 22 Viertdilatation	49
Abbildung 23 Komplikationen.....	49
Abbildung 24 Stentmaterial.....	50
Abbildung 25 Alkalische Phosphatase-Verlauf.....	51
Abbildung 26 Bilirubin (Gesamt)-Verlauf	51
Abbildung 27 GPT-Verlauf	52
Abbildung 28 INR-Verlauf	52
Abbildung 29 Albumin-Verlauf.....	53
Abbildung 30 CA19-9 Messungen.....	53
Abbildung 31 endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie	54
Abbildung 32 Diagnosen.....	55
Abbildung 33 Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie	55
Abbildung 35 Exitus (innerhalb von 18 Monaten).....	56
Abbildung 34 Exitus (Gesamt)	56
Abbildung 37 Maligne Diagnosen	57
Abbildung 36 chronisch entzündliche Darmerkrankungen.....	57
Abbildung 38 Langzeitkomplikationen.....	58
Abbildung 39 Medikamentöse Therapie (Auszug).....	59
Abbildung 40 Kaplan-Meier-Plot LTX = LTX innerhalb von 18 Monaten.....	65
Abbildung 41 Kaplan-Meier-Plot Exitus.....	66
Abbildung 42 Kaplan-Meier-Plot Beschwerden	67
Abbildung 43 Rezidive	68

Abbildung 44 Kaplan-Meier-Plot Maligne Diagnose = Maligne Diagnose innerhalb von 18 Monaten.....	69
Abbildung 45 Kaplan-Meier-Plot Zweitdilataion	70
Abbildung 46 Kaplan-Meier-Plot Drittdilataion	71
Abbildung 47 Kaplan-Meier-Plot Viertdilataion = Viertdilataion innerhalb von 18 Monaten	72

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ergänzende deskriptive Statistik.....	60
Tabelle 2 univariate Modelle	73

12. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
Aa.	Arterien
ANA	antinukleäre Antikörper
AMA	Antimitochondriale Antikörper
AP	alkalische Phosphatase
ASBT	Apical sodium-dependent bile transporter Inhibitor
ASBT	Apical Sodium-dependet Bile Acid Transporter
ATX	Autotaxin
BESP	Bile Salt Exporting Pump
CA19-9	Carbohydrat-Antigen 19-9
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CED	chronisch entzündlichen Darmerkrankung
CKK	Cholezystokinin
CT	Computertomographie
CU	Colitis Ulcerosa
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
FGF-19	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 19
FOBT	Fecal Occult Blood Test
FUT-2	Fucoyltransferase-2
FXR	Farnsesoid-X-Rezeptor
	Gallenblasenkarzinom Abkürzung entfernen
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HDL	high density lipoprotein
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IBAT	Intestinal Bile Acid Transporter
INR	international normalized Ratio
LDL	low density lipoprotein
LPS	Lysophosphatidsäure
LTX	Lebertransplantation

MHC	Major Histocompatibility Complex
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRCP	memo
MRT	Magnetresonanztomographie
p-ANCA	Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PXR	Pregran-X-Rezeptor
rPSC	PSC-Rezidiv
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor
tgf- β	transforming-growth-factor-beta
UDCA	Ursodesoxycholsäure
V.	Vene
Vv.	Venen
VDL	very low density lipoprotein

13. Literature Cited

1. Böcker W, Denk H, Heitz, Höfler, Kreipe, Moch. Pathologie. 5. Auflage. München: Elsevier Health Sciences Germany; 2012.
2. Tannapfel A, Klöppel G. Pathologie - Leber Gallenwege und Pankreas. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020.
3. Jiang G, Zhang BB. Glucagon and regulation of glucose metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 284(4):E671-8.
4. Kuo T, McQueen A, Chen T-C, Wang J-C. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. Adv Exp Med Biol 2015; 872:99–126.
5. Rui L. Energy metabolism in the liver. Compr Physiol 2014; 4(1):177–97.
6. Marin JJG, Macias RIR, Briz O, Banales JM, Monte MJ. Bile Acids in Physiology, Pathology and Pharmacology. Curr Drug Metab 2015; 17(1):4–29.
7. Iwanaga T. Anatomical basis of gastrin- and CCK-secreting cells and their functions. A review. Biomed Res 2023; 44(3):81–95.
8. Arastéh K, Baenkler H, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, Ditting T, Duckert M, Eich W. Duale Reihe - Innere Medizin. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
9. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. Lancet 2018; 391(10139):2547–59.
10. Maroni L, van de Graaf SFJ, Hohenester SD, Oude Elferink RPJ, Beuers U. Fucosyltransferase 2: a genetic risk factor for primary sclerosing cholangitis and Crohn's disease--a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2015; 48(2-3):182–91.
11. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med 1995; 332(14):924–33.
12. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, Barkema HW, Quan H, Myers RP et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Hepatology 2011; 53(5):1590–9.
13. S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. Z Gastroenterol 2017; 55(11):1135–226.
14. Liang H, Manne S, Shick J, Lissos T, Dolin P. Incidence, prevalence, and natural history of primary sclerosing cholangitis in the United Kingdom. Medicine (Baltimore) 2017; 96(24):e7116.
15. Tabibian JH, Ali AH, Lindor KD. Primary Sclerosing Cholangitis, Part 1: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, and Treatment. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2018; 14(5):293–304.
16. Vries AB de, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol 2015; 21(6):1956–71.
17. Fraga M, Fournier N, Safroneeva E, Pittet V, Godat S, Straumann A et al. Primary sclerosing cholangitis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prevalence, risk factors, and long-term follow-up. Eur J Gastroenterol Hepatol 2017; 29(1):91–7.

18. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390(10114):2769–78.
19. Terjung B, Spengler U. Atypical p-ANCA in PSC and AIH: a hint toward a "leaky gut"? *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36(1):40–51.
20. Zollner G, Trauner M. Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 12(1):1-26, vii.
21. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013; 145(3):521–36.
22. Chen H-L, Wu S-H, Hsu S-H, Liou B-Y, Chen H-L, Chang M-H. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci* 2018; 25(1):75.
23. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *Am Fam Physician* 2004; 69(2):299–304.
24. Hutchins GF, Gollan JL. Recent developments in the pathophysiology of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004; 8(1):1-26, v.
25. Chazouilleres O, Beuers U, Bergquist A, Karlsen TH, Levy C, Samyn M et al. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2022; 77(3):761–806.
26. Ponsioen CY, Assis DN, Boberg KM, Bowlus CL, Deneau M, Thorburn D et al. Defining Primary Sclerosing Cholangitis: Results From an International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group Consensus Process. *Gastroenterology* 2021; 161(6):1764-1775.e5.
27. van Munster KN, Dijkgraaf MGW, Oude Elferink RPJ, Beuers U, Ponsioen CY. Symptom patterns in the daily life of PSC patients. *Liver Int* 2022; 42(7):1562–70.
28. Vloo C de, Nevens F. Cholestatic pruritus : an update. *Acta Gastroenterol Belg* 2019; 82(1):75–82.
29. Geraldo LHM, Spohr TCLdS, Amaral RFd, Da Fonseca ACC, Garcia C, Mendes FdA et al. Role of lysophosphatidic acid and its receptors in health and disease: novel therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6(1):45.
30. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2009; 51(2):237–67.
31. Navaneethan U, Jegadeesan R, Nayak S, Lourdasamy V, Sanaka MR, Vargo JJ et al. ERCP-related adverse events in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2015; 81(2):410–9.
32. Wunsch E, Trottier J, Milkiewicz M, Raszeja-Wyszomirska J, Hirschfield GM, Barbier O et al. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014; 60(3):931–40.
33. Lindström L, Hultcrantz R, Boberg KM, Friis-Liby I, Bergquist A. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(7):841–6.

34. Imam MH, Sinakos E, Gossard AA, Kowdley KV, Luketic VAC, Edwyn Harrison M et al. High-dose ursodeoxycholic acid increases risk of adverse outcomes in patients with early stage primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(10):1185–92.
35. Tan N, Lubel J, Kemp W, Roberts S, Majeed A. Current Therapeutics in Primary Sclerosing Cholangitis. *J Clin Transl Hepatol* 2023; 11(5):1267–81.
36. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 Suppl 1:S3-12.
37. Hasegawa S, Yoneda M, Kurita Y, Nogami A, Honda Y, Hosono K et al. Cholestatic Liver Disease: Current Treatment Strategies and New Therapeutic Agents. *Drugs* 2021; 81(10):1181–92.
38. Trauner M, Halilbasic E, Tatscher E, Fickert P. Primär sklerosierende Cholangitis – Diagnose und Therapie 2024. *Inn Med (Heidelb)* 2024; 65(4):347–56.
39. Adorini L, Trauner M. FXR agonists in NASH treatment. *Journal of Hepatology* 2023; 79(5):1317–31.
40. Shirley M. Maralixibat: First Approval. *Drugs* 2022; 82(1):71–6.
41. Braadland PR, Schneider KM, Bergquist A, Molinaro A, Lövgren-Sandblom A, Henricsson M et al. Suppression of bile acid synthesis as a tipping point in the disease course of primary sclerosing cholangitis. *JHEP Rep* 2022; 4(11):100561.
42. Bowlus CL, Eksteen B, Cheung AC, Thorburn D, Moylan CA, Pockros PJ et al. Safety, tolerability, and efficacy of maralixibat in adults with primary sclerosing cholangitis: Open-label pilot study. *Hepatol Commun* 2023; 7(6).
43. Angulo P, Batts KP, Jorgensen RA, LaRusso NA, Lindor KD. Oral budesonide in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(9):2333–7.
44. Creutzfeldt AM, Piecha F, Schattenberg JM, Schramm C, Lohse AW. Long-term outcome in PSC patients receiving azathioprine: Does immunosuppression have a positive effect on survival? *Journal of Hepatology* 2020; 73(5):1285–7.
45. Knox TA, Kaplan MM. A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1994; 106(2):494–9.
46. Novak K, Swain MG. Role of methotrexate in the treatment of chronic cholestatic disorders. *Clin Liver Dis* 2008; 12(1):81-96, viii.
47. Epstein MP, Kaplan MM. A pilot study of etanercept in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49(1):1–4.
48. Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RPJ, Puhl T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs* 2008; 68(15):2163–82.
49. Wikström B, Gellert R, Ladefoged SD, Danda Y, Akai M, Ide K et al. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(12):3742–7.
50. Bergasa NV. Medical palliation of the jaundiced patient with pruritus. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35(1):113–23.

51. Strawn JR, Mills JA, Poweleit EA, Ramsey LB, Croarkin PE. Adverse Effects of Antidepressant Medications and their Management in Children and Adolescents. *Pharmacotherapy* 2023; 43(7):675–90.
52. Yarrarapu SNS, Sanghavi DK. StatPearls: Molecular Absorbent Recirculating System. Treasure Island (FL); 2024.
53. Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, Rauws EA, Paulsen V, Cantú P et al. No Superiority of Stents vs Balloon Dilatation for Dominant Strictures in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2018; 155(3):752-759.e5.
54. Chapman RW, Williamson KD. Are Dominant Strictures in Primary Sclerosing Cholangitis a Risk Factor for Cholangiocarcinoma? *Curr Hepatol Rep* 2017; 16(2):124–9.
55. Hilscher MB, Tabibian JH, Carey EJ, Gostout CJ, Lindor KD. Dominant strictures in primary sclerosing cholangitis: A multicenter survey of clinical definitions and practices. *Hepatol Commun* 2018; 2(7):836–44.
56. Lipsett PA, Pitt HA. Acute cholangitis. *Front Biosci* 2003; 8(6):s1229-39. Available from: URL: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1363107370848955520>.
57. An Z, Braseth AL, Sahar N. Acute Cholangitis: Causes, Diagnosis, and Management. *Gastroenterol Clin North Am* 2021; 50(2):403–14.
58. Prokopič M, Beuers U. Management of primary sclerosing cholangitis and its complications: an algorithmic approach. *Hepatol Int* 2021; 15(1):6–20.
59. Lédinghen V de, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32(6 Suppl 1):58–67.
60. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2016; 150(4):835–53.
61. Kim YS, Hurley EH, Park Y, Ko S. Primary sclerosing cholangitis (PSC) and inflammatory bowel disease (IBD): a condition exemplifying the crosstalk of the gut-liver axis. *Exp Mol Med* 2023; 55(7):1380–7.
62. Tischendorf JJW, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(1):107–14.
63. Khaderi SA, Sussman NL. Screening for malignancy in primary sclerosing cholangitis (PSC). *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17(4):17.