

Chirurg 2021 · 92:148–157
<https://doi.org/10.1007/s00104-020-01197-5>
 Online publiziert: 2. Juni 2020
 © Der/die Autor(en) 2020



Vittorio Branchi¹ · Tobias J. Weismüller² · Taotao Zhou² · Jonas Henn¹ · Alexander Semaan¹ · Tim R. Glowka¹ · Maria Gonzalez-Carmona² · Christian Strassburg² · Jörg C. Kalff¹ · Steffen Manekeller¹ · Hanno Matthaei¹

¹ Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

² Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Chirurgische Therapie der primär sklerosierenden Cholangitis

Erfahrungen aus 30 Jahren in einer monozentrischen Kohorte mit 173 konsekutiven Patienten

Hintergrund

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung der Leber und Gallenblase mit zunehmender Entzündung und Vernarbung der Gallengänge. Klinisch können sehr unterschiedliche Verläufe beobachtet werden [8, 29]. Die exakte Pathogenese und auch genetische Einflüsse hierbei sind noch nicht vollständig geklärt, wenngleich dieses Feld intensiv beforscht wird [1, 12, 20]. Die Hauptproblematik der Erkrankung entsteht durch Entzündung, Fibrose und damit Strukturverlust der intra- und extrahepatischen Gallengänge. Chronisch-rezidivierende Infektionen, Inflammation und Cholestase begünstigen dabei zum einen die Entartung des normalen Epithels über mittlerweile gut charakterisierte Vorläuferläsionen, den sog. biliären intraepithelialen Neoplasien (BilIN), bis hin zum PSC-assoziierten cholangiozellulären Karzinom (PSC-CCC; [14]). Das Risiko für dessen Entstehung ist bei der PSC bis zu 1000-fach erhöht im Vergleich zur Normalbevölkerung und die Tumoren zeigen oftmals ein besonders aggressives Verhalten [5, 26]. Zum anderen bedingen die rezidivierenden Cholangitiden eine progressive Zirrhose mit der Gefahr eines konsekutiven Leberversagens. Die häufig vorhandene Koexistenz einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED)

ist eine zusätzliche Belastung für die Patienten, da hierbei das Risiko eines kolorektalen Karzinoms ebenfalls deutlich erhöht ist [29]. Vorsorgeuntersuchungen und der konservativen sowie endoskopischen Therapie kommt dabei ein besonderer Stellenwert zu. Da eine Heilung derzeit medikamentös nicht möglich ist, ergeben sich aber auch für die Viszeralchirurgie, neben der kolorektalen Chirurgie bei Karzinom, unterschiedliche gallenwegsassozierte Operationsindikationen im Verlauf: Die historisch beschriebene operative Versorgung von Gallenwegstenosen ist aufgrund exzellenter endoskopischer Therapie weitgehend obsolet [2]. Es kann aber z. B. bei den häufiger anzutreffenden Gallenblasenpolyen oder chronischer Cholezystitis eine Cholezystektomie indiziert sein [28]. Des Weiteren kann das CCC, sofern nicht initial inoperabel, eine Leberteileresektion (LR) und/oder Pankreatikoduodenektomie notwendig machen [7, 17]. Letztlich stellt die Lebertransplantation (LTX) die weiter einzig kurative Behandlungsoption bei der PSC dar mit z. T. exzellenten Langzeitergebnissen [9, 29].

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind größere und detaillierte Erhebungen zur Chirurgie der PSC in der Literatur rar. Zum besseren Verständnis des chirurgischen Therapiesektors im interdisziplinären Management der PSC erfolgte daher eine unizentrische Analyse

unseres Patientenguts aus drei Jahrzehnten.

Patienten und Methoden

Patienten

Alle Patienten mit der Diagnose einer PSC (ICDK83.01), welche vom 01.01.1990 bis zum 31.12.2019 am Universitätsklinikum Bonn behandelt worden sind, wurden in die Studie eingeschlossen. Diese Studie erfolgt gemäß den ethischen Vorgaben der Universität Bonn und unter Berücksichtigung der Erklärung von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung). In allen Fällen erfolgte die Diagnose mittels Magnetresonananzcholangiopankreatikographie (MRCP) und/oder endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP). Patienten mit chronischer Gallenwegserkrankung oder Cholangitis, welche nicht eindeutig der PSC zugeordnet werden konnten, wurden ausgeschlossen.

Der überwiegende Anteil der Patienten war im Vorsorgeprogramm für PSC der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Bonn integriert. Des Weiteren wurden einige Patienten mit PSC zur Operationsevaluierung in unser tertiäres Referenzzentrum von extern überwiesen. Zur Abklärung einer chirurgischen Indikation erfolgte

Tab. 1 Patientencharakteristika in der Bonner PSC-Kohorte und Patientencharakteristika in den Subgruppen operierte vs. nichtoperierte Patienten

		Alle Patienten n = 173 (n, Median, oder Mittelwert [%], Range oder CI)]	HPB-Chirurgie n = 62 (n, Median, oder Mittelwert [%], Range oder CI)]	Keine Chirurgie n = 111 (n, Median oder Mittelwert [%], Range oder CI)]	p^a
Geschlecht	M	110 (64)	41 (66)	69 (62)	0,603
	W	63 (36)	21 (34)	42 (38)	
Alter PSC-Erstdiagnose (Jahre [Range])		33 (9–73)	35 (15–65)	32 (9–73)	0,195
AIH-Overlap	Nein	164 (95)	61 (98)	103 (93)	0,112
	Ja	9 (5)	1 (2)	8 (7)	
CU	Nein	67 (39)	16 (26)	51 (46)	0,014
	Ja	105 (61)	45 (73)	60 (54)	
	Unbekannt	1 (1)	1 (2)	0 (0)	
CED	CU	105 (84)	45 (94)	60 (78)	0,019
	MC	13 (10)	3 (6)	10 (13)	
	COI	7 (6)	0 (0)	7 (9)	
Alter CED-Erstdiagnose (Jahre [Range])		28 (11–71)	28 (14–52)	28 (11–71)	0,656
CED-Operation	Nein	145 (84)	49 (79)	96 (86)	0,226
	Ja	26 (15)	12 (19)	14 (13)	
	Unbekannt	2 (1)	1 (2)	1 (1)	
Cholangiokarzinom	Nein	156 (90)	45 (73)	111 (100)	<0,001
	Ja	17 (10)	17 (27)	0 (0)	
Alter CCC-Erstdiagnose		48 (22–71)	48 (22–71)	–	–
Zeit von PSC-Erstdiagnose zur CCC-Erstdiagnose (Jahre [Range])		6 (0–18)	6 (0–18)	–	–
Kolorektales Karzinom	Nein	156 (90)	55 (89)	101 (91)	0,629
	Ja	17 (10)	7 (11)	10 (9)	
Doppelkarzinom (CCC und CRC)	Nein	170 (98)	59 (95)	111 (100)	0,045
	Ja	3 (2)	3 (5)	0 (0)	
Follow-up Zeit (Monate [Range])		63 (0–212)	57 (3–212)	38 (0–191)	0,016
Mittleres Überleben nach PSC-Erstdiagnose (Jahre [CI])		34 (30–39)	29 (23–35)	43 (39–47)	0,004
Mittleres Überleben nach HPB-Chirurgie (Monate [CI])		178 (124–232)	178 (124–232)	–	–

AIH Autoimmunhepatitis, CED chronische entzündliche Darmerkrankung, CU Colitis ulcerosa, MC Morbus Crohn, COI Colitis indeterminata, CCC Cholangiokarzinom, CRC kolorektales Karzinom, CI Konfidenzintervall, PSC primär sklerosierende Cholangitis

^aχ²-Test, Fisher-Exakt-Test oder t-Test entsprechend

bei allen Patienten eine interdisziplinäre Konsultation bzw. bei Malignom eine Diskussion des Kasus in unserem wöchentlichen interdisziplinären Tumorboard. Die Studiengruppe der Operierten bildeten letztlich diejenigen Patienten, welche in der hepatopankreatobiliären (HPB-)Chirurgie der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie für eine größere HPB-Operation evaluiert und operiert oder exploriert worden waren. Da der Fokus der Studie auf der gallengangsassoziierten Chirurgie lag, wurden kolorektalchirurgische Eingriffe, z. B. im Zusammenhang mit einer

CED, nicht evaluiert. Demographische, klinische und behandlungsassoziierte Daten sowie Krankheitsverläufe wurden detailliert erhoben und ausgewertet. Zur Klärung der Frage, ob die Notwendigkeit einer größeren PSC-assoziierten abdominalen Operation (z. B. LTX bei Zirrhose und LR bei CCC) auf eine besondere klinische Subgruppe hinweist, wurde ein statistischer Vergleich dieser Patienten mit den nichtoperierten PSC-Patienten unternommen. Ein im Vorfeld geplantes Matching war hierbei letztlich nicht notwendig, da sich beide Gruppen hinsichtlich Alter und Geschlecht nicht signifikant voneinander unterschieden.

Statistik

Die Analysen wurden mit der Software SPSS Statistics Version 22 (IBM, Armonk, New York, USA) durchgeführt. Es wurden die folgenden statistischen Tests angewandt: χ²-Test, Fisher-Exakt-Test, T-Test. Die Überlebenskurven wurden nach der Kaplan-Meier-Methode erstellt und mittels Log-Rank-Test auf Signifikanz geprüft. Es wurde ein Konfidenzintervall (CI) von 95 % verwendet. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Chirurg 2021 · 92:148–157 <https://doi.org/10.1007/s00104-020-01197-5>
© Der/die Autor(en) 2020

V. Branchi · T. J. Weismüller · T. Zhou · J. Henn · A. Semaan · T. R. Glowka · M. Gonzalez-Carmona · C. Strassburg · J. C. Kalff · S. Manekeller · H. Matthaei

Chirurgische Therapie der primär sklerosierenden Cholangitis. Erfahrungen aus 30 Jahren in einer monozentrischen Kohorte mit 173 konsekutiven Patienten

Zusammenfassung

Hintergrund. Wenngleich in Bezug auf Therapie und Krankheitsverständnis bei der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) in den vergangenen Jahren erhebliche Fortschritte zu beobachten sind, so ist bei Karzinom und „end-stage liver disease“ (ELD) eine Lebertransplantation (LTX) meist die einzige Chance auf Heilung. In seltenen Fällen ist eine Leberteilresektion (LR) zur kurativen Therapie des PSC-assoziierten Gallengangskarzinoms (CCC) möglich. Diese Operationen stellen für PSC-Patienten eine zusätzliche Belastung dar.

Ziel. Auch aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind detaillierte Studien zur hepatopankreatikobiliären (HPB-)Chirurgie der PSC rar. Ziel dieser Arbeit ist es, die HPB-

chirurgische Indikation und Prognose von PSC Patienten zu untersuchen.

Patienten und Methoden. Es erfolgte eine monozentrische, retrospektive Kohortenstudie von 1990 bis 2020. In dieser wurden Patienten mit PSC eingeschlossen und in Bezug auf operationsassoziierte Faktoren sowie deren Prognose untersucht.

Ergebnisse. Bei 62 Patienten (36 %) war eine PSC-bedingte, größere hepatopankreatikobiliäre Operation oder Exploration notwendig. Diese Patienten litten signifikant häufiger an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung ($p < 0,019$). Eine LTX erfolgte bei 46 dieser Patienten (73 %) aufgrund eines ELD. Eine LR erfolgte bei 8 Patienten (11 %). 9 Patienten wurden lediglich explorativ laparotomiert. Das Überleben in der LTX-

Subgruppe war signifikant länger als nach LR bzw. explorativer Laparotomie (258 Monate; 95 %-Konfidenzintervall [CI] 210–306 vs. 88; 95 %-CI 16–161 vs. 13; 95 %-CI 3–23; $p < 0,05$).

Diskussion. Ein großer Anteil der Patienten mit PSC muss aufgrund der Erkrankung operiert werden mit erheblichem Risiko für Morbidität und Mortalität. Bei fehlenden kurativen Therapieoptionen wären Frühdiagnosestrategien zu begrüßen, um das PSC-CCC im Frühstadium erkennen und behandeln zu können.

Schlüsselwörter

Primär sklerosierende Cholangitis · PSC · Cholangiozelluläres Karzinom · Lebertransplantation · Leberresektion · HPB-Chirurgie

Surgical treatment of primary sclerosing cholangitis. Experiences from 30 years in a single center cohort with 173 consecutive patients

Abstract

Background. In recent years substantial progress has been made in the treatment, surveillance and understanding of the pathogenesis of primary sclerosing cholangitis (PSC); however, in most cases liver transplantation (LTX) is still the only curative option for cancer or end-stage liver disease (ELD). In rare cases a partial liver resection is a possible curative treatment of a PSC-associated cholangiocellular carcinoma (CCC). These operations represent a significant additional burden for PSC patients.

Objective. Due to the rarity of PSC detailed studies regarding hepato-pancreato-biliary (HPB) surgery are lacking. The aim of this study was to analyze the surgical indications and prognosis of PSC patients.

Patients and methods. A single center retrospective cohort study from 1990 to 2020 was carried out. In this study patients with PSC were included and investigated with respect to factors associated with surgery and the prognosis.

Results. As a consequence of PSC-associated conditions, in 62 patients (36%) a major HPB operation or explorative laparotomy was necessary. The prevalence of chronic inflammatory bowel disease was significantly higher in these patients ($P < 0.019$). An LTX was carried out in 46 patients (73%) because of ELD. A liver resection (LR) was performed in 8 patients (11%) and 9 patients only underwent an explorative laparotomy. The overall survival in the LTX subgroup was significantly longer than patients who

underwent LR and explorative laparotomy (258 months; 95% confidence interval, CI 210–306 months vs. 88 months; 95% CI 16–161 months vs. 13 months; 95% CI 3–23 months; $p < 0.05$, respectively).

Conclusion. The majority of patients with PSC have to be operated on because of the disease with substantial risks for morbidity and mortality. Curative treatment options are lacking, thus underlining the need for effective early detection and treatment strategies for PSC-CCC.

Keywords

Primary sclerosing cholangitis · PSC · Cholangiocellular carcinoma · Liver transplantation · Liver resection · HPB-surgery

Ergebnisse

Patientencharakteristika in der PSC-Kohorte des Universitätsklinikums Bonn

Von 173 Patienten der Bonner PSC-Kohorte war der überwiegende Teil männlich ($n = 110$; 64 %) und das Durch-

schnittsalter lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 33 Jahren (■ **Tab. 1**). Während 9 Patienten (5 %) eine simultane Autoimmunhepatitis aufwiesen, betrug der Anteil der Patienten mit zusätzlicher CED 72 % ($n = 125$). Hiervon machte die Colitis ulcerosa (CU) den Großteil aus mit 84 % der CED ($n = 105$). Die Erstdiagnose der CED lag im Mittel

5 Jahre vor derjenigen der PSC. Die mittlere Zeit von PSC-Erstdiagnose bis zur HPB-Chirurgie betrug 9 Jahre. Ein PSC-CCC lag bei 17 Patienten (10 %) vor. Bis zur Entstehung waren im Durchschnitt 6 Jahre nach PSC-Erstdiagnose vergangen. Zu einem kolorektalen Karzinom (CRC) kam es bei ebenfalls 17 Patienten der Kohorte (10 %) und ein Doppelkar-

Tab. 2 Chirurgische Therapie der primär sklerosierenden Cholangitis und assoziierte Überlebenszeiten der Hauptgruppen

		(n [%])	Follow-up (Monate [Range])	Mittl. Überleben nach PSC-Erstdiagnose (Jahre [CI])	Mittl. Überleben nach HPB-Chirurgie (Monate [CI])
Major-HPB-Operationen/ explorative Laparotomien		n = 63	–	–	–
Transplantation		46 (73)	96 (12–212)	37 (31–43)	258 (210–306)
Technik	Ganzes Organ	44 (96)	–	–	–
	Split-Leber	2 (4)	–	–	–
Leberresektion		8 (11)	89 (13–169)	10 (4–16)	88 (16–161)
Indikation	Cholangiokarzinom	5 (62)	–	–	–
	Benigne Stenose	3 (38)	–	–	–
Technik	Erw. HH rechts mit Whipple	2 (25)	–	–	–
	HH rechts	2 (25)	–	–	–
	HH links	2 (25)	–	–	–
	Trisegmentektomie	1 (12,5)	–	–	–
	Bisegmentektomie	1 (12,5)	–	–	–
	Explorative Laparotomie	9 (14)	33 (3–109)	11 (6–15)	13 (3–23)
Indikation	Staging bei CCC	8 (89)	–	–	–
	LTX-Evaluation	1 (11)	–	–	–
Cholezystektomie		n = 44	–	–	–
Indikation	Cholezystolithiasis	25 (57)	–	–	–
	Porzellangallenblase/ Polyp	5 (11)	–	–	–
	Cholezystitis	4 (9)	–	–	–
	Hydrops	1 (2)	–	–	–
	Unbekannt	9 (20)	–	–	–
Technik	Laparoskopische CHE	18 (41)	–	–	–
	Offene CHE	15 (34)	–	–	–
	Unbekannt	11 (25)	–	–	–

HH Hemihepatektomie, CCC Cholangiokarzinom, LTX Lebertransplantation, CHE Cholezystektomie, CI Konfidenzintervall, PSC primär sklerosierende Cholangitis

zinom (CCC und CRC) entstand bei 3 Patienten (2%).

Vergleich operierte vs. nichtoperierte Patienten

Bei den Patienten in der operierten Kohorte lag im Vergleich zu den nichtoperierten Patienten häufiger eine CU vor (94 und 78%, $p = 0,014$). Zudem lag bei den Patienten, welche operiert worden waren, signifikant häufiger ein CCC und (27% vs. 0%; $p < 0,001$) ein Doppelkarzinom CCC-CRC vor (5% vs. 0%; $p = 0,045$). Bei der durchgeführten Analyse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unter-

schiede hinsichtlich Alter bei der PSC- oder CED-Erstdiagnose, Geschlecht und Autoimmunhepatitis(AIH)-Overlap.

Chirurgische Therapie der PSC und assoziierte Überlebenszeiten

Bei 62 der 173 Patienten (35,8%) wurde aufgrund der PSC eine größere HPB-Operation oder eine explorative Laparotomie aufgrund einer HPB-Indikation durchgeführt (Tab. 2; Abb. 1). Die Lebertransplantation stellte dabei den häufigsten Eingriff dar ($n = 46$; 73%). Diese wurde bei allen Patienten bei „end-stage liver

disease“ (ELD) durchgeführt. Ein intrahepatisches CCC wurde bei 2 Patienten im Rahmen der Lebertransplantation festgestellt (7%). Die LTX wurde in der überwiegenden Mehrheit mittels Vollorgan durchgeführt ($n = 44$; 96%), während bei 2 Patienten (4%) eine Split-LTX erfolgte. Es handelte sich in beiden Fällen um einen „extended right lobe“ (Lebersegmente 4 bis 8). Eine LR erfolgte bei 8 der operierten Patienten (11%). Diese erfolgte bei 5 Patienten (62%) aufgrund eines CCC und bei weiteren 3 Patienten (38%) bei benigner Gallenwegsstenose. Hinsichtlich der resezierenden Verfahren wurde bei 2 Patienten (25%) eine erweiterte Hemihepatektomie rechts mit simultaner Pankreatikoduodenektomie durchgeführt. Eine Hemihepatektomie rechts und eine Hemihepatektomie links wurden ebenfalls bei je 2 Patienten (25%) durchgeführt. Eine Bisegmentektomie sowie eine Trisegmentektomie erfolgten jeweils bei einem Patienten (12,5%). Lediglich explorativ laparotomiert wurden 9 Patienten (14%). Dies erfolgte bei 8 Patienten (89%) zum Staging bei CCC (und folglich Inoperabilität) und bei einem Patienten (11%) zur Evaluation einer LTX. Bei einem Patienten wurde zunächst eine Hemihepatektomie rechts bei Verdacht auf CCC vorgenommen, welches sich histologisch nicht bestätigte. Sechs Jahre später wurde der Patient bei ESLD transplantiert. Eine Cholezystektomie wurde bei 44 Patienten (25%) als eigenständige Operation durchgeführt. Bei 30 Patienten wurde eine Gallenblasenentfernung simultan im Rahmen der LTX oder LR durchgeführt. Eine symptomatische Cholezystolithiasis war der Grund für die Cholezystektomie bei 25 Patienten (34%). Präkanzeröse Läsionen wie die Porzellangallenblase oder Polypen stellten bei 5 Patienten (7%) den Grund zur elektiven Cholezystektomie dar. Die akute Cholezystitis war bei 4 Patienten (5%) die Indikation zur Gallenblasenentfernung. Das mittlere Gesamtüberleben nach PSC-Diagnose in der LTX-Kohorte betrug 37 Jahre (CI 31–43). Deutlich davon unterschied sich das Überleben der Patienten, die sich einer Leberresektion bzw. lediglich einer Exploration unterzogen (10 Jahre [CI 4–16] bzw. 11 Jahre [CI

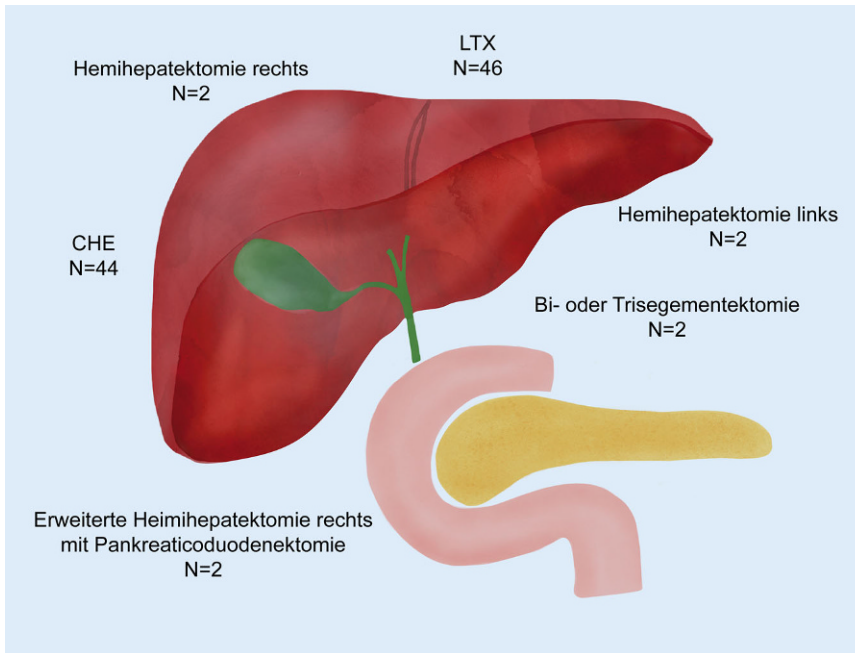


Abb. 1 ▲ Übersicht der mit der primär sklerosierenden Cholangitis assoziierten Operationen. *LTX* Lebertransplantation, *CHE* Cholezystektomie

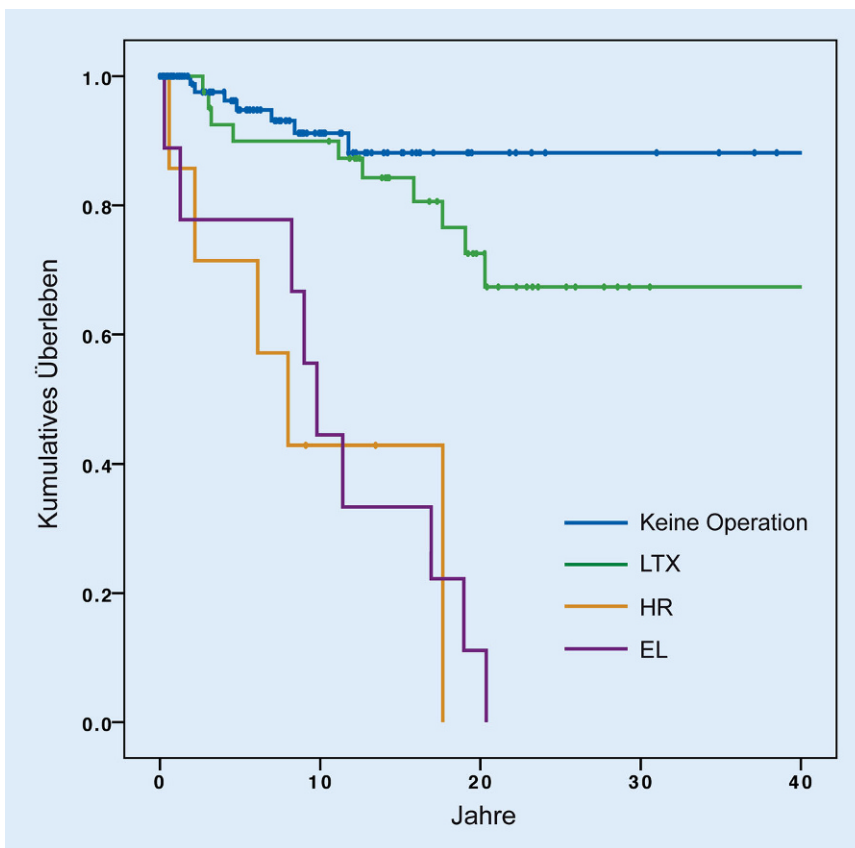


Abb. 2 ▲ Kaplan-Meier-Plot mit Überlebensraten nach der Diagnose primär sklerosierende Cholangitis unterteilt in Bezug auf Art der chirurgischen Therapie. *EL* explorative Laparotomie, *LTX* Lebertransplantation, *LR* Leberresektion

6–15], $p < 0,001$; ■ **Abb. 2**). Der häufigste Mortalitätsgrund nach *LTX* bei *PSC* war chronisches Leberversagen ($n = 6$, 60%), gefolgt von Sepsis ($n = 2$, 20%) und Multiorganversagen bei fortgeschrittener Malignität ($n = 2$, 20%).

Diskussion

Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine seltene Erkrankung der Gallengänge mit schleichendem Beginn und sehr unterschiedlichen klinischen Verläufen [8, 29]. Zur medikamentösen Standardtherapie kommt nach wie vor Ursodeoxycholsäure (*UDC*) zum Einsatz [24]. Hierdurch wird der Gallefluss gefördert und die erhöhten Leberwerte, insbesondere die alkalische Phosphatase (*AP*) und die Gamma-Glutamyltransferase (*GGT*) gesenkt. Eine Effektivität hinsichtlich des Langzeitüberlebens konnte nicht prospektiv nachgewiesen werden. Möglicherweise profitieren laut Subgruppenanalysen aber Patienten mit gutem laborchemischem Ansprechen [16]. Auch hinsichtlich des cholestatisch bedingten Juckreizes kann durch *UDC* eine Besserung erzielt werden. Andere Medikamente, wie z. B. Colestyramin und Colestipol, haben diesbezüglich eine ähnliche, jedoch nicht so effiziente Wirkung im Vergleich zu *UDC* [11]. Einen großen Stellenwert nimmt die endoskopisch interventionelle Therapie dominanter Gallenwegsstrikturen ein, die bei konsequenter Durchführung das Langzeitüberleben der Patienten verbessert [22]. Im Verlauf kommt es dennoch bei den meisten Patienten zu rezidivierenden, z. T. schweren Entzündungsschüben in den Gallenwegen mit rezidivierenden Septitiden. Durch Entzündung und Cholestase entstehen dann die Wegbereiter für die chirurgischen Krankheitsbilder: In der Gallenblase kann es neben der akuten Cholezystitis zur Ausbildung von Gallensteinen und chronischer Cholezystitis kommen mit Entstehung von präkanzerösen Gallenblasenpolypen und Porzellangallenblase [28]. Ähnlich kann es im gesamten biliären Gangsystem zu dysplastischen Veränderungen kommen, den *BillIN*, bei denen eine Adenom-Karzinom-Sequenz beschrieben ist [14]. Diese Vorläuferläsionen des invasiven

Gallengangskarzinoms können genau wie das CCC selbst zur Obstruktion an unterschiedlichen Stellen des abführenden Gallenwegsystems führen. Während bei allen tumorösen Prozessen eine operative Resektion evaluiert werden muss, so kann die fortschreitende biliäre Leberzirrhose eine Lebertransplantation notwendig machen (s. unten). Die Analyse der demographischen und krankheitsspezifischen Daten zeigte, dass unsere Patientengruppe aus drei Jahrzehnten diesbezüglich vergleichbar ist mit größeren Patientenkollektiven aus der Literatur [29]. Auch bei uns zeigten sich eine leichte männliche Dominanz und ein recht junges Alter bei PSC-Erstdiagnose. Auch die Entstehung eines CCC zeigte ein PSC-typisches Altersspektrum, welches deutlich unter dem Alter bei Entstehung eines sporadischen CCC lag. Auffälligkeiten der Gallenblase zählen zum charakteristischen Spektrum der PSC, wie Said et al. eindrucksvoll dokumentieren konnten. In einer konsekutiven Serie aus 286 Patienten mit PSC, welche an der Karolinska-Universität zwischen 1970 und 2005 untersucht wurden, fanden sich bei 41 % der Patienten eine oder mehrere Auffälligkeiten: Während Gallensteine und eine Cholezystitis jeweils bei einem Viertel der Patienten nachgewiesen werden konnten, so zeigte sich Letztere häufiger bei Patienten mit extrahepatischer PSC-Beteiligung als bei Patienten, welche lediglich die intrahepatischen Gallengänge affektiert hatten (30 % vs. 9 %). In dieser Studie wurde eine Raumforderung der Gallenblasenwand von im Mittel 21 mm bei 6 % der Patienten nachgewiesen, wohingegen 56 % der Patienten mit Gallenblasenkarzinom eine solche aufwiesen [23]. Präkanzerosen wie eine Porzellangallenblase oder Polypen waren mit 5 Patienten vereinzelt der Grund zur Operation. Wenngleich in der Literatur von einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms bei PSC-Patienten berichtet wird, konnten wir diese Entität in unserer Kohorte nur bei einem Patienten beobachten. Bei diesem Patienten erfolgte die Cholezystektomie aufgrund sonographisch nachgewiesener Polypen. In der histopathologischen Aufarbeitung

ergab sich das Vorliegen eines Adenokarzinoms der Gallenblase; daher folgte aus Radikalitätsgründen eine Bisegmentektomie. Es sei erwähnt, dass bildmorphologische Adenome der Gallenblase einer Beobachtung oder ggf. Resektion bedürfen. In einer Fallkontrollstudie von Sagwand et al. wurden Häufigkeit, Risikofaktoren und das Outcome von Gallenblasenpolypen bei Patienten mit PSC untersucht. Insgesamt 363 Patienten mit der etablierten Diagnose einer PSC und bildmorphologisch nachgewiesenen Polypen wurden mit PSC-Patienten ohne Gallenblasenpolypen verglichen. Die Häufigkeit der Gallenblasenpolypen betrug bei PSC-Patienten 10,6 % und war damit deutlich häufiger als in der normalen Bevölkerung, wo man diese nur selten antrifft. Von 16 Patienten mit Gallenblasenpolypen, welche sich einer Cholezystektomie unterzogen, hatten 4 Patienten eine „High-grade“-Dysplasie in ihrer Läsion und 6 Patienten ein invasives Adenokarzinom. Von den 6 Patienten mit invasivem Karzinom hatten 4 Patienten Läsionen, welche im maximalen Durchmesser größer als 10 mm waren. Zwei der Adenokarzinome waren allerdings mit 4 und 7 mm winzig, sodass die Autoren eine Cholezystektomie unabhängig von der Größe der Gallenblasenpolypen empfehlen [28]. Grundsätzlich gilt das laparoskopische Verfahren auch bei PSC-Patienten als Standard. Historisch gesehen zählte auch die chirurgische Entlastung des Gallenwegsystems bei Strikturen mit z. B. biliodigestiver Drainage zu den Optionen, den Symptomen der fortschreitenden PSC zu begegnen. Mit dem Aufkommen und der stetigen Verbesserung der endoskopischen Therapie und im Hinblick auf die Morbidität in Assoziation mit der Chirurgie bei fortgeschrittener Lebererkrankung, ist diese Therapieoption in den letzten Jahren nur noch in wenigen Einzelfällen notwendig geworden. Die Lebertransplantation stellt die einzige definitive Therapie der PSC dar, wenngleich eine Rezidivrate der PSC beschrieben wird [9]. Auch wenn die klinischen Verläufe sehr unterschiedlich sind, so beträgt die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Versterben bzw. zur Lebertransplantation wie in unserem Kollektiv oft nur wenige Jahre [27].

Obwohl für die Lebertransplantation ein Überlebensvorteil für Patienten bereits mit einem MELD-Score von >15 nachgewiesen werden konnte, muss bedingt durch den eklatanten Spenderorganmangel in Deutschland der MELD für Patienten für eine Leberallokation meist erheblich höher sein [19]. Für PSC-Patienten, bei denen das Fortschreiten der Erkrankung ja absehbar ist, ist die Lebertransplantation prognostisch gesehen auch schon vor einem weitgehenden Leberversagen sinnvoll, da die oftmals jungen Patienten eine geringe perioperative Morbidität zeigen. Unter bestimmten Umständen ist es PSC-Patienten möglich, zusätzliche MELD-Punkte angerechnet zu bekommen. Wiederholte Cholangitiden mit mehr als zwei Episoden einer Bakteriämie oder mehr als einer Episode einer Sepsis wären ein Grund für eine sog. „standard exception“ (SE; [6]). Schwerster therapierefraktärer Juckreiz kann ein Grund für eine „non-standard exception“ sein. Ein lokalisiertes CCC <3 cm im Durchmesser ohne Nachweis von intra- bzw. extrahepatischer Metastasierung qualifiziert im Rahmen von Studien ebenfalls für eine SE. Trotz dieser Optionen sind Wartezeiten oft lang. Als Alternative zum MELD-Score bietet sich in Einzelfällen eine Leberlebenspende an, welche sich als prognostisch besonders gut erwiesen hat [13]. In unserer Kohorte waren lediglich 2 Patienten mit einem cholangiozellulären Karzinom transplantiert worden. In beiden Fällen handelte es sich um einen Zufallsbefund nach histopathologischer Aufarbeitung der explantierten Lebern. Alle Patienten wurden bei progredientem Leberversagen transplantiert. Insgesamt ist die Auswahl der PSC-Patienten für eine Lebertransplantation aufgrund der schlechten Vorhersehbarkeit des Krankheitsverlaufs und der Dynamik der Karzinogenese extrem erschwert. Das MELD-System fördert im Zusammenhang mit der Organknappheit die Transplantation im meist weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Es bleibt zu hoffen, dass zukünftig bessere prospektive Scores die Vorhersage von Krankheitsverläufen individuell erleichtern, sodass auf dieser Basis eine Lebertransplantation zeitlich besser geplant werden kann. Die

fehlende Vorhersagbarkeit einer Karzinomentwicklung in der PSC stellt eine besondere Herausforderung dar: Das PSC-assoziierte Gallengangskarzinom zeigt im Vergleich zu den ohnehin sehr aggressiven sporadischen CCC noch einmal eine besonders schlechte Prognose. Da das Auftreten eines Gallenblasenkarzinoms wie in unserer Kohorte mit etwa 10–20 % deutlich erhöht ist im Vergleich zur Normalbevölkerung, ist ein Screening unabdingbar. Neben einer regelmäßigen Bildgebung mit Ultraschall und MRT, um raumfordernde Prozesse der Leber und Gallenwege zu identifizieren, wird eine regelmäßige ERCP mit Biopsieentnahme insbesondere bei Patienten mit morphologischen Auffälligkeiten der distaleren Gallengangabschnitte empfohlen. Die Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchung und auch diejenige der aktuellen Biomarkerstrategien sind relativ niedrig, sodass zuverlässige Frühdiagnosemöglichkeiten nicht existieren. Wenn ein invasives Karzinom erst einmal nachgewiesen ist, so ist dieses nur in wenigen Fällen operabel. Neben den 2 transplantierten Patienten wurden 5 Patienten aufgrund eines CCC reseziert. Bei anderen Patienten musste die Operation aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums nach einer explorativen Laparotomie beendet werden mit letztlich fataler Konsequenz. Auch nach Resektion bleibt die Prognose infaust, wie das reduzierte Überleben in der resezierten Gruppe deutlich macht. Es stellte sich die Frage, ob die Notwendigkeit einer größeren PSC-assoziierten abdominalen Operation (z. B. LTX bei Zirrhose und LR bei CCC) auf eine besondere klinische Subgruppe hinweist. Im Weiteren verglichen wir daher die operierten und nichtoperierten Patienten. Die operierten litten häufiger an einer CED, insbesondere an CU, als mögliches Zeichen einer aggressiveren Entität und in der Literatur finden sich vermehrt Hinweise für diesen Zusammenhang. Es existiert die Hypothese, dass die CED in Assoziation mit PSC einen klinisch eigenständigen Erkrankungskomplex darstellt [10]. Durch die Heterogenität der überwiegend retrospektiven Analysen sind die Zusammenhänge hier noch nicht endgültig geklärt. Es scheinen

in der klinischen Ausprägung der Erkrankungskomponenten zudem örtliche Unterschiede zu bestehen [3, 21]. Eines der Kerncharakteristika der Kombination PSC-CED ist allerdings, dass dieser Krankheitskomplex mit einem erhöhten Risiko für Malignität vergesellschaftet ist [15, 25]. In Übereinstimmung mit der Literatur konnte in unserem Gesamtkollektiv ein besonders hoher Anteil an CU-Patienten identifiziert werden, der in 94 % der operierten kulminierte [18]. Angenommen, in der operierten Kohorte handelt es sich um eine phänotypisch aggressivere Form der PSC, so lässt sich dies in unserem Kollektiv auch an einer höheren Rate an CCC sowie Doppelkarzinomen (CCC und CRC) belegen. Auch das CRC ist in ersterer Gruppe häufiger vertreten als in der Kohorte der Nichtoperierten, wenngleich sich hierfür keine statistische Signifikanz errechnen ließ. Die Assoziation zwischen Immunsuppression und Karzinomrisiko bei Patienten mit CED ist in der Literatur beschrieben, wenngleich noch viele Unklarheiten bezüglich der Ätiopathogenese bestehen. Das erhöhte Malignomrisiko in Bezug auf Immunsuppression bei diesen Patienten äußerst sich nach derzeitigem Kenntnisstand insbesondere auf nichtgastrointestinale Tumorerkrankungen wie Lymphom oder Leukämie sowie auf Hautkrebs und Urothelkarzinom [4]. Zusammengefasst scheint hier unter den Operierten eine besonders hohe Rate des vorbeschriebenen Phänotyps aus PSC und CED vorzuliegen, was noch einmal die deutlichere klinische Belastung in dieser Patientenpopulation begründet.

Einschränkend sei zu der obigen Studie zu erwähnen, dass es sich um retrospektiv erhobene Daten von Patienten handelt, welche über einen sehr langen Zeitraum monozentrisch behandelt wurden. Die Seltenheit der PSC bedingt dabei das Fehlen von Erfahrungen aus prospektiv randomisierten Studien. Durch die Unizentrität lässt sich zudem ein Selektionsbias nicht vollständig vermeiden. Letztlich haben sich über die vergangenen drei Dekaden auch Gastroenterologie/Endoskopie, Viszeralchirurgie sowie auch das perioperative Management verbessert und sich auch das medizini-

sche Leitlinienwerk entsprechend weiterentwickelt, sodass sich die Therapiestandards über den Untersuchungszeitraum gewandelt haben.

Fazit für die Praxis

Wenngleich die PSC fast eine Dekade zuvor diagnostiziert wird, so ist im Verlauf bei einem Großteil der Patienten eine chirurgische Behandlung indiziert. Neben der Cholezystektomie als kleineren Eingriff steht dabei die Lebertransplantation zur definitiven Therapie im Fokus, da eine effektive medikamentöse Therapie weiterhin fehlt. Bei CCC stellt die Lebertransplantation eine Ausnahme dar. Hier ist meist eine Major-Hepatektomie gefordert, wobei bei einem Großteil bei fortgeschrittener Tumorerkrankung keine Resektion mehr erfolgen kann. Aus chirurgischer Sicht ist daher zur Vermeidung signifikanter Morbidität und Mortalität in Assoziation mit der PSC neben einer wirksamen Systemtherapie die Entwicklung effektiver Frühdiagnosestrategien ein essenzielles Ziel. Unsere Studie verdeutlicht, dass die komplexe Behandlung der PSC in einem erfahrenen interdisziplinären Zentrum erfolgen sollte.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Vittorio Branchi
Klinik und Poliklinik für Allgemein-,
Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie,
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn,
Deutschland
vittorio.branchi@ukbonn.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. Branchi, T.J. Weismüller, T. Zhou, J. Henn, A. Semaan, T.R. Glowka, M. Gonzalez-Carmona, C. Strassburg, J.C. Kalf, S. Manekeller und H. Matthaei geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Die Arbeit wurde im Rahmen einer Förderung durch das Else-Kröner-Forschungskolleg erstellt (VB).

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Für retrospektive Studien dieser Art ist eine formelle Ein-

verständniserklärung bei anonymisiertem Gebrauch der Daten nicht notwendig.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz 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.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Alberts R, de Vries EM, Alexander G, Alvaro D, Bergquist A, Beuers U, Björnsson E, Boberg KM, Bowlus CL, Chapman RW, Chazouillères O, Cheung A, Dalekos G, Eksteen B, Eaton JE, Ellinghaus D, Färkkilä M, Festen EA, Floreani A, Folseraas T, Goode E, Gotthardt DN, Hirschfeld GM, van Hoek B, Hohenester S, Holm K, Hov JR, Imhann F, Invernizzi P, Jiang X, Juran BD, Lazaridis KN, Leppä V, Liu JZ, Löfberg J, Manns MP, Marschall H-U, Marzioni M, Mason AL, Melum E, Müller T, Milkiewicz P, Pares A, Pelkonen V, Pinzani M, Rombouts K, Rupp C, Rushbrook SM, Rust C, Sampaziotis F, Sandford RN, Schramm C, Schreiber S, Schruppf E, Silverberg M, Srivastava B, Sterneck M, Teufel A, Tittmann L, Vallier L, Vila AV, de Vries BA, Weismüller TJ, Wijmenga C, Zachou K, Franke A, Anderson CA, Karlsen TH, Ponsioen CY, Weersma K (2016) Genotype-phenotype analysis across 130,422 genetic variants identifies Rspo3 as the first genome-wide significant modifier gene in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 64:S642–S643. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(16\)01197-1](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(16)01197-1)
2. Aljiffry M, Renfrew PD, Walsh MJ, Laryea M, Molinari M (2011) Analytical review of diagnosis and treatment strategies for dominant bile duct strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *HPB* 13:79–90. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2010.00268.x>
3. Ang TL, Fock KM, Ng TM, Teo EK, Chua TS, Tan JYL (2002) Clinical profile of primary sclerosing cholangitis in Singapore. *J Gastroenterol Hepatol* 17:908–913. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02835.x>
4. Axelrad JE, Lichtiger S, Yajnik V (2016) Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol* 22:4794. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i20.4794>
5. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BWM, Poen AC, van Nieuwkerk KM, Drenth JP, Witteman BJ, Tuynman HA, Naber AH, Kingma PJ, van Buuren HR, van Hoek B, Vleggaar FP, van Geloven N, Beuers U, Ponsioen CY (2013) Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 58:2045–2055. <https://doi.org/10.1002/hep.26565>
6. Goldberg D, Bittermann T, Makar G (2012) Lack of standardization in exception points for patients with primary sclerosing cholangitis and bacterial cholangitis. *Am J Transplant* 12:1603–1609. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03969.x>
7. Grimsrud MM, Folseraas T (2019) Pathogenesis, diagnosis and treatment of premalignant and malignant stages of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 39:2230–2237. <https://doi.org/10.1111/liv.14180>
8. Guerra I, Bujanda L, Castro J, Merino O, Tosca J, Camps B, Gutiérrez A, Gordillo Ábalos J, de Castro L, Iborra M, Carbajo AY, Taxonera C, Rodríguez-Lago I, Mesonero F, de Francisco R, Gómez-Gómez GJ, Chaparro M, Tardillo CA, Rivero M, Algaba A, Martín Arranz E, Cañete F, Vicente R, Sicilia B, Antolín B, Prieto V, Márquez L, Benítez JM, Camo P, Piqueras M, Gargallo CJ, Hinojosa E, Huguet JM, Pérez Calle JL, Van Domselaar M, Rodríguez C, Calvet X, Muñoz-Villafranca C, García-Sepulcre MF, Muñoz-Garrido P, Fernández-Clotet A, Gómez IL, Hernández S, Guardiola J, Sempere L, González Muñoz C, Hernández V, Beltrán B, Barrio J, Alba C, Moraleja I, López-Sanromán A, Riestra S, Martínez Montiel P, Garre A, Arranz L, García MJ, Martín Arranz MD, Corsino P, Arias L, Fernández-Salazar L, Fernández-Pordomingo A, Andreu M, Iglesias E, Ber Y, Mena R, Arroyo Villarino MT, Mora M, Ruiz L, López-Serrano P, Blazquez I, Villoria A, Fernández M, Bermejo F, Banales JM, Domènech E, Gisbert JP (2019) Clinical characteristics, associated malignancies and management of primary sclerosing cholangitis in inflammatory bowel disease patients: a multicentre retrospective cohort study. *J Crohns Colitis* 13:1492–1500. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjz094>
9. Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A, Gotthardt DN, Kirchner G, Reiter FP, Sterneck M, Herzer K, Lenzen H, Rupp C, Barg-Hock H, De Leuw P, Teufel A, Zimmer V, Lammert F, Sarrazin C, Spengler U, Rust C, Manns MP, Strassburg CP, Schramm C, Weismüller TJ (2016) Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: A retrospective multicenter analysis. *Liver Transpl* 22:42–52. <https://doi.org/10.1002/lt.24350>
10. Hirschfeld GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH (2013) Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 382:1587–1599. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60096-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60096-3)
11. Huang CS, Lichtenstein DR (2005) Treatment of biliary problems in inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 8:117–126. <https://doi.org/10.1007/s11938-005-0004-1>
12. Jiang X, Karlsen TH (2017) Genetics of primary sclerosing cholangitis and pathophysiological implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14:279–295. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.154>
13. Kashyap R, Safadjou S, Chen R, Mantry P, Sharma R, Patil V, Maloo M, Ryan C, Marroquin C, Barry C, Ramaraju G, Maliakkal B, Orloff M (2010) Living donor and deceased donor liver transplantation for autoimmune and cholestatic liver diseases—an analysis of the UNOS database. *J Gastrointest Surg* 14:1362–1369. <https://doi.org/10.1007/s11605-010-1256-1>
14. Kerr SE, Barr Fritcher EG, Campion MB, Voss JS, Kipp BR, Halling KC, Lewis JT (2014) Biliary dysplasia in primary sclerosing cholangitis harbors cytogenetic abnormalities similar to cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 45:1797–1804. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.05.008>
15. Kornfeld D, Ekbohm A, Ihre T (1997) Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 41:522–525. <https://doi.org/10.1136/gut.41.4.522>
16. Lindström L, Hultcrantz R, Boberg KM, Friis-Liby I, Bergquist A (2013) Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11:841–846. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.032>
17. Liu R, Cox K, Guthery SL, Book L, Witt B, Chadwick B, Adler DG (2014) Cholangiocarcinoma and high-grade dysplasia in young patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 59:2320–2324. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3152-0>
18. Loftus EV, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Jewell DA, Sandborn WJ (2005) PSC-IBD: A unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 54:91–96. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.046615>
19. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA (2005) The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 5:307–313. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00703.x>
20. Müller T, Alberts R, De Vries EM, Goode EC, Jiang X, Sampaziotis F, Rombouts K, Böttcher K, Folseraas T, Weismüller TJ, Mason AL, Wang W, Alexander G, Alvaro D, Bergquist A, Björkstöm NK, Beuers U, Björnsson E, Boberg KM, Bowlus CL, Bragazzi MC, Carbone M, Chazouillères O, Cheung A, Dalekos G, Eaton J, Eksteen B, Ellinghaus D, Färkkilä M, Festen EA, Floreani A, Franceschet I, Gotthardt DN, Hirschfeld GM, Van Hoek B, Holm K, Hohenester S, Hov JR, Imhann F, Invernizzi P, Juran BD, Lenzen H, Lieb W, Liu JZ, Marschall HU, Marzioni M, Melum E, Milkiewicz P, Pares A, Rupp C, Rust C, Sandford RN, Schramm C, Schreiber S, Schruppf E, Silverberg MS, Srivastava B, Sterneck M, Teufel A, Vallier L, Verheij J, Vila AV, De Vries B, Zachou K, Chapman RW, Manns MP, Pinzani M, Rushbrook SM, Lazaridis KN, Franke A, Anderson CA, Karlsen TH, Ponsioen CY, Weersma RK (2018) Genetic association analysis identifies variants associated with disease progression in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 67:1517–1524. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313598>
21. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Sano H, Miyabe K, Shimizu S, Joh T (2014) Inflammatory bowel disease of primary sclerosing cholangitis: A distinct entity? *World J Gastroenterol* 20:3245–3254. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i12.3245>
22. Rupp C, Hippchen T, Bruckner T, Klötters-Plachky P, Schaible A, Koschny R, Stiehl A, Gotthardt DN, Sauer P (2019) Effect of scheduled endoscopic dilatation of dominant strictures on outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 68:2170–2178. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316801>
23. Said K, Glaumann H, Bergquist A (2008) Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 48:598–605. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.019>

24. Santiago P, Scheinberg AR, Levy C (2018) Cholestatic liver diseases: new targets, new therapies. *Therap Adv Gastroenterol* 11:1–15
25. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO (2002) Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 56:48–54. <https://doi.org/10.1067/mge.2002.125367>
26. Song J, Li Y, Bowlus CL, Yang GX, Leung PSC, Gershwin ME (2020) Cholangiocarcinoma in patients with Primary Sclerosing Cholangitis (PSC): a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 58:134–149. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08764-7>
27. Tischendorf JJW, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN (2007) Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol* 102:107–114. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00872.x>
28. Torabi Sagvand B, Edwards K, Shen B (2018) Frequency, risk factors, and outcome of gallbladder polyps in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Hepatol Commun* 2:1440–1445. <https://doi.org/10.1002/hep4.1276>
29. Weismüller TJ, Strassburg CP, Trivedi PJ, Hirschfeld GM, Trivedi PJ, Bergquist A, Said K, Imam M, Lazaridis KN, Juran BD, Cheung A, Lindor KD, Weismüller TJ, Lenzen H, Manns MP, Ponsioen CY, Beuers U, Holm K, Naess S, Karlsen TH, Schruppf E, Boberg KM, Gotthardt D, Rupp C, Färkkilä MA, Jokelainen K, Marschall HU, Benito de Valle M, Thorburn D, Saffioti F, Weersma RK, Fevery J, Mueller T, Chazouillères O, Schulze K, Schramm C, Almer S, Pereira SP, Levy C, Mason A, Bowlus CL, Floreani A, Halilbasic E, Trauner M, Yimam KK, Milkiewicz P, Milkiewicz P, Huynh DK, Pares A, Manser CN, Dalekos GN, Eksteen B, Invernizzi P, Berg CP, Kirchner G, Sarrazin C, Zimmer V, Fabris L, Braun F, Marzioni M, Schramm C, Chapman RW, Chapman RW, Lindor KD, Imam M, Lindor KD, Naess S, Karlsen TH, Schruppf E, Boberg KM, Hansen BE, Hansen BE, Hansen BE (2017) Patient age, sex, and inflammatory bowel disease phenotype associate with course of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 152:1975–1984.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.038>

Hier steht eine Anzeige.

Hier steht eine Anzeige.

