Aus der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie
Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum:
Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Primär sklerosierende Cholangitis: Charakteristika, Komplikationen und Prognoseparameter – Eine retrospektive Langzeitdokumentation der Berliner Kohorte am Campus Virchow Klinikum

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Morgane Chauvel

aus Granville - Frankreich

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. T. Berg

2. Prof. Dr. med. P. Neuhaus

3. Prof. Dr. U. Beuers

Datum der Promotion: 09.09.2011

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

1.2 Theorien zur Ätiopathogenese

1.3 Diagnostik der PSC
1.3.1 Klinisches Bild und Differenzialdiagnose
1.3.2 Endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC)
1.3.3 Magnetresonanzcholangiopankreatographie (MRCP)
1.3.4 Leberbiopsie
1.3.5 Sonographie

1.4 Verlauf der Erkrankung
1.4.1 Small-duct PSC
1.4.2 AiH-PSC Overlap Syndrom
1.4.3 Assoziation mit CED
1.4.4 Cholangiozelluläres Karzinom

1.5 Therapie
1.5.1 Medikamentöse Therapie
1.5.2 Endoskopische Therapie
1.5.3 Chirurgisch/Lebertransplantation

1.6 Prognosemodelle

2 Fragestellung

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

3.2 Beobachtungszeitraum

3.3 Methode
3.3.1 Laboruntersuchungen
3.3.2 Bildgebende Untersuchungen
3.3.3 Leberbiopsie
3.3.4 Therapie
3.3.5 Statistische Methoden

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika
4.1.1 Patientencharakteristika
4.1.2 Laborparameter
4.1.3 Diagnosestellung
4.1.4 Begleiterkrankungen

4.2 Verlauf und Komplikationen
4.2.1 Histologischer Verlauf und Leberzirrhose
4.2.2 Malignome
4.2.3 Small-duct PSC
4.2.4 Therapieansätze

4.3 Prognosefaktoren

4.4 Überlebensanalyse

5 Diskussion

5.1 Charakteristika
5.1.1 Patienten
5.1.2 Diagnosestellung
5.1.3 Begleiterkrankungen

5.2 Verlauf
5.2.1 Leberzirrhose
5.2.2 Malignome
5.2.3 Small-duct PSC
5.2.4 Therapieansätze

5.3 Überlebensanalyse
5.3.1 Prognosefaktoren
5.3.2 Überlebenszeit

6 Zusammenfassung

7 Abkürzungsverzeichnis

8 Literaturverzeichnis

9 Abbildung- und Tabellenverzeichnis

9.1 Abbildungen
9.2 Tabellen

1 Einleitung

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronisch-entzündliche biliäre Lebererkrankung mit fortschreitender Zerstörung der intra- und extra-hepatischen Gallengänge, die eng mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert ist [Lee und Kaplan 1995]. Die PSC führt zu chronischem Leberversagen und Leberzirrhose und stellt eine wichtige Indikation zur Lebertransplantation dar [Portincasa et al. 2005]. Cholangiozelluläre Karzinome (CCC), die sich auf dem Boden der chronischen Gallengangsentzündung entwickeln und oft zu spät entdeckt werden, verhindern häufig die lebensrettende Lebertransplantation [Burak et al. 2004]. Die Ätiologie der PSC ist trotz ihrer Morbidität und Mortalität weitgehend unbekannt, und die Therapie ist überwiegend symptomatisch [Talwalkar and Lindor 2005].

1.1 Epidemiologie

An der PSC erkranken überwiegend Männer (70%) mittleren Alters (Durchschnitt: 39 Jahre) [Lee und Kaplan 1995]. In einer japanischen Kohorte von 192 Patienten wurden zwei Altersgipfel der Erstmanifestation beschrieben: 20-30 und 50-70 Jahre [Takikawa und Manabe 1997].

Fünf Studien (aus Spanien, USA, South Wales, Kanada und Norwegen) haben bislang die Prävalenz und Inzidenz der PSC untersucht. Hiernach beträgt die Inzidenz der PSC zwischen 0,002 und 1,3/100.000 Personen pro Jahr, die Prävalenz zwischen 0,2 und 13,6/100.000 Personen. Es zeigt sich eine sehr ungleichmäßige globale Verteilung der Erkrankung mit einem deutlichen Nord-Süd Gefälle wie in Tabelle 1 zusammengefasst. Die höchsten Prävalenzraten finden sich in Skandinavien und in den USA, während die PSC z.B. in Spanien, Japan und Singapur verhältnismäßig selten auftritt [Ang et al. 2002, Escorsell et al. 1994, Takikawa und Manabe 1997].

Tabelle 1

Inzidenz und Prävalenz der PSC in Abhängigkeit von der geographischen Region

Studie	**Land**	**Patienten (n)**	**Inzidenz** (Neuerkrankungen pro 100.000 Personen pro Jahr)	**Prävalenz** (Erkrankungshäufigkeit pro 100.000 Einwohnern)
Escorsell et al. 1994	Spanien	43	0,016 - 0,068	0,078 – 0,224
Bambha et al. 2003	USA	22	0,90	13,6
Kingham et al. 2004	Wales	53	0,91	12,7
Kaplan et al. 2007	Kanada	49	0,92	∅
Boberg et al. 1998	Norwegen	17	1,3	8,5

1.2 Theorien zur Ätiopathogenese

Die Ätiologie der PSC ist zum aktuellen Zeitpunkt noch weitgehend ungeklärt, sehr wahrscheinlich liegt jedoch ein multifaktorielles Geschehen vor. Zahlreiche Hypothesen sind entwickelt worden, um die komplexe Ätiopathogenese der PSC zu verstehen [O'Mahony und Vierling 2006]. In der Zusammenschau scheinen immunpathogenetische Ereignisse, möglicherweise ausgelöst und verstärkt durch infektiöse Pathogene, bei genetisch prädisponierten Patienten zu entzündlichen und fibrotischen Veränderungen der Gallenwege zu führen [Saarinen et al. 2000, Worthington et al. 2005]. Für die genetische Prädisposition zur PSC spricht die familiäre Häufung der PSC, die in der Literatur gut belegt ist [Quigley et al. 1983, Habior et al. 2002].

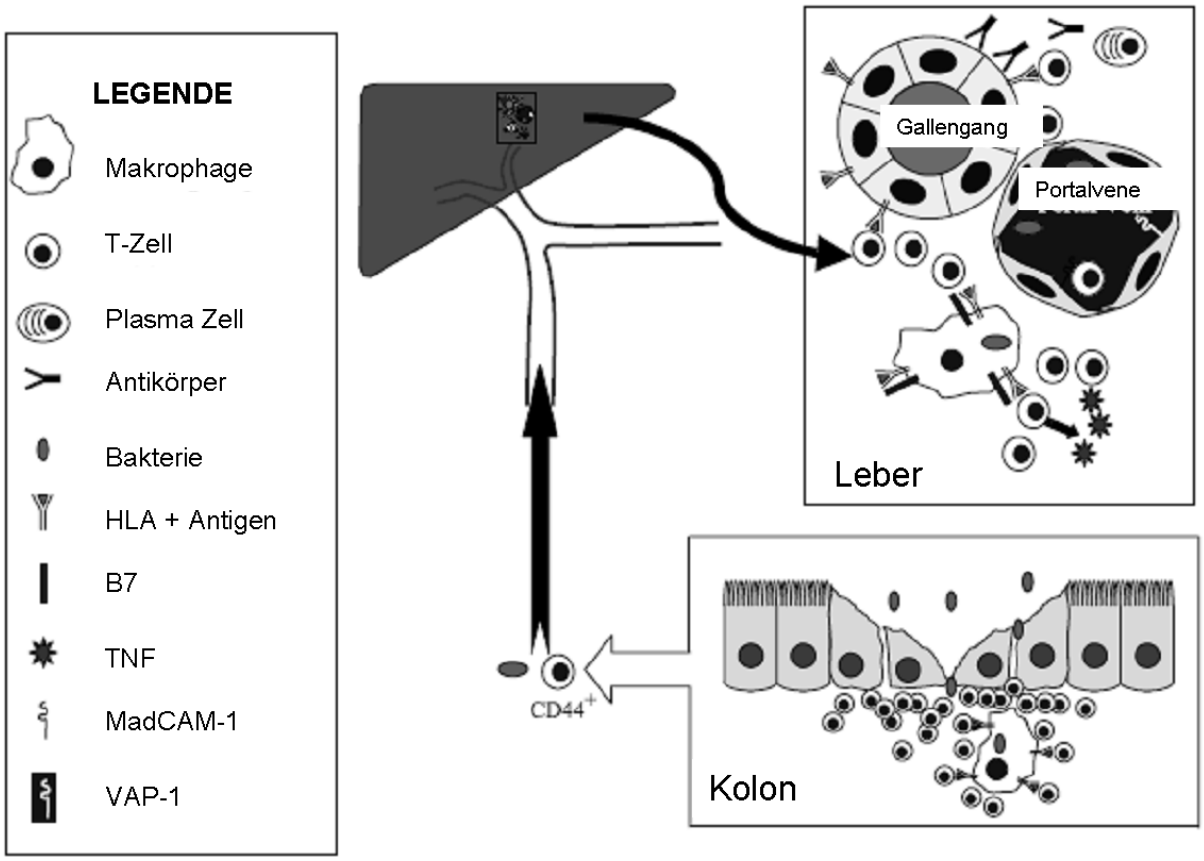
Zudem prädisponiert wahrscheinlich eine Kombination von bestimmten MHC-Allelen (Major Histocompatibility Complex) und nicht-MHC-Allelen zur PSC. Der MHC kodiert unter anderem die HLA-I und HLA-II Moleküle (Human Leucocyte Antigen), die an der T-Zell Antwort beteiligt sind, sowie die MHC-I chain-like (MIC)α-Moleküle, die eine Rolle in der angeborenen Immunantwort beim Binden an die natürliche Killerzellen spielen [Norris et al. 2001, Donaldson und Norris 2002, Donaldson 2004, Worthington et al. 2005, O'Mahony und Vierling 2006]. Zudem zeigt sich eine Häufung der HLA Haplotypen B8, DR3, DR2, und DRw52a bei Patienten mit PSC [Lee und Kaplan 1995].

Gene außerhalb der MHC-Region scheinen ebenso an einer PSC Prädisposition sowie den Verlauf der Erkrankung beteiligt zu sein, wie die Assoziation der PSC mit der Deletion 32-bd des Chemokin Rezeptor 5 (CR5Δ32) [Henckaerts et al. 2006, Eri

et al. 2004] oder des cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) belegen [Gallegos-Orozco et al. 2005, Sheth et al. 2003]. Eine aktuelle genetische Studie (genome-wide association analysis) zeigte, dass einige HLA-Polymorphismen eine starke Assoziation mit der PSC Prädisposition aufwiesen [Karlsen et al. 2010].

Die enge Assoziation der PSC mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), insbesondere der Colitis ulcerosa (CU), spricht ebenfalls für eine immunologische Genese dieser Erkrankung. Bis zu 80% aller Patienten mit PSC haben eine Vorgeschichte mit CED, und bis zu 5% aller Patienten mit CED entwickeln eine PSC. PSC und CED können dabei zeitlich unabhängig voneinander auftreten. Die PSC kann sich noch Jahre nach totaler Kolektomie erstmalig manifestieren, ebenso kann eine CED erst Jahre nach Lebertransplantation diagnostiziert werden [Talwalkar and Lindor 2005, Broomé und Bergquist 2006]. Interessanterweise werden bei PSC Patienten im Lebergewebe immunhistochemisch Markerproteine nachgewiesen, die bei gesunden Kontrollpatienten nicht nachweisbar sind. Hier erscheint vor allem das Zell-Adhäsionsprotein „mucosal addressin cell adhesion molecule-1“ (MAdCAM-1) interessant, das typischerweise im Kolonendothelium nachweisbar ist. Bei Patienten mit CU und PSC wurde dieses Protein auch auf dem Endothel des portalvenösen Systems sowie in den Lebersinusoiden nachgewiesen [Salmi M und Jalkanen S 1998, Grant AJ et al. 2001]. Dieses Adhäsionsprotein spielt eine entscheidende Rolle bei der Chemotaxis von T-Lymphozyten. Während die hierdurch erleichterte Invasion von T-Lymphozyten in die Darmmukosa ein physiologischer Prozess ist, könnte die inadäquate Expression dieser Moleküle in der Leber von PSC Patienten als Ausdruck eines fehlgeleiteten Immunsystems einen entscheidenden Beitrag zur Pathogenese der chronischen Entzündung leisten [Aoki et al. 2005], siehe auch die Abbildung 1.
In dem von Eksteen und Kollegen entwickelten Modell der enterohepatischen Lymphozyten Rezirkulation als Teil der entzündlichen Reaktion gegen Gallengangsepithelien werden long-living memory T-Lymphozyten durch entzündliche Schübe einer CED im Endothel der Darmschleimhaut aktiviert. Sie werden im portalen System rezirkuliert und durch das auf dem Endothelium exprimierten MAdCAM-1 Adhäsionsprotein angezogen. Somit wandern die T-Lymphozyten in die Portalfelder ein, wo sie die entzündliche Reaktion auslösen können [Eksteen et al. 2004]. Folglich kommt es zur chronischen Entzündung mit

Aktivierung von Fibroblasten und Sternzellen, die zur Fibrose führen.



[1]

Abbildung 1

Modell von T-Zellen im Darm und deren Rezirkulation in den portalen Raum der Leber. Trigger der Kaskade ist die Präsentation eines Antigens im Gallenwegssystem bei immungenetisch prädisponiertenen Patienten. Das Antigen ist wahrscheinlich ein aus dem Darm während eines Schubes einer CED rezirkuliertes intestinales Pathogen. T-Zellen, zuvor im Darm während des Schubs der CED aktiviert, binden an biliäre endotheliale Zellen, vermehren sich und sezernieren Zytokine wie TNF-α. B-Zellen werden aktiviert und sezernieren Antikörper gegen das biliäre Endothelium.
[1] Aoki CA, Bowlus CL, Gershwin ME. Autoimmun Rev. 2005 Mar;4(3):137-43.

Eine Reihe von weiteren immunologischen Phänomenen unterstützt die Theorie einer autoimmunen Genese. Neben dem Nachweis von Autoantikörpern besteht eine hohe Assoziationsrate mit anderen Autoimmunerkrankungen (bis zu 83,7% der Fälle) wie chronisch entzündlicher Darmerkrankung, Autoimmunhepatitis (AiH), autoimmuner Thyreoiditis [Kaplan et al. 2007]. Angulo et al. wiesen bei 97% von insgesamt 73 PSC-Patienten positive unspezifische Antikörper und bei 81% sogar mindestens drei verschiedene autoimmune Antikörper nach: Am häufigsten wurden hier pANCA (84%), Anticardiolipin-Antikörper (66%) und antinukleäre Antikörper (ANA) (53%) nachgewiesen. Die Anti-smooth-muscle Antikörper (ASMA)

waren bei 8% der PSC Patienten positiv und somit nicht signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe [Angulo et al. 2000].

Möglicherweise spielt auch eine gestörte Barrierefunktion der Gallengangsepithelien eine Rolle bei der Pathogenese der PSC. Die Galle enthält unter anderem aggressive Substanzen wie hydrophobe Gallensäuren, PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) und Glykoproteine. Während ein gesundes Gallengangsepithel durch intakte „tight junctions“ der Epithelzellen vor toxischen und reizenden Eigenschaften der Galle geschützt ist, kann durch eine Störung der epithelialen Integrität Galle in den periportalen Raum eindringen und als zusätzliche Noxe den entzündlichen Prozess weiter unterstützen [Lazaridis et al. 2004]. Diese Hypothese beruht auf der Knockout-Maus *Mdr2(Abcb4)*$^{-/-}$, die einen klinisch, makroskopisch und mikroskopisch der PSC sehr ähnlichen Phänotypen aufweist [Fickert et al. 2002, Fickert et al. 2006]. Ob dieses Modell auf den Mensch übertragen werden kann, ist allerdings noch nicht endgültig geklärt. Normale Haplotypen für das Allel *MDR3* wurden bei PSC Patienten gefunden, was gegen einen ähnlichen Transporter Defekt spricht [Sakisaka 2001].

1.3 Diagnostik der PSC

1.3.1 Klinisches Bild und Differenzialdiagnose

Bis zu 55% der PSC Patienten geben Symptome wie Fieber, Nachtsschweiß, Schüttelfrost, rechtsseitige Oberbauchschmerzen, Pruritus, oder Ikterus bei Erstdiagnose an [Broomé et al. 1996, Bambha et al. 2003, Kingham et al. 2004]. Problematisch erscheint vor allem, dass bei bis zu sechs Prozent der Patienten die Erstdiagnose der PSC zusammen mit der Diagnose eines CCC gestellt wird [Boberg et al. 2002].

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle geht die PSC mit in der ERC oder Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatographie (MRCP) sichtbaren Veränderungen (Wandverdickungen und Stenosen) der mittleren und größeren intra- und /oder extrahepatischen Gallengänge einher. Diese so genannte large-duct PSC betrifft etwa 90 bis 95 % der Patienten. Schätzungsweise 5 bis 10 % der an einer PSC

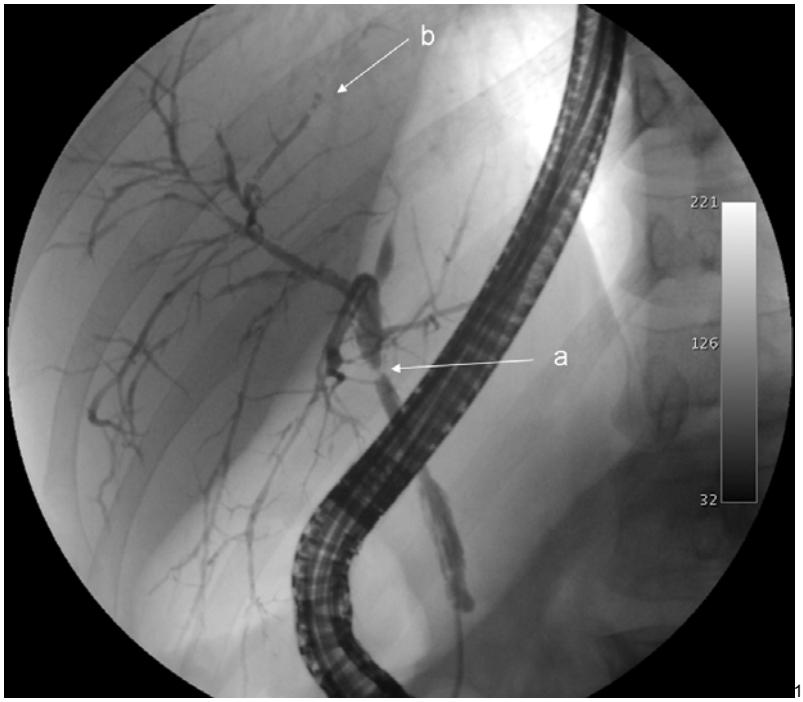
erkrankten Patienten leiden an einer so genannten small-duct PSC, die ausschließlich die kleinen intrahepatischen Gallengänge betrifft [Levy und Lindor 2006]. Es handelt sich hierbei eher um eine mildere Form der PSC mit typischen serochemischen und histologischen Veränderungen ohne pathologischen Befund in der endoskopisch retrograden Cholangiographie.

Differentialdiagnostisch sollte neben anderen häufigen Ursachen eines gestörten Galleflusses – z.B. Choledocholithiasis, Röhrenstenose des Ductus hepaticus communis (DHC) bei chronischer Pankreatitis, Gallenwegstumoren und -strikturen, CCC, Parasitose, ischämische Schädigung des Gallengangs, entweder traumatisch oder nach Lebertransplantation (ischemic type biliary lesion (ITBL)), Hodgkin-Lymphom, α-1 Antitrypsinmangel, und zystische Fibrose – vor allem auch eine IgG4-assoziierte -sklerosierenden Cholangitis (IAC) ausgeschlossen werden [Björnsson et al. 2007, Björnsson 2008, Ghazale et al. 2008]. Diese Erkrankung kann mit oder ohne Autoimmunpankreatitis (AIP) auftreten und stellt eine PSC-Sonderform dar, die im Gegensatz zur PSC sehr gut mit Kortikosteroiden behandelt werden kann und somit eine deutlich bessere Prognose als die PSC aufweist. Während bei einer PSC der Pankreasgang und Parenchym in der Regel nicht pathologisch verändert sind, existieren bei dieser Subgruppe sowohl Veränderungen der Gallengänge als auch des Pankreas: Oftmals ist das Pankreas vergrößert, der Ductus wirsungianus und seine Äste weisen Unregelmäßigkeiten der Wandung auf, eine lymphoplasmatische Infiltration des Pankreasparenchyms kann im weiteren Verlauf zur Fibrosierung führen. Serochemisch sind erhöhte IgG- und insbesondere IgG4- Spiegel charakteristisch für die IAC, oft begleitet von positivem Nachweis von Autoantikörpern. Anders als die PSC tritt die IAC typischerweise im höheren Alter auf. Viele klinische und paraklinische Charakteristika werden mit der PSC geteilt, was die Differenzierung beider Erkrankungen erschweren kann [Björnsson et al. 2007, Björnsson 2008, Ghazale et al. 2008].

1.3.2 Endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC)

Die endoskopisch retrograde Cholangiographie ist ein wichtiger Bestandteil der PSC Diagnosestellung. Sie zeigt multifokale Strikturen und Irregularitäten der intrahepatischen und/oder extrahepatischen Cholangien. Zwischen Strikturen und Stenosen bestehen normalkalibrige Segmente, wodurch das typische „perlschnurartige“ Bild entsteht, siehe Abbildung 2. Etwa 25% der Patienten weisen divertikelartige Ausstülpungen auf [Wagner et al. 2000]. Der große Vorteil der ERC ist die Möglichkeit von Manipulationen wie zum Beispiel einer Ballondilatation stenotisch veränderter Gallengänge, siehe Abbildung 3.

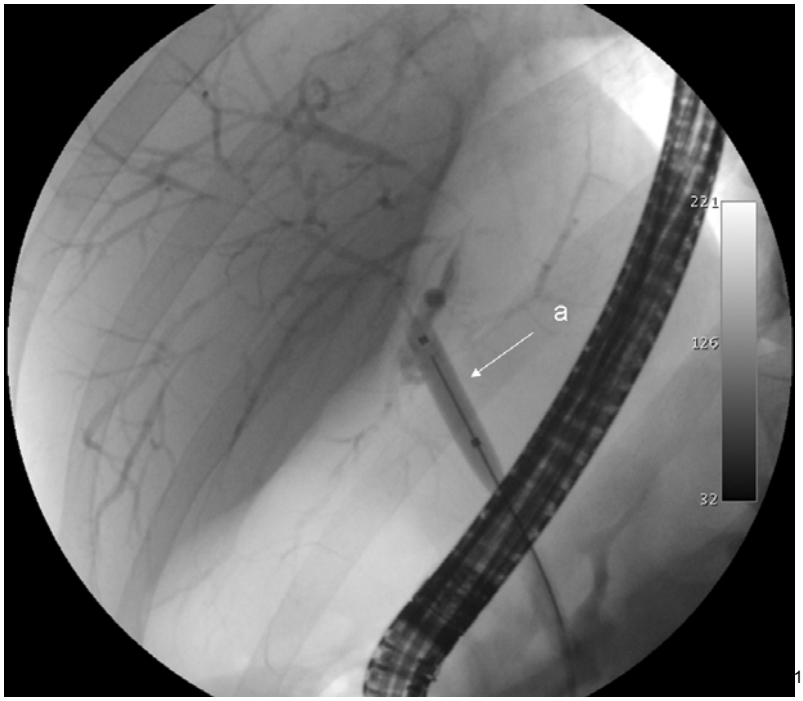
In 87% der Fälle sind die intra- und extrahepatischen Gallenwege betroffen, nur elf Prozent der Patienten weisen eine alleinige Beteiligung der intrahepatischen Cholangien auf. Eine Manifestation ausschließlich der extrahepatischen Gallengänge liegt lediglich in zwei Prozent der Fälle vor [Lee und Kaplan 1995].



[1]

Abbildung 2

ERC
a) Ausgeprägte (90%) Stenosierung des Ductus hepaticus communis.
b) Typisches perlschnurartiges Bild mit Kaliberschwankungen der Cholangien.
[1] Medizinische Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie, Charité - Universitätsklinikum Berlin



[1]

Abbildung 3

ERC

a) Ballondilatation einer hochgradigen dominanten Stenose des Ductus hepaticus communis.

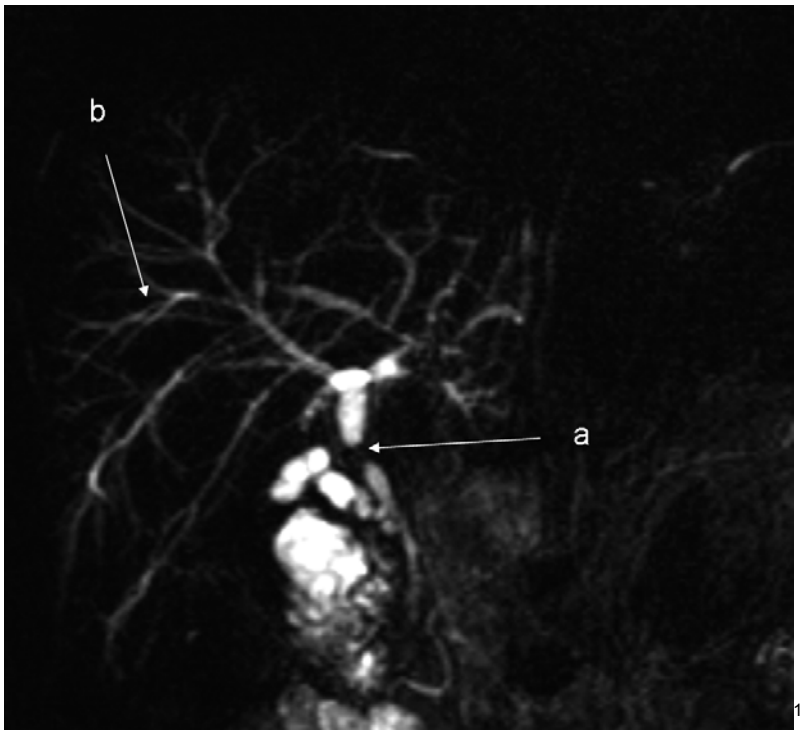
[1] Medizinische Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie, Charité - Universitätsklinikum Berlin

1.3.3 Magnetresonanzcholangiopankreatographie (MRCP)

Die MRCP ist eine nicht-invasive Methode zur Darstellung der intra- und extrahepatischen Gallenwege. Sie erlaubt die Untersuchung des biliären Systems ohne Strahlenbelastung, Kontrastmittelgabe sowie ohne Risiko einer Pankreatitis, siehe Abbildung 4. Die MRCP wurde im Jahr 1991 eingeführt. In der T2-gewichteten Phase erzeugen stehende Flüssigkeiten ein helles Signal im Kontrast zur niedrigeren Signalintensität der umliegenden Strukturen. Es wird also mithilfe der Gallenflüssigkeit in den Gallengängen als Kontrastmittel ein Abbild der Gallengänge rekonstruiert.

Textor et al. zeigten 2002 an 146 Patienten eine Sensitivität der MRCP zur Diagnosestellung der PSC von 88%, die Spezifität betrug 99%. Während Gallengangsstenosen mittels ERC häufiger entdeckt wurden, gelang die Darstellung von Gallenwegserweiterungen in der MRCP signifikant besser [Textor et al. 2002]. Somit kann die MRC zur Diagnosestellung der PSC genutzt werden, direkte therapeutische Interventionen wie die Dilatation von signifikanten Stenosen sind

jedoch der endoskopischen ERC vorbehalten.



[1]

Abbildung 4

MRCP
a) Hochgradige Stenose des Ductus hepaticus communis über eine Strecke von 7 mm.
b) Intrahepatische Kaliberschwankungen der peripheren Cholangien.
[1] Klinik für Strahlenheilkunde, Charité - Universitätsklinikum Berlin

1.3.4 Leberbiopsie

Aufgrund mangelhafter Sensitivität ist die Leberpunktion nicht die Methode der Wahl zur Diagnosestellung der PSC, ihre Bedeutung reduziert sich auf die Darstellung der small-duct PSC. In einer retrospektiven Analyse von 138 cholangiographisch gesicherten PSC Patienten wurde die Bedeutung der Leberhistologie in der Diagnosestellung untersucht. Bei 79 Patienten erfolgte die Leberhistologie nach ERCP und erbrachte lediglich in 1,3% der Fälle neue Informationen. Bei 29 Patienten wurde als erstes Diagnoseverfahren eine Leberpunktion durchgeführt. Bei 24 dieser 29 Patienten (83%) waren die histologischen Veränderungen dennoch unspezifisch, so dass weitere Untersuchungen (wie eine ERC) zur Diagnosestellung notwendig waren. Somit muss nach Ansicht der Autoren die Notwendigkeit einer Leberhistologie bei Patienten, die

eine cholangiographisch gesicherte PSC aufweisen, kritisch geprüft werden [Burak et al. 2003].
Eine histologische Stadieneinteilung der PSC wurde 1986 von Ludwig vorgeschlagen [Ludwig et al. 1986], siehe Tabelle 2 und Abbildung 5.

Tabelle 2
Klassifikation von Ludwig

Stadium	histologische Merkmale
I	Das portale Stadium mit Cholangitis und Portitis: Hierbei ist das Portalfeld aufgrund einer Proliferation der interlobulären Cholangien sowie einer portalen Inflitration mit Lymphozyten und gelegentlich Neutrophilen aufgeweitet.
II	Das periportale Stadium mit periportaler Hepatitis und Fibrose: Es finden sich Mottenfraßnekrosen, und eine Proliferation des Bindegewebes. Die Gallenwege sind rarefiziert, es besteht eine periportale Fibrose.
III	Das septale Stadium mit zwiebelschalenartigen Veränderungen: Portoportale bindegewebige Septen mit Brückenbildung stellen sich dar. Eine dichte konzentrische Fibrose entwickelt sich um die Cholangien. Gleichzeitig nehmen die entzündliche Infiltrationen ab.
IV	Stadium der biliären Zirrhose: Verlust von interlobulären und septalen Gallenwegen. Bildung von Regeneratknoten im Leberparenchym.

In der Praxis wird jedoch auch häufig der Score nach Desmet und Scheuer angewendet.

Tabelle 3
Fibrosierung: Staging der Leberhistologie nach Desmet und Scheuer.

Stadium	histologische Merkmale
0	keine Faservermehrung
1	portale Faservermehrung, keine Septen
2	inkomplette oder komplette porto-portale Fasersepten, erhaltene Architektur
3	septenbildende Faservermehrung mit Architekturstörung, kein Anhalt für kompletten zirrhotischen Umbau
4	Wahrscheinlicher oder definitiver zirrhotischer Umbau

Tabelle 4
Entzündliche Aktivität: Grading der Leberhistologie nach Desmet und Scheuer.

Grad	histologische Merkmale
1	geringe portale Entzündungszellinfiltration, keine oder minimale azinäre Parenchymzelluntergänge oder Entzündungszellinfiltrate, keine Grenzzonenhepatitis
2	geringe oder mäßige portale Entzündungszellinfiltration, geringe, fokale Grenzzonenhepatitis, einzelne parenchymatöse Einzelzellnekrosen, keine Gruppennekrosen
3	erhebliche (mäßige bis schwere) portale Entzündungszellinfiltration, erhebliche Grenzzonenhepatitis, zahlreiche azinäre Einzelzellnekrosen, evtl. einzelne Gruppennekrosen, keine Brücken- oder panlobulären Nekrosen
4	schwere portale Entzündungszellinfiltration und Grenzzonenhepatitis, schwere azinäre Entzündung mit Gruppennekrosen und evtl. Brücken- und panlobulären Nekrosen

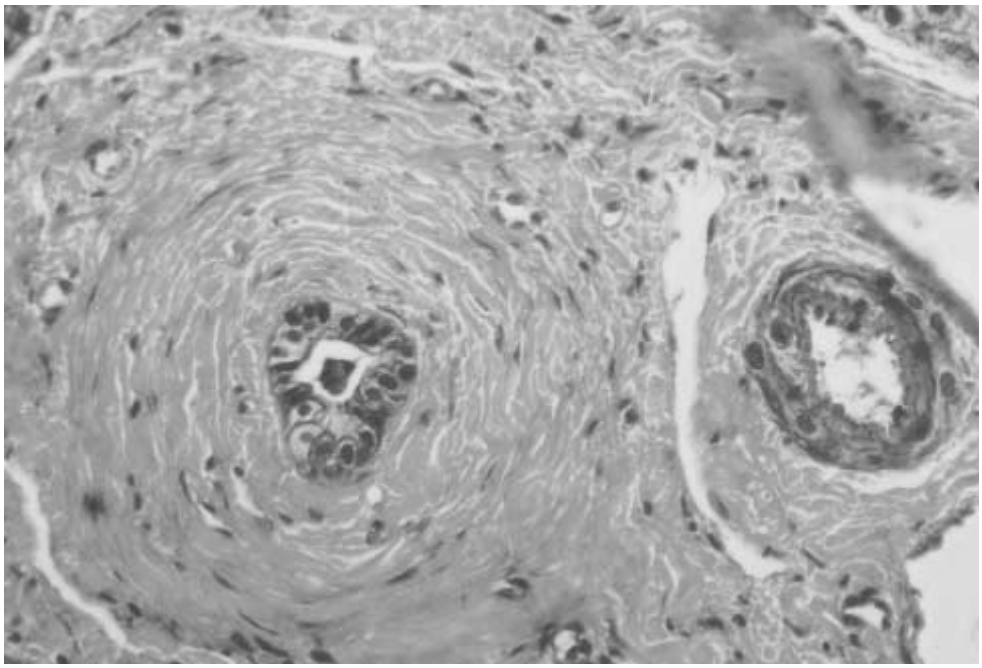
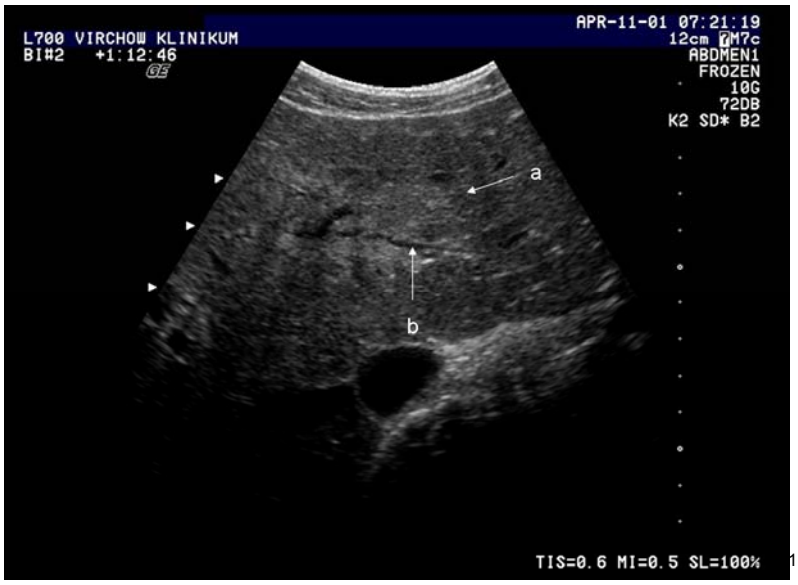


Abbildung 5

Pathognomonisches Zwiebelschalenphänomen: Gallengang mit vakuolisierten degenerierten Epithelzellen und lymphozytärem Infiltrat umgeben von konzentrischer Fibrose mit versprengten lymphozytären Infiltraten. [Lee und Kaplan 1995]

1.3.5 Sonographie

Verdichtete Gallengangskonturen mit Fibrosierung sowie demarkierte und unregelmäßige Gallengänge sind typische sonographische PSC-Veränderungen, siehe Abbildungen 6 und 7. Da sich minimale Veränderungen der Gallenwandarchitektur häufig der sonographischen Darstellung entziehen, ist die Sonographie zur Diagnosestellung der PSC keine optimale Methode. Zur Verlaufsbeobachtung und insbesondere zum Ausschluss einer stenosebedingten intrahepatischen Cholestase wird die Sonographie aufgrund ihrer fehlenden Invasivität jedoch häufig eingesetzt. Eine Verdichtung und Wandschichtung der Gallenwege ist in 60% der Patienten darstellbar, fokale Dilatationen der intrahepatischen Gallenwege werden in 73% und vergrößerte Lymphknoten im Leberhilus werden in 80% der Fälle beobachtet. Neben diesen Veränderungen können auch Komplikationen wie Zirrhosezeichen, portale Hypertension oder fokale Läsionen untersucht und klassifiziert werden [Wagner et al. 2000].



[1]

Abbildung 6

Sonographie
a) Verdichtete Gallengangskonturen mit in das Parenchym auslaufender Fibrosierung.
b) Demarkierter unregelmäßiger Gallengang.
[1] Medizinische Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie, Charité - Universitätsklinikum Berlin

[1]

Abbildung 7

Sonographie
a) Geschlängelt verlaufender Ductus hepaticus communis
b) Ausgeprägte Wandverdickung
[1] Medizinische Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie, Charité - Universitätsklinikum Berlin

1.4 Verlauf der Erkrankung

Der natürliche Verlauf der PSC ist sehr variabel. Typischerweise kommt es wiederholt zu Cholangitis-Episoden mit Bildung von Strikturen bis hin zur Entwicklung einer sekundären biliären Zirrhose. Je nach Befallsmuster der Erkrankung wird eine prognostisch günstigere small-duct PSC von der ungünstigen large-duct PSC unterschieden. In zirka 10 % der Fälle wird ein Overlap-Syndrom bei zusätzlicher AiH beschrieben und bei zirka 80% der Patienten ist eine CED assoziiert [Bergquist et al. 2002, Broomé et al. 1996, Tischendorf et al. 2007]. Die zwei häufigsten Todesursachen bei der PSC sind das Auftreten von CCC und das Leberversagen.

1.4.1 Small-duct PSC

Trotz typischer histologischer und serochemischer Veränderungen weist die small-duct PSC keine sichtbaren Veränderungen der Gallengänge in der ERC oder in MRC auf. Vier Langzeitbeobachtungsstudien haben bislang die small-duct PSC untersucht und deren Charakteristika zusammengefasst. Die zwei skandinavischen Studien untersuchten 32 und 33 Patienten, die an einer small-duct PSC erkrankt waren. Der Anteil an assoziierten CED lag zwischen 50% und 88%, in 15% bis 21% wurde im beobachteten Zeitraum von 5 und 8,8 Jahren eine Progression in eine large-duct PSC beobachtet. CCC sind nicht aufgetreten [Broomé et al. 2002, Björnsson et al. 2002]. Die Inzidenz einer asymptomatischen small-duct PSC unter Patienten mit einer CED wurde in einer Studie aus den Vereinigten Staaten untersucht. Von 3.285 Patienten mit CED erfüllten 18 Patienten zwischen Anfang 1989 und Ende 1992 die Kriterien einer small-duct PSC. Ebenso litt kein Patient aus dieser Studie an einem CCC. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit small-duct PSC war mit 29,5 Jahren deutlich höher als die alle PSC-Formen zusammenfassende mediane Überlebenszeit von 17 Jahren [Angulo et al. 2002].

Im Vergleich zur small-duct PSC ist die large-duct PSC prognostisch ungünstiger und mit einer deutlich niedrigeren medianen Überlebenszeit vergesellschaftet. Ursächlich hierfür ist eine rasche Progredienz der Erkrankung mit meist kompliziertem Verlauf im Sinne einer Entwicklung von Zirrhose, dominanten Stenosen oder CCC. Durch chronische Entzündung der Gallengänge kommt es zur Fibrosierung des Gallengangepithels und im weiteren Verlauf des periportalen Raumes. Zusätzlich führt die durch dominante intra- und extrahepatische Stenosen bedingte Cholestase zur sekundären biliären Schädigung des Leberparenchyms und aufsteigenden bakterielle Cholangitiden. Hauptverantwortlich für die PSC-bedingte Mortalität sind Dekompensation einer Leberzirrhose sowie Entwicklung eines CCC [Bambha et al. 2003, Broomé et al. 1996, Bergquist et al. 2007, Farrant et al. 1991, Kaplan et al. 2007, Kingham et al. 2004, Ponsioen et al. 2002, Tischendorf et al. 2007, Wiesner et al. 1989].

1.4.2 AiH-PSC Overlap Syndrom

Die Angaben zur Prävalenz des AiH-PSC Overlap-Syndroms schwanken von 7,6 bis 53,8%, abhängig von den Kriterien der Diagnosestellung der AiH [Levy und Lindor 2006]. Eine prospektive italienische Studie mit 41 Patienten zeigte 2005, dass Patienten mit einem AiH-PSC Overlap Syndrom jünger bei der Erstdiagnose sind. In der Overlap Gruppe wurde eine geringere Assoziation mit CED beobachtet. Bei allen sieben Patienten wurde zuerst die AiH diagnostiziert, die PSC wurde mit einer medianen Verzögerung von zwei Jahren festgestellt, häufig wegen eines nur mäßigen Ansprechens auf die immunsuppressive Therapie. Unter der Kombinationstherapie von Immunsuppressiva und Ursodeoxycholsäure (UDC) fielen die Hepatitis-Parameter signifikant ab [Floreani et al. 2005]. In der späteren niederländischen Studie von 2000 wurden bei 113 PSC Patienten neun AiH-PSC Overlaps (8%) diagnostiziert, vier wurden erst als AiH und fünf erst als PSC eingeordnet. In diesem Patientenkollektiv war das Ansprechen auf Immunsuppressiva gut [Van Buuren et al. 2000].

1.4.3 Assoziation mit CED

Die deutliche Assoziation mit CED ist eines der Hauptmerkmale der PSC, und je nach zitierter Studie bei 62% bis 100% der Patienten vorhanden. In der Regel wird die CED einige Jahre vor der PSC diagnostiziert. Die CED kann jedoch auch erst Jahre nach einer Lebertransplantation auftreten, ebenso wie die PSC erst Jahre nach Proktokolektomie bei CU diagnostiziert werden kann [Broomé und Bergquist 2006].

In einer Studie zur Langzeitbeobachtung der PSC aus Oslo wurde 1987 bei 100% der Patienten mit einer PSC eine CED diagnostiziert [Aadland et al. 1987], in Schweden wurde 1996 ein Assoziationsrate von 81% festgestellt [Broomé et al. 1996]. Eine Assoziation von CED und PSC wurde mit weniger als 70 % in den Niederlanden, Großbritannien, Deutschland, den Vereinigten Staaten, und Italien etwas seltener gesehen [Floreani et al. 1999, Helzberg et al. 1987, Kingham et al. 2004, Ponsioen et al. 2002, Tischendorf et al. 2007]. Deutlich seltener wird das gleichzeitige Auftreten von CED und PSC in Japan beschrieben: nur 21 % der PSC Patienten sind gleichzeitig an einer CED erkrankt [Takikawa und Manabe 1997].

Meistens (in 80% der Fälle) liegt der CED eine CU zugrunde, während in 10-15% der Fälle ein Morbus Crohn (MC) und in 5-10 % eine Colitis indeterminata beschrieben wird [Tischendorf et al. 2007, Broomé et al. 1996, Ponsioen et al. 2002, Boberg et al. 1998]. Wie bei der CU sind auch bei der PSC überwiegend Nichtraucher betroffen [Mitchell et al. 2002, Van Erpecum et al. 1996], was nicht beweist, dass Rauchen einen Schutz gegenüber einem Ausbruch der Erkrankung gewährt.

Patienten, die an einer CU leiden, bilden eine Risikogruppe für das Auftreten von kolorektalen Dysplasien beziehungsweise kolorektalen Karzinomen [Broomé und Bergquist 2006]. Eine Metaanalyse von elf Studien, die das Risiko des Auftretens einer Kolondysplasie bei CU mit oder ohne PSC untersucht haben, wurde 2002 publiziert. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit PSC und assoziierter CU ein signifikant höheres Risiko für Kolonneoplasien haben als Patienten mit alleiniger CU [Soetikno et al. 2002]. Interessanterweise haben zwei Studien 2001 und 2003 die protektive Wirkung von UDC bei PSC und CU gegen Kolonkarzinome gezeigt [Pardi et al. 2003, Tung et al. 2001].

Die Form der PSC hat keinen Einfluss auf das Kolonkarzinomrisiko, wie eine Studie aus der Mayo Clinic (USA) festgestellt hat. Bei 42 small-duct PSC Patienten konnte kein signifikanter Unterschied der Kolektomierate wegen multifokaler Kolondysplasien oder Kolonkarzinomen bewiesen werden [Charatcharoenwitthaya et al. 2008]. Hieraus folgt die Empfehlung zur jährlichen Koloskopie-Kontrolle für Patienten mit small-duct PSC ebenso wie für Patienten mit large-duct PSC wenn eine CU vorliegt.

1.4.4 Cholangiozelluläres Karzinom

Eine gefürchtete Komplikation der PSC ist das Auftreten eines inoperablen CCC in einer noch gesunden Leber. Daher steht die PSC als zur Lebertransplantation indizierende Erkrankung in Skandinavien an erster und in den Vereinigten Staaten an vierter Stelle [Bjøro et al. 2006, Brandsaeter et al. 2003a].

Das kumulative Risiko zur Entwicklung eines CCCs liegt bei PSC Patienten je nach Studienlage zwischen 0 und 20%. Die niedrigsten Raten werden in den Vereinigten Staaten, in Japan und in England mit jeweils null, vier und fünf Prozent beobachtet [Bambha et al. 2003, Farrant et al. 1991, Takikawa und Manabe 1997].

Die höchsten Prävalenzen wurden in Schweden und Deutschland mit jeweils 20 und 13,2% berichtet [Bergquist et al. 2007, Tischendorf et al. 2007].

Oftmals werden Patienten durch die Symptome eines mit der PSC assoziierten CCC auffällig, was die hohe Rate an CCC Diagnosen innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung der PSC erklären könnte. Es muss in diesen Fällen davon ausgegangen werden, dass die zugrundeliegende PSC vorab oftmals über Jahre unbemerkt geblieben war. So konnten vier unabhängige Studien zeigen, dass das CCC in 37 bis 50% der Fälle typischerweise innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung der PSC erkannt wird [Bergquist et al. 2002, Boberg et al. 2002, Burak et al. 2004, Tischendorf et al. 2006]. In zwei Studien aus Schweden mit 604 Patienten und aus den Vereinigten Staaten mit 161 Patienten wurde die Prävalenz des CCCs bei PSC zwischen 6,8% und 13% geschätzt, die jährliche Inzidenz lag zwischen 0,6% und 1,5 % [Bergquist et al. 2002, Burak et al. 2004]. Die oben erwähnte schwedische retrospektive Analyse von 604 Patienten hat das Risiko für das Auftreten von hepatobiliären- und extra-hepatischen Karzinomen untersucht. Das Risiko für hepatobiliäre Karzinome war im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung 161-fach erhöht. Das Risiko für kolorektale Karzinome war 10-fach höher und das Risiko für Pankreas Karzinome war 14-fach höher als in der allgemeinen Bevölkerung [Bergquist et al. 2002].

Aufgrund der dramatischen Prognose des CCC ist die Etablierung von sensitiven und spezifischen Methoden zur Früherkennung der Malignome von besonderer Bedeutung. Tischendorf zeigte 2006, dass die Kombination aus einem erhöhten CA19-9 Wert (über 200 IU/mL), einem Gewichtsverlust und dominanten Gallenwegstenosen eine Sensitivität von 58% und eine Spezifität von 97% zur Diagnose eines Malignoms aufwies [Tischendorf et al. 2006]. Der Grenzwert für das CA 19-9 als prädiktiver Faktor eines CCC schwankt je nach Studie zwischen 100 und 200 IU/mL. Leider werden mit dieser Methode in der Regel nur CCCs in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt [Bergquist et al. 1998, Chalasani et al. 2000, Tischendorf et al. 2006].

Seit längerer Zeit wird zur Früherkennung des CCC die zytologische Untersuchung von Epithelzellen des Gallengangssystems, die über eine Bürsten-Entnahme im Rahmen einer ERC gewonnen wurden, evaluiert siehe Abbildung 8. Eine prospektive Studie wurde in Norwegen mit einem Kollektiv von 61 Patienten durchgeführt. Dabei wurden eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 84%, ein

positiver prädiktiver Wert von 85% bei High-grade Dysplasien, und ein negativer prädiktiver Wert von 100% festgestellt [Boberg et al. 2006]. Insgesamt ist jedoch die Wertigkeit der Bürstenzytologie für das CCC Screening nicht gut evaluiert und in der klinischen Praxis existieren erhebliche Probleme in der Spezifität der Dysplasie-Diagnostik.

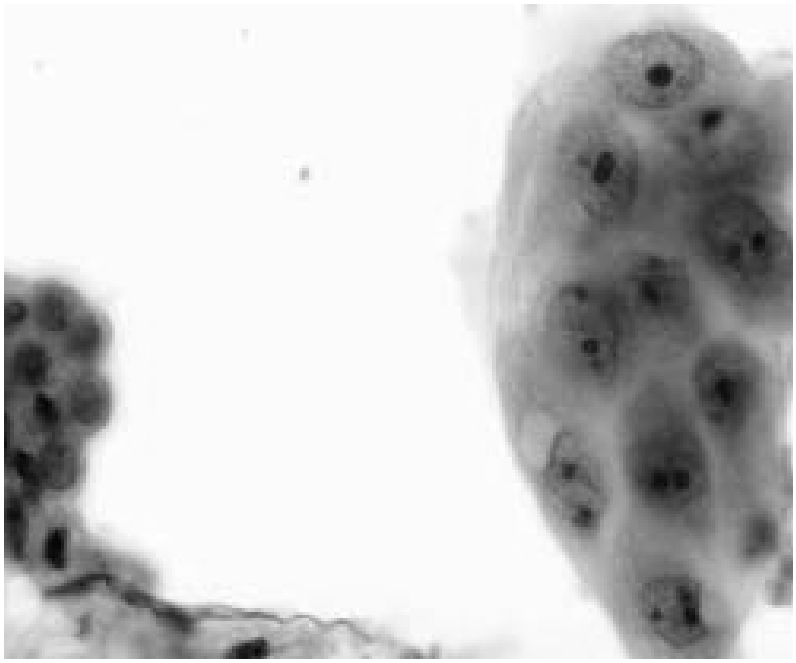


Abbildung 8

Maligne Zellen mit prominenten Kernkörperchen in der Bürsten-Zytologie (Papanicolaou, ×1,000 oil) [Furmanczyk et al. 2005]

1.5 Therapie

Bei der Therapie der PSC wird ein multimodales symptomatisches Therapiekonzept angewendet. Die PSC wird sowohl medikamentös als auch endoskopisch behandelt. Bei konservativ nicht mehr beherrschbaren Komplikationen besteht die Indikation zur Lebertransplantation.

1.5.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie wird mit UDC in einer Dosierung von circa 15 mg/Kg/Tag durchgeführt. Das UDC ist eine synthetische humane Gallensäure, die den Gallenfluss fördert und die Gallenviskosität reduziert. Tabelle 5 fasst vier prospektive Studien zusammen, die den Einfluss der Dosierung auf das Überleben und weitere definierte Endpunkte untersucht haben [Lindor 1997, Harnois et al. 2001, Olsson et al. 2005, Lindor et al. 2009]. Van Hoogstraten et al. zeigten, dass die Verteilung der UDC Dosis auf dreimalige Gaben pro Tag im Vergleich mit einer einmaligen Gabe keine signifikante Verbesserung brachte [Van Hoogstraten et al. 1998]. Ebenso konnte eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie in 2005 keinen Vorteil einer höheren UDC-Dosierung (17-23 mg/Kg/Tag) auf einen der folgenden Endpunkte zeigen: AP-Wert, Bilirubin-Wert, Histologie, Pruritus, Schmerzen und Überleben [Olsson et al. 2005]. Diese Studie hatte zwar die höchste Patientenzahl und die längste Beobachtungszeit von allen, konnte aber keine Signifikanz erreichen. Die einzige Studie, die einen signifikanten Effekt auf die mittlere Überlebensdauer zeigte wurde an lediglich 30 Patienten und nur über einen Zeitraum von einem Jahr durchgeführt. Hier zeigte sich ein Überlebensvorteil bei Patienten, die mit sehr hohen UDC-Dosen behandelt wurden gegenüber einer Vergleichskohorte, die in einer vorherigen Studie derselben Mayo Clinic von 1997 mit niedrigeren Dosen behandelt worden waren [Lindor 1997]. Aufgrund dieses vielversprechenden Ergebnisses wurde eine langzeitige randomisierte, doppelverblindete kontrollierte Studie mit hochdosiertem UDC (28-30 mg/Kg/Tag) 2002 begonnen. Nach 6 Jahren wurde die Studie allerdings wegen erhöhter Komplikationsraten in der UDC-Gruppe abgebrochen. Es zeigte sich ein 2,3fach erhöhtes Risiko eines der Endpunkte (Zirrhose, Ösophagusvarizen, CCC, Lebertransplantation oder Tod) für Patienten in der Hochdosis-UDC-Gruppe zu erreichen [Lindor et al. 2009].

Tabelle 5

Übersicht über prospektive Studien, die den Einfluss von verschieden UDC Dosierungen auf das Überleben und die Leberenzyme untersuchten.

Studie	Dosis (mg/Kg)	vs.	Patientenzahl	Beobachtungs-zeit (Jahre)	Leberenzyme	Überleben
Lindor 1997	13-15	Plazebo	106	2,2	+	-
Harnois et al. 2001	25-30	Studie von 1997	30	1	+	+
Olsson et al. 2005	17-23	Plazebo	219	5	-	-
Lindor et al. 2009	28-30	Plazebo	150	6	+	-

+ : Verbesserung
- : Kein Einfluss auf dem Parameter

Eine Studie untersuchte den Effekt von Metronidazol auf den Verlauf der PSC über drei Jahre. Der Hintergrund dieser Studie war der Verdacht auf eine chronische portale Bakteriämie bei der PSC. Die bakteriozide Wirkung von Metronidazol sollte über verschiedene Mechanismen der chronischen Entzündung entgegenwirken: Bei CU ist eine deutlich erhöhte intestinale Permeabilität bekannt, die zur Bakteriämie und Translokation von Bakterien und Bakterienprodukten in den periportalen Raum führt. Dies löst unter anderem durch stimulierte periphere Monozyten eine Aktivierung von TNF-alpha aus. Durch eine Keimreduktion des Darmlumens mit Metronidazol sollte dieser proinflammatorische Kreislauf unterbrochen werden. Die Studie wurde bei 80 Patienten durchgeführt, UDC und Metronidazol wurden mit UDC und Plazebo verglichen. Es konnte eine signifikante Besserung der alkalischen Phosphatase Werte und des Mayo-Risk-Scores erreicht werden, es zeigte sich aber kein Einfluss auf den histologischen Befund, den ERC Befund und die Symptome. Ein Einfluss auf das Überleben der Patienten wurde nicht untersucht [Färkkilä et al. 2004].

1.5.2 Endoskopische Therapie

Die endoskopische Therapie besteht in Dilatationen von Stenosen mittels Ballondilatation und selten gegebenenfalls auch einer Stent-Implantation plus Papillotomie im Rahmen einer ERC. Ein signifikanter Vorteil der Kombination von endoskopischen und medikamentösen Verfahren auf das Überleben wurde in zwei prospektiven Studien aus Heidelberg gezeigt [Stiehl et al. 1997, Stiehl et al. 2002]. Verglichen wurde dabei das tatsächliche Überleben mit der nach dem „Mayo-Model“ berechneten Überlebensprognose. Die ERC wurde bei pathologischem Vorbefund jährlich wiederholt. Zeigten sich in der ERC keinen dominanten, therapiewürdigen Stenosen erfolgte eine Re-ERC nur bei Anstieg der Cholestaseparameter. Im Fall einer dominanten Stenose wurde der Patient bis zum Therapieerfolg in ein monatliches Dilatationsprogramm eingeschlossen. Stents wurden nur bei Stenosen mit begleitender Cholangitis oder ausgeprägter Cholestase eingelegt und alle zwei bis vier Wochen gewechselt oder entfernt.

1.5.3 Chirurgisch/Lebertransplantation

Die orthotope Lebertransplantation (OLT) ist die chirurgische Therapie der Wahl bei fortgeschrittener Leberzirrhose. In einer skandinavischen Studie mit 245 PSC-Patienten wurde von 1982 bis 2003 die Überlebensrate ein, drei und fünf Jahre nach OLT analysiert [Brandsaeter et al. 2003b]. Sie lag bei jeweils 82%, 77%, und 75%, und somit vergleichbar zu Patienten der Kontrollgruppe, die aufgrund anderer Lebererkrankungen transplantiert worden waren.

Während der Studie hat sich das Überleben signifikant gebessert wie in der Abbildung 9 dargestellt. Das Überleben war insgesamt höher bei jungen Patienten (jünger als 40) als bei älteren Patienten. Dieser Altersunterschied verliert jedoch an Bedeutung, wenn das Ausmaß der Erkrankung in die Analyse einbezogen wird. Relativ häufig wird im Explantat ein Malignom gesichert, das vorher klinisch und bildgebend nicht vermutet wurde. Diese Malignome werden als Inzidentalome zusammengefasst und wurden in der Analyse unter 245 Transplantationen 31 Mal gefunden (18 CCC, 9 hepatozelluläre Karzinome und 4 Gallenblasenkarzinome). Werden die Patienten mit Malignomen aus der Analyse genommen, konnte kein Überlebensunterschied mehr zwischen den drei Perioden festgestellt werden. Die

Inzidenz der Inzidentalome ist mit der Zeit gleichbleibend gewesen, so dass die Besserung des Überlebens in diesem Fall am ehesten auf eine bessere Therapie der Inzidentalome zurückzuführen war [Brandsaeter et al. 2003b].

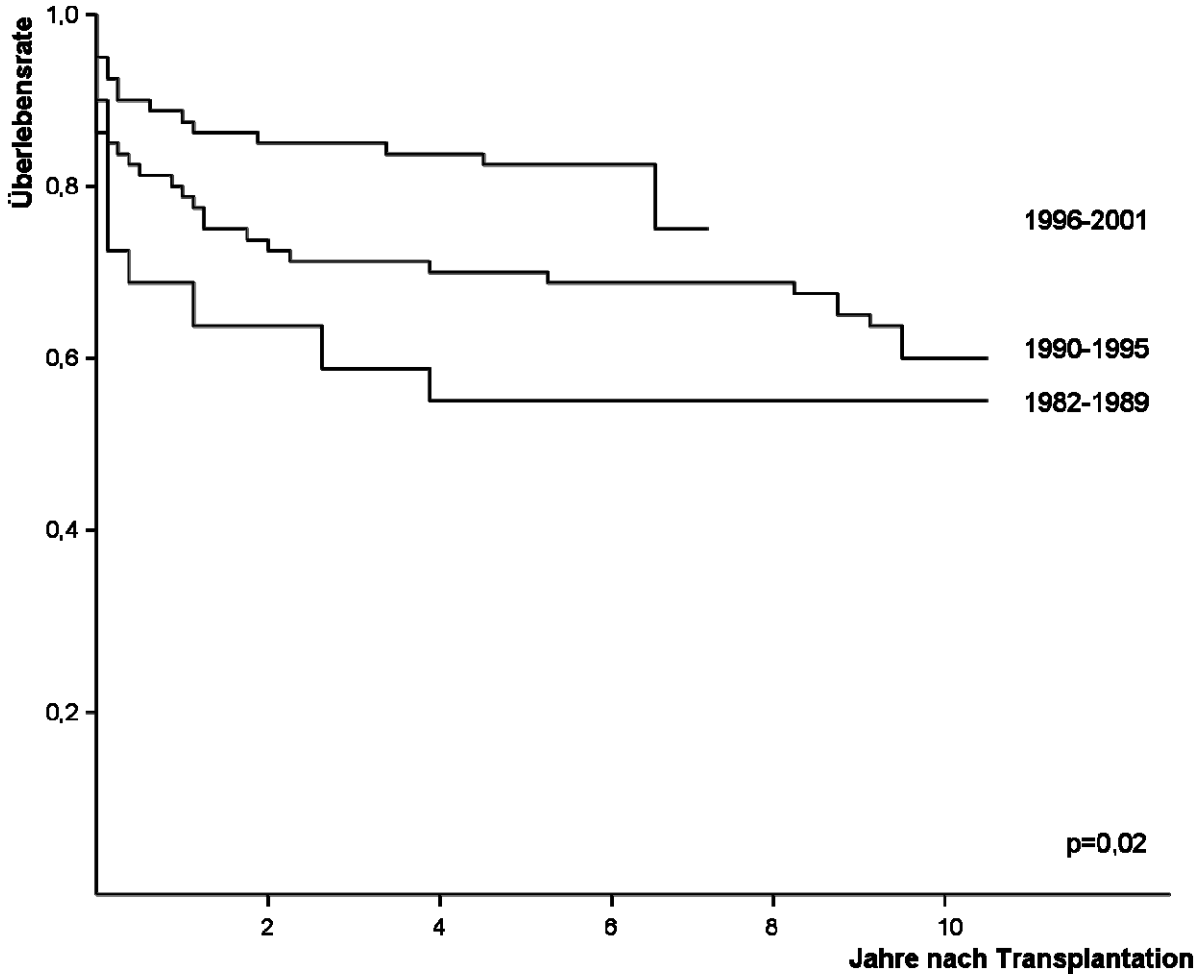


Abbildung 9

Langzeitüberleben nach Lebertransplantation bei Patienten mit PSC in Abhängigkeit des Transplantationszeitraums in Skandinavien (n=245). In den letzten Jahren zeigt sich eine Verbesserung des Langzeitüberlebens. Bei 18 der 245 Patienten fand sich im Transplantat ein CCC im Sinne eines Inzidentaloms. [Brandsaeter et al. 2003b].

In den Vereinigten Staaten wurde seit 1993 eine neoadjuvante Therapie zur Behandlung des CCCs vor Transplantation entwickelt [Heimbach et al. 2006]. Patienten mit einem nicht resezierbaren CCC im Stadium I oder II wurden zuerst mit 150 cGy zwei Mal täglich drei Wochen lang bestrahlt. 5-Fluorouracil wurde zusätzlich an den ersten drei Tagen mit einer Dosierung von 500 mg/m² pro Tag verabreicht. Nach einer zweiwöchigen Therapiepause wurde eine Brachytherapie mit Iridium-192 durchgeführt. Anschließend bekamen die Patienten Capecitabin 2000 mg/m² täglich

mit einer Woche Pause alle drei Wochen bis zu Lebertransplantation. Vor der Transplantation erfolgte noch eine Laparoskopie zum Ausschluss eines Lymphknotenbefalls. Mit dieser neoadjuvanten Therapie konnte eine fünf Jahre Überlebensrate nach Transplantation von 76 % erreicht werden.

1.6 Prognoseparameter

Als häufigste Komplikationen der PSC gelten dominante Stenosen mit rezidivierenden Cholangitiden und die Entwicklung einer sekundären biliären Zirrhose. Eine Leberzirrhose ist bei 20 bis 40 % der Patienten schon bei der Diagnosestellung vorhanden. Im Stadium der Leberzirrhose können Aszites, hepatische Enzephalopathie, Ösophagusvarizen und Leberversagen auftreten.

Um besser einschätzen zu können, welcher Patient mit einer PSC einen günstigen Verlauf, und welcher einen ungünstigen Verlauf nehmen wird, wurden unterschiedliche Prognosemodelle vorgeschlagen. In bisher sechs Publikationen wurden prognostisch relevante Parameter zur Abschätzung des Krankheitsverlaufes der PSC untersucht, siehe Tabelle 6. Das erste Modell zeigte 1987, dass eine Hepatomegalie und ein erhöhtes Bilirubin bei der Erstdiagnose unabhängige signifikanten Variablen waren, die mit einer ungünstigen Prognose einhergingen. 1989 folgte als Weiterentwicklung hierzu ein Prognosescore der Mayo Klinik („Mayo Model“), in dem in einer multivariaten Analyse unterschiedliche Faktoren als signifikant ungünstige Prädiktoren etabliert wurden: Hohes Alter bei Erstdiagnose, erhöhtes Bilirubin, vermindertes Hämoglobin, Vorhandensein einer assoziierten CED und ein fortgeschrittenes histologisches Stadium bei der Diagnosestellung. Dieses Modell wurde im Jahr 2000 weiter entwickelt und optimiert. Histologisches Stadium, die CED Anamnese und der Hämoglobin Wert wurden ersetzt durch die Erhebung des Albumin- und AST-Wertes sowie durch die anamnestische Erhebung von Blutungen aus Ösophagusvarizen. Die aktuellste Arbeit beschreibt eine monozentrische PSC-Population aus der Medizinischen Hochschule Hannover und konnte anhand von 273 untersuchten Patienten zeigen, dass eine persistierende Erhöhung des Bilirubin Wertes (definiert als größer 1mg/dl über mehr als drei Monate), einen Marker für einen ungünstigen Verlauf darstellt.

Tabelle 6: Prognosemodelle für Patienten mit PSC

	Helzberg et al. 1987	**Wiesner et al. 1989**	**Farrant et al. 1991**	**Broomé et al. 1996**	**Kim et al. 2000**	**Tischendorf et al. 2007**
	Yale (n=53)	Mayo Clinic (n=174)	King's College (n=126)	Sweden (n=305)	Mayo Clinic (n=405)	Hannover (n=273)
Prognostisch relevante Parameter						
Bilirubin	x	x		x	x	x
Hepatomegalie	x		x			x
Alter		x	x	x	x	x
Histologie		x	x	x		
Hämoglobin		x				
CED		x				
Splenomegalie			x			x
Albumin					x	x
AST					x	
Varizen Blutung					x	
Dominante Stenose						x
Intra- und extrahepatischer Befall						x

2 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, das Verständnis von Verlauf, Therapie und Komplikationen der PSC mithilfe der Auswertung einer großen retrospektiven monozentrischen Kohorte von Patienten unserer Klinik zu vertiefen und Faktoren mit prognostischer Bedeutung für den Verlauf der PSC in dieser Kohorte zu definieren.
Da die PSC eine geographisch unterschiedlich geprägte Erkrankung zu sein scheint, sollen zuerst die epidemiologischen Daten unserer Charité Kohorte dargestellt werden. Hierbei sollten vor allem die Patientencharakteristika bei Diagnosestellung erhoben werden. Im zweiten Teil der Arbeit wird der Verlauf der Erkrankung ausführlich dokumentiert und ein besonderes Augenmerk auf das Auftreten von Komplikationen wie Leberzirrhose und CCC gerichtet. Die Frequenz und Prognose besonderer Verlaufsformen wie das Überlappungssyndrom mit einer autoimmunen Hepatitis (AiH) oder die sogenannte small-duct PSC sowie der CED wurden ebenso untersucht wie auch die medikamentösen Therapieansätze sowie die Inzidenz und Ergebnisse der durchgeführten Lebertransplantationen bei unseren Patienten. Abschließend wurde das transplantationsfreie Überleben unserer Kohorte berechnet und prognostisch relevante Parameter definiert.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Ab Dezember 1998 wurden in den stationären und ambulanten Bereichen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie der Charité am Campus Virchow-Klinikum alle Patienten, die sich in regelmäßiger Behandlung befanden, sowie alle Patienten die sich neu in der Lebersprechstunde vorstellten, systematisch registriert. Name, Vorname, Geburtsdatum und Diagnose wurden erhoben. Zusätzlich wurden mit Hilfe der Software „View Point“ (GE Healthcare Bildverarbeitung GmbH) seit 2000 alle Besuche und Befunde (Abdomen Sonographie, ERC, Gastroskopie, Koloskopie) archiviert, die über die Lebersprechstunde organisiert worden waren. Miterfasst wurden auch Patienten, die sich zur stationären Behandlung der PSC vorstellten.

Die Analyse wurde retrospektiv durchgeführt, alle vorhandenen stationären und ambulanten Akten sowie die entsprechenden Transplantationsakten wurden zur Auswertung genutzt. Bei den Patienten, die zuerst auswärtig untersucht und behandelt worden waren, wurden die auswärtigen Daten ebenfalls erhoben.

Insgesamt hatten sich in dem Zeitraum zwischen dem 25.07.1991 und dem 04.06.2007 203 Patienten mit der Verdachtsdiagnose PSC vorgestellt. Bei allen Patienten erfolgte eine umfassende Aktendurchsicht im Hinblick auf relevante Laborparameter, technische Untersuchungen, Verlaufsparameter und Endpunkte.

Nach Aktenanalyse wurden 22 Patienten aufgrund von Fehldiagnosen (primär biliäre Zirrhose (PBC), AiH, sekundäre sklerosierende Cholangitis (SSC), CCC, Amyloidose, ITBL und Pankreaszyste) von der weiteren Analyse ausgeschlossen. 76 Patienten mit PSC wurden wegen fehlender Verlaufsdaten von der Analyse ausgeschlossen. Diese Patienten hatten sich nur einmal zur Gallenwegs-Dilatation oder zur Evaluierung zur Lebertransplantation vorgestellt und waren zur weiteren Betreuung nicht wieder gekommen. Außerdem wurden 8 weitere Patienten von der Analyse ausgeschlossen, da die PSC-Diagnose nie gesichert werden konnte. Somit umfasste die untersuchte Kohorte 97 Patienten, die eine gesicherte PSC aufwiesen und regelmäßig in unserer Klinik betreut wurden (siehe Abbildung 10).

Alle durchgeführten bildgebenden Untersuchungen wie Sonographie, ERC und MRCP wurden erfasst. Im Beobachtungszeitraum wurde bei 91 der 97 Patienten eine ERC durchgeführt.

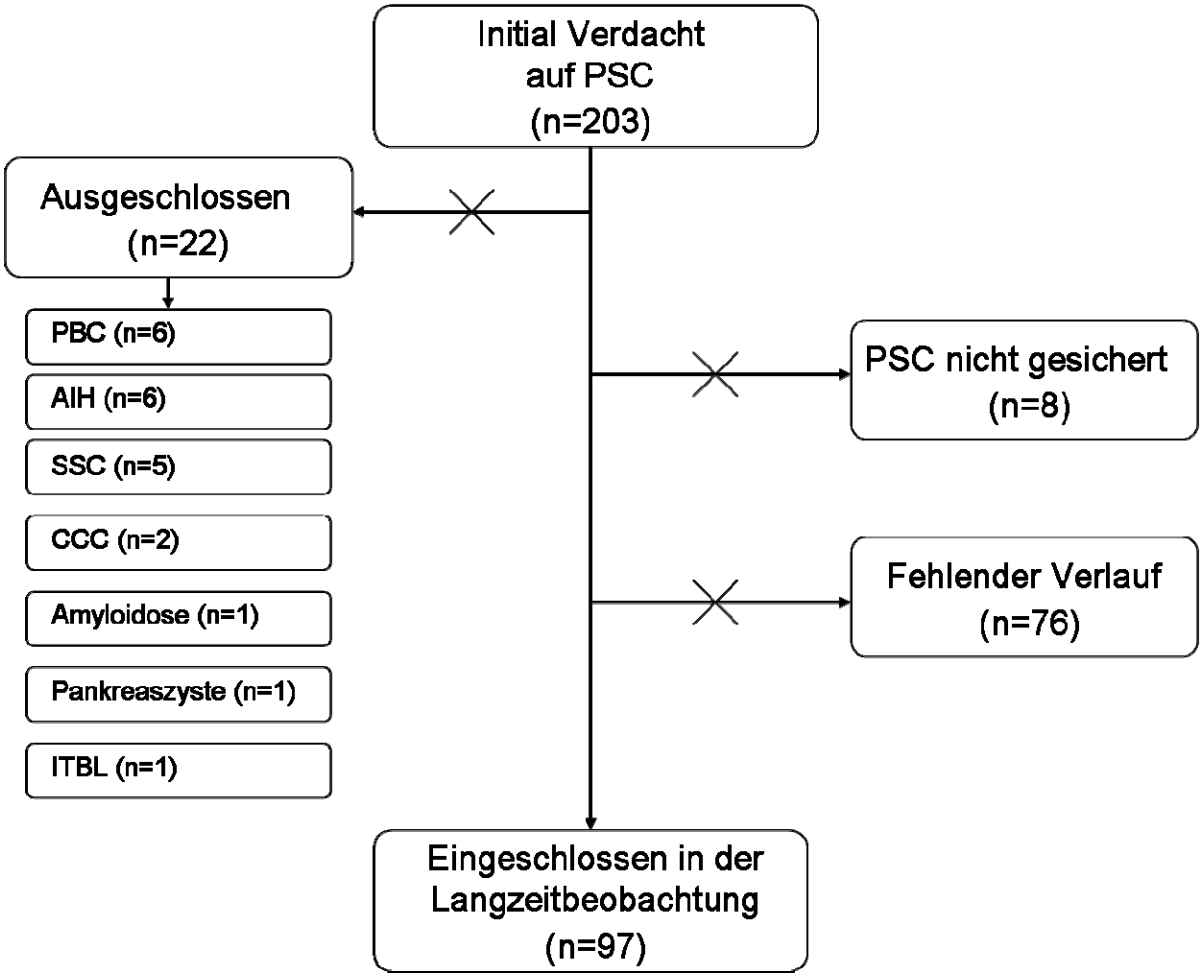


Abbildung 10
Synopse der Studienpopulation

3.2 Beobachtungszeitraum

Es wurden alle Patienten registriert, die sich zwischen 1998 und 2007 in der Lebersprechstunde in Behandlung befanden. Da viele dieser Patienten sich bereits vor 1998 schon seit mehreren Jahren in Mitbetreuung in der Ambulanz befanden erstreckt sich das Datum der Erstvorstellung auf einen Zeitraum zwischen dem 25.07.1991 und dem 04.06.2007.

Die Erstdiagnose war bei der Mehrheit (63%) der Patienten auswärtig gestellt worden und lag somit häufig vor dem Datum der Erstvorstellung. Das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Erstvorstellung hatte einen medianen Wert von 4

Monaten (Intervall: 23 Jahre vor bis 10 Jahre nach Erstvorstellung). Die mediane Beobachtungszeit lag bei 8,8 Jahren (Intervall: 3 Monate - 27,8 Jahre).

Die Beobachtungszeit wurde in dieser Studie definiert als das Zeitintervall von Erstdiagnose bis entweder zum Tod, Enddatum dieser Analyse: der 01.11.2007, oder Zeitpunkt der letzten Visite, falls die Patienten nicht mehr zur weiteren Nachbeobachtung gekommen waren. Zur späteren Berechnung des transplantationsfreien Überlebens wurde das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und den Endpunkten OLT und Tod gewählt. Bei allen Patienten, die im Jahr 2007 nicht zur routinemäßigen Untersuchung gekommen waren, wurden die Hausärzte, die Patienten selbst oder deren Angehörige telefonisch kontaktiert. Vier Patienten konnten nicht erreicht werden, so dass diese als fehlend zur Nachbeobachtung registriert wurden. Bei diesen vier Patienten wurde die Beobachtungszeit als Zeit zwischen der Erstdiagnose und der letzten Visite definiert.

Bei auswärtig gestellter Diagnose wurden alle auswärtigen Befunde berücksichtigt.

3.3 Methode

3.3.1 Laboruntersuchungen

Die Laborparameter AST, ALT, AP, gGT, Bilirubin, Albumin, Quick, Kreatinin, Cholesterin, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Immunoglobulin G, AFP, CA19-9 und Gallensäure wurden, soweit vorhanden, ab der ersten Bestimmung in konventionellen Einheiten registriert. Die Daten in SI-Einheiten wurden in konventionelle Einheiten über die Internet Seite des Instituts für klinische Chemie und Pathobiochemie der Otto-von-Guericke-Universität-Magdeburg konvertiert (http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/institute/ikc/umrechnung.php?l=k). Diese Laborparameter wurden systematisch alle sechs Monate erhoben.

3.3.2 Bildgebende Untersuchungen

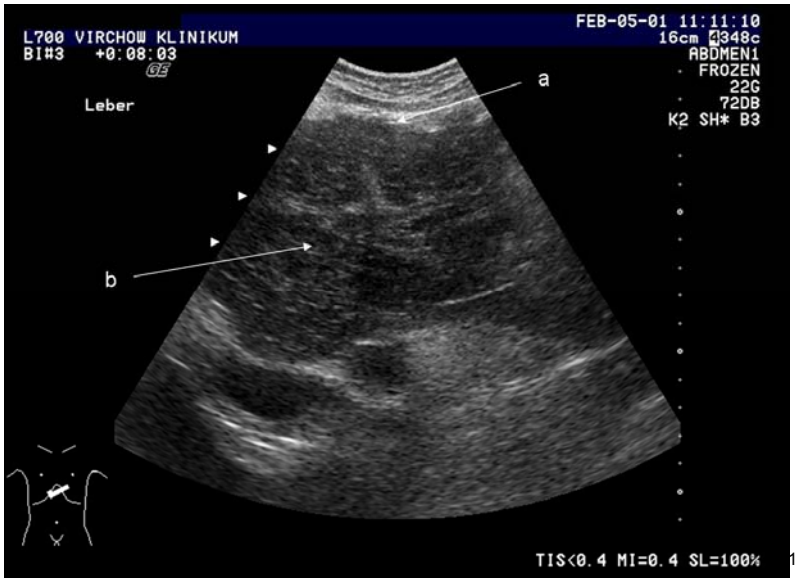
Eine Neubefundung aller ERC-Bilder war ursprünglich geplant, konnte jedoch aufgrund von Archivierungs- und Rekrutierungsproblemen nicht erfolgen. Daher erfolgte bei allen Patienten eine Klassifikation anhand des schriftlichen ERC

Befundes. Dabei wurde insbesondere der Nachweis und Lokalisation dominanter Stenosen, verfolgt. Nach Transplantation wurde das mögliche Auftreten von Anastomosenstenosen dokumentiert. Therapeutische Maßnahmen wie Dilatation und ggf. Implantation eines Stents wurden ebenso erhoben. Abschließend wurden eventuell durchgeführte perkutane transluminale Cholangiographien (PTC) mit oder ohne Einlage einer Drainage erhoben.

Alle MRT und MRCP Befunde, die im Verlauf durchgeführt wurden, wurden erfasst. Insgesamt wurden 53 von 97 Patienten mittels MRT/MRCP untersucht. Ebenfalls erfolgten regelmäßige sonographische Kontrollen, die systematisch registriert wurden. MRT-Befunde wurden unterteilt nach Beschaffenheit des Leberparenchyms und der Gallengänge. Parenchymbefunde wurden in zunehmendem Schweregrad klassifiziert als unauffällig, Zeichen einer Fibrosierung, Zeichen einer Zirrhose und Zeichen einer hepatischen Dekompensation (wie z.B. Aszitesbildung). Zusätzlich wurde das Vorhandensein von Raumforderungen erhoben. Gallenwegsstenosen wurden in periphere-, zentrale-, und DHC Stenosen unterschieden.

93 Patienten erhielten mindestens eine Abdomen-Sonographie. In der Sonographie wurden Leberparenchym und die Gallengangs-Stenosen nach einem zur MRT analogen System bewertet. Neben den Gallengangsstenosen wurden auch Wandveränderungen und deren Lokalisation erfasst.

Die sonographisch angewendeten Kriterien der Leberzirrhose waren: unregelmäßige Reflexverteilung, Hypotrophie des rechten und Hypertrophie des linken Leberlappens und des Lobus caudatus, deutliche Kaliberschwankungen und Konturunregelmäßigkeiten der Lebervenen und schließlich die wellige Organkontur der Leber wie in Abbildung 11 gezeigt.



[1]

Abbildung 11

Sonographisches Bild einer Leberzirrhose bei PSC
a) Wellige Kontur der Ventraloberfläche der Leber
b) Unregelmäßige Reflexverteilung im Leberparenchym
[1] Medizinische Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie, Charité - Universitätsklinikum Berlin

3.3.3 Leberbiopsie

Eine Leberbiopsie wurde bei 49 von 97 Patienten durchgeführt. Auch histologische Verlaufskontrollen wurden systematisch registriert. Das Ausmaß von Entzündung und Fibrosierung des Leberparenchyms wurde nach dem Desmet/Scheuer-Score gemessen. Die PSC wurde als histologisch gesichert bewertet, wenn die typische konzentrische Fibrose der Cholangien beschrieben wurde.

3.3.4 Therapien

Die medikamentöse Therapie mit UDC erfolgte bei 93 von 97 Patienten, wobei jede Dosiserhöhung oder -reduktion erhoben wurde. Die Daten zur endoskopischen Therapie wurden wie im Punkt 3.3.3 geschildert erhoben. Das Datum der chirurgischen Therapie (Lebertransplantation) und das Überleben nach Lebertransplantation wurden systematisch registriert.

3.3.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte mit der Software SPSS, Version 14.0.2. Überlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier Methode erstellt. Die Berechnung von prognostisch signifikanten Variablen wurde mit der Cox-Regressions Methode durchgeführt. Zum Mittelwertvergleich wurde der T-Test benutzt. Bei unabhängigen Variablen wurde der Chi-Quadrat Test angewandt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika

4.1.1 Patientencharakteristika

97 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien für diese retrospektive Kohortenstudie und wurden im Langzeitverlauf evaluiert. Die mediane Beobachtungszeit von der Erstdiagnose bis zum Ende des Beobachtungszeitraums betrug 8,7 Jahre (Intervall: 0,25 - 27,8 Jahre). Wie aus der Abbildung 12 hervorgeht, wurden 73 Patienten (75% der Patienten) mindestens 5 Jahre beobachtet.

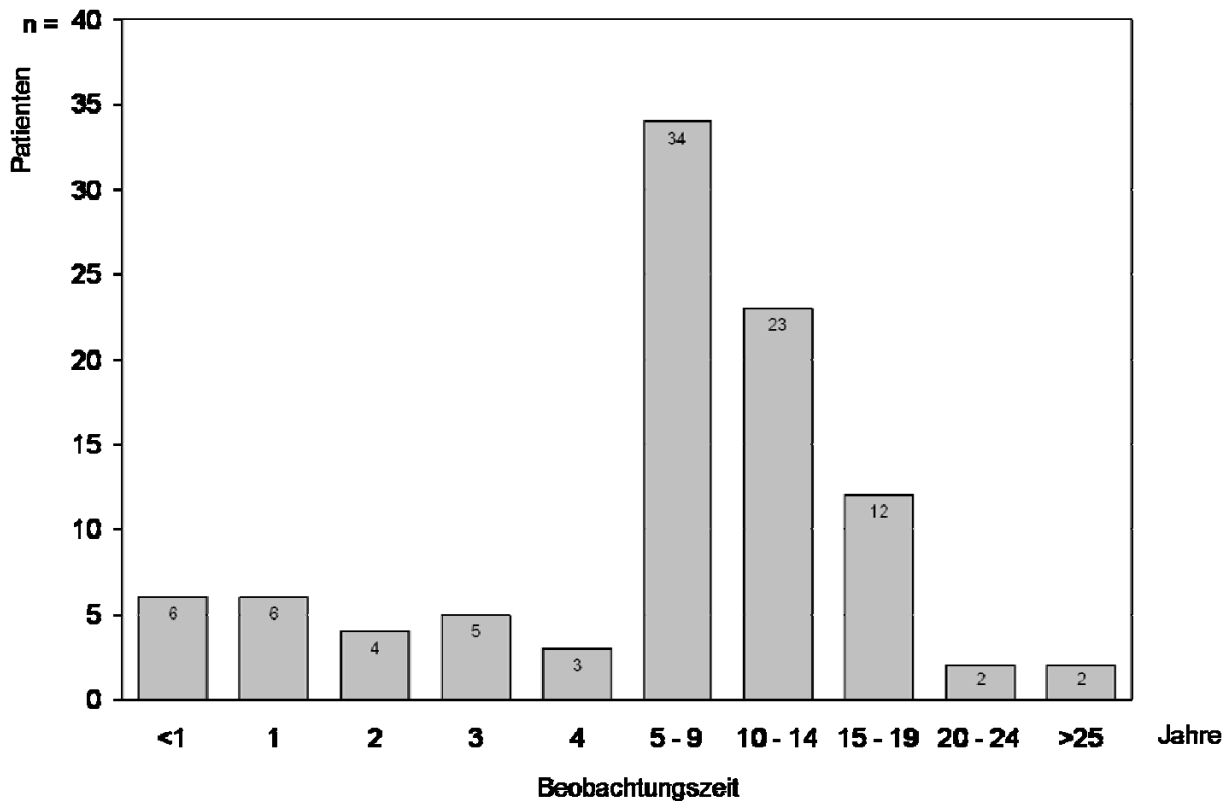


Abbildung 12

Beobachtungszeitraum der Studienpopulation (n=97). 73 Patienten wurden über einem Zeitraum von ≥ 5 Jahren beobachtet. Dargestellt ist der Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Beobachtungsende der Studie am 01.11.2007 (bzw. zum Zeitpunkt der letzten Visite) oder bis zum Zeitpunkt des Todes. Die 24 Patienten mit einem Beobachtungsintervall von < 5 Jahren wurden im Mittel 26 Monate beobachtet, 18 bzw. 12 Patienten hatten eine Verlaufsdokumentation von >1 bzw. > 2 Jahren.

Tabelle 7

Charakteristika der Patientenpopulation bei Erstdiagnose (innerhalb von zwölf Monaten vor oder nach Datum der Erstdiagnose).

Charakteristika		n=	Prozent	Medianwert	Intervall
Geschlecht	männlich	66	68%		
	weiblich	31	32%		
Alter				34 Jahre	[10-64 Jahre]
BMI				23,2 Kg/m²	[16,3-35,4 Kg/m²]
Nikotin	Raucher	8	8%		
	Nichtraucher	79	81%		
	unbekannt	10	11%		
Alkohol	Gelegentlicher-moderater Alkoholkonsum	27	28%	♂<30g /Tag ♀<20g /Tag	
	Alkoholabusus	0	0%		
	Abstinenz	58	60%		
	nicht bekannt	12	12%		
Symptome bei Erstdiagnose	**Gesamt** (mehrere Symptome für einen Patienten möglich)	**40**	**41%**		
	Oberbauchschmerzen	22	23%		
	Müdigkeit	20	21%		
	Ikterus	16	16%		
	Pruritus	12	12%		
	Fieber	4	4%		
CED	**Gesamt**	**62**	**64%**		
	Colitis Ulcerosa	55	57%		
	Morbus Crohn	7	7%		
Overlap mit AiH		11	11%		
Small-duct PSC		9	9%		

Tabelle 8
Charakteristika der bildgebenden, histologischen und labordiagnostischen Untersuchungen bei Erstdiagnose (innerhalb von zwölf Monaten vor oder nach Datum der Erstdiagnose).

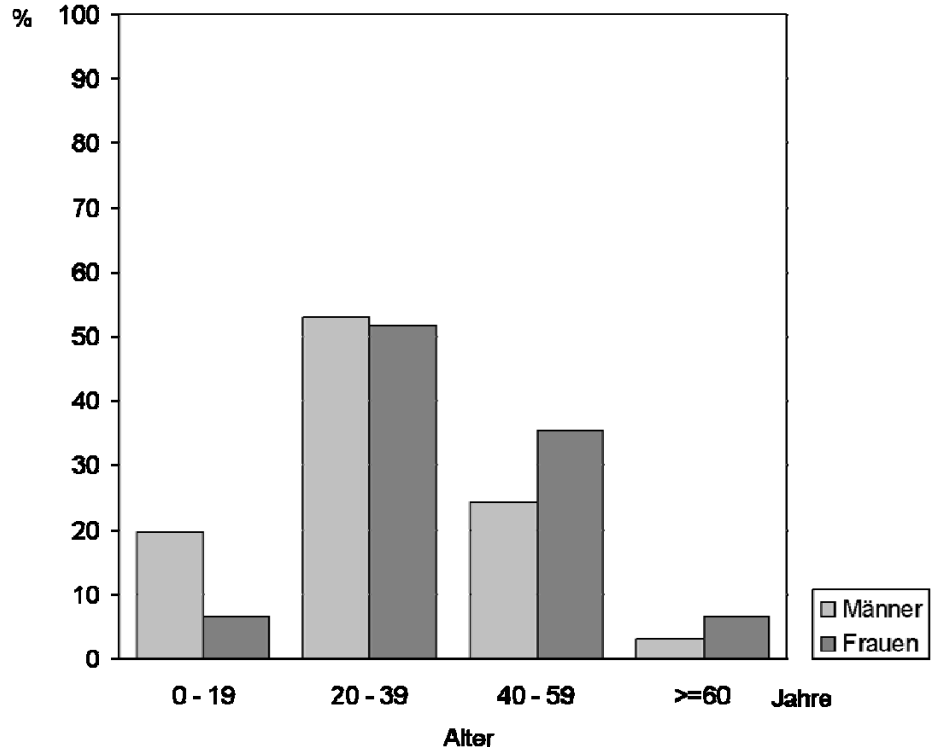
Charakteristika		n=	Prozent	Medianwert	Normwerte
ERC	**Gesamt**	**60**	**62%**		
	Unauffällig	5	5%		
	Wandveränderungen	11	11%		
	Intrahepatische Stenose	14	14%		
	Extrahepatische Stenose	30	31%		
MRC	**Gesamt**	**24**	**25%**		
	Unauffällig	8	8%		
	Intrahepatische Stenose	10	10%		
	Extrahepatische Stenose	6	6%		
Leberbiopsie	**Gesamt**	**36**	**37%**		
	Fibrose Grad 0	4	4%		
	Fibrose Grad I	9	9%		
	Fibrose Grad II	15	15%		
	Fibrose Grad III	6	6%		
	Fibrose Grad IV	2	2%		
Bilirubin				0,9 mg/dl	[0,1-15,4 mg/dl]
AP				378 U/l	[60-2584 U/l]
GGT				192 U/l	[12-1464 U/l]
AST				37 U/l	[7-581 U/l]
ALT				61 U/l	[6-927 U/l]
Albumin				4,3 g/dl	[1,5-5,2 g/dl]
ANA	positiv	30	31%		
	negativ	37	38%		
	nicht bekannt	30	31%		
pANCA	positiv	21	22%		
	negativ	43	44%		
	nicht bekannt	33	34%		

Die Charakteristika der Patienten und die klinischen Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind in den Tabellen 7 und 8 dargestellt. 68% unserer Patientenpopulation waren Männer (66/97) und 32% waren Frauen (31/97). Das durchschnittliche Alter bei der Diagnosestellung betrug 34 Jahre (Intervall: 10-64 Jahre). In der Abbildung 13a ist die Verteilung des Alters bei Erstdiagnose differenziert nach Geschlecht dargestellt. Hierbei zeichnet sich ein leichter Trend ab,

wonach Männer bei Erstdiagnose jünger waren als Frauen. Im T-Test lag der Mittelwert bei 32,7 Jahren für die Männer und bei 37,9 Jahren für die Frauen. Der p-Wert von 0,065 lag jedoch unterhalb des Signifikanzniveaus.

In einer Subgruppenanalyse, welche die Geschlechtszugehörigkeit nicht berücksichtigt, konnte bei Patienten mit CED und Patienten mit small-duct PSC kein signifikanter Altersunterschied zu den übrigen Patienten bei der Diagnosestellung mit jeweils 32,4 vs. 37,8 Jahren (mit oder ohne begleitender CED) und 32,6 vs. 34,6 Jahren (small-duct PSC oder large-duct PSC) festgestellt werden. Dennoch stellte sich heraus, dass die Patienten mit zusätzlich manifester CED (siehe Abbildung 13b) oder small-duct PSC bei Diagnosestellung tendenziell jünger waren als der Rest der Patientenpopulation, ohne dass ein signifikanter p-Wert erreicht wurde.

a)



b)

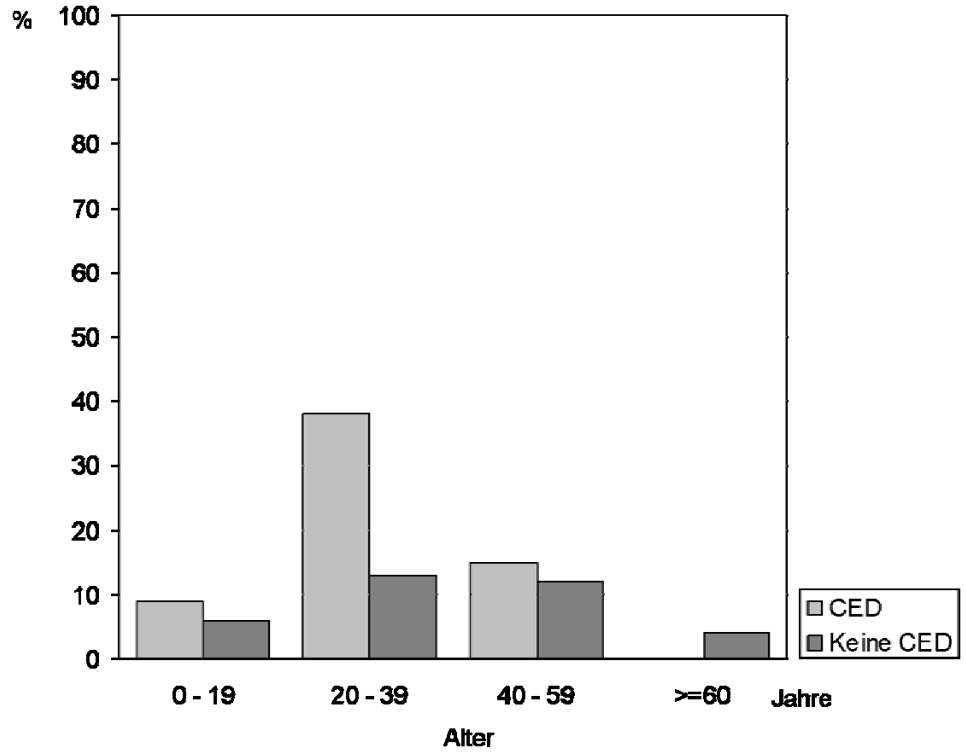


Abbildung 13
Alter bei Erstdiagnose. Differenzierung nach Geschlecht (a) und nach Vorhandensein einer CED (b).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose war das Körpergewicht bei der Mehrzahl der Patienten normal bis vermindert. Als Maß des Verhältnisses von Körpergröße und Körpergewicht gilt der Body Mass Index (BMI). 50% aller Patienten hatten einen BMI zwischen 20,4 und 24,6 Kg/m² und der Median des BMI lag bei 23,2 Kg/m² (Intervall: 16,3-35,4 Kg/m²). Die Verteilung der Patienten nach den vier BMI-Gruppen der WHO-Klassifikation von 1998 ist in der Abbildung 14 dargestellt. Sie zeigt, dass 66,7% der Männer und 83,9% der Frauen normgewichtig, und jeweils 6,1% und 9,7% bei Diagnosestellung untergewichtig waren. Frauen hatten einen niedrigeren BMI als Männer, keine Frau litt unter Adipositas. Lediglich vier von 66 Männern hatten einen BMI über 30 Kg/m² und wurden somit als adipös klassifiziert.

In der Subgruppenanalyse mit oder ohne Vorhandensein einer CED konnte in der Chi-Quadrat Analyse kein BMI-Unterschied festgestellt werden. Beide Patientenpopulationen hatten einen durchschnittlichen BMI von 23 Kg/m².

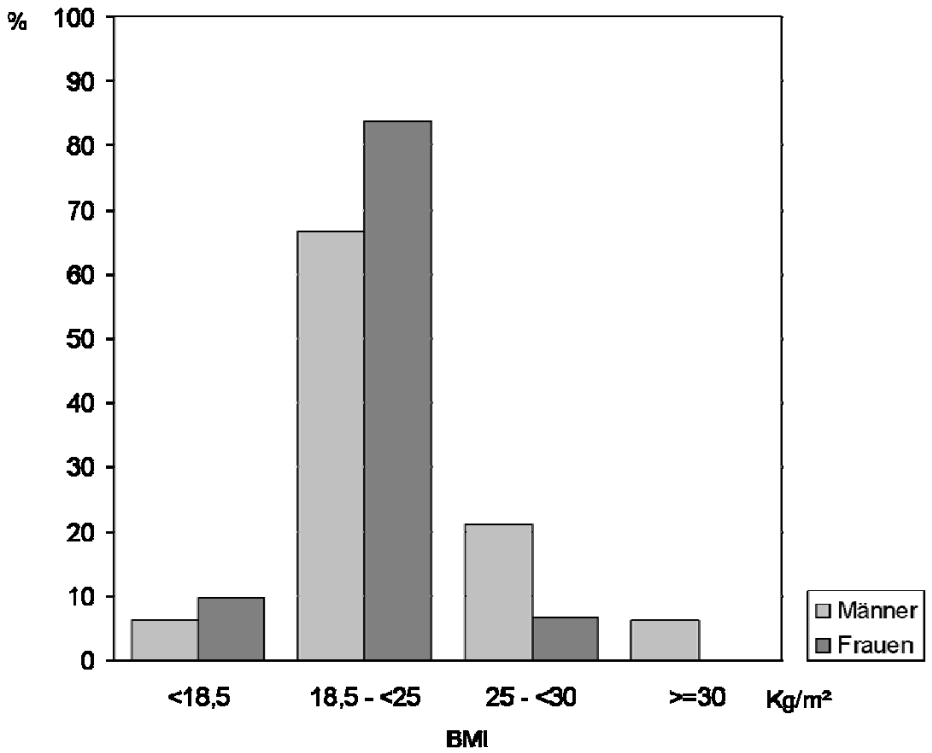


Abbildung 14

BMI bei der Erstdiagnose: <18,5: Untergewicht, 18,5 - <25: Normalgewicht, 25 - <30: Übergewicht, >=30: Adipositas; Aufgetragen nach Geschlecht.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war bei 87/97 Patienten nach Nikotin- und bei 85/97 Patienten nach Alkoholkonsum gefragt worden. 90,8% (79 Fälle) der Patienten waren Nichtraucher, 68,2% (58 Fälle) der Patienten verneinten Alkoholkonsum, 25 Patienten (25,8%) gaben an, gelegentlich Alkohol zu trinken, 2 Patienten berichteten, regelmäßig in geringen Mengen Alkohol zu konsumieren.

Bei Diagnosestellung hatten 40 Patienten (41%) Beschwerden, davon litten die meisten an Oberbauchschmerzen (55%), Müdigkeit (50%), Ikterus (40%), Pruritus (30%) und Fieber (10%).

4.1.2 Laborparameter

Laborwerte von allen Patienten wurden bei der Erstdiagnose (falls verfügbar) oder bei der Erstvorstellung erhoben.

Charakteristisch waren die erhöhten Werte für γGT und AP. Knapp 50% der Bilirubinwerte lagen über der oberen Normgrenze (Median = 0,9mg/dl). Albumin und

AST waren bei Diagnosestellung in der Regel im Normbereich, die ALT war meistens leicht erhöht, wie in der Abbildung 15 dargestellt.

Die Autoantikörper ANA und pANCA wurden bei 67/97 Patienten (69%) für die ANAs und bei 64/97 Patienten (66%) für die pANCAs bestimmt. Bei 44,8% der Untersuchten waren die ANAs positiv, bei 32,8% der Untersuchten waren die pANCAs positiv.

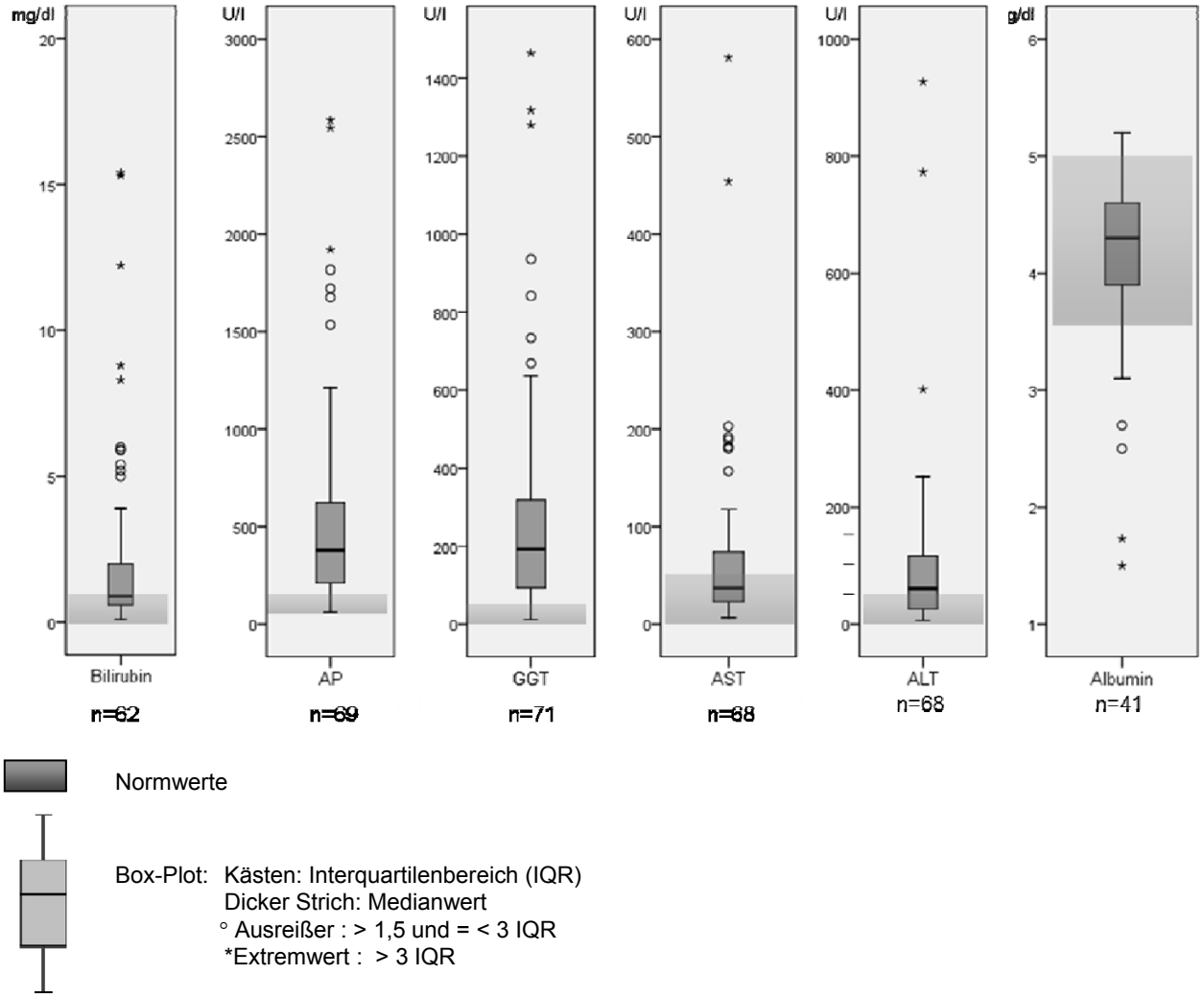


Abbildung 15

Höhe der Transaminasen und Cholestaseparameter sowie des Albumins bei Patienten mit PSC zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (innerhalb von zwölf Monaten vor oder nach Datum der Erstdiagnose).

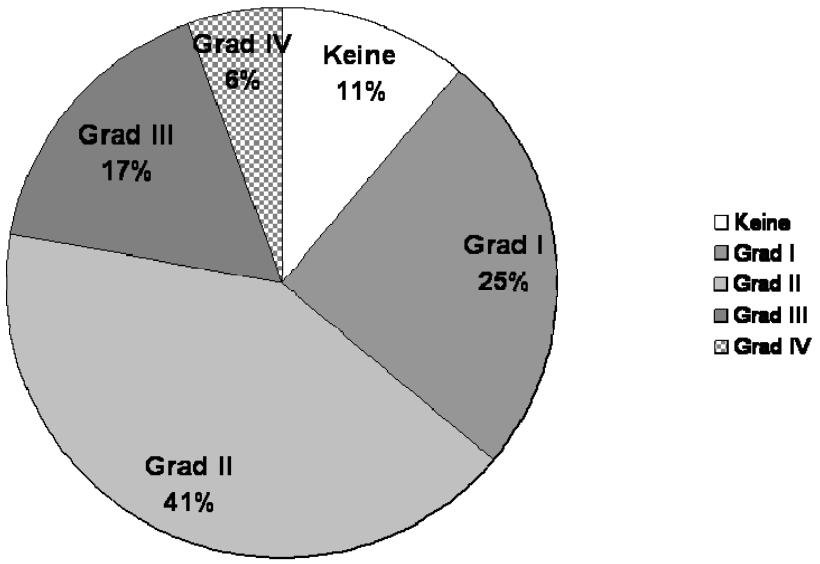
4.1.3 Diagnosestellung

Bei 60 Patienten wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (innerhalb von zwölf Monaten vor oder nach Datum der Erstdiagnose) eine ERC durchgeführt, dabei zeigten sich DHC Stenosen und intrahepatische Stenosen jeweils in 45% und in 23% der Fälle, nicht näher lokalisierte Wandveränderungen wurden in 18% der Fälle festgestellt. Bei fünf Patienten ergab die ERC einen unauffälligen Befund.

Bei acht Patienten wurde zu keinem Zeitpunkt der Beobachtung eine ERC durchgeführt. Hier wurde die Diagnose entweder mittels MRCP gestellt (n=3), oder aufgrund eines typischen klinischen Bilds (Laborparamter, Autoantikörper, Nachweis einer CED) (n=5) gesichert.

Eine Leberbiospie wurde über die gesamte Beobachtungszeit bei 49 Patienten und zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (innerhalb von zwölf Monaten vor oder nach Datum der Erstdiagnose) bei 36 Patienten durchgeführt. Bei der Erstdiagnose bestand eine Fibrose Grad drei oder vier bei acht von 36 Patienten (23% der Patienten), eine Entzündung Grad drei wurde bei sieben von 36 Patienten (19%) festgestellt und keine Entzündung Grad vier wurde diagnostiziert (Abbildung 16).

a)



Grad der Fibrose bei Erstdiagnose

b)

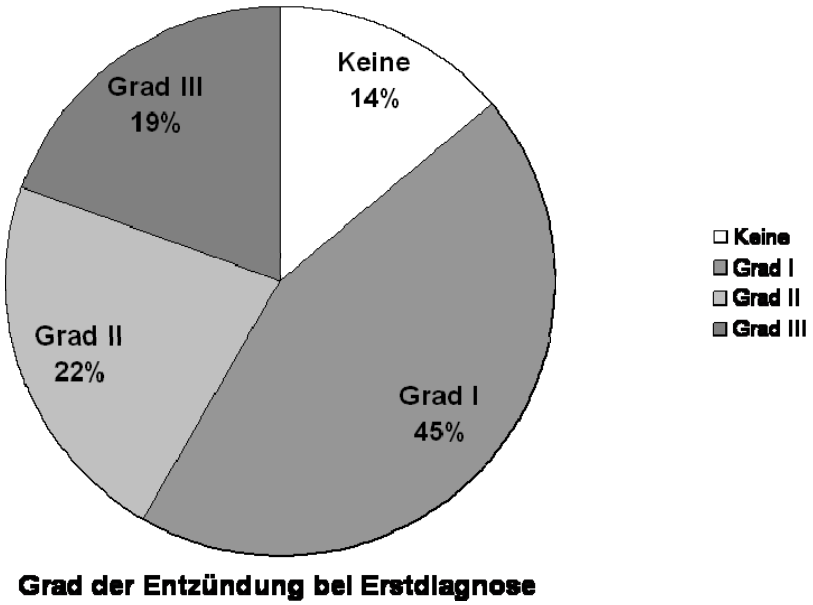


Abbildung 16
a) Leberbiopsie bei 36 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose: Verteilung des Fibrose-Stadiums nach Desmet und Scheuer. Bei Erstdiagnose überwog eine Fibrose Grad I, und II (jeweils 25% und 41% der Fälle), und eine Zirrhose wird in 6% der Fälle diagnostiziert.
b) Leberbiopsie bei 36 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose: Verteilung des Entzündungs-Grades nach Desmet und Scheuer, bei keinem den 36 Patienten wurde eine Entzündung Grad IV beim Erstdiagnose diagnostiziert. Hier überwog ebenfalls eine Entzündung Grad I und II (jeweils 45% und 22% der Fälle).

Die Diagnose einer CED wurde bei 62 Patienten gestellt.

Neun der 97 Patienten erfüllten die Kriterien einer small-duct PSC. Ein eindeutiger histologischer Befund konnte bei vier dieser Patienten erhoben werden und bei weiteren drei Patienten war der Befund in Zusammenschau mit den übrigen klinischen Kriterien vereinbar mit dieser Diagnose. Bei zwei Patienten wurde die Diagnose der small-duct PSC aufgrund einer Cholestase bei bekannten CED mit in einem Fall positiven pANCA gestellt.

4.1.4 Begleiterkrankungen

Die häufigste beobachtete Begleiterkrankung war die CED. In unserer Kohorte litten 62 der 97 Patienten (64%) an einer CED, davon 55 an einer CU (57%) und sieben an einem MC (7%). Innerhalb der Gruppe der Patienten mit CED betrug der Anteil eine CU 89%.

Die Diagnose der CED wurde bei 40 der 60 Patienten (67%) im Median fünf Jahre vor der PSC Erstdiagnose gestellt (Intervall: 37 Jahre vor bis 13 Jahre nach PSC Erstdiagnose), siehe Abbildung 17. Bei zwei Patienten mit MC fehlt der Zeitpunkt der Diagnosestellung.

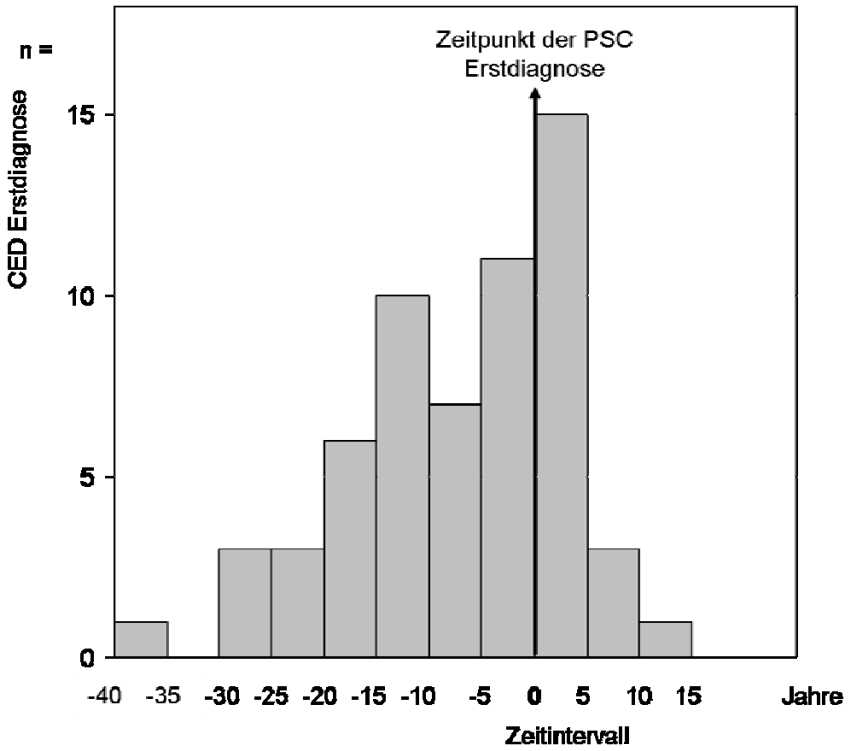


Abbildung 17

Zeitintervall zwischen Erstdiagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankung und Erstdiagnose der PSC. Bei 40/60 Patienten wurde die CED vor der PSC diagnostiziert.

Zusätzliche Autoimmunerkrankungen oder immune-mediated inflammatory diseases (IMID) wurden bei insgesamt 14 Patienten diagnostiziert: Drei Patienten litten unter einem Antiphospholipid Syndrom, zwei waren an einer Psoriasis erkrankt. Eine Sarkoidose, eine Immunvaskulitis, ein Sjögren-Syndrom und eine IgA-Nephropathie wurden bei jeweils einem Patient diagnostiziert. Bei zwei Patienten wurde eine idiopathische Lungenfibrose diagnostiziert. Darüber hinaus wies jeweils ein Patient einen α1-Antitrypsinmangel und ein Pankreas divisum auf.

4.2 Verlauf und Komplikationen

4.2.1 Histologischer Verlauf und Leberzirrhose

Eine Leberpunktion mit histologischer Untersuchung erfolgte bei 49 von 97 Patienten. Bei 36 Patienten erfolgte diese Leberpunktion bei der PSC-Diagnosestellung (innerhalb von zwölf Monaten vor oder nach Datum der Erstdiagnose). Bei zehn Patienten war eine zweite Leberbiopsie im Verlauf durchgeführt worden nach einem medianen Zeitintervall von sechs Jahren (Intervall: 3 Tage – 15 Jahre). In diesem Verlauf zeigte sich in Bezug auf das Fibrosestadium nach der Klassifikation von Scheuer und Desmet eine Stabilisierung bei zwei Patienten, eine Progression der Fibrose wurde bei acht Patienten festgestellt, eine Verbesserung der Fibrose trat in keinem Fall auf. Der Entzündungsgrad war im Verlauf bei drei Patienten regredient, bei fünf Patienten gleichbleibend und bei zwei Patienten progredient.

Eine Leberzirrhose wurde bei 36 Patienten im Verlauf diagnostiziert. Bei zwei Patienten konnte die Leberzirrhose histologisch gesichert werden, bei 35 Patienten wurde die Leberzirrhose im sonographischen Verlauf diagnostiziert. Das Zeitintervall zwischen PSC-Erstdiagnose und Feststellung der Leberzirrhose lag zwischen -1,04 Jahre und 20,3 Jahre, das mediane Intervall betrug 5,5 Jahre. Elf von 36 Leberzirrhosen wurden bei der Diagnosestellung der PSC (innerhalb von zwölf Monaten vor oder nach Datum der Erstdiagnose) diagnostiziert

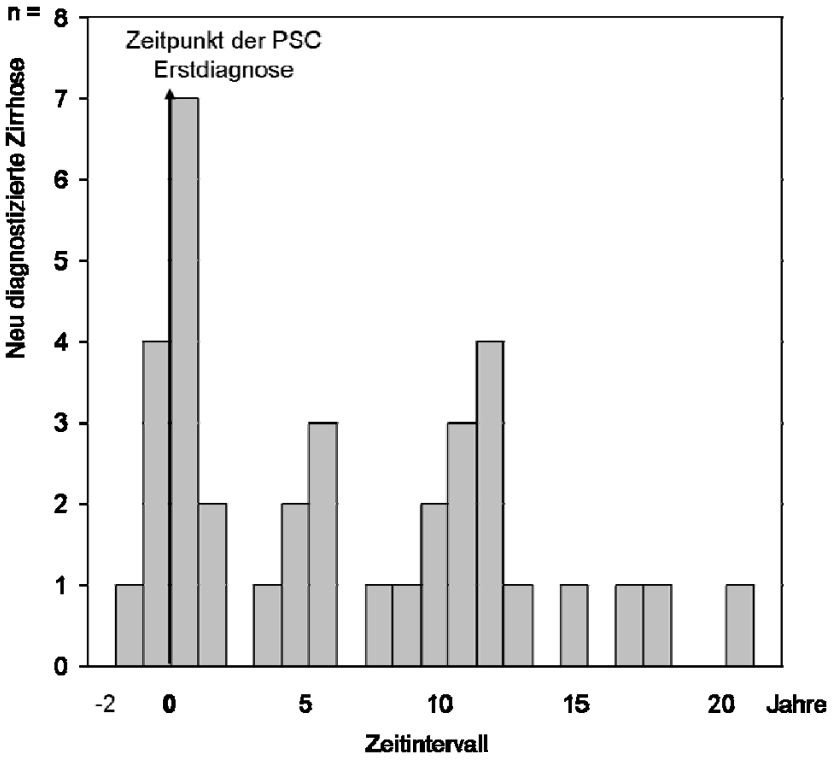


Abbildung 18
Anzahl der Patienten mit Leberzirrhose im zeitlichen Verlauf.

4.2.2 Malignome

Bei neun Patienten entwickelte sich ein CCC im Verlauf der Erkrankung. Bei fünf der 9 Patienten (56,1%) wurde das CCC innerhalb eines Jahres nach der PSC-Erstdiagnose festgestellt. Bei den verbleibenden vier Patienten trat ein CCC jeweils nach 3, 6, 10 und 21 Jahren nach PSC Erstdiagnose auf (siehe Abbildung 19).

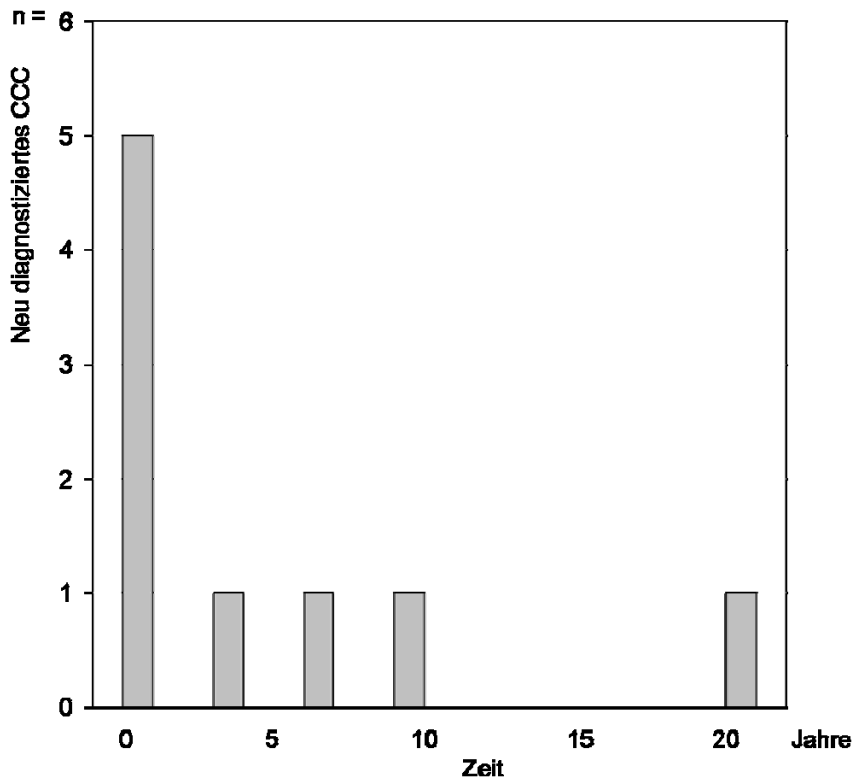


Abbildung 19

Anzahl der Patienten mit CCC im zeitlichen Verlauf der Erkrankung

Das Management der 9 Patienten mit CCC ist in der Abbildung 20 dargestellt. Eine Lebertransplantation erhielten vier Patienten. Bei einem dieser Patienten wurde die Diagnose des CCC erst nach Transplantation am Explantat als Zufallsbefund gestellt. Dieser Patient war zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung 14 Jahre nach Lebertransplantation ohne Rezidiv am Leben. Ein Patient starb einen Monat nach Transplantation an rezidivierenden und nicht stillbaren Blutungen aus der arteria hepatica. Die übrigen 2 Patienten waren bei den letzten Verlaufskontrollen vier und fünf Jahre nach Lebertransplantation ohne Rezidiv am Leben. Von den verbleibenden 5 Patienten mit CCC waren drei in einem Zeitraum zwischen 1 und 33 Monaten gestorben (Mittelwert: 14 Monaten), ein Patient hatte sich nach der CCC-Diagnosestellung nicht mehr vorgestellt und konnte nicht mehr erreicht werden, und ein letzter Patient war am Ende der Beobachtungszeit 3 Monate nach CCC-Erstdiagnose noch am Leben (siehe Abbildung 20).

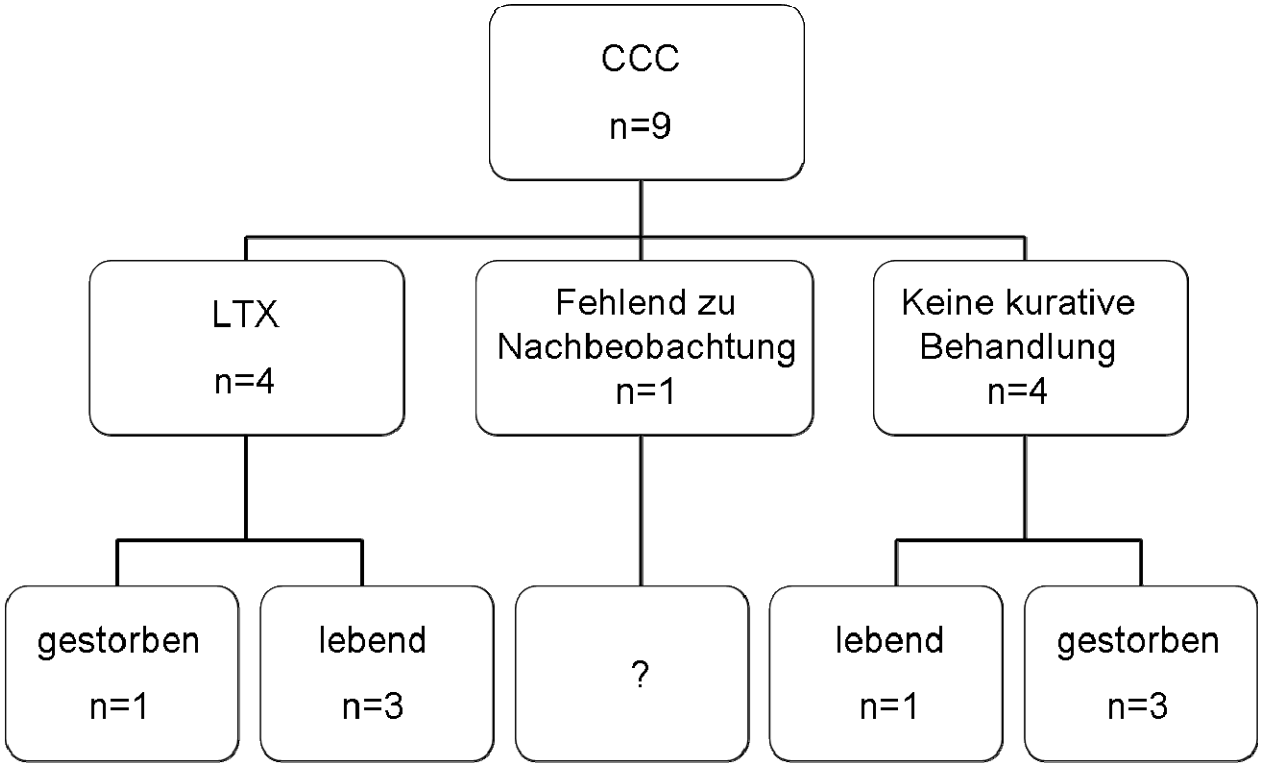


Abbildung 20

Verlauf bei 9 Patienten mit PSC und Entwicklung eines CCC.
LTX = Lebertransplantation.

Bei sieben Patienten wurde ein Kolonkarzinom (n=6) beziehungsweise Rektumkarzinom (n=1) diagnostiziert. Es lagen keine Daten bezüglich des Zeitintervalls zwischen Diagnose des Kolonkarzinoms und PSC-Erstdiagnose vor.

Neun Patienten unserer Kohorte verstarben während der Verlaufsbeobachtung. Bei drei Patienten war die Todesursache unbekannt, zwei Patienten starben an einem CCC. Ein Patient mit CCC starb an einem Hirntumor, ein Patient überlebte die Lebertransplantation nicht, ein Patient entwickelte eine fortgeschrittene Leberzirrhose mit konsekutivem Leberversagen, und der letzte Patient verstarb an einer Pankreatitis nach ERC.

4.2.3 Patienten mit small-duct PSC

Bei drei der neun Patienten (33%) mit initialer Diagnose einer small-duct PSC entwickelte sich im Verlauf von 59 Monaten (Intervall 26 – 90 Monate) eine large-duct PSC mit dominanten Stenosen jeweils in den segmentalen Gallengangsästen, in den Ducti hepaticus und im DHC, die in alle drei Fällen dilatiert werden mussten. Die drei Patienten wurden in einem Dilatationsprogramm aufgenommen und eine Dilatation der Stenose erfolgte durchschnittlich 8 Mal pro Patient (Intervall 3 – 14) über 4,5 Jahren (3-5,5 Jahre). Zwei dieser drei Patienten entwickelten im Verlauf nach 8 Jahren eine Zirrhose, ein Patient wurde 12 Jahre nach der Erstdiagnose transplantiert. Bei den sechs Patienten mit small-duct PSC ohne Übergang in eine large-duct PSC wurde in einem Fall eine Leberzirrhose auf dem Boden eines PSC-AiH Overlapsyndroms bei der Diagnosestellung festgestellt. Ein weiterer Patient entwickelte 11 Jahre nach Erstdiagnose eine Leberzirrhose und wurde 12 Jahre nach Diagnosestellung transplantiert. Somit wurde bei insgesamt vier Patienten mit small-duct PSC eine Zirrhose in einem Zeitraum zwischen 0 und 12 Jahre nach der PSC-Erstdiagnose (Mittelwert 5,6 Jahre) diagnostiziert. Im T-Test zum Mittelwertvergleich konnte kein Unterschied bezüglich des Zeitintervalls bis zum Auftreten einer Leberzirrhose zwischen small-duct PSC und large-duct PSC Patienten festgestellt werden. Kein Patient mit small-duct PSC erkrankte an einem CCC oder an einem Kolonkarzinom.

4.2.4 Therapieansätze

Eine UDC-Therapie erhielten 93 der 97 Patienten. Die Dosis zum Therapiebeginn betrug im Median 750 mg pro Tag (entsprechend eines UDC Dosierung zwischen 500-2750 mg/Tag). Dies entsprach einer mittleren Dosis von 11 mg UDC/kg Körpergewicht pro Tag (5-39 mg UDC/ kg Körpergewicht). Die UDC-Dosis wurde bei der Mehrzahl der Patienten (58%) auf eine mediane Dosis von 1000 mg pro Tag erhöht (entsprechend eines UDC Dosierung zwischen 500-2750 mg pro Tag), was einer medianen Dosis von 15,6 mg UDC/kg Körpergewicht pro Tag (6-39 mg UDC/kg Körpergewicht) entsprach, (siehe Abbildung 21).

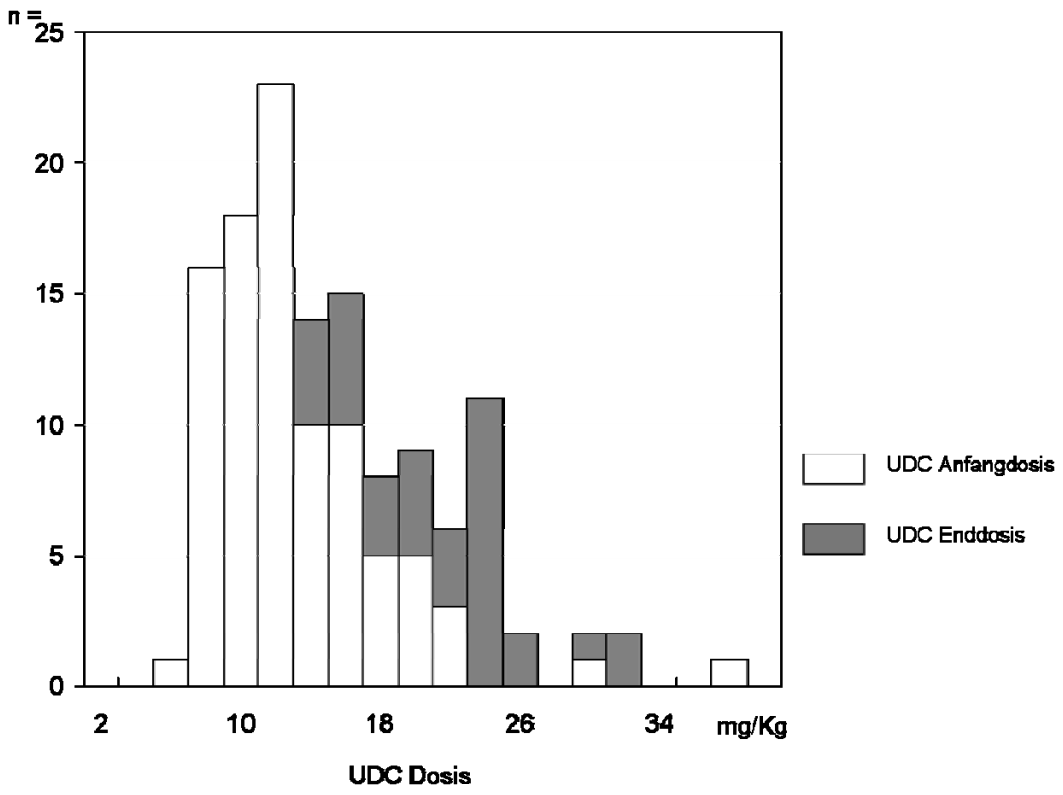


Abbildung 21

Entwicklung der UDC Dosierung. Tägliche Anfangsdosis des UDC mit einem Median von 11 mgUDC/kg Körpergewicht, Enddosis des UDC mit einem Median von 15,6 mg UDC/kg Körpergewicht.

Eine ERC wurde bei 89 von 97 Patienten (92%) durchgeführt. Im Durchschnitt wurden bei jedem Patienten sechs ERCs durchgeführt (0 – 28 pro Patient). Eine zweite ERC erfolgte bei 56 Patienten (58%) nach einigen Tagen bis hin zu sechs Monaten, und das mediane Zeitintervall zwischen zwei Untersuchungen betrug sechs Monate (2 Tage – 37 Monate).

Eine Dilatation einer oder mehreren Stenosen wurde bei 64 von 97 Patienten (66%) durchgeführt. Im Rahmen des Dilatationsprogramms wurden die Patienten im Durchschnitt sechs Mal untersucht (0-19 Mal). Das Zeitintervall zwischen zwei Dilatationen lag bei 4,6 Monaten (Median), (Intervall: eine Woche – 2 Jahre).

Bei 25/97 Patienten (26%) wurde mindestens einmal ein Stent implantiert, das Zeitintervall zwischen zwei Untersuchungen nach Stentimplantation zu Stentwechsel oder Auslassversuch betrug acht Wochen (Median) (2 Tage – 4 Monate).

70 von 97 Patienten (72%) hatten eine DHC- oder zentrale Stenose im Verlauf.

Zwischen dem 31.12.1993 und dem 15.09.2007 erhielten 27 von 97 Patienten (27,8%) eine OLT. Zwei Patienten mussten binnen weniger Tage re-transplantiert werden, der erste aufgrund einer Abstoßung, der zweite wegen rezidivierender Blutungen aus der Arteria hepatica. Die Indikationen zur Lebertransplantation waren: dekompensierte Zirrhose ohne CCC (n=15), Zirrhose und CCC (n=3), CCC ohne Zirrhose (n=1). Bei 8 Patienten konnte der Grund der Lebertransplantation aus den Akten nicht eruiert werden. Von den 27 Patienten mit Lebertransplantation hatten 17 Patienten (63%) eine assoziierte CED. Ein PSC Rezidiv im Verlauf wurde histologisch bei vier Patienten diagnostiziert, jeweils nach drei, vier, fünf und acht Jahren. Diese Charakteristika sind in der Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9

Patienten mit orthotoper Lebertransplantation und Re-Transplantation. Darstellung des Verlaufs und des Überlebens nach OLT.

	Überleben nach OLT (Jahre)	**Zeitintervall Re-OLT** (Tage)	**Zeitintervall Tod**	**Zeitintervall CCC**	**Zeitintervall PSC-Rezidiv** (Jahre)
Patient 1	13,5			im Explantat bei OLT	
Patient 2	13				
Patient 3			10 Jahre		
Patient 4	11,5				5 Jahre
Patient 5	10				
Patient 6	10				
Patient 7	8,5				8 Jahre
Patient 8	7				4 Jahre
Patient 9	6,5				
Patient 10	6				
Patient 11	5,5				
Patient 12	5,5	14		3 Monate vor LTX	
Patient 13	5				
Patient 14	4				
Patient 15	4			12 Monate vor LTX	3 Jahre
Patient 16			3 Wochen	6 Monate vor LTX	
Patient 17	2,5				
Patient 18	2,5				
Patient 19	2				
Patient 20	2	3			
Patient 21	2				
Patient 22	2				
Patient 23	1,5				
Patient 24	1,5				
Patient 25	0,5				
Patient 26	0,5				
Patient 27	0				

Das mediane Zeitintervall zwischen Erstdiagnose der PSC und Lebertransplantation betrug 7,6 Monate (Intervall: 0 – 21 Monate). Bemerkenswert war, dass sich die Zeit zwischen Diagnosestellung und Transplantation zwischen 1993 und 2007 deutlich verlängert hatte, bei jedoch gleichzeitig deutlich gestiegener Anzahl an jährlichen PSC-assoziierten Lebertransplantationen. Zuletzt wurden im Jahr 2005 sieben Patienten unserer PSC-Kohorte transplantiert. Alle Charakteristika der mit PSC transplantierten Patienten unseres Zentrums sind in der Abbildung 22 dargestellt.

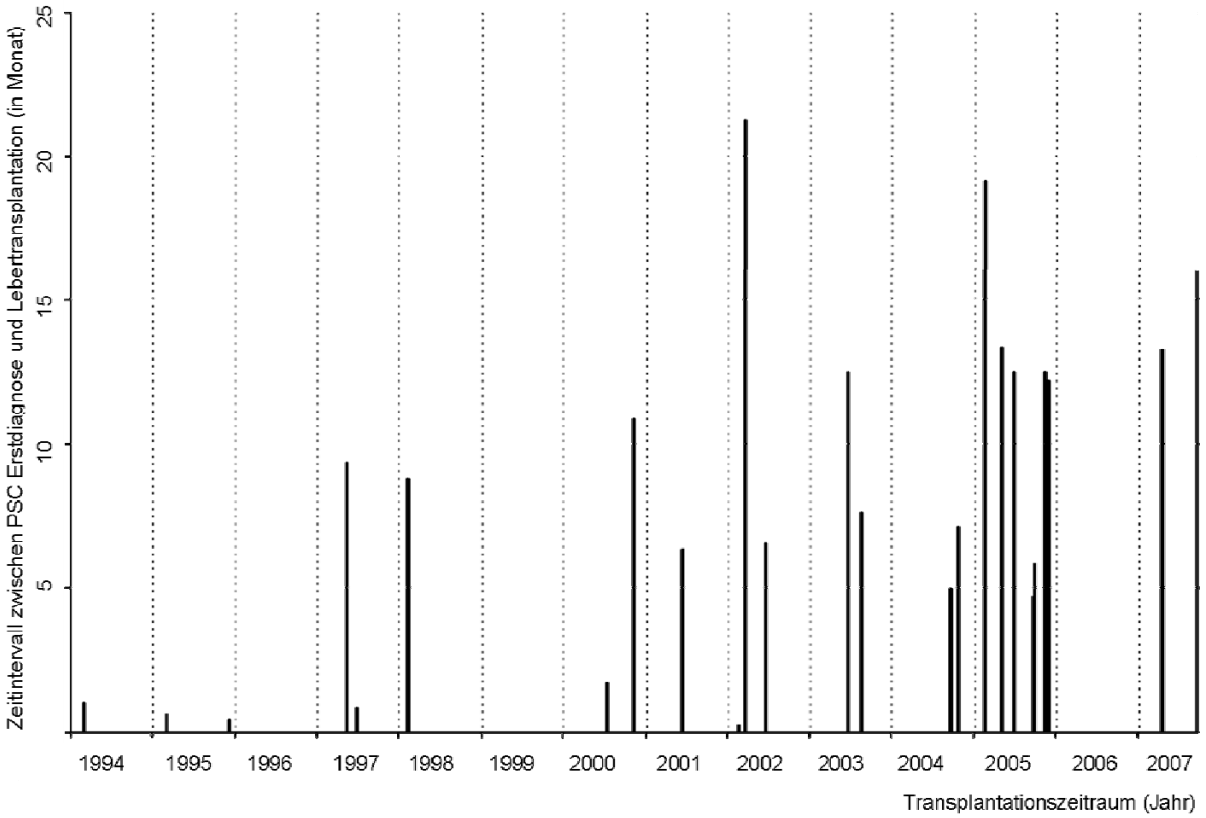


Abbildung 22

Darstellung des individuellen zeitlichen Verlaufs in Monaten zwischen PSC Erstdiagnose und Datum der Lebertransplantation (31.12.1993 - 15.09.2007).

4.3 Prognosefaktoren

Es wurden die bei Diagnosestellung erfassten Parameter hinsichtlich eines statistisch signifikanten Einflusses auf die Endpunkte Lebertransplantation oder Tod untersucht. Hierfür wurden die folgenden Parameter in die statistischen Analysen einbezogen: Laborparameter (AST, ALT, Bilirubin, GGT, AP), das Geschlecht, Alkohol- und Nikotin-Konsum, der BMI, das Vorhandensein einer CED, das

Vorhandensein einer Leberzirrhose, Symptome (Oberbauchschmerzen, Müdigkeit, Ikterus, Pruritus und/oder Fieber), sowie hohes Alter bei Erstdiagnose.

Mittels Cox-Regression wurde die prognostische Relevanz dieser Parameter erst einzeln berechnet. Hierbei zeigte sich, dass das Vorhandensein einer Leberzirrhose, Symptome (Oberbauchschmerzen, Müdigkeit, Ikterus, Pruritus und/oder Fieber), Bilirubin sowie eines hohen Alters bei Erstdiagnose signifikant mit der Entwicklung der Endpunkte assoziiert waren. Hingegen waren sämtliche anderen Laborparameter, das Geschlecht, Alkohol- und Nikotin-Konsum, der BMI, und das Vorhandensein einer CED nicht signifikant mit der Entwicklung der Endpunkte Lebertransplantation oder Tod assoziiert (Tabelle 10)

Tabelle 10

Evaluation klinischer und laborchemischer Parameter hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz für die Entwicklung der Endpunkte Lebertransplantation und Tod mittels univariater Cox-Regression.

Variable	p-Wert	Odd Ratio	Konfidenzintervall 95%	
Zirrhose	<0,001	6,49	2,082	14,919
Alter	0,004	1,04	1,012	1,069
Symptome (Oberbauchschmerzen, Müdigkeit, Ikterus, Pruritus, Fieber)	0,027	2,239	1,094	4,583
Bilirubin	0,036	1,103	1,006	1,210
AP	0,063	1,001	1,000	1,001
Geschlecht	0,079	2,210	0,911	5,356
Alkoholkonsum	0,093	1,954	0,893	4,275
BMI	0,417	0,955	0,854	1,068
Nikotinkonsum	0,429	0,558	0,131	2,370
GGT	0,443	1,001	0,999	1,009
AST	0,860	1,000	0,996	1,005
ALT	0,991	1,000	0,997	1,003

Eine multivariate Analyse (Cox-Regression) wurde mit dem Alter, dem Vorhandensein einer Leberzirrhose, dem Bilirubin-Wert und Symptomen bei Erstdiagnose durchgeführt. Hierbei waren im dritten Schritt der Analyse das Vorhandensein einer Leberzirrhose sowie das Alter bei Diagnosestellung signifikant mit den Endpunkten Lebertransplantation und Tod assoziiert (Tabelle 11).

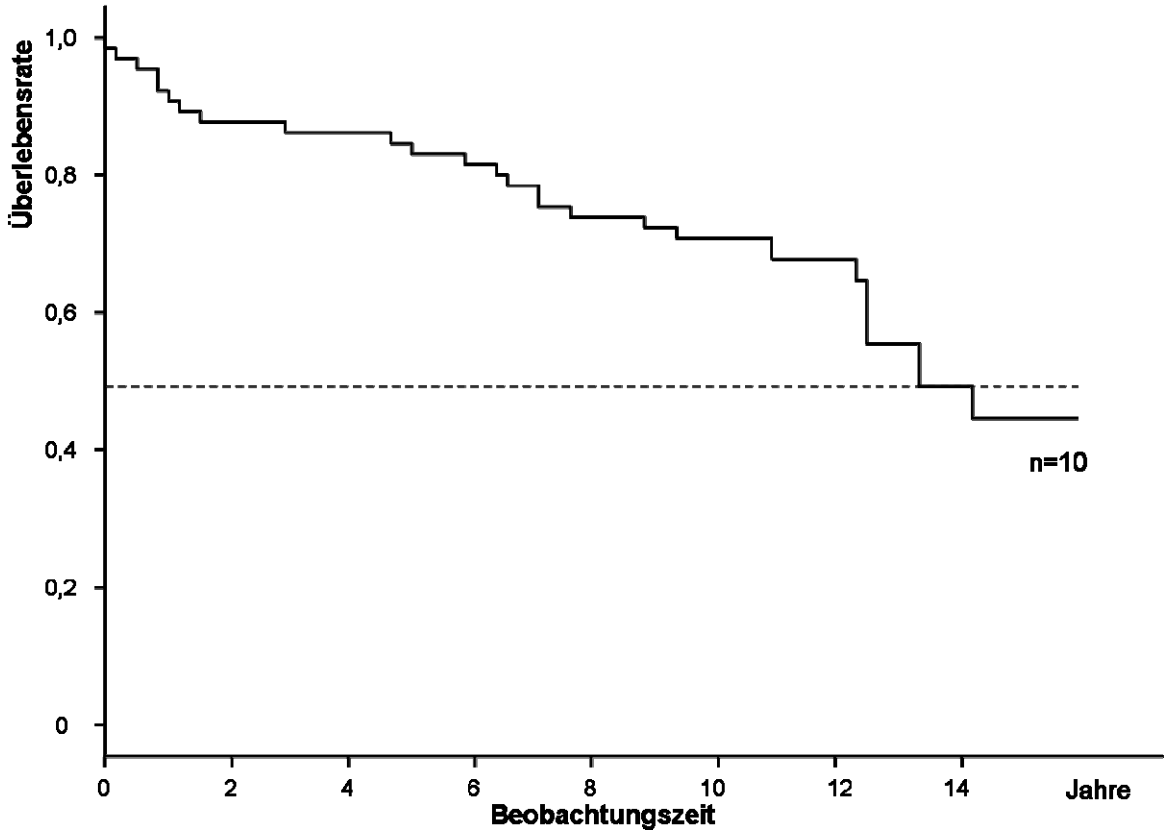
Tabelle 11

Multivariate Analyse (Cox-Regression).

Variable	p-Wert	Odd Ratio	Konfidenzintervall 95%	
Zirrhose	<0,001	7,61	3,15	18,41
Alter	0,02	1,05	1,02	1,07

4.4 Überlebensanalyse

Die Überlebensanalyse wurde mittels einer Kaplan-Meier Berechnung durchgeführt. Endpunkte waren Lebertransplantation und Tod, die Beobachtungsdauer war das Zeitintervall zwischen der Diagnose der PSC und den Endpunkten. Die mediane transplantationsfreie Überlebenszeit in unserer Population betrug 13,3 Jahre, wie in der Abbildung 23 dargestellt.

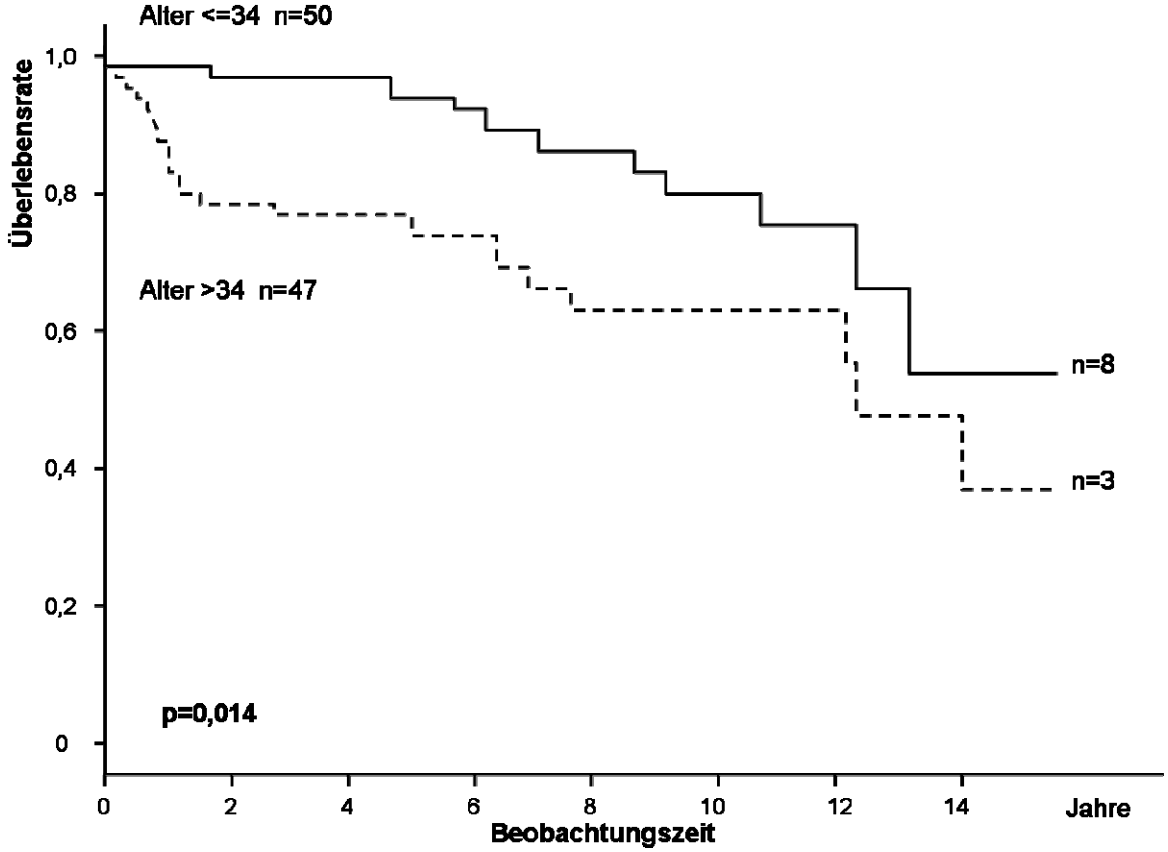


Patienten noch in der Beobachtung n=	97	78	69	58	44	28	23	13

Abbildung 23

Darstellung des transplantationsfreien Überlebens bei 97 Patienten mit PSC nach Kaplan Meier.

Die drei signifikanten Prognosefaktoren aus der Cox-Regression Analyse wurden mittels Kaplan-Meier Analyse untersucht und in der Abbildungen 24, 25 und 26 dargestellt. Hiermit zeigte sich, dass die Patienten mit einem Alter jünger oder gleich 34 Jahre eine signifikant bessere Prognose als die Patienten mit einem Alter über 34 Jahre hatten.

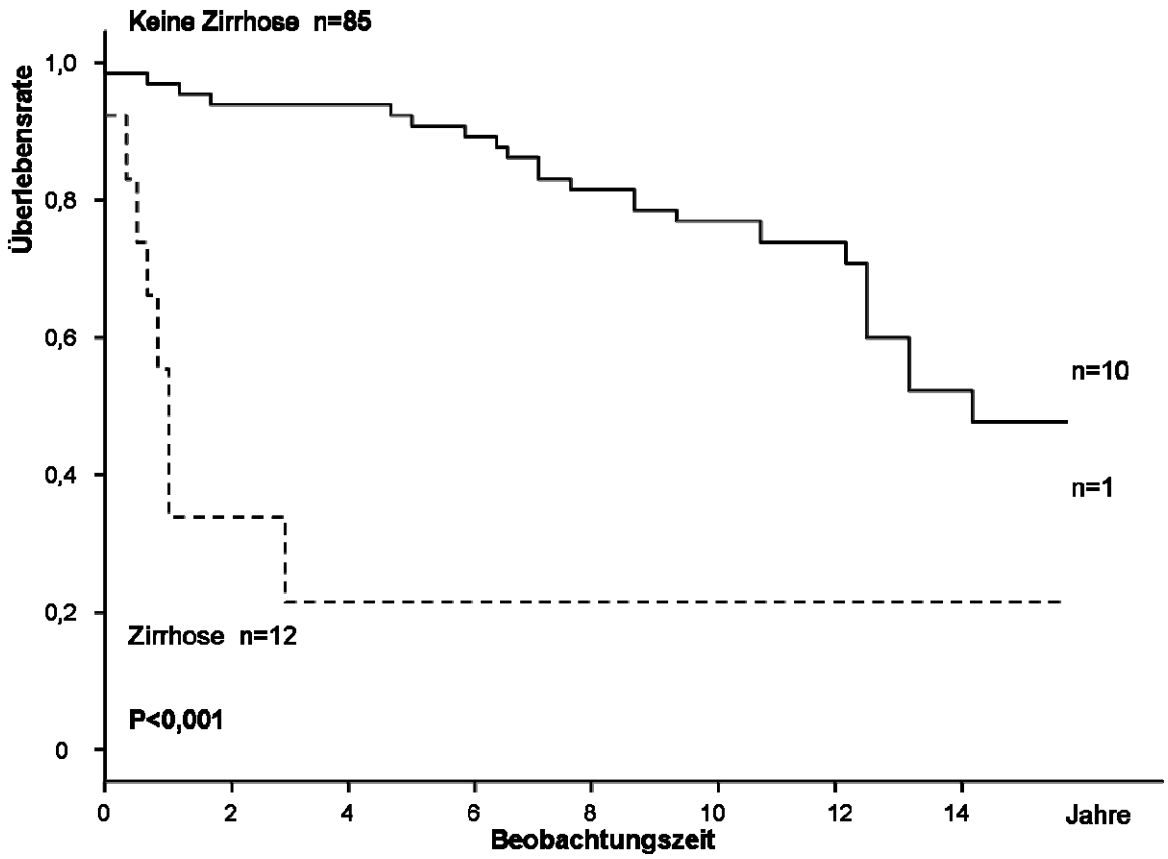


Patienten noch in der Beobachtung								
Alter <= 34 n=	50	46	43	37	30	20	15	8
Alter > 34 n=	47	32	26	21	14	8	8	5

Abbildung 24

Transplantationsfreies Überleben in Abhängigkeit des Alters bei Diagnose. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich mit der Altersgrenze von 34 Jahren in der Log Rank (Mantel-Cox) Analyse.

Ebenso zeigt die Abbildung 25, dass das Vorhandsein einer Leberzirrhose bei der Diagnosestellung ein entscheidender Parameter für die Prognosevorhersage war. Die mediane transplantationsfreie Überlebenszeit betrug im Fall der Feststellung einer Leberzirrhose bei der PSC-Erstdiagnose ein Jahr.

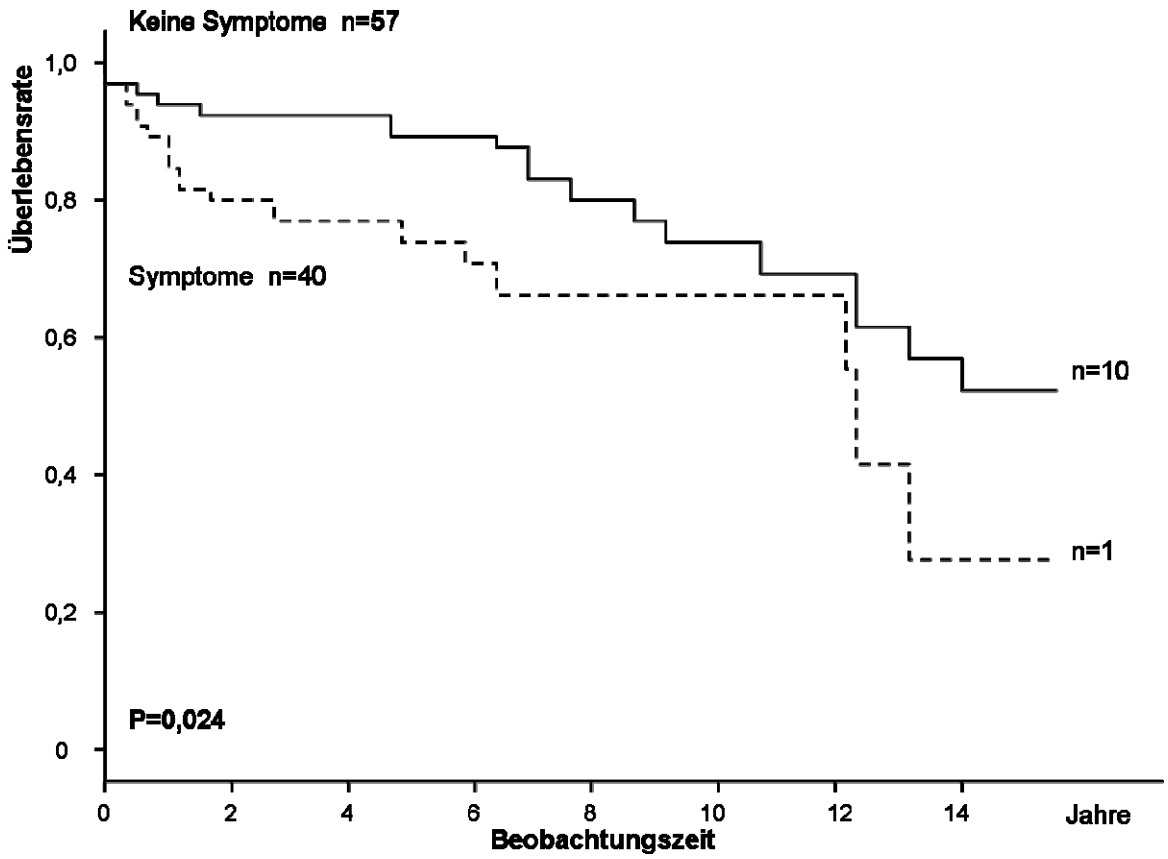


Patienten noch in der Beobachtung								
Zirrhose	n= 12	3	2	0	0	0	0	0
Keine Zirrhose	n= 85	75	67	57	43	27	22	12

Abbildung 25

Transplantationsfreies Überleben abhängig vom Vorhandensein einer Leberzirrhose bei Diagnose. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Log Rank (Mantel-Cox) Analyse, p=0,0000005.

Das transplantationsfreie Überleben wurde durch das Vorhandensein von Symptomen bei der Diagnosestellung signifikant beeinflusst. In der Abbildung 26 ist dieser signifikante Unterschied dargestellt: Patienten mit Symptomen hatten ein medianes transplantationsfreies Überleben von 12,4 Jahren, asymptomatische Patienten hatten hingegen ein medianes transplantationsfreies Überleben von 19 Jahren.



Patienten noch in der Beobachtung								
Symptome	n= 40	30	27	21	14	8	6	1
Keine Symptome	n= 57	48	42	37	30	20	17	12

Abbildung 26

Transplantationsfreies Überleben abhängig vom Vorhandensein von Symptomen bei Diagnose. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Log Rank (Mantel-Cox) Analyse, p=0,024.

5 Diskussion

5.1 Charakteristika

5.1.1 Patienten

Zwischen Erstdiagnose und Ende der Beobachtung (Tod, Enddatum dieser Analyse: der 01.11.2007 oder Zeitpunkt der letzten Visite) lag eine mediane Beobachtungszeit von 8,8 Jahren. Somit handelte es sich in unserer Studie bzgl. der Darstellung des ausführlichen Krankheitsverlaufs um die Erhebung mit dem

zweitlängsten Beobachtungszeitraum nach der Beobachtungsstudie von Bergquist et al. aus dem Jahr 2007. Bergquist et al. beschrieben eine schwedische Population mit einer medianen Beobachtungszeit von 9,1 Jahren [Bergquist et al. 2007].

Bei mehr als 50% der hier beschriebenen Patienten erfolgte die Diagnosestellung der PSC bereits vor Erstvorstellung in unserer Klinik; daher stützen sich viele Angaben zur frühen Diagnostik auf auswärtige Befunde. Alle Patienten mit mangelnden Verläufen wurden aus der Studie ausgeschlossen.

In unserer monozentrischen Studie wurden insgesamt 97 Patienten mit einer PSC charakterisiert, somit ist sie die zweitgrößte bislang publizierte deutsche Studie. Die größte monozentrische Analyse wurde an 273 Patienten in Hannover durchgeführt [Tischendorf et al. 2007]. In unserer Kohorte fanden sich ursprünglich 32 weitere Patienten, die sich in unserem Zentrum nur zur Lebertransplantation vorstellten. Diese Patienten wurden aufgrund des mangelnden Verlaufs vor - und wenn die Patienten im Ausland wohnten - auch nach der Transplantation von der Analyse ausgeschlossen. Weiterhin waren 44 Patienten lediglich sporadisch vorstellig, zum Beispiel im Rahmen einer einmaligen endoskopischen oder chirurgischen Versorgung. Der Ausschluss dieser Patienten aus der Analyse verminderte zwar die Gesamtzahl der untersuchten Patienten, er ermöglichte uns aber eine Langzeitbeobachtung mit starken Endpunkten, die bezüglich der Prognose sehr aussagekräftig war.

Die Komposition der Gruppe mit 68% Männern und 32% Frauen entsprach der Literaturlage [Lee and Kaplan 1995]. Das Alter bei der Diagnose lag im Median bei 34 Jahren, somit war die PSC in unserer Kohorte früh diagnostiziert worden. Nur zwei Studien zeigten mit 32 Jahren ein jüngeres Alter bei Erstdiagnose [Aadland et al. 1987, Tischendorf et al. 2007].

Bei der Diagnosestellung wiesen 41% unserer Patienten Symptome auf. Dieses Ergebnis lag im unteren Bereich der aktuellen Literaturlage. In der britischen Studie von 1991 wiesen 83% der Patienten Symptome auf: davon 93% Müdigkeit, 67% Oberbauchschmerzen, 67% Ikterus [Farrant et al. 1991]. In der spanischen Studie von 1994 waren sogar 84% der Patienten symptomatisch, am häufigsten litten diese Patienten unter Ikterus und Müdigkeit (jeweils 69% von allen Patienten). Im

Rahmen dieser Studie wurden Fragebögen bezüglich des Vorhandenseins von Symptomen an Gastroenterologen in ganz Spanien verschickt. Hierdurch wurden die Daten systematisch und prospektiv erhoben [Escorsell et al. 1994]. Die niedrigsten Prozentsätze an symptomatischen Patienten wurden in zwei populationsbasierten Analysen aus Kanada (2007) und Süd-Wales (2004) mit jeweils 43% und 47% symptomatischen Patienten festgestellt [Kaplan et al. 2007, Kingham et al. 2004]. Durchgängig weisen aktuelle Studien einen niedrigeren Prozentsatz an symptomatischen Patienten auf als ältere Studien. Diese Unterschiede lassen sich zuerst durch die Tatsache erklären, dass die PSC immer häufiger schon frühzeitig aufgrund von erhöhten Leberwerten, somit vor dem Auftreten von Symptomen wie Ikterus oder Fieberschübe diagnostiziert wird. Neue bildgebende Verfahren wie MRCP und hochauflösende Sonographie ermöglichen oftmals eine frühzeitige Diagnosestellung auch wenn fehlende Symptome und nur mäßig erhöhte Laborwerte eine invasive Abklärung mit ERC noch nicht indizieren.
Auch ist eine Beeinflussung unserer Daten durch die rein retrospektive Erhebung nicht ausgeschlossen, insbesondere sind im Vergleich zum systematischen Vorgehen in Spanien mit Fragebögen möglicherweise einzelne Daten unterrepräsentiert erhoben worden.

5.1.2 Diagnosestellung

Die PSC Diagnose erfolgte bei 89 unserer Patienten mittels ERC. Auch wenn die endoskopische Darstellung der Gallengänge bei der Diagnosestellung der PSC der Goldstandard ist, wurden insgesamt acht Patienten in unsere Erhebung eingeschlossen, deren PSC ohne ERC gesichert worden war. Bei drei Patienten dieser Gruppe erfolgte die Diagnosestellung der PSC mittels MRCP. Eine Untersuchung aus Bonn konnte an 150 Patienten mit typischen PSC Symptomen belegen, dass zur Abklärung eines PSC-Verdachts die MRCP ein der ERC durchaus gleichwertiges Diagnoseverfahren ist: In dieser Studie wurden alle 150 Patienten sowohl mittels ERC als auch mittels MRCP untersucht. Die Diagnose der PSC wurde mittels ERC bei 34 von 150 Patienten gestellt, hierbei wies die MRCP im Vergleich eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 99% auf [Textor et al. 2002]. Die fünf verbleibenden Patienten unserer Gruppe wurden während der Verlaufsbeobachtung weder mittels ERC noch mittels MRCP untersucht. Die

Diagnosestellung erfolgte bei zwei Patienten histologisch durch eine Leberbiopsie und bei drei weiteren Patienten nach rein klinischen Gesichtspunkten: alle litten unter einer CED mit begleitender Cholestase, bei einem Patienten waren positive pANCAs nachweisbar. Im Gegensatz zu unserer retrospektiven Studie war in der Studie aus Hannover und aus Schweden bei allen Patienten eine ERC durchgeführt worden [Tischendorf et al. 2007, Broomé et al. 1996].

5.1.3 Begleiterkrankungen

Eine CED wurde bei 64% unserer Patienten diagnostiziert. In Norwegen wurde dagegen eine Rate von 100% beschrieben [Aadland et al. 1987].

Dies könnte zwei Gründe haben. Zuerst könnte die niedrige Rate als eine deutsche Besonderheit betrachtet werden, da die einzige andere deutsche Studie über klinische Charakteristika und den Verlauf bei der PSC - die hannoversche Studie von 2007 - eine vergleichbare Rate (63%) aufwies [Tischendorf et al. 2007]. Zweitens wurden in unserer Kohorte asymptomatische Patienten nicht systematisch auf das Vorhandensein einer CED untersucht: So wurde nicht bei allen Patienten eine Koloskopie mit Stufenbiopsien durchgeführt, weshalb klinisch inapparente aber histologisch nachweisbare Schleimhautveränderungen im Sinne einer CED möglicherweise einer Erfassung entgangen sein könnten.

In der Subgruppenanalyse waren die Patienten, die zusätzlich an einer CED erkrankt waren, jünger als die anderen Patienten (32,4 vs. 37,8 Jahren). Aber es konnte im Gegensatz zu der schwedischen Studie von 1996 kein signifikanter Altersunterschied festgestellt werden [Broomé et al. 1996]. Ursache hierfür könnte unsere geringere Patientenzahl sein. In der multizentrischen schwedischen Studie wurden 305 Patienten untersucht. Ein Grund für den Altersunterschied könnte darin liegen, dass Patienten mit CED häufig schon frühzeitig unter einer regelmäßigen ärztlichen Betreuung stehen und somit klinische Symptome und erhöhte Leberwerte eher auffallen. Die Aufteilung der CED in 89% CU und 11% MC entsprach der Literaturlage [Lee und Kaplan 1995].

Elf Patienten unserer Kohorte wiesen parallel zur PSC eine AiH auf (11,3%). Die Diagnose der AiH wurde in der Regel anhand von erhöhten Transaminasen, Nachweis von Autoimmun-Antikörpern, histologisch oder durch ein laborchemisches

Ansprechen auf eine Steroidtherapie belegt. Im Vergleich hierzu wurde in den Studien aus Hannover, Swansea und Calgary ein AiH-PSC Overlap-Syndrom bei 6,6%, 9,4% und 10,2% der an einer PSC erkrankten Patienten diagnostiziert [Tischendorf et al. 2007, Kingham et al. 2004, Kaplan et al. 2007].

In einer neueren prospektiven Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit einem AiH-PSC Overlap-Syndrom jünger bei der Erstdiagnose sind [Floreani et al. 2005]. In unserer Kohorte lag das mittlere Alter bei Diagnosestellung bei 32 Jahren und somit geringfügig unter dem mittleren Alter der PSC-Patienten ohne AiH-Overlap (34,6 Jahre). Ein signifikanter Unterschied konnte aber nicht gezeigt werden.

In derselben Studie von Floreani et al. wurde eine geringere Assoziationsrate mit CED bei Patienten gesehen, die gleichzeitig an einer AiH litten. Auch diese Beobachtung wird in unserer Population im Trend bestätigt mit einer CED-Häufigkeit von 54,5% bei PSC-AiH Overlap versus 65% ohne AiH. Der Chi-Quadrat Test zeigte, dass auch dieser Unterschied in unserer Kohorte nicht signifikant war. Möglicherweise ist diese Beobachtung der Tatsache geschuldet, dass die im Falle einer AiH eingesetzte immunsuppressive Therapie einen unterdrückenden - und somit maskierenden - Einfluss auf eine konkomitante CED gehabt haben könnte.

5.2 Verlauf

5.2.1 Leberzirrhose

In unserer Kohorte wurde bei elf von 36 Patienten (31%) eine Leberzirrhose innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung der PSC diagnostiziert. Vor dem Hintergrund, dass die Entstehung einer Leberzirrhose ein wichtiger Parameter für die Prognose einer PSC ist, kommt der Früherkennung einer Zirrhose eine besondere Bedeutung zu.

Zur Definition des Endpunkts Leberzirrhose wurden neben eindeutiger Klinik, Laborparametern und Bildgebung auch histologische Ergebnisse ausgewertet. Histologische Befunde nach Leberbiopsie lagen in unserer Kohorte nach der Klassifikation nach Scheuer und Desmet vor. Somit ist ein direkter Vergleich zur vorherigen Studien, in denen überwiegend nach Ludwig klassifiziert worden ist, erschwert. Nach beiden Systemen entsprach jedoch das Stadium IV einer biliären Zirrhose, weshalb der Endpunkt Leberzirrhose zweifelsfrei vergleichbar war.

In unserer Studie wurden Leberbiopsien nur in einem geringen Anteil der Patienten durchgeführt. Die Diagnose einer Leberzirrhose wurde im Rahmen der ersten durchgeführten Biopsie bei 18% der punktierten Patienten gestellt. Für eine vergleichende Einordnung dieser Daten war die Literaturlage zu heterogen. Eine schwedische Langzeitbeobachtungsstudie zeigte eine signifikante Abnahme des histologischen Nachweises einer Zirrhose bei PSC-Erstdiagnose von 40% in den Jahren vor 1998 auf 21% nach 1998 (p=0,01) [Bergquist et al. 2007]. Eine Studie aus Norwegen mit nur 17 Patienten stellte bei Erstdiagnose der PSC keine einzige Zirrhose fest. Auch hier wurden wiederum nur elf von 17 Patienten bioptiert [Boberg et al. 1998]. Ein histologischer Verlauf mit einem medianen Zeitabstand von sechs Jahren konnte bei zehn Patienten gewonnen werden. Hierbei sahen wir bei der Mehrheit der Patienten bezüglich des Entzündungsgrades eine Stabilisierung ohne Progress, möglicherweis als Folge der hier initiierten UDC Langzeitherapie. Eine Progression der Fibrose wurde allerdings bei 80% der Patienten im Verlauf bis zur zweiten Biopsie gesehen. Dies legt einerseits die Vermutung nahe, dass der Mechanismus der Parenchymfibrosierung bei der PSC nicht ausschließlich über die entzündliche Inflammation getriggert war, andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Indikation zur Re-Biopsie nur gestellt wurde, wenn klinisch ein Progress der Erkrankung vermutet werden musste.

In unserer Studie spielte die Abdomen-Sonographie zur Diagnosestellung der Leberzirrhose eine entscheidende Rolle: von 36 Patienten mit einer Leberzirrhose wurden 35 Patienten mittels Abdomen-Sonographie diagnostiziert, bei einem Patienten mittels Leberpunktion. Ein Patient wies sowohl in der Abdomen-Sonographie als auch in der Histologie typische zirrhotische Veränderungen auf. Hieraus lässt sich ableiten, dass in unserer Klinik die Histologie zur Diagnosesicherung einer Leberzirrhose im Gegensatz zu der Abdomen-Sonographie nicht eingesetzt wird. Die Abdomen-Sonographie ist in erfahrenen Händen eine einfache wiederholbare Untersuchung ohne Komplikationsrisiko, die auch zur Verlaufsbeobachtung der Entwicklung einer Leberzirrhose sinnvoll ist. Andere nicht invasive Verfahren, wie die Steifigkeit-Messung der Leber (zum Beispiel mittels Fibroscan®), sind noch in Erprobung und spielen zurzeit noch keine Rolle im klinischen Alltag.

5.2.2 Malignome

PSC Patienten haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöhtes Malignomrisiko. Im Vordergrund steht hier das CCC. Es wurde bei Patienten mit PSC aber auch eine Häufung von kolorektalen Karzinomen und von Pankreas-Malignomen beschrieben [Bergquist et al. 2002].

Bei neun Patienten unserer Population (9%) wurde ein CCC diagnostiziert, was in etwa der Datenlage mit Raten von 5% bis 20% entsprach [Farrant et al. 1991, Bergquist et al. 2007]. Eine viel zitierte CCC-Rate von 36% stammte aus einer australischen Studie mit elf transplantierten PSC-Patienten. Bei vier dieser Patienten wurde ein CCC als Zufallsbefund entdeckt. Aufgrund der sehr geringen Patientenanzahl sollte diese ungewöhnlich hohe Rate an PSC-assoziierten CCC jedoch sehr zurückhaltend bewertet werden. Im Weiteren wird sich in dieser Studie nur auf transplantierte Patienten bezogen, weshalb ein Vergleich mit unsere Studie nicht möglich ist [Miros et al. 1991].

Bei 56% unserer neun Patienten mit nachgewiesenem CCC wurde die Diagnose des CCCs innerhalb eines Jahres nach Erstdiagnose der PSC gestellt. Dies ist die bislang höchste beschriebene Inzidenzrate von CCC im ersten Jahr nach Diagnosestellung der PSC. Problematisch erscheint, dass das klinische Bild der PSC sehr heterogen ist, sodass viele Patienten über Jahre asymptomatisch bleiben. Fünf von neun Patienten mit CCC hatten Symptome bei der Diagnosestellung, und bei vier davon wurde das CCC im ersten Jahr nach der PSC-Erstdiagnose festgestellt. Alle Patienten mit CCC, bei denen Laborparameter bei Erstdiagnose vorhanden waren (sechs von neun), hatten eine deutliche AP und GGT-Erhöhung. Somit liegt die Vermutung nahe, dass Patienten, bei denen eine PSC möglicherweise eine lange Zeit inapparent verlaufen war, erst durch das Auftreten eines CCCs Beschwerden entwickelten, die dann zur Erstdiagnose der PSC und zeitnah zur Diagnose des CCCs führen. Die Patienten mit der fast gleichzeitigen Diagnosestellung einer PSC und eines CCCs scheinen hierbei eine schlechtere Prognose zu haben als die anderen CCC-Patienten. Nur einer dieser Patienten wurde transplantiert, drei sind im Verlauf gestorben. Hiermit wird die Herausforderung, diese Patienten frühzeitig zu erkennen, unterstrichen, um CCCs in einem noch behandelbaren Stadium zu diagnostizieren.

Vier Patienten mit CCC aus unserer Kohorte erhielten eine Lebertransplantation. Ein Patient verstarb noch perioperativ, die drei anderen lebten zum Zeitpunkt des Analyseabschlusses (jeweils 4, 5 und 14 Jahre nach OLT). Im Vergleich hierzu beschrieb eine Langzeitbeobachtungsstudie von 280 aufgrund eines CCCs transplantierten Patienten eine Überlebensrate nach einem, drei und fünf Jahren von 74%, 60% und 38% [Becker et al. 2008]. Der verstorbene Patient aus unserer Kohorte erlag rezidivierenden Blutungen aus der Arteria hepatica. Solche angiologischen Komplikationen der Transplantation sind bei der PSC nicht selten [Bjøro et al. 2006].

5.2.3 Small-duct PSC

In unserer Kohorte wurde bei neun Patienten (9,3%) eine small-duct PSC diagnostiziert. Dieser Prozentsatz entsprach der Datenlage von 5 bis 10% [Levy und Lindor 2006]. Die Patientenzahl blieb in unserer Studie zu klein, um signifikante Ergebnisse zu erzielen, dennoch konnten einige Charakteristika erhoben werden.

Zuerst wurde in unserem Patientenkollektiv die PSC mit 32,6 Jahren bei Diagnosestellung in einem jüngeren Alter als in den vorherigen Studien diagnostiziert. In den drei Studien aus dem Jahr 2002 lag das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose zwischen 38 und 39,9 Jahren [Angulo et al. 2002, Björnsson et al. 2002, Broomé et al. 2002]. In der Studie aus der Mayo Clinic von 2008 lag das Alter bei 36,7 Jahren [Charatcharoenwitthaya et al. 2008]. Somit sahen wir eine Tendenz zur Senkung des Alters bei der Erstdiagnose, die sich durch die verbesserte Früherkennung der PSC erklären lassen könnte.

Eine begleitende CED wurde bei 67% der Patienten festgestellt, was vergleichbar der Prävalenz von CED in der large-duct PSC Patientenpopulation war. Unser Ergebnis entsprach der inhomogenen Literaturlage. Drei von vier Studien wiesen eine CED-Prävalenz von 50 bis 88% auf [Björnsson et al. 2002, Broomé et al. 2002, Charatcharoenwitthaya et al. 2008]. Eine Studie [Angulo et al. 2002] wurde nur aus small-duct PSC Patienten mit CED und einer Cholestase rekrutiert, folglich wies diese eine Begleiterkrankungsrate von 100% auf.

In unserer Kohorte von Patienten mit small-duct PSC wurde bei keinem der

sechs Patienten, die zusätzlich an einer CED erkrankt waren, ein Kolonkarzinom diagnostiziert. Eine amerikanische Studie aus der Mayo Clinic zeigte hingegen, dass Patienten mit small-duct PSC im Vergleich zu Patienten mit large-duct PSC ein vergleichbar hohes Risiko für Kolonkarzinome hatten [Charatcharoenwitthaya et al. 2008]. Wie zuvor erwähnt, war die Anzahl von Patienten mit small-duct PSC in unserer Kohorte allerdings zu gering, um vergleichende Analysen anzustellen.

Bei fünf der neun Patienten mit small-duct PSC erfolgten weitere ERC-Kontrollen im Verlauf. Hierbei zeigte sich bei 44% der Patienten (vier Patienten) eine Progression in eine large-duct PSC. Hierin unterschied sich unsere Kohorte deutlich von den vorherigen Studien, in denen Größenordnungen zwischen 7 und 17% benannt wurden.
Zwei small-duct PSC Patienten (22%) wurden im Verlauf transplantiert. Der Anteil lag somit deutlich über der Schwankungsbreite zwischen 3 und 14% transplantierter Patienten anderer Erhebungen [Angulo et al. 2002, Björnsson et al. 2002, Broomé et al. 2002, Charatcharoenwitthaya et al. 2008]. Zu berücksichtigen war hier, dass unser Klinikum als führendes Lebertransplantationszentrum in Deutschland mit 139 Lebertransplantationen im Jahr 2007 (davon vier (3%) wegen PSC) vornehmlich Patienten mit schwer verlaufender PSC rekrutierte. Folglich näherten sich die Prozentzahlen der transplantierten Patienten mit small-duct PSC und large-duct PSC deutlich an: 22% vs. 27,8 %. Im gesamten beobachteten Verlauf wurde wie in den oben genannten Studien zur small-duct PSC kein CCC diagnostiziert.

5.2.4 Therapieansätze

Die Mehrheit unserer Patienten wurde entsprechend der gültigen Therapieempfehlungen bei gesicherter PSC mit Ursodeoxycholsäure (UDC) behandelt. Im Mittel betrug die erste dokumentierte Dosis nach Diagnosestellung der PSC 11 mg UDC/kg Körpergewicht täglich, die im weiteren Beobachtunsgzeitraum im Mittel auf 16 mg/UDC/kg Körpergewicht täglich gesteigert wurde. Somit spiegelte die UDC Dosierung die veränderte Dosierungsempfehlung im Laufe der letzten Jahre wieder. Dennoch beschreiben andere Kohortstudien eine noch höhere Dosierung mit UDC [Van Hoogstraten et al. 1998, Olsson et al. 2005, Lindor 1997, Harnois et al.

2001]. Ein möglicher positiver Effekt einer höheren Dosierung bezüglich Krankheitsprogression und Überleben, der für die PBC belegt werden konnte, wurde in jenen vier Studien jedoch nicht nachgewiesen. Möglicherweise waren hier Patientenzahl und Beobachtungszeit für eine positive Korrelation nicht ausreichend [Lindor 1997, Olsson et al. 2005, Van Hoogstraten et al. 1998]. Die aktuellste Studie aus dem Jahr 2009 mit hochdosiertem UDC wurde wegen erhöhten Komplikationsraten in der UDC-Gruppe nach 6 Jahren abgebrochen [Lindor et al. 2009].

Über ein Viertel unserer Patienten erhielt eine OLT (28 %). Im Vergleich zu der bisherigen Studienlage ist dies ein relativ hoher Prozentsatz, allerdings wurden in Hannover mit 39,6% noch deutlich mehr Patienten der beschriebenen PSC Kohorte transplantiert [Tischendorf et al. 2007]. In der aktuellsten Studie aus Schweden von 2007 betrug die Transplantationsrate der PSC-Patienten 31%, während im Jahr 1996 diese Rate noch bei 11% lag [Bergquist et al. 2007, Broomé et al. 1996]. Alle Studien vor dem Jahr 2000 wiesen eine Transplantationsrate von weit unter 20% auf. Hieraus lies sich eine allgemeine und konstante Zunahme der Transplantationsrate bei der PSC erkennen, was möglicherweise auf die Art der Patientenrekrutierung zurückzuführen ist. Während noch vor fünfzehn Jahren Patienten mit PSC überwiegend in internistischen Ambulanzen der Universitätskliniken betreut wurden, wird mittlerweile ein erheblicher Anteil der Patienten direkt über die Transplantationsambulanzen der chirurgischen Kliniken vorstellig.

In unserem Zentrum wurde 1988 mit Lebertransplantationen begonnen. Im Jahr 1999 wurde die Leberlebendspende eingeführt und allein 2005 wurden 139 Lebertransplantationen durchgeführt. Insgesamt erfolgten in unserem Zentrum seit 1988 bei einer Gesamtzahl von insgesamt 2190 Lebertransplantationen 97 Lebertransplantationen aufgrund einer PSC (0,04%). Im Jahr 2007 wurden 4 von 133 (3%) Patienten aufgrund einer PSC transplantiert, was auf eine zunehmende Bedeutung der PSC als Indikationsstellung zur Transplantation hinweist.

Betrachtet man nur die Patienten, die transplantiert wurden, so fällt auf, dass sich der Verlauf von Erstdiagnose bis zur Transplantation zwischen 1994 und 2007 deutlich verlängert hat. Im Vergleich zu Hannover, wo die mediane Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Lebertransplantation 82 Monaten betrug, ist unsere mediane Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Lebertransplantation mit 7,6

Monaten deutlich kürzer.

Wenn die Listung zur OLT erfolgt war, so wies eine retrospektive Studie aus Skandinavien (Dänemark, Norwegen, Schweden und Finnland) aus einem Beobachtungszeitraum von 1990 bis 2000 eine mittlere Wartezeit zwischen Listung und Transplantation von lediglich einem Monat auf (Intervall: 0- 17 Monate). Interessant war, dass sich in dieser Studie die Wartezeit zwischen 1990 und 2000 nicht verlängert hatte [Brandsaeter et al. 2003a]. Zwei Gründe können zur Erklärung in Betracht gezogen werden. Zum einen war offensichtlich, dass die Intervalle von Diagnosestellung und OLT nicht mit denen von Listung und OLT verglichen werden können, zum anderen wies die Inzidenz der PSC große geographische Unterschiede auf mit einer deutlich höheren Inzidenz in beispielsweise den skandinavischen Ländern. Hier ließ sich über eine gesundheitspolitisch höherrangige Stellung der OLT von PSC-Patienten im angewandten Allokationssystem spekulieren.

5.3 Überlebensanalyse

5.3.1 Prognosefaktoren

Seit der ersten Publikation eines Prognosemodells bei PSC im Jahr 1987 wird nach Parametern gesucht, die eine bessere Vorhersage des Krankheitsverlaufs ermöglichen [Helzberg et al. 1987]. Hierbei sind mit der Zeit verschiedene Modelle entwickelt worden, das geläufigste davon ist der Mayo-Risk-Score [Wiesner et al. 1989]. Alle basieren auf klinischen und paraklinischen Parametern zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die sechs vorherigen Studien wurden bereits in der Einleitung vorgestellt [Farrant et al. 1991, Broomé et al. 1996, Kim et al. 2000, Tischendorf et al. 2007, Helzberg et al. 1987, Wiesner et al. 1989]. Zwei Parameter waren in fünf von sechs Studien signifikant mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet: hohes Alter bei Diagnosestellung und hohes Bilirubin. Die anderen Parameter, die in einzelnen Studien prognostische Signifikanz erreichen konnten, sind indirekte Zeichen für das Vorhandensein einer Leberzirrhose. In unserer Studie wurden Parameter wie Splenomegalie oder stattgehabte Blutung aus Ösophagusvarizen nicht erhoben, dafür aber das sonographische Bild einer Leberzirrhose. Das Vorliegen einer Leberzirrhose bei Diagnosestellung oder innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung ist in unserer Kohorte der wichtigste prognostische Parameter mit

einem p-Wert < 0,01. In unserem klinischen Alltag spielt in der Diagnosestellung der Leberzirrhose die Abdomen-Sonographie eine entscheidende Rolle.

Ein höheres Alter bei der Diagnosestellung war in unserer Kohorte wie in fünf vorherigen Studien prognostisch ungünstig [Farrant et al. 1991, Broomé et al. 1996, Kim et al. 2000, Tischendorf et al. 2007, Wiesner et al. 1989]. In unserer Population hatten Patienten, die bereits bei der Diagnosestellung über 34 Jahre alt waren, eine signifikant schlechtere Prognose (p=0,014). Nach Literaturlage war das mediane Alter bei Diagnosestellung bei 39 Jahren [Lee und Kaplan 1995]. Nur zwei Studien hatten mit 32 Jahren ein deutlich niedrigeres medianes Alter bei der PSC-Erstdiagnose [Tischendorf et al. 2007, Aadland et al. 1987]. Diese Studien weisen somit noch einmal auf die zentrale Bedeutung der Früherkennung der PSC hin. Patienten mit unklar erhöhten Cholestase-Parametern sollten gründlich auf eine PSC bis zur Diagnosesicherung oder Ausschluß der Diagnose untersucht werden.

Ein weiterer Parameter mit prognostischer Relevanz für einen ungünstigen Verlauf war in unserer Studie das Vorhandensein von Symptomen bei Erstdiagnose p=0,024. Diese waren sowohl Ikterus, Pruritus, Fieber und Oberbauchschmerzen als auch Müdigkeit. Die Auswirkung von Symptomen auf das Überleben wurde bereits in der ersten größeren Kohortstudie zur PSC untersucht [Helzberg et al. 1987]. Hierbei wiesen 75,5% der 53 Patienten Symptome bei Erstdiagnose auf, was von schlechter Prognose war. Neben den von uns erfassten Symptomen waren in der Helzberg-Studie auch eine Erhöhung der Transaminasen oder der Nachweis von Aszites als Symptom gewertet worden, was die hohe Rate an Symptomen bei Erstdiagnose in dieser Studie erklären kann. Auch in dieser Studie hatten asymptomatische Patienten einen klinisch milderen Verlauf.

Als weiterer prognostisch ungünstiger Faktor wird in den meisten Studien eine Erhöhung des Bilirubins bei Erstdiagnose beschrieben [Broomé et al. 1996, Helzberg et al. 1987, Kim et al. 2000, Tischendorf et al. 2007, Wiesner et al. 1989]. Auch in unserer Studie wies ein erhöhter Bilirubin-Wert bei Diagnosestellung auf einen ungünstigen Verlauf.

Abschließend lassen sich drei Parameter von prognostischer Signifikanz vorschlagen: Wenn zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Leberzirrhose, ein fortgeschrittenes Alter oder PSC typische Symptome bestehen, ist mit einem

ungünstigeren Verlauf zu rechnen. Umso mehr muss mit Nachdruck die Früherkennung optimiert werden.

5.3.2 Überlebenszeit

Das mediane transplantationsfreie Überleben in unserer Kohorte lag bei 13,3 Jahren. Dies stellte die zweitlängste Überlebenszeit in den bislang publizierten Studien dar. Das längste mediane transplantationsfreie Überleben wurde in den Niederlanden mit 18 Jahren beschrieben [Ponsioen et al. 2002]. Hier muss berücksichtigt werden, dass nicht das Gesamtüberleben der Patienten verglichen wurde, sondern das transplantationsfreie Überleben. In der holländischen Studie mit einer Beobachtungszeit von 6,3 Jahren wurden trotz hoher Patientenzahl (174 Patienten) nur wenige Patienten transplantiert (8%), während in unserer Kohorte 28 % der Patienten einer OLT zugeführt wurden. Der Vergleich beider Studien bezüglich des Gesamtüberlebens ergibt ein reziprokes Verhältnis (18,4% verstorbene Patienten bei Ponsionen et al. versus 9% in unserer Kohorte). Hier korreliert das Gesamtüberleben nicht mit dem transplantationsfreien Überleben, was für den Vorteil einer rechtszeitigen Transplantation sprechen würde.

Wie schon in der Einleitung erwähnt, wird in einigen Ländern oder Zentren die Indikation zur OLT bei Patienten mit PSC eher früher gestellt, um Leberversagen bei fortgeschrittener Leberzirrhose oder CCC vorzubeugen. In diesem Fall verschiebt sich die Wertigkeit des Endpunktes Lebertransplantation. In unserer Studie wurde in der Annahme, dass die Patienten ohne Transplantation nicht überlebt hätten, die Transplantation als Endpunkt gleichbedeutend eines PSC-bedingten Versterbens gesetzt.

In unserer Analyse lag die Prävalenz des CCC bei PSC bei 9 %. Mehr als die Hälfte aller CCCs hatte bereits zum Zeitpunkt der PSC-Erstdiagnose bestanden. Zieht man dann in Betracht, dass in unserer Kohorte ein CCC im weiteren Verlauf nur noch in knapp 5 % der Fälle auftrat, scheint dies den Wert einer „prophylaktischen“ OLT bei PSC sehr deutlich infrage zu stellen.

6 Zusammenfassung

Die PSC ist eine chronisch-entzündliche biliäre Lebererkrankung unklarer Genese mit variablem Verlauf, die sich durch eine fortschreitende Zerstörung der Gallengänge mit dem Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose oder eines CCC auszeichnet.

Zudem ist eine enge Assoziation mit der CU charakteristisch. Prognosefaktoren für den Verlauf sind bisher nicht hinreichend definiert. Die vorliegende Studie untersuchte den Langzeitverlauf einer gut definierten Kohorte von 97 PSC-Patienten hinsichtlich der Progression zu einer Leberzirrhose und/oder eines CCCs. Es sollten zudem Parameter definiert werden, die mit einem ungünstigen Verlauf der PSC in dieser Kohorte assoziiert waren.

Alle Patienten mit PSC (n=97), die sich seit Dezember 1998 regelmäßig in unserer Klinik vorstellten, wurden in unsere retrospektive Kohorten-Studie aufgenommen. Die mediane Zeitspanne der Beobachtung seit Erstdiagnose betrug 8,8 Jahre (Intervall: 0,25 – 27,8 Jahre).

Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug 34 Jahre (10-64), 68% der Patienten waren männlich. 40 Patienten (41,2%) wiesen bei Diagnosestellung Symptome auf wie Bauchschmerzen, Müdigkeit, Ikterus, Pruritus oder Fieber auf. Die häufigsten Komorbiditäten waren CU (57%), autoimmune Hepatitis (11%) und Morbus Crohn (7,2%). Eine Leberzirrhose entwickelten 36 Patienten (37%) in einem medianen Intervall von 5,5 Jahren (0-20) nach Diagnosestellung. Im Vergleich zu früheren Berichten war damit die Prävalenz einer assoziierten CED in unserer Kohorte geringer. Das mediane Alter bei Diagnosestellung war niedrig.

Insgesamt wurde bei 9 Patienten (9%) ein CCC diagnostiziert, davon die Mehrzahl (56%) im ersten Jahr nach Erstdiagnose der PSC. Das mediane Intervall zwischen Diagnosestellung und OLT (n=27) oder Tod (n=9) betrug 13,3 Jahre (Kaplan-Meier). Die mediane transplantationsfreie Überlebensrate war damit eine der längsten der bislang publizierten Langzeitbeobachtungsanalysen. Die häufigsten Todesursachen waren chronisches Leberversagen, Komplikationen nach OLT, Pankreatitis, Hirntumor und CCC. Alter, klinische Symptome und das Vorhandensein einer Leberzirrhose bei Erstdiagnose korrelierten signifikant mit der Progression zu den Endpunkten Tod und Lebertransplantation. Unsere Studie unterstreicht die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose der PSC. Das Risiko eines CCC ist jenseits

des ersten Jahres nach der PSC Erstdiagnosestellung und unter einer UDC-Langzeittherapie offenbar relativ gering.

7 Abbkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha Feto Protein
ALT	Aspartat-Aminotransferase
AiH	Autoimmun Hepatitis
ANA	Antinukleärer Antikörper
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
ASMA	Anti smooth-muscle Antikörper
AST	Alanin-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CED	Chronisch Entzündliche Darmerkrankung
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
CU	Colitis Ulcerosa
DHC	Ductus hepaticus communis
ERC	Endoskopisch Retrograde Cholangiographie
gGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HLA	Human Leukocyte Antigen
IAC	IgG4-assoziierte -sklerosierenden Cholangitis
IgG	Immunglobulin G
IMID	Immune-Mediated Inflammatory Disease
IQR	Interquartilbereich
ITBL	Ischemic Type Biliary Lesions
MAdCAM-1	Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule – 1
MC	Morbus Crohn
MHC	Major Histocompatibility Complex
MIC	Major Histocompatibility Complex Class I chain-related Gene
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
OLT	Orthotope Lebertransplantation
PAMPs	Pathogen-Associated Molecular Patterns
pANCA	Antineutrophile Zytoplasmatische Antikörper vom perinukleären Fluoreszenzmuster
PBC	Primär Biliäre Zirrhose
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
PTC	Perkutane Transluminale Cholangiographie
SC-AIP	Sklerosierende Cholangitis mit Autoimmunpankreatitis
SSC	Sekundär Sklerosierende Cholangitis
TNF-alpha	Tumor Necrosis Factor alpha
UDC	Ursodeoxycholsäure
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule – 1
Vs.	Versus
z.B	Zum Beispiel

8 Literaturverzeichnis

1. Aadland E, Schrumpf E, Fausa O, et al. Primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. Scand J Gastroenterol. 1987; 22(6):655-64.
2. Ang TL, Fock KM, Ng TM, Teo EK, Chua TS, Tan JY. Clinical profile of primary sclerosing cholangitis in Singapore. J Gastroenterol Hepatol. 2002; 17(8):908-13.
3. Angulo P, Peter JB, Gershwin ME, et al. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. J Hepatol. 2000 Feb;32(2):182-7.
4. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. Hepatology. 2002; 35(6):1494-500.
5. Aoki CA, Bowlus CL, Gershwin ME. The immunobiology of primary sclerosing cholangitis. Autoimmun Rev. 2005 Mar;4(3):137-43.
6. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. Gastroenterology 2003; 125(5):1364-9.
7. Becker NS, Rodriguez JA , Barshes NR, O'Mahony CA, Goss JA, Aloia TA. Outcomes Analysis for 280 Patients with Cholangiocarcinoma Treated with Liver Transplantation Over an 18-year Period. J Gastrointest Surg (2008) 12:117–122.
8. Bergquist A, Glaumann H, Persson B, Broomé U. Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. Hepatology. 1998 Feb;27(2):311-6.
9. Bergquist A, Ekbom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol. 2002 Mar;36(3):321-7.
10. Bergquist A, Said K, Broomé U. Changes over a 20-year period in the clinical presentation of primary sclerosing cholangitis in Sweden. Scand J Gastroenterol. 2007 Jan;42(1):88-93.
11. Björnsson E, Boberg KM, Cullen S, et al. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. Gut. 2002;51(5):731-5.
12. Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. Hepatology. 2007 Jun;45(6):1547-54.

13. Björnsson E. Immunoglobulin G4-associated cholangitis. Curr Opin Gastroenterol. 2008 May;24(3):389-94. Review.
14. Bjøro K, Brandsaeter B, Foss A, Schrumpf E. Liver transplantation in primary sclerosing cholangitis. Semin Liver Dis. 2006;26(1):69-79.
15. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. Scand J Gastroenterol 1998; 33(1):99-103.
16. Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. Scand J Gastroenterol. 2002 Oct;37(10):1205-11.
17. Boberg KM, Jebsen P, Clausen OP, Foss A, Aabakken L, Schrumpf E. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol. 2006 Oct;45(4):568-74. Epub 2006 Jun 21.
18. Brandsaeter B, Broomé U, Isoniemi H, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in the Nordic countries: outcome after acceptance to the waiting list. Liver Transpl. 2003;9(9):961-9.
19. Brandsaeter B, Friman S, Broomé U, et al. Outcome following liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in the Nordic countries. Scand J Gastroenterol. 2003 Nov;38(11):1176-83.
20. Broomé U, Olsson R, Lööf L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. Gut 1996 ; 38(4):610-5.
21. Broomé U, Glaumann H, Lindstöm E, et al. Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). J Hepatol. 2002;36(5):586-9.
22. Broomé U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. Semin Liver Dis. 2006;26(1):31-41.
23. Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for Liver Biopsy in primary sclerosing cholangitis? Am J Gastroenterol 2003;98:1155-1158.
24. Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol. 2004 Mar;99(3):523-6.
25. Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, et al. Cholangiocarcinoma in patients with

primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. Hepatology. 2000 Jan;31(1):7-11.

26. Charatcharoenwitthaya P, Angulo P, Enders FB, Lindor KD. Impact of inflammatory bowel disease and ursodeoxycholic acid therapy on small-duct primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2008 Jan;47(1):133-42.
27. Donaldson PT, Norris S. Evaluation of the role of MHC class II alleles, haplotypes and selected amino acid sequences in primary sclerosing cholangitis. Autoimmunity 2002; 35:555-564.
28. Donaldson PT. Genetics of liver disease: immunogenetics and disease pathogenesis. Gut 2004;53:599-608.
29. Eksteen B, Miles AE, Grant AJ, Adams DH. Lymphocyte homing in the pathogenesis of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Clin Med. 2004 Mar-Apr;4(2):173-80.
30. Eri R, Jonsson JR, Pandeya N et al. CCR5-Delta32 mutation is strongly associated with primary sclerosing cholangitis. Genes Immun 2004;5:444-450.
31. Escorsell A, Parés A, Rodés J, Solís-Herruzo JA, Miras M, de la Morena E. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. J Hepatol 1994; 21(5):787-91.
32. Färkkilä M, Karvonen AL, Nurmi H, et al. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled trial. Hepatology. 2004 Dec;40(6):1379-86.
33. Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson ML, et al. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 1991; 100:1710-7.
34. Fickert P, Zollner G, Fuchsbichler A, et al. Ursodeoxycholic acid aggravates bile infarcts in bile duct-ligated and Mdr2 knockout mice via disruption of cholangioles. Gastroenterology 2002;123:1238-1251.
35. Fickert P, Wagner M, Marschall HU, et al. 24-norUrsodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. Gastroenterology 2006;130:465-481.
36. Floreani A, Zancan L, Melis A, Baragiotta A, Chiaramonte M. Primary sclerosing cholangitis (PSC): clinical, laboratory and survival analysis in children and adults. Liver 1999; 19(3):228-33.
37. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, et al. Clinical course and outcome of

38. Furmanczyk PS, Grieco VS, Agoff SN. Biliary brush cytology and the detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: evaluation of specific cytomorphologic features and CA19-9 levels. Am J Clin Pathol. 2005 Sep;124(3):355-60.
39. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology. 2008 Mar;134(3):706-15. Epub 2007 Dec 7.
40. Gallegos-Orozco JF, Yurk CE, Wang N et al. Lack of association of common cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations with primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2005;100:874-878.
41. Grant AJ, Lalor PF, Hubscher SG, Briskin M, Adams DH. MAdCAM-1 expressed in chronic inflammatory liver disease supports mucosal lymphocyte adhesion to hepatic endothelium (MAdCAM-1 in chronic inflammatory liver disease). Hepatology 2001;33:1065-1072.
42. Habior A, Rawa T, Orłowska J, et al. Association of primary sclerosing cholangitis, ulcerative colitis and coeliac disease in female siblings. Eur J Gastroenterol Hepatol.2002; 14(7):787-91.
43. Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, Larusso NF, Lindor KD. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol. 2001 May;96(5):1558-62
44. Hashimoto E, Lindor KD, Homburger HA, et al. Immunohistochemical characterization of hepatic lymphocytes in primary biliary cirrhosis in comparison with primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis. Mayo Clin Proc 1993; 68:1049– 55.
45. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, et al. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. Transplantation. 2006 Dec 27;82(12):1703-7.
46. Helzberg JH, Petersen JM, Boyer JL. Improved survival with primary sclerosing cholangitis. A review of clinicopathologic features and comparison of symptomatic and asymptomatic patients. Gastroenterology. 1987;92(6):1869-75.

47. Henckaerts L, Fevery J, Van Steenbergen W et al. CC-type chemokine receptor 5-Delta32 mutation protects against primary sclerosing cholangitis. Inflamm Bowel Dis 2006;12:272-277.
48. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. Am J Gastroenterol 2007; 102(5):1042-9.
49. Karlsen TH, Franke A, Melum E, et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology. 2010 Mar;138(3):1102-11.
50. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. Mayo Clin Proc. 2000;75(7):688-94.
51. Kingham JG, Kochar N, Gravenor MB. Incidence, Clinical Patterns, and Outcomes of Primary Sclerosing Cholangitis in South Wales, United Kingdom. Gastroenterology 2004; 126:1929-30.
52. Lazaridis KN, Strazzabosco M, Larusso NF. The cholangiopathies: disorders of biliary epithelia. Gastroenterology 2004;127:1565-1577.
53. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med 1995; 332(14):924-33.
54. Levy C, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: epidemiology, natural history, and prognosis. Semin Liver Dis. 2006 Feb;26(1):22-30.
55. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. N Engl J Med. 1997 Mar 6;336(10):691-5
56. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2009 May 20; online Publikation:1-7.
57. Ludwig J, LaRusso NF, Wiesner RH. Primary sclerosing cholangitis. In: Peters RL, Craig JR, eds. Contemporary issues in surgical pathology: liver pathology. New York: Churchill Livingstone, 1986.
58. Miros M, Kerlin P, Walker N, Harper J, Lynch S, Strong R. Predicting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis before transplantation. Gut. 1991 Nov;32(11):1369-73.
59. Mitchell SA, Thyssen M, Orchard TR, Jewell DP, Fleming KA, Chapman RW. Cigarette smoking, appendectomy, and tonsillectomy as risk factors for the development of primary sclerosing cholangitis: a case control study. Gut. 2002

Oct;51(4):567-73.
60. Norris S, Kondeatis E, Collins R et al. Mapping MHC-encoded susceptibility and resistnace in primary sclerosing cholangitis: the role of MICA polymorphism. Gastroenterology 2001; 120:1475-1482.
61. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. Gastroenterology. 2005;129(5):1464-72.
62. O'Mahony CA, Vierling JM. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. Semin Liver Dis. 2006;26(1):3-21.
63. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology. 2003;124(4):889-93.
64. Ponsioen CY, Vrouenraets SME, PrawirodidjoW, et al. Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. Gut 2002; 51:562-6.
65. Portincasa P, Vacca M, Moschetta A, et al. Primary sclerosing cholangitis: updates in diagnosis and therapy. World J Gastroenterol. 2005 Jan 7;11(1):7-16.
66. Quigley EM, LaRusso NF, Ludwig J, MacSween RN, Birnie GG, Watkinson G. Familial occurrence of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Gastroenterology. 1983;85(5):1160-5.
67. Saarinen S, Olerup O, Broome U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2000;95:3195-3199.
68. Sakisaka S, Kawaguchi T, Taniguchi E, et al. Alterations in tigh junctions differ between primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2001;33(6):1460-1468.
69. Salmi M, Jalkanen S. Endothelial ligands and homing of mucosal leukocytes in extraintestinal manifestations of IBD. Inflamm Bowel Dis 1998;4:149-156.
70. Sheth S, Shea JC, Bishop MD, et al. Increased prevalence of CFTR mutations and variants and decreased chloride secretion in primary sclerosing cholangitis. Hum Genet 2003;113:286-292.
71. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and

72. Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. J Hepatol. 1997 Mar;26(3):560-6.
73. Stiehl A, Rudolph G, Klöters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. J Hepatol. 2002 Feb;36(2):151-6.
74. Takikawa H, Manabe T. Primary sclerosing cholangitis in Japan-analysis of 192 cases. J Gastroenterol. 1997; 32(1):134-7.
75. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. Inflamm Bowel Dis. 2005 Jan;11(1):62-72.
76. Textor HJ, Flacke S, Pauleit D, et al. Three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with respiratory triggering in the diagnosis of primary sclerosing cholangitis: comparison with endoscopic retrograde cholangiography. Endoscopy. 2002;34(12):984-90.
77. Tischendorf JJ, Meier PN, Strassburg CP, et al. Characterization and clinical course of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. Scand J Gastroenterol. 2006 Oct;41(10):1227-34.
78. Tischendorf JJ, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. Am J Gastroenterol. 2007;102(1):107-14.
79. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. Ann Intern Med. 2001;134(2):89-95.
80. van Buuren HR, van Hoogstraten HJE , Terkivatan T, Schalm SW, Vleggaar FP. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. J Hepatol. 2000;33(4):543-8.
81. van Erpecum KJ, Smits SJ, van de Meeberg PC, et al. Risk of primary sclerosing cholangitis is associated with nonsmoking behavior.Gastroenterology. 1996 May;110(5):1503-6.
82. van Hoogstraten HJ, Wolfhagen FH, van de Meeberg PC, et al. Ursodeoxycholic acid therapy for primary sclerosing cholangitis: results of a 2-year randomized controlled trial to evaluate single versus multiple daily doses.

83. Wagner S, Meier P N, Manns M. Primär sklerosierende Cholangitis. In: Adler, Beglinger, Manns, Müller-Lissner, Schmiegel (Hrsg.): Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel. Springer, 2000;540-1.
84. Wiesner RH, Grambsch PB, Dickson ER, et al. Primary sclerosing cholangitis: Natural history, prognostic factors and survival analysis. Hepatology 1989; 10:430-6.
85. Worthington J, Cullen S, Chapman R. Immunpathogenesis of primary sclerosing cholangitis. Clin Rev Allergy Immunol 2005;28:93-103.

9 Abbildung- und Tabellenverzeichnis

9.1 Abbildungen

1 Modell von T-Zellen im Darm und deren Rezirkulation in den portalen Raum der Leber

2 ERC a) Neunzigprozentige Stenosierung des Ductus hepaticus communis. b) Typisches perlschnurartige Bild mit Kaliberschwankungen der Cholangien

3 ERC a) Ballondilatation einer hochgradigen dominanten Stenose des Ductus hepaticus communis.

4 MRCP a) Hochgradige Stenose des Ductus hepaticus communis über eine Strecke von 7 mm. b) Intrahepatische Kaliberschwankungen der peripheren Cholangien

5 Pathognomonisches Zwiebelschalenphänomen: Gallengang mit vakuolisierten degenerierten Epithelzellen und lymphozytärem Infiltrat umgeben von konzentrischer Fibrose mit versprengten lymphozytären Infiltraten. [Lee und Kaplan 1995]

6 Sonographie a) Verdichtete Gallengangskonturen mit in das Parenchym auslaufender Fibrosierung. b) Demarkierter unregelmäßiger Gallengang.

7 Sonographie a) Geschlängelt verlaufender Ductus hepaticus communis. b) Ausgeprägte Wandverdickung

8 Maligne Zellen mit prominenten Kernkörperchen in der Bürsten-Zytologie (Papanicolaou, ×1,000 oil). [Furmanczyk et al. 2005]

9 Langzeitüberleben nach Lebertransplantation bei Patienten mit PSC in Abhängigkeit des Transplantationszeitraums in Skandinavien (n=245). In den letzten Jahren zeigt sich eine Verbesserung des Langzeitüberlebens. Bei 18 der 245 Patienten fand sich im Transplantat ein CCC im Sinne eines Inzidentaloms. [Brandsaeter et al. 2003b].

10 Synopse der Studienpopulation

11 Sonographisches Bild einer Leberzirrhose bei PSC. a) Wellige Kontur der Ventraloberfläche der Leber. b) Unregelmäßige Reflexverteilung im Leberparenchym.

12 Beobachtungszeitraum der Studienpopulation (n=97). 73 Patienten wurden über einem Zeitraum von ≥ 5 Jahren beobachtet. Dargestellt ist der Zeitraum

von der Erstdiagnose bis zum Beobachtungsende der Studie am 01.11.2007 (bzw. zum Zeitpunkt der letzten Visite) oder bis zum Zeitpunkt des Todes. Die 24 Patienten mit einem Beobachtungsintervall von < 5 Jahren wurden im Mittel 26 Monate beobachtet, 18 bzw. 12 Patienten hatten einen Verlaufsdokumentation von >1 bzw. > 2 Jahren.

13 Alter bei Erstdiagnose. Differenzierung nach Geschlecht (a) und nach Vorhandensein einer CED (b).

14 BMI bei der Erstdiagnose: <18,5: Untergewicht, 18,5 - <25: Normalgewicht, 25 - <30: Übergewicht, >=30: Adipositas; Aufgetragen nach Geschlecht.

15 Höhe der Transaminasen und Cholestaseparameter sowie des Albumins bei Patienten mit PSC zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (innerhalb von zwölf Monaten vor oder nach Datum der Erstdiagnose).

16 a) Leberbiopsie bei 36 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose: Verteilung des Fibrose-Stadiums nach Desmet und Scheuer. Bei Erstdiagnose überwog eine Fibrose Grad I, und II (jeweils 25% und 41% der Fälle), und eine Zirrhose wird nur in 6% der Fälle diagnostiziert.

b) Leberbiopsie bei 36 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose: Verteilung des Entzündungs-Grades nach Desmet und Scheuer, bei keinem den 36 Patienten wurde eine Entzündung Grad IV beim Erstdiagnose diagnostiziert. Hier überwog ebenfalls eine Entzündung Grad I und II (jeweils 45% und 22% der Fälle).

17 Zeitintervall zwischen Erstdiagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankung und Erstdiagnose der PSC. Bei 40/60 Patienten wurde die CED vor der PSC diagnostiziert.

18 Anzahl der Patienten mit Leberzirrhose im zeitlichen Verlauf.

19 Anzahl der Patienten mit CCC im zeitlichen Verlauf der Erkrankung.

20 Verlauf bei 9 Patienten mit PSC und Entwicklung eines CCC.
LTX = Lebertransplantation.

21 Entwicklung der UDC Dosierung. Tägliche Anfangsdosis des UDC mit einem Median von 11mgUDC/kg Körpergewicht, Enddosis des UDC mit einem Median von 15,6 mg UDC/kg Körpergewicht.

22 Darstellung des individuellen zeitlichen Verlaufs in Monaten zwischen PSC Erstdiagnose und Datum der Lebertransplantation (31.12.1993 - 15.09.2007).

23 Darstellung des transplantationsfreien Überlebens bei 97 Patienten mit PSC im Verlauf von im Median 13,3 Jahren nach Kaplan Meier.

24 Transplantationsfreies Überleben in Abhängigkeit des Alters bei Diagnose. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich mit der Altersgrenze von 34 Jahren in der Log Rank (Mantel-Cox) Analyse, p=0,014.

25 Transplantationsfreies Überleben abhängig vom Vorhandensein einer Leberzirrhose bei Diagnose. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich in der Log Rank (Mantel-Cox) Analyse, p=0,0000005.

26 Transplantationsfreies Überleben abhängig vom Vorhandensein von Symptomen bei Diagnose. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich in der Log Rank (Mantel-Cox) Analyse, p=0,024.

9.2 Tabelle

1 Übersicht der aktuellen Studienlage zur Inzidenz und Prävalenz der PSC in Abhängigkeit von der geographischen Region

2 Klassifikation von Ludwig

3 Fibrosierung: Staging der Leberhistologie nach Desmet und Scheuer.

4 Entzündliche Aktivität: Grading der Leberhistologie nach Desmet und Scheuer.

5 Übersicht über prospektive Studien, die den Einfluss von verschieden UDC Dosierungen auf das Überleben und die Leberenzyme untersuchten.

6 Prognosemodelle für Patienten mit PSC

7 Charakteristika der Patientenpopulation bei Erstdiagnose (innerhalb von zwölf Monaten vor oder nach Datum der Erstdiagnose).

8 Charakteristika der bildgebenden, histologischen und labordiagnostischen Untersuchungen bei Erstdiagnose (innerhalb von zwölf Monaten vor oder nach Datum der Erstdiagnose).

9 Patienten mit orthotoper Lebertransplantation und Re-Transplantation. Darstellung des Verlaufs und des Überlebens nach LTX.

10 Evaluation klinischer und laborchemischer Parameter hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz für die Entwicklung der Endpunkte Lebertransplantation und Tod mittels univariater Cox-Regression.

11 Multivariate Analyse (Cox-Regression).

Danksagung

Bei der Entstehung meiner Dissertation haben mich eine Vielzahl von Personen unterstützt, deren Aufzählung an dieser Stelle den Rahmen sprengen würde.

Meinen besonderen Dank möchte ich allerdings meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Thomas Berg für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung dieser Promotionsarbeit aussprechen.
Von besonderer Bedeutung für mich waren dabei - neben der stets konstruktiven Kritik - die unproblematische, freundliche und menschliche Art der Zusammenarbeit.

Diese Arbeit wäre auch nicht entstanden, ohne die hilfreiche und großartige Betreuung von Herrn Dr. med. Michael Biermer und Herrn Dr. med. Tobias Müller, bei denen ich mich für die vielen investierten Stunden ganz herzlich bedanke.

Für die fachliche Unterstützung und die Bereitstellung von Bildmaterial möchte ich mich bei Herrn Hans-Peter Müller, Herrn PD. Dr. med. Thomas Kröncke, Herrn Prof. Dr. med. Thomas Rösch und Herrn Dr. med. Winfried Veltzke-Schlieker bedanken. Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung möchte ich mich bei Herrn. Dr. rer. nat. Konrad Neumann und Herr. Dr. Justus Welke bedanken.

Für die moralische und freundliche Unterstützung über Jahre der Anfertigung dieser Arbeit, bedanke ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen der Lebersprechstunde des Charité Campus Virchow Klinikums: Frau Dr. med. Beate Schlosser, Herr. Dr. med. Florian van Bömmel und Herr PD. Dr. med. Eckart Schott. Ein besonders herzliches Dankeschön an Frau Sonja Niederhausen, sowie an alle Schwestern der Lebersprechstunde.

Weiteren Dank schulde ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Bertram Wiedenmann, Klinikdirektor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum (Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel).

Dank auch an alle Freunde, die mir beigestanden, mich immer wieder motiviert und unterstütz haben:
Michael Temme, Eva-Maria Steppeler, Leena Schmidl, Anne Paoli, Dr. Nico Mutters, Dr. Johannes Meier, Heiner Zimmermann, Anne Keil, Dr. Carsten Brunner.

Zuletzt – aber nicht weniger herzlich und aufrichtig - bedanke ich mich bei meiner Familie, die mich stets bei Allem unterstützt: meine Eltern François und Odile Chauvel, meine Schwester Brunehilde Hue, und mein Bruder Jonathan Chauvel.

Erklärung

„Ich, Morgane Chauvel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Primär sklerosierende Cholangitis: Charakteristika, Komplikationen und Prognoseparameter – Eine retrospektive Langzeitdokumentation der Berliner Kohorte am Campus Virchow Klinikum“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum Unterschrift

Lebenslauf

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