



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung**

**Etablierung des M-ANNHEIM-AiP-Aktivitätsscores zur Erfassung
der Krankheitsaktivität bei autoimmuner Pankreatitis**

Autor: Markus Münch
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. A. Schneider

Die autoimmune Pankreatitis wurde 1995 als eigenständige Krankheitsentität beschrieben. In den darauffolgenden Jahren folgten Untersuchungen zur Charakterisierung und Diagnose dieser seltenen Erkrankung. Die Durchführung einer Kortikosteroidtherapie wurde als Therapiemaßnahme etabliert, mit der sich die Krankheitsaktivität zumeist beherrschen lässt. In diesem Zusammenhang ist eine exakte Abbildung der Krankheitsaktivität sowohl aus klinischer als auch wissenschaftlicher Perspektive relevant, um in zukünftigen prospektiven Studien den Therapieerfolg zwischen verschiedenen Therapiestrategien vergleichen, quantifizieren und eine einheitliche und objektive Form des Monitorings gewährleisten zu können. Ein Score, der die Krankheitsaktivität bei autoimmuner Pankreatitis abbildet, existiert bisher jedoch nicht. Es wurden dagegen bereits Aktivitätsscores für die nicht-autoimmune chronische Pankreatitis etabliert. Diese Scores sind jedoch nur bedingt für die autoimmune Pankreatitis anwendbar.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es deshalb, einen für die autoimmune Pankreatitis spezifischen Aktivitätsscore zu entwickeln.

Die Gestaltung dieses Aktivitätsscores erfolgte stufenweise anhand einer retrospektiven Untersuchung von 29 Patienten mit autoimmuner Pankreatitis der II. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim. Basierend auf den bekannten Scores für nicht-autoimmune chronische Pankreatitis, der Analyse klinischer Variablen der autoimmunen Pankreatitis sowie relevanter Literatur wurde ein Aktivitätsscore für die autoimmune Pankreatitis entwickelt.

Zunächst wurde die Grundannahme getroffen, dass die Krankheitsaktivität unter Notfallbehandlungen erhöht ist und eine Kortikosteroidgabe die Krankheitsaktivität signifikant reduziert. Anschließend wurden die bekannten Scores für die nicht-autoimmune chronische Pankreatitis (Chari-Score, ABC-Score, Manchester-Score, M-ANNHEIM-Severity-Score, Büchler-Score) bei allen Patienten mit autoimmuner Pankreatitis angewandt und der vielversprechendste Score bestimmt. Im Anschluss wurden weitere klinische Variablen hinsichtlich der Grundannahme analysiert. Anhand dieser Analysen und weiteren Daten aus der Literatur wurde der vielversprechendste Score zu einem Aktivitätsscore für die autoimmune Pankreatitis ausgebaut.

Der M-ANNHEIM-Severity-Score bildete die Krankheitsaktivität der autoimmunen Pankreatitis am umfangreichsten ab ($p < 0,01$; bedingte logistische Regression) und diente somit als Grundgerüst. Die weitere Analyse klinischer Variablen erbrachte eine signifikante Korrelation zur Krankheitsaktivität für morphologische Pankreasveränderungen (fokale Masse, Sausage, fokale Vergrößerung), biliäre Beteiligung, weitere extrapankreatische Manifestationen, Cholangitis, Aszites und akute Pankreatitis ($p < 0,05$; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test). Darauf aufbauend wurde der M-ANNHEIM-Severity-Score zum M-ANNHEIM-AiP-Aktivitätsscore (MAAS) entwickelt, und es wurden zusätzlich die Variablen einer Pankreasinsuffizienz und vaskulärer Komplikationen nach Sichtung relevanter Literatur integriert. Es ergaben sich dagegen keine Anhalte, Serum IgG4 und chronisch entzündliche Darmerkrankungen in den MAAS aufzunehmen.

Der MAAS erfasst die spezifische Krankheitsaktivität der autoimmunen Pankreatitis anhand der Variablen abdomineller Schmerzen und Schmerzmedikation, exo- und endokriner Pankreasinsuffizienz, morphologischer Pankreasveränderungen und Komplikationen (z.B. extrapankreatische Manifestationen) und beruht dabei auf nicht-invasiven, weltweit verfügbaren Instrumenten (z.B. Computertomographie). Die Kombination dieser Variablen erlaubt eine präzise Abbildung der Krankheitsaktivität.

Basierend auf der Krankheitsaktivität vor Kortikosteroidgabe wurde ein Score-Wert von ≥ 6 Punkten als möglicher Grenzwert für einen Therapiebeginn identifiziert, während eine milde Erkrankung ab < 6 Punkten und eine schwere Erkrankung ab > 14 Punkten vorzuliegen scheint.

Eine ausgeprägte Reduktion der Krankheitsaktivität von $> 60\%$ gemäß des MAAS durch die initiale Kortikosteroidgabe war mit einer niedrigeren Rezidivrate assoziiert (63% bei $> 60\%$ Reduktion vs. 100% bei $< 60\%$ Reduktion; $p < 0,05$; Chi-Quadrat-Test), so dass das initiale Therapieansprechen möglicherweise Rückschlüsse auf den weiteren Krankheitsverlauf erlaubt.

In einer externen Untersuchung an schwedischen Patienten mit autoimmuner Pankreatitis wurde der MAAS validiert. Dabei bestätigte sich, dass der MAAS die Krankheitsaktivität präzise widerspiegelt und ein Abfall von $> 60\%$ unter Kortikosteroidgabe mit einer günstigen Prognose assoziiert ist.

Zusammenfassend wurde mit dem MAAS der Grundstein für ein standardisiertes Krankheitsmonitoring der autoimmunen Pankreatitis gelegt.