

**Diplomarbeit**

**Präsentation, klinische Symptomatik und Verlauf  
der Primär biliären Cholangitis (PBC)  
in Graz**

eingereicht von

**Alexandra Nemeth**

Zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin für die gesamte Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

Ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie,**

**Univ. Klinik für Innere Medizin**

unter der Anleitung von

**Oberarzt Priv.-Doz. Dr. Gernot Zollner**

**Dr.med.univ. Jürgen Prattes**

Graz, 02.06.2016

## **Eidesstaatliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass die vorliegende Arbeit von mir selbst und ohne fremde Hilfe verfasst wurde, andere als die von mir, im Anschluss der Arbeit, angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 02.06.2016

Alexandra Nemeth eh

## Inhalt

Danksagung	- 5 -
Glossar und Abkürzungen	- 6 -
Abbildungsverzeichnis	- 7 -
Zusammenfassung	- 8 -
Abstract	- 10 -
Einleitung	- 11 -
Allgemeiner Teil	- 11 -
Epidemiologie	- 12 -
Ätiologie/ Pathogenese	- 13 -
Klinik-Symptome	- 14 -
Diagnostik	- 15 -
Therapie	- 18 -
Arbeitshypothese	- 21 -
Material und Methoden	- 22 -
Ergebnisse/Resultate	- 26 -
Diagnosekriterium	- 26 -
Histologie	- 27 -
Cholestatische PBC und prächolestatische PBC bei ED	- 28 -
Geschlechterverteilung	- 29 -
Follow – up	- 29 -
Altersverteilung	- 30 -
Symptome	- 31 -
Begleiterkrankungen	- 33 -
Diagnostik	- 34 -
AIH Overlap Syndrom	- 34 -
Portaler Hypertonus (Thrombopenie, Splenomegalie, Ösophageale Varizenblutung)	- 34 -
Hepatozelluläres Karzinom HCC	- 35 -
Antikörperstatus (AMA, M2)	- 35 -
Alkalische Phosphatase	- 35 -

Bilirubin _____	- 36 -
Alanin-Aminotransferase ALT und Aspartat-Aminotransferase AST _____	- 36 -
Gallensäure _____	- 37 -
Syntheseleistung der Leber (Albumin, PZ) _____	- 37 -
Fibroscan <sup>®</sup> _____	- 38 -
UDCA Therapie _____	- 38 -
Ansprechen auf UDCA Therapie (Paris 1 + 2, Barcelona Kriterium) _____	- 39 -
Kriterien _____	- 39 -
Response _____	- 39 -
Pruritus Therapie _____	- 40 -
Immunsuppressiva, Fibrate, Budesonid _____	- 40 -
Lebertransplantation _____	- 40 -
Todesfälle _____	- 40 -
Diskussion _____	- 41 -
Conclusio _____	- 46 -
Referenzen _____	- 47 -

## *Danksagung*

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben:

Bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Oberarzt Priv.- Doz. Dr. Gernot Zollner für die hervorragende und vor allem geduldige Betreuung. Ihre kontinuierliche Motivation und die kompetente Beratung haben einen großen Teil zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich in meiner universitären Laufbahn immer bedingungslos unterstützen. Vor allem meinem Papa möchte ich auf diesem Weg „Danke“ sagen. Er ist in jeder Hinsicht, finanziell und emotional für mich da und hat mir schon in meiner schulischen Laufbahn gelehrt nie aufzugeben und immer an mich zu glauben.

Weiters möchte ich mich bei meinen Freunden und Studienkollegen bedanken, die immer ein offenes Ohr haben.

Zuletzt möchte ich mich noch bei einem ganz besonderen Menschen bedanken, meinem Freund Fabrizio Lo Verso. Er hat mir den nötigen Rückhalt gegeben und steht stets bedingungslos hinter mir.

## *Glossar und Abkürzungen*

AIH	Autoimmunhepatitis
ALT	Alanin - Aminotransferase
AMA	Antimitochondrialer Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
ASMA	Anti-Smooth Muscle Antibody
AST	Aspartat – Aminotransferase
ED	Erstdiagnose
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreaticographie
EUS	Endoskopische Ultraschalluntersuchung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
MRCP	Magnetresonanz- Cholangiopankreaticographie
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PDC	Pyruvate- Dehydrogenase- Komplexes
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
PZ	Prothrombinzeit
UDCA	Ursodesoxycholsäure
ULN	Upper Limit of Normal
Zäsur	Zeitpunkt, der letzten medizinischen Verlaufskontrolle des/-r Patienten/-in in der Leberambulanz

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologische Stadien (1-4) (23) .....	- 16 -
Abbildung 2: Fibroseinteilung (F0 - F4) (26) .....	- 17 -
Abbildung 3: Pruritus: Stufenweise Therapieform (32) .....	- 20 -
Abbildung 4: Histologische Stadien .....	- 27 -
Abbildung 5: Altersverteilung bei ED .....	- 30 -
Abbildung 6: Altersverteilung Frauen bei ED.....	- 31 -
Abbildung 7: Symptome bei ED/Zäsur .....	- 32 -
Abbildung 8: Symptomatik ED/Zäsur bei prächolestatischen PatientenInnen ..	- 32 -
Abbildung 9: Symptomatik ED/Zäsur bei cholestatischen PatientenInnen .....	- 33 -
Abbildung 10: Alkalische Phosphatase ED und Zäsur .....	- 35 -
Abbildung 11: Bilirubin ED und Zäsur.....	- 36 -
Abbildung 12: Alanin-Aminotransferase ED und Zäsur .....	- 37 -
Abbildung 13: Aspartat-Aminotransferase ED und Zäsur.....	- 37 -
Abbildung 14: Fibrosegrad F1-F4 (n = 81) (5) .....	- 38 -
Abbildung 15: Paris Kriterien 1 und 2, Barcelona Kriterien.....	- 39 -

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Klinische Symptomatik und Verlauf der Primär Biliären Cholangitis (PBC), einer chronischen cholestatischen Lebererkrankung, sind im mitteleuropäischen Raum nur unzureichend charakterisiert. Es stellt sich die Frage ob die bestehenden Daten aus anderen Regionen der Welt auf das PatientenInnen - Kollektiv der Leberambulanz der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Graz angewandt werden können. Ziel dieser Arbeit ist es, retrospektiv den Verlauf und die klinische Symptomatik der PBC am PatientenInnen Kollektiv der Leberambulanz der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Graz zu erheben. Weiters stellt diese Arbeit ein Feedback für das Team der Leberambulanz dar, in dem die Guideline - konforme Betreuung der PBC PatientenInnen erhoben wird.

**Material und Methoden:** Retrospektiv wurden die Krankengeschichten von PBC PatientenInnen, welche sich im Zeitraum von 2004 - 2015 an der Leberambulanz der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie am Universitätsklinikum Graz vorgestellt haben, erhoben und die Zielgrößen ermittelt. Klinische Symptomatik, Laborwerte, Histologie, Fibroscan® wurden zum Zeitpunkt der ED und der letzten Kontrolle an unserer Ambulanz (Zäsur) erhoben.

**Ergebnisse und Schlussfolgerung:** Insgesamt wurden die Daten von 156 PatientenInnen erhoben. [143 Frauen; 13 Männer] Das mediane Alter der Studienpopulation bei ED (n = 149) beträgt 57 Jahre (Range: 23 – 84 Jahre). Zum Zeitpunkt der ED wurden 21 % prächolestatische und 79 % cholestatische PBC – Fälle diagnostiziert. 95 PatientenInnen (75%) erfüllten die Diagnosekriterien, 27 (22%) erfüllten diese nicht. Der Großteil der PatientenInnen befand sich bei ED im histologischen Stadium 1 und 2 (Stadium 1 = 39 n; Stadium 2 = 8 n, Stadium 3 = 2 n, Stadium 4 = 0 n). 40% der PatientenInnen waren zum Zeitpunkt der ED symptomatisch. Zum Zeitpunkt der Zäsur hatten insgesamt 22 PatientenInnen einen Hinweis auf einen portalen Hypertonus. In der Studienpopulation entwickelten 2 Patientinnen (1,3 %) im Laufe der Erkrankung ein HCC. Insgesamt

2 Todesfälle (1,28 %) wurden verzeichnet. Keine der PatientInnen erhielt eine Lebertransplantation. Aufgrund dieser Ergebnisse der Studie kommt man zu dem Schluss, dass die PBC in der Region Graz seltener zu einer fortgeschritten Leberzirrhose führt und weniger PatientInnen symptomatisch sind, als in anderen Regionen beschrieben.

## Abstract

**Background:** Data on clinical presentation and disease progression of primary biliary cholangitis (pbc), a chronic cholestatic liver disease, are in Central Europe insufficiently characterized. The question arises whether the existing data of other regions of the world can be applied ever to patient in Central Europe. This paper investigates presentation, symptoms and the progression of PBC from patients of the Liver Outpatient Clinic of the Department of Gastroenterology and Hepatology of the University Hospital Graz and state whether these patients have been treated according to published guidelines data.

**Materials and methodes:** Retrospectively, the medical history of PBC patients, which have been treated in the Liver Ambulance of the Clinical Department of Gastroenterology and Hepatology, in the period from 2004 to 2015, will be analysed and target values will be defined. Clinical symptoms, laboratory values, histology, Fibroscan® were collected at the time of the ED and the census date. The census date is the last day on which a patient has the last medical follow up in the Liver Outpatient Clinic.

**Results and Conclusions::** Altogether, data of 156 patients was collected. [143 (91.7%) women; 13 (8.3%) men] The median age of the study population at the time of the diagnosis (n = 149) was 57 years (range: 23-84 years). At the time of the diagnosis 21% were precholestatic and 79% were cholestatic. According to "EASL Clinical Practice Guidelines" from 2009, 95 n (75%) met the diagnostic criteria, whereas 27 s (22%) did not. The majority of patients were in histological stage 1 and 2 (stage 1 = 39 s; stage 2 = 8 n, n = 2 stage 3, stage 4 = 0 s). 40% of patients were symptomatic at the time of diagnosis. At the time of the census date 22 patients had portal hypertension. In the course of the disease 2 (1.3%) patients developed a hepatocellular carcinoma. Furthermore 2 (1.28%) deaths and 0 (0%) liver transplants were recorded.

Based on these results the study concludes that the PBC rarely leads to end stage cirrhosis in our region and fewer patients are symptomatic, as described in other regions . The paper also shows the problems in our medical supplies.

## *Einleitung*

### Allgemeiner Teil

Die primär biliäre Cholangitis (PBC) ist eine chronisch immunmedierte Lebererkrankung, welche durch progressive Cholestase, biliäre Fibrose und die sich im Verlauf der Erkrankung eventuell entwickelnde Zirrhose charakterisiert ist.(1)

Die PBC wurde zum ersten Mal im Jahre 1857 von Addison und Gull aufgrund des Erscheinungsbildes einer Hautxanthomatose als „xantomatous biliary cirrhosis“ beschrieben.(2,3) Ca. 100 Jahre später wurde das Erkrankungsbild erstmals als „Primär biliäre Zirrhose“ benannt, da die Erkrankung zur damaligen Zeit erst im Endstadium, sprich als Zirrhose, entdeckt wurde.(3) Heutzutage ist eine Frühdiagnose bereits möglich, weshalb die Erkrankung nur in seltenen Fällen zu einer Zirrhose führt. Aus diesem Grund wurde im Frühjahr 2015 die Bezeichnung Primär biliäre Zirrhose erneut geändert und durch die Bezeichnung Primär biliäre Cholangitis abgelöst, die Abkürzung PBC wurde allerdings beibehalten.(4)

Angriffspunkt der PBC sind die intrahepatischen Gallenwege, welche durch entzündliche Prozesse zerstört werden. (nichteitrige destruierende Gallenwegsentzündung) In Folge dessen kommt es zu einem Gallenrückstau und zur Ablagerung von Gallensäure im Gewebe.(5)

Die PBC ist eine Erkrankung, die vorwiegend das weibliche Geschlecht betrifft. Die meisten Betroffenen klagen im Verlauf der Erkrankung über Juckreiz, Müdigkeit, Sicca - Symptomatik und Oberbauchbeschwerden.

Um die Diagnose PBC zu stellen sind verschiedene Laborparameter (Alkalische Phosphatase AP + Antimitochondriale Antikörper AMA) und gegebenenfalls eine histologische Leberpunktion notwendig.(5)

Therapiert wird die PBC in erster Linie medikamentös. Das Mittel der Wahl ist hierbei Ursodesoxycholsäure (UDCA).(5)

## Epidemiologie

Die Häufigkeit der PBC variiert abhängig von der geographischen Lage. (6) Dies ist hinweisend darauf, dass die Genetik und die Umwelt einen wichtigen Faktor in der Ätiologie der Erkrankung darstellen.(6)

Die Prävalenz variiert stark und beträgt je nach geographischer Lage zwischen 19 - 400 / 1.000.000.(7-10) Die meisten Fälle werden in der USA (400 / 1.000.000) und im Norden Europas (200-250 / 100.000) verzeichnet.(8) Für den mitteleuropäischen Raum liegen bis heute keine zuverlässigen Prävalenzdaten vor.

Das weibliche Geschlecht ist im Gegensatz zum männlichen Geschlecht bis zu zehn Mal häufiger betroffen (m:w; 1:10).(2) Bezogen auf das Geschlecht gibt es keine wesentlichen Unterschiede in Hinblick auf die Serologie, Histologie oder Biochemie von PBC PatientenInnen.(11)

Viele Hypothesen wurden im Laufe der Zeit aufgestellt, welche den Geschlechterunterschied begründen könnten. Unter anderem wurde diskutiert, dass Sexualhormone eine Rolle bei der Aktivierung von Lymphozyten, bei der Synthese von Zytokine und Antikörper spielen könnten.(11) Weiters wurde der immunmodulatorische Effekt der Östrogene während dem Reproduktionsalter, dem fetalen Microchimärismus und der Defekt an den Geschlechtschromosomen als weiterer Faktor in Betracht gezogen.(11) Jedoch konnte bis heute noch keine dieser Hypothesen bestätigt werden.

Im Bezug auf das Rauchverhalten, Alter der Mutter bei der ersten Schwangerschaft, Anzahl der Schwangerschaften und Alter bei der Menarche sind keine signifikanten Unterschiede, von PBC PatientenInnen im Vergleich zur Kontrollgruppe, erkennbar.(12)

## Ätiologie/ Pathogenese

Die Ätiologie der PBC ist noch nicht vollständig geklärt.(3) Derzeit nimmt man an, dass sich die PBC durch eine Kombination aus Umweltfaktoren, genetischer Prädisposition und den Verlust der Immuntoleranz entwickelt.(3)

Die PBC ist charakterisiert durch die T-Zell-vermittelte Zerstörung der biliären duktaalen Epithelzellen.(3) Eine unangebrachte Immuntoleranz zählt zu den wichtigsten Faktoren in der Entwicklung der PBC.(3)

Die Antimitochondrialen Antikörper (AMA) sind Autoantikörper, welche eine wesentliche Rolle bei der PBC spielen. Das Vorliegen von Antimitochondrialen Antikörper im Blut hat vor allem in der Diagnostik der PBC eine große Bedeutung. Die AMA sind speziell gegen die E2 – Komponente des Pyruvat- Dehydrogenase-Komplexes (PDC-E2) der Mitochondrien gerichtet.(13) Zwar gibt es in allen kernhaltigen Zellen Mitochondrien, jedoch ist die Zerstörung bei der PBC nur auf die kleinsten Gallengänge beschränkt.(13) Der Grund für diese Gewebsspezifität ist allerdings bis heute noch nicht geklärt.

Das biliäre Gewebe wird in erster Linie von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen und eosinophile Zellen infiltriert. Weiters werden Interleukine und Zytokine ausgeschüttet, wodurch es zur Entzündung des Gewebes kommt.(2)

Durch die Fibrosierungsprozesse im Laufe der Erkrankung entwickelt sich allmählich eine Zirrhose und damit verbunden eine portale Hypertension.

Zu den weiteren möglichen Triggern, welche die immunpathologische Kaskade ins Rollen bringen, zählen unter anderem Viren, Bakterien, Xenobiotika und ein Defekt der Immunregulation.(3,14)

Die Konzepte können bis heute den tatsächlichen Grund, wieso es zu dieser spezifischen Beschädigung des biliären Gewebes kommt, nicht erläutern.(3)

## Klinik-Symptome

Das klinische Bild der PBC ist sehr variabel und erstreckt sich von asymptomatischen PatientenInnen mit langsamem Krankheitsverlauf bis hin zu symptomatischen PatientenInnen mit schneller Progression.(15)

Zu den häufigsten klinischen Symptomen der PBC zählen Müdigkeit, Juckreiz, Oberbauchbeschwerden und Zeichen der Leberdekompensation. Die klinischen Zeichen eines Leberversagens und deren Komplikationen sind selten und nur in fortgeschrittenen Stadien zu finden.(3) In Studien wurde die Häufigkeit eines Leberversagens bei PBC PatientenInnen zwischen 6,8% und 9,5% angegeben.(6,10,16)

Das Vorhandensein von Symptomen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose scheint eine wesentliche Rolle für den weiteren Verlauf und die Prognose der PBC zu spielen. Die Präsenz der oben angeführten Symptome bei Erstdiagnose hat eine, im Vergleich zu asymptomatischen PatientenInnen, schlechtere Prognose zur Folge.(17,18)

Das Risiko im Verlauf der Erkrankung ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln, entspricht dem generellen Risiko bei Zirrhose - PatientenInnen anderer Ätiologie.(15)

Weiters wurde herausgefunden, dass AMA - M2 positive PatientenInnen, im Gegensatz zu AMA - M2 negative PatientenInnen, vermehrte extrahepatische Manifestationen, häufiger ein AIH - Overlap - Syndrom und eine gesteigerte biochemische und immunologische Aktivität aufweisen.(19)

Weiters nimmt die Knochendichte bei PBC Patientinnen im Gegensatz zur gleichaltrigen Bevölkerung drastisch ab. In Studien wurde bewiesen, dass die Prävalenz von Osteoporose bei PBC Patientinnen höher ist (32,4%), als jene von gleichaltrigen Frauen, die keine PBC aufweisen (11,1%).(20)

## Diagnostik

Die Diagnosekriterien der PBC, laut den EASL Clinical Practice Guidelines, beinhalten(5):

- **AP Erhöhung** über 6 Monate, welche aufgrund anderer Ätiologie nicht erklärbar ist
  
- **AMA – Titer** ( $\geq 1:40$ )
  - Wenn die AP erhöht ist und AMA – Titer  $\leq 1:40$  ist eine weitere **histologische Abklärung** zur Diagnosestellung notwendig

Die AP (=Alkalische Phosphatase) gehört zur Gruppe der Esterasen und ist im Falle einer Cholestase erhöht.(21)

Der wichtigste immunologische Marker für die Diagnostik der PBC ist der AMA-Titer ( $\geq 1:40$ ), welcher bei 95% der Betroffenen erhöht ist.(22) Die Spezifität von AMA bei der primär biliären Zirrhose beträgt über 95%.(5)

Abdominale Ultraschalluntersuchungen müssen bei allen PatientenInnen mit erhöhter AP und  $\gamma$ GT durchgeführt werden, um eine intrahepatische oder extrahepatische Gallengangserweiterung oder eine fokale Leberläsionen auszuschließen. Spezifische Ultraschallmerkmale im Falle der PBC gibt es nicht, die zirrhotischen Veränderungen der PBC sind von jenen Veränderungen anderer Ätiologie nicht zu unterscheiden.

Zur Diagnosestellung selbst ist keine Leberbiopsie erforderlich.(5) Allerdings ist bei PatientenInnen mit Verdacht auf PBC, welche keine erhöhten AMA- Titer aufweisen, eine Biopsie für die Diagnosestellung erforderlich. Außerdem gibt die Leberbiopsie, bei der man eine Lebergewebsprobe durch eine perkutane Punktion gewinnt, Aufschluss über die entzündliche Aktivität der PBC und ermöglicht eine Stadien – Einteilung. Zu den charakteristischen Veränderungen zählen der Untergang von Gallengängen und die narbigen Umbauvorgänge in den Portalfeldern.(5)

Ein genaues histologisches Staging erlaubt die Einteilung nach Ludwig und Scheuer:

<b>Stadium 1</b>	<b>Stadium 2</b>	<b>Stadium 3</b>	<b>Stadium 4</b>
Lymphoplasma-zelluläre Infiltration der Portalfelder mit Zerstörung des Gallengangepithels	Gallengangsproliferation mit Pseudogallengängen	Obliteration und Vernarbung der Portalfelder; Mottenfraß- (=piece meal)- Nekrosen + Untergang kleiner Gallengänge (Duktopenien)	Zirrhose (meist mikronodulär), makroskopisch dunkelgrüne Leber

Abbildung 1: Histologische Stadien (1-4) (23)

AMA positive PatientenInnen, welche normale AP Werte vorweisen, haben ein erhöhtes Risiko eine PBC zu entwickeln und gehören infolgedessen in regelmäßigen Abständen kontrolliert.(5)

PatientenInnen mit PBC können sich weiters mit erhöhten Aminotransferasewerten (ALT, AST) und erhöhten IgM – Werten präsentieren.(5) Zusätzlich finden sich sehr oft Zeichen einer Cholestase oder auch einer Hypercholesterinämie.(5)

Eine weitere Methode, die es ermöglicht den Verlauf der PBC zu verfolgen, ist die Untersuchung mit Hilfe des Fibroscans<sup>®</sup> (transiente Elastographie).(24) Es handelt sich dabei um eine nichtinvasive bildgebende Modalität, mit welcher man die Lebersteifigkeit messen kann. Angegeben wird die Steifigkeit der Leber als quantitativer Wert in kPa.(25) Mittels diesen quantitativen Wertes kann man die PatientenInnen den entsprechenden Fibrosegraden (F0-F4) zuordnen.

In der folgenden Abbildung 2 sind die Einteilung der Fibrosegrade und die dazugehörigen Werte in kPa ersichtlich.

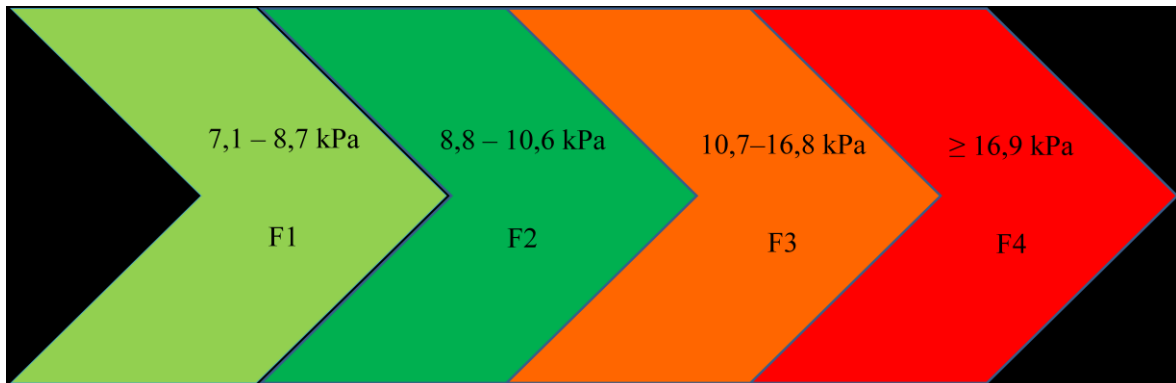


Abbildung 2: Fibroseinteilung (F0 - F4) (26)

Es ist wichtig die PBC klar von anderen Differentialdiagnosen (AIH, PSC, Sarkoidose,...) zu unterscheiden.

Tritt der Fall ein, dass PBC-PatientInnen auch Teile der Kriterien einer Autoimmunhepatitis (Anti-Smooth Muscle Antibody, ALT > 5 x ULN und dem IgG Level > 2 x ULN) erfüllen, muss an das Vorliegen eines AIH – Overlap - Syndroms gedacht werden. Damit ein Overlap - Syndrom diagnostiziert werden kann, müssen sowohl Kriterien der PBC als auch der AIH erfüllt sein.(5)

In Studien wurde gezeigt, dass PatientInnen mit einem diagnostizierten AIH – Overlap - Syndrom eine rapide Progression gegenüber der Entwicklung einer Zirrhose und eines Leberversagens haben.(27,28) Ebenso wurde bewiesen, dass AIH – Overlap - Syndrom PatientInnen ein erhöhtes Risiko haben einen portalen Hypertonus, Varizen und Aszites im Laufe ihres Lebens zu entwickeln.(27,28)

## Therapie

In erster Linie erfolgt die Therapie der PBC medikamentös. Unabhängig vom Zeitpunkt der Erkrankung empfiehlt die EASL Clinical Practice Guidelines die Einnahme von Ursodesoxycholsäure (UDCA). Der Beginn der medikamentösen Behandlung sollte sofort nach Diagnosestellung erfolgen, unabhängig davon ob die PatientenInnen symptomatisch sind oder nicht.(5) Die empfohlene Dosis beträgt 13 - 15 mg/kg/d.(27,28)

Nach bisherigen Erkenntnissen beruht die weitere Wirkung von UDCA auf einen Austausch von lipophiler, toxischer Gallensäure gegen die hydrophile Ursodesoxycholsäure.(5) Das hat zur Folge, dass die sekretorische Leistung der Leberzellen verbessert wird.(5) Die Halbwertszeit der UDCA beträgt 3,5 - 5,8 Tage.(29) Zudem zeigt die Therapie mit UDCA einen anticholestatischen Effekt und eine Senkung der Leberwerte (Bilirubin, AP,  $\gamma$ GT, Cholesterol, Immunglobulin M).(29) Weiters zeigte sich in Studien, dass sich bei Einnahme von UDCA der histologische Prozess zwar nicht verhindern lässt, sich aber zumindest verlangsamt.(29) Günstige Langzeiterfolge mit UDCA zeigen sich bei jenen PatientenInnen, welche sich im Frühstadium der Erkrankung befinden bzw. ein gutes laborchemisches Ansprechen aufweisen.(5)

Die Beurteilung des Erfolges der UDCA Therapie sollte ein Jahr nach Beginn der Therapie erfolgen.(5) Ein gutes Ansprechen auf die Therapie ist mit Hilfe von zwei Kriterien (Barcelona und Paris Kriterien) definiert:

- **Barcelona Kriterien:** AP - Reduktion  $> 40\%$  des Ausgangswertes bzw. die Normalisierung des AP - Wertes innerhalb eines Jahres
- **Paris Kriterien 1:** AP  $\leq 3 \times$  ULN, AST  $\leq 2 \times$  ULN, Bilirubin  $\leq 1$  mg/dL innerhalb eines Jahres
- **Paris Kriterien 2:** AP  $\leq 1,5 \times$  ULN, AST  $\leq 1,5 \times$  ULN, Bilirubin  $\leq 1$  mg/dL innerhalb eines Jahres

Für PatientenInnen mit unzureichendem Ansprechen auf die UDCA Therapie gibt es derzeit keine einheitliche Einigung der weiteren Behandlung. Die Kombination von UDCA mit Kortikosteroide oder Immunsuppressiva zeigte in der Vergangenheit, bei PatientenInnen mit schlechtem Ansprechen auf die UDCA Therapie, bessere Erfolge im Vergleich mit UDCA alleine.(5) Es ist von enormer Bedeutung die medikamentöse Therapieform individuell dem/-r Patienten/-in anzupassen.

Budesonid in Kombination mit UDCA verspricht im Anfangsstadium der PBC gute Ergebnisse.(5) Eine prospektive Doppel-Blind-Studie, bei welcher 20 PatientenInnen der Gruppe A mit UDCA und Budesonid und 19 PatientenInnen der Gruppe B allein mit UDCA behandelt wurden, zeigt, dass sich mit einer Therapiekombination von UDCA und Budesonid sowohl die Laborwerte als auch die histologischen Befunde verbessern.(5) Hierbei wurde auch gezeigt, dass vor allem bei PatientenInnen mit zirrhotischen Veränderung erhöhte Plasmawerte, Medikamentennebenwirkungen und Pfordaderthrombosen die Folge sind.(5) Infolgedessen sollte Budesonid in Kombination mit UDCA nur bei PatientenInnen im Anfangsstadium verordnet werden und nicht PatientenInnen mit zirrhotischen Veränderungen verabreicht werden.(30)

Andere Wirkstoffe wie Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin A zeigten nur geringen bis gar keinen Erfolg.(31) Aus diesem Grund werden sie nicht in der Standardtherapie von PBC verwendet.(5)

Antifibrotische Medikamente, wie Colchicin, haben sich in der Therapie der PBC ebenfalls nicht bewährt, da sie in Kombination mit UDCA die Serumlaborwerte bzw. die Histologie kaum verbessern.(5)

Fibrate werden bei schlechtem Ansprechen auf UDCA ebenfalls als weitere Möglichkeit verordnet und fördern ebenso die Senkung der Serum Laborwerte.(5)

Eine wichtige Basis der Therapie der PBC ist die Behandlung von Symptomen. Vor allem für das am häufigsten beschriebene Symptom Pruritus gibt es viele verschieden wirkende Medikamente am Markt. Die Amerikanische Gesellschaft AASLD und die Europäische Gesellschaften EASL empfehlen eine stufenweise

Therapie des Pruritus.(5) Allgemein üblich ist zu Beginn der Therapie die Verwendung von „first-line-drug“ als Monotherapie für die ersten 2- 4 Wochen.(5) Falls der/die Patient/in nicht ausreichend auf das Medikament anspricht, ist das „first-line-drug“ sofort zu stoppen und ein Medikament der nächst höheren Therapielinie zu wählen.(32) In der folgenden Abbildung ist die stufenweise Therapieform des Pruritus ersichtlich:

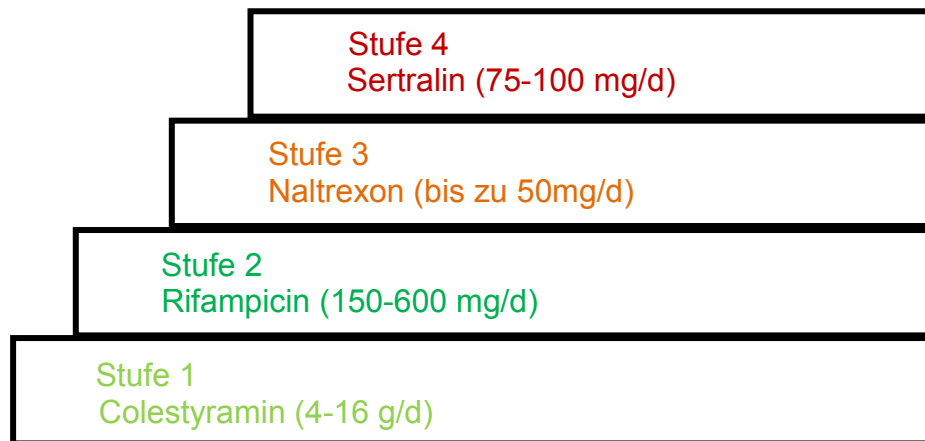


Abbildung 3: Pruritus: Stufenweise Therapieform (32)

Für End-Stage PBC-PatientInnen, bei welchen die medikamentösen Therapieformen ihre Grenzen erreicht haben, gibt es die Möglichkeit der Lebertransplantation. Die Indikationen einer Lebertransplantation im Falle einer PBC unterscheiden sich nicht von jenen einer anderen Ätiologie, welche zu einem Leberversagen geführt hat.(32) Die Lebertransplantation sollte bei einem Serum-Bilirubin- Wert von über 6 mg/dl, Mayo Risc score  $\geq 7,8$ , bei einem MELD score  $> 12$  bzw. bei dekompensierter Zirrhose mit einer unakzeptablen Lebensqualität durchgeführt werden.(32) In den meisten Zentren wird nach Lebertransplantation eine 5 Jahresüberlebensrate von 80%-85% angegeben.(5) Nach der gelungenen Lebertransplantation haben die meisten PatientInnen keine Zeichen einer Lebererkrankung. Die Wahrscheinlichkeit dass die Erkrankung nach Lebertransplantation erneut auftritt liegt bei 18%.(5)

## Arbeitshypothese

Da wenige Daten und Studien über den Verlauf, Symptome, Komplikationen etc. der PBC im mitteleuropäischen Raum vorhanden sind, stellt sich die Frage ob die bestehende Datenlage aus anderen Regionen der Welt auf unser PatientenInnen - Kollektiv überhaupt angewandt werden kann.

Diese Arbeit soll einen Aufschluss über den Verlauf der PBC in unserer Region geben.

Weitere Ziele dieser Arbeit sind unter anderem eine Dokumentation der Guideline - konformen oder nicht konformen Betreuung der PBC PatientenInnen am Universitätsklinikum Graz, auf der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, und die damit verbundene eventuelle Verbesserung der Patientenversorgung in der Zukunft.

Die Daten dieser Studie sind für die Region Graz unerlässlich, um die Prognose der PBC besser abschätzen zu können und weiters eine bessere Beratung für den einzelnen Patienten bzw. die Patientin im Verlauf zu ermöglichen.

Die angestrebten Zielsetzungen sind sowohl für Männer als auch für Frauen gleichermaßen bedeutsam, da das Geschlecht in den Nebenparametern berücksichtigt wird.

## *Material und Methoden*

Die Literaturrecherche für diese Arbeit wurde größtenteils mit PubMed® durchgeführt und die Referenzen wurden mit dem Programm RefWorks® verwaltet.

Neben der Literaturrecherche wurden, nach Vorlage eines gültigen Ethikantrages, retrospektiv die Krankengeschichten von PBC PatientenInnen, welche sich im Zeitraum von 2004 - 2015 an der Leberambulanz der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie am Universitätsklinikum Graz vorgestellt haben, untersucht.

Zu Beginn wurde eine Tabelle im Programm „Microsoft Excel®“ erstellt und alle PatientenInnen wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert, um den Datenschutz zu gewährleisten.

Unter Verwendung der Krankenakten und den Befunden im Krankenhausdokumentationssystem openMedocs® wurden die Zielgrößen ermittelt.

In die Studie wurden alle PatientenInnen mit der dokumentierten Diagnose „Primär biliäre Zirrhose bzw. Cholangitis“ aufgenommen. Exkludiert wurden die PatientenInnen mit dem Verdacht einer PBC.

Die folgenden Zielgrößen wurden ermittelt und gewissenhaft in die Tabelle im Programm Microsoft Excel ® übernommen:

### Allgemeine Parameter:

- Alter
- Geschlecht (w / m)
- Gewicht (kg)
- Datum der Erstdiagnose (Zeitpunkt, an dem die Diagnose PBC gestellt wurde)
- Datum der Zäsur (Zeitpunkt, der letzten medizinischen Verlaufskontrolle des/der Patienten/-in in der Leberambulanz)

### Klinik:

- Juckreiz (ED/ Zäsur)
- Müdigkeit (ED/ Zäsur)
- Oberbauchbeschwerden (ED/ Zäsur)
- Sicca-Symptomatik (Zäsur)
- Aszites (Zäsur)
- Ösophagusvarizenblutung (ED/Zäsur)
- Enzephalopathie (ED/ Zäsur)

### Laborparameter:

- Thrombozyten G/l (ED/ Zäsur)
- AST U/l (ED/Zäsur)
- ALT U/l (ED/ Zäsur)
- AP U/l (ED/ Zäsur)
- Bilirubin gesamt mg/dl (ED/ Zäsur)
- PZ % (ED/ Zäsur)
- Albumin g/dl (ED/ Zäsur)
- Gallensäure  $\mu\text{mol/l}$  (ED/ Zäsur)
- AMA-M2

### Diagnostik:

- Zirrhose (ED/ Zäsur)
- Splenomegalie (ED/ Zäsur)
- HCC (ED/ Zäsur)
- Histologisches Stadium
- Fibroscan kPa, IQR (Zäsur)
- AIH - Overlap – Syndrom (ja/nein)

### Begleiterkrankungen:

- Osteoporose
- Zöliakie
- Rheumatische Arthritis
- Hypothyreose

### Therapie:

- UDCA Dosis
- Beginn UDCA Therapie
- Zusätzliche Therapie Fibrate, Budenosid (Ja/ Nein)
- Immunsuppressiva (Ja/ Nein)
- Pruritus Therapie (Ja/ Nein)

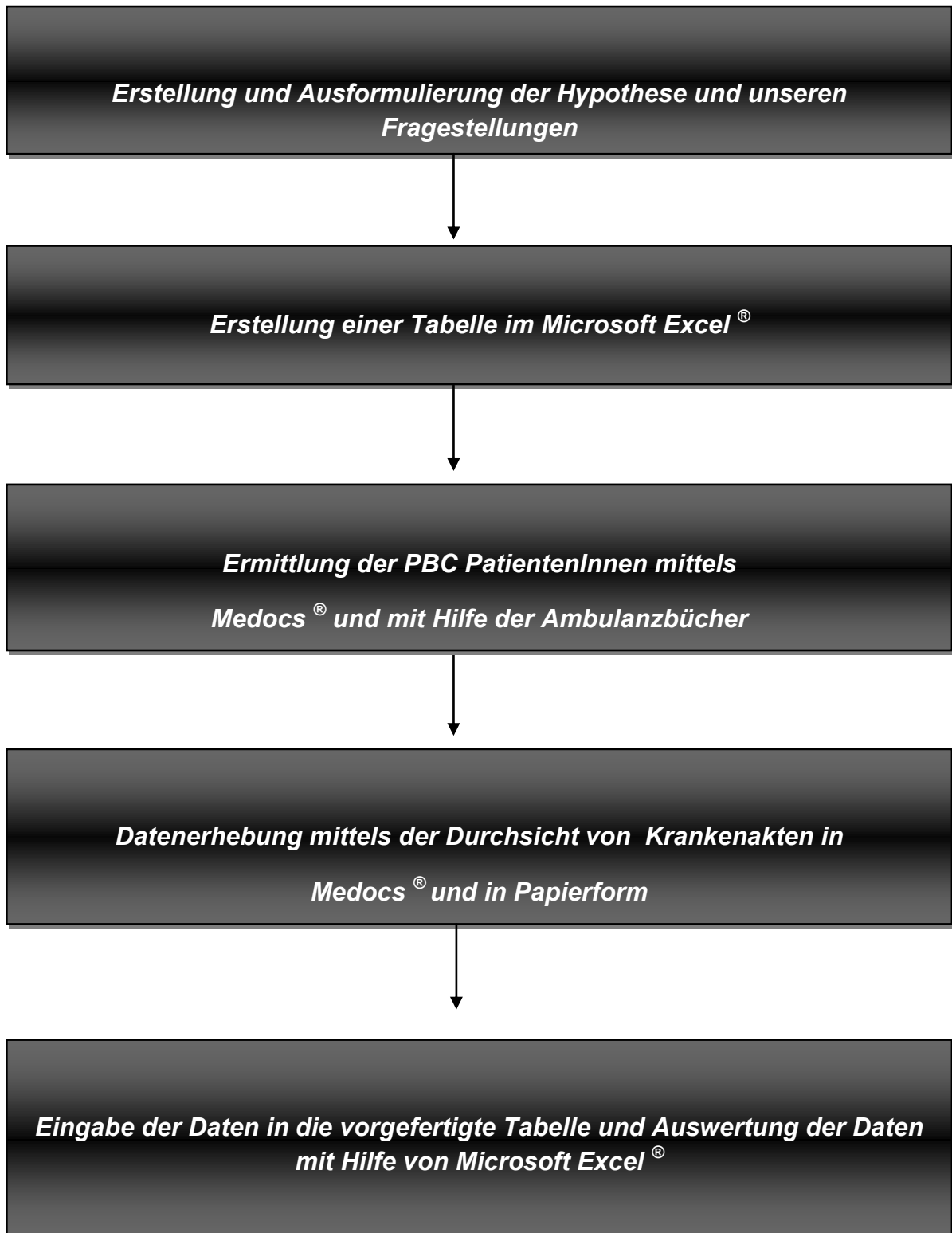
### Outcome:

- Lebertransplantation
- Todesfälle
- Todesfälle aufgrund einer Leberkomplifikationen

Im Anschluss der Erhebung der Parameter erfolgte deren Auswertung.

Die Beurteilung der adäquaten Therapie, der optimalen UDCA Dosis, der Abgrenzung der PBC von Differentialdiagnosen etc., richtet sich nach den Empfehlungen der „EASL Clinical Practice Guidelines“ aus dem Jahre 2009.

In der folgenden Auflistung ist der Studienablauf nochmals zusammenfassend ersichtlich:



## Ergebnisse/Resultate

### Diagnosekriterium

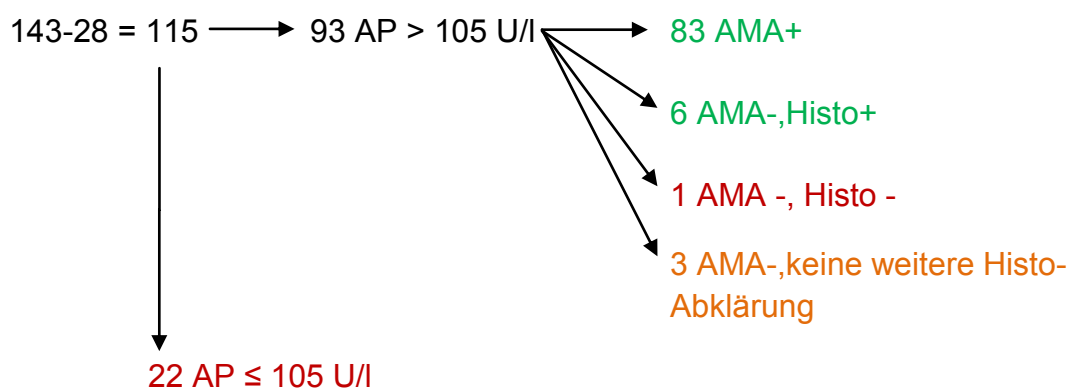
Ein Ziel dieser Arbeit ist unter anderem die Dokumentation der guideline - konformen oder nicht - konformen Betreuung der PBC PatientenInnen, der Leberambulanz der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie an der Universitätsklinik Graz. Diese Beurteilung richtet sich nach den Empfehlungen der „EASL Clinical Practice Guidelines“ aus dem Jahre 2009.(5)

Zur Fragestellung wie viele PatientenInnen, mit diagnostizierter PBC, auch tatsächlich die Diagnosekriterien der PBC erfüllen wurden die Daten von 156 PatientenInnen erhoben. Von den insgesamt 143 Frauen konnten 28 Patientinnen aufgrund fehlender Daten nicht ausgewertet werden. (Ambulanzkartei nicht mehr vorliegend) 23 Patientinnen erfüllten die Diagnosekriterien der PBC nicht und 3 Patientinnen wurden nicht weiter histologisch abgeklärt. Somit erfüllen nur 89 (77%) Patientinnen von 115 Patientinnen, mit diagnostizierter PBC, auch tatsächlich die Diagnosekriterien.

Von den insgesamt 13 Männern konnten 2 Patienten aufgrund fehlender Daten nicht in die Fragestellung miteinbezogen werden. Von den restlichen 11 Patienten erfüllen lediglich 6 Patienten (66%) die Diagnosekriterien der PBC.

In der unteren Auflistung ist nochmals die Verteilung von Frauen und Männer im Hinblick auf die Diagnosekriterien übersichtlich dargestellt.

#### Frauen (n=115):

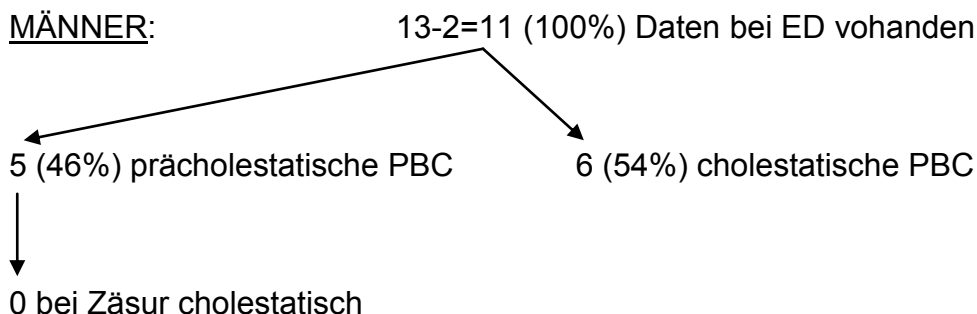
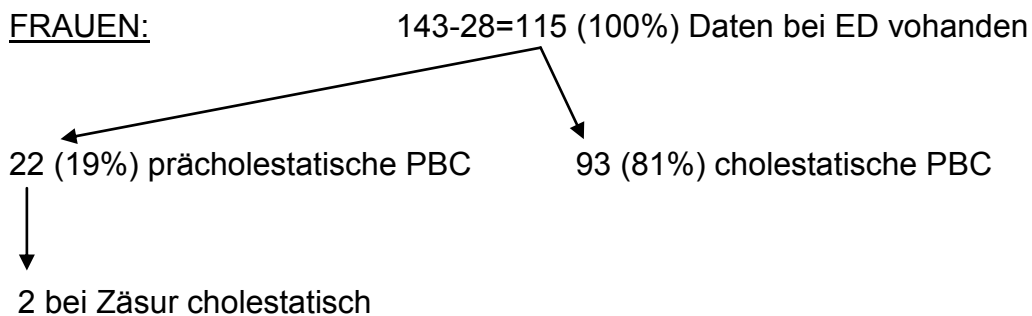




Bei insgesamt 14 Fällen ergab die Histologie einen negativen Befund und in 8 Fällen ergab die Untersuchung zwar einen positiven histologischen Befund, wobei uns eine Stellungnahme zum Stadium fehlt.

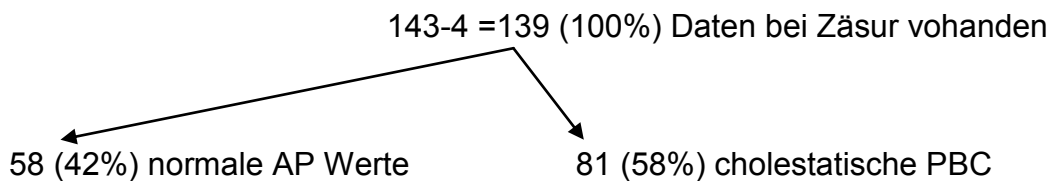
### Cholestatische PBC und prächolestatische PBC bei ED

Zum Zeitpunkt der ED waren von den 115 Frauen 22 (19%) prächolestatisch ( $AP \leq 105$  U/l), 93 (81%) cholestatisch ( $AP > 105$  U/l) und 28 konnten aufgrund der fehlenden Daten zum Zeitpunkt der ED diesbezüglich nicht evaluiert werden. In der Gruppe der Männer waren bei ED 5 (46%) prächolestatisch ( $AP \leq 130$  U/l), 6 (54%) cholestatisch ( $AP > 130$  U/l) und 2 konnten aufgrund fehlender Daten nicht beurteilt werden. Von den insgesamt 27 (22 w, 5 m) prächolestatischen Fällen entwickelten lediglich 2 (7%) PatientInnen nach einem und vier Jahren nach ED eine cholestatische PBC. Zusammenfassend kann man feststellen, dass in unserer Studienpopulation 21% prächolestatische und 79% cholestatische PBC - Fälle diagnostiziert wurden.

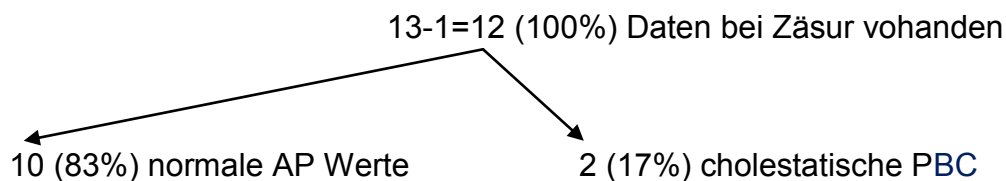


Zum Zeitpunkt der Zäsur hatten 58 (42%) Frauen bereits eine normale AP ( $AP \leq 105$  U/l), 81 (58%) hatten einen cholestatischen AP Wert ( $AP > 105$  U/l) und 4 konnten aufgrund der fehlenden AP- Daten zum Zeitpunkt der Zäsur diesbezüglich nicht ausgearbeitet werden. In der Gruppe der Männer hatten zum Zeitpunkt der Zäsur 10 (83%) einen AP Wert im Normbereich ( $AP \leq 130$  U/l), 2 (17%) hatten einen cholestatischen Wert ( $AP > 130$  U/l) und einer konnte aufgrund fehlender Daten nicht beurteilt werden.

#### FRAUEN:



#### MÄNNER:



### Geschlechterverteilung

Insgesamt wurden die Daten von 156 PatientInnen mit der Diagnose PBC, welche im Zeitraum von 2004 - 2015 in der Leberambulanz des Universitätsklinikums Graz vorstellig waren, erhoben. Von 156 PatientInnen sind 143 Frauen (91,7%) und 13 Männer (8,3%).

### Follow – up

Das retrospektive Follow - up der Studienpopulation beträgt im Median 7 Jahre (Range: 1 – 24 Jahre).

## Altersverteilung

Das mediane Alter der Studienpopulation bei ED (n = 149) beträgt 57 Jahre (Range: 23 – 84 Jahre). [Männer: Median 55 Jahre, Range 28 - 80 Jahre; Frauen: Median 52 Jahre, Range 23 - 84 Jahre]

In den folgenden Abbildungen 4 und 5 sind die Altersverteilungen bei ED übersichtlich dargestellt. In Abbildung 4 ist die Altersverteilung der gesamten Studienpopulation ersichtlich, während in Abbildung 5 die Altersverteilung der Patientinnen (w) dargestellt ist, welche zum Zeitpunkt der ED cholestatisch bzw. prächolestatisch waren.

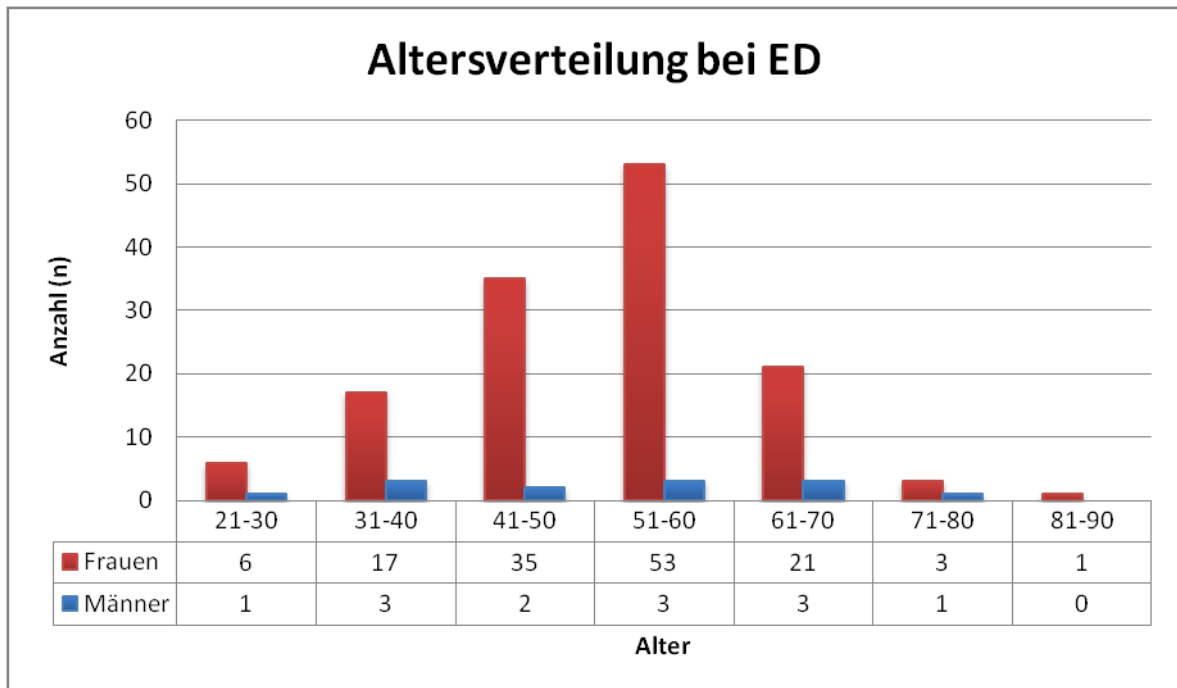


Abbildung 5: Altersverteilung bei ED

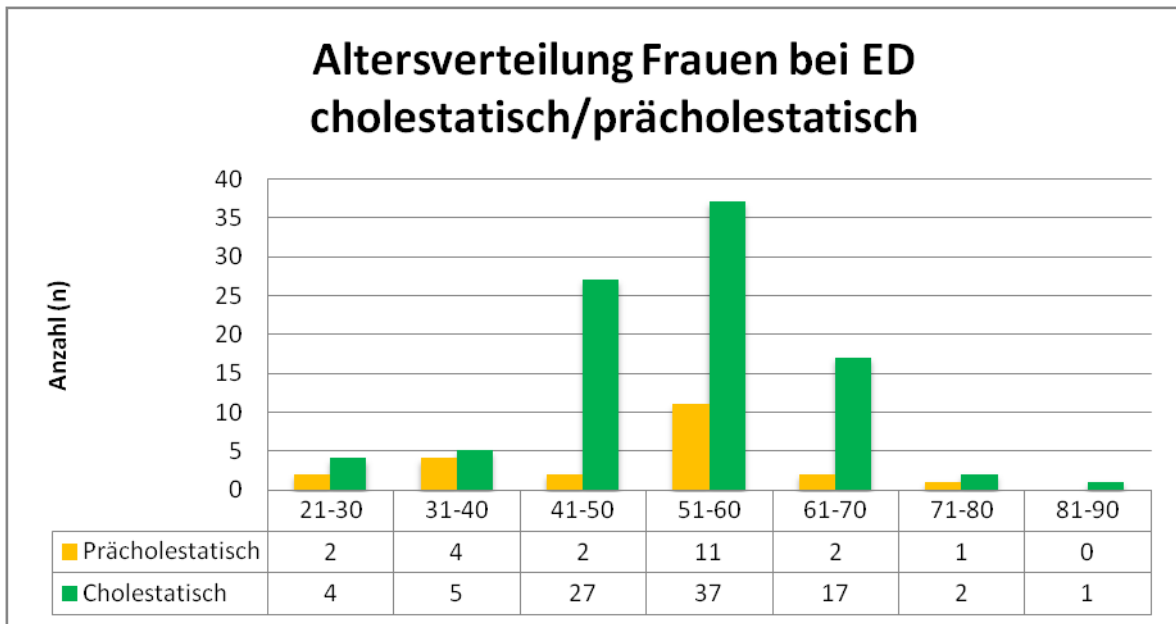


Abbildung 6: Altersverteilung Frauen bei ED  
(prächolestatisch + cholestatisch)

## Symptome

Zum Zeitpunkt der ED konnten die Daten im Hinblick auf die Symptomatik von 124 PatientInnen auswerten. Die restlichen 32 konnten aufgrund der fehlenden Daten leider nicht in die Auswertung dieser Fragestellung mit miteinbeziehen. Insgesamt 49 (40%) PatientInnen waren zum Zeitpunkt der ED symptomatisch. Von den 49 symptomatischen PatientInnen wiesen 37 (91%) eine cholestatische PBC auf (= 37% aller cholestatischen PatientInnen bei ED), 11 (9%) waren zum Zeitpunkt der ED prächolestatisch. (= 41% aller prächolestatischen PatientInnen bei ED) Von den 49 symptomatischen PatientInnen bei ED hat sich bei 36 (24 von 37 cholestatische PatientInnen, 9 von 11 prächolestatische PatientInnen) die Symptomatik bis zum Zeitpunkt der Zäsur gebessert.

In den folgenden Abbildungen Abb. 6, Abb. 7 und Abb. 8 sind die Prozentanzahlen der PatientInnen, im Hinblick auf die unterschiedlichen Symptome zum Zeitpunkt der ED (n = 119) bzw. der Zäsur (n=154), übersichtlich dargestellt. Abb. 6 stellt die unterschiedlichen Symptome der gesamten Studienpopulation dar,

während Abb. 7 und Abb. 8 die Symptomatik der Gruppe der prächolestatischen und cholestatischen PBC – PatientInnen aufzeigt.

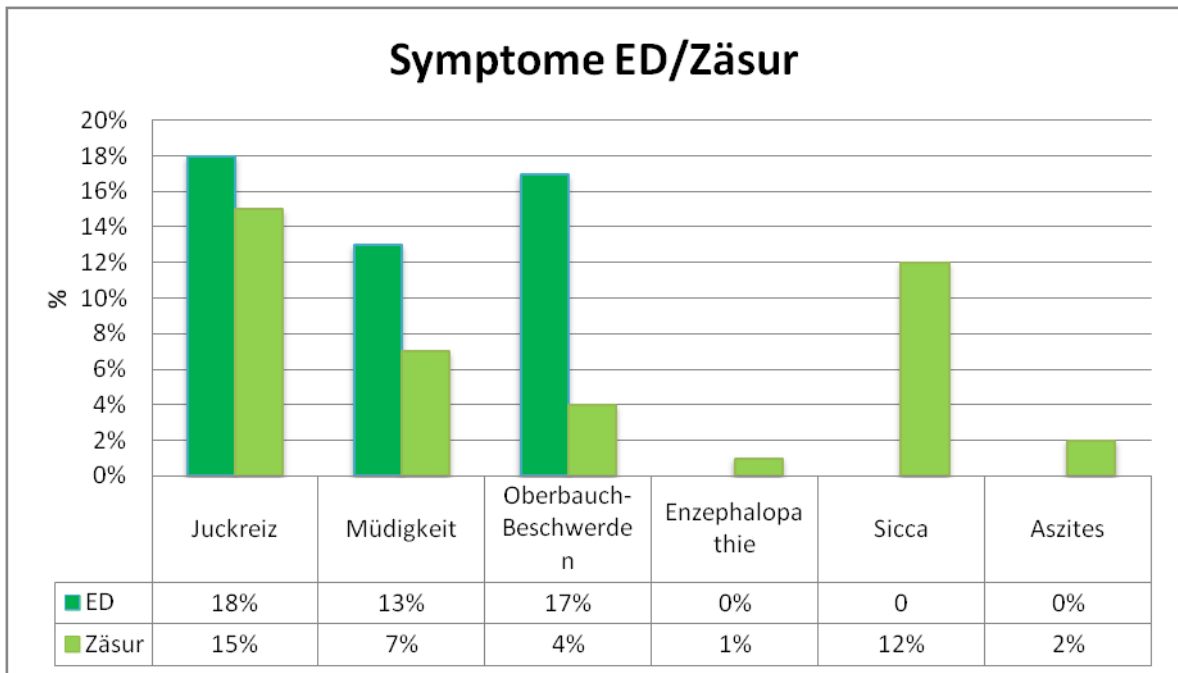


Abbildung 7: Symptome bei ED/Zäsur

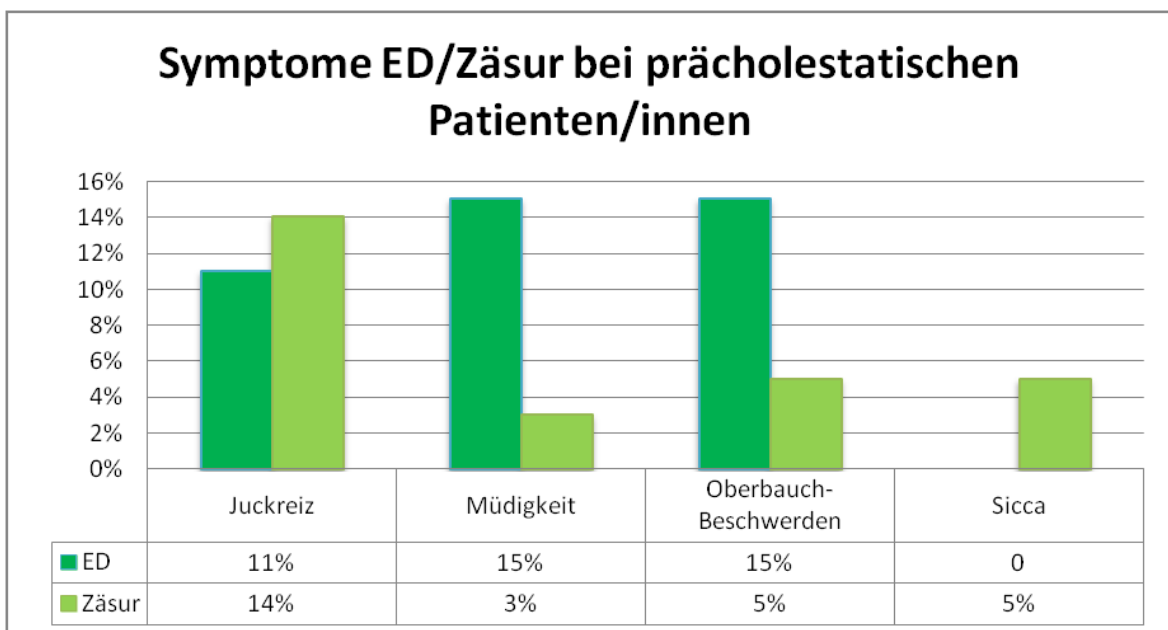


Abbildung 8: Symptomatik ED/Zäsur bei prächolestatischen PatientInnen

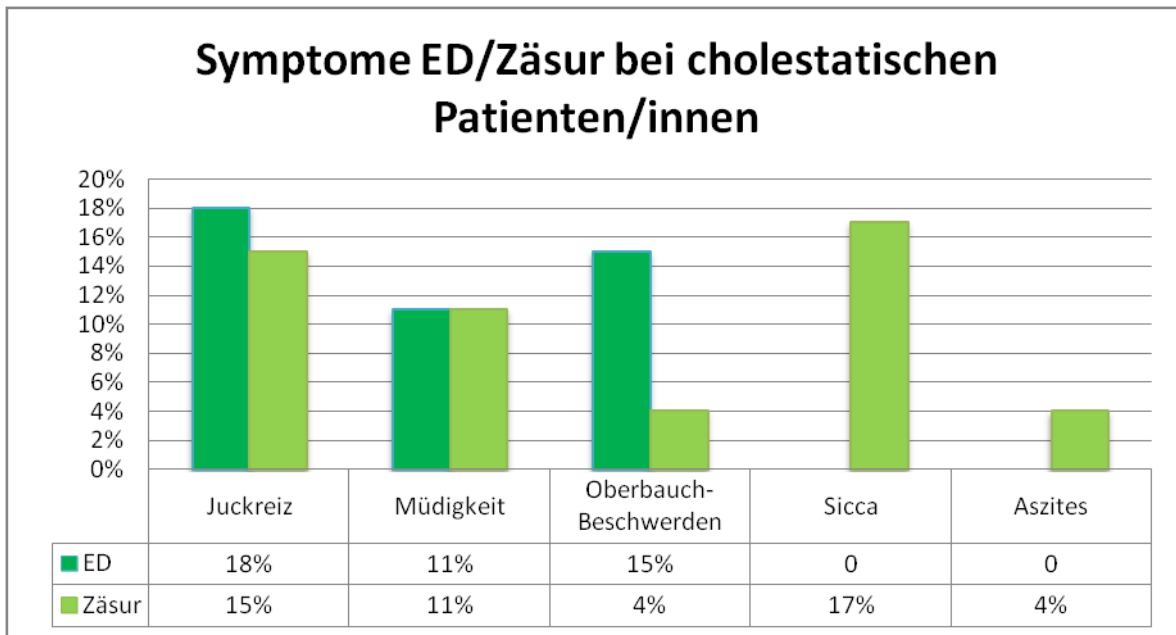


Abbildung 9: Symptomatik ED/Zäsur bei cholestatischen PatientenInnen

### Begleiterkrankungen

Bei 40% (n = 62) der Studienpopulation wurde im Laufe der Erkrankung folgende Begleiterkrankungen diagnostiziert:

- Osteoporose (n = 23) : 15%
- Zöliakie (n = 1) : 0,6%
- Rheumatische Arthritis (n = 15) : 10%
- Hypothyreosen (n = 31) : 20%

Von den 62 betroffenen Personen weisen lediglich 2 (3%) Männer eine der obengenannten Begleiterkrankungen auf.

## Diagnostik

### AIH Overlap Syndrom

In der Studienpopulation wurde bei 12 (8%) PatientInnen ein AIH - Overlap-Syndrom beschrieben. Lediglich drei AIH Overlap Syndrom PatientInnen hatten zum Zeitpunkt der Zäsur eine erhöhte AP. Ebenso waren zum Zeitpunkt der ED und der Zäsur von den Betroffenen nur drei PatientInnen symptomatisch. In der Gruppe der AIH Overlap Syndrom PatientInnen konnte bei keinem/r eine eingeschränkte Lebersynthese festgestellt werden. Ebenso bestand zum Zeitpunkt der Zäsur nur bei einer Patientin der Verdacht eines portalen Hypertonus.

### Portaler Hypertonus (Thrombopenie, Splenomegalie, Ösophageale Varizenblutung)

Keine der PatientInnen der Studie hatte im Laufe der Erkrankung einen Hinweis auf eine Ösophageale Varizenblutung.

Im Hinblick auf die Thrombopenie wurde zum Zeitpunkt der Zäsur bei insgesamt 15 (12,5%) von 120 PatientInnen ein Hinweis auf eine portale Hypertension festgestellt. Bei 3 von den genannten 15 PatientInnen bestand die Thrombopenie schon zum Zeitpunkt der ED.

Die Ultraschalluntersuchungsbefunde zum Zeitpunkt der ED waren von 130 PatientInnen einsehbar. Davon hatten zum Zeitpunkt der ED lediglich 2% (n=3) PatientInnen eine Splenomegalie. Zum Zeitpunkt der Zäsur lagen von insgesamt 153 PatientInnen die Ultraschalluntersuchungsbefunde vor, in 7% (n=11) der Fälle wurde eine Splenomegalie nachgewiesen. 4 PatientInnen hatten einen Hinweis sowohl auf eine Splenomegalie als auch auf eine Thrombopenie.

Zusammenfassend kann man sagen, dass zum Zeitpunkt der Zäsur insgesamt 22 PatientInnen einen Hinweis auf einen portalen Hypertonus hatten.

## Hepatozelluläres Karzinom HCC

In der Studienpopulation entwickelten 2 Patientinnen (1,3 %) im Laufe der Erkrankung ein HCC. Beide Patientinnen waren bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose cholestatisch. Im Hinblick auf das Ansprechen auf UDCA kann man leider aufgrund der Daten nur eine Patientin beurteilen, diese sprach auf die Therapie sehr gut an. (AP 440 -> AP 138 nach 18 Jahren follow up)

## Antikörperstatus (AMA, M2)

Bei allen PatientenInnen wurde ein Antikörperstatus erhoben. 82% (n = 127) waren AMA + und M2+, 11 % (n = 17) waren AMA+ und M2-, 7% (n = 11) wiesen einen AMA- und M2- - Status auf.

## Alkalische Phosphatase

Die Labordaten der AP lagen zum Zeitpunkt der ED von 125 PatientenInnen und zum Zeitpunkt der Zäsur von 151 PatientenInnen vor. 31% (n = 39) der PatientenInnen wiesen zum ED-Zeitpunkt ein AP Wert über das Doppelte der Norm (w = >210 U/l; m = >260 U/l) auf. Zum Zeitpunkt der Zäsur waren es nur mehr 11% (n = 17) der PatientenInnen.

	ED (n= 126)	Zäsur (n=151)
Normale AP (w ≤ 105 U/l; m ≤ 130U/l)	27	68
Normale AP - < 1,5 ULN	40	43
1,5 - 3 ULN	42	32
> 3 ULN	17	8

Abbildung 10: Alkalische Phosphatase ED und Zäsur

## Bilirubin

Der Laborwert Bilirubin war zum Zeitpunkt der ED von 120 PatientInnen und zum Zeitpunkt der Zäsur von insgesamt 152 PatientInnen ermittelbar. 6 % (n = 7) der Studienpopulation aber wiesen zum Zeitpunkt der ED erhöhte Bilirubinwerte auf (> 1,5 mg/ dl). Zum Zeitpunkt der Zäsur waren es 5% (n = 7) der PatientInnen.

	ED (n= 120)	Zäsur (n= 152)
Normales Bilirubin (< 1,5mg/dl)	114	145
Normales Bilirubin - < 1,5 ULN	5	3
1,5 - 3 ULN	1	2
> 3 ULN	0	2

Abbildung 11: Bilirubin ED und Zäsur

## Alanin-Aminotransferase ALT und Aspartat-Aminotransferase AST

Die Laborwerte AST und ALT waren zum Zeitpunkt der ED von insgesamt 122 PatientInnen und zum Zeitpunkt der Zäsur von insgesamt 152 PatientInnen auswertbar. Bei der ED wiesen 62 % (n = 76) eine erhöhte ALT (w = >35 U/l; m = >50 U/l) und 52 % (n = 63) eine erhöhte AST (w = >35 U/l; m = >50 U/l) auf. Zum Zeitpunkt der Zäsur war die ALT bei insgesamt 34 % (n = 51) und die AST bei 24 % (n = 37) erhöht.

	ED (n= 123)	Zäsur (n= 153)
Normale ALT (w 10-35 U/l; m 10-50 U/l)	47	102
Normale ALT - < 1,5 ULN	28	34
1,5 - 3 ULN	34	13
> 3 ULN	14	4

Abbildung 12: Alanin-Aminotransferase ED und Zäsur

	ED (n= 123)	Zäsur (n= 153)
Normale AST (w 10-35 U/l; m 10-50 U/l)	60	116
Normale AST - < 1,5 ULN	32	19
1,5 - 3 UL	27	16
> 3 ULN	4	2

Abbildung 13: Aspartat-Aminotransferase ED und Zäsur

### Gallensäure

Die Labordaten der Gallensäure waren nicht bei allen PatientenInnen vorhanden. Aus diesem Grund konnten zum Zeitpunkt der ED nur 42 PatientenInnen und zum Zeitpunkt der Zäsur insgesamt 96 PatientenInnen ausgewertet werden. Bei der ED hatten 26 % (n = 11; 8 cholestatisch + 3 prächolestatisch) eine erhöhte Gallensäurekonzentration (>10 µmol/ l) im Blut.

Zum Zeitpunkt der Zäsur konnte bei 56 % (n = 54; 36 cholestatisch + 18 prächolestatisch) der PatientenInnen eine erhöhte Gallensäurekonzentration festgestellt werden.

### Syntheseleistung der Leber (Albumin, PZ)

Um die Syntheseleistung der Leber grob beurteilen zu können, analysierten wir die Daten der PatientenInnen im Hinblick auf die Laborparameter PZ % und Albumin g/dl. In der Studienpopulation konnten wir diesbezüglich die Daten zum ED-Zeitpunkt von 104 und zum Zeitpunkt der Zäsur von 147 PatientenInnen

beurteilen. Albumin war lediglich zum Zeitpunkt der Zäsur bei 1 % der PatientInnen (n = 2) erniedrig (< 3 g/dl). Die PZ war zum ED – Zeitpunkt bei 2% (n = 2) und bei der Zäsur bei 7 % der Studienpopulation erniedrig (< 70%).

### Fibroscan®

Bei insgesamt 81 PatientInnen (52%) wurde der Fibrosegrad mittels Fibroscan® erhoben. In der Abbildung 10 ist die Anzahl der PatientInnen des jeweiligen Fibrosegrades ersichtlich.

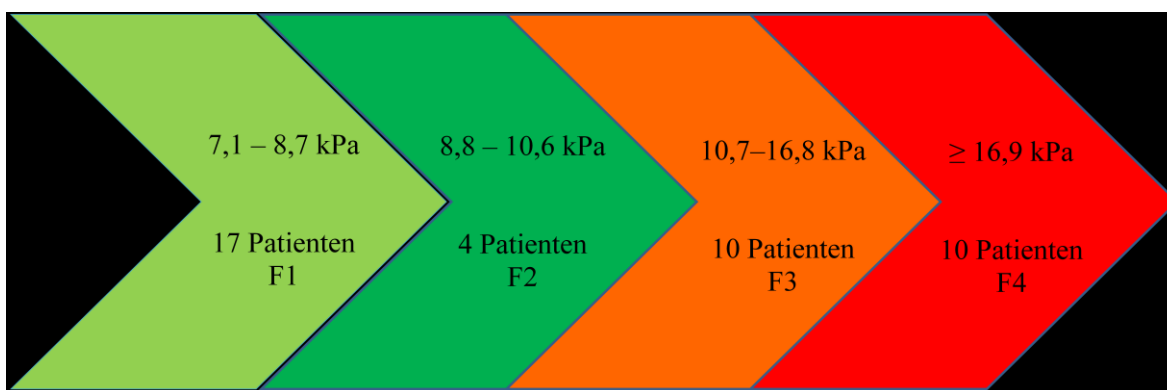


Abbildung 14: Fibrosegrad F1-F4 (n = 81) (5)

### UDCA Therapie

Alle PatientInnen (n = 156) der Studie wurden zum Zeitpunkt der Zäsur mit UDCA behandelt. Die Dosis von UDCA betrug im Median 13 mg/kg (Range 3 – 26 mg/kg).

Hinsichtlich der Guideline - konformen Dosierung (13 - 15mg/ kg) war eine Auswertung bei 150 PatientInnen möglich. (n = 150) Zum Zeitpunkt der Zäsur erhielten 27% (n = 40) eine Guideline - konforme Dosierung von UDCA von 13 – 15 mg/ kg, 16 % (n = 24) erhielten eine UDCA Dosis > 15 mg/ kg; 57% (n = 86) erhielten eine Dosis an UDCA von < 13 mg/ dl.

Hinsichtlich der großen Abweichung der Guideline - konformen Dosierung, stellte sich die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen der Dosierung von UDCA und der Symptomatik zum Zeitpunkt der Zäsur gibt. Von der Gruppe, welche Guideline – konform therapiert wurde, wiesen 35 % Symptome auf. Jene, die eine Dosis von < 13 mg/kg erhielten, wiesen lediglich 20 % Symptome auf und bei der Gruppe der PatientInnen, welche eine Dosis von > 15 mg/ kg UDCA erhielten, waren zum Zeitpunkt der Zäsur 25 % symptomatisch.

**Ansprechen auf UDCA Therapie (Paris 1 + 2, Barcelona Kriterium)**

In der folgenden Abbildung sind die Kriterien Paris 1, Paris 2 und die Barcelona Kriterien ersichtlich. Es muss allerdings beachtet werden, dass die Auswertung dieser Kriterien nicht wie vorgesehen 1 Jahr nach Therapiebeginn evaluiert wurde, sondern zum Zeitpunkt der Zäsur. 68 % (n=64) der Patienten lagen bereits bei ED ohne UDCA unter den Paris 1 Kriterien, die nach 1 a UDCA Therapie als Parameter des Ansprechens verwendet werden.

<u>Kriterien</u>	<u>Response</u>
<b>Paris 1 Kriterien</b> <b>(AP ≤ 3 ULN + AST ≤ 2 ULN + Bili ≤ 1 mg/dl)</b> Zeitpunkt Zäsur (n = 96)	<b>81 (84%)</b>
<b>Paris 2 Kriterien</b> <b>(AP ≤ 1,5 ULN + AST ≤ 1,5 ULN + Bili ≤ 1 mg/dl)</b> Zeitpunkt Zäsur (n = 96)	<b>61 (64%)</b>
<b>Barcelona Kriterien</b> <b>(AP- Reduktion &gt;40% bzw. die Normalisierung des AP-Wertes)</b> Zeitpunkt Zäsur (n = 150)	<b>76 (51%)</b>

Abbildung 15: Paris Kriterien 1 und 2, Barcelona Kriterien

### Pruritus Therapie

Das am häufigsten verzeichnete Symptom Pruritus wurde lediglich in 7 Fällen (5%) behandlungsbedürftig. 2 dieser Betroffenen erhielten den Wirkstoff Sertralin (Gladem®) und die restlichen 5 erhielten den Wirkstoff Cholestyramin (Quantalan®).

### Immunsuppressiva, Fibrate, Budesonid

Aufgrund eines schlechten Ansprechens auf die Therapie mit UDCA, wurde bei 9 PatientenInnen (6 %) die PBC Therapie mit Immunsuppressiva erweitert (MMF, Azathioprin). Weiters wurde die Verwendung von Fibraten und Budesonid, zusätzlich zur bestehenden UDCA Therapie, bei 12 (8 %) PatientenInnen eingesetzt.

### Lebertransplantation

Keiner der PatientenInnen der Studienpopulation (0%) erhielt eine Lebertransplantation.

### Todesfälle

In der Studie sind 2 Todesfälle (1,28 %) zu verzeichnen (2 w). Beide Patientinnen (70a, 71a) sind an einem chronischen Leberversagen verstorben.

## Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es den Verlauf der PBC in der Region Graz zu erfassen und mit den Daten aus anderen Ländern zu vergleichen. Weiters sollte die Guideline - konforme bzw. nicht - konforme Betreuung der PatientInnen aufgezeigt werden.

Wie in der Arbeitshypothese schon erwähnt, kann man im Allgemeinen sagen, dass es sehr wenige und kaum aktuelle Studien über den Verlauf der PBC im mitteleuropäischen Raum gibt. Aus diesem Grund stellt diese Arbeit eine wichtige Erkenntnis über den Verlauf der PBC und in gewissermaßen auch ein Feedback für ÄrztInnen in unserer Region dar.

Die Geschlechterverteilung der Studienpopulation von Männern zu Frauen beträgt 1:10 und entspricht der bekannten Geschlechterverteilung der Erkrankung.(5)

Im Hinblick auf die Altersverteilung ist bei den Frauen ein wesentlicher Gipfel zu erkennen. Dieser Gipfel liegt im Alter zwischen 50 – 60 Jahren. Da die Anzahl der männlichen Patienten sehr gering ist, ist es schwer eine zuverlässige Aussage, bezüglich der Altersverteilung der Männer, zu treffen. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass 21 % der PatientInnen zum ED - Zeitpunkt prächolestatisch waren. Diese Tatsache lässt im Hinblick auf die Altersverteilung zu der Überlegung verleiten, dass die prächolestatischen Patientinnen eventuell jünger sind, da sie möglicherweise früher diagnostiziert werden als die cholestatischen Patientinnen. Diese Überlegung bestätigte sich nicht, wie es in Abb.5 ersichtlich ist. Es zeigte sich in beiden Gruppen (prächolestatisch + cholestatisch) ein deutlicher Gipfel bei der Altersgruppe zwischen 50 und 60 Jahren. Bei der prächolestatischen Gruppe kann man einen zweiten Gipfel im Alter zwischen 30 – 40 Jahren erahnen, allerdings ist die Studienpopulation zu gering um eine Aussage treffen zu können. Im Vergleich zur bestehenden Literatur ist dieser Gipfel keine besondere Neuigkeit, denn in den Studien der restlichen Welt ist dieser Gipfel ebenso in der Altersspanne von 40 - 60 Jahren beschrieben.

Wie schon erwähnt sind zum Zeitpunkt der ED 21 % prächolestatische und 79 % cholestatische PBC – Fälle diagnostiziert worden. Hinsichtlich dieser Tatsache stellt man sich natürlich die Frage wie diese Umstände zustande kommen können,

wenn es auf europäischer Ebene Richtlinien zur Diagnosestellung gibt.(26) Diese Richtlinien sehen neben der AMA Erhöhung und einem histologischem Gutachten in jedem Fall die Notwendigkeit einer AP Erhöhung vor.(2) Dies ist zum Großteil darauf zurückzuführen, dass die Guidelines erst 2009 publiziert wurden und ein Großteil der PatientenInnen bereits zuvor diagnostiziert und behandelt wurden. Einzelne Fallserien zeigten einen positiven Einfluss der UDCA Therapie, auch auf PatientenInnen mit normaler AP, und rechtfertigten vor Publikation der Leitlinien dieses Vorgehen.(5) Trotz alledem sollten in Zukunft diese Diagnosekriterien eingehalten werden, um den PatientenInnen eine ordnungsgemäße und bestmögliche medizinische Betreuung zu gewährleisten. Aus dieser Erkenntnis heraus, sollten in Zukunft prächolestatische PatientenInnen die Diagnose PBC nicht gestellt bekommen. Besteht der Verdacht einer PBC, aufgrund von AMA Erhöhung, sind die regelmäßigen Kontrollen indiziert, allerdings sehen die EASL Clinical Practice Guidelines die Einleitung einer Therapie bei prächolestatischen PatientenInnen nicht vor.(5) Weiters müssen sich die ÄrztInnen auch vor Augen führen, dass nicht nur die Erkrankung der PBC eine AMA Erhöhung zur Folge hat. Da es mehrere AMA Untergruppen gibt, kann die AMA Erhöhung auch Folge von verschiedenen Erkrankungen sein, unter anderem Systemischer Lupus Erythematodes, AIH und Herzmuskelschäden.(33)

Eine Therapie mit UDCA wurde bei allen PatientenInnen eingeleitet. Diese Einleitung erfolgte in allen Fällen Guideline - konform sofort nach Diagnosestellung. Weiters wurden die PatientenInnen in fast allen Fällen immer Guideline – konform in regelmäßigen Abständen zur Kontrolle einberufen. Im Hinblick auf die Guideline – konforme Dosierung muss man leider sagen, dass diese nicht immer von den ÄrztenInnen eingehalten worden ist. Natürlich war es einerseits aufgrund der Compliance der PatientenInnen in manchen Fällen nicht immer möglich, andererseits darf man die sehr hohe Anzahl der Abweichungen der Guideline – konformen Therapie nicht einfach ignorieren, sondern sollte diese auf jeden Fall zur Sprache bringen und korrigieren.

Die Kriterien (Paris 1, Paris 2 und Barcelona Kriterium) zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie mit UDCA sind in der Studie nicht korrekt zur Anwendung gekommen, da die Kriterien nicht wie vorgesehen nach einem Jahr

beurteilten wurden, sondern zum Zeitpunkt der ED und zum Zeitpunkt der Zäsur. Diese Tatsache lässt nur limitiert das Ansprechen auf die UDCA Therapie der PatientenInnen beurteilen. In der Studienpopulation hatten bereits 2/3 (68%) der PatientenInnen zum Zeitpunkt der ED das Kriterium Paris 1 erfüllt. Hier kommt man zu dem Schluss, dass auf die PBC – PatientenInnen unserer Region die Beurteilung des Ansprechens auf UDCA mittels Kriterium Paris 1 nicht sinnvoll ist. Hingegen ist Paris Kriterium 2 in der Region Graz gut umsetzbar, um das Ansprechen auf die UDCA Therapie zu beurteilen, da deutlich weniger PatientenInnen diese bereits zum Diagnosezeitpunkt erfüllten. Das Barcelona Kriterium konnte nur zum Zeitpunkt der Zäsur beurteilt werden. Hier ging hervor, dass nur die Hälfte der PatientenInnen ein gutes Ansprechen auf die UDCA Therapie aufwies. Bei diesem Ergebnis muss man natürlich bedenken, dass  $\frac{3}{4}$  der PatientenInnen nicht die optimale Guideline – konforme Dosierung zu sich nahmen und, dass die Studienpopulation rund 20% prächolestatische PBC- Fälle inkludiert.

Im Hinblick auf die Therapie und der Tatsache, dass mehr als die Hälfte der PatientenInnen sich nicht im Guideline – konformen Dosierungsbereich (13- 15 mg/kg) befanden, stellte sich die Frage, ob in der Gruppe der PatientenInnen, welche mit < 13 mg/ kg bzw. >15 mg/ kg behandelt wurden, vermehrt Symptome auftraten als in der Gruppe, welche Guideline - konform therapiert wurden. Hierbei kam man zum Ergebnis, dass sich in allen 3 Gruppen (<13; 13-15; >15 mg/ kg) die Häufigkeit der auftretenden Symptome in einem Bereich von 20-35% befindet. In der Gruppe der < 13 mg/ kg dosierten PatientenInnen traten sogar nur in 20 % der Fälle Symptome auf. Dies ist natürlich nicht schlüssig, einerseits spielt sicherlich die kleine Anzahl an PatientenInnen in den einzelnen Gruppe eine Rolle, andererseits darf man nicht vergessen, dass bei dieser Auswertung die Tatsache, dass rund  $\frac{1}{4}$  der PatientenInnen prächolestatisch sind, nicht miteinbezogen wurde.

In der Fachliteratur wird unter anderem eine Korrelation zwischen PBC und dem gehäuften Auftreten von anderen Autoimmunerkrankungen (Rheumatische Arthritis, Zöliakie, Hypothyreose) und Osteoporose beschrieben.(5) Diese Beobachtungen konnten auch in der Studie zum größten Teil bestätigt werden. Bei 40% der Studienpopulation traten diese oben genannten Begleiterkrankungen auf.

Diese Anzahl an Begleiterkrankungen ist relativ hoch, wenn man bedenkt, dass rund  $\frac{1}{4}$  der PatientenInnen fälschlicherweise prächolestatisch diagnostiziert wurden. Eine mögliche Erklärung wäre die AMA Erhöhung als Ausdruck einer rheumatischen Erkrankung.

Die histologischen Befunde der Studienpopulation bestätigen unsere Hypothese, dass die PBC in der Region Graz kaum zu schweren zirrhotischen Veränderungen führt. In der Studienpopulation wurde sogar in keinem der histologischen Befunde eine zirrhotische Veränderung beschrieben. Der Großteil (rund 80%) der PatientenInnen befinden sich im Anfangsstadium der PBC. (*Stadium 1: Lymphoplasma-zelluläre Infiltration der Portalfelder mit Zerstörung des Gallengangepithels*) Mittels Fibroscan<sup>®</sup> wurde im Gegensatz dazu im Laufe der Erkrankung bei 10 PatientenInnen eine zirrhotische Veränderung ( $\geq 16,9$  kPa) festgestellt. Grund für diesen Unterschied kann einerseits die frühzeitige Punktion (meist bei Diagnosestellung), andererseits auch die hohe Anzahl an prächolestatischen PBC PatientenInnen sein.

Nicht nur die histologischen Befunde und die Untersuchung mittels Fibroscan<sup>®</sup> bestätigen die Hypothese, dass die PBC in unseren Breiten kaum zu schweren zirrhotischen Veränderungen führt, sondern auch die Ergebnisse bezüglich der Lebertransplantationen und der Todesfälle. In der Studie war bei keinem/r Patient/-in eine Lebertransplantation indiziert. Ebenso wurden nur 2 Todesfälle verzeichnet. Beide Verstorbene haben ein Lebensalter von  $> 70$  a erreicht.

In der Studienpopulation konnten in 12 (8%) Fällen ein AIH – Overlap – Syndrom festgestellt werden. Im Gegensatz zur Literatur stellt man fest, dass sich das Outcome kaum von den anderen PatientenInnen unterscheidet. Bei keinem der Betroffenen konnte ein HCC festgestellt werden, ebenso konnte keine Einschränkung in der Lebersynthese festgestellt werden. Der Verdacht eines portalen Hypertonus bestätigt sich ebenso nur in einem Fall.

Im Hinblick auf die Symptomatik ist man zu dem Schluss gekommen, dass Symptome wie Müdigkeit und OB-Beschwerden sehr unspezifisch sind. Lediglich eine Frage mit „JA“ zu beantworten ist ziemlich schnell getätigt und kann auch der mögliche Grund sein, warum sehr viele prächolestatischen PatientenInnen, solch

unspezifische Symptome, wie cholestatische PatientenInnen aufweisen. Alleine der Gedanke, dass man an einer Lebererkrankung leidet, veranlasst vermutlich einige PatientenInnen bei der Fragestellung ob sie Oberbauchbeschwerden haben, die Frage leichtfertig mit „JA“ zu beantworten. Ebenso trifft dies auf das unspezifische Symptom Müdigkeit zu. Zum Symptom Juckreiz ist zu sagen, dass sehr viele PatientenInnen lediglich die Frage mit „JA“ beantwortet haben, allerdings tatsächliche Kratzspuren nur bei sehr wenigen PatientenInnen dokumentiert wurden. Das kann auch der Grund sein, warum nur in wenigen Fällen der Juckreiz therapiert werden musste. Die Häufigkeit der Symptome der ED lassen sich mit den Symptomen der Zäsor nur limitiert vergleichen, da zu den unterschiedlichen Zeitpunkten die Anzahl der Patientendaten variierte.

Am Ende meines Diskussionsteiles möchte ich nochmals die *Limitationen* der Studie erläutern. Eine wesentliche Limitation ergibt sich durch den retrospektiven Charakter der Studie und durch die Tatsache der nicht vollständig vorhandenen Krankenakten. Folgedessen war eine lückenlose Erfassung aller Daten nicht möglich. Ein weiterer Punkt der zu Limitation der Studie führte, war das Fehlen einzelner Daten und der folglich geringen Stichprobenzahl mancher Auswertungen. Es sollte auch angemerkt und auf gar keinen Fall vernachlässigt werden, dass in der Studienpopulation rund 21 % der PatientenInnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Diagnosekriterien nicht erfüllten und folgedessen der Verlauf der PBC in unserer Region mit dem Verlauf der PBC der restlichen Welt nur limitiert vergleichbar ist.

## Conclusio

Zusammenfassend ist zu sagen, dass diese Arbeit einen grundlegenden Aufschluss über den Verlauf der PBC in unserem Raum gibt. Aufgrund dieser Ergebnisse der Studie kommt man zu dem Schluss, dass die PBC in unserer Region seltener zu schweren zirrhotischen Veränderungen der Leber führt und zum Zeitpunkt der Zäsur weniger PatientenInnen symptomatisch sind, als in anderen Ländern. (6,10,18,34) Durch die Tatsache der frühzeitigen Erkennung durch das geschulte Personal und der richtigen medizinischen Betreuung, kann man den Verlauf der PBC günstig beeinflussen.

Weiters stellt diese Arbeit in gewisser Art und Weise ein Feedback für das ärztliche Personal dar. Die Arbeit zeigt unter anderem die Problematik in unserer Versorgung auf und kann in Zukunft, unter den Vorschlag der Einhaltung von den EASL Clinical Practice Guidelines, zur Verbesserung der Versorgung der PBC PatientenInnen, einen wesentlichen Teil beitragen.

Um weitere und regionsübergreifende Aussagen über den Verlauf der PBC im mitteleuropäischen Raum treffen zu können, sind weitere Studien notwendig. In weiterer Folge wäre es nicht nur interessant zu erfahren, ob der Verlauf der PBC im restlichen Österreich vergleichbar ist, sondern auch ob es mit der Betreuung der PBC PatientenInnen ähnlich aussieht und folglich könnten Verbesserungsvorschläge ausgetauscht werden. In Bezug auf die bestehende teilweise widersprüchliche Literatur und dem Mangel an Daten aus dem mitteleuropäischen Raum, sollten unsere Ergebnisse nun Anlass zu weiteren Untersuchungen geben.

Wichtig ist mir persönlich, dass die Tatsache, der nicht immer Guideline-konformen Behandlung unserer PatientenInnen, nicht nur korrigiert wird, sondern dass man diese Tatsache für die Zukunft als Ansporn sieht. So sollte man sich auch im stressigen Arbeitsalltag immer laufend über die neuen Erkenntnisse der Medizin weiterbilden und auch den selten auftretenden Erkrankungen vermehrt Aufmerksamkeit schenken.

## Referenzen

- (1) Dyson JK, Hirschfield GM, Adams DH, Beuers U, Mann DA, Lindor KD, et al. Novel therapeutic targets in primary biliary cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 Mar;12(3):147-158.
- (2) Jones DE. Pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003 Oct;39(4):639-648.
- (3) Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol* 2015 Jul 7;21(25):7683-7708.
- (4) Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015 Oct;39(5):e57-9.
- (5) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009 Aug;51(2):237-267.
- (6) Siddharth Sood , Paul J. Gow , John M. Christie , Peter W. Angus correspondence. **Epidemiology of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia: High prevalence in migrant populations.** 2004; Available at: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085%2804%2900774-7/abstract?cc=y=&referrer=http%3A%2F%2Fscholar.google.at%2Fscholar%3Fq%3DEpidemiology%2Bof%2BPrimary%2BBiliary%2BCirrhosis%2Bin%2BVictoria%2C%2BAustralia%3A%2BHigh%2BPrevalence%2Bin%2BMigrant%2BPopulations%25E2%2580%259C%2BGastroenterology%2B2004%253B%2B127%3A470-475%26hl%3Dde%26as\\_sdt%3D0%26as\\_vis%3D1%26oi%3Dscholar%26sa%3DX%26ved%3D0CBwQgQMwAGoVChMI4rzjgdaNxlVYDoUCh04fg15](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085%2804%2900774-7/abstract?cc=y=&referrer=http%3A%2F%2Fscholar.google.at%2Fscholar%3Fq%3DEpidemiology%2Bof%2BPrimary%2BBiliary%2BCirrhosis%2Bin%2BVictoria%2C%2BAustralia%3A%2BHigh%2BPrevalence%2Bin%2BMigrant%2BPopulations%25E2%2580%259C%2BGastroenterology%2B2004%253B%2B127%3A470-475%26hl%3Dde%26as_sdt%3D0%26as_vis%3D1%26oi%3Dscholar%26sa%3DX%26ved%3D0CBwQgQMwAGoVChMI4rzjgdaNxlVYDoUCh04fg15). Accessed 03.August, 2015.
- (7) Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002 Oct;123(4):1044-1051.
- (8) Purohit T, S Cappell M. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol* 2015 May 8;7(7):926-941.
- (9) R G Watson, P W Angus, M Dewar, B Goss, R B Sewell, R A Smallwood. *Gut* 1995;36:927-930 doi:10.1136/gut.36.6.927 Research Article **Low prevalence of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia. Melbourne Liver Group.** 1995; Available at: <http://gut.bmj.com/content/36/6/927.abstract>. Accessed 03.August, 2015.

- (10) J Springer MD FRCP(C), K Cauch-Dudek, K O'Rourke. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. 1999; Available at: <http://www-1nature-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/ajg/journal/v94/n1/full/ajg19994a.html>. Accessed 05.08, 2015.
- (11) Durazzo M, Belci P, Collo A, Prandi V, Pistone E, Martorana M, et al. Gender specific medicine in liver diseases: A point of view. *World J Gastroenterol* 2014 Mar 7;20(9):2127-2135.
- (12) Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, Tuynman HA, Poen AC, van Nieuwkerk KM, et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int* 2014 Jul;34(6):e31-8.
- (13) Lleo A, Selmi C, Invernizzi P, Podda M, Coppel RL, Mackay IR, et al. Apoptosis and the biliary specificity of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009 Mar;49(3):871-879.
- (14) Gershwin ME, Selmi C. Apocalypsal versus apocryphal: the role of retroviruses in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004 Dec;99(12):2356-2358.
- (15) Akamatsu N, Sugawara Y. Primary biliary cirrhosis and liver transplantation. *Intractable Rare Dis Res* 2012 May;1(2):66-80.
- (16) Zhao P, Liu W, Li J, Wang C, Wang H, Xu J, et al. Predictors of liver failure in primary biliary cirrhosis. *Ups J Med Sci* 2015 Mar;120(1):47-51.
- (17) Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004 Jun;53(6):865-870.
- (18) Balasubramaniam K, Grambsch PM, Wiesner RH, Lindor KD, Dickson ER. Diminished survival in asymptomatic primary biliary cirrhosis. A prospective study. *Gastroenterology* 1990 Jun;98(6):1567-1571.
- (19) Il'ichenko LI, Golovanova EV, Tsaregorodtseva TM, Serova TI, Gudkova RB. Current understanding of primary biliary cirrhosis. *Ter Arkh* 2005;77(2):50-54.
- (20) Guanabens N, Pares A, Ros I, Caballeria L, Pons F, Vidal S, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005 Apr;42(4):573-577.
- (21) Florian Horn. 31 Die Leber. "Biochemie des Menschen": Thieme. p. 539-561.
- (22) Smyk DS, Rigopoulou EI, Lleo A, Abeles RD, Mavropoulos A, Billinis C, et al. Immunopathogenesis of primary biliary cirrhosis: an old wives' tale. *Immun Ageing* 2011 Dec 2;8(1):12-4933-8-12.

- (23) Gerd Herold. Innere Medizin 2015. ; 2014.
- (24) Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012 Jul;56(1):198-208.
- (25) Wilder J, Patel K. The clinical utility of FibroScan((R)) as a noninvasive diagnostic test for liver disease. *Med Devices (Auckl)* 2014 May 3;7:107-114.
- (26) Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012 Jul;56(1):198-208.
- (27) Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, Enders F, Silveira M, Talwalkar J, et al. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2010 Feb;105(2):345-353.
- (28) Silveira MG, Talwalkar JA, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2007 Jun;102(6):1244-1250.
- (29) Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen AGES Medizinmarktaufsicht. Gebrauchsinformation: Ursofalk 250mg Hartkapseln. 2014; Available at: [www.pharmazie.com/graphic/A/53/0-17053.pdf](http://www.pharmazie.com/graphic/A/53/0-17053.pdf). Accessed 03. August, 2015.
- (30) Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999 Oct;117(4):918-925.
- (31) Hempfling W, Grunhage F, Dilger K, Reichel C, Beuers U, Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003 Jul;38(1):196-202.
- (32) Hegade VS, Kendrick SF, Jones DE. Drug treatment of pruritus in liver diseases. *Clin Med* 2015 Aug;15(4):351-357.
- (33) Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996 Nov 23;348(9039):1399-1402.
- (34) Baldursdottir TRd, Bergmann OMa. **The epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis: a nationwide population-based study.** 2012; Available at: [http://journals.lww.com/eurojgh/Abstract/2012/07000/The\\_epidemiology\\_and\\_natural\\_history\\_of\\_primary.15.aspx](http://journals.lww.com/eurojgh/Abstract/2012/07000/The_epidemiology_and_natural_history_of_primary.15.aspx), 2015.