CrossMark

Gernot Zollner¹ · Jürgen Prattes² · Alexandra Nemeth¹

¹ Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

² Sektion für Infektiologie und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Primär biliäre Cholangitis in Graz: Präsentation, Verlauf und Outcome

Einleitung

Die primär biliäre Cholangitis (PBC), früher als primär biliäre Zirrhose bekannt, ist eine autoimmune Erkrankung, die vor allem Frauen zwischen dem 30. und 65. Lebensjahr betrifft [1]. Die Umbenennung der Erkrankung von Zirrhose zu Cholangitis im Jahr 2015 ist sehr zu begrüßen, da nur ein Teil der PBC-Patienten eine Zirrhose entwickelt und somit die Stigmatisierung und auch Beunruhigung der Patienten durch die unglückliche Namensgebung nun wegfällt [2].

Die meisten Daten zur Präsentation, zum Verlauf und auch zur Prognose der PBC stammen aus Nordamerika, Großbritannien, Island, Spanien und Australien. Da diese Erkrankung offensichtlich in den verschiedensten Teilen der Welt unterschiedlich schwer verläuft, ist es unklar, ob die Datenlage aus den oben erwähnten Regionen auch auf unser Patientenkollektiv angewandt werden kann. Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung sind unerlässlich, um die Prognose der Patienten besser abschätzen zu können und sie in dieser Hinsicht auch ausreichend beraten zu können. Ziel dieser Arbeit war es daher, demographische und klinische Daten, den Verlauf und das Outcome von PBC-Patienten an der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Medizinischen Universität Graz retrospektiv zu erheben.

Methoden

Die Identifikation aller Patienten mit der Diagnose PBC erfolgte nach einer Stichwortabfrage über das Krankenhausdokumentationssystem openMEDOCs. In die Arbeit eingeschlossen wurden alle Patienten mit der Diagnose PBC, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.2004 und dem 30.09.2015 an der Leberambulanz der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie in Betreuung waren. Die Diagnose PBC wurde retrospektiv nochmals geprüft. Nur Patienten mit einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) länger als 6 Monate und erhöhten antimitochondrialen Antikörpern (AMA; >1:40) bzw. mit einer mit PBC zu vereinbaren Leberhistologie entsprechend den bei Studienbeginn gültigen Diagnosekriterien der European Association for the Study of the Liver (EASL; [3]) wurden eingeschlossen.

Die Krankenakten wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der letzten Visite an der Ambulanz (Follow-up) auf folgende Zielgrößen retrospektiv hin untersucht: Zeitpunkt der Erstdiagnose und der letzten Visite, Krankheitsdauer, Geschlecht, Körpergewicht, Laborbiochemie (Aspartat-Aminotransferase [AST], Alanin-Amino-Transferase [ALT], AP, Bilirubin, Thrombozyten, Gallensäuren, AMA), klinische Symptome (Pruritus, Müdigkeit, Oberbauchschmerzen, Sicca-Symptomatik, Ikterus, hepatische Enzephalopathie), Leberhistologie, Bildgebung, FibroScan®-Messungen (Echotens, Paris, Frankreich), Dosis der Ur-

sodesoxycholsäuretherapie, Ansprechen auf die Therapie mit Ursodesoxycholsäure, Auftreten einer Leberzirrhose, eines hepatozellulären Karzinoms, Tod oder Lebertransplantation. Alle Daten werden als Median mit Spannweite (Minimum – Maximum) angegeben.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 156 Patienten mit der Diagnose PBC identifiziert, die an unserer Abteilung zwischen den Jahren 2004 und 2015 in Betreuung waren (siehe **Abb. 1**). 95 Patienten erfüllten retrospektiv die Diagnosekriterien der PBC und wurden in die finalen Analysen aufgenommen. 38 Patienten mussten aus folgenden Gründen aus den Analysen ausgeschlossen werden: (a) Bei 30 Patienten waren Labordaten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (die bei diesen Patienten in den 80er- und 90er-Jahren des letzten Jahrhunderts lag) nicht mehr archiviert, sodass die Diagnosekriterien der EASL [3] auf diese Fälle nicht anwendbar waren; (b) bei 8 Fällen wurden die Diagnosekriterien nicht erfüllt. Bei 28 Patienten wurde die Diagnose vor dem 01.01.2004 gestellt, bei 67 Fällen zwischen Jänner 2004 und September 2015.

Weitere 23 Patienten hatten zum Zeitpunkt des Erstkontakts in unserer Ambulanz zwar positive AMA, aber keine erhöhte AP und erfüllten somit nicht die Kriterien einer PBC. Diese Patienten wurden in unserer Ambulanz weiter betreut und als „prächolestatische PBC“

Abb. 2 ◀ Transiente Leberelastographie mittels FibroScan® zur Messung der Lebersteifigkeit („liver stiffness“). F Fibrose

87 Patienten (92 %) vor, 8 (8 %) hatten eine AMA-negative PBC.

Stadium der Lebererkrankung und Symptome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Eine Leberhistologie wurde bei 35 Patienten bei der Erstdiagnose gewonnen. Die Mehrzahl hatte eine PBC im Stadium I ($n = 28$) nach Ludwig [4], 5 Patienten eine PBC im Stadium II und jeweils eine Patientin im Stadium III und IV. Bei einer weiteren Patientin wurde bei der Erstdiagnose durch bildgebende Verfahren das Vorliegen einer Leberzirrhose diagnostiziert. Insgesamt hatten 2 Patientinnen bei der Erstdiagnose bereits eine Leberzirrhose. Eine Komplikation der Zirrhose oder klinische Hinweise auf eine fortgeschrittene Erkrankung, wie Ikterus, Aszites, hepatozelluläres Karzinom

in dieser Arbeit getrennt von den 95 Patienten mit PBC ausgewertet (▣ **Abb. 1**). Die Mehrzahl der Patienten waren Frauen ($n = 89$). Lediglich 6 Männer fanden sich in unserer Kohorte (▣ **Abb. 1**). Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug

53 Jahre (26–84 Jahre) und unterschied sich nicht signifikant zwischen Frauen (51 Jahre) und Männern (57 Jahre). Sieben Fälle wurden vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert. Positive AMA lagen bei

oder Varizenblutung, fanden sich bei der Erstdiagnose nicht. Bei 6 Patienten bestand bei der Erstdiagnose ein Overlap-Syndrom zu einer Autoimmunhepatitis. Einer dieser Fälle war mit einer Leberzirrhose assoziiert.

Bei der Erstdiagnose waren 37 Patienten (39%) symptomatisch. Häufigstes Symptom war Pruritus bei 17 Patienten, gefolgt von Oberbauchschmerzen ($n=14$), Sicca-Symptomatik ($n=13$) und Müdigkeit ($n=11$).

Stadium der Lebererkrankung und Komplikationen im Follow-up

Die mediane Beobachtungsdauer der Kohorte vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zur letzten Visite (Follow-up) an unserer Abteilung betrug 7 Jahre (1–21 Jahre). Messungen der Lebersteifigkeit mittels FibroScan® erfolgten bei 52 Patienten im Krankheitsverlauf. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine F0/F1-Fibrose ($n=36$, 69%), 2 (4%) eine F2-Fibrose und 14 Patienten (27%) eine höhergradige F3- ($n=8$) oder F4-Fibrose ($n=6$; **Abb. 2**). Als Cut-off-Werte für die Fibrosegrade wurden die für die PBC von Corpechot et al. im Jahr 2012 ermittelten Werte herangezogen [5]. Über dem Cut-off-Wert von 9,6 kPa, der mit einem 5-fach erhöhten Risiko für eine Dekompensation der Lebererkrankung, Lebertransplantation oder Tod assoziiert ist [6], lagen 15 Patienten. Zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung hatten zusätzlich zu den 6 Patientinnen mit einer im FibroScan® ermittelten F4-Fibrose 4 weitere Fälle die radiologische Diagnose einer Leberzirrhose erhalten. Somit lagen in unserer PBC-Kohorte 10 Fälle (11%) mit Leberzirrhose im Follow-up vor. Bei 2 Patienten war die Zirrhose bereits bei der Erstdiagnose nachgewiesen, 8 Patienten hatten sie erst im Verlauf entwickelt. Die Mehrzahl der Fälle wies ein Child-Stadium A ($n=8$) auf, jeweils eine Patientin hatte eine Child-B- oder -C-Zirrhose. Zwei Patientinnen entwickelten Ösophagusvarizen, 2 einen Ikterus, eine ein hepatozelluläres Karzinom. Aszites fand sich bei einer Patientin. Varizenblutungen oder hepatische Enzephalopathien konnten in unserer Kohorte nicht beobachtet werden. Zwei Todesfälle wurden

J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr. 2018 · 16:56–62
© Der/die Autor(en) 2018

<https://doi.org/10.1007/s41971-018-0028-8>

G. Zollner · J. Prattes · A. Nemeth

Primär biliäre Cholangitis in Graz: Präsentation, Verlauf und Outcome

Zusammenfassung

Präsentation, klinischer Verlauf und Outcome von Patienten mit primär biliärer Cholangitis (PBC) sind in Mitteleuropa nicht ausreichend beschrieben. Diese Arbeit untersucht demographische und klinische Daten und charakterisiert den Krankheitsverlauf der PBC am Patientenkollektiv am Universitätsklinikum Graz. Die Krankenakten von Patienten mit der Diagnose PBC, die im Zeitraum von 2004–2015 am Universitätsklinikum Graz in Betreuung waren, wurden retrospektiv untersucht. Erhoben wurden die Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und bei der letzten Kontrolle (Follow-up). Insgesamt wurden 95 Patienten (89 Frauen, 6 Männer) identifiziert. Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 53 Jahre. Die alkalische Phosphatase (AP) war bei Erstdiagnose bei 60% der Patienten um weniger als das 2-Fache der Norm erhöht. 39% der Patienten wiesen bei Erstdiagnose Symptome, wie Pruritus, Müdigkeit, Oberbauchbeschwerden oder eine Sicca-Symptomatik, auf. Eine Leberhistologie bei der Erstdiagnose lag

bei 35% aller Fällen vor (histologisches Stadium I nach Ludwig, $n=28$; Stadium II, $n=5$; Stadium III, $n=1$; Stadium IV, $n=1$). Das mediane Follow-up betrug 7 (1–21) Jahre. Die Mehrzahl der Patienten (69%) hatte in der FibroScan®-Messung im Follow-up eine F0/F1-Fibrose. Eine Leberzirrhose lag in 10 Fällen (11%) vor. Zwei mit der PBC assoziierte Todesfälle wurden verzeichnet. Ein inadäquates Ansprechen auf die Therapie mit Ursodesoxycholsäure lag in 30% aller Fälle vor. Zusammenfassend sind in unserem Kollektiv eine deutliche Erhöhung der AP (>2- bis 4-Fache der Norm) und ein schlechtes Outcome (Entwicklung einer Zirrhose, Tod, Transplantation) seltener als in der Literatur angegeben, während demographische Daten durchaus mit denen aus anderen Arbeiten vergleichbar sind.

Schlüsselwörter

Cholestase · Alkalische Phosphatase · Ursodesoxycholsäure · FibroScan®

Primary Biliary Cholangitis in Graz: Presentation, Course, and Outcome

Abstract

The presentation, clinical course, and outcome in patients with primary biliary cholangitis (PBC) may vary in different geographic regions. Data on this disease entity in central Europe are scarce. Therefore, the aim of this work was to characterize PBC patients at the Medical University of Graz. Data at time of diagnosis and from the last visit (follow-up) were obtained retrospectively from records of patients at our institution from 2004–2015. We identified 95 patients with PBC (89 women, 6 men). Median age at time of diagnosis was 53 years. Alkaline phosphatase (AP) was elevated less than 2-fold above the upper limit of norm in 60%. Clinical symptoms (pruritus, fatigue, upper quadrant abdominal pain, keratoconjunctivitis sicca) were present in 39% of cases. Liver histology was available in

35% (stage I, $n=28$; stage II, $n=5$; stage III, $n=1$; stage IV, $n=1$). Using FibroScan®, 69% of patients had F0 or F1 liver fibrosis. Liver cirrhosis at follow-up was present in 10 patients (11%). Two liver-related deaths were encountered. Inadequate response to therapy with ursodeoxycholic acid was found in 30% of cases. In summary, patient outcome in our population seems to be markedly better than reported before, while the demographic data are comparable with other published studies. This might be attributed to lower levels of AP at the time of diagnosis compared to other studies.

Keywords

Cholestasis · Alkaline phosphatase · Ursodeoxycholic acid · FibroScan®

Abb. 3 ▲ Höhe der alkalischen Phosphatase (AP) bei der Erstdiagnose (a) und im Follow-up (b) in Abhängigkeit des Vorliegens einer Leberzirrhose

Abb. 4 ◀ Ursodesoxycholsäuredosis in Abhängigkeit des Ansprechens auf die Therapie

beobachtet: Eine Patientin verstarb an einem hepatozellulären Karzinom, eine weitere durch Leberversagen. Bei keinem Patient wurde eine Lebertransplantation durchgeführt.

Laborbiochemie bei Erstdiagnose und Follow-up

Die AP war bei der Erstdiagnose bei den meisten Fällen nur moderat erhöht (Median 175 U/l, 106–796 U/l), im Follow-up lag sie im Median bei 121 U/l (44–604 U/l). Die AP und weitere Laborwerte bei der Erstdiagnose und im Follow-up sind in **Tab. 1** angeführt. Die absoluten Werte der AP unterschieden sich weder bei der Erstdiagnose (**Abb. 3a**) noch im Follow-up (**Abb. 3b**) zwischen Patienten mit oder ohne Leberzirrhose zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersu-

chung. Der Großteil der Fälle hatte bei der Erstdiagnose AP-Werte zwischen dem 1- und 2-Fachen des oberen Grenzwerts (**Tab. 2**). In der Gruppe der Patienten mit maximal 2-fach erhöhter Baseline-AP entwickelten nur 9 % eine Leberzirrhose im Verlauf, während 40 % der Patienten mit einer mehr als 4-fach erhöhten Baseline-AP eine Leberzirrhose im Verlauf entwickelten (**Tab. 2**). Im Gegensatz zu den Ergebnissen bei der Erstdiagnose hatte kein Patient mit einer AP über dem 4-Fachen der Norm im Follow-up eine Leberzirrhose (**Tab. 3**).

Therapie mit Ursodesoxycholsäure und Ansprechen auf die Therapie

Alle Patienten wurden mit Ursodesoxycholsäure behandelt. Die mediane Dosis lag bei 13 mg/kg Körpergewicht (kg KG;

3–18) täglich. Die Ursodesoxycholsäuredosis war bei 39 Patienten (43 %) geringer als die empfohlene tägliche Dosis von 13–15 mg/kg KG. Das Ansprechen auf die Therapie entsprechend definierten Kriterien (wie Paris-I/II-, Toronto-, Barcelona-Kriterien), die den Laborverlauf nach 6–24 Monaten mit einbeziehen, kann aus unseren Daten nicht direkt abgelesen werden, da die Labordaten zu den entsprechenden Zeitpunkten nicht erhoben wurden. Die Ansprechraten auf Ursodesoxycholsäure werden in unserer Arbeit in Anlehnung an die Paris-II-Kriterien definiert: AP oder AST $\geq 1,5$ -fache des oberen Grenzwerts des Normbereichs oder Bilirubin ≥ 1 mg/dl zum Zeitpunkt des Follow-ups. Anhand dieser Kriterien konnten 29 Patienten (30 %) als Nonresponder mit einem inadäquaten Ansprechen auf Ursodesoxycholsäure identifiziert werden. Das Auftreten einer Leberzirrhose wurde nur bei einem Nonresponder beobachtet. Eine Normalisierung der AP auf Ursodesoxycholsäure fehlte in insgesamt 58 Fällen (61 %). Es fand sich kein Unterschied in der mittleren Ursodesoxycholsäuredosis zwischen Respondern und Nonrespondern auf die Therapie (**Abb. 4**). Die Fälle mit unzureichender Dosis waren in 33 % Nonresponder, die mit adäquater Dosis in 28 % ($p > 0,05$). Vier von 39 Fällen (10 %) mit zu niedriger Ursodesoxycholsäuredosis entwickelten eine Zirrhose. Unter adäquater Therapie waren dies 6 von 52 (12 %; $p > 0,05$).

Tab. 1 Laborbiochemie bei der Erstdiagnose und im Follow-up

	Erstdiagnose Median (Spannweite)	Follow-up Median (Spannweite)
AP (U/l)	175 (106–796)	121 (44–604)
Bilirubin (mg/dl)	0,5 (0,2–4,5)	0,5 (0,2–4,4)
ALT (U/l)	52 (15–383)	28 (10–136)
AST (U/l)	40 (14–442)	29 (15–102)
Thrombozyten (G/l)	263 (106–439)	241 (90–404)
Gallensäuren (μM)	6,6 (0,2–25)	13,8 (0,4–57)

AST Aspartat-Aminotransferase, ALT Alanin-Amino-Transferase, AP alkalische Phosphatase

Tab. 2 Alkalische Phosphatase (AP) bei Erstdiagnose und Risiko für Leberzirrhose

	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten mit Zirrhose im Follow-up
AP > 1 × ULN ≤ 2 × ULN	57 (60 %)	5 (9 %)
AP > 2 × ULN ≤ 4 × ULN	28 (29 %)	1 (4 %)
AP > 4 × ULN	10 (11 %)	4 (40 %)

AST Aspartat-Aminotransferase, ALT Alanin-Amino-Transferase, AP alkalische Phosphatase, ULN „upper limit of norm“, oberer Grenzwert des Normbereichs

Tab. 3 Alkalische Phosphatase (AP) im Follow-up und Risiko für Leberzirrhose

	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten mit Zirrhose im Follow-up
AP ≤ 1 × ULN	35 (38 %)	4 (11 %)
AP > 1 × ULN ≤ 2 × ULN	46 (49 %)	5 (11 %)
AP > 2 × ULN ≤ 4 × ULN	6 (6 %)	1 (17 %)
AP > 4 × ULN	6 (6 %)	0

AST Aspartat-Aminotransferase, ALT Alanin-Amino-Transferase, AP alkalische Phosphatase, ULN „upper limit of norm“, oberer Grenzwert des Normbereichs

Prächolestatische PBC

An unserer Ambulanz wurden 23 Patienten mit einer „prächolestatischen“ PBC über einen medianen Zeitraum von 7 Jahren (1–24 Jahre) betreut. Diese Patienten wurden getrennt ausgewertet und nicht in die Datenanalyse der cholestatischen PBC-Patienten mit einbezogen. Von diesen 23 Patienten wurden alle mit Ursodesoxycholsäure behandelt. Zwei entwickelten minimal erhöhte AP-Werte (112 U/l und 110 U/l). Eine 3. Patientin hatte bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei normaler AP eine histologisch verifizierte Leberzirrhose. Diese konnte aber auf einen Overlap zur Autoimmunhepatitis zurückgeführt werden.

Diskussion

Es gibt zahlreiche Studien, die demographische Daten, Präsentation und Verlauf der PBC untersuchen. Die meisten dieser Arbeiten inkludierten aber keine Fälle aus Mitteleuropa.

Im Wesentlichen sind demographische Daten aus unserer Studie, wie das Alter bei der Erstdiagnose, Anzahl der symptomatischen Fälle und auch das Vorhandensein von AMA, mit der bisher publizierten rezenten Literatur vergleichbar [7–9]. Wir beobachteten das Vorhandensein einer Leberzirrhose in 11 %, wobei die Zirrhose bei 2 Patientinnen bereits bei der Erstdiagnose bestand. Nur 2 Patientinnen (2 %) verstarben im Beobachtungszeitraum an der Erkrankung. Diese Zahlen sind deutlich niedriger als in anderen Publikationen. Die Analyse einer 770 Patienten umfassenden Kohorte aus Großbritannien ergab eine leberbe-

zogene Mortalität von etwa 20 % über einen medianen Beobachtungszeitraum von etwa 7 Jahren [7]. In dieser Studie hatten 5 Jahre nach Diagnosestellung bereits 12 % Aszites, 7 % eine hepatische Enzephalopathie, 9 % Ikterus und 15 % ein Leberversagen. Unsere Ergebnisse weisen im Vergleich zu dieser britischen Arbeit auf einen deutlich milderen Verlauf hin. Dies könnte durch regionale Unterschiede in der Progression der Erkrankung erklärt werden. Limitierender Faktor unserer Arbeit hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den großen Kohortenstudien ist letztlich die geringe Patientenzahl mit nur 2 Todesfällen. Auch in unserer Kohorte hatten knapp 30 % der mittels FibroScan® untersuchten Patienten einen Steifigkeitswert, der mit einem deutlich erhöhten Risiko für Komplikationen assoziiert ist. Möglicherweise hätte ein längeres Follow-up die Rate an Komplikationen gerade bei diesen Patienten erhöht. Die aber in der britischen Studie publizierten hohen Komplikationsraten bereits nach 5 Jahren waren an unserem Kollektiv nicht zu beobachten.

Alle Patienten wurden mit Ursodesoxycholsäure behandelt. Auffällig war die unzureichende und nicht den Leitlinien entsprechende Dosierung bei mehr als einem Drittel der Fälle [6]. Etwa 30 % der Patienten hatten ein inadäquates biochemisches Ansprechen in Anlehnung an die Paris-II-Kriterien auf die Therapie mit Ursodesoxycholsäure. Diese Rate entspricht bisher publizierten Studien [6, 10]. Ein direkter Vergleich der Ansprechraten in unserer Kohorte mit anderen Studien ist nicht zulässig, da sich alle publizierten Kriterien auf laborbiochemische Veränderungen 6–24 Monate nach Beginn der Ursodesoxycholsäuretherapie beziehen und diese Labordaten an diesen Zeitpunkten von uns nicht erhoben wurden. Wir fanden keinen Zusammenhang zwischen der Dosis von Ursodesoxycholsäure und dem Ansprechen auf die Therapie. Nur einer von 29 Nonrespondern entwickelte eine Leberzirrhose.

Die AP-Spiegel bei Erstdiagnose und auch im Follow-up mit vorwiegender Erhöhung im Bereich des 1- bis 2-Fachen des oberen Grenzwerts des Normbereichs waren in unserer Kohorte niedriger verglichen mit älteren

Hier steht eine Anzeige.

Studien, in denen eine mediane AP-Erhöhung vor Beginn der Therapie mit Ursodesoxycholsäure im Bereich des 4- bis 5-Fachen des oberen Grenzwerts des Normbereichs beschrieben wurde [11, 12]. Auch in einer rezenten Metaanalyse hatten 52% aller Patienten eine AP über dem 2-Fachen und 22% über dem 4-Fachen des oberen Grenzwerts des Normbereichs [8]. Die Höhe der AP bei Diagnose und im Verlauf kann das Outcome (Lebertransplantation oder Tod) voraussagen [8]. Möglicherweise erklären die gering erhöhten AP-Werte in unseren Fällen bei der Erstdiagnose die doch deutlich bessere Gesamtprognose. Auch in unseren Fällen war eine hohe AP bei der Erstdiagnose (über dem 4-Fachen der Norm) mit dem Auftreten einer Leberzirrhose assoziiert.

AMA-Positivität ohne erhöhte Leberwerte ist nicht ausreichend, um eine PBC zu diagnostizieren. Nur einer von 6 Patienten entwickelt im Lauf von 5 Jahren eine PBC [13]. Diese Rate ist in etwa mit unseren Ergebnissen in 23 Fällen prächolestatischer PBC vergleichbar. Einschränkend muss angeführt werden, dass alle unsere Patienten mit Ursodesoxycholsäure behandelt wurden und dass ein häufigerer Übergang in eine PBC ohne diese Therapie prinzipiell denkbar wäre.

Zusammenfassend decken sich demographische Daten und auch das Ansprechen auf die Therapie mit Ursodesoxycholsäure unserer gut charakterisierten Kohorte mit den bisher publizierten Studien. Wesentliche Unterschiede zur Literatur sind eine deutlich niedrigere AP bei der Erstdiagnose und – wahrscheinlich auch dadurch bedingt – ein besseres Outcome. Bei einer Erhöhung der AP über dem 4-Fachen der Norm bei Erstdiagnose war bei unseren Fällen das Auftreten einer Leberzirrhose deutlich wahrscheinlicher, während ein inadäquates Ansprechen auf Ursodesoxycholsäure nicht mit vermehrtem Auftreten einer Zirrhose assoziiert war. Soweit von den Grazer Daten auf Österreich geschlossen werden kann, scheint die PBC hierzulande milder zu verlaufen als in anderen geographischen Regionen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. G. Zollner
Klinische Abteilung
für Gastroenterologie
und Hepatologie,
Universitätsklinik für Innere
Medizin, Medizinische
Universität Graz
Auenbruggerplatz 15,
8036 Graz, Österreich
gernot.zollner@
medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Zollner, J. Prattes und A. Nemeth geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Bei diesem Beitrag handelt es sich um eine retrospektive Studie, die von der zuständigen Ethikkommission genehmigt wurde (Votum: 26-245 ex 13/14).

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Kaplan MM, Gershwin ME (2005) Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 353:1261–1273
- Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, Ma X et al (2015) Changing nomenclature for PBC: From „cirrhosis“ to „cholangitis“. *Hepatology* 62:1620–1622
- EASL Clinical Practice Guidelines (2009) Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 51:237–267
- Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS (1978) Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 379:103–112
- Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, Poupon R (2012) Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 56:198–208
- European Association for the Study of the Liver (2017) Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 67:145–172
- Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF (2002) Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 123:1044–1051
- Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HL, Invernizzi P, Mason AL, Ponsioen CY et al (2014) Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 147:1338–1349e5 (quiz e1315)
- Lleo A, Marzorati S, Anaya JM, Gershwin ME (2017) Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview. *Hepatol Int* 11:485–499
- Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, Neuberger JM et al (2013) Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 144(e567):560–569e7 (quiz e513–564)
- Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ (1997) Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 113:884–890
- Poupon RE, Lindor KD, Pares A, Chazouilleres O, Poupon R, Heathcote EJ (2003) Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 39:12–16
- Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, Meurisse S, Chazouilleres O, Poupon R, Johanet C et al (2017) Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology* 65:152–163