

Alexander Fritz Rößler  
Dr. med.

## **Prognostische Faktoren bei primär sklerosierender Cholangitis**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Daniel Gotthardt

Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine chronisch-entzündliche Lebererkrankung mit progredientem Verlauf. Eine Lebertransplantation ist bis dato die einzige kurative Therapie. Mögliche Komplikationen sind dominante Stenosen und das CCC. Ferner besteht eine Assoziation zu CED. Ein etabliertes Prognosemodell für die PSC stellt der Mayo Risk Score dar. Zudem konnte der positive Effekt einer AP-Reduktion gezeigt werden. Für die Kriterien einer AP-Reduktion gibt es jedoch keine uniforme Regelung. In dieser Studie sollten publizierte Kriterien überprüft und vor allem neue entwickelt werden. Außerdem sollten die Auswirkungen von dominanten Stenosen und der Einfluss von CED bei PSC Patienten analysiert werden.

Gegenstand dieser Studie war das prospektiv geführte Patientenkollektiv der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg, welches im Mai 1987 begonnen wurde. Die Erhebung der relevanten Daten bis einschließlich 31.05.2013 erfolgte retrospektiv aus den Patientenakten. Diese Arbeit bestimmte zwei Kriterien für eine erreichte AP-Reduktion. Score 1: mindestens eine Reduktion der AP unterhalb des 1,5x ULN im ersten Jahr. Score 2 (mindestens ein Kriterium in den ersten 6 Monaten): 50% Reduktion des AP-Ausgangswertes, Reduktion unterhalb des 1,5x ULN oder Normalisierung der AP.

214 Patienten wurden insgesamt eingeschlossen, davon waren 150 männlich (70,1%). 122 (57,0%) Patienten schafften eine AP-Reduktion nach Score 1. 22/122 (18,0%) Patienten mit AP-Reduktion erreichten einen primären Endpunkt, was signifikant weniger waren verglichen mit 44/92 (47,8%) Patienten ohne AP-Reduktion ( $p < 0,001$ ). Außerdem führte eine AP-Reduktion zu einem signifikant längerem lebertransplantationsfreien Überleben ( $p < 0,001$ ). In der uni- und multivariaten Cox Regression Analyse war die AP-Reduktion im Vergleich mit anderen klinischen und biochemischen Variablen, inklusive dem Vorhandensein einer dominanten Stenose und dem Mayo Risk Score, ein unabhängiger Risikofaktor ( $p < 0,001$ ). Eine AP-Reduktion bewirkte ebenfalls in den Subgruppen von Patienten ohne dominante Stenose ( $p = 0,118$ ), mit dominanter Stenose zu Beginn ( $p = 0,001$ ) und dominanter Stenose im Verlauf ( $p = 0,014$ ) ein längeres lebertransplantationsfreies Überleben. Im Zeitraum nach einer dominanten Stenose erreichten 46/94 (48,9%) Patienten eine Reduktion der AP-Werte. Auch hier wurden in der Gruppe mit einer AP-Reduktion nach dominanter Stenose signifikant weniger primäre Endpunkte erreicht ( $p < 0,001$ ) und das lebertransplantationsfreie Überleben war signifikant länger ( $p = 0,003$ ). Die multivariate Cox Regression Analyse ergab die AP-Reduktion nach dominanter Stenose ebenfalls als unabhängigen Risikofaktor für das Überleben ( $p = 0,005$ ). Das Vorhandensein einer dominanten Stenose führte zu einem signifikant kürzerem Überleben in der Gesamtkohorte ( $p = 0,002$ ). Eine Subgruppenanalyse ergab aber, dass dies nur auf Patienten mit einer CED zutrif ( $p = 0,002$  vs.  $p = 0,359$ ). 153/212

(72,2%) Patienten hatten als Nebendiagnose eine CED. Im Rahmen dieser Studie erkrankten 13/153 (8,5%) Patienten mit CED an einem CRC verglichen mit keinem bei Patienten ohne CED ( $p=0,022$ ). CED Patienten mit Kolektomie (27/153 (17,6%)) entwickelten signifikant mehr CCC ( $p=0,03$ ) und hatten ein signifikant kürzeres Überleben frei von Lebertransplantation als Patienten ohne CED ( $p=0,041$ ). Sie erreichten obendrein mehr primäre Endpunkte als Patienten ohne CED ( $p=0,011$ ) oder ohne Kolektomie ( $p=0,043$ ).

Die Studie konnte anhand dieser Kohorte die Kriterien für eine AP-Reduktion nach Score 2, Chapman et. al. und Lindor et. al. dahingehend bestätigen, was den positiven Einfluss auf das Überleben frei von LTx angeht. Hingegen konnte nicht, wie von Chapman et. al. beobachtet, eine geringere Anzahl an CCC bei Patienten mit AP-Reduktion gefunden werden. Eine AP-Reduktion nach Berquist führte als einzige Einteilung nicht zu einer besseren Prognose, was eventuell mit der hier geforderten relativen Reduktion der AP-Level begründet werden kann. Indes konnte der entwickelte Score 1 als Prognosemarker für ein lebertransplantationsfreies Überleben überzeugen. Auch mit dem Vorteil, dass schon ein Jahr für die Prognosestellung ausreicht und auch spätere AP-Erhöhungen diese nicht mehr verändern. Zudem konnte die Unabhängigkeit der AP-Reduktion von dominanten Stenosen gezeigt werden. Dies dürfte im Hinblick auf kommende Zulassungsstudien für Medikamente von Interesse sein. Außerdem konnte demonstriert werden, dass der Score 1 analog auch für den Zeitraum nach einer dominanten Stenose angewendet werden kann. Vorherige Studien zum Thema dominante Stenose und Auswirkungen auf das Überleben konnte diese Arbeit dahingehend unterstützen, dass vor allem Patienten mit einer CED als Nebendiagnose eine dominante Stenose als Risikofaktor fürchten müssen. Während eine CED alleine bei PSC Patienten scheinbar keinen negativen Effekt auf die Prognose hat, wurde jedoch bei kolektomierten Patienten ein signifikant kürzeres Überleben verglichen mit Patienten ohne CED beobachtet. Eine Analyse der Malignomentstehung in dieser Kohorte konnte die CED als Risikofaktor für das CRC bestätigen. Zudem erwies sich die Kolektomie als Risikofaktor für das CCC und die lebertransplantationsfreie Überlebenszeit.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die AP-Reduktion bei Patienten mit PSC ein geeignetes Prognosemodell darstellt, auch nach Auftreten einer dominanten Stenose. Sowohl bereits publizierte als auch in dieser Arbeit vorgestellte Kriterien der Reduktion scheinen ihre Berechtigung zu haben. Um sich aber auf ein Modell einigen zu können, werden sicherlich noch weitere Studien benötigt.