

Diplomarbeit

**Häufigkeit und Differentialdiagnosen einer erhöhten
alkalischen Phosphatase bei PatientInnen mit chronisch
entzündlicher Darmerkrankung an der
Universitätsklinik für Innere Medizin Graz**

eingereicht von

Lara Alexandra Bersuch

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorⁱⁿ der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Peter Fickert

und

Univ. Assⁱⁿ. Drⁱⁿ. med. Univ. Elisabeth Krones

Ort, Datum: Graz 02.02.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 02.02.2016

Lara Alexandra Bersuch eh

Danksagungen

Zuerst möchte ich meinen beiden Betreuern danken, Herrn Prof. Fickert und Frau Dr. Elisabeth Krones, welche mich während des ganzen Prozesses begleiteten und immer mit einem guten Rat zur Seite standen. Ich konnte mich stets auf sie verlassen und schätze ihre fachliche Expertise sehr. Der größte Dank gebührt meiner Familie bzw. meinen Eltern, die mich stets bekräftigt haben, meinen eigenen Weg zu gehen und mich über das gesamte Studium hinweg unterstützt haben. Außerdem möchte ich meinen Freunden danken, die mir den Alltag erleichterten. Danke.

Zusammenfassung

Einleitung

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) stellt die schwerwiegendste extraintestinale Erkrankung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) dar, da sie zum Leberversagen führen kann und mit einem deutlich erhöhten Risiko für hepatobiliäre und kolorektale Karzinome einhergeht. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist von großer Bedeutung. Ziel dieser Studie war die Erhebung der Häufigkeit und der Differentialdiagnosen einer erhöhten alkalischen Phosphatase (AP) bei PatientInnen mit CED an der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz (UKIM).

Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Anzahl der PatientInnen der Ambulanz für CED der UKIM, die zwischen dem 01.01.2010 und 01.01.2014 vorstellig waren (n=979), sowie die Anzahl derer, die mindestens einmal eine erhöhte AP [>105 U/L (Frauen), >130 U/L (Männer)] aufwiesen (n=47), retrospektiv ermittelt. Die Einschlusskriterien für die weitere Auswertung lauteten:

1. Alter zwischen 18 und 70 Jahren
2. Mindestens 1 einmal erhöhte AP im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 01.01.2014 (>105 U/L bei Frauen und >130 U/L bei Männern)
3. Bekannte CED (Colitis ulceroas, Morbus Crohn, Colitis indeterminata)
4. Keine bestehende/ vorbekannte PSC
5. Regelmäßige Einhaltung der Ambulanztermine und Dokumentation vorhanden

Siebenunddreißig PatientInnen erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in der Auswertung berücksichtigt. Zehn wurden ausgeschlossen (5 mit bereits bekannter PSC, 1 ohne CED Diagnose, 2 über dem Alterslimit von 70 Jahren, 1 ohne weitere Dokumentation und 1 mit posttraumatischer sekundär sklerosierender Cholangitis). Die PatientInnen wurden in Abhängigkeit der Höhe der AP in drei Gruppen unterteilt:

1. AP $<$ dem oberen Referenzwert (ULN) [<105 U/L (Frauen) bzw. <130 U/L (Männer)]
 2. AP $>$ ULN [$105-130$ U/L (Frauen) bzw. $130-165$ U/L (Männer)]
 3. AP >25 % über den oberen Referenzwert [>130 U/L (Frauen) und >165 U/L (Männer)].
-

Die Krankenakten der PatientInnen wurden in Hinblick auf bekannte hepatobiliäre Erkrankungen, MRCP Befunde, Schwangerschaften sowie Medikamente und Differentialdiagnosen durchsucht, die eine AP Erhöhung bedingen können.

Ergebnisse

Von 979 PatientInnen der CED Ambulanz der UKIM Graz im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 01.01.2014 fielen 47 (5 %) durch eine mindestens einmalig erhöhte AP auf, davon wurden 37 (3,8 %) in der Auswertung berücksichtigt. Die möglichen Ursachen der AP Erhöhung der übrigen 37 PatientInnen umfassten (I) Nebenwirkung der immunsuppressiven Therapie (n=21), (II) Schwangerschaft (n=9), (III) medikamentös-assoziierte Leberwerterhöhung (n=2), (IV) Pankreatitis/ Autoimmunpankreatitis (n=3), (V) Urothelzellkarzinom (n=1), (VI) Osteoporose (n=3), (VII) Hepatitis B (n=1), (VIII) Niereninsuffizienz/nephrotisches Syndrom (n= 2) und (IX) Sepsis-assoziierte Cholestase (n=1). Der Verdacht auf eine PSC wurde bei 3 PatientInnen mit einmalig erhöhter AP (8 % der 37 respektive 0,3 % der 979 PatientInnen) gestellt. Bei 18 PatientInnen wurde eine, bei 7 PatientInnen wurden zwei und bei 4 PatientInnen insgesamt drei mögliche Ursachen für die AP Erhöhung gefunden. Bei 8 PatientInnen mit einer mindestens einmalig erhöhten AP ließ sich den Akten keine mögliche Differentialdiagnose entnehmen, davon 2 mit einem AP Mittelwert >ULN <25 % ULN und 2 mit einem AP Mittelwert >25 % ULN.

Schlussfolgerungen

Eine Erhöhung der AP ist bei CED Patienten nicht selten und meist nicht durch eine PSC bedingt. Dennoch sollte aufgrund bedeutsamer klinischer Konsequenzen die Indikation zur Abklärung erhöhter AP Werte hinsichtlich einer PSC großzügig gestellt werden.

Abstract

Background

Primary sclerosing cholangitis (PSC), an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease (IBD), is associated with an increased risk for advanced liver disease and liver related death as well as significantly increased risk for hepatobiliary and colorectal malignancies. This underlines the importance of an early diagnosis and subsequent surveillance of those patients. The aim of this study was (i) to assess the frequency of an elevated alkaline phosphatase (AP) in IBD patients at the outpatient clinic for IBD (Department of Internal Medicine/Clinical Department of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Graz) in Graz and (ii) to identify possible reasons for AP elevations in these patients.

Methods

To address that aim, the number of patients that showed up at outpatient clinic for IBD in Graz between January 1st 2010 and January 1st 2014 (n=979) and the number of those whose alkaline phosphatase was elevated at least once (>105 U/L in women and >130 U/L in men; n=47) was determined.

Inclusion criteria were:

1. Age between 18 and 70 years
2. Elevation of alkaline phosphatase at least once between January 1st 2010 and January 1st 2014 (>105 U/L in women and >130 U/L in men)
3. Known IBD (Ulcerative colitis, Crohn`s disease, Colitis indeterminata)
4. Exclusion of PSC
5. Clinical documentation on a regular base

Thirty-seven patients fulfilled these criteria and were further analysed. Ten were excluded due to exclusion criteria (5 with known PSC, 1 without IBD, 2 above the age limit of 70 years, one with no documentation and one with secondary sclerosing cholangitis). Patient`s records were retrospectively screened in regard to known hepatobiliary diseases, MRCP reports, pregnancy and drugs and comorbidities that could be associated with an elevation of liver enzymes. The patient cohort was divided into 3 groups. Those with a mean AP <

ULN [<105 U/L (women) and <130 U/L (men)], $>$ ULN [>105 U/L (women) and >130 U/L (men)], and >25 % ULN [>130 U/L (women) and >165 U/L (men)].

Results

Out of 979 patients seen between 01.01.2010 and 01.01.2014 at the outpatient clinic for IBD in Graz 47 (5 %) showed up with an at least one time elevated AP. Possible reasons for an AP elevation included (I) side effects of IBD-related immunosuppressive drugs (n=21), (II) pregnancy (n=9), (III) drug- induced hepatothopathy (n=2), (IV) pancreatitis/autoimmunpancreatitis (n=3), (V) urothelial cell carcinoma (n=1), (VI) osteoporosis (n=3), (VII) hepatitis B (n=1), (VIII) chronic kidney disease (n=2) and (IX) sepsis-associated cholestasis (n=1). In only 3 patients the AP elevation was suspicious of being due to PSC. In 18 patients one possible cause of the elevation was found, in 7 patients two and in 4 even three possible causes of the elevation were found. In 8 patients (5 women and 3 men) with at least a single elevated AP no explanation could be found.

Conclusions

An elevated AP serum level is frequently observed in IBD patients and most commonly not due to PSC. Given the increased risk of malignancies in IBD/PSC patients, a routine screening for PSC in IBD patients should be performed on a regular base in patients with elevated AP levels.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Zusammenfassung	4
Einleitung	4
Methoden	4
Ergebnisse	5
Schlussfolgerungen	5
Abstract	6
Background	6
Methods	6
Results	7
Conclusions	7
Inhaltsverzeichnis	8
Glossar und Abkürzungen	10
Abbildungsverzeichnis	13
Tabellenverzeichnis	14
Einleitung	15
1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	15
1.1 Epidemiologie	16
1.2 Ätiologie	16
1.2.1 Umwelt	17
1.2.2 Genetik	17
1.2.3 Immunologie	17
1.3 Klinik, extraintestinale Manifestationen und Therapie	17
1.3.1 CED assoziierte hepatobiliäre Erkrankungen	20
2 Primär sklerosierende Cholangitis	22
2.1 Definition	22
2.2 Epidemiologie	22
2.3 Ätiologie	22
2.4 Diagnose	23
2.4.1 Klinik	23
2.4.2 Labor	24
2.4.3 Bildgebung	25
2.5 PSC assoziierte Malignome	28
2.6 Therapie	28
2.6.1 Differentialdiagnosen	30
2.7 CED und PSC	30

2.7.1	Karzinomrisiko bei CED PSC PatientInnen.....	31
2.8	Prognose	32
3	Alkalische Phosphatase	33
3.1.1	Differentialdiagnosen einer AP Erhöhung	34
3.1.2	Messfehler und iatrogene Störungen	36
4	Zusammenfassung des Hintergrundes.....	37
5	Material und Methoden	38
5.1	Datenerhebung.....	38
5.1.1	Auswertung.....	39
5.1.2	Ethikvotum	40
5.1.3	Literatursuche und Primärliteratur.....	40
6	Ergebnisse.....	41
6.1	Auswertung der PatientInnendaten.....	41
6.2	PatientInnendaten – Charakterisierung.....	42
6.2.1	Geschlechtsverteilung.....	53
6.2.2	Altersverteilung	53
6.2.3	CED	53
6.2.4	AP	54
6.2.5	Mögliche Ursachen der AP Erhöhung.....	56
6.2.6	Immunsuppression.....	60
6.2.7	MRCP	61
6.2.8	PSC	62
6.3	Zusammenfassung.....	62
7	Diskussion	65
7.1	Limitation	69
8	Literaturverzeichnis	70

Glossar und Abkürzungen

5-ASA	5-Aminosalicylsäure
6-MP	6-Mercaptopurin
AIC	Autoimmuncholangitis
AIH	Autoimmunhepatitis
AK	Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
ASCA	Anti-Saccharomyces Cervisiae-Antikörper
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CARD15	Caspase-Rekrutierungs-12 Domänen-Protein 15
CED	Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen
CRP	C- reaktive Protein
CU	Colitis ulcerosa
DALM	Dysplasia Associated Lesion or Mass
dl	Deziliter
ED	Erstdiagnose
EIM	Extraintestinale Manifestation
ERCP	Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatographie
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G/L	Giga pro Liter
HASTE	Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin echo
HLA	Human leukocyte antigen
HBV	Hepatitis B-Virus
HBs-Ag	Hepatitis B surface Antigen
IAC	Immun assoziiere Cholangiopathie
IBD1	Inflammatory bowel disease protein 1
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IFX	Infliximab

IMI	Institut für Medizinische Informatik
IST	Immunsuppressive Therapie
INR	International normalized ratio (Quick)
JAK/STAT	Januskinase / Signal Transducer and Activator of Transcription
KG	Körpergewicht
MAdCAM-1	Mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1
MC	Morbus Crohn
mg	Milligramm
mg/l	Milligramm pro Liter
MHC	Major histocompatibility complex
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
n	Anzahl (number)
NOD2	Nukleotid-bindendes oligomerisierendes Domänen-Protein 2
p-ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper mit perinukleärer Floreszenz
PFIC	Progressive familiäre intrahepatische Cholestase
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
PTC	Perkutane transhepatische Cholangiographie
RARE	Rapid acquisition with relaxation enhancement
STABW	Standardabweichung
St.p.	Status post
TH	T-Helferzelle
TNF α	Tumornekrosefaktor α
ULN	Upper Limit of Normal

U/L	Units per Liter
UKIM	Universitätsklinik für Innere Medizin

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CU und MC Verteilung in der Kohorte, aufgeteilt nach Geschlecht.	54
Abbildung 2: Erhöhter AP Mittelwert, unterteilt nach Geschlecht und CED in absoluten Zahlen.	55
Abbildung 3: AP Mittelwerte im Flussdiagramm.	55
Abbildung 4: AP Wert der Frauen.....	56
Abbildung 5: AP Wert der Männer	56
Abbildung 6: Differentialdiagnosen für eine (mindestens einmalige) AP Erhöhung... ..	57
Abbildung 7: Anzahl der gefundenen möglichen Ursachen der AP Erhöhung pro PatientIn	57
Abbildung 8: AP Werte der schwangeren Frauen.....	60
Abbildung 9: PatientInnen mit Verdacht auf eine PSC in der MRCP	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung typischer Charakteristika von CU und MC	15
Tabelle 2: Medikamentös-assoziierte Leberschäden bei CED	20
Tabelle 3: Hepatobiliäre Erkrankungen assoziiert mit CED	21
Tabelle 4: Ultraschall ERCP und MRCP im Vergleich	27
Tabelle 5: Altersabhängige AP Referenzwerte	34
Tabelle 5 Demographische Daten der Kohorte, unterteilt nach Geschlecht und CED	52
Tabelle 6: Patientenzahl und mögliche Ursachen für die AP Erhöhung.	59

Einleitung

1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) zählen zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und sind gekennzeichnet durch eine anhaltende oder intermittierende Entzündungsreaktion des Gastrointestinaltrakts mit progredienter Zerstörung der Mucosa. Beim MC handelt es sich um eine diskontinuierliche, transmurale Entzündung, die segmental die Schleimhäute vom Mund bis zum Anus betreffen kann. Häufigste Lokalisation ist jedoch das terminale Ileum. In absteigender Reihenfolge lassen sich folgende Lokalisationstypen unterscheiden: Dünn- und Dickdarm (40-50%), alleiniger Dünndarmbefall (25 bis 30%), alleiniger Dickdarmbefall (20-25%) und Befall des Ösophagus, des Magens und des Duodenums (3 bis 5%) (1). Bei der CU handelt es sich um eine chronisch rezidivierende, kontinuierliche und vom Rektum aus ascendierende Entzündung des Rektums und Kolons bis zur Bauhin'schen Klappe. Gelegentlich kann es im Rahmen einer Pancolitis bei CU PatientInnen zu einer sogenannten backwash-Ileitis kommen, bei der auch das terminale Ileum von der Entzündung betroffen ist. Das entzündliche Infiltrat ist im Gegensatz zum MC auf die Mucosa und Submucosa beschränkt.

In der nachfolgenden Tabelle sind die unterschiedlichen klinischen Charakteristika zwischen MC und CU gegenüber gestellt (2):

	CU	MC
Symptome	Durchfall	Schmerzen
	Blutung	Durchfall
		Gewichtsverlust
Histologie	auf Mucosa beschränkt	Fisteln
		transmural
		extramural
Endoskopie	kontinuierlich	segmental
	Geschwüre	Aphten
	Blutungen	Geschwüre
Komplikation	toxisches Megakolon	Fisteln
		Stenosen
		Abszesse

Tabelle 1: Gegenüberstellung typischer Charakteristika von CU und MC

1.1 Epidemiologie

Die weltweit steigende Inzidenz und Prävalenz von CED unterstreicht deren zunehmende Bedeutung für das Gesundheitssystem (3). In einer Arbeit aus dem Jahr 2012 von Molodecky et al. wird die Inzidenz von CU und MC mit 24,3 pro 100.000 bzw. 12,7 pro 100.000 für Europa angegeben. Wesentlich seltener als in Europa und Nordamerika sind CED in Asien, wo die Inzidenz mit nur 6,3 pro 100.000 bzw. 5 pro 100.000 für CU bzw. MC angegeben wird (4). Alleine in Österreich gibt es laut Schätzungen der Österreichischen Ärztezeitung bis zu 50.000 CED Erkrankte (5). Genaue Daten für Österreich liegen nicht vor, aber mit einer geschätzten Inzidenz von 5–6 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern jeweils für CU und MC ergeben sich etwa 800–1000 Neuerkrankungen pro Jahr für Österreich (6). CED können in jedem Alter auftreten. Die höchste altersspezifische Inzidenz liegt bei den 16- bis 30-Jährigen (7). Etwa 10 % der Neuerkrankungen treten bei PatientInnen unter 18 Jahren auf; ein zweiter Häufigkeitsgipfel an Neuerkrankungen betrifft die Altersgruppe der 50- bis 70-Jährigen (7). Selten, aber in den letzten Jahren zunehmend, beginnt die Erkrankungen bereits im Kindesalter (<15 Jahren) (8,9).

1.2 Ätiologie

Der Entstehungsmechanismus der CED ist noch nicht ausreichend geklärt. Ausgegangen wird von einer multifaktoriellen Pathogenese. Folgende Einflussgrößen scheinen bei Entstehung einer CED eine maßgebliche Rolle zu spielen (6,7,10):

- Umweltfaktoren
- Genetische Prädisposition
- Immunologische Faktoren
- Bakterielle Darmflora und Bakterienantigene

1.2.1 Umwelt

Die zunehmende Inzidenz von CED in westlichen Ländern und Entwicklungsländern sowie deren zunehmende Adaptierung an die westlichen Lebensgewohnheiten (Ernährung, Industrialisierung, Hygiene, etc.) lassen einen Zusammenhang mit der Entstehung von CED vermuten, aber nicht beweisen (3).

1.2.2 Genetik

Zahlreiche Arbeiten haben sich in den letzten Jahren mit der Identifikation von genetischen Faktoren auseinandergesetzt. Bisher wurden mehr als 50 Genloci als mitverantwortlich für die Entstehung einer CED identifiziert und mehrere Human leukocyte antigen- (HLA) Haplotypen mit dem Auftreten von CED in Verbindung gebracht (11). Zu den aktuell bedeutendsten Vertretern zählen das Nukleotid-bindende oligomerisierende Domänen-Protein 2 (NOD2), das Caspase-Rekrutierungs-12 Domänen-Protein 15 (CARD15) und das inflammatory bowel disease protein 1 (IBD1) (12,13).

1.2.3 Immunologie

CED sind immunmodulierte Erkrankungen, in denen es zu einer überschießenden Immunreaktion des eigenen Immunsystems gegen Bestandteile der Darmmucosa kommt. Eine zentrale Rolle bei der Entstehung von CED spielen überreaktive proinflammatorische Populationen von T-Zellen, TH2 und TH17-Lymphozyten bei einer CU sowie TH1 und TH17 bei MC in der gastrointestinalen Mucosa (10,14). In neuesten Arbeiten kommt der bakteriellen Darmflora eine immer größere Bedeutung zu. Es wird des Weiteren vermutet, dass eine Dysbiose der intestinalen Darmflora mit daraus folgender Störung der mucosalen Barriere zur Aktivierung proinflammatorischer Zellen führt (15). In diesem Zusammenhang wird diskutiert, ob extraintestinale Manifestation (EIM) bei CED möglicherweise eine Folge der gestörten mucosalen Barriere und der dadurch erhöhten Permeabilität für Bakterienantigene sind (8).

1.3 Klinik, extraintestinale Manifestationen und Therapie

Die Klinik ist abhängig von der Krankheitsaktivität, der Schubfrequenz, der Begleitmanifestationen sowie den Komplikationen (siehe oben) und umfasst vor allem Durchfall, Bauchschmerzen, Zeichen und Folgen einer Malabsorption (z.B.

Vitaminmangel, Eisenmangel) sowie Gewichtsverlust (1). CED sind primär im Darm ablaufende Erkrankungen, betreffen jedoch stets den gesamten Organismus. In bis zu 30 % der Fälle lassen sich EIM nachweisen (16). Die am häufigsten genannten EIM betreffen vor allem Gelenke (periphere Arthritis, Spondylarthropathien), Haut und Schleimhäute (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, aphtöse Ulcera), das Auge (Uveitis, Episkleritis) sowie das hepatobiliäre System (16,17). Von den hepatischen EIM ist die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) die schwerwiegendste Erkrankung, da diese mit einem signifikant erhöhten Risiko für hepatobiliäre und kolorektale Karzinome einhergeht (18). Zur Behandlung der CED stehen konservative medikamentöse, chirurgische und supportive Maßnahmen zur Verfügung.

Die Therapieziele umfassen (1,5):

- Remissionsinduktion
- Remissionserhaltung
- Symptomminderung und Symptomkontrolle
- Heilung der Mucosa
- Vermeidung von krankheitsassoziierten und therapiebedingten Nebenwirkungen

Die Therapie richtet sich vor allem nach der Art der CED sowie individuell nach der klinischen Präsentation, dem Befall, der Krankheitsaktivität und der Schubfrequenz. CED sind charakterisiert durch ein Ungleichgewicht von proinflammatorischen Mediatoren wie TNF α sowie einer daraus folgenden, erhöhten Zahl von aktivierten Leukozyten in der Darmmucosa. Daher zielt die medikamentöse Therapie auf eine Beeinflussung des Entzündungsgeschehens ab. Durch neueste Erkenntnisse der zellulären Signalwege ist es heute möglich, auf verschiedenen Ebenen der Signaltransduktion die Entzündungskaskade zu unterbrechen und zu stoppen.

Derzeit eingesetzt werden folgende Medikamentenklassen zur Kontrolle der Entzündungsreaktion:

- Kortikosteroide
- Aminosalicylate/ 5-Aminosalicylsäure (5-ASA): Sulfasalazin, Mesalazin,
- Immunmodulatoren: Azathioprin (Imurek[®]), 6-Mercaptopurin, Methothrexat
- Biologika:
 - TNF α -Inhibitoren: Infliximab (Remicade[®]), Adalimumab (Humira[®]), Golimumab (Simponi[®]) u.a.
 - JAK/STAT-Inhibitoren: Ustekinumab, Tofacitinib
 - Integrin- und Chemokininhibitoren (α 4 β 7 und α 4 β 1 Inhibitoren): Natalizumab, Vedolizumab (Entyvio[®])

Biologika sind monoklonale Antikörper, die sich auf gezielte Antigene (Strukturen der Signaltransduktion der Entzündungskaskade) richten. Einige neuere davon, wie etwa die Integrinantagonisten, wirken selektiv im Darm und wirken sowohl bei CU als auch MC (19). Die JAK/STAT-Inhibitoren gegen den Oberflächenmarker P400 auf Lymphozyten kommen aus der erprobten Therapie bei Psoriasis und werden derzeit bei CED geprüft (19).

Trotz der zunehmenden Beherrschbarkeit der Entzündungsreaktion sind in ausgewählten Fällen chirurgische Interventionen bei Komplikationen wie Fisteln, Stenosen, Perforation und Abszessen indiziert. Bei ca. 20 % der CU und bei ca. 80 % der MC PatientInnen ist mindestens einmal im Verlauf ihrer Erkrankung eine chirurgische Intervention von Nöten (20). Eine chirurgische Intervention ist dann indiziert, wenn eine Entzündungskontrolle medikamentös nicht möglich ist oder Komplikationen wie Blutungen, Fisteln und Stenosen, eine fulminante Colitis oder Dysplasie-assoziierte Läsion bzw. Masse (DALM) in der Endoskopie auftreten (20). Während die Operation bei MC stets symptomatische Indikationen hat, kann durch die restaurative Proktokolektomie bei CU eine Heilung erzielt werden (20). Eine Vielzahl der Medikamente und deren Metabolite, die zur Kontrolle der Entzündung bei CED eingesetzt werden, haben hepatotoxische Nebenwirkungen. Hierzu zählen Sulfasalazin, Azathioprin und dessen Metabolit 6-Thioguanin, Methotrexat sowie die TNF α -Inhibitoren Infliximab (Remicade[®]) und Adalimumab (Humira[®]) (17). Daher sind Leber- und Cholestaseparameter bei CED PatientInnen häufig erhöht. Die

Erhöhungen sind jedoch größtenteils transient und nach Absetzen der Medikamente ist in der Regel mit einer spontanen Normalisierung der Werte zu rechnen (21).

Medikamente bei CED und assoziierte Leberschäden (8)

Manifestation	Medikament
Medikamentös induzierte Hepatitis	Azathioprin (Imurek [®]) 6-Mercaptopurin Methotrexat Cyclosporin Infiximab (Remicade [®])
Hepatitis B-Reaktivierung	TNF α Inhibitoren (Remicade [®] , Humira [®]) Glukokortikoide
Medikamentös induzierte Pankreatitis	Azathioprin (Imurek [®]) 6-Mercaptopurin Methotrexat
Hepatosplenisches T- Zell-Lymphom (sehr selten)	TNF α Inhibitoren + andere Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin (Imurek [®]))

Tabelle 2: Medikamentös-assozierte Leberschäden bei CED

1.3.1 CED assoziierte hepatobiliäre Erkrankungen

In dieser Arbeit wird insbesondere auf die mit CED assoziierten hepatobiliären Erkrankungen eingegangen, speziell auf die PSC, welche die schwerwiegendste hepatische Manifestation bei CED PatientInnen darstellt (16). Ungefähr bei 30 % aller CED PatientInnen lassen sich erhöhte Leberparameter feststellen (8). Cholestatische Lebererkrankungen gehen in der Regel mit einer Erhöhung der AP einher. Daher können alle Erkrankungen, die direkt oder indirekt zu einer Cholestase führen, als Differentialdiagnose bei erhöhtem AP Wert in Betracht gezogen werden (siehe Kapitel *Differentialdiagnosen einer erhöhten Alkalischen Phosphatase*). Bei den hepatobiliären Manifestationen ist die Abgrenzung zu medikamentös-assozierten Leberfermenterhöhungen aufgrund der antiinflammatorischen Therapie und Zweiterkrankungen wie z.B. Virushepatitiden oft nicht eindeutig (22). Bezüglich letzterer wird vor Therapiebeginn ein HBs-Ag Screening mit Immunsuppressiva und Immunmodulatoren empfohlen (8). Bei ca. 4 % der PatientInnen mit CED wird im Verlauf

der CED eine PSC festgestellt (23). Zum Diagnosezeitpunkt sind 15-75 % der PSC PatientInnen asymptomatisch und die Diagnose erfolgt meist zufällig im Rahmen einer Abklärung von erhöhten Cholestasewerten (8). Die häufigste und meist erste Serumveränderung ist eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) (16,24). Eine PSC geht in der Regel mit einer >1,5-fachen Erhöhung der AP über ULN über mehr als 6 Monate einher(25-27). Da CED einen Risikofaktor für die Entstehung einer PSC darstellen und CED- PSC PatientInnen ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von kolorektalen- und cholangiozellulären Karzinomen haben, sollten CED PatientInnen mit erhöhter AP mittels Cholangiographie (vorzugsweise MRCP oder ggf. bei absehbaren Interventionsnotwendigkeit mittels ERCP) auf Irregularitäten im Bereich des Gallenwegsystems hin untersucht werden, um eine frühestmögliche (symptomatische) Therapie und regelmäßige Kontrolluntersuchungen im Sinne einer Karzinom Surveillance einleiten zu können (18,23,28,29). Differentialdiagnostisch kommen bei einer erhöhten AP auch andere Ursachen in Frage (Knochenstoffwechsel, Schwangerschaft, Medikamente). Besonders im Hinblick auf die hepatobiliären Begleitmanifestationen bei CED PatientInnen ist das Spektrum an möglichen Ursachen nebst der PSC groß(30). Im Kapitel *alkalische Phosphatase* wird näher auf die Differentialdiagnosen eingegangen.

Hepatobiliäre Erkrankungen assoziiert mit CED

- Pericholangitis
- Leberfibrose und Zirrhose
- Hepatosteatose
- Chronische Hepatitis
- Lebergranulom
- Hepatische Amyloidose
- Leberabszess
- Peliosis hepatis
- Hepatitis B Reaktivierung
- Medikamentös induzierte Hepatotoxizität
- PSC
- Cholelithiasis
- Cholangiokarzinom
- Immunglobulin G-4 (IgG-4) assoziierte Cholangitis

Tabelle 3: Hepatobiliäre Erkrankungen assoziiert mit CED (16,22,31,32)

2 Primär sklerosierende Cholangitis

2.1 Definition

Die PSC ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der intra- und extrahepatischen Gallengänge mit progressiver Destruktion derselben und daraus resultierender Cholestase (18,26). Histologisch zeigt sich eine periduktale Fibrose (8). Die PSC führt schlussendlich zur biliären Zirrhose, welche im Endstadium eine Lebertransplantation als einzig kurative Therapieoption erforderlich macht (24,33). Nach einer kurativen medikamentösen Therapie wird geforscht; eine solche steht derzeit jedoch noch nicht im Routineeinsatz zur Verfügung (24,34).

2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der PSC in Europa (und Nordamerika) beträgt ca. 16 pro 100.000 und die Inzidenz wird mit 1 auf 100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt (23). Eine PSC ist häufig mit einer CED assoziiert. Die Prävalenz einer CED bei PSC PatientInnen wird mit einer weiten Variation von 21-80 % angegeben, wobei PSC relativ häufiger mit einer CU als einem MC assoziiert ist (18,28,30). Bei 4-8 % der PatientInnen mit CED wird im Verlauf der CED eine PSC festgestellt (23). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (34). Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt mit ca. 30-59 Jahren höher als bei einer CED(35).

2.3 Ätiologie

Die genaue Pathogenese der PSC ist bisher unzureichend geklärt. Beteiligt an der Destruktion der intra- und extrahepatischen Gallengänge sind das angeborene und das erworbene Immunsystem, wobei in den Gallengängen vornehmlich T-Lymphozyten zu finden sind (27). Zur Pathogenese wurden zahlreiche Hypothesen und Erklärungsmodelle entwickelt. Zusammenfassend scheinen immunologische Ereignisse, möglicherweise ausgelöst und verstärkt durch infektiöse Pathogene, bei genetisch prädisponierten Patienten zu entzündlichen und fibrotischen Veränderungen der Gallenwege zu führen (36). Epigenetische Studien haben innerhalb Europas ein Nord-Süd-Gefälle mit einer höheren Prävalenz in den nordischen Ländern als in den Mittelmeerstaaten (18) nachweisen können. Im asiatischen Raum hingegen ist die PSC selten (18). Auch epidemiologische Studien lassen einen genetischen Einfluss auf die Entstehung einer PSC vermuten. So

haben Verwandte ersten Grades ein 100-fach erhöhtes Risiko, an einer PSC zu erkranken als die normale Bevölkerung. Bei Geschwistern ist das Risiko noch höher (18). Wie auch bei den CED besteht eine Assoziation zwischen bestimmten major histocompatibility complex (MHC) Regionen und PSC, aber auch nicht MHC-assoziierte Gene werden mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer PSC in Verbindung gebracht (18). Bis zu 80 % aller Patienten mit PSC haben eine Vorgeschichte mit CED und bis zu 5 % aller Patienten mit CED entwickeln eine PSC (18,23). PSC und CED können dabei zeitlich unabhängig voneinander auftreten (8). Die PSC kann sich noch Jahre nach totaler Kolektomie erstmalig manifestieren, ebenso kann eine CED erst Jahre nach Lebertransplantation diagnostiziert werden (23). In dem von Eksteen und Kollegen entwickelten Modell der *enterohepatischen Lymphozyten-Rezirkulation* als Teil der entzündlichen Reaktion gegen Gallengangsepithelien werden long-living memory T-Lymphozyten durch entzündliche Schübe einer CED im Endothel der Darmschleimhaut aktiviert. Sie rezirkulieren im portalen System und werden durch das auf dem Endothelium exprimierte mucosal vascular addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) Adhäsionsprotein angezogen. Somit wandern die T-Lymphozyten in die Portalfelder ein, wo sie die entzündliche Reaktion auslösen können (37). Folglich kommt es zur chronischen Entzündung mit Aktivierung von Fibroblasten und Sternzellen, die zur Fibrose führen (37).

2.4 Diagnose

2.4.1 Klinik

Das klinische Bild einer PSC ist variabel und anamnestisch unspezifisch. Mit Müdigkeit, Juckreiz, Fieber und Bauchschmerzen gleicht die PSC auch nahezu allen anderen cholestatischen Lebererkrankungen (32). Zudem sind zum Diagnosezeitpunkt, je nach Quellenangabe, 15-70 % bzw. im Schnitt die Hälfte der PatientInnen asymptomatisch (26,32) und erst im weit fortgeschrittenen Stadium zeigen sich mit Verschluss der Gallenwege und Rückstau der Gallensäuren die oben genannten Symptome (25). Zu den ersten Symptomen gehören jedoch bei PSC PatientInnen Müdigkeit und Pruritus, bedingt durch den Anstau der toxischen Gallensäuren im Körper (26). Der mit der Cholestase einhergehende, teilweise sehr starke Juckreiz führt bei den Betroffenen zu einer starken

Einschränkung der Lebensqualität und kann bei ungenügender therapeutischer Kontrolle eine Indikation zur Lebertransplantation sein (26).

2.4.2 Labor

Laborchemisch zeigt sich bei PSC PatientInnen anfangs oft nur eine Erhöhung der AP. Auch wenn die AP im Rahmen einer PSC normal sein kann, ist sie in der Regel um das 2- bis 3-fache über ULN hinaus erhöht und das meist über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten (23,27), unterliegt aber häufig auch einer Fluktuation mit steigenden und sich wieder normalisierenden Werten (38). Von einigen Studienautoren werden diese Fluktuation als transiente Strikturen oder Verschlüsse der Gallengänge gewertet (26). Wie auch bei anderen cholestatischen Krankheitsbildern, kann das Bilirubin normal bis erhöht sein und unterliegt ebenfalls gewissen Schwankungen. Albumin, International normalized ratio (INR) und Thrombozyten sind, solange noch kein zirrhotischer Leberumbau stattgefunden hat, im Normbereich (23). Bei PatientInnen mit erhöhter AP und CED ist eine weitere Abklärung mittels MRCP bzw. bei gegebener Indikation mittels ERCP empfohlen (23).

Weitere laborchemische Befunde bei einer PSC (26):

- Erhöhte AP
- Erhöhte Bilirubin- und Cholestasewerte
- Hypergammaglobulie (in ca. 30 %)
- Erhöhtes Serum Immunglobulin M (IgM, in ca. 40-50 %)
- p-Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper (p-ANCA, in ca. 30-80 %)
- Erhöhtes Serum IgG

Eine persistierend erhöhte AP geht häufig der Diagnose der PSC voraus. Im weiteren Krankheitsverlauf nach Diagnosestellung normalisiert sich die AP bei bis zu der Hälfte der PatientInnen. Eine AP Normalisierung geht mit einer Verbesserung der Prognose einher (38,39). Stranich et al. konnte bei 54 % der PSC PatientInnen mit initial erhöhter AP eine Normalisierung feststellen. Nur die Hälfte dieser PatientInnen stand unter Ursodesoxycholsäure (UDCA) Therapie (38). In seiner Kohorte konnte zudem kein Einfluss von dominanten Gallengangstrikturen auf den AP Verlauf festgestellt werden (38). Ebenfalls sollte eine sekundäre sklerosierende Cholangitis ausgeschlossen werden (27).

2.4.3 Bildgebung

Aktueller Goldstandard in der Diagnostik ist die Darstellung der Gallenwege mittels Cholangiographie (ERCP, MRCP). In der Klinik ersetzt jedoch zunehmend die nicht invasive MRCP die ERCP zur Diagnosestellung (40). Beide Verfahren haben gleichwohl das Problem, dass sie die Erkrankung erst in fortgeschrittenen Stadien erkennen können. Aktuell stehen keine diagnostischen Tests für eine frühere Diagnosestellung zu Verfügung. Der Ultraschall wird als ergänzendes bildgebendes Verfahren und zum Ausschluss einer sekundären Ursache der Cholangitis genutzt (27)

2.4.3.1 MRCP

Die Magnetresonanztomographie (MRCP) stellt eine nichtinvasive Methode zur Darstellung der intra- und extrahepatischen Gallengänge und der Pankreasgänge bzw. der Flüssigkeiten in diesen dar (40). Im Gegensatz zur ERCP erfolgt die Bilderzeugung bei der MRCP nicht mit Röntgenstrahlen, sondern basiert auf der Magnetresonanztomographie (MRT). Eine intraduktale Kontrastmittelapplikation ist nicht nötig. Neue Varianten und Sequenzen der MRT wie die rapid acquisition with relaxation enhancement (RARE) und das half-Fourier acquisition single-shot turbo spin echo (HASTE) erlauben eine detaillierte dreidimensionale Darstellung der Gallengänge (23). Abgebildet werden die Flüssigkeiten in den Gallen- und Pankreasgängen, welche sich im MRT stark hyperintens darstellen. Mit der MRCP wird nur die Morphologie der gefüllten Gallen- und Pankreasgänge erfasst. Eine Unterscheidung zwischen Strikturen, Stenosen und Gallengangsspasmen ist nicht möglich. Des Weiteren sind mit der MRCP keine funktionellen Aufnahmen möglich und auch eine Intervention wie im Rahmen einer ERCP ist nicht durchführbar. Fließendes Blut wird bei den gewählten Sequenzen nicht mit dargestellt, daher erscheinen keine Blutgefäße auf dem entstandenen Bild (40). Das klassische Bild einer PSC in der MRCP zeigt einen multifokalen, diskontinuierlichen Befall der intra- und /oder extrahepatischen Gallengänge mit einer Abwechslung von verengten, dilatierten und normalen Abschnitten (23). Die Strikturen können im gesamten Gallenwegsystem auftreten und sowohl intra- als auch extrahepatische Gallengänge betreffen (8). Das Befallsmuster ist unterschiedlich; in der überwiegenden Zahl der Fälle sind jedoch intra- und extrahepatische Gallengänge betroffen bzw. am seltensten nur die extrahepatischen (26). Auch die Gallenblase und der Ductus cysticus können Anomalitäten aufweisen (26). Die Sensitivität der MRCP bei der Diagnose der PSC wird mit 0,86

angegeben, die Spezifität mit 0,94 (26,41). Aufgrund des wesentlich günstigeren Risiko- und Nebenwirkungsprofils der MRCP ist eine MRCP bei Verdacht auf eine PSC zu Diagnosezwecken ausreichend und einer ERCP vorzuziehen (41).

2.4.3.2 ERCP

Die Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) ist ein invasiv-endoskopisches Verfahren, mit dem sich die Pankreas- und Gallengänge radiologisch darstellen lassen und mit deren Hilfe bei Bedarf Interventionen wie Dehnungen von Stenosen und Biopsien der Pankreas- und Gallengänge gemacht werden können. Dabei wird das Endoskop peroral eingeführt, bis in das Duodenum vorgeschoben und unter endoskopischer Sicht ein Katheter über die Papilla Vateri in die Pankreas- und Gallengänge eingeführt. Nach einer Kontrastmittelauffüllung der Gallengänge über diesen Katheter erfolgt die Bildgebung der ERCP basierend auf Röntgenstrahlen. Über zusammen mit dem Katheter eingeführte Instrumente sind Biopsieentnahmen und Bougierung der Gänge möglich. ERCP assoziierte Komplikationen treten bei ca. 3-11 % der Untersuchungen auf (24,41). Das Risiko einer ascendierenden Cholangitis ist bei PSC PatientInnen erhöht; der Prozess sollte daher unter antibiotischer Abschirmung durchgeführt werden. Eine weitere invasive Technik zur Darstellung der Gallengänge mit Interventionsmöglichkeit ist die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC), bei der mittels eines Zugangswegs über die Bauchdecke die Gallengänge punktiert wird und über einen Katheter analog zur ERCP eine intraduktale Kontrastmittelapplikation erfolgt, damit diese radiologisch in einem Röntgenbild dargestellt werden kann (41). Der transabdominelle Ultraschall hat in der Primärdiagnostik der PSC keinen hohen Stellenwert, kann aber die Diagnose unterstützen und andere Ursachen der Cholangitis / Cholestase ausschließen helfen (25,27). Typische Bilder einer PSC im transabdominellen Ultraschall zeigen überwiegend Veränderungen der extrahepatischen Gallengänge und eine segmentäre Erweiterung intrahepatischer Gallengänge sowie Veränderungen in Form einer unregelmäßigen echodichten Wand (42). Oft finden sich auch vergrößerte Lymphknoten im Bereich der Leberpforte. Desweiteren eignet sich der Ultraschall zur Verlaufskontrolle bei der Detektion von Gallenblasenabnormalitäten (Polypen), Gallensteinen und Cholezystitis, welche im Rahmen einer PSC gehäuft auftreten (26). Eine Leberbiopsie ist ein invasiver Eingriff und meist nicht zur Diagnosestellung einer PSC erforderlich (23). Sie sollte durchgeführt werden, wenn der Befund der MRCP oder ERCP negativ ist oder

der Verdacht auf eine small duct-PSC besteht (23). Als Verlaufstest innerhalb klinischer Studien bleibt die Leberbiopsie aber sehr wichtig, da die histologischen Stadien verschiedener Scoring-Systeme mit der Prognose der Patienten korreliert (43).

In Tabelle 4 ist die PSC in der ERCP der MRCP gegenübergestellt (27,44,45).

Vor- und Nachteile der Bildgebenden Verfahren

Modalität	Vorteile	Nachteile
Ultraschall	<ul style="list-style-type: none"> • Fast überall verfügbar • Preiswert • Keine Strahlung, keine Nebenwirkungen • Unter guten Bedingungen gute Darstellbarkeit der extrahepatischen Gallenwege 	<ul style="list-style-type: none"> • Geringe Sensivität der intrahepatischen Gallengänge • Geringe Spezifität für Malignome • UntersucherIn und PatientInnen abhängig
ERCP	<ul style="list-style-type: none"> • Weitere Verfügbarkeit als MRCP • Höchste Spezifität für Malignome • Interventionen und Biopsieentnahme möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Hohe Strahlungsbelastung • Einsatz von Kontrastmitteln • An Nebenwirkungs- und Komplikationsreichsten
MRCP	<ul style="list-style-type: none"> • Gute Auflösung der intrahepatischen und extrahepatischen Gallengänge • Keine ionisierende Strahlen • Nichtinvasiv, kein Risiko für Pankreatitis/ Cholangitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Teuer • Abhängig vom Untersucher • Kein Ausschluss von nun möglich • Keine therapeutische Intervention möglich

Tabelle 4: Ultraschall, ERCP und MRCP im Vergleich

2.5 PSC assoziierte Malignome

PSC PatientInnen haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von hepatobiliären und kolorektalen Karzinomen (34). 44 % aller Todesfälle sind bei PSC PatientInnen Malignom-bedingt (24). Für folgende Karzinomarten haben PSC PatientInnen ein erhöhtes Risiko (18,24,25,34):

- Cholangiozelluläres Karzinom
- Gallenblasenkarzinom
- Hepatozelluläres Karzinom
- Kolorektales Karzinom
- Pankreaskarzinom

Das Risiko für hepatobiliäre Karzinome ist 161-fach, das Pankreaskarzinom 14-fach und kolorektale Karzinom zehnfach höher als das der Normalbevölkerung (46). Cholangiozelluläre und kolorektale Karzinome manifestieren sich oftmals bei bis zu einem Drittel der PatientInnen bereits innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung, daher sind von Anfang an jährlich ein engmaschiges Karzinomscreening mittels Ultraschall bzw. MRCP sowie jährliche Koloskopien mit Biopsieentnahmen bei Bedarf indiziert (24,47). Bei Vorhandensein von dominanten Gallengangsstrikturen sollten diese genauen Kontrollen mittels ERCP und bürstenzytologischer Untersuchung zugeführt werden, da sie potenziell immer auf das Vorhandensein eines Gallengangkarzinoms hinweisen können (25,26).

2.6 Therapie

Derzeit fehlt es noch an einer zufriedenstellenden medikamentösen Therapie, um die Progression der PSC aufzuhalten. Aktuelle interventionelle und medikamentöse Therapieansätze zielen ausschließlich darauf ab, den Krankheitsfortschritt zu verzögern und mit einem symptomatischen Ansatz die Lebensqualität der PatientInnen zu verbessern. Wiewohl von einer immunologischen Genese der PSC ausgegangen wird, spricht eine Therapie mit Glukokortikoiden bei den Betroffenen nicht an und es zeigt sich keine Progressions- und Symptomverbesserung (25,26). Lediglich bei einer mit der PSC assoziierten Autoimmunhepatitis sind Kortisonpräparate und andere Immunsuppressiva indiziert (47). Der Einsatz von UDCA zur Chemoprävention des kolorektalen Karzinoms bleibt umstritten (28,48). UDCA ist eine synthetisch hergestellte Gallensäure, welche die

Stimulation einer bikarbonatreichen Cholerese bedingt und unter anderem den karzinogenen Effekt der sekundären Gallensäuren auf die Darmmucosa senken soll (48). Zwar sinkt unter UDCA die AP, doch konnte keine Verbesserung der Prognose in Hinblick auf das transplantatfreie Überleben gezeigt werden (39,49). Ab höheren Dosierungen von 28-30mg/kg/ Tag steigt trotz Normalisierung der Leberwerte das Kolonkarzinomrisiko an und es zeigt sich kein Vorteil in Bezug auf die Überlebenszeit (28,39,48). In einer weiteren aktuellen Studie zeigt sich zudem, dass sich der Nutzen von UDCA, bezogen auf die Karzinomprävention, erst nach sechs Jahren einstellt (49). Dennoch zeigt UDCA seine Wirksamkeit bei Cholestase-assoziiertem Pruritus bei PSC PatientInnen (47). Ebenfalls zur Anwendung kommen säurebindende Epoxidaustauschharze, Rifampizin, Opioidantagonisten, und Ondansetron (47). Die sich daraus ergebende Malabsorption der fettlöslichen Vitamine sollte mit regelmäßigen Blutbildkontrollen und ggf. einer Substitution kontrolliert werden. Dominante Gallengangstrikturen müssen interventionell im Rahmen einer ERCP hinsichtlich einer möglichen Malignität untersucht und folglich auch behandelt werden. Zur Behebung dominanter Strikturen stehen verschiedene Techniken wie die Katheter- oder Ballondilatation und biliäre Stentingverfahren zur Verfügung (47). Es liegen aber keine ausreichenden Daten aus kontrollierten randomisierten Studien bzgl. des besten Verfahrens vor. Insbesondere bleiben Fragen der Stentverweildauer und der Kombination verschiedener Verfahren aktuell unbeantwortet bzw. sind Gegenstand laufender Untersuchungen. Die Lebertransplantation stellt bislang die einzige kurative Therapie der PSC mit einer guten Prognose dar. Die 5-Jahres-Überlebenszeit nach der Transplantation liegt bei ca. 80 % (24). In 20-25 % der Fälle kommt es jedoch erneut zu einer PSC in der transplantierten Leber (24,47).

2.6.1 Differentialdiagnosen

Abzugrenzen ist eine primär sklerosierende Cholangitis von allen Formen der sekundär sklerosierenden Cholangitis, hier nur einige Beispiele (50):

- IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC= IgG4 associated Cholangitis)
- Primär biliäre Zirrhose
- Sekundär sklerosierende Cholangitis
- Gallensteine, Gallengangsstenosen mit anderem Ursprung
- Cholangiozelluläres Karzinom (Klatskin Tumor)
- Angeborene Gallengangserkrankungen (Carolisyndrom)
- Parasitäre, fungale, virale oder bakterielle Erkrankungen der Gallenwege

2.7 CED und PSC

In mehreren Studien zeigte sich, dass die CED bei gleichzeitig bestehender PSC einen speziellen Phänotyp aufweist. Der typische CED-PSC Patient hat eine mild verlaufende CU mit pankolitischer Ausbreitung, ist männlich, um die 40 Jahre, Nichtraucher, zeigt laborchemisch eine starke AP Erhöhung und ist ansonsten zur Diagnosezeit asymptomatisch (18,23). Die PSC ist signifikant häufiger mit einer CU (CU-PSC) als mit einem MC (MC-PSC) assoziiert (22,28,31). Während in den letzten Jahren in der überwiegenden Zahl der Fälle zuerst die CED diagnostiziert wurde, häufen sich letztthin die Fälle, in denen die PSC vor der CED diagnostiziert wird (18,23). 85-95 % der PSC PatientInnen haben eine CU, aber nur ca. 5 % der CU und um die 1 % der MC PatientInnen haben auch eine PSC (18,22,26,28).

In dem systemischen Review von Wang et al., 2014 im World Journal of Hepatology veröffentlicht, werteten diese alle von 2002 bis 2014 im Pubmed veröffentlichten Artikel zum Thema PSC und IBD aus und kamen zu den folgenden Prävalenz Zahlen (28):

Anteil der PatientInnen mit CU mit PSC: ca. 5 %

Anteil der PatientInnen mit MC mit PSC: ca. 1 %

Anteil der PatientInnen mit PSC und CU: bis ca. 80 %

Anteil der PatientInnen mit PSC und MC: ca. 10 %

Eine PSC ist in ihrer Aktivität in der Regel unabhängig von der Aktivität der CED. Auch verläuft die CED bei CED-PSC PatientInnen oft milder (18). Ein weiterer Risikofaktor, eine PSC bei bestehender CED zu entwickeln, scheint die Ausdehnung des Darmbefalls zu

sein (28): Sowohl bei MC als auch bei CU PatientInnen trat eine PSC häufiger bei ausgedehntem Darmbefall (Pankolitis bzw. langstreckigem MC) auf (22). Folgend sind die Charakteristika von PatientInnen mit CED-PSC zusammengefasst (18):

- Pankolitis
- Rektale Aussparung
- Backwash-Ileitis
- Milder Verlauf der CED
- Stark erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome
- Erhöhtes Risiko einer Pouchitis bei bestehendem Pouch
- Erhöhtes Risiko für peristomale Varizen bei Patienten mit Ileostoma

2.7.1 Karzinomrisiko bei CED PSC PatientInnen

Bereits CED allein, insbesondere die CU, bergen ein erhöhtes Kolonkarzinomrisiko (28). Bei CED-PSC PatientInnen erhöht sich dieses nochmals. So haben CU PatientInnen mit gleichzeitiger PSC im Vergleich zu CU PatientInnen ohne PSC ein 4-fach erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome (24).

Bei CU Patienten sind kolorektale Karzinome in 1/3 der Fälle die verantwortliche Todesursache (18). Liegt zusätzlich eine PSC vor, erhöht sich das Malignomrisiko nochmals. Die PSC wird als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von cholangiozellulären und kolorektalen Karzinomen gesehen (28). In einer Übersichtsarbeit des Deutschen Ärzteblattes ist von einem um 10-30 % erhöhten Risiko in einem Zeitraum von 5 und 15 Jahren für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms die Rede (51). Bei PatientInnen mit CU und PSC beträgt das Risiko, innerhalb der nächsten 25 Jahre ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, bei ca. 50 %. Damit gehört die PSC neben der Krankheitsdauer, dem Ausmaß des Darmbefalls der CED und der positiven Familienanamnese für kolorektalen Karzinom zu den vier Hauptrisikofaktoren für kolorektale Karzinome (28). Dabei haben CU PatientInnen mit PSC im Vergleich zu MC PatientInnen mit PSC ein höheres Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln (28). Noch ungeklärt bleibt der Pathomechanismus der kolorektalen Karzinomentstehung bei PSC. Zur Diskussion in Fachkreisen stehen momentan vor allem der toxische Effekt der Gallensäuren (28). Aufgrund der erhöhten Prävalenz für kolorektale Karzinome bei CED-PSC PatientInnen sieht die neue allgemeine Empfehlung zur Kontrolle dieser PatientInnen eine jährliche Koloskopie zum Karzinomscreening vor (28).

2.8 Prognose

Zurzeit existiert weder eine medikamentöse Therapie zur Heilung noch eine zufriedenstellende symptomatische Therapie (24,34). Die durchschnittliche transplantationsfreie Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt ca. 10-12 Jahre (26). In 44 % ist die Todesursache bei PSC PatientInnen bedingt durch ein Malignom (24). Bei gleichzeitig bestehender CED fallen der Verlauf und dementsprechend die Prognose schlechter aus, obwohl die PSC bei diesen PatientInnen in der Regel früher entdeckt wird. Jedoch treten bei ihnen Malignome häufiger auf als bei PSC PatientInnen ohne CED (24). Das Ergebnis nach einer Lebertransplantation ist bei PSC PatientInnen ohne CED besser als bei CED-PSC PatientInnen (26). Anzumerken ist, dass eine Lebertransplantation nicht das Risiko für kolorektale Karzinome bei CED PatientInnen senkt und die PatientInnen weiterhin Koloskopien in ein- bis zweijährigen Abständen erhalten sollten (16,28). Eine Proktokolektomie im Rahmen einer CU hat keine Auswirkungen auf den Verlauf einer PSC, jedoch profitieren PatientInnen nach einer Lebertransplantation von einer Teilkolektomie (22). Bei ihnen ist das Risiko für die erneute Entstehung einer PSC in der neuen Leber vermindert (22).

3 Alkalische Phosphatase

Die AP ist ein membrangebundenes Metalloenzym und ist in nahezu allen menschlichen Geweben und Organen zu finden. In Anwesenheit von Zink und Magnesium hydrolysiert und transphosphoryliert die AP verschiedene Phosphatester, wobei sie ihr Wirkungsoptimum bei einem alkalischen pH erreicht (52). Als Ektoenzym ist die AP über einen Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol (GPI)-Anker außen an der Zellmembran befestigt (52). Je nach Herkunftsort kann die AP in verschiedene organspezifische Isoenzyme und Isoformen unterteilt werden, welche vorwiegend aus der Leber, den Knochen, den Nieren, dem Dünndarm und der Plazenta kommen (53,54). Die Liste der möglichen Differentialdiagnosen bei einer erhöhten AP ist, bedingt durch ihr ubiquitäres Vorkommen und ihre Physiologie, sehr lang (siehe *Differentialdiagnosen*). Bei Störungen des Osteoblasten- und Hepatozytenstoffwechsels wird die AP vermehrt von diesen Zellen exprimiert und durch die Phospholipase D von ihren GPI-Anker abgespalten (52). Bisher ist ungeklärt, warum die AP bei den verschiedenen Erkrankungen vermehrt exprimiert wird. Die Grundlagenforschung beschäftigt sich weiterhin mit investigativen Studien, um die Funktion der AP genauer definieren zu können (52,55). Die im Serum gemessene AP ist die Summe aller AP Isoenzyme und -formen.

Die Halbwertszeiten betragen (55):

- Dünndarm AP – einige Minuten
- Knochen AP – 1 Tag
- Leber AP – 3 Tage
- Plazenta AP – 7 Tage

Der Großteil der gemessenen Serum-AP stammt aus dem Knochen und der Leber (53). Daher ist eine AP Erhöhung richtungsweisend bei Leber- und Gallengangserkrankungen sowie bei Störungen des Knochenstoffwechsels (erhöhte Osteoblastenaktivität). Die Freisetzung weiterer leberspezifischer Enzyme wie der Gamma-Glutamyltransferase lässt eine indirekte Unterscheidung zwischen Leber- und Knochen-AP zu (53). Die Knochen-AP ist hitzelabil, was eine Unterscheidung zu den anderen Formen mittels Hitzeinaktivierung erlaubt (54). Im jugendlichen Alter kann aufgrund der vermehrten Wachstumsaktivität des Knochens die AP erhöht sein. Männer haben generell höhere AP Werte als Frauen (56). Mit zunehmendem Alter sinkt die AP. Jedoch führen viele altersspezifische Erkrankungen wie Knochenbrüche, Cholestase, Tumorerkrankungen, andere Pathologien und Stoffwechselsituationen sowie Störungen zu einer Erhöhung der

AP (56). Der Nachweis der gesamt AP erfolgt in Lithium-heparinisiertem Blut mittels Photometrie (57). Die Referenzwerte für die AP sind in Tabelle 5 angegeben. Die Werte sind alters- und geschlechtsadaptiert. Auch Messfehler und unsachgerechte Blutabnahmen könne eine erhöhte AP vortäuschen. Labortechnisch lassen sich die AP Isoformen aufgrund ihres unterschiedlichen Molekulargewichtes mithilfe der Elektrophorese in ihre Isoenzyme/-formen auftrennen und bestimmen. Diese Untersuchung ist jedoch ausgewählten Indikationen vorbehalten und nicht Gegenstand der täglichen Routine (55).

AP Referenzwerte in U/L		
Alter	weiblich	männlich
bis 4 Wochen	bis 310	bis 310
4 Wochen - 1 Jahr	bis 300	bis 380
1 - 10 Jahre	bis 250	bis 370
10-17 Jahre	bis 330	bis 500
>17 Jahre	35-105	40-130

Tabelle 5: Altersabhängige AP Referenzwerte (57)

3.1.1 Differentialdiagnosen einer AP Erhöhung

Da die AP in nahezu allen Geweben vorkommt, ist die Liste der Differentialdiagnosen entsprechend lang. Die bei einer AP Erhöhung am häufigsten gemessenen AP Isoenzyme sind jedoch die Kochen- und die Leber-AP (53). Differentialdiagnostisch muss bei einer erhöhten AP an folgende mögliche Ursachen gedacht werden (30,57):

- **Hepatobiliäre Erkrankungen, die mit einer erhöhten AP einhergehen**
 - Intra- und extrahepatische Cholestase
 - PSC
 - PBC
 - Hereditäre Störungen der Gallensäuretransporter (z.B. progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC), Zystische Fibrose, Dublin Johnson-Syndrom und andere)
 - IgG4 sklerosierende Cholangitis
 - Virushepatitiden (Hepatitis B, Hepatitis A, Hepatitis C)

- Steatohepatitis
- Leberzirrhose
- Cholangiokarzinom
- Hepatozelluläres Karzinom
- Posthepatische Cholestase
- Cholelithiasis, Choledocholithiasis
- Cholezystitis
- Gallenblasentumor/Karzinom
- Papillenstenose (Papillen- oder Pankreaskarzinom, andere Raumforderungen, Entzündungen)
- **Nichthepatische Ursachen für eine erhöhte AP**
 - Physiologische Ursachen für eine erhöhte AP
 - Schwangerschaft (2- bis 3-fache Erhöhung, max. im 3. Trimenon, Normalisierung erst nach 3-4 Wochen postpartal)
 - Wachstumsalter und Pubertät
 - Nach fettreichen Mahlzeiten
 - PatientInnen mit Blutgruppe O und B
 - Afroamerikaner (hier liegen die oberen Referenzwerte um 15 % höher als bei PatientInnen mit kaukasischer Herkunft)
 - Pathologische Ursachen für eine erhöhte AP
 - Knochen AP
 - Frakturen/ Frakturheilung
 - Morbus Paget
 - Osteomalazie
 - Vitamin D Mangel
 - Knochentumore, maligne und benigne
 - Renale AP
 - Nierenversagen
 - Kardiale AP
 - Herzversagen
 - Endokrine Ursachen

- Hyperthyreose
- Hyperparathyreoidismus
- Malignome
 - Lymphome
 - Nierenzellkarzinom
 - Leukämie
 - Multiple endokrine Neoplasie (MEN) II

Bei erniedrigten AP Werten sind folgende Pathologien bei positiven klinischen Symptomen in Erwägung zu ziehen (30):

- Unterernährung
- Morbus Wilson
- Hypothyreose
- Zinkmangel
- Vitamin C-Mangel
- Hypoparathyreoidismus
- Pernizinöse Anämie
- Orale Kontrazeptiva

3.1.2 Messfehler und iatrogene Störungen

Das Referenzintervall gibt den Wertebereich einer Messgröße wieder und wird in der Labormedizin in der Regel zwischen der 2,5ten und 97,5ten Perzentile angegeben (beinhaltet 95 % der Testpopulation). Daher trifft das Referenzintervall für 5 % der gesunden Bevölkerung nicht zu (jeweils 2,5 % liegen über dem oberen und unteren Grenzwert) (56). Der Messfehler und die Messvariation werden für die AP mit ca. 8 % angegeben (tatsächlicher AP Wert kann 8 % höher oder niedriger als angegeben ausfallen). Bei einer Verzögerung (die laborchemische Auswertung sollte innerhalb von 96 Stunden erfolgen) und unsachgemäßer Lagerung der Blutprobe (ungekühlt) kann es nochmals zu einer Abweichung des Wertes um 6 % kommen (56). Mahlzeiten vor der Blutabnahme können ebenfalls zu erhöhten oder höheren Werten der AP führen, daher sollte die Blutentnahme idealerweise nach einer 12-stündigen Nahrungskarenz erfolgen (56). Zahlreiche Medikamente können zu einer Erhöhung der AP führen (u.a. Allopurinol, Carbamazepin, Cotrimoxazol, Erythromycin, Isoniazid, Methyldopa, Ranitidin, Trimethoprim / Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Verapamil) (58). Zu erniedrigten Werten

können Fibrate und orale Kontrazeptiva führen, während Hämolyse und Lipämie falsch erhöhte Werte vortäuschen können (57). Kleine Abweichungen sind daher eher als analytische oder statistische Fehler denn als Ausdruck einer pathologischen Störung zu sehen (56).

4 Zusammenfassung des Hintergrundes

Die PSC steht in einer engen Assoziation mit CED: Bis zu 80 % der PSC PatientInnen haben eine begleitende CED und ca. 5 % der CU sowie 3 % der MC PatientInnen haben eine PSC (18). Sowohl die PSC als auch CED gelten als unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung hepatobiliärer und kolorektaler Karzinome. Beim gleichzeitigen Bestehen beider Krankheitsbefunde steigt das Karzinomrisiko nochmals an (25,46). Erhöhte Cholestasewerte sind bei CED PatientInnen in ca. 30 % der Fälle nachweisbar und somit nicht selten (8,59). Im Rahmen einer PSC ist die AP in der Regel um das 2- bis 3-fache über die obere Schwelle hinaus erhöht, kann sich aber auch intermittierend im Verlauf der PSC normalisieren (23). In Anbetracht der klinischen Konsequenzen wird bei CED PatientInnen mit erhöhter AP eine PSC Abklärung mittels MRCP stark empfohlen (24,34). Eine Erhöhung der AP kann der erste Hinweis auf eine entstehende PSC sein; differentialdiagnostisch kommen aber auch viele andere Ursachen für die AP Erhöhung in Frage. Derzeit besteht die Schwierigkeit darin, CED-PSC PatientInnen rechtzeitig zu identifizieren. Ziel dieser Studie war die Erhebung der Häufigkeit und der Differentialdiagnosen einer erhöhten alkalischen Phosphatase (AP) bei PatientInnen mit CED an der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz (UKIM). Die Arbeitshypothese lautete, dass CED PatientInnen mit (über 25 % über ULN) erhöhtem AP eine PSC haben.

5 Material und Methoden

5.1 Datenerhebung

In einem ersten Schritt wurden mit Hilfe des Instituts für Medizinische Informatik (IMI) alle PatientInnen, die vom 01.01.2010 bis zum 01.01.2014 in der Ambulanz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen vorstellig waren und mit einer mindestens einmalig erhöhten alkalischen Phosphatase aufgefallen sind, aus dem klinikinternen PatientInnenverwaltungssystem MEDOCS herausgefiltert. Parallel dazu wurde die Gesamtzahl aller in der Ambulanz für CED vorstelligen PatientInnen ermittelt. Dazu wurden alle Karteien ab 2010 geprüft und in einer Tabelle erfasst. In der Tabelle wurden der Name des Patienten und die Anzahl der Besuche in den jeweiligen Jahren eingetragen. Die Gesamtzahl der PatientInnen der CED Ambulanz betrug 979.

In einem weiteren Schritt wurden die PatientInnenakten der 47 PatientInnen mit einer mindestens einmalig erhöhten AP aus dem Archiv der CED Ambulanz ausgehoben und auf folgende Einschlusskriterien für die weitere Auswertung hin untersucht:

1. Alter zwischen 18 und 70 Jahren
2. Mindestens einmalig erhöhte AP im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 01.01.2014 (>105 U/L bei Frauen und >130 U/L bei Männern)
3. Bekannte CED (CU, MC, Colitis indeterminata)
4. Keine bestehende bzw. vorbekannte PSC
5. Regelmäßige Einhaltung der Ambulanztermine und Dokumentation vorhanden

Die Einschlusskriterien wurden definiert, um eine einheitliche Studienpopulation zu sichern und Störfaktoren wie ein zu hohes oder ein zu niedriges Alter (welches jeweils Auswirkungen auf die Höhe der AP hat), zu minimieren. Gemäß Durchsicht der 47 PatientInnenakten auf die genannten Kriterien erfüllten 10 PatientInnen diese Kriterien nicht (5 mit bereits bekannter PSC, 1 ohne CED, 2 über dem Alterslimit von 70 Jahren, 1 ohne weitere Dokumentation und 1 mit posttraumatischer, sekundär sklerosierender Cholangitis) und wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Die verbleibenden 37 PatientInnen wurden in die weitere Auswertung einbezogen.

Die PatientInnenakten wurden in der retrospektiven Auswertung auf folgende Merkmale hin untersucht:

1. AP Werte vom 01.01.2010 bis zum 01.01.2014
2. Ggf. bereits vorhandene MRCP Befunde
3. Art der CED (CU versus (vs.) MC)
4. Dauer und Erstdiagnose der CED
5. Ggf. vorhandene IST (Azathioprin (AZA, Imurek®), 6- Mercaptopurin (6-MP, Purinethol®), TNF α -Blocker (Adalimumab (Humira®) und Infliximab (Remicade®), Steroide)
6. Klinische Historie in Hinblick auf mögliche Differentialdiagnosen der erhöhten AP
7. Laborchemische Leber- und Entzündungswerte (Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Billirubin, Gamma-GT, Calprotectin,
8. Demographische und klinische Daten.

Von den AP Messwerten im oben genannten Zeitraum wurde der Mittelwert errechnet und folgendermaßen kategorisiert:

- AP Mittelwert <ULN [<105 U/L bei Frauen und <130 U/L bei Männern]
- AP Mittelwert >ULN [>105 U/L bei Frauen und >130 U/L bei Männern]
- AP Mittelwert >25 % über ULN [>130 U/L bei Frauen und >165 U/L bei Männern]

In MS Excel-Tabellen wurden diese Merkmale den PatientInnen zugeordnet und die epidemiologischen und klinischen Daten sowie Daten zur Diagnostik und Therapie erhoben und analysiert.

5.1.1 Auswertung

Die Auswertung erfolgte anhand der erstellten MS Excel Tabellen durch deskriptive Statistik und explorative Verfahren. Dazu wurden von den Patienten kurze Profile angelegt, in denen diese einzeln charakterisiert werden. Für numerische Daten wurden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane berechnet. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

5.1.2 Ethikvotum

Ein positives Votum der Ethikkommission für die retrospektive Datenerhebung im Rahmen dieser Studie liegt vor (Ethikkommissionsnummer: 27-367 ex 14/15).

5.1.3 Literatursuche und Primärliteratur

Für die Literatursuche wurden englische und deutsche Online- und Printmedien bzw. Bibliotheken wie Pubmed, Uptodate, Ovid, Sciencedirect und Google Scholar genutzt. Suchbegriffe waren *inflammatory bowel disease*, *extraintestinal manifestations*, *hepatobiliary manifesations*, *PSC*, *Ulcerative Colitis*, *Crohn's Disease*, *UDCA* sowie *chronisch entzündliche Darmerkrankungen*, *MC*, *CU*, *Extraintestinale Begleitmanifestationen*, *PSC* und *hepatobiliäre Manifestationen*. Ausgewertet wurden anschließend 104 Arbeiten zu den Suchbegriffen, von denen 64 in dieser Arbeit zitiert wurden. Primärliteratur wurde zudem von der gastroenterologischen Abteilung der medizinischen Universität Graz zur Verfügung gestellt. Desweiteren wurde internistische und gastroenterologische Fachliteratur der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz gesichtet.

6 Ergebnisse

Die Gesamtzahl der an der Ambulanz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen des UKIM Graz betreuten PatientInnen im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 01.01.2014 betrug 979. Das Geschlechterverhältnis war mit 478 weiblichen und 501 männlichen PatientInnen (49 % Frauen und 51 % Männer) weitestgehend ausgeglichen. Von den 979 PatientInnen wiesen 47 (4,8 % von 979) eine mindestens einmalig erhöhte AP auf. Zehn davon erfüllten nicht die vorab definierten Einschlusskriterien und wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen (bereits bekannter PSC n=5, ohne CED n=1, älter als 70 Jahren n=2, ohne weitere Dokumentation n=1, posttraumatischer sekundär sklerosierende Cholangitis n=1).

Siebenunddreißig der 47 PatientInnen erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Auswertung eingeschlossen. Somit wurde bei 3,8 % der 979 CED PatientInnen ohne bekannte PSC eine mindestens einmal erhöhte AP im oben genannten Zeitraum gefunden. Vierzehn der 37 PatientInnen hatten über den oben genannten Zeitraum einen erhöhten AP Mittelwert >ULN [>105 U/L bei Frauen und >130 U/L bei Männern] (1,4 % der 979 CED PatientInnen); zum Zeitpunkt der Datenerhebung bestand bei 3 der 37 CED PatientInnen mit erhöhter AP bereits der Verdacht auf eine PSC, wiewohl die Diagnose noch nicht gestellt war.

6.1 Auswertung der PatientInnendaten

Die Akten der 37 PatientInnen wurden auf die im Methodikteil der gegenständlichen Arbeit genannten klinischen und demographischen Daten hin geprüft und die Daten in Excel-Tabellen anonymisiert notiert.

6.2 PatientInnen Daten – Charakterisierung

Im Folgenden werden die 37 in die Auswertung eingeschlossenen klinischen Daten der PatientInnen mit erhöhter AP (n= 37) charakterisiert und es wird auf mögliche Ursachen der erhöhten AP eingegangen.

Männer

Patient 1:

60-jähriger Patient mit CU, Erstdiagnose (ED) mit 59 Jahren (CU seit einem Jahr). IST. Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

9 AP Werte seit 2012, davon 3 >25 % ULN (Maximalwert 259 U/L) und 1 erhöht; letzter Wert mit 61 U/L im Normbereich. Mittelwert AP Wert mit $120,56 \pm 67$ U/L nicht erhöht.

Zusammenfassung: Unklare AP Erhöhung

Patient 2:

19-jähriger Patient mit Colitis indeterminata/CU, ED mit 17 Jahren (CU seit 2 Jahren). Keine IST. pANCA positiv, Bilirubin und Gamma-GT normwertig. Verdacht auf beginnende PSC.

11 AP Werte seit 2010, davon 2 erhöht und 9 >25 % ULN erhöht, (Spannweite von 139-378 U/L), Mittelwert mit $221,9 \pm 80$ U/L ebenfalls >25 % ULN erhöht.

Zusammenfassung: Kontinuierliche AP Erhöhung mit mehreren Werten >25 % ULN mit Verdacht auf eine PSC im Frühstadium.

Patient 3:

54-jähriger Patient mit MC seit 19 Jahren, ED mit 35 Jahren. IST. Erhöhte Leberenzyme (AST und ALT) nach Cholezystolithiasis.

18 AP Werte seit 2010, davon nur 2 erhöht. AP Mittelwert mit 106 ± 25 U/L im Normbereich.

Zusammenfassung: Keine Anhaltspunkte auf eine PSC bei normalem AP Mittelwert.

Patient 4:

48-jähriger Patient mit MC, ED mit 36 Jahren (MC seit 12 Jahren). IST. Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

Hepatitis B mit Erstdiagnose 2010 sowie Osteoporose.

14 AP Werte seit 2010, davon 5 erhöht und 1 >25 % ULN erhöht mit 178 U/L. AP Mittelwert mit $127,5 \pm 26$ U/L im Normbereich. AP rückläufig und letzter Wert im Normbereich.

Zusammenfassung: Intermittierend erhöhte AP, evtl. im Rahmen der Hepatitis B und an Knochen AP bei Osteoporose.

Patient 5:

68-jähriger Patient mit CU (Pancolitis), ED mit 40 Jahren (CU seit 28 Jahren). Keine IST, Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

4 AP Werte seit 2012, davon 1 mit 227 U/L >25 % ULN erhöht. In der Folge Normalisierung der AP Werte. AP Mittelwert mit $119,5 \pm 19$ U/L ebenfalls im Normbereich.

Zusammenfassung: Unklare einmalige >25 % ULN AP Erhöhung.

Patient 6:

57-jähriger Patient mit MC, ED mit 47 Jahren (MC seit 10 Jahren). IST, erhöhte Gamma-GT.

22 AP Werte seit 2010, davon 22 erhöht und 1 mit 173 U/L >25 % ULN erhöht. AP Mittelwert mit 130 ± 14 U/L im Normbereich.

Zusammenfassung: Intermittierende AP Erhöhung unklarer Ursache.

Patient 7:

24-jähriger Patient mit MC, ED mit 23 Jahren (MC seit 1 Jahr). IST. St.p. Lungenembolie, Peritonitis und biochemischer Pankreatitis im Untersuchungszeitraum. Vor allem Sepsis-assoziierte Cholestase, eine PSC konnte differentialdiagnostisch nicht ausgeschlossen werden.

21 AP Werte seit 2012, davon 18 >25 % ULN erhöht (max. 686 U/L am 07.08.12), die letzten 3 Werte rückläufig, nur 1 davon erhöht. AP Mittelwert mit 463 ± 185 U/L mehr als 25 % über dem oberen Grenzwert.

Eine MRCP zum PSC Ausschluss war bei Abschluss der Datenerhebung geplant, jedoch noch nicht durchgeführt.

Zusammenfassung: Patient mit Verdacht auf PSC als Differentialdiagnose bei septischer Cholestase mit >25 % ULN erhöhter AP.

Patient 8:

43-jähriger Patient mit CU, ED mit 33 Jahren (CU seit 10 Jahren). Keine IST. Eine MRCP vereinbar mit PSC ist vorhanden.

Nur 1 mit 131 U/L grenzwertig erhöhter AP Wert von 2013 vorhanden.

Zusammenfassung: Verdacht auf incipiente PSC, insgesamt wenig Patienteninformationen.

Frauen

Patientin 1:

56-jährige Patientin mit CU, ED mit 37 Jahren (CU seit 19 Jahren). Keine IST. Erhöhtes Bilirubin, Gamma-GT, AST und ALT. Eine vorhandene MRCP schließt eine PSC nicht aus. Nebenbefundliche Autoimmunpankreatitis (AIP).

9 AP Werte seit 2010, davon 1 >25 % ULN (263 U/L) und 3 erhöhte Werte. AP Mittelwert mit 118 ± 56 U/L erhöht.

Zusammenfassung: AP Erhöhung mit Verdacht auf PSC. Eine AP Erhöhung wäre auch im Rahmen der AIP möglich.

Patientin 2:

44-jährige Patientin mit MC, ED mit 35 Jahren (MC seit 9 Jahren). IST. Bilirubin und Gamma-GT normwertig

8 AP Werte seit 2011, nur 1 davon ist mit 117 U/L erhöht. Mittelwert mit 71 ± 22 U/L im Normalbereich.

Zusammenfassung: Keine Anhaltspunkte für eine PSC. AP Erhöhung auch als Messwertschwankung möglich, am ehesten im Rahmen der IST.

Patientin 3:

36-jährige Patientin mit CU, ED mit 24 Jahren (CU seit 12 Jahren). IST. EIM: Chronische Polyarthrit. Schwangerschaft zur Zeit der Datenerhebung. Mesalazin-induzierte Leberwerterhöhung (Differentialdiagnose: schwangerschaftsinduzierte AP Erhöhung). Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

19 AP Werte seit 2012, davon 9 >25 % ULN erhöht und 2 erhöht. AP Mittelwert mit 147 ± 70 U/L >25 % ULN erhöht. Max. bei 304 U/L. Letzte AP Werte im Normalbereich. AP Erhöhung rückläufig in Zeit der Schwangerschaft. Zum Ende der Datenerhebung AP Wert im Normbereich.

Zusammenfassung: AP Erhöhung am ehesten im Rahmen medikamentös-assoziiertes Leberwerterhöhung und der IST, differentialdiagnostisch im Rahmen der Schwangerschaft.

Patientin 4:

25-jährige Patientin mit CU, Pankolitis, ED mit 15 Jahren (CU seit 10 Jahren). IST, Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

2 AP Werte seit 2010, davon nur 1 mit 106 U/L minimal erhöht.

AP Mittelwert mit 96 ± 14 U/L im Normbereich.

Zusammenfassung: Einmalig erhöhter AP Wert am ehesten im Rahmen der IST. Erhöhung auch im Rahmen einer Messwertschwankung möglich.

Patientin 5:

63-jährige Patientin mit MC, ED mit 59 Jahren (MC seit 4 Jahren). Keine IST. Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

7 AP Werte seit 2011, davon nur 1 mit 115 U/L erhöht. AP Mittelwert mit 93 ± 11 U/L im Normbereich.

Zusammenfassung: Keine Anhaltspunkte für eine PSC. AP Erhöhung auch als Messwertvariation möglich.

Patientin 6:

28-jährige Patientin mit MC, ED mit 18 Jahren (MC seit 10 Jahren). IST. Erhöhte Gamma-GT und Cholinesterase sowie ausgeprägte Osteoporose.

19 AP Werte seit 2010, davon 3 $>25\%$ ULN und 6 erhöht. AP Mittelwert mit 107 ± 31 U/L minimal erhöht.

Zusammenfassung: Unklare AP Erhöhung bei laborbiochemischer Cholestase und differentialdiagnostisch möglicher Knochen-AP Erhöhung oder im Rahmen der IST.

Patientin 7:

29-jährige Patientin mit MC, ED mit 20 Jahren (MC seit 9 Jahren). IST. Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

1 AP Wert von 2010 vorhanden, der mit 108 U/L minimal erhöht ist.

Zusammenfassung: Unklare einmalige AP Erhöhung bei lediglich 1 vorhandenem Messwert am ehesten im Rahmen der IST.

Patientin 8:

32-jährige Patientin mit MC, ED mit 23 Jahren (MC seit 9 Jahren). IST, Bilirubin und Gamma-GT normwertig. Durchlebte Schwangerschaft im Untersuchungszeitraum (2012).

10 AP Werte seit 2010, davon nur 2 aufeinanderfolgende Werte mit 118 und 120 U/L leicht erhöht. AP Mittelwert mit 58 ± 36 U/L im Normbereich.

Zusammenfassung: Unklare kurzfristige und leichte AP Erhöhung ohne Anzeichen einer PSC am ehesten im Rahmen der Schwangerschaft. Differentialdiagnostisch im Rahmen der IST.

Patientin 9:

31-jährige Patientin mit MC, ED mit 26 Jahren (MC seit 5 Jahren). IST. Erhöhte Leberfermente mit erhöhter ALT und AST, Bilirubin und Gamma-GT normwertig. Ein Abort 2010 und eine erfolgreiche Schwangerschaft 2013.

3 AP Werte seit 2010, davon nur 1 mit 119 U/L zur Zeit der Schwangerschaft leicht erhöht. AP Mittelwert der letzten 3 Messungen mit 74 ± 40 U/L normal. Eine unauffällige MRCP Untersuchung liegt vor.

Zusammenfassung: AP und Leberfermenterhöhung im Rahmen der Schwangerschaft oder im Rahmen der IST.

Patientin 10:

42-jährige Patientin, MC, ED mit 24 Jahren (MC seit 18 Jahren). Keine IST. Nebendiagnosen: Psoriasis vulgaris. Erhöhte Gamma-GT.

2 AP Messungen seit 2012, beide >25 % ULN erhöht mit einem AP Mittelwertwert von $143,5 \pm 13$ U/L.

Zusammenfassung: Unklare AP Erhöhung >25 % ULN.

Patientin 11:

50-jährige Patientin mit MC, ED mit 37 Jahren (MC seit 13 Jahren). Keine IST. Nebenbefunde: Osteoporose, St.p. Pankreatitis, nichtinvasives Urothelkarzinom. AST erhöht, Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

10 AP Messungen seit 2011, davon 6 erhöht und 1 >25 % ULN erhöht. AP Mittelwert mit 113 ± 16 U/L erhöht.

Zusammenfassung: AP Erhöhung am ehesten im Rahmen der Begleiterkrankungen.

Patientin 12:

23-jährige Patientin mit CU, ED mit 20 Jahren (CU seit 3 Jahren) mit initial septischem Zustandsbild. Azathioprin-Unverträglichkeit. IST, Bilirubin und Gamma-GT normwertig. 5 AP Werte seit 2013, davon nur 1 mit 114 U/L erhöht. AP Mittelwert mit 76 ± 29 U/L im Normbereich.

Zusammenfassung: Einmalige AP Erhöhung am ehesten im Rahmen der IST.

Patientin 13:

28-jährige Patientin mit MC, ED mit 21 Jahren (MC seit 7 Jahren). Nebenbefunde: AA Amyloidose, chronische Niereninsuffizienz mit nephrotischem Syndrom. IST. Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

21 AP Messungen seit 2012, davon 10 >25 % ULN erhöht und 7 $>ULN$ aber <25 % ULN erhöht. Maximalwert 202 U/L. Der AP Mittelwert ist mit 130 ± 27 U/L erhöht. Bei Ende der Datenerhebung rückläufige AP.

Zusammenfassung: Erhöhte AP am ehesten im Rahmen der Begleiterkrankungen (nephrotischen Syndroms und AA Amyloidose) und der IST.

Patientin 14:

51-jährige Patientin mit MC, ED mit 50 Jahren (MC seit einem Jahr). IST. Erhöhte Gamma-GT, AST und ALT.

10 AP Werte seit 2010, davon 5 erhöht. AP Mittelwert mit 106 ± 14 U/L leicht erhöht.

Zusammenfassung: Ungeklärte leichte, aber intermittierende AP Erhöhung bei gleichzeitig erhöhten Leberfermenten, am ehesten im Rahmen der IST.

Patientin 15:

57-jährige Patientin mit MC, ED mit 36 Jahren (MC seit 21 Jahren). Keine IST, Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

3 AP Werte seit 2010, davon sind 2 erhöht. AP Mittelwert mit 109 ± 16 U/L.

Zusammenfassung: Unklare AP Erhöhung.

Patientin 16:

46-jährige Patientin mit MC, ED mit 22 Jahren (MC seit 24 Jahren). IST.

26 AP Werte seit 2010, davon nur 4 erhöht und 1 mit 165 U/L >25 % ULN erhöht. Mittelwerts AP Wert mit 85 ± 13 U/L im Normalbereich.

Zusammenfassung: Ungeklärte temporäre AP Erhöhung am ehesten im Rahmen der IST.

Patientin 17:

29-jährige Patientin mit MC, ED mit 21 Jahren (MC seit 8 Jahren). IST. Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

Im Zeitraum der Datenerhebung 2 Schwangerschaften.

12 AP Werte seit 2010, davon 2 >25 % ULN erhöht und 1 erhöht. AP Mittelwert mit 79 ± 39 U/L nicht erhöht.

Zusammenfassung: AP Erhöhung am ehesten im Rahmen der Schwangerschaft oder der IST. Bei Ende der Datenerhebung lagen keine klinischen Hinweise einer PSC vor.

Patientin 18:

52-jährige Patientin mit MC, ED mit 35 Jahren (MC seit 17 Jahren). Keine IST. Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

Nebenbefund: Niereninsuffizienz.

13 AP Werte seit 2010, davon 10 erhöht und 3 >25 % ULN erhöht. AP Mittelwert mit 125 ± 10 U/L erhöht.

Zusammenfassung: Unklare persistierende AP Erhöhung. Differentialdiagnostisch AP Erhöhung im Rahmen der Niereninsuffizienz.

Patientin 19:

51-jährige Patientin mit MC, ED mit 51 Jahren. IST. Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

Pankreatitis sowie latente Tuberkulose im Zeitraum der Datenerhebung.

14 AP Werte seit 2012, davon 2 erhöht. AP Mittelwert im Normbereich mit 83 ± 21 U/L.

Zusammenfassung: Zweimalige geringe AP Erhöhung am ehesten im Rahmen der Pankreatitis und der IST.

Patientin 20:

32-jährige Patientin mit MC, ED mit 19 Jahren (MC seit 13 Jahren). Keine IST. Bilirubin und Gamma-GT normwertig. Schwangerschaft 2013.

2 AP Werte seit 2013, davon 1 mit 106 U/L erhöht. AP Mittelwert mit $86,5 \pm 28$ U/L im Normbereich.

Zusammenfassung: Einmalige minimale AP Erhöhung bei normalem Mittelwert, am ehesten im Rahmen der Schwangerschaft.

Patientin 21:

32-jährige Patientin mit MC, ED mit 25 Jahren (MC seit 7 Jahren). IST. Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

14 AP Werte seit 2010, davon nur 1 erhöht (117 U/L). AP Mittelwert mit 78 ± 22 U/L im Normbereich.

Zusammenfassung: AP Erhöhung am ehesten im Rahmen der IST.

Patientin 22:

39-jährige Patientin mit MC, ED mit 29 Jahren (MC seit 10 Jahren). Keine IST.

3 AP Werte seit 2010, davon 1 mit 109 U/L leicht erhöht. AP Mittelwert mit 90 ± 16 U/L im Normbereich.

Zusammenfassung: Einmalige leichte AP Erhöhung mit unklarer Ursache. Messwertvariation möglich.

Patientin 23:

34-jährige Patientin mit MC, ED mit 27 Jahren (MC seit 7 Jahren). IST. Schwangerschaft 2013.

3 AP Werte von 2013 vorhanden, davon 1 mit 145 U/L $>25\%$ ULN erhöht. Der AP Mittelwert mit 90 ± 48 U/L liegt im Normalbereich.

Zusammenfassung: Unklare einmalige AP Erhöhung $>25\%$ ULN, am ehesten im Rahmen der Schwangerschaft und der IST.

Patientin 24:

32-jährige Patientin mit CU, ED mit 25 Jahren (CU seit 7 Jahren). IST. Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

Seit 2010 zwei Schwangerschaften und Nebendiagnose Steatosis hepatis.

Es liegen 11 AP Werte seit 2010 vor, davon 4 >105 U/L und 1 >130 U/L ($>25\%$ ULN) bei einem erhöhten AP Mittelwert von 111 ± 17 U/L. Die Werte fallen in und um die Zeit der Schwangerschaften. Eine vorhandene MRC Untersuchung zeigte keine Hinweise auf eine (beginnende) PSC.

Zusammenfassung: AP Erhöhung am ehesten im Rahmen der Schwangerschaft und der IST.

Patientin 25:

27-jährige Patientin mit CU, ED mit 18 Jahren (CU seit 9 Jahren). Unter immunsuppressiver Therapie. 2 Schwangerschaften im Zeitraum der Datenerhebung (2010 und 2012).

16 AP Messungen, davon 4 erhöht und 3 >25 % ULN erhöht. Die Messungen fallen in und um die Zeit der Schwangerschaften. AP Mittelwert mit 99 ± 24 U/L im Normbereich.

Zusammenfassung: AP Erhöhung am ehesten im Rahmen der Schwangerschaft und der IST.

Patientin 26:

22-jährige Patientin mit MC, ED mit 21 Jahren (MC seit 1 Jahr). Keine IST, Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

3 AP Werte seit 2010, nur 1 Wert leicht erhöht mit 114 U/L (andere mit 70 und 67 U/L im Normalbereich). AP Mittelwert mit 84 ± 26 U/L im Normbereich.

Zusammenfassung: AP Erhöhung im Rahmen einer Messwertschwankung möglich.

Patientin 27:

30-jährige Patientin mit MC, ED mit 20 Jahren (MC seit 10 Jahren). Keine IST. Es bestand eine Schwangerschaft im Zeitraum der Datenerhebung (2012).

4 AP Werte seit 2010, davon nur 1 erhöht. Erhöhung zur Zeit der Schwangerschaft, in der Folge Normalisierung der AP Werte. AP Mittelwert mit 88 ± 32 U/L im Normbereich.

Zusammenfassung: AP Erhöhung am ehesten im Rahmen der Schwangerschaft.

Patientin 28:

26-jährige Patientin mit MC, ED mit 20 Jahren (MC seit 6 Jahren). IST. Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

4 AP Werte seit 2013, davon nur 1 mit 123 U/L erhöht. AP Mittelwert mit 67 ± 6 U/L im Normbereich.

Zusammenfassung: AP Erhöhung am ehesten im Rahmen der IST. Keine klinischen Anhaltspunkte für eine PSC.

Patientin 29:

46-jährige Patientin mit CU, ED mit 38 Jahren (CU seit 8 Jahren). IST, Bilirubin und Gamma-GT normwertig.

8 AP Werte seit 2010, davon nur 1 mit 115 U/L erhöht. AP Mittelwert mit 85 ± 17 U/L im Normbereich.

Zusammenfassung: Einmalige AP Erhöhung am ehesten im Rahmen der IST.

In der folgenden Tabelle sind wesentliche demographische und klinische Daten der Kohorte dargestellt. Ein Schub der CED wurde dann als solcher gewertet, wenn (I) eine Erhöhung der Entzündungsparameter (CRP >5mg/l, Calprotectin im Stuhl >260mg/kg, Leukozyten >12 G/l) vorlag und/oder (II) ein entsprechender Vermerk im Arztbrief einen diesbezüglichen Hinweis gab.

Demographische Daten	CU (n=11)		MC (n=26)	
	♀(n=7)	♂(n=4)	♀ (n=22)	♂(n=4)
Alter (MW ± STABW)	35 ± 11 (22-63)	48 ± 16 (19-68)	39 ± 11 (24-63)	46 ± 13 (24-57)
AP (MW ± STABW)	104 ± 24 (76 - 147)	148 ± 49 (119 - 222)	94 ± 21 (58- 143)	206 ± 170 (106- 462)
AP Mittelwert > 25 % ULN (n=)	1	1	1	1
AP Mittelwert >ULN und <25 % über ULN (n=)	3	1	6	0
<u>Medikation</u>				
- Azathioprin (Imurek®, Immunoprin®) (n=18)	3	1	12	2
- 6-Mercaptopurin (Purinethol®) (n=3)	2	0	1	0
- Infliximab (Remicade®) (n=6)				
- Adalimumab (Humira®) (n=11)	1	0	5	3
	3	0	8	0
CED Schub zur Zeit der AP Erhöhung	4	3	8	2
Zeitgleiche Erhöhung mindestens einer der folgenden Leberfermente: AST, ALT, Gamma-GT, Bilirubin	2	0	7	3

Tabelle 6 Demographische Daten der Kohorte, unterteilt nach Geschlecht und CED

6.2.1 Geschlechtsverteilung

29 der 37 PatientInnen waren weiblich (3/4), nur 8 von 37 (1/4) männlich (78 % Frauen und 22 % Männer).

6.2.2 Altersverteilung

Der Altersmittelwert des PatientInnenkollektivs bei der Datenerhebung betrug 40 ± 13 (19-68) Jahre. Bei den Frauen betrug der Altersmittelwert 38 ± 11 Jahren (22–63 Jahre).

Bei den Männern lag der Altersmittelwert bei 47 ± 16 Jahren (19-68 Jahre). Das Alter der CU PatientInnen lag bei 47 ± 17 Jahren (19–68 Jahre). Bei den Frauen mit CU betrug der Altersmittelwert 35 ± 11 Jahre (22–63 Jahre). Bei den Männern mit CU lag der Altersmittelwert bei 47 ± 17 Jahren (19–68 Jahre). Das Alter bei der Erstdiagnose der CU lag bei 30 ± 12 Jahren (15–38 Jahre). Die Frauen mit CU waren bei Erstdiagnose 28 ± 11 Jahre (15–59), die Männer 36 ± 12 (17–59 Jahre). Das Alter der MC PatientInnen lag bei 45 ± 13 Jahren (24–57 Jahre). Bei den Frauen mit MC betrug der Altersmittelwert 38 ± 11 Jahre (24–63 Jahre). Bei den Männern mit Crohn lag der Altersmittelwert bei 45 ± 13 Jahren (19–68 Jahre). Das Alter bei der Erstdiagnose des MC betrug 30 ± 12 Jahre (15–59 Jahre). Die Frauen mit MC waren bei Erstdiagnose 29 ± 11 Jahre (18–59), die Männer 35 ± 8 Jahre (23–47 Jahre). Unterteilt nach Geschlecht und CED waren CU-Patientinnen mit 35 ± 11 Jahren (23–56) jünger als die MC PatientInnen mit 39 ± 11 (22–63) Jahren, während bei den Männern die MC Patienten mit 46 ± 13 (24–57) Jahren jünger als die CU-Patienten mit 48 ± 16 (19–68) Jahren waren. Das Alter bei der Erstdiagnose Kohorte liegt bei 30 ± 12 Jahren (15–59 Jahre). Die Frauen waren bei Erstdiagnose mit 28 ± 11 Jahre (15–59) jünger als die Männer mit 36 ± 12 (17–59) Jahre)

6.2.3 CED

Von den 37 PatientInnen hatte die Mehrzahl einen MC (26 von 37 PatientInnen, ca. 70 %) und nur 11 der 37 PatientInnen (ca. 30 %) eine CU. Von den Frauen waren 76 % (22 von 29) MC PatientInnen und nur 24 % (7 von 29) hatten eine CU. Bei den Männern hatten 50 % (4 Patienten) einen MC und 50 % (4 Patienten) eine CU.

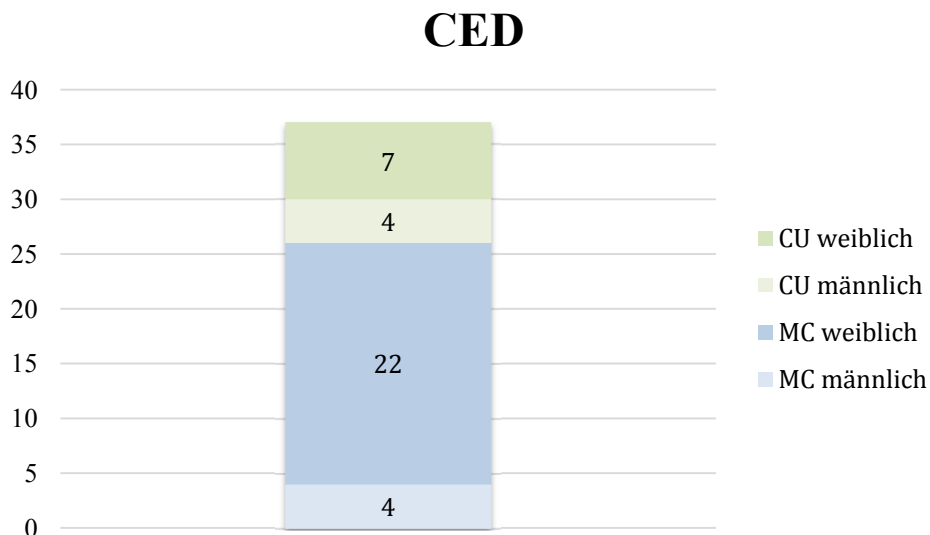


Abbildung 1: CU und MC Verteilung in der Kohorte (n=37), aufgeteilt nach Geschlecht.

Insgesamt umfasste das PatientInnenkollektiv mehr MC PatientInnen als PatientInnen mit CU (ca. 2/3 der PatientInnen hatte eine MC und nur ca. 1/3 eine CU). Nur bei den Männern war das Verhältnis MC zu CU mit 4:4 (jeweils 50 %) ausgeglichen.

6.2.4 AP

Der AP Mittelwert wurde aus allen von den jeweiligen PatientInnen vorhandenen AP Messwerten im Auswertungszeitraum errechnet. Die Anzahl der Messwerte variierte von 1 bis zu 26 Einzelwerten im Untersuchungszeitraum. Im Mittel wurden 9 ± 7 AP Werte pro PatientInnen gemessen. Der AP Mittelwert der gesamten Kohorte lag bei 108 ± 66 (36–702) U/L. Dabei war der Männer mit 177 ± 121 (56–702) U/L höher als der der Frauen mit 97 ± 22 (36–304) U/L. Bei der Patientin mit Verdacht auf eine PSC lag der AP Mittelwert bei 118 ± 55 U/L (84–263 U/L), bei den beiden Männern mit Verdacht auf eine PSC lag der AP Mittelwert bei 214 ± 79 U/L (131–332 U/L). Von den 37 PatientInnen mit einer mindestens einmalig erhöhten AP hatten nur 14 (38 %) einen erhöhten AP Mittelwert $>ULN$ [>105 U/L bei Frauen und >130 U/L bei Männern] (siehe Abbildung 9). Davon hatten 10 PatientInnen (26 % von 37 und 1 % von den 979 PatientInnen) einen AP Wert $>ULN$, aber <25 % ULN (<130 U/L bei Frauen und <165 U/L bei Männern). Diese 10 PatientInnen waren 3 Frauen mit CU, 1 Mann mit CU und 6 Frauen mit MC. Kein männlicher MC-Patient hatte einen AP Mittelwert in diesem Bereich. Bei 4 PatientInnen lag der AP Mittelwert >25 % ULN, daher >130 U/L bei den Frauen bzw. >165 U/L bei den Männern, davon je 1 Patient und einer Patientin mit CU bzw. MC.

Erhöhter AP-Wert

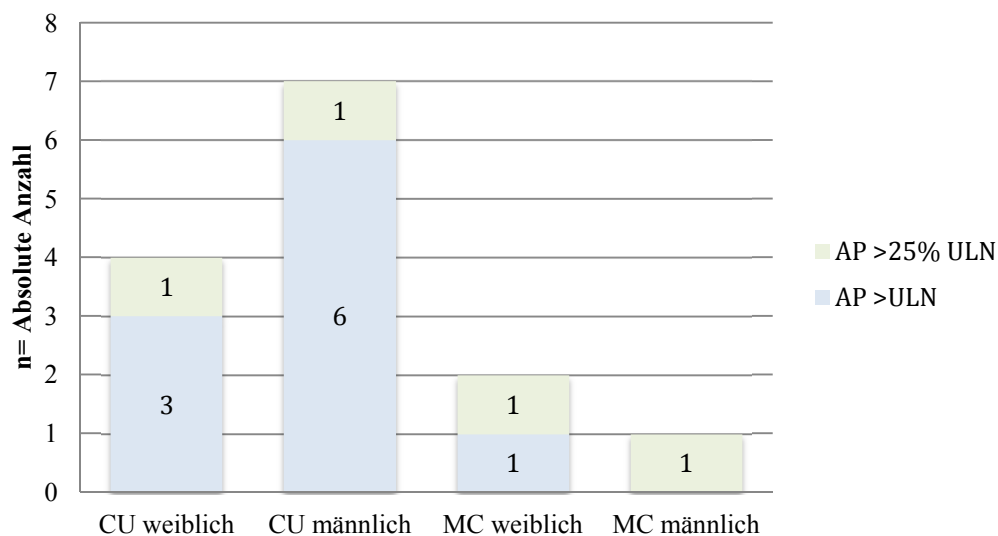


Abbildung 2: Erhöhter AP Mittelwert, unterteilt nach Geschlecht und CED in absoluten Zahlen.
Insgesamt war der AP Mittelwert bei 14 PatientInnen erhöht.
Frauen: ULN = [105 U/L], >25 % ULN = [>130U/L], <25 % ULN = [105- 130 U/L].
Männer: ULN = [130 U/L], >25 % ULN = [>165 U/L], <25 % ULN = [130- 165 U/L].

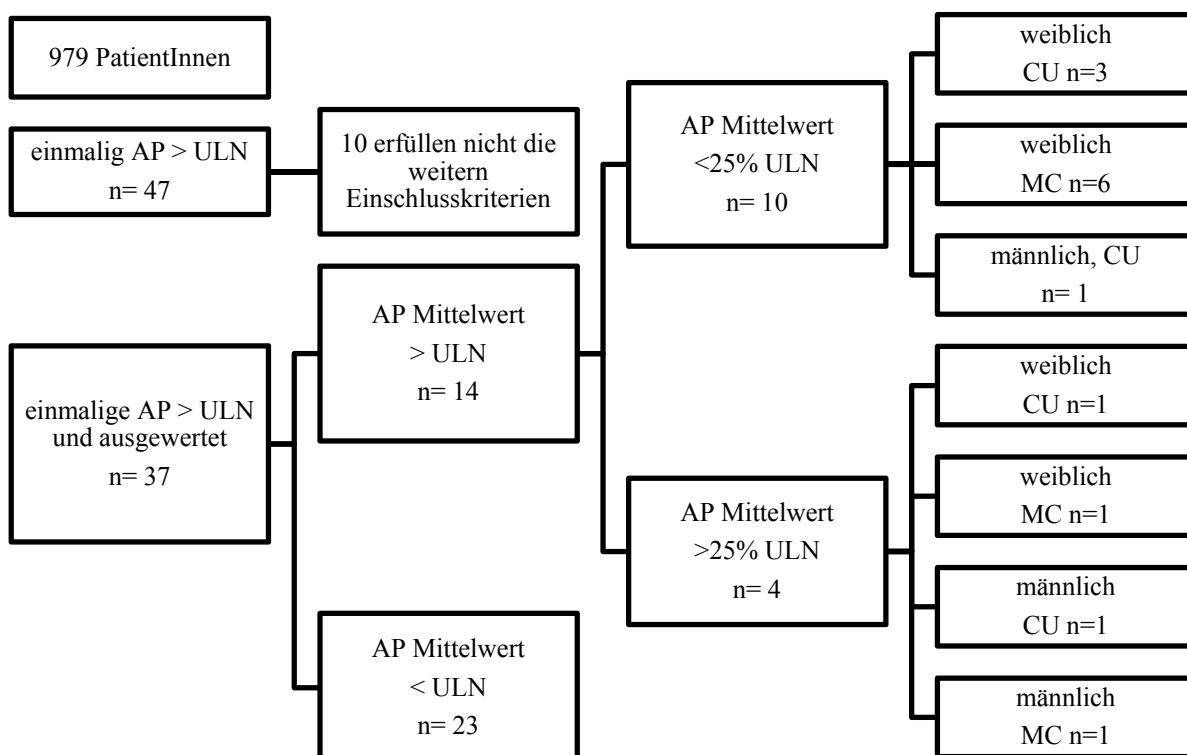


Abbildung 3: AP Mittelwerte im Flussdiagramm.
Frauen: ULN = [105 U/L], >25 % ULN = [>130U/L], <25 % ULN = [105- 130 U/L]; Männer: ULN = [130 U/L], >25 % ULN = [>165 U/L], <25 % ULN = [130- 165 U/L].

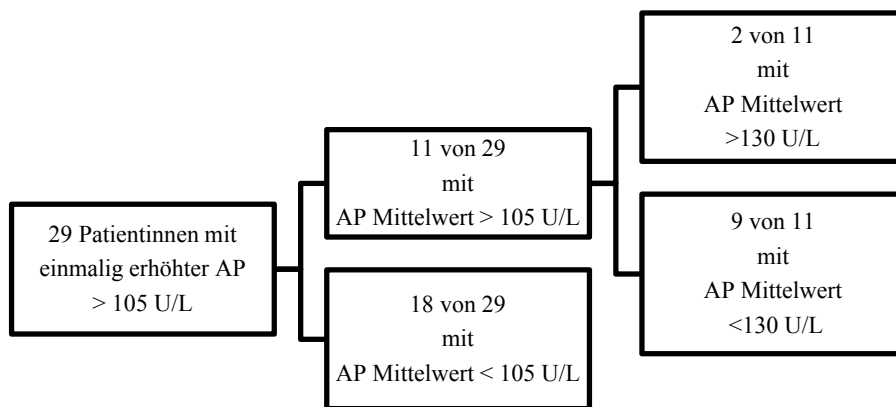


Abbildung 4: AP Wert der Frauen

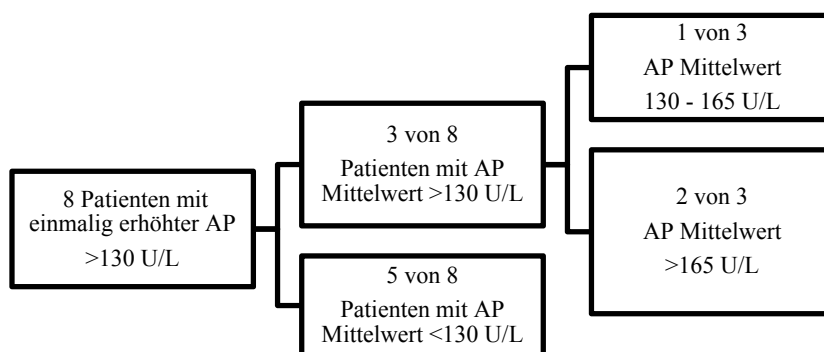


Abbildung 5: AP Mittelwerte der Männer

Fünf der 8 Männer mit einmaliger AP Erhöhung zeigten im Verlauf einen normalen AP Mittelwert (<130 U/L). Drei der 8 Männer hatten einen erhöhten AP Mittelwert, 2 davon >25 % ULN. Eine isolierte AP Erhöhung lag bei 25 der 37 PatientInnen bzw. bei 2,5 % der 979 CED PatientInnen vor; bei 12 der 37 PatientInnen kam es zu einer zeitgleichen Erhöhung von mindestens 1 der folgenden Leberwerte: Bilirubin, AST, ALT oder Gamma-GT.

6.2.5 Mögliche Ursachen der AP Erhöhung

Von den 37 PatientInnen wurden die Krankenakten auf mögliche Ursachen der AP Erhöhung hin untersucht. Diese umfassten (I) Nebenwirkung der IST (n=21), (II) Schwangerschaft (n=9), (III), medikamentös-assoziierte Leberwerterhöhung (n=2), (IV) Pankreatitis/ Autoimmunpankreatitis (n=3), (V) Urothelzellkarzinom (n=1), (VI) Osteoporose (n=3), (VII) Hepatitis B (n=1), (VIII) Niereninsuffizienz/nephrotisches Syndrom (n= 2) und (IX) Sepsis-assoziierte Cholestase (n=1). Der Verdacht auf eine PSC wurde bei 3 PatientInnen mit einmalig erhöhter AP (8 % der 37 PatientInnen) gestellt. (siehe Abbildung 8).

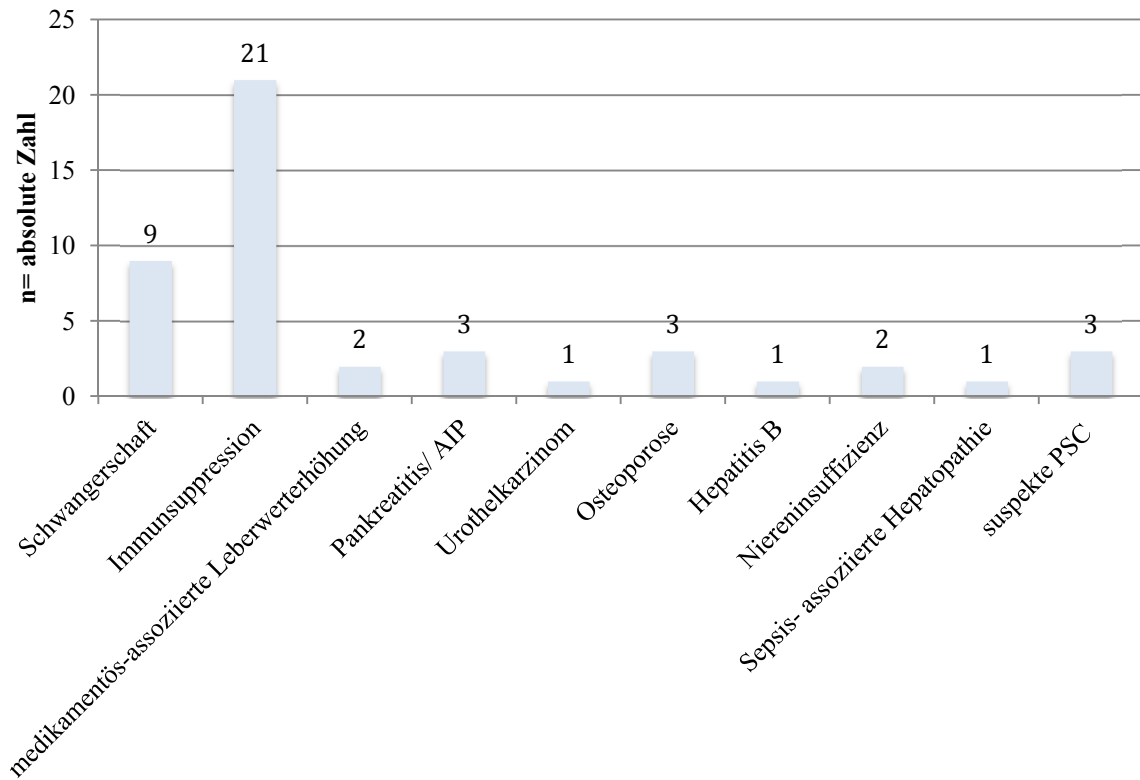


Abbildung 6: Differentialdiagnosen für eine (mindestens einmalige) AP Erhöhung. Die Zahlen beziehen sich auf das Vorliegen der entsprechenden Kondition; auf einzelne PatientInnen konnten auch mehrere der zu einer AP Erhöhung führenden Kondition gleichzeitig zutreffen.

Dabei konnten bei 18 PatientInnen 1, bei 7 PatientInnen 2 und bei 4 PatientInnen 3 mögliche Ursachen für die AP Erhöhung gefunden werden (siehe Abbildung 7).

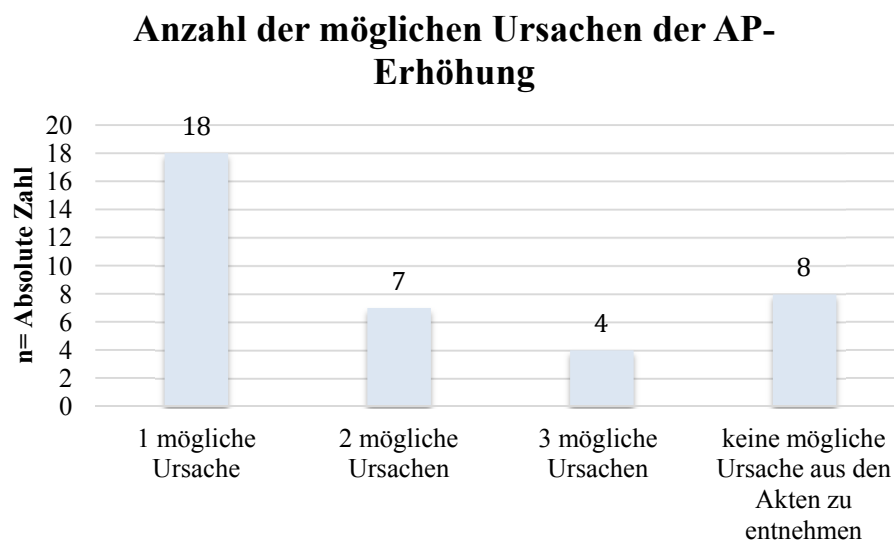


Abbildung 7: Anzahl der gefundenen möglichen Ursachen der AP Erhöhung pro PatientIn

Im folgenden wird genauer auf die zuvor beschriebenen PatientInnen mit AP Erhöhung eingegangen. Die PatientInnen sind je in eckigen Klammern aufgeführt.

Bei 8 PatientInnen mit einer mindestens einmalig erhöhten AP ließ sich aus den Akten keine mögliche Differentialdiagnose entnehmen, davon

- 4 (1 Mann und 3 Frauen) ohne erhöhten AP Mittelwert
- 2 (Patient [8] und Patientin [15]) mit einem AP Mittelwert $>ULN <25\% ULN$
- 2 (Patient [2] und Patientin [10]) mit einem AP Mittelwert $>25\% ULN$

Bei Patient [2] und Patient [8] bestand zugleich der Verdacht auf eine PSC (MRCP gestützt). Patientin [10] und [15] hatten bei Abschluss der Datenerhebung noch keine weitere Abklärung der AP Erhöhung erhalten. Zusammenfassend wurde eine incipiente PSC bei 3 PatientInnen mit einmalig erhöhter AP (8 % der 37 PatientInnen) festgestellt.

In Tabelle 5 sind die möglichen Ursachen mit dem entsprechenden AP Mittelwert der jeweiligen Patientin bzw. des jeweiligen Patienten dargestellt. Alle Kombinationen wurden aufgelistet. Jede/r Patient/in kommt 1 x in der Tabelle vor.

Mögliche Ursachen für eine Erhöhung des AP Mittelwerts		< 105/ 130 U/L		105 - 130 / 130 - 165 U/L		> 130 / 165 U/L		Summe insgesamt
		CU	MC	CU	MC	CU	MC	
Schwangerschaft	w		4					4
IST + Schwangerschaft	w	1	2					3
IST + Schwangerschaft + medikamentös-assoziierte Leberwerterhöhung	w			1		1		2
	w	3	4		2			9
IST	m		2					2
IST + St.p. Cholezystitis	m		1					1
IST + HBV + Osteoporose	m		1					1
IST + Niereninsuffizienz/ nephrotisches Syndrom	w			1				1
IST + Pankreatitis	w		1					1
IST + Osteoporose	w				1			1
Sepsis assoziierte Cholestase	m						1	1
Niereninsuffizienz	w				1			1
Urothelzellkarzinom + Pankreatitis + Osteoporose	w				1			1
Autoimmunpankreatitis + Verdacht auf beginnende PSC	w			1				1
Verdacht auf beginnende PSC	m			1		1		2
Keine Differentialdiagnose zu erheben	w		4		1		1	6
	m	1						1
Summe		5	18	4	6	2	2	37

Tabelle 7: Patientenzahl und mögliche Ursachen für die AP Erhöhung.
IST = IST; m = männlich; w = weiblich.

Von den 29 Frauen waren 9 im Untersuchungszeitraum schwanger. Von den 9 schwangeren Patientinnen hatten 6 einen MC und 3 eine CU. Bei 7 Patientinnen kam es zu keiner Erhöhung des AP Mittelwertes (bei keiner der schwangeren MC Patientinnen und bei 1 CU Patientin). Zwei Frauen mit CU und begleitender medikamentös-assoziiertes Leberwerterhöhung hatten einen erhöhten AP Mittelwert (Patientin [3] und [24]), eine davon >25 % ULN (Patientin [3]). Keine von beiden hatte eine ERCP oder MRCP erhalten. Klinisch wurde bei keiner der Verdacht auf eine beginnende PSC gestellt. Die Patientin [3] mit dem AP Wert >25 % ULN hatte eine CU sowie eine begleitende medikamentös-assoziiertes Leberwerterhöhung und war unter einer IST mit Humira®.

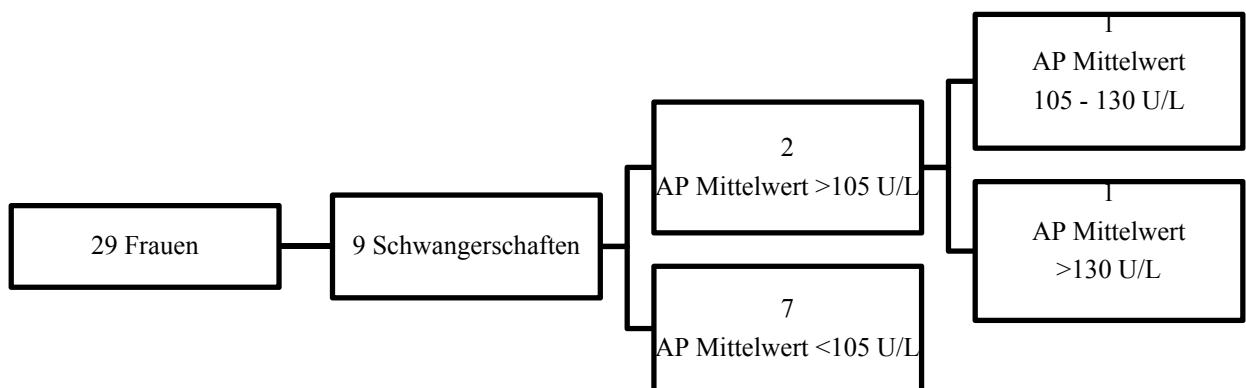


Abbildung 8: AP Werte der schwangeren Frauen. Beide Patientinnen mit erhöhtem AP Mittelwert hatten eine CU sowie eine. medikamentös-assoziiertes Leberwerterhöhung.

6.2.6 Immunsuppression

Insgesamt hatten 21 der 37 PatientInnen im Untersuchungszeitraum eine IST. Siebzehn der 21 PatientInnen waren Frauen und 4 Männer. Prozentual gesehen hatten 55 % der Frauen (17/29) und 50 % der Männer (4/8) eine IST erhalten. Vierzehn PatientInnen hatten unter der IST eine mindestens einmalige AP Erhöhung, der AP Mittelwert lag hier aber unter ULN. Von den 14 PatientInnen hatte 1 eine begleitende Pankreatitis, 1 eine Hepatitis B und Osteoporose und 1 eine St.p. Cholezystitis; 3 Patientinnen waren schwanger und 8 PatientInnen waren lediglich unter IST (siehe Tabelle 6). Sechs PatientInnen unter IST hatten einen erhöhten AP Mittelwert, bei 4 davon konnte jedoch noch mindestens eine weitere mögliche Ursache für die AP Erhöhung gefunden werden (Schwangerschaft und Leberwerterhöhung (n=2), Niereninsuffizienz (n=1) und Osteoporose (n=1)). Nur 1 Patientin (Patientin [17]) hatte eine MRCP erhalten. Ihr AP Mittelwert lag jedoch im

Normbereich und es zeigten sich keine Hinweise auf eine PSC. Der klinische Verdacht auf eine beginnende PSC bestand bei keiner der PatientInnen unter IST.

6.2.7 MRCP

Von den 37 PatientInnen hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung lediglich 5 eine MRCP Untersuchung; keine/r hatte eine ERCP. In 3 der 5 MRCP Untersuchungen (Patientin [1], Patient [2] und Patient [8]) war der Befund vereinbar mit einer PSC (Verdacht auf beginnende PSC), eine Diagnosestellung war jedoch zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht erfolgt. Patient [2] (19 Jahre) hatte eine erhöhte AP $>25\%$ ULN (222 ± 80 [139–378] U/L), von Patient [8] (43 Jahre) lag nur eine AP von 131 U/L vor. Patient [2] und Patient [8] standen unter keiner IST, hatten beide eine CU und bei ihnen war das Untersuchungsergebnis vereinbar mit einer incipienten PSC. Beide Patienten sind auffallend jung und unter dem Durchschnittsalter des männlichen Studienkollektives von 47 ± 16 Jahren. Von den 3 Frauen, die eine MRCP Untersuchung hatten, bestand bei 2 ein MC (Patientin [9], 31 Jahre; Patientin [17], 29 Jahre) und bei 1 eine CU (Patientin [1], 56 Jahre). Aufgrund des MRCP Ergebnisses bestand bei Patientin [1] mit CU der Verdacht auf eine beginnende PSC bei gleichzeitig bestehender Autoimmunpankreatitis. Sie war auch die Einzige mit einem erhöhten AP Mittelwert (118 ± 56 U/L). Patientin [1] stand unter keiner IST. Sowohl Patientin [9] als auch Patientin [17], beide mit einem MC, waren im Untersuchungszeitraum schwanger, standen im Auswertungszeitraum unter einer IST und hatten keinen erhöhten AP Mittelwert (Patientin [9]: 73 ± 40 [45–119] und Patientin [17] 79 ± 39 [39–146] U/L). Patientin [9] hatte lediglich eine einmalige geringe AP Erhöhung mit 109 U/L (1 von insgesamt 3 Werten erhöht), während bei Patientin [17] 3 von 12 AP Werten erhöht waren.

Die Befunde, welche in der MRCP Untersuchung mit einer PSC vereinbar sind, stammen allesamt von PatientInnen mit CU bei gleichzeitig erhöhtem AP Mittelwert. Diese PatientInnen standen unter keiner IST. Die 2 MRCP Befunde der Patientinnen mit MC (Patientin [9] und [17]) hingegen lieferten keine Hinweise auf eine bestehende oder sich entwickelnde PSC. Eine Patientin (Patientin [10]) mit AP Mittelwert $>25\%$ ULN (143 ± 13 [134–153] U/L) sowie Patientin [15] mit einem AP Mittelwert $>ULN <25\%$ ULN (109 ± 16 [95–127] U/L) hatten noch keine MRCP erhalten, obwohl keine Hinweise auf eine extrahepatische Ursache für die AP Erhöhung vorlagen.

6.2.8 PSC

Von den ausgewerteten 37 PatientInnen hatten 14 (37 % der 37 und 1,4 % der 979 PatientInnen) über 3 Jahre einen AP Mittelwert >ULN. Bei 3 der 14 PatientInnen (21 % der 14 PatientInnen, 8 % der 37 und 0,3 % der 979 PatientInnen) wurde anhand der vorliegenden Befunde eine beginnende PSC vermutet. Diese Vermutung basierte bei allen 3 PatientInnen auf einer vorab durchgeführten MRCP Untersuchung. Bei 2 PatientInnen (Patientin [1] und Patient [8]) lag die AP Mittelwert-Erhöhung >ULN und <25 % ULN. Patientin [1] hatte dabei eine begleitende Autoimmunpankreatitis. Bei Patient [8] konnte keine weitere Ursache der AP Erhöhung gefunden werden. Bei Patient [2] lag der AP Mittelwert >25 % ULN. Bei ihm konnten den Akten ebenfalls keine weiteren Differentialdiagnosen entnommen werden.

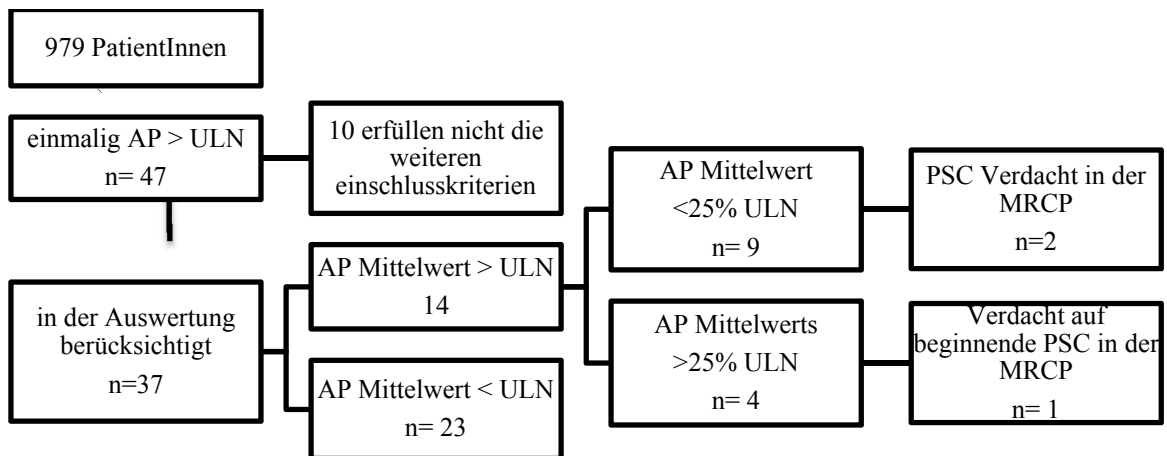


Abbildung 9: PatientInnen mit Verdacht auf eine PSC in der MRCP

6.3 Zusammenfassung

Von 979 PatientInnen sind 47 durch eine mindestens 1 x erhöhte AP aufgefallen. Zehn davon wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen (bereits bekannte PSC n=5, keine CED n=1, älter als 70 Jahre n=2, ohne weitere Dokumentation n=1, posttraumatische sekundär sklerosierende Cholangitis n=1). Siebenunddreißig der 47 PatientInnen erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Auswertung eingeschlossen, daher hatten 3,8 % der 979 CED PatientInnen ohne bekannte PSC eine mindestens einmalig erhöhte AP. Vierzehn PatientInnen hatten über den Zeitraum von 3 Jahren einen erhöhten AP Mittelwert (1,4 % der 979 und 37 % der 37 CED PatientInnen) und bei 3 bestand nach Abschluss der Aktendurchsicht der Verdacht auf eine beginnende PSC (0,3 % der 979 CED PatientInnen). Bei den restlichen 23 (63 % von 37) kam es zu einer spontanen

Normalisierung der AP Werte. Elf der 37 PatientInnen (30 %) hatten eine CU und 26 der 37 PatientInnen (70 %) einen MC. Das Durchschnittsalter bei Datenerhebung betrug 40 ± 13 (19–68) Jahren, nach den Geschlechtern unterteilt lag der Altersmittelwert der Frauen bei 38 ± 11 (22–63) Jahren und das der Männer bei 47 ± 16 (19–68) Jahren. Neunundzwanzig der 37 PatientInnen waren weiblich und 8 von 37 männlich ($\frac{3}{4}$ Frauen und $\frac{1}{4}$ Männer). Elf der 29 Frauen hatten eine Erhöhung des AP Mittelwertes (>105 U/L), davon 9 Patientinnen <25 % ULN und 2 Patientinnen >25 % ULN (>130 U/L). Von den 11 Frauen mit erhöhten AP Mittelwerten konnte bei 9 eine mögliche Ursache der AP Erhöhung identifiziert werden: (I) IST bei Schwangerschaft und medikamentös-assoziiertes Leberwerterhöhung (n=2), (II) IST (n=2), (III) IST und Niereninsuffizienz/nephrotisches Syndrom (n= 1), (IV) IST und Osteoporose (n=1), (V) Niereninsuffizienz (n=1), (VI) Urothelzellkarzinom mit Pankreatitis und Osteoporose (n=1), (VII) Verdacht auf eine beginnende PSC bei Autoimmunpankreatitis (n=1) (siehe Tabelle 6). Bei 2 Patientinnen mit erhöhtem AP Mittelwert (Patientin [10] >25 % ULN und Patientin [15] $>ULN$ und <25 % ULN) konnte den Akten keine mögliche Differentialdiagnose entnommen werden. Beide PatientInnen, bei denen die AP Erhöhung ungeklärt bleibt, hatten bei Abschluss der Datenerhebung noch keine MRCP zur Abklärung erhalten. Bei 18 Patientinnen mit einmaliger AP Erhöhung zeigte sich im Verlauf keine Erhöhung des AP Mittelwertes. Bei den Männern lag bei 3 von 8 eine Erhöhung des AP Mittelwertes vor, davon 1 mit einer Erhöhung <25 % ULN (Patient [8], 131 U/L bei incipienter PSC) und 2 Patienten mit >25 % ULN (Patient [2], 222 ± 80 (139–378) U/L bei Verdacht auf eine beginnende PSC und Patient [7] mit 462 ± 185 (122–702) U/L bei Sepsis-assoziiertes Cholestase. Fünf der insgesamt 37 PatientInnen hatten eine MRCP erhalten (Frauen n=3 und Männer n=2), davon

- 1 Patientin (Patientin [1]) mit einem erhöhten AP Mittelwert $> ULN$ und <25 % ULN;
- 2 Patientinnen (Patientin [9] und [17]) mit einem AP Mittelwert im Normbereich;
- 1 Patient (Patient [8]) mit einem AP Mittelwert $> ULN$ und <25 % ULN;
- 1 Patient (Patient [2]) mit einem AP Mittelwert von >25 % ULN.

Die 3 Befunde, welche mit einer PSC vereinbar sind (n=3, davon 2 Männer und 1 Frau), stammen alle von PatientInnen mit CU bei gleichzeitig erhöhtem AP Mittelwert und standen unter keiner IST. Beide Patienten (Patient [2] und Patient [8]) sind (19 und 43 Jahre) im Vergleich zu Patient [1] (56 Jahre) auffallend jung. Beide Patientinnen mit dem

AP Mittelwert von >25 % ULN (Patientin [3] und [10]) hatten keine MRCP erhalten. Bei Patientin [3] konnte eine mögliche Ursache für die Erhöhung gefunden werden (IST bei Schwangerschaft und medikamentös-assoziiierter Leberwerterhöhung), bei Patientin [10] nicht. Von den Männern mit einem AP Mittelwert >25 % ULN (Patient [2] und [7]) hatte einer der beiden eine MRCP erhalten (Patient [2]), Patient [7] hingegen keine. Bei Patient [7] konnte jedoch eine mögliche Ursache für die AP Erhöhung gefunden werden (Sepsis-assoziierte Cholestase).

7 Diskussion

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) zählen zu den „emerging diseases“; sie stehen in einem Zusammenhang mit dem westlichen Lebensstil und der Industrialisierung (3). In den kommenden Jahren wird aufgrund der derzeitigen Entwicklung und Globalisierung mit einer weiteren Zunahme der Fälle gerechnet (3,60). Für die Betroffenen stellen CED nicht nur auf den Darm beschränkte Erkrankungen dar, sondern betreffen mit den zahlreichen extraintestinalen Manifestationen (EIM) den gesamten Körper; hinzu kommen die psychosozialen Auswirkungen der Erkrankung auf die Betroffenen. Für viele der meist sehr jungen (um die 20 Jahre bei Erstmanifestation) PatientInnen geht die Diagnose auch mit Einschränkungen in der Berufs- und Partnerwahl sowie im Sozialleben einher. Im Weiteren steht das Gesundheitssystem mit den Ärzten und dem Personal vor der Herausforderung, diesen PatientInnen mit einer individuellen Therapie ihre Lebensqualität zu erhalten und Komplikationen so lange wie möglich zu verhindern oder hinauszuzögern. Die Umsetzung der Leitlinien und die Versorgungsrealität sollten daher möglichst viele Schnittpunkte haben. Eine wesentliche, prognostisch ungünstige extraintestinale Manifestation der CED stellt die PSC dar, welche mit einem signifikant erhöhten Risiko für gastrointestinale und hepatobiliäre Karzinome einhergeht (24,34). Die PSC ist eng mit CED assoziiert. In bis zu 80 % der Fälle wird bei PSC eine zusätzlich bestehende CED gefunden (34). Umgekehrt liegt bei 1,4-7,5 % der PatientInnen mit CED eine PSC vor, die häufig aufgrund einer AP Erhöhung auffällig wird (8). Die Kombination von bestehenden CED und erhöhten AP Werten ist hochsuspekt für das Vorliegen einer PSC (30). Die Arbeitshypothese lautete, dass CED PatientInnen mit (>25 % über ULN) erhöhter AP auch eine PSC haben. Ziel dieser Arbeit war die Erhebung der Häufigkeit und der Differentialdiagnosen einer erhöhten alkalischen Phosphatase (AP) bei PatientInnen mit CED an der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz (UKIM). Zu diesem Zweck wurden die Zahl der CED PatientInnen mit erhöhter AP und die Ursachen der AP Erhöhung ermittelt.

Die Anzahl der PatientInnen der CED Ambulanz der UKIM in Graz mit einer mindestens einmalig erhöhten AP ist mit 47 (4,8 %) bzw. 37 (3,8 %) von 979 PatientInnen gering. Bei nur 0,3 % der PatientInnen (3 PatientInnen von 979) war die AP Erhöhung auf eine PSC zurückzuführen. Im Verlauf ergab sich bei nur 14 PatientInnen (1,4 % von 979) ein erhöhter AP Mittelwert >ULN [>105 U/L bei Frauen und > 130 U/L bei Männern] und bei

nur 4 PatientInnen (0,4 % von 979) einen AP Wert >25 % ULN [>130 U/L bei Frauen und >165 U/L bei Männern]. Mögliche Ursachen für die mindestens einmalige Erhöhung umfassten (I) eine Nebenwirkung der IST (n=21), (II) Schwangerschaft (n=9), (III) medikamentös-assoziierte Leberwerterhöhung (n=2), (IV) Pankreatitis/Autoimmunpankreatitis (n=3), (V) Urothelzellkarzinom (n=1), (VI) Osteoporose (n=3), (VII) Hepatitis B (n=1), (VIII) Niereninsuffizienz/nephrotisches Syndrom (n= 2), (IX) Sepsis-assoziierte Cholestase (n=1). Bei 3 PatientInnen bestand der Verdacht auf eine beginnende PSC. Dabei konnten bei 18 PatientInnen 1, bei 7 PatientInnen 2 und bei 4 PatientInnen 3 mögliche Ursachen für die AP Erhöhung gefunden werden. Bei 8 PatientInnen mit einer mindestens einmalig erhöhten AP ließ sich aus den Akten keine mögliche Differentialdiagnose entnehmen, davon 2 mit einem AP Mittelwert $>ULN$, aber <25 % ULN und 2 mit einem AP Mittelwert >25 % ULN.

In dieser Arbeit ist aufgefallen, dass es im Rahmen einer Schwangerschaft häufig zu vorübergehenden AP Erhöhungen kam. Über 3 Jahre hinweg zeigte sich jedoch nur bei wenigen ein erhöhter AP Mittelwert (2 von 9 schwangeren Patientinnen mit erhöhtem AP Mittelwert über 3 Jahre, daher 22 % von 9). Dabei kann es im Rahmen einer Schwangerschaft zu einer 2- bis 3-fachen Erhöhung des AP Wertes kommen (56). Auffallend war auch das Überwiegen der MC PatientInnen (70 % MC zu 30 % CU PatientInnen). Dieser Unterschied konnte auch nicht durch ein häufigeres Auftreten von Begleitmanifestationen oder Schwangerschaften begründet werden (bei 27 % der MC PatientInnen und bei 36 % der CU PatientInnen fanden sich Begleiterkrankungen, die zu einer AP Erhöhung führen könnten). Bei 23 % der MC PatientInnen und 27 % der CU-Patientinnen bestand im Untersuchungszeitraum eine Schwangerschaft. Die unregelmäßigen und teils einzelhaften AP Messungen sind eine mögliche Erklärung für die milden AP Erhöhungen. In einem solchen Fall besteht die Möglichkeit, die AP Erhöhung nicht zu bemerken, zumal die Serum-AP eine kurze Halbwertszeit von maximal 7 Tagen hat (55).

Auch das Geschlechterverhältnis von $\frac{3}{4}$ Frauen zu $\frac{1}{4}$ Männern entsprach nicht der Erwartung, zumal laut der Literatur mehr Männer als Frauen von einer PSC betroffen sind (23). Da jedoch 2 der 3 PatientInnen mit suspekter beginnender PSC männlich waren, überwog bei Verdacht auf eine PSC tatsächlich das männliche Geschlecht (2:1-Verhältnis von Männer zu Frauen). Die Fallzahl dieser Untersuchung ist jedoch zu niedrig, um eine

statistisch bedeutende Aussage zur Signifikanz zu machen. Eine IST mit Methotrexat, Infliximab oder Adalimumab (57 % der 37 CED PatientInnen) war mit Abstand am häufigsten für die AP Erhöhung mitverantwortlich. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer Arbeit von Capello et al., welcher CED PatientInnen ebenfalls über einen Zeitraum von 3 Jahren im Hinblick auf erhöhte Leberwerte beobachtet hatte. Dabei erwiesen sich medikamentös- assoziierte Leberschäden mit rund 34 % (vs. 57 % bei 21 von 37 PatientInnen in dieser Arbeit) als die häufigste Ursache einer AP Erhöhung bei CED PatientInnen (21). In rund 60 % der Fälle in der Studie von Cappello et al. kam es zu einer spontanen Normalisierung der Werte (vs. 63 % in dieser Untersuchung) (21). Zudem konnte in seiner Arbeit bei einer transienten Erhöhung der Leber- und Cholestaseparameter in ca. der Hälfte der Fälle keine eindeutige Ursache der Erhöhung festgestellt werden. In der vorliegenden Arbeit konnte wiederum bei ca. 22 % der PatientInnen (8 von 37) keine Ursache der AP Erhöhung gefunden werden (21). Bei Cappello et al. lagen jedoch bei ca. 21 % der über 3 Jahre verfolgten CED PatientInnen abnorme Leber- und Cholestaseparameter bzw. bei 12 % eine isoliert erhöhte Gamma-GT und AP vor (21). Im Vergleich dazu war in der gegenständlichen Arbeit eine isolierte AP Erhöhung mit 2,5 % vom 979 CED PatientInnen seltener festzustellen. Rojas-Feria berichtet in ihrer Publikation von erhöhten Leberwerten bei ca. 30 % der CED PatientInnen (8). In einer mit 1.274 CU PatientInnen großangelegten Studie wurden bei 11 % der PatientInnen laborchemische Leberwertveränderungen festgestellt (61) Bei nur 1 % konnte eine PSC festgestellt werden, was unter dem Durchschnitt der bei CED in anderen Arbeiten angegebenen Prävalenz von ca. 5 %, aber über der Häufigkeit der PSC Verdachtsfälle in der vorliegenden Studie liegt (0,3 %) (23). Hingegen konnte in der Publikation von Monsen et al. nur bei 6 % keine Ursache der Erhöhung gefunden werden und bei 1–7 % bestand die Möglichkeit einer PSC (61). Zu ähnlichen Ergebnissen kam Broomé et al., der in seiner Arbeit jedoch bei nur 11 % der CED PatientInnen erhöhte Leber- und Cholestaseparameter fand (62). Damit liegt er weit hinter den Angaben sowohl dieser als auch der davor erwähnten Arbeiten.

Der Verdacht auf eine beginnende PSC mit einer AP >ULN und fehlenden erfassbaren anderen Ursachen konnte nur bei 2 Patienten (0,2 % aller CED PatientInnen und 5 % der PatientInnen mit mindestens einmalig erhöhter AP) sowie bei 1 Patientin mit begleitender Autoimmunpankreatitis festgestellt werden. Zusammenfassend war die AP Erhöhung in nur 8 % (3 von 37) der Fälle auf eine incipiente PSC zurückzuführen bzw. bestand nur bei

0,3 % der CED PatientInnen des UKIM der Verdacht auf eine PSC. Damit wird in der Literatur eine über 10-fach höhere Prävalenz der PSC bei CED angegeben (ca. 4 %) (23). Die PatientInnen mit MRCP Befunden, welche mit einer PSC vereinbar waren, wiesen folgende gemeinsame Charakteristika auf:

- CU
- Erhöhter AP Mittelwert >ULN
- Keine IST
- Alter bei den Männern bei 19 und 43 Jahren und bei der Frau bei 56 Jahren

Hinsichtlich des Alters stimmen die Tendenzen mit den in der Literatur angegebenen überein. Dort wird das Alter bei Diagnose der PSC bei den Männern um das 20. Lebensjahr und bei den Frauen um 60 Jahre angegeben (63). Bei den anderen PatientInnen war eine beginnende PSC nicht auszuschließen. Jedoch bestanden bei diesen PatientInnen mögliche anderweitige Ursachen einer AP Erhöhung und es gab keinen klinischen Verdacht einer beginnenden PSC. Eine prospektive Studie, in der die PatientInnen mit einem erhöhtem AP Mittelwert mittels MRCP auf eine PSC hin untersucht werden, könnte hier Aufschluss bieten. Die Kombination von CED und gleichzeitig erhöhtem AP Wert ist hochsuspekt für das Vorliegen einer PSC (30). Jedoch sind Leber- und Cholestaseparameter bei CED PatientInnen häufig erhöht, unter anderem auch bedingt durch Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie bei CED (8). Die Erhöhungen sind andererseits oftmals transient mit einer spontanen Normalisierung der Werte (8). Bei laborchemisch erhöhten Leberwerten sollte immer an die Möglichkeit einer medikamentös-assoziierten Leberwerterhöhung, aber auch an eine PSC (8,30). Oft genügt das kurzzeitige Absetzen dieser Medikamente, in dessen Folge sich die Leberwerte normalisieren, wie es auch der case report von Parekh et al. gezeigt hat (8,64). Wiewohl die Zahlen dieser Arbeit zeigen, dass eine AP Erhöhung mit 3,8 % bei CED PatientInnen selten ist und diese AP Erhöhung ebenfalls selten (ca. 8 % der Fälle) auf eine beginnende PSC zurückzuführen ist, scheint die Abklärung einer persistierend erhöhten AP bei CED in Hinblick auf PSC ob der therapeutischen Konsequenzen (Tumorsurveillance) sinnvoll.

7.1 Limitation

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Die Voraussetzung einer ordentlichen und vollständigen Dokumentation der PatientInnen Daten in den Krankenakten ist hierfür essentiell, war allerdings nicht durchgehend gegeben. Informationen zu den Begleitumständen zum Zeitpunkt der erhöhten Serum-AP waren nicht immer vorhanden. Bei den AP Werten handelt es sich um Routinemessungen, die standardmäßig die Summe aller AP Isoenzyme und -formen abbilden. Eine Bestimmung der leberspezifischen AP Formen fand nicht statt. Da die Leber- neben der Knochen-AP den größten Anteil der im herkömmlichen Verfahren gemessenen AP ausmacht und richtungsweisend für Lebererkrankungen bzw. Erkrankungen des Knochenstoffwechsels ist, sind besonders Knochenstoffwechselstörungen, aber auch andere Konditionen und Erkrankungen, wie in der Einleitung aufgeführt, als mögliche Ursache der AP Erhöhung in Erwägung zu ziehen. Zudem ist es möglich, dass nicht alle zu einer AP Erhöhung führenden Erkrankungen wie eine latente Hyperthyreose oder Osteoporose zum Zeitpunkt der Datenerhebung erkannt und diagnostiziert wurden. In diesem Zusammenhang bzw. im Hinblick auf eine mögliche Osteoporose ist auch zu berücksichtigen, dass ein hoher Anteil der MC PatientInnen an der UKIM Graz eine höhere kumulative Steroiddosis erhalten. Dieser Sachverhalt könnte den erhöhten Anteil der MC PatientInnen zum Teil erklären. Natürlich sind Messwertschwankungen und Laborfehler als Ursache falsch hoher bzw. falsch niedriger AP Werte immer auch in Betracht zu ziehen. Da bei den meisten PatientInnen jedoch mehr als 1 AP Wert vorlag, minimiert sich das Risiko für fehlerhafte Laborwerte.

Die 979 CED PatientInnen der UKIM Graz zeigten ein ausgeglichenes Verhältnis von M und CU und auch das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen, jedoch ist die eigentliche Studienpopulation mit 37 PatientInnen gering. Zudem variierten die Abstände und die Frequenz der AP Messungen von Patient zu Patient, was eine Vergleichbarkeit erschwerte. Um die Gesamtsituation und den Verlauf der Serum-AP besser verfolgen zu können, würde sich eine prospektive longitudinale Studie mit einem festen Intervall der AP Messungen und anschließender MRCP bzw. ERCP eignen. Eine solche longitudinale Datenerhebung ermöglicht einheitliche Untersuchungsintervalle und Messfrequenzen, was die Vergleichbarkeit der Daten verbessert.

8 Literaturverzeichnis

- (1) Herold G. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. In: Gerd Herold und Mitarbeiter. Innere Medizin Köln: Gerd Herold; 2013. p. 474-484.
- (2) Limberg B. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. ARS MEDICI 2006(22):1084-1086.
- (3) M'Koma EA. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem. Clinical Medicine Insights: Gastroenterology 2013;6:33-47.
- (4) Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012 Jan;142(1):46-54.
- (5) Tilg H, Koch R, Moschen A. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Österreichische Ärztezeitung 2013 10. Jun;11:20-32.
- (6) Knoflach P. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Neues zur Ätiopathogenese. J GASTROENTEROL HEPATOL ERKRANK 2014;12(3):7-10.
- (7) Hanauer SB. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Opportunities. Inflamm Bowel Dis 2006 Jan;12(1):3-9.
- (8) Rojas-Feria M, Castro M, Suarez E, Ampuero J, Romero-Gomez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. World J Gastroenterol 2013 Nov 14;19(42):7327-7340.
- (9) Hinterleitner T. et al. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. 2015; Available at: http://gastropraxis-hinterleitner.ch/fachgebiete/chronisch_entzuendliche_darmerkrankungen.php. Accessed Nov 9, 2015.
- (10) Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. Nature 2006 Jul;3(7):390-407.
- (11) Shih DQ, Targan SR. Insights into IBD Pathogenesis. Curr Gastroenterol Rep 2009 Dec;11(6):473-480.
- (12) Hugot J, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard J, Belaiche J. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001 May 31;411(6837):599-603.
- (13) Ogura Y, Bonen D, Inohara N, Nicolae D, Chen F, Ramos R. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001 Mai 31;411(6837):603-606.
- (14) Brand S. Für jedes Stadium und Befallsmuster die passende Therapie wählen - Medikamentöse Behandlung der Colitis ulcerosa. MMW-Fortschritte der Medizin 2015 02;2:45-50.
- (15) Sartor R, Mazmanian S. Intestinal Microbes in Inflammatory Bowel Diseases. Am J Gastroenterol Suppl (2012) 2012:15-21.
- (16) Krones E, Fickert P. Extraintestinale Manifestationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. J GASTROENTEROL HEPATOL ERKR 2013;11(1):15-20.

- (17) Friedman G, Bitton A, Rutgeerts P, Grover S. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. 2013; Available at: <http://www.uptodate.com/contents/hepatobiliary-manifestations-of-inflammatory-bowel-disease>. Accessed Oct 10, 2014.
- (18) Tsaitas C, Semertzidou A, Sinakos E. Update on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Hepatol* 2014 Apr 27;6(4):178-187.
- (19) Vetter C. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Ausblick für Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. *Dtsch Arztebl International* 2014;111(29-30): A-1312.
- (20) Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Available at: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Chronisch-entzuendliche-Darmerkrankungen.136065.0.html>. Accessed Feb 02, 2015.
- (21) Cappello M, Randazzo C, Bravata I, Licata A, Peralta S, Craxi A, et al. Liver Function Test Abnormalities in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Hospital-based Survey. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2014 Jun 17;7:25-31.
- (22) Gizard E, Ford A, Bronowicki J, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:2-15.
- (23) Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013 11;145(3):521-536.
- (24) Eaton JE, Talwalkar JA. Primary Sclerosing Cholangitis: Current and Future Management Strategies. *Curr Hepat Rep* 2013 03;12(1):28-36.
- (25) Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51(2):660-678.
- (26) Kowdley K, Angulo P, Travis A. Primary sclerosing cholangitis in adults: Clinical manifestations and diagnosis. September 2013; Available at: http://www.uptodate.com/contents/primary-sclerosing-cholangitis-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search_result&search=PSC+clinical+manifestation&selectedTitle=1~86. Accessed June 12, 2014.
- (27) Chandok N, Hirschfield GM. Management of primary sclerosing cholangitis: conventions and controversies. *Can J Gastroenterol* 2012 May;26(5):261-268.
- (28) Wang R, Leong RW. Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for colorectal cancer in the context of inflammatory bowel disease: a review of the literature. *World J Gastroenterol* 2014 Jul 21;20(27):8783-8789.
- (29) Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009 01;50(1):158-164.
- (30) Siddique A, Kowdley KV. Approach to a patient with elevated serum alkaline phosphatase. *Clin Liver Dis* 2012 May;16(2):199-229.

- (31) Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001 04;96(4):1116-1122.
- (32) Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11(46):7227-7236.
- (33) Mendes FD, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis* 2004 Feb;8(1):195-211.
- (34) Krones E, Graziadei I, Trauner M, Fickert P. Evolving concepts in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2012 Mar;32(3):352-369.
- (35) Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology* 2011 Apr;7(4):235-241.
- (36) Pollheimer MJ, Halilbasic E, Fickert P, Trauner M. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011 Dec;25(6):727-739.
- (37) Eksteen B, Miles AE, Grant AJ, Adams DH. Lymphocyte homing in the pathogenesis of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Med* 2004 Mar-Apr;4(2):173-180.
- (38) Stanich PP, Bjornsson E, Gossard AA, Enders F, Jorgensen R, Lindor KD. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2011 Apr;43(4):309-313.
- (39) Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, Chapman RW. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013 02;58(2):329-334.
- (40) Karnam U, Kruskal J, Reddy K. Magnetic resonance cholangiopancreatography. 2012; Available at: <http://www.uptodate.com/contents/magnetic-resonance-cholangiopancreatography>. Accessed Jun 12, 2014.
- (41) Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PDR. Primary Sclerosing Cholangitis: Meta-Analysis of Diagnostic Performance of MR Cholangiography. *Radiology* 2010 08;256(2):387-396.
- (42) Lutz H. 10.3 Pathologische Befunde. In: Lutz H. *Ultraschallfiebel Innere Medizin*. 3rd ed. Deutschland: Springer Berlin Heidelberg New York; 2007. p. 241-242.
- (43) Fickert P, Pollheimer MJ, Beuers U, Lackner C, Hirschfield G, Housset C, et al. Characterization of animal models for primary sclerosing cholangitis (PSC). *J Hepatol* 2014 06;60(6):1290-1303.
- (44) Baillie J, Paulson EK, Vitellas KM. Biliary imaging: a review. *Gastroenterology* 2003 May;124(6):1686-1699.
- (45) Vitellas KM, Keogan MT, Freed KS, Enns RA, Spritzer CE, Baillie JM, et al. Radiologic manifestations of sclerosing cholangitis with emphasis on MR cholangiopancreatography. *Radiographics* 2000 Jul-Aug;20(4):959-75.

- (46) Bergquist A, Ekbom A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002 03;36(3):321-327.
- (47) Lichtenstein DR. Hepatobiliary complications of Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:495-505.
- (48) Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, Sinakos E, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2011 11;106(9):1638-1645.
- (49) Fleig WE, und Mitarbeiter. Hepatologie II - Primär sklerosierende Cholangitis (PSC). In: Ell K, Fischbach W, Layer P, Zirngibl H. *Handbuch Gastroenterologie* 2010. 1st ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010. p. 27-35.
- (50) Karlsen TH, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013 Sep;59(3):571-582.
- (51) Lutz H, Trautwein C, Tischendorf J. Primär sklerosierende Cholangitis Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(51-52):867-874.
- (52) Millán JL. Alkaline Phosphatases Structure, substrate specificity and functional relatedness to other members of a large superfamily of enzymes. *Purinergic Signalling* 2006;2:335-341.
- (53) Volkmann. Alkalische Phosphatase. 2011; Available at: <http://www.laborvolkmann.de/analysenspektrum/HTML/index.html>. Accessed Nov 17, 2014.
- (54) Halwachs-Baumann G. Alkalische Phosphatase (AP). In: SpringerWienNewYork. *Labormedizin Klinik-Praxis-Fallbeispiele*. 2nd ed.: Springer Verlag; 2011. p. 96-97.
- (55) McPherson RA, Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methodes*. 22nd ed.: Elsevier Saunders; 2011.
- (56) Shipman K, Holt A, Gamma R. Interpreting an isolated raised serum alkaline phosphatase level in an asymptomatic patient. *BJM* 2013;346:f976.
- (57) Scherling S. Parameter Info, AP 37°C. 2014; Available at: <http://www.meduni-graz.at/labordiagnostik/parameter/zusatz/5563.htm>. Accessed Oct 10, 2014.
- (58) Jung R. Notfall- und Routinediagnostik. 06.01.2015; Available at: https://www.uke.de/institute/klinische-chemie/index_9311.php?id=-1_-1_-1&as_link=/institute/klinische-chemie/index_5557.php&id_link=14_0_0&as_breadcrumb=%3Ca%20href%3D%22/index.php%22%3E%7C%20Home%3C/a%3E%20%3E%20%3Ca%20href%3D%22/zentren/index.php%22%3E%20Zentren%3C/a%3E%20%3E%20%3Ca%20href%3D%22/zentren/diagnostik/index.php%22%3E%20Zentrum%20f%FCr%20Diagnostik%3C/a%3E%20%3E%20%3Ca%20href%3D%22/institute/klinische-chemie/index.php%22%3E%20Institut%20f%FCr%20Klinische%20Chemie%20und%20Laboratoriumsmedizin%3C/a%3E%20%3E%20%20Laborf%26uuml%3Bhrer. Accessed May 11, 2015.
- (59) Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus EV,Jr, Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007 Feb;102(2):344-350.

- (60) Loftus EV. Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prävalenz, and Environmental Influences. *Gastroenterology* 2004;126:1506-1517.
- (61) Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990 Jun;85(6):711-716.
- (62) Broome U, Glaumann H, Hellers G, Nilsson B, Sorstad J, Hultcrantz R. Liver disease in ulcerative colitis: an epidemiological and follow up study in the county of Stockholm. *Gut* 1994 Jan;35(1):84-89.
- (63) Sano H, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011 Mar;18(2):154-161.
- (64) Parekh R, Kaur N. Liver Injury Secondary to Anti-TNF-Alpha Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Case Series and Review of the Literature. *Case Rep Gastrointest Med* 2014;2014:956463.