

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Klinikum Worms, Medizinische Klinik II, akademisches Lehrkrankenhaus der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Verlauf der Primär Sklerosierenden Cholangitis in Abhängigkeit vom Verlauf und der Therapie der
Chronisch Entzündlichen Darmerkrankung

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz vorgelegt von

Karoline Nicole Karch aus Kirn

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter: [REDACTED]

2. Gutachter: [REDACTED]

Tag der Promotion: 12. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	2
2.1 Einführung.....	2
2.2 Klinik.....	4
2.3 Ätiologie und Pathogenese	5
2.4 Diagnose	8
2.5 Small-duct-PSC.....	10
2.6 PSC/AIH-Überlappungssyndrom.....	11
2.7 Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen	12
2.8 Malignome.....	13
2.9 Therapeutische Ansätze.....	17
2.10 Prognose.....	22
3 Methoden	23
3.1 Fragestellung und Ziele der Arbeit	23
3.2 Patientenkollektiv	24
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien	25
3.4 Erfasste Daten	26
3.5 Statistische Methoden	29
4 Ergebnisse	30
4.1 Patientencharakteristika	30
4.2 Gruppenvergleich	34
4.3 Patientencharakteristika der Matching-Kohorten.....	41

4.4	Lebertransplantation.....	44
5	Diskussion.....	45
5.1	Patientenkollektiv	45
5.2	Begleiterkrankungen	46
5.3	Komplikationen der Primär Sklerosierenden Cholangitis bei Erstdiagnose	49
5.4	Therapie der Primär Sklerosierenden Cholangitis.....	51
5.5	Einfluss der medikamentösen Therapie der Chronisch Entzündlichen Darmerkrankung auf den Verlauf der Primär Sklerosierenden Cholangitis	53
5.6	LIMITATIONEN	57
5.7	Fazit	58
5.8	Zusammenfassung.....	59
6	Danksagung	VIII
7	Quellen:.....	IX

Abkürzungsverzeichnis

ACR	Akute zelluläre Abstoßung
AIH	Autoimmunhepatitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANA	Antinukleäre Antikörper (anti-nuclear-antibody)
Anti-LKM-1	Antikörper gegen Leber-Niere-Mikrosomen
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
aV	Abhängige Variable
AZ	Allgemeinzustand
BMI	Body-Mass-Index
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CI	Colitis indeterminata
CMV	Cytomegalievirus
c.p.	Ceteris paribus
CRC	Kolorektales Karzinom
CU	Colitis ulcerosa
DHC	Ductus hepaticus communis
ED	Erstdiagnose
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hepatische Enzephalopathie
INR	International Normalized Ratio
LCI	Leberzirrhose
LDLT	Lebertransplantation durch Lebendspende (living donor liver transplantation)
LD-PSC	Large-duct-primär sklerosierende Cholangitis
LTx	Lebertransplantation
MC	Morbus Crohn

MELD	Model of End-Stage liver disease
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NKG2D-Gen	Natural killer cell receptor G2D-Gen
NorUDCA	Norursodeoxycholsäure
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PBC	Primär biliäre Cholangiopathie
PE	Probeentnahme
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
SD-PSC	Small-duct-PSC
SMA	Smooth muscle antibody
SSC	Sekundär sklerosierende Cholangitis
TNF- α -Inhibitor	Tumornekrosefaktor- α -Inhibitoren
UDCA	Ursodesoxycholsäure
γ GT/ gGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
5-ASA	5-Aminosalicylsäure

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika der PSC-Kohorte	31
Tabelle 2: Patientencharakteristika der CED-Kohorte	32
Tabelle 3: Patientencharakteristika im Vergleich	34
Tabelle 4: Labore bei Erstdiagnose der PSC.....	35
Tabelle 5: Medikamentöse Therapie der CED.....	36
Tabelle 6: Manifestationen der PSC bei Erstdiagnose	38
Tabelle 7: ERCP-Anzahl in der PSC-Gesamtkohorte.....	39
Tabelle 8: Patientencharakteristika der Matching-Kohorte	41
Tabelle 9: Labore der Matching-Kohorte	42
Tabelle 10: Therapie der CED in der Matching-Kohorte.....	43
Tabelle 11: Labore bei Listung zur Lebertransplantation	44

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Cholangiogramm einer primär sklerosierenden Cholangitis (8)	2
Abbildung 2: pathogenetisches Konzept der primär sklerosierenden Cholangitis (25) 6	
Abbildung 3: Flussdiagramm-Auswahl der Patienten	25
Abbildung 4: Therapie der PSC	37
Abbildung 5: ERCP-Anzahl in der PSC-Gesamtkohorte.....	39

1 Einleitung

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine seltene, chronisch cholestatische Erkrankung der Leber unbekannter Genese (1, 2). Sie ist gekennzeichnet durch eine chronische Entzündung der Gallenwege, die zu einer periduktalen Fibrose und später zu einer Zirrhose der Leber führt (3). Im Durchschnitt führt die Erkrankung nach 12 Jahren zum Tod oder einer Lebertransplantation (2).

Häufig findet sich eine Assoziation mit einer Chronisch Entzündlichen Darmerkrankung (CED). Die genaue Pathogenese der Erkrankung ist unbekannt. Umwelteinflüsse und autoimmune Faktoren spielen eine Rolle (3).

Patienten mit PSC haben ein deutlich erhöhtes Risiko an einem Malignom zu erkranken. Die PSC ist eine Präkanzerose für Krebserkrankungen wie das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) und Gallenblasenkarzinome (2). Kolorektale Karzinome (CRC) werden durch die Assoziation mit der CED häufig beobachtet (4).

Im Gegensatz zu zahlreichen neuen Medikamenten in der Therapie der CED ist nach aktuellem Stand der Forschung für die Behandlung der PSC keine effektive medikamentöse Therapie bekannt. Die einzige kurative Option bei fortgeschrittener PSC bietet die Lebertransplantation (LTx), wobei die Erkrankung nach LTx rezidivieren kann (1).

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es den Einfluss der CED und der medikamentösen Therapie auf die PSC zu untersuchen. Hierfür wurden die Verläufe von Patienten mit PSC und CED, die sich in der Universitätsmedizin (UM) Mainz vorstellten, erfasst und ausgewertet.

2 Literaturdiskussion

2.1 Einführung

Bei der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) handelt es sich um eine chronische Erkrankung der Leber, die mit Entzündung und Fibrose der intra- und extrahepatischen Gallenwege einhergeht und somit zu multifokalen, biliären Strikturen führt (5, 6).

Die Genese der Erkrankung ist weitgehend ungeklärt. Genetische, immunologische und Umweltfaktoren spielen eine Rolle (7).

Endoskopisch findet man typische perlschnurartige Gallengangsveränderungen. Die nachfolgende Abbildung zeigt einen intrahepatischen Befall der PSC.

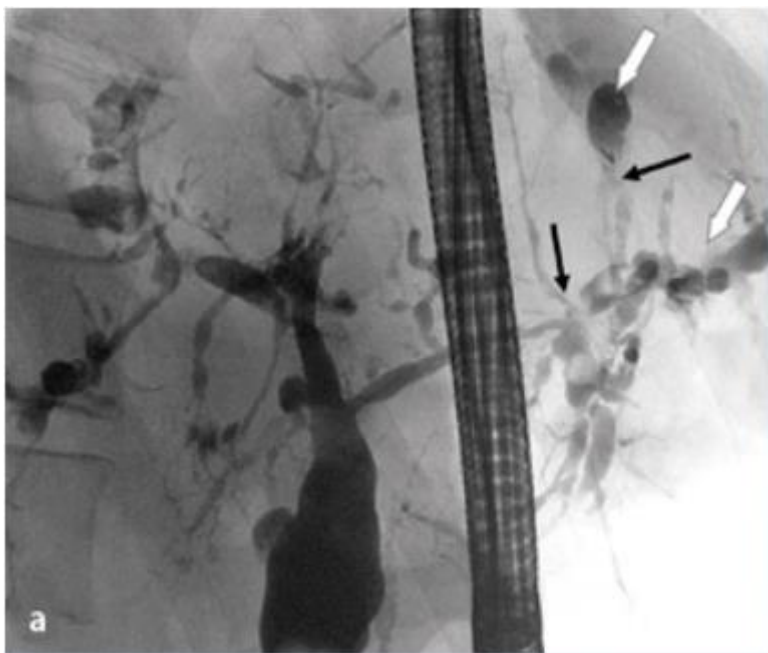


Abbildung 1: Cholangiogramm einer primär sklerosierenden Cholangitis (8)

Stenosen sind durch schwarze Pfeile gekennzeichnet, prästenotische Dilatationen durch weiße Pfeile.

Im Verlauf der Erkrankung kommt es zur Ausbildung einer Leberzirrhose (LCI) mit portaler Hypertension (9). Prozentual sind Männer häufiger betroffen als Frauen (9, 10). Die Erkrankung betrifft vornehmlich Individuen im mittleren Alter, im Median liegt das Alter bei Erstdiagnose (ED) bei 41 Jahren (10).

Patienten mit PSC können asymptomatisch sein, typischerweise zeigen sich jedoch Symptome wie Cholestase, wiederkehrende Cholangitiden, Pruritus und Ikterus. Auch das Auftreten von Malignomen, v.a. des cholangiozellulären Karzinoms (CCC), sind PSC typisch (5, 6, 11, 12). Damit gilt die PSC als Präkanzerose (13).

Das mediane Überleben bei Erkrankten vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Tod oder zur Lebertransplantation liegt zwischen 12 und 21 Jahren (14). Die Lebertransplantation stellt bis dato die einzige Therapieoption dar (5).

Mit einer Prävalenz von 1-16/100.000 Einwohner zählt die PSC zu den seltenen Erkrankungen, wobei zu beachten ist, dass die Prävalenz sowohl innerhalb von Europa als auch zwischen den Kontinenten signifikante Schwankungen aufweist (5, 15).

Ein großer Teil der PSC-Patienten, etwa 50-80%, leiden zusätzlich an einer CED (16), wobei bei 65% der Patienten eine Colitis ulcerosa (CU) diagnostiziert wird, bei circa 10% ein Morbus Crohn (MC) (17).

Lebererkrankungen, die in Form von Overlap-Syndromen mit der PSC assoziiert sind, sind die Autoimmunhepatitis (AIH) und die Primär biliäre Cholangiopathie (PBC). Kolorektale Karzinome (CRC) sind häufig auf dem Boden der CED, insbesondere der Colitis ulcerosa, zu finden (19). Die PSC ist eine Präkanzerose für cholangiozelluläre Karzinome (CCC) und Gallenblasenkarzinome (18).

2.2 Klinik

Die PSC kann sich in der Klinik durch verschiedene Symptome präsentieren oder komplett asymptomatisch sein. Typisch ist die Erhöhung der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase (AP). Die körperlichen Symptome reichen von einem Druckgefühl im rechten oberen Quadranten, Juckreiz, Ikterus, Gewichtsverlust und Cholangitiden über die Komplikationen der Leberzirrhose, und der portalen Hypertension zu Malignomen wie dem CCC, CRC und HCC und dem Tod (19).

Im Rahmen der Leberzirrhose kommt es häufig zu einer portalen Hypertension. Das führt im Verlauf durch die Ausbildung von Umgehungskreisläufen zu Ösophagusvarizen, wobei es zu schweren, lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen kommen kann (20).

Ein Teil der Patienten präsentiert sich mit rezidivierenden Cholangitiden. Patienten mit Choledocholithiasis oder dominanten Stenosen sowie Patienten, die sich häufiger Interventionen an dem Gallengangsystem unterziehen müssen, sind besonders gefährdet für das Auftreten einer Cholangitis (21).

Vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener PSC treten außerdem vermehrt osteopenische Veränderungen der Knochenstruktur auf, die auch bei anderen chronischen Lebererkrankungen wie der PBC beobachtet werden können (22). Dies ist zurückzuführen auf den durch die eingeschränkte Leberfunktion gestörten Vitamin-D-Metabolismus (23).

Genannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose sind ein hohes Alter und ein niedriger BMI. Die Einnahme von Ursodesoxycholsäure (UDCA) scheint keinen Einfluss auf das Osteoporose-Risiko zu haben (24).

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Trotz intensiver Forschung ist bisher die Ursache der Erkrankung nicht geklärt. Verschiedene Theorien, wie die autoimmune Genese und auslösende Umweltfaktoren, werden diskutiert.

Die Gallengangschädigung könnte durch vorhandene, genetische Komponenten und dem Vorhandensein von bestimmten Umwelteinflüssen, die zu einer immunologischen Reaktion führen, ausgelöst werden. Die peribiliäre Entzündung im Anfangsstadium der Erkrankung könnte durch fehlgeleitetes Homing von aktivierten Lymphozyten im Darm ausgelöst sein. Das pathogenetische Konzept ist aber weiterhin hypothetisch (25).

Die Hypothese, dass genetische Faktoren für die Entstehung der Erkrankung mitverantwortlich sind, wird gestützt durch die Erkenntnis einer Studie von A. Bergquist et al. mit dem Ergebnis, dass Verwandte 1. Grades eines PSC-Patienten ein erhöhtes Risiko haben, selbst an einer PSC zu erkranken. Auch beobachtet wurde ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für CU, auch wenn der Verwandte 1. Grades mit PSC nicht selbst an einer CU erkrankt ist. Das lässt gemeinsame Genloci der beiden Erkrankungen vermuten (26).

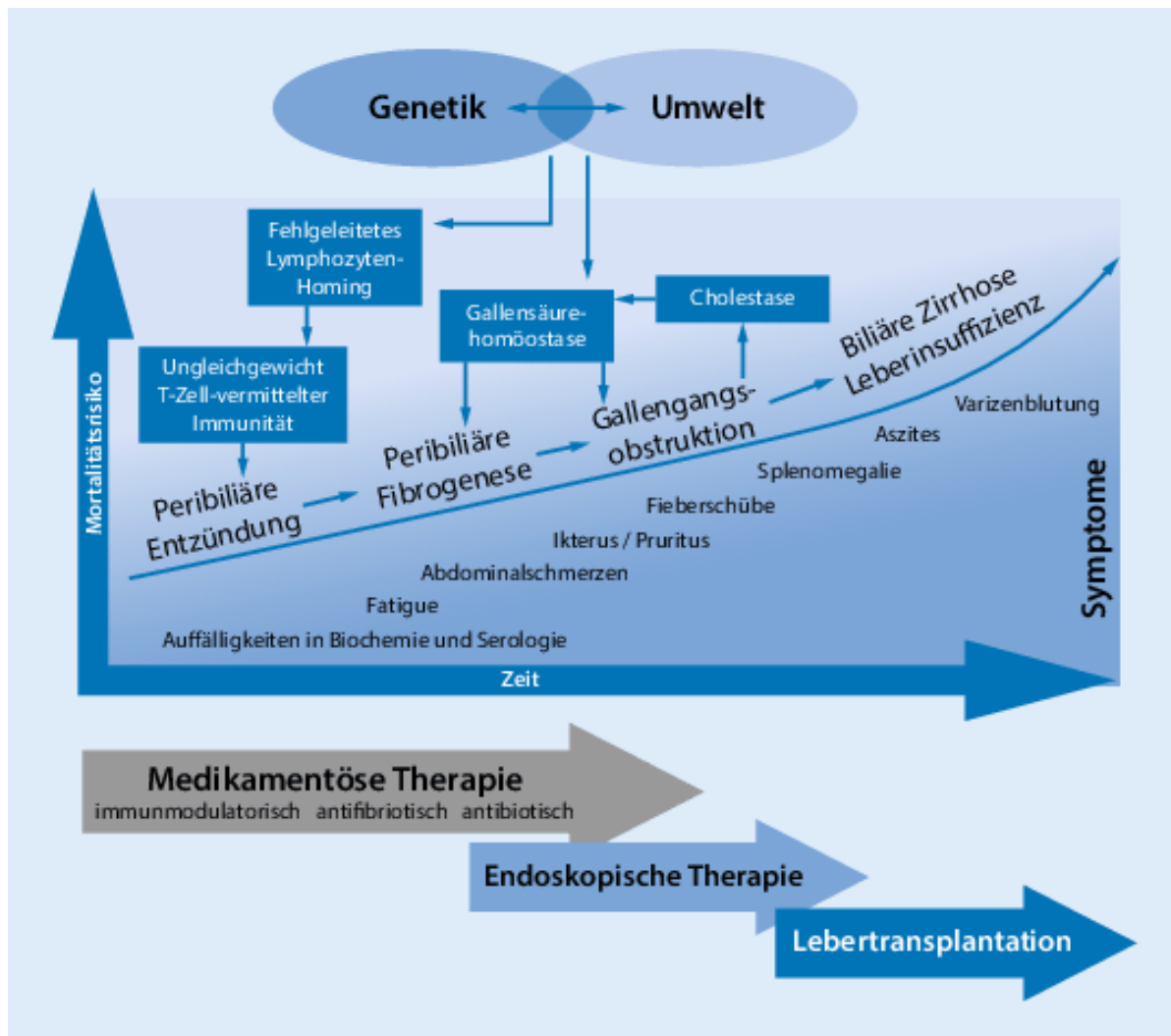


Abbildung 2: pathogenetisches Konzept der primär sklerosierenden Cholangitis (25)

In genomweiten Studien, vor allem bei Nordeuropäern mit PSC und gleichzeitiger CU, wurden verschiedene Gene als Risikofaktoren identifiziert. Allerdings werden hier Überschneidungen mit anderen immunvermittelten Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ I und Psoriasis beobachtet (27).

In einer weiteren Studie wurden vier Genloci detektiert, die das Risiko an einer PSC zu erkranken beeinflussen. Die genetische Korrelation zwischen der PSC und den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist geringer als die Korrelation zwischen MC und CU. Das genetische Profil der CU-Patienten ist dem der PSC-Patienten ähnlicher als das der MC-Patienten. Diese Erkenntnisse reichen jedoch nicht aus, um die Komorbidität der PSC mit den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen alleine durch das genetische Profil zu erklären (28).

Neben der Suche nach verursachenden Genen wird untersucht, inwiefern die Dysregulation des Mikrobioms das Entstehen der PSC beeinflusst.

Untersuchungen zeigen, dass das Mikrobiom von PSC-Patienten, ob mit oder ohne CED, sich ähnelt (29). Das Mikrobiom der CED-Patienten ohne PSC unterscheidet sich deutlich von dem der PSC-Patienten (29).

Beobachtet wurde, dass die Darmflora von PSC-Patienten im Vergleich mit CED-Patienten ohne PSC und gesunden Probanden vermehrt Enterokokken, Fusobakterien und Laktobazillen aufweist (30). Die Bakterienvielfalt ist bei PSC-Patienten verringert. Diese von J. Sabino et al. gemachte Beobachtung könnte in Zukunft zu therapeutischen Ansätzen führen, die den Verlauf der PSC beeinflussen könnten. Denkbar sind die Verabreichung von Probiotika, Antibiotika und die Transplantation fäkaler Bakterien (30).

Als weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer PSC werden die CED, hormonelle Kontrazeptiva und Kaffeekonsum genannt. Als protektiver Faktor wurde das Rauchen herausgearbeitet (31).

2.4 Diagnose

Die Diagnosestellung der PSC stützt sich auf die Erhöhung der Cholestaseparameter im Serum, die Cholangiographie, die typischerweise perlschnurartige Veränderungen der Gallengänge zeigt und die Befunde einer Leberbiopsie (18). Bei der noninvasiven Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) besteht im Gegensatz zur endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) kein Interventionsrisiko wie die Induktion einer Pankreatitis, und der Patient wird keiner schädlichen Röntgen-Strahlung ausgesetzt (32).

Eine ERCP wird im Rahmen der Diagnostik empfohlen, wenn dominante Stenosen der Gallenwege vorhanden sind oder Cholangitiden auftreten und somit eine Intervention notwendig ist (33).

Es gibt vier phänotypische Varianten der PSC, die voneinander zu unterscheiden sind: Die klassische PSC geht mit multifokalen intra- und extrahepatischen Stenosen sowie proximalen Erweiterungen der Gallengänge einher. Von der klassischen PSC abzugrenzen sind die intrahepatische- und die extrahepatische PSC, bei denen die PSC-typischen Veränderungen nur intra- oder extrahepatisch nachweisbar sind.

Als vierte Variante zählt die small-duct-PSC, bei der cholangiographisch keine Veränderungen der Gallenwege sichtbar sind, jedoch sowohl die Symptome des Patienten als auch die Histologie der Leberbiopsie für das Vorliegen einer PSC sprechen (34).

Zur Diagnosesicherung erfolgt die Leberbiopsie nicht mehr standardmäßig. Die Leberbiopsie ist indiziert bei einem Verdacht auf eine small-duct PSC oder ein Überlappungssyndrom mit Autoimmunhepatitis (9). Aber auch zum Ausschluss anderer Lebererkrankungen und zur Beurteilung des Krankheitsstadiums kann eine Leberbiopsie nützlich sein (18).

Einen zuverlässigen Serummarker zur Diagnosesicherung gibt es bisher nicht (35). Ein unspezifischer Marker, der bei 60-85% der PSC-Patienten erhöht ist, sind die atypischen antinukleären-Neutrophilen cytoplasmatischen-Antikörper (p-ANCA) (36).

Diagnosekriterien für die PSC sind:

1. Erhöhte AP im Serum für mehr als 6 Monate (32, 37)
2. Im MRCP oder ERCP sichtbare Stenosen der Gallenwege mit proximaler Erweiterung (32, 37)
3. Ausschluss einer sekundär sklerosierenden Cholangitis (SSC) durch Ausschluss von Auslösern der SSC (37).

Differenzialdiagnosen, die in Betracht gezogen und ausgeschlossen werden müssen, sind:

- SSC (13, 37)
- IgG4-assoziierte Cholangitis (37)
- PSC/AIH-Overlap Syndrom (37)
- PBC (37)
- Tumore der Gallenwege/ Cholangiozelluläre Karzinome (37)
- Tumore des Pankreas oder der Papille (13)
- Sarkoidose (13)
- Infektionen: HIV-Infektion, Helminthosen, Ascaris, Leberegel (13).

2.5 Small-duct-PSC

Bei etwa 5% der PSC-Fälle wird eine small-duct-PSC (SD-PSC) diagnostiziert (32, 38). Hierbei handelt es sich um eine PSC, die im Cholangiogramm keinen Befund zeigt, jedoch in der Histologie einer Leberbiopsie PSC-typische Veränderungen zu sehen sind (10, 11, 32). Außerdem zeigen die Betroffenen in der Regel die typische klinische Symptomatik sowie Laborveränderungen der PSC (11).

Die SD-PSC kann sich im Verlauf zu einer LD-PSC entwickeln (38).

Der Verlauf der SD-PSC zeigt sich insgesamt als weniger aggressiv und die Patienten zeigen ein besseres Langzeitüberleben bzw. transplantations-freies Überleben. Das Auftreten eines CCC wurde nur in SD-PSC-Patienten beobachtet, die sich zu einer LD-PSC entwickelt haben (21, 38).

2.6 PSC/AIH-Überlappungssyndrom

Frauen sind von einer Autoimmunen Hepatitis (AIH) häufiger betroffen als Männer (39).

Ein Overlap-Syndrom ist bei circa 5-10% der PSC-Patienten nachweisbar, wobei die Rate bei Kindern und Heranwachsenden höher ist als bei Erwachsenen (19).

Die AIH spricht gut auf eine immunsuppressive Therapie an (40). Innerhalb von drei Monaten unter Immunsuppression befindet sich ein Großteil der Patienten in Remission (41). Dennoch ist eine Langzeittherapie der Patienten nötig, die aber mit einer guten Langzeitprognose einhergeht (41).

Typisch für die AIH ist ein erhöhter Spiegel an Gammaglobulinen und Transaminasen, der Nachweis von Autoantikörpern sowie eine Grenzzonenhepatitis in der Leberhistologie (42).

Es sind zwei Typen der AIH voneinander zu unterscheiden:

- Typ 1 ist definiert durch den Nachweis von anti-nuclear-antibody (ANA) und/oder smooth muscle antibody (SMA).
- Typ 2 ist durch den Nachweis von anti-liver kidney microsomal antibody type 1 (anti-LKM-1) definiert (40, 42).

Die AIH-Komponente der Erkrankung spricht üblicherweise gut auf die immunsuppressive Therapie an. Patienten mit einem PSC-AIH-Overlap-Syndrom haben nach aktueller Studienlage ein besseres Langzeitüberleben als reine PSC-Patienten (43).

Corticosteroide sind für die kurzfristige Behandlung bei dem PSC/AIH-Überlappungssyndrom gut geeignet, haben jedoch keinen Einfluss auf die Langzeitprognose der Patienten (44).

2.7 Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen

Sechzig bis 80% der PSC-Patienten leiden zusätzlich an einer CED. Colitis ulcerosa wird dabei mit 80% deutlich häufiger beobachtet als MC mit 20% (45):

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Kombination mit der PSC weisen im Vergleich mit den Krankheitsfällen ohne PSC eigene Charakteristika auf (29, 46).

Bei gleichzeitig bestehender PSC verläuft die CED meist mild, lange Remissionsphasen sind typisch (47). Typisch bei der PSC-CU sind eine Pancolitis oder eine linksbetonte Kolitis, die Backwash-Ileitis sowie eine Entzündung, die das Rektum ausspart (48, 49). Auch ein erhöhtes Risiko für eine Pouchitis und peristomale Varizen nach Proktokolektomie wurde hier beschrieben (48, 50).

Bei der Kombination der PSC mit MC wird neben der milden Aktivität des MC eine häufigere Beteiligung des Kolons sowie seltener als auch weniger ausgeprägte Stenosen des Darms beschrieben (48).

Patienten mit PSC-CED haben im Vergleich mit CED Patienten und PSC-Patienten ein erhöhtes Risiko an Malignomen wie CCC, CRC und Gallenblasenkarzinomen zu erkranken (51). Das Risiko an einem CRC zu erkranken ist bei PSC-CED 3 bis 5-mal höher als bei CED-Patienten ohne PSC (13).

Betrachtet man den Verlauf der PSC, so wurde von Weismüller et al. eine erhöhte Rate an Leberschädigungen sowie eine erhöhte Mortalität der PSC-CU Patienten beobachtet, wenn man diese Gruppe mit PSC-MC Patienten und PSC-Patienten ohne CED vergleicht.

Eine Korrelation zwischen dem Verlauf der CED und dem Verlauf der PSC konnte bisher nicht nachgewiesen werden (35, 52).

2.8 Malignome

Aufgrund des erhöhten Risikos von PSC-Patienten an einem Malignom zu erkranken, spricht man bei der PSC von einer prämaligen Erkrankung (13, 19). Chronische Entzündung der Gallenwege und Cholestase begünstigen die maligne Entartung des Gewebes (53).

Daher sollte bei allen PSC-Patienten auf Früherkennungsuntersuchungen Wert gelegt werden. Um hepatobiliäre Karzinome frühzeitig zu erkennen, sollte eine engmaschige Kontrolle der Befunde erfolgen (13).

Es wird empfohlen, in Abständen von 6-12 Monaten eine Screening-Untersuchung bei allen PSC-Patienten durchzuführen. Diese sollte eine Kontrolle der Blutparameter inklusive des CA19-9 sowie eine abdominelle Sonographie und/oder CT beinhalten(54).

Die Sonographie kann genutzt werden, um Läsionen der Leber und eine Dilatation der Gallengänge auszuschließen. Sind in der Sonographie Läsionen der Leber oder eine Dilatation der Gallenwege sichtbar, ist eine weitere Abklärung erforderlich (55).

Das CT eignet sich gut, um Läsionen der Leber und des Pankreas zu detektieren sowie dilatierte Gallengänge darzustellen. Wie bei der Sonographie müssen diese Auffälligkeiten in der Bildgebung weiter abgeklärt werden, da durch die Bildgebung alleine keine Aussage über die Ursache getroffen werden kann (55).

Dominante Stenosen der Gallenwege sollten immer histologisch abgeklärt werden, um ein CCC auszuschließen (54). Sie sind daher eine Indikation für eine ERCP. Die Untersuchung ermöglicht sowohl die histologische Abklärung der Veränderung als auch die Möglichkeit, die Stenose per Dilatation oder Setzen eines Stents zu behandeln (55).

Ein Versterben aufgrund maligner Neubildungen wird unter den PSC-Patienten häufig beobachtet. Es ist der häufigste Grund für den Tod der Patienten (56).

2.8.1 Cholangiozelluläre Karzinome

Die Inzidenz des CCC liegt bei PSC-Patienten zwischen 0,5 und 1,5%, wobei von einer Lebenszeitinzidenz von 15% auszugehen ist (57, 58).

PSC-Patienten haben im Vergleich mit gematchten, gesunden Kontrollgruppen ein 400 bis 1500-mal erhöhtes Risiko an einem CCC zu erkranken. (58, 59). Diejenigen PSC-Patienten, die an einer CED erkrankt sind, erkranken häufiger am CCC als PSC-Patienten ohne CED (58, 60). Daher wird eine Kontrolle des Tumormarkers CA19-9 empfohlen (45).

Mögliche, in der Literatur beschriebene Risikofaktoren sind:

- Höheres Alter bei ED der PSC
- Rauchen
- Alkoholkonsum
- Erhöhtes Serumbilirubin
- Langes Bestehen einer CED
- Proktokolektomie
- Polymorphismen des NKG2D-Gens (61-63).

Jede neu diagnostizierte Stenose der Gallenwege ist als malignomsuspekt anzusehen und sollte weiter abgeklärt werden (62, 64). Hierfür stehen neben der Schnittbildgebung mittels MRT/MRCP und CT die endoskopischen Verfahren (Endosonographie, Bürstenzytologie und Cholangioskopie) zur Verfügung.

Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnose liegt bei einem intrahepatischen Wachstum bei etwa drei Monaten. Bei einem hiliären Wachstum liegt die geschätzte Lebenserwartung bei etwa sechs Monaten (65).

2.8.2 Kolorektale Karzinome

PSC-Patienten mit CED weisen ein deutlich erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome auf, wenn man die Gruppe mit PSC-Patienten ohne CED vergleicht (66). In einer Studie von Claessen et al. wird das Risiko nach 10 und 20 Jahren Krankheitsdauer mit 14% und 31% angegeben (63). Damit ist das Risiko für die Patienten an einem CRC zu erkranken höher als das Risiko ein cholangiozelluläres Karzinom zu erleiden (66).

Auch im Vergleich mit Patienten, die an einer CED ohne PSC erkrankt sind, ist das CRC-Risiko der PSC-CED-Gruppe deutlich erhöht (67). Ein Zusammenhang von erhöhtem Bilirubin und erhöhter AP und dem Risiko, an einem CRC, aber auch an einem CCC, zu erkranken wurde in der Literatur beschrieben (67).

Im Unterschied zu CRC bei Patienten mit alleiniger CED werden bestimmte Besonderheiten des CRC in Patienten mit PSC-CED beobachtet. Die Lokalisation des Karzinoms ist häufig proximaler, 76% der Karzinome sind im Colon ascendens aufzufinden. Aufgrund der häufig späteren Diagnose durch Vernachlässigung von Früherkennungsuntersuchungen sind die Karzinome weiter fortgeschritten und gehen daher mit einer schlechteren Prognose einher. Außerdem sind die Patienten mit PSC-CED bei Diagnose des CRC jünger als die PSC-Patienten ohne CED (50, 62).

Aufgrund des deutlich erhöhten Risikos und dem damit einhergehenden negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben der Patienten ist bei allen Patienten mit PSC-CED eine jährliche Vorstellung zur Koloskopie angezeigt, um mögliche Dysplasien zeitnah zu detektieren und zu behandeln (62, 66).

2.8.3 Hepatozelluläre Karzinome

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) kommt bei Patienten mit autoimmuner Lebererkrankung wie der PSC seltener vor als bei Lebererkrankungen anderer Genese (68, 69). In einer deutschen retrospektiven Studie mit bereits zirrhotischen PSC-Patienten erkrankte keiner an einem HCC (69).

Es ist dennoch von einer Dunkelziffer auszugehen, da ein Teil der HCC erst bei LTx durch die histologische Untersuchung der explantierten Leber diagnostiziert wird (70).

Aufgrund des häufigen Vorkommens des HCC in der zirrhotischen Leber empfiehlt sich ein regelmäßiges Screening der Leber bei PSC-Patienten, vor allem wenn bereits eine LCI vorliegt (56, 68). Patienten, die sich regelmäßig im Rahmen der Früherkennung untersuchen lassen, leiden bei ED des HCCs seltener unter extrahepatischen Metastasen und Lymphknotenbeteiligungen (71).

2.8.4 Gallenblasenkarzinome

Bei einer Vielzahl von PSC-Patienten sind Auffälligkeiten der Gallenblase zu finden. Dazu zählen Cholezystolithiasis, Cholezystitis sowie Polypen der Gallenblase. Ein kleiner Teil der Patienten weist Massenläsionen oder epitheliale Dysplasien auf (72). Etwa die Hälfte der Läsionen stellten sich als maligne heraus (72-74).

Daher ist eine regelmäßige Untersuchung der Gallenblase auf Läsionen und Polypen indiziert. Bei Nachweis einer Läsion oder eines Polypen, unabhängig von der Größe, ist eine Cholezystektomie (CHE) durchzuführen (75, 76).

Das Auftreten des PSC-assoziierten Gallenblasenkarzinoms zeigt keinen Zusammenhang mit dem Geschlecht, einer bakteriellen Cholangitis oder einer biliären Zirrhose (72). Auch der BMI, das Rauchen oder Polypen des Colons weisen keinen Zusammenhang mit dem Erkranken an Gallenblasenkarzinomen bei PSC-Patienten auf (77).

Cholezystolithiasis und Cholezystitis haben keinen Einfluss auf die Prognose der PSC-Patienten. Maligne Läsionen oder entartete Polypen reduzieren das Langzeitüberleben der betroffenen Patienten (72).

2.9 Therapeutische Ansätze

Zurzeit gibt es keine wirksame Therapie, welche die Erkrankung aufhalten oder heilen kann (21, 38).

2.9.1 Spezifische Therapie

Die Entwicklung einer wirksamen spezifischen Therapie zur Behandlung der PSC scheidet nach wie vor an dem unvollständigen Verständnis der Pathogenese der Erkrankung (21).

Ein häufig angewendetes Präparat zur Therapie der PSC ist UDCA, meist in einer Dosierung von 12-15 mg/kg Körpergewicht. Ein positiver Effekt auf den Progress und das Langzeitüberleben ohne LTx konnte bisher in Studien nicht nachgewiesen werden (64). Jedoch konnte gezeigt werden, dass UDCA in der angegebenen Dosis die AP, sowie γ GT, AST und ALT positiv beeinflusst. Einige Patienten berichten von einer Besserung der Symptome (21, 35).

Das Verabreichen von hohen Dosen UDCA (28-30 mg/kg Körpergewicht) führt zu einem schlechteren Outcome der Patienten und soll daher nicht mehr verordnet werden (64). Obwohl die hohe Dosierung zu einer Verbesserung der Leberenzyme führte, wurde eine deutliche Progredienz der PSC beobachtet (25).

Norursodesoxycholsäure (NorUDCA), welches aufgrund der Verkürzung einer Seitenkette des UDCA nicht mehr dem enterohepatischen Kreislauf unterliegt, zeigte bereits im Tierversuchsmodell positive Eigenschaften. Es wirkt sowohl antientzündlich, als auch antifibrotisch und antiproliferativ (21, 25).

In einer Phase II Studie konnten die Ergebnisse des Mausmodells bestätigt werden. Es zeigte sich eine signifikante Senkung der ALT, AST und γ GT bei PSC-Patienten im Vergleich zur doppelblinden, randomisierten Placebo-Kontroll-Gruppe. Außerdem zeigten sich vergleichsweise geringe Nebenwirkungen, sodass hier von einer sicheren Anwendung berichtet werden konnte und eine Phase III Studie angestrebt wurde (78).

Ein weiteres, in einer Studie getestetes Medikament ist Pirfenidon. Es handelt sich um ein antifibrotisches Medikament, das unter anderem Wachstumsfaktoren und die Prokollagene I und III inhibiert. Es konnte bei der Anwendung zur Behandlung der PSC keine signifikanten Besserungen der Leberenzyme und der Histologie der Leber gezeigt werden. Außerdem traten bei 83% der Studienteilnehmer unerwünschte Nebenwirkungen auf (79).

Für die Zukunft womöglich vielversprechende Medikamente könnten die TNF α -Inhibitoren sein. Eine Studie konnte zeigen, dass PSC-Patienten im Vergleich zu AIH- und PBC-Patienten sowie gesunden Probanden signifikant höhere Werte des TNF α in den biliären Epithelzellen aufweisen (80, 81).

In einem Fallbericht von Duca et al. erwies sich die Behandlung der CU mit dem TNF α -Inhibitor Infliximab nicht nur als effektive Therapie der CU, sondern auch der PSC (79). In diesem Fall zeigte sich der Patient nach 2 Jahren asymptomatisch und die Leberwerte lagen im Normbereich. Außerdem konnte der Patient wieder ungehindert seinen täglichen Aktivitäten nachkommen.

Eine Studie nach Tse et al., die den Effekt von Adalimumab und Infliximab in Patienten mit PSC untersuchte, zeigte zwar nach 6-8 Monaten eine signifikante Senkung der AP im Vergleich mit Patienten, die Vedolizumab erhielten (80). Jedoch ließ sich nach 12-14 Monaten kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Gruppen feststellen, sodass der Nutzen der TNF α -Inhibitoren hier nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Behandlung der CED mit TNF α -Inhibitoren könnte dennoch von Vorteil für den Verlauf der PSC sein. Daher sollten die Effekte auf die PSC in weiteren Studien untersucht werden. Möglicherweise ist dieser Effekt indirekt durch die Verbesserung der intestinalen und systemischen Inflammation durch die Behandlung der CED, möglicherweise gibt es jedoch auch einen direkten Effekt auf die Leber (81).

Das Medikament Vedolizumab zeigte bisher keinen positiven Effekt auf die Leberenzyme (82). Für die Behandlung der CED erweist sich Vedolizumab als effektiv und ist sicher in der Anwendung (82).

Nach aktuellem Stand konnte in keiner Studie gezeigt werden, dass Immunmodulatoren wie MTX, Azathioprin, Prednisolon, Budesonid und Cyclosporin den Verlauf der PSC positiv beeinflussen (35). Zwar konnte in einzelnen Studien eine Verbesserung der Leberenzyme nachgewiesen werden, jedoch hatte dies keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben. Stattdessen wurde das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet (25).

2.9.2 Symptomatische Therapie

Ein häufig auftretendes und für den Patienten sehr unangenehmes Symptom ist der Pruritus. Zur Reduktion des Pruritus kann neben Antihistaminika Cholestyramin als Therapeutikum der ersten Wahl angewendet werden. Wenn dies nicht zu einer ausreichenden Reduktion der Symptomatik führt, kann Naltrexon, Naloxon oder Ondansetron als Therapeutikum 2. Wahl oder Rifampicin, Phenobarbital oder Metronidazol als Therapeutikum 3. Wahl verordnet werden (37, 83). Zeigt der Pruritus sich weiterhin therapierefraktär, kann Leberdialyseverfahren, wie z.B. eine MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System)-Therapie eingeleitet werden (83).

Patienten mit wiederkehrenden bakteriellen Cholangitiden können über einen längeren Zeitraum prophylaktisch mit Antibiotika behandelt werden (76).

Eine aufgrund der Lebererkrankung aufgetretene Osteoporose wird mit Bisphosphonaten in Kombination mit Calcium und Vitamin D behandelt. Erkrankte Frauen in der Menopause können zusätzlich mit Östrogenen behandelt werden (83). Patienten mit gleichzeitig bestehenden ösophagealen Varizen sollten die Bisphosphonate parenteral erhalten (2C-Empfehlung) (76).

Ein durch die mögliche Steatorrhoe verursachter Mangel an fettlöslichen Vitaminen sollte medikamentös substituiert werden (83).

2.9.3 Interventionen

Aufgrund der Symptome, die Patienten mit Stenosen des biliären Systems entwickeln, sollte versucht werden, die Ursache interventionell per ERCP zu beheben (33).

Dominante Stenosen können gut per Ballondilatation behandelt werden. Das führt zu einem Rückgang der Symptome mit einer Verbesserung der Lebensqualität (21, 32, 37). Alternativ kann ein Stent im stenosierten Gallengang platziert werden (84). Außer der Dilatation und dem Stenting bietet die ERCP die Möglichkeit, Gewebeproben zu entnehmen (84).

Eine Studie nach Rupp et al. hat gezeigt, dass PSC-Patienten davon profitieren, Stenosen elektiv, auch ohne das Auftreten von Beschwerden, interventionell zu behandeln. Im Gegenteil zu Patienten, die erst bei Auftreten von Symptomen notfallmäßig behandelt wurden, zeigt die Gruppe ein längeres transplantationsfreies Überleben (85).

Alle dominanten Stenosen sollten immer als malignomverdächtig angesehen werden und per Bürstenzytologie oder Cholangioskopie mit Biopsie abgeklärt werden (86). Auch eine Endosonographie mit Feinnadelpunktion kann zur Sicherung der Diagnose eines CCC verwendet werden (7).

Jede ERCP birgt das Risiko einer postinterventionellen Cholangitis und/ oder Pankreatitis (84). Daher wird für alle PSC-Patienten, die sich einer ERCP unterziehen wird die Gabe einer antibiotischen Prophylaxe empfohlen (33).

Operative Optionen stellen rekonstruktive Verfahren der Gallenwege und die Choledochojejunostomie mit einer biliodigestiven Anastomose dar (37). Diese operativen Verfahren führen jedoch nicht zur Heilung des Patienten.

Bei Patienten im Endstadium einer PSC stellt die Lebertransplantation die einzige Therapieoption dar. Indikationen für eine LTx sind Leberversagen, Komplikationen der portalen Hypertension bei Leberzirrhose sowie wiederkehrende bakterielle Cholangitiden, therapierefraktärer Pruritus und das CCC im Anfangsstadium (87).

2.9.4 Lebertransplantation

Im Vergleich mit anderen Indikationen für eine LTx zeigt sich, dass die Prognose nach LTx bei PSC besser ist (88).

Dennoch kommt es bei 24,5% der Patienten 3 Jahre nach LTx, bei 39,3% 5 Jahre nach LTx und bei 45,8% 6 Jahre nach LTx zum erneuten Auftreten der PSC (89).

Die Diagnose einer Re-PSC ist aufgrund häufig fehlender, klinischer Symptome und der zu Beginn nur minimalen histologischen Veränderungen schwer zu stellen (90). Aufgrund der Schwierigkeit der Diagnosestellung ist davon auszugehen, dass ein Teil der Fälle aufgrund fehlender Diagnosesicherung nicht erfasst wird (91).

Für das Auftreten einer Re-PSC nach erfolgreicher Lebertransplantation wurden Risikofaktoren ermittelt. So zeigte sich in der retrospektiven Studie von L. Bajer et al., dass Patienten mit de-novo Colitis nach LTx ein erhöhtes Risiko für ein erneutes Auftreten der PSC haben. Auch das Auftreten einer akuten zellulären Abstoßung (ACR) erwies sich in der Studie als Risikofaktor (91). Eine weitere Studie von Hildebrand et al. konnte als signifikante Risikofaktoren den MELD-Score bei LTx (je höher der MELD bei Transplantation ist, desto höher das Risiko für eine Re-PSC), sowie das Alter des Spenders (je älter der Spender, desto höher das Risiko) nachweisen (92).

Ebenso als Risikofaktoren herausgearbeitet wurde eine Infektion mit CMV im Zeitraum von 3 Monaten nach LTx, der Empfang eines Spenderorgans von Verwandten (LDLT) sowie ein junges Alter des Transplantatempfängers (93).

Das erhöhte Risiko einer Re-PSC nach LDLT könnte durch die vermutete genetische Veranlagung sowie durch Umwelteinflüsse erklärbar sein (90).

Als schützender Faktor im Hinblick auf eine Re-PSC gilt nach aktuellem Forschungsstand die Kolektomie vor oder während der Lebertransplantation (94, 95). Das wird durch die Beobachtung bestätigt, dass Patienten mit einer aktiven CU nach LTx ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Re-PSC haben (87).

2.10 Prognose

Bei der PSC handelt es sich um eine progrediente Erkrankung, die zur Leberzirrhose führt (18). Die Erkrankung führt im Durchschnitt nach 12 Jahren zum Tod des Patienten oder zur Transplantation (2).

Einen erheblichen Einfluss auf die Prognose der Patienten hat das erhöhte Risiko für abdominale Malignome, die für etwa 40-50% der Mortalität von PSC-Patienten verantwortlich sind (4).

Das Serum-Bilirubin scheint einen Einfluss auf die Mortalität der Patienten zu haben. Es wurde ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Bilirubin und erhöhten Mortalitätsraten beobachtet (67, 96).

Auch eine erhöhte AP scheint die Wahrscheinlichkeit, in den nächsten 10 Jahren zu versterben oder sich einer LTx unterziehen zu müssen, zu erhöhen (97).

Positiv auf die Prognose der PSC-Patienten scheinen sich auszuwirken:

- MC oder das Fehlen einer CED im Vergleich mit CU-Patienten
- SD-PSC
- Weibliches Geschlecht (14)
- Asymptomatisch bei ED der PSC (35, 98).

Die genannten Patientenklassen hatten in der Studie von Weismüller et al. ein niedrigeres Risiko für Malignität, Tod oder die Indikation zur LTx (14).

3 Methoden

3.1 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Bei der durchgeführten Arbeit handelt es sich um eine klinisch retrospektive Kohortenstudie. Durch die Erfassung der PSC-Patienten der UM sollen mögliche Zusammenhänge zwischen dem Verlauf der PSC und dem Verlauf sowie der Therapie der CED untersucht werden.

Dazu wurden Patientendaten von den an PSC erkrankten Personen aus dem Patientenverarbeitungssystem der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der UM Mainz zusammengestellt.

Als Kontroll-Kollektiv wurden Daten von CED Patienten ohne PSC als Vergleichsgruppe verwendet. Die Patienten aus den beiden Gruppen wurden nach Geschlecht, Alter und Art der CED gematcht.

3.2 Patientenkollektiv

3.2.1 PSC-Kohorte

Es wurden insgesamt 87 Patienten mit PSC erfasst, die im Zeitraum zwischen 2010 und 2017 in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik behandelt wurden.

Einunddreißig der Patienten waren an einer PSC erkrankt ohne zusätzlich an einer CED zu leiden. Zusätzlich an einer CU erkrankt sind 47 der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten. Weitere 9 der PSC-Patienten leiden an einem MC.

Bei 18 Patienten wurde ein PSC/AIH-Überlappungssyndrom diagnostiziert.

Lebertransplantiert wurden in der Zeitspanne von 2010 bis 2017 18 Patienten.

3.2.2 CED-Kohorte

Die Erfassung der CED-Patienten ohne PSC erfolgte im Rahmen einer weiteren Promotionsarbeit. Hierfür wurden Patienten mit CU, MC und CI erfasst, die erhöhte Leber- und/oder Cholestaseparameter aufweisen.

Diese Daten wurden zur Verfügung gestellt, mit dem Ziel diese Patienten mit den Patienten der PSC-Kohorte nach Alter, Geschlecht und Art der CED zu matchen.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Erfassung der PSC-Patienten wurden alle Patienten mit Cholangitiden der Leberambulanz zwischen 2010 und 2017 gescreent (insgesamt 827 Patienten).

Ausgeschlossen wurden Patienten ohne PSC und Patienten, bei denen die Diagnose PSC nicht gesichert war, sowie Patienten ohne Follow-up.

Des Weiteren ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen bereits vor 2010 eine Lebertransplantation stattgefunden hat.

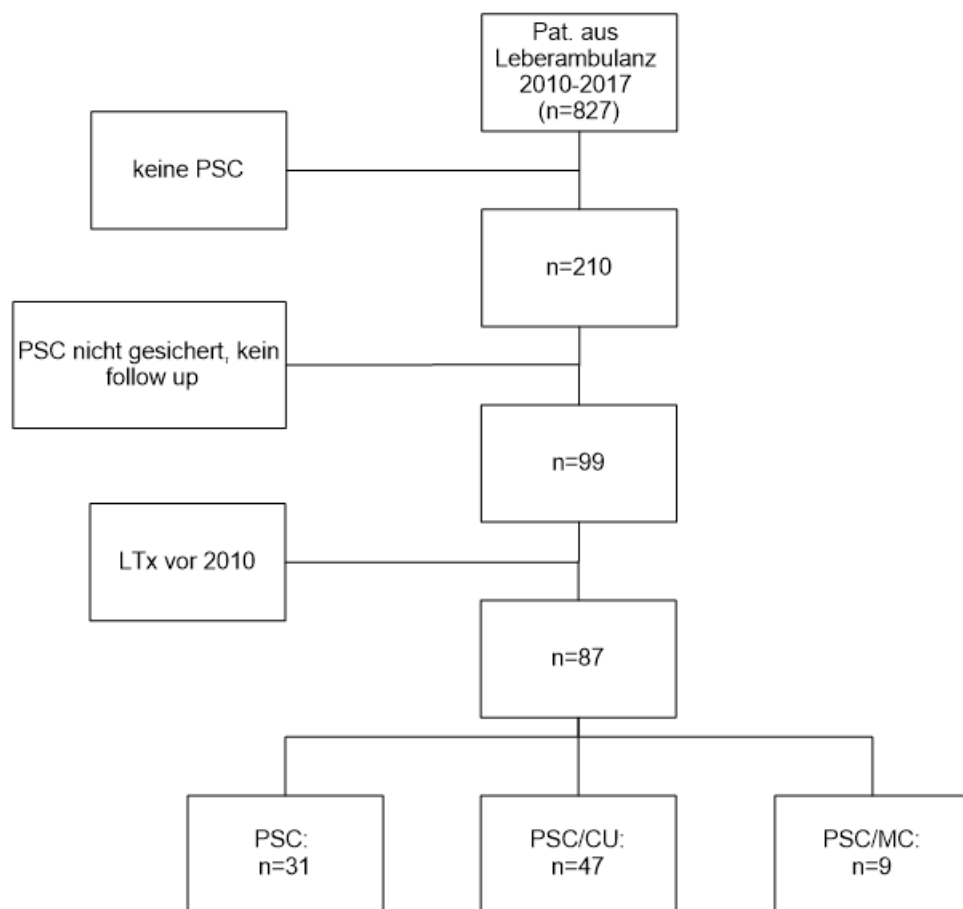


Abbildung 3: Flussdiagramm-Auswahl der Patienten

3.4 Erfasste Daten

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden retrospektiv aus den Patientenaufzeichnungen die benötigten Daten zusammengetragen. Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung im Rahmen des Ethikantrages „Überschussmaterial der UM“, wobei für die vorliegende Arbeit kein Probenmaterial gewonnen wurde.

Erfasst wurden allgemeine Informationen über die Patienten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI und das Todesdatum.

Außerdem wurden Daten zur Krankheitsgeschichte der CED, der PSC und zur Lebertransplantation erhoben.

3.4.1 Primär Sklerosierende Cholangitis

Es wurde das Jahr der PSC-Diagnose erfasst und die Laborwerte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Bei Patienten, die erst zu einem späteren Zeitpunkt an der UM Mainz vorstellig waren, wurden die jeweils ersten vorliegenden Laborwerte erfasst.

Erfasste Laborwerte:

- Bilirubin
- AST
- ALT
- γ GT
- INR
- Kreatinin

Aus den erfassten Laborwerten wurde der MELD-Score berechnet.

Zum Zeitpunkt der Diagnose wurden außerdem vorhandene Symptome (Gewichtsverlust, Ikterus, Müdigkeit, Juckreiz) und bereits eingetretene Komplikationen (Leberzirrhose, Splenomegalie) erfasst.

Symptome und Komplikationen im Verlauf wurden ebenso erfasst. Als zusätzliche Komplikationen im Verlauf wurden erfasst: Ösophagusvarizen, hydropo

Dekompensation, spontan bakterielle Peritonitis (SBP), hepatische Enzephalopathie (HE), rezidivierende Cholangitiden und das Auftreten des CCC.

Bei der Erfassung der medikamentösen Therapie der PSC wurden die Medikamente UDCA und Cholestyramin berücksichtigt.

Außerdem wurde die Anzahl der durchgeführten ERCP's (0-4) erfasst und zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung die Symptome der PSC sowie der CED, die Medikation bei Aufnahme sowie die Laborwerte. Vom Untersuchungsbefund wurde festgehalten, ob eine Stenose des DHC (<1,5mm) oder des Ductus choledochus (<1mm) diagnostiziert wurde und ob eine Intervention (Ballondilatation oder Stentimplantation) nötig war. Wenn im Rahmen desselben stationären Aufenthaltes eine Sonographie des Abdomens oder eine Koloskopie stattfanden, wurden auch diese Untersuchungen mit ihren Befunden aufgeführt.

3.4.2 Chronisch Entzündliche Darmerkrankung

Um den Zusammenhang zwischen der PSC und der CED untersuchen zu können, wurde bei Patienten mit koexistenter CED erfasst, wann die Diagnose erfolgte, welche CED vorliegt (CU, MC) und welche Symptome (abdominelle Schmerzen, Durchfall, Obstipation, Fieber, Pruritus, Arthralgien, Gewichtsverlust und Nachtschweiß) und Komplikationen (Abszesse, Fisteln, Stenosen, toxisches Megacolon, Cholangitis, CRC und CCC) bei der Erstdiagnose vorhanden waren.

Die im Rahmen der Erstdiagnose oder der ersten Vorstellung in der Leberambulanz ermittelten Laborwerte, sowie weitere Untersuchungen und die erhobenen Befunde (Koloskopie, ÖGD, Sonographie und HydroMRT) wurden miterfasst.

Zur statistischen Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Verlauf der PSC und der medikamentösen Therapie der CED wurden die gängigen Präparate zur Behandlung der CU und des MC mit Datum der Verordnung und Dauer der Einnahme dokumentiert. Es wurde differenziert, ob das Medikament im akuten Schub oder zur Remissionserhaltung eingenommen wurde.

Folgende Medikamente wurden erfasst:

- Budesonid
- 5-ASA
- Prednisolon
- Azathioprin
- MTX
- Cyclosporin
- TNF-alpha Inhibitoren
- Vedolizumab

Auch die im Zusammenhang mit der CED häufig auftretenden extraintestinalen Manifestationen Arthritis, Uveitis und Erythema nodosum wurden dokumentiert.

3.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der vorliegenden Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics 21 und Stata unter der Unterstützung und Beratung durch das Institut für Informatik, medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universitätsmedizin Mainz.

Die Darstellung der Daten ist rein deskriptiv. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% gesetzt. Die errechneten Mittelwerte (MW) sowie der Median wurden auf eine Nachkommastelle gerundet. Außer der Angabe von MW und Median wurden die Intervalle sowie die Standardabweichung dargestellt.

Je nach Normalverteilung der erfassten Parameter wurde der T-Test für unabhängige Stichproben oder der Mann-Whitney-Test verwendet. Die Testung auf Normalverteilung erfolgte mit den Shapiro Wilk-Test.

Zur Untersuchung der Einflüsse von verschiedenen Faktoren auf stetige Variablen wurde die lineare Regression verwendet. Um den Einfluss verschiedener unabhängiger Variablen auf kategoriale Variablen zu untersuchen, wurde die logistische Regression verwendet.

Um die Ergebnisse unserer Kohorte mit einer Gruppe von CED-Patienten ohne PSC vergleichen zu können erfolgte ein Matching nach Alter, Geschlecht und Art der CED.

Dazu wurden die Daten aus SPSS in das Programm Stata exportiert und ein Exact-Matching erstellt. Die gematchten Daten wurden zurück in SPSS importiert. Da das Matching nicht genau 1:1 von Stata ausgeführt wurde, erfolgten Korrekturen per Hand.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

In die Kohorte der PSC-Patienten wurden insgesamt 87 Patienten aufgenommen. Darunter befinden sich PSC-Patienten ohne CED sowie PSC-Patienten mit CU (47 Patienten) oder MC (9 Patienten). Einunddreißig der Patienten weisen keine CED in ihrer Krankengeschichte auf.

Fünfundsechzig (74,7%) der Patienten sind männlichen Geschlechts, 22 (25,3%) sind weiblich.

Die mittlere Erkrankungsdauer der erfassten Patienten liegt bei 13 Jahren.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Charakteristika der PSC-Kohorte zusammenfassend dargestellt.

	PSC-Kohorte		
	PSC	PSC/CED	P-Wert
	n=31	n=56	
Alter (Jahren), MW±SA [range]	51,0±15,1 [19-81]	47,1±13,0 [19-74]	0,21
Geschlecht			0,67
männlich	24 (77,4%)	41 (73,2%)	
weiblich	7 (22,6%)	15 (25,8%)	
Gewicht (kg), MW±SA [range]	80,9±10,4 [59-93]	77,0±21,4 [51-158]	0,12
BMI (kg/m ²), MW±SA [range]	26,1±3,7 [19,3-32,3]	24,4±7,1 [16,5-54,7]	0,02
Untergewicht	0	2 (3,6%)	
Normalgewicht	5 (16,1%)	23 (41,1%)	
Übergewicht	7 (22,6%)	1 (1,8%)	
Adipositas I	2 (6,5%)	2 (3,6%)	
Adipositas II	0	1 (1,8%)	
Adipositas III	0	1 (1,8%)	

Alter bei ED (Jahren), MW±SA [range]	40,3±15,6 [6-71]	35,3±13,0 [15-66]	0,13
<20	3 (9,7%)	8 (14,3%)	
21-30	5 (16,1%)	13 (23,2%)	
31-40	7 (22,6%)	13 (23,2%)	
41-50	6 (19,4%)	11 (19,6%)	
>50	8 (25,8%)	7 (12,5%)	
Extraintestinale Manifestationen			
Arthritis	entfällt	3 (5,4%)	0,91
Uveitis	entfällt	0	entfällt
Erythema nodosum	entfällt	0	entfällt
Krebserkrankungen			
CCC	1 (3,2%)	7 (12,5%)	0,15
CRC	0	0	entfällt
Lebertransplantation	7 (22,6%)	11 (19,6%)	0,75
AIH	10 (32,3%)	8 (14,3%)	0,049
Erkrankungsdauer (Jahre), MW±SA [range]	12,9±12,4 [1-50]	13,0±8,2 [1-32]	0,21

Tabelle 1: Patientencharakteristika der PSC-Kohorte

In der zweiten Kohorte wurden insgesamt 162 CED-Patienten eingeschlossen. Davon sind 66 Patienten an einer CU erkrankt, 96 leiden an MC. Patienten mit Colitis indeterminata wurden ausgeschlossen.

Insgesamt sind 85 (52,5%) der Patienten dieser Gruppe männlich, 77 (47,5%) sind weiblich.

Die folgende Tabelle stellt die Patientencharakteristika der CED-Kohorte vor.

	CED-Kohorte		
	CU	MC	P-Wert
	n=66	n=96	
Alter (Jahren), MW±SA [range]	51,7±16,5 [23-86]	49,1±15,0 [22-82]	0,3
Geschlecht			0,16
männlich	39 (59,1%)	46 (47,9%)	
weiblich	27 (40,9%)	50 (52,1%)	
Gewicht (kg), MW±SA [range]	78,7±17,6 [39-123]	71,6±15,8 [42-112]	0,01
BMI (kg/m²), MW±SA [range]	25,8±5,9 [14-46]	24,5±5,0 [16-40]	0,11
Untergewicht	6 (91%)	7 (7,3%)	
Normalgewicht	22 (33,3%)	44 (45,8%)	
Übergewicht	20 (30,3%)	23 (24,0%)	
Adipositas I	8 (12,1%)	10 (10,4%)	
Adipositas II	4 (6,1%)	3 (3,1%)	
Adipositas III	1 (1,5%)	0%	
Alter bei ED (Jahren), MW±SA [range]	34,5±15,1 [1-79]	29,4±12,5 [4-67]	0,03
<20	12 (18,2%)	32 (33,3%)	
21-30	23 (34,8%)	28 (29,2%)	
31-40	11 (16,7%)	18 (18,8%)	
41-50	9 (13,6%)	11 (11,5%)	
>50	11 (16,7%)	7 (7,3%)	
Extraintestinale Manifestationen			
Arthritis	3 (4,5%)	9 (9,4%)	0,25
Uveitis	0	1 (1,0%)	0,41
Erythema nodosum	3 (4,5%)	6 (6,3%)	0,64
Krebserkrankungen			
CCC	0	0	entfällt
CRC	1 (1,5%)	0	entfällt
Lebertransplantation	entfällt	entfällt	entfällt
AIH	entfällt	entfällt	entfällt
Erkrankungsdauer (Jahre), MW±SA [range]	17,2±12,0 [2-54]	19,7±11,6 [2-45]	0,15

Tabelle 2: Patientencharakteristika der CED-Kohorte

Im Gruppenvergleich zwischen CU- und MC-Patienten zeigt sich ein statistisch auffälliger Unterschied bei dem Gewicht bei ED. MC-Patienten sind bei ED mit einem Mittelwert von 71,6kg leichter als CU-Patienten mit einem Mittelwert von 78,7kg ($p=0,01$).

Der Unterschied bei dem BMI bei ED erweist sich als nicht signifikant ($p=0,11$).

Patienten mit MC sind bei ED mit einem durchschnittlichen Alter von 29,4 Jahren jünger als die CU-Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 34,5 Jahren ($p=0,03$).

Die übrigen verglichenen Variablen zeigen sich als nicht signifikant.

4.2 Gruppenvergleich

In folgender Tabelle sind die beiden Kohorten PSC/CED und CED im Vergleich dargestellt.

	Gruppenvergleich		
	PSC/CED	CED	p-Wert
	n=56	n=162	
Alter (Jahren), MW±SA [range]	47,1±13,0 [19-74]	50,1±15,7 [22-86]	0,3
Geschlecht männlich weiblich	41 (73,2%) 15 (25,8%)	77 (47,5%) 85 (52,5%)	0,01
Gewicht (kg), MW±SA [range]	77,0±21,4 [51-158]	74,5±16,9 [39-123]	0,9
BMI (kg/m ²), MW±SA [range] Untergewicht Normalgewicht Übergewicht Adipositas I Adipositas II Adipositas III	24,4±7,1 [16,5-54,7] 2 (3,6%) 23 (41,1%) 1 (1,8%) 2 (3,6%) 1 (1,8%) 1 (1,8%)	25,0±5,4 [14-46] 13 (8,0%) 66 (40,7%) 43 (26,5%) 18 (11,1%) 7 (4,3%) 1 (0,6%)	0,2
Alter bei ED (Jahren), MW±SA [range] <20 21-30 31-40 41-50 >50	35,3±13,0 [15-66] 8 (14,3%) 13 (23,2%) 13 (23,2%) 11 (19,6%) 7 (12,5%)	31,5±13,8 [1-79] 44 (27,2%) 51 (31,5%) 29 (17,9%) 20 (12,3%) 18 (11,1%)	0,05
Extraintestinale Manifestationen Arthritis Uveitis Erythema nodosum	3 (5,4%) 0 0	12 (7,4%) 1 (0,6%) 9 (5,6%)	0,6 0,6 0,7
Krebserkrankungen CCC CRC	7 (12,5%) 0	0 1 (0,6%)	entfällt entfällt

Tabelle 3: Patientencharakteristika im Vergleich

Ein deutlicher Unterschied zeigt sich in der Geschlechtsverteilung. Statistisch auffällig weniger Patienten sind in der Gruppe PSC/CED weiblich als in der Gruppe ohne PSC ($p=0,01$).

Das Alter bei Erstdiagnose ist in der CED-Gruppe mit einem Mittelwert von 31,5 statistisch auffällig niedriger als in der PSC/CED-Gruppe mit 35,3 Jahren ($p=0,05$).

4.2.1 Labore bei Erstdiagnose der Primär Sklerosierenden Cholangitis

Von allen Patienten wurden die Laborwerte bei Erstdiagnose erfasst. Folgende Tabelle vergleicht die Labore der PSC-Patienten mit den PSC/CED-Patienten.

Ein statistisch auffälliger Unterschied zeigt sich bei der ALT zwischen den beiden Gruppen ($p=0,03$).

	PSC (n=31)	PSC/CED (n=56)	P-Wert
Bilirubin (mg/dl)			0,08
MW±SA	2,89±3,59	2,08±2,80	
[range]	[0,41-16,69]	[0,26-13,80]	
AST (U/l)			0,1
MW±SA	132,33±249,21	87,40±92,15	
[range]	[14-1420]	[22-498]	
ALT (U/l)			0,03
MW±SA	156,57±223,01	116,61±139,74	
[range]	[11-1277]	[12-676]	
γGT (U/l)			0,13
MW±SA	421,93±438,84	282,54±283,41	
[range]	[18-2143]	[13-1290]	
INR			0,4
MW±SA	1,01±0,13	1,06±0,22	
[range]	[0,8-1,4]	[0,8-2,4]	
Creatinin (mg/dl)			0,33
MW±SA	0,82±0,15	0,88±0,25	
[range]	[0,6-1,1]	[0,5-2,0]	

Tabelle 4: Labore bei Erstdiagnose der PSC

4.2.2 Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

In beiden Gruppen wurde die medikamentöse Therapie der CED erfasst. Die folgende Tabelle zeigt alle angewendeten Medikamente der beiden Gruppen im Vergleich.

	PSC/CED	CED	p-Wert
	n=56	n=162	
Prednisolon	n=20 (23,0%)	n=64 (39,0%)	0,62
TNFalpha-Inhibitoren	n=2 (2,3%)	n=111(67,7%)	0,00
Azathioprin	n=15 (17,2%)	n=82 (50,0%)	0,002
Cyclosporin	n=1 (1,1%)	n=16 (9,8%)	0,05
MTX	n=1 (1,1%)	n=8 (4,9%)	0,31
Vedolizumab	n=2 (2,3%)	n=22 (13,4%)	0,04
Budesonid	n=14 (16,1%)	n=68 (41,5%)	0,02
Mesalazin	n=46 (52,9%)	n=85 (51,8%)	0,00

Tabelle 5: Medikamentöse Therapie der CED

Insgesamt zeigt sich, dass die CED-Patienten, die gleichzeitig an einer PSC leiden seltener eine medikamentöse Therapie der CED erhalten als die CED-Patienten ohne PSC. Dieser Unterschied ist bei der Gabe von TNF- α -Inhibitoren ($p=0,00$), Azathioprin ($p=0,002$), Cyclosporin ($p=0,05$), Vedolizumab ($p=0,04$), Budesonid ($p=0,02$) und Mesalazin ($p=0,00$) statistisch auffällig.

4.2.3 Therapie der PSC

Von den 87 erfassten PSC-Patienten erhielten 82 (94,3%) als medikamentöse Therapie Ursodesoxycholsäure (UDCA). Vier Patienten (4,6%) erhielten im gesamten Beobachtungszeitraum keine medikamentöse Therapie der PSC, bei einem Patienten (1,1%) war die Therapie nicht nachvollziehbar.

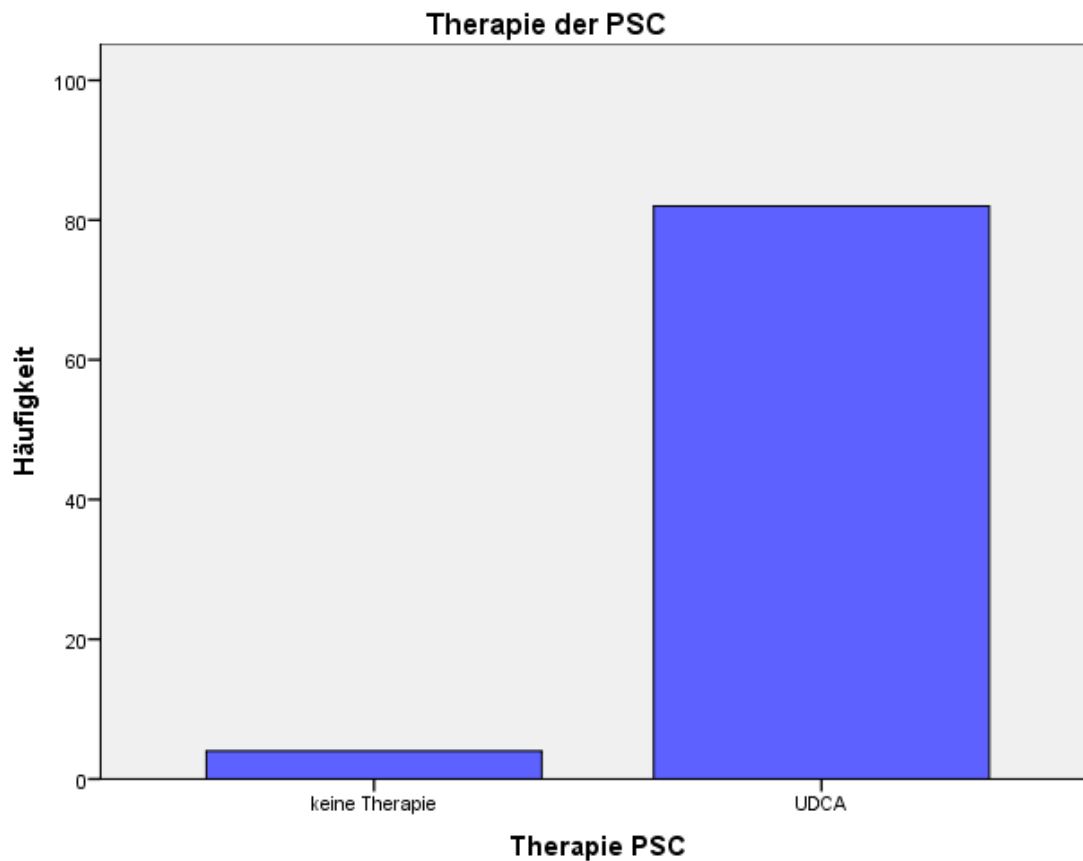


Abbildung 4: Therapie der PSC

4.2.4 Komplikationen bei Erstdiagnose

	PSC	PSC/CED	p-Wert
	n= 31	n= 56	
Ikterus	n=6 (19,4%)	n=5 (8,9%)	0,2
Müdigkeit	n=6 (19,4%)	n=7 (12,5%)	0,4
Juckreiz	n=4 (12,9%)	n=7 (12,5%)	1
Leberzirrhose	n=5 (16,1%)	n=7 (12,5%)	0,6
Splenomegalie	n=9 (29,0%)	n=11 (19,6%)	0,4
Gewichtsverlust	n=3 (9,7%)	n=5 (8,9%)	0,9

Tabelle 6: Manifestationen der PSC bei Erstdiagnose

Alle erfassten Komplikationen wurden nach Gruppen aufgeteilt in Tabelle 6 dargestellt.

Zwischen den beiden Gruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

4.2.5 Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie

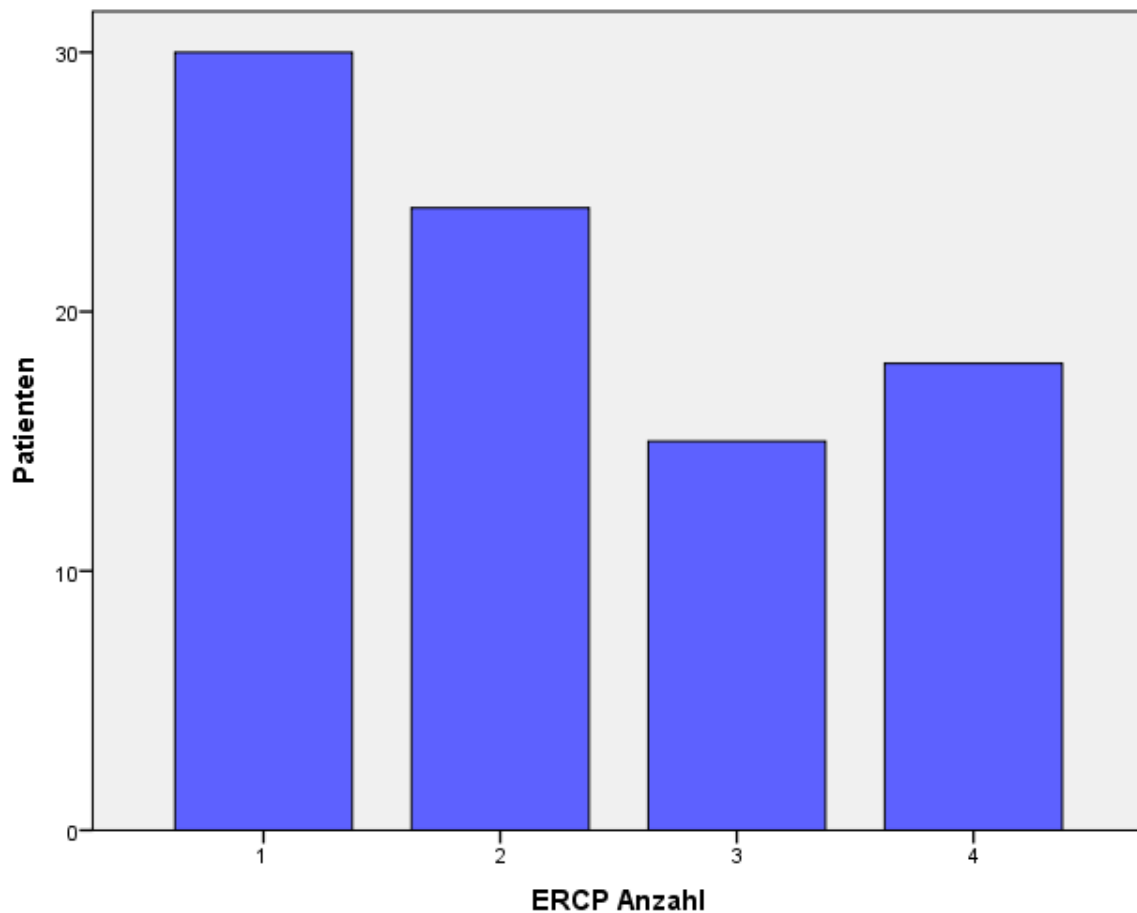


Abbildung 5: ERCP-Anzahl in der PSC-Gesamtkohorte

Wie das Balkendiagramm „Anzahl der Untersuchungen in der Gesamtkohorte“ zeigt, waren insgesamt 30 Patienten einmal zur ERCP vorstellig, 24 Patienten 2-mal, 15 Patienten 3-mal und 18 Patienten 4-mal.

	PSC (n=31)	PSC/CED (n=56)	p-Wert
1 ERCP	12 (38,7%)	18 (32,1%)	0,23
2 ERCP	10 (32,3%)	14 (25,0%)	
3 ERCP	5 (16,1%)	10 (17,9%)	
4 ERCP	4 (12,9%)	14 (25,0%)	

Tabelle 7: ERCP-Anzahl in der PSC-Gesamtkohorte

Wie in Abbildung 5, die die Anzahl der ERCP's in Abhängigkeit der vorliegenden CED zeigt, und Tabelle 7 zu sehen ist, wurden Patienten mit CED insgesamt häufiger zur ERCP vorstellig als Patienten ohne CED. Außerdem fällt auf, dass insgesamt 14 CED-Patienten viermal zur ERCP kamen, wohingegen nur 4 PSC-Patienten ohne CED viermalig vorstellig waren.

4.2.6 Analyse der Gesamtkohorten

Es wurde eine lineare Regression durchgeführt, um den Einfluss der CED, dem Geschlecht und dem Vorliegen eines PSC/AIH-Überlappungssyndroms auf die Anzahl der Komplikationen der PSC zu untersuchen. Der Einfluss zeigt sich als nicht signifikant ($p=0,1$).

Um den Einfluss von Geschlecht, CED und PSC/AIH-Überlappungssyndrom auf die Häufigkeit der Interventionen (ERCP) zu untersuchen wurde auch die lineare Regression verwendet. Die Variablen haben keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der Interventionen ($p=0,2$).

Mit einer logistischen Regression wurde der Einfluss der Medikamente auf das Auftreten von Komplikationen untersucht. Untersucht wurde der Einfluss von den erfassten Medikamenten TNF α -Inhibitoren, Azathioprin, Budesonid und Mesalazin.

Der Einfluss der Medikamente auf das Auftreten von Komplikationen ist nicht signifikant ($p>0,05$).

4.3 Patientencharakteristika der Matching-Kohorten

Die Patienten der beiden Gruppen PSC/CED und CED wurden nach Alter, Geschlecht und Art der CED gematcht. Patienten, die an MC erkrankt sind, wurden ausgeschlossen. Wurde im Verlauf ein CCC oder CRC bei den Patienten diagnostiziert, wurden sie hier ebenfalls nicht berücksichtigt.

Das durchschnittliche Alter in der Kohorte liegt bei 52,3 Jahren. Zwanzig der Patienten sind männlich (66,7%), 10 sind weiblich (33,3%).

	PSC/CU	CU	P-Wert
	n=15	n=15	
Alter (Jahren), MW±SA [range]	52,3±13,0 [30-74]		
Geschlecht männlich weiblich	20 (66,7%) 10 (33,3%)		
Gewicht (kg), MW±SA [range]	76,9±14,0 [58-106]	85,6±16,3 [57-115]	0,1
BMI (kg/m ²), MW±SA [range] Untergewicht Normalgewicht Übergewicht Adipositas I Adipositas II Adipositas III	24,3±5,5 [20,8-37,6] 0 7 (46,7%) 0 1 (6,7%) 0 0	27,2±4,9 [22,0-38,6] 0 4 (26,7%) 5 (33,3%) 2 (13,3%) 1 (6,7%) 0	0,03
Alter bei ED (Jahren), MW±SA [range] <20 21-30 31-40 41-50 >50	41,4±13,6 [23-66] 0 4 (26,7%) 3 (20,0%) 3 (20,0%) 4 (26,7%)	30,6±10,8 [18-54] 3 (20,0%) 8 (53,3%) 2 (13,3%) 1 (6,7%) 1 (6,7%)	0,03
Extraintestinale Manifestationen Arthritis Uveitis Erythema nodosum	2 (13,3%) 0 0	0 0 0	0,5 entfällt entfällt
Erkrankungsdauer (Jahre), MW±SA [range]	12,1±7,3 [1-32]	21,1±14,4 [7-47]	0,1

Tabelle 8: Patientencharakteristika der Matching-Kohorte

Patienten die der PSC/CU-Gruppe angehören haben durchschnittlich mit 24,3kg/m² einen niedrigeren BMI als die Patienten der CU-Gruppe mit 27,2kg/m² (p=0,03).

Das Alter bei Erstdiagnose liegt mit einem Mittelwert von 41,4 Jahren bei den PSC/CU Patienten im Vergleich mit der CU-Gruppe (30,6 Jahre) um mehr als 10 Jahre höher (p=0,03).

4.3.1 Labore der Matching-Kohorte

Folgenden Tabelle zeigt eine Übersicht der Laborwerte beider Gruppen.

	PSC/CU	CU	P-Wert
	n=15	n=15	
Bilirubin (mg/dl) MW±SA [range]	2,14±2,38 [0,48-7,70]	0,79±0,55 [0,31-1,57]	0,06
AST (U/l) MW±SA [range]	68,1±56,0 [22-232]	35,7±14,7 [15-64]	0,02
ALT (U/l) MW±SA [range]	82,3±61,3 [24-269]	59,4±33,4 [16-137]	0,3
γGT (U/l) MW±SA [range]	304,1±357,3 [13-1290]	64,7±63,6 [12-278]	0,02
INR MW±SA [range]	1,1±1,2 [0,9-1,4]	1,0±0,07 [0,9-1,1]	0,07
Creatinin (mg/dl) MW±SA [range]	0,9±0,3 [0,6-2,0]	1,0±0,2 [0,7-1,4]	0,7

Tabelle 9: Labore der Matching-Kohorte

Patienten mit PSC/CU haben mit einer durchschnittlichen AST von 68,1U/l statistisch auffällig höhere Messwerte als die CU-Gruppe mit einem Durchschnitt von 35,7U/L (p=0,02).

Ebenso im Durchschnitt höher liegen die Messwerte der γ GT in der PSC/CU-Gruppe mit 304,1U/l im Vergleich zur CU-Gruppe mit 64,7U/l ($p=0,02$).

4.3.2 Therapie der CED in der Matching-Kohorte

Tabelle 10 zeigt eine Übersicht der angewendeten Medikamente bei den gematchten Patienten.

	PSC/CU	CU	P-Wert
	n=15	n=15	
Prednisolon	2 (13,3%)	10 (66,7%)	0,01
TNFα-Inhibitoren	0	10 (66,7%)	0,01
Azathioprin	2 (13,3%)	11 (73,3%)	0,04
Cyclosporin	0	2 (13,3%)	0,5
MTX	0	1 (6,7%)	0,8
Vedolizumab	0	4 (26,7%)	0,2
Budesonid	0	2 (13,3%)	0,5
Mesalazin	11 (73,3%)	11 (73,3%)	1,00

Tabelle 10: Therapie der CED in der Matching-Kohorte

Statistisch auffällige Unterschiede zeigen sich zwischen den Gruppen bei der Häufigkeit der Gabe von Prednisolon ($p=0,01$), TNF α -Inhibitoren ($p=0,01$) und Azathioprin ($p=0,04$).

4.4 Lebertransplantation

In der erfassten Kohorte sind zum Zeitpunkt der Datenerhebung 34 der 87 Patienten (39,1%) zur Lebertransplantation gelistet (24 Männer und 10 Frauen). Vierundzwanzig der PSC-Patienten sind an einer CED erkrankt.

Eine Lebertransplantation erhalten haben insgesamt 18 Patienten (20,7%), davon 10 Männer und 8 Frauen.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Laborwerte bei Listung zur Transplantation.

	PSC	PSC/CED	p-Wert
	n=10	n=24	
Bilirubin			0,44
MW±SA	4,0±3,6	7,2±8,9	
[range]	[0,6-11,4]	[0,74-31,7]	
AST			0,56
MW±SA	79,2±46,4	110,0±108,2	
[range]	[32-148]	[29-516]	
ALT			0,37
MW±SA	66,6±42,3	96,5±82,8	
[range]	[17-134]	[13-368]	
AP			0,85
MW±SA	369,2±333,1	383,7±328,7	
[range]	[32-956]	[105-1473]	
Thrombozyten			0,13
MW±SA	269,9±123,3	203,6±142,4	
[range]	[122-558]	[49-541]	
MELD			0,63
MW±SA	11,9±4,2	15,1±9,2	
[range]	[6-19]	[6-40]	

Tabelle 11: Labore bei Listung zur Lebertransplantation

Die Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen sich als statistisch nicht signifikant.

5 Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

Der Altersdurchschnitt bei Diagnose liegt in dieser Studie bei 37,6 Jahren. Weismüller et al. beschreibt in seiner Studienkohorte einen Altersdurchschnitt von 38,5 Jahren mit einer ähnlichen Verteilung wie in der hier vorliegenden Arbeit (14).

In dieser Kohorte sind 65/87 der Patienten (74,7%) männlich, die übrigen 22/87 (25,3%) weiblich. Dies stimmt mit den bisherigen Beobachtungen der Geschlechterverteilung, dass mehr Männer als Frauen betroffen sind, überein (54, 65).

Vierundsechzig Prozent der Patienten (56/87) leiden an einer CED. Auch diese Beobachtung stimmen mit den bereits in der Literatur beschriebenen Beobachtungen überein. J.H. Tabibian et al. beschreiben eine Prävalenz der CED von 70% (34).

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der untersuchten PSC-Patienten liegt bei 13 Jahren bei einem Intervall von 1 bis 50 Jahren.

Aus anderen Studien ist eine Überlebenszeit von etwa 15 Jahren nach Diagnose ohne LTx bekannt (18). Weismüller et al. gibt ein Intervall von 12 bis 21 Jahren an (14).

Es sind 18 Patienten im Beobachtungszeitraum transplantiert worden und 14 Patienten verstorben. Damit ist bei 55/87 Patienten im Verlauf der Beobachtungszeit keiner der beiden Endpunkte eingetreten. Somit ist davon auszugehen, dass das durchschnittliche LTx-freie Überleben im Rahmen der bereits gemachten Beobachtungen liegt.

Boonstra et al. konnten in einer niederländischen Kohorte eine Transplantationsrate von 10% nach 5 Erkrankungsjahren beobachten (59). Hochgerechnet auf die Beobachtungszeit unserer Kohorte, beobachten wie hier eine ähnliche Häufigkeit an durchgeführten Transplantationen.

5.2 Begleiterkrankungen

Als Begleiterkrankungen der PSC wurden die CED und die AIH erfasst. Alle weiteren vorliegenden Erkrankungen sowie deren Therapie wurden nicht miterfasst.

In der Literatur häufig beschriebene Komorbiditäten der PSC sind die rheumatoide Arthritis, autoimmune Thyreoditis, Diabetes mellitus Typ I und Myasthenia gravis (9).

Der Einfluss der anderen vorliegenden Erkrankungen und deren Medikation kann in den Analysen als Störfaktor wirken, deren Einfluss nicht abgeschätzt werden kann.

5.2.1 Chronisch Entzündliche Darmerkrankung

Ein Großteil der PSC-Patienten mit gleichzeitiger CED waren nicht in der Ambulanz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen vorstellig. Diese Patienten waren bei ambulanten Gastroenterologen in Behandlung, von denen häufig keine Unterlagen verfügbar waren. Daher konnten die Symptome, der Verlauf und die Befunde der Koloskopien nur lückenhaft erfasst werden.

Die medikamentöse Behandlung wurde anhand der Medikation bei den stationären Aufenthalten und den vorhandenen Berichten der CED-Ambulanz sowie anderen, vorhandenen ambulanten Arztbriefen nachvollzogen.

Die Zeiträume der Verabreichung von Medikamenten können nicht immer exakt nachvollzogen werden.

In der hier vorgestellten PSC-Kohorte leiden 56% der Patienten an einer CED, wovon 47% an einer CU erkrankt sind. Damit entspricht die Kohorte in diesem Punkt der bereits in der Literatur beschriebenen Häufigkeit (50, 62, 99). Eine Metaanalyse nach Molodecky et al. berichtet von einer Häufigkeit von 67% (100).

Als einzige in dieser Kohorte beobachtete extraintestinale Manifestation der CED wurde die Arthritis dokumentiert. Keiner der Patienten litt im Verlauf an einer Uveitis oder einem Erythema nodosum.

Bei 50% der CED-Patienten wird im Verlauf der Erkrankung das Auftreten einer oder mehrerer extraintestinaler Manifestationen beobachtet (101). Es können eine Reihe von verschiedenen extraintestinalen Manifestationen beobachtet werden. Dazu

gehören außer den hier erfassten Krankheiten auch die Spondylarthropathie, das Pyoderma gangränosum, die Episkleritis sowie aphthöse Ulzera (102). Die am häufigsten beobachtete extraintestinale Manifestation der CED ist die periphere Arthritis (102). Die Häufigkeit des Auftretens der extraintestinalen Manifestationen ist in verschiedenen Studien sehr unterschiedlich. Beobachtet wurde zum Beispiel, dass das Erythema nodosum und die Arthritis häufiger bei MC-Patienten als bei CU-Patienten aufzutreten scheinen. Das Auftreten des Erythema nodosum scheint außerdem mit einem Befall des Kolons und der Arthritis assoziiert zu sein (103).

Da in unserer Kohorte insgesamt nur 9 Patienten mit einem MC erfasst wurden, könnte das erklären, warum hier kein Erythema nodosum diagnostiziert wurde.

Die bei der CED mit 10% am häufigsten auftretenden Augenerkrankungen sind die Uveitis und die Episkleritis (104). Die Augenerkrankungen wurden vor allem bei CED-Patienten mit hoher Entzündungsaktivität beobachtet (102, 105). Da die Patienten in unserer Kohorte eher eine geringe Aktivität der CED aufweisen, ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Augenerkrankungen geringer und erklärt, warum hier keine Fälle von Uveitis beobachtet wurden. Das bestätigt die bereits in der Literatur beschriebene Beobachtung.

Die verabreichten Medikamente zur Behandlung der CED in unserer Kohorte sprechen für einen milden Verlauf, was auch bereits mehrfach in anderen Studien beobachtet wurde. (48, 50).

Fünf Patienten waren aufgrund einer therapierefraktären fulminanten Kolitis vorstellig und wurden chirurgisch versorgt. Auch diese geringe Anzahl an notwendigen chirurgischen Interventionen spricht für den milden Krankheitsverlauf unter den PSC-Patienten.

Im Vergleich mit CED-Patienten ohne PSC liegt die Rate an durchgeführten chirurgischen Interventionen deutlich höher. In einem Zeitraum von 10 Jahren nach ED der CED liegt die Rate an chirurgischen Eingriffen bei CU-Patienten bei 47%, bei MC-Patienten bei 16% (106). Aber auch unter den CED-Patienten ohne PSC hat die Häufigkeit der operativen Eingriffe in den letzten Jahren abgenommen (106).

5.2.2 Autoimmunhepatitis

In unserer Kohorte wurde bei insgesamt 18/87 Patienten (20,7%) eine AIH diagnostiziert. Keiner der AIH-Patienten litt gleichzeitig an MC, 8 an CU. Die restlichen 10/18 Patienten weisen keine CED auf.

Eine retrospektive Studie nach M. Lian et al. beschreibt in seiner Kohorte mit einem Anteil von AIH-Überlappungssyndromen von 24,32% ein ähnlich häufiges Auftreten wie es in unserer Studie beobachtet werden konnte (44). Es wurden jedoch mit 6% auch schon deutlich geringere Anzahlen der PSC/AIH-Überlappungssyndrome in Studien beobachtet (10).

Möglicherweise ist die hohe Anzahl der PSC/AIH-Überlappungssyndrome in unserer Kohorte auf die ausschließliche Erfassung von Patienten aus einer Universitätsmedizin mit Lebertransplantationszentrum zurückzuführen.

5.2.3 Malignome

In unserer Kohorte können 8 Fälle (9,2%) von CCC beobachtet werden und kein CRC.

In der Literatur wurde nach 10 Krankheitsjahren ein Risiko von 9% für ein CCC und ein Risiko von 14% für ein CRC bei PSC-CED-Patienten beschrieben (66). Damit weichen die hier beobachteten Zahlen des CRC deutlich von den bisher gemachten Beobachtungen ab.

Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass Patienten, die an einem CRC erkrankt sind, nicht mehr in der UM Mainz als Transplantationszentrum vorstellig wurden.

Diese Verteilung der Fälle stimmt mit der bereits in früheren Studien gemachten Beobachtung überein, dass PSC-Patienten mit gleichzeitiger CED ein deutlich erhöhtes Risiko haben, an einem CRC oder CCC zu erkranken (51).

In der Gesamtkohorte wurde kein HCC beobachtet.

Da das HCC insgesamt seltener auftritt als die anderen Malignome und vorwiegend in zirrhotischen Lebern entsteht, ist das Fehlen der Diagnose in dieser Kohorte möglicherweise auf ein frühes Versterben aufgrund der anderen Malignome oder der

Grunderkrankung der Patienten zurückzuführen. Eine weitere mögliche Erklärung ist, dass die Patienten ein Lebertransplantat erhielten, bevor es zu der Entstehung eines HCC kommen konnte.

5.3 Komplikationen der Primär Sklerosierenden Cholangitis bei Erstdiagnose

Unter der Annahme, dass alle Patienten, bei denen keine Angaben zu Symptomen oder Komplikationen gemacht wurden, zum Zeitpunkt der ED symptomfrei waren, litten 54 (62,1%) der Patienten bei ED an Symptomen oder Komplikationen. In einer schwedischen Studie wird mit 46,7% eine niedrigere Anzahl von symptomatischen Patienten bei Erstdiagnose der CED beschrieben (107).

Das bedeutet, dass bei 33 Patienten (40%) der Verdacht auf eine PSC anhand auffälliger Leberwerte zustande kam. Dies stimmt mit den Angaben der von Isayama et al. in einer klinischen Leitlinie gemachten Angaben überein (54).

In unserer Kohorte präsentierten sich jeweils 11/87 Patienten (12,6%) zum Zeitpunkt der ED mit einem Ikterus oder Pruritus.

Im Vergleich zu unseren Zahlen liegt eine retrospektive Studie aus dem Jahr 1994 von Escorsell et al. aus Spanien vor, die mit einer Häufigkeit des Pruritus von 59% und des Ikterus von 69% deutlich höhere Zahlen aufweist (108). Eine weitere retrospektive Studie aus dem Jahr 2014 von Tanaka et al. aus Japan berichtet von einem Auftreten des Pruritus bei 17% der Patienten und des Ikterus bei 25% der Patienten (109).

Möglicherweise ist der Unterschied auf die verschiedenen, untersuchten Populationen zurückzuführen, die womöglich verschiedene genetische Profile aufweisen und daher die Schwere der Erkrankung variieren könnte. Ein weiterer Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Zahlen ist das Jahr der Untersuchung. Die höchsten Symptomraten wurden in der spanischen Studie aus dem Jahr 1994 beobachtet. Das könnte daran liegen, dass zu diesem Zeitpunkt die diagnostischen Möglichkeiten noch nicht ausgereift genug waren, um die Erkrankung bereits im frühen, symptomlosen Stadium

zu diagnostizieren. Diese These wird durch die im Jahr 2014 geringeren Zahlen der japanischen Studie bestätigt.

Bei 8/87 unserer Patienten (9,2%) war zum Zeitpunkt der ED ein Gewichtsverlust zu verzeichnen. Im Vergleich mit der spanischen Kohorte, die bei 25% der Patienten einen Gewichtsverlust dokumentiert hat, ist die Zahl bei uns deutlich geringer (108).

Auch diese Beobachtung könnte für das, aufgrund der besseren diagnostischen Möglichkeiten, frühere Erkennen der Erkrankung sprechen. Allerdings ist hier wieder auf die hohe Anzahl fehlender Angaben in unserer Kohorte hinzuweisen. Womöglich liegt der tatsächliche Wert bei unseren Patienten auch deutlich höher.

Wenn man die Häufigkeit des Symptoms Müdigkeit betrachtet, ist dasselbe zu beobachten. In unserer Kohorte liegt die Häufigkeit mit 13/87 (14,9%) weit unter den 69%, die Escorsell et al. dokumentieren konnte (108).

5.4 Therapie der Primär Sklerosierenden Cholangitis

Von 87 PSC-Patienten erhielten 82 (94,3%) als medikamentöse Therapie der PSC das Präparat UDCA.

Der Nachweis, dass die Anwendung von UDCA das transplantatfreie Überleben verlängert, konnte bisher nicht erbracht werden (99).

Jedoch konnte gezeigt werden, dass die frühe Diagnose der PSC mit einer nur geringen Erhöhung der AP im Serum mit einer besseren Langzeitprognose einhergeht (110). Möglicherweise ist das auf eine frühe Therapie der PSC mit UDCA zurückzuführen. Denkbar ist, dass durch UDCA und möglicherweise andere Therapeutika, wie die Medikamente zur Behandlung der CED, die entzündlichen Prozesse, die zur periduktalen Fibrosierung führen (25), im Frühstadium der Erkrankung verlangsamt werden.

Die einzige kurative Therapie der PSC ist die Lebertransplantation (111).

In unserer Kohorte sind 34/87 Patienten (39,1%) für eine Lebertransplantation gelistet.

Achtzehn der Patienten (20,7%) wurden bereits lebertransplantiert. Diese Häufigkeit stimmt mit den bereits gemachten Beobachtungen überein (59).

Der optimale Zeitpunkt zur Durchführung einer LTx bei PSC-Patienten ist aufgrund des CCC-Risikos nicht eindeutig und nicht leicht zu definieren (112). Eine zu frühe Transplantation ist aufgrund der Nebenwirkungen der Immunsuppressiva zu vermeiden, jedoch sollte der Zeitpunkt auch rechtzeitig gewählt sein, um vor dem Entstehen eines CCC oder eines anderen Malignoms, das gegen eine Lebertransplantation sprechen würde, transplantieren zu können (25).

Aufgrund der geringen Anzahl an Organspendern in Deutschland und der hohen Anzahl an Patienten, die auf ein Lebertransplantat warten, können nicht alle Patienten zum optimalen Zeitpunkt transplantiert werden. Manche Patienten erhalten aufgrund des Mangels kein Transplantat. Eine Transplantation von PSC-Patienten mit diagnostiziertem CCC zeigt hohe Rezidivraten mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit nach LTx von 2 Jahren (113). Damit ist die Diagnose eines CCC generell ein Ausschlussgrund zur Lebertransplantation, und die LTx sollte nur im Rahmen von Studien erfolgen, da auch für PSC-Patienten mit CCC die LTx die einzige kurative Therapieoption ist (113). Dies unterstreicht die Notwendigkeit der

Früherkennungsuntersuchungen bei PSC-Patienten und die notwendige Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten für die Zukunft.

5.4.1 Regressionen

Die durchgeführten Berechnungen zeigen sich als nicht signifikant (Analyse der Gesamtkohorten). Möglicherweise ist das auf die geringe Fallzahl zurückzuführen.

Damit konnte hier ein Einfluss der medikamentösen Therapie auf das Auftreten von Komplikationen der PSC nicht nachgewiesen werden (Analyse der Gesamtkohorten).

Es ist von einer Reihe unbekannter Störfaktoren auszugehen, deren Einfluss nicht vorhersehbar ist und daher nicht in die Berechnung miteingegangen sind.

5.5 Einfluss der medikamentösen Therapie der Chronisch Entzündlichen Darmerkrankung auf den Verlauf der Primär Sklerosierenden Cholangitis

In der Analyse des Einflusses der erfassten Medikamente auf das Auftreten von Komplikationen der PSC deutet sich an, dass die Behandlung mit TNF α -Inhibitoren oder Azathioprin das Risiko, Komplikationen der PSC zu erleiden, erhöht. Die Einnahme von Budesonid oder Mesalazin scheint das Risiko zu reduzieren. Die statistischen Effekte sind nicht signifikant ($p > 0,05$). Damit kann der Zusammenhang zwischen einem schweren Verlauf der CED und der PSC nicht nachgewiesen werden.

Bisher liegen keine vergleichbaren Untersuchungen zu den Wirkungen von Mesalazin, Prednisolon und Budesonid vor. Bisher konnte für PSC-Patienten kein Vorteil durch die Gabe von Prednisolon oder Budesonid festgestellt werden (8), was erklärt warum keine weiteren Untersuchungen dazu durchgeführt wurden. Außerdem scheint die Gabe von Steroiden die Häufigkeit von bakteriellen Cholangitiden zu erhöhen (8).

Eine Untersuchung der Anwendung von TNF α -Inhibitoren bei PSC-Patienten nach LTx beobachtete eine erhöhte Rate an CRC im Verlauf des Beobachtungszeitraumes (114).

Unabhängig von den Analysen fällt auf, dass im Vergleich mit der CED-Gesamtkohorte die Medikamente Cyclosporin, MTX, Vedolizumab und TNF- α -Inhibitoren bei PSC-CED im Vergleich zu CED ohne PSC seltener verschrieben wurden. Das lässt auf einen milderen Verlauf der CED bei koexistenter PSC schließen.

Diese Beobachtung zeigt sich nochmal deutlich, wenn man die medikamentöse Therapie der CU in den gematchten Gruppen betrachtet. Statistisch auffällig häufiger bei den CU-Patienten ohne PSC wurden die Medikamente Prednisolon ($p=0,01$), TNF α -Inhibitoren ($p=0,01$) und Azathioprin ($p=0,04$) (siehe: Tabelle 10: Therapie der CED in der Matching-Kohorte).

Aufgrund der Unterschiede in der Häufigkeit der Verordnung von Medikamenten und der verwendeten Präparate lässt sich darauf schließen, dass die CED-Patienten ohne

PSC einen aggressiveren Verlauf der CED aufweisen als die PSC-Patienten mit CED (siehe: Tabelle 5: Medikamentöse Therapie der CED). Dies bestätigt die bereits in der Literatur beschriebene Beobachtung eines mildereren Verlaufs der CED bei PSC-Patienten im Vergleich mit CED-Patienten ohne PSC (48).

Bisherige Studien zum Einfluss von TNF α -Inhibitoren haben die Veränderungen der Serummarker, meist der AP, untersucht. Die Ergebnisse sind unterschiedlich und widersprechen sich. Ein Teil der Studien beobachtet eine Verbesserung der AP unter Anwendung von TNF α -Inhibitoren (115, 116).

Eine der Studien zeigt jedoch auch, dass neben der positiven Wirkung auf die Serummarker auch ein erhöhtes Auftreten unerwünschter Ereignisse beobachtet werden konnte, unter anderem die Verschlechterung der Leberfunktion (116).

Andere Studien konnten keinen Nachweis einer Verbesserung der Leberwerte im Serum erbringen, darunter auch eine randomisierte doppel-blind-Studie von Hommes et al. (117).

Zwei Studien konnten einen Unterschied zwischen den Präparaten Adalimumab und Infliximab beobachten. Adalimumab zeigt sich als positiver Einflussfaktor auf die Serummarker, während Infliximab keinen Einfluss auf die gemessenen Werte hatte (116, 118).

Es ergab sich auch ein Hinweis, dass TNF α -Inhibitoren die PSC positiv beeinflussen könnten, wenn sie zur Therapie einer gleichzeitig bestehenden CED eingesetzt werden. Dies könnte jedoch auch ein indirekter Effekt durch die Verbesserung der Symptome der CED sein (81).

Sowohl die Untersuchung des Einflusses von TNF α -Inhibitoren auf die Serummarker der PSC-Patienten als auch auf die in unserer Arbeit untersuchten Einflüsse erfordern weiter Untersuchungen mit größeren Kohorten. Optimalerweise als randomisierte, Placebo kontrollierte doppel-blind-Studie.

Eine Untersuchung bei CED-Patienten, die als Therapie Azathioprin einnahmen, konnte ein erhöhtes Risiko für Malignome beobachten (119). Die Untersuchung, ob dies auch auf das CCC-Risiko der PSC-Patienten zutrifft, konnte keinen Hinweis auf

ein erhöhtes Risikoprofil unter Gabe von Azathioprin feststellen. Dies sei folglich kein Grund, den Patienten das Präparat vorzuenthalten (120).

Studien, die sich mit der gleichen Fragestellung wie der unseren auseinandergesetzt haben, liegen zurzeit nicht vor, sodass kein direkter Vergleich von Ergebnissen möglich ist.

Aufgrund der geringen Fallzahlen für Medikamente wie TNF α -Inhibitoren und Azathioprin sind die Ergebnisse unserer Untersuchungen nicht vertrauenswürdig und erfordern weitere Studien.

Ein weiteres Problem bei der Untersuchung des Einflusses der Therapie der CED auf den Verlauf der PSC ist die Kombination von verschiedenen Medikamenten, die zur Behandlung der CED eingesetzt wurden. In unserer Kohorte kommen viele verschiedene Kombinationen der erfassten Medikamente zum Einsatz, sodass der Einfluss nicht immer eindeutig auf das jeweilig untersuchte Medikament zurückzuführen ist. Auch Wechsel zwischen verschiedenen Wirkstoffen und Präparaten kommen vor, sodass auch eine verzögerte Wirkung eines Medikamentes auf die PSC denkbar ist, die dann nicht auf das abgesetzte Medikament, sondern auf die aktuelle Therapie zurückgeführt werden würde.

Zudem leiden einige der Patienten an anderen, nicht erfassten Erkrankungen, die ebenfalls medikamentös behandelt werden. Diese Medikamente wurden in unserer Analyse nicht berücksichtigt und sind als Störfaktor zu betrachten, dessen Auswirkung nicht berechenbar ist.

Betrachtet man die erfassten Laborwerte der PSC-Gesamtkohorte, zeigt sich deutlich, dass die gemessenen Leberwerte in der Gruppe der PSC-Patienten ohne CED höher sind als bei den PSC-Patienten mit CED. Dies könnte zurückzuführen sein auf die medikamentöse Therapie der CED und damit für einen positiven Einfluss der angewendeten Medikamente auf den Verlauf der PSC sprechen. Auch könnte es dafürsprechen, dass der Verlauf der PSC, unabhängig von der Medikation der CED, bei gleichzeitig bestehender CED milder verläuft.

Ebenso eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die PSC bei den CED-Patienten aufgrund regelmäßiger Vorsorgeuntersuchungen und Laboranalysen schon zu einem Zeitpunkt diagnostiziert werden kann, zu dem die Patienten noch asymptomatisch sind und nur geringe Veränderungen der Leberenzyme aufweisen.

Das Fehlen der Werte bei einigen Patienten ist vermutlich auf ein gutes Allgemeinbefinden bei fehlenden klinischen Auffälligkeiten zurückzuführen, sodass bei diesen Patienten aus ökonomischen Gründen nur ein Teil aller möglichen Laboranalysen angefordert wurde.

5.6 LIMITATIONEN

Aufgrund der geringen Fallzahl sind die Ergebnisse instabil und kritisch zu hinterfragen. Weitere Untersuchungen von Kohorten mit größerer Fallzahl sind hier nötig, um die Einflüsse untersuchen zu können.

Bei einer großen Anzahl der Patienten konnte aufgrund fehlender Angaben nicht erfasst werden, ob und welche Komplikationen vorlagen. Eine mögliche Erklärung für das Fehlen in der Dokumentation ist, dass die Patienten beschwerdefrei waren und daher in der Dokumentation auf das Erfassen von Symptomen verzichtet wurde. Auch möglich ist, dass die dazugehörigen Unterlagen aus anderen Zentren nicht oder nur unvollständig vorlagen und das zu einer Verzerrung des Bildes führt.

Allerdings ist auch davon auszugehen, dass aufgrund der immer besser werdenden, diagnostischen Methoden eine Diagnose früher gestellt werden kann und die Anzahl der symptomatischen Patienten zum Zeitpunkt der ED immer weiter rückläufig sein könnte.

Aufgrund des retrospektiven Designs der Arbeit ist von einer Unterrepräsentation mancher Befunde auszugehen. Nicht alle Daten lagen bei jedem Patienten vor, sodass sich daraus Limitationen in der Auswertung der Daten ergeben. Dies wäre in einer prospektiven Studie durch Fragebögen, die alle Symptome und Komplikationen abfragen, vermeidbar.

Das retrospektive Design sowie die geringe Fallzahl bei der Untersuchung einer seltenen Erkrankung führen zu uneindeutigen Ergebnissen und fordern weitere Untersuchungen zur Beantwortung der noch offenen Fragen in Bezug auf die Behandlung der PSC.

5.7 Fazit

Die Ergebnisse können keine signifikante Korrelation der Aktivität der CED und der PSC beweisen. Der Einfluss der medikamentösen Therapie der CED sowie des Verlaufes der CED auf die PSC konnte bei limitierter Fallzahl nicht nachgewiesen werden.

Zur Beantwortung der Fragestellung sind weitere prospektive Studien in großen Kohorten notwendig.

5.8 Zusammenfassung

Die PSC ist eine chronisch-progredient verlaufende Entzündung der Gallenwege, bei der es im Verlauf zu Fibrose und Strikturen der Gallenwege kommt. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zur Ausbildung einer Leberzirrhose. Zusätzlich ist das Risiko für ein CCC stark erhöht.

Es besteht eine Assoziation der PSC mit der CU und dem MC. Die vorliegende retrospektive Studie untersucht an einer Kohorte von 87 PSC-Patienten der Universitätsmedizin Mainz den Verlauf der PSC in Abhängigkeit vom Verlauf und der Therapie der CED. Es wurde also untersucht, ob sich der Verlauf der PSC bei Patienten mit CU oder MC von dem Verlauf von Patienten ohne CED unterscheidet. Es wurde außerdem untersucht, ob die in den Kohorten verabreichten Medikamente zur Behandlung der CED einen Einfluss auf den Verlauf der PSC haben.

Dafür erfolgte zusätzlich ein Matching mit einer Kohorte von 162 CED-Patienten ohne PSC nach Alter, Geschlecht und Art der CED.

Die vorliegende Studie lässt einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren und Azathioprin und einem erhöhten Auftreten von Komplikationen der PSC vermuten. Eine Einnahme von Mesalazin und Budesonid scheint das Risiko für Komplikationen zu senken. Diese statistischen Auffälligkeiten erweisen sich jedoch als nicht signifikant.

Die im Gruppenvergleich niedrige Rate an medikamentösen Therapiebedarf der Darmerkrankung bei den PSC-Patienten mit CED lässt annehmen, dass der Verlauf der CED bei koexistenter PSC milder ist als bei den CED-Patienten ohne PSC.

Um einen möglichen Zusammenhang nachzuweisen, sind weitere Studien mit höheren Fallzahlen nötig.

6 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater für die Überlassung des Themas sowie seine Ideen und Anregungen. Mit seiner investierten Zeit und hervorragenden Betreuung meiner Arbeit führte er dieses Projekt zum Erfolg.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich der Mitarbeiterin vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik für die geduldige Beratung und Hilfestellung bei der Lösung meiner statistischen Fragen.

Abschließend geht auch mein Dank an meine Familie und Freunde, insbesondere an meine Eltern, und meiner Schwester, die mein Vorhaben stets unterstützten, mich motivierten und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

7 Quellen:

1. Chazouilleres O. 24-Norursodeoxycholic acid in patients with primary sclerosing cholangitis: A new "urso saga" on the horizon? *Journal of hepatology*. 2017;67(3):446-7.
2. Schramm C, Galle PR. Die primär sklerosierende Cholangitis als Präkanzerose. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2005;43(6):607-11.
3. Vladut C, Ciocirlan M, Bilous D, Sandru V, Stan-Ilie M, Panic N, et al. An Overview on Primary Sclerosing Cholangitis. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(3).
4. Fung BM, Lindor KD, Tabibian JH. Cancer risk in primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, prevention, and surveillance strategies. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(6):659-71.
5. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *Journal of hepatology*. 2017;67(6):1298-323.
6. Santiago P, Scheinberg AR, Levy C. Cholestatic liver diseases: new targets, new therapies. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2018;11:1756284818787400.
7. Saadi M, Yu C, Othman MO. A Review of the Challenges Associated with the Diagnosis and Therapy of Primary Sclerosing Cholangitis. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2014;2(1):45-52.
8. Strassburg CP, Manns MP. Therapie der autoimmunen Lebererkrankungen. Autoimmune Hepatitis, primär sklerosierende Cholangitis. *Der Internist*. 2011;52(12):1394-406.
9. Sirpal S, Chandok N. Primary sclerosing cholangitis: diagnostic and management challenges. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2017;10:265-73.
10. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology*. 2013;145(3):521-36.
11. Song J, Li Y, Bowlus CL, Yang G, Leung PSC, Gershwin ME. Cholangiocarcinoma in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis (PSC): a Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2020;58(1):134-49.
12. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *The New England journal of medicine*. 2016;375(25):2501-2.
13. Liwinski T, Schramm C. Primär sklerosierende Cholangitis : Aktuelle Diagnostik und Therapie. *Der Internist*. 2018;59(6):551-9.
14. Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H, Ponsioen CY, et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1975-84.e8.
15. Grimsrud MM, Folseraas T. Pathogenesis, diagnosis and treatment of premalignant and malignant stages of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2019;39(12):2230-7.
16. Ricciuto A, Kamath BM, Griffiths AM. The IBD and PSC Phenotypes of PSC-IBD. *Current gastroenterology reports*. 2018;20(4):16.
17. Iny O, Yanai H, Matalon S, Santo E, Shibolet O, Dotan I, et al. Crohn's Disease Behavior and Location is Altered when Associated with Primary Sclerosing Cholangitis. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2018;20(1):25-9.
18. Tabibian JH, Bowlus CL. Primary sclerosing cholangitis: A review and update. *Liver research*. 2017;1(4):221-30.
19. Williamson KD, Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis: a clinical update. *British medical bulletin*. 2015;114(1):53-64.
20. Jahn HU, Jopke F, Lobeck H, Weinke T. Primär sklerosierende Cholangitis*: Pathogenese und Diagnostik. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2008;123(43):1281-4.
21. Culver EL, Chapman RW. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms - IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(12):1273-91.
22. Hay JE, Lindor KD, Wiesner RH, Dickson ER, Krom RA, LaRusso NF. The metabolic bone disease of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1991;14(2):257-61.

23. Yasuda Y, Iwama S, Arima H. Severe hypocalcemia following denosumab treatment in a patient with secondary osteoporosis associated with primary sclerosing cholangitis. *Endocrine journal*. 2019;66(3):271-5.
24. Angulo P, Therneau TM, Jorgensen A, DeSotel CK, Egan KS, Dickson ER, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: prevalence, severity and prediction of progression. *Journal of hepatology*. 1998;29(5):729-35.
25. Weismüller TJ, Strassburg CP. Primär sklerosierende Cholangitis. Von der Pathogenese zu zukünftigen Therapien. –*Der Gastroenterologe*. 2018;13(3):180.
26. Bergquist A, Montgomery SM, Bahmanyar S, Olsson R, Danielsson A, Lindgren S, et al. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(8):939-43.
27. Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. The Microbiome and Primary Sclerosing Cholangitis. *Seminars in liver disease*. 2016;36(4):340-8.
28. Ji SG, Juran BD, Mucha S, Folseraas T, Jostins L, Melum E, et al. Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease. *Nature genetics*. 2017;49(2):269-73.
29. Bajaj JS, Hays RA. Manipulation of the Gut-Liver Axis Using Microbiome Restoration Therapy in Primary Sclerosing Cholangitis. *The American journal of gastroenterology*. 2019;114(7):1027-9.
30. Sabino J, Vieira-Silva S, Machiels K, Joossens M, Falony G, Ballet V, et al. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD. *Gut*. 2016;65(10):1681-9.
31. Arndtz K, Hirschfield GM. The Pathogenesis of Autoimmune Liver Disease. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2016;34(4):327-33.
32. Fung BM, Tabibian JH. Biliary endoscopy in the management of primary sclerosing cholangitis and its complications. *Liver research*. 2019;3(2):106-17.
33. Chathadi KV, Chandrasekhara V, Acosta RD, Decker GA, Early DS, Eloubeidi MA, et al. The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract. *Gastrointestinal endoscopy*. 2015;81(4):795-803.
34. Tabibian JH, Ali AH, Lindor KD. Primary Sclerosing Cholangitis, Part 1: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *Gastroenterology & hepatology*. 2018;14(5):293-304.
35. Stiehl A. Primär sklerosierende Cholangitis. *Der Internist*. 2004;45(1):27-32.
36. Kallenberg CG, Mulder AH, Tervaert JW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *The American journal of medicine*. 1992;93(6):675-82.
37. Rawla P, Samant H. Primary Sclerosing Cholangitis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

StatPearls Publishing LLC.; 2020.

38. Maurice JB, Thorburn D. Precision medicine in primary sclerosing cholangitis. *Journal of digestive diseases*. 2019;20(7):346-56.
39. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? *Seminars in liver disease*. 2009;29(3):297-306.
40. Trivedi PJ, Chapman RW. PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2012;36(5):420-36.
41. Kanzler S, Lohr H, Gerken G, Galle PR, Lohse AW. Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2001;39(5):339-41, 44-8.
42. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang MH, Fujisawa T, et al. Autoimmune hepatitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009;49(2):158-64.
43. Zenouzi R, Lohse AW. Long-term outcome in PSC/AIH "overlap syndrome": does immunosuppression also treat the PSC component? *Journal of hepatology*. 2014;61(5):1189-91.
44. Lian M, Li B, Xiao X, Yang Y, Jiang P, Yan L, et al. Comparative clinical characteristics and natural history of three variants of sclerosing cholangitis: IgG4-related SC, PSC/AIH and PSC alone. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(8):875-82.

45. Rawla P, Samant H. Primary Sclerosing Cholangitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

46. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(6):1956-71.
47. Chapman RW, Arborgh BA, Rhodes JM, Summerfield JA, Dick R, Scheuer PJ, et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut*. 1980;21(10):870-7.
48. Fousekis FS, Theopistos VI, Mitselos IV, Skamnelos A, Kavvadias A, Katsanos KH, et al. Specific Features of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis. *Journal of clinical medicine research*. 2019;11(2):81-8.
49. Mertz A, Nguyen NA, Katsanos KH, Kwok RM. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease comorbidity: an update of the evidence. *Annals of gastroenterology*. 2019;32(2):124-33.
50. Tsaitas C, Semertzidou A, Sinakos E. Update on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *World journal of hepatology*. 2014;6(4):178-87.
51. Guerra I, Bujanda L, Castro J, Merino O, Tosca J, Camps B, et al. Clinical Characteristics, Associated Malignancies and Management of Primary Sclerosing Cholangitis in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Multicentre Retrospective Cohort Study. *Journal of Crohn's & colitis*. 2019;13(12):1492-500.
52. Maier KP. Primär sklerosierende Cholangitis - Therapieoptionen. *Chirurgische Gastroenterologie - mit interdisziplinären Gesprächen*. 1999;15(3):280-5.
53. Branchi V, Weismüller TJ, Zhou T, Henn J, Semaan A, Glowka TR, et al. Chirurgische Therapie der primär sklerosierenden Cholangitis. *Der Chirurg*. 2020.
54. Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, et al. Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. *Journal of gastroenterology*. 2018;53(9):1006-34.
55. Enns R. The Use of ERCP Versus MRCP in Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology & hepatology*. 2008;4(12):852-4.
56. Khaderi SA, Sussman NL. Screening for malignancy in primary sclerosing cholangitis (PSC). *Current gastroenterology reports*. 2015;17(4):17.
57. Fevery J, Verslype C, Lai G, Aerts R, Van Steenberghe W. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(11):3123-35.
58. Tabibian JH, Ali AH, Lindor KD. Primary Sclerosing Cholangitis, Part 2: Cancer Risk, Prevention, and Surveillance. *Gastroenterology & hepatology*. 2018;14(7):427-32.
59. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW, Poen AC, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013;58(6):2045-55.
60. Gulamhusein AF, Eaton JE, Tabibian JH, Atkinson EJ, Juran BD, Lazaridis KN. Duration of Inflammatory Bowel Disease Is Associated With Increased Risk of Cholangiocarcinoma in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis and IBD. *The American journal of gastroenterology*. 2016;111(5):705-11.
61. Melum E, Karlsen TH, Schrupf E, Bergquist A, Thorsby E, Boberg KM, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis is associated with NKG2D polymorphisms. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;47(1):90-6.
62. Rossi RE, Conte D, Massironi S. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an update. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016;28(2):123-31.
63. Bergquist A, Ekbohm A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2002;36(3):321-7.
64. Schramm C, Gotthardt D, Spengler U, Schirmacher P, Weismüller T. Primär sklerosierende Cholangitis - Herausforderungen gemeinsam meistern Die Deutsche PSC-Studiengruppe. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2011;49(1):63.
65. Lutz HH, Tischendorf JJ. Die primär sklerosierende Cholangitis und das cholangiozelluläre Karzinom – Aktuelles zu Diagnostik und Therapie. *Der Klinikarzt*. 2011;40(02):86-90.

66. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2009;50(1):158-64.
67. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cheng SC, Cai T, Szolovits P, et al. Mortality and extraintestinal cancers in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(9):956-63.
68. Fukuda K, Kogita S, Tsuchimoto Y, Sawai Y, Igura T, Ohama H, et al. Overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis complicated with hepatocellular carcinoma. *Clinical journal of gastroenterology*. 2012;5(3):183-8.
69. Zenouzi R, Weismuller TJ, Hubener P, Schulze K, Bubenheim M, Pannicke N, et al. Low risk of hepatocellular carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis with cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(10):1733-8.
70. Leidenius M, Hockersted K, Broome U, Ericzon BG, Friman S, Olausson M, et al. Hepatobiliary carcinoma in primary sclerosing cholangitis: a case control study. *Journal of hepatology*. 2001;34(6):792-8.
71. Ali AH, Tabibian JH, Nasser-Ghods N, Lennon RJ, DeLeon T, Borad MJ, et al. Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2018;67(6):2338-51.
72. Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2008;48(4):598-605.
73. Bonato G, Cristoferi L, Strazzabosco M, Fabris L. Malignancies in Primary Sclerosing Cholangitis--A Continuing Threat. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2015;33 Suppl 2:140-8.
74. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Gallbladder polyps in primary sclerosing cholangitis: not so benign. *Current opinion in gastroenterology*. 2008;24(3):395-9.
75. Vázquez-Elizondo G, Muciño-Bermejo J, Méndez-Sánchez N. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Annals of hepatology*. 2008;7(2):182-3.
76. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;51(2):660-78.
77. Torabi Sagvand B, Edwards K, Shen B. Frequency, Risk Factors, and Outcome of Gallbladder Polyps in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: A Case-Control Study. *Hepatology communications*. 2018;2(12):1440-5.
78. Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, Marschall HU, Altorjay I, Farkkila M, et al. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2017;67(3):549-58.
79. Angulo P, MacCarty RL, Sylvestre PB, Jorgensen RA, Wiesner RH, LaRusso NA, et al. Pirfenidone in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Digestive diseases and sciences*. 2002;47(1):157-61.
80. Bo X, Broome U, Remberger M, Sumitran-Holgersson S. Tumour necrosis factor alpha impairs function of liver derived T lymphocytes and natural killer cells in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2001;49(1):131-41.
81. Lynch KD, Keshav S, Chapman RW. The Use of Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis. *Current hepatology reports*. 2019;18(1):115-26.
82. Christensen B, Micic D, Gibson PR, Yarur A, Bellaguarda E, Corsello P, et al. Vedolizumab in patients with concurrent primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease does not improve liver biochemistry but is safe and effective for the bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018;47(6):753-62.
83. Opitz OG, Thimme R, Kreisel W. Cholestatistische Lebererkrankungen: Diagnostik und Therapie der primär sklerosierenden Cholangitis. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2002;127(36):1827-30.
84. Khoshpouri P, Habibabadi RR, Hazhirkarzar B, Ameli S, Ghadimi M, Ghasabeh MA, et al. Imaging Features of Primary Sclerosing Cholangitis: From Diagnosis to Liver Transplant Follow-up. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2019;39(7):1938-64.

85. Rupp C, Hippchen T, Bruckner T, Klöters-Plachky P, Schaible A, Koschny R, et al. Effect of scheduled endoscopic dilatation of dominant strictures on outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2019;68(12):2170-8.
86. Ahmad J. Metal, magnet or transplant: options in primary sclerosing cholangitis with stricture. *Hepatology international*. 2018;12(6):510-9.
87. Martin EF, Levy C. Timing, Management, and Outcomes of Liver Transplantation in Primary Sclerosing Cholangitis. *Seminars in liver disease*. 2017;37(4):305-13.
88. Guckelberger O, Neumann UP, Neuhaus P, Manns M, Strassburg CP. Lebertransplantation bei primär sklerosierender Cholangitis und Colitis ulcerosa. Eine therapeutische Herausforderung. *Der Gastroenterologe*. 2009;4(5):419.
89. Ueda Y, Kaido T, Okajima H, Hata K, Anazawa T, Yoshizawa A, et al. Long-term Prognosis and Recurrence of Primary Sclerosing Cholangitis After Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplantation direct*. 2017;3(12):e334.
90. Haga H, Miyagawa-Hayashino A, Taira K, Morioka D, Egawa H, Takada Y, et al. Histological recurrence of autoimmune liver diseases after living-donor liver transplantation. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2007;37 Suppl 3:S463-9.
91. Bajer L, Slavcev A, Macinga P, Sticova E, Brezina J, Roder M, et al. Risk of recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation is associated with de novo inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(43):4939-49.
92. Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A, Gotthardt DN, Kirchner G, Reiter FP, et al. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: A retrospective multicenter analysis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2016;22(1):42-52.
93. Egawa H, Taira K, Teramukai S, Haga H, Ueda Y, Yonezawa A, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation: a single center experience. *Digestive diseases and sciences*. 2009;54(6):1347-54.
94. Alabraba E, Nightingale P, Gunson B, Hubscher S, Olliff S, Mirza D, et al. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2009;15(3):330-40.
95. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(1):1-15.
96. Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(1):107-14.
97. Goode EC, Clark AB, Mells GF, Srivastava B, Spiess K, Gelson WTH, et al. Factors Associated With Outcomes of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis and Development and Validation of a Risk Scoring System. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2019;69(5):2120-35.
98. Jahn HU, Jopke F, Stölzel U, Weinke T. Primär sklerosierende Cholangitis*: Therapie und Prognose. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2008;123(44):1317-9.
99. Ponsioen CY, Lindor KD, Mehta R, Dimick-Santos L. Design and Endpoints for Clinical Trials in Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2018;68(3):1174-88.
100. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, Barkema HW, Quan H, Myers RP, et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;53(5):1590-9.
101. Juillerat P, Manz M, Sauter B, Zeitz J, Vavricka SR. Therapies in Inflammatory Bowel Disease Patients with Extraintestinal Manifestations. *Digestion*. 2020:1-15.
102. Krones E, Fickert P. Extraintestinale Manifestationen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. 2013;11(1):15-20.
103. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *Journal of clinical gastroenterology*. 1996;23(1):29-34.

104. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(4):1116-22.
105. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine*. 1976;55(5):401-12.
106. Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, Debruyjn J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013;145(5):996-1006.
107. Lindkvist B, Benito de Valle M, Gullberg B, Bjornsson E. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;52(2):571-7.
108. Escorsell A, Pares A, Rodes J, Solis-Herruzo JA, Miras M, de la Morena E. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. *Spanish Association for the Study of the Liver. Journal of hepatology*. 1994;21(5):787-91.
109. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2014;21(1):43-50.
110. Bakhshi Z, Hilscher MB, Gores GJ, Harmsen WS, Viehman JK, LaRusso NF, et al. An update on primary sclerosing cholangitis epidemiology, outcomes and quantification of alkaline phosphatase variability in a population-based cohort. *Journal of gastroenterology*. 2020.
111. Freeman E, Majeed A, Kemp W, Roberts SK. Long-term outcomes of primary sclerosing cholangitis: an Australian non-transplant tertiary hospital perspective. *Internal medicine journal*. 2019;49(3):323-7.
112. Karlsen TH, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2013;59(3):571-82.
113. Nashan B, Schlitt HJ, Tusch G, Oldhafer KJ, Ringe B, Wagner S, et al. Biliary malignancies in primary sclerosing cholangitis: timing for liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1996;23(5):1105-11.
114. Altwegg R, Combes R, Laharie D, De Ledinghen V, Radenne S, Conti F, et al. Effectiveness and safety of anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease in liver transplant recipients for primary sclerosing cholangitis: A nationwide case series. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2018;50(7):668-74.
115. Duca I, Ramirez de la Piscina P, Estrada S, Calderon R, Spicakova K, Urtasun L, et al. Steroid-refractory ulcerative colitis and associated primary sclerosing cholangitis treated with infliximab. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(4):590-3.
116. Franceschet I, Cazzagon N, Del Ross T, D'Inca R, Buja A, Floreani A. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an observational study in a Southern Europe population focusing on new therapeutic options. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016;28(5):508-13.
117. Hommes DW, Erkelens W, Ponsioen C, Stokkers P, Rauws E, van der Spek M, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(5):522-6.
118. Tse CS, Loftus EV, Jr., Raffals LE, Gossard AA, Lightner AL. Effects of vedolizumab, adalimumab and infliximab on biliary inflammation in individuals with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018;48(2):190-5.
119. Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, Sanderson JD. Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32(2):119-30.
120. Zenouzi R, Weismuller TJ, Jorgensen KK, Bubenheim M, Lenzen H, Hubener P, et al. No Evidence That Azathioprine Increases Risk of Cholangiocarcinoma in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2016;14(12):1806-12.