

Anja Hanemann

Dr. sc. hum.

## **Der Einfluss von retardiert freigesetztem Phosphatidylcholin auf die Lebensqualität von Patienten mit Colitis ulcerosa – Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Stremmel

Da die Pathogenese der Colitis ulcerosa nicht vollständig geklärt ist, fehlen derzeit kausale Therapieansätze. Phosphatidylcholin, welches physiologisch im intestinalen Mukus vorkommt, scheint eine Rolle in der Pathogenese der CU zu spielen. Nachdem ein Mangel an PC im Mukus von Patienten mit CU nachgewiesen wurde, konnte in drei monozentrischen Studien zunächst eine positive Wirkung von retardiert freigesetztem PC auf die klinische Aktivität und LQ erzielt werden, die jedoch in einer multizentrischen Studie mit einem Nachfolgepräparat nicht vollständig verifiziert werden konnte.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, mittels meta-analytischer Verfahren sowie eines systematischen Reviews die Wirkung des rPC auf die LQ (gemessen anhand des IBDQ) von Patienten mit CU zu überprüfen. Zudem sollten als sekundäre Zielkriterien der Unterschied zwischen den beiden Präparaten (LT-01 und LT-02) erfasst sowie eine Dosisabhängigkeit der Wirkung geprüft werden. Weiterhin sollte ermittelt werden, ob sich das Präparat unterschiedlich auf die einzelnen Bereiche des IBDQ auswirkt, welche weiteren Faktoren einen Einfluss auf die LQ haben, ob auch die klinische Aktivität verringert werden kann und ob die LQ unabhängig von der klinischen Aktivität beeinflusst wird.

Nach dem Studium der aktuellen Datenlage zum Thema und Überprüfung der Studienqualität sowie der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Codierung der relevanten Daten und Berechnung der Zielkriterien mittels SPSS sowie die grafische Darstellung der aggregierten Daten anhand von Forest Plots. Demografische Parameter sowie krankheits- und medikamentenbezogene Daten wurden deskriptiv dargestellt. Das primäre Zielkriterium (Änderung der LQ) wurde mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) unter Einbeziehung der Kovariaten „LQ bei Baseline“ und „Studie“ mit einem 95 %-igen Konfidenzintervall geschätzt. Der Effekt der beiden Präparate (LT-01 und LT-02) sowie der einzelnen Dosierungen auf die LQ wurde mittels ANCOVA ermittelt. Die Wirkung von rPC auf die IBDQ-Untergruppen wurde anhand des Mann-Whitney-U-Tests erfasst. Um die Wirkung auf

die klinische Aktivität zu erfassen, wurde eine ANCOVA unter Verwendung der Kovariaten „klinische Aktivität bei Baseline“ und „Ausdehnung der CU“ durchgeführt. Um zu prüfen, ob die LQ auch unabhängig von der klinischen Aktivität beeinflusst wird, wurden zusätzlich klinische Responder und Non-Responder hinsichtlich der Änderung des IBDQ untersucht (Mann-Whitney-U-Test). Bei allen Berechnungen wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau alpha von 0,05 angenommen.

In die vorliegende Analyse konnten vier klinische Studien mit insgesamt 319 Patienten eingeschlossen werden. Primäres Zielkriterium: Die Analyse zeigte, dass die LQ von Patienten mit CU durch rPC im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verbessert werden konnte. Die mittlere Differenz des IBDQ wurde unter Annahme fehlender Werte nach dem LOCF-Verfahren auf 43,5 [38,6; 48,5] Punkte in der Verumgruppe und 20,2 [13,3; 27,0] Punkte in der Kontrollgruppe geschätzt ( $p < 0,0001$ ).

Sekundäre Zielkriterien: LT-01 zeigte sich gegenüber dem höher konzentrierten LT-02 Präparat überlegen im Hinblick auf die Verbesserung der LQ ( $p = 0,01$ ). Beide Präparate zeigten im Vergleich zu Placebo eine signifikant positive Wirkung auf die LQ (LT-01 vs. Kontrolle:  $p < 0,001$ ; LT-02 vs. Kontrolle:  $p = 0,047$ ; LOCF).

Es zeigte sich zudem eine unterschiedliche Wirkung der verschiedenen rPC-Dosierungen mit der größten Wirkung in der 4 g LT-01-Gruppe sowie in der 0,8 g LT-02-Gruppe. Eine direkte Dosisabhängigkeit konnte nicht beobachtet werden.

Alle Bereiche der LQ wurden signifikant beeinflusst mit dem größten Effekt im Bereich Systemisches und dem geringsten Effekt auf den emotionalen Bereich. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bereichen waren gering.

Andere Faktoren wie Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index oder Begleitmedikation hatten keinen Einfluss auf die LQ.

Die klinische Aktivität konnte durch die Verumtherapie signifikant gesenkt werden. Es zeigte sich eine Responderate von 77 % in der Verum- vs. 30 % in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Die Remissionsraten betragen 38 % in der Verum- und 13 % in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ).

Der Zusammenhang zwischen LQ und klinischer Aktivität konnte bestätigt werden. Zudem wurde beobachtet, dass sich die LQ unter rPC auch bei den Patienten signifikant verbessert, die klinisch kein Ansprechen zeigten.

Abgesehen von leichten Differenzen konnten die publizierten Ergebnisse der Primärstudien durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden. Vor allem durch die Studienqualität sowie das unterschiedliche Design (mono- vs. multizentrisch) müssen die Ergebnisse der vorliegenden

Analyse kritisch bewertet werden. Zudem handelt es sich bei LT-01 und LT-02 um unterschiedliche Präparate, sodass hier keine verallgemeinernde Aussage zur Wirksamkeit getroffen werden kann. In der vorliegenden Analyse können -auch aufgrund des retrospektiven Designs- nur eingeschränkt Empfehlungen für die Therapie mit rPC ausgesprochen werden.

Schlussfolgernd ist zu sagen, dass die Ergebnisse zur Wirkung des rPC-Präparates auf die LQ von Patienten mit CU noch in weiteren klinischen Studien geprüft werden müssen. Vor allem für das LT-02-Präparat können noch keine generellen Schlussfolgerungen gezogen werden, da erst eine Studie mit diesem Präparat existiert. Eventuell wird die Wirkung durch verschiedene Faktoren, wie z. B. die gleichzeitige Einnahme von 5-Aminosalicylsäure-Präparaten beeinflusst. Dieser und andere Aspekte müssen in weiteren multizentrischen Studien verifiziert werden.