

**Original-Titel:**

**Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People With Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age**

**Autoren:**

Trivedi PJ, Crothers H, Mytton J, Bosch S, Iqbal T, Ferguson J, Hirschfield GM.

**Kommentar:**

Prof. Dr. med. Raja Atreya; Erlangen, 01.02.2021

**Studie**

Trotz der bekannten Assoziation zwischen dem Auftreten einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) gibt es aktuell auf Bevölkerungsebene nur unzureichende Daten, welche die Auswirkung der PSC-Diagnose auf den weiteren Erkrankungsverlauf von CED-Patienten untersucht. Die Autorengruppe wertete von 2006 bis 2016 gesammelte Daten von CED-Fällen mit nachfolgender follow-up Phase bis 2019 aus, und verglich den Verlauf dieser Patienten mit und ohne begleitende PSC miteinander. Die Daten wurden aus nationalen Gesundheitsregistern in England entnommen, die zu Krankenhausaufenthalten, bildgebenden und endoskopischen Untersuchungen, chirurgischen Eingriffen, Malignomen und Todesfällen geführt werden. Primäres Ziel der Studie war es, die Auswirkungen der Entwicklung einer PSC bei CED-Patienten auf hepatopankreatobiliäre Erkrankungen, CED-bezogene Ereignisse, sowie die Gesamtmortalität in Bezug zu Geschlecht, Rasse und Alter zu evaluieren.

Über einen Zeitraum von 10 Jahren wurden landesweit 284.560 CED-Fälle identifiziert. Hierbei entwickelten 2588 Patienten zusätzlich eine PSC (CED/PSC). Insgesamt wurden 31587 Kolektomien, 5608 kolorektale Karzinome (KRK), 173 primäre Lebertransplantationen, 6608 Cholezystektomien und 41.055 Todesfälle erfasst. Die Entwicklung einer PSC war mit einem erhöhten Mortalitäts- und KRK-Risiko verbunden (Hazard Ratios [HRs], 3,20 bzw. 2,43;  $p < 0.001$ ). Weiterhin wurde ein niedrigeres medianes Alter zum Zeitpunkt der KRK-Diagnose (59 Jahre vs. 69 Jahren;  $p < 0.001$ ) bei CED-Patienten mit vs. ohne begleitende PSC beobachtet. Im Vergleich zu Patienten mit alleiniger CED hatten CED/PSC Patienten ein 4-fach höheres KRK-Risiko, wenn die CED-Diagnose in einem Alter  $< 40$  Jahre gestellt wurde.

Die Entwicklung einer PSC erhöhte auch das Risiko für das Auftreten eines Cholangiokarzinoms (HR, 28,46), eines hepatozellulären Karzinoms (HR, 21,00), eines Pankreaskarzinoms (HR, 5,26) und eines Gallenblasenkarzinoms (HR, 9,19) ( $p < 0.001$  für alle Malignitäten). Das Risiko für eine durch ein hepatopankreatobiliäres Karzinom bedingte Mortalität war bei CED/PSC-Patienten reduziert, wenn diese vor Diagnosestellung des Malignoms jährliche bildgebende Untersuchungen erhielten, im Vergleich zu denen, die sich keiner Bildgebung unterzogen, (HR, 0,43;  $p = 0.037$ ). Der größte Unterschied bezüglich der Sterblichkeit von CED-Patienten mit und ohne PSC zeigte sich bei Patienten mit PSC Diagnose  $< 40$  Jahre, da sich hier eine über 7-fach erhöhte Mortalitäts-Inzidenzrate bei CED/PSC-Patienten fand. Patienten mit afro-karibischer Herkunft hatten im Vergleich zur kaukasischen Herkunft ein erhöhtes Risiko für Lebertransplantationen und PSC-bedingte Mortalität (HR, 2,05;  $p < 0.0001$ ), während das weibliche Geschlecht ein reduziertes Risiko aufwies (HR, 0,74;  $p = 0.025$ ).

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass CED/PSC-Patienten im Vergleich zu CED-Patienten ein erhöhtes Risiko für KRK und hepatopankreatobiliäre Karzinome sowie eine gesteigerte Mortalität aufweisen. In der CED/PSC-Gruppe war die CED-Diagnose im Alter < 40 Jahre mit einem höheren KRK-Risiko und gesteigerter Gesamtmortalität im Vergleich zu Patienten mit CED-Erstdiagnose im höheren Lebensalter verbunden. Insgesamt wiesen Patienten mit PSC-Diagnose < 40 Jahre Lebensjahre, Männer und afro-karibische Herkunft eine erhöhte Inzidenz PSC-bezogener Ereignisse bei CED-Patienten auf.

### **Kommentar**

Die Daten der durchgeführten Studie stellen einen wichtigen Beitrag zur Abschätzung von PSC-bedingten Risiken bei CED-Patienten dar. Bisher gab es diesbezüglich nur sehr wenige Daten, insbesondere hinsichtlich des möglichen Einflusses von Geschlecht oder Alter auf den Verlauf von CED/PSC Patienten.

Die Erfassung der ausgewerteten Daten in nationalen Gesundheitsregistern, welche in England systematisch erfasst werden, stellt einen großen Vorteil der durchgeführten Kohortenstudie dar. Die Einrichtung solcher Datenbanken stellt eine unverzichtbare Basis für eine strukturelle Analyse von gesundheitsbezogenen Fragestellungen auf Populationsebene dar. Es wäre wünschenswert, wenn solch eine umfassende Erhebung von Daten auch in Deutschland möglich wäre. Hierzu sollten zukünftig entsprechende Vorkehrungen getroffen werden, da die Auswertung solcher Daten vielfältige strukturelle Änderungen im Gesundheitssystem bedingen könnten (z.B. Einführung entsprechender Vorsorgemaßnahmen)

Das eindrucklichste Ergebnis der erhobenen Daten stellt sicherlich die 7-fach erhöhte Mortalitätsrate von CED/PSC Patienten im Vergleich zu CED-Patienten dar, wenn die PSC im Alter < 40 Jahre diagnostiziert wurde. Es zeigte sich auch, dass Lebertransplantationen/PSC-bedingte Todesfälle in jüngeren Altersgruppen überwiegen, wohingegen nicht PSC-bedingte Todesfälle die Mehrheit der Fälle bei älteren Patienten darstellt. Diese Daten implizieren, dass ein junges Alter bei Erstdiagnose als Risikofaktor bei prädiktiven Markern berücksichtigt werden muss. Diese Daten sollten auch bei der Konzeption von klinischen Studien als Einflussfaktor berücksichtigt werden. Die erhöhte Inzidenz an Pankreaskarzinomen und das erniedrigte Risiko für eine hepatopankreatobiliäre Karzinom bedingte Mortalität bei CED/PSC-Patienten, welche vor Malignom-Diagnose jährliche bildgebende Untersuchungen durchführten, könnten zukünftig einen Einfluss auf entsprechende Algorithmen an empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen bei diesen Patienten haben. Die erhobenen Daten bestätigten weiterhin, dass die Inzidenz an Transplantation-/PSC-bedingter Mortalität bei Morbus Crohn Patienten mit PSC niedriger lag als bei Colitis ulcerosa Patienten mit PSC. Weiterhin zeigte sich eine erhöhte Rate an Kolektomien bei CED/PSC-Patienten im Vergleich zu CED-Patienten, Dies war nicht alleine auf eine erhöhte Inzidenz an KRK zurückzuführen. Dies weist darauf hin, dass der Verlauf der CED bei diesen Patienten möglicherweise aggressiver verläuft. Hier wäre eine noch längere follow-up Phase, als die 13 Jahre der Studie, wünschenswert gewesen. Dadurch hätten weitere Daten für diese interessante Fragestellung erhoben werden können.

Zusammenfassend liefert diese große Populations-basierte Studie wichtige Daten hinsichtlich des klinischen Verlaufs von CED-Patienten mit begleitender Diagnose einer PSC.