

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Gastroenterologie

Prof. Dr. Ansgar W. Lohse

**Assoziation laborchemischer und mikrobiologischer Befunde mit
Krankheitsverlauf und Prognose der Primär Sklerosierenden
Cholangitis – eine retrospektive Analyse**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Tim Rieger
aus Flensburg

Hamburg 2015

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 04.03.2016**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Christoph Schramm

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Klaus Ruckdeschel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Die primär sklerosierende Cholangitis.....	5
1.1.1	Überblick.....	5
1.1.2	Epidemiologie und Risikofaktoren	6
1.1.3	Ätiopathogenese	6
1.1.4	Diagnostik	8
1.1.5	Therapie	14
1.1.6	Krankheitsverlauf und Prognosemarker	16
1.2	Fragestellung	19
2	Patienten und Methoden	20
2.1	Patientenkollektiv	20
2.2	Erfasste Daten.....	21
2.3	Datenauswertung und statistische Methoden	22
3	Ergebnisse	25
3.1	Patientenkollektiv und Baseline-Daten.....	25
3.2	C-reaktives Protein	29
3.3	Gallekulturen	31
3.4	γ -Glutamyltransferase	39
3.5	Alkalische Phosphatase.....	43
3.6	Co-Faktoren bei AP > 1,5 ULN	48
3.6.1	Gallekulturen.....	49
3.6.2	CRP > 5 mg/l.....	51
3.6.3	Geschlecht	52
3.6.4	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.....	54

3.7	Transiente Elastographie	55
3.8	Tumormarker	57
3.8.1	CA 19-9	57
3.8.2	CEA	59
4	Diskussion	62
4.1	Methodik	62
4.2	Patientenkollektiv	63
4.3	Untersuchte Prognosemarker	64
4.3.1	C-reaktives Protein	64
4.3.2	Gallekulturen	66
4.3.3	Alkalische Phosphatase	69
4.3.4	Transiente Elastographie und weitere Co-Faktoren zur AP	73
4.3.5	γ -Glutamyltransferase	74
4.3.6	Tumormarker	76
5	Zusammenfassung	79
6	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	80
7	Abkürzungsverzeichnis	82
8	Literaturverzeichnis	83
9	Danksagung	89
10	Lebenslauf	90
11	Eidesstattliche Erklärung	91

1 Einleitung

1.1 Die primär sklerosierende Cholangitis

1.1.1 Überblick

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronische und progredient verlaufende Entzündung der Gallenwege unklarer Genese. Sie kann die intra- und/oder extrahepatischen Gallenwege betreffen und führt durch narbigen Umbau (Sklerosierung) zur Bildung multifokaler Gallengangsstrikturen. Es kann zur zunehmenden Obstruktion und Obliteration der Gallenwege kommen, was zur Folge hat, dass die in der Leber gebildete Gallenflüssigkeit nicht mehr ungehindert in den Zwölffingerdarm abfließen kann und sich im Gallengangssystem aufstaut (Cholestase). Auf dem Boden der Cholestase entwickelt sich im weiteren Verlauf zumeist eine Leberzirrhose. Die Folge sind Komplikationen wie z.B. die Ausbildung von Ösophagusvarizen, die bei einer Ruptur zu lebensbedrohlichen Blutungen führen können. Weitere wichtige Komplikationen der Leberzirrhose sind Leberversagen, biliogene Sepsis, Abbau der Muskulatur mit allgemeiner Schwäche sowie die hepatische Enzephalopathie. Die dekompenzierte Leberzirrhose markiert das Terminalstadium der Erkrankung. Therapieversuche konzentrieren sich meist auf eine medikamentöse oder interventionelle Verbesserung des Galleabflusses (Cholerese). Mit Ausnahme der Lebertransplantation, für welche die fortgeschrittene PSC eine häufige Indikation darstellt, besteht derzeit jedoch keine Möglichkeit einer Heilung. Die mittlere Überlebenszeit bis zum Tod oder bis zur Lebertransplantation beträgt 15-18 Jahre ab Diagnosestellung (Ponsioen, 2012). Dabei versterben bis zu 44% der Patienten an Malignomen (Cholangiokarzinome, Kolonkarzinome u.a., siehe weiter unten), für deren Entstehung bei an PSC Erkrankten ein deutlich erhöhtes Risiko gegenüber der übrigen Bevölkerung besteht (Bergquist, et al., 2002). Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Evaluation von Risikofaktoren, die dabei helfen sollen, den individuellen Krankheitsverlauf und das Risiko für das Eintreten von Komplikationen abzuschätzen.

1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die Inzidenz der PSC im nördlichen Europa und den USA liegt bei etwa 1/100 000 pro Jahr, mit einer Prävalenz von ca. 10/100 000 (Lutz, et al., 2013; Bambha, et al., 2003). Skandinavische Nationen wie Norwegen (Prävalenz 8,5/100 000) und Schweden (Prävalenz 16,2/100 000) weisen dabei besonders viele Krankheitsfälle auf (Lindkvist, et al., 2010; Boberg, et al., 1998), während die Erkrankungsraten in Südeuropa und Asien um das 10-100-fache geringer sind (Escorsell, et al., 1994; Ang, et al., 2002).

Die Erkrankung tritt meist zwischen dem 30. – 50. Lebensjahr auf. Männer sind in etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Wiener, et al., 2012).

Es gibt eine ausgeprägte Assoziation der PSC mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CEDs). In Europa und Nordamerika leiden ca. 60-80 % der an PSC Erkrankten zusätzlich an einer CED (Chapman, et al., 2010). Die mit Abstand häufigste Form der CED ist dabei mit 48 - 86 % die sogenannte PSC-assoziierte Kolitis, die vom Krankheitscharakter der Colitis ulcerosa ähnelt. Eine Morbus Crohn typische Entzündung liegt in bis zu 13 % der CED vor (Loftus, et al., 2005; Fausa, et al., 1991). Umgekehrt wird bei etwa 5 % der Patienten mit chronischer Colitis eine PSC diagnostiziert (Fausa, et al., 1991). Bemerkenswert ist die Variabilität des zeitlichen Abstandes zwischen der Diagnose einer PSC und dem Auftreten einer CED. So konnte gezeigt werden, dass in einem Patientenkollektiv die CED der PSC zwischen einem Jahr und 63 Jahren vorausging, wobei der Median bei neun Jahren liegt. Umgekehrt fand man, dass die PSC auch bis 32 Jahre vor einer CED in Erscheinung treten kann, hier mit einem Median von drei Jahren (Boonstra, et al., 2012).

1.1.3 Ätiopathogenese

Die genauen Mechanismen, die zur Entstehung der PSC führen, sind nach wie vor ungeklärt und Gegenstand internationaler Forschungsbemühungen und Diskussionen.

Auch wenn eine beachtlichen Assoziation mit CEDs und, wenn auch weit weniger stark ausgeprägt, mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie z.B. der Autoimmunen Hepatitis (AIH) oder dem Sjögren-Syndrom besteht, wird die PSC selbst überwiegend

nicht als Autoimmunerkrankung betrachtet. Die Geschlechterverteilung ($m > w$), dass Nicht-Ansprechen auf immunsuppressive Therapien (siehe unten) sowie das Fehlen eines überzeugenden Pathomechanismus im Sinne einer Autoimmungenese sprechen eher gegen eine klassische Autoimmunerkrankung. Nach dem derzeitigen Stand der Forschung sollte im Zusammenhang mit der PSC also eher von einer „immunvermittelten“ Erkrankung gesprochen werden.

Ein mögliches Modell zur Krankheitsentstehung beruht auf der Annahme, dass genetisch Prädisponierte eine initiale Läsion der Gallenwege erleiden, die zu einer persistierenden, immunologisch vermittelten Entzündungsreaktion führt. Eine solche Läsion könnte Folge einer Exposition gegenüber (bakteriellen) Toxinen oder Infektionserregern sein, die z.B. im Rahmen einer CED retrograd in das Gallengangssystem eingeschwemmt werden und dort inflammatorisch wirken (sog. „Leaky Gut“ – Theorie) (Terjung, et al., 2009). Andere Autoren vermuten, dass in der Darmmukosa geprägte T-Gedächtniszellen, die in die Gallenwege zirkulieren und dort an Adhäsionsmolekülen aktiviert werden, die Cholangiozyten schädigen könnten, was eine mögliche Erklärung für den häufig voneinander unabhängigen Verlauf von PSC und CED wäre (Grant, et al., 2002).

Die Annahme einer genetischen Prädisposition wiederum wird durch Studien unterstützt, die unter Verwandten ersten Grades von PSC Patienten ein bis zu 11,5-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko nachweisen konnten (Bergquist, et al., 2008). Auch die hohen Erkrankungsraten in den skandinavischen Ländern legen einen genetischen Hintergrund nahe. In genomweiten Assoziationsstudien konnte zudem eine starke Assoziation mit bestimmten HLA-Haplotypen (insbesondere HLA-B8 und HLA-DR3) auf dem Chromosom 6 gezeigt werden, sowie einige weniger stark ausgeprägten Assoziationen mit verschiedenen Genen außerhalb des HLA-Komplexes (Karlsen, et al., 2010a).

In einer aktuellen Studie wurden zudem Daten gezeigt, in denen PSC mit deutlich erhöhten Raten an Diabetes Typ I und II sowie Atherosklerose assoziiert wurde (Ludvigsson, et al., 2014). Hieraus könnten sich neue interessante Fragestellungen hinsichtlich der Gemeinsamkeiten in Pathogenese und Ätiologie dieser Erkrankungen ergeben (Ehlken und Schramm, 2014).

1.1.4 Diagnostik

Aufgrund ihrer unspezifischen Symptomatik wird die PSC nicht selten erst nach einigen Jahren diagnostiziert. In einer Studie der Medizinischen Hochschule Hannover vergingen zwischen dem erstmaligen Auftreten auffälliger Laborparameter und der Sicherung der Diagnose im Median 46 Monate (Tischendorf, et al., 2007 a). Die Diagnose ergibt sich letztlich aus der Zusammenschau von klinischem Bild, Labor- und Cholangiographiebefunden sowie gegebenenfalls den Ergebnissen einer Leberbiopsie (EASL, 2009).

1.1.4.1 Klinisches Bild

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind 44-56 % der Patienten symptomatisch (Bambha, et al., 2003; Tischendorf, et al., 2007 a). Häufig erfolgt die Diagnose zufällig, nachdem bei Patienten mit einer CED auffällige Leberparameter festgestellt worden sind. Wenn Symptome auftreten, so sind diese oft unspezifisch. Zu den typischen Symptomen gehören vor allem Gewichtsverlust, Ikterus, Juckreiz, unklare Oberbauchbeschwerden sowie Müdigkeit und Leistungsschwäche.

1.1.4.2 Laborbefunde

Bei der Blutuntersuchung findet sich die für cholestatische Erkrankungen typische Konzentrationserhöhung der sogenannten Cholestaseparameter. Neben der γ -Glutamyltransferase (GGT) ist auch die alkalischen Phosphatase (AP) zeitweise bei bis zu 95 % der Patienten auffällig hoch (Talwalkar, et al., 2006). Zusätzlich liegen die Serumkonzentrationen von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) häufig deutlich über der Norm, während die des Bilirubins bei

Diagnosestellung meistens normal ist und erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ansteigt (Talwalkar, et al., 2006; Wiesner, et al., 1980).

Serologisch finden sich bei 45-80 % der Patienten erhöhte Immunglobulin G und M (IgG und IgM) Konzentrationen (Bodenheimer Jr, et al., 1983; Talwalkar, et al., 2006). Weiterhin lassen sich bei bis zu 81 % der Patienten drei oder mehr verschiedene Typen von Auto-Antikörper nachweisen (Angulo, et al., 2000b). Das Vorhandensein dieser Auto-Antikörper bei PSC-Patienten gibt zwar Hinweise auf das Vorliegen einer grundlegenden Beeinträchtigung der Immunmodulation, ist allerdings nicht spezifisch für die PSC. In der Routinediagnostik werden sie daher nicht bestimmt (Singh, et al., 2013a). Gemeinsam mit der Histologie spielt die Serologie hingegen eine wichtige Rolle bei der Diagnostik eines Overlap-Syndroms von PSC und autoimmuner Hepatitis („PSC-AIH-Overlap-Syndrom“). Bei diesem Krankheitsbild finden sich neben den PSC-typischen cholangiografischen Veränderungen meist auch erhöhte Serumkonzentrationen der Transaminasen, sowie von antinukleären Antikörpern (ANA), Antikörpern gegen glatte Muskelzellen (SMA = engl.: *smooth muscle antibody*) und Antikörpern gegen ein lösliches Leberprotein (SLA = engl.: *soluble liver antigen*) (Schramm und Lohse, 2005; Lüth, et al, 2009; Chapman, et al., 2010). Diese Sonderform der PSC betrifft ca. 7-14 % der Patienten (Karlsen, et al., 2013).

Da die Laborparameter AP, GGT, CRP, sowie die Tumormarker CA19-9 und CEA Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind, sollen sie im Folgenden etwas detaillierter beschrieben werden:

Die AP ist ein Enzym, das die Dephosphorylierung von Molekülen katalysiert. Es existieren mehrere Isoenzyme und Enzymvarianten, u.a. die Dünndarm-AP, Plazenta-AP, Knochen-AP, Nieren-AP und Leber-AP. Die Routine-Untersuchung der AP umfasst die Gesamtheit dieser Enzyme, die bei Erwachsenen vor allem von der Leber-AP bestimmt wird. Große Mengen der AP finden sich vor allem im Leberparenchym, in den Gallengangsepithelien sowie im Skelettsystem und können so bei Erkrankungen dieser Systeme zu einem Konzentrationsanstieg im Serum führen (Dörner, 2003; Thomas, 2005).

Das Enzym GGT überträgt den Glutamylrest von Glutathion auf Peptide oder Wasser und ist Strukturen der Zellmembran angelagert, wo es Transportprozesse ermöglicht. Die im Serum bestimmte GGT stammt aus der Leber, wo oberflächennahe GGT unter

der Einwirkung der Gallensäuren bei Cholestase freigesetzt wird. Sie ist der sensitivste aller Cholestase-Indikatoren. Eine Erhöhung der GGT kann durch chronischen Alkohol- und/oder Medikamentenabusus aber auch durch Enzyminduktion bedingt sein (Dörner, 2003).

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein in der Leber gebildetes Akute-Phase-Protein, das bei Entzündungen Komplexe mit Antigenen bildet, welche das Komplementsystem der Immunabwehr aktivieren. Das CRP kann hilfreich dabei sein, Entzündungen zu erkennen und im Verlauf einer Erkrankung zu beurteilen. Erhöhungen des CRP finden sich sowohl im Kontext infektiöser wie nicht-infektiöser Prozesse (bspw. Rheumatische Erkrankungen oder nach schweren Traumata und großen Hämatomen (Dörner, 2003).

Die Tumormarker CA 19-9 und CEA sind Glykoproteine, die sich in Schleimhautzellen befinden und von diesen auch sezerniert werden. CEA ist bereits ab der Frühschwangerschaft in der kolorektalen Schleimhaut des Feten nachweisbar. CA 19-9 ist darüber hinaus ein Blutgruppenmerkmal und kann von Personen mit der seltenen Blutgruppe Lewis a und b negativ (3 – 7 % der Bevölkerung) nicht gebildet werden. Da auch verschiedene Tumore CA 19-9 und CEA bilden können, werden sie zur Diagnostik, vor allem aber zur Verlaufskontrolle von u.a. gastrointestinalen Karzinomen eingesetzt (Dörner, 2003).

1.1.4.3 Bildgebende Verfahren

Im Zuge einer typisch verlaufenden PSC entwickeln sich charakteristische Veränderungen des Gallengangssystems, die cholangiografisch dargestellt werden können. Kennzeichnend ist eine Rarefizierung der Gallenwege mit kurzstreckigen, multifokalen Ringstrikturen, die sich zwischen normalkalibrigen oder leicht dilatierten Gallenwegssegmenten befinden. Diese charakteristischen Gallengangsunregelmäßigkeiten werden oftmals als „perlschnurartig“ (Abbildung 2) bezeichnet (Singh, et al., 2013a). Weiterhin können sogenannte dominante Stenosen imponieren (Abbildung 1). Dabei handelt es sich um meist längerstreckige Stenosen im Bereich des Ductus hepaticus communis und/oder eines der Ductus hepatici, die mit

einer Verringerung des luminalen Durchmessers auf ≤ 1.5 mm bzw. ≤ 1.0 mm einhergehen (Stiehl, et al., 2002). Derartige Stenosen sollten sorgfältig abgeklärt werden, da sich hinter ihnen in bis zu 20 % der Fälle ein cholangiozelluläres Karzinom (CCA) verbergen kann (Tischendorf, et al., 2007 b).

Isolierte intrahepatische und insbesondere isolierte extrahepatische Manifestationen sind eher selten. Bei den meisten Patienten sind Veränderungen im gesamten Gallengangssystem zu beobachten (Chapman, et al., 2010).

Zur Diagnosestellung hat sich als Cholangiographiemethode der Wahl in den letzten Jahren zunehmend die Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) gegenüber der invasiven endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) durchgesetzt. Bei vergleichbarer Sensitivität (80-90 %) und Spezifität (>90 %) geht die ERCP im Gegensatz zur MRCP mit einer Strahlenbelastung für Patient und Personal einher und zieht in 3-8 % der Fälle Komplikationen wie Pankreatitis oder bakterieller Cholangitis nach sich (Textor, et al., 2002; Angulo, et al., 2000a). Da die ERCP aber die direkte Möglichkeit einer Intervention mittels Stentimplantation oder Ballondilatation bietet, ist sie insbesondere bei Patienten mit gestauten Gallenwegen ein nach wie vor unverzichtbares Verfahren. Zudem bietet sie die Möglichkeit zur Gewinnung von Gallensekret und Gallengangsgewebe („Bürstenzytologie“) für die mikrobiologische Untersuchung zwecks Keimnachweis bzw. für die histologische Untersuchung zur Abklärung eines Cholangiokarzinoms (Ehlken, et al., 2015).

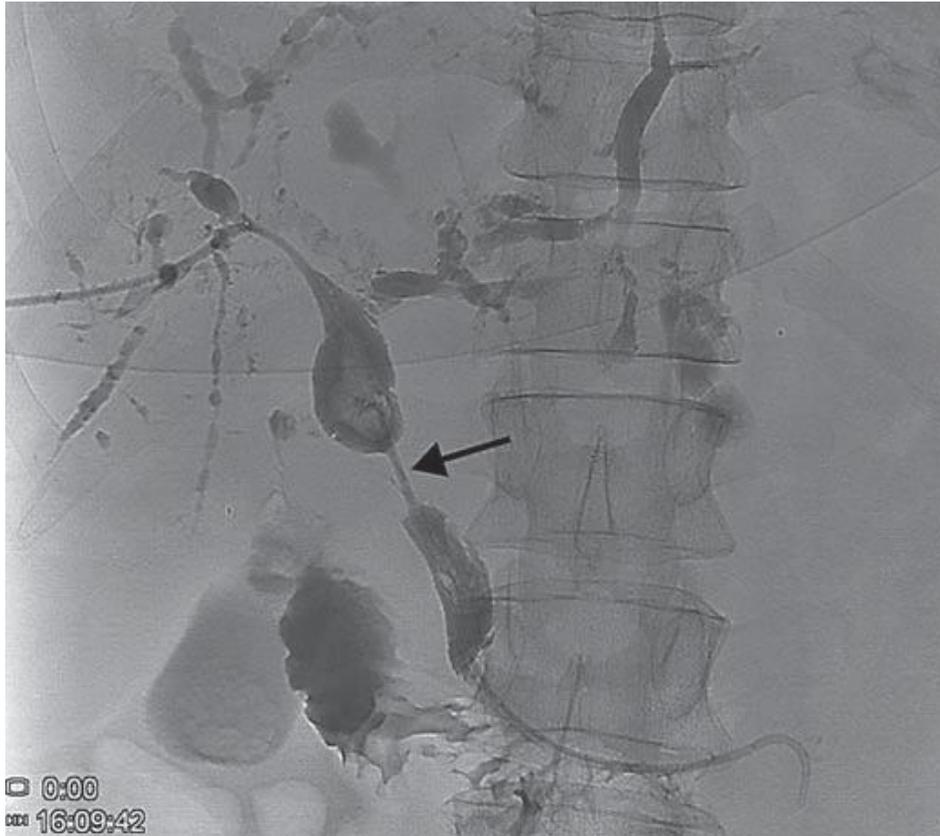


Abbildung 1. Dominante Stenose des Ductus hepaticus communis (Pfeil)¹

¹ aus Ehlken und Schramm (2013)

² aus Chapman und Cullen (2008)

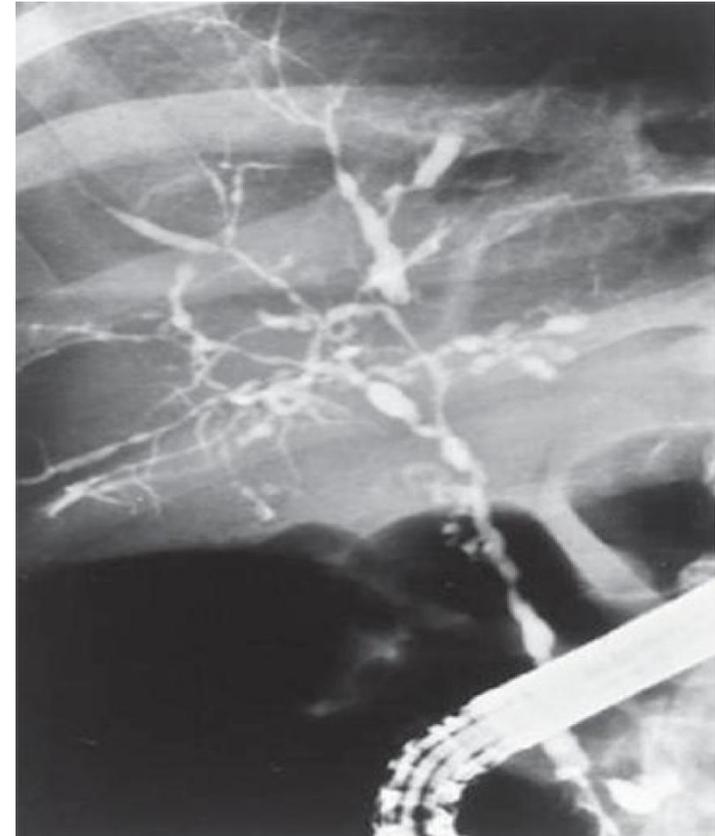


Abbildung 2. Perlschnurartige Gallenwegsveränderungen²

1.1.4.4 Histologie

Im Leberpräparat fallen herdförmige zwiebelschalenartige periduktale Fibrosierungen mit umgebenden Entzündungsinfiltraten auf (Abbildung 3). Zusätzlich findet sich in einigen Bereichen eine verringerte Anzahl interlobulärer Gallengänge (Duktopenie), während es andernorts kompensatorisch zur Gallengangsproliferation kommt (Ludwig, 1989).

Bestehen allerdings die typischen cholangiografischen Veränderungen, so ist eine Leberbiopsie zur Diagnosesicherung üblicherweise nicht erforderlich. Oftmals wird eine Leberbiopsie durchgeführt, um persistierend hohe Cholestaseparameter bei einem unauffälligen cholangiografischen Befund abzuklären, oder wenn ein Overlap-Syndrom mit einer Autoimmunhepatitis (AIH) oder einer primär biliären Zirrhose (PBC) vermutet wird (Lutz, et al., 2013). Weiterhin ist die Leberhistologie essentiell für die Diagnose einer PSC der kleinen Gänge. Diese sogenannte „small duct PSC“ betraf in einigen Kohorten bis zu 17% der Patienten mit PSC und geht mit den PSC-typischen Veränderungen im Leberpräparat einher, während die Cholangiographie keinen pathologischen Befund liefert (Bambha, et al., 2003; Kaplan, et al., 2007).

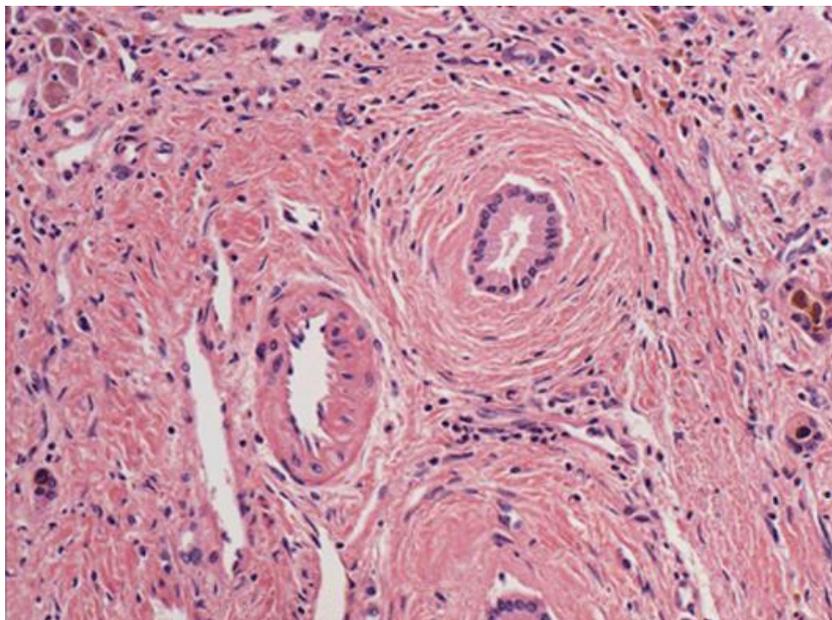


Abbildung 3. Zwiebelschalenartige periduktale Fibrosierung³

³ aus Steele et al (2007)

1.1.5 Therapie

1.1.5.1 Medikamentöse Therapie

Infolge der ungeklärten Ätiopathogenese der PSC gestaltet sich die Entwicklung einer kausalen medikamentösen Therapie schwierig.

Die vermutete autoimmune Komponente der Erkrankung hat über die Jahre zur Evaluation verschiedener Immunsuppressiva wie z.B. Kortikosteroide, Budesonid, Azathioprin, Tacrolimus, Cyclosporin A, Methotrexat und Mycophenolat-Mofetil als Behandlungsoption geführt. Auch andere Medikamente wie Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten (Infliximab, Etanercept, Pentoxifyllin), Antifibrotika (D-Penicillamin, Colchicin, Pirfenidon, Silymarin) und systemische Antibiotika (Vancomycin, Metronidazol, Minocyclin) wurden untersucht. Jedoch konnte keine dieser Substanzen den natürlichen Verlauf der PSC verlangsamen oder die Prognose verbessern (Sinakos, et al., 2010; Cullen, et al., 2005). Lediglich Patienten, bei denen ein AIH-PSC Overlap-Syndrom besteht, scheinen von einer immunsuppressiven Therapie zu profitieren (Boberg, et al., 2011).

Ausgiebig untersucht, aber immer noch schlecht verstanden, ist auch die medikamentöse Behandlung mit Ursodeoxycholsäure (UDCA), einer hydrophilen Gallensäure, die auch bei der primär biliären Zirrhose (PBC) zur Anwendung kommt. UDCA soll die Sekretion und den Abfluss der Gallenflüssigkeit (Choleresis) verbessern und darüber hinaus leberprotektive und immunmodulatorische Eigenschaften besitzen (Cullen, et al., 2005). Dennoch wird der Einsatz von UDCA international kontrovers diskutiert. In einer Studie zu Beginn der 1990er Jahre wurde UDCA in Dosen von 10-15mg pro Kilogramm Körpergewicht (KG) ein positiver Effekt auf Symptome, Leberwerte und Histologie bescheinigt (Beuers, et al., 1992). Diese erfreulichen Ergebnisse konnten in späteren Studien mit 13-15mg/kg KG allerdings zunächst nur eingeschränkt bestätigt werden und gingen zudem nicht mit einer Besserung der Prognose einher (Lindor, 1997). Es folgten weitere Studien mit deutlich höheren UDCA-Dosen (17-23 mg/kg KG, 10-30 mg/kg KG, 25-30 mg/kg KG), die zum Teil zwar vielversprechende Trends bei Histologie, Cholangiographiebefunden und Überleben zeigten, dabei das statistische Signifikanzniveau aber nicht immer erreichen

konnten (Harnois, et al., 2001; Olsson, et al., 2005; Cullen, et al., 2008). Dem Gedanken folgend, dass eine noch höhere Dosierung belastbare Ergebnisse liefern könnte, wurde zuletzt eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Multicenterstudie mit einer UDCA-Dosis von 28-30 mg/kg KG ins Leben gerufen. Dabei wurde bei den Patienten im Therapiearm zwar eine Verbesserung der Laborwerte beobachtet, dennoch musste die Studie vorzeitig abgebrochen werden, nachdem sich in dieser Gruppe frühzeitig ein um mehr als das Zweifache erhöhtes Risiko für das Erreichen eines Endpunktes (Tod, Lebertransplantation, CCA, Leberzirrhose, Ausbildung von Ösophagusvarizen) herausstellte (Lindor, et al., 2009).

Weiterhin wird ein präventiver Effekt von UDCA bezüglich der Entwicklung eines cholangiozellulären bzw. kolorektalen Karzinoms (CCA bzw. CRC) diskutiert. Doch auch die Studienlage zur Prävention des CCA ist eher uneinheitlich. Während in einer norwegischen Studie mit 255 PSC Patienten das Verzicht auf eine UDCA-Behandlung einen eigenständigen Risikofaktor für die Entstehung eines hepatobiliären Malignoms darstellte (Brandsaeter, et al., 2004), wurde in zwei großen doppelblinden placebokontrollierten Studien kein Effekt von UDCA auf die Entwicklung eines CCA beobachtet (Olsson, et al., 2005; Lindor, et al., 2009).

Hinsichtlich des CRC konnte in einer Metanalyse von 8 Studien kürzlich ein signifikanter chemoprotektiver Effekt von UDCA gegen die Entstehung eines CRC bei PSC-Patienten mit assoziierter CED gezeigt werden (Odds Ratio 0.35; 95%-Konfidenzintervall 0,17 - 0,73) (Singh, et al., 2013b).

Diese insgesamt uneinheitliche Datenlage zur UDCA-Therapie spiegelt sich auch in den unterschiedlichen PSC-Leitlinien der European Association For The Study Of The Liver (EASL) und der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) wider. Zwar sprechen beide Organisationen keine Empfehlung für den routinemäßigen Einsatz von UDCA bei PSC aus, die EASL empfiehlt jedoch die Einnahme von UDCA in einer Dosis von 15-20 mg/kg KG für Patienten mit erhöhtem Risiko für kolorektale Karzinome (EASL, 2009).

1.1.5.2 Endoskopische Intervention und Lebertransplantation

Dominante Stenosen können im Rahmen einer ERCP endoskopisch bougiert, dilatiert oder mittels Stentimplantation behandelt werden, wodurch die endpunktfreie Überlebenszeit signifikant verlängert werden kann (Stiehl, et al., 1997). Der Krankheitsprogress lässt sich jedoch auch mit diesen Maßnahmen nicht aufhalten, so dass die fortschreitende Fibrosierung des Leberparenchyms in vielen Fällen schließlich zu einer irreversiblen und transplantationspflichtigen Leberzirrhose führt. Tatsächlich ist die Lebertransplantation (LTx) die einzige kurative Therapieoption für die PSC im Endstadium, allerdings erkranken etwa 20 % der Transplantierten im weiteren Verlauf erneut an PSC (Vera, et al., 2002; Singal, et al., 2013). Dennoch liegt die 10-Jahres-Überlebensrate nach der Lebertransplantation mit über 80 % auf einem recht hohen Niveau (Singal, et al., 2013).

1.1.6 Krankheitsverlauf und Prognosemarker

Der Beginn der PSC verläuft häufig subklinisch. Nach einer initialen Cholestase, die zufällig oder aufgrund von zusätzlichen Symptomen zur Diagnose der PSC führt, finden sich nicht selten über Jahre hinweg schwankende oder sogar normale Cholestaseparameter. Typischerweise kommt es mit der fortschreitenden Gallenwegssklerosierung zu einer kontinuierlichen Progression der Cholestase, der sich dann mit einer gewissen Latenz eine zunehmende Fibrosierung des Leberparenchyms anschließt. Dies führt schlussendlich zu einer transplantationspflichtigen Leberzirrhose (Karlsen, et al., 2010b).

Bei 45- 58 % der Patienten entwickelt sich im Verlauf eine extrahepatische dominante Stenose der Gallenwege (Chapman, et al., 2010). Diese präsentiert sich mit stark erhöhten Cholestaseparametern sowie Ikterus und Mattigkeitsgefühl und kann zusätzlich das Auftreten einer bakteriellen Cholangitis begünstigen (Singh, et al., 2013a). Besteht eine dominante Stenose, so sollte unbedingt eine ERCP erfolgen, um die Stenose ggf. zu beseitigen und um mittels Bürstenzytologie ein cholangiozelluläres

Karzinom (CCA) auszuschließen, welches sich hinter bis zu 20 % der dominanten Stenosen verbirgt (Tischendorf, et al., 2007 b). Ein solches CCA betrifft 5 – 10 % aller PSC-Patienten und ist aufgrund seiner zumeist infausten Prognose eine gefürchtete Komplikation. Die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt je nach Quelle etwa 6 - 10 Monate (Gerhardt, et al., 2006; Karlsen, et al., 2010b). Ein CCA kann prinzipiell in jedem Krankheitsstadium auftreten, wobei sich etwa 30 - 50 % der CCAs innerhalb der ersten beiden Jahre nach der PSC-Diagnose manifestieren. In den folgenden Jahren liegt die jährliche Inzidenz bei etwa 1,5 %. (Razumilava, et al., 2011; Claessen, et al., 2009). Zur Verlaufsbeurteilung des CCA wird unter anderem das Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA19-9) als Tumormarker angewandt. PSC Patienten mit manifestem CCA wiesen in einer Studie höhere mediane CA19-9 Werte als Patienten ohne CCA auf (Levy, et al., 2005). Es gab jedoch einen relativ großen Überlappungsbereich. Erhöhte CA19-9 Werte finden sich zudem auch bei bakteriellen Cholangitiden sowie ohne erkennbaren Grund. Ein CA19-9 Cut-Off von 130 U/mL erzielte in obiger Studie eine Sensitivität von 78,6 % und eine Spezifität von 98,5 % hinsichtlich des Vorliegens eines CCA, mit einem positiven prädiktiven Wert von 56,6 %. Dabei konnten nur CCAs in fortgeschrittenen Stadien detektiert werden. Zum Einsatz von CA 19-9 im CCA-Screening zur Früherkennung bei PSC fehlt es bislang an aussagekräftigen Studien.

Zusätzlich zum CCA besteht bei Patienten mit PSC und CED ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome (CRC). Verglichen mit Patienten, die ausschließlich an einer Colitis ulcerosa erkrankt waren, konnte in einer Meta-Analyse bei zusätzlichem Vorliegen einer PSC ein 4,79-fach (95 % KI 3,58 – 6,41) erhöhtes Risiko für die Entstehung eines CRC gezeigt werden (Soetikno, et al., 2002; Broomé, et al., 2006). Aufgrund der Häufigkeit von hepatobiliären und kolorektalen Karzinomen wird die PSC von einigen Autoren als prämaligne Erkrankung angesehen (Williamson, et al., 2014).

Das Voranschreiten der PSC kann bis heute nicht effektiv aufgehalten werden. Trotz aller Fortschritte bei den endoskopischen Interventionen und einem gesteigerten Bewusstsein für CCAs liegt die mediane Überlebenszeit bis eine Lebertransplantation notwendig wird oder die Patienten an Komplikationen versterben seit über 20 Jahren unverändert zwischen zwölf und 17 Jahren (Broomé, et al., 1996; Bambha, et al., 2003).

Um Aussagen über die Prognose der PSC treffen zu können, haben verschiedene Forschungsgruppen in der Vergangenheit versucht Modelle für den natürlichen Krankheitsverlauf zu entwickeln und Risikofaktoren zu identifizieren (Farrant, et al., 1991; Broomé, et al., 2006; Tischendorf, et al., 2007 a; Talwalkar, et al., 2001). Die meisten Prognosemodelle beziehen sich dabei auf den Mayo-Clinic-Risiko-Score, der das Patientenalter, die Serumkonzentrationen von Bilirubin, Aspartat-Aminotransferase (AST) und Albumin sowie Ösophagusvarizenblutungen in der Vorgeschichte berücksichtigt. Dieser Risiko-Score erwies sich als nützlich, um die Prognose im Frühstadium der PSC abzuschätzen (Kim, et al., 2000). Auch eine (Hepato-) Splenomegalie stellte in einigen Studien einen eigenständigen Prognosefaktor dar (Farrant, et al., 1991; Tischendorf, et al., 2007 a). Verlässliche Prognosemodelle für den einzelnen Patienten im klinischen Alltag fehlen jedoch bis heute. Prognostisch bedeutsam scheint auf jeden Fall der individuelle Krankheitsverlauf mit dem Eintreten bestimmter Komplikationen zu sein. So wirkte sich z.B. das Auftreten der oben erwähnten dominanten Stenosen in einer aktuellen Studie negativ auf die Prognose aus und bei einer zusätzlichen mikrobiellen Besiedelung (speziell mit *Candida*) der Gallenwege war die mittlere Überlebenszeit nochmals deutlich beeinträchtigt (Rudolph, et al., 2009). Andere Autoren hingegen haben insbesondere das Ausmaß der intrahepatischen Gallenwegsveränderungen in der Cholangiographie als prognoserelevant beschrieben (Olsson, et al., 1995; Craig, et al., 1991). Eventuell ermöglicht die alkalische Phosphatase (AP) als Surrogatparameter für den Zustand der Gallenwege ebenfalls eine Abschätzung des individuellen Risikoprofils. Die AP wurde erstmals 1991 von Farrant et al als eigenständiger Prognosefaktor identifiziert. Dies bestätigen auch neuere Studien, in denen normale bzw. nicht mehr als 1,5-fach erhöhte Serumkonzentrationen der AP mit einer besseren Prognose und einer geringeren Rate an CCAs assoziiert waren (Al Mamari, et al., 2013; Stanich, et al., 2011; Lindström, et al., 2013) und ist u.a. auch Thema der vorliegenden Arbeit.

1.2 Fragestellung

Der Krankheitsverlauf der PSC ist individuell sehr variabel. Dies erschwert die Einschätzung des Komplikationsrisikos für den einzelnen Patienten.

In dieser Arbeit soll überprüft werden, ob sich die folgenden Laborparameter in Form einer einfachen Messung als Prognosemarker für die endpunktfreie Überlebenszeit und das Eintreten bestimmter Komplikationen bei PSC eignen:

- Alkalische Phosphatase (AP)
- Gamma-Glutamyltransferase (GGT)
- C-reaktives Protein (CRP)
- Carcinoembryonales Antigen (CEA)
- Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA 19-9)

Entsprechend neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse soll im Speziellen bei der alkalischen Phosphatase geprüft werden, ob Serumkonzentrationen von weniger als dem Anderthalbfachen des oberen Grenzwertes mit einer besseren Prognose und einer geringeren Rate an cholangiozellulären Karzinomen einhergehen. Zudem soll geprüft werden, inwiefern sich eine mikrobiologische Besiedelung der Gallenwege auf das endpunktfreie Überleben von PSC Patienten auswirkt.

Schließlich soll die prognostische Relevanz von alkalischer Phosphatase, transientscher Elastographie und Splenomegalie anhand der Ergebnisse einer assoziierten Arbeitsgruppe diskutiert werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, die in der I. medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt wurde.

Erhoben wurden die Daten mittels Durchsicht und Auswertung der Akten von 221 Patienten, die sich zwischen November 2001 und Januar 2014 am UKE mit einer dort diagnostizierten bzw. validierten PSC in Behandlung befanden. Die diagnostischen Kriterien zur Feststellung einer PSC waren das Vorhandensein cholestatischer Stauungsparameter im Labor, sowie ein charakteristisches, per ERCP oder MRCP gewonnenes Cholangiogramm, mit entsprechenden intra- und/oder extrahepatischen Strikturen und Dilatationen der Gallengänge. Die Befundung der Cholangiogramme erfolgte durch Radiologen/innen und Gastroenterologen/innen des UKE. In unklaren Fällen wurde die Diagnose mittels Leberbiopsie gesichert. Ausschlusskriterien waren fehlende oder unvollständige Follow-Up-Untersuchungen, ungesicherte PSC-Diagnose, keine Einnahme von UDCA sowie ein stattgehabter Endpunkt (Lebertransplantation, Entwicklung eines CCA, Ösophagusvarizenblutung, biliogene Sepsis, hydropische Leberdekomensation) vor dem initialen Untersuchungszeitpunkt.

2.2 Erfasste Daten

Folgende Daten wurden erfasst:

Geburtsdatum

Geschlecht

Zeitpunkt der Erstdiagnose

Manifestationsform der PSC (intra- und/oder extrahepatisch, small duct)

Vorhandensein einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung

ggf. Art und Diagnosezeitpunkt der chronisch entzündlichen Darmerkrankung

Beginn der UDCA-Einnahme (falls bekannt)

Datum und Ergebnis mikrobiologischer Untersuchungen des Gallensekrets

Datum der letzten Follow-Up-Untersuchung

ggf. Art und Datum des erreichten Endpunkts

Zusätzlich wurden die Serumkonzentrationen der folgenden Laborparameter bei den regelmäßigen Untersuchungen am UKE erfasst:

Alkalische Phosphatase (AP)

γ -Glutamyltransferase (GGT)

C-reaktives Protein (CRP)

Carcinoembryonales Antigen (CEA)

Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA19-9)

Alle Daten wurden aus Datenschutzgründen in pseudonymisierten Datensätzen erfasst. Mit Ausnahme von mir, dem Doktoranden, sowie den Studienleitern Prof. Dr. med. C. Schramm und Dr. med. H. Ehlken hatte niemand Zugriff auf die Daten.

2.3 Datenauswertung und statistische Methoden

Ausgangspunkt für die Evaluation der Laborwerte als Prognosemarker war die erste Laboruntersuchung am UKE, der eine mindestens dreimonatige Einnahme von UDCA vorausging. Bei Patienten mit dokumentierter UDCA-Einnahme aber unbekanntem Beginn der Einnahme, wurde die erste Laboruntersuchung gewertet, die mindestens 3 Monate nach der Erstvorstellung in der UKE-Leberambulanz durchgeführt wurde. Hierbei darf davon ausgegangen werden, dass die UDCA-Einnahme in der Leberambulanz entsprechend hausinterner Standards empfohlen wurde. Weiterhin wurden auch Laboruntersuchungen eingeschlossen, die bis zu acht Wochen oder weniger vor einer endgültigen Sicherung der PSC-Diagnose durchgeführt wurden (sofern auch zu diesem Zeitpunkt bereits eine mindestens dreimonatige Einnahme von UDCA erfolgt war). Diese Laboruntersuchung ist entsprechend der jeweils individuelle Beginn des Beobachtungszeitraums.

Die erfassten absoluten Laborwerte von alkalischer Phosphatase (AP) und γ -Glutamyltransferase (GGT) wurden ins Verhältnis zu den jeweiligen geschlechtsspezifischen oberen Grenzwerten gesetzt, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die verwendeten Grenzwerte waren:

	♂	♀
Alkalische Phosphatase	129 IU/L	104 IU/L
γ -Glutamyltransferase	65 IU/L	38 IU/L

Die Konzentration des C-reaktive Proteins (CRP) wird in mg/L angegeben. Werte unterhalb von 5 mg/L wurden vom Labor nicht genauer quantifiziert und entsprechend

als „ $< 5 \text{ mg/L}$ “ dokumentiert. Selbiges gilt für den Tumormarker CA19-9, bei Werten von „ $< 0,6 \text{ U/mL}$ “. Weiterhin wurde die Methode zur Bestimmung der Tumormarker im UKE-Zentrallabor im Jahr 2011 durch ein neues Verfahren mit differierendem Referenzbereich ersetzt. Nach Rücksprache mit dem Institut für Klinische Chemie am UKE ist eine Umrechnung von alten und neuen Laborergebnissen ineinander nicht verlässlich möglich, so dass darauf verzichtet wurde, die nach dem neuen Verfahren bestimmten Tumormarker in die Untersuchung mit einzubeziehen.

Sofern nicht anders angegeben erfolgt die Zusammenfassung mehrerer Werte in dieser Arbeit stets als Median.

Zur Evaluation der Gallekulturergebnisse als Prognosemarker wurde der Zeitpunkt der Probengewinnung als Beginn des Beobachtungszeitraumes definiert. Die Gallenflüssigkeit eines Patienten galt als besiedelt, sobald zu mindestens einem Zeitpunkt ein Keimnachweis gelang. Dokumentiert wurden alle Keime (Candida, Enterokokken, Streptokokken, Staphylokokken, E. Coli, Klebsiellen und „andere“), die im Beobachtungszeitraum bei einem Patienten nachgewiesen wurden.

Der Beobachtungszeitraum endete bei allen Analysen entweder mit dem Erreichen eines Endpunktes, oder mit dem letzten bekannten Patientenkontakt. Die folgenden Ereignisse wurden im Vorfeld als Endpunkte definiert:

- Diagnose eines cholangiozellulären Karzinoms (CCA)
- Tod mit hepatobiliärer Assoziation
- Lebertransplantation
- Ösophagusvarizenblutung
- biliogene Sepsis
- hydropische Leberdekompensation

Bei allen an die Leberambulanz des UKE angebundenen Patienten, die in regelmäßigen Abständen zu Follow-Up-Untersuchungen erscheinen und keinen Endpunkt erreicht haben, wurde der 15.01.2014 als Ende des Beobachtungszeitraumes festgelegt, da davon ausgegangen werden darf, dass diese Patienten bei nennenswerter Zustandsverschlechterung das UKE aufsuchen.

Alle Angaben zur Überlebenszeit im Text oder in Grafiken („kum. Überleben“) beziehen sich, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben, stets auf die Überlebenszeit bis zum Erreichen eines der oben definierten Endpunkte. Die endpunktfreie Überlebenszeit muss demnach keineswegs mit dem Exitus letalis enden.

Die Datenerfassung- und auswertung erfolgte mit den Programmen „Microsoft Excel 2007“ sowie „IBM SPSS Version 21“.

Es erfolgte die statistische Beratung und Durchsicht der Daten durch Susanne Lezius am Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie (Direktor: Prof. Dr. rer. pol. Karl Wegscheider).

Um den Einfluss der erfassten Variablen auf die endpunktfreie Überlebenszeit zu analysieren, wurden zu jeder Untersuchung zwei Gruppen gebildet, die sich jeweils hinsichtlich der zu untersuchenden Variable unterschieden. Ob die gebildeten Gruppen in weiteren klinischen Charakteristika signifikant unterschiedlich waren wurde mittels t-Tests geprüft. Anhand von Vierfeldertafeln wurden die Endpunkthäufigkeiten in beiden Gruppen per Pearson-Chi-Quadrat-Test auf Abhängigkeit von der untersuchten Variable überprüft und das relative Risiko für das Erreichen eines Endpunktes bestimmt. Anschließend erfolgte für jede Gruppe die Schätzung der endpunktfreien Überlebenszeit nach der Kaplan-Meier-Methode. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Kaplan-Meier-Kurven einer Untersuchung wurde anhand des Log-Rank-Tests nach Mantel-Cox geprüft. Um bei signifikanten Unterschieden in der Überlebenszeit den Einfluss möglicher Kovariaten zu ermitteln, wurde die Cox-Proportional-Hazards-Regressionsanalyse angewandt. Als signifikant wurden bei allen Untersuchungen konventionsgemäß Ergebnisse mit einem p-Wert von $\leq 0,05$ erachtet.

Zur Bestimmung von Sensitivität und Spezifität diverser Parameter wurden Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC-Kurven) erstellt und anhand des Youden-Index‘ der theoretisch optimale Cut-Off zwischen Treffer- und Fehlerrate im untersuchten Kollektiv ermittelt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und Baseline-Daten

Von 221 Patienten konnten 178 Patienten mit PSC, die zwischen Februar 2003 und Januar 2014 am UKE untersucht wurden, in die Studie eingeschlossen werden. 43 Patienten mussten von der Studie ausgeschlossen werden. Die Gründe dafür waren fehlende oder unvollständige Follow-Up-Untersuchungen (n=26), die fehlende Einnahme von UDCA (n=13) oder ein stattgehabter Endpunkt vor dem oder am initialen Untersuchungszeitpunkt (n=4). Die mediane Beobachtungszeit ab dem initialen Untersuchungszeitpunkt betrug 3,64 Jahre (0,04 – 10,95). 110 der Patienten (62%) waren männlich, das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 33 Jahre (12-71, Abbildung 4). Zum Untersuchungszeitpunkt waren seit der Diagnosestellung im Median 22 Monate (-2 – 430) vergangen. Während bei 72 Patienten (40 %) keine begleitende chronisch entzündliche Darmerkrankung bestand, litten 77 Patienten (43 %) an einer Colitis ulcerosa, 24 (14 %) an Morbus Crohn und fünf (3 %) an einer Colitis indeterminata. In 3,4 % der Fälle lag eine small-duct-PSC vor. Einen Endpunkt erreichten insgesamt 29 (16 %) Patienten. Dabei entfielen 17 (59 %) der Endpunkte auf Lebertransplantationen, fünf (17 %) auf CCAs, jeweils drei (je 10 %) auf hydropische Leberdekomensationen und Ösophagusvarizenblutungen und einer (< 1 %) auf einen leberassoziierten Todesfall (siehe Abbildung 6). Die mediane endpunktfreie Überlebenszeit lag in diesem Kollektiv bei 23 Jahren (95 % KI 19 – 27; Abbildung 5).

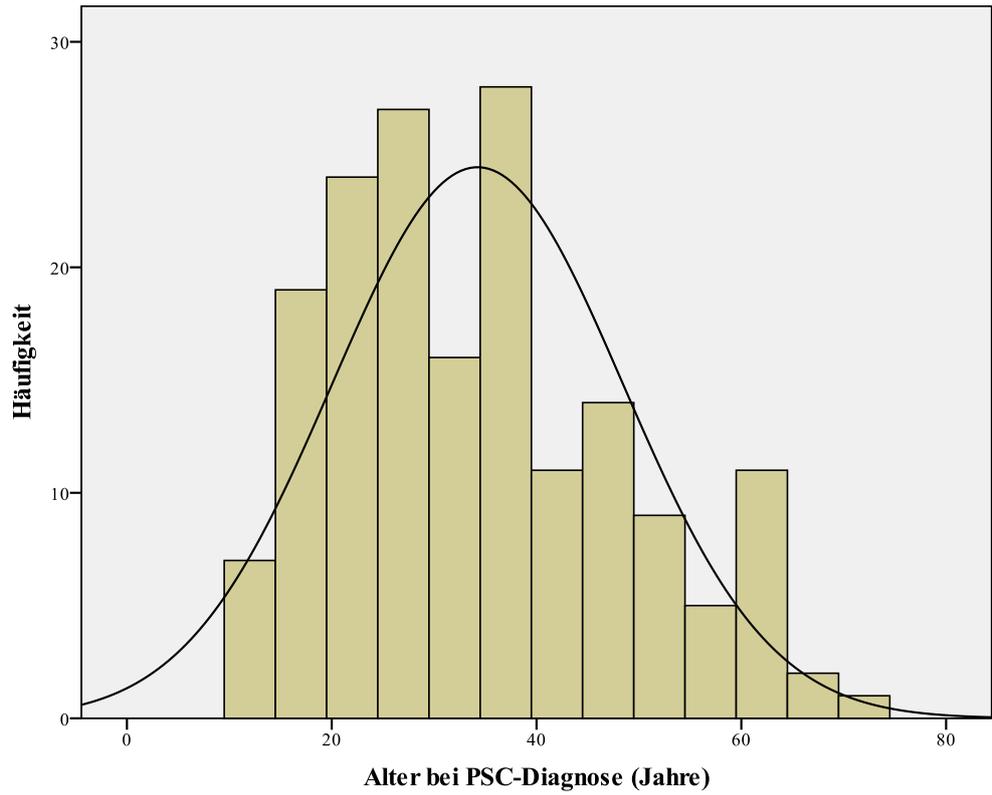


Abbildung 4. Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in diesem Kollektiv

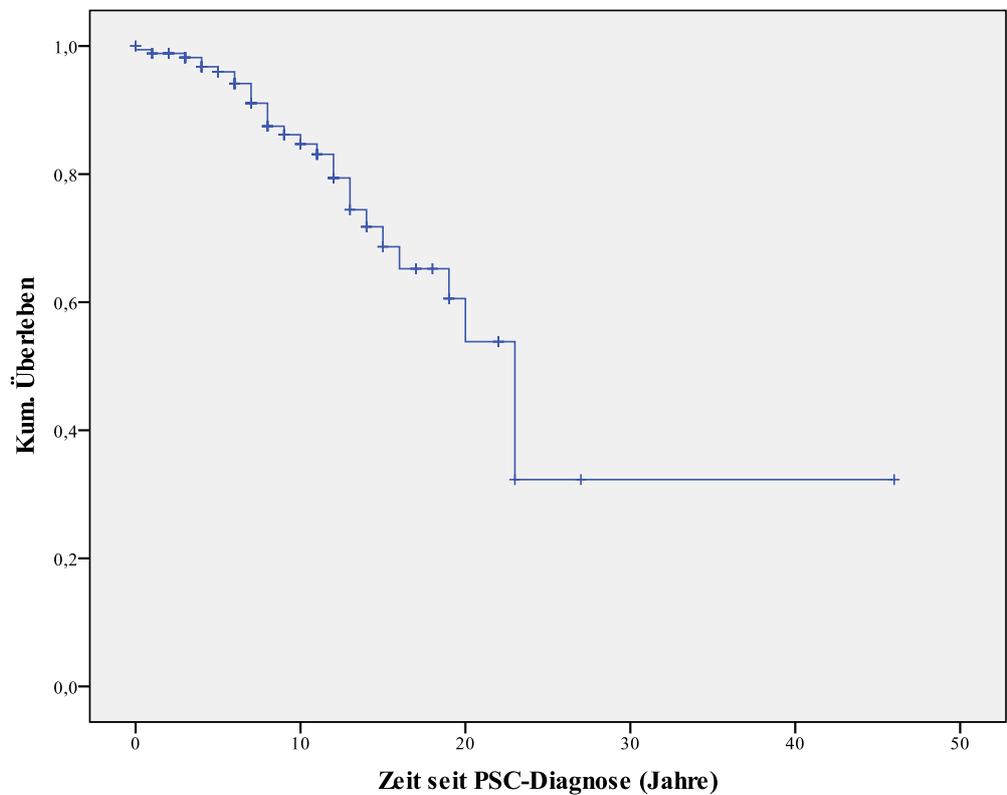


Abbildung 5. Endpunktfreies Überleben des Gesamtkollektivs ab Diagnosestellung

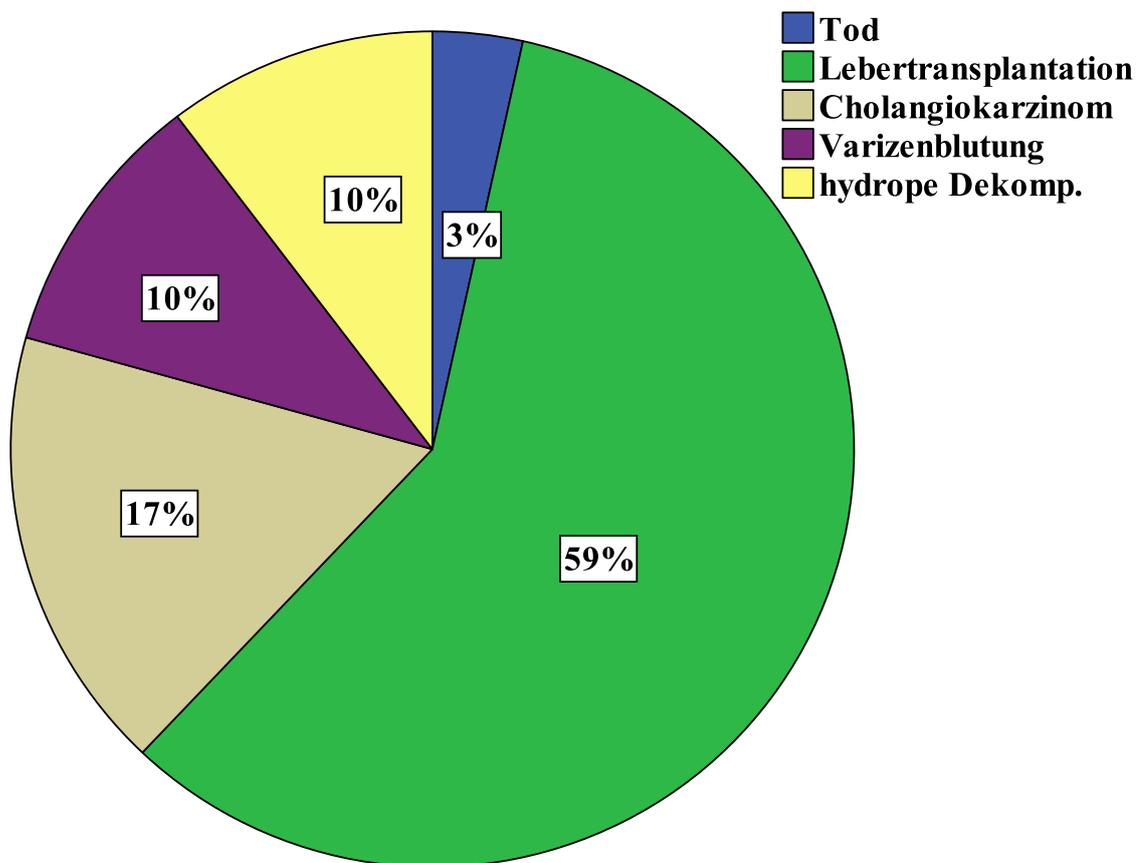


Abbildung 6. Häufigkeit der unterschiedlichen Endpunkte in diesem Kollektiv

Table 1. Patient collective and baseline data

Anzahl der ausgewerteten Patientenakten	221
In die Untersuchung eingeschlossene Patienten, <i>n</i>	178
Beobachtungszeit, <i>Jahre (range)</i>	3,64 (0,04 – 10,95)
Alter zum Zeitpunkt der PSC-Diagnose, <i>Jahre (range)</i>	33 (12-71)
Zeit zwischen PSC-Diagnose und Blutuntersuchung, <i>Monate (range)</i>	22 (-2 – 430)
Zeit zwischen PSC-Diagnose und Gallekulturen, <i>Monate (range)</i>	66 (0 – 321)
Männlich, <i>n (%)</i>	110 (62)
Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung, <i>n (%)</i>	106 (60)
Patienten mit Small-Duct-PSC, <i>n (%)</i>	6 / 116 (3,4)
Patienten mit Gallekulturen, <i>n (%)</i>	90 (51)
Behandlung mit Ursodeoxycholsäure, <i>n (%)</i>	178 (100%)
<u>Laborwerte:</u>	
Alkalische Phosphatase, <i>IU/L (range)</i>	146 (31 – 944)
gamma-Glutamyltransferase, <i>IU/L (range)</i>	105 (10 – 1842)
C-reaktives Protein, <i>IU/L (range)</i>	13 (<5 – 70) n = 129
Carcinoembryonales Antigen, $\mu\text{g /L}$ (<i>range</i>)	1,6 (0,2 – 4,7) n = 44
Carbohydrate-Antigen 19-9, <i>U/mL (range)</i>	13 (0,5 – 189,9) n = 61

3.2 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) wurde bei insgesamt 129 Patienten bestimmt. In 94 Fällen (73 %) fanden sich Werte von < 5 mg/L und in 35 Fällen (27 %) Werte zwischen 5 – 70 mg/L mit einem Median von 13 mg/L.

Insgesamt wurden in diesem Kollektiv 25 (19 %) Endpunkte erreicht. Davon entfielen 13 (52 %) auf die Gruppe ohne erhöhtes CRP und 12 (48 %) auf die Gruppe mit einem CRP-Wert von ≥ 5 mg/L. Bei Betrachtung der individuellen Endpunkte (siehe Tabelle 3) erhielten in der Gruppe ohne erhöhtes CRP sieben (54 %) Patienten eine Lebertransplantationen, drei (23 %) Patienten erkrankten an einem CCA, bei zwei (15 %) Patienten kam es zu einer hydropen Leberdekomensation und ein (8 %) Patient entwickelte eine Varizenblutung. In der Gruppe mit erhöhtem CRP wurden acht (67 %) Lebertransplantationen durchgeführt, ein (8 %) Patient entwickelte ein CCA, bei zwei (17 %) Patienten kam es zu einer Varizenblutung und ein (8 %) Patient verstarb. Die Häufigkeitsanalyse der Endpunkte in beiden Gruppen ergab somit ein um den Faktor 2,48 erhöhtes relatives Risiko für das Erreichen eines Endpunktes in der Gruppe mit CRP-Werten von ≥ 5 mg/L (RR 2,48; $p = 0,013$; 95 % KI 1,15 – 5,19).

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich in der Gruppe mit erhöhtem CRP eine signifikant kürzere endpunktfreie Überlebenszeit ($p = 0,01$, Abbildung 7), als in der Gruppe ohne CRP-Erhöhung. Die mediane endpunktfreie Überlebenszeit betrug 8,3 (95% KI 4,4 – 12,1) Jahre in der Gruppe mit erhöhtem CRP. In der Gruppe ohne CRP-Erhöhung konnte sie hingegen nicht bestimmt werden, da in dieser Gruppe zum Ende des Beobachtungszeitraums noch mehr als die Hälfte der Patienten unter Beobachtung war. Der Zeitraum, nach dem ein Viertel der Patienten (75%-Perzentile) einen Endpunkt erreicht hatte betrug 3,1 Jahre (SEM 1,3 Jahre) in der Gruppe mit erhöhtem CRP und 7 Jahre in der Gruppe ohne CRP-Erhöhung.

Nach Durchführung einer Cox-Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der Zeit seit PSC-Diagnose war der Einfluss des CRP-Wertes auf die Prognose jedoch nicht eigenständig statistisch signifikant (Hazard Ratio 2,2; $p = 0,065$).

Tabelle 2. Vergleich der klinischen Charakteristika und Laborwerte (CRP < 5 mg/L vs. CRP ≥ 5 mg/L)

	CRP < 5 mg/L (n = 94)	CRP ≥ 5 mg/L (n = 35)	p-Wert
männl. Geschlecht, n (%)	61 (65)	20 (57)	0,43
Alter bei Erstdiagnose, Jahre	35 (12 – 65)	30 (12 – 63)	0,36
Follow-Up, Jahre	3,6 (0,04 – 10,2)	2,9 (0,3 – 10,1)	0,24
Erkrankungszeit, Monate	16 (-2 – 197)	57 (4 – 272)	0,08
chronisch entzündliche Darmerkrankung, n (%)	54 (57)	26 (74)	0,07
Alkalische Phosphatase, ULN	1,02 (0,3 – 6,41)	2,06 (0,5 – 7,32)	<0,01
Gamma-Glutamyltransferase, ULN	1,67 (0,25 – 28,34)	3,11 (0,35 – 30,61)	0,045
CA 19-9, (kU/L)	13,1 (0,5 – 189,9)	8,7 (0,5 – 108,0)	0,64
	(n = 29)	(n = 14)	
CEA, (µg/L)	1,6 (0,2 – 4,7)	1,5 (0,6 – 2,0)	0,20
	(n = 26)	(n = 7)	

Tabelle 3. Vergleichende Zusammenfassung der Endpunkte (CRP < 5 mg/L vs. CRP ≥ 5 mg/L)

	CRP < 5 mg/L (n = 94)	CRP ≥ 5 mg/L (n = 35)	rel. Risiko	p-Wert	95 % - KI
PSC-assoziierte Endpunkte, n (%)	13 (14)	12 (34)	2,48	0,009	1,15 – 5,19
Lebertransplantation, n (%)	7 (7)	8 (23)	3,07	0,027	1,07 – 8,83
Cholangiozelluläres Karzinom, n (%)	3 (3)	1 (3)	0,90	0,922	0,03 – 9,36
Leberdekompensation, n (%)	3 (3)	2 (6)	1,79	0,612	0,21 – 12,82
leberassoziiertes Tod, n (%)	0	0	-	-	-

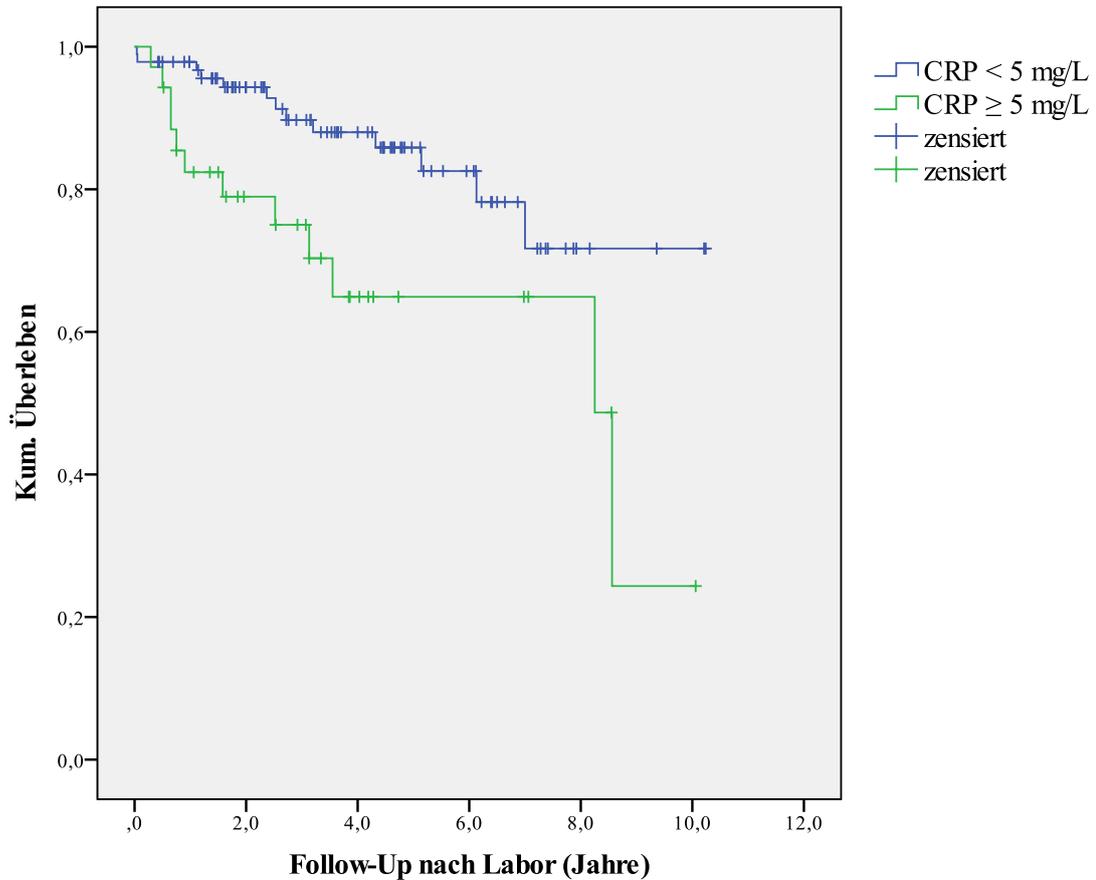


Abbildung 7. Endpunktfreies Überleben: CRP < 5 mg/L vs. ≥ 5mg/L ($p = 0,01$)

3.3 Gallekulturen

Für insgesamt 90 Patienten standen Daten zur mikrobiologischen Untersuchung von Gallensekret, das im Rahmen von ERCPs gewonnen wurde zur Verfügung. Der mediane zeitliche Abstand zwischen PSC-Diagnose und der ersten Gallesekretgewinnung zur mikrobiologischen Untersuchung betrug 66 Monate (Range: 0 – 321).

In 28 (31 %) der angelegten Kulturen gelang kein Keimnachweis, während in 62 (69 %) Kulturen mindestens eine Bakterienspezies und/oder Candida nachgewiesen wurden. Dabei fand sich in 45 (50 %) Kulturen ausschließlich bakterielles Wachstum, drei (3 %) Kulturen waren ausschließlich positiv für Candida und in 14 (16 %) Kulturen fanden sich sowohl Bakterien als auch Candida. Insgesamt erreichten 19 (21 %) Patienten einen

Endpunkt (Tabelle 5). Davon entfiel ein (5 %) Endpunkt, nämlich eine Lebertransplantation, auf die Gruppe ohne positive Gallekultur und 18 (95 %) Endpunkte auf die Gruppe mit Keimnachweis. Bei individueller Betrachtung der Endpunkte in der Gruppe mit Keimnachweis erhielten hier zwölf (67 %) Patienten eine Lebertransplantation, drei (17 %) entwickelten ein CCA, bei zwei (11 %) Patienten kam es zur hydropen Leberdekompensation und ein (5 %) Patient erlitt eine Ösophagusvarizenblutung. Die vergleichende Analyse der Häufigkeit von Endpunkten in beiden Gruppen ergab ein um den Faktor 8,13 erhöhtes relatives Risiko für das Erreichen eines Endpunkts in der Gruppe mit Keimnachweis in der Gallenflüssigkeit (RR 8,13; $p = 0,005$; 95 % KI 1,32 – 163,15). Bei einem Nachweis von Candida in der Kultur war das relative Risiko gegenüber einer sterilen Kultur 13,18-fach erhöht. (RR 13,18, $p < 0,01$, 95 % KI 1,98 – 279,07).

In der Analyse der Überlebenszeit nach Kaplan-Meier zeigte sich in der Gruppe mit Keimnachweis im Gallensekret eine signifikante Verkürzung des endpunktfreien Überlebens ($p = 0,013$, Abbildung 8). Die mediane endpunktfreie Überlebenszeit lag in dieser Gruppe bei 5,9 Jahren (95 % KI 1,3 – 10,6) und ließ sich in der Gruppe mit negativer Kultur nicht bestimmen, da das kumulierte endpunktfreie Überleben zum Ende des Beobachtungszeitraumes (6,7 Jahre) noch bei über 90% lag. Unter Berücksichtigung der seit der PSC-Diagnose vergangenen Zeit verfehlten die Gallekulturen in der Cox-Regressionsanalyse das Signifikanzniveau (Hazard Ratio 6,9; $p = 0,064$).

Tabelle 4. Vergleich der klinischen Charakteristika (pos. Kultur vs. neg. Kultur)

	Kultur negativ (n = 28)	Kultur positiv (n = 62)	p-Wert
männl. Geschlecht, n (%)	17 (61)	41 (67)	0,63
Alter bei Erstdiagnose, Jahre	30 (12 – 61)	34 (12 – 71)	0,27
Follow-Up, Jahre	2,1 (0,9 – 6,7)	2,2 (0,04 – 7,7)	0,63
Erkrankungszeit, Monate	49 (0 – 321)	71 (0 – 266)	0,35
chronisch entzündliche Darmerkrankung, n (%)	19 (68 %)	39 (63 %)	0,65

Tabelle 5. Vergleichende Zusammenfassung der Endpunkte (pos. Kultur vs. neg. Kultur)

	Kultur negativ (n = 28)	Kultur positiv (n = 62)	rel. Risiko	p-Wert	95 % - KI
PSC-assoziierte Endpunkte, n (%)	1 (4)	18 (29)	8,58	0,006	1,41 – 234,52
Lebertransplantation, n (%)	1 (4)	12 (19)	5,42	0,057	0,82 – 111,38
Cholangiozelluläres Karzinom, n (%)	0	3 (5)	∞	0,549	0,21 – ∞
Leberdekompensation, n (%)	0	3 (5)	∞	0,549	0,21 – ∞
leberassoziierter Tod, n (%)	0	0	-	-	-

Tabelle 6. Endpunktverteilung nach Art der Besiedelung (Gallekulturen)

	Art der Gallenbesiedelung			Gesamt
	Bakterien	Candida	Bakterien + Candida	
kein Endpunkt	35	1	8	44
LTX	6	2	4	12
CCA	1	0	2	3
Varizenblutung	1	0	0	1
hydrope Dekomp.	2	0	0	2
Gesamt	45	3	14	62

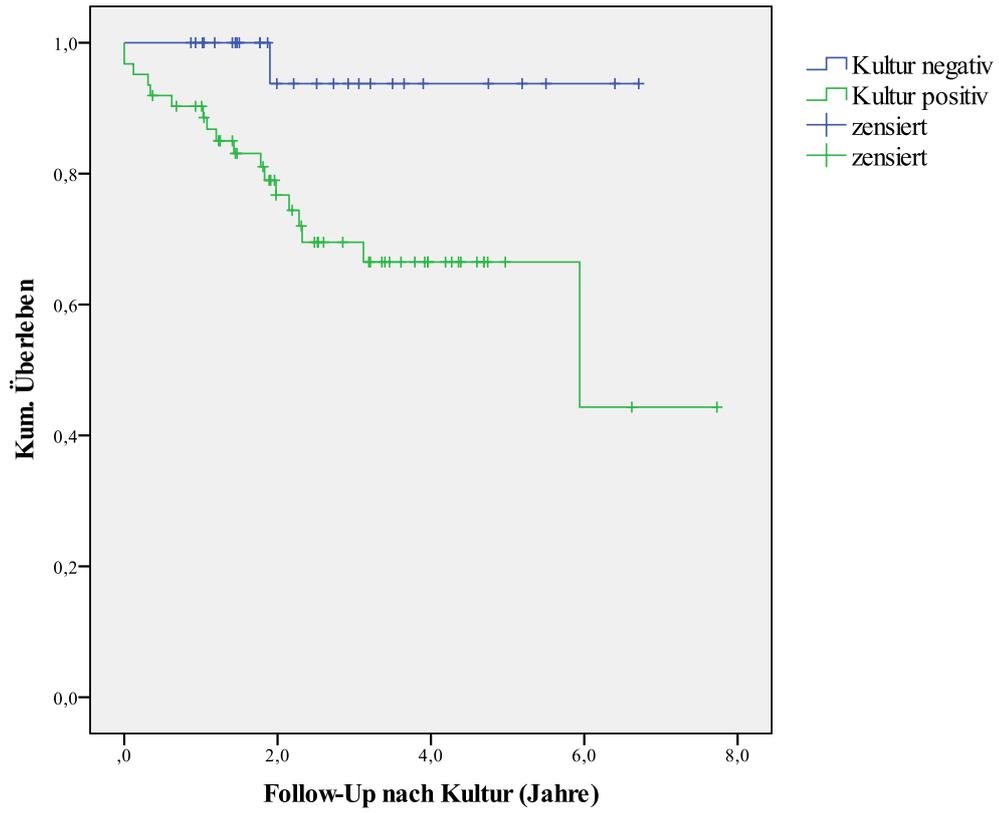


Abbildung 8. Endpunktfreies Überleben pos. vs. neg. Gallekulturen ($p = 0,013$)

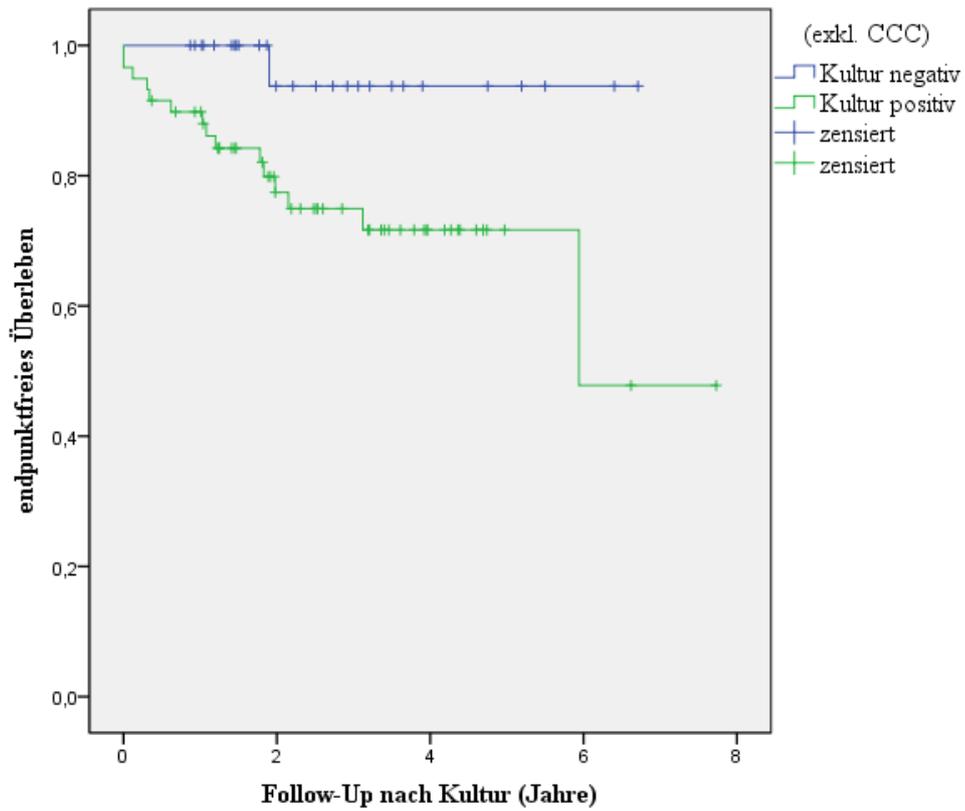


Abbildung 9. Endpunktfreies Überleben (exkl. CCA) pos. vs. neg. Kultur ($p = 0,024$)

Bei Betrachtung der verschiedenen Gattungen fanden sich in den 62 Kulturen mit mikrobiellem Wachstum in 26 (42 %) Fällen Enterokokken, in 21 (34 %) Fällen Staphylokokken, in 19 (31 %) Fällen Streptokokken, in fünf (8 %) Fällen E. coli, in zwei (3 %) Fällen Klebsiellen und in 19 (31 %) Fällen andere Spezies. Candida wurde in insgesamt 17 (27 %) Fällen nachgewiesen (Abbildung 10).

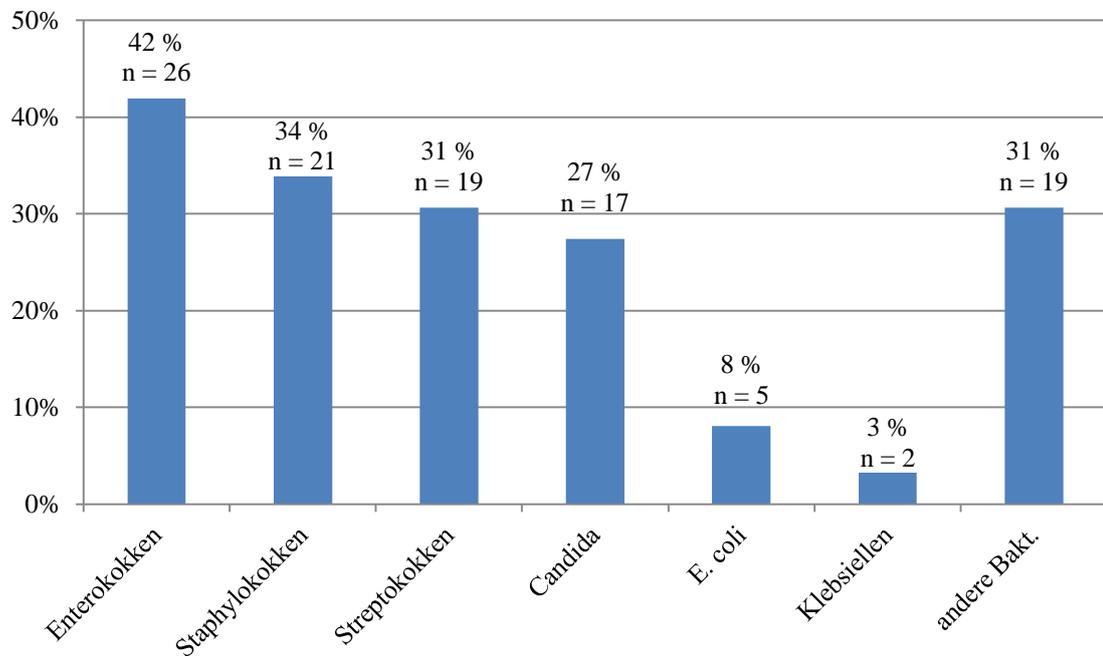


Abbildung 10. Häufigkeiten mikrobieller Gattungen in der Gallenflüssigkeit

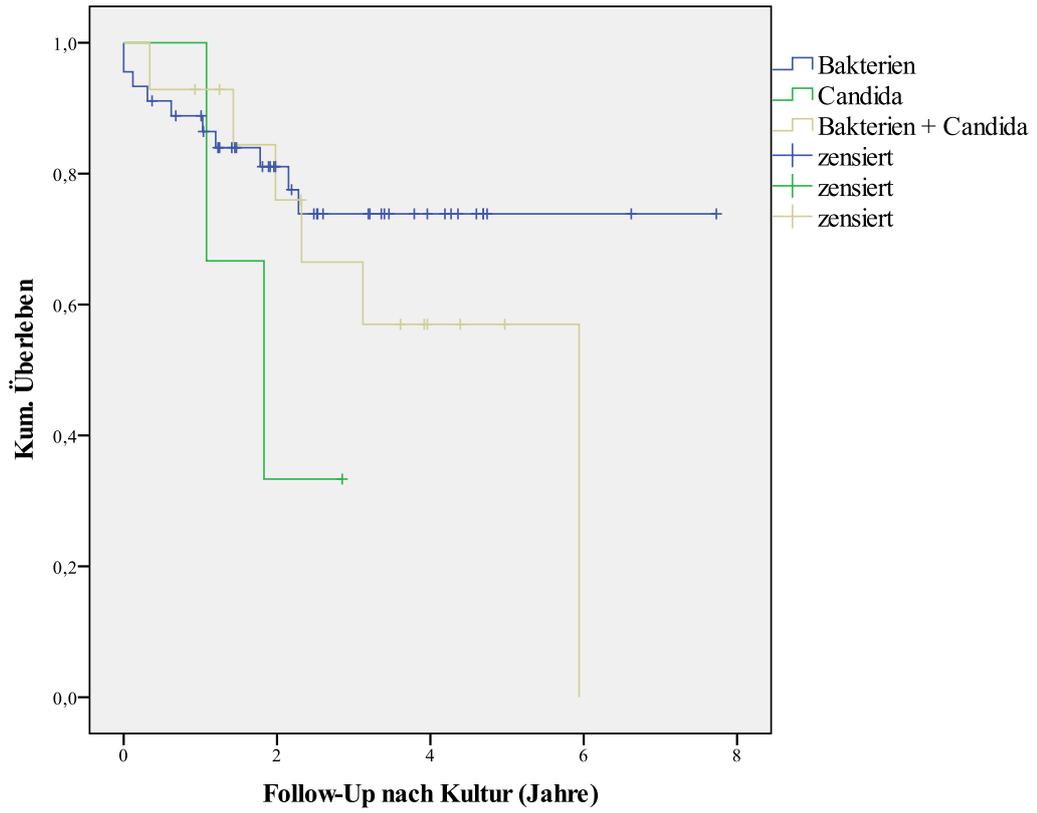


Abbildung 11. Endpunktfreies Überleben nach Art der Besiedelung ($p = 0,26$)

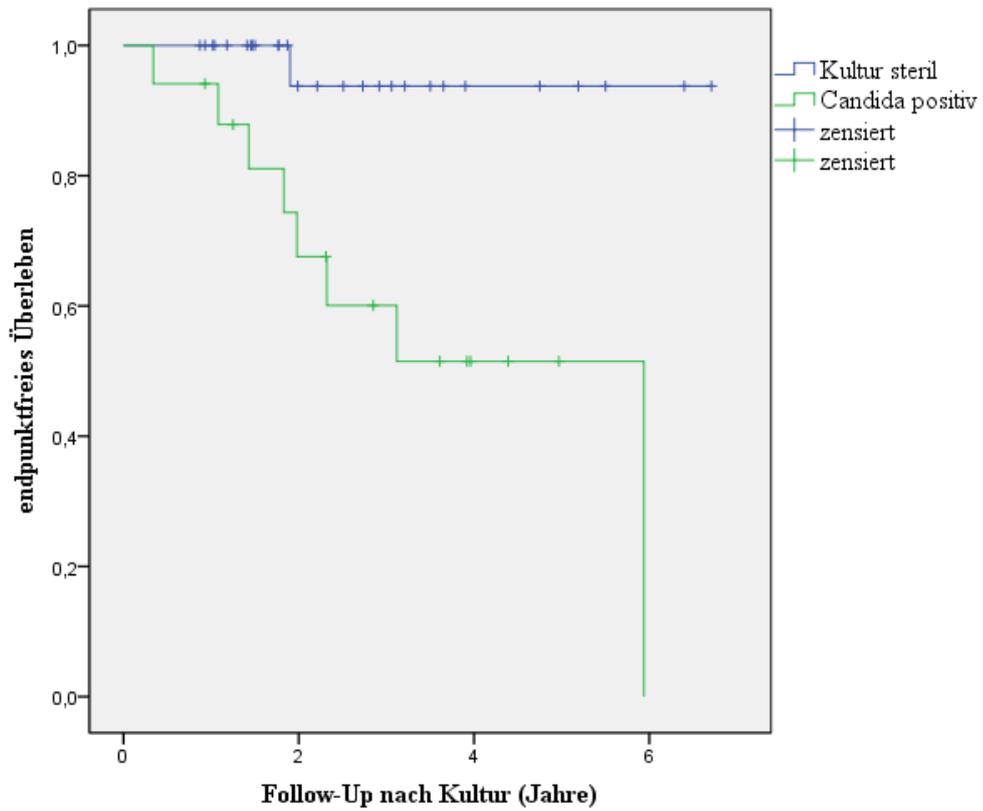


Abbildung 12. Endpunktfreies Überleben bei Nachweis von Candida ($p = 0,02$)

Ein signifikanter Einfluss der Art der Gallenwegsbesiedelung (Bakterien, Candida, beides) auf die Überlebenszeit konnte dabei nicht festgestellt werden ($p = 0,26$, Abbildung 11). Das gleiche gilt für das Vorhandensein von Candida ($n = 17$) versus einer rein bakteriellen Besiedelung ($n = 45$), wenngleich sich in der Candida-positiven Gruppe eine Verringerung der medianen Überlebenszeit auf 5,9 Jahre zeigte ($p = 0,17$; Abbildung 13). Das Vorhandensein von Candida ging mit einem um den Faktor 2,1 (95 % KI 0,9 – 4,6) erhöhten relativen Risiko für das Erreichen eines Endpunktes einher, dieses blieb aber ebenfalls ohne statistische Signifikanz ($p = 0,067$).

Ob bzw. inwieweit das Risiko für das Erreichen eines Endpunktes durch eine erfolgreiche Keimeradikation reduziert werden kann (fehlender Keimnachweis nach zuvor positivem Keimnachweis), ließ sich nicht zuletzt aufgrund der geringen Fallzahl ($n = 4$) nicht statistisch analysieren. In einem dieser vier Fälle wurde ein Endpunkt erreicht (Lebertransplantation).

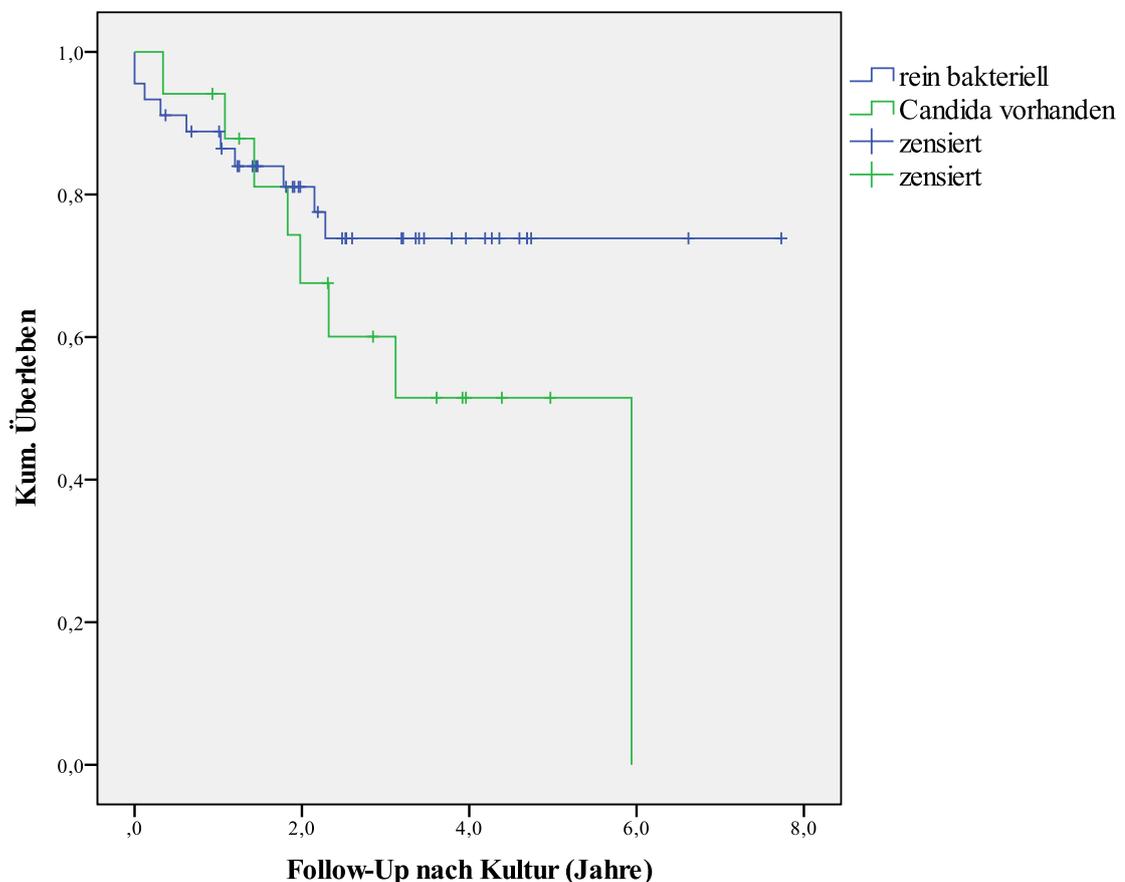


Abbildung 13. Endpunktfreies Überleben Bakt. vs. Candida (ggf. + Bakt.) ($p = 0,17$)

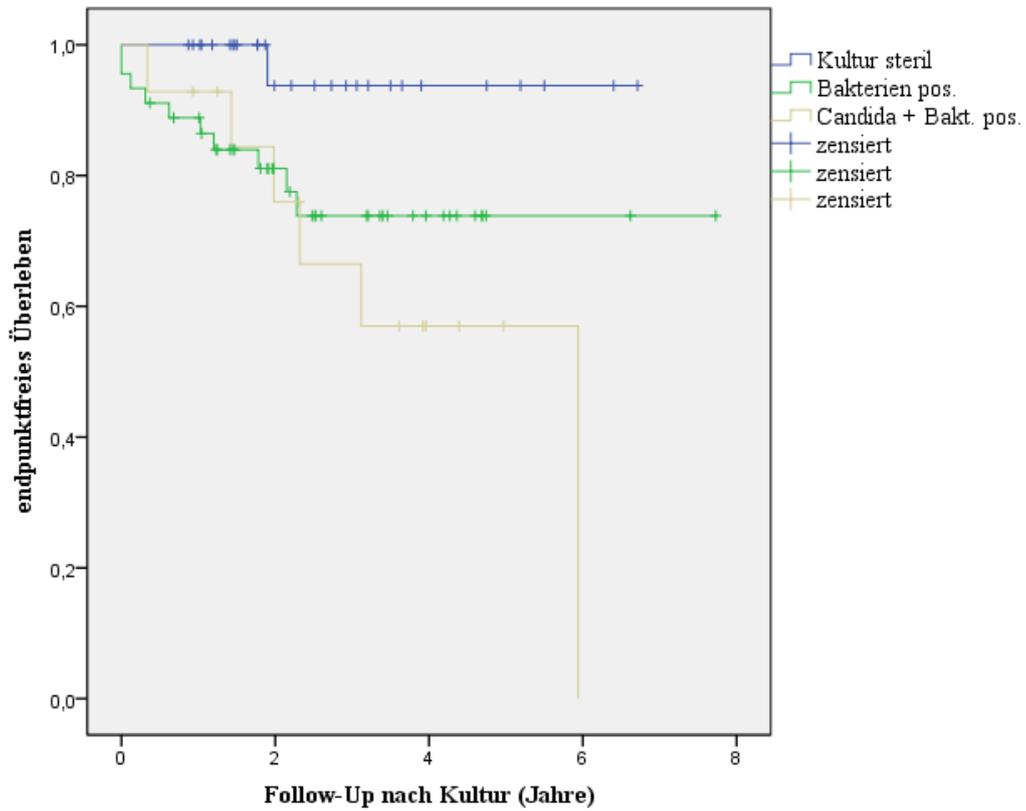


Abbildung 14. Endpunktfreies Überleben bei Nachweis min. einer Bakterienspezies vs. Nachweis von Candida und einer Bakterienspezies ($p = 0,033$)

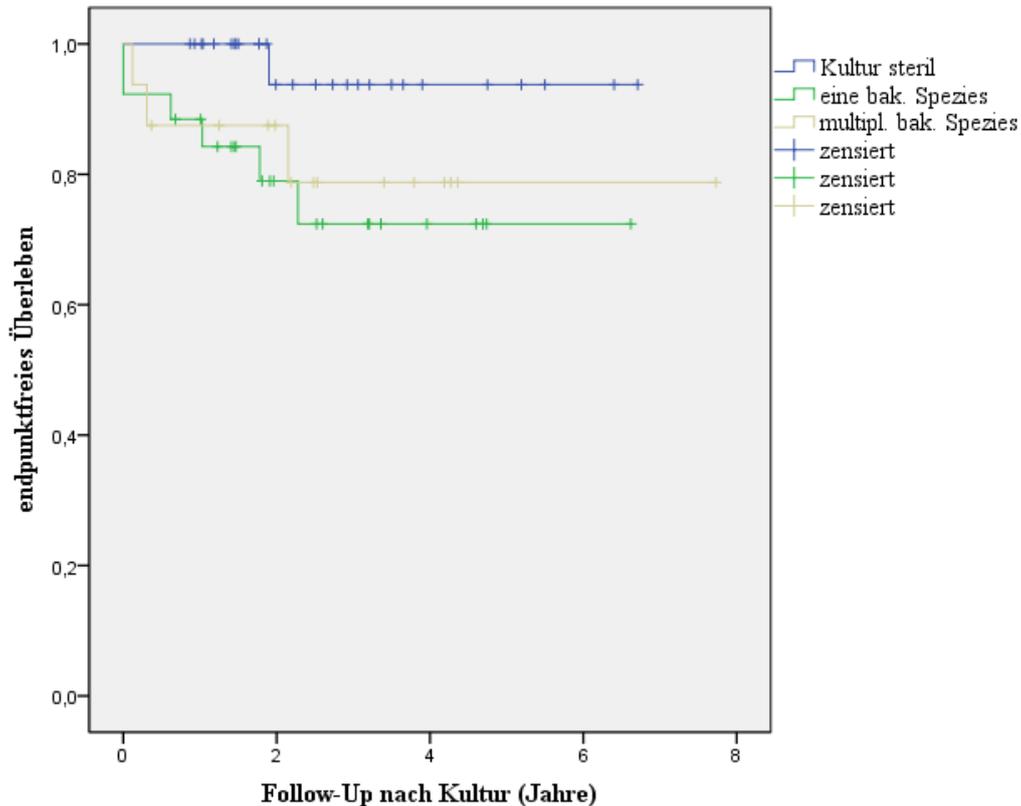


Abbildung 15. Endpunktfreies Überleben bei Nachweis einer vs. mehrerer Spezies ($p = 0,129$)

3.4 γ -Glutamyltransferase

Für alle 178 Patienten lagen Laborergebnisse zur gamma-Glutamyltransferase (GGT) vor, die untersucht werden konnten.

Anders als für die alkalische Phosphatase fehlt es in der Literatur bislang an Vorschlägen zu Cut-Off-Werten der GGT zur Risikoklassifizierung bei PSC. Daher sollte ein Grenzwert definiert werden. Hierzu wurde zunächst anhand einer *Receiver Operating Characteristic* (ROC)-Kurve der GGT-Cut-Off ermittelt, der für dieses Kollektiv, unter Berücksichtigung von Sensitivität und Spezifität, die beste Trennschärfe für das Erreichen eines Endpunktes aufwies. Dies war bei einem Cut-Off vom 1,75-fachen des oberen Normwertes (ULN = engl. „upper limit of normal“) der Fall, mit einer Sensitivität von 83 % und einer Spezifität von 50 % (AUC 0,717, Abbildung 17).

Entsprechend des ermittelten Cut-Offs wurden alle Patienten mit einem GGT-Wert von 1,75 ULN und höher zur Risikogruppe gezählt (n = 99), während alle Patienten mit niedrigeren GGT-Werten zum Vergleich dienten (n = 79). Die mediane GGT-Konzentration betrug 0,79 ULN in der Gruppe ohne GGT-Erhöhung und 4,78 ULN in der Risikogruppe.

Insgesamt wurden von 29 (16 %) Patienten Endpunkte erreicht, davon entfielen 24 (83 %) auf die Risikogruppe und 5 (17 %) auf die Vergleichsgruppe. Die Verteilung der Endpunkte auf die beiden Gruppen kann Tabelle 8 entnommen werden.

Die Häufigkeitsanalyse der Endpunkte in den beiden Gruppen zeigte in der Risikogruppe ein um den Faktor 3,8 erhöhtes relatives Risiko für das Erreichen eines Endpunktes (RR 3,8; p = 0,002; 95 % KI 1,9 – 11,2).

In der Kaplan-Meier-Analyse ließ sich eine signifikante Verkürzung der endpunktfreien Überlebenszeit in der Gruppe mit einer GGT > 1,75 ULN (p = 0,001; Abbildung 16) nachweisen. Die Bestimmung der medianen Überlebenszeit war nicht möglich, da der Kaplan-Meier-Schätzer in beiden Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum über 50 % lag. Die Zeit bis zum Erreichen eines Endpunktes durch ein Viertel der Patienten (75 % - Perzentile) betrug 3,6 Jahre (SEM 1,2 Jahre) in der Risikogruppe und 8,3 Jahre (SEM 0,9 Jahre) in der Vergleichsgruppe. Der Einfluss der GGT-Risikoklasse auf das endpunktfreie Überleben blieb auch nach Durchführung einer Cox-Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der Zeit seit der PSC-Diagnose statistisch signifikant (Hazard Ratio 3,8; p = 0,009). Wurde allerdings zusätzlich noch die alkalische Phosphatase als Kovariate hinzugezogen, sank die prognostische Relevanz der GGT-Risikoklasse unter das Signifikanzniveau (Hazard Ratio 2,1; p = 0,21).

Table 7. Vergleich der klinischen Charakteristika und Laborwerte (GGT < 1,75 vs. ≥ 1,75 ULN)

	GGT < 1,75 ULN (n = 79)	GGT ≥ 1,75 ULN (n = 99)	p-Wert
männl. Geschlecht, n (%)	58 (73)	52 (53)	<0,01
Alter bei Erstdiagnose, Jahre	30 (12 – 61)	34 (12 – 71)	0,11
Follow-Up, Jahre	4,5 (0,4 – 10,8)	3,0 (0,04 – 11,0)	0,053
Erkrankungszeit, Monate	12,5 (2 – 197)	40,5 (-2 – 430)	<0,01
chronisch entzündliche Darmerkrankung, n (%)	50 (63 %)	56 (57 %)	0,37
Alkalische Phosphatase, ULN	0,79 (0,3 – 3,3)	1,96 (0,48 – 7,32)	<0,01
C-reaktives Protein ≥ 5 mg/L	7 / 57 (12 %)	28 / 72 (39 %)	<0,01
CA 19-9 (kU/L)	15,3 (2,3 – 189,9) (n = 23)	11,1 (0,5 – 82,2) (n = 38)	0,40
CEA (µg/L)	1,9 (0,5 – 3,8) (n = 19)	1,4 (0,2 – 4,7) (n = 25)	0,049

Table 8. Vergleichende Zusammenfassung der Endpunkte (GGT < 1,75 ULN vs. GGT ≥ 1,75 ULN)

	GGT < 1,75 ULN (n = 79)	GGT ≥ 1,75 ULN (n = 99)	rel. Risiko	p-Wert	95 % - KI
PSC-assoziierte Endpunkte, n (%)	5 (6)	24 (24)	3,83	0,001	1,49 – 11,19
Lebertransplantation, n (%)	2 (3)	15 (15)	5,99	0,004	1,39 – 37,65
Cholangiozelluläres Karzinom, n (%)	3 (4)	2 (2)	0,53	0,657	0,06 – 3,84
Leberdekompensation, n (%)	0	6 (6)	∞	0,071	0,88 – ∞
leberassoziierter Tod, n (%)	1 (1)	0	0	0,444	0 – 13,80

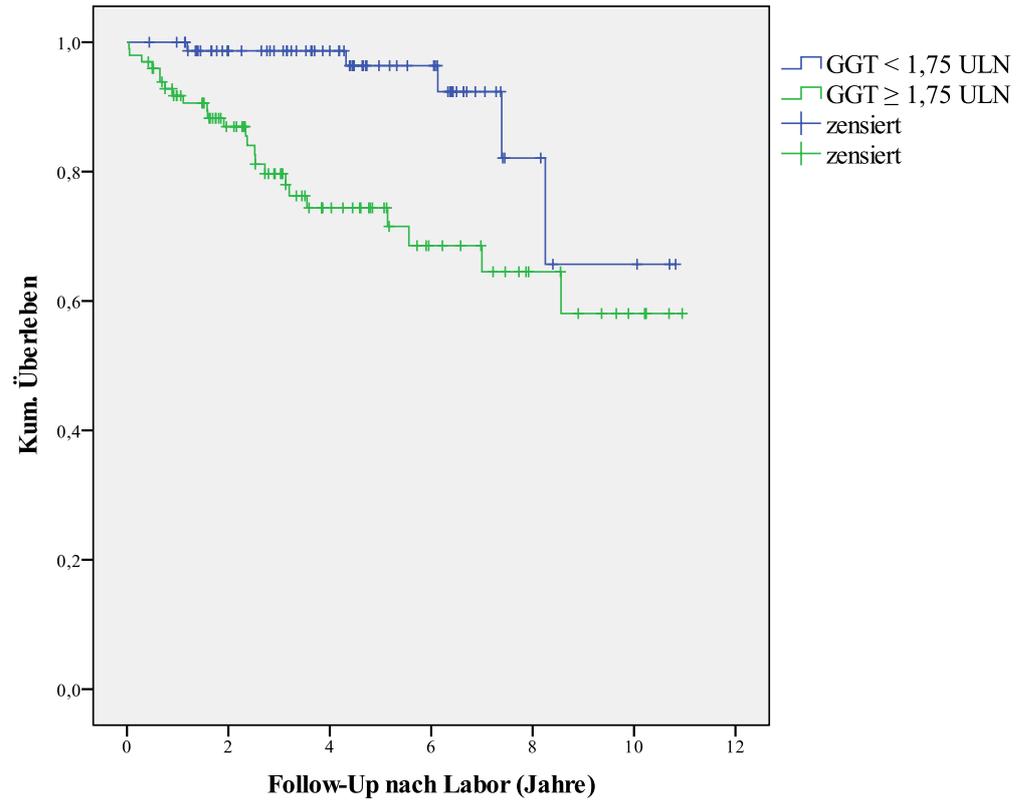


Abbildung 16. Endpunktfreies Überleben: GGT ($p = < 0,01$)

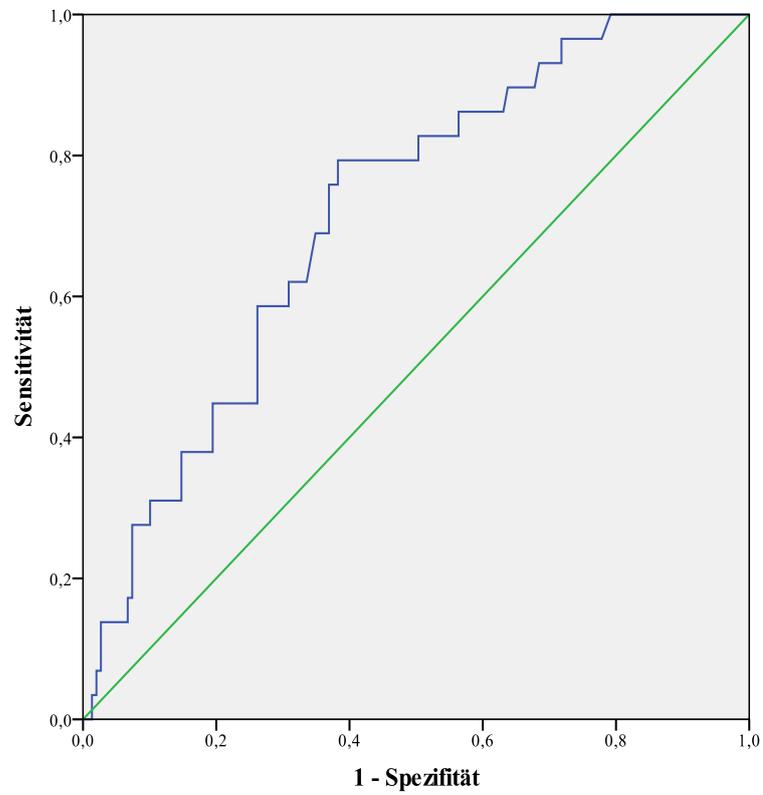


Abbildung 17. ROC-Kurve der GGT ($AUC = 0,717$)

3.5 Alkalische Phosphatase

Zur Analyse der alkalischen Phosphatase lagen Daten von 178 Patienten vor. Details zur Zusammensetzung des Kollektivs können Tabellen 1 entnommen werden. Entsprechend der Fragestellung wurden zwei Gruppen erstellt, in welche die Patienten anhand ihres initialen AP-Wertes aufgeteilt wurden. Zur Risikogruppe wurden alle Patienten mit einem AP-Wert oberhalb des 1,5-fachen des oberen Normwertes gezählt (n = 73), während alle Patienten mit AP-Werten unterhalb dieses Cut-Offs zum Vergleich dienten (n = 105). Die mediane AP-Konzentration betrug 0,86 ULN in der Gruppe ohne AP-Erhöhung und 2,78 ULN in der Risikogruppe.

Insgesamt erreichten 29 (16 %) Patienten einen Endpunkt, davon 7 (24 %) in der Gruppe ohne AP-Erhöhung und 22 (76 %) in der Risikogruppe. Die Verteilung der einzelnen Endpunkte auf die beiden Gruppen ist in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 9. Vergleich der klinischen Charakteristika und Laborwerte (AP < 1,5 ULN vs. AP ≥ 1,5 ULN)

	AP < 1,5 ULN (n = 105)	AP ≥ 1,5 ULN (n = 73)	p-Wert
männl. Geschlecht, n (%)	73 (70)	37 (51)	0,01
Alter bei Erstdiagnose, Jahre	36 (12 – 66)	29 (12 – 71)	0,06
Follow-Up, Jahre	4,3 (0,4 – 11,0)	2,8 (0,04 – 10,7)	0,14
Erkrankungszeit, Monate	11 (-2 – 197)	55 (2 – 430)	<0,01
chronisch entzündliche Darmerkrankung, n (%)	59 (56 %)	47 (64 %)	0,27
Gamma-Glutamyltransferase, ULN	1,1 (0,2 – 10,6)	5,4 (0,5 – 30,6)	<0,01
C-reaktives Protein ≥ 5 mg/L	10/73 (14 %)	25/56 (45 %)	<0,01
CA 19-9 (kU/L) (n = 61)	15,3 (2,3 – 189,9)	11,1 (0,5 – 82,2)	0,22
CEA (µg/L) (n = 44)	1,65 (0,5 – 3,8)	1,40 (0,2 – 4,7)	0,36

Tabelle 10. Vergleichende Zusammenfassung der Endpunkte (AP < 1,5 ULN vs. AP ≥ 1,5 ULN)

	AP < 1,5 ULN (n = 105)	AP ≥ 1,5 ULN (n = 73)	rel. Risiko	p-Wert	95 % - KI
PSC-assoziierte Endpunkte, n	7	22	4,52	<0,001	1,97 – 11,23
Lebertransplantation, n (%)	2 (29)	15 (68)	10,79	<0,001	2,50 – 67,83
Cholangiozelluläres Karzinom, n (%)	3 (43)	2 (9)	0,96	0,963	0,11 – 6,92
Leberdekompensation, n (%)	1 (14)	5 (23)	7,19	0,085	0,85 – 162,54
leberassoziierter Tod, n (%)	1 (14)	0	0	1,000	0 – 24,87

Aus der Verteilung der Endpunkte auf die beiden Gruppen ergab sich in der Risikogruppe ein 4,5-fach erhöhtes relatives Risiko für das Erreichen eines Endpunktes gegenüber der Vergleichsgruppe (RR 4,5; $p = < 0,001$; 95 % KI 2,0 – 11,2).

Die Analyse der Überlebenszeit nach Kaplan-Meier zeigte ein kürzeres endpunktfreies Überleben in der Risikogruppe ($p = < 0,001$; Abbildung 18). Eine mediane Überlebenszeit ließ sich jedoch nicht bestimmen, da der Kaplan-Meier-Schätzer in beiden Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum über 50% liegt. Die Betrachtung der 75%-Perzentile, also des Zeitpunktes, an dem ein Viertel der Patienten einen Endpunkt erreicht hatte, ergab einen Wert von 2,53 Jahren (SEM 0,86 Jahre) für die Risikogruppe und 8,25 Jahren (SEM 0,61 Jahre) für die Vergleichsgruppe. Der Einfluss der AP-Risikoklasse auf das Überleben war auch nach Durchführung einer Cox-Regressionsanalyse mit den Einflussgrößen Geschlecht, Alter, CED-Typ, Zeit seit PSC-Diagnose und GGT-Risikoklasse signifikant (Hazard Ratio 3,3; $p = 0,041$).

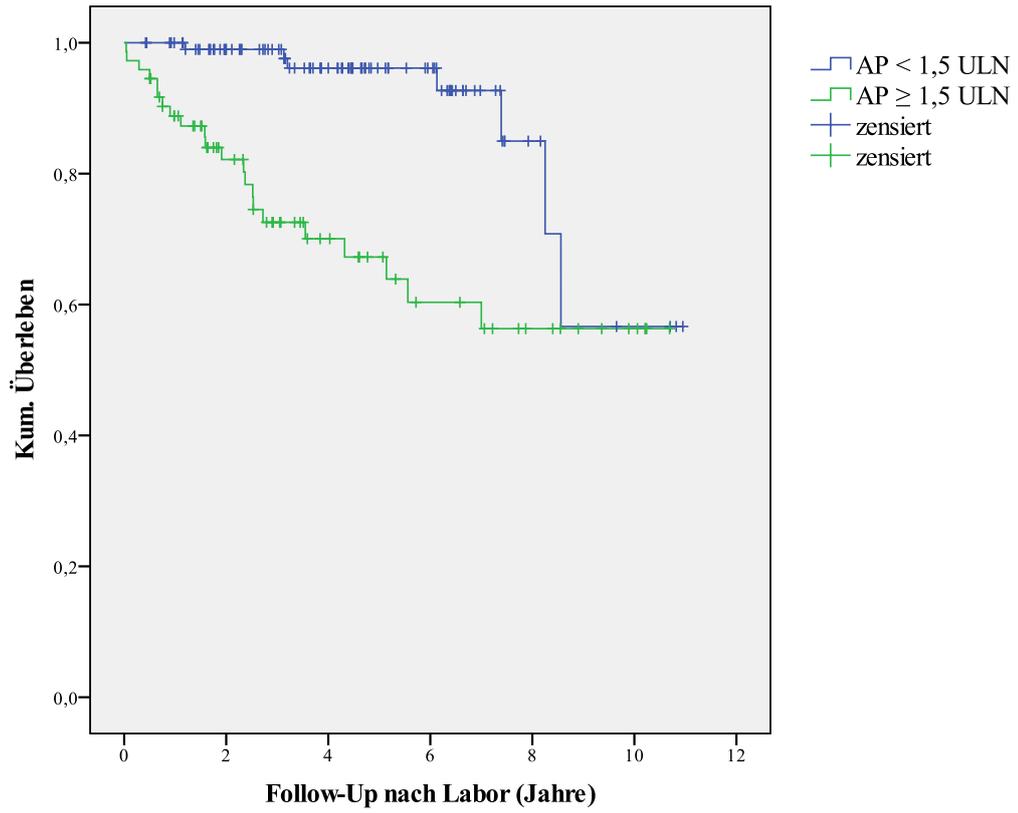


Abbildung 18. Endpunktfreies Überleben AP < 1,5 vs. ≥ 1,5 ULN ($p = < 0,01$)

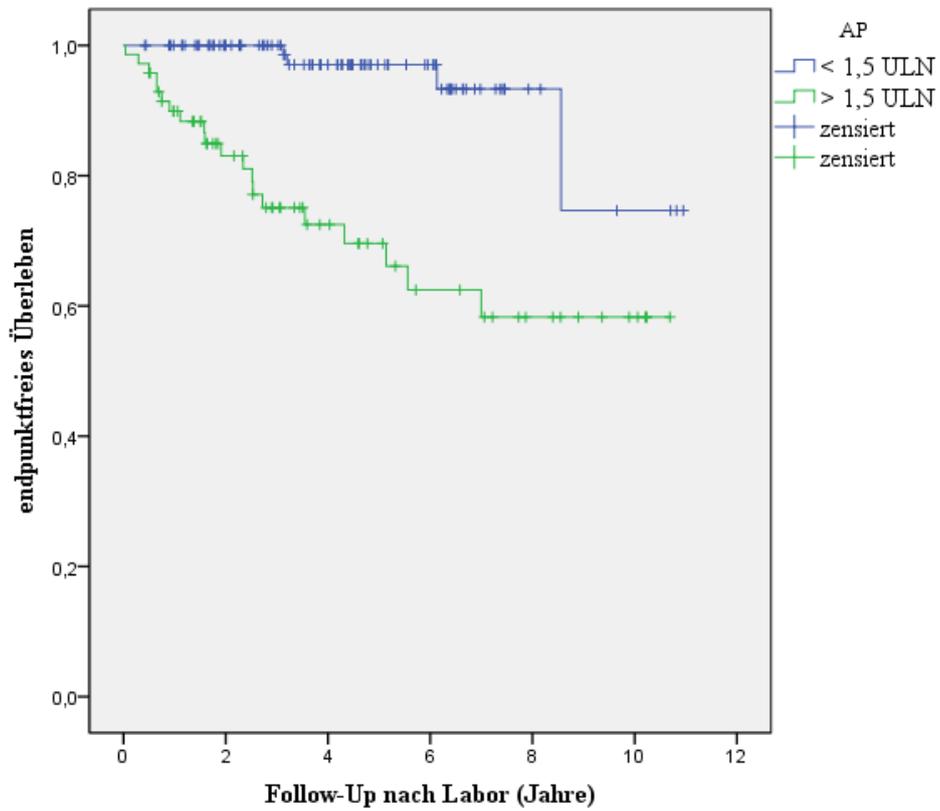


Abbildung 19. Endpunktfreies Überleben (exkl. CCA) AP < 1,5 vs. ≥ 1,5 ULN ($p = < 0,01$)

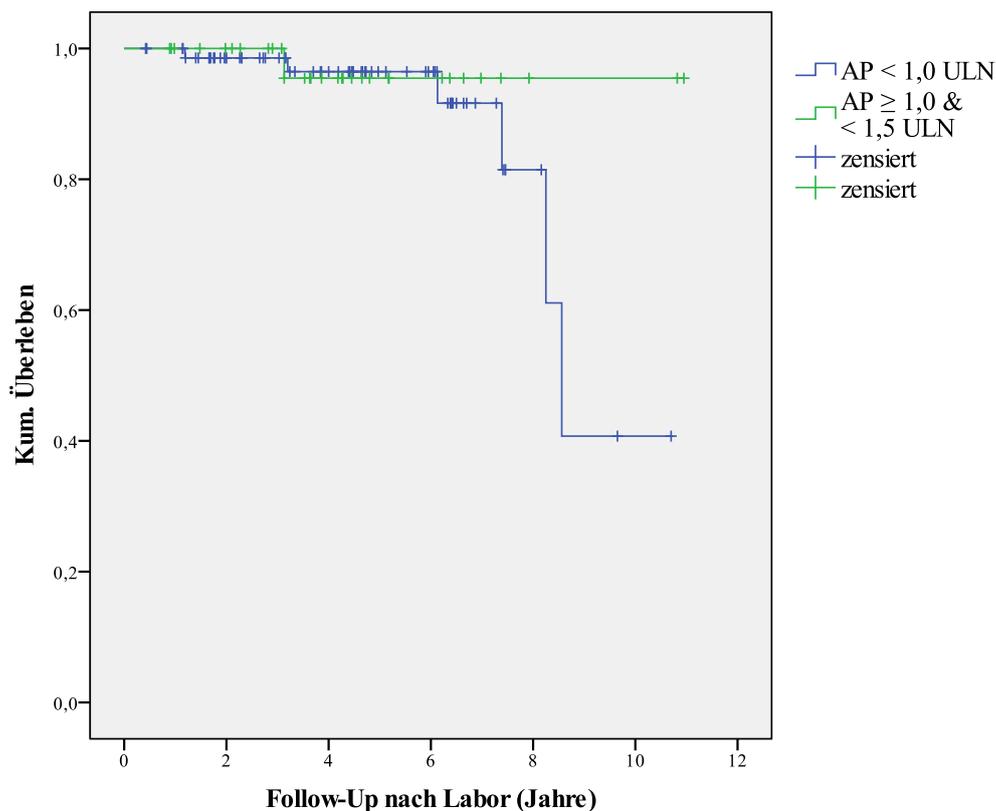
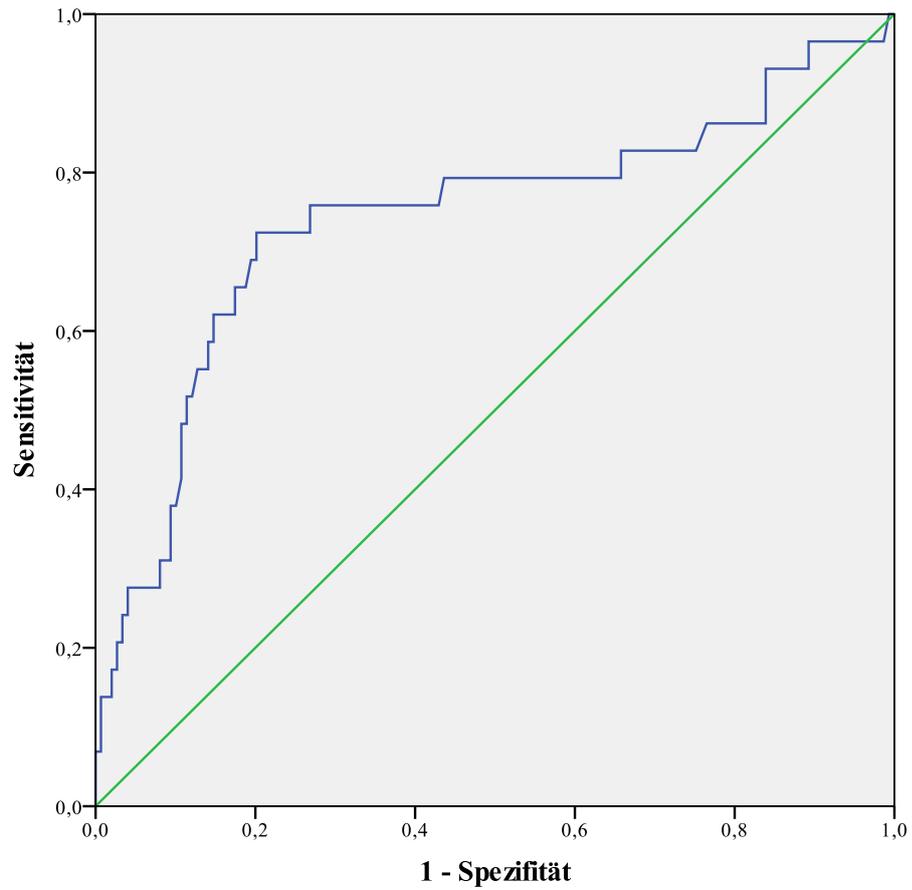


Abbildung 20. Endpunktfreies Überleben $AP < 1,0 \text{ ULN}$ vs. $AP \geq 1 \text{ \& } < 1,5 \text{ ULN}$ ($p = 0,34$)

Der Vergleich der endpunktfreien Überlebenszeit zwischen komplett normalen ($< 1,0 \text{ ULN}$) und 1 - 1,5-fach erhöhten AP-Werten erbrachte in der Kaplan-Meier-Analyse keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,336$; Abbildung 20). Die Rate an Endpunkten in der Gruppe mit höheren AP-Werten war dabei statistisch nicht signifikant 0,38-fach niedriger ($p = 0,67$; 95 % KI 0,02 – 2,99) als in der Gruppe mit komplett normalen AP-werten.

Die Erstellung einer ROC-Kurve erlaubte die Bestimmung von Sensitivität und Spezifität unterschiedlicher AP-Cut-Offs für das Erreichen eines Endpunktes im Beobachtungszeitraum (Abbildung 21



). Der untersuchte Cut-Off-Wert von 1,5 ULN wies in diesem Kollektiv demnach eine Sensitivität von 76 % und eine Spezifität von 66 % auf. Bei einem Cut-Off vom einfachen oberen Grenzwert (1,0 ULN) betrug Sensitivität und Spezifität 79 % und 45 %. Die größte theoretische Trennschärfe für dieses Kollektiv lieferte ein Cut-Off-Wert von 1,7 ULN, mit einer Sensitivität von 76 % und einer Spezifität von 73 %.

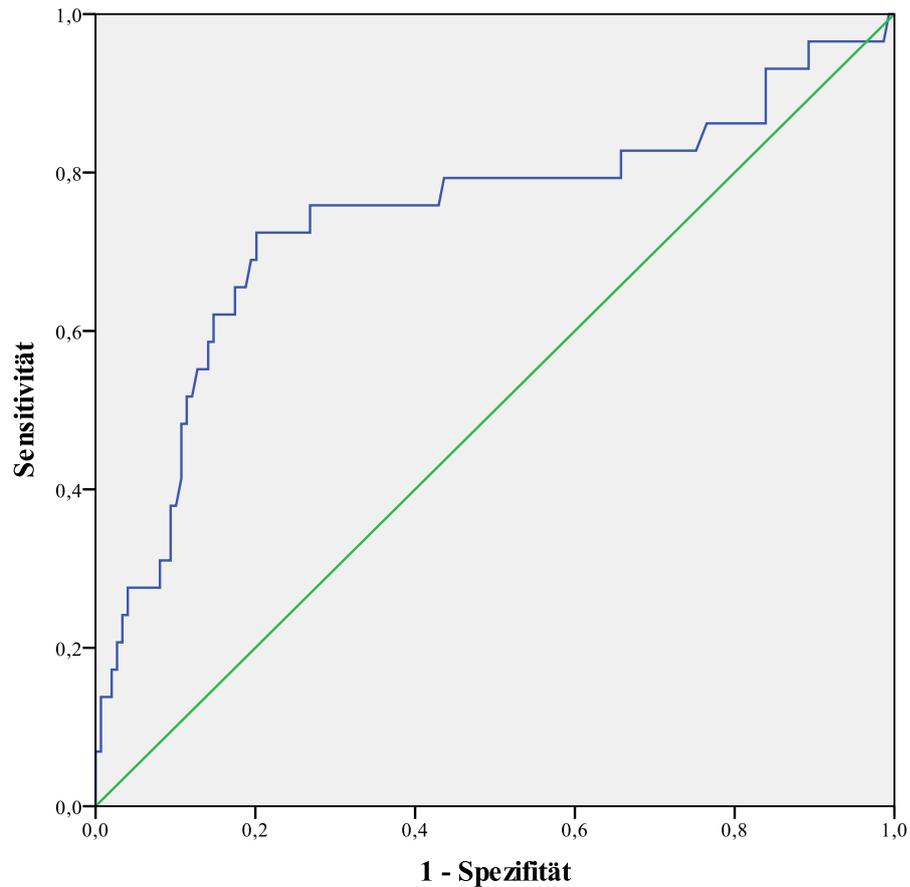


Abbildung 21. Receiver-Operating-Curve der AP (AUC = 0,742)

3.6 Co-Faktoren bei AP > 1,5 ULN

Nachdem eine signifikante Verkürzung des endpunktfreien Überlebens für Patienten mit einer AP $\geq 1,5$ ULN gezeigt werden konnte, sollte überprüft werden, ob bestimmte Konstellationen mit weiteren Parametern das Überleben zusätzlich signifikant einschränken.

3.6.1 Gallekulturen

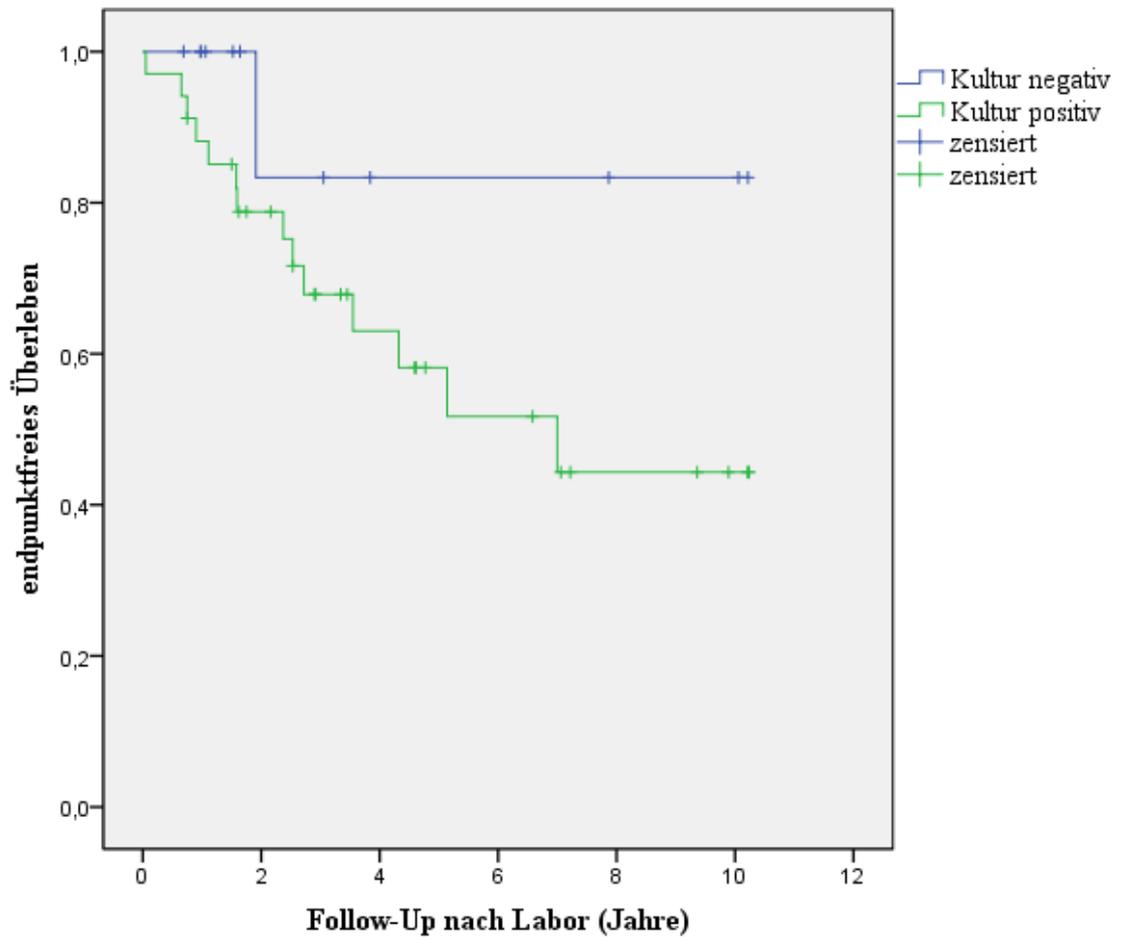


Abbildung 22. Endpunktfreies Überleben pos. vs. neg. Gallekulturen bei $AP \geq 1,5$ ULN ($p = 0,13$)

Tabelle 11. Endpunkte pos. vs. neg. Gallekultur bei $AP \geq 1,5$ ULN

		Kulturergebnis		Gesamt
		negativ	positiv	
Art des Endpunktes	kein Endpunkt	11	20	31
	Lebertransplantation	1	10	11
	CCA	0	2	2
	Varizenblutung	0	1	1
	hydropische Dekomp.	0	1	1
Gesamt		12	34	46

Unter der Maßgabe einer $AP \geq 1,5$ ULN unterscheiden sich die Überlebenskurven von Patienten mit bzw. ohne positiver Gallekultur im Log-Rank-Test nach Mantel-Cox nicht signifikant voneinander ($p = 0,13$; Abbildung 22). Auch im Chi-Quadrat-Test blieb der Einfluss einer positiven Gallenkultur auf das relative Risiko unter dem Signifikanzniveau (RR 4,9; 95%-Konfidenzintervall 0,87 – 100,2; $p = 0,07$).

3.6.2 CRP > 5 mg/l

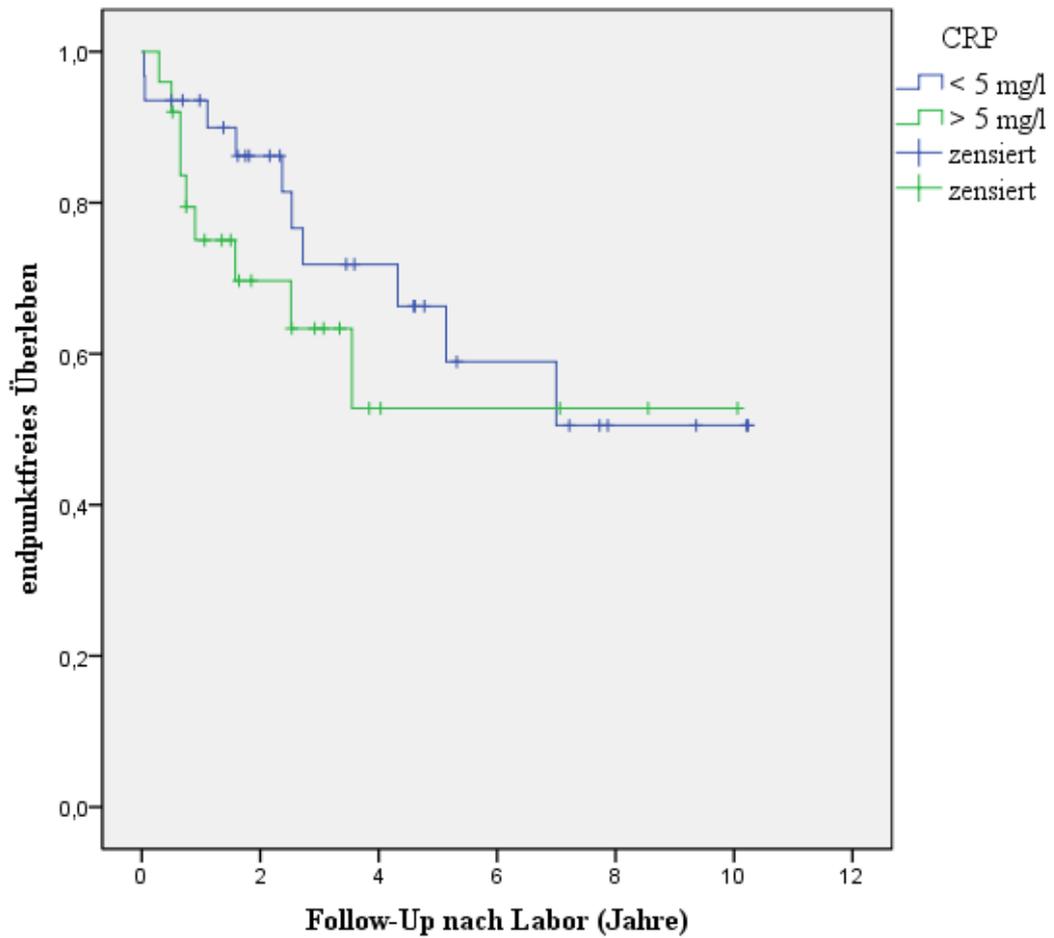


Abbildung 23. Endpunktfreies Überleben: CRP bei $AP \geq 1,5 \text{ ULN}$ ($p = 0,38$)

Tabelle 12. Endpunkte CRP < 5 mg/l vs. > 5 mg/l bei $AP \geq 1,5 \text{ ULN}$

		CRP > 5 mg/l		Gesamt
		nein	ja	
Art des Endpunktes	kein Endpunkt	21	16	37
	Lebertransplantation	6	7	13
	CCA	2	0	2
	Varizenblutung	1	2	3
	hydropo Dekomp.	1	0	1
Gesamt		31	25	56

Das Vorliegen eines CRP-Wertes > 5 mg/l stellte bei Patienten mit einer $AP \geq 1,5$ ULN keinen zusätzlichen Risikofaktor für das Erreichen eines Endpunktes dar.

3.6.3 Geschlecht

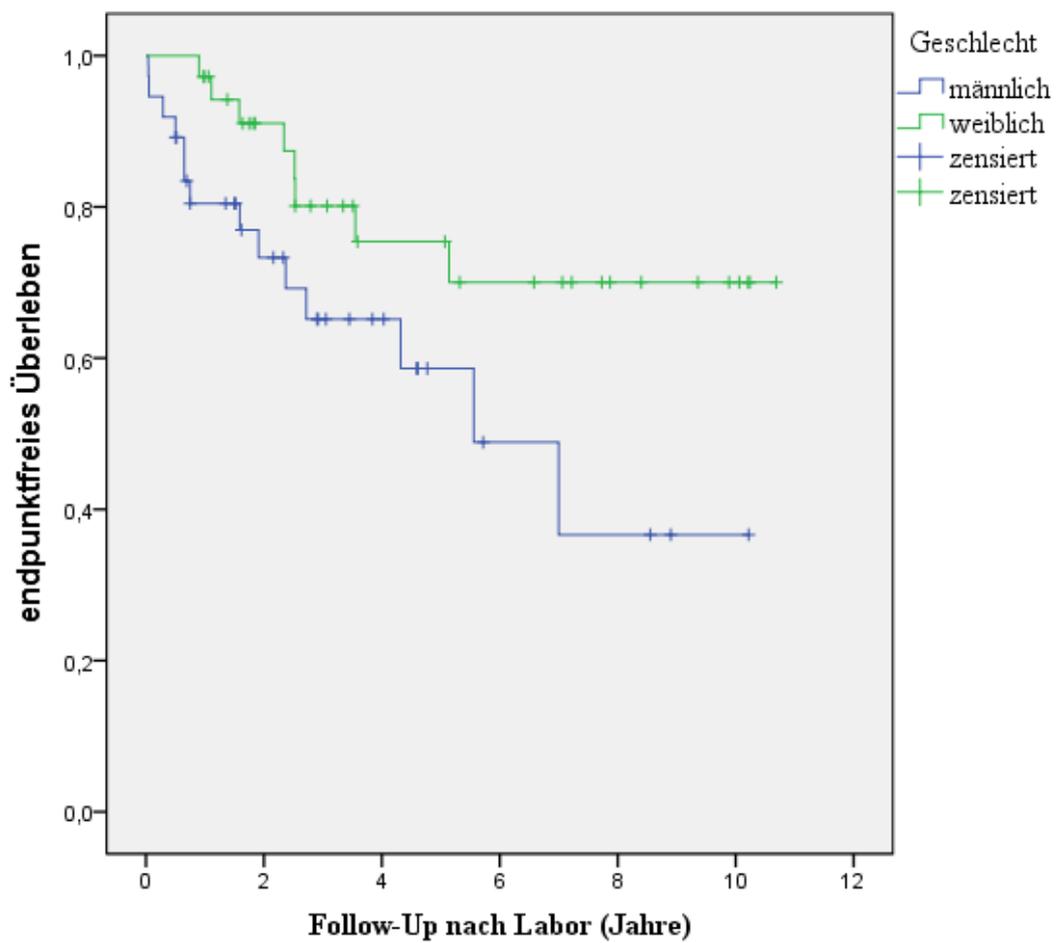


Abbildung 24. Endpunktfreies Überleben: Geschlecht bei $AP \geq 1,5$ ULN ($p = 0,046$)

Tabelle 13. Endpunkte nach Geschlecht bei $AP \geq 1,5$ ULN

		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
Art des Endpunktes	kein Endpunkt	23	28	51
	Lebertransplantation	8	7	15
	CCA	2	0	2
	Varizenblutung	3	0	3
	hydropische Dekomp.	1	1	2
Gesamt		37	36	73

Die Überlebenskurven von männlichen und weiblichen Patienten mit einer $AP \geq 1,5$ ULN (Abbildung 24) unterscheiden sich im Log-Rank-Test nach Mantel-Cox signifikant ($p = 0,046$). Das relative Risiko für männliche Patienten, einen Endpunkt zu erreichen, ist im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant erhöht (RR 1,7; 95%-Konfidenzintervall 0,77 – 4,02; $p = 0,23$).

3.6.4 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

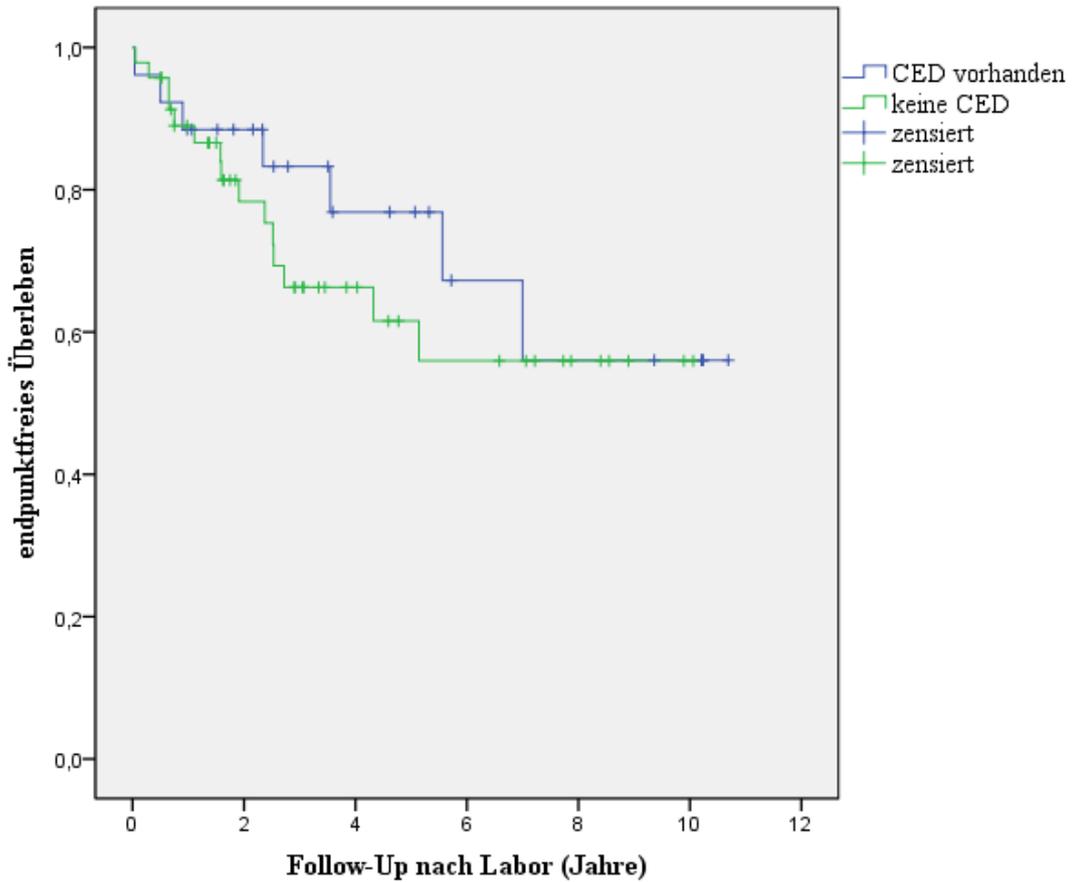


Abbildung 25. Endpunktfreies Überleben: CED-Status bei $AP \geq 1,5$ ULN ($p = 0,49$)

Tabelle 14. Endpunkte nach CED-Status bei $AP \geq 1,5$ ULN

		CED		Gesamt
		nein	ja	
Art des Endpunktes	kein Endpunkt	19	32	51
	Lebertransplantation	5	10	15
	CCA	0	2	2
	Varizenblutung	1	2	3
	hydropische Dekomp.	1	1	2
Gesamt		26	47	73

Das Vorliegen einer CED hatte bei Patienten mit einer AP $\geq 1,5$ ULN keinen zusätzlichen Einfluss auf die endpunktfreie Überlebenszeit.

3.7 Transiente Elastographie

In einer weiteren Arbeitsgruppe der I. medizinischen Klinik des UKE wurde die prognostische Relevanz der transienten Elastographie (TE; „Fibroscan“) hinsichtlich des Krankheitsverlaufes der PSC untersucht (siehe Abstract). Bei der TE handelt es sich um eine sonografische Bestimmung der Lebersteifigkeit, die wiederum Rückschlüsse auf den Grad der Leberfibrosierung erlaubt. Die Ergebnisse zeigten, dass eine erhöhte Lebersteifigkeit (Cut-Off: 10 kPA) mit einer signifikant höheren Rate an erreichten Endpunkten (Lebertransplantation, Leberdekomensation, leberassoziierter Tod) einherging. Die untersuchten Patienten entstammen dabei dem gleichen Patientenkollektiv wie die der vorliegenden Arbeit, die Untersuchungszeitpunkte differieren jedoch.

In Anlehnung an die Erkenntnisse zur AP aus der vorliegenden Arbeit sollte nun überprüft werden, ob die TE auch unabhängig von der AP bedeutsam für die Prognose ist. Dies wurde durch die Erhebung der AP-Serumkonzentrationen um den Zeitpunkt der TE herum (± 4 Wochen) ermöglicht. In der anschließend durchgeführten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich, dass die TE einen von der AP unabhängigen Prognosefaktor für das Erreichen eines Endpunktes darstellt.

Abstract:

Ziel:

Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob die transiente Elastographie (TE) den Fibrosegrad der Leber sowie den klinischen Verlauf bei PSC verlässlich vorhersagen kann.

Methodik:

Bei 134 Patienten mit PSC wurde innerhalb von 6 Monaten nach einer TE eine Leberbiopsie durchgeführt. Anhand dieser Daten wurde der Vorhersagewert der TE für das Vorliegen einer Leberzirrhose berechnet und mit etablierten Parametern bei fortgeschrittener Hepatopathie verglichen. 88 Patienten wurden hinsichtlich des Eintretens eines Endpunktes (Lebertransplantation, Leberdekomensation, leberassoziiierter Tod) weiter beobachtet.

Ergebnisse:

Mit einer TE konnte das Vorliegen einer Leberzirrhose bei PSC-Patienten anhand eines Cut-Offs von 8,9 kPa verlässlich ausgeschlossen werden (Sensitivität und negativer prädiktiver Wert von 100 %). Die beste Trennschärfe für Diagnose bzw. Ausschluss einer Leberzirrhose ergab sich bei einem Cut-Off von 12,3 kPa (Sensitivität und Spezifität 93 %; negativer prädiktiver Wert 99 %; positiver prädiktiver Wert 81 %). Die Einschätzung des patientenindividuellen Risikos für das Eintreten von Komplikationen ist nicht nur für die Patientenbetreuung wichtig, sondern auch für die Risikostratifizierung im klinischen Rahmen von Bedeutung. Wir untersuchten daher, ob eine einzelne Bestimmung der Lebersteifigkeit die Krankheitsprogression vorhersagen konnte: Von 65 Patienten mit einer TE-Wert von < 10 kPa erreichte keiner einen Endpunkt, wohingegen 7 von 23 (30 %) Patienten mit einem TE-Wert von ≥ 10 kPa einen Endpunkt erreichten ($p = < 0,0001$).

Zusammenfassung:

Bei PSC kann mittels TE eine Leberzirrhose verlässlich ausgeschlossen werden. Mit einem Cut-Off von 10 kPa ermöglicht die TE ein Risikoassessment hinsichtlich der weiteren Krankheitsprogression.

Autoren:

Hanno Ehlken, Raluca Wroblewsk, Tim Rieger, Peter Hubener, Kornelius Schulze, Roman Zenouzi, Ulrike W. Denzer, Fenna Veeltmann, Alexander Quaas, Christina Weiler-Normann, Ansgar W. Lohse und Christoph Schramm

UNPUBLISHED

3.8 Tumormarker

3.8.1 CA 19-9

In 61 Fällen lagen verwertbare Daten zum Tumormarker CA19-9 vor. Die mediane Serumkonzentration lag dabei bei 13 U/mL mit einer Range von 0,5 – 189,9 U/mL. Bei Verwendung des einfachen oberen Grenzwertes von 27 U/mL als Cut-Off lagen 9 Patienten oberhalb dieses Wertes. In der Analyse der Überlebenszeit nach Kaplan-Meier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenskurven der beiden Gruppen ($p = 0,47$, Abbildung 26). Insgesamt erreichen 9/61 (15 %) der Patienten einen Endpunkt, davon 5 Lebertransplantationen, 3 Varizenblutungen und eine hydrope Leberdekomensation (Tabelle 15). Gallenwegskarzinome traten in keiner Gruppe auf.

Tabelle 15. Endpunkte CA 19-9

		CA19-9 \leq 27	CA19-9 $>$ 27	Gesamt
		U/mL	U/mL	
Art des Endpunktes	kein Endpunkt	45	7	52
	Lebertransplantation	3	2	5
	Varizenblutung	3	0	3
	hydrope Dekomp.	1	0	1
Gesamt		52	9	61

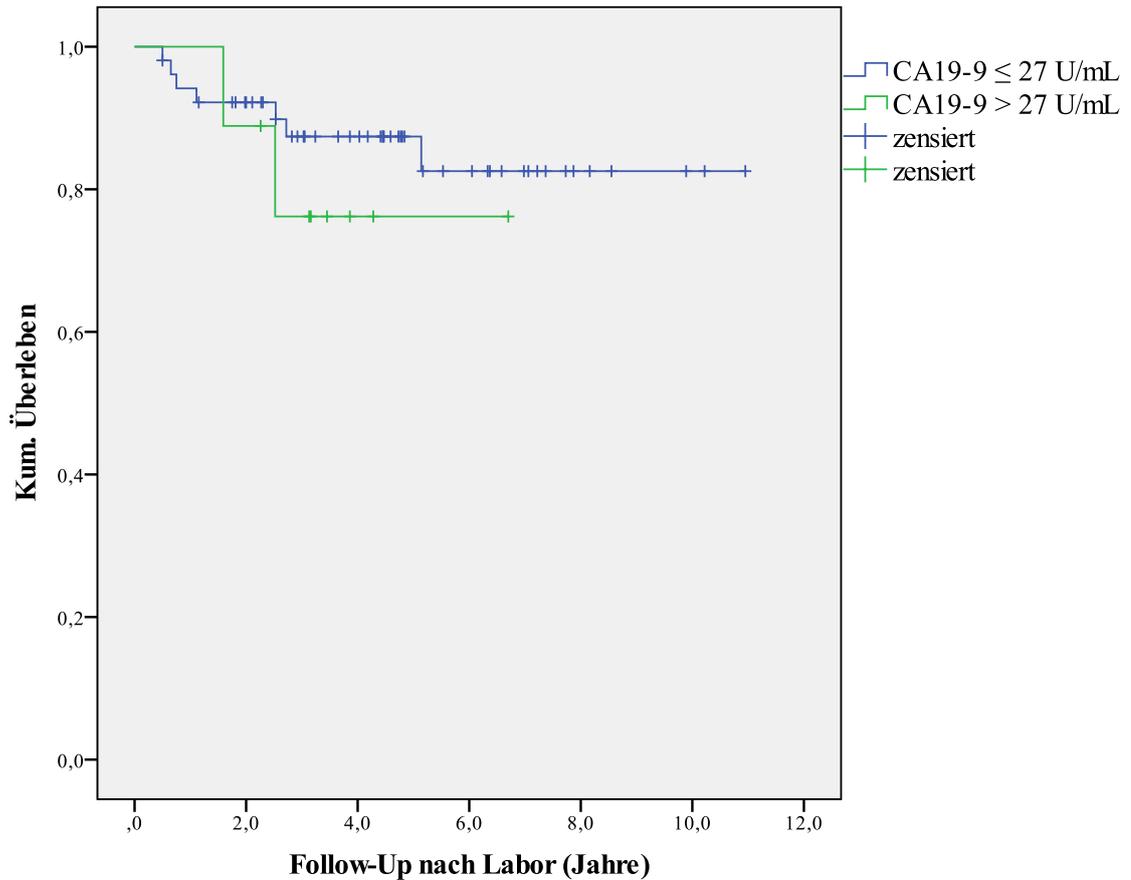


Abbildung 26. Endpunktfreies Überleben: CA19-9 ($p = 0,47$)

Die Erstellung einer ROC-Kurve anhand der CA19-9 – Werte ergab eine Fläche unter der Kurve ($AUC = \text{area under the curve}$) von 0,363 (Abbildung 27). Anhand dieser Kurve konnte kein Cut-Off ermittelt werden, bei dem sich ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den Gruppen ergeben hätte.

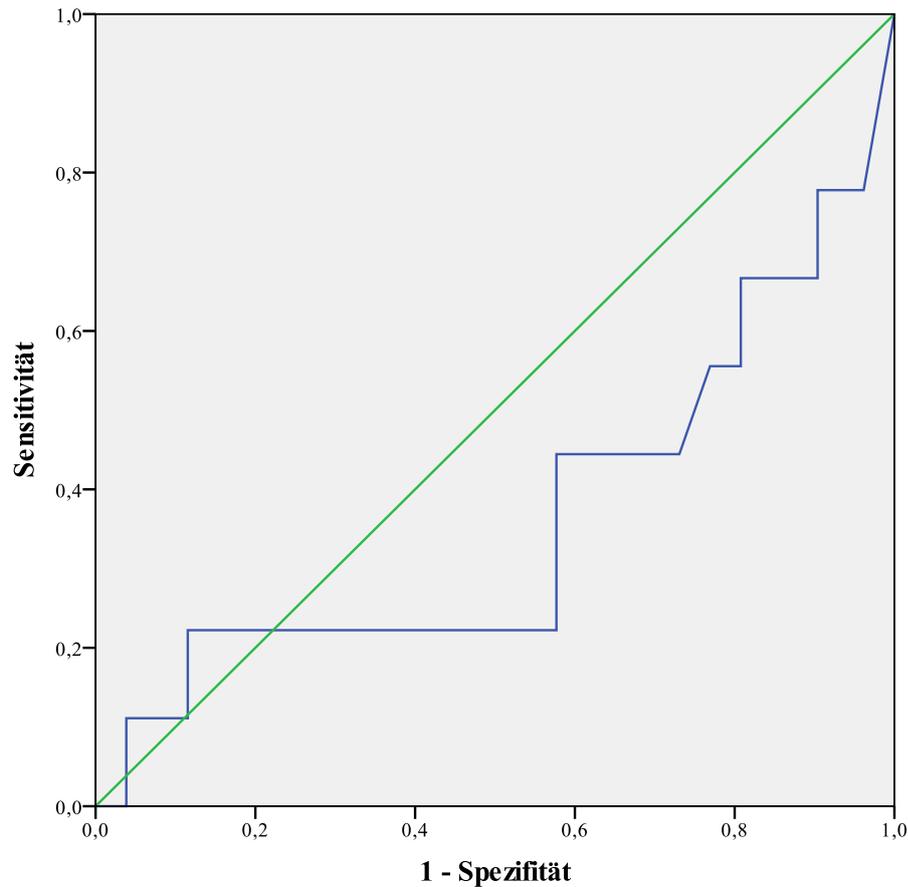


Abbildung 27. Receiver-Operating-Curve des CA19-9 (AUC = 0,363)

3.8.2 CEA

Verwertbare Daten zum CEA fanden sich in 44 Fällen. Die mediane Serumkonzentration lag bei 1,6 µg/l mit einer Range von 0,2 – 4,7 µg/l. Bei Anwendung des einfachen oberen Grenzwertes von 3,4 µg/l als Cut-Off lagen 3 Patienten oberhalb dieses Wertes. In der Analyse der Überlebenszeit nach Kaplan-Meier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenskurven der beiden Gruppen ($p = 0,38$, Abbildung 28). Es wurde in 9/44 (20 %) Fällen ein Endpunkt erreicht (darunter ein CCA), die allesamt auf die Gruppe ohne erhöhte CEA-Werte entfielen (Tabelle 16).

Tabelle 16. Endpunkte CEA

		CEA ≤ 3,4 µg/l	CEA > 3,4 µg/l	Gesamt
Art des Endpunktes	kein Endpunkt	32	3	35
	LTx	5	0	5
	CCA	1	0	1
	Varizenblutung	1	0	1
	hydropne Dekomp.	2	0	2
Gesamt		41	3	44

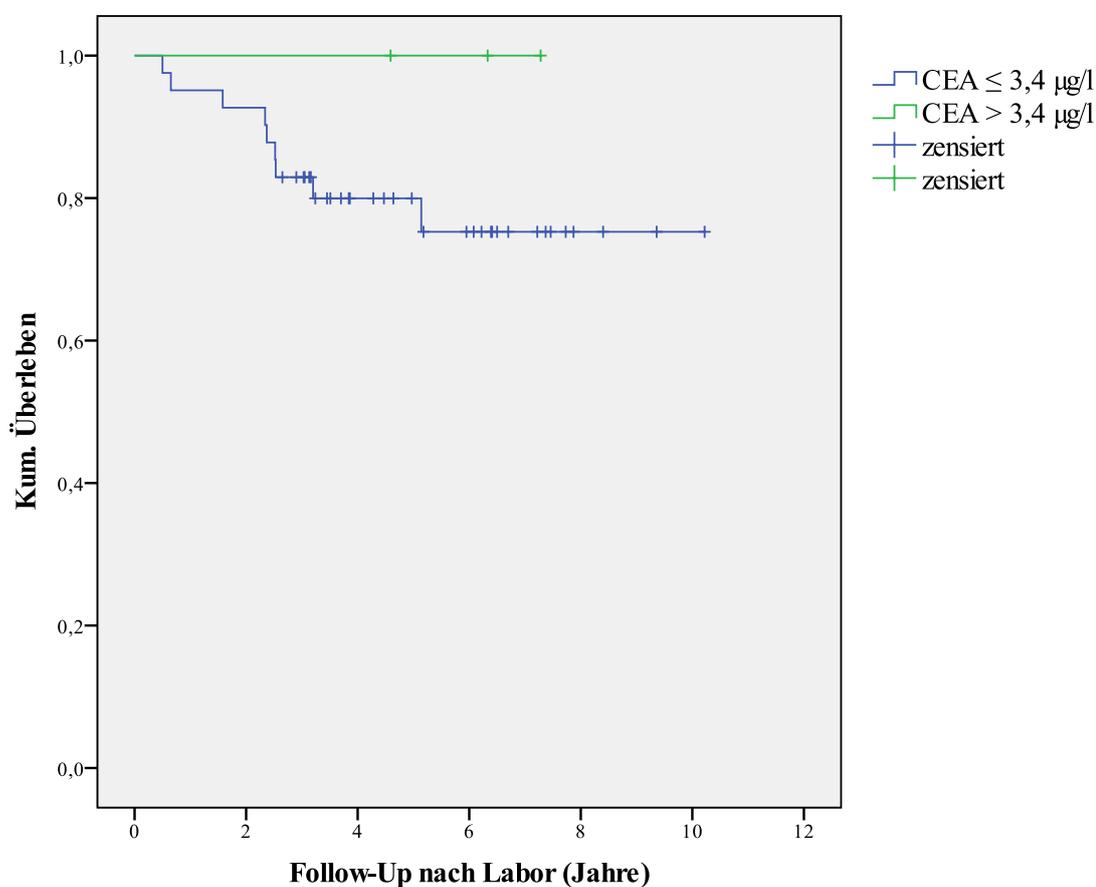


Abbildung 28. Endpunktfreies Überleben: CEA ($p = 0,38$)

Die Erstellung einer ROC-Kurve anhand der CEA – Werte ergab eine Fläche unter der Kurve (AUC = *area under the curve*) von 0,325 (Abbildung 29). Anhand dieser Kurve konnte kein Cut-Off ermittelt werden, bei dem sich ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den Gruppen ergeben hätte.

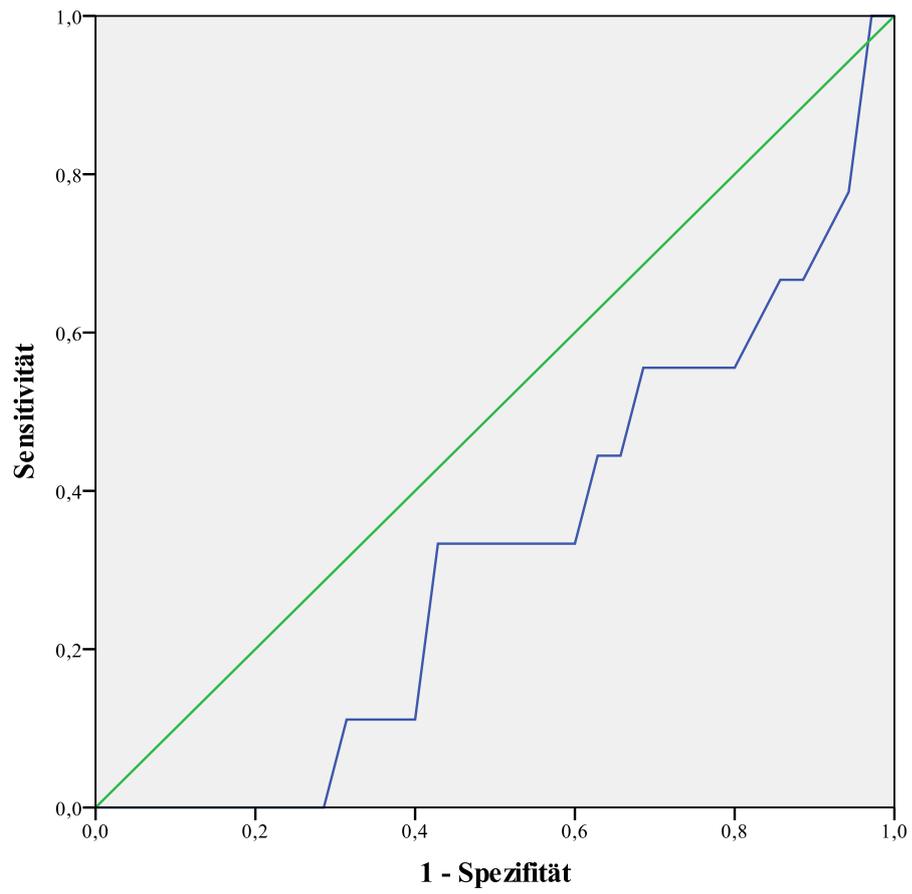


Abbildung 29. Receiver-Operating-Kurve des CEA (AUC = 0,325)

4 Diskussion

Die primär sklerosierenden Cholangitis ist eine chronische progredient verlaufende Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallenwege, die über Jahre bis Jahrzehnte zur Leberzirrhose und schließlich zum Leberversagen führt. Daneben stellt die wichtigste Komplikation der PSC die Entwicklung eines Gallenwegskarzinoms dar. Die Erkrankung kann ausschließlich durch eine Lebertransplantation geheilt werden. Ziel dieser Arbeit war es, unterschiedliche Prognosefaktoren hinsichtlich ihrer Eignung zur Einschätzung des Krankheitsverlaufes der PSC zu evaluieren.

4.1 Methodik

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie, in deren Rahmen die Daten von 178, zwischen 2003 und 2014 am UKE behandelten Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis analysiert wurden. Wie bei allen retrospektiven Studien gelten somit auch für die Ergebnisse dieser Arbeit gewisse erkenntnistheoretische Einschränkungen (Euser, et al., 2009). So lassen sich mit retrospektiven Studien keine Kausalzusammenhänge beweisen und es ist stets möglich, dass die beobachteten Zusammenhänge durch andere als die untersuchten Variablen zu erklären sind (sog. Confounder). Andererseits sind retrospektive Studien gut dazu geeignet, neue Hypothesen zu generieren, bzw. die empirische Evidenz von Hypothesen zu stärken.

Die retrospektive Datenerfassung und -auswertung anhand alter Patientenakten kann trotz größter Akribie anfällig für Unregelmäßigkeiten und Fehler sein und verlässt sich zumindest teilweise auf die Akkuratessse des/der dokumentierenden Arztes/Ärztin. Dass es sich hierbei um eine *Single-Center*-Studie handelt und die Datenerfassung anhand einer regelmäßig gepflegten elektronischen Datenbank erfolgte, sollte das Risiko für derartige Fehler minimiert haben.

Bei der PSC ist es oftmals schwierig zu bestimmen, wie lange ein Patient tatsächlich erkrankt ist, denn der Krankheitsbeginn ist meist schleichend und der

Diagnosezeitpunkt unterliegt damit starken individuellen Schwankungen. Nicht selten verspüren die Patienten über Jahre keinerlei Symptome, bis sich z.B. eine höhergradige Gallenwegsstenose mit Ikterus entwickelt, die dann zur Diagnose führt. Andere Patienten zeigen einen stärker progressiven Verlauf oder es fallen frühzeitig im Rahmen von Routineuntersuchungen (insbesondere bei Patienten mit Colitis ulcerosa) erhöhte Cholestaseparameter auf, lange bevor sich Symptome manifestieren. Die erfassten Daten zum Erstdiagnosedatum der PSC können daher häufig nur als Approximation für den tatsächlichen Beginn der Erkrankung dienen. Gerade deshalb ist es aber wichtig, im klinischen Alltag eine Risikoeinschätzung vornehmen zu können, ohne dass der exakte Zeitpunkt des Krankheitsbeginns eine Rolle spielt. Die Beantwortung der Frage, ob die Bestimmung der AP zu einem beliebigen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf eine Risikoeinschätzung ermöglicht, war deshalb ein Ziel dieser Arbeit.

Dass hinsichtlich der untersuchten Prognoseparameter keine längerfristige dynamische Entwicklung analysiert wurde, sondern lediglich die Auswertung einer Einzelpunktmessung mit starrem Cut-Off erfolgte, könnte insbesondere bei Patienten mit stark fluktuierenden Laborwerten eine nicht optimale Risikoeinschätzung bedingt haben. Dennoch wurde diese Methode bewusst gewählt, um die Möglichkeit einer einfachen und raschen Risikoeinschätzung für den klinischen Alltag zu prüfen.

4.2 Patientenkollektiv

Mit 178 Patienten liegt die Fallzahl in der vorliegenden Arbeit in einer Größenordnung, die für *Single-Center*-Studien zur PSC üblich ist und vergleichbar ist mit den Fallzahlen in den Arbeiten von Al Mamari et al (2013, n = 139) und Stanich et al (2011, n = 87).

Das Patientenkollektiv weist dabei für die PSC typische Charakteristika auf. Manifestationsalter der PSC, Geschlechterverteilung, CED-Status und die mediane Überlebenszeit weichen nicht signifikant von den Literaturangaben ab, so dass von einem repräsentativen Kollektiv ausgegangen werden kann (Tabelle 17).

Table 17. Vergleich des Patientenkollektivs mit Literaturangaben

	Patientenkollektiv	Literatur*
Manifestationsalter (Jahre)	33 (12-41)	36 - 52
Anteil männlicher Erkrankter	62 %	62 – 70 %
Anteil Erkrankter mit CED	60 %	50 – 75 %
Mediane Überlebenszeit (Jahre)	23 (bis zum Erreichen eines Endpunktes)	15 – 18 (bis zur Lebertransplantation)

* Quellen: Harrison's Principles of Internal Medicine 18th Edition, Ponsioen et al (2002), sowie Lutz, et al. (2013)

Da die Einnahme von Ursodeoxycholsäure (UDCA) nachweislich eine Senkung der Cholestaseparameter bewirkt und UDCA in Europa in Anlehnung an die EASL-Leitlinien weiterhin von der großen Mehrheit der PSC Patienten eingenommen wird, wurden ausschließlich Patienten, die im Vorfeld der Blutuntersuchung für mindestens drei Monate UDCA eingenommen hatten berücksichtigt. Diese Maßnahme sollte der Vergleichbarkeit der untersuchten Cholestaseparameter dienen.

4.3 Untersuchte Prognosemarker

4.3.1 C-reaktives Protein

Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP) im Serum liefert im klinischen Alltag wichtige Erkenntnisse, wann immer es ein entzündliches Geschehen abzuklären gilt. Da auch bei der PSC ein vermutlich kontinuierlicher, klinisch aber oftmals inapparenter Entzündungsprozess in den Gallenwegen abläuft, sollte im Rahmen dieser Arbeit geprüft werden, ob eine einmalige Bestimmung des CRP Anhaltspunkte für den weiteren Krankheitsverlauf der PSC bzw. hinsichtlich zu erwartender Komplikationen

liefern kann. In der Literatur finden sich hierzu keine Angaben, es existieren lediglich Untersuchungen zur prognostischen Relevanz des CRP zum Zeitpunkt einer CCA-Diagnose (Gerhardt, et al., 2006). Weitere Studien geben Hinweise darauf, dass erhöhte CRP-Werte mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko z.B. für kolorektale Karzinome (Zhou, et al., 2014) und Mammakarzinome (Wang, et al., 2015) assoziiert sein könnten. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten eine deutliche Reduktion der medianen endpunktfreien Überlebenszeit auf 8,3 Jahre im Patientenkollektiv mit einem CRP von ≥ 5 mg/L. Dies war auf eine 2,5-fach höhere Rate an Komplikationen als im Vergleichskollektiv zurückzuführen. Die häufigste Komplikation in beiden Gruppen war die Lebertransplantation, die in der Gruppe mit erhöhtem CRP überproportional oft durchgeführt werden musste (8/35 vs. 7/94). Die Rate an cholangiozellulären Karzinomen war in beiden Gruppen hingegen ähnlich (1/35 vs. 3/94), so dass sich hier keine Hinweise auf eine Assoziation mit dem CRP ergeben. Auch unmittelbar vor der CCA-Diagnose fand sich in lediglich einem der vier Fälle eine maßgebliche Erhöhung des CRP. Ein erhöhtes CRP zum Zeitpunkt der CCA-Diagnose ging in einer Studie von Gerhardt et al. (2006) interessanterweise mit einer deutlich verringerten medianen Überlebenszeit einher. Diese Hypothese lässt sich anhand der hier vorliegenden Daten aufgrund der geringen Fallzahl an CCAs nicht bestätigen.

In der Cox-Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Laboruntersuchung wurde das Signifikanzniveau jedoch verfehlt ($p = 0,065$). Damit war ein erhöhtes CRP in dieser Untersuchung kein eigenständiger Prädiktor für ein verkürztes Überleben, sondern eher Ausdruck einer bereits länger währenden Erkrankung. Da sich in der Gruppe mit erhöhtem CRP auch signifikant höhere Cholestaseparameter fanden und insbesondere die AP ein gutes Risikoassessment ermöglicht (siehe Abschnitt 4.3.3), erscheint der zusätzliche Nutzen durch die Bestimmung des CRPs diesbezüglich fraglich (siehe auch 4.3.4). Dass das Signifikanzniveau nur relativ knapp verfehlt wurde könnte allerdings darauf hindeuten, dass die Sensitivität der konventionellen CRP-Bestimmung, bei der erst Werte ≥ 5 mg/L erfasst werden, schlichtweg nicht ausreicht, um die chronisch-latente Entzündungsreaktion bei der PSC zuverlässig zu detektieren. Womöglich wäre ein hochsensitiver CRP-Assay (hsCRP) eher dazu geeignet die Entzündungsaktivität bei PSC zu quantifizieren und somit den weiteren Krankheitsverlauf abzuschätzen. Bei den

mit PSC assoziierten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen konnte bereits gezeigt werden, dass sich auch in Phasen klinischer Remission mittels hsCRP oftmals eine Entzündungsreaktion nachweisen lässt, die zudem mit der histologischen Aktivität der Erkrankung korreliert (Yamamoto-Furusho, et al., 2010; Maharshak, et al., 2008; Zilberman, et al., 2006). Da jedoch keine Assoziation von CEDs mit Endpunkten bei PSC Patienten vorliegt, müsste beim hsCRP noch sauber nachgewiesen werden, dass es tatsächlich die Aktivität der PSC abzubilden vermag und nicht lediglich die Aktivität der CED widerspiegelt.

4.3.2 Gallekulturen

Obwohl die strahlenfreie und komplikationsarme MRCP heute die Cholangiographiemethode der ersten Wahl darstellt, ist die ERCP aufgrund der Möglichkeit einer direkten Intervention in der Diagnostik und Therapie der PSC nicht zu ersetzen. Zudem ermöglicht sie die Gewinnung von Gewebeproben zwecks Bestätigungstests eines CCA (Ehlken und Schramm, 2013) sowie von Sekretproben aus den Gallengängen, anhand derer die mikrobielle Besiedelung der Gallenwege untersucht werden kann. Die Relevanz einer solchen mikrobiellen Besiedelung für Krankheitsverlauf und Prognose der PSC ist Gegenstand dieser Untersuchung.

Es fand sich ein deutlicher Unterschied im endpunktfreien Überleben für Patienten mit Keimnachweis (n = 62; 69 %) im Vergleich zu denen ohne Keimnachweis in der Galle (n = 28; 31 %). In der Gruppe ohne Keimnachweis erreichte lediglich ein Patient einen Endpunkt (Lebertransplantation), in der Gruppe mit Keimnachweis waren es hingegen 18. Die häufigste Endpunktform war dabei die Lebertransplantation (n = 12), gefolgt vom Gallengangskarzinom (n = 3).

Für die positiven Gallekulturen war eine bakterielle Besiedelung (n = 45) oder eine Mischbesiedelung mit Bakterien und Candida (n = 14) typisch. Eine reine Besiedelung mit Candida war eher selten (n = 3). Die am häufigsten nachgewiesenen Bakterien waren dabei Enterokokken, Staphylokokken und Streptokokken. Zuverlässige Rückschlüsse auf die Pathogenität der unterschiedlichen Keime hinsichtlich spezifischer

Komplikationen ließen die Daten nicht zu. Dennoch fiel bei einer (Misch-)Besiedelung mit *Candida* ein Trend zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung des endpunktfreien Überlebens auf, einhergehend mit einer deutlich höheren Rate an erreichten Endpunkten. Verglichen mit einer rein bakteriellen Besiedelung wurde in der Gruppe mit einer solchen Mischbesiedelung zudem eine mehr als fünffach höhere Rate an cholangiozellulären Karzinomen beobachtet (CCA: 1/45 vs. 2/17; alle Endpunkte: 10/45 vs. 8/17). Eine biliäre Candidiasis könnte damit einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung eines CCA darstellen. Unklar bliebe dabei jedoch, ob die Besiedelung mit *Candida* Ursache oder Folge eines Gallenwegsmilieus ist, das die Entstehung eines CCA begünstigt. Die Assoziation einer Candidabesiedelung der Gallenwege mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf der PSC ist bereits in der Literatur beschrieben. In einer Studie von Rudolph et al (2009) war das endpunktfreie Überleben unter PSC-Patienten mit dominanter Gallenwegsstenose signifikant verkürzt, wenn im Rahmen der endoskopischen Intervention ein Candidabefall der Gallenwege festgestellt wurde. Eine bakterielle Besiedelung hatte in jener Studie hingegen keine Auswirkung auf das Überleben, sofern die Stenose erfolgreich dilatiert werden konnte und eine adäquate antibiotische Therapie erfolgte. Eine weitere Studie von Kulaksiz et al (2006) fand bei fast allen Patienten mit biliärer Candidiasis dominante Gallenwegsstenosen und Cholangitiden verliefen bei diesen Patienten häufiger kompliziert. Als Ursache wurde vermutet, dass neben einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit Cholestase auch der intermittierende Einsatz von Antibiotika die Entstehung der Candidiasis begünstigt haben könnte. Möglicherweise ist das Auftreten von dominanten Stenosen entscheidend für die mikrobielle Besiedelung der Gallenwege. Die Stenosen verhindern den effektiven Abfluss der Galle aus den Gallenwegen (Cholereze), so dass dort vermehrt mikrobielles Wachstum stattfinden kann. Dies wiederum könnte die Entstehung eines CCA begünstigen. Der zeitliche Abstand zwischen einer positiven Gallekultur und der Diagnose eines CCA betrug in den drei Fällen dieses Kollektivs zwischen 1,4 und 2,3 Jahren.

Zu der hier beobachteten erhöhten Komplikationsrate bei einer Gallenwegsbesiedelung passen auch die Ergebnisse einer ebenfalls am UKE durchgeführte Studie von Katt et al (2013), die zeigen konnte, dass Pathogene aus mikrobiell besiedelter Gallenflüssigkeit im Blut von PSC-Patienten eine übermäßige Induktion von T-Helfer-17-Zellen (Th17-

Zellen) bewirken. Th17-Zellen sind für die Immunabwehr von Bakterien und Pilzen von Bedeutung und sezernieren Interleukin 17-A, welches wiederum mit einer gesteigerten Entzündungsreaktion und Fibrosierung der Leber in Verbindung gebracht werden konnte. Interessanterweise bewirkte die Stimulation mit *Candida albicans* eine besonders ausgeprägte TH17-Antwort, so dass hier eine entscheidende Verbindung zwischen der Besiedelung mit *Candida* und einem ungünstigen Verlauf der PSC hergestellt werden konnte.

Eine Assoziation zwischen bestimmten Genpolymorphismen der humanen Fucosyltransferase 2 (FUT2) und dem Auftreten von biliären Candidosen sowie von dominanten Stenosen konnte in einer kürzlich erschienenen Arbeit von Rupp et al (2014) gezeigt werden. Dies wird auf den Einfluss bestimmter FUT2-Genotypen auf die Darm- und Gallenwegsflora zurückgeführt und legt damit eine genetische Prädisposition für das Auftreten dieser Komplikationen nahe. Dies wäre auch eine mögliche Erklärung für die starken individuellen Unterschiede im Krankheitsverlauf.

Auch wenn die Gallekulturen in der Cox-Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der seit der PSC-Diagnose vergangenen Zeit knapp das Signifikanzniveau verfehlten ($p = 0,064$), ist bei dieser Untersuchung dennoch ein klarer Trend zu verzeichnen, zumal das genaue PSC-Diagnose-Datum, wie oben erläutert, nur ungenau bestimmt werden kann. Es darf spekuliert werden, dass sich mit einer längeren Beobachtungszeit bzw. einer höheren Fallzahl eine Signifikanz auch unabhängig von der Erkrankungsdauer zeigen würde.

Im klinischen Alltag könnte sich die routinemäßige Gewinnung von Gallenflüssigkeit im Rahmen einer ERCP zur anschließenden mikrobiologischen Untersuchung möglicherweise positiv für den Patienten auswirken, wenn dadurch z.B. eine klinisch inapparente Besiedelung der Gallenwege erkannt und gegebenenfalls eradiziert werden kann. Die in dieser Studie mit einer Gallenwegsbesiedelung assoziierten Komplikationen könnten damit eventuell reduziert werden. Zudem könnte bei positiven Gallenkulturen, insbesondere bei einem Nachweis von *Candida*, ein intensiviertes CCA-Screening indiziert sein.

4.3.3 Alkalische Phosphatase

Die Bestimmung der alkalischen Phosphatase (AP) gehört in vielen Fällen auch unabhängig von der PSC zu den Routineuntersuchungen im klinischen Alltag. Analog zur gamma-Glutamyltransferase (GGT) liefert eine erhöhte Konzentration der AP im Serum wichtige Hinweise auf das Vorliegen von irregulären Gallenwegsverhältnissen, die den physiologischen Abfluss der Gallenflüssigkeit behindern (Cholestase). Ziel dieser Arbeit war es u.a. zu untersuchen, inwiefern eine Erhöhung der AP um mehr als das 1,5-fache des oberen Grenzwertes (ULN) mit dem Krankheitsverlauf der PSC im Zusammenhang steht.

Die Ergebnisse zeigten, dass eine AP von $>1,5$ ULN mit einem 4,5-fach erhöhten Risiko für das Eintreten von Langzeitkomplikationen verbunden war. Eine derartige Erhöhung der AP betraf 73 (41 %) der untersuchten Fälle. Im Follow-Up dieser Gruppe fand sich insbesondere eine höhere Inzidenz an Lebertransplantationen und hydropen Leberdekomensationen bzw. Varizenblutungen. Die Gruppe mit normwertiger oder nur moderat erhöhter AP war hingegen deutlich seltener von diesen Komplikationen betroffen. Die mediane Überlebenszeit ließ sich für beide Gruppen nicht ermitteln, jedoch hatten in der Gruppe mit einer AP $> 1,5$ ULN bereits nach 2,5 Jahren 25 % der Patienten einen Endpunkt erreicht, während dies in der Vergleichsgruppe erst nach 8,3 Jahren der Fall war.

Dass dauerhaft erhöhte AP-Werte mit einem stark erhöhten Risiko für die Entstehung eines CCA einhergehen, wie von Al Mamari et al (2013) beschrieben, konnte in der vorliegenden Studie hingegen nicht beobachtet werden. So kam es im hier untersuchten Kollektiv bei insgesamt 5 Patienten zur Entwicklung eines CCA. Davon entfielen 3 ($3 / 105 = 3$ %) auf die Gruppe mit einer AP von $< 1,5$ ULN. Tatsächlich stellten die CCAs mit 3 von 7 Endpunkten damit die häufigste Endpunktart in dieser Gruppe dar. Die Rate an CCAs in der Risikogruppe war mit ebenfalls 3 % ($2 / 73$) praktisch identisch. Bei genauerer Betrachtung lag die AP in den drei CCA-Fällen ohne initial erhöhte AP lediglich zwischen 0,37 – 0,79 ULN und erhöhte sich auch im Follow-Up (etwa 1, 7 und 8 Jahre) nicht über 1,5 ULN. Erst 3 bzw. 13 Wochen vor der Diagnose des CCA wurden in zweien der Fälle schließlich hochgradig erhöhte AP-Werte gemessen, vermutlich aufgrund einer stenosierenden Wirkung des CCA. Im dritten Fall fand sich

weder vor noch nach der Diagnose des CCA eine Erhöhung der AP (der Wert lag unterhalb des einfachen Grenzwertes). Das mediane Alter bei der Diagnose des CCA entsprach mit 44,8 Jahren den Angaben in der Literatur (Wiencke, et al., 2011). Bemerkenswerterweise waren in diesem Kollektiv ausschließlich Männer von CCAs betroffen. Ein weiterer männlicher Patient mit CCA konnte nicht in diese Studie eingeschlossen werden, da das CCA (= Endpunkt) zusammen mit der PSC diagnostiziert wurde. Die mediane Zeit zwischen PSC-Erstdiagnose und der Diagnose eines CCA betrug 10,4 (4,5 – 15,4) Jahre und liegt damit in einem ähnlichen Bereich wie die 7,0 (3,0 – 13,0) Jahre in der Studie von Al Mamari et al (2013). Auch in der Studie von Stanich et al (2011) kam es in der Gruppe ohne AP-Erhöhung zu einem CCA, wenngleich die Rate an CCAs innerhalb der Risikogruppe (statistisch nicht signifikant) höher war. Insgesamt scheint anhand dieser Ergebnisse eine alleinige Erhöhung der AP daher keinen direkten Risikofaktor für die Entwicklung eines CCA darzustellen. Bis hierzu fundierte Aussagen getroffen werden können sind aber weitere Studien an größeren Patientenkollektiven notwendig. Zur Früherkennung eines CCA könnte die Betrachtung der AP als Ergänzung zu den Tumormarkern CA-19-9 und CEA sinnvoll sein.

Insgesamt sind die an diesem Hamburger Kollektiv gewonnenen Ergebnisse zur Assoziation der AP mit Krankheitsverlauf und Prognose bei PSC aber gut vereinbar mit den Studien von Stanich et al (2011), Al Mamari et al (2013) und Lindström et al (2013). Denn auch in diesen Arbeiten fand sich, trotz einiger methodischer Unterschiede, eine signifikante Einschränkung des endpunktfreien Überlebens bei erhöhten AP-Konzentrationen. Die wichtigsten methodischen Unterschiede zu der vorliegenden Arbeit liegen in der Miteinbeziehung von Patienten ohne UDCA-Einnahme, sowie beim Beginn der Beobachtungszeit mit der PSC-Diagnose (bzw. 12 Monate nach der PSC-Diagnose zur Evaluation der AP-Entwicklung in diesem Zeitraum als Prognosefaktor).

So wurden in die vorliegende Studie ausschließlich Patienten mit einer gesicherten, mindestens dreimonatigen Einnahme von UDCA eingeschlossen. Dies sollte eine bessere Vergleichbarkeit der Cholestaseparameter gewährleisten und ist auch der Tatsache geschuldet, dass 208/221 (94 %) der insgesamt gesichteten Fälle mit UDCA behandelt wurden. Der uneinheitlichen Datenlage und den international

unterschiedlichen Leitlinien zur Behandlung mit UDCA entsprechend, lag die UDCA-Behandlungsquote in den drei oben genannten Studien zwischen 49 – 71 %. In allen drei Arbeiten waren dabei die niedrigen AP-Werte an sich für eine bessere Prognose ausschlaggebend und nicht, ob diese unter UDCA-Einnahme oder anderweitig (Placebo bzw. kein UDCA) zustande kamen. Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen demnach die Annahme, dass die Serum-AP auch unter der regelmäßigen Einnahme von UDCA als Prognosewerkzeug angewendet werden kann. Es ist, wie auch hier geschehen, jedoch darauf zu achten, dass ein möglicher Effekt der UDCA die AP (und auch die GGT) zu senken, zunächst abgewartet wird, bis der Wert zu Prognosezwecken herangezogen wird.

Anders als in den Zentrumstudien von Al Mamari et al (2013) und Stanich et al (2011) begann der Beobachtungszeitraum in dieser Arbeit nicht (immer) mit der PSC-Diagnose, sondern mit der ersten dokumentierten Blutuntersuchung am UKE, bei der eine verifizierte PSC vorlag und der eine mindestens dreimonatige UDCA-Einnahme vorausgegangen ist. Ein Grund dafür war, dass bei vielen Patienten keine verlässlichen Daten aus der Zeit der Erstdiagnose (nicht selten Jahrzehnte zurückliegend) zur Verfügung standen. Dementsprechend erscheinen die Erkenntnisse der oben genannten Arbeiten im klinischen Alltag lediglich für neue Erkrankungsfällen nützlich. Die AP-Werte bei der Erstdiagnose sind für langjährig Erkrankte häufig nicht mehr zu eruieren. Mit der Vorgehensweise der vorliegenden Arbeit konnte hingegen gezeigt werden, dass die AP unabhängig von Krankheitsstadium- und dauer eine einfache aber signifikante Risikoeinschätzung ermöglicht. Im Median waren bei der Bestimmung der AP 22 Monate seit der PSC-Diagnose vergangen. Der Umstand, dass die untersuchten Patienten zu diesem Zeitpunkt teilweise sehr unterschiedlich lange an PSC erkrankt waren, verleitet eventuell zu der Vermutung, dass eine erhöhte AP lediglich Ausdruck einer bereits länger währenden Erkrankung sein könnte und aus diesem Grund mit einer Einschränkung der Überlebenszeit verbunden ist (sog. Lead-Time-Bias). Tatsächlich waren die Patienten in der Risikogruppe im Mittel statistisch signifikant länger an PSC erkrankt, als die Patienten der Vergleichsgruppe. Die Durchführung einer Cox-Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der Erkrankungsdauer als Kovariate zeigte jedoch mit statistischer Signifikanz, dass eine $AP > 1,5$ ULN einen hiervon unabhängigen Prädiktor für das Erreichen eines Endpunktes darstellte. Unabhängigkeit

bestand auch von den Kovariaten Alter, Geschlecht und CED-Status. Von allen in dieser Arbeit untersuchten Prognosefaktoren war die AP damit der Prädiktor mit der höchsten eigenständigen Aussagekraft für den weiteren Krankheitsverlauf. Weshalb einige Patienten trotz langjährig bestehender PSC eine milde Symptomatik und keine erhöhten AP-Werte aufweisen ist ein bislang noch schlecht verstandenes Phänomen, das laut Al Mamari et al (2013) möglicherweise einen milderen Phänotyp der PSC repräsentiert. Interessanterweise gehörten z.B. alle 5 „small duct PSC“ - Patienten der Kohorte in die $AP < 1,5 \text{ ULN}$ – Risikogruppe und keiner dieser Patienten erreichte einen Endpunkt im Beobachtungszeitraum. Hinweise auf eine genetische Assoziation mit dem Krankheitsverlauf liefert die im Diskussionsteil der Gallekulturen erwähnte Studie zu FUT2-Genotypen und Gallenwegsveränderungen (Rupp, et al., 2014).

Ein weiterer Unterschied zu zweien der oben genannten Studien liegt in der Wahl des Cut-Offs der AP-Werte. So beziehen sich die Ergebnisse von Stanich et al. (2011) auf komplett normalisierte AP-Werte (1,0 ULN). Auch in der Arbeit von Lindström et al. (2013) waren komplett normalisierte, oder nach Jahresfrist um 40 % reduzierte AP-Werte entscheidend für eine bessere Prognose. Die Studie von Al Mamari et al. (2013) arbeitete hingegen mit einem Cut-Off von 1,5 ULN und konnte keine signifikante Beeinträchtigung des endpunktfreien Überlebens gegenüber einem Cut-Off von 1,0 ULN feststellen. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Bei marginal geringerer Sensitivität für das Eintreten eines Endpunktes im Beobachtungszeitraum war der Cut-Off von 1,5 ULN deutlich spezifischer als der einfache obere Grenzwert und sollte damit im klinischen Alltag eine verlässlichere Einschätzung des Komplikationsrisikos ermöglichen. Nach diesen Daten bedeutet ein AP-Wert $< 1,5 \text{ ULN}$ für den individuellen Patienten damit, dass er/sie entweder zu der Gruppe von Patienten gehört, die an einem milden Phänotyp der PSC erkrankt ist. Oder er/sie befindet sich lediglich in einem frühen Erkrankungsstadium, in dem die PSC noch nicht in eine aggressivere Variante übergetreten ist. Für den Kliniker besonders interessant wäre in diesem Zusammenhang eine longitudinale Studie der AP, um z.B. das Komplikationsrisiko für Patienten zu quantifizieren, die über lange Zeiträume normale AP-Werte aufweisen, welche letztlich dennoch ansteigen.

Insgesamt konnte die empirische Evidenz für eine Assoziation zwischen normalen bis moderat erhöhten AP-Werten und einem vergleichsweise mildem Krankheitsverlauf bei PSC gestärkt werden.

4.3.4 Transiente Elastographie und weitere Co-Faktoren zur AP

Um die Risikoeinschätzung mittels AP weiter zu verbessern, könnte es sinnvoll sein, die AP mit weiteren Parametern im Sinne eines Risiko-Scores zu kombinieren. Vielversprechende Parameter dürften z.B. die Besiedelung der Gallenflüssigkeit, die Milzlänge, sowie die per transientser Elastographie bestimmte Lebersteifigkeit darstellen. Auch die Ergebnisse eines high-sensitivity CRP-Assay wären in diesem Kontext sicherlich sehr interessant.

Bei den Patienten dieses Kollektivs mit einer $AP \geq 1,5$ ULN wurde analysiert, ob das Vorliegen erhöhter CRP-Werte, einer CED, positiver Gallekulturen oder das Geschlecht zusätzlichen signifikanten Einfluss auf das endpunktfreie Überleben hatten. Die Kaplan-Meier-Kurven für $CRP > 5$ mg/l und das Vorliegen einer CED unterschieden sich im Log-Rank-Test nicht signifikant von denen ohne erhöhtes CRP bzw. ohne CED ($p = 0,38$ bzw. $p = 0,49$).

Bei einer $AP \geq 1,5$ ULN war das endpunktfreie Überleben der männlichen Patienten gegenüber dem der weiblichen im Log-Rank-Test signifikant verkürzt ($p = 0,046$). In der Analyse der Endpunkthäufigkeiten in beiden Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test ergab sich allerdings keine Signifikanz. Eine Überprüfung dieser Ergebnisse in einem anderen Kollektiv wäre daher sehr interessant. Geschlechtsspezifische Prognosemarker konnten für die PSC bereits identifiziert werden, so z.B. die I148M Variante des PNPLA3-Gens, die insbesondere bei männlichen Patienten mit dominanter Stenose mit einer reduzierten Überlebenszeit assoziiert war (Friedrich, et al., 2013).

Das Vorliegen einer positiven Gallekultur bei einer $AP \geq 1,5$ ULN ergab im Log-Rank-Test keine signifikante Einschränkung des endpunktfreien Überlebens gegenüber negativen Gallekulturen, auch wenn sich augenscheinlich bei der Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven ein deutlicher Trend zu Ungunsten der positiven Gallenkulturen abzeichnet. Zu dieser Untersuchung sollte einschränkend erwähnt werden, dass AP und

Galle zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht wurden und daher nicht sicher zeitgleich in der erfassten Ausprägung vorlagen. In zukünftigen Untersuchungen zu dieser Fragestellung sollte daher angestrebt werden, dass die zu untersuchenden Parameter möglichst im engen zeitlichen Zusammenhang erfasst werden.

Die Ergebnisse dieser Analyse liefern insgesamt interessante Ausgangspunkte für neue Fragestellungen. Für aussagekräftige multifaktorielle Analysen ist die Fallzahl des untersuchten Kollektivs leider zu klein und das retrospektive Studiendesign birgt das Risiko, für eben dieses Kollektiv signifikante Ergebnisse zu ermitteln, die auf andere Kollektive nicht zutreffen. Zur Entwicklung eines multifaktoriellen Risiko-Scores für das Komplikationsrisiko bei PSC wäre daher eine prospektive Studie mit deutlich höherer Fallzahl ideal.

4.3.5 γ -Glutamyltransferase

Auch bei der Bestimmung der gamma-Glutamyltransferase (GGT) handelt es sich um eine Routineuntersuchung im klinischen Alltag und bei Patienten mit PSC findet sich häufig eine erhöhte GGT im Serum. Im Gegensatz zur AP finden sich für die GGT in der Literatur jedoch keine Cut-Offs, die eine Einschätzung des Krankheitsverlaufes bei PSC ermöglichen sollen. Daher erfolgte im Rahmen dieser Untersuchung die Erprobung des anhand einer ROC-Kurve eigens ermittelten Cut-Offs vom 1,75-fachen des oberen GGT-Grenzwertes. Dieses nachträgliche Ermitteln eines optimalen Grenzwertes anhand retrospektiv gewonnener Daten stellt allerdings einen Bias dar, der die Generierung statistisch signifikanter Ergebnisse für dieses spezifische Kollektiv begünstigt. Die präsentierten Ergebnisse erheben daher keinen Anspruch auf uneingeschränkte Validität und sollen vor allem als Anhaltspunkt für zukünftige Untersuchungen begriffen werden.

Insgesamt wiesen 56 % (n = 99) der untersuchten Patienten GGT-Werte von > 1,75 ULN auf. Gegenüber der Vergleichsgruppe zeigte sich bei diesen Patienten eine deutlich höhere Rate an Komplikationen und eine signifikante Verkürzung der endpunktfreien Überlebenszeit. Dabei fand sich eine erhöhte Inzidenz fast aller Endpunktarten in der Risikogruppe. Die Ausnahme bildeten die cholangiozellulären

Karzinome, mit drei (4 %) Erkrankungsfällen in der Vergleichsgruppe und lediglich 2 (2 %) Fällen in der Risikogruppe. Auch wenn die geringe Gesamtzahl an erreichten Endpunkten keine robusten Rückschlüsse über die Häufigkeiten dieser Endpunktart in beiden Gruppen erlaubt, erscheint eine Assoziation zwischen erhöhter GGT und der Entwicklung eines CCA eher unwahrscheinlich.

Erwartungsgemäß korrelierte die GGT als Cholestaseparameter meist mit der AP. Dabei zeigte sie aber im Vergleich zur AP frühere und stärkere Konzentrationsanstiege im Serum. So fanden sich in 69/73 (95 %) Fällen mit einer AP > 1,5 ULN auch eine um >1,5 ULN erhöhte GGT. Umgekehrt zeigten aber lediglich 69 (64 %) der insgesamt 108 Patienten mit einer GGT > 1,5 ULN auch eine AP > 1,5 ULN. Diese gesteigerte Sensitivität geht zu Lasten der Spezifität, wie sich auch beim Vergleich der ROC-Kurven von AP (AUC: 0,742) und GGT (AUC: 0,717) zeigte. Mit einer Sensitivität von 83 % für das Erreichen eines Endpunktes lag die GGT (>1,75 ULN) zwar knapp vor der AP (mit ebenfalls für dieses Kollektiv optimierten Cut-Off von >1,7 ULN) mit 76 %, bei der Spezifität lag sie mit lediglich 50 % jedoch deutlich hinter der AP mit 73 %. Dies ist auch der Grund dafür, dass sich für die GGT in der Cox-Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der AP keine eigenständige Signifikanz hinsichtlich der Überlebenszeit demonstrieren ließ. Auch fand sich bei Patienten, die sich gemäß AP < 1,5 ULN in einer Niedrigrisikogruppen befanden, bei Vorliegen einer GGT > 1,75 ULN keine Auswirkung auf das endpunktfreie Überleben (75%-Perzentile bei 8,56 Jahren vs. 8,25 Jahren; $p = 0,76$)

In der Literatur finden sich bislang keine Studien zur Assoziation der GGT mit der Lebenserwartung bzw. dem Eintreten spezifischer Komplikationen bei PSC. Die bessere Datenlage zur AP und ihre hier demonstrierte Überlegenheit gegenüber der GGT lassen den praktischen Nutzen der GGT zur Risikostratifizierung bei PSC zweifelhaft erscheinen.

4.3.6 Tumormarker

Die Tumormarker CA 19-9 und CEA werden zur Früherkennung und vor allem zur Verlaufsbeurteilung maligner Erkrankungen u.a. des Gastrointestinaltraktes eingesetzt. Das CA 19-9 ist dabei ein Marker für Leber- und Gallengangskarzinome, sowie für Magen- und Pankreaskarzinome. Das CEA wird u.a. zur Abklärung von kolorektalen Karzinomen und Magenkarzinomen bestimmt und kann ebenfalls bei Leberkarzinomen erhöht sein. Ein CA 19-9 Cut-Off von 130 U/mL zeigte in einer Studie eine Sensitivität von 79 % und eine Spezifität von 98 % bei der Erkennung von fortgeschrittenen Gallengangskarzinomen (Levy, et al., 2006). Zur Früherkennung eines CCA eignete sich das CA 19-9 in dieser Studie jedoch nicht. Auch sonst fehlt es bislang an Studien, die den Wert des CA19-9 als CCA-Screeningtool untersuchen. Aufgrund der unzureichenden Datenlage gibt es in den Leitlinien der EASL keine Empfehlung für den Einsatz von CA 19-9 oder CEA. Es wird jedoch diskutiert, dass CA 19-9 zusätzlich zur Leber-Bildgebung (Sonographie, MRT, CT) nützlich sein könnte (EASL 2009).

Sowohl beim CA19-9 als auch beim CEA können erhöhte Werte jedoch auch durch benigne Erkrankungen und entzündliche Prozesse im Gastrointestinaltrakt bedingt sein. So lassen sich z.B. bei Cholangitiden oftmals erhöhte CA 19-9 – Werte im Serum nachweisen und auch bei PSC-Patienten finden sich durchschnittlich höhere CA 19-9 – Werte als in der Normalbevölkerung (Singh, et al., 2013a). Zudem kann auch Nikotinabusus zu einer Erhöhung des CA 19-9-Spiegels führen. Ob erhöhte Serumkonzentrationen von CA 19-9 und CEA bei PSC, z.B. als Ausdruck einer besonders ausgeprägten Entzündungsreaktion, mit einem höheren Risiko für das Erreichen von Endpunkten assoziiert sind, sollte im Rahmen dieser Arbeit überprüft werden.

Die Analyse der erfassten CA 19-9- und CEA-Werte zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen dieser Tumormarker und der endpunktfreien Überlebenszeit. Die Raten an erreichten Endpunkten in den Gruppen mit erhöhtem CA 19-9 bzw. CEA waren vergleichbar mit denen in den Gruppen ohne erhöhte Tumormarker. Es fand sich auch keine außergewöhnliche Häufung bestimmter Endpunktarten in einer der Gruppen. Bei keinem der Patienten, zu denen CA 19-9-Werte vom initialen Untersuchungszeitpunkt vorlagen, wurde im weiteren Verlauf ein Gallenwegskarzinom diagnostiziert. Darunter ein Patient, bei dem eine maßgebliche

Erhöhung des CA 19-9 auf 189,9 U/mL vorlag, der auch 7 Jahre nach dieser Untersuchung keinen Endpunkt erreicht hatte (im Verlauf verringerten sich die Werte leicht, lagen aber weiter auf hohem Niveau). In einer Studie von Venkatesh et al (2012) waren CA 19-9-Werte >129 U/mL bei PSC-Patienten ohne CCA mit einer höheren Komplikationsrate verbunden und gingen mit einer (statistisch nicht signifikanten) Verkürzung der endpunktfreien Überlebenszeit von 14 auf 9 Jahre einher. Da in der vorliegenden Arbeit lediglich ein Patient zum initialen Untersuchungszeitpunkt CA 19-9-Werte von >129 U/mL aufwies (nämlich der oben erwähnte Fall), ist ein sinnvoller Vergleich mit dieser Studie aber leider nicht möglich.

Im Sub-Kollektiv der Patienten zu den CEA-Werte vorlagen, entwickelte sich in einem Fall ein CCA, dieses allerdings in der Gruppe ohne erhöhte Werte.

Anders als z.B. die AP, waren beide Tumormarker damit insgesamt nicht dazu geeignet, zu einem beliebigen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf eine generelle Risikoeinschätzung für das Eintreten von Komplikationen vorzunehmen. Im Vergleich zur AP wurden die Tumormarker leider auch bei weitaus weniger Patienten bestimmt. Diese geringe Ausgangsmenge wurde nochmals dadurch reduziert, dass die ab ca. 2011 ermittelten Werte aufgrund eines neu eingeführten Messverfahrens nicht in die Untersuchung einfließen konnten. Angesichts der geringen Fallzahlen darf die Sinnhaftigkeit der statistischen Überlebensanalyse in dieser Untersuchung angezweifelt werden. Es wäre daher empfehlenswert, diese Untersuchung mit einer deutlich höheren Fallzahl zu wiederholen.

Auch wenn sich keine statistisch relevanten Erkenntnisse ableiten lassen, seien der Vollständigkeit halber noch die (mit dem jeweils verfügbaren Messverfahren ermittelten) CA 19-9-Werte unmittelbar vor der Diagnose der insgesamt fünf CCAs im Gesamtkollektiv erwähnt: In einem Fall lag kein Wert vor, in vier Fällen existierten CA 19-9 Werte aus dem Zeitraum zwischen 1 – 35 Tage vor der CCA-Diagnose. Davon waren zwei Werte unauffällig und weitere zwei lagen über dem jeweiligen oberen Grenzwert. Insgesamt überschritt lediglich einer dieser vier kurz vor der CCA-Diagnose ermittelten Werte den von Levy et al (2006) ermittelten Cut-Off von 130 mg/L. Diese limitierten Daten deuten darauf hin, dass das CA 19-9 zur Diagnose eines CCA bzw. eines Screenings auf ein CCA nicht geeignet ist. Als Hilfsmittel für die Diagnose eines CCA, wenn eine zusätzliche Schnittbildgebung vorliegt und insbesondere im Verlauf

der Tumorerkrankung nach Resektion könnte das CA19-9 eine Bedeutung für die Einschätzung der Prognose haben.

5 Zusammenfassung

Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine chronisch-progressiv verlaufende Entzündung der Gallenwege, deren Ätiopathogenese bis heute nicht zufriedenstellend geklärt ist und für die keine kausale Therapie existiert. Im Krankheitsverlauf kommt es auf dem Boden der Entzündung und der damit einhergehenden Cholestase häufig zu Komplikationen wie Leberzirrhose mit Leberversagen und/oder cholangiozellulären sowie kolorektalen Karzinomen. Das Vollbild der PSC stellt eine der häufigsten Indikationen für Lebertransplantationen in der westlichen Welt dar. Da die Erkrankung von Patient zu Patient sehr unterschiedlich verläuft, ist eine individuelle Risikoeinschätzung für den klinischen Alltag von hoher Bedeutung. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten, dass Serumkonzentrationen der alkalischen Phosphatase bis zum 1,5-fachen des oberen Grenzwertes mit einer deutlich geringeren Gesamtrate an Komplikationen im Krankheitsverlauf einhergingen als höhere Werte - und zwar unabhängig davon, wie lange die Patienten bereits an PSC erkrankt waren. Damit konnte die empirische Evidenz der alkalischen Phosphatase als Prognosefaktor bei PSC gestärkt werden. Die γ -Glutamyltransferase war aufgrund ihrer geringen Spezifität weniger gut zur Risikoeinschätzung geeignet. Weder die AP noch die GGT zeigte eine Assoziation mit der Rate an Gallenwegskarzinomen. Die mikrobielle Besiedelung der Gallenflüssigkeit war mit einer deutlich erhöhten Rate an Komplikationen verbunden und insbesondere bei einer Besiedelung mit *Candida* erscheint ein Zusammenhang mit der Entwicklung von Gallenwegskarzinomen möglich. Es sind jedoch weiterführende Untersuchungen mit einer größeren Fallzahl notwendig, bevor diesbezüglich von eigenständigen Risikofaktoren ausgegangen werden darf. Serumkonzentrationen des C-reaktiven Proteins von über 5 mg/L waren ebenfalls mit einer höheren Gesamtrate an Komplikationen verbunden, eine derartige Erhöhung stellte jedoch keinen von der PSC-Erkrankungsdauer unabhängigen Risikofaktor dar. Für die Tumormarker CA19-9 und CEA bestand weder eine Assoziation mit der Entwicklung von Gallenwegskarzinomen im Verlauf, noch mit der Gesamtkomplikationsrate.

6 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Dominante Stenose des Ductus hepaticus communis (Pfeil)	12
Abbildung 2. Perlschnurartige Gallenwegsveränderungen	12
Abbildung 3. Zwiebelschalenartige periduktale Fibrosierung	13
Abbildung 4. Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in diesem Kollektiv	26
Abbildung 5. Endpunktfreies Überleben des Gesamtkollektivs ab Diagnosestellung	26
Abbildung 6. Häufigkeit der unterschiedlichen Endpunkte in diesem Kollektiv	27
Abbildung 7. Endpunktfreies Überleben: CRP < 5 mg/L vs. \geq 5mg/L (p = 0,01).....	31
Abbildung 8. Endpunktfreies Überleben pos. vs. neg. Gallekulturen (p = 0,013).....	34
Abbildung 9. Endpunktfreies Überleben (exkl. CCA) pos. vs. neg. Kultur (p = 0,024).....	34
Abbildung 10. Häufigkeiten mikrobieller Gattungen in der Gallenflüssigkeit	35
Abbildung 11. Endpunktfreies Überleben nach Art der Besiedelung (p = 0,26).....	36
Abbildung 12. Endpunktfreies Überleben bei Nachweis von Candida (p = 0,02).....	36
Abbildung 13. Endpunktfreies Überleben Bakt. vs. Candida (ggf. + Bakt.) (p = 0,17).....	38
Abbildung 14. Endpunktfreies Überleben bei Nachweis min. einer Bakterienspezies vs. Nachweis von Candida und einer Bakterienspezies (p = 0,033).....	38
Abbildung 15. Endpunktfreies Überleben bei Nachweis einer vs. mehrerer Spezies (p = 0,129).....	39
Abbildung 16. Endpunktfreies Überleben: GGT (p = < 0,01)	42
Abbildung 17. ROC-Kurve der GGT (AUC = 0,717)	42
Abbildung 18. Endpunktfreies Überleben AP < 1,5 vs. \geq 1,5 ULN (p = < 0,01).....	45
Abbildung 19. Endpunktfreies Überleben (exkl. CCA) AP < 1,5 vs. \geq 1,5 ULN (p = < 0,01)	45
Abbildung 20. Endpunktfreies Überleben AP < 1,0 ULN vs. AP \geq 1 & < 1,5 ULN (p = 0,34).....	46
Abbildung 21. Receiver-Operating-Curve der AP (AUC = 0,742).....	48
Abbildung 22. Endpunktfreies Überleben pos. vs. neg. Gallekulturen bei AP \geq 1,5 ULN (p = 0,13).....	49
Abbildung 23. Endpunktfreies Überleben: CRP bei AP \geq 1,5 ULN (p = 0,38)	51
Abbildung 24. Endpunktfreies Überleben: Geschlecht bei AP \geq 1,5 ULN (p = 0,046).....	52
Abbildung 25. Endpunktfreies Überleben: CED-Status bei AP \geq 1,5 ULN (p = 0,49)	54
Abbildung 26. Endpunktfreies Überleben: CA19-9 (p = 0,47)	58
Abbildung 27. Receiver-Operating-Curve des CA19-9 (AUC = 0,363).....	59
Abbildung 28. Endpunktfreies Überleben: CEA (p = 0,38).....	60
Abbildung 29. Receiver-Operating-Kurve des CEA (AUC = 0,325).....	61

Tabelle 1. Patientenkollektiv und Baseline-Daten	28
Tabelle 2. Vergleich der klinischen Charakteristika und Laborwerte (CRP < 5 mg/L vs. CRP ≥ 5 mg/L)	30
Tabelle 3. Vergleichende Zusammenfassung der Endpunkte (CRP < 5 mg/L vs. CRP ≥ 5 mg/L)	30
Tabelle 4. Vergleich der klinischen Charakteristika (pos. Kultur vs. neg. Kultur).....	32
Tabelle 5. Vergleichende Zusammenfassung der Endpunkte (pos. Kultur vs. neg. Kultur)	33
Tabelle 6. Endpunktverteilung nach Art der Besiedelung (Gallekulturen).....	33
Tabelle 7. Vergleich der klinischen Charakteristika und Laborwerte (GGT < 1,75 vs. ≥ 1,75 ULN)	41
Tabelle 8. Vergleichende Zusammenfassung der Endpunkte (GGT < 1,75 ULN vs. GGT ≥ 1,75 ULN) .	41
Tabelle 9. Vergleich der klinischen Charakteristika und Laborwerte (AP < 1,5 ULN vs. AP ≥ 1,5 ULN)	43
Tabelle 10. Vergleichende Zusammenfassung der Endpunkte (AP < 1,5 ULN vs. AP ≥ 1,5 ULN)	44
Tabelle 11. Endpunkte pos. vs. neg. Gallekultur bei AP ≥ 1,5 ULN.....	50
Tabelle 12. Endpunkte CRP < 5 mg/l vs. > 5 mg/l bei AP ≥ 1,5 ULN.....	51
Tabelle 13. Endpunkte nach Geschlecht bei AP ≥ 1,5 ULN.....	53
Tabelle 14. Endpunkte nach CED-Status bei AP ≥ 1,5 ULN.....	54
Tabelle 15. Endpunkte CA 19-9	57
Tabelle 16. Endpunkte CEA.....	60
Tabelle 17. Vergleich des Patientenkollektivs mit Literaturangaben	64

7 Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
AIH	Autoimmunhepatitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (<i>engl. area under the curve</i>)
CCA	Cholangiozelluläres Karzinom
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CRC	Kolorektales Karzinom
CRP	C-reaktives Protein
Cut-Off	engl.: Grenzwert
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
KI	Konfidenzintervall
LTX	Lebertransplantation
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
PBC	Primär biliäre Zirrhose
ROC	Grenzwertoptimierungskurve (<i>engl. Receiver Operating Characteristic</i>)
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RR	Relatives Risiko
SEM	Standardfehler (<i>engl. standard error of mean</i>)
UDCA	Ursodeoxycholsäure
ULN	Upper Limit of Normal = oberer Grenzwert
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

8 Literaturverzeichnis

- Al Mamari, S, et al. 2013.** Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. 2013, J Hepatol. 2013 Feb;58(2):329-34.
- Ang, TL, Fock, KM, Ng, TM, Teo, EK, Chua, TS und Tan, JY. 2002.** Clinical profile of primary sclerosing cholangitis in Singapore. 2002, J Gastroenterol Hepatol 2002;17:908-13.
- Angulo, P, et al. 2000a.** Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. 2000a, J Hepatol 2000;33:520-527.
- Angulo, Paul, et al. 2000b.** Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. 2000b, Journal of Hepatology. Volume 32, Issue 2, February 2000, Pages 182–187.
- Bambha, K, Kim, WR und Talwalkar, J. 2003.** Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. 2003, Gastroenterology 2003;125:1364-1369.
- Bergquist, A, et al. 2002.** Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. 2002, Journal of Hepatology 2002 vol. 36 | 321-327.
- Bergquist, A, et al. 2008.** Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. 2008, Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Aug;6(8):939-43.
- Beuers, U, Spengler, U und Kruis, W, et al. 1992.** Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo controlled trial. 1992, Hepatology. 1992;16:707-14.
- Boberg, KM, Aadland, E und Jahnsen, J, et al. 1998.** Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. 1998, Scand J Gastroenterol 1998;33:99-103.
- Boberg, KM, et al. 2011.** Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. 2011, J Hepatol. 2011 Feb;54(2):374-85.
- Bodenheimer Jr, Henry C, et al. 1983.** Elevated Circulating Immune Complexes in Primary Sclerosing Cholangitis. 1983, Hepatology. 1983; 3: 150–154 .
- Boonstra, K, et al. 2012.** Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. 2012, Inflamm Bowel Dis. 2012 Dec;18(12):2270-6.
- Brandsaeter, B, et al. 2004.** Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. 2004, Journal of Hepatology J Hepatol, 40 (2004), pp. 815–822.
- Broomé, U und Bergquist, A. 2006.** Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. 2006, Semin Liver Dis. 2006 Feb;26(1):31-41.

- Broomé, U, et al. 1996.** Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. 1996, *Gut*. 1996 Apr;38(4):610-5.
- Chapman, R, et al. 2010.** Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. 2010, *Hepatology* 2010; 51: 660–78.
- Chapman, Roger und Cullen, Sue. 2008.** Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. 2008, *World J Gastroenterol* 2008 June 7; 14(21): 3350-3359.
- Claessen, MM, et al. 2009.** High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. 2009, *J Hepatol*. 2009 Jan;50(1):158-64.
- Craig, DA, et al. 1991.** Primary sclerosing cholangitis: value of cholangiography in determining the prognosis. 1991, *AJR Am J Roentgenol*. 1991 Nov;157(5):959-64.
- Cullen, SN und Chapman, RW. 2005.** Review article: current management of primary sclerosing cholangitis. 2005, *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Apr 15;21(8):933-48.
- Cullen, SN, et al. 2008.** High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. 2008, *J Hepatol* 2008; 48: 792–800.
- Culver, EL und Chapman, RW. 2011.** Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms - IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. 2011, *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jun;33(12):1273-91.
- Dörner, Klaus. 2003.** *Klinische Chemie und Hämatologie*. 2003. ISBN-13: 978-3131297174.
- EASL. 2009.** Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. 2009, *J Hepatol* 2009; 51: 237–67.
- Ehken, H und Schramm, C. 2015.** How Should Cancer Surveillance in Primary Sclerosing Cholangitis Be Performed? 2015, *Viszeralmedizin* 2015;31:173–177.
- . **2013.** Primary Sclerosing Cholangitis and Cholangiocarcinoma: Pathogenesis and Modes of Diagnostics. 2013, *Digestive Diseases, Dig Dis* 2013;31:118–125.
- . **2014.** PSC: Novel disease associations providing pathogenetic clues? 2014, *Journal of Hepatology* 2014 vol. 60 j 687–688.
- Escorsell, A, et al. 1994.** Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver. 1994, *Hepatology* 1994;21:787-91.
- Euser, AM, et al. 2009.** Cohort Studies: Prospective versus Retrospective. 2009, *Nephron Clin Pract* 2009;113:c214–c217.
- Farrant, JM, et al. 1991.** Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. 1991, *Gastroenterology*. 1991 Jun;100(6):1710-7.
- Fausa, O, Schrumpf, E und Elgjo, K. 1991.** Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. 1991, *Semin Liver Dis* 1991; 11: 31–39.

- Friedrich, K, et al. 2013.** A frequent PNPLA3 variant is a sex specific disease modifier in PSC patients with bile duct stenosis. 2013, PLoS One. 2013;8(3):e58734. doi: 10.1371/journal.pone.0058734. Epub 2013 Mar 7.
- Gerhardt, T, et al. 2006.** C-reactive protein is a prognostic indicator in patients with perihilar cholangiocarcinoma. 2006, World J Gastroenterol. 2006 Sep 14;12(34):5495-500.
- Grant, AJ, et al. 2002.** Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. 2002, Lancet. 2002 Jan 12;359(9301):150-7.
- Harnois, DM, et al. 2001.** High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. 2001, Am J Gastroenterol 2001; 96: 1558–62.
- Kaplan, GG, et al. 2007.** The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. 2007, Am J Gastroenterol. 2007 May;102(5):1042-9.
- Karlsen, TH und Boberg, KM. 2013.** Update on primary sclerosing cholangitis. 2013, Journal of Hepatology. (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.015> .
- Karlsen, TH, et al. 2010a.** Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. 2010a, Gastroenterology. 2010 Mar;138(3):1102-11.
- Karlsen, TH, Schrumpf, E und Boberg, KM. 2010b.** Primary sclerosing cholangitis. 2010b, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 24 (2010) 655-666.
- Katt, J, et al. 2013.** Increased T helper type 17 response to pathogen stimulation in patients with primary sclerosing cholangitis. 2013, Hepatology. 2013 Sep;58(3):1084-93. doi: 10.1002/hep.26447. Epub 2013 Jul 30.
- Kim, WR1, et al. 2000.** A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. 2000, Mayo Clin Proc. 2000 Jul;75(7):688-94.
- Kulaksiz, H, et al. 2006.** Biliary candida infections in primary sclerosing cholangitis. 2006, J Hepatol. 2006 Nov;45(5):711-6.
- Levy, C und Lindor, KD. 2006.** Primary sclerosing cholangitis: epidemiology, natural history, and prognosis. 2006, Semin Liver Dis. 2006 Feb;26(1):22-30.
- Levy, C, et al. 2005.** The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. 2005, Dig Dis Sci. 2005 Sep;50(9):1734-40.
- Lindkvist, B, et al. 2010.** Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. 2010, Hepatology. 2010 Aug;52(2):571-7.
- Lindor, KD. 1997.** Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. 1997, N Engl J Med 1997;336:691-5.
- Lindor, KD, et al. 2009.** High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. 2009, Hepatology 2009; 50: 808–14.

- Lindström, L, et al. 2013.** Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. 2013, *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jul;11(7):841-6.
- Loftus, EV Jr, et al. 2005.** PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. 2005, *Gut* 2005; 54: 91–96.
- Ludvigsson, JF, et al. 2014.** Risk of diabetes and cardiovascular disease in patients with primary sclerosing cholangitis. 2014, *J Hepatol*. 2014 Apr;60(4):802-8.
- Ludwig, J. 1989.** Surgical pathology of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. 1989, *Am J Surg Pathol*. 1989;13 Suppl 1:43-9.
- Lüth, S, et al. 2009.** Autoimmunerkrankungen der Leber. 2009, *Der Internist (Berl)*. 2009 Mar;50(3):310-7. doi: 10.1007/s00108-008-2254-1.
- Lutz, Holger H., Trautwein, Christian und Tischendorf, Jens J. W. 2013.** Primär sklerosierende Cholangitis: Diagnostik und Therapie. 2013, *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(51-52): 867-74.
- Maharshak, N, et al. 2008.** Microinflammation in patients with Crohn's disease in clinical remission. 2008, *J Crohns Colitis*. 2008 Dec;2(4):310-4.
- Mamari, Said Al, et al. 2013.** Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. 2013, *Journal of Hepatology* 2013 vol. 58 | 329-334.
- Olsson, R, et al. 2005.** High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. 2005, *Gastroenterology* 2005; 129: 1464–72.
- Olsson, RG und Asztély, MS. 1995.** Prognostic value of cholangiography in primary sclerosing cholangitis. 1995, *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995 Mar;7(3):251-4.
- Pascher, Andreas, Nebrig, Maxim und Neuhaus, Peter. 2013.** Irreversibles Leberversagen – Transplantation als Behandlungsoption: Teil 3 der Serie zur Leberzirrhose. 2013, *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(10): 167-73.
- Ponsioen, CY, Vrouenraets, SM und Prawirodirdjo, W. 2002.** Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. 2002, *Gut* 2002; 51: 562-6.
- Ponsioen, Cyriel Y. 2012.** Recent insights in primary sclerosing cholangitis. 2012, *Journal of Digestive Diseases* 2012; 13: 337-341.
- Razumilava, N, Gores, GJ und Lindor, KD. 2011.** Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. 2011, *Hepatology*. 2011 Nov;54(5):1842-52.
- Rudolph, G, et al. 2009.** Influence of dominant bile duct stenoses and biliary infections on outcome in primary sclerosing cholangitis. 2009, *J Hepatol*. 2009 Jul;51(1):149-55.
- Rupp, C, et al. 2014.** Fut2 genotype is a risk factor for dominant stenosis and biliary candida infections in primary sclerosing cholangitis. 2014, *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Apr;39(8):873-82.

- Schramm, C und Lohse, AW.** Overlap syndromes of cholestatic liver diseases and auto-immune hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005 Apr;28(2):105-14.
- Sinakos, E und Lindor, K. 2010.** Treatment options for primary sclerosing cholangitis. 2010, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Aug;4(4):473-88.
- Singal, Ashwani, et al. 2013.** Evolving Frequency and Outcomes of Liver Transplantation Based on Etiology of Liver Disease. 2013, *Transplantation Journal* Volume 95(5), 15 March 2013, p 755–760.
- Singh, S, et al. 2013b.** Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. 2013b, *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Jul;19(8):1631-8.
- Singh, Siddharth und Talwalkar, Jayant A. 2013a.** Primary Sclerosing Cholangitis: Diagnosis, Prognosis, and Management. 2013a, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11:898-907.
- Soetikno, RM, et al. 2002.** Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. 2002, *Gastrointest Endosc.* 2002 Jul;56(1):48-54.
- Stanich, PP, et al. 2011.** Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. 2011, *Dig Liver Dis.* 2011 Apr;43(4):309-13.
- Steele, Ian, Levy, Cynthia und Lindor, Keith. 2007.** Primary Sclerosing Cholangitis - Approach to Diagnosis. 2007, *Medscape.* Apr 25, 2007.
- Stiehl, A, et al. 2002.** Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. 2002, *Journal of Hepatology.* Volume 36, Issue 2, February 2002, Pages 151–156.
- Stiehl, A, et al. 1997.** Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. 1997, *J Hepatol* 1997; 26: 560–6.
- Talwalkar, JA und Lindor, KD. 2001.** Natural history and prognostic models in primary sclerosing cholangitis. 2001, *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001 Aug;15(4):563-75.
- . 2006. Primary sclerosing cholangitis. 2006, *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:62-72.
- Terjung, B und Spengler, U. 2009.** Atypical p-ANCA in PSC and AIH: a hint toward a "leaky gut"? 2009, *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009 Feb;36(1):40-51.
- Textor, HJ und Flacke, S, Pauleit, D, et al. 2002.** Three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with respiratory triggering in the diagnosis of primary sclerosing cholangitis: comparison with endoscopic retrograde cholangiography. 2002, *Endoscopy.* 2002 Dec;34(12):984-90.
- Thomas, Lothar. 2005.** *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.* 2005.
- Tischendorf, JJ und Meier, PN, Schneider, A, et al. 2007 b.** Transpapillary intraductal ultrasound in the evaluation of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis. 2007 b, *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1011–7.

- Tischendorf, JJ, Hecker, H und Krüger, M, et al. 2007 a.** Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with with primary sclerosing cholangitis: a single center study. 2007 a, *Am J Gastroenterol* 2007;102:107-114.
- Venkatesh, P, et al. 2012.** Increased Serum Levels of Carbohydrate Antigen 19-9 and Outcomes in Primary Sclerosing Cholangitis Patients Without Cholangiocarcinoma. 2012, *Digestive Diseases and Sciences - March 2013*, Volume 58, Issue 3. pp 850-857.
- Vera, A, Moledina, S und Gunson, B. 2002.** Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis of liver allograft. 2002, *Lancet* 2002; 360: 1943-4.
- Wang, G, et al. 2015.** A prospective follow-up study of the relationship between C-reactive protein and human cancer risk in the Chinese Kailuan Female Cohort. 2015, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Feb;24(2):459-65. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1112. Epub 2014 Dec 9.
- Wiencke, K und Boberg, KM. 2011.** Current consensus on the management of primary sclerosing cholangitis. 2011, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* (2011) 35, 786-791.
- Wiener, et al. 2012.** *Harrison's Principles of Internal Medicine 18th Edition.* 2012. ISBN-13: 978-0071748896.
- Wiesner, RH und LaRusso, NF. 1980.** Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. 1980, *Gastroenterology* 1980;79:200-206.
- Williamson, KD und Chapman, RW. 2014.** Primary sclerosing cholangitis. 2014, *Dig Dis.* 2014;32(4):438-45.
- Yamamoto-Furusho, JK, et al. 2010.** Serum levels of beta2 microglobulin and ultrasensitive c-reactive protein as markers of histological activity in ulcerative colitis. 2010, *Gac Med Mex.* 2010 Jan-Feb;146(1):31-5 (Artikel in Spanisch).
- Zhou, B, et al. 2014.** C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. 2014, *Cancer Causes Control.* 2014 Oct;25(10):1397-405. doi: 10.1007/s10552-014-0445-8. Epub 2014 Jul 23.
- Zilberman, L, et al. 2006.** Correlated expression of high-sensitivity C-reactive protein in relation to disease activity in inflammatory bowel disease: lack of differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. 2006, *Digestion.* 2006;73(4):205-9.

9 Danksagung

Zunächst gehört mein herzlicher Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Christoph Schramm für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und seine konstruktiven Anregungen.

Mein ganz besonderer Dank gehört zudem Dr. Hanno Ehlken für seine vorbildliche Betreuung und Unterstützung bis ins Detail bei der Verfassung der Dissertation.

Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Dr. Ansgar W. Lohse, der mir die Möglichkeit gegeben hat in der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zu promovieren.

Ein weiteres Dankeschön gebührt Frau Susanne Lezius für die Hilfe und Beratung bei der statistischen Auswertung.

Abschließend danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern Stefanie und Horst Rieger, die mir das Studieren ermöglicht haben, sowie Sophia Keimer für ihre Geduld und Unterstützung.

10 Lebenslauf

Entfällt aus Datenschutzgründen

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Hamburg, den

Unterschrift: