

Anne Mummelthei

Dr. med.

Der prognostische Einfluss begleitender extrahepatischer immunologischer Erkrankungen bei Patienten mit Primär Sklerosierender Cholangitis

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Daniel Gotthardt

Die primär sklerosierende Cholangitis ist als chronisch progressive Lebererkrankung definiert, die durch eine inflammatorische und fibrosierende Destruktion der intra- und extrahepatischen Gallengänge charakterisiert ist und letztlich zu einer hepatischen Insuffizienz führt. Aufgrund der unvollständig geklärten Ätiopathogenese mangelt es an einer etablierten Therapiestrategie. So stellt die Durchführung einer orthotopen Lebertransplantation derzeit die einzige lebensverlängernde Behandlungsmethode dar. Insbesondere aufgrund des variablen Verlaufs dieser Erkrankung und der fehlenden effektiven Behandlungsalternativen ist die Identifikation prognostischer Faktoren von großer Bedeutung. Bereits seit einigen Jahren ist neben der Assoziation der primär sklerosierenden Cholangitis mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und der Autoimmunhepatitis auch das häufige Auftreten anderer immunologischer Erkrankungen bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis bekannt. Inwieweit diese begleitenden extrahepatischen immunologischen Erkrankungen mit Ausnahme chronisch entzündlicher Darmerkrankungen die Prognose der primär sklerosierenden Cholangitis beeinflussen, ist die Kernfragestellung dieser Arbeit.

Grundlage dieser Arbeit stellte die retrospektive Analyse einer prospektiven Kohorte bestehend aus 195 PSC-Patienten dar, die zwischen 1987 und 2010 in der gastroenterologischen Abteilung der Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikums Heidelberg vorstellig waren. Mithilfe eines standardisierten Verfahrens bei Studieneintritt und eines einheitlichen Therapieprotokolls wurde eine homogene Studienpopulation konzipiert. Die Endpunkte der Studie umfassten die Notwendigkeit der Durchführung einer orthotopen Lebertransplantation und den Eintritt des Todes. Zu den Ausschlusskriterien zählten eine nicht gesicherte Diagnose der PSC, zusätzliche hepatische Erkrankungen oder das Vorliegen maligner Neoplasien. Auch klinische Symptome einer dekompensierten Leberzirrhose bei

Erstvorstellung und die damit einhergehende zeitnahe Durchführung einer orthotopen Lebertransplantation galten als Ausschlusskriterien.

Die Prävalenz begleitender extrahepatischer immunologischer Erkrankungen mit Ausnahme chronisch entzündlicher Darmerkrankungen betrug in der vorgestellten Studienpopulation 13,8% (27 von 195 Patienten). Die geringe Diskrepanz zu zuvor publizierten Daten ist am ehesten auf Ungleichheiten im Studiendesign, Patientenkollektiv und in der Datenerhebung zurückzuführen. Diesbezüglich sei insbesondere der Ausschluss von Patienten im Spät- bzw. Endstadium der primären sklerosierenden Cholangitis aus der zugrundeliegenden Studie erwähnt. Bei einem Patienten traten zugleich 2 extrahepatische immunologische Erkrankungen mit Ausnahme chronisch entzündlicher Darmerkrankungen auf, sodass die absolute Häufigkeit der beobachteten immunologischen Erkrankungen 28 betrug. Dabei wurden das Vorliegen einer Psoriasis (3,6%), einer Sarkoidose (2,1%), eines Diabetes mellitus Typ 1 (2,1%) und einer Autoimmunthyreoiditis (2,6%) am häufigsten beobachtet. Neben der erhöhten Prävalenz extrahepatischer immunologischer Erkrankungen mit Ausnahme chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis konnte außerdem das Vorliegen dieser Erkrankungen als unabhängiger Risikofaktor für ein reduziertes transplantationsfreies Überleben bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis identifiziert werden. So wurde bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis und begleitender extrahepatischer immunologischer Erkrankung mit Ausnahme chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ein transplantationsfreies Überleben von 8,9 Jahren beobachtet, wohingegen dieses bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis ohne begleitende immunologische Erkrankung 16,3 Jahre betrug ($p = 0,012$). Im Rahmen der weiterführenden Beurteilung dieser Ergebnisse erfolgte die Unterteilung immunologischer Erkrankungen in Autoimmunerkrankungen und autoinflammatorische Erkrankungen. Mithilfe einer Subgruppenanalyse konnte nachgewiesen werden, dass insbesondere das Vorliegen begleitender autoinflammatorischer Erkrankungen mit einem reduziertes transplantationsfreien Überleben von Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis einhergeht. Aufgrund dieser Ergebnisse liegt die Vermutung nah, dass Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis und begleitender extrahepatischer immunologischer Erkrankung mit Ausnahme chronisch entzündlicher Darmerkrankungen eine Subgruppe darstellen, die durch eine ungünstige Prognose der hepatischen Erkrankung charakterisiert ist.

Aufgrund dieser Beobachtungen sollte neben der bekannten Assoziation der primär sklerosierenden Cholangitis mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und der Autoimmunhepatitis im Rahmen eines Overlapsyndroms auch die Assoziation mit extrahepatischen immunologischen Erkrankungen mit Ausnahme chronisch entzündlicher Darmerkrankungen im klinischen Alltag berücksichtigt werden. Dabei ist insbesondere ihr Einfluss auf die Prognose von Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis zu beachten. Weitere Studien sind notwendig, um die potentiellen Ursachen für diese Beobachtungen zu verifizieren. Von großer Bedeutung ist diesbezüglich auch die Beantwortung der Frage, ob der negative Einfluss immunologischer Erkrankungen auf die Prognose von Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis durch deren adäquate Behandlung reduziert werden kann.