

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und  
Gastroenterologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Primär biliäre Cholangitis:  
Klinik, Diagnostik und Therapie am Leberzentrum  
Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité Universitätsmedizin Berlin

von

Elise Leicht  
aus Wissembourg (F)

Datum der Promotion: 18.09.2020

*Meinem guten Freund Fernando gewidmet*

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

A. Wilde, E. Leicht, L. M. Greverath, J. Petersen, R. Heyne, T. Berg, B. Wiedenmann, T. Müller: Diagnostik, Therapie und Ansprechen nach 1-jähriger Behandlung mit Ursodeoxycholsäure bei Patienten mit primär biliärer Cholangitis: Real-World-Daten aus vier großen hepatologischen Zentren in Deutschland. Zeitschrift für Gastroenterologie. August 2018; 56: e181–e403. (DOI 10.1055/s-0038-1668860)

*Anmerkung: Es handelt sich um einen Kurzvortrag anlässlich der Jahrestagung der DGVS 2018.*

A. Wilde, E. Leicht, L. M. Greverath, J. Petersen, R. Heyne, T. Berg, B. Wiedenmann, T. Müller: Diagnosis, Treatment and Response to Ursodeoxycholic Acid Therapy in a Large Cohort of Patients with Primary Biliary Cholangitis in Germany: Real-World-Data from Four Hepatological Centers. Hepatology. Oktober 2018; 68: 1100A.

*Anmerkung: Es handelt sich um einen Posterbeitrag anlässlich der Jahrestagung der AASLD 2018.*

# Inhaltsverzeichnis

1	Abstract.....	6
2	Einleitung .....	10
2.1	Definition, Ätiologie und Epidemiologie der primär biliären Cholangitis .....	10
2.2	Klinische Charakteristika .....	13
2.3	Diagnose .....	14
2.4	Prognose und Lebenserwartung .....	15
2.5	Erst- und Zweitlinientherapie gemäß aktueller Leitlinien .....	17
2.6	Methoden zur Evaluierung des Therapieansprechens .....	22
2.7	Zusammenfassung und Fragestellung der vorliegenden Arbeit .....	25
3	Material und Methoden .....	27
3.1	Einschluss der Patienten und Quellen der Dokumentation.....	27
3.2	Erfasste Parameter.....	28
3.3	Evaluation der 1-Jahresansprechraten unter Ursodeoxycholsäure (UDCA).....	30
3.4	Statistische Auswertung .....	34
4	Ergebnisbeschreibung .....	35
4.1	Charakteristika der Gesamtkohorte .....	35
4.1.1	Allgemeine Beschreibung .....	35
4.1.2	Komorbiditäten.....	36
4.1.3	Klinische Symptome .....	36
4.1.4	Laborparameter .....	37
4.1.5	Autoimmundiagnostik.....	39
4.1.6	Chronische Schädigung der Leber und Endpunkte der Beobachtung .....	40
4.2	Angewandte Erstlinientherapie .....	43
4.3	Evaluierung des 1-Jahresansprechens unter UDCA-Therapie.....	45
4.3.1	Einfluss auf die Laborparameter .....	45
4.3.2	Einfluss auf die klinischen Symptome.....	47

4.3.3	Evaluierung der 1-Jahresansprechraten unter UDCA-Therapie .....	47
4.3.4	GLOBE-Score und UK-PBC-Risk-Score .....	49
4.3.5	Krankheitsverlauf bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf UDCA .....	50
4.4	Umgang mit inadäquatem Therapieansprechen und Zweitlinientherapie .....	54
4.5	UDCA-Therapie und Verlauf nach Lebertransplantation .....	55
5	Diskussion.....	58
5.1	Allgemeine Charakteristika der Kohorte im Kontext vergleichbarer Studien.....	60
5.2	Angewandte Erstlinientherapie im Kontext der aktuellen Leitlinien- Empfehlungen.....	63
5.3	1-Jahresansprechraten unter UDCA und Evaluation des Langzeitverlaufes ....	63
5.4	Angewandte Zweitlinientherapie im Kontext aktueller Leitlinien .....	66
5.5	Langzeitverlauf und Rezidivrate nach Lebertransplantation .....	67
6	Abkürzungsverzeichnis .....	70
7	Literaturverzeichnis .....	72
8	Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis .....	89
9	Eidesstattliche Erklärung und Anteilserklärung .....	91
10	Lebenslauf .....	94
11	Publikationsliste .....	95
12	Danksagung.....	96

# 1 Abstract

Die primär biliäre Cholangitis (PBC) ist eine seltene chronisch-entzündliche am ehesten autoimmun vermittelte Erkrankung der intrahepatischen Gallengänge, die unbehandelt zu einem progredienten bindegewebigen Umbau der Leber (Fibrose) bis hin zu Leberzirrhose und Tod führen kann.

Eine Therapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) stellt die Erstlinientherapie der Wahl dar, unter der sich das transplantationsfreie Überleben der PBC-Patienten deutlich verbessert hat. Einige Patienten weisen jedoch auch unter UDCA-Therapie einen fortschreitenden Verlauf bis hin zur Leberzirrhose auf, weshalb die Evaluierung des 1-Jahres-Ansprechens unter UDCA-Therapie eine bedeutende Rolle in der Risikostratifizierung der Patienten darstellt. Seit 2016 steht mit dem Farnesoid-X-Rezeptor Agonisten Obeticholsäure (OCA) erstmalig eine zugelassene Zweitlinientherapie zur Verfügung.

Aufgrund der Seltenheit der PBC sind verfügbare Daten zum UDCA-Therapieansprechen sowie zum Langzeitverlauf bisher limitiert. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, in einer gut charakterisierten Kohorte von PBC-Patienten am Leberzentrum des Campus Virchow Klinikums der Charité – Universitätsmedizin Berlin die angewandten Therapieschemata, das Therapieansprechen sowie den Langzeitverlauf unter Therapie im Kontext der aktuellen Therapieleitlinien zu evaluieren.

Die vorliegende Arbeit umfasste zwei unabhängige Patientenkohorten: Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie am Campus Virchow Klinikum der Charité konnten bei 206 Patienten retrospektiv Informationen über die laborchemische und klinische Präsentation der PBC sowie angewandte Therapieregime ausgewertet werden. Innerhalb dieser Kohorte konnte bei 166 PBC-Patienten das 1-Jahresansprechen auf UDCA sowie der konsekutive Langzeitverlauf evaluiert werden.

Zusätzlich konnten bei 110 lebertransplantierten PBC-Patienten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Campus Virchow Klinikum der Charité die

postoperativ angewandten UDCA-Therapieregime sowie die PBC-Rezidivraten im Transplantat erhoben werden.

Die Patienten wurden im Schnitt 11,6 Jahre beobachtet, das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei 53 Jahren. Es zeigte sich eine weibliche Prädominanz von 91%. 24,6% der Patienten waren AMA-negativ. Die Erstlinientherapie erfolgte leitliniengerecht mit UDCA, wenn auch tendenziell leicht unterdosiert. 84,4% der Patienten befanden sich bei Therapiebeginn in einem Frühstadium der PBC. Unter Therapie mit UDCA zeigte sich insgesamt eine deutliche Besserung der Laborparameter und ein milder Krankheitsverlauf. Die UDCA 1-Jahres-Ansprechraten lag gemäß der Paris I und Paris II Kriterien bei 82,9% und 69,1%. Patienten mit inadäquatem Therapieansprechen auf UDCA entwickelten signifikant häufiger eine Leberzirrhose. Patienten mit jungem Erkrankungsalter zeigten einen schlechteren Krankheitsverlauf. Nach Lebertransplantation zeigte sich ein gutes 10-Jahresüberleben von 85,7%. 6,4% der Patienten entwickelten ein PBC-Rezidiv.

Vor dem Hintergrund neuer effektiver Optionen in der Zweitlinientherapie erscheint eine frühzeitige Identifizierung von PBC-Patienten mit inadäquatem UDCA-Ansprechen dringend indiziert, um eine individualisierte, risikoadaptierte Therapie zu ermöglichen und ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern.

## **Abstract (english version)**

Primary Biliary Cholangitis (PBC) is a chronic inflammatory biliary disease of unknown origin, which affects the intra-hepatic bile ducts and when untreated, may culminate in a progressive fibrosis of the liver, cirrhosis and death.

Ursodeoxycholic acid (UDCA) represents an efficient first-line therapy that considerably improves the transplant-free survival of patients with PBC. However, some patients experience disease progression under UDCA treatment. Since 2016, obeticholic acid (OCA), a farnesoid-X-receptor agonist, provides a licensed second line therapy for patients with inadequate UDCA response.

Data evaluating the UDCA response rates and the long-term outcome in German patients remains limited. The aim of the present study was to characterize a large cohort of patients with PBC at the Leberzentrum, Charité Campus Virchow Klinikum – Universitätsmedizin Berlin, to evaluate the UDCA response rates and assess the second line treatments given to patients with inadequate UDCA response.

This study evaluated two different cohorts of PBC patients treated at the Charité Virchow Klinikum in Berlin, Germany, between 1978 and 2017. Data about the clinical, biochemical and serological presentation and the provided treatment was retrospectively collected in 206 patients from the Leberzentrum, Charité Campus Virchow Klinikum – Universitätsmedizin Berlin. Within this group, the 1-year response rates to UDCA and the consecutive long-term outcome were evaluated in 166 patients. In 110 additional liver transplanted PBC patients from the Clinic for General, Visceral and Transplant Surgery, the PBC recurrence rates and UDCA treatment regimens after liver transplantation were assessed.

The mean observation time was 11.6 years, the average age at diagnosis was 53 years and a female predominance of 91% was observed. 24.6% of the patients were AMA-negative. All patients received UDCA, although mainly in a lower dose than recommended by treatment guidelines. The response rate to UDCA reached 82.9% and 69.1% as defined by the Paris I and Paris II criteria. 84.4% of the patients were in an early

stage of PBC at first diagnosis. Under UDCA treatment, a significant decrease of the liver tests and a mild disease progression was observed in the majority of our patients. A significantly worse disease progression became obvious in patients with inadequate response to UDCA or young age at diagnosis. The 10 years survival rate after liver transplantation reached 85.7% and 6.4% of the patients developed recurrent PBC.

Our observations suggest that an early identification of high risk patients with inadequate UDCA-response would allow to individualize the treatment of PBC and avoid disease progression.

## 2 Einleitung

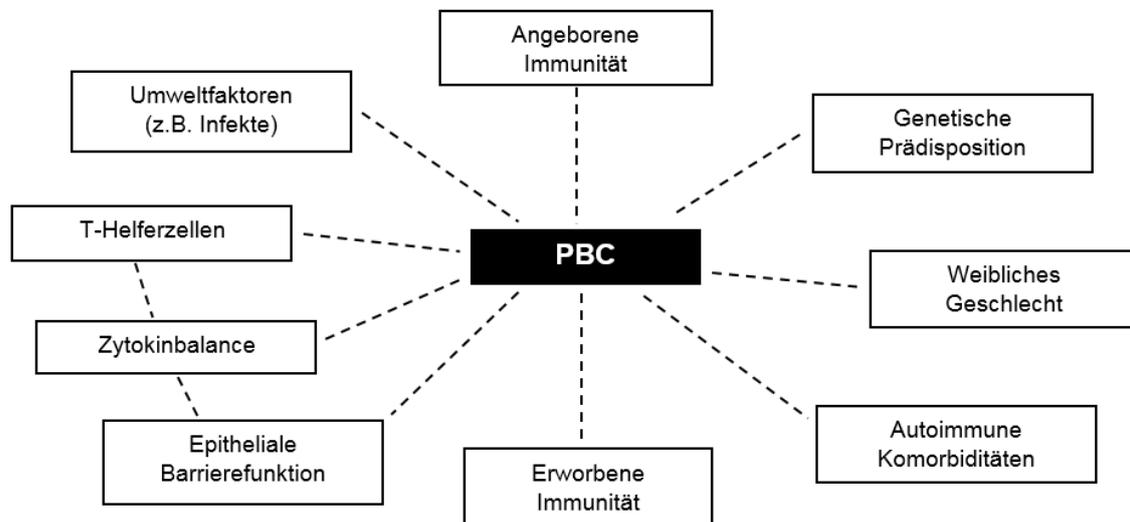
### 2.1 Definition, Ätiologie und Epidemiologie der primär biliären Cholangitis

Die primär biliäre Cholangitis (PBC, früher: primär biliäre Zirrhose) ist eine chronisch-entzündliche, am ehesten autoimmun vermittelte Erkrankung der intrahepatischen Gallengänge, deren genaue Ätiologie bis heute unverstanden ist. Durch eine fortschreitende Zerstörung der kleinen Gallengänge und die damit einhergehende Galleabflussstörung (Cholestase) kann die PBC unbehandelt zum progredienten fibrotischen Umbau des Lebergewebes bis hin zur Leberzirrhose führen. [1,2] Das klinische Bild ist in der Regel eher unspezifisch und wird vor allem durch die Symptome der Cholestase geprägt, wie zum Beispiel Abgeschlagenheit, Juckreiz, abdominelles Unbehagen und Gelbfärbung der Haut (Ikterus). Bei fortschreitendem Verlauf dominieren dann die unspezifischen Komplikationen einer endgradigen Leberschädigung (Leberzirrhose), wie zum Beispiel Bauchwasserbildung (Aszites), Blutungen aus Ösophagus- und Magenvarizen, Hirnfunktionsstörungen (hepatische Enzephalopathie), Nierenversagen (Hepatorenales Syndrom) und Muskelschwund (Sarkopenie). Die häufig mit der PBC assoziierten Komorbiditäten wie das Sjögren oder Sicca Syndrom, die autoimmune Hashimoto Thyreoiditis, die rheumatoide Arthritis sowie Kollagenosen können ebenfalls das klinische Erscheinungsbild bestimmen. [3] Laborchemisch beobachtet man in der Regel erhöhte Leberenzyme mit einem cholestatischen Profil sowie zum Teil hochspezifische Auto-Antikörper (Auto-AK), wie z.B. antimitochondriale Antikörper (AMA) und antinukleäre Antikörper (ANA). [4] Histologisch zeigt sich typischerweise ein portal betontes entzündliches Infiltrat mit Nekrosen der Cholangiozyten in den kleinen und mittleren Gallengängen. [5,6] Die PBC erfordert eine lebenslange Therapie mit dem Ziel der Reduktion der Leberschädigung und der Verbesserung der Lebensqualität. Zu diesem Zweck sind bei der PBC derzeit Ursodesoxycholsäure (UDC) in der Erstlinientherapie und Obeticholsäure (OCA) in der Zweitlinientherapie zugelassen. Einzige kausale Therapie ist nach wie vor die Lebertransplantation. [2]

Die vollständigen Hintergründe der genetischen, immunologischen und umweltbedingten Mechanismen, die mutmaßlich an der Entstehung der PBC beteiligt sind, sind trotz zunehmender Erkenntnisse noch weitestgehend ungeklärt. [7] Auf zellulärer Ebene wird

eine lokale Aktivierung von T-Helfer- und B-Zellen beobachtet, die durch einen letztlich ungeklärten Verlust der protektiven Immuntoleranz gegen das Gallengangsepithel vor allem der kleinen intrahepatischen Gallengänge zu einer chronischen Entzündungsreaktion der Gallengänge führt. Die Toxizität der in hohen Konzentrationen vorhandenen Gallensalze in der Galle verstärkt die resultierende chronische Cholestase, sodass eine progrediente Destruktion der kleinen Gallengänge entsteht. Unbehandelt führt dies im Verlauf zur chronischen Schädigung sowie zum reaktiven bindegewebigen Umbau des Lebergewebes bis hin zur Leberzirrhose. [8,9] Die Assoziation von PBC mit spezifischen HLAs [10], eine Prädominanz weiblicher Patienten [7,11] und die in 90% der Fälle nachweisbaren antimitochondrialen Antikörper (AMA) [12] festigen die Hypothese einer am ehesten autoimmunen Genese der Erkrankung. Geschwister oder monozygote Zwillinge von PBC-Erkrankten weisen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko auf, was die Hypothese einer allgemeinen genetischen Prädisposition zur Entwicklung einer PBC unterstützt. [13] Entsprechend konnten in diversen genomweiten Studien rund 30 Allele von Genen mit bekannter immunologischer Funktion identifiziert werden, die allerdings nicht spezifisch mit der PBC, sondern auch mit anderen Autoimmunerkrankung assoziiert sind. [7,14] Geographisch unterschiedliche Prävalenzraten und eine Assoziation mit bestimmten Umweltfaktoren legen zudem nahe, dass externe Faktoren durch komplexe Mechanismen wie die sogenannte „molekulare Mimikry“ bei genetisch prädisponierten Individuen zum Verlust der Immuntoleranz führen. Toxine wie Tabakrauch oder rezidivierende Harnwegsinfekte scheinen hierbei besonders häufige Risikofaktoren für die Entstehung einer PBC zu sein. [15,16]

In der nachfolgenden Abbildung 1 sind die möglichen Einflussfaktoren bei der Entstehung der PBC zur besseren Übersicht graphisch dargestellt.



**Abbildung 1: Potentielle Einflussfaktoren bei der Ätiologie der PBC**

Die PBC gilt als eine seltene Erkrankung, deren Inzidenz in europäischen Bevölkerungsgruppen auf 1 bis 2 pro 100 000 Einwohner geschätzt wird. [17] Neuere Studien weisen darauf hin, dass die Inzidenz insbesondere in Europa und Nordamerika aus bisher unerklärten Gründen zunimmt. [16] Jedoch dürfte dieses Phänomen möglicherweise teilweise darin begründet sein, dass die PBC zunehmend früher erkannt und diagnostiziert wird. Die Prävalenz der PBC weist je nach geographischer Region und Studie erhebliche Differenzen auf und rangiert zwischen 1,9 und 40,2 pro 100 000 Einwohner [18], wobei in Großbritannien besonders hohe [19] und in Australien [20] und Brunei Darussalam [21] besonders niedrige Raten beschrieben wurden. Obwohl unterschiedliche Studienmodelle und ein ungleicher Zugang zu medizinischer Versorgung diese epidemiologischen Daten wahrscheinlich beeinflussen, scheinen diese einen Zusammenhang zwischen Prävalenz und regional variablen Risikofaktoren nahelegen. [15]

Die PBC ist eine Erkrankung, die in einem Verhältnis von 10:1 vorwiegend Frauen betrifft, wenn auch jüngere Studien darauf hinweisen, dass die Inzidenz der PBC bei Männern zunimmt. [22] Etwa eine von 1000 Frauen über 40 Jahren ist von der PBC betroffen. [17] Nur sehr selten wird die PBC bei Patienten unter 25 Jahren beobachtet. [5] Das mittlere Alter bei Erstdiagnose liegt bei 50 Jahren.

## 2.2 Klinische Charakteristika

Im Frühstadium verläuft die PBC oft monate- bis jahrelang asymptomatisch. [4] Infolge des intrahepatisch gestörten Galleabflusses äußert sie sich im weiteren Verlauf durch eher unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit („Fatigue“), Juckreiz („Pruritus“), abdominelles Unbehagen im rechten, oberen abdominellen Quadranten sowie Gelbfärbung der Haut (Ikterus). [3] Gelegentlich beobachtet man subkutane Fetteinlagerungen („Xanthelasmen“) und eine dunkle Hauttönung. [1] Ebenfalls mit PBC in Verbindung gebracht werden Depressionen, Schlafstörungen und kognitive Einschränkungen [23], wobei umstritten ist, ob letztere als Teil des eigentlichen Krankheitsprozesses oder eher als Zeichen einer generellen Belastung durch die chronische Krankheit zu bewerten sind. [24] Insbesondere chronischer Pruritus und Fatigue werden von den Betroffenen häufig als massive Reduktion ihrer Lebensqualität empfunden und wurden mit einer erhöhten Suizidalität in Verbindung gebracht. [25] Im Endstadium der PBC entwickelt sich mit zunehmendem zirrhotischen Umbau der Leber das klinische Bild einer chronischen Leberinsuffizienz bis hin zum terminalen Leberversagen mit unspezifischen Komplikationen wie Aszites, Blutung aus Ösophagus- und Magenvarizen, hepatische Enzephalopathie und letztlich Tod. [26]

Die PBC ist häufig mit anderen extrahepatischen Erkrankungen autoimmuner Genese assoziiert. Hierzu gehören das Sjögren oder Sicca Syndrom (Trockenheit von Mund und Augen) [27], die autoimmune Hashimoto Thyreoiditis [26], rheumatoide Arthritis [28] und diverse Kollagenosen (Sklerodermie und CREST-Syndrom) [29]. In 10% der Fälle beobachtet man ein Überlappungssyndrom mit der Autoimmunhepatitis (AIH) [30], das mit einer schlechteren Prognose einhergeht. [31] Aktuell existieren jedoch keine allgemeingültigen Kriterien des PBC-AIH-Overlap-Syndroms, was die Diagnosestellung bis zum heutigen Zeitpunkt erschwert. [1,30,32]

In der Zusammenschau dieser Befunde lässt sich somit feststellen, dass die PBC insbesondere auch aufgrund ihrer häufig assoziierten Co-Morbiditäten unbehandelt mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität einhergehen kann, sodass eine sichere frühzeitige Diagnose von großer Bedeutung ist. [3,33]

## 2.3 Diagnose

Laborchemisch charakteristisch für PBC ist ein cholestatisches Laborprofil, das aus dem progredienten Verlust der intrahepatischen Gallengänge resultiert. Man beobachtet in den frühen Phasen der Erkrankung meist zunächst einen Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) im Serum, gefolgt von erhöhten Werten für die alkalische Phosphatase (ALP). [4,34] Eine signifikante Hyperbilirubinämie zeigt sich zumeist erst mit fortschreitender Erkrankungsdauer. Große Multicenterstudien konnten zeigen, dass eine Hyperbilirubinämie ein eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Leberzirrhose mit konsekutiver Indikation zur Lebertransplantation darstellt. Eine sinkende Thrombozytenzahl (Thrombopenie) infolge einer Milzvergrößerung (Hypersplenismus) sowie Anzeichen einer Lebersyntheseeinschränkung, wie z.B. erniedrigter Quick-Wert und erniedrigtes Albumin, sind klassische Zeichen einer manifesten Leberzirrhose. [35] Entsprechend beruht die Definition des Frühstadiums der PBC auf normalen Werten für Bilirubin und Albumin bei Therapiebeginn. [36] Die Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) sind bei PBC ebenfalls häufig erhöht und sprechen für eine begleitende Entzündung des Leberparenchyms. [37,38] Typisch bei PBC sind, vermutlich durch epigenetische Veränderungen bedingte, erhöhte Titer für das Immunglobulin M (IgM). [37,39] Wichtigster Diagnosemarker der PBC ist der Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern (AMA) gegen die E2-Untereinheit des Pyruvat-Dehydrogenasekomplexes per Immunfluoreszenz. [40] Diese sind, wenn auch nach aktuellem Kenntnisstand an der Pathogenese unbeteiligt, sehr spezifisch für PBC: Etwa 90-95% der Patienten mit PBC und nur 1% der gesunden Bevölkerung sind serologisch AMA-positiv. [12] Somit sind nur etwa 5-10% aller PBC-Patienten AMA-negativ. [41] Bei 30% der Patienten mit PBC sind antinukleäre Antikörper (ANA) nachweisbar, von denen manche hochspezifisch für die PBC sind (>95%). Bei AMA-negativen Patienten kann ein Nachweis von ANA gegen die Proteine sp100 und gp210 die Diagnosestellung ermöglichen. [42,43] Der Anteil AMA-negativer PBC Patienten, die positiv für die spezifischen ANA sp100 oder gp210 sind, variiert laut bisheriger Meta-Analysen zwischen 0% und 60%. [44]

In der Zusammenschau dieser Befunde kann gemäß der im Jahr 2017 aktualisierten Therapieleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und

Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [1], der European Association for the Study of the Liver (EASL) [2] und der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [45] die Diagnose einer PBC gestellt werden, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. Chronische Erhöhung von ALP, GGT oder Gesamtbilirubin (> 6 Monate)
2. Nachweis von AMA (Titer > 1:40) oder PBC-spezifische ANA gegen sp100 oder gp210
3. Histologische Evidenz PBC-typischer Läsionen durch Leberstanzbiopsie

Eine histologische Befundung ist zur Diagnosestellung der PBC somit nicht mehr zwingend. Die deutschen, europäischen und amerikanischen Leitlinien empfehlen die Durchführung einer Leberstanzbiopsie nur dann, wenn keine PBC-spezifischen Antikörper nachweisbar sind, zusätzlich eine AIH oder NASH vermutet werden oder andere systemische Komorbiditäten vorhanden sind. [1,2,45] Bildgebende Verfahren spielen bei der Diagnosestellung der PBC eine eher untergeordnete Rolle, da die PBC initial keine makroskopischen morphologischen Veränderungen verursacht. Dennoch wird von den Leitlinien empfohlen, sowohl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch im Verlauf regelmäßige sonographische Kontrollen und transiente Elastizitätsmessungen (Fibroscan) der Leber durchzuführen. Regelmäßige Oberbauchsonographien dienen dem Ausschluss anderer Ursachen für eine Cholestase und der Früherkennung von Komplikationen der PBC (Fibrose oder Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom, Aszites). [2] Die transiente Elastographie ermöglicht eine nichtinvasive Messung des Fibrosegrades des Lebergewebes und kann für eine kontinuierliche Einschätzung der Krankheitsprogression im klinischen Alltag eingesetzt werden. [46]

## **2.4 Prognose und Lebenserwartung**

Historische Beobachtungsstudien belegten, dass bei einer unbehandelten PBC etwa die Hälfte der Patienten innerhalb von 2 Jahren eine Leberfibrose und innerhalb von 6 Jahren das Bild einer Leberzirrhose entwickelt. [38–40] Während früher die Lebenserwartung bei PBC auf 9 bis 10 Jahre nach Erstdiagnose sank und ein Viertel der Patienten in dieser Zeit ein Leberversagen erlitt [35], hat sich in den letzten Jahrzehnten die Prognose durch eine frühere Diagnosestellung und Therapie-Einleitung erheblich verbessert. [1] So

zeigen Patienten, die adäquat auf UDCA reagieren, eine exzellente, mit einer gesunden Altersgruppe vergleichbare 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 79%. Bei Patienten mit Frühstadien der PBC und gutem Therapieansprechen scheint die Lebenserwartung sogar der einer gesunden Kontrollpopulation zu entsprechen. [47] Seit der systematischen Gabe von UDCA haben PBC-assoziierte Lebertransplantationen weltweit deutlich abgenommen. [48] Da die PBC insgesamt nur noch bei 10% bis 30% der Patienten zu einer Leberzirrhose führt, wurde 2014 der Name der Erkrankung von „Primär Biliärer Cirrhose“ in „Primär Biliäre Cholangitis“ umgewandelt, um auch der Stigmatisierung der Betroffenen entgegen zu wirken. [49]

Obwohl das transplantationsfreie Überleben von PBC-Patienten sich insgesamt verbessert hat, liegt es weiterhin unter dem einer vergleichbaren gesunden Population. Nach wie vor weist ein Teil der PBC-Patienten auch unter UDCA-Therapie eine Krankheitsprogredienz bis hin zur Leberzirrhose auf. Bisher konnten unterschiedliche Risikofaktoren mit einem schlechten Therapieansprechen und einer ungünstigen Prognose assoziiert werden: Ein Alter bei Erstdiagnose unter 45 Jahren [50,51], das Vorhandensein von Pruritus bei Erstvorstellung [52], der Nachweis spezifischer ANA gegen sp100 [53] und eine Leberelastizität über 9,6 kPa. [46] Bei Männern scheint insbesondere das Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) im Vergleich zu Patienten mit gutem Therapieansprechen erhöht. Das männliche Geschlecht als eigenständiger Risikofaktor ist jedoch noch Gegenstand von Diskussion. [31,54,55] Es existieren diverse Ansätze, den individuellen Verlauf der Erkrankung etwa anhand von Fibrosemarkern im Serum [56] oder des Verhältnisses von AST zu Thrombozyten [57] zu antizipieren. Das Ansprechen auf UDCA nach einem Jahr Therapie scheint jedoch der wichtigste Parameter für die Prognose darzustellen. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Patienten mit einem inadäquaten Ansprechen auf UDCA ein höheres Risiko für eine Lebertransplantation und einen leberassoziierten Tod haben. Je nach Definition des Therapieansprechens sprechen nach der aktuellen Datenlage zwischen 25 und 50% aller PBC-Patienten nicht adäquat auf UDCA an. [51]

## 2.5 Erst- und Zweitlinientherapie gemäß aktueller Leitlinien

Das Ziel der Pharmakotherapie bei PBC ist eine Verbesserung des transplantationsfreien Überlebens und der subjektiven Lebensqualität. Die Erstlinientherapie der PBC beruht seit den 1990er Jahren auf der lebenslangen Einnahme von Ursodesoxycholsäure (UDCA). [45,58] UDCA ist eine körpereigene, hydrophile Gallensäure, deren Anteil am gesamten Gallensäurepool durch die orale Einnahme von physiologischen 3% auf bis zu 50% gesteigert werden kann. [59] Durch komplexe posttranskriptionale Mechanismen stimuliert UDCA die Ausschüttung von Gallensäuren,  $\text{HCO}_3^-$ , Bilirubin und anderen cholophilen Substanzen, verbessert dadurch den Gallenfluss und wirkt zudem anti-apoptotisch auf Hepatozyten und Cholangiozyten. [60–62] UDCA besitzt als körpereigene Substanz kaum Nebenwirkungen. [1,45] In mehreren Placebo-kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass UDCA vor allem in frühen Stadien der PBC die Leberschädigung vermindern und die Krankheitsprogression verzögern kann. [63] Im Vergleich zu unbehandelten Kontrollgruppen zeigen sich die laborchemischen Cholestasewerte und das lebertransplantationsfreie Überleben unter UDCA signifikant verbessert. [34,64] Die aktuellen Leitlinien der DGSV, EASL und AALSD empfehlen daher, dass jeder Patient mit etablierter PBC und cholestatischen Leberwerten in der Erstlinientherapie UDCA in einer Dosis von 13 bis 15 mg/kg/d erhalten sollte. [1,2,45]

In der Vergangenheit kamen bei unzureichendem Therapieansprechen auf UDCA mangels zugelassener Alternativen Fibrate (Bezafibrat, Fenofibrat) und Budesonid als probatorische Zweitlinientherapie im Sinne eines Off-Label-Use zur Anwendung. [65] Fibrate, die verschiedene am Gallensäuremetabolismus beteiligte zentrale Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) aktivieren können, haben in kleineren Fallstudien ihren potentiellen anti-cholestatischen Effekt unter Beweis gestellt. [66,67]

In Übereinstimmung mit diesen ersten Beobachtungen zeigte sich nun auch erstmalig in einer großen multizentrischen, doppelt verblindeten, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie von Corpechot et al. bei PBC Patienten mit UDCA-Nichtansprechen unter einer Kombinationstherapie mit Bezafibrat eine häufigere Normalisierung der Werte für ALP, Bilirubin, AST und ALT sowie eine Besserung der Pruritus-symptomatik und eine insgesamt verbesserte Prognose. [68–70] Eine Studie von Harms et al. konnte zeigen, dass Bezafibrate und Fenofibrate (wie in den USA gebräuchlich) als Therapie-Erweiterung bei UDCA-Nichtansprechern als gleichwertig anzusehen sind. [69]

Hepatotoxische Effekte von Fibraten sind jedoch ebenfalls beschrieben worden, was ihren Gebrauch gerade bei fortgeschrittener oder therapierefraktärer PBC einschränken könnte. [71] Neuere Studien weisen zudem darauf hin, dass Fibrate bei fortgeschrittener Leberschädigung und konsekutiver Herabregulation bestimmter Cytochrom-Enzyme nur eine reduzierte Wirksamkeit zeigen können. [8]

In der Zusammenschau dieser Befunde lässt sich somit feststellen, dass eine Zweitlinientherapie mit zusätzlichen Fibraten bei Patienten mit inadäquatem UDCA Ansprechen eine potentielle therapeutische Option darstellen kann. Die ermutigenden Ergebnisse der aktuellen Corpechot-Studie – wenn auch bisher nicht in der Volltext Version veröffentlicht – werden wahrscheinlich zu einer offiziellen Zulassung als Zweitlinientherapie der PBC führen. Aktuell stellt die Therapie mit Fibraten allerdings nur eine off-label Option dar, die der Genehmigung durch die Krankenkasse bedarf.

Budesonid, ein synthetisches Glucocorticoid mit ausgeprägtem *first pass* Effekt in der Leber, ist zur Therapie des AIH-Overlap-Syndroms mit der PBC zugelassen und weist experimentell in Kombination mit UDCA einen hepatoprotektiven Effekt auf. [72] Aufgrund seiner potenzierten Nebenwirkungen ist die Therapie mit Budesonid bei Leberzirrhose (aufgehobener *first pass* Effekt durch hepatische Shunts) kontraindiziert. Somit sind auch die Erfahrungen bei Patienten mit inadäquatem UDCA-Ansprechen eher begrenzt. [73]

Im Anbetracht der bisher unklaren Evidenzlage führen sowohl die EASL als auch die DGVS Fibrate und Budesonid im Off-Label-Use als Zweitlinientherapie bei inadäquatem Ansprechen auf UDCA an, ohne jedoch eine klare Empfehlung zu formulieren. [1,2]

Die nachfolgende Tabelle 1 stellt weitere zum Teil experimentelle Therapie-Ansätze bei der PBC dar, die nach der aktuellen Datenlage keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der PBC gezeigt haben.

<b>Therapeutische Klasse (Beispiel)</b>	<b>Wirkmechanismus</b>	<b>Phase der Entwicklung</b>	<b>Bemerkung</b>
Fibrate [70] (Bezafibrat)	PPAR-Agonist	In klinischem Gebrauch (off-label)	In Kombinationstherapie mit UDCA Besserung von Cholestase, Pruritus und Gesamt-Prognose Unzureichende Evidenzlage bei Fibrose bzw. manifester Leberzirrhose
Glucocorticoide [72] (Budesonid)	Anti-entzündlich	Weitreichend untersucht	Nicht routinemäßig eingesetzt Hoher <i>first pass</i> Effekt in der Leber Unzureichende Evidenzlage bei Fibrose
Immunmodulatoren [74] (Methotrexat)	Anti-entzündlich	Weitreichend untersucht	Keine klinische Anwendung Keine Wirkung bei PBC erwiesen
B-Zell-Depletion [75] (Rituximab)	Senkung des AMA- Titers	Kleine Studien	Keine klinische Anwendung Erhöht das Infektionsrisiko
T-Zell-Inhibition [76] (Abatacept)	CTLA-4-Induktion	Phase IV	Keine klinische Anwendung Unzureichend untersucht
Interleukin-Modulation [77]	IL-12- / IL-13-Inhibition	Phase II (abgeschlossen)	Keine klinische Anwendung Keine Wirkung bei PBC erwiesen
Stammzelltransplantation [78]	Ersetzen des Immunsystems	Kleine Studien	Keine klinische Anwendung Unzureichend untersucht Mögliche Besserung der Symptome
Antivirale Therapie [79] (Lamivudin)	Reduktion der Infektion mit humanen Beta-Retroviren	Randomisierte Studien	Keine klinische Anwendung Keine Wirkung bei PBC erwiesen

**Tabelle 1: Experimentelle Therapieansätze bei PBC. Modifiziert nach [76,80]**

Seit Ende 2016 ist Obeticholsäure (OCA) als Zweitlinientherapie bei PBC mit inadäquatem UDCA-Ansprechen als duale Therapie und bei UDCA-Unverträglichkeit als Monotherapie zugelassen. [1,2,81] OCA ist ein semi-synthetisches, wasserunlösliches Gallensäureanalogon, das sowohl über den sogenannten nukleären Farnesoid-X-Rezeptor (FXR) sowie über den entero-hepatischen Gallensäurenkreislauf den Gallensäurenmetabolismus regulieren kann und darüber hinaus entzündungshemmend und antifibrotisch zu wirken scheint. [82,83] Eine erste randomisierte Doppelblindstudie [84] und die PBC OCA International Study of Efficacy Phase III (POISE) [85] konnten eine deutliche Senkung von ALP und Bilirubin im Serum unter OCA belegen. Die aktuellen Leitlinien der DGVS und EASL aus dem Jahr 2017 empfehlen daher eine Therapie von 5 bis 10 mg OCA pro Tag bei inadäquatem Ansprechen auf UDCA oder als Monotherapie bei UDCA-Unverträglichkeit. [1,2] Bei Patienten mit manifester Leberzirrhose muss die OCA-Therapie deutlich niedriger dosiert werden. Zum aktuellen Zeitpunkt wird die langfristige Wirkung von OCA auf die Krankheitsprogredienz und das Gesamtüberleben durch prospektive Verlaufsstudien weiter evaluiert.

Die nachfolgende Tabelle 2 stellt die aktuell zugelassene Erst- und Zweitlinientherapie bei der PBC in der empfohlenen täglichen Dosierung gemäß der aktuellen EASL und DGVS Therapie-Leitlinien noch einmal übersichtlich dar.

Medikation	Wirkmechanismus	Dosis	Bemerkung
<b>UDCA</b>	Gallensäure	13-15 mg/kg/d	Seit 1998 als Erstlinientherapie bei PBC zugelassen
<b>OCA</b>	FXR-Antagonist	Initial 5 mg/d Erhöhung auf 10mg/d nach 6 Monaten	Seit 2017 als Zweitlinientherapie bei PBC bei UDCA-Nichtansprechen (UDCA+OCA) oder UDCA-Unverträglichkeit (OCA Monotherapie) zugelassen

**Tabelle 2: Zugelassene Medikamente der Erst- und Zweitlinientherapie bei PBC [4]**

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die aktuellen Therapie-Empfehlungen der DGVS sowie EASL aus dem Jahr 2017 zusammen.

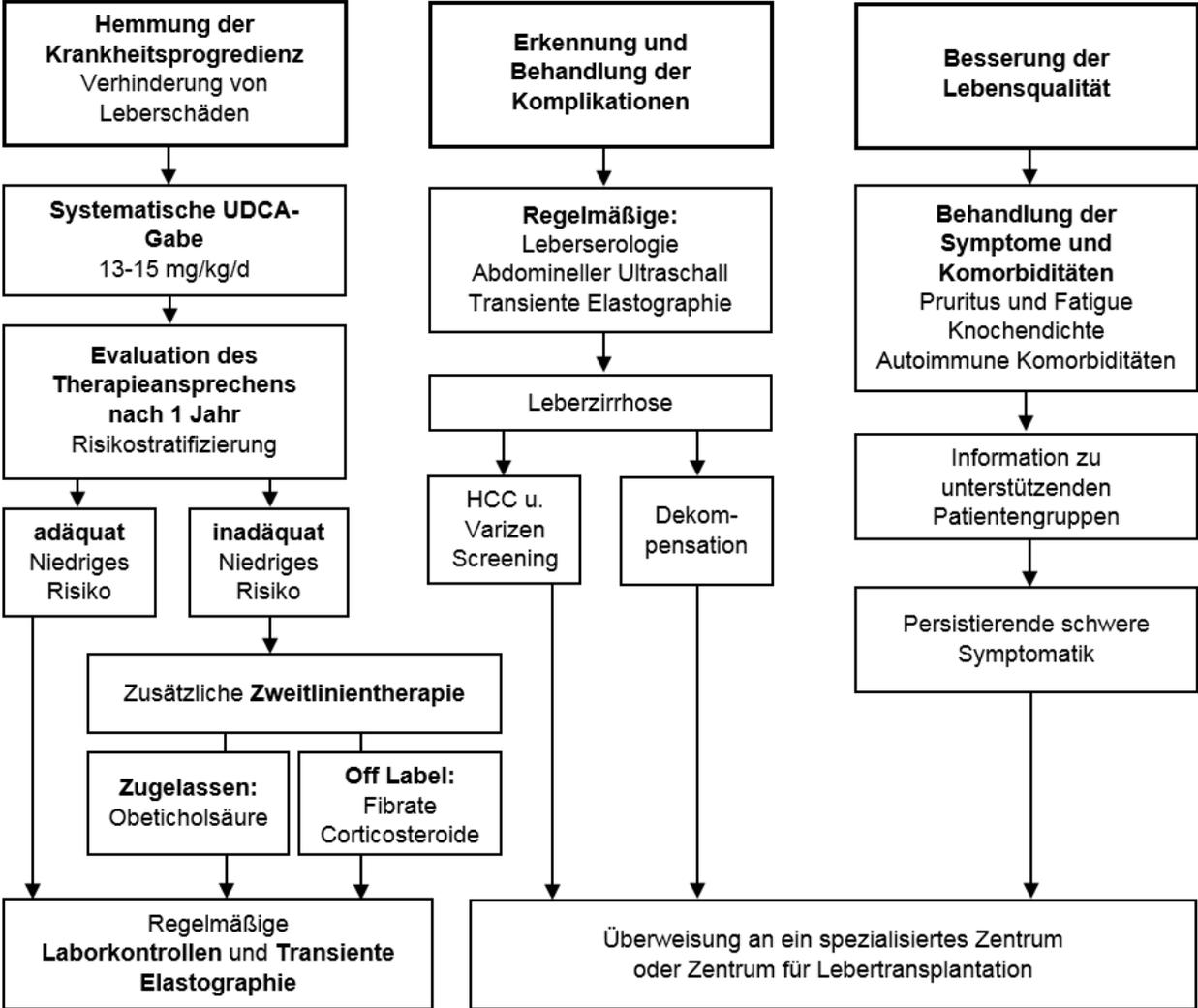


Abbildung 2: Therapie-Empfehlung bei PBC gemäß aktueller Leitlinien (2017)

Einen großen Stellenwert nimmt die symptomatische Behandlung belastender Symptome (Pruritus, Fatigue, Sicca-Syndrom) und die Therapie der extrahepatischen Komorbiditäten (rheumatoide Arthritis, Osteoporose) ein, da diese die Lebensqualität maßgeblich beeinträchtigen können. [1,3]

Ultima ratio in der Therapie der PBC ist weiterhin die Lebertransplantation. Eine Indikation besteht wie bei anderen Erkrankungen erst bei einer klinisch manifesten Leberzirrhose mit einem MELD-Score („Model for End-Stage Liver Disease“-Score) über 15 Punkten oder dauerhaft erhöhten Bilirubinwerten über 3 bis 5 mg/dl. [2,35] Der MELD-Score dient der Einstufung der Schwere einer Lebererkrankung anhand von Gesamtbilirubin, Serumkreatinin und INR (international normalized ratio). [86] Oftmals bleiben Symptome wie Fatigue nach der Transplantation bestehen [87].

Bei bis zu 20% der transplantierten Patienten kommt es zu einem PBC-Rezidiv im Transplantat (rPBC). [88] Es existieren jedoch keine evidenzbasierten Empfehlungen zur UDCA-Gabe nach der Lebertransplantation. In der Regel wird eine UDCA Therapie jedoch fortgeführt und es gibt Hinweise darauf, dass eine postoperative UDCA-Therapie das rPBC-Risiko senken könnte. [2,89]

## **2.6 Methoden zur Evaluierung des Therapieansprechens**

Das erhöhte Transplantationsrisiko und das verminderte Überleben der UDCA-Nichtansprecher erfordern, ein mögliches Versagen einer UDCA-Erstlinientherapie frühzeitig zu erkennen, um die Therapie entsprechend adaptieren bzw. intensivieren zu können. [90–92] Zu diesem Zweck wurden in den letzten 10 Jahren diverse Kriterien etabliert, die anhand biochemischer Parameter eine dichotome Einteilung in Patienten mit UDCA-Therapie-Ansprechen und UDCA-Nichtansprechen ermöglichen soll. Diese Kriterien sind in der nachfolgenden Tabelle 3 dargestellt.

Kriterien für adäquates Ansprechen auf UDCA		Zeitpunkt nach Therapiebeginn (Monate)	Prädiktive Leistung*
<b>Paris I</b>	ALP < 3 ULN und AST < 2 ULN und Bilirubin ≤ 1 mg/dl	12	0,70 / 0,81
<b>Paris II</b>	ALP < 1,5 ULN und AST < 1,5 ULN und Bilirubin ≤ 1 mg/dl	12	0,63 / 0,75
<b>Rotterdam</b>	Bilirubin < 1 ULN oder Albumin ≥ 1 LLN	12	0,69 / -
<b>Barcelona</b>	ALP ≤ ULN oder Senkung von ALP > 40%	12	0,58 / 0,61
<b>Global PBC</b>	ALP < 2 ULN Bilirubin ≤ ULN	12	- / -
<b>Toronto</b>	ALP ≤ 1,67 ULN	24	0,61 / 0,70
<b>Rochester</b>	ALP < 2 ULN und Mayo score < 4,5	6	- / -
<b>Ehime</b>	Senkung von GGT > 70% und GGT ≤ 1 ULN	6	- / -

**Tabelle 3: Kriterien zur Definition eines adäquaten UDCA-Therapieansprechens**

\* Prädiktive Leistung wie ermittelt: links durch die Global Study Group [92] und rechts das UK-PBC Consortium [91]

Größte klinische Anwendung und Bestätigung finden jene Scores, die die laborchemische Antwort auf UDCA nach 12 Monaten evaluieren: die Paris I- [38], Paris II- [36], Barcelona- [47], Rotterdam- [93] und Global-PBC-Kriterien [34]. Seltener verwendet werden die Toronto-Kriterien [94], die das Ansprechen nach 24 Monaten evaluieren, oder die Ehime- [95] und Rochester-Kriterien [96], die das Ansprechen nach 6 Monaten evaluieren. Eine Studie von Lammers et al. zeigte, dass ALP und Bilirubin eine zentrale Rolle in der Prognose der PBC spielen. Insbesondere ALP scheint den besten Surrogatparameter für den Verlauf der PBC in Hinblick auf die Endpunkte Lebertransplantation und Tod darzustellen. [34] Gemäß zweier großer Studien der Global PBC Study Group und des UK-PBC Konsortiums erreichen die Paris I Kriterien die höchste prädiktive Schärfe für den Krankheitsverlauf. Sie definieren ein Scheitern der UDCA-Therapie, wenn nach 12 Monaten die ALP über dem dreifachen oberen Normwert, die AST über dem zweifachen oberen Normwert oder das Bilirubin über 1 mg/dl liegen. Die Paris II Kriterien wurden

entwickelt, um insbesondere bereits im Frühstadium der PBC eine Identifikation von Hochrisikopatienten zu ermöglichen. Eine neuere Studie legte nahe, dass eine Evaluation des Therapieansprechens anhand besagter Kriterien auch bereits nach 3 oder 6 Monaten eine frühe Identifikation von Hochrisikopatienten ermöglichen könnte. [97]

Um die individuelle Prognose der Patienten quantitativ und kontinuierlich evaluieren zu können, wurden sogenannte Risiko-Scores wie der GLOBE-Score und der UK-PBC-Score entwickelt. Der GLOBE-Score errechnet anhand des Alters bei Therapiebeginn und der Werte für Bilirubin, ALP, Albumin und Thrombozytenzahl nach 12 Monaten UDCA-Therapie die Wahrscheinlichkeit des transplantationsfreien Überlebens nach 3, 5, 10 und 15 Jahren im Vergleich zu einer gesunden Altersgruppe. In bisherigen Studien war laut GLOBE-Score das transplantationsfreie Überleben bei 40% der PBC-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe verkürzt. [92] Der UK-PBC-Score errechnet aus AST, ALP, Bilirubin, Albumin, und Thrombozytenzahl nach einem Jahr UDCA-Therapie die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines klinischen Endpunkts der PBC nach 5, 10 und 15 Jahren. Beide Risiko-Scores können für den klinischen Gebrauch online berechnet werden. [91,92,98]

## **2.7 Zusammenfassung und Fragestellung der vorliegenden Arbeit**

Die PBC ist eine seltene chronisch-entzündliche, am ehesten autoimmun vermittelte Erkrankung der Gallenwege, die unbehandelt zu einer ausgeprägten Leberschädigung bis hin zur Entwicklung einer Leberzirrhose führen kann. Unter frühzeitiger Therapie mit UDCA ist die Lebenserwartung mit der einer gesunden Population vergleichbar.

Dennoch beobachtet man bei manchen Patienten auch unter adäquater UDCA-Therapie eine Krankheitsprogression bis hin zur Leberzirrhose mit einem erhöhten Risiko für Lebertransplantation und leberassoziierten Tod. Um diese Hochrisikopatienten frühzeitig identifizieren zu können, wurden Kriterien etabliert, die eine frühzeitige Stratifizierung der Patienten anhand ihrer biochemischen Therapieantwort auf UDCA ermöglichen sollen. Der Anteil solcher Patienten mit inadäquatem Therapieansprechen auf UDCA rangiert in der Literatur je nach angewandten Kriterien zwischen 20% und 50% und bedarf weiterer Validierung in unabhängigen Patientenkohorten, welche aus Deutschland bisher nicht vorliegen.

In der hier vorliegenden Studie wurde daher eine große, gut charakterisierte Kohorte von PBC Patienten aus dem Leberzentrum des Campus Virchow Klinikum der Charité-Universitätsmedizin Berlin, bestehend aus der Hochschulambulanz der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie sowie der Transplantationsambulanz der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, unter den nachfolgend aufgeführten Fragestellungen evaluiert:

1. Detaillierte klinische und laborchemische Charakterisierung der aktuellen PBC Kohorte des Leberzentrums
2. Evaluierung der angewandten Erstlinien-Therapieschemata im Kontext der Empfehlungen der aktuellen nationalen und internationalen PBC-Leitlinien aus dem Jahr 2017

3. Bestimmung der 1-Jahres-Ansprechraten unter UDCA-Therapie anhand etablierter Scores und Vergleich des Langzeitverlaufes von Patienten mit adäquatem und inadäquatem Ansprechen auf UDCA
4. Evaluation der angewandten Zweitlinien-Therapieschemata im Kontext der aktuellen Empfehlungen der nationalen und internationalen PBC-Leitlinien
5. Charakterisierung der angewandten Therapieschemata nach erfolgter Transplantation bei zugrundeliegender PBC sowie Evaluierung der histologisch gesicherten PBC Rezidivraten im Transplantat nach erfolgter Lebertransplantation

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Einschluss der Patienten und Quellen der Dokumentation**

Von ursprünglich 507 Patienten, die zwischen Juni 1978 und März 2017 dem Leberzentrum der Charité am Campus Virchow Klinikum mit der Diagnose oder Verdachtsdiagnose PBC zugewiesen wurden, konnten aufgrund der rechtlich begrenzten Aufbewahrungszeit von maximal 10 Jahren nach der letzten Vorstellung die Akten von 109 Patienten leider nicht mehr eingesehen werden.

Wichtigste Voraussetzung für den Einschluss in die vorliegende Studie war die gesicherte Diagnose einer PBC. Entsprechend der aktuellen Leitlinien der DGVS [1], der EASL [2] und der AASLD [45] wurde diese gestellt, wenn mindestens zwei der drei folgenden Befunde vorlagen: eine chronisch cholestatische Leberwerterhöhung über 6 Monate, PBC-typische Auto-Antikörper oder der histologische Nachweis PBC-spezifischer Veränderungen in der Leberstanzbiopsie. Unter Anwendung dieser Kriterien mussten 42 Patienten, bei denen sich die initiale Verdachtsdiagnose PBC nicht bestätigen ließ, ausgeschlossen werden.

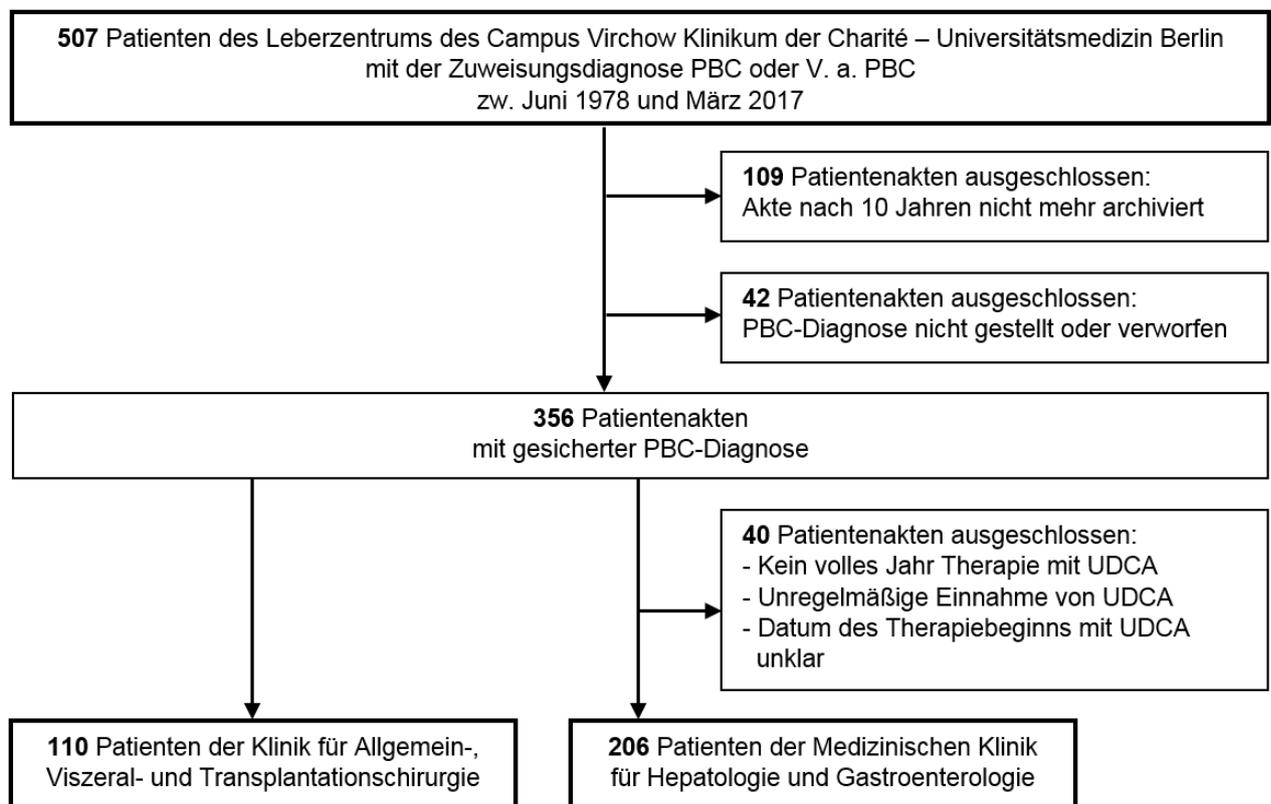
Weitere Einschlusskriterien waren die dokumentierte regelmäßige Einnahme von UDCA sowie eine Dokumentation derselben über mindestens 12 Monate, sodass aufgrund eines häufig nicht dokumentierten Datums des Therapiebeginns weitere 40 Patienten ausgeschlossen werden mussten.

Aus der Transplantationsambulanz der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Campus Virchow Klinikum konnten zusätzlich insgesamt 110 Patientenakten hinsichtlich des Verlaufs, der angewandten Therapie sowie der histologisch gesicherten Rezidivraten nach erfolgter Lebertransplantation evaluiert werden. Diese werden nachfolgend als eigenständige Patientenkohorte aufgeführt.

In der Zusammenschau konnten somit insgesamt 206 Patienten der Hochschulambulanz der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie sowie 110 Patienten an der Ambulanz für Lebertransplantation der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Charité Virchow Klinikums in Berlin mit einer

gesicherten PBC identifiziert und für die vorliegende Studie ausgewertet werden. Für diese 316 Patienten wurden retrospektiv die Daten aus den vorliegenden Patientenakten der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, der Ambulanz für Lebertransplantation, des Zentralarchivs sowie der elektronischen Datenerfassung erhoben. Daten externer medizinischer Einrichtungen (Laborbefunde, Arztbriefe) wurden mitberücksichtigt und wenn erforderlich angefordert.

Die nachfolgende Abbildung 3 stellt das Patientenkollektiv noch einmal übersichtlich dar.



**Abbildung 3: Patienteneinschluss in der vorliegenden Studie**

### 3.2 Erfasste Parameter

Für die allgemeine Charakterisierung der Gesamtkohorte wurden Geschlecht, Größe und Gewicht der Patienten bei Erstvorstellung dokumentiert. Zeitlich datiert wurde, sofern retrospektiv eruierbar, die erstmals festgestellte Leberwerterhöhung. Das Datum der Erstvorstellung, der Erstdiagnose, des Therapiebeginns mit UDCA sowie des letzten Eintrags in die Patientenakte wurden ebenfalls erhoben. Der Zeitraum zwischen erstmals

erhöhten Leberwerten und der Diagnosestellung wurde als Verdachtszeit definiert. Der Zeitraum zwischen Datum der Erstdiagnose PBC und Datum des letzten Eintrags in die Patientenakte stellt die Beobachtungszeit unter Therapie dar.

Als häufige mit der PBC assoziierte Komorbiditäten wurden Autoimmunthyreoiditis, Sicca-Symptomatik, Osteopenie oder Osteoporose, AIH-Overlap-Syndrom und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises erfasst.

Zur laborchemischen Charakterisierung wurden folgende Auto-Antikörper evaluiert: Antimitochondriale Antikörper (AMA), antimitochondriale Antikörper der Subgruppe 2 (AMA-M2), antinukleäre Antikörper (ANA), p-antineutrophile cytoplasmatische Antikörper (pANCA), Auto-Antikörper gegen glatte Muskelzellen (SMA), Antikörper gegen das lösliche Leberantigen (Anti-SLA), Liver Kidney Microsomal Antibodies (Anti-LKM1) und Antikörper gegen das Protein sp100 (Anti-sp100).

Zur Evaluation des Therapieansprechens auf UDCA wurde die verordnete Dosis in mg UDCA/kg Körpergewicht/d erhoben. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit UDCA sowie 12 Monate nach Therapiebeginn wurden folgende Laborwerte und ihre spezifischen Referenzwerte erfasst: Bilirubin gesamt, ALP, GGT, AST, ALT, Albumin im Serum, Quick-Wert, Thrombozytenzahl, IgG, IgM und IgA. Um laborabhängige Variationen zu minimieren und eine Vergleichbarkeit der Werte zu etablieren, wurden die Parameter Bilirubin gesamt, ALP, GGT, AST, ALT und Albumin als Vielfaches ihres jeweiligen Referenzwertes, dem sogenannten „Upper Limit of Normal“ (ULN) oder „Lower Limit of Normal“ (LLN) dargestellt. Das anamnestische Vorhandensein der Symptome Fatigue, Ikterus und Pruritus wurde ebenfalls vor und ein Jahr nach Therapiebeginn erhoben. Da eine Wiedervorstellung der Patienten meist nicht nach exakt 12 Monaten erfolgte, wurde für beide Erhebungen ein Zeitintervall von +/- 4 Wochen akzeptiert.

Im Falle einer Zweitlinientherapie wurde das jeweilige Therapieschema erfasst. Patienten, die eine Zweitlinientherapie mit Bezafibrat erhalten hatten, wurden hinsichtlich des Verlaufs von ALP, Bilirubin und AST bei Therapiebeginn mit Bezafibrat sowie nach 3, 6 und 12 Monaten evaluiert.

Zur Evaluierung des Langzeitverlaufs unter UDCA-Therapie wurden folgende Endpunkte erfasst: die Entwicklung einer Leberfibrose, ihre sonographische Gradeinteilung in mild und fortgeschritten sowie die mittels transientser Elastographie (Fibroscan) gemessene Gewebselastizität in kPa. Die Entwicklung einer Leberzirrhose, der Zeitpunkt der Erstdiagnose der Leberzirrhose nach Therapiebeginn und das Vorhandensein klinischer Zeichen einer portalen Hypertonie (z.B. Aszites in der Abdomensonographie oder Ösophagusvarizen in der Ösophagogastroduodenoskopie) wurden ebenfalls dokumentiert. Weiterhin wurden der Zeitpunkt einer Lebertransplantation, histologisch gesicherte PBC-Rezidive im Transplantat und die verordnete Dosis UDCA nach erfolgter Transplantation erhoben. Todeseintritte wurden dokumentiert, datiert und soweit eruierbar in leberassoziierten Tod und Tod durch andere Ursachen eingeteilt. Als leberassoziiertes Tod wurden Todesursachen definiert, die nachvollziehbar eine Komplikation oder Konsequenz der Leberzirrhose darstellten (z. B. Leberversagen, Ösophagus- bzw. Magenvarizenblutung). Ein weiterer Endpunkt war die Diagnose eines HCC.

Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung, des zum Teil weit zurückliegenden Therapiebeginns mit UDCA und der größtenteils analogen Archivführung variierten die verfügbaren Informationen zu den einzelnen Patienten. Trotz einer gewissenhaften und sorgfältigen Datenerhebung konnten daher nicht alle Patienten hinsichtlich der unterschiedlichen Fragestellungen detailliert ausgewertet werden.

### **3.3 Evaluation der 1-Jahresansprechraten unter Ursodeoxycholsäure (UDCA)**

Um das 1-Jahres-Ansprechen auf UDCA gemäß den aktuellen Empfehlungen der nationalen und internationalen PBC Leitlinien zu evaluieren, wurden folgende Kriterien angewandt: die Paris I, Paris II, Barcelona, Global und Rotterdam Kriterien. Alle fünf Kriterien klassifizieren die laborchemische Antwort der Patienten nach 12 Monaten UDCA-Therapie als "adäquat" oder "inadäquat". Für die Qualifizierung als adäquates Therapieansprechen mussten alle Kriterien der jeweiligen Kriterien bestimmt und erfüllt sein. Wenn mindestens eines der Kriterien nicht erfüllt wurde, wurde das Therapieansprechen als inadäquat eingestuft. Die Paris I und Paris II Kriterien basieren auf den Werten für ALP, AST und Bilirubin ein Jahr nach Therapiebeginn. Sie konnten

bei jeweils 146 (Paris I) und 149 (Paris II) Patienten bestimmt werden. Die Rotterdam Kriterien evaluieren das Ansprechen anhand von Bilirubin und Albumin und konnten bei 73 Patienten bestimmt werden. Die Global-PBC Kriterien, die bei 147 Patienten evaluiert werden konnten, stützen sich auf ALP und Bilirubin. Die Barcelona Kriterien beruhen allein auf der Normalisierung oder Veränderung von ALP und konnten bei 166 Patienten bestimmt werden. Im weiteren Verlauf wurden PBC Patienten mit inadäquatem Therapieansprechen wurden anschließend mit den Patienten mit adäquatem Therapieansprechen im Hinblick auf Krankheitsverlauf und Komplikationen verglichen.

Für eine quantitative Einschätzung des individuellen Risikos wurden zwei kontinuierliche Scores berechnet: der GLOBE-Score und der UK-PBC-Score. Der GLOBE-Score errechnet sich aus dem Alter bei Therapiestart mit UDCA und den Laborwerten Bilirubin gesamt, ALP, Albumin im Serum und Thrombozytenzahl nach 12 Monaten Therapie. Der anhand der nachfolgend aufgeführten Formel errechnete Score wurde mit einem für jede Altersgruppe spezifischen, von der Global PBC Study Group definierten Schwellenwert verglichen. Bei einem individuellen Wert über dem altersspezifischen Schwellenwert ist, den Ergebnissen dieser Arbeitsgruppe zufolge, das transplantationsfreie Überleben im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant verringert.[92] Der GLOBE-Score wurde wie folgt berechnet:

#### GLOBE-Score

$$\begin{aligned} &= 0.044378 \times \text{Alter bei Therapiebeginn (in Jahren)} \\ &+ 0.93982 \times \text{LN [Bilirubin gesamt (in ULN) nach 12 Monaten Therapie]} \\ &+ 0.335648 \times \text{LN [ALP (in ULN) nach 12 Monaten Therapie]} \\ &- 2.266708 \times \text{Albumin (in LLN) nach 12 Monaten Therapie} \\ &- 0.002581 \times \text{Thrombozytenzahl (in } 10^9/\text{L) nach 12 Monaten Therapie} \\ &+ 1.216865 \end{aligned}$$

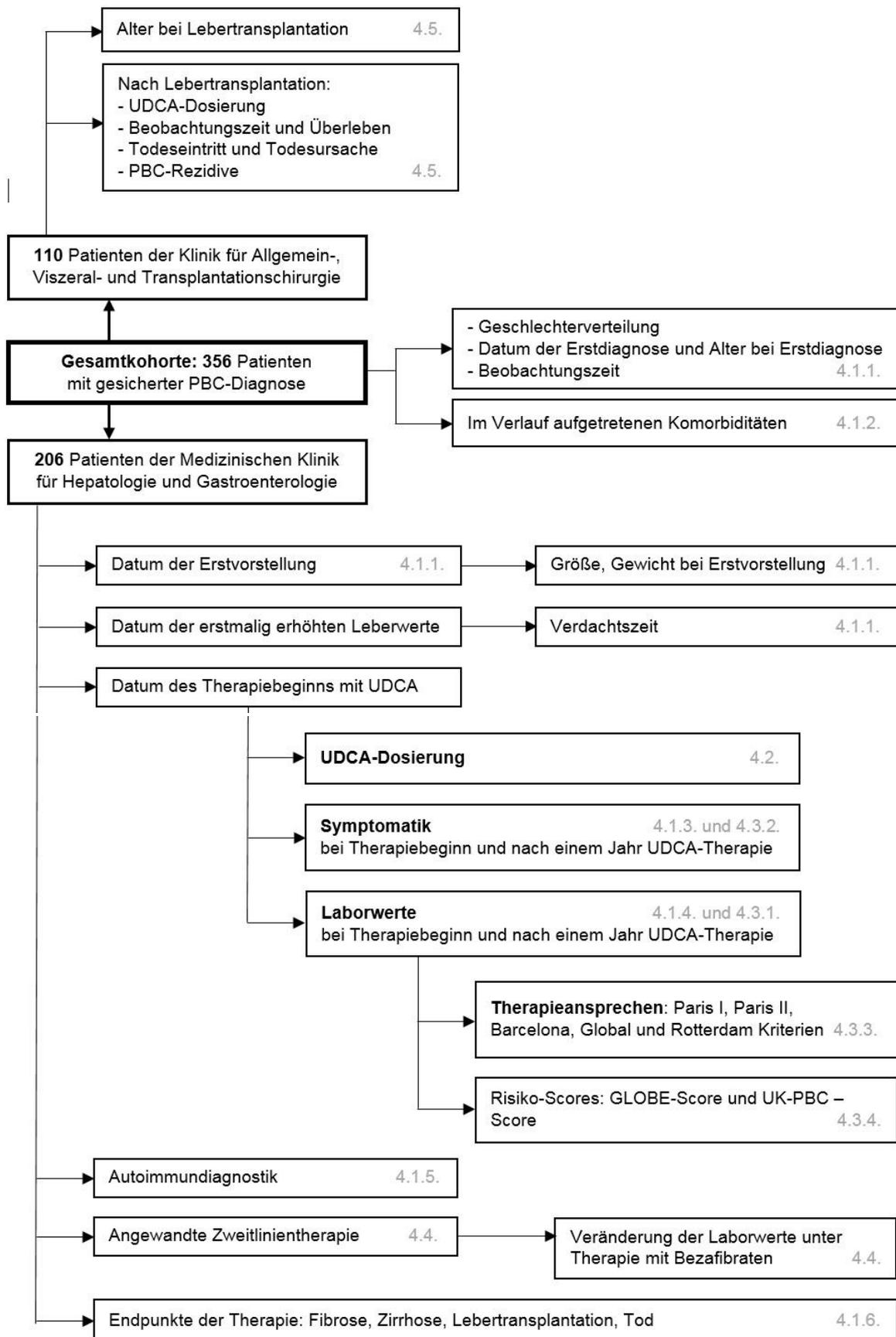
Für die Altersgruppen <45, 45-52, 52-58, 58-66, und  $\geq 66$  Jahre galten jeweils die Schwellenwerte -0.52, 0.01, 0.6, 1.01 und 1.69. [92] Der GLOBE-Score konnte bei 64 Patienten bestimmt werden.

Der UK-PBC-Score stellt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Ereignisses innerhalb von 5, 10 und 15 Jahren dar. Als Ereignisse werden definiert:

Lebertransplantation, leberassoziierter Tod oder ein Bilirubin-Wert > 100 µmol/L (> 5.882 mg/dl). Der UK-PBC Risk Score wurde mit folgender Formel und mit einer für jeden der drei Zeiträume spezifischen Baseline berechnet:

$$\text{UK} = 100 \times [1 - \text{baseline} \wedge \exp(0.0287854 \times (\text{ALP1/ULN} - 1.722136304) - 0.0422873 \times ((\text{AST1/10 ULN})^{-1} - 8.675729006) + 1.4199 \times (\text{LN}(\text{BIL1/10 ULN}) + 2.709607778) - 1.960303 \times ((\text{Alb1/LLN}) - 1.17673001) - 0.4161954 \times ((\text{Thromb1/LLN}) - 1.873564875)))]$$

Hier stehen ALP1, AST1, BIL1, Alb1 und Thromb1 jeweils für ALP, AST, Bilirubin, Albumin und Thrombozytenzahl nach einem Jahr UDCA-Therapie. Als Baseline wurden gemäß der Ergebnisse des UK-PBC-Konsortiums für 5, 10 und 15 Jahre jeweils die Werte 0,982, 0,941 und 0,893 verwendet. [91,98] Der UK-PBC Risk Score konnte bei 64 Patienten berechnet werden.



**Abbildung 4:** Überblick der erhobenen Daten nach Patientenpopulationen mit Verweis auf die entsprechende Ergebnisbeschreibung

### **3.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 24 für Windows durchgeführt. Für die Beschreibung der Kohorte wurden Häufigkeiten in absoluter Zahl und Prozent angegeben. Bei metrischen Merkmalen wurden Mittelwert, Standardabweichung und Intervall angegeben. Für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben bezüglich einer nicht normalverteilten ordinalen bzw. metrischen Zielgröße wurde der Mann-Whitney-Test verwendet. Für den Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben bezüglich einer ordinalen bzw. nicht normalverteilten metrischen Zielgröße wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Zusammenhänge zwischen zwei nominalen Merkmalen wurden mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest geprüft. Waren die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test nicht erfüllt, wurde der exakte Test nach Fisher berechnet. Für den Vergleich von zwei verbundenen Stichproben bezüglich dichotomer Merkmale wurde der McNemar Test verwendet. Für den Vergleich von zwei abhängigen Stichproben bezüglich einer nicht normalverteilten Zielgröße wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Für die verwendeten statistischen Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 (5%) definiert.

## 4 Ergebnisbeschreibung

### 4.1 Charakteristika der Gesamtkohorte

#### 4.1.1 Allgemeine Beschreibung

Insgesamt umfasste die untersuchte Gesamtkohorte 316 Patienten, darunter 289 (91,1%) weibliche Patienten und 28 (8,9%) männliche Patienten. Soweit eruierbar, betrug das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der PBC 53,28 Jahre ( $\pm 11,78$ ) und war bei Frauen und Männern nicht signifikant unterschiedlich. Von 170 Patienten waren 46 (21,3%) bei Erstdiagnose jünger als 45 Jahre. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) der Patienten bei Erstvorstellung lag bei 25,7 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 4,6$ ; 16,4 - 45,5).

Die Dauer zwischen erstmals dokumentierter unklarer Leberwerterhöhung und der Diagnose einer PBC betrug im Schnitt 4,65 ( $\pm 7,62$ ) Jahre, wobei bei 50% der Patienten die Diagnose innerhalb von 1,8 Jahren gestellt werden konnte. Die Beobachtungszeit unter Therapie rangierte in dieser Kohorte zwischen einem Jahr und 29 Jahren und betrug im Mittel 11,58 ( $\pm 6,31$ ) Jahre. Wie in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt, erhielten die Patienten im Mittel 12,97 ( $\pm 3,22$ ) mg/kg UDCA am Tag. Insgesamt 43 (22,1%) Patienten erhielten zusätzlich zu UDCA Corticosteroide und 13 (6,7%) Fibrate.

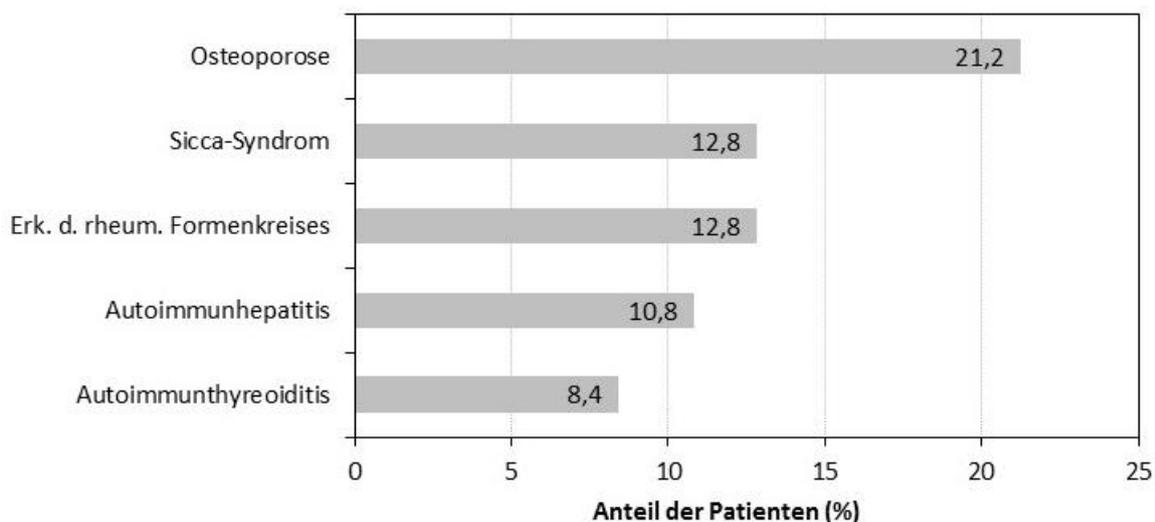
	Erhoben bei	Mittelwert (SD)	Minimum - Maximum
<b>Alter bei Erstdiagnose</b> (Jahre)	n = 216	53,82 ( $\pm 11,78$ )	26 - 89
<b>Alter bei Therapiebeginn</b> (Jahre)	n = 205	54,11 ( $\pm 11,49$ )	26 - 88
<b>Verdachtszeit</b> (Jahre)	n = 149	4,65 ( $\pm 7,62$ )	0 - 40
<b>Beobachtungszeit unter Therapie</b> (Jahre)	n = 199	11,58 ( $\pm 6,31$ )	1 – 29
<b>UDCA-Dosierung</b> (mg/kg/d)	n = 202	12,97 ( $\pm 3,22$ )	5 - 25

**Tabelle 4: Allgemeine Beschreibung der UDCA-Therapie in der Gesamtkohorte**

### 4.1.2 Komorbiditäten

Von 297 Patienten, bei denen Informationen zu den Komorbiditäten erfasst werden konnten, lag als häufigste Nebenerkrankung bei 21,2% (n = 63) der Patienten eine Osteoporose vor. Insgesamt 12,8% (n = 38) der Patienten litten unter einer Sicca-Symptomatik (Augen- und Mundtrockenheit). Bei 12,8% der Patienten (n = 38) lagen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises vor (z. B. rheumatoide Arthritis, Kollagenosen). Ein Überlappungssyndrom mit einer Autoimmunhepatitis konnte bei 10,8% (n = 32) der Patienten diagnostiziert werden. 8,4% (n = 25) der Patienten zeigten eine Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto, Basedow) in der Anamnese.

Die nachfolgende Abbildung 5 stellt die häufigsten Komorbiditäten zusammen.



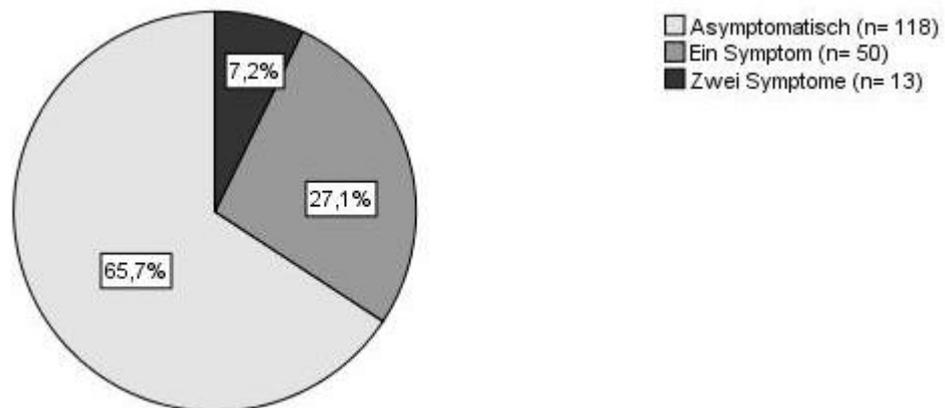
**Abbildung 5: Häufigkeit der Komorbiditäten**

Die angegebenen Prozente beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten, bei denen diese Komorbiditäten dokumentiert wurden [n= 297 (100%)]

### 4.1.3 Klinische Symptome

Bei insgesamt 181 Patienten der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie konnten die Symptome vor Therapiebeginn mit UDCA erfasst werden. Insgesamt 41 (27,7%) Patienten klagten über Fatigue bzw. starke Müdigkeit mit Einschränkung ihrer alltäglichen Aktivitäten. Bei 28 (15,5%) Patienten war eine Pruritus-symptomatik zu erheben. Nur 6 Patienten (3,3%) wiesen bei Therapiebeginn

einen Ikterus der Skleren oder der Haut auf. Insgesamt 50 (27,6%) Patienten stellten sich mit nur einem der drei Symptome vor, bei 13 (7,2%) ließen sich zwei Symptome erheben. Insgesamt 118 (65,2%) Patienten waren bei Therapiebeginn jedoch asymptomatisch.



**Abbildung 6: Klinische Symptome (Fatigue, Pruritus, Ikterus) vor Therapiebeginn**

Die angegebenen Prozente beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten, bei denen Symptome dokumentiert wurden [n = 181 (100%)].

#### 4.1.4 Laborparameter

Die vor Therapiebeginn erhobenen Laborwerte der Patienten der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie zeigten ein cholestatisches Profil mit einer eher diskreten hepatitischen Komponente. Am häufigsten waren GGT und ALP erhöht. Die GGT lag bei 89,3% (176/197) der Patienten oberhalb des oberen Grenzwertes und betrug im Mittel ein 6,23-faches ( $\pm 2,02$ ) des oberen Grenzwertes (ULN). ALP war bei 74,2% (147/198) der Patienten erhöht und mittelte bei 2,12 ULN ( $\pm 1,73$ ). Das Bilirubin hingegen befand sich mit durchschnittlich 0,78 ULN ( $\pm 0,92$ ) bei den meisten Patienten im Normbereich, wohingegen bei 27 (15,0%) vor Therapiebeginn eine Hyperbilirubinämie (> 1 ULN) vorlag. Ebenfalls pathologisch erhöht waren bei den meisten Patienten die ALT und die AST: Bei 70,0% (147/196) der Patienten war die ALT und bei 66,7% (130/195) der Patienten war die AST oberhalb des Grenzwertes. Mit im Schnitt 2,23 ( $\pm 2,02$ ) ULN war die ALT im Vergleich stärker erhöht als die AST, die durchschnittlich 1,62 ( $\pm 1,10$ ) ULN betrug.

Auffallend waren des Weiteren bei 68,8% (111/160) der Patienten erhöhte Titer für IgM: Der Mittelwert betrug 3,85 ( $\pm$  3,40) g/L. Die Werte für IgG und IgA befanden sich insgesamt im Normbereich und mittelten um 13,72 ( $\pm$  4,31) g/L und 2,78 ( $\pm$  156) g/L. Bei Patienten mit AIH-Overlap waren die IgG-Titer signifikant höher als bei Patienten ohne AIH [15,2 ( $\pm$ 4,17) vs. 13,54 ( $\pm$ 4,32) g/L;  $p = 0,046$ ]. Die Mittelwerte von Quick-Wert, Albumin und Thrombozytenzahl befanden sich vor Therapiebeginn im Normbereich.

Wie in der nachfolgenden Tabelle 5 dargestellt, wiesen insgesamt 152 (84,4%) Patienten bei Therapiebeginn normale Werte für Bilirubin und Albumin auf und befanden sich somit per Definition in einem Frühstadium der PBC. Keiner der Laborparameter wies signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen auf.

Parameter	Bestimmt bei	Absolutwert*	Vielfaches des Grenzwertes*
<b>Bilirubin gesamt (mg/dl)</b>	n = 180	0,80 ± 0,96 (0,17-7,82)	0,78 <sup>1</sup> ± 0,92 (0,14-7,6)
<b>ALP (U/L)</b>	n = 198	296,11 ± 265,91 (33-1690)	2,12 <sup>1</sup> ± 1,73 (0,32-10,70)
<b>GGT (U/L)</b>	n = 197	236,93 ± 276,26 (5-2271)	6,23 <sup>1</sup> ± 7,27 (0,13-59,76)
<b>ALT (U/L)</b>	n = 196	60,60 ± 57,78 (6-340)	2,23 <sup>1</sup> ± 2,02 (0,32-16,63)
<b>AST (U/L)</b>	n = 195	46,00 ± 35,32 (8-224)	1,62 <sup>1</sup> ± 1,10 (0,44-6,94)
<b>IgG (g/L)</b>	n = 157	13,72 ± 4,31 (7,21-35,62)	0,56 <sup>1</sup> ± 0,27 (0,45-2,23)
<b>IgA (g/L)</b>	n = 153	2,78 ± 1,56 (1,3-13,10)	0,69 <sup>1</sup> ± 0,39 (0,03-3,28)
<b>IgM (g/L)</b>	n = 160	3,85 ± 3,40 (0,84-33,67)	1,67 <sup>1</sup> ± 1,48 (0,03-3,28)
<b>Quick-Wert (%)</b>	n = 133	101,56 ± 20,00 (4,3-130,0)	-
<b>Albumin (g/dL)</b>	n = 125	4,36 ± 0,50 (1,32 - 5,78)	1,22 <sup>2</sup> ± 0,14 (0,32-1,62)
<b>Thrombozytenzahl (10<sup>9</sup>/L)</b>	n = 178	263,32 ± 77,53 (5-474)	1,76 <sup>2</sup> ± 0,52 (0,03-3,16)

**Tabelle 5: Laborparameter vor Therapiebeginn**

\*Mittelwert±/ Standardabweichung (Minimum-Maximum); <sup>1</sup>bezieht sich auf den oberen Referenzwert (ULN); <sup>2</sup>bezieht sich auch den unteren Grenzwert (LLN)

#### 4.1.5 Autoimmundiagnostik

Wie in der nachfolgenden Tabelle 6 dargestellt, waren von den 191 Patienten mit diagnostizierter PBC der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie 144 (75,4%) AMA-positiv. Somit waren 47 (24,6%) Patienten AMA-negativ. Bei 139 (72,8%) Patienten konnte die AMA-Untergruppe M2 nachgewiesen werden. 6 Patienten wiesen trotz eines negativen Immunfluoreszenz-Ergebnisses für AMA einen positiven ELISA-Test für AMA-M2 auf. Insgesamt 84 (45,4%) von 185 Patienten waren ANA-positiv und bei 29 (23,6%) von 123 Patienten waren die hochspezifischen Antikörper gegen das Protein sp100 nachweisbar.

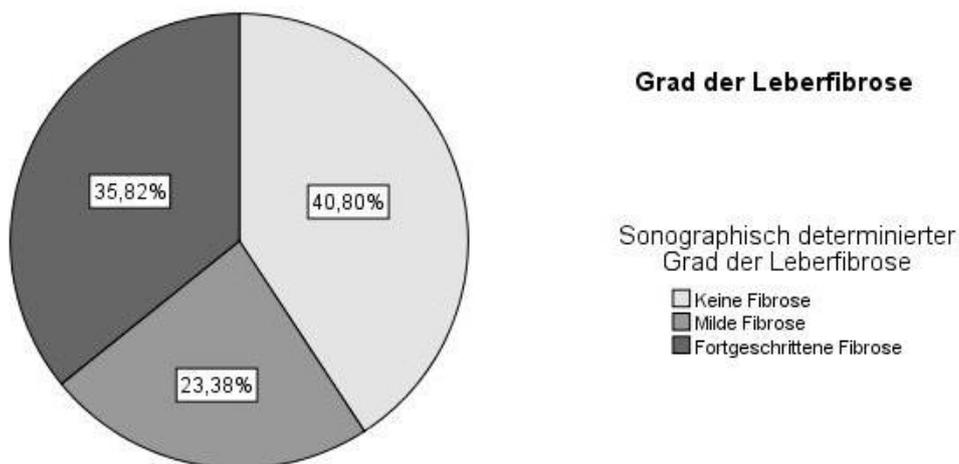
Die hochspezifischen Antikörper gegen gp210 wurden nicht in der klinischen Routine bestimmt. Bei 32 (19,2%) von 167 Patienten wurden Anti-SMA-Antikörper gefunden. Bei 5 der 47 AMA-negativen Patienten (10,6%) wurde die PBC-Diagnose anhand der hochspezifischen Anti-sp100-Antikörper gesichert. Bei den restlichen 42 AMA-negativen Patienten (89,4%) wurde die Diagnose anhand des histologischen Befundes gestellt. Viel seltener hingegen wurden p-ANCA-, SLA- und LKM-Antikörper nachgewiesen (jeweils nur bei 6, 3 und einem Patienten). Innerhalb der AMA-negativen Patienten waren 56,1% (32/57) ANA-positiv und 22,0% (9/41) wiesen spezifische Antikörper gegen das Protein sp100 auf.

Auto-Antikörper	Erhoben bei (absolut)	Positiv bei (absolut)	relativer Anteil
AMA	n = 191	n = 144	75,4%
AMA-M2	n = 191	n = 139	72,8%
ANA	n = 185	n = 84	45,4%
Anti-sp100	n = 123	n = 29	23,6%
Anti-SMA	n = 167	n = 32	19,2%
p-ANCA	n = 113	n = 6	5,3%
SLA	n = 148	n = 3	2,0%
LKM-1	n = 155	n = 1	0,6%

**Tabelle 6: Häufigkeit serologischer Auto-Antikörper**

#### 4.1.6 Chronische Schädigung der Leber und Endpunkte der Beobachtung

Wie in der nachfolgenden Abbildung 7 dargestellt, zeigten sich über den gesamten Zeitraum der Beobachtung bei 47 von 201 Patienten der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie (23,4%) unter UDCA-Therapie sonographische Hinweise auf eine milde Leberfibrose. Bei 72 Patienten (35,8%) zeigten sich Hinweise auf eine fortgeschrittene Leberfibrose. In der transienten Elastographie (Fibroscan) erreichten 27,7% (46/166) der Patienten Elastizitätswerte über 9,6 kPa. Im Mittel betrug der Elastizitätswert bei jenen 166 Patienten, bei denen er bestimmt wurde, 9,33 kPa ( $\pm$  6,76; 3,1-49,6), die Hälfte der Patienten zeigte jedoch einen Wert  $<$  7,60 kPa.



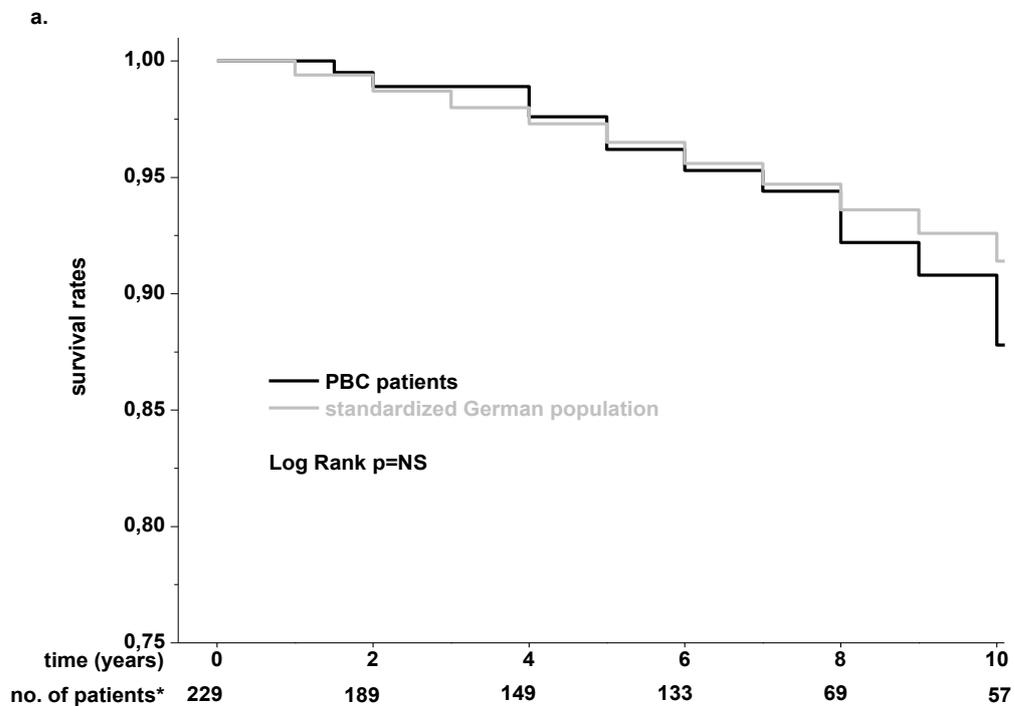
**Abbildung 7: Anteil der Patienten mit Leberfibrose in der Gesamtkohorte**

Von allen Patienten (n = 196) der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie entwickelten insgesamt 24,8% (n = 51) eine manifeste Leberzirrhose. Bei 64,7% (33/51) dieser Patienten konnten sonographisch oder endoskopisch Zeichen einer portalen Hypertension festgestellt werden (z.B. Aszites, Ösophagusvarizen). Insgesamt wurden in dieser Patientengruppe 9 Lebertransplantationen durchgeführt, was 4,4% (9/196) der Patienten entsprach. Nur in zwei Fällen wurde ein HCC festgestellt und betraf weibliche Patienten ohne dokumentierte Nebenerkrankungen der Leber. Insgesamt gab es 4 (1,9%) Todesfälle, von denen 3 nachweislich leberassoziiert waren. Die nachfolgende Tabelle 7 fasst diese Befunde tabellarisch zusammen.

Endpunkt	Bestimmt bei	Fallzahl (%)
<b>Leberfibrose</b>	n = 201	mild n = 47 (23,4%)
		fortgeschritten n = 72 (35,8%)
		gesamt n = 119 (54,2%)
<b>Leberzirrhose</b>	n = 206	n = 51 (24,8%)
<b>Portale Hypertension</b>	n = 193	n = 34 (17,6%)
<b>HCC</b>	n = 202	n = 2 (1,0%)
<b>Lebertransplantation</b>	n = 206	n = 9 (4,4%)
<b>Tod</b>	n = 206	leberassoziiert n = 3 (1,5%)
		gesamt n = 4 (1,9%)

**Tabelle 7: Klinische Endpunkte in der Gesamtkohorte**

Insgesamt wiesen die Patienten der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie somit ein ausgezeichnetes, mit einer gesunden Kontrollpopulation vergleichbares lebertransplantationsfreies Langzeitüberleben auf. Die nachfolgende Abbildung 8, die der zur Veröffentlichung eingereichten Arbeit von Frau Dr. med. Maria Pascu (Martin Luther Krankenhaus, Berlin) entnommen wurde, zeigt das exzellente transplantationsfreie Überleben der untersuchten PBC Kohorte im Vergleich zu einer Alters- und Geschlechts-angepassten deutschen Kontrollkohorte.



### Abbildung 8: Transplantationsfreies Gesamtüberleben

PBC-Patienten im Vergleich zu einer Alters- und Geschlechts-angepassten deutschen Kontrollgruppe. Modifiziert nach: *Pascu M.,...;Leicht E.,...et al.; unveröffentlicht*. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Maria Pascu (Berlin).

## 4.2 Angewandte Erstlinientherapie

Bei 202 Patienten der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie konnte retrospektiv die angewandte UDCA-Dosis ermittelt werden. Die Patienten erhielten im Durchschnitt 12,97 ( $\pm$  3,22) mg UDCA/kg/d, was der unteren Dosierungsempfehlung der Leitlinien der DGVS und EASL entspricht (13 - 15 mg UDCA/kg/d). Wie in der nachfolgenden Abbildung 9 dargestellt, rangierte innerhalb der untersuchten Kohorte die verabreichte UDCA Dosis zwischen 5 mg UDCA/kg/d und maximal 25 mg UDCA/kg/d.

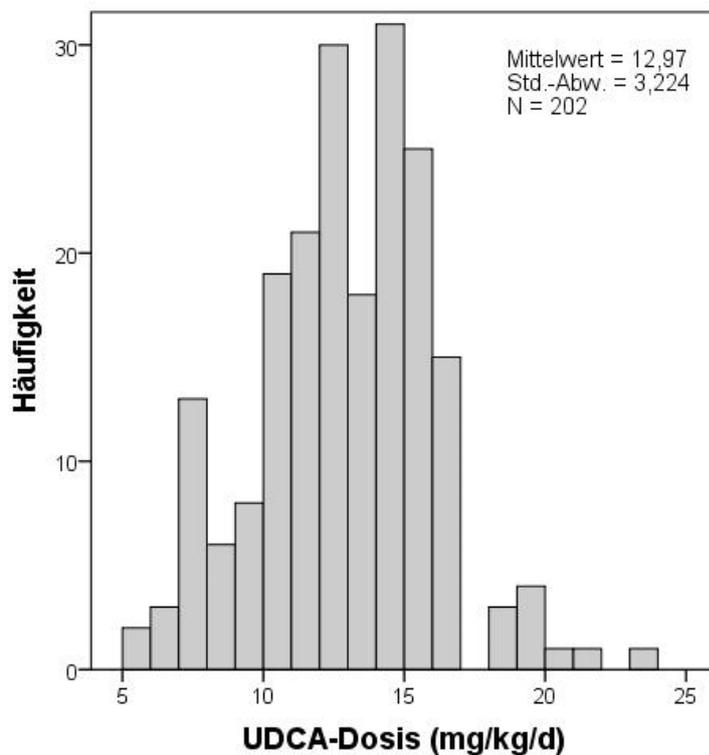
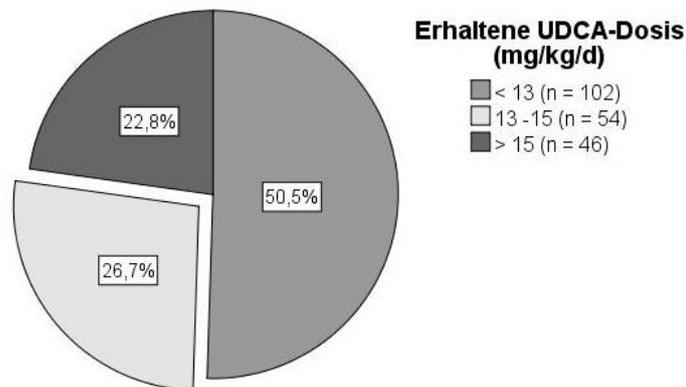


Abbildung 9: UDCA-Dosierung in der vorliegenden Kohorte

Wie in der nachfolgenden Abbildung 10 dargestellt, erhielten 50,5% (102/202) der Patienten weniger als 13 mg UDCA/kg/d, wohingegen 22,8% (46/202) der Patienten mehr als 15 mg UDCA/kg/d erhielten. Entsprechend erhielten 26,7% (54/202) der Patienten eine Dosis zwischen 13 und 15 mg UDCA/kg/d. Zwischen der Patientengruppe, die zwischen 13 und 15 mg UDCA/kg/d erhielt, und der Patientengruppe, die entweder über- oder unterdosiert wurde, konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Elastizitätsmessung der Leber ( $p = 0,315$ ), des Anteils an Patienten mit Leberzirrhose ( $p = 0,693$ ) oder des UK-PBC-Risiko-Scores ( $p = 0,315$ ) ermittelt werden.



**Abbildung 10: UDCA-Dosierung in Bezug auf die leitliniengerechte Therapie-Empfehlung von 13-15 mg UDCA/kg/d**

## 4.3 Evaluierung des 1-Jahresansprechens unter UDCA-Therapie

### 4.3.1 Einfluss auf die Laborparameter

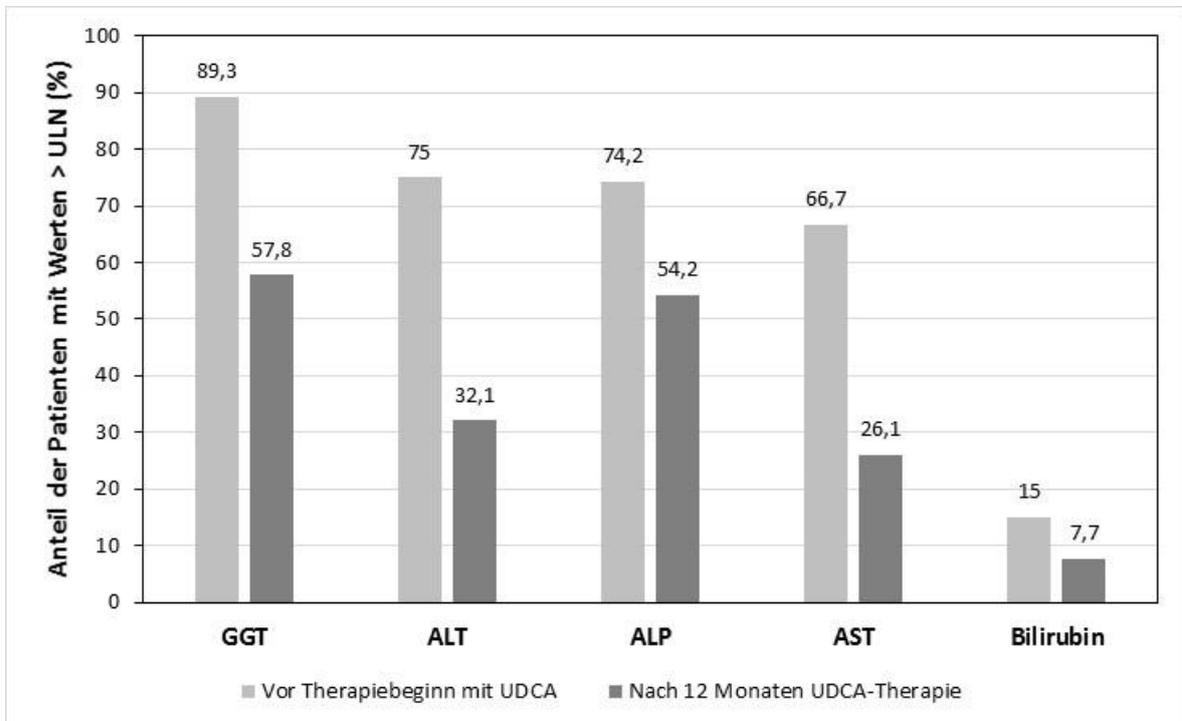
Wie in der nachfolgenden Tabelle 8 aufgeführt, zeigte sich eine signifikante Besserung der folgenden Parameter: Gesamtbilirubin, ALP, GGT, AST und ALT. Insbesondere die GGT sank unter UDCA-Therapie von 6,23 ULN ( $\pm 7,27$ ; 0,13-59,76) auf 2,15 ULN ( $\pm 3,78$ , 0,24-33,53;  $p < 0,001$ ). Während die GGT vor Therapiebeginn bei 89,3% (176/197) der Patienten erhöht war, war sie nach 12 Monaten UDCA-Therapie nur noch bei 57,8% (96/166) der Patienten erhöht. Die ALP sank von 2,12 ULN ( $\pm 1,73$ ) auf 1,25 ULN ( $\pm 0,86$ ) nach einjähriger UDCA-Therapie. Der Anteil von Patienten mit Hyperbilirubinämie sank von initial 15,0% (27/180) der Patienten auf 7,7% (11/143) der Patienten ( $p < 0,001$ ). AST und ALT wiesen ebenfalls eine wesentliche Verbesserung auf ( $p < 0,001$ ).

Parameter	Wert bei Therapiebeginn <sup>1</sup>	Wert nach 1 Jahr Therapie <sup>1</sup>	Differenz <sup>1</sup>	Signifikanz
<b>Gesamtbilirubin</b> (ULN)	0,78 $\pm 0,92$ (n = 180)	0,53 $\pm 0,27$ (n = 143)	<b>- 0,29</b> $\pm 0,96$ (n = 130)	***
<b>ALP</b> (ULN)	2,12 $\pm 1,73$ (n = 198)	1,25 $\pm 0,86$ (n = 166)	<b>- 0,80</b> $\pm 1,47$ (n = 163)	***
<b>GGT</b> (ULN)	6,23 $\pm 7,27$ (n = 197)	2,15 $\pm 3,78$ (n = 166)	<b>- 4,44</b> $\pm 2,51$ (n = 164)	***
<b>ALT</b> (ULN)	2,23 $\pm 2,02$ (n = 196)	1,03 $\pm 0,84$ (n = 165)	<b>- 1,09</b> $\pm 1,75$ (n = 163)	***
<b>AST</b> (ULN)	1,62 $\pm 1,10$ (n = 195)	0,92 $\pm 0,43$ (n = 165)	<b>- 0,65</b> $\pm 1,05$ (n = 162)	***
<b>Albumin</b> (LLN)	1,22 $\pm 0,14$ (n = 125)	1,20 $\pm 0,10$ (n = 70)	0,00 $\pm 0,16$ (n = 53)	$p = 0,665$
<b>Thrombozyten</b> (10 <sup>9</sup> /L)	263,32 $\pm 77,53$ (n = 178)	261,97 $\pm 77,37$ (n = 161)	- 1,69 $\pm 45,44$ (n = 155)	$p = 0,334$
<b>Quick</b> (%)	101,56 $\pm 20,00$ (n = 133)	103,28 $\pm 18,61$ (n = 101)	+ 0,86 $\pm 14,28$ (n = 88)	$p = 0,585$
<b>IgG</b> (g/L)	13,72 $\pm 4,31$ (n = 157)	12,10 $\pm 3,60$ (n = 56)	<b>- 2,01</b> $\pm 2,87$ (n = 43)	***
<b>IgM</b> (g/L)	3,85 $\pm 3,40$ (n = 160)	2,48 $\pm 1,63$ (n = 65)	<b>- 0,81</b> $\pm 1,57$ (n = 53)	***
<b>IgA</b> (g/L)	2,78 $\pm 1,56$ (n = 153)	2,29 $\pm 1,25$ (n = 49)	<b>- 0,54</b> $\pm 2,38$ (n = 36)	**

**Tabelle 8: Veränderung der Laborparameter nach einem Jahr UDCA-Therapie**

<sup>1</sup>Mittelwert,  $\pm$  Standardabweichung (Fallzahl); \* $p < 0,10$  \*\*  $p < 0,010$  \*\*\*  $p < 0,001$  (Wilcoxon-Test)

Zur besseren Veranschaulichung stellt die nachfolgende Abbildung 11 den Anteil der Patienten vor und nach einem Jahr UDCA-Therapie dar, die initial erhöhte Werte (> ULN) für GGT, ALP, ALT, AST und Gesamtbilirubin aufwiesen.



**Abbildung 11: Anteil der Patienten mit erhöhten Leberwerten (> ULN) vor und nach einem Jahr UDCA-Therapie**

Die Prozentsätze beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten Fallzahlen.

Auch in allen drei Klassen von Immunglobulinen, IgG, IgA und IgM, war eine signifikante Veränderung zu beobachten: IgG sank von durchschnittlich 13,72 g/L ( $\pm$  4,31; 7,21-35,62) auf 12,10 g/L ( $\pm$  2,87; 5,66-27,48;  $p < 0,005$ ), IgA von 2,78 g/L ( $\pm$  1,56; 1,3-13,10) auf 2,28 g/L ( $\pm$  1,25; 0,34-7,67;  $p = 0,007$ ) und IgM von 3,85 g/L ( $\pm$  3,40; 0,84-33,67) auf im Schnitt 2,48 g/L ( $\pm$  1,63; 0,64-8,71;  $p < 0,005$ ). Ohne signifikante Veränderung blieben die Thrombozytenzahl, das Albumin im Serum und der Quick-Wert.

### 4.3.2 Einfluss auf die klinischen Symptome

Wie in der nachfolgenden Tabelle 9 aufgezeigt, berichteten nach 12 Monaten Therapie mit UDCA signifikant weniger Patienten der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie über Fatigue oder starke Müdigkeit als vor Therapiebeginn [16,2% (29/179) vs. 22,1% (41/179);  $p = 0,038$ ]. In 20 Fällen verschwand das Symptom Fatigue unter UDCA-Therapie, in 8 Fällen trat es neu auf. Nach einem Jahr Therapie wurden keine Patienten mit Ikterus mehr dokumentiert [3,4% (6/179) vs. 0% (0/179);  $p = 0,031$ ]. Die Anzahl der Patienten mit Juckreiz nahm ebenfalls leicht ab, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen. In 12 Fällen ließ der Juckreiz unter UDCA nach, in 9 Fällen trat er jedoch nach einem Jahr Therapie neu auf. Bei Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 45 waren, lag das Symptom Pruritus sowohl vor Therapiebeginn [30,0% (9/30) vs. 12,7% (19/150);  $p = 0,017$ ] als auch nach 12 Monaten UDCA-Therapie [20,0% (6/30) vs. 15,4% (23/149);  $p < 0,010$ ] signifikant häufiger vor.

Symptom	erhoben bei	Fatigue	Pruritus	Ikterus
Vorhanden bei Therapiebeginn*	n = 179	n = 41 (22,5%)	n = 28 (15,6%)	n = 6 (3,4%)
Vorhanden nach 1 Jahr UDCA-Therapie*	n = 179	n = 29 (16,2%)	n = 25 (14,0%)	n = 0 (0%)
Signifikanz		*	$p = 0,664$	*

**Tabelle 9: Häufigkeit der Symptome Fatigue, Pruritus und Ikterus vor Therapiebeginn und nach 12 Monaten UDCA-Therapie.** \*Absolute Fallzahl (Anteil in %); \* $p < 0,10$  \*\* $p < 0,010$  \*\*\* $p < 0,001$  (McNemar)

### 4.3.3 Evaluierung der 1-Jahresansprechraten unter UDCA-Therapie

Die 1-Jahresansprechraten auf UDCA wurden bei den Patienten der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie anhand der Paris I, Paris II, Rotterdam, Barcelona und Global PBC Kriterien bestimmt. Die Paris I Kriterien, die ein adäquates Ansprechen auf die UDCA-Therapie anhand der Werte für ALP, AST und Gesamtbilirubin nach 12 Monaten Therapie definieren, konnten bei 146 Patienten bestimmt werden. Insgesamt 121 (82,9%) Patienten erfüllten die Paris I Kriterien und wiesen demnach eine adäquate Antwort auf die UDCA-Therapie auf. Auch gemäß der Rotterdam und GlobalPBC-Kriterien lagen die UDCA Ansprechraten bei vergleichbaren 82,2% (60/73) bzw. 80,3% (118/147). Gemäß der Paris II und Barcelona Kriterien erreichte die Ansprechrate jedoch

nur 69,1% (103/149) bzw. 65,7% (109/166). In der Zusammenschau rangierte somit der Anteil der Patienten, deren Ansprechen auf die UDCA-Therapie nach 12 Monaten als inadäquat eingestuft wurde, in Abhängigkeit der angewandten Kriterien zwischen 17,1% (Paris I) und 34,3% (Barcelona). Die nachfolgende Tabelle 10 fasst die 1-Jahresansprechraten auf UDCA noch einmal zusammen.

Kriterien für adäquates UDCA Ansprechen nach 1 Jahr		Eruiert bei:	Erfüllt bei: absolut (%)
<b>Paris I</b>	ALP < 3 ULN und AST < 2 ULN und Bilirubin ≤ 1 mg/dl	n = 146	n = 121 (82,9%)
<b>Rotterdam</b>	Bilirubin < 1 ULN oder Albumin ≥ 1 LLN	n = 73	n = 60 (82,2%)
<b>Global PBC</b>	ALP < 2 ULN Bilirubin ≤ ULN	n = 147	n = 118 (80,3%)
<b>Paris II</b>	ALP < 1,5 ULN und AST < 1,5 ULN und Bilirubin ≤ 1 mg/dl	n = 149	n = 103 (69,1%)
<b>Barcelona</b>	ALP ≤ ULN oder Senkung von ALP > 40%	n = 166	n = 109 (65,7%)

**Tabelle 10: 1-Jahresansprechraten unter UDCA-Therapie**

ULN: Upper Limit of Normal; ALP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase

Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 45 Jahre waren (n = 46) und somit zu Hochrisikopatienten für einen schlechten Verlauf der Erkrankung zählen, unterschieden sich in ihren Ansprechraten auf UDCA nicht signifikant von den anderen Patienten. Auch Patienten mit PBC-spezifischen ANA gegen das Protein sp100 wiesen im Vergleich zu den anderen Patienten keine signifikant abweichenden UDCA-Ansprechraten auf.

Wie die nachfolgende Tabelle 11 veranschaulicht, wiesen Patienten, die UDCA in einer niedrigeren (< 13 mg UDCA/kg/d) oder höheren (> 15 mg UDCA/kg/d) Dosierung

erhielten, ein vergleichbares Therapieansprechen zu jenen Patienten auf, denen UDCA leitliniengerecht in einer Dosierung von 13 – 15 mg UDCA/kg/d verabreicht wurde.

Kriterien für Therapieansprechen	Verabreichte UDCA-Dosierung (mg UDCA/kg/d)				
	13 – 15	< 13	<i>p</i>	> 15	<i>p</i>
Paris I	86,1% (31/36)	77,3% (58/75)	<i>p</i> = 0,277	91,4% (32/35)	<i>p</i> = 0,479
Paris II	62,2% (23/37)	68,0% (51/75)	<i>p</i> = 0,539	77,8% (28/36)	<i>p</i> = 0,146
Barcelona	71,7% (33/46)	59,3% (48/81)	<i>p</i> = 0,160	71,8% (28/39)	<i>p</i> = 0,995
Rotterdam	77,8% (14/18)	81,1% (30/37)	<i>p</i> = 0,774	88,9% (16/18)	<i>p</i> = 0,371
Global-PBC	77,8% (28/36)	81,3% (61/75)	<i>p</i> = 0,660	80,6% (29/36)	<i>p</i> = 0,772

**Tabelle 11: Therapieansprechen in Relation zur UDCA-Dosierung (Chi-Quadrat-Test)**

#### 4.3.4 GLOBE-Score und UK-PBC-Risk-Score

Der GLOBE-Score, der das individuelle Risiko berechnet, im Verlaufe des Lebens eine Lebertransplantation zu erhalten, konnte bei 64 Patienten der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie bestimmt werden. Bei 61 Patienten lag der errechnete Score unter dem der Altersgruppe entsprechenden Grenzwert. Diese Patienten haben laut Global PBC Study Group mit einem positiv prädiktiven Wert von 0,81 die gleiche lebertransplantationsfreie Überlebens-wahrscheinlichkeit wie eine gesunde Kontrollgruppe. Nur bei 3 (4,7%) Patienten lag der Score über dem altersentsprechenden Schwellenwert, womit diese laut Global PBC Study Group ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Risiko für eine Lebertransplantation haben.

Der UK-PBC-Risk-Score errechnet anhand der Laborwerte nach 12 Monaten UDCA-Therapie und des Alters bei Therapiebeginn die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Endpunktes der Erkrankung jeweils innerhalb von 5, 10 und 15 Jahren. Diese Endpunkte sind: Ansteigen des Bilirubinwertes über 100 µmol/L, Lebertransplantation oder Todeseintritt. Der UK-PBC-Risk-Score konnte bei 64 Patienten der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie berechnet werden. Das Risiko innerhalb der nächsten 15 Jahre nach Therapiebeginn eine Lebertransplantation zu erhalten, betrug in

dieser Gruppe 7,35% ( $\pm 6,59$ ). Wie in der nachfolgenden Tabelle 12 dargestellt, zeigten Patienten, die gemäß der Paris I, Paris II, Rotterdam und Global Kriterien nicht adäquat auf UDCA angesprochen hatten, einen signifikant höheren UK-PBC-Risk-Score als PBC Patienten mit einem adäquaten UDCA Therapieansprechen. Das Risiko des Eintretens eines Ereignisses innerhalb von 15 Jahren variierte bei den Nichtansprechern zwischen 9,80% ( $\pm 8,17$ ; Paris II) und 20,75% ( $\pm 11,39$ ; Rotterdam). Nur bei Patienten, die laut der Barcelona Kriterien nicht adäquat auf UDCA angesprochen hatten, war der Risiko-Score nach 15 Jahren im Vergleich zu Patienten mit gutem Ansprechen nicht signifikant erhöht (8,06% vs. 7,06%;  $p = 0,423$ ).

UK-PBC Risk Score		n	in 5 Jahren (%)	in 10 Jahren (%)	in 15 Jahren (%)	Signifikanz
<b>Gesamt</b>		n = 64	1,26 $\pm$ 1,23	4,09 $\pm$ 3,84	7,35 $\pm$ 6,59	
<b>Rotterdam</b>	nicht erfüllt	n = 4	3,78 $\pm$ 2,36	11,93 $\pm$ 7,04	20,75 $\pm$ 11,39	*
	erfüllt	n = 60	1,09 $\pm$ 0,93	3,56 $\pm$ 2,96	6,46 $\pm$ 5,18	
<b>Paris I</b>	nicht erfüllt	n = 7	3,29 $\pm$ 2,17	10,46 $\pm$ 6,60	18,28 $\pm$ 10,98	***
	erfüllt	n = 57	1,01 $\pm$ 0,78	3,30 $\pm$ 2,48	6,01 $\pm$ 4,39	
<b>Global</b>	nicht erfüllt	n = 10	2,19 $\pm$ 1,95	7,03 $\pm$ 5,95	12,42 $\pm$ 9,91	**
	erfüllt	n = 54	1,08 $\pm$ 0,97	3,54 $\pm$ 3,09	6,42 $\pm$ 5,41	
<b>Paris II</b>	nicht erfüllt	n = 20	1,70 $\pm$ 1,57	5,49 $\pm$ 4,84	9,80 $\pm$ 8,17	*
	erfüllt	n = 44	1,05 $\pm$ 0,99	3,45 $\pm$ 3,14	6,24 $\pm$ 5,49	
<b>Barcelona</b>	nicht erfüllt	n = 19	1,37 $\pm$ 1,14	4,47 $\pm$ 3,64	8,06 $\pm$ 6,38	$p = 0,423$
	erfüllt	n = 45	1,21 $\pm$ 1,27	3,93 $\pm$ 3,94	7,06 $\pm$ 6,73	

**Tabelle 12: UK-PBC-Risk-Score in Relation zum 1-Jahres-Therapieansprechen unter UDCA**

\* $p < 0,10$  \*\* $p < 0,010$  \*\*\* $p < 0,001$  (Mann-Whitney-Test)

#### 4.3.5 Krankheitsverlauf bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf UDCA

Der Anteil der Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose war bei Patienten mit inadäquatem UDCA-Ansprechen im Vergleich zu Patienten mit gutem

Therapieansprechen insgesamt erhöht. Bei Patienten, die nach den Paris II und Global Kriterien als Patienten mit inadäquatem UDCA-Ansprechen eingestuft wurden, konnte ein signifikanter Unterschied beobachtet werden (52,2% vs. 22,5%;  $p = 0,002$  und 51,7% vs. 32,2%;  $p = 0,022$ ). Nach Paris I, Rotterdam und Barcelona Kriterien erreichte dieser Unterschied keine Signifikanz, zeigte aber eine vergleichbare Tendenz zu erhöhten Leberfibrosen bei Patienten mit inadäquatem UDCA Ansprechen. Wie in der nachfolgenden Tabelle 13 dargestellt, konnte zwischen Patienten mit adäquatem Therapieansprechen und Patienten mit inadäquatem Therapieansprechen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Elastizitätsmessung der Leber (Fibroscan) festgestellt werden, unabhängig davon, nach welchen Kriterien das Ansprechen definiert wurde.

		n	Elastizität (Fibroscan)	Signifikanz <sup>1</sup>	Fortgeschrittene Leberfibrose (% absolut)	Signifikanz <sup>2</sup>
<b>Paris I</b>	nicht erfüllt	n = 17	9,34 ± 9,12	$p = 0,452$	40,0% (10/25)	$p = 0,618$
	erfüllt	n = 107	9,47 ± 7,34		30,0% (36/120)	
<b>Paris II</b>	nicht erfüllt	n = 37	9,67 ± 7,57	$p = 0,871$	52,2% (24/46)	**
	erfüllt	n = 90	9,37 ± 7,48		22,5% (23/103)	
<b>Rotterdam</b>	nicht erfüllt	n = 8	13,65 ± 14,40	$p = 0,905$	61,5% (8/13)	$p = 0,097$
	erfüllt	n = 52	8,90 ± 6,54		30,0% (18/60)	
<b>Barcelona</b>	nicht erfüllt	n = 47	9,53 ± 8,59	$p = 0,208$	35,1% (20/57)	$p = 0,751$
	erfüllt	n = 95	9,32 ± 6,35		29,6% (32/108)	
<b>Global</b>	nicht erfüllt	n = 23	10,28 ± 8,97	$p = 0,992$	51,7% (15/29)	*
	erfüllt	n = 102	9,27 ± 7,21		32,2% (47/146)	

**Tabelle 13: Fibroscan der Leber und Anteil der Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose in Relation zum 1-Jahres-Therapieansprechen unter UDCA**

\*  $p < 0,10$  \*\*  $p < 0,010$  \*\*\*  $p < 0,001$  <sup>1</sup> Mann-Whitney-Test <sup>2</sup> Chi-Quadrat-Test

Der Anteil der Patienten, die im Verlauf eine Leberzirrhose entwickelten, war in der Gruppe der Patienten mit einem inadäquaten 1-Jahresansprechen auf UDCA insgesamt erhöht und rangierte zwischen 24,6% (14/57) und 61,5% (8/13). Bei Patienten, die nach Paris I, Paris II, Rotterdam und Global Kriterien als Patienten mit inadäquatem UDCA

Ansprechen qualifiziert wurden, erreichte der beobachtete Unterschied statistische Signifikanz (Tabelle 14). So entwickelten 32,6% (15/46) der Patienten mit inadäquatem UDCA Ansprechen nach Paris II Kriterien und nur 15,5% (16/103) der Therapieansprecher im Verlauf eine Leberzirrhose ( $p = 0,018$ , Chi-Quadrat-Test). In diesen gleichen Patientengruppen wurden als Komplikation der Leberzirrhose auch signifikant öfter Zeichen einer portalen Hypertonie festgestellt (Ösophagusvarizen, Aszites). Bei Patienten, die nach den Barcelona Kriterien eingeteilt wurden, waren die Unterschiede bezüglich des Anteils an Patienten mit Leberzirrhose oder portaler Hypertension nicht signifikant.

Kriterien für gutes Therapieansprechen		Leberzirrhose <sup>1</sup>	Signifikanz	Portale Hypertension <sup>1</sup>	Signifikanz
<b>Paris I</b>	nicht erfüllt	36,0% (9/25)	*	28,0% (7/25)	*
	erfüllt	18,2% (22/121)		11,0% (13/118)	
<b>Paris II</b>	nicht erfüllt	32,6% (15/46)	*	21,7% (10/46)	*
	erfüllt	15,5% (16/103)		10,0% (10/100)	
<b>Rotterdam</b>	nicht erfüllt	61,5% (8/13)	**	46,2% (6/13)	**
	erfüllt	21,7% (13/60)		10,0% (6/60)	
<b>Barcelona</b>	nicht erfüllt	24,6% (14/57)	$p = 0,274$	14,3% (8/56)	$p = 0,585$
	erfüllt	17,4% (19/109)		11,3% (12/106)	
<b>Global</b>	nicht erfüllt	37,9% (11/29)	*	31,0% (9/29)	**
	erfüllt	16,9% (20/118)		9,6% (11/115)	

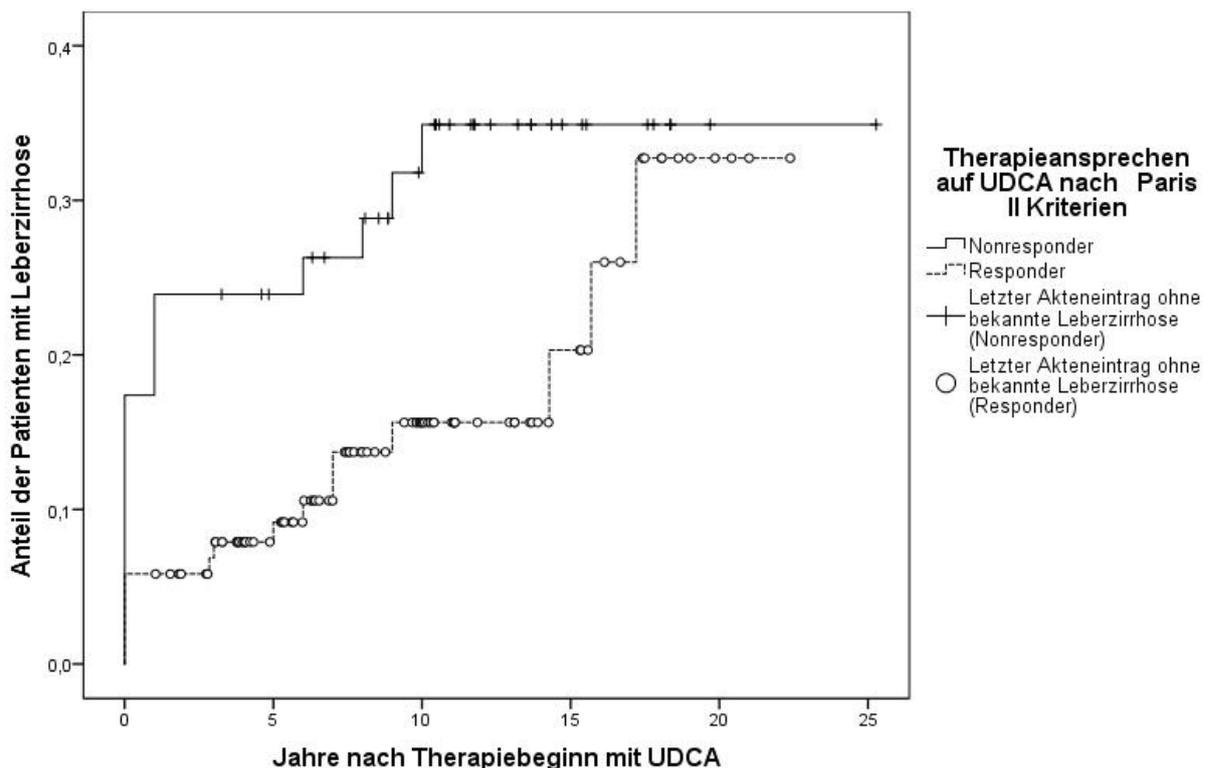
**Tabelle 14: Anteil der Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension in Relation zum 1-Jahres-Therapieansprechen unter UDCA**

\*  $p < 0,10$ ; \*\*  $p < 0,010$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  (Chi-Quadrat-Test)

<sup>1</sup> prozentualer Anteil, absoluter Anteil

Im Schnitt entwickelten Patienten, die nach mindestens einem Kriteriensystem nicht adäquat auf UDCA angesprochen hatten, früher eine Leberzirrhose als Patienten mit gutem Therapieansprechen ( $2,2 \pm 6,60$  Jahre nach Therapiebeginn v.  $6,0 \pm 3,41$  Jahre). Dieser Unterscheid erreicht jedoch keine statistische Signifikanz ( $p = 0,127$ , Mann-

Whitney-Test). Die folgende Grafik stellt die Erstdiagnosen einer Leberzirrhose nach Beginn der UDCA-Therapie bei Therapieansprechern und Nichtansprechern nach Paris II Kriterien dar. Von allen Patienten, bei denen das 1-Jahresansprechen auf UDCA retrospektiv evaluiert werden konnte (n = 166), erhielt nur ein Patient eine Lebertransplantation und ein Patient verstarb. Beides betraf Patienten mit schlechtem Therapieansprechen.



**Abbildung 12: Erstdiagnose einer Leberzirrhose nach Therapiebeginn in Relation zum 1-Jahres-Therapieansprechen nach Paris II Kriterien**

Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 45 Jahre waren (n = 46), entwickelten im Verlauf nicht häufiger eine Leberzirrhose als Patienten, die später an PBC erkrankten [32,5% (13/40) vs. 22,4% (37/165);  $p = 0,183$ , Chi-Quadrat-Test]. In dieser Patientengruppe erhielten 15,0% (6/40) der Patienten jedoch eine Lebertransplantation, während nur 1,8% (3/165) der Patienten mit einem Alter bei Erstdiagnose über 45 Jahre transplantiert wurden ( $p < 0,001$ , Chi-Quadrat-Test). Die Gruppe der Patienten mit initialer Pruritus- oder Fatiguesymptomatik entwickelten nicht signifikant öfter eine Leberzirrhose. Auch Patienten mit PBC-spezifischen ANA gegen das Protein sp100 entwickelten nicht

signifikant öfter eine Leberzirrhose und wurden nicht häufiger lebertransplantiert. (Chi-Quadrat-Test)

#### 4.4 Umgang mit inadäquatem Therapieansprechen und Zweitlinientherapie

Wie in der nachfolgenden Tabelle 15 aufgeführt, wiesen insgesamt 78 von 193 Patienten der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie nach mindestens einem Kriterium ein inadäquates UDCA Ansprechen auf. Nach Aktenlage erhielten insgesamt 13 (6,7%) aller Patienten der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie im Verlauf zusätzlich zu einer bestehenden UDCA Therapie Fibrate (Bezafibrat) und 43 (22,3%) Patienten zusätzlich Corticosteroide (z.B. Budesonid).

Zweitlinienmedikation		UDCA + Fibrate	UDCA + Corticosteroide
<b>Gesamtkohorte</b>	n = 193	6,7% (n = 13)	22,3% (n = 43)
<b>Adäquates UDCA-Ansprechen (nach mind. einem Score)</b>	n = 88	1,1% (n = 1)	22,7% (n = 20)
<b>Inadäquates UDCA-Ansprechen (nach mind. einem Score)</b>	n = 78	11,5% (n = 9)	23,1% (n = 18)
<b>p (Chi-Quadrat-Test)</b>		p = 0,006	p = 0,978

**Tabelle 15: Angewandte Zweitlinientherapie bei UDCA-Nichtansprechen**

Insgesamt 23,1% (18/78) der Patienten mit inadäquatem UDCA Therapieansprechen erhielten zusätzlich Corticosteroide (z.B. Budesonid), hiervon hatten 10 ein Überlappungssyndrom mit Autoimmunhepatitis.

Bei 11 von 13 Patienten konnte der Krankheitsverlauf nach erfolgter Therapieerweiterung der bestehenden UDCA-Therapie um Bezafibrate retrospektiv evaluiert werden. Alle Patienten erhielten Bezafibrat in einer mittleren täglichen Dosierung von 272,7 mg ( $\pm$  100,9; 200,0 – 400,0) und in Kombinationstherapie mit UDCA. Am häufigsten wurden 200 mg Bezafibrat verabreicht (7 Fälle). Die Dauer der Behandlung rangierte zwischen einem Jahr und 11,5 Jahren und mittelte bei 5,2 Jahren ( $\pm$  3,61). Das Ansetzen der Zweitlinientherapie mit Bezafibrat erfolgte im Mittel 6,0 ( $\pm$  3,53; 1,57 – 12,56) Jahre nach dem Therapiebeginn mit UDCA. Bei vier Patienten wurde die Behandlung abgebrochen: In zwei Fällen aufgrund von Nebenwirkungen (Durchfall), in einem Fall aufgrund der

normalisierten Cholestasewerte und in einem Fall aufgrund einer mangelnden Veränderung der Cholestasewerte nach 12 Monaten.

Wie in der nachfolgenden Tabelle 16 zusammengefasst, sank innerhalb der ersten 12 Monate nach Therapieerweiterung der UDCA-Therapie um Bezafibrat der mittlere Wert für die ALP signifikant von 1,93 ( $\pm$  0,69 ; 0,58 – 2,88) ULN auf 1,18 ( $\pm$  0,41 ; 0,38 – 2,01 ;  $p = 0,001$ ) ULN. Bilirubin und AST veränderten sich dagegen nicht signifikant unter der Kombinationstherapie mit UDCA und Bezafibrat.

Zeitpunkt nach Beginn der Kombinationstherapie UDCA + Bezafibrat (n=11)				
Laborparameter	0 Monate	3 Monate	6 Monate	12 Monate
ALP (ULN)	1,93 (0,69; 0,58-2,88)	1,49 * (0,37; 0,84-1,28)	1,39 * (0,66; 0,37-2,86)	1,18 ** (0,41; 0,38-2,01)
Bilirubin (ULN)	0,56 (0,35; 0,04-1,3)	0,52 (0,14; 0,37-0,43)	0,56 (0,20; 0,33-1,00)	0,48 (0,17; 0,30-0,70)
AST (ULN)	1,34 (0,40; 0,8-2,03)	1,04 (0,17; 0,63-1,17)	1,12 (0,37; 0,8-2,11)	1,16 (0,48; 0,71-2,54)

**Tabelle 16: Verlauf der Laborparameter unter Kombinationstherapie von UDCA mit Bezafibrat bei initialem UDCA-Nichtansprechen**

Signifikanz: \*  $p < 0,10$ , \*\*  $p < 0,010$  (Wilcoxon-Test)

Während bei Beginn der Zweitlinientherapie mit Bezafibrat nur einer von 11 Patienten (9,1%) die Paris II Kriterien erfüllte ( $ALP \leq 1,5$  ULN und  $Bilirubin \leq ULN$  und  $AST \leq 1,5$  ULN), waren es nach drei Monaten 4 (36,4%), nach sechs Monaten 8 (72,2%) und nach einem Jahr 9 von 11 Patienten (81,8%;  $p < 0,001$  McNemar-Test). Bei 7 von 11 Patienten (63,6%) konnte eine Normalisierung der ALP-Werte erreicht werden. Diese trat nach im Mittel 3,26 ( $\pm$  3,41; 0,00 – 12,9) Jahren nach Therapiebeginn ein.

OCA als Zweitlinientherapie wurde nicht verwendet, da OCA erst wenige Monate vor dem Zeitpunkt der Datenerhebung in Deutschland zugelassen wurde.

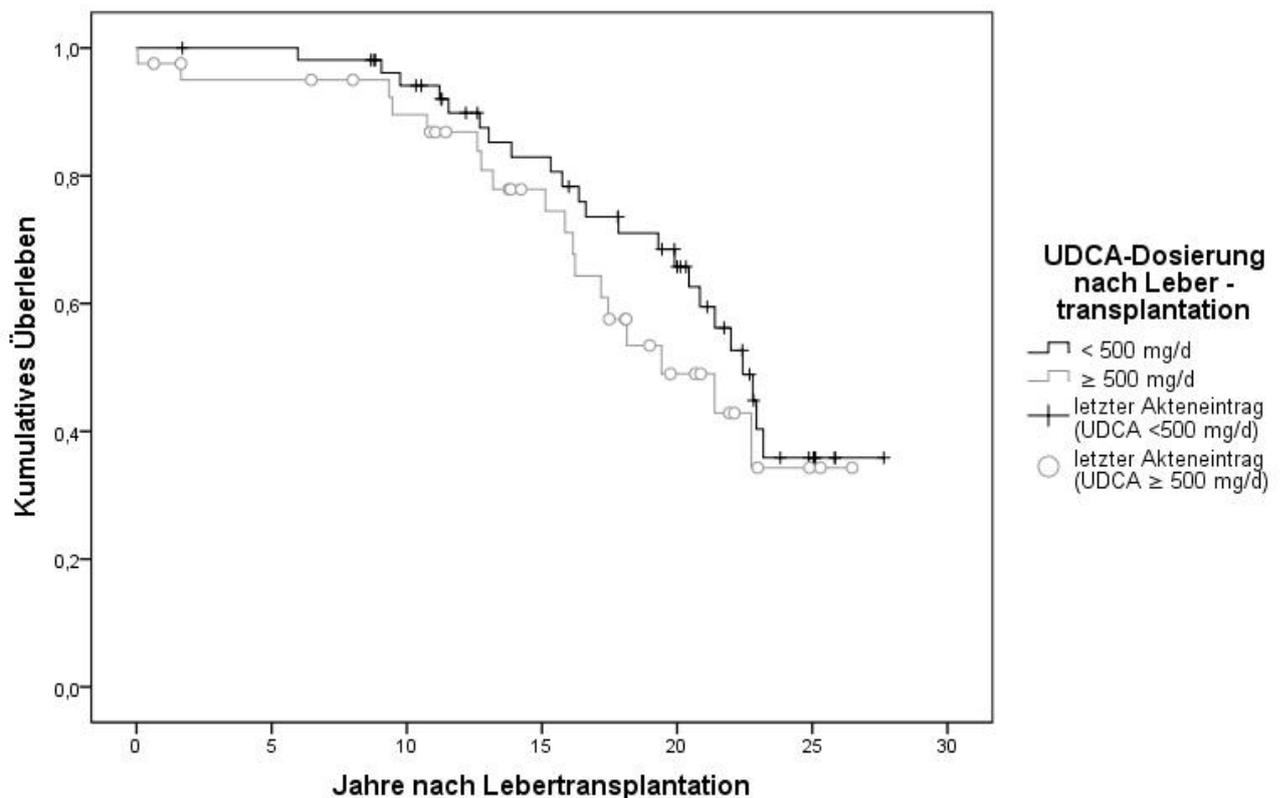
#### 4.5 UDCA-Therapie und Verlauf nach Lebertransplantation

Im letzten Abschnitt der hier vorliegenden Arbeit wurden das Management und der Verlauf der PBC nach erfolgter Transplantation eruiert, wofür die verfügbaren Akten von insgesamt 110 Patienten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin ausgewertet werden konnten. Diese hatten sich zwischen April 1989 und März 2017 aufgrund einer zugrundeliegenden PBC mit Leberzirrhose einer Lebertransplantation unterziehen müssen. Das Alter der Patienten bei Lebertransplantation lag bei durchschnittlich 53,58 Jahren ( $\pm 12,46$ ) und rangierte zwischen 24 und maximal 68 Jahren. Von 105 lebertransplantierten Patienten, deren postoperative Medikation retrospektiv erfasst werden konnte, erhielten 95 (90,5%) postoperativ UDCA. Die Mindestdosis betrug 250 mg UDCA/d (8,4%; 8/95) und die maximale Dosis 1500 mg UDCA/d (7,7%; 7/95). Die überwiegende Mehrzahl der Patienten erhielt 500 mg UDCA/d (47,4%; 45/95). Auf das Gewicht bezogen, sofern angegeben (n = 18), entsprach das im Schnitt 10,57 mg UDCA/kg/d ( $\pm 4,30$ ; 5,26-22,22).

Insgesamt betrug die Beobachtungszeit der Patienten nach erfolgter Lebertransplantation durchschnittlich 14,09 ( $\pm 7,91$ ) Jahre und rangierte zwischen drei Monaten und 28 Jahren. In diesem Zeitraum verstarben 45,4% (54/119) der lebertransplantierten Patienten. Das 5-, 10- und 15-Jahres-Überleben nach Lebertransplantation lag bei 91,07%, 85,71% und 78,57% und unterschied sich nicht zwischen Männern und Frauen. Der Zeitpunkt des Todes war im Schnitt 13,25 Jahre ( $\pm 7,54$ ; 0,30-23,98) nach Transplantation. Bei 11 von 35 Patienten (31,4%) konnte eine leberassoziierte Todesursache erfasst werden. Hierbei handelte es sich in 6 Fällen um ein terminales Transplantversagen, in 3 Fällen um direkte Komplikationen der Lebertransplantation (postoperative Blutung, fulminantes Transplantversagen) und in 2 Fällen um Lobärpneumonien mit konsekutivem septischen Schock und Leberversagen.

Bei 110 lebertransplantierten Patienten kam es bei 7 (6,4%) Patienten zu einem histologisch gesicherten PBC-Rezidiv in der Transplantatleber. Im Schnitt trat das Rezidiv 9,3 Jahre ( $\pm 4,94$ ) nach Transplantation auf, wobei der Zeitraum zwischen minimal 12 Monaten und maximal 16,5 Jahren rangierte. Fünf dieser Patienten verstarben innerhalb von 10 Jahren und im Mittel 6,23 ( $\pm 3,34$ ; 0,93-9,70) Jahre nach Diagnose des PBC-Rezidivs. Alle betroffenen Patienten (6 Frauen und ein Mann) hatten nach der Transplantation eine Therapie mit UDCA erhalten, die durchschnittliche Dosis lag bei

928,57 mg UDCA/d ( $\pm$  426,08; 500-1500). In der Patientengruppe mit einer niedrigen täglichen Dosis UDCA (< 500 mg/d) kam es nicht signifikant häufiger zu PBC-Rezidiven oder Todesfällen als in der Gruppe mit einer höheren täglichen UDCA-Dosis ( $\geq$  500 mg/d) (Chi-Quadrat-Test). Auch bezüglich des Überlebens nach Lebertransplantation zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied, wie es die folgende Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 13) zeigt ( $p = 0,305$ , Logrank-Test).



**Abbildung 13: Überleben nach Lebertransplantation in Relation zur erhaltenen UDCA-Dosierung**

$p = 0,305$  (Logrank-Test)

## 5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die detaillierte Charakterisierung einer großen Kohorte von Patienten mit gesicherter PBC sowie die Evaluierung der angewandten Erst- und Zweitlinientherapie am Leberzentrum des Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Kontext der im Jahr 2017 erschienen neuen nationalen und internationalen Therapieempfehlungen.

Insgesamt konnten in der vorliegenden Studie die Daten von 316 Patienten mit PBC erhoben werden. Bei 206 Patienten der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie konnte die angewandte Erstlinientherapie ausgewertet werden. Die 1-Jahresanprechraten auf UDCA sowie der Langzeitverlauf unter Therapie konnten bei 166 Patienten bestimmt werden. Der Umgang mit inadäquatem Ansprechen auf die Erstlinientherapie mit UDCA-Therapie und die angewandte Zweitlinientherapie konnten bei 166 Patienten evaluiert werden. Zusätzlich wurden 110 Patienten aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie hinsichtlich der nach der Transplantation angewandten UDCA-Therapie sowie des Auftretens eines histologisch gesicherten PBC Rezidivs in der Transplantatleber ausgewertet.

Folgende wesentliche Erkenntnisse konnten aus der vorliegenden Studie gewonnen werden:

- Die PBC ist eine seltene Erkrankung, die sich in der hier untersuchten Kohorte eines tertiären universitären Zentrums vorwiegend symptomarm und schleichend präsentierte.
- Die allgemeinen demographischen und klinischen Charakteristika der untersuchten Kohorte entsprachen weitestgehend vergleichbaren Studienpopulationen.
- Circa 75% der untersuchten Patienten entsprachen nach laborchemischen Kriterien einem frühen Stadium der PBC, was mit einem im Vergleich zur Normalbevölkerung kaum beeinträchtigen Gesamtüberleben einherging.

- Der Anteil AMA-negativer PBC-Patienten war in der hier untersuchten Kohorte höher als in vergleichbaren Studien.
- Die Erstlinientherapie erfolgte weitestgehend gemäß den aktuellen Empfehlungen der europäischen und deutschen Leitlinien mit gewichtsadaptierter täglicher UDCA-Therapie, wenngleich UDCA insgesamt tendenziell geringgradig unterdosiert wurde.
- Insgesamt zeigte sich bei der hier untersuchten Kohorte eine signifikante Besserung der Cholestaseparameter und Symptome unter UDCA-Therapie.
- Die leitliniengerechte Anwendbarkeit der empfohlenen Kriterien für ein adäquates 1-Jahresansprechen erwies sich aufgrund der retrospektiven Datenanalyse und der zum Teil langen Beobachtungszeiten als limitiert.
- Die 1-Jahresansprechraten unter UDCA lagen je nach angewandten Kriterien zwischen 65,7% und 82,9%, was mit anderen Studienpopulationen vergleichbar war. Hierbei zeigten auch die tendenziell unterdosierten Patienten kein schlechteres Therapieansprechen.
- Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf UDCA entwickelten im Langzeitverlauf häufiger eine Leberzirrhose als Patienten mit adäquatem UDCA-Ansprechen.
- Patienten mit einem Alter bei Erstdiagnose unter 45 Jahren mussten sich häufiger einer Lebertransplantation unterziehen als ältere Patienten über 45 Jahre (15% versus 1,8 %).
- Eine leitliniengerechte Zweitlinientherapie erfolgte nur sehr selten. Die zum heutigen Zeitpunkt zugelassene Zweitlinientherapie mit OCA wurde in der hier vorliegenden Kohorte nicht angewendet, da die OCA Zulassung erst Ende 2016 erfolgte. Stattdessen erfolgte in der Regel eine Therapieerweiterung mit Fibraten oder Corticosteroiden im Rahmen eines individuellen Heilversuchs (off label).
- Die Kombinationstherapie von UDCA mit Bezafibrat als Zweitlinientherapie erzielte eine signifikante Senkung der ALP innerhalb von 12 Monaten bei initial inadäquatem UDCA Ansprechen.
- Alle transplantierten Patienten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie erhielten auch nach der Transplantation eine UDCA-Therapie.

- Das 10-Jahres-Überleben nach Lebertransplantation und die histologisch gesicherte PBC-Rezidivraten in der Transplantatleber entsprachen weitestgehend den Beobachtungen vergleichbarer Studien.
- Die tägliche UDCA-Dosierung nach Lebertransplantation hatte keine signifikante Auswirkung auf die Häufigkeit von PBC-Rezidiven oder Todesfällen in der Kohorte der lebertransplantierten PBC Patienten.

## **5.1 Allgemeine Charakteristika der Kohorte im Kontext vergleichbarer Studien**

Die allgemeinen Charakteristika der hier evaluierten PBC Patienten stimmten im Wesentlichen mit früheren Beobachtungen aus vergleichbaren Studien überein. Wie zu erwarten zeigte sich eine deutliche Prädominanz weiblicher Patienten, die mit 90% der Patienten etwas niedriger lag als die in der Literatur beschriebenen 95%. [22] Ein im Vergleich zu älteren Beobachtungen höherer Anteil an männlichen Patienten, wie in einer jüngeren epidemiologischen Studie von Lleo et al. postuliert, zeigte sich in der hier untersuchten Studienpopulation nicht. Laut dieser Studie erreichte der Anteil männlicher Patienten in Norditalien und Dänemark zwischen 25 und 40% aller PBC-Erkrankten. [99] Nicht auszuschließen ist, dass die Verdachtsdiagnose PBC im diagnostischen Prozedere bei Männern weiterhin seltener in Betracht gezogen und somit seltener erkannt wurde. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose lag in der hier untersuchten Kohorte bei knapp 55 Jahren und fiel somit wie beschrieben in den Altersgipfel zwischen 5. und 7. Lebensdekade. [5]

Klinisch zeigte sich die vorliegende Patientenkohorte bei Therapiebeginn zu 65% asymptomatisch. Frühere Studien berichteten dagegen, dass etwa die Hälfte aller PBC-Patienten an Symptomen wie Fatigue oder Pruritus gelitten habe. [24,25,52] Andere Studien wiederum zeigten, dass der Anteil asymptomatischer Patienten im Verlauf der Erkrankung abnehme. [100] Die Erhebung der Symptome zu einem frühen Zeitpunkt (bei Therapiebeginn) und der hohe Anteil an Patienten in frühen Stadien von PBC könnte somit die überwiegend symptomarme Präsentation der Patienten in der vorliegenden Kohorte erklären. Die Verteilung der Symptome mit einer deutlichen Prädominanz der Fatigue bei einem Drittel der Patienten entsprach vergleichbaren Beobachtungen. [51]

Pruritus und vor allem Ikterus (6 Fälle) waren in der vorliegenden Kohorte dagegen seltener in den Akten dokumentiert.

Nach aktueller Literatur werden bei bis zu 55% der PBC-Patienten vor allem autoimmun vermittelte Komorbiditäten beschrieben [101,102] In der hier untersuchten Kohorte war Osteoporose mit über 20% der Patienten die häufigste dokumentierte Nebenerkrankung. Die Daten zu Osteoporose bei PBC-Patienten variieren in der Literatur erheblich zwischen 21% in einer Studie von Parés et al. [103] und 44% in einer Studie von Guichelaar et al. [104] Das Sicca-Syndrom wurde in der hier untersuchten Patientengruppe verhältnismäßig selten beobachtet. Während frühere Studien zeigten, dass 34% [105] bis 40% [106] der PBC-Patienten an starker Mund- und Augentrockenheit leiden, gaben dies nur 12% der hier untersuchten Patienten an. Während bei den meisten PBC-Patienten eine pathologische Speichelproduktion vorliegt, scheint das Sicca-Syndrom erst nach durchschnittlich 9 Jahren Lebererkrankung aufzutreten und nur in 10% der Fälle behandlungsbedürftig zu sein. [107] Es ist daher möglich, dass sich nur bei solchen Patienten mit einer schwereren Symptombelastung retrospektiv ein Sicca-Syndrom erheben ließ. Für eine präzise Einschätzung der Prävalenz wäre also eventuell eine standardisierte Anamnese mit der regelmäßigen Frage nach Trockenheit von Mund und Augen erforderlich. Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises, Autoimmunthyreoiditiden und das Overlap-Syndrom mit AIH waren jeweils bei etwa 10% der Patienten vorhanden, was vergleichbaren Studien entsprach. [2,105]

Die laborchemischen Charakteristika der hier untersuchten Patientengruppe reihten sich in die Ergebnisse vergleichbarer Studien ein. Die meisten Patienten wiesen vor Therapiebeginn erhöhte Werte für ALP und GGT im Sinne einer laborchemischen Cholestase auf. Im Vergleich zu anderen Studien, in denen diese zum Teil um ein 4- bzw. 10-faches erhöht waren, [108] wurde hier jedoch eine etwas diskretere Erhöhung dieser Laborparameter beobachtet. Dies könnte sich durch das frühe Stadium der Erkrankung erklären, in dem die Patienten mit PBC diagnostiziert wurden. Tatsächlich befanden sich hier bei 84,4% der Patienten sowohl Bilirubin als auch Albumin im Normbereich, was ein Frühstadium der PBC definiert. [2] In früheren Studien wurde der Anteil von Patienten im frühen Stadium mit etwa zwei Dritteln etwas niedriger angegeben [36], in einer jüngsten griechischen Studien von 2017 [109] befanden sich jedoch ebenfalls 82 % der Patienten bei Diagnosestellung im Frühstadium der PBC. Generell ist zu erwarten, dass der Anteil der früh diagnostizierten PBC-Patienten durch die ständig optimierten Diagnoseverfahren

zunehmen dürfte. Die erhöhten Werte für IgM und IgG entsprachen den Ergebnissen einer Studie von Lleo et al., [39] die in einer kleineren Kohorte von PBC Patienten (n = 20) zweifach erhöhte IgM-Titer beobachtete.

In der Autoimmundiagnostik zeigte die hier untersuchte Kohorte ebenfalls ein mit anderen Patientengruppen vergleichbares Profil. Etwa drei Viertel der Patienten waren AMA-positiv. Der Anteil der AMA-negativen Patienten war mit 25% höher als jene 5% bis 10%, die in anderen Studien berichtet wurden. [42,45,110] Diese Beobachtung könnte dadurch erklärt werden, dass gerade Patienten mit einer eher atypischen, d.h. AMA-negativen, Präsentation an tertiären universitären Zentren vorgestellt und infolgedessen überrepräsentiert werden. In einer jüngeren polnischen Studie von 2016 lag der Anteil an AMA-negativen Patienten bei 18,9%, weshalb vielleicht davon auszugehen ist, dass der Anteil AMA-M2-negativer Patienten höher sein könnte als bisher angenommen. [111]

In unserer Kohorte zeigten sich bei 45% der Patienten antinukleäre Antikörper (ANA). Bei über 20% der Patienten konnten PBC-spezifische Auto-Antikörper gegen das Protein sp100 nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis reihte sich ein in die bisher noch sehr heterogenen Ergebnisse früherer Meta-Analysen aus dem Jahr 2014 [44] , nach der der Anteil der PBC-Patienten mit Antikörpern gegen das Protein sp100 zwischen 7% und 60% erheblich variierte. Diese Meta-Analyse zeigte auch, dass Antikörper gegen das Protein gp210 offenbar eine höhere Sensitivität für PBC aufweisen als Antikörper gegen das Protein sp100. Die Positivrate beider Antikörper bei AMA-negativen PBC-Patienten sollte folglich in weiteren Studien näher untersucht werden. Bemerkenswert erschien auch, dass bei über 20% unserer Patienten Anti-SMA-Antikörper nachgewiesen werden konnten. Diese stehen für die Autoimmunhepatitis Typ 1. Nur 10% der Patienten hatte jedoch die Diagnose eines AIH-Overlap-Syndroms, wobei es zu beachten gilt, dass die Definition des Overlap-Syndroms zwischen PBC und AIH und somit dessen Diagnose weiterhin schwierig sind. [1,2,32] Alle anderen Auto-Antikörper waren nur in Einzelfällen nachweisbar. [1]

## **5.2 Angewandte Erstlinientherapie im Kontext der aktuellen Leitlinien-Empfehlungen**

Alle 206 PBC-Patienten der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie erhielten über mindestens ein Jahr eine Erstlinientherapie mit UDCA, da diese ein Einschlusskriterium für die vorliegende Studie war. Insgesamt erhielten die Patienten im Mittel 13 mg UDCA/kg/d, was der unteren Dosisempfehlung der aktuellen nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen von 13-15 mg UDCA/kg/d entsprach. Bei der Hälfte der Patienten lag die tägliche UDCA Dosierung unter dieser Dosisempfehlung: Ein Viertel der Patienten erhielt weniger als 10 mg UDCA/kg/d. Frühere Studien zeigten, dass die Veränderung der Leberwerte bei einer Dosierung von UDCA unter 13 mg/kg/d schwächer ausfalle und bei einer Dosierung unter 10 mg UDCA/kg/d zum Teil nicht mehr zu beobachten sei. [112] Eine Dosierung über 15 mg UDCA/kg/d wiederum schien keinen therapeutischen Mehrwert zu haben. [113] In der hier untersuchten Kohorte wiesen die Patienten mit zu niedriger oder zu hoher UDCA-Dosis keinen signifikant schlechteren Verlauf auf.

## **5.3 1-Jahresansprechraten unter UDCA und Evaluation des Langzeitverlaufes**

Bei der hier untersuchten Patientengruppe konnte nach einem Jahr Therapie mit UDCA insgesamt eine signifikante Besserung vor allem der Cholestase-Parameter beobachtet werden. Im Einklang früherer Studien sanken sowohl die Leberwerte ALP, GGT, Bilirubin, AST und ALT als auch die Immunglobuline IgM, IgG und IgA in der vorliegenden Studie deutlich. [114–116] Hierbei ließ sich diese Besserung der Laborwerte in gleichem Maße in der Gruppe der unterdosierten Patienten (<13 mg UDCA/kg/d) beobachten. Albumin, Thrombozytenzahl und Quick-Wert zeigten keine Veränderung unter der Behandlung mit UDCA und blieben insgesamt im Normbereich, was in Anbetracht des frühen Stadiums der Erkrankung, in dem sich die Mehrzahl der Patienten befand, zu erwarten war. In Übereinstimmung mit früheren Studien zeigte sich unter UDCA Therapie ebenfalls eine Besserung der Fatiguesymptomatik [116], während in Bezug auf den Juckreiz keine maßgebliche Verbesserung berichtet wurde, was wiederum bereits in einer früheren Studie beobachtet worden war. [51]

Das in der hier vorliegenden Studie beobachtete Therapieansprechen auf UDCA von 83% nach Paris I Kriterien war weitestgehend mit anderen Studien vergleichbar, wenn auch tendenziell etwas höher als in bisherigen Beobachtungen. Das Therapieansprechen nach Paris I Kriterien lag in einer holländischen Studie von 2009 bei 66% [93], in einer französischen Studie von 2011 bei 76% [36], und in einer großen, multizentrischen britischen Studie bei 79%. [51] Letztere stützte sich auf eine Kohorte von 2353 Patienten, die sowohl an spezialisierten Zentren als auch an Krankenhäusern der Regelversorgung behandelt wurden. Im Anbetracht des hohen Anteils an Patienten in einem frühen Stadium der PBC erschien in der hier untersuchten Kohorte die Ansprechrate nach Paris II Kriterien akkurater: Diese war mit 69,1% niedriger, entsprach aber bisherigen Beobachtungen. [36] Insgesamt zeigte sich somit in der vorliegenden Kohorte ein vergleichbares Ansprechen auf eine Standard-Therapie mit UDCA.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden durch einige Faktoren limitiert, die derartigen retrospektiven Datenerhebungen eigen sind und die es kritisch zu hinterfragen gilt. Zunächst konnte das 1-Jahresansprechen auf UDCA aufgrund der zum Teil unvollständigen Dokumentation nur bei 166 Patienten retrospektiv bestimmt werden. Schließlich erhielt die Hälfte der hier untersuchten Patienten eine tendenziell unterdosierte und somit suboptimale UDCA Therapie, was das Therapieansprechen ebenfalls beeinflussen und die Vergleichbarkeit der Ansprechraten einschränken könnte. Schließlich stellt die Behandlung an spezialisierten universitären Zentren wie dem Leberzentrum des Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Hinblick auf die Zusammensetzung der Patientengruppe einen potentiellen Bias dar.

In der Kohorte der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie des Virchow Klinikums zeigte sich eine überwiegend schleichende, mit anderen Studien vergleichbar milde Krankheitsentwicklung. Mit 51 Fällen von Leberzirrhose (24,8%), 9 Lebertransplantationen (4,4%) und 4 Todesfällen (1,9%) ähneln diese Ergebnisse denen einer Studie von Corpechot et al., die den Krankheitsverlauf von Patienten in frühen Stadien der PBC beschrieb. [36] Das lebertransplantationsfreie Überleben war bei den meisten Patienten gemäß GLOBE-Score vergleichbar mit dem einer gesunden Kontrollpopulation. Andere Studien zeigten indes bei bis zu 40% der Patienten eine eingeschränkte Überlebenswahrscheinlichkeit. [92] Dieses Ergebnis ist eingeschränkt durch oben genannte Faktoren und die geringe Anzahl an Patienten, bei

denen der Score in der hier untersuchten Kohorte bestimmt werden konnte. Vergleichbare Studien, die PBC-Patienten hinsichtlich GLOBE-Score und Überleben evaluierten, umfassten etwas größere Fallzahlen: 482 Patienten in einer griechischen Studie von Gatselis et al. [109] und 276 Patienten in der chinesischen Studie von Yang et al. [117]

Patienten mit einem inadäquaten Ansprechen auf UDCA entwickelten in der vorliegenden Studie signifikant öfter eine Leberzirrhose und wiesen einen höheren UK-PBC Risk Score auf als Patienten mit adäquatem UDCA-Ansprechen. Insbesondere Patienten, die nach den Paris I und Paris II Kriterien inadäquat auf eine UDCA Erstlinientherapie angesprochen hatten, wiesen einen signifikant schlechteren Krankheitsverlauf auf. Diese Beobachtung stand im Einklang mit früheren Studien der letzten Jahre, die die Paris Kriterien als stärkste Prädiktoren des Therapieerfolges identifiziert hatten. [92] Unsere Gesamtkohorte wies insgesamt einen ausgesprochen milden Krankheitsverlauf auf und die Endpunkte Lebertransplantation oder leberassoziierter Tod wurden nur sehr selten erreicht. Dies entsprach weitestgehend den Ergebnissen einer ebenfalls an einem universitären Zentrum durchgeführten aktuellen griechischen Studie aus dem Jahr 2017, in der ebenfalls nur circa 13% aller Patienten im Verlauf verstarben oder lebertransplantiert wurden. [109] Eine systematische Evaluation und Dokumentation des 1-Jahresansprechens im klinischen Alltag sollte in Zukunft eine bessere Evaluation des Krankheitsverlaufes von Patienten mit PBC unter UDCA-Therapie ermöglichen.

Patienten, die bei der Erstdiagnose jünger als 45 Jahre waren, wiesen in der hier untersuchten Kohorte einen deutlich aggressiveren Verlauf der PBC auf. Sie litten signifikant häufiger an Pruritus und mussten sich häufiger einer Lebertransplantation unterziehen als die anderen Patienten (15,0% versus 1,8%). Diese Beobachtungen bestätigten die Ergebnisse der Studie von Dyson et al. [50], die ein junges Alter bei Erstdiagnose als eigenständigen Risikofaktor für einen schlechten Verlauf identifizierten. Da diese Risikopatienten mit ca. 20% einen beträchtlichen Anteil aller Patienten ausmachen, erscheint es von großer Wichtigkeit, frühzeitig eine risikoadaptierte Therapie einzuleiten. Patienten, die bei Therapiebeginn Fatigue oder Pruritus angaben, zeigten in der vorliegenden Arbeit jedoch keinen signifikant schlechteren Verlauf. In Analogie dieser Ergebnisse wird aktuell der Stellenwert der initialen Symptomatik als Risikofaktor in der

aktuellen Literatur weiterhin kontrovers diskutiert, was mit dem subjektiven Charakter dieser Beschwerden zusammenhängen könnte. [52,53]

Zusammenfassend zeigte sich, dass UDCA auch in der hier untersuchten PBC Kohorte für die überwiegende Mehrzahl der Patienten eine effektive Erstlinientherapie darstellte. Bis zu einem Drittel der Patienten zeigte jedoch ein inadäquates Ansprechen auf UDCA und wies konsekutiv einen schlechteren Langzeitverlauf auf. Im Anbetracht neuer Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie erscheint daher die konsequente Anwendung der etablierten Kriterien zur Evaluierung des Therapie-Ansprechens auf die etablierte Erstlinientherapie mit UDCA unerlässlich, um diese Risikopatienten zeitnah identifizieren und intensiviert behandeln zu können.

#### **5.4 Angewandte Zweitlinientherapie im Kontext aktueller Leitlinien**

Obwohl zwischen 17,1% und 34,3% der Patienten der hier untersuchten Kohorte ein inadäquates 1-Jahresansprechen auf UDCA zeigten, erhielten nur die wenigsten Patienten eine leitliniengerechte Zweitlinientherapie. Zu erklären ist dies am ehesten durch eine bis Ende 2016 fehlende Empfehlung für die Zweitlinientherapie der PBC in den deutschen und europäischen Leitlinien sowie durch die bis dahin eher dünne Evidenzlage zu den im Off-Label-Use angewandten Zweitlinientherapien mit Fibraten und Corticosteroiden. [1,2]

Die seit Ende 2016 für die Zweitlinientherapie der PBC zugelassene Obeticholsäure bei Patienten mit UDCA-Nichtansprechen (UDCA+OCA als duale Therapie) bzw. UDCA-Unverträglichkeit (OCA als Monotherapie) konnte in einer großen, internationalen Phase-III-Studie [85] eine signifikante Senkung der Serum-ALP-Werte bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf UDCA belegen. OCA wird daher seit 2017 von der DGVS und EASL als Zweitlinientherapie bei PBC empfohlen und stellt die einzige bisher zugelassene Therapieoption bei Patienten mit inadäquatem UDCA Ansprechen dar. Die im Vergleich zu UDCA stärkeren Nebenwirkungen, insbesondere der Juckreiz und die relativ hohen Behandlungskosten werden als Nachteile einer Zweitlinientherapie mit OCA diskutiert. [118] Die Wirkung von OCA auf den Langzeitverlauf, die Prognose und das transplantationsfreie Überleben bei PBC Patienten muss in unabhängigen prospektiven

Studien noch untersucht werden. In der hier untersuchten Kohorte war OCA nicht eingesetzt worden, da die Zulassung für den evaluierten Studienzeitraum noch nicht erfolgt war.

Frühere Therapieversuche mit Budesonid, Azathioprin, Methotrexat oder Colchicin konnten in früheren Studien keine oder nur eine marginale Besserung der Leberwerte bei PBC bewirken und sind somit in den Hintergrund getreten. [119] Fibrate hingegen zeigten in den neueren Studien der letzten Jahre eine reproduzierbar positive Wirkung auf das Serum-ALP von Patienten mit inadäquatem UDCA Ansprechen. [120–122] In der jüngsten multizentrischen Studie von Hegade et al. konnte bei 80% der Patienten mit schlechtem Ansprechen auf UDCA eine Normalisierung der ALP-Werte unter der Kombinationstherapie von UDCA mit Fenofibrat beobachtet werden. [123] Eine neue multizentrische europäische Studie von Corpechot et al. [70], die bisher nur in Abstract Form publiziert worden ist, konnte ebenfalls einen signifikanten Nutzen einer Therapieerweiterung um Bezafibrat bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf UDCA zeigen. Auch in hier untersuchten Kohorte zeigte sich unter der Kombinationstherapie von UDCA mit Bezafibrat eine signifikante Besserung der Laborwerte innerhalb von 12 Monaten bis hin zur vollständigen Normalisierung der ALP. Vor dem Hintergrund der eher geringen Therapiekosten und der aus anderen Therapieindikationen bekannten relativ guten Verträglichkeit scheinen Fibrate daher eine valide Therapieoption für Patienten mit inadäquatem UDCA Ansprechen zu sein. An dieser Stelle muss jedoch betont werden, dass bei einem Einsatz von Fibraten bei PBC Patienten ein Off-Label-Use vorliegt und somit eine Vorabstimmung mit der Krankenkasse erforderlich ist. Zudem existieren nur wenige Daten zum Nutzen von Fibraten bei fortgeschrittener Leberschädigung. In diesem Sinne haben die aktuellen Leitlinien die Möglichkeit eines Off-Label-Use von Fibraten bei Patienten mit inadäquatem UDCA Therapieansprechen in ihre Therapieempfehlung aufgenommen. [1,2] Weitere randomisierte kontrollierte Studien sind dringend erforderlich, um den möglichen Stellenwert einer Zweitlinientherapie mit Fibraten besser charakterisieren zu können.

## **5.5 Langzeitverlauf und Rezidivrate nach Lebertransplantation**

In der Kohorte der Patienten aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, die sich einer aufgrund einer Leberzirrhose auf dem Boden einer PBC einer Lebertransplantation unterziehen mussten, zeigte sich insgesamt ein sehr gutes 10-Jahresüberleben von 85,71%. Dies entsprach der in der Literatur angegebenen Überlebensrate von 60% bis 89%. [124,125] Mit durchschnittlich 53 Jahren entsprach das Alter bei Lebertransplantation den Beobachtungen früherer Studien. [88] Alle hier untersuchten Patienten erhielten nach erfolgter Lebertransplantation eine tägliche UDCA Dosis zwischen 250 und 1500 mg.

Ein histologisch gesichertes PBC-Rezidiv zeigte sich in der hier untersuchten Kohorte bei 6,4% der lebertransplantierten Patienten und fiel im Vergleich zu vergleichbaren Beobachtungen, die Rezidivraten zwischen 9% und 35% postulierten [1,88], relativ niedrig aus, obwohl die mittlere Beobachtungszeit in der vorliegenden Studie mit 13 Jahren vergleichsweise lang war. Als Risikofaktoren für ein PBC-Rezidiv in einer Transplantatleber werden die Art der Immunsuppression, bestimmte HLAs, die Ischämiezeit bei Transplantation und das Alter des Spenders diskutiert [88]. Es gilt an dieser Stelle hervorzuheben, dass in der vorliegenden Studie die Diagnose des PBC-Rezidivs anhand systematischer Leberbiopsien erfolgte und somit auch die Sicherung klinisch bzw. laborchemisch eher diskreter PBC-Rezidive ermöglichte. Die hier vorliegende Studie bestätigte auch die Ergebnisse der Studie von Jacob et al., die 2006 anhand einer Kohorte von 1415 Patienten am Charité Virchow Klinikum in Berlin ebenfalls eine PBC-Rezidivrate von 7% nach erfolgter Lebertransplantation ermittelte. [124]

Neuere Studien legen nahe, dass ein Alter oberhalb der 6. Lebensdekade zum Zeitpunkt der Lebertransplantation ein Risikofaktor für ein PBC-Rezidiv darstellen könnte. [126] Da die Hälfte der hier untersuchten Patienten bei Lebertransplantation jünger als 54 Jahre alt waren, könnte dies einen möglichen Erklärungsansatz für die relativ niedrige Rezidivrate darstellen. Der Zeitpunkt des PBC-Rezidivs war mit im Mittel 9 Jahren nach erfolgter Lebertransplantation etwas später als in vergleichbaren Studien, die zwischen 1,6 und 6,5 Jahren variierten. [88] Dies könnte jedoch der geringen Fallzahl geschuldet sein. Während in anderen Studien die Entwicklung eines PBC-Rezidivs keinen Effekt auf das Überleben hatte, war die Mortalität der hier untersuchten Patienten mit PBC-Rezidiv sehr hoch, da 5 von 7 Patienten mit einem PBC-Rezidiv verstarben.[126] Inwiefern eine UDCA-Therapie nach der Transplantation die Rezidivrate und das Überleben

beeinflussen kann, wird kontrovers diskutiert und es existieren diesbezüglich keine allgemein gültigen Empfehlungen. [1,2,88] In der hier untersuchten Kohorte kamen PBC-Rezidive bei Patienten mit einer niedrigen UDCA-Dosierung (250 – 500 mg UDCA/d) nicht signifikant häufiger vor als bei Patienten mit einer täglichen Dosierung über 500 mg UDCA/d. Eine frühere Studie ergab aber Hinweise darauf, dass eine UDCA-Therapie nach erfolgter Transplantation das Risiko eines PBC-Rezidivs in der Transplantatleber vermindern könnte [89].

Vor diesem Hintergrund erscheinen weitere randomisierte kontrollierte Studien in unabhängigen Patientenkohorten dringend erforderlich, um den möglichen protektiven Effekt einer fortgesetzten UDCA-Therapie nach erfolgter Transplantation besser charakterisieren zu können.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AIH	Autoimmunhepatitis
Alb	Albumin
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMA	Antimitochondriale Antikörper
AMA-M2	Antimitochondriale Antikörper der Subgruppe 2
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
Anti-LKM1	Leber-Nieren-Mikrosomen-Antikörper
Anti-SLA	Antikörper gegen das lösliche Leberantigen
Anti-SMA	Autoantikörper gegen glatte Muskelzellen
Anti-sp100	Antikörper gegen das Protein sp100
AST	Aspartataminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
Auto-AK	Auto-Antikörper
Bil	Bilirubin
BMI	Body mass Index
bzw.	beziehungsweise
d	Tag
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselstörungen e.V.
EASL	European Association for the Study of the Liver
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
exp	exponentiell
FXR	Farnesoid-X-Rezeptor
g	Gramm
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bicarbonat
HLA	Human Leukocyte Antigen

IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
J	Jahre
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kPa	Kilopascal
L	Liter
LLN	Lower Limit of normal (unterer Grenzwert)
LN	Logarithmus
m	Meter
max	Maximum
mg	Milligramm
min	Minimum
n	Anzahl
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
OCA	Obeticholsäure
pANCA	p-anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper
PBC	Primär biliäre Cholangitis
rPBC	Rezidiv der Primär Biliären Cholangitis
SD	Standardabweichung
SLA	Antikörper gegen lösliches Leberantigen
UDCA	Ursodesoxycholsäure
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Grenzwert)
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
zw.	Zwischen
μmol	Mikromol

## 7 Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). 2018 [zitiert 8. Januar 2018]. Verfügbar unter: [https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2017/07/021-0271\\_S2k\\_Autoimmune\\_Lebererkrankungen\\_2017-07\\_01.pdf](https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2017/07/021-0271_S2k_Autoimmune_Lebererkrankungen_2017-07_01.pdf)
2. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, Schramm C. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 1. Juli 2017;67(1):145–72.
3. Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ, Sandford RN, Alexander GJ, Jones DEJ, UK-PBC Consortium. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: The UK-PBC national study. *Hepatology.* 1. Juli 2013;58(1):273–83.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51:237–67.
5. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary Biliary Cirrhosis. *N Engl J Med.* 22. September 2005;353(12):1261–73.
6. Hisamoto S, Shimoda S, Harada K, Iwasaka S, Onohara S, Chong Y, Nakamura M, Bekki Y, Yoshizumi T, Ikegami T, Maehara Y, He X-S, Gershwin ME, Akashi K. Hydrophobic bile acids suppress expression of AE2 in biliary epithelial cells and induce bile duct inflammation in primary biliary cholangitis. *J Autoimmun.* 1. Dezember 2016;75(Supplement C):150–60.
7. Bianchi I, Carbone M, Lleo A, Invernizzi P. Genetics and Epigenetics of Primary Biliary Cirrhosis. *Semin Liver Dis.* August 2014;34(03):255–64.
8. Jansen PLM, Ghallab A, Vartak N, Reif R, Schaap FG, Hampe J, Hengstler JG. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatol Baltim Md.* Februar 2017;65(2):722–38.

9. Poupon R. Liver alkaline phosphatase: a missing link between cholestasis and biliary inflammation. *Hepatology* Baltim Md. Juni 2015;61(6):2080–90.
10. Hirschfield GM, Liu X, Xu C, Lu Y, Xie G, Lu Y, Gu X, Walker EJ, Jing K, Juran BD, Mason AL, Myers RP, Peltekian KM, Genth CN, Coltescu C, Atkinson EJ, Heathcote EJ, Lazaridis KN, Amos CI, Siminovitch KA. Primary Biliary Cirrhosis Associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 Variants. *N Engl J Med*. 11. Juni 2009;360(24):2544–55.
11. Bianchi I, Lleo A, Gershwin ME, Invernizzi P. The X chromosome and immune associated genes. *J Autoimmun*. 1. Mai 2012;38(2):J187–92.
12. Berg PA, Lindenborn-Fotinos J, Klein R, Klöppel W. ATPase Associated Antigen (M2): Marker Antigen for Serological Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis. *The Lancet*. 25. Dezember 1982;320(8313):1423–6.
13. Selmi C, Mayo MJ, Bach N, Ishibashi H, Invernizzi P, Gish RG, Gordon SC, Wright HI, Zweiban B, Podda M, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: Genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology*. 1. August 2004;127(2):485–92.
14. Cordell HJ, Han Y, Mells GF, Li Y, Hirschfield GM, Greene CS, Xie G, Juran BD, Zhu D, Qian DC, Floyd JAB, Morley KI, Prati D, Lleo A, Cusi D, Canadian-US PBC Consortium, Italian PBC Genetics Study Group, UK-PBC Consortium, Gershwin ME, Anderson CA, Lazaridis KN, Invernizzi P, Seldin MF, Sandford RN, Amos CI, Siminovitch KA. International genome-wide meta-analysis identifies new primary biliary cirrhosis risk loci and targetable pathogenic pathways. *Nat Commun*. 22. September 2015;6:8019.
15. Juran BD, Lazaridis KN. Environmental Factors in Primary Biliary Cirrhosis. *Semin Liver Dis*. August 2014;34(3):265–72.
16. Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, Tuynman HA, Poen AC, van Nieuwkerk KMJ, Witteman EM, Hamann D, Witteman BJ, Beuers U, Ponsioen CY, the Epi PSC PBC study group. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int*. 1. Juli 2014;34(6):e31–8.

17. Jepsen P, Grøn­bæk L, Vilstrup H. Worldwide Incidence of Autoimmune Liver Disease. *Dig Dis*. 2015;33(Suppl. 2):2–12.
18. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *J Hepatol*. 1. Mai 2012;56(5):1181–8.
19. Metcalf J, Bhopal R, Gray J, Howel D. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis in the city of Newcastle upon Tyne, England. *International Journal of Epidemiology*. *Int J Epidemiol*. 1997;26(4):830–6.
20. Watson RGP, Angus P, Dewar M, Goss B. Low prevalence of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia. *Gut*. 1995;36:927–30.
21. Telisinghe P. Primary biliary cirrhosis in Brunei Darussalam. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* [Internet]. [zitiert 7. Januar 2018]; Verfügbar unter: [http://www.academia.edu/28014757/Primary\\_biliary\\_cirrhosis\\_in\\_Brunei\\_Darussalam](http://www.academia.edu/28014757/Primary_biliary_cirrhosis_in_Brunei_Darussalam)
22. Griffiths L, Dyson JK, Jones DEJ. The New Epidemiology of Primary Biliary Cirrhosis. *Semin Liver Dis*. August 2014;34(03):318–28.
23. Huet P-M, Deslauriers J, Tran A, Faucher C, Charbonneau J. Impact of fatigue on the quality of life of patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. März 2000;95(3):760.
24. Abbas G, Jorgensen RA, Lindor KD. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Juni 2010;7(6):313.
25. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RPJO. Pruritus in cholestasis: Facts and fiction. *Hepatology*. 1. Juli 2014;60(1):399–407.
26. Heathcote J. The Clinical Expression of Primary Biliary Cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1996;17(1):23–33.
27. Mang FW, Michieletti P, O'Rourke K, Cauch-Dudek K, Diamant N, Bookman A, Heathcote J. Primary biliary cirrhosis, sicca complex, and dysphagia. *Dysphagia*. 1997;12(3):167–70.

28. Marasini B, Gagetta M, Rossi V, Ferrari P. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. *Ann Rheum Dis.* November 2001;60(11):1046–9.
29. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N. Primary Biliary Cirrhosis: Overlaps with Other Autoimmune Disorders. *Semin Liver Dis.* August 2014;34(03):352–60.
30. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schruppf E. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol.* 1. Februar 2011;54(2):374–85.
31. Yang F, Wang Q, Wang Z, Miao Q, Xiao X, Tang R, Chen X, Bian Z, Zhang H, Yang Y, Sheng L, Fang J, Qiu D, Krawitt EL, Gershwin ME, Ma X. The Natural History and Prognosis of Primary Biliary Cirrhosis with Clinical Features of Autoimmune Hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1. Februar 2016;50(1):114–23.
32. Chazouillères Olivier, Wendum Dominique, Serfaty Lawrence, Montembault Sarah, Rosmorduc Olivier, Poupon Raoul. Primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical features and response to therapy. *Hepatology.* 30. Dezember 2003;28(2):296–301.
33. Griffiths L, Jones DE. Pathogenesis of Primary Biliary Cirrhosis and Its Fatigue. *Dig Dis.* 2014;32(5):615–25.
34. Lammers WJ, Buuren HR van, Hirschfield GM, Janssen HLA, Invernizzi P, Mason AL, Ponsioen CY, Floreani A, Corpechot C, Mayo MJ, Battezzati PM, Parés A, Nevens F, Burroughs AK, Kowdley KV, Trivedi PJ, Kumagi T, Cheung A, Lleo A, Imam MH, Boonstra K, Cazzagon N, Franceschet I, Poupon R, Caballeria L, Pieri G, Kanwar PS, Lindor KD, Hansen BE. Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-up Study. *Gastroenterology.* 1. Dezember 2014;147(6):1338-1349.e5.
35. Shapiro JM, Smith H, Schaffner F. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. *Gut.* Februar 1979;20(2):137–40.

36. Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol.* Dezember 2011;55(6):1361–7.
37. Poupon R, Chazouillères O, Balkau B, Poupon RE. Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 1. März 1999;30(3):408–12.
38. Corpechot C, Poujol-Robert A, Wendum D, Galotte M, Chrétien Y, Poupon RE, Poupon R. Biochemical markers of liver fibrosis and lymphocytic piecemeal necrosis in UDCA-treated patients with primary biliary cirrhosis. *Liver Int.* 1. Juni 2004;24(3):187–93.
39. Lleo A, Liao J, Invernizzi P, Zhao M, Bernuzzi F, Ma L, Lanzi G, Ansari AA, Coppel RL, Zhang P, Li Y, Zhou Z, Lu Q, Gershwin ME. Immunoglobulin M levels inversely correlate with CD40 ligand promoter methylation in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1. Januar 2012;55(1):153–60.
40. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cançado ELR, Mackay IR, Manns MP, Nishioka M, Penner E. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 1. Oktober 2004;41(4):677–83.
41. Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting Serological Tests in Diagnosing Autoimmune Liver Diseases. *Semin Liver Dis.* August 2007;27(02):161–72.
42. Hirschfield GM, Heathcote EJ. Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 1. Mai 2008;12(2):323–31.
43. Szostecki C, Guldner HH, Netter HJ, Will H. Isolation and characterization of cDNA encoding a human nuclear antigen predominantly recognized by autoantibodies from patients with primary biliary cirrhosis. *J Immunol.* 15. Dezember 1990;145(12):4338–47.
44. Hu S-L, Zhao F-R, Hu Q, Chen W-X. Meta-Analysis Assessment of GP210 and SP100 for the Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis. *PLOS ONE.* juil 2014;9(7):e101916.

45. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan MM. Primary Biliary Cirrhosis - AASLD Practice Guidelines. *Hepatology*. 2009;50(1):291–308.
46. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, Poupon R. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. Juli 2012;56(1):198–208.
47. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*. März 2006;130(3):715–20.
48. Adam R, Karam V, Delvart V, O’Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodríguez FSJ, Burroughs A, All contributing centers ([www.eltr.org](http://www.eltr.org)), European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. September 2012;57(3):675–88.
49. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, Ma X, Mackay IR, Parés A, Tanaka A, Vierling JM, Poupon R. Changing Nomenclature for PBC: From ‘Cirrhosis’ to ‘Cholangitis’. *Am J Gastroenterol*. November 2015;110(11):1536–8.
50. Dyson JK, Wilkinson N, Jopson L, Mells G, Bathgate A, Heneghan MA, Neuberger J, Hirschfield GM, Ducker SJ, UK-PBC Consortium, Sandford R, Alexander G, Stocken D, Jones DEJ. The inter-relationship of symptom severity and quality of life in 2055 patients with primary biliary cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(10):1039–50.
51. Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ, UK PBC Consortium, Sandford RN, Alexander GJ, Jones DEJ. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. März 2013;144(3):560-569.e7; quiz e13-14.

52. Quarneti C, Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, Menichella R, Granito A, Masi C, Lenzi M, Cassani F, Pappas G, Muratori L. Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. Februar 2015;35(2):636–41.
53. Nakamura M, Kondo H, Tanaka A, Komori A, Ito M, Yamamoto K, Ohira H, Zeniya M, Hashimoto E, Honda M, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Shimoda S, Harada K, Arai K, Miyake Y, Abe M, Taniai M, Saibara T, Sakisaka S, Takikawa H, Onji M, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Ishibashi H. Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*. August 2015;45(8):846–55.
54. Jones DE, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OF. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatol Baltim Md*. November 1997;26(5):1138–42.
55. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Parés A, Floreani A, Janssen HLA, Invernizzi P, Battezzati PM, Ponsioen CY, Corpechot C, Poupon R, Mayo MJ, Burroughs AK, Nevens F, Mason AL, Kowdley KV, Lleo A, Caballeria L, Lindor KD, Hansen BE, Hirschfield GM, Global PBC Study Group. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut*. Februar 2016;65(2):321–9.
56. Mayo MJ, Parkes J, Adams-Huet B, Combes B, Mills AS, Markin RS, Rubin R, Wheeler D, Contos M, West AB, Saldana S, Getachew Y, Butsch R, Luketic V, Peters M, Di Bisceglie A, Bass N, Lake J, Boyer T, Martinez E, Boyer J, Garcia-Tsao G, Barnes D, Rosenberg WM. Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. *Hepatol Baltim Md*. November 2008;48(5):1549–57.
57. Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A, Li K-K, Kittler C, Kumagi T, Shah H, Corbett C, Al-Harthy N, Acarsu U, Coltescu C, Tripathi D, Stallmach A, Neuberger J, Janssen HLA, Hirschfield GM. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. *J Hepatol*. Juni 2014;60(6):1249–58.

58. Poupon R, Poupon R, Calmus Y, Chrétien Y, Ballet F, Darnis F. Is Ursodeoxycholic Acid An Effective Treatment For Primary Biliary Cirrhosis? *The Lancet*. 11. April 1987;329(8537):834–6.
59. Poupon RE, Chrétien Y, Poupon R, Paumgartner G. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis: Effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology*. 1. April 1993;17(4):599–604.
60. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol*. 1. April 2015;62(1, Supplement):S25–37.
61. Dilger K, Hohenester S, Winkler-Budenhofer U, Bastiaansen BAJ, Schaap FG, Rust C, Beuers U. Effect of ursodeoxycholic acid on bile acid profiles and intestinal detoxification machinery in primary biliary cirrhosis and health. *J Hepatol*. 1. Juli 2012;57(1):133–40.
62. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. Juni 2006;3(6):318–28.
63. Corpechot C, Carrat F, Bonnard A-M, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1. Dezember 2000;32(6):1196–9.
64. Shi J, Wu C, Lin Y, Chen Y-X, Zhu L, Xie W. Long-Term Effects of Mid-Dose Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cirrhosis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol*. Juli 2006;101(7):1529.
65. Fang Y-Q, Lv D-X, Jia W, Li J, Deng Y-Q, Wang Y, Yu M, Wang G-Q. Case–Control Study on Prednisolone Combined With Ursodeoxycholic Acid and Azathioprine in Pure Primary Biliary Cirrhosis With High Levels of Immunoglobulin G and Transaminases. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 24. Oktober 2014 [zitiert 7. Januar 2018];93(20). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616301/>
66. Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatol Baltim Md*. August 2015;62(2):635–43.

67. Trauner M, Fuchs CD, Halilbasic E, Paumgartner G. New therapeutic concepts in bile acid transport and signaling for management of cholestasis. *Hepatology* Baltim Md. April 2017;65(4):1393–404.
68. Lens S, Leoz M, Nazal L, Bruguera M, Parés A. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. Februar 2014;34(2):197–203.
69. Harms MH, Cheung AC, van Buuren HR, Gaouar F. Comparable Beneficial Effects of Beza- and Fenofibrate in Primary Biliary Cholangitis. An International Study in UDCA-treated individuals. *Hepatology*. 2016;64:108A.
70. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Guyader D, Habersetzer F, Mathurin P, Gorla O, Potier P, Minello A, Silvain C, Abergel A, Debette-Gratien M, Larrey D, Roux O, Bronowicki J-P, Boursier J, Ledhingen V de, Heurgue-Berlot A, Nguyen-Khac E, Zoulim F, Ollivier-Hourmand I, Zarski J-P, Nkontchou G, Gaouar F, Simon T, Poupon R. A 2-year multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate biochemical response to ursodeoxycholic acid therapy (Bezurso). *J Hepatol*. 1. Januar 2017;66(1):S89.
71. Hosonuma K, Sato K, Yamazaki Y, Yanagisawa M, Hashizume H, Horiguchi N, Kakizaki S, Kusano M, Yamada M. A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia. *Am J Gastroenterol*. März 2015;110(3):423–31.
72. Rautiainen H, Kärkkäinen P, Karvonen A-L, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, Färkkilä M. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* Baltim Md. April 2005;41(4):747–52.
73. Angulo P, Batts KP, Jorgensen RA, LaRusso NA, Lindor KD. Oral budesonide in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. September 2000;95(9):2333.

74. Giljaca V, Poropat G, Stimac D, Gluud C. Methotrexate for primary biliary cirrhosis. In: The Cochrane Library [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [zitiert 4. Mai 2018]. Verfügbar unter: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004385.pub3/full>
75. Myers RP, Swain MG, Lee SS, Shaheen AAM, Burak KW. B-Cell Depletion With Rituximab in Patients With Primary Biliary Cirrhosis Refractory to Ursodeoxycholic Acid. *Am J Gastroenterol*. Juni 2013;108(6):933–41.
76. Floreani A, Sun Y, Zou ZS, Li B, Cazzagon N, Bowlus CL, Gershwin ME. Proposed therapies in primary biliary cholangitis., Proposed therapies in primary biliary cholangitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10, 10(3, 3):371, 371–82.
77. Lleo A, Gershwin ME, Mantovani A, Invernizzi P. Towards common denominators in primary biliary cirrhosis: the role of IL-12., TOWARDS COMMON DENOMINATORS IN PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS: THE ROLE OF IL-12. *J Hepatol J Hepatol*. März 2012;56, 56(3, 3):731, 731–3.
78. Wang L, Han Q, Chen H, Wang K, Shan G, Kong F, Yang Y, Li Y, Zhang X, Dong F, Wang Q, Xu D, Hu Z, Wang S, Keating A, Bi Y, Zhang F, Zhao RC. Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Patients with UDCA-Resistant Primary Biliary Cirrhosis. *Stem Cells Dev*. 17. Mai 2014;23(20):2482–9.
79. Mason AL, Farr GH, Xu L, Hubscher SG, Neuberger JM. Pilot Studies of Single and Combination Antiretroviral Therapy in Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. Dezember 2004;99(12):2348–55.
80. Chascsa D, Carey EJ, Lindor KD. Old and new treatments for primary biliary cholangitis. *Liver Int*. 1. April 2017;37(4):490–9.
81. Strassburg CP. Moderne Therapie der primär biliären Cholangitis. *Internist*. 6. November 2017;1–7.
82. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E,

- NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 14. März 2015;385(9972):956–65.
83. Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, Auwerx J, Schoonjans K. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov*. August 2008;7(8):678.
  84. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M, Kowdley KV, Vincent C, Bodhenheimer HC, Parés A, Trauner M, Marschall H-U, Adorini L, Sciacca C, Beecher-Jones T, Castelloe E, Böhm O, Shapiro D. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. April 2015;148(4):751-761.e8.
  85. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, Drenth JPH, Pockros PJ, Regula J, Beuers U, Trauner M, Jones DE, Floreani A, Hohenester S, Luketic V, Shiffman M, van Erpecum KJ, Vargas V, Vincent C, Hirschfield GM, Shah H, Hansen B, Lindor KD, Marschall H-U, Kowdley KV, Hooshmand-Rad R, Marmon T, Sheeron S, Pencek R, MacConell L, Pruzanski M, Shapiro D. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 18. August 2016;375(7):631–43.
  86. Merion Robert M., Schaubel Douglas E., Dykstra Dawn M., Freeman Richard B., Port Friedrich K., Wolfe Robert A. The Survival Benefit of Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 29. November 2004;5(2):307–13.
  87. Carbone M, Bufton S, Monaco A, Griffiths L, Jones DE, Neuberger JM. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol*. September 2013;59(3):490–4.
  88. Silveira MG, Talwalkar JA, Lindor KD, Wiesner RH. Recurrent Primary Biliary Cirrhosis After Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 1. April 2010;10(4):720–6.
  89. Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D, Scoazec J-Y, Wendum D, Conti F, Morard I, Rubbia-Brandt L, Terris B, Radenne S, Abenavoli L, Poupon R, Chazouillères O, Calmus Y, Boillot O, Giostra E, Corpechot C. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is

- associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol*. Dezember 2015;63(6):1449–58.
90. Corpechot C. Primary Biliary Cirrhosis Beyond Ursodeoxycholic Acid. *Semin Liver Dis*. Februar 2016;36(1):15–26.
  91. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, Griffiths L, Lim R, Trembling P, Williamson K, Wareham NJ, Aldersley M, Bathgate A, Burroughs AK, Heneghan MA, Neuberger JM, Thorburn D, Hirschfield GM, Cordell HJ, Alexander GJ, Jones DEJ, Sandford RN, Mells GF, UK-PBC Consortium. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatol Baltim Md*. März 2016;63(3):930–50.
  92. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HLA, Floreani A, Ponsioen CY, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Parés A, Burroughs AK, Mason AL, Kowdley KV, Kumagi T, Harms MH, Trivedi PJ, Poupon R, Cheung A, Lleo A, Caballeria L, Hansen BE, van Buuren HR, Global PBC Study Group. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*. Dezember 2015;149(7):1804-1812.e4.
  93. Kuiper EMM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJM, Haagsma EB, Houben MHMG, Witteman BJM, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Dutch PBC Study Group. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. April 2009;136(4):1281–7.
  94. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, Heathcote EJ, Hirschfield GM. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. Oktober 2010;105(10):2186–94.
  95. Azemoto N, Kumagi T, Abe M, Konishi I, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts long-term outcome in Japanese patients

- with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*. April 2011;41(4):310–7.
96. Angulo P, Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Kamath PS, Dickson ER. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver*. April 1999;19(2):115–21.
  97. Zhang L-N, Shi T-Y, Shi X-H, Wang L, Yang Y-J, Liu B, Gao L-X, Shuai Z-W, Kong F, Chen H, Han W, Han S-M, Fei Y-Y, Cui Q-C, Wang Q, Shen M, Xu D, Zheng W-J, Li Y-Z, Zhang W, Zhang X, Zhang F-C. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study. *Hepatol Baltim Md*. Juli 2013;58(1):264–72.
  98. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D. UK-PBC Risk Score Calculator [Internet]. UK-PBC. 2018. Verfügbar unter: <http://www.uk-pbc.com/resources/tools/riskcalculator/>
  99. Lleo A, Jepsen P, Morenghi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM, Podda M, Mackay IR, Gershwin ME, Invernizzi P. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. *Sci Rep*. 19. Mai 2016;6:25906.
  100. Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OFW. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology*. Oktober 2002;123(4):1044–51.
  101. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, Lindor KD, Kaplan MM, Vierling JM, USA PBC Epidemiology Group. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatol Baltim Md*. November 2005;42(5):1194–202.
  102. Corpechot C, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. Juli 2010;53(1):162–9.

103. Parés A, Guañabens N, Rodés J. Gene polymorphisms as predictors of decreased bone mineral density and osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. März 2005;17(3):311–5.
104. Guichelaar MMJ, Kendall R, Malinchoc M, Hay JE. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. September 2006;12(9):1390–402.
105. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *The Lancet*. 17. Oktober 2015;386(10003):1565–75.
106. Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, Alspaugh M, Jones EA, Schafer DF, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1. Mai 1990;11(5):730–4.
107. Hansen BU, Lindgren S, Eriksson S, Henricsson V, Larsson A, Manthorpe R, Warfvinge G. Clinical and immunological features of Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis with emphasis on focal sialadenitis. *Acta Med Scand*. 1988;224(6):611–9.
108. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, Chazouillères O, Poupon R. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatol Baltim Md*. September 2008;48(3):871–7.
109. Gatselis NK, Zachou K, Lygoura V, Azariadis K, Arvaniti P, Spyrou E, Papadamou G, Koukoulis GK, Dalekos GN, Rigopoulou EI. Geoepidemiology, clinical manifestations and outcome of primary biliary cholangitis in Greece. *Eur J Intern Med*. 1. Juli 2017;42:81–8.
110. Liu B, Shi XH, Zhang FC, Zhang W, Gao LX. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis: a subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. Februar 2008;28(2):233–9.
111. Raszeja-Wyszomirska J, Wunsch E, Krawczyk M, Rigopoulou EI, Kostrzewa K, Norman GL, Bogdanos DP, Milkiewicz P. Assessment of health related quality of

- life in polish patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 1. September 2016;40(4):471–9.
112. Van Hoogstraten HJ, De Smet MB, Renooij W, Breed JG, Engels LG, Den Ouden-Muller JW, Rijk MC, Smit AM, Zwertbroek R, Hop WC, van Berge Henegouwen GP, Schalm SW, van Buuren HR. A randomized trial in primary biliary cirrhosis comparing ursodeoxycholic acid in daily doses of either 10 mg/kg or 20 mg/kg. Dutch Multicentre PBC Study Group. *Aliment Pharmacol Ther*. Oktober 1998;12(10):965–71.
113. Verma A, Jazrawi RP, Ahmed HA, Davis T, Bland JM, Benson M, Orchard RT, Theodossi A, Maxwell JD, Northfield TC. Optimum dose of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Oktober 1999;11(10):1069–76.
114. Kuiper EMM, Hansen BE, Lesterhuis W, Robijn RJ, Thijs JC, Engels LGJB, Koek GH, Aparicio MN, Kerbert-Dreteler MJ, van Buuren HR, Dutch PBC study group. The long-term effect of ursodeoxycholic acid on laboratory liver parameters in biochemically non-advanced primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. Januar 2011;35(1):29–33.
115. Combes B, Carithers RL, Maddrey WC, Lin D, McDonald MF, Wheeler DE, Eigenbrodt EH, Muñoz SJ, Rubin R, Garcia-Tsao G. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatol Baltim Md*. September 1995;22(3):759–66.
116. Parés A, Caballería L, Rodés J, Bruguera M, Rodrigo L, García-Plaza A, Berenguer J, Rodríguez-Martínez D, Mercader J, Velicia R. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. April 2000;32(4):561–6.
117. Yang F, Yang Y, Wang Q, Wang Z, Miao Q, Xiao X, Wei Y, Bian Z, Sheng L, Chen X, Qiu D, Fang J, Tang R, Gershwin ME, Ma X. The risk predictive values of UK-PBC and GLOBE scoring system in Chinese patients with primary biliary

- cholangitis: the additional effect of anti-gp210. *Aliment Pharmacol Ther.* 1. März 2017;45(5):733–43.
118. Boberg KM, Wisløff T, Kjøllesdal KS, Støvring H, Kristiansen IS. Cost and health consequences of treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther.* Oktober 2013;38(7):794–803.
  119. Suraweera D, Rahal H, Jimenez M, Viramontes M, Choi G, Saab S. Treatment of primary biliary cholangitis ursodeoxycholic acid non-responders: A systematic review. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* Dezember 2017;37(12):1877–86.
  120. Cheung AC, Lapointe-Shaw L, Kowgier M, Meza-Cardona J, Hirschfield GM, Janssen HLA, Feld JJ. Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes. *Aliment Pharmacol Ther.* Januar 2016;43(2):283–93.
  121. Levy C, Peter JA, Nelson DR, Keach J, Petz J, Cabrera R, Clark V, Firpi RJ, Morelli G, Soldevila-Pico C, Lindor K. Pilot study: fenofibrate for patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther.* Januar 2011;33(2):235–42.
  122. Han XF, Wang QX, Liu Y, You ZR, Bian ZL, Qiu DK, Ma X. Efficacy of fenofibrate in Chinese patients with primary biliary cirrhosis partially responding to ursodeoxycholic acid therapy. *J Dig Dis.* April 2012;13(4):219–24.
  123. Hegade VS, Khanna A, Walker LJ, Wong L-L, Dyson JK, Jones DEJ. Long-Term Fenofibrate Treatment in Primary Biliary Cholangitis Improves Biochemistry but Not the UK-PBC Risk Score. *Dig Dis Sci.* 1. Oktober 2016;61(10):3037–44.
  124. Jacob DA, Neumann UP, Bahra M, Klupp J, Puhl G, Neuhaus R, Langrehr JM. Long-term follow-up after recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation in 100 patients. *Clin Transplant.* April 2006;20(2):211–20.
  125. Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology Baltim Md.* Januar 2001;33(1):22–7.

126. Charatcharoenwitthaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, Enders FT, Lindor KD, Krom RAF, Wiesner RH. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 1. September 2007;13(9):1236–45.

## 8 Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis

### Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Potentielle Einflussfaktoren bei der Ätiologie der PBC.....	12
<b>Abbildung 2:</b> Therapie-Empfehlung bei PBC gemäß aktueller Leitlinien (2017) .....	21
<b>Abbildung 3:</b> Patienteneinschluss in der vorliegenden Studie .....	28
<b>Abbildung 4:</b> Überblick der erhobenen Daten nach Patientenpopulationen.....	33
<b>Abbildung 5:</b> Häufigkeit der Komorbiditäten.....	36
<b>Abbildung 6:</b> Klinische Symptome (Fatigue, Pruritus, Ikterus) vor Therapiebeginn .....	37
<b>Abbildung 7:</b> Anteil der Patienten mit Leberfibrose in der Gesamtkohorte .....	40
<b>Abbildung 8:</b> Transplantationsfreies Gesamtüberleben .....	42
<b>Abbildung 9:</b> UDCA-Dosierung in der vorliegenden Kohorte .....	43
<b>Abbildung 10:</b> UDCA-Dosierung in Bezug auf die leitliniengerechte Therapie-Empfehlung von 13-15 mg UDCA/kg/d.....	44
<b>Abbildung 11:</b> Anteil der Patienten mit erhöhten Leberwerten (> ULN) vor und nach einem Jahr UDCA-Therapie .....	46
<b>Abbildung 12:</b> Erstdiagnose einer Leberzirrhose nach Therapiebeginn in Relation zum 1-Jahres-Therapieansprechen nach Paris II Kriterien .....	53
<b>Abbildung 13:</b> Überleben nach Lebertransplantation in Relation mit der erhaltenen UDCA-Dosierung.....	57

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Experimentelle Therapieansätze bei PBC.....	23
<b>Tabelle 2:</b> Zugelassene Medikamente der Erst- und Zweitlinientherapie bei PBC.....	21
<b>Tabelle 3:</b> Kriterien zur Definition eines adäquaten UDCA-Therapieansprechens.....	24
<b>Tabelle 4:</b> Allgemeine Beschreibung der UDCA-Therapie in der Gesamtkohorte.....	39
<b>Tabelle 5:</b> Laborparameter vor Therapiebeginn.....	38
<b>Tabelle 6:</b> Häufigkeit serologischer Auto-Antikörper.....	39
<b>Tabelle 7:</b> Klinische Endpunkte in der Gesamtkohorte .....	47
<b>Tabelle 8:</b> Veränderung der Laborparameter nach einem Jahr UDCA-Therapie.....	48
<b>Tabelle 9:</b> Häufigkeit der Symptome Fatigue, Pruritus und Ikterus vor und nach einem Jahr UDCA-Therapie.....	47
<b>Tabelle 10:</b> 1-Jahresansprechraten unter UDCA-Therapie.....	48
<b>Tabelle 11:</b> Therapieansprechen in Relation zur UDCA-Dosierung.....	49
<b>Tabelle 12:</b> UK-PBC Risk Score in Relation zum 1-Jahres-Therapieansprechen unter UDCA.....	54
<b>Tabelle 13:</b> Fibroscan und Anteil der Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose in Relation zum 1-Jahres-Therapieansprechen unter UDCA .....	51
<b>Tabelle 14:</b> Anteil der Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension in Relation zum 1-Jahres-Therapieansprechen unter UDCA .....	52
<b>Tabelle 15:</b> Angewandte Zweitlinientherapie bei UDCA-Nichtansprechen.....	54
<b>Tabelle 16:</b> Verlauf der Laborparameter unter Kombinationstherapie von UDCA mit Bezafibrat bei initialem UDCA-Nichtansprechen .....	55

## 9 Eidesstattliche Erklärung und Anteilserklärung

„Ich, Elise Leicht, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Primär biliäre Cholangitis – Klinik, Diagnostik und Therapie am Leberzentrum des Campus Virchow Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

## Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Elise Leicht hatte Anteil an folgenden Publikationen:

Publikation 1: A. Wilde, E. Leicht, L. M. Greverath, J. Petersen, R. Heyne, T. Berg, B. Wiedenmann, T. Müller: Diagnostik, Therapie und Ansprechen nach 1-jähriger Behandlung mit Ursodeoxycholsäure bei Patienten mit primär biliärer Cholangitis: Real-World-Daten aus vier großen hepatologischen Zentren in Deutschland. Zeitschrift für Gastroenterologie. August 2018; 56: e181–e403. (DOI 10.1055/s-0038-1668860)

*Anmerkung: Es handelt sich um einen Kurzvortrag anlässlich der Jahrestagung der DGVS 2018.*

Publikation 2: A. Wilde, E. Leicht, L. M. Greverath, J. Petersen, R. Heyne, T. Berg, B. Wiedenmann, T. Müller: Diagnosis, Treatment and Response to Ursodeoxycholic Acid Therapy in a Large Cohort of Patients with Primary Biliary Cholangitis in Germany: Real-World-Data from Four Hepatological Centers. Hepatology. Oktober 2018; 68: 1100A.

*Anmerkung: Es handelt sich um einen Posterbeitrag anlässlich der Jahrestagung der AASLD 2018.*

Beitrag im Einzelnen:

Die Daten von 206 PBC-Patienten, die zwischen 1978 und 2017 an der Hochschulambulanz der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie des Charité Campus Virchow-Klinikums in Berlin behandelt wurden, wurden von Elise Leicht hinsichtlich der erhaltenen Therapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA; Behandlungsdauer, Dosierung), ihrer laborchemischen Entwicklung im ersten Jahr der Behandlung (Bilirubin, ALT, AST, ALP, GGT und Albumin) und ihrer Auto-Antikörper (AMA, AMA-M2, Anti-sp100) retrospektiv erhoben.

Elise Leicht hat das 1-Jahresansprechen auf UDCA dieser Patienten nach anerkannten Kriterien (Paris I, Paris II, Barcelona, Rotterdam und Global PBC Kriterien) bestimmt und ausgewertet. Ebenfalls von ihr bestimmt wurde der Anteil der Patienten, die eine off-label Zweitlinientherapie mit Corticosteroiden oder Fibraten erhalten hatten. Die Entwicklung der Cholestaseparameter (ALP, Bilirubin, AST) unter Kombinationstherapie von UDCA mit Bezafibrat wurde bei 11 Patienten von Elise Leicht retrospektiv erhoben.

Dieser Datensatz stellt einen Teilaspekt der oben genannten Arbeiten dar, die darauf weiter aufbauen.

---

Unterschrift der Doktorandin

## **10 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 11 Publikationsliste

A. Wilde, E. Leicht, L. M. Greverath, J. Petersen, R. Heyne, T. Berg, B. Wiedenmann, T. Müller: Diagnostik, Therapie und Ansprechen nach 1-jähriger Behandlung mit Ursodeoxycholsäure bei Patienten mit primär biliärer Cholangitis: Real-World-Daten aus vier großen hepatologischen Zentren in Deutschland. Zeitschrift für Gastroenterologie. August 2018; 56: e181–e403. (DOI 10.1055/s-0038-1668860)

*Anmerkung: Es handelt sich um einen Kurzvortrag anlässlich der Jahrestagung der DGVS 2018.*

A. Wilde, E. Leicht, L. M. Greverath, J. Petersen, R. Heyne, T. Berg, B. Wiedenmann, T. Müller: Diagnosis, Treatment and Response to Ursodeoxycholic Acid Therapy in a Large Cohort of Patients with Primary Biliary Cholangitis in Germany: Real-World-Data from Four Hepatological Centers. Hepatology. Oktober 2018; 68: 1100A.

*Anmerkung: Es handelt sich um einen Posterbeitrag anlässlich der Jahrestagung der AASLD 2018.*

## 12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

An erster Stelle gebührt mein Dank meinem Betreuer Herrn Privatdozenten Dr. med. Tobias Müller für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Virchow Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin zu promovieren. Ich möchte mich ganz herzlich für die engmaschige Betreuung, die vielen Anregungen, die stete Unterstützung und die konstruktive Kritik bedanken.

Ich danke auch Herrn Murat Karaman und Herrn Klaus Lenz vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité, die mich in der korrekten Durchführung statistischer Methoden unterstützt und beraten haben.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Leberzentrums, der Ambulanz für Lebertransplantation und des Zentralarchivs der Charité, ohne deren geduldige Hilfe die Datenerhebung nicht möglich gewesen wäre. Insbesondere gilt dieser Dank Herrn Sebastian Espig des Zentralarchivs des Virchow Klinikums, der mir bei der Beschaffung etlicher Akten sehr zuvorkommend geholfen hat.

Ein besonderer Dank gilt Angelika Göbels und Doreen Baier, die ihren Arbeitsplatz im Leberzentrum monatelang mit mir geteilt und mich in allen Phasen der Arbeit begleitet haben.

Danken möchte ich auch Frau Bettina Hansen und Herrn Jorn Goet aus der Global PBC Study Group in Rotterdam, die mir bei spezifischen Nachfragen freundlich zu Verfügung standen.

Ich bedanke mich bei meiner Mitdotorandin Lara Pohlan für die gegenseitige Unterstützung und Ermutigung.

Meinen guten Freunden, Fernando und Françoise, danke ich für eine stete und unablässige Unterstützung in diesem Projekt. Auch Leonie, Pauline, Tony, Louik und Bianca gebührt mein Dank für viele aufmunternde Worte.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern Lucie und Matthias und meinem Bruder Lucas, die ich stets bei mir weiß und die diese Arbeit maßgeblich mitgetragen haben.