

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. Ansgar W. Lohse

**Komplikationen endoskopischer Gallengangsinterventionen bei
Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis und
Leberzirrhose**

Dissertation

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

vorgelegt von:

David Leon Reiners
aus Bonn

Hamburg 2020

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
19.06.2020**

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

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

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:
Prof. Dr. Thomas Rösch**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:
Prof. Dr. Linda Diehl**

Inhaltsverzeichnis:

1. Originalarbeit der Publikationspromotion	4 - 16
Moritz Peiseler*, David Reiners* [...] Christoph Schramm: Risk of endoscopic biliary interventions in primary sclerosing cholangitis is similar between patients with and without cirrhosis	
2. Zusammenfassende Darstellung	
2.1. Einleitung	17 - 19
2.2. Material und Methoden	19 - 21
2.3. Ergebnisse	
2.4.1 Patientencharakteristika	21 - 22
2.4.2 Indikationen	22
2.4.3 Interventionsdetails	22 - 23
2.4.4 Komplikationen bei ERC	23 - 24
2.4.5 Risikofaktoren bei ERC	24 - 25
2.4.6 Geschätzte Grenzfrequenzen	25
2.4.7 Effekte der ERC auf Laborparameter	25
2.4.8 Effekte der ERC auf die Symptomatik	26
2.4. Diskussion	26 - 28
3. Zusammenfassung/Abstract	29
4. Literaturverzeichnis	30 - 32
5. Erklärung des Eigenanteils	32 - 33
5. Danksagung	33
6. Lebenslauf	34
7. Eidesstaatliche Versicherung	35

RESEARCH ARTICLE

Risk of endoscopic biliary interventions in primary sclerosing cholangitis is similar between patients with and without cirrhosis

Moritz Peiseler¹*, David Reiners¹, Hans O. Pinnschmidt², Marcial Sebode¹, Franziska Jung¹, Johannes Hartl¹, Roman Zenouzi¹, Hanno Ehlken^{1,3}, Stefan Groth³, Guido Schachschal³, Thomas Rösch³, Christina Weiler-Normann^{1,4}, Ansgar W. Lohse¹, Christoph Schramm^{1,4}*

1 I. Department of Medicine, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, **2** Department of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, **3** Department of Interdisciplinary Endoscopy, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, **4** Martin Zeitz Centre for Rare Diseases, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

* These authors contributed equally to this work.
* m.peiseler@uke.de (MP); cschramm@uke.de (CS).



OPEN ACCESS

Citation: Peiseler M, Reiners D, Pinnschmidt HO, Sebode M, Jung F, Hartl J, et al. (2018) Risk of endoscopic biliary interventions in primary sclerosing cholangitis is similar between patients with and without cirrhosis. PLoS ONE 13(8): e0202686. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202686>

Editor: Gianfranco D. Alpini, Texas A&M University, UNITED STATES

Received: March 26, 2018

Accepted: August 6, 2018

Published: August 20, 2018

Copyright: © 2018 Peiseler et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: C.S., A.W.L. and C.W.-N. are supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (SFB841 and KFO306). C.S. is supported by the Helmut und Hannelore Greve Foundation and the YAEL Foundation. M.S. is supported by the DFG (SE 2665/1-1). The funders had no role in study

Abstract

Background

Endoscopic retrograde cholangiography (ERC) is a mainstay of therapy in patients with primary sclerosing cholangitis (PSC) and obstructive cholestasis. Patients with liver cirrhosis have an increased risk of surgical complications and are more susceptible to infections. Since PSC often progresses to cirrhosis, we aimed to assess whether ERC is associated with increased risk of complications in patients with PSC and cirrhosis.

Methods

Out of 383 patients with PSC, 208 patients received endoscopic treatment between 2009–2017. Seventy patients had cirrhosis when ERC was performed and 138 patients had no signs of cirrhosis. Overall, 663 ERC procedures were analysed, with 250 ERC in patients with cirrhosis and 413 ERC in patients without cirrhosis. Data were analysed retrospectively from a prospectively acquired database using repeated measures logistic regression.

Results

Overall, 40 procedure-related complications were documented in 663 ERC interventions (6%). The rate of complications was similar between patients with and without cirrhosis (4.4% vs. 7.0%). First-time ERC was associated with a higher risk of complications (17.5% vs. 4.9%). Biliary sphincterotomy, stent placement and female sex, but not presence of liver cirrhosis, were identified as risk factors for overall complications in multivariate analysis. Patients without cirrhosis showed a significant decline of ALP and bilirubin levels after the first two interventions. In contrast, in patients with cirrhosis, ALP and bilirubin levels did not significantly decline after ERC.

design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abbreviations: ERC, endoscopic retrograde cholangiography; PSC, primary sclerosing cholangitis; ASGE, American Society for Gastrointestinal Endoscopy; ALP, alkaline phosphatase; i.v., intravenous; UDCA, ursodeoxycholic acid; CI, confidence interval.

Conclusions

In patients with PSC, cirrhosis was not a risk factor for post-ERC complications. Therefore, cirrhosis should not preclude endoscopic intervention in patients with clear clinical indication.

Introduction

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic inflammatory disease of intra- and extrahepatic bile ducts with characteristic strictures and bile duct obstruction [1]. PSC progresses to end-stage liver disease necessitating organ transplantation. Clinical symptoms include right upper quadrant abdominal pain, pruritus, jaundice, cholangitis, fatigue, but at least 50% of PSC patients are asymptomatic at initial presentation [2, 3]. Magnetic resonance imaging has replaced endoscopic retrograde cholangiography (ERC) as diagnostic modality of choice [4]. ERC with biliary interventions is currently recommended in symptomatic patients, in case of rapid increase in cholestatic liver enzymes and in patients with progressive dominant strictures on imaging [5–8]. Treatment of dominant strictures with balloon or bougie dilation is frequently performed to relieve symptoms and improve biliary drainage. Although clinical practice in most centres, to date there are no controlled studies demonstrating the efficacy of stricture dilation on disease progression [8].

There is paucity of data regarding biliary interventions in patients with PSC and established cirrhosis and it is unclear, whether benefit outweighs risk [8]. Patients with liver cirrhosis have an increased risk following surgical procedures and anesthesia and also suffer from high susceptibility of infections [9–11]. Therefore, patients with PSC and established cirrhosis might also have an increased risk for adverse events associated with endoscopic therapy and there is lack of data on the risk of this subgroup. A study performed in North America between 1980 and 1994 reported on 10 patients with PSC and cirrhosis with endoscopic or percutaneous stricture treatment and found no change in baseline bilirubin before and one year after intervention [12]. Another study from Germany reported on deterioration of laboratory values of cholestasis following diagnostic ERC in seven of eight patients with stage III or IV fibrosis compared to patients with early stages of fibrosis [13].

Since to date differences in adverse events between cirrhotic and non-cirrhotic PSC patients have not been analysed, the aim of this study was to assess the safety of ERC in a large single-centre cohort of PSC patients with and without established cirrhosis. Our findings indicate that in patients with PSC and established cirrhosis ERC could be safely performed and was not associated with increased risk of adverse events.

Patients and methods

This is a single-centre analysis of a tertiary centre, including 383 patients with PSC managed at the I. Department of Medicine, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf from 2009–2017. Data were collected prospectively in a database and analysed retrospectively. Written informed consent was obtained from each patient and the local ethics committee approved of the study (PV4081-003; Ethics Committee of the Medical Association Hamburg, Germany). The study conforms with the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki and its revised versions. Diagnosis of PSC was made using a combination of clinical, biochemical and cholangiographic (magnetic resonance cholangiopancreatography and / or endoscopic retrograde cholangiopancreatography) features according to recent guidelines [5–8]. Diagnosis of

cirrhosis was based on the presence of at least one of the following characteristics: ascites, gastroesophageal varices or hepatic encephalopathy, liver histology demonstrating cirrhosis or transient elastography ≤ 14.4 kPa, as previously validated as an appropriate cut-off value for cirrhosis [14]. Patients with secondary sclerosing cholangitis or IgG4-associated cholangitis were excluded. Follow up information was obtained by reviewing each patient's chart. Patients were routinely admitted to the ward to be monitored for 24–48 hours following endoscopic intervention. All patients were scheduled for a routine consultation at the outpatient hepatology service (YAEL-Centre for Autoimmune Liver Diseases) 4–12 weeks after endoscopy to discuss treatment efficacy and adverse events.

Procedure-associated adverse events were classified in accordance with the most recent guideline of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) [15]. Post-ERC pancreatitis was defined by new onset of abdominal pain and a ≤ 3 -fold elevation of serum lipase levels for up to two weeks after the procedure. Post-ERC cholangitis was defined by fever, leukocytosis and / or positive blood culture necessitating the use of antibiotics. Bleeding was defined if haemorrhage was leading to blood transfusion or re-intervention. Perforation was defined as extravasation of contrast material on radiology requiring re-intervention and / or stenting.

Laboratory parameters including alkaline phosphatase (ALP), serum bilirubin and aminotransferase levels as surrogates of cholestasis were assessed before and up to three months after each intervention. If indication for biliary intervention was clinical symptoms of cholestasis (pruritus, right upper quadrant abdominal pain, jaundice), symptoms were graded as improved, stable or worsened retrospectively during follow up visit within three months.

Most patients (96%) received peri-interventional antibiotics, mainly ampicillin/sulbactam *i. v.*, during each procedure after sampling of bile fluid as recommended (6, 8) and was continued orally for two days. Guide wire cannulation without prior contrast was the method of choice for accessing the common bile duct. ERC was routinely performed using propofol sedation in prone position by an experienced endoscopist.

Continuous data are expressed as the median or mean with range. Laboratory values are expressed as mean \pm standard deviation. Statistical comparison of serum ALP, bilirubin and aminotransferase levels before and after endoscopic biliary intervention was performed using Wilcoxon signed-rank test after normality distribution was excluded. Because many patients had repeated interventions, repeated measures logistic regression was employed to examine risk factors for the adverse events “overall complications”, “post-ERC pancreatitis” and “post-ERC cholangitis” in uni- and multivariate analyses. The independent variables “sex”, “cirrhosis”, “biliary sphincterotomy”, “stent placement”, “first ERC”, “UDCA therapy”, “immunosuppressive therapy”, “inflammatory bowel disease” and “cholangiocarcinoma” were considered fixed effects while data on outcome variables gathered at individual interventions per patient were considered repeated measures. Interactions between the independent variable “cirrhosis” and all other independent variables were tested and none was found significant. For multivariate analyses, all independent variables were forced into the regression model. The resulting odds ratios with 95% confidence intervals and p-values are presented. Marginal frequencies estimated from the multivariate analyses are also presented. P-values < 0.05 were considered significant. The statistical packages SPSS 1 version 25 (IBM Corp., New York, USA) and GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, USA) were used for statistical analyses.

Results

Patient characteristics

Of the whole cohort of 383 patients, 208 (54%) patients received at least one ERC between the years 2009–2017. We evaluated a total of 663 ERC with 413 procedures in 138 patients without

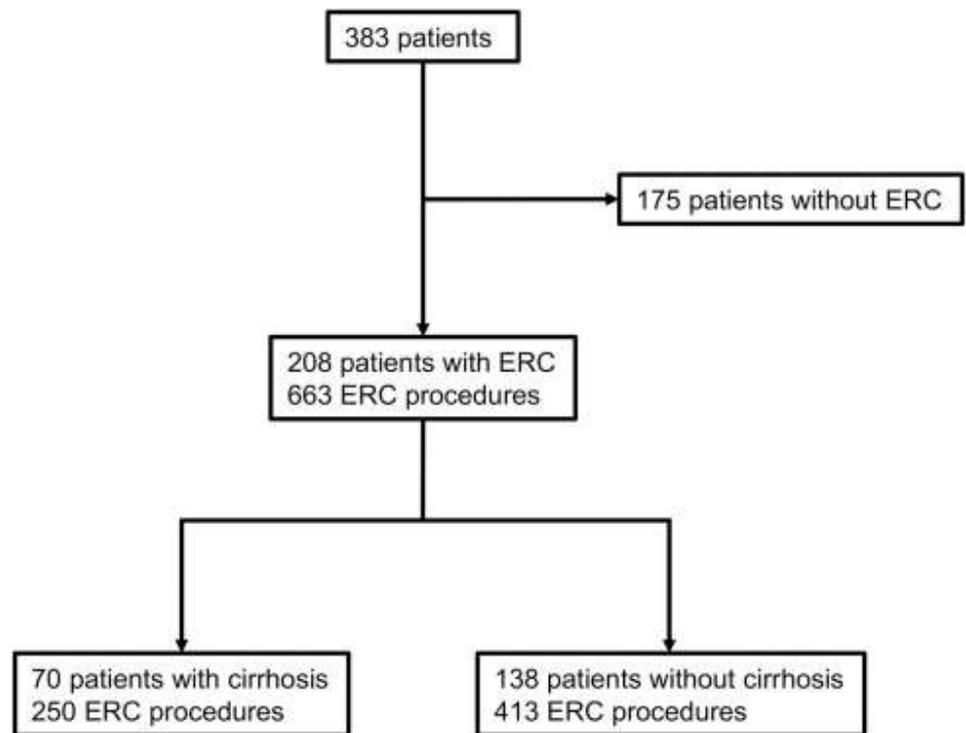


Fig 1. Flow chart of all patients included in the analysis. Out of a total of 383 patients with PSC managed at our centre, 208 patients received at least one ERC between 2009–2017. In 70 patients with 250 procedures, cirrhosis was detected. Another 138 patients with 413 ERC procedures had not progressed to cirrhosis.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202686.g001>

cirrhosis and 250 procedures in 70 patients with established cirrhosis (Fig 1). The group of patients with cirrhosis consisted of 34 patients with Child-Pugh class A, 32 with Child-Pugh class B and 4 patients with Child-Pugh class C. In 27 patients, cirrhosis was confirmed histologically, in 34 patients TE was > 14.4 kPa and a total of 39 patients had clinical signs at diagnosis of cirrhosis. Clinical characteristics can be found in Table 1 and S1 Table. Two patients were lost to follow-up. Treatment was unchanged between the time of ERC and follow-up outpatient assessment.

Indications for biliary intervention

In the group of patients with cirrhosis, ERC was performed in 38% (96) of interventions due to progressive strictures on imaging, in 31% (78) because patients complained of clinical symptoms and in 21% (53) of cases because of rising cholestatic liver enzymes. Other indications were extraction of previously placed stents, bile duct stone removal and 4% were intended for diagnostic purpose only. In the group of patients without cirrhosis, in 55% (227) of interventions, ERC was performed due to progressive strictures on imaging, in 12% (50) of cases because patients complained of clinical symptoms and in 16% (65) of cases because of rising cholestatic liver enzymes. Other indications were stent extraction, bile duct stone removal and 3% were diagnostic. In the group of patients with cirrhosis, ERC was performed more frequently due to clinical symptoms (31% vs. 12%) and less often because of progressive strictures (38% vs. 55%), indicating reluctance to perform ERC in cirrhotic patients on the basis of imaging or biochemistry alone.

Table 1. Patient demographics.

	PSC with cirrhosis	PSC without cirrhosis	P-value
Total number of patients	70	138	
Total number of ERC (N)	250	413	
No. ERC per patient	3.5 (1–14)	3.0 (1–16)	0.058
Male / female	45 (64%) / 25 (36%)	89 (64%) / 49 (36%)	0.999
Mean age at last follow up (yrs.)	46.1 (25–76)	44.5 (30–79)	0.399
Mean age at diagnosis (yrs.)	33.2 (12–68)	36.4 (6–63)	0.051
Observation period after ERC (mos.)	28 (2–88)	33 (2–91)	0.249
Time to last follow up (yrs.)	12.5 (0.5–36)	8 (0.1–35)	< 0.001
PSC-associated IBD	41 (60%)	87 (63%)	0.549
UDCA treatment	61 (87%)	119 (86%)	0.999
Immunosuppression	28 (40%)	66 (48%)	0.305

ERC = endoscopic retrograde cholangiography. IBD = inflammatory bowel disease. UDCA = ursodesoxycholic acid.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202686.t001>

Details on ERC procedures

In the patients with cirrhosis, biliary sphincterotomy was performed in 14% of interventions (36 / 250) and in 71% (5 / 7) during first-time ERC (Table 2). In the group of patients without cirrhosis, biliary sphincterotomy was performed in 80 interventions (19%). In this group, 50 first-time ERC were performed and biliary sphincterotomy was performed in 78% (39 / 50) of first-time procedures (Table 2). Rates of balloon dilatation, bougie dilatation, stent placement were similar between the cirrhotic and non-cirrhotic groups (Table 2). There were significantly more brush cytologies and forceps biopsies in the group of patients without cirrhosis (Table 2).

Adverse events in 663 ERC procedures

Analysing 663 procedures, we documented 40 procedure-associated adverse events giving an overall complication rate of 6% in our cohort. The overall rate of adverse events was not elevated in the group of patients with cirrhosis compared to the group of patients without cirrhosis (4.4% vs. 7.0%) (Table 3). Post-ERC pancreatitis occurred after 12 (2.9%) ERC without cirrhosis and after three (1.2%) ERC with cirrhosis. Post-ERC cholangitis was noted after ten (2.4%) interventions in patients without cirrhosis and after five (2%) interventions in patients

Table 2. Details on ERC interventions.

	All patients	PSC with cirrhosis	PSC without cirrhosis	P-value
Total number of ERC (N)	663	250	413	
Diagnostic ERC	24 (3.6%)	10 (4%)	14 (3%)	0.674
Biliary sphincterotomy	116 (17%)	36 (14%)	80 (19%)	0.114
Balloon dilation	446 (67%)	168 (67%)	277 (67.1%)	0.999
Bougie dilation	124 (18.7%)	40 (16%)	84 (20.3%)	0.182
Stent placement	69 (10.4%)	23 (9.2%)	46 (11.1%)	0.512
Brush cytology	167 (25%)	47 (19%)	120 (29%)	0.003
Forceps biopsy	39 (5.8%)	8 (3%)	31 (7%)	0.026
Periinterventional antibiotics	636 (96%)	240 (96%)	396 (95.9%)	0.999

ERC = endoscopic retrograde cholangiography.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202686.t002>

Table 3. Adverse events in patients with and without cirrhosis.

	All patients	PSC with cirrhosis	PSC without cirrhosis
Number of patients	208	70	138
Total number of ERC (N)	663	250	413
First-time ERC	57 (8.6%)	7 (2.8%)	50 (12.1%)
Following ERC	606 (91.4%)	243 (97.2%)	363 (87.9%)
Overall adverse events	40 (6.0%)	11 (4.4%)	29 (7.0%)
Post-ERC pancreatitis	15 (2.2%)	3 (1.2%)	12 (2.9%)
Post-ERC cholangitis	15 (2.2%)	5 (2.0%)	10 (2.4%)
Perforation	8 (1.2%)	2 (0.8%)	6 (1.5%)
Bleeding	2 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Adverse events first-time ERC	10 (17.5%)	2 (28.5%)	8 (16.0%)
Post-ERC pancreatitis	8 (14.0%)	1 (14.2%)	7 (14.0%)
Post-ERC cholangitis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Perforation	2 (3.5%)	1 (14.2%)	1 (2.0%)
Bleeding	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Adverse events following ERC	30 (4.9%)	9 (3.7%)	21 (5.8%)
Post-ERC pancreatitis	7 (1.1%)	2 (0.8%)	5 (1.4%)
Post-ERC cholangitis	15 (2.5%)	5 (2.0%)	10 (2.8%)
Perforation	6 (0.9%)	1 (0.4%)	5 (1.4%)
Bleeding	2 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)

ERC = endoscopic retrograde cholangiography.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202686.t003>

with cirrhosis. Bile duct perforation occurred during six (1.4%) procedures in the non-cirrhotic and two procedures (0.8%) in the cirrhotic group. There was one bleeding recorded in the patients without cirrhosis (0.2%) and one bleeding (0.4%) in the patients with cirrhosis (Table 3).

Risk factors for ERC in the whole cohort of PSC patients

Since the group of patients with or without cirrhosis may be differently affected by confounders, we next aimed to analyse risk factors associated with procedure related complications. Univariate analysis indicated placement of a temporary stent, biliary sphincterotomy, first-time ERC and female sex as significant risk factors for “overall complications” while for “post-ERC pancreatitis”, only biliary sphincterotomy, first-time ERC and female sex were significant risk factors (Table 4). Significant risk factors for “post-ERC cholangitis” were stent placement and female sex. The complications “bleeding” and “perforation” did not show any significant associations with independent variables, likely due to the low number of events.

In multivariate analyses, the independent variables biliary sphincterotomy, stent placement and female sex were indicated as significant risk factors for “overall complications” while for “post-ERC pancreatitis”, significant risk factors were biliary sphincterotomy and female sex (Table 4). For “post-ERC cholangitis” temporary stent placement was a significant risk factor. Of note, liver cirrhosis did not show any significant correlation with post-ERC complications observed.

Additionally, we tested presence of cholangiocarcinoma, treatment with UDCA, immunosuppressive treatment and presence of IBD as potential risk factors but none of these were found significantly associated with adverse events on univariate and multivariate analyses (S2 Table).

Table 4. Univariate and multivariate analysis of risk factors for post-ERC adverse events.

Dependent variable	Covariable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Adverse event	Cirrhosis	0.61	0.27–1.36	0.226	0.79	0.34–1.83	0.589
	First ERC	4.08	1.89–8.85	<0.001	1.59	0.61–4.14	0.342
	Sphincterotomy	4.38	2.25–8.53	<0.001	3.82	1.82–8.03	<0.001
	Female	2.35	1.14–4.83	0.022	2.26	1.09–4.69	0.030
	Stent	2.49	1.13–5.49	0.024	2.48	1.09–5.65	0.030
Pancreatitis	Cirrhosis	0.41	0.11–1.47	0.170	0.88	0.23–3.45	0.857
	First ERC	14.0	5.20–37.51	<0.001	3.18	0.92–10.95	0.067
	Sphincterotomy	20.9	6.24–70.1	<0.001	13.3	3.43–51.9	<0.001
	Female	3.39	1.09–10.5	0.036	3.57	1.20–10.6	0.022
	Stent	2.03	0.53–7.66	0.295	2.00	0.50–8.07	0.329
Cholangitis	Cirrhosis	0.82	0.27–2.51	0.731	0.83	0.27–2.59	0.748
	First ERC	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	Sphincterotomy	0.72	0.15–3.40	0.679	1.31	0.27–6.42	0.739
	Female	3.39	1.07–10.7	0.040	3.18	1.01–10.01	0.051
	Stent	4.19	1.27–13.8	0.019	3.81	1.07–13.49	0.038
Perforation	Cirrhosis	0.55	0.11–2.67	0.456			
	First ERC	3.64	0.72–18.3	0.118			
	Sphincterotomy	2.88	0.68–12.13	0.150			
	Female	0.98	0.23–4.84	0.977			
	Stent	n/a	n/a	n/a			
Bleeding	Cirrhosis	1.65	0.10–26.51	0.722			
	First ERC	n/a	n/a	n/a			
	Sphincterotomy	4.74	0.30–75.2	0.269			
	Female	n/a	n/a	n/a			
	Stent	8.05	0.49–131.0	0.143			

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202686.t004>

Estimated marginal frequencies

To adjust for potential confounders which could affect the risk of complications in the two groups of patients, we performed an estimation of marginal frequencies. The estimated marginal frequencies of overall complications were 10.7 for patients with cirrhosis and 13.1% for patients without cirrhosis (S3 Table). In case of sphincterotomy, it was 20.9% (vs. 6.5% without) and for female patients 16.8% and 8.3% for male patients respectively. For patients with and without stent placement, it was 17.5% and 7.9%. The estimated marginal frequencies of overall complications were thus significantly elevated for the risk factors female sex, sphincterotomy and stent placement, compared to absence of these risk factors (S2 Table; see Table 4 for p-values).

Effect of ERC in cirrhotic and non-cirrhotic PSC patients on liver biochemistry

In the group of patients without cirrhosis, ALP levels significantly declined after the first (415 U/l ± 271 to 299 U/l ± 249; p = 0.0003) and second intervention (321 U/l ± 201 to 228 U/l ± 153; p = 0.001) (Fig 2A). A third intervention and all following interventions did not significantly improve ALP levels; however, a trend to ALP reduction could still be observed (Fig 2A). Bilirubin levels equally declined in patients without cirrhosis after the first (2.3 mg/dl ± 2.4 to 1.0 mg/dl ± 0.8; p = 0.0003) and second intervention (2.3 mg/dl ± 3.3 to 1.1 mg/dl ± 1.7;

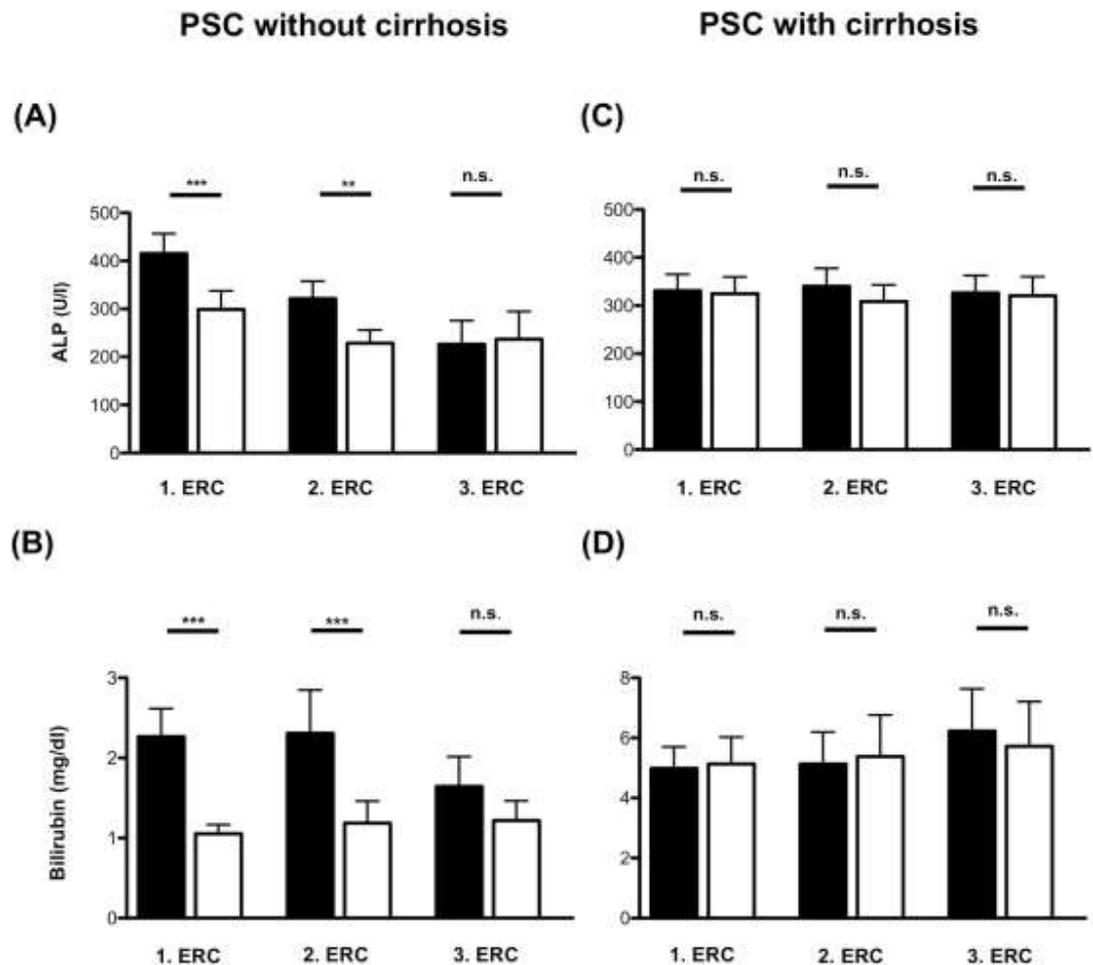


Fig 2. Serum ALP and bilirubin levels before and after endoscopic intervention. Mean alkaline phosphatase (ALP) and bilirubin serum levels of patients without cirrhosis (A, B) and with cirrhosis (C, D) before and up to three months after therapeutic ERC. ERC = endoscopic retrograde cholangiography. ^{mm}p < 0.0001; ^{mm}p < 0.001; n.s. = not significant.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202686.g002>

$p = 0.0007$). Thereafter, bilirubin levels were not significantly altered following ERC, similar to ALP levels (Fig 2B). Similarly, levels of AST and ALT were significantly reduced following a first and second intervention in the patients without cirrhosis (S1 Fig).

In contrast, in 70 patients with established cirrhosis, ALP levels did not significantly change after the first ($331 \text{ U/l} \pm 167$ to $334 \text{ U/l} \pm 202$ $p = 0.88$) or second intervention ($340 \text{ U/l} \pm 179$ to $309 \text{ U/l} \pm 166$; $p = 0.45$) and after all following interventions (Fig 2C). The same observation was made for serum bilirubin levels after the first intervention ($4.9 \text{ mg/dl} \pm 4.8$ to $5.1 \text{ mg/dl} \pm 6.1$; $p = 0.70$) and all following interventions (Fig 2D). Analyzing AST and ALT levels in the patients with cirrhosis, we found no change in AST in the patients without cirrhosis throughout the first three interventions and only a significant improvement of ALT after the first ERC and no change in following interventions (S1 Fig).

Effect of ERC in cirrhotic and non-cirrhotic PSC patients on symptoms

In 128 out of 663 interventions (19%), ERC was performed due to clinical symptoms. In the group of patients with cirrhosis, symptom relief was achieved by 49 interventions (63%),

symptoms remained stable in 26 cases (33%) with two patients (2%) describing worsened complaints after ERC. In one patient information was missing. In the group without cirrhosis, symptom relief was achieved by 34 interventions (68%), symptoms remained stable in ten (20%) and worsened in six cases (12%). Therefore, the rate of symptomatic relief was similar between patients with PSC with or without cirrhosis.

Discussion

Primary sclerosing cholangitis is a challenging disease due to lack of medical therapy and frequent progression to liver cirrhosis. Biliary intervention with mechanical dilation of obstructed bile ducts remains a mainstay of therapy in patients with dominant stenoses and especially in patients presenting with symptoms of obstructive cholestasis. Considering the increased risk of patients with cirrhosis following surgical and anaesthetic procedures [16] and an increased risk of infections in patients with cirrhosis [11], many experts are reluctant to perform ERC in patients with established cirrhosis [8]. However, there is a lack of data on the risk of ERC in PSC patients with established liver cirrhosis. In this large single-centre analysis, we demonstrated that ERC with biliary intervention was safe in patients who have progressed to liver cirrhosis: the rate of adverse events was similar between PSC patients with and without cirrhosis. This is in line with a recent multicentre retrospective study from North America demonstrating a lower rate of adverse events in patients with PSC and cirrhosis compared to cirrhosis of other aetiology following ERC [17]. Furthermore, with an observed rate of adverse events of 6%, ERC was a safe procedure in our cohort, a rate comparable to published data from high volume centres [18–20]. Several studies have evaluated adverse events following ERC in patients with PSC [19–28] reporting heterogeneous results. Overall, patients with PSC seem to have an increased rate of complications [8]. However, not all studies could confirm this finding [25, 28]. A large European study on safety of ERC in patients with PSC showed an overall rate of adverse events of 9% [19] and recently, a retrospective study from North America demonstrated an overall complication rate of 4.3% [20]. In summary, the risk of adverse events in patients with PSC ranges from 1.8–18.4% [8], which is higher compared to ERC for other indications [18].

In our cohort, patients with first-time ERC had a higher rate of adverse events. The rate of biliary sphincterotomy was high during first-time ERC, reflecting difficulty to cannulate the common bile duct in PSC and the intention to lower the risk for subsequent interventions [17, 19, 20]. The low rate of patients with adverse events after following interventions indicates that biliary sphincterotomy indeed could be protective for future interventions. Of note, first-time ERC was a significant risk factor on univariate, but not multivariate analysis. This discrepancy is caused by confounding of first-time ERC with other independent variables, e. g. sphincterotomy. Multivariate analysis adjusts for this confounding, thus yielding more credible results than univariate analysis regarding the actual “net” effect of individual independent variables. Risk factors significantly associated with adverse events identified in our study include female sex, biliary sphincterotomy and placement of a temporary stent. These risk factors have previously been identified and do not seem to be disease specific for PSC [8].

There is debate whether balloon dilation alone or temporary stenting should be the method of choice for treating strictures. Results of a recently published randomized controlled clinical trial comparing balloon dilatation with short-term stenting found increased complication rates after stenting [29]. In our study, we could confirm that interventions with stent placement carry a higher risk for adverse events on univariate and multivariate analysis. However, since in our centre, stent placement is not performed routinely and is only chosen if a complicated stenosis necessitates stenting, selection bias was probably introduced. The overall rate of

post-ERC cholangitis was low in our cohort. We routinely administer i.v. antibiotics during the ERC procedure after the bile duct has been cannulated and bile fluid obtained for microbiological culture and on two days orally thereafter. This is of note since it offers the opportunity to assess the bacterial / fungal spectrum in bile which can then be used for targeted treatment in case of cholangitis. Clinical relevance of isolating biliary pathogens during ERC has been previously demonstrated with regards to the choice of subsequent antimicrobial treatment [30].

There are no controlled trials assessing potential efficacy of endoscopic treatment in patients with PSC and no long-term observational studies suggesting a benefit regarding progression to cirrhosis or its complications [8]. In our study, ERC with biliary intervention led to a significant short-term improvement of ALP, bilirubin and aminotransferase levels in patients without cirrhosis after the first and second ERC. In contrast, in cirrhotic patients we did not observe a significant reduction of cholestatic liver enzymes. However, if this short-term improvement of surrogate markers translates into a positive effect on the long-term prognosis can only be answered with prospective studies head-to-head comparing endoscopic therapy with conservative management and should not be concluded from our study. In patients complaining of symptoms such as pruritus, cholangitis or abdominal pain, ERC is performed to achieve symptom relief. In this subgroup, we observed improvement of symptoms in 64–68% of cases, with relief of symptoms in a similar proportion of patients with and without cirrhosis.

Due to the retrospective study design, we did not formally assess symptoms prior or after endoscopy in a standardized fashion introducing a reporting bias. However, since all patients were followed up routinely in our outpatient hepatology service we think that it is unlikely that major adverse events were missed. Furthermore, we used development of laboratory values as a surrogate to assess efficacy of endoscopic treatment. Many other groups reporting on therapeutic ERC have previously relied on biochemical markers and the Mayo Score has been used to assess the efficacy of endoscopic treatment [31, 32]. We did not use the Mayo Score to calculate improved patient outcome after endoscopic intervention, since this score has been developed to assess the natural history of PSC and contains serum bilirubin values, which as we confirm, will be lowered by dilation therapy. In addition, fluctuating cholestatic liver enzymes have been reported even without endoscopic intervention [33]. Furthermore, patients received multiple ERC and it is possible, that patients with favourable outcome were selected for repeated ERC. We employed sophisticated statistical analysis using estimated marginal frequencies to account for these confounders. Our results suggest, that we and others might have underestimated the true rate of adverse events if all confounders were evenly distributed. However, our results consistently show that patients with cirrhosis did not have an increased risk of complications.

To the best of our knowledge, this is the first study comparing safety and potential markers of efficacy in PSC patients with and without established cirrhosis. The results suggest that in non-cirrhotic patients with PSC, endoscopic intervention can lead to improvement in symptoms and surrogate markers of PSC activity and prognosis. In PSC patients with established cirrhosis, endoscopic intervention seems to be safe, but may not impact on prognostic markers. We suggest that endoscopic intervention in PSC cirrhosis should be restricted to patients with symptoms, obstructive stenoses and suspicion of bacterial / fungal cholangitis or for tissue sampling in patients with suspicion of cholangiocarcinoma. Our findings come from a highly specialized group and expert centre and must therefore not be extrapolated to secondary health care centres or "general gastroenterologists". However, we would make the argument that patients with PSC in an advanced stage should be referred to specialized centres.

Supporting information

S1 Table. Characteristics of PSC patients with cirrhosis at the time of diagnosing cirrhosis.
(DOCX)

S2 Table. Univariate and multivariate analysis of additional risk factors for post-ERC adverse events.
(DOCX)

S3 Table. Estimated marginal frequencies for adverse events.
(DOCX)

S1 Fig. AST and ALT before and after endoscopic therapy.
(TIF)

Acknowledgments

C.S., A.W.L. and C.W.-N. are supported by the DFG (SFB841 and KFO306). C.S. is supported by the Helmut und Hannelore Greve Foundation and the YAEL Foundation. M.S. is supported by the DFG (SE 2665/1-1). We thank the DFG, the Helmut und Hannelore Greve Foundation and the YAEL Foundation for support.

Author Contributions

Conceptualization: Moritz Peiseler, Christoph Schramm.

Data curation: Moritz Peiseler, David Reiners, Hans O. Pinnschmidt, Marcial Sebode, Franziska Jung, Johannes Hartl, Roman Zenouzi, Hanno Ehlken, Stefan Groth, Guido Schachschal, Thomas Rösch, Christina Weiler-Normann.

Formal analysis: Moritz Peiseler, David Reiners, Hans O. Pinnschmidt.

Funding acquisition: Christoph Schramm.

Investigation: Moritz Peiseler, David Reiners, Franziska Jung, Johannes Hartl, Roman Zenouzi, Hanno Ehlken, Stefan Groth, Guido Schachschal, Thomas Rösch, Christina Weiler-Normann, Christoph Schramm.

Methodology: Moritz Peiseler, Hans O. Pinnschmidt, Christoph Schramm.

Project administration: Christoph Schramm.

Resources: Ansgar W. Lohse, Christoph Schramm.

Supervision: Ansgar W. Lohse, Christoph Schramm.

Validation: Moritz Peiseler, Christoph Schramm.

Writing – original draft: Moritz Peiseler, Christoph Schramm.

Writing – review & editing: Marcial Sebode, Franziska Jung, Johannes Hartl, Roman Zenouzi, Guido Schachschal, Christina Weiler-Normann, Ansgar W. Lohse.

References

1. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet*. 2013; 382(9904):1587–99.
2. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016; 375(12):1161–70. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1506330> PMID: [27653566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27653566/)

3. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet*. 2018.
4. Schramm C, Eaton J, Ringe KI, Venkatesh S, Yamamura J. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. *Hepatology*. 2017; 66(5):1675–88. <https://doi.org/10.1002/hep.29293> PMID: 28555945
5. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010; 51(2):660–78. <https://doi.org/10.1002/hep.23294> PMID: 20101749
6. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of G. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(5):646–59; quiz 60. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.112> PMID: 25869391
7. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of hepatology*. 2009; 51(2):237–67. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009> PMID: 19501929
8. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, Arvanitakis M, Chazouilleres O, Dumonceau JM, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017; 49(6):588–608. <https://doi.org/10.1055/s-0043-107029> PMID: 28420030
9. Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology*. 1999; 29(6):1617–23. <https://doi.org/10.1002/hep.510290639> PMID: 10347099
10. O'Leary JG, Yachinski PS, Friedman LS. Surgery in the patient with liver disease. *Clinics in liver disease*. 2009; 13(2):211–31. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2009.02.002> PMID: 19442915
11. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *Journal of hepatology*. 2014; 60(6):1310–24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024> PMID: 24530646
12. Ahrendt SA, Pitt HA, Kalloo AN, Venbrux AC, Klein AS, Herlong HF, et al. Primary sclerosing cholangitis: resect, dilate, or transplant? *Annals of surgery*. 1998; 227(3):412–23. PMID: 9527065
13. Beuers U, Spengler U, Sackmann M, Paumgartner G, Sauerbruch T. Deterioration of cholestasis after endoscopic retrograde cholangiography in advanced primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 1992; 15(1–2):140–3. PMID: 1506631
14. Corpechot C, Gaouar F, ElNaggar A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2014; 146(4):970–9; quiz e15–6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.030> PMID: 24389304
15. Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2017; 85(1):32–47. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.06.051> PMID: 27546389
16. Nicoll A. Surgical risk in patients with cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012; 27(10):1569–75. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07205.x> PMID: 22694313
17. Adler DG, Haseeb A, Francis G, Kistler CA, Kaplan J, Ghumman SS, et al. Efficacy and safety of therapeutic ERCP in patients with cirrhosis: a large multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2016; 83(2):353–9. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.08.022> PMID: 26297868
18. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(8):1781–8. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x> PMID: 17509029
19. Ismail S, Kylanpaa L, Mustonen H, Halttunen J, Lindstrom O, Jokelainen K, et al. Risk factors for complications of ERCP in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy*. 2012; 44(12):1133–8. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325677> PMID: 23108808
20. Navaneethan U, Jegadeesan R, Nayak S, Lourdasamy V, Sanaka MR, Vargo JJ, et al. ERCP-related adverse events in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81(2):410–9. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.06.030> PMID: 25085336
21. Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1995; 21(3):661–7. PMID: 7875664
22. van den Hazel SJ, Wolfhagen EH, van Buuren HR, van de Meeberg PC, Van Leeuwen DJ. Prospective risk assessment of endoscopic retrograde cholangiography in patients with primary sclerosing cholangitis. Dutch PSC Study Group. *Endoscopy*. 2000; 32(10):779–82. <https://doi.org/10.1055/s-2000-7708> PMID: 11068837
23. Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K, Jowell PS, Branch MS, Baillie J. Predictors of successful clinical and laboratory outcomes in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing endoscopic

- retrograde cholangiopancreatography. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2003; 17(4):243–8. PMID: [12704468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12704468/)
24. Gluck M, Cantone NR, Brandabur JJ, Patterson DJ, Bredfeldt JE, Kozarek RA. A twenty-year experience with endoscopic therapy for symptomatic primary sclerosing cholangitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008; 42(9):1032–9. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181646713> PMID: [18580600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18580600/)
 25. Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, Ott BJ, Lindor KD. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(4):855–60. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.161> PMID: [19259076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19259076/)
 26. Alkhatib AA, Hilden K, Adler DG. Comorbidities, sphincterotomy, and balloon dilation predict post-ERCP adverse events in PSC patients: operator experience is protective. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(12):3685–8. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1830-8> PMID: [21789539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21789539/)
 27. von Seth E, Arnelo U, Enochsson L, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis increases the risk for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Liver Int*. 2015; 35(1):254–62. <https://doi.org/10.1111/liv.12640> PMID: [25041074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25041074/)
 28. Etzel JP, Eng SC, Ko CW, Lee SD, Saunders MD, Tung BY, et al. Complications after ERCP in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc*. 2008; 67(4):643–8. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.07.042> PMID: [18061595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18061595/)
 29. Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, Rauws EA, Paulsen V, Cantu P, et al. No Superiority of Stents vs Balloon Dilatation for Dominant Strictures in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. 2018.
 30. Negm AA, Schott A, Vonberg RP, Weismueller TJ, Schneider AS, Kubicka S, et al. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. *Gastrointest Endosc*. 2010; 72(2):284–91. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.02.043> PMID: [20541201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20541201/)
 31. Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *Journal of hepatology*. 2002; 36(2):151–6. PMID: [11830325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11830325/)
 32. Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, Hoen H, Chalasani N. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc*. 2001; 53(3):308–12. PMID: [11231388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11231388/)
 33. Bjornsson E, Lindqvist-Ottosson J, Asztely M, Olsson R. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(3):502–8. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04106.x> PMID: [15056092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15056092/)

2. Zusammenfassende Darstellung

2.1. Einleitung

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine seltene chronisch-entzündliche Gallengangserkrankung. Im Krankheitsverlauf bilden sich narbige Strikturen aus und führen zu typischen perlschnurartigen Veränderungen im intra- und extrahepatischen Gallengangssystem. Es kommt zur Ausbildung einer Cholestase und Progression zu einer Leberzirrhose mit schließlicher Notwendigkeit einer Lebertransplantation (Hirschfield et al., 2013). Die Erkrankung kommt bei Männern häufiger vor als bei Frauen, wobei die Häufigkeit bei 6,8-23,7/100000 liegt (Bambha et al., 2003). Es besteht eine enge Assoziation zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED), wobei 70-80% der Patienten mit PSC an einer PSC assoziierten Colitis, meist unter dem Bild einer Colitis ulcerosa leiden (Saich and Chapman, 2008).

Die Pathogenese der PSC ist ungeklärt, wobei eine multifaktorielle Genese angenommen wird. Ein chronischer Entzündungsreiz im Gallengangssystem führt zur Ausbildung von fibrotischen Strikturen (Silveira and Lindor, 2008). Hierbei wird eher eine Immundysregulation als eine klassische autoimmunologische Genese angenommen, denn es findet sich kein spezifisches Antigen. Die Prävalenz in der männlichen ist höher als in der weiblichen Bevölkerung und die Verabreichung von Immunsuppressiva ist oft wirkungslos (Aron and Bowlus, 2009). Diese Immundysregulation könnte beispielsweise durch ein verändertes Mikrobiom im Gallengangssystem getriggert werden (Aron and Bowlus, 2009; Terjung et al., 2010). Dadurch ließe sich die hohe Assoziation zu CED erklären, wobei eine chronische Entzündung des Darmes zu einer Translokation von Bakterien in den Gallengang beziehungsweise das portalvenöse System führen könnte (O'Mahony and Vierling, 2006). Zudem liegt wahrscheinlich eine genetische Prädisposition zu Grunde, denn es zeigt sich eine familiäre Häufung und HLA-Assoziationen, neben einer Reihe von anderen genetischen Assoziationen in immunologischen Genen (O'Mahony and Vierling, 2006; Schrupf and Boberg, 2001).

Die PSC präsentiert sich interindividuell unterschiedlich. Etwa 50-75% der Patienten leiden an Müdigkeit/Fatigue, ein Ikterus findet sich in 9-69% der Patienten und 40-70% leiden an Pruritus. Des Weiteren führt eine Cholestase im Gallengangssystem zu rezidivierenden bakteriellen Cholangitiden (5-28%), die sich mit Fieber und Schüttelfrost präsentieren können. Auch Abdominalschmerzen (16-60%) und Gewichtsverlust (10-34%) treten auf (Silveira and Lindor, 2008).

Bei Diagnose einer PSC werden die Symptome erhoben und Cholestaseparameter wie die alkalische Phosphatase (AP) und das Bilirubin bestimmt. Zudem kann eine moderate Leberwerterhöhung mit auffälliger Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) vorliegen. Atypische antinukleäre-Neutrophilen cytoplasmatische-Antikörper sind in 80% der Fälle erhöht, jedoch ein unspezifischer Marker (Mulder et al., 1993; Silveira and Lindor, 2008; Wiesner, 1994). Irregularitäten im Gallengangssystem, die durch narbige Strikturen hervorgerufen werden, sind wegweisend bei Diagnose einer PSC. Die Magnetresonanztomographie (MRCP) als nichtinvasives diagnostisches Verfahren hat die ERCP in den meisten Fällen zur Diagnose der PSC abgelöst (Aabakken et al., 2017). Bei einer Sensitivität

von 86% und Spezifität von 94% ist die MRCP mit der ERCP vergleichbar, wobei die MRCP das weniger invasive Verfahren ist und somit der ERCP als Diagnosemittel der ersten Wahl vorgezogen werden sollte (Dave et al., 2010).

Es stehen keine kausalen medikamentösen Therapien zur Behandlung der PSC zur Verfügung. Eine Verbesserung der Leberwerte konnte durch die Behandlung mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) gezeigt werden, womit diese Therapie als „Kann-Empfehlung“ Eingang in die europäischen Leitlinien erhielt (Chapman et al., 2010; European Association for the Study of the Liver, 2009). Eine Verbesserung in Bezug auf Symptome, Lebensqualität, Progression der Leberfibrose, sowie die langfristige Prognose konnte nicht nachgewiesen werden (Halilbasic et al., 2015; Kumar et al., 2016). Aus diesen Gründen sprechen sich die amerikanischen Leitlinien bei Behandlung der PSC gegen die Verwendung von UDCA aus (Chapman et al., 2010).

Ein Pfeiler der Therapie der PSC, ist die interventionelle Endoskopie im Rahmen einer endoskopisch retrograden Cholangiographie (ERC) (Aabakken et al., 2017). Diese zielt auf die Dilatation von hochgradigen Gallengangstenosen ab, die sich bei circa 50% der Patienten mit PSC entwickeln (Björnsson et al., 2004). Hierbei werden im Rahmen der endoskopisch retrograden Cholangiographie Ballondilatationen und Bougierungen im Bereich der narbigen Stenosen durchgeführt. Zusätzlich besteht die Möglichkeit einen Stent zu implantieren, wobei das Stenting des Gallengangs Ausnahmesituationen vorbehalten bleibt und einen nachrangigen Stellenwert in der Dilatationstherapie aufweist. In einer aktuellen Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Effektivität von Ballondilatation und Stenting vergleichbar war, ein Stenting des Gallengangs jedoch mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert war (Aabakken et al., 2017; Ponsioen et al., 2018).

Die Entscheidung zur Durchführung einer ERC basiert auf verschiedenen Kriterien. Bei unerklärlichem Anstieg der Cholestaseparameter sollte bei PSC Patienten eine ERC angestrebt werden. Die steigenden Cholestaseparameter können einen Galleaufstau anzeigen, mittels ERC und Dilatation einer Stenose kann der Galleabfluss wiederhergestellt werden. Zudem stellt eine Symptomprogredienz eine mögliche Indikation zur Intervention dar, hier liegt meist ebenfalls eine zunehmende Gallengangsstenose vor. Die Zunahme oder das Neuauftreten einer dominanten Stenose, kann auch direkt durch bildgebende Maßnahmen, wie MRCP oder Sonographie festgestellt werden, dies sollte ebenfalls Anlass für eine ERC sein. Dabei geht es in erster Linie um die Abklärung eines möglichen cholangiozellulären Karzinoms (CCA) (Aabakken et al., 2017). Das Risiko an einem cholangiozellulärem Karzinom zu erkranken ist bei Patienten mit PSC erheblich erhöht. Die Lebenszeitwahrscheinlichkeit für PSC-Patienten an einem CCA zu erkranken liegt bei 15-20%. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist dies ein um 161-fach erhöhtes Risiko (European Association for the Study of the Liver, 2009). Zur Abklärung eines solchen Verdachtes sollte eine Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie oder Computertomographie, Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9 und eine ERC zur histologischen Sicherung mittels Bürstenzytologie oder Zangenbiopsie durchgeführt werden. Jedoch bleibt die Diagnosestellung eine klinische Herausforderung (European Association for the Study of the Liver, 2009).

Es wird davon ausgegangen, dass die Dilatationstherapie mittels ERC für den längeren Erhalt der Leberfunktion sorgt (Gotthardt et al., 2010). Eine Verbesserung der Symptome und

Cholestaseparameter unter Dilatationstherapie ist beschrieben (Aljiffry et al., 2011). Die Entwicklung der Laborwerte und Symptome haben wir in unserem Patientenkollektiv untersucht. Bis heute ist allerdings unklar, ob sich endoskopische Interventionen positiv auf die Überlebenszeit auswirken (Chapman et al., 2010), da prospektive kontrollierte Interventionsstudien hierzu fehlen.

Der noch nicht geklärte prognostische Nutzen endoskopischer Interventionen wirft die Frage auf, wie man bei PSC-Patienten mit bereits etablierter Zirrhose verfahren sollte. Es ist bekannt, dass Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu Patienten ohne Leberzirrhose eine erhöhte Mortalität bei chirurgischen Interventionen aufweisen (Juan C Lopez-Delgado and Guez-Castro, 2015; Lopez-Delgado et al., 2016). Bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen kommt es zu veränderter Metabolisierung von Anästhetika (Friedman, 1999). Auch die ERC wird in Kurznarkose, meist unter Einsatz von Propofol, durchgeführt. Patienten mit Leberzirrhose weisen aufgrund einer Immundysfunktion eine erhöhte Anfälligkeit für bakterielle Infektionen auf. Besonders bei nosokomialen Infektionen zeigen sich erhöhte Mortalitätsraten (Jalan et al., 2014). Dabei stellt jede ERC ein Infektionsrisiko, insbesondere für eine postinterventionelle Cholangitis, dar.

Die Datenlage zur Sicherheit von endoskopischen Interventionen bei PSC und etablierter Leberzirrhose ist ungenügend. Eine Studie aus dem Jahr 2016 konnte zeigen, dass Patienten mit und ohne Leberzirrhose ein vergleichbares Risiko für Komplikationen im Rahmen einer ERC aufweisen (Adler et al., 2016). Diese Studie umfasste jedoch Leberzirrhosen verschiedenster Ätiologie. Ein Vergleich der Komplikationsraten zwischen PSC-Patienten einer Kohorte mit und ohne Zirrhose steht bisher noch aus. Das Ziel unserer Studie war es daher, das Risiko von Patienten mit PSC und Zirrhose zu evaluieren.

2.2. Material und Methoden

Insgesamt schließt diese Studie alle Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis ein, die zwischen den Jahren 2009 und 2017 im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), in der I. Medizinischen Klinik sowie der Klinik und Poliklinik für Interdisziplinäre Endoskopie behandelt wurden. Die Daten wurden in der klinikinternen, digitalen Patientenakte Soarian®, sowie der Livernet-Datenbank prospektiv gesammelt und mit Zustimmung der Patienten retrospektiv ausgewertet. Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt.

Die Diagnose der PSC wurde mittels Bildgebung, ERC, Laborparametern und Symptomen von erfahrenen Hepatologen, Radiologen und Endoskopikern in Einklang mit den aktuellen Leitlinien gestellt. Das UKE stellt eines der Zentren mit den größten PSC-Patientenkohorten in Europa dar.

Die Diagnose der Leberzirrhose wurde anhand typischer klinischer Merkmale wie Ösophagusvarizen, Aszites oder hepatischer Enzephalopathie bei 55,7% der Patienten gestellt. Eine Leberbiopsie wurde bei 38,5% der Patienten zur Verifizierung einer Leberzirrhose durchgeführt. Die nichtinvasive Messung der Leberfibrose mittels transientser Elastographie komplettierte die Diagnostik bei 48,6% der Patienten. Als Cut-off-Wert bei der Elastographie wurde ein Wert von \geq

14,4 Kilopascal (kPa) festgelegt. Für eine Leberfibrose im Stadium 4, die einer Zirrhose entspricht, ergibt sich für diesen Grenzwert eine Sensitivität von 94% und Spezifität von 87% (Corpechot et al., 2014). Die klinische Einteilung der Leberzirrhose erfolgte mittels Child-Pugh-Score, der sich anhand der Internationalen Normalized Ratio (INR), dem Albumin und Bilirubin im Serum, sowie Aszites und hepatischer Enzephalopathie berechnen lässt. Der Child-Pugh-Score umfasst die Stadien A mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 100%, Stadium B mit 81% und Stadium C mit 45%iger 1-Jahres-Überlebensrate (Child and Turcotte, 1964; Mishra, 2016; Pugh et al., 1973).

Eine antibiotische Prophylaxe wurde bei 96% der ERC periinterventionell intravenös verabreicht und für zwei Tage oral fortgeführt. Die ERC wurden mittels Seitblickendoskop und Drahtkanülierung ohne vorherige Kontrastierung des Gallenganges in Bauchlage durchgeführt. Die Interventionen wurden durch erfahrene Hepatologen durchgeführt. In absteigender Reihenfolge vornehmlich von Prof. Schramm, Dr. Denzer, Prof. Lohse, Prof. Rösch, Dr. Schachschal und Dr. Groth.

Interventionsspezifisch wurden meist Ballondilatationen und Bougierungen durchgeführt, in einigen Fällen erfolgte ein Stenting des Gallengangs. Diagnostisch wurden Bürstenzytologien und Zangenbiopsien durchgeführt. Nach der endoskopischen Intervention am Gallengang erfolgte die Hospitalisierung für 24-48 Stunden. Vier bis zwölf Wochen nach Intervention kam es routinemäßig zur Vorstellung in der hepatologischen Ambulanz des UKE (YAEL-Ambulanz). Dabei wurde meist eine Laboruntersuchung durchgeführt, sowie eventuell postinterventionell aufgetretene Symptome und Komplikationen dokumentiert.

Als postinterventionelle Komplikationen werteten wir in unserer Studie die post-ERCP-Pankreatitis, die sich mit abdominellen Schmerzen und mindestens dreifacher Erhöhung des Lipasewertes äußert. Die post-ERCP-Cholangitis, angezeigt durch Fieber, Anstieg der Leukozyten im Serum und/oder positiver Blutkultur. Eine Blutung werteten wir als Komplikation, wenn die Transfusion eines Erythrozytenkonzentrates oder eine erneute Intervention nötig war. Eine Perforation des Gallengangsystems wurde bei sichtbarem Kontrastmittelaustritt unter Röntgendurchleuchtung und daraus resultierendem Stenting des Gallenganges oder notwendiger Re-Intervention oder notwendiger operativer Versorgung als Komplikation gewertet.

Als laborchemische Anzeichen für eine Cholestase wurden alkalische Phosphatase und Bilirubin erhoben. Die Transaminasen AST und ALT wurden als Hinweise für eine transiente Hepatozytenschädigung untersucht. Laborwerte wurden eingeschlossen, wenn sie eine Woche vor Intervention und innerhalb von drei Monaten nach Intervention abgenommen worden waren. Wenn die Indikation für eine ERCP aufgrund der Symptomatik gestellt wurde, wurde der schriftlichen Ambulanzdokumentation entnommen, ob eine Symptompersistenz, -verschlechterung oder –verbesserung nach ERCP eingetreten war. Als deskriptive Statistiken der Laborwerte werden Mittelwert und Standardabweichung berichtet. Die Analyse der Laborwerte erfolgte mittels Wilcoxon-Test. Die Patientencharakteristika und Interventionsdetails wurden mittels Fishers exaktem Test auf Homogenität untersucht.

Zur Adjustierung für interindividuell unterschiedliche Messwiederholungen wurde eine logistische Regression für die Analyse der Risikofaktoren berechnet. Als unabhängige Variablen wurden „Zirrhose“, „Papillotomie“, „Stenting“, „erste ERCP“, „cholangiozelluläres Karzinom“, „Geschlecht“,

„UDCA-Einnahme“, „Immunsuppression“ und „chronisch entzündliche Darmerkrankung“ in die Analyse aufgenommen. Die wichtigste abhängige Variable war der Eintritt einer „Komplikation“. Zudem haben wir noch die spezifischen Komplikationen als abhängige Variable in Relation zu den bereits genannten unabhängigen Variablen untersucht. Die spezifischen Komplikationen waren „Pankreatitis“, „Cholangitis“, „Blutung“ und „Perforation“.

Die logistische Regression untersucht den Zusammenhang zwischen den unabhängigen und abhängigen Variablen für die Wahrscheinlichkeit, dass die abhängige Variable den Wert eins, das Eintreten einer Komplikation, annimmt. Hierbei wird mit der zugrundeliegenden Maximum-Likelihood-Schätzung eine S-förmige Funktionskurve erstellt. Anhand dieser Kurve wird die Eintrittswahrscheinlichkeit der abhängigen Variable vorausgesagt. Die Null steht für eine sehr geringe und die Eins für eine sehr hohe Eintrittswahrscheinlichkeit.

Der Regressionskoeffizient gibt eine komplexe, nicht lineare Einschätzung zur Interpretation der Eintrittswahrscheinlichkeit der abhängigen Variable an. Ein positives Vorzeichen spricht für einen Trend zum Eintreten, ein negatives Vorzeichen für einen abnehmenden Trend zum Eintritt der abhängigen Variable. Der Regressionskoeffizient wurde in den Tabellen zugunsten der Übersichtlichkeit nicht aufgenommen.

Die Zusammenhänge der abhängigen und unabhängigen Variablen werden durch Odds dargestellt. Dabei handelt es sich um das Verhältnis von Eintreffen zu nicht-Eintreffen des untersuchten Ereignisses. Zur weiteren Interpretation wird die Odds Ratio hinzugezogen, diese gibt das Verhältnis zweier Odds zueinander an. Die Odds Ratio zeigt die Veränderung der relativen Wahrscheinlichkeit der abhängigen Variable an. Bei einer Odds Ratio größer eins kommt es dabei zu einer Zunahme der Odds und Erhöhung der Eintrittswahrscheinlichkeit, bei einer Odds Ratio kleiner eins kommt es zu einer Abnahme der Odds und einer Abnahme der Eintrittswahrscheinlichkeit („Logistische Regressionsanalyse“ n.d.). Neben den Odds Ratios und dem 95%-Konfidenzintervall werden die p-Werte berichtet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Alle statistischen Analysen und Darstellungen wurde mit SPSS® Statistics (IBM® Corp., Version 23.0.0.0, ©2015, New York, USA) und GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, USA) durchgeführt.

2.3. Ergebnisse

2.3.1. Patientencharakteristika:

Insgesamt wurden zwischen 2009 und 2017 383 Patienten mit PSC untersucht. 208 dieser Patienten erhielten eine ERC. 138 Patienten wiesen keine Leberzirrhose auf und erhielten 413 Interventionen. 70 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Intervention bereits eine Leberzirrhose und erhielten insgesamt 250 Interventionen. Im Child-Pugh-Stadium A befanden sich 34 Patienten, im Stadium B 32 Patienten und im Child-Pugh-Stadium C vier Patienten. Die Geschlechter- und Altersverteilung in beiden Gruppen war gleich. Circa 60% der Patienten litten an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung. Immunsuppressiva- und UDCA-Einnahme waren in beiden Gruppen vergleichbar.

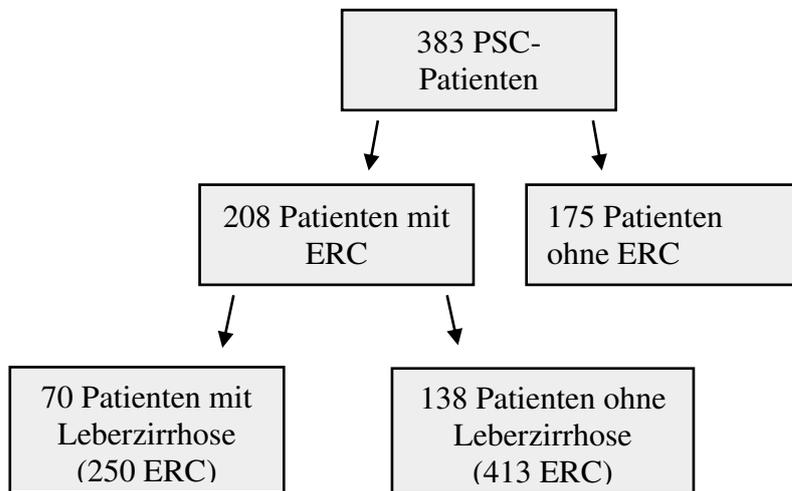


Abbildung 1: Patientencharakteristika

2.3.2. Indikationen:

PSC-Patienten mit Leberzirrhose erhielten eine ERC in 38% (96) der Fälle aufgrund einer bildmorphologisch zunehmenden Stenose, in 31% (78) der Fälle bei PSC typischen Symptomen und 21% (53) bei steigenden Cholestaseparametern. Andere Gründe waren die Extraktion eines vorher eingebrachten Stents, Steinentfernung oder rein diagnostische ERC. In der Patientenkohorte ohne Leberzirrhose ist ebenfalls eine bildmorphologisch zunehmende Stenose der Hauptgrund für eine Intervention 55% (227), es folgen die symptomatische Therapie in 16% (65) und steigende Laborparameter in 12% (50) der Fälle. Es zeigten sich signifikante Indikationsunterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Zirrhose.

	PSC mit Leberzirrhose (n=250)	PSC ohne Leberzirrhose (n=413)	p-Wert
Gallengangsstenose	96 (38%)	227 (55%)	<0,0001
Symptomprogredienz	78 (31%)	65 (16%)	<0,0001
Cholestaseparameter	53 (23%)	50 (15%)	<0,001
Andere Gründe	23 (9%)	71 (17%)	<0,005

Abbildung 2: Interventionsindikationen

2.3.3. Interventionsdetails

Papillotomien wurden bei Patienten mit Leberzirrhose in 14% der ERC und bei Patienten ohne Leberzirrhose in 19% der ERC durchgeführt. Bei erster ERC wurden in 71% beziehungsweise 78% der Interventionen Papillotomien durchgeführt, dies ist ein signifikant höherer Anteil als in den folgenden ERC. Bürstenzytologien und Zangenbiopsien wurden signifikant häufiger in der Patientengruppe ohne Leberzirrhose durchgeführt.

	Patienten mit Leberzirrhose (n=250)	Patienten ohne Leberzirrhose (n=413)	p-Wert
Ballondilatation	168 (67%)	277 (67%)	0,999
Papillotomie	36 (14 %)	80 (19%)	0,114
Bougierung	40 (16%)	84 (20%)	0,182
Stenting	23 (9%)	46 (11%)	0,51
Bürstenzytologie	47 (19%)	120 (27%)	0,003
Zangenbiopsie	8 (3%)	31 (8%)	0,026

Abbildung 3: Interventionsdetails

2.3.4. Komplikationen bei ERC

Insgesamt sind bei 663 ERC bei Patienten mit PSC 40 Komplikationen aufgetreten. Dies entspricht einer Komplikationsrate von 6%. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppen mit Leberzirrhose und der Patientengruppe ohne Leberzirrhose (4,4% vs. 7%; $p = 0,182$). Post-ERCP-Pankreatitis und -Cholangitis waren die häufigsten Komplikationen in der Kohorte. Die Post-ERCP-Pankreatitis trat in 1,2% der Interventionen bei Patienten mit Leberzirrhose und in 2,9% der Patienten ohne Leberzirrhose auf. Die Post-ERCP-Cholangitis bei 2% der Patienten mit Leberzirrhose und bei 2,4% der Patienten ohne Leberzirrhose auf.

Perforationen des Gallenganges kamen in 0,8% der ERC bei Patienten mit Leberzirrhose und in 1,5% der ERC bei Patienten ohne Leberzirrhose vor. Blutungen nach ERC traten in 0,4% beziehungsweise 0,2% der Interventionen auf. In der Gruppe mit Leberzirrhose war eine höhere Perforationsrate bei erster ERC zu verzeichnen. Die Komplikationsrate bei erster ERC (17,5%) ist in beiden Gruppen höher als die Komplikationsrate bei nachfolgenden ERC (4,9%), dies ist auf die höhere Anzahl an Post-ERCP-Pankreatitiden bei erster ERC zurückzuführen. Detaillierte Informationen zu Komplikationen bei ERC werden in Tabelle 3 des Originalartikels gegeben.

	PSC mit Leberzirrhose (n=250)	PSC ohne Leberzirrhose (n=413)	p-Wert
Komplikationen	11 (4,4%)	29 (7%)	0,182
Pankreatitis	3 (1,2%)	12 (2,9%)	0,185
Cholangitis	5 (2%)	10 (2,4%)	0,795
Perforation	2 (0,8%)	6 (1,5%)	0,502
Blutung	1 (0,4%)	1 (0,2%)	0,612

Abbildung 3.: Komplikationsraten bei ERC von Patienten mit und ohne Leberzirrhose bei PSC

2.3.5. Risikofaktoren bei ERC

Die Analyse der Risikofaktoren bei ERC führten wir mittels logistischer Regression durch. In der univariaten Analyse zeigte sich die Papillotomie (p-Wert = 0,001), die erste ERC (p-Wert = 0,001), das weibliche Geschlecht (p-Wert = 0,022) und das Setzen eines Stents in den Gallengang (p-Wert = 0,024) als Risikofaktor für eine Komplikation.

Es kam signifikant häufiger zur Post-ERCP-Pankreatitis, wenn eine Papillotomie durchgeführt (p-Wert = 0,001) oder die Intervention bei einer Frau durchgeführt wurde (p-Wert = 0,036).

Das Risiko eine Post-ERCP-Cholangitis zu erleiden erhöhte sich signifikant bei der Platzierung eines Stents (p-Wert = 0,019) und weiblichem Geschlecht (p-Wert = 0,04).

In der anschließend durchgeführten multivariaten Analyse zeigte sich, dass es häufiger zu einer Komplikation kam, wenn eine Papillotomie durchgeführt (p-Wert = 0,001), ein Stent gesetzt (p-Wert = 0,03) oder eine Frau behandelt (p-Wert = 0,03) wurde. Vor allem die Papillotomie (p-Wert = 0,001), sowie das weibliche Geschlecht (p-Wert = 0,022) stellten sich in der multivariaten Analyse als Risikofaktoren für eine Post-ERCP-Pankreatitis dar. Die Platzierung eines Stents barg ein erhöhtes Cholangitisrisiko (p-Wert = 0,038). Die Leberzirrhose war sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse kein Risikofaktor für eine Komplikation bei ERC. Die detaillierten Auswertungen sind in Tabelle 4 im Originalartikel und in Supplement-Tabelle 2 aufgeführt.

Confounder	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	OR	95% KI	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert
Leberzirrhose	0,41	0,11-1,47	0,170	0,88	0,23-3,45	0,857
Papillotomie	20,9	6,24-70,1	<0,001	13,3	3,43-51,9	<0,001
Weibl. Geschlecht	2,35	1,14-4,83	0,022	2,26	1,09-4,69	0,030
Stent	2,49	1,13-5,49	0,024	2,48	1,09-5,65	0,030
Erste ERC	14	5,2-37,5	<0,001	3,18	0,95-10,95	0,067

Abbildung 4: Uni- und multivariate Analyse der Risikofaktoren für eine Komplikation bei ERC; OR = Odds ratio, 95% KI = 95% Konfidenzintervall

2.3.6. Geschätzte Grenzfrequenzen

Geschätzte Grenzfrequenzen adjustieren für mögliche Confounder und geben so eine angepasste Einschätzung über die Eintrittswahrscheinlichkeit eines Ereignisses. Die geschätzte Eintrittswahrscheinlichkeit für eine Komplikation bei ERC belief sich in der Patientengruppe ohne Zirrhose auf 13,1% und in der Gruppe mit Zirrhose auf 10,7%. Geschätzt trat bei weiblichem Geschlecht eine Komplikation in 16,8% und bei männlichem Geschlecht in 8,3% der Fälle auf. Bei Papillotomie kam es geschätzt in 20,9% der Interventionen zu einem Ereignis, ohne Papillotomie in 6,5%. Die Platzierung eines Stents führte in geschätzten 17,9% der Interventionen zu einem Zwischenfall, ohne Stent in 7,9% der Interventionen. Auch die erste ERC barg, im Vergleich zu dem Risiko nachfolgender ERC (9,7%), ein höheres Risiko für eine Komplikation (14,5%). Prädisponierend für das Auftreten einer Pankreatitis war vor allem die Papillotomie (12,7%) und erste ERC (6,6%), zudem das weibliche Geschlecht (7%) und die Einlage eines Stents (5,3%). Darstellung in Supplement-Tabelle 3.

2.3.7. Effekte der ERC auf Laborparameter

Zur Einschätzung der Effektivität der ERC wurden die Cholestaseparameter alkalische Phosphatase und Bilirubin vor und nach den ersten drei Interventionen als Surrogatmarker analysiert. In der Patientengruppe ohne Leberzirrhose kam es bei der ersten ERC ($415 \text{ U/l} \pm 271$ zu 299 ± 249 ; $p = 0,0003$) und zweiten ERC ($321 \text{ U/l} \pm 201$ auf $228 \text{ U/l} \pm 153$; $p = 0,001$) zu einem signifikanten Abfall der alkalischen Phosphatase. Auch der Bilirubinwert fiel in der Patientengruppe ohne Leberzirrhose bei erster ERC ($2,3 \text{ mg/dl} \pm 2,4$ auf $1,0 \text{ mg/dl} \pm 0,8$; $p = 0,0003$) und zweiter ERC ($2,3 \text{ mg/dl} \pm 3,3$ auf $1,1 \text{ mg/dl} \pm 1,7$; $p = 0,0007$) signifikant ab. Bei Patienten mit Leberzirrhose konnte kein Abfall der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins bei den ersten drei ERC festgestellt werden.

2.3.8. Effekte der ERC auf die Symptomatik

In 128 Fällen wurde eine ERCP aufgrund von Symptomen durchgeführt. Hierbei kam es in der Patientengruppe mit Leberzirrhose zu einer Besserung der Symptome in 63% der Fälle nach ERCP, Symptompersistenz nach ERCP in 33% der Fälle und zur Verschlechterung in 2% der Fälle. Bei Patienten ohne Leberzirrhose besserten sich die Symptome in 68% der Fälle nach ERCP, blieben in 20% der Fälle gleich und verschlechterten sich in 12% der Fälle.

2.4. Diskussion

Die Behandlung der primär sklerosierende Cholangitis stellt weiterhin eine Herausforderung dar. Momentan sind keine therapeutischen Behandlungsoptionen vorhanden, die die langfristige Prognose signifikant verbessern. Als kurative Behandlung ist nur die Lebertransplantation bei Leberzirrhose zu benennen. Die endoskopische Drainage mittels ERC soll eine möglichst lange Funktionsfähigkeit des Gallengangsystems und damit auch der Leber ermöglichen und Symptome lindern (Aljiffry et al., 2011; Chapman et al., 2010; Gotthardt et al., 2010). Randomisierte Studien zum Nachweis eines prognostisch günstigen Effektes der ERC bei PSC gibt es bisher nicht. Eine endoskopische Intervention sollte deshalb nur bei erfüllter Indikation angestrebt werden. Patienten mit Leberzirrhose weisen ein erhöhtes Risiko der Anästhesie, chirurgischer Interventionen und von Infektionen auf (Lopez-Delgado et al., 2016), somit wäre anzunehmen, dass Patienten mit PSC und Leberzirrhose ein erhöhtes Risiko für die Durchführung einer ERC aufweisen. Daten zur Einschätzung des Interventionsrisikos bei ERC und PSC mit Leberzirrhose fehlen bislang.

Die von uns durchgeführte Studie vergleicht das ERC-Komplikationsrisikos bei PSC-Patienten mit und ohne Leberzirrhose aus einem vornehmlich nordeuropäischem Patientenkollektiv. Mit der vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, dass Patienten mit Leberzirrhose und PSC bei endoskopischen-Interventionen kein erhöhtes Komplikationsrisiko aufweisen. Das Interventionsrisiko war vergleichbar mit dem von PSC-Patienten ohne Leberzirrhose.

In einer Studie aus Nordamerika konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Leberzirrhose, die durch eine PSC hervorgerufen wurde, ein geringeres Risiko für Komplikationen bei ERC aufweisen als Patienten, die eine Zirrhose aufgrund einer anderen Ätiologie aufweisen (Adler et al., 2016). Dies ist mit unseren Ergebnissen vereinbar.

In beiden Kohorten erwies sich die ERC mit einer Komplikationsrate von 6% als relativ sichere Intervention. In der Literatur reichen die Zahlen von 1,8% bis 18% Komplikationen bei ERC bei PSC-Patienten (Aabakken et al., 2017), wobei zuletzt in einer europäischen Studie eine Komplikationsrate von 9% und in einer amerikanischen Studie von 4,9% berichtet wurden (Ismail et al., 2012; Navaneethan et al., 2015). Dabei scheint die Komplikationsrate für Patienten mit PSC höher zu sein als bei Patienten ohne PSC (Aabakken et al., 2017).

In unserer Kohorte zeigte sich in der univariaten Analyse bei erster ERC eine erhöhte Komplikationsrate, in der multivariaten Analyse stellte die erste ERC hingegen keinen signifikanten

Risikofaktor mehr dar. Dies hängt mit der bei erster ERC durchgeführten Papillotomie zusammen. Eine Papillotomie wurde in über 70% der Fälle bei erster ERC durchgeführt. Dies erleichtert die wiederholte Kanülierung des Gallenganges. Auch in anderen Studien konnte ein erhöhtes Risiko bei Papillotomie gezeigt werden (Ismail et al., 2012; Navaneethan et al., 2015). In der multivariaten Analyse war die Papillotomie ein Risikofaktor für das Auftreten einer Post-ERCP-Pankreatitis. Ein protektiver Charakter der Papillotomie für nachfolgende Interventionen wird diskutiert und kann in unserer Analyse aufgrund der niedrigeren Komplikationsraten bei folgender ERC ebenfalls angenommen werden (Ismail et al., 2012). Die Empfehlung aus der aktuellen Leitlinie der EASL/ESGE zur Endoskopie bei PSC zur Papillotomie bei schwierigem Zugang zum Gallengang und die voraussichtlich häufigeren zukünftigen Endoskopien konnten wir mit der vorliegenden Studie bekräftigen (Aabakken et al., 2017).

Das weibliche Geschlecht prädisponierte in unserer Studie für das Eintreten einer Komplikation, dies zeigte sich schon in anderen Studien zu Risikofaktoren bei ERC (Chandrasekhara et al., 2017; Huang et al., 2018). Es scheint hier einen Zusammenhang mit dem gehäuften Auftreten von Post-ERCP-Pankreatitiden zu bestehen. Die Ursachen sind nicht geklärt und sollten Gegenstand weiterer Forschung sein, sind aber wahrscheinlich nicht PSC-spezifisch.

Die Platzierung eines Stents in den Gallengang war mit einem erhöhten Komplikationsrisiko assoziiert. Ballondilatation und Stenting des Gallenganges dienen der Drainage des Gallesekretes. Bis zuletzt wurde diskutiert, welche die effektivere und sicherere Methode sei. Eine prospektive-randomisierte Studie aus dem Jahr 2018 hat keine Überlegenheit einer der Methoden feststellen können (Ponsioen et al., 2018). Die Ballondilatation stellt jedoch das komplikationsärmere Verfahren dar. Deshalb sprechen sich die Autoren für eine Ballondilatation als initiale Therapie bei Strikturen des Gallenganges aus (Ponsioen et al., 2018). In unserer Studie konnten diese Ergebnisse reproduziert werden, es zeigt sich eine höhere Komplikationsrate durch Post-ERCP-Cholangitiden nach kurzzeitigem Stenting des Gallenganges. Hier muss jedoch angefügt werden, dass in unserem Zentrum Stents nur im Ausnahmefall bei komplexen Stenosen eingesetzt werden und die Ergebnisse daher nicht direkt mit denen der kontrollierten Studie vergleichbar sind.

Die Post-ERCP-Cholangitisrate lag in unserer Kohorte bei 2% für Patienten mit Leberzirrhose und 2,4% für Patienten ohne Leberzirrhose. In anderen Untersuchungen finden sich Komplikationsraten von 0,25% bis 8%. Periinterventionelle Antibiotikagabe reduziert das Risiko an einer Post-ERCP-Cholangitis zu erleiden (Aabakken et al., 2017). In unserer Kohorte erhielten 96% der Patienten eine periinterventionelle Antibiotikagabe nach Kanülierung des Gallenganges und Abnahme von Galle zur mikrobiologischen Aufarbeitung. Patienten mit Leberzirrhose weisen eine erhöhte Infektionsanfälligkeit auf, jedoch in unserer Studie keine erhöhte Rate an Post-ERCP-Cholangitiden.

Die wiederholte endoskopische Drainage des Gallengangsystems kann eine symptomatische und laborchemische Verbesserung einer Cholestase im Rahmen der PSC erreichen (Aljiffry et al., 2011). Unsere Untersuchung zeigte eine Reduktion der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins bei Patienten ohne Zirrhose nach den ersten beiden ERC. Über diese Surrogatparameter könnte man eine Abnahme der Cholestase mit daraus resultierender geringerer zukünftiger Leberschädigung annehmen. Es fehlen jedoch prospektive, randomisierte Studien, um den Effekt wiederholter

Gallengangsdrainagen bei Patienten mit PSC zu untersuchen (Chapman et al., 2010). Bei Patienten mit Leberzirrhose kam es nicht zu einer signifikanten Änderung der Laborwerte nach erfolgter ERC. Folglich könnte man annehmen, dass endoskopische Interventionen in Bezug auf die Progression der PSC bei schon vorhandener Leberzirrhose keinen Einfluss haben. Diese Interpretation bedarf aufgrund des retrospektiven Designs der vorliegenden Studie und der fehlenden Validierung dieser Surrogatparameter für die Prognose der PSC der Absicherung durch weitere Studien.

In Bezug auf die Symptomentwicklung nach ERC bestätigen unsere Befunde die Daten früherer Studien. Eine Verbesserung der Symptome wurde in 64-68% der Fälle erreicht.

Die Limitationen unserer Studie ergeben sich in erster Linie aus dem retrospektiven Studiendesign. Durch wiederholte Untersuchungen innerhalb eines Patienten könnte ein Selektionsbias zugunsten von Patienten ohne Komplikationen bei ERCP stattgefunden haben. Die Anzahl der Untersuchungen pro Patient war nicht standardisiert. Für diese Verzerrung, sowie für patienten- und untersuchungsabhängige Verzerrungen wurde mittels logistischer Regressionsanalyse und geschätzten Grenzfrequenzen adjustiert. Die Ergebnisse der geschätzten Grenzfrequenzen deuten darauf hin, dass die Einschätzungen zu Komplikationsraten nach ERC tendenziell zu niedrig sind (Supplement-Tabelle 3). Die Symptome der Patienten vor und nach ERC wurden aus der Anamnese des Untersuchers abgeleitet und nicht standardisiert erhoben. Diese Beobachtung ist als zusätzliche Information zu betrachten und kann nicht die standardisierte wissenschaftliche Erhebung dieser Variablen ersetzen.

Die erhobenen Laborwerte in unserer Studie sind Surrogatparameter für eine Leberschädigung und erlauben keine prognostische Aussage. Die vorliegende Studie unterstreicht jedoch, dass diesbezüglich weitere Untersuchungen notwendig sind. Auch deshalb, weil eine natürliche Fluktuation von Laborwerten im Rahmen der PSC vorliegen kann (Björnsson et al., 2004). Um einen prognostischen Effekt von wiederholten interventionellen ERC bei Patienten mit PSC zu untersuchen sind prospektive randomisierte, kontrollierte Studien erforderlich.

Die Nachbeobachtung für 48h in unserer Klinik und die ambulante, postinterventionelle Betreuung durch erfahrene Hepatologen in unserem Haus macht es unwahrscheinlich, dass klinisch relevante post-ERCP-Komplikationen verpasst wurden.

Dies ist die erste Studie, die ausschließlich ERC bei PSC-Patienten mit und ohne Leberzirrhose im Hinblick auf Komplikationsraten untersucht hat. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass ERCs bei Patienten mit Leberzirrhose vergleichbare Komplikationsraten aufweisen wie bei Patienten ohne Zirrhose. Falls also eine klinische Indikation besteht, sollten auch Patienten mit PSC-Zirrhose eine ERC erhalten. Zusätzlich führte die ERC in beiden Patientenkohorten zu einer Verbesserung der Symptome. Bei Patienten ohne Leberzirrhose zeigte sich eine Verbesserung der Laborwerte nach den ersten zwei ERC. Eine Laborwertverbesserung blieb allerdings bei Patienten mit Leberzirrhose aus. Die Indikationsstellung zur ERC und endoskopischen Interventionen sollte in beiden Patientenkohorten strikt anhand der aktuellen Leitlinien erfolgen.

4. Zusammenfassung

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine seltene chronisch entzündliche Gallengangserkrankung die zu einer Leberzirrhose führt. Das Risiko von endoskopischen Interventionen bei PSC und Leberzirrhose ist nicht ausreichend geklärt.

In der retrospektiv analysierten Kohorte am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wiesen 70 Patienten eine Leberzirrhose auf und erhielten 250 ERC. 138 Patienten hatten keine Anzeichen einer Zirrhose und erhielten insgesamt 413 ERC.

Bei 663 ERCs traten insgesamt 40 Komplikationen auf. Bei Patienten mit Leberzirrhose ereigneten sich Komplikationen bei 4,4% der ERC. Im Patientenkollektiv ohne Zirrhose kam es bei 7,0% der Eingriffe zu einer Komplikation ($p = 0,18$). In der multivariaten Analyse konnten Risikofaktoren für Komplikationen identifiziert werden. Dazu gehörten die erste ERC, weibliches Geschlecht, Papillotomie und Stenting des Gallengangs. In dieser Studie konnten wir kein erhöhtes Risiko für Komplikationen nach ERC bei Patienten mit PSC und Leberzirrhose feststellen. Somit sollten Interventionen am Gallengang, sofern indiziert, Patienten mit PSC und Leberzirrhose nicht vorenthalten werden.

4. Abstract

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a rare disease, leading to inflammation in the biliary duct and in further stages to liver cirrhosis. The risk of endoscopic interventions (ERC) in patients with PSC and cirrhosis is not clear. In this retrospective study at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf, we investigated on the risk of ERC in patients with liver cirrhosis. 70 Patients with liver cirrhosis received 250 ERC. 138 Patients without cirrhosis had 413 ERC.

In 663 ERCs 40 complications were noticed. On one hand, patients with cirrhosis showed complications in 4.4% of the interventions. On the other hand, a complication rate of 7.7% was observed in patients without cirrhosis ($p=0.18$). We detected first ERC, female gender, papillotomy and stenting of the biliary duct as risk factors for complications in multivariate analysis. Liver cirrhosis was not a risk factor for a higher rate of complications in ERC in our study.

Therefore ERC should not exclude patients with PSC and cirrhosis when indicated.

3. Literaturverzeichnis

- Aabakken, L., Karlsen, T., Albert, J., Arvanitakis, M., Chazouilleres, O., Dumonceau, J.-M., Färkkilä, M., Fickert, P., Hirschfield, G., Laghi, A., Marzioni, M., Fernandez, M., Pereira, S., Pohl, J., Poley, J.-W., Ponsioen, C., Schramm, C., Swahn, F., Tringali, A., Hassan, C., 2017. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Endoscopy*. <https://doi.org/10.1055/s-0043-107029>.
- Adler, D.G., Haseeb, A., Francis, G., Kistler, C.A., Kaplan, J., Ghumman, S.S., Laique, S.N., Munigala, S., Taylor, L.J., Cox, K., Root, B., Hayat, U., Siddiqui, A., 2016. Efficacy and safety of therapeutic ERCP in patients with cirrhosis: a large multicenter study. *Gastrointest. Endosc.* 83, 353–359. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.08.022>.
- Aljiffry, M., Renfrew, P.D., Walsh, M.J., Laryea, M., Molinari, M., 2011. Analytical review of diagnosis and treatment strategies for dominant bile duct strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *HPB* 13, 79–90. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2010.00268.x>.
- Aron, J.H., Bowlus, C.L., 2009. The immunobiology of primary sclerosing cholangitis. *Semin. Immunopathol.* 31, 383–397. <https://doi.org/10.1007/s00281-009-0154-7>.
- Bambha, K., Kim, W.R., Talwalkar, J., Torgerson, H., Benson, J.T., Therneau, T.M., Loftus, E.V., Yawn, B.P., Dickson, E.R., Melton, L.J., Krom, R.A.F., 2003. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a united states community. *Gastroenterology* 125, 1364–1369. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2003.07.011>.
- Björnsson, E., Lindqvist-Ottosson, J., Asztely, M., Olsson, R., 2004. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 99, 502–8. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04106.x>.
- Chandrasekhara, V., Khashab, M.A., Muthusamy, V.R., Acosta, R.D., Agrawal, D., Bruining, D.H., Eloubeidi, M.A., Fanelli, R.D., Faulx, A.L., Gurudu, S.R., Kothari, S., Lightdale, J.R., Qumseya, B.J., Shaukat, A., Wang, A., Wani, S.B., Yang, J., DeWitt, J.M., 2017. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest. Endosc.* 85, 32–47. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.06.051>.
- Chapman, R., Fevery, J., Kalloo, A., Nagorney, D.M., Boberg, K.M., Shneider, B., Gores, G.J., 2010. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 51, 660–678. <https://doi.org/10.1002/hep.23294>.
- Child, C.G., Turcotte, J.G., 1964. Surgery and portal hypertension. *Major Probl. Clin. Surg.* 1, 1–85.
- Corpechot, C., Gaouar, F., Naggar, A.E., Kemgang, A., Wendum, D., Poupon, R., Carrat, F., Chazouillères, O., 2014. Baseline Values and Changes in Liver Stiffness Measured by Transient Elastography Are Associated With Severity of Fibrosis and Outcomes of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 146, 970-979.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.030>.
- Dave, M., Elmunzer, B.J., Dwamena, B.A., Higgins, P.D.R., 2010. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* 256, 387–96. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091953>.
- European Association for the Study of the Liver, 2009. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol.* 51, 237–267. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009>.

- Friedman, L.S., 1999. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 29, 1617–1623. <https://doi.org/10.1002/hep.510290639>.
- Gotthardt, D.N., Rudolph, G., Klöters-Plachky, P., Kulaksiz, H., Stiehl, A., 2010. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. *Gastrointest. Endosc.* 71, 527–534. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.10.041>.
- Halilbasic, E., Fuchs, C., Hofer, H., Paumgartner, G., Trauner, M., 2015. Therapy of Primary Sclerosing Cholangitis—Today and Tomorrow. *Dig. Dis. Basel Switz.* 33 Suppl 2, 149–63. <https://doi.org/10.1159/000440827>.
- Hirschfield, G.M., Karlsen, T.H., Lindor, K.D., Adams, D.H., 2013. Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet* 382, 1587–1599. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60096-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60096-3).
- Huang, R.J., Barakat, M.T., Girotra, M., Lee, J.S., Banerjee, S., 2018. Unplanned Hospital Encounters After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in 3 Large US States. *Gastroenterology* 0. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.09.037>.
- Ismail, S., Kylanpaa, L., Mustonen, H., Halttunen, J., Lindstrom, O., Jokelainen, K., Udd, M., Farkkila, M., 2012. Risk factors for complications of ERCP in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 44, 1133–1138. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325677>.
- Jalan, R., Fernandez, J., Wiest, R., Schnabl, B., Moreau, R., Angeli, P., Stadlbauer, V., Gustot, T., Bernardi, M., Canton, R., Albillos, A., Lammert, F., Wilmer, A., Mookerjee, R., Vila, J., Garcia-Martinez, R., Wendon, J., Such, J., Cordoba, J., Sanyal, A., Garcia-Tsao, G., Arroyo, V., Burroughs, A., Ginès, P., 2014. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J. Hepatol.* 60, 1310–1324. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024>.
- Juan C Lopez-Delgado, F.E., guez-Castro, M.L.C., 2015. Influence of cirrhosis in cardiac surgery outcomes. *World J. Hepatol.* 7, 753–760. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i5.753>.
- Kumar, A., Wheatley, D., Puttanna, A., 2016. Primary Sclerosing Cholangitis: Therapeutic Options and Surveillance Management. *Clin. Med. Insights Gastroenterol.* 9, 25–9. <https://doi.org/10.4137/CGast.S38451>.
- Logistische Regressionsanalyse [WWW Document], n.d. URL https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/lreg.html (accessed 11.20.18).
- Lopez-Delgado, J.C., Ballus, J., Esteve, F., Betancur-Zambrano, N.L., Corral-Velez, V., Mañez, R., Bethese, A.J., Roncal, J.A., Javierre, C., 2016. Outcomes of abdominal surgery in patients with liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 22, 2657–2667. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i9.2657>.
- Mishra, P.K., 2016. *Textbook of Surgical Gastroenterology, Volumes 1 & 2.* JP Medical Ltd.
- Mulder, A.H., Horst, G., Haagsma, E.B., Limburg, P.C., Kleibeuker, J.H., Kallenberg, C.G., 1993. Prevalence and characterization of neutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune liver diseases. *Hepatol. Baltim. Md* 17, 411–7.
- Navaneethan, U., Jegadeesan, R., Nayak, S., Lourdasamy, V., Sanaka, M.R., Vargo, J.J., Parsi, M.A., 2015. ERCP-related adverse events in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest. Endosc.* 81, 410–419. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.06.030>.
- O'Mahony, C.A., Vierling, J.M., 2006. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Semin. Liver Dis.* 26, 3–21. <https://doi.org/10.1055/s-2006-933559>.
- Ponsioen, C.Y., Arnelo, U., Bergquist, A., Rauws, E.A., Paulsen, V., Cantú, P., Parzanese, I., Vries, E.M.D., Munster, K.N. van, Said, K., Chazouillères, O., Desaint, B.,

- Kemgang, A., Färkkilä, M., Merwe, S.V. der, Steenbergen, W.V., Marschall, H.-U., Stotzer, P.-O., Thorburn, D., Pereira, S.P., Aabakken, L., 2018. No Superiority of Stents vs Balloon Dilatation for Dominant Strictures in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 155, 752-759.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.034>.
- Pugh, R.N.H., Murray-Lyon, I.M., Dawson, J.L., Pietroni, M.C., Williams, R., 1973. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *BJS* 60, 646–649. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>.
- Saich, R., Chapman, R., 2008. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 14, 331–7.
- Schrumpf, E., Boberg, K.M., 2001. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 15, 553–62. <https://doi.org/10.1053/bega.2001.0204>
- Silveira, M.G., Lindor, K.D., 2008. Primary sclerosing cholangitis. *Can. J. Gastroenterol. J. Can. Gastroenterol.* 22, 689–98.
- Terjung, B., Söhne, J., Lechtenberg, B., Gottwein, J., Muennich, M., Herzog, V., Mähler, M., Sauerbruch, T., Spengler, U., 2010. p-ANCA in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. *Gut* 59, 808–16. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.157818>.
- Wiesner, R.H., 1994. Current concepts in primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin. Proc.* 69, 969–82.

5. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

Im Rahmen der Vorbereitungen zu der Studie führte ich selbständig die Literaturrecherche zu dem vorgegeben Themengebiet durch. In Absprache mit Prof. Dr. Schramm und Dr. Moritz Peiseler schrieb ich die Projektskizze zur Konkretisierung der Doktorarbeit und Festlegung der Rahmenbedingungen.

Nach Vorgabe der Kriterien führte ich die Selektionierung des Patientenkollektives durch. Hierbei evaluierte ich, welche Patienten mit PSC in dem Zeitraum von 2009-2017 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf behandelt wurden. Es folgte die Erhebung der Patientendaten und Einteilung in die jeweilige Patientenkohorte. Bei Patienten, die eine ERCP erhielten erfolgte die Erhebung der Interventionsdetails und die Einteilung der beiden Subgruppen, Patienten mit Leberzirrhose und Patienten ohne Leberzirrhose. Zu den vornehmlich erhobenen Patientendaten zählten die Patientencharakteristika, Interventionsdetails der ERCP, ERCP-Komplikationen, Laborwerte und Symptome aus der im UKE verwendeten digitalen Patientenakte Soarian®.

In Zusammenarbeit mit Dr. Peiseler und Prof. Dr. Schramm erfolgte die Aufarbeitung der erhobenen Daten. Hierbei führte ich statistischen Analysen zu Patientencharakteristika und Komplikationsraten durch. Es wurden Mittelwerte und Standardabweichung erhoben, sowie der Wilcoxon-Test durchgeführt.

Zur Verifizierung und Unterstützung der statistischen Datenaufbereitung zogen wir Dr. Pinnschmidt hinzu. In Zusammenarbeit mit Dr. Pinnschmidt führte ich dann ergänzend die uni- und multivariate Datenanalyse mittels des Statistikprogramm SPSS® durch. Hierbei überführte ich die Patientendaten aus dem Microsoft Office Programm Excel® in das Statistikprogramm SPSS®. Nach

Erarbeitung der Syntax mit Dr. Pinnschmidt führte ich die statistischen Analysen der Patientendaten mittels logistischer Regression durch.

Es folgte die Konzeptionalisierung und Erstellung des Manuskriptes, dessen Erstellung Dr. Peiseler größtenteils übernahm.

Nach erstem Einreichen des Manuskriptes erfolgte die erweiterte Datenerhebung anhand der von den Reviewern ausgegebenen Verbesserungsvorschlägen durch mich. Hierbei wurden Details zur Diagnosestellung der Leberzirrhose verlangt, sowie eine erneute und einheitlichere Analyse der Patientencharakteristika.

7. Danksagung

In meiner Danksagung möchte ich Herrn Prof. Dr. Schramm danken, der mir den Vorschlag für das Erstellen einer Promotion zu diesem Themengebiet unterbreitete und mir diese Arbeit anvertraute. Insbesondere gilt mein Dank seiner großen fachlichen und menschlichen Kompetenz.

Mit Fragen und Unklarheiten konnte ich mich stets an Ihn wenden und erfuhr in jeder Situation schnelle Hilfestellung.

Dankbar bin ich für die weitere Einbindung in das Projekt und die individuelle Förderung, mit Ermöglichung der Vorstellung eines Posters und eines Vortrages im Rahmen nationaler und internationaler Kongresse. Dies sind prägende Erfahrungen, für die ich sehr dankbar bin.

Prof. Dr. Lohse und seiner Klinik möchte ich an dieser Stelle für die finanzielle Unterstützung und damit Ermöglichung dieser Kongresserfahrungen danken. Außerdem wurde mir durch Ihn Arbeit mit den klinikinternen Patientendaten ermöglicht, sowie Anregungen und Verbesserungsvorschläge gegeben.

Ich möchte mich ausdrücklich bei Herrn Dr. Peiseler bedanken, mit Ihm erfolgte die engste Zusammenarbeit an dem Projekt. Jederzeit konnte ich auf seine kompetente und schnelle Hilfe bei Problemen vertrauen. Menschlich und fachlich war dies für mich eine großartige Zusammenarbeit, die mir auch in meiner medizinischen Zukunftsplanung einen Leitfaden vorgegeben hat.

Zudem danke ich dem gesamten Team der 1. Medizinischen Klinik und der Klinik für interdisziplinäre Endoskopie für die Unterstützung und das Teilen des Arbeitsplatzes mit mir.

Ganz besonders dankbar bin ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Dr. Elisabeth Reiners und Dr. Christian Dierke-Dzierzon deren Unterstützung ich mein Studium in Hamburg verdanke, somit haben Sie diese Doktorarbeit erst ermöglicht. Jederzeit konnte ich auf Ihre Hilfe zählen. Zum Schluss danke ich meiner Partnerin Lisa Mohrmann, die zu Gunsten meiner Doktorarbeit ab und an auf mich verzichten musste und mir Halt in jeglicher Lebenslage gibt.

8. Lebenslauf

7. Eidesstattliche Versicherung *[als letztes Blatt in die Dissertation einzubinden]*

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.

Unterschrift: