

Diplomarbeit

**Charakterisierung der PatientInnen mit
Autoimmunhepatitis an der Universitätsklinik für
Innere Medizin Graz**

eingereicht von

Andreas Johannes Lackner

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von

Univ. Ass. Dr. med. univ. Elisabeth Krones &

Univ. Prof. Dr. Peter Fickert

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 16.08.2017

Andreas Johannes Lackner eh

Danksagungen

Ich möchte mich bei Frau Univ. Ass. Dr. Elisabeth Krones und Herrn Univ. Prof. Dr. Peter Fickert bedanken. Sie haben mir während der Erstellung dieser Arbeit immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Des Weiteren möchte ich mich auch bei Frau Dr. Marion Pollheimer vom Institut für Pathologie, Herrn Ass. Prof. Priv.-Doz. Dr. Martin Stradner vom Institut für Rheumatologie und Immunologie und dem Institut für medizinische Informatik und Statistik für die Unterstützung bedanken. Ein großer Dank gilt meiner Mutter, welche mich stets auf meinem Weg unterstützt hat und meinem Vater, dem ich diese Arbeit widme.

Zusammenfassung

Einleitung

Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist eine in ihrer Entstehung derzeit weitgehend unklare Erkrankung. Durch ihren chronischen Verlauf führt sie unbehandelt oft zur Leberzirrhose und zum Leberversagen. Da die AIH aktuell als Ausschlussdiagnose gilt, haben sich Scoring-Systeme zur Diagnosestellung etabliert. Auch die Therapie ist sehr variabel und besteht aus Kortikosteroiden und Immunsuppressiva. Therapieziel ist eine dauerhafte biochemische und histologische Remission. Ziel dieser Diplomarbeit ist die Charakterisierung eines PatientInnenkollektivs an der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz (UKIM) zum besseren Verständnis von Krankheitsverlauf und Therapieansprechen.

Material und Methoden

Für diese Arbeit wurden PatientInnen der Leberambulanz der UKIM im Zeitraum zwischen 2012-2015 identifiziert, deren Arztbriefe im Diagnosekopf die Diagnosen „AIH“, „Autoimmunhepatitis“ oder „Overlapsyndrom“ vermerkt hatten [n = 160]. Diese 160 PatientInnen wurden den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien unterzogen:

Einschlusskriterien:

- Alter ab 18 Jahren
- ICD-10 Diagnosen „Autoimmunhepatitis“ bzw. „AIH“, „medikamenteninduzierte Autoimmunhepatitis“, „Overlap AIH/PBC“ bzw. „Overlap AIH/PSC“ in der PatientInnenakte
- Mindestens 3 Kontrollen im Zeitraum 2012-2015 an der Leberambulanz der UKIM

Ausschlusskriterien:

- Andere ICD-10 Diagnosen in der PatientInnenakte
- Lückenhafte Dokumentation
- Weniger als 3 Kontrollen an der Leberambulanz der UKIM

Zweiunddreißig PatientInnen wurden aufgrund einer anderen ICD-10 Diagnose und 45 wegen weniger als 3 Besuchen in der Leberambulanz bzw. lückenhafter Dokumentation von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Bei den verbleibenden PatientInnen [n = 83] wurden auf Basis vergleichbarer Studien und internationaler Leitlinien (AASLD, EASL) Datenmerkmale erhoben und in einer Excel – Liste gesammelt. Diese wurden anschließend mittels SPSS statistisch ausgewertet und grafisch in Tabellen und Diagrammen dargestellt.

Ergebnisse

Das Geschlechterverhältnis Frauen:Männer war 3:1. Bei den Frauen zeigte sich ein Erkrankungsgipfel zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr. Bei den Männern fand sich ein Gipfel um die vierte Lebensdekade. Einundachtzig Prozent hatten bei der Diagnosestellung bereits eine Leberfibrose und 33% eine Leberzirrhose. Elf Prozent präsentierten sich mit Symptomen eines akuten Leberversagens. Overlapsyndrome zur primär biliären Cholangitis und zur primär sklerosierenden Cholangitis bestanden in 9 Fällen bzw. 1 Fall. Bei den Laborwerten ALT, AST, Bilirubin und IgG gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Personen mit einer AIH und jenen mit einem Overlapsyndrom. Bei 20% lagen neben der AIH noch weitere immunologische Erkrankungen vor. Die mediane Therapiedauer betrug 69 Monate (Spannbreite 2-420 Monate).

Diskussion

Die AIH ist eine seltene und in ihrer Ursache weitgehend unerforschte Autoimmunerkrankung der Leber. Um ein besseres Verständnis zu schaffen, ist es unerlässlich, möglichst umfangreiche Daten zu PatientInnenkollektiven zu sammeln. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen die Wichtigkeit einer zeitnahen, standardisierten Diagnosestellung und gezielten und ausreichend dosierten Therapie. Ferner sollten stets alle Parameter für die Berechnung der verfügbaren Scoringssysteme erhoben werden, da nur so eine objektive Bewertung erfolgen kann. Im Zuge der medikamentösen Therapie sind engmaschige Kontrollen unerlässlich, um Rückfälle infolge individueller Gegebenheiten, Therapieversagen oder mangelnder Compliance frühzeitig zu erkennen.

Abstract

Background

Autoimmune hepatitis (AIH) is chronic liver disease of unknown origin that may lead to cirrhosis and liver failure. Since AIH remains a diagnosis of exclusion, international scoring tools have been established. Treatment options include corticosteroids and immunosuppressive agents. The aim of this diploma thesis was to identify and characterize a representative population of AIH patients at the Department of Internal Medicine in Graz, Austria (UKIM).

Methods

Patients that showed up at the outpatient clinics for liver disease of the UKIM between 2012 and 2015 and were diagnosed with the ICD-10 diagnosis “AIH”, “autoimmune hepatitis” or “overlapsyndrome”, were identified [n = 160]. For these patients, in- and exclusion criteria were applied as follows:

Inclusion criteria:

- age > 18 years
- ICD-10 diagnosis „autoimmune hepatitis“, „AIH“, „drug-induced autoimmune hepatitis“, „overlapsyndrome AIH/primary biliary cholangitis“, and/or „overlapsyndrome AIH/primary sclerosing cholangitis“ in the patient database
- minimum three visits at the outpatient clinics for liver disease between 2012 and 2015

Exclusion criteria:

- other ICD-10 diagnosis in the patient file
- incomplete documentation
- less than three visits at the liver ambulance between 2012 and 2015

Thirty-two patients were excluded due to other ICD-10 diagnosis than those mentioned among the inclusion criteria, further 45 were excluded due to less than three visits between 2012 and 2015 or incomplete documentation within the database. For the remaining 83 patients, patient characteristics were collected and analyzed based on comparable studies and international guidelines.

Results

The female:male ratio was 3:1. For women, a peak of disease was found at the age of 40 to 70. For men, a peak was found around the 4th decade. At the time of diagnosis, 81% of the patients had liver fibrosis and 33% had cirrhosis. Eleven percent presented with symptoms of acute liver failure. An overlap syndrome between AIH and primary biliary cholangitis or AIH and primary sclerosing cholangitis was found in nine cases and one case, respectively. Serum biochemistry (ALT, AST, bilirubin and IgG) was comparable between patients with AIH alone and patients with an overlap syndrome. In 20% also other autoimmune diseases were identified. The median duration of medical treatment was 69 months (range 2-420 months).

Discussion

AIH, a rare chronic autoimmune disease of unknown origin, remains a major diagnostic and therapeutic challenge. Characterization of patient cohorts may lead to a better understanding of this disease, development of standardized diagnostic tools and timely and effective medical treatment options.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
1 Einleitung	13
1.1 Epidemiologie:	13
1.2 Ätiologie:.....	13
1.2.1 Immuntoleranz:.....	13
1.2.2 Immunogenetische Prädisposition:.....	14
1.2.3 Triggerfaktoren:.....	14
1.3 Pathogenese	14
1.3.1 HLA-System:.....	14
1.3.2 Zelluläre Immunreaktionen:	14
1.3.3 Autoantikörper:.....	15
1.4 Histologie:	17
1.4.1 Transiente Elastographie	18
1.5 Klinik:.....	19
1.6 Labor:	19
1.7 Differenzialdiagnosen:.....	20
1.8 Diagnosefindung:	21
1.9 Overlapsyndrome:	23
1.9.1 Primär biliäre Cholangitis (PBC)	24
1.9.2 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC).....	26
1.10 Therapie der AIH:.....	28
1.10.1 Zweitlinientherapie.....	30

1.11	Outcome:	33
1.12	Ziel der Diplomarbeit:	34
2	Material und Methoden	35
2.1	Erhebung der Daten:	35
2.2	Ethikantrag:	38
2.3	Literaturrecherche:.....	38
2.4	Datenauswertung:	38
3	Ergebnisse – Resultate.....	39
3.1	Kohortencharakterisierung:	39
3.2	Epidemiologie und Demografie:	40
3.3	Laborwerte und Autoantikörperprofile:.....	41
3.4	AIH – Score	42
3.5	Leberhistologie:	44
3.6	Assoziierte Autoimmunerkrankung:	45
3.7	Overlapsyndrome:	45
3.8	Therapie	46
3.8.1	Individualisierte Therapie.....	47
3.9	Nebenwirkungen der Therapie:	53
3.10	Outcome	54
4	Zusammenfassung	55
5	Diskussion	57
5.1	Einschränkungen der Diplomarbeit	62
5.2	Aussicht	63
6	Literaturverzeichnis	64

Glossar und Abkürzungen

6-TG	6-Thioguanin
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AIH	Autoimmunhepatitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMA	antimitochondriale Antikörper
ANA	antinukleäre Antikörper
anti LC1	Antikörper gegen Leberzytosol Typ1
AP	alkalische Phosphatase
ASH	alkoholische Steatohepatitis
AST	Aspartat-Aminotransferase
AZA	Azathioprin
bid	bis in die (lateinisch) = zweimal täglich
CED	chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
CyA	Cyclosporin-A
DGSV	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
EASL	European Association for the Study of the Liver
ED	Erstdiagnose
g	Gramm
GI	Gastrointestinaltrakt
HAV	Hepatitis-A-Viren
HBV	Hepatitis-B-Viren
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Viren
HE	Hämatoxylin-Eosin
HHÖ	Hepatitis Hilfe Österreich
HLA	human leukocyte antigen
IAC	IgG4-assoziierte Cholangitis
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IIF	indirekte Immunfluoreszenz
IMI	Institutes für medizinische Informatik
INR	international normalised ratio
IQR	Interquartilsrange
kPa	Kilopascal
LKM	liver/kidney microsomal antibodies
LTX	Lebertransplantation
mg	Milligramm
MHC	major histocompatibility complex
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MRT	Magnetresonanztomographie
N/A	not available = nicht verfügbar
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
pANCA	atypische perinukleäre Antikörper
PBC	primär biliäre Cholangitis
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
SLA/LP	soluble liver antigen/liver-pancreas-antigen
SMA	smooth muscle antibodies
TE	transiente Elastographie
tid	ter in die (lateinisch) = dreimal täglich
UDCA	Ursodeoxycholsäure
UKIM	Universitätsklinik für Innere Medizin Graz
ULN	upper limit of normal
γ -GT	γ -Glutamyltransferase

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Antikörperdarstellung mittels indirekter Immunfluoreszenz	16
Abbildung 2: Histologische Schnittbilder des Leberparenchyms bei akuter AIH [HE-Färbung].....	17
Abbildung 3: Overlapsyndrome	23
Abbildung 4: Zweitlinientherapie bei AIH.....	31
Abbildung 5: Überblick über die komplexe, individualisierte Therapie bei AIH.....	32
Abbildung 6: PatientInnenkollektiv der UKIM Graz	36
Abbildung 7: Alter bei Erstdiagnose	40
Abbildung 8: ALT-Verlauf (Patient 1).....	48
Abbildung 9: Medikamentendosierungen für Kortikosteroide und Immunsuppressiva (Patient 1)	48
Abbildung 10: ALT-Verlauf (Patient 2).....	50
Abbildung 11: Medikamentendosierungen für Kortikosteroide und Immunsuppressiva (Patient 2)	50
Abbildung 12: ALT-Verlauf (Patientin 3).....	52
Abbildung 13: Medikamentendosierungen für Kortikosteroide und Immunsuppressiva (Patientin 3)	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Normwerte der wichtigsten Leberparameter	19
Tabelle 2: Haupt- und Nebenkriterien zur Diagnosefindung bei AIH	21
Tabelle 3: Überarbeitetes Scoringsystem der internationalen AIH-Gruppe.....	22
Tabelle 4: Vereinfachtes Scoringsystem für AIH.....	23
Tabelle 5: Differenzialdiagnosen einer PBC	24
Tabelle 6: Differenzialdiagnosen einer PSC	26
Tabelle 7: Therapieschema für Glukokortikoid-Monotherapie oder Kombinationstherapie Glukokortikoid/Azathioprin.....	28
Tabelle 8: Standardtherapieschema für Kinder	29
Tabelle 9: Indikationen für eine Glukokortikoidtherapie bei AIH	29
Tabelle 10: Publierte Daten zur Epidemiologie und Demografie bei AIH	34
Tabelle 11: Charakterisierung des PatientInnenkollektives	39
Tabelle 12: AIH-Klassifikation anhand der Autoantikörperprofile	41
Tabelle 13: AIH-Score Klassifizierung mittels vereinfachten Scoringsystem.....	42
Tabelle 14: Vergleich AIH Score (bei ED) vs. AIH Score (retrospektiv).....	43
Tabelle 15: Gegenüberstellung Transiente Elastographie (TE) und Leberbiopsie.....	44
Tabelle 16: AP/AST-Ratio bei PatientInnen mit AIH vs. PatientInnen mit Overlapsyndrom.....	45
Tabelle 17: Der Einsatz von Immunsuppressiva im untersuchten PatientInnenkollektiv ...	46
Tabelle 18: PatientInnenmerkmale Patient 1	47
Tabelle 19: PatientInnenmerkmale Patient 2.....	49
Tabelle 20: PatientInnenmerkmale Patientin 3.....	51
Tabelle 21: Outcome im untersuchten Patientenkollektiv.....	54
Tabelle 22: Vergleich des PatientInnenkollektives der UKIM mit jenen aus anderen Studien	57

1 Einleitung

Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Leber, welche sich durch Hypergammaglobulinämie und Vorhandensein von Autoantikörpern auszeichnet. Sie betrifft vor allem Frauen (ca. 75%) und spricht in der Regel gut auf eine immunsuppressive Therapie mit klinischer, biochemischer und histologischer Remission an.

1.1 Epidemiologie:

Für die Prävalenz und Inzidenz der AIH liegen unterschiedliche Daten vor. Da diese in vielen Fällen subklinisch verläuft, stehen bislang keine exakten epidemiologischen Daten zur Verfügung. In den Niederlanden sind die Daten der Region um Amsterdam erhoben und auf das gesamte Land hochgerechnet worden. Die Punktprävalenz beträgt in dieser Studie 17-19 pro 100.000 Einwohner und die Inzidenz 1,1 pro 100.000 Einwohner/Jahr (1). In Europa kann man von einer mittleren Prävalenz von 15-25 pro 100.000 Einwohner ausgehen, die sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern weiter zunimmt (2). In Teilen der USA liegt die Prävalenz deutlich höher (31-62) und auch in Neuseeland ist über eine Prävalenz von 24,5 pro 100.000 berichtet worden. In den USA macht die Autoimmunhepatitis 5,9% aller Indikationen zur Lebertransplantation aus (3). In Österreich ist die Datenlage hierzu derzeit noch sehr spärlich. Die Hepatitis Hilfe Österreich (HHÖ) schätzt die Anzahl an AIH erkrankten Menschen auf 3600 (41 pro 100.000) und geht von rund 60 Neuerkrankungen pro Jahr aus.

1.2 Ätiologie:

Das Verständnis der Ätiopathogenese der AIH ist in vielen Bereichen noch sehr begrenzt. Es wird angenommen, dass eine Vielzahl an Faktoren die Entstehung eine AIH beeinflussen können. Zu diesen Faktoren gehören:

1.2.1 Immuntoleranz:

Der Verlust der Immuntoleranz kann vermutlich auf drei Faktoren zurückgeführt werden.

- Immunogenetische Abnormalitäten im major histocompatibility complex (MHC)-System
- Klonale Deletionen (Entfernung von so genannten „mobilen“ Genen von Plasmiden) und Supressorgendefekte
- Molekulares Mimikry (Übereinstimmung molekularer Strukturen von körpereigenen und körperfremden Proteinen) (4)

1.2.2 Immunogenetische Prädisposition:

Das Vorhandensein einer genetischen Prädisposition ist der wichtigste Faktor bei der Entwicklung einer AIH. Für eine genetische Komponente sprechen eine teilweise familiäre Häufung, Unterschiede bei Geschlecht und Erkrankungsalter und eine Beziehung zum human leucozyte antigen (HLA)-System (4).

1.2.3 Triggerfaktoren:

Auslösende Faktoren können sein:

- Umweltnoxen und Toxine
- Medikamente (auch Naturheilmittel)
- Bakterien (z.B. Salmonellen) und Viren (Hepatitis A/B/C, Ebstein-Barr, Herpes simplex I)
- Interferontherapie bei chronischer Hepatitis B und C (HBV, HCV) (4)

Die Hypothese des viralen Triggers hat mit der Erkenntnis, dass diverse Viren über Jahre unbemerkt in Lymphozyten persistieren, in letzter Zeit für großes Interesse gesorgt. (4)

1.3 Pathogenese

1.3.1 HLA-System:

Nachweisbare genetische Risikofaktoren sind eine Assoziation mit HLA-Typ B8-DR3. Dieser HLA-Typ kommt vor allem in Nordamerika und Europa vor. PatientInnen, bei denen dieser HLA-DR3 Typ nicht positiv ist, haben in den meisten Fällen einen positiven Wert für HLA-DR4. Dieser findet sich zumeist bei älteren Personen mit einem milderem Krankheitsverlauf (4–6).

1.3.2 Zelluläre Immunreaktionen:

Im Lebergewebe kommt es zu einer T-lymphozytären Infiltration. Vermutlich sind die Zielantigene der T-Lymphozyten:

- Cytochrom P450 II D6
- Mitochondriale Pyruvatdehydrogenase
- Asialoglycoprotein-Rezeptor-Protein

Der Verlust der immunologischen Toleranz kann auf ein Ungleichgewicht von T-Helfer Zellen und T-Suppressor Zellen mit einem Überwiegen von T-Helfer Zellen zurückgeführt werden (4).

1.3.3 Autoantikörper:

Autoantikörper sind Antikörper, welche vom Immunsystem gegen körpereigene Zellen oder Stoffe wirken. Autoantikörper gelten als sekundäre immunologische Phänomene der Leberzellläsionen und haben keine pathogenetische Bedeutung. Die Autoantikörperuntersuchungen sind zwar nicht spezifisch für die AIH, sie erlauben aber eine Unterteilung in drei Subtypen und sind wichtig zur Diagnosefindung einer AIH bzw. eines Overlapsyndromes. Als Screeninguntersuchung dient hierbei die Immunfluoreszenz, bei welcher folgende Autoantikörper nachgewiesen werden können:

ANA: Antinukleäre Antikörper. Es gibt hier eine Vielzahl an Untergruppen, sie sind jedoch nicht spezifisch für die Leber oder die AIH.

SMA: smooth muscle antibodies-Antikörper gegen glatte Muskulatur. Vor allem die Untergruppe der anti-actin Antikörper haben eine große diagnostische Bedeutung (Titer >1:640), vor allem in der Gegenwart des IgG-Typs.

LKM-1: liver/kidney microsomal antibodies - Antikörper gegen Leber/Nieren Mikrosomen. Neben LKM-1 Antikörpern gibt es auch noch LKM-2 und LKM-3 Antikörper. LKM-Antikörper können auch bei viralen oder toxischen Leberschäden auftreten.

SLA/LP: soluble liver antigen/liver-pancreas-antigen-Antikörper gegen lösliches Leberantigen/Leber Pankreas-Antigen. Sie sind oft mit ANA und/oder SMA (>60%) assoziiert. SLA/LP Antikörper können in der Immunfluoreszenz wegen ihrer zu niedrigen Konzentration in den Zielzellen nicht nachgewiesen werden.

AMA: Antimitochondriale Antikörper. Sie kommen bei 90-95% der PatientInnen mit einer primär biliären Cholangitis (PBC) vor und sind für die Diagnosestellung eines AIH/PBC-Overlapsyndromes erforderlich.

Die Höhe des Titers der Autoantikörper korreliert nicht mit dem Entzündungsgrad der Erkrankung, sondern dient zur Diagnosestellung und zur klinischen Einteilung (4, 7).

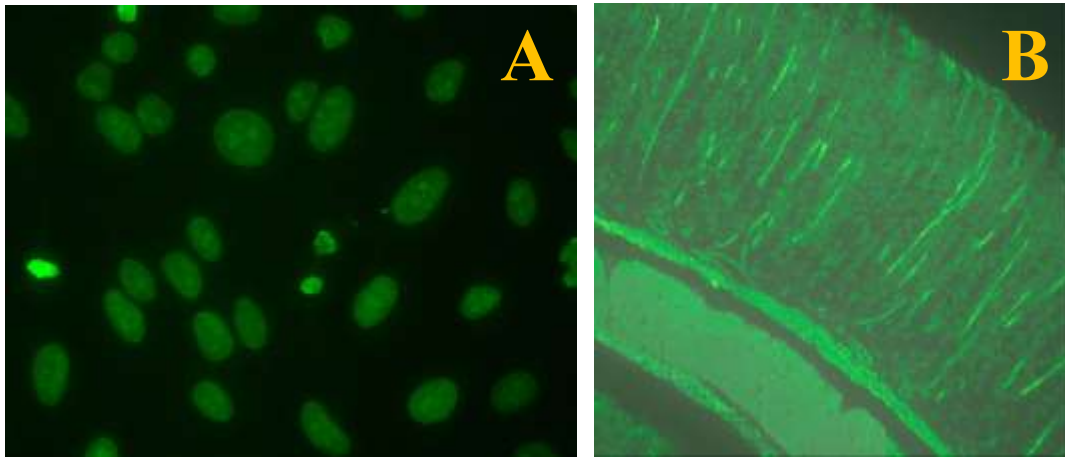


Abbildung 1: Antikörperdarstellung mittels indirekter Immunfluoreszenz

A: antinukleäre Antikörper (ANA); B: Antikörper gegen glatte Muskelzellen (SMA). [Quelle: Ass. Prof. Stradner Martin, Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie; Medizinische Universität Graz]

Auf Grund der verschiedenen Antikörperkonstellationen kann die Autoimmunhepatitis in drei verschiedene Subtypen eingeteilt werden:

AIH Typ I: Dies ist der bei weitem häufigste Typ einer AIH (bis zu 90%). Laborchemisch liegen ANA (50-80%) und/oder SMA (50-60%) vor. Dieser Subtyp kommt meist bei jüngeren Frauen (20-40 Jahre) vor und spricht sehr gut auf eine immunsuppressive Therapie an (4, 8).

AIH Typ II: Bei diesem Typ, welcher bis zu 10% ausmacht, liegen Antikörper gegen LKM vor. Dieser Subtyp hat zwar eine geringere IgG-Erhöhung verläuft jedoch aggressiver als Typ I. Auch betrifft er meist jüngere PatientInnen (ca. 50% sind Kinder). Daher ist auch die Prognose schlechter, da bei den PatientInnen schneller das Stadium der Zirrhose erreicht wird (4, 8).

AIH Typ III: Hierbei liegen Antikörper gegen SLA/LP vor. Neben SLA/LP kommen in bis zu 60% zusätzlich auch ANA und/oder SMA vor. Klinisch unterscheidet sich dieser Subtyp nicht vom Typ I. Die Prognose entspricht jener der AIH Typ I (2, 4, 8).

Die klinische Relevanz der Subtypen ist gering. Einerseits hat das Vorliegen von Autoantikörpern weder eine pathogenetische Relevanz, noch beinhaltet die Untergliederung in die Subtypen eine zusätzliche Information bezüglich der Ätiologie. Die Einteilung der Subtypen gilt nicht für alle PatientInnen mit einer AIH und sie hat zuletzt auch keinen Einfluss auf die Auswahl des Therapieverfahrens (4).

1.4 Histologie:

Die Diagnose einer AIH kann unter Verwendung der etablierten Scoringsysteme nur unterstützt durch eine passende Histologie gestellt werden. Oftmals ist dies jedoch nicht möglich, beispielsweise dann, wenn die PatientInnen dem Eingriff nicht zustimmen oder die klinische Situation (schlechte Gerinnung auf Grund eines Leberversagens) den Eingriff nicht zulässt. Die Histologie alleine kann die Diagnose AIH nicht stellen, sondern muss immer im Zusammenhang mit dem Autoantikörperprofil, der Höhe des Serum IgG und dem Ausschluss anderer Hepatitiden betrachtet werden. Für eine AIH spricht das histologische Vorliegen einer Grenzonhepatitis (Hepatitis an der porto-parenchymatösen Übergangsregion von moderater oder schwerer Aktivität mit lymphoplasmazellulären Infiltraten von den Portalfeldern ausgehend auf die Lobuli und hepatozelluläre Rosettenformationen. Es kann auch zu Brückennekrosen zwischen benachbarten vaskulären Strukturen kommen. Dabei dürfen keine biliären Läsionen, gut definierte Granulome oder andere prominente Veränderungen, welche eine andersartige Ätiologie zugrundeliegend haben, gefunden werden. In Folge der AIH kommt es zu einem fibrösen Umbau des Lebergewebes und schlussendlich zur Leberzirrhose (2, 4, 9).

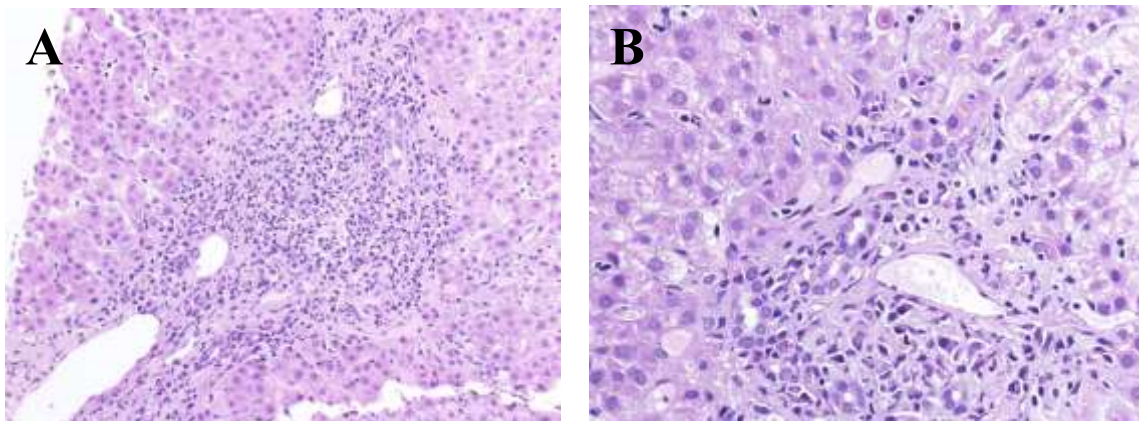


Abbildung 2: *Histologische Schnittbilder des Leberparenchyms bei akuter AIH [HE-Färbung]*

A: Interfacehepatitis und lymphoplasmazellulärem Infiltrat; B: Interfacehepatitis, geringe- bis mittelgradige lymphoplasmazelluläre Infiltration, hepatozelluläre Rosettenbildung, geringe duktiläre Reaktion [Quelle: Ass. Dr. Pollheimer Marion, Institut für Pathologie; Medizinische Universität Graz]

1.4.1 Transiente Elastographie

In den letzten Jahren hat sich neben der invasiven Leberbiopsie auch das nicht-invasive Verfahren der transienten Elastographie (TE) zur Diagnosestellung einer Fibrose bzw. Zirrhose etabliert. Die TE ist ein Ultraschall basiertes Verfahren zur Feststellung der Lebersteifigkeit als Ersatz zur invasiven Leberbiopsie. Bei der TE wird der mediane Steifigkeitswert des Leberparenchyms in Kilopascal (kPa) und die Interquartilsrange in kPa gemessen. Dafür werden zehn Durchgänge in die Untersuchung miteinbezogen. Die Untersuchung dauert für geübte Personen weniger als fünf Minuten. Der Fibrosegrad der Leber wird in fünf Stadien eingeteilt:

- F0: keine Fibrose - Keine Faservermehrung
- F1: geringgradige Fibrose - Portale Faservermehrung, keine Septen
- F2: mittelgradige Fibrose - inkomplette oder komplette portoportale Fasersepten
- F3: hochgradige Fibrose - septenbildende Faservermehrung mit Architekturzerstörung
- F4: Zirrhose - wahrscheinlicher oder definitiver zirrhotischer Leberumbau

Der Grenzwert für eine F2-Fibrose beträgt 7,1kPa, für eine F3-Fibrose 9,5kPa und für eine Zirrhose 12,5kPa. Das Verfahren hat eine sehr hohe Sensitivität bei der Diagnose fortgeschrittener Fibrose. Der Misserfolg bei der TE mittels Fibroscan® bzw. nur unzureichend verlässliche Werte sind selten. Gründe dafür sind unter anderem:

- Hohes Alter
- Übergewicht
- Hohe Leberkonsistenz
- Untersucher

Mittels der TE kann eine stetige, nicht-invasive Verlaufskontrolle über den Fibrosegrad der Leber gewährleistet werden (10, 11).

1.5 Klinik:

Die PatientInnen mit AIH präsentieren sich oftmals sehr heterogen: asymptomatisch bis hin zum fulminanten Leberversagen. Die häufigsten Symptome sind Müdigkeit, abdominelle Beschwerden, Arthralgien, Appetitlosigkeit oder Hautausschläge. Etwa 30-40% präsentieren sich mit dem Bild einer akuten Hepatitis (Ikterus und hohe Transaminasen). Ca. 80% weisen eine Hepatomegalie auf und bei 10-20% liegt bei Erstkontakt bereits eine dekompenzierte Leberzirrhose vor (7). Jedoch weist ca. ein Drittel der PatientInnen einen subklinischen Verlauf auf, und wird so meist nicht erkannt oder fällt im Rahmen einer Routineuntersuchung mit gering erhöhten Transaminasen auf (5).

1.6 Labor:

Im Labor findet man typischerweise eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) um das 3-10-fache oder mehr und beinahe immer einer Hyperbilirubinämie. Für die Diagnostik anhand von Scoringsystemen ist auch die Bestimmung der alkalischen Phosphatase (AP) für die AP/AST Ratio erforderlich. Charakteristisch für die AIH ist einer Hypergammaglobulinämie und hierbei eine ausschließliche Immunglobulin (Ig) G-Vermehrung bei normalen IgM- und IgA-Konzentrationen im Serum. Die Cholestaseparameter γ -Glutamyltransferase (γ -GT) und AP sind bei PatientInnen mit einem Overlapsyndrom deutlich erhöht. Zum Ausschluss einer viralen Genese sollten immer auch folgende Virusmarker mitbestimmt werden: HAV, HBV, HCV und auch Hepatitis D und E (4, 7).

	Einheit	Männer	Frauen
AST	U/l	10-50	10-35
ALT	U/l	10-50	10-35
AP	U/l	40-129	35-104
Bilirubin	mg/dl	< 1,1	< 1,1
IgG	g/l	< 16	< 16

Tabelle 1: Normwerte der wichtigsten Leberparameter

Standardisierte Laborwerte in Abhängigkeit vom Geschlecht. AST: Aspartat-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AP: alkalische Phosphatase; IgG: Immunglobulin G; U/l: units pro Liter; mg/dl: Milligramm pro Deziliter; g/l: Gramm pro Liter

1.7 Differenzialdiagnosen:

Für eine AIH sprechen einerseits das Vorhandensein charakteristischer Autoantikörper, eine IgG-Erhöhung und eine typische Histologie (portale/peroportale Infiltrate aus Lymphozyten, Monozyten und Plasmazellen) und andererseits ein Ausschluss von anderen Lebererkrankungen, welche einer AIH ähneln. Für die AIH gibt es keinen beweisenden feingeweblichen Befund, auch das Fehlen von Plasmazellinfiltraten schließt eine AIH nicht aus. Differenzialdiagnosen, welche bei Verdacht auf eine AIH ausgeschlossen werden müssen, sind:

- Hereditäre Erkrankungen, wie Morbus Wilson, alpha-1-Antitrypsinmangel, hereditäre Hämochromatose
- Medikamentös induzierte Hepatitiden
- Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)
- Virale Hepatitiden (vor allem die HCV-Infektion)

Die medikamenteninduzierte AIH ist eine Sonderform und kann durch Kontakt mit diversen Medikamenten ausgelöst werden. Als potenziell AIH-auslösenden Medikamente zählen unter anderem Minocyclin, Halothan, Methyldopa, Nitrofurantoin und Diclofenac. Eine solche Form der AIH ist von den anderen kaum zu unterscheiden. Auch Immunmodulatoren können eine latente AIH triggern. Etwa 9% haben eine medikamenteninduzierte AIH. (12, 13)

Die NASH als Co-Faktor einer AIH ist aktuell selten aber in den westlichen Ländern (Diabetes, Dyslipidämie, Übergewicht) auf dem Vormarsch. Die progressive Wirkung auf die AIH ist derzeit noch unerforscht, aber auf Grund portaler Entzündung und Prävalenz von Autoantikörper bei NASH, sollte diese aber nicht vernachlässigt werden (13).

1.8 Diagnosefindung:

Da das Spektrum einer AIH sehr weit gestreut ist und es zwar viele, jedoch keinen zu 100% spezifischen diagnostischen Marker gibt, sind internationale Leitlinien zur Diagnosefindung erarbeitet worden. Derzeit finden vor allem jene der American Association of the study of liver diseases (AASLD) und der European Association for the Study of the Liver (EASL) Anwendung. Bis Ende 2017 soll auch eine neue Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) entstehen. Diese umfasst die Diagnostik und das Management autoimmuner Lebererkrankungen wie die autoimmune Hepatitis (AIH), primär biliäre Cholangitis (PBC), primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC).

Die oben genannten Diagnosefindungssysteme beinhalten Parameter wie Geschlecht, Laborwerte, Autoantikörperprofil, virale Marker, Leberoxen, HLA-Merkmale, assoziierte Immunopathien und Therapieansprechen. So soll eine möglichst sichere Diagnosestellung einer AIH gewährleistet werden. Zur Diagnosefindung stehen einige Haupt- und Nebenkriterien zur Verfügung (Tabelle 2).

<i>Haupt- und Nebenkriterien bei Autoimmunhepatitis</i>	
Hauptkriterien:	IgG-Erhöhung
	Autoantikörperprofil
	passende Histologie
	Ausschluss einer viralen Hepatitis
3 von 4 Kriterien müssen erfüllt sein	
Nebenkriterien:	assoziierte Immunerkrankungen (Eigen- und Familienanamnese)
	weibliches Geschlecht
	HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR4
	kein Alkoholabusus
	nicht medikamentenassoziiert (auch Naturheilmittel)
	Ausschluss anderer Lebererkrankungen (Morbus Wilson, alpha-1-Antitrypsinmangel, hereditäre Hämochromatose)

Tabelle 2: *Haupt- und Nebenkriterien zur Diagnosefindung bei AIH*

(modifiziert nach Maier, Klaus-Peter. *Hepatitis und Hepatitisfolgen 2010 S.218*) (7); da es keine spezifischen Marker für die AIH gibt, muss die Diagnosefindung sehr breit gestreut sein; IgG: Immunglobulin-G; HLA: human leucozyte antigen

Auch das Ansprechen auf eine Steroidtherapie spricht für das Vorliegen einer AIH und gilt somit auch als diagnostisches Kriterium.

Um die Diagnosefindung vergleichbarer zu machen und vor allem um spezielle Fälle der AIH aufzuzeigen wurde ein Scoringssystem (Tabelle 3) eingeführt. Dieses beinhaltet alle relevanten Parameter und erlaubt eine Aussage darüber, ob eine AIH definitiv oder wahrscheinlich vorliegt, bzw. ob die Diagnose AIH unwahrscheinlich ist. Dieses Scoringssystem wurde später noch einmal vereinfacht, indem nur noch weniger Parameter in Betracht gezogen wurden (Tabelle 4).

Überarbeitetes Scoringssystem der internationalen AIH-Gruppe							
Kategorie	Scoring-Elemente	Resultate	Punkte	Kategorie	Scoring-Elemente	Resultate	Punkte
Geschlecht		Weiblich	+2	Genetik	HLA	DR3 oder DR4	+1
Labor	AP/AST (ALT) Ratio	>3,0	-2	assozierte Immunerkrankungen		Thyreoiditis, Colitis, usw.	+2
		<1,5	+2				
	Gamma-Globulin oder IgG	>2,0	+3	Antikörper	andere Antikörper	anti-SLA/LP, anti-actin, anti LC1, pANCA	+2
		1,5-2,0	+2				
		1,0-1,5	+1				
	<1,0	0					
Antikörper	ANA, SMA, anti-LKM1 Titer	>1:80	+3	Histologie	assozierte Merkmale	Interface-Hepatitis	+3
		1:80	+2			Plasmazyten	+1
		1:40	+1			Rosetten	+1
		<1:40	0			keines der oben genannten	-5
						biliäre Veränderungen	-3
						andere Merkmale	-3
Antikörper	AMA	positiv	-4	Therapie	Ansprechen	komplett	+2
Virushepatitiden	virale Marker	positiv	-3			Relaps	+3
		negativ	+3				
Lebertoxische Noxen	Drogen	ja	-4	Scoringwert vor Therapie		definitiv	>15
		nein	+1			wahrscheinlich	10-15
	Alkohol	<25g/Tag	+2	Scoringwert nach Therapie		definitiv	>17
		>60g/Tag	-2			wahrscheinlich	12-17

Tabelle 3: Überarbeitetes Scoringssystem der internationalen AIH-Gruppe

(modifiziert nach Manns, Michael et al. Hepatology 2010;51: 2193-2213) (9); AMA: antimitochondriale Antikörper; anti-LC1: Antikörper gegen Leberzytosol Typ1; anti-LKM1: Antikörper gegen Leber/Nieren Mikrosomen Typ1; anti-SLA/LP: Antikörper gegen lösliches Leberantigen/Leber Pankreas-Antigen; ANA: antinukleäre Antikörper; AP/AST (oder ALT) Ratio: Verhältnis von alkalischer Phosphatase zur Aspartat- oder Alanin-Aminotransferase; HLA: humanes Leukozytenantigen; IgG: Immunoglobulin G; pANCA: atypische perinukleäre Antikörper; SMA: Antikörper gegen glatte Muskelzellen

Vereinfachter AIH Score			
Kategorie	Scoring-Elemente	Resultate	Punkte
Autoantikörper	ANA oder SMA	≥1:40 in IIF	1
	ANA oder SMA	≥1:80 in IIF	2
	anti-LKM1	≥1:40 in IIF	2
	anti-SLA/LP	Positiv	2
Immunglobuline		>ULN	1
		>1,1fach ULN	2
Histologie	histopathologische Merkmale einer AIH	vereinbare Merkmale	1
		typische Merkmale	2
Virale Hepatitiden	Abwesenheit viraler Marker	ja	2
wahrscheinliche Diagnose			≥6
definitive Diagnose			≥7

Tabelle 4: Vereinfachtes Scoringssystem für AIH

(modifiziert nach Lohse, Ansgar et al. *Journal of Hepatology* 2015;63: 971-1004) (2); anti-LKM1: Antikörper gegen Leber/Nieren Microsomen Typ1; anti-SLA/LP: Antikörper gegen lösliches Leberantigen/Leber Pankreas-Antigen; ANA: antinukleäre Antikörper; IgG: Immunglobulin-G; ULN: obere Normwertgrenze; IIF: indirekte Immunfluoreszenz

1.9 Overlapsyndrome:

Als Overlapsyndrome der Leber werden Erkrankungen bezeichnet, welche sowohl Charakteristika einer AIH, als auch jene einer PBC oder einer PSC aufweisen. Eine Überlappung der AIH mit einer PBC kommt in 8-9% und mit einer PSC in 6-8% der Fälle vor. Es ist jedoch nicht genau geklärt, ob es sich hier um ein eigenständiges Krankheitsbild bzw. zwei parallel vorliegende Erkrankungen handelt oder ob die eine Erkrankung in die andere übergeht (7).

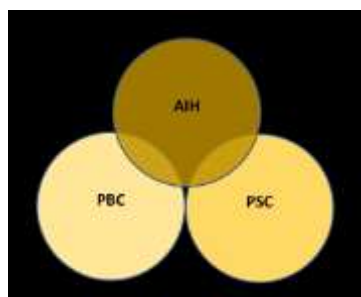


Abbildung 3: Overlapsyndrome

(modifiziert nach U.Beuers, *J. Hepatol.* 42 [2005] S93-S99); AIH: Autoimmunhepatitis; PBC: primär biliäre Zirrhose; PSC: primär sklerosierenden Cholangitis

1.9.1 Primär biliäre Cholangitis (PBC)

Die PBC ist eine langsam progrediente organspezifische Autoimmunerkrankung, die bevorzugt Frauen in der 5. Lebensdekade befällt. Sie zeichnet sich histopathologisch durch eine portale Entzündungsreaktion mit immunologisch vermittelter Destruktion (über autoreaktive T-Zellen) der intrahepatischen Gallengänge aus. Die Prävalenz beträgt je nach Region zwischen 4 und 40 Erkrankten pro 100.000. Frauen sind rund 10-mal häufiger betroffen als Männer. Wie schon bei der AIH lassen sich auch bei der PBC Antikörper nachweisen. AMA finden sich bei 90-95% und ANA bei ca. 50% der PatientInnen (14).

Die PBC kann schon Jahre vor dem Auftreten von Symptomen (Abgeschlagenheit, Juckreiz, Hyperpigmentierung, Hepatomegalie, uvm.) über den Nachweis von Antikörpern entdeckt werden. Laborchemisch fällt eine PBC meist durch eine Erhöhung der AP und der γ -GT auf. Häufig findet sich zusätzlich auch eine IgM-Erhöhung. Histologisch zeigt sich das Bild einer granulomatös, destruktiven Cholangitis (14).

Die Diagnose einer PBC kann unter folgenden Voraussetzungen gestellt werden:

- Erhöhung von AP und γ -GT über 6 Monate
- Nachweis von AMA mit einem Titer \geq 1:40
- passender histopathologischer Befund (floride Gallengangsläsionen im Sinne eines degenerativen Gallengangsepithels, fokale Gallengangverschlüsse und Granulombildungen)

Zur Diagnosesicherung müssen 2 der 3 oben genannten Parameter erfüllt sein (15).

Differenzialdiagnostisch sollte man auch immer an folgende Krankheitsbilder denken:

AMA-negative Autoimmuncholangitis	(Nicht) alkoholische Fettlebererkrankung
Autoimmunhepatitis	Medikamentös-toxische Hepatopathien
Primär sklerosierende Cholangitis	Sarkoidose
Virale Hepatitiden	

Tabelle 5: *Differenzialdiagnosen einer PBC*

zu den Differenzialdiagnosen zählen neben Immunopathien auch andere Erkrankungsbilder der Leber

Die PBC kann sehr gut medikamentös therapiert werden, für schwere Fälle mit Zirrhose steht die Lebertransplantation (LTX) zur Verfügung. Indiziert ist eine Lebertransplantation bei PatientInnen mit PBC wenn die voraussichtliche Lebenserwartung 1 Jahr unterschreitet. Eine Anbindung an ein Transplantationszentrum sollte jedoch bereits vorher stattfinden.

Medikamentös stehen derzeit folgende Wirkstoffe zur Verfügung:

Ursodeoxycholsäure (UDCA): Diese unter physiologischen Bedingungen in sehr geringen Mengen in unserer Galle vorkommende Gallensäure senkt Bilirubin, Cholestaseenzyme, Cholesterol und IgM. UDCA wirkt vor allem in frühen Stadien. In späten Stadien ist der Einsatz oftmals nicht mehr effektiv. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Gewichtszunahme, Haarausfall, Diarrhoe und Flatulenz.

Prednison/Prednisolon: Wird bei PatientInnen mit einem PBC-AIH Overlapsyndrom zusätzlich zu UDCA gegeben und soll der AIH entgegenwirken (14).

Budesonid: Hat gegenüber von Prednison/Prednisolon den Vorteil, dass es durch seinen hohen Abbau in der Leber weniger systemische Wirkungen und Nebenwirkungen zeigt. Da Budesonid ausschließlich über die Leber metabolisiert wird, darf es bei einer bestehenden Leberzirrhose nicht verabreicht werden (16).

Diagnosekriterien Overlap AIH/PBC:

PBC Kriterien

- ALP >2 x ULN oder γ -GT > 5 x ULN
- AMA > 1:40
- Floride Gallengangsläsion

AIH Kriterien

- ALT > 5 x ULN
- IgG > 2x ULN oder positive SMA
- Moderate/schwere periportale oder septale lymphozytäre Mottenfrasnnekrosen

Zumindest jeweils **2 von 3 Kriterien** plus eine **Grenzzonenhepatitis** müssen für die Diagnosestellung vorhanden sein. (15)

1.9.2 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Die Ätiologie der PSC ist bis auf Hypothesen zu Immunologie, gestörter Darm-Leber Achse und toxischer Galle noch weitgehend unbekannt. Es handelt sich um eine chronisch-entzündlich, fibrosierende Erkrankung, welche die intra- und extrahepatischen Gallengänge diffus oder auch nur fokal befallen kann. Histologisch zeigt sich eine zwiebelschalenartige periduktale Fibrosierung mit unterschiedlich ausgeprägter periduktaler, portaler und periportaler Aktivität. Die Prävalenz beträgt laut neueren Studien 21 Erkrankte pro 100.000 bei Männern, die 2-3-mal häufiger betroffen sind als Frauen. Sechzig bis 80% der PSC-Erkrankten weisen eine Assoziation mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) auf (17).

Die meisten PatientInnen, vor allem jene mit einer CED fallen durch eine asymptomatische Erhöhung der Cholestasefermente auf. Mögliche Symptome sind Müdigkeit, Juckreiz, Ikterus und Oberbauchbeschwerden. Laborchemisch fällt eine PSC durch eine Erhöhung der AP und später auch der Transaminasen auf. Erhöhte Bilirubinwerte sprechen für ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung. Häufig findet sich zusätzlich auch eine IgM-Erhöhung und in bis zu 60% eine IgG-Erhöhung. In bis zu 80% finden sich auch atypische perinukleäre Antikörper (pANCA), welche aber auch bei einer AIH oder CED gefunden werden können. Die Gewinnung eines histologischen Nachweises ist bei der PSC nicht obligat, sie kann aber zusätzliche Informationen über den Grad der Erkrankung liefern (17). Auch bei der PSC kann es wie auch bei der PBC zu Überlappungsformen mit einer AIH (PSC-AIH Overlapsyndrom) kommen.

Differenzialdiagnostisch sollte man auch immer an folgende Krankheitsbilder denken:

Unklare Cholestaseparameter-Erhöhung	Unklare Strikturen der Gallengänge
AIH bzw. PBC	Cholangiokarzinom
Medikamentös-toxische Hepatopathien	Benigne Gallengangstumore
(Nicht) alkoholische Fettlebererkrankung	Sekundär sklerosierende Cholangitis
Leberzirrhose jeglicher Art	Angeborene Gallengangserkrankungen
Extrahepatische Cholestase	Ischämische Gallengangsschäden

Tabelle 6: Differenzialdiagnosen einer PSC

Die aktuell verfügbare medikamentöse Therapie der PSC erfolgt ebenso wie bei der PBC mit UDCA, deren Wirkeffekt auf eine Besserung der Symptomatik kritisch gesehen werden muss. UDCA zur Therapie wird wohl in den Leitlinien der EASL nicht jedoch in den Leitlinien der AASLD zur Therapie der PSC empfohlen. Die endoskopische retrograde Cholangiographie stellt die Therapie der Wahl bei einer dominanten Stenose eines Gallenganges dar. Operativ ist auch hier die LTX die einzige Therapie mit nachweisbarem Effekt auf das Langzeitüberleben der PatientInnen. Hier muss immer zwischen dem erhöhten Cholangiokarzinomrisiko auf der einen Seite und des perioperativen Risikos bzw. der relativ hohen Rezidivrate auf der anderen Seite abgewogen werden. (17)

Diagnosekriterien Overlap AIH PSC:

- Wahrscheinliche oder definitive AIH laut internationalem Scoringsystem
- Multifokale Strikturen in der ERC/MRC
- AMA negativ bzw. begleitende CED (15)

PatientInnen mit einem Overlapsyndrom zwischen PSC und AIH profitieren von einer immunsuppressiven Therapie (17).

Gemeinsame Marker der Overlapsyndrome sind die Hypergammaglobulinämie, ANA-Positivität und der feingewebliche Nachweis einer Interfacehepatitis. Die Therapie richtet sich nach den vorrangigen Symptomen. So werden einerseits Kortikosteroide bei ALT-Erhöhungen im Rahmen einer Hepatitis und UDCA bei AP-Erhöhung im Rahmen einer Cholestase eingesetzt (7).

1.10 Therapie der AIH:

Ziel der Therapie bei einer AIH ist das Erreichen einer klinischen und histologischen Remission. Darunter versteht man einerseits eine Normalisierung von AST, Bilirubin und IgG, weiter ein Verschwinden der klinischen Symptome und histologisch kein Vorhandensein von Entzündungszeichen. Die durchschnittliche Therapiedauer bis zum Erzielen einer Remission beträgt 22 Monate (3). Für die Therapie stehen eine Vielzahl an Medikamenten unterschiedlicher Wirkungsklassen zur Verfügung:

Die Standardtherapie bei einer AIH besteht aus **Prednison/Prednisolon** alleine oder in Kombination mit **Azathioprin**. Die Wirksamkeit der Monotherapie ist dieselbe wie jene der Kombinationstherapie, jedoch hilft Azathioprin beim Einsparen von Steroiden und reduziert daher deren medikamenteninduzierte Nebenwirkungen (9).

Steroid induzierte Nebenwirkungen sind:

- Cushing Phänomen (in bis zu 80% nach zweijähriger Behandlung)
- Osteoporose
- labiler Diabetes, labile Hypertension
- Pankreatitis
- Psychosen
- erhöhtes Malignitätsrisiko

Bei 1-5% der PatientInnen mit AIH, welche mit Azathioprin behandelt werden, zeigen sich Nebenwirkungen gegen das Medikament (gastrointestinale Beschwerden, Leukopenie/Anämie/Thrombozytopenie; dermatologische Beschwerden) (9, 16).

	Monotherapie	Kombinationstherapie	
	Prednison/Prednisolon (mg/Tag)	Prednison/Prednisolon (mg/Tag)	Azathioprin (mg/Tag)
Woche 1	60	30	50
Woche 2	40	20	50
Woche 3	30	15	50
Woche 4	30	15	50
Erhaltungsdosis	<20	<10	50

Tabelle 7: **Therapieschema** für Glukokortikoid-Monotherapie oder Kombinationstherapie Glukokortikoid/Azathioprin

(modifiziert nach Manns, Michael et al. *Hepatology* 2010;51: 2193-2213) (9)

Ab einer Dosis von 20 mg/Tag sollte diese bei der Monotherapie in Schritten von 5 mg/Tag jede Woche verringert werden und ab 10 mg/Tag in Schritten von 2,5 mg/Tag jede Woche (9).

Bei Kindern gilt folgendes Therapieschema:

	Monotherapie	Kombinationstherapie	
	Prednison/Prednisolon	Prednison/Prednisolon	Azathioprin
Initialtherapie	1-2 mg/kg/Tag (bis zu 60mg/Tag)	1-2 mg/kg/Tag (bis zu 60mg/Tag)	1-2 mg/kg/Tag
Erhaltungstherapie	0,1-0,2 mg/kg/Tag oder AZA: 1-2 mg/kg/Tag	0,1-0,2 mg/kg/Tag	1 mg/kg/Tag

Tabelle 8: Standardtherapieschema für Kinder

(modifiziert nach Manns, Michael et al. *Hepatology* 2010;51: 2193-2213) (9)

Alle PatientInnen mit einer AIH sind potenzielle KandidatInnen für eine Therapie mit Glukokortikoiden unabhängig der Schwere der Erkrankung oder der klinischen Symptome.

	Dringende Indikation	Nichtdringende Indikation
Klinik	Symptome, welche zur Arbeits- und Lebensunfähigkeit führen	Milde oder asymptomatische Verläufe
	Klinische Progression	Keine klinische Progression
	Akute Präsentation (neuaufgetreten oder Relaps)	
	Akute schwere Präsentation mit Leberversagen	
Labor	AST \geq 10-fach über ULN	AST \leq 10-fach unter ULN mit/ohne erhöhtem γ -Globulin oder IgG
	AST \geq 5-fach über ULN und gamma-Globuline \geq 2-fach über Norm	
Histologie	Moderate oder schwere Interfacehepatitis	Milde Interfacehepatitis
	Brückennekrosen	
	Multilobuläre Nekrosen	
	Zentrolobuläre Nekrosen	

Tabelle 9: Indikationen für eine Glukokortikoidtherapie bei AIH

(modifiziert nach Czaja AJ. *Autoimmune Hepatitis*. In: Feldmann M, Friedmann L, Brandt L, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management; Volume 2. 10th ed.*: Elsevier; 2016. 1493-1511. (12)); Alle PatientInnen mit einer AIH sind potenzielle KandidatInnen für eine Therapie, unabhängig der Schwere der Erkrankung oder der klinischen Symptome; AST: Aspartat-Aminotransferase; IgG: Immunglobulin-G; ULN: upper limit of normal (oberer Normbereich)

1.10.1 Zweitlinientherapie

Budesonid hat gegenüber von Prednison/Prednisolon den Vorteil, dass es durch seinen hohen Abbau in der Leber weniger systemische Wirkungen und Nebenwirkungen zeigt. Auch ist laut neueren Studien die Wirksamkeit von Budesonid zur Remissionserreichung gegenüber Prednison/Prednisolon erhöht (60% vs. 40%) (18). Da Budesonid ausschließlich über die Leber metabolisiert wird, darf es bei einer bestehenden Leberzirrhose nicht verabreicht werden (16).

Mycophenolat-Mofetil (MMF) wird bei PatientInnen eingesetzt, bei denen mit der üblichen Standardtherapie keine Remission erzielt werden konnte. Seine Wirkung beruht auf der kompetitiven Inhibition der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, dem Schlüsselenzym der Purinsynthese und hat damit eine sehr gute antiproliferative Wirkung auf Lymphozyten. MMF wird von den meisten PatientInnen sehr gut vertragen und bietet sich daher auch bei einer Azathioprinunverträglichkeit als Ersatztherapie an (16).

Cyclosporin A (CyA) kommt bei therapierefraktärer AIH zum Einsatz. Als Erstlinientherapie ist es auf Grund seiner schwerwiegenden Nebenwirkungen (Niereninsuffizienz und Hypertonie) schlecht geeignet. CyA verhindert über eine Hemmung von Calcineurin in aktivierten T-Zellen die Transkription von verschiedenen Zytokinen und Oberflächenrezeptoren (16).

Tacrolimus ist ein Makrolid aus dem Bakterium *Streptomyces* und wirkt ähnlich wie CyA über eine hemmende Wirkung der Aktivierung von Calcineurin (16).

Ursodeoxycholsäure ist eine natürliche tertiäre Gallensäure und wird zur Behandlung der primär biliären Zirrhose (PBC) und der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) bzw. bei einem Overlapsyndrom einer der beiden Gallenwegserkrankungen mit einer AIH eingesetzt (16).

Für die Zweitlinientherapie stehen eine Vielzahl an Medikamenten zur Verfügung, welche alle spezifische Vor- und Nachteile haben. Abhängig vom Erkrankungsbild und dem Nebenwirkungsspektrum sollte die Auswahl des Zweitlinientherapeutikums wohl überlegt sein. Folgende Grafiken zeigen einen Überblick über die Therapieregime bei AIH:

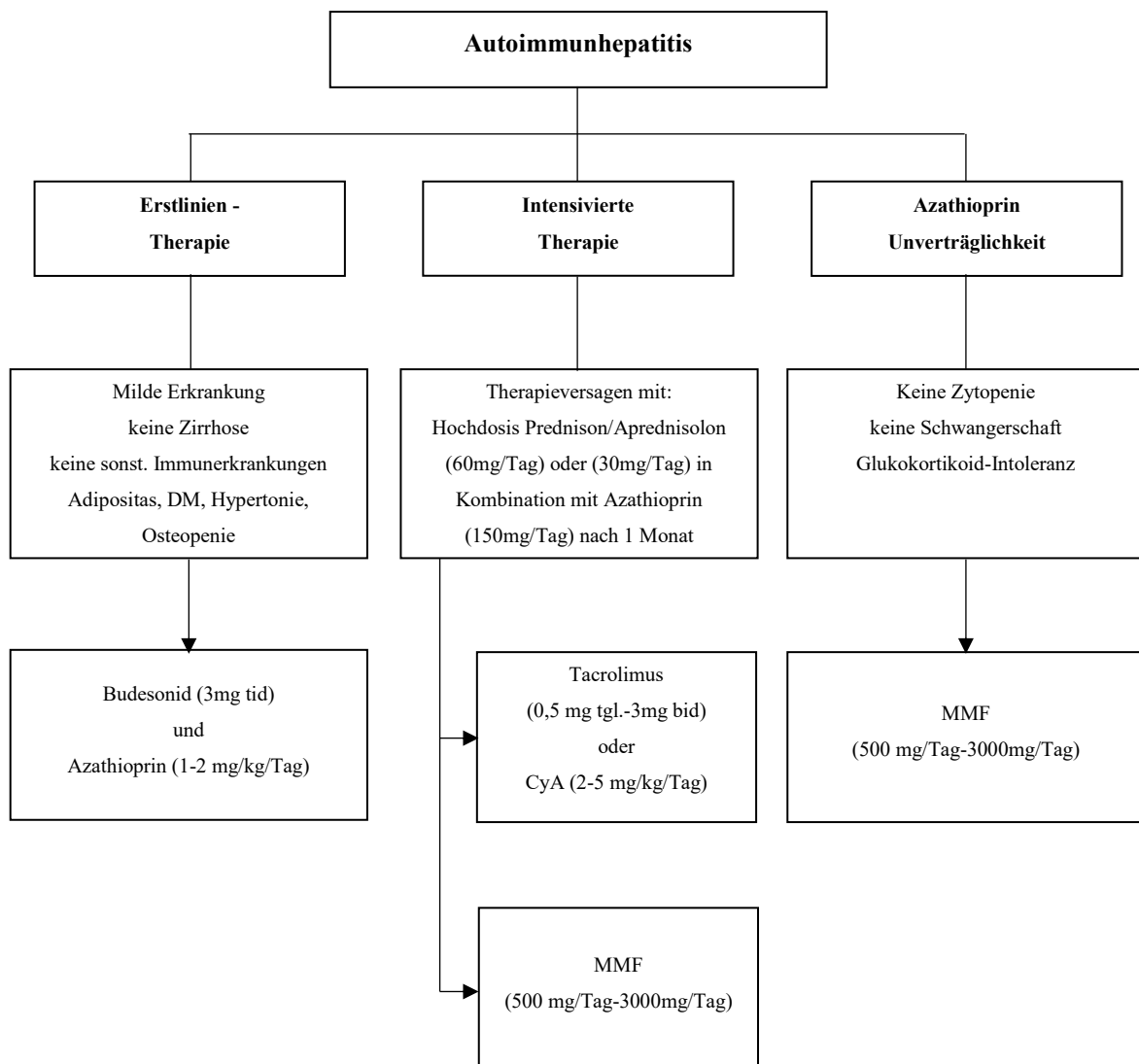


Abbildung 4: Zweitlinientherapie bei AIH

(modifiziert nach Czaja AJ. Autoimmune Hepatitis. In: Feldmann M, Friedmann L, Brandt L, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management; Volume 2. 10th ed.: Elsevier; 2016. 1493-1511. (11)); Anhängig vom klinischen Bild und Grund des Scheiterns der Erstlinientherapie stehen eine Vielzahl an Medikamenten zur Verfügung; bid: zweimal täglich; tid: dreimal Täglich; CyA: Cyclosporin A; MMF; Mycophenolat-Mofetil

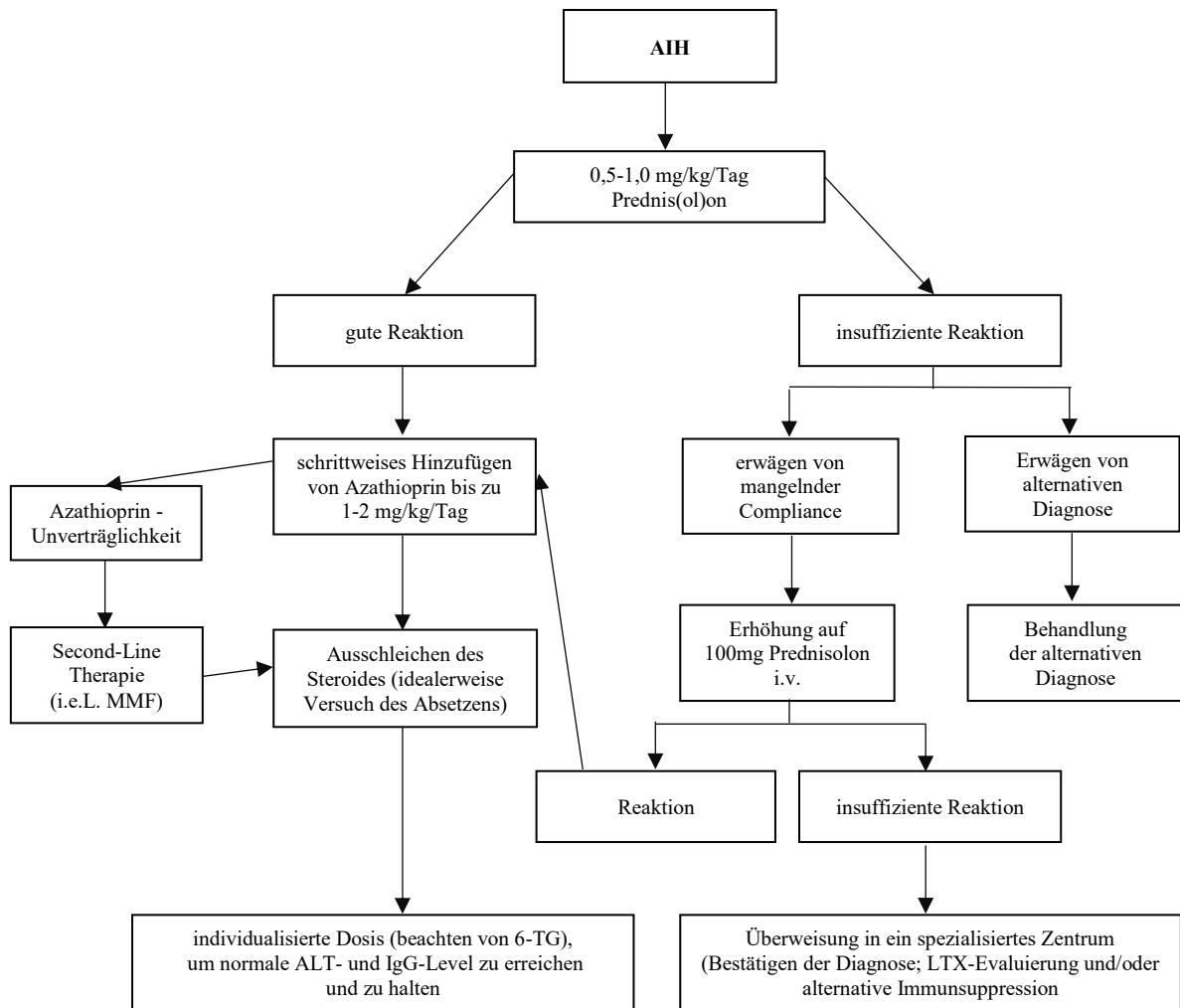


Abbildung 5: Überblick über die komplexe, individualisierte Therapie bei AIH

(adaptiert nach EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis 2015 (2)); MMF: Mycophenolat-Mofetil; 6-TG: 6-Thioguanin; ALT: Alanin-Aminotransferase; IgG: Immunglobulin-G; LTX: Lebertransplantation

Frühzeitige Auslassversuche oder zu schnelles Tapering der Steroidtherapie führen in den meisten Fällen zu einem Relaps (=Rückfall) der AIH. Als Relaps wird eine Erhöhung der AST/ALT um das 3-fache der Norm und/oder histologische Zeichen einer Interface-Hepatitis nach einem Ausschleichen der Steroidtherapie bezeichnet. Bei einem solchen Relaps wird wieder mit einer Initialtherapie gestartet.

Fehlende Compliance seitens der PatientInnen, medikamenteninduzierte Nebenwirkungen oder die Unwirksamkeit einer Therapie können Gründe für einen Therapiestopp bzw. einen Therapiewechsel sein. Etwa 5-14% der mittels Standardtherapie bestehend aus einem Glukokortikoid alleine oder in Kombination mit Azathioprin behandelten PatientInnen mit AIH kommen nicht in eine Remission.

Die LTX stellt den letzten Ausweg einer Therapie bei PatientInnen mit AIH dar. Da PatientInnen mit einer AIH unter einer gut eingestellten Dauertherapie eine hervorragende Lebenserwartung besitzen, ist heutzutage nur noch in seltenen Fällen eine LTX notwendig. In diesen Fällen liegt meist schon zu Beginn ein akuter Verlauf mit fulminantem Leberversagen vor oder es findet sich zum Zeitpunkt der Diagnose schon eine fortgeschrittene Leberzirrhose.

Die 10-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer LTX bei AIH beträgt 75%. Bei 17% der PatientInnen kommt es nach der Transplantation zu einem Neuauftreten der AIH, das in den meisten Fällen auf eine inadäquate Immunsuppression zurückzuführen ist (3).

1.11 Outcome:

Unbehandelt ist die Prognose einer Autoimmunhepatitis schlecht. Wird eine AIH nicht therapiert, versterben etwa 40% der PatientInnen 6 Monate nach der Diagnose. Die anderen 60% entwickeln rasch eine Zirrhose und einen portalen Hypertonus mitsamt allen damit verbundenen Komplikationen (19). Entscheidend für die Prognose ist die frühzeitige Erkennung der AIH. PatientInnen, welche rasch und gut behandelt werden und noch keine Leberzirrhose entwickelt haben, haben die gleiche Lebenserwartung wie die Normalbevölkerung. Junge PatientInnen mit AIH Typ II hingegen haben eine schlechtere Prognose, da hier die Erkrankung aggressiver verläuft und auch schneller das Stadium der Leberzirrhose eintritt (7). In zwei europäischen Studien wurden als negativ prädiktive Faktoren eine Leberzirrhose bei der Erstdiagnose, erhöhte Werte für die international normalised ratio (INR) und Nichtansprechen auf die immunsuppressive Therapie ermittelt. Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) infolge einer AIH kommt sehr selten vor (5-7%) (4, 20, 21).

1.12 Ziel der Diplomarbeit:

Aufgrund der großen Variabilität in der Erscheinungsform gilt es oftmals als schwierig, AIH-PatientInnen zeitgerecht und korrekt zu diagnostizieren und zu klassifizieren.

Da die Entstehung einer AIH zurzeit in vielen Bereichen ungeklärt ist, sind in den letzten Jahren vermehrt Studien zu klinischen, laborbiochemischen und histologischen Charakteristika in verschiedenen PatientInnenkollektiven durchgeführt worden. Hierbei lässt sich erkennen, dass es bei den AIH Kollektiven regionale Unterschiede gibt, was anhand der in Tabelle 10 zusammengefassten Arbeiten hervorgeht:

	Land	Anzahl	Inzidenz/ 100.000	Prävalenz/ 100.000	f : m	Alter bei ED	Zirrhose	Overlapsyndrome
Grønbaek et al. Journal of hepatology 2014	Dänemark	1721	1,7	23,9	2,6 : 1	N/A	28%	N/A
van Gerven et al. Scandinavian journal of gastroenterology 2014	Niederlande	1313	1,1	18,7	3,5 : 1	48(f)/43(m)	12%	15%
Werner et al. Scandinavian journal of gastroenterology 2010	Schweden	473	0,9	N/A	3,1 : 1	45(f)/37(m)	30%	12%
Yang et al. Journal of gastroenterology and hepatology 2015	Israel	100	0,7	11,0	19 : 1	48	22%	N/A
Yang et al. Journal of gastroenterology and hepatology 2015	Spanien	81	0,8	11,6	15 : 1	48	32%	N/A

Tabelle 10: *Publizierte Daten zur Epidemiologie und Demografie bei AIH*

N/A: not available (nicht verfügbar); ED: Erstdiagnose

In Österreich gibt es diesbezüglich noch keine einheitlichen Daten, sodass sich die Hepatitis Hilfe Österreich (HHÖ) nur Schätzungen hinsichtlich der AIH-Erkrankten abgeben kann. Diese belaufen sich auf 3600 Betroffene bei etwa 60 Neuerkrankungen pro Jahr.

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es, ein solches Kollektiv für das Einzugsgebiet der UKIM Graz zu definieren. Dafür sollten Daten bezüglich der Demografie, Epidemiologie, Histologie, Autoantikörperstatus, Klinik, assoziierte Immunerkrankungen, Therapie sowie Outcome erhoben werden.

2 Material und Methoden

2.1 Erhebung der Daten:

Anhand der Aufzeichnungen der Leberambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin (UKIM) in Graz wurden PatientInnen, welche im Zeitraum 2012-2015 in der Leberambulanz erschienen waren, identifiziert. Dies waren in Summe 4512 PatientInnen. Zum Einzugsgebiet der UKIM in Graz zählen große Teile des südlichen Österreichs (Steiermark, Kärnten, Teile des Burgenlandes) aber auch die östlichen Nachbarländer (Slowenien, Ungarn, Kroatien). Die UKIM in Graz arbeitet in der Betreuung bzw. der Übernahme von PatientInnen mit AIH eng mit der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz bzw. dem Department für Gastroenterologie und Hepatologie und der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde am LKH Hochsteiermark/Standort Leoben zusammen. Als nächster Schritt wurde mit Hilfe des Institutes für medizinische Informatik (IMI) die Anzahl der im Zeitraum von 2012-2015 vorstelligen PatientInnen der Leberambulanz der UKIM erhoben, in deren Arztbriefen im Diagnosekopf die (Verdachts-) Diagnose „Autoimmunhepatitis“ und/oder „AIH“ vermerkt worden war. Dies traf auf insgesamt 160 PatientInnen zu. Im Anschluss daran wurden die Krankenakten dieser 160 PatientInnen (Quelle: open MEDOCS, Krankenakten aus dem Archiv der Leberambulanz) nach den im Folgenden definierten Ein- und Ausschlusskriterien gefiltert und sämtliche Daten in einem speziell für diese Arbeit entworfenen Datenerhebungsblatts in einer Microsoft Excel Datei gesammelt.

Einschlusskriterien:

- Alter >18 Jahre
- ICD-10 Diagnosen „Autoimmunhepatitis“ bzw. „AIH“, „medikamenteninduzierte Autoimmunhepatitis“, „Overlap AIH/PBC“ bzw. „Overlap AIH PSC“ in der PatientInnenakte
- Mindestens 3 Kontrollen im Zeitraum 2012-2015 an der Leberambulanz der UKIM

Ausschlusskriterien:

- Andere ICD-10 Diagnosen in der PatientInnenakte
- Lückenhafte Dokumentation
- Weniger als 3 Kontrollen an der Leberambulanz der UKIM

Von den 160 PatientInnen mit der Diagnose „Autoimmunhepatitis“ und oder „AIH“ erfüllten 83 die Einschlusskriterien dieser Diplomarbeit und wurden weiterführend analysiert. Die zu erhebenden Daten wurde anhand der internationalen Guidelines (AASLD und EASL) bzw. auf Grund von ähnlichen Studien bestimmt. Besonderes Augenmerk wurde auf die individualisierten Therapieschemata der PatientInnen gelegt.

Da die für eine Diagnosestellung gemäß internationaler Guidelines notwendigen diagnostischen Parameter nur begrenzt verfügbar waren, wurde das PatientInnenkollektiv der Studie anhand der Diagnosen in den Arztbriefen eingeteilt. Diese wurden an der Leberambulanz anhand von Scores, Ausschluss von Differenzialdiagnosen oder dem Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie gestellt.

Das Auswahlverfahren, der für die Diplomarbeit analysierten PatientInnen kann aus der Abbildung 6 entnommen werden.

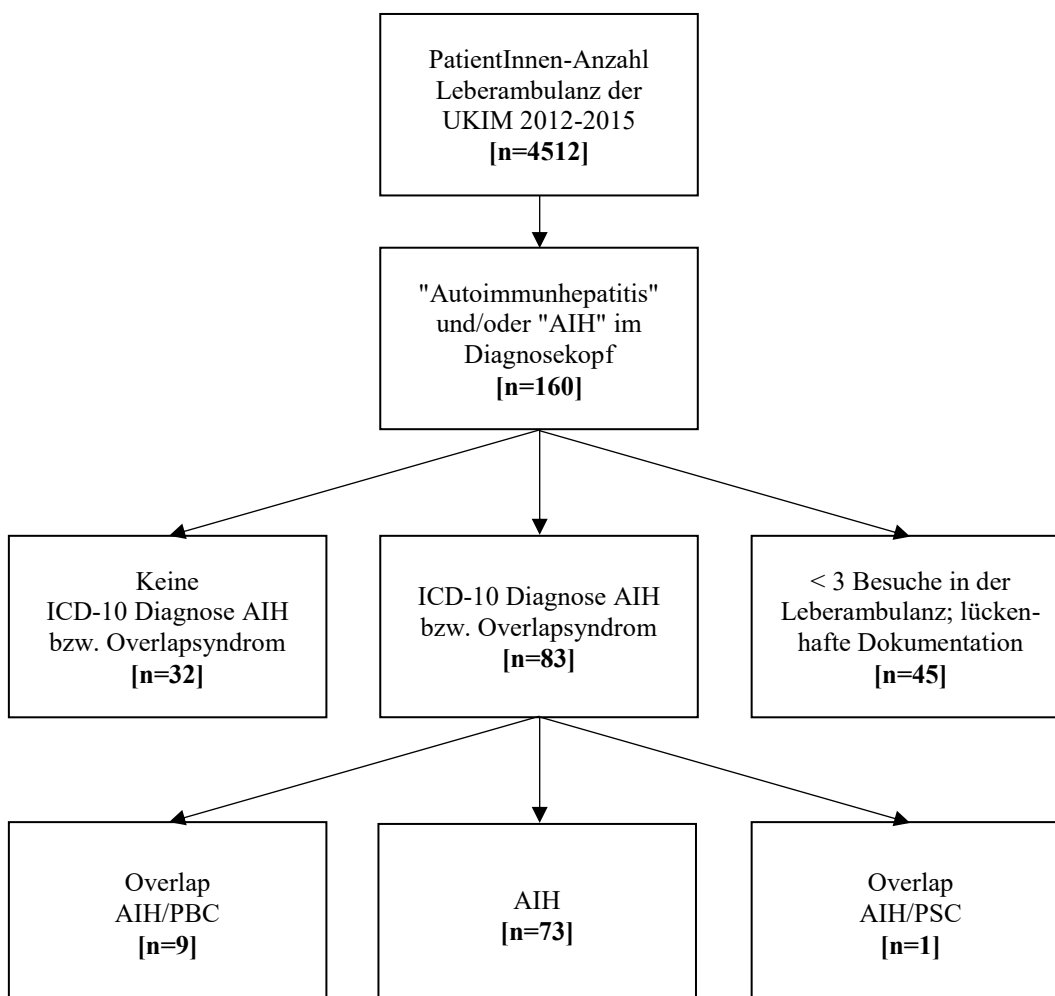


Abbildung 6: *PatientInnenkollektiv der UKIM Graz*

UKIM: Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz; AIH: Autoimmunhepatitis; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; PBC: primär biliäre Cholangitis; PSC: primär sklerosierende Cholangitis

Die 77 aus der Arbeit ausgeschlossenen Personen gliedern sich wie folgt:

- **< 3 Besuche in der Leberambulanz; lückenhafte Dokumentation [n=45]**
 - < 3 Besuche in der Leberambulanz im Zeitraum 2012-2015 [n=42]
 - Fehlende Daten bei der Erstdiagnose [n=3]
- **Keine ICD-10 Diagnose AIH bzw. Overlapsyndrom [n=32]**
 - ASH bzw. NASH [n=10]
 - Chron. Hepatitis C [n=5]
 - PBC [n=3]
 - Medikamentös toxische Leberparenchymschäden [n=2]
 - Kollagenose [n=1]
 - Rheumatische Grunderkrankung [n=1]
 - PSC [n=1]
 - Akute Hepatitis E [n=1]
 - Idiosynkratische Hepatitis [n=1]
 - Familiäre intrahepatische Cholestase Typ III [n=1]
 - Cholestatishes Leberenzymmuster [n=1]
 - Unklare Hepatopathie [n=4]

2.2 Ethikantrag:

Da bei dieser Arbeit die retrospektive Erfassung von PatientInnen Daten notwendig war, wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz ein entsprechender Antrag gestellt. Die Anfrage wurde seitens der Kommission positiv beantwortet und mit der Ethikkommissionsnummer: 29-029 ex 16/17 geführt.

2.3 Literaturrecherche:

Bei der Literaturrecherche wurden wissenschaftliche Bibliotheken, wie PubMed oder Google Scholar nach deutsch- oder englischsprachigen Artikeln durchsucht. Suchbegriffe bei der Literatursuche waren: *Autoimmunhepatitis, AIH; Antikörper, Overlapsyndrom, Leitlinien* bzw. *autoimmune hepatitis, overlap syndrome, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, therapy, antibodies, guidelines, transient elastography*. Des Weiteren kam auch internistische und gastroenterologische Fachliteratur der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz bzw. der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie zum Einsatz.

2.4 Datenauswertung:

Die Daten wurden in einer Microsoft Excel Datei gesammelt und anschließend mittels SPSS Version 23 statistisch ausgewertet. Dabei kamen sowohl deskriptive als auch explorative Verfahren zur Anwendung. Aufgrund der teilweise großen Schwankungsbreite der Daten mit Ausreißern nach oben und unten sowie in Anlehnung an andere Studien [z.B. van Gerven et al. (1)] wurden bei den Daten Median, Range und Häufigkeit (%) ermittelt. Korrelationen zwischen zwei Merkmalen wurden mittels einem Mehr – Felder – Chi – Quadrat Test für nominale Daten und mittels Pearson Korrelation für metrische Daten berechnet und zusätzlich einer Signifikanzprüfung unterzogen. Die grafische Darstellung der Korrelationen erfolgte anhand von Tabellen und Diagrammen im Microsoft Excel. Weiters wurden T-Test Vergleiche angestellt, um Mittelwertunterschiede zu prüfen.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Kohortencharakterisierung:

Im Zuge dieser retrospektiven Datenanalyse wurde das PatientInnenkollektiv für AIH an der UKIM charakterisiert. Insgesamt wurden 160 PatientInnen mit der Arbeitsdiagnose „Autoimmunhepatitis“ und/oder „AIH“ im Zeitraum zwischen 2012 und 2015 an der UKIM in Graz betreut. Bei der Durchsicht der Krankenakten stellte sich heraus, dass von diesen 160 PatientInnen 77 auf Grund der vorab definierten Ausschlusskriterien aus der Arbeit ausgeschlossen werden mussten (Abbildung 7).

Bei den übrig gebliebenen 83 PatientInnen zeigte sich eine starke weibliche Dominanz von 61 (74%) Patientinnen gegenüber 22 (26%) männlicher Patienten. (Tabelle 11).

Merkmale	Alle PatientInnen [n=83]	AIH [n=73]	Overlap AIH/PBC bzw. AIH/PSC [n=10]	[n]
Geschlecht (Frauen(%)/Männer(%))	61(74%)/22(26%)	53/20	8/2	83
Median Alter Frauen (range)	56(15-76)	56(15-76)	58(41-73)	83
Median Alter Männer (range)	44(18-82)	46(18-82)	35(26-44)	83
Median ALT in U/l (range)	571(19-2983)	639(19-2539)	228(32-2983)	73
Median AST in U/l (range)	417(22-2983)	441(22-1642)	112(27-2983)	73
Median AP in U/l (range)	158(53-558)	153(53-558)	249(60-522)	67
Median Bilirubin in mg/dl (range)	2,3(0,3-29,4)	2,9(0,3-29,4)	1,0(0,5-13,6)	71
Median IgG in g/l (range)	21(9-40,9)	20(9-40,9)	24,8(14,1-28,6)	59
Fibrose/Zirrhose (%)	57(81%)/23(33%)	51/20	6/3	70/70
akutes Leberversagen (%)	9(13%)	9	0	68
Lebertransplantation (%)	1(1%)	1	0	81
Median AIH - Score (simpl. & retrosp.)	7(4-9)			35
Median Therapiedauer; Monate (range)	69(2-420)			74

Tabelle 11: Charakterisierung des PatientInnenkollektives

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AP: alkalische Phosphatase; IgG: Immunglobulin-G; U/l: Units pro Liter; mg/dl: Milligramm pro Deziliter; g/l: Gramm pro Liter; simpl.: simplified; retrosp.: retrospektiv

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose präsentierten sich 9 (13%) PatientInnen mit den Zeichen eines akuten Leberversagens, alle von ihnen mit einer diagnostizierten AIH.

3.2 Epidemiologie und Demografie:

Statistische Daten zur Inzidenz und Prävalenz konnten in dieser Arbeit nicht ermittelt werden, da einerseits die Datenlage bezüglich der Größe des Einzugsgebietes ungewiss ist. Sieht man sich die Altersverteilung für Frauen und Männer an, erkennt man, dass die AIH hauptsächlich Frauen zwischen 40 und 70 betrifft (Medianes Alter 56 für die Frauen bzw. 44 für die Männer). Bei den Männern zeigt sich kein derart ausgeprägter Gipfel.

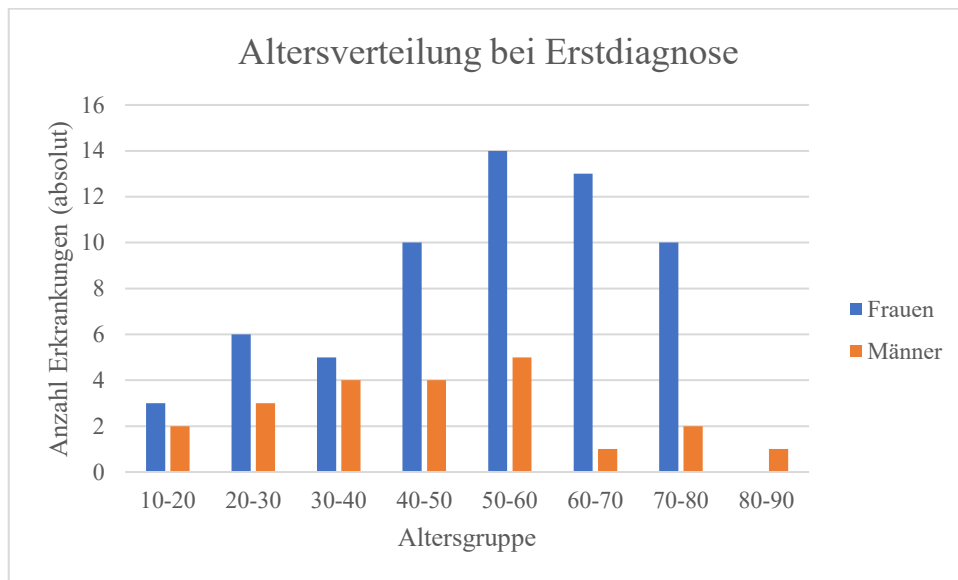


Abbildung 7: *Alter bei Erstdiagnose*

Es zeigt sich ein Erkrankungsgipfel bei den Frauen um die 6. Und 7. Lebensdekade, Männer sind eher in jüngeren Jahren betroffen

3.3 Laborwerte und Autoantikörperprofile:

Bei 73 PatientInnen konnten die Werte für ALT und AST ermittelt werden. Die medianen Werte für ALT und AST betragen 571 U/l (range 19-2983 U/l) und 417 U/l (range 22-2983 U/l). Die AP wurde bei 67 PatientInnen mitbestimmt und betrug im Median 158 U/l (range 53-558 U/l). Dadurch konnte bei diesen 67 Personen (n=58 für AIH, n=9 für Overlapsyndrome) die für die Diagnosefindung relevante AP/AST-Ratio errechnet werden. Diese lag in 50 Fällen bei <1,5 (n=46 für AIH bzw. n=4 für Overlapsyndrome) und in 7 Fällen bei >3,0 (n=6 für AIH bzw. n=1 für Overlapsyndrome). Damit hatten PatientInnen mit einer AIH in 79% eine AP/AST-Ratio <1,5 und in 10% >3,0. Im Vergleich dazu hatten PatientInnen mit einem Overlapsyndrom in 44% eine AP/AST-Ratio <1,5 und in 11% >3,0 (p=0,025). Bei 71 PatientInnen konnte das Bilirubin bestimmt werden. Im Median betrug es 2,3 mg/dl (range 0,3-29,4 mg/dl). In 59 Fällen konnte das IgG bestimmt werden und betrug im Median 21 g/l (range 9,0-40,9 g/l).

Die Autoantikörperprofile konnten bei 78 PatientInnen erhoben werden. 54 (69%) hatten positive Werte für ANA, 45 (58%) positive Werte für SMA, 2 (3%) positive Werte für LKM-1 und 6 (8%) positive Werte für anti-SLA/LP. Im Zuge der Charakterisierung der PatientInnen mit einem Overlapsyndrom wurden in 79 Fällen auch die antimitochondrialen Antikörper (AMA) erhoben. Diese waren in Summe bei 9 (11%) PatientInnen positiv, bei den PatientInnen mit AIH/PBC bei 5 von 10. Bei 71 Personen (86%) konnte ein Autoantikörperprofil erstellt werden. Aus diesen Fällen ergaben sich wie in der Einleitung beschriebenen Autoantikörperkonstellationen folgende Aufteilung in die AIH-Subtypen (Tabelle 6).

AIH-Typ	
Typ I (ANA und / oder SMA)	63 (89%)
Typ II (LKM-1)	2 (3%)
Typ III (anti-SLSA/LP)	6 (8%)
(n)	71 (100%)

Tabelle 12: **AIH-Klassifikation** anhand der Autoantikörperprofile

ANA: antinukleäre Antikörper; SMA: Antikörper gegen glatte Muskelzellen; LKM-1: Antikörper gegen Leber/Nieren Mikrosomen; anti-SLA/LP: Antikörper gegen lösliches Leberantigen/Leber-Pankreas-Antigen

3.4 AIH-Score:

Bei nur 35 von 83 PatientInnen lagen alle Daten zur Ermittlung des retrospektiven simplified AIH-Scores laut EASL-Guidelines vor (IgG, Autoantikörperprofil, Virusstatus und Histologie). Dieser ergab einen medianen Wert von 7 (range 4-9), was einer definitiven AIH entspricht. Die PatientInnen wurden in der Folge anhand ihres AIH-Scores in drei Gruppen eingeteilt (Tabelle 13). Dabei stellte sich heraus, dass bei mehr als einem Drittel (40%) eine AIH gemäß EASL-Guidelines als „unwahrscheinlich“ gilt.

AIH - Score Klassifikation (simpl. & retrosp.)	Alle PatientInnen n=35	AIH n=33	Overlapsyndrome n=2
definitiv	54%	52%	100%
wahrscheinlich	6%	6%	0%
unwahrscheinlich	40%	42%	0%

Tabelle 13: *AIH-Score Klassifizierung mittels vereinfachten Scoringsystem*

Bei 2 von 5 PatientInnen spiegelt der AIH-Score nicht die ICD-10 Diagnose in der PatientInnenakte wieder

Bei allen anderen PatientInnen fehlte zumindest ein Datenelement für die retrospektive Berechnung des AIH-Scores:

- Bei 24 PatientInnen lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kein aktueller IgG-Wert vor
- Bei 4 PatientInnen lag kein Autoantikörperprofil vor
- In 16 Fällen fehlte die histologische Sicherung der Diagnose
- In 25 Fällen wurde kein Ausschluss einer viralen Hepatitis erbracht

Bei 16 Personen wurde auch schon im Laufe der Diagnosestellung in der Leberambulanz ein AIH-Score erhoben. Dieser wurde entweder nach dem überarbeiteten Scoring-System (9) oder nach dem vereinfachten Scoring-System (2) berechnet. In dieser Arbeit wurden für die 11 der 16 Personen, welche alle Datenmengen für eine retrospektive Analyse boten, die daraus resultierenden Scoring-Klassifikationen mit jenen, welche zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit dem vereinfachten Scoring-System ermittelt wurden, gegenübergestellt (Tabelle14). Dabei zeigte sich in weniger als der Hälfte der Fälle eine Übereinstimmung der Klassifikationen beider Bewertungen.

		AIH Score retrospektiv			(n)
		definitiv	wahrscheinlich	unwahrscheinlich	
AIH Score Leberambulanz	definitiv	4	1	1	6 (55%)
	wahrscheinlich	3	0	1	4 (36%)
	unwahrscheinlich	0	0	1	1 (9%)
	(n)	7 (64%)	1 (9%)	3 (27%)	11 (100%)

Tabelle 14: Vergleich AIH Score (bei ED) vs. AIH Score (retrospektiv)

*Nur bei 5 von 11 Fällen stimmten der AIH Score (bei ED) mit dem retrospektiv ermittelten AIH Score überein.
ED: Erstdiagnose*

3.5 Leberhistologie:

Ein histologischer Nachweis über eine Leberbiopsie wurde in 67 Fällen unternommen. Dabei zeigten 16 Proben (24%) typische histologische Zeichen (Interfacehepatitis, lympho- und plasmazelluläre Infiltrate, Rosettenbildung) einer AIH, 36 Proben (54%) vereinbare histologische Zeichen einer AIH und 15 Proben (22%) keine vereinbaren histologischen Zeichen einer AIH. Bei 57 (81%) bzw. 23 (33%) von 70 Personen PatientInnen fanden sich auch Zeichen einer Fibrose bzw. Zirrhose. Diese wurden entweder histologisch oder mittels Magnetresonanztomographie (MRT) ermittelt. In einigen Fällen kam auch die transiente Elastographie (Fibroscan®) zum Einsatz bzw. diente zur Verlaufskontrolle. Der Vergleich der nicht-invasiven Fibrosemessung mit den Ergebnissen der Leberbiopsie, zeigte im Median einen Fibrosegrad F2 bei jenen PatientInnen mit einer histologisch gesicherten Fibrose und einen Fibrosegrad F3 bei jenen PatientInnen mit einer histologisch gesicherten Zirrhose.

		Leberbiopsie			
		Fibrose	Zirrhose	keine Fibrose/Zirrhose	gesamt
TE mittels Fibroscan®	Median (kPa)	8,9	11,8	6,0	8,6
	IQR (kPa)	0,2-5,1	0,2-3,0	0,4-2,9	0,2-5,1
	[n]	17	3	3	23

Tabelle 15: Gegenüberstellung Transiente Elastographie (TE) und Leberbiopsie

Im Vergleich zeigt sich eine Abweichung der erhobenen Daten mittels TE (Fibrosegrad F3) bei jenen PatientInnen mit einer Leberzirrhose. Fibrosegrade: $>7,1\text{kPa}=F2$, $>9,5\text{kPa}=F3$, $>12,5\text{kPa}=F4$ (Zirrhose); IQR: Interquartilsrange; kPa: Kilopascal

Bei 16 Personen konnten keine Daten zur Histologie ermittelt werden. Gründe dafür waren:

- Fehlende Befunde aus anderen Krankenhäusern [n=4]
- Keine Einstimmung durch die PatientInnen [n=3]
- Gerinnung [n=3]
- Akutes Leberversagen [n=1]
- Kein ersichtlicher Grund [n=5]

3.6 Assoziierte Autoimmunerkrankung:

Bei 17 (20%) PatientInnen fanden sich neben einer autoimmunen Lebererkrankung auch noch andere Immunkrankheiten, in 2 (2,4%) Fällen auch mehrere:

- Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis [n=6]
mit autoimmuner Genese
- Hashimoto Thyreoiditis [n=6]
- Diabetes mellitus Typ I [n=2]
- Sicca Syndrom [n=2]
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) [n=1]
- Idiopathische Thrombozytopenie [n=1]
- Guillain-Barré-Syndrom [n=1]

3.7 Overlapsyndrome:

In dieser Arbeit finden sich 9 Personen mit einem Overlapsyndrom zwischen AIH und PBC (10,8%). Eine Person wies ein Overlapsyndrom zwischen AIH und PSC auf (1,2%).

Das Geschlechterverhältnis zwischen Frauen und Männer betrug 8 zu 2 (53 zu 20 bei AIH-PatientInnen) und das mediane Alter lag bei 58 für die Frauen und 35 für die Männer (56 bzw. 46 bei den AIH-PatientInnen). Bei 5 von 9 Personen mit einem Overlapsyndrom AIH/PBC waren die AMA positiv, bei 5 war die AP über die zweifache Norm erhöht und bei 9 fanden sich histologische Zeichen einer Cholangitis.

Bis auf die höheren Werte für die AP/AST Ratio ($p=0,025$) gab es hinsichtlich der anderen Parameter keinen signifikanten Unterschied zwischen den Personen mit einem Overlapsyndrom und jenen mit einer AIH. Medikamentös therapiert mit UDCA wurden von diesen 10 Personen zu Beginn 4 und zurzeit 6 behandelt.

AP/AST-Ratio	AIH-PatientInnen	Overlap-PatientInnen	[n]
< 1,5	46 (79%)	4 (44%)	50 (75%)
1,5-3,0	6 (10%)	4 (44%)	10 (15%)
> 3,0	6 (10%)	1 (11%)	7 (10%)

Tabelle 16: AP/AST-Ratio bei PatientInnen mit AIH vs. PatientInnen mit Overlapsyndrom

Es zeigt sich, dass die AP/AST Ratio signifikant niedriger bei PatientInnen mit AIH (knapp 80% < 1,5) verglichen mit PatientInnen mit Overlapsyndrom (44% < 1,5) ist. AP: alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase

3.8 Therapie:

Von den 83 Personen erhielten 77 (93%) als initiale Therapie ein Kortikosteroid (86% Prednisolon und 14% Budesonid). Der Median der Dosis für Prednisolon betrug 50 mg/Tag (range 2,5-75 mg/Tag). Siebzig (84%) PatientInnen erhielten eine Kombinationstherapie mit einem Kortikosteroid und Azathioprin laut dem Therapieschema der internationalen Guidelines (Tabelle 4). Auf Grund von Nebenwirkungen bzw. Unwirksamkeit von Azathioprin kam es bei 20 PatientInnen zu Compliance-Problemen und Relapsen. In 16 Fällen kam es zur Umstellungen auf andere Immunsuppressiva im Sinne einer Zweitlinientherapie (Tabelle 17). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurden 56 Personen mit einem Immunsuppressivum behandelt (Tabelle 17); 41 davon mit Azathioprin. Die mediane Medikamentendosis bei Azathioprin lag bei 50mg/Tag (range 25-200 mg/Tag).

Einsatz von Immunsuppressiva			
	Zweitlinientherapie		Immunsuppressivum zurzeit
MMF	14 (88%)	AZA	41 (73%)
CyA	1 (6%)	MMF	13 (23%)
Tacrolimus	1 (6%)	CyA	0 (0%)
[n]	16 (100%)	Tacrolimus	2 (4%)
		[n]	56 (100%)

Tabelle 17: Der Einsatz von *Immunsuppressiva im untersuchten PatientInnenkollektiv*

Als Zweitlinientherapie kamen in absteigender Häufigkeit MMF, CyA und Tacrolimus zum Einsatz. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung befanden sich 73% aller PatientInnen unter immunsuppressiver Therapie mit AZA, 23% erhielten MMF, 2 Patienten erhielten Tacrolimus und kein Patient CyA. MMF: Mycophenolat-Mofetil; CyA: Cyclosporin A; AZA: Azathioprin

3.8.1 Individualisierte Therapie

Da es bei manchen PatientInnen immer wieder zu Relapsen gekommen ist (bei einem Patienten bis zu 8-mal), wurden diese mehrmals mit Kortikosteroiden behandelt. In einigen Fällen musste auf ein anderes Immunsuppressivum gewechselt werden. Veranschaulicht soll dies anhand von drei PatientInnen werden. Die folgenden Abbildungen zeigen den ALT-Verlauf als Maßstab der Aktivität der AIH sowie die Medikamentendosierungen über die Zeit.

PatientIn 1:

PatientInnenmerkmale Patient 1	
Geschlecht	männlich
Alter bei ED	18
ALT	183 U/l (10-50)
IgG	21,4 g/l (<16)
Antikörper	ANA >1:80
Fibrose/Zirrhose	ja/nein
assoziierte Immunerkrankung	IgG4 - Cholangitis
AIH - Score	7 (definitiv)
Overlap	nein
Kortikosteroid Start	Budesonid 3mg/Tag
Immunsuppressivum Start	Azathioprin 50mg/Tag
Nebenwirkungen bei IS	GI - Beschwerden
Relapse	2

Tabelle 18: PatientInnenmerkmale Patient 1

ALT: Alanin-Aminotransferase; IgG: Immunglobulin-G; ANA: antinukleäre Antikörper; U/l: Units pro Liter; g/l: Gramm pro Liter; mg/Tag; Milligramm pro Tag; AIH: Autoimmunhepatitis; GI: Gastrointestinaltrakt

Bei Patient 1 handelt es sich um einen jungen Mann mit AIH-Typ I. Bei Erstdiagnose zeigte sich ein moderat hoher ALT-Wert und bereits Zeichen einer Leberfibrose. Er litt zudem an typischen, mit der AIH assoziierten, Immunerkrankungen. Eine retrospektive Berechnung des AIH-Scores ergab einen Score von 7 Punkten, wobei hier der Virusstatus aufgrund von nicht auffindbaren Befunden nicht miteinbezogen werden konnte. Der Patient erlitt zweimal einen Relaps. Als Initialtherapie erhielt er Budesonid und Azathioprin. Aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen von AZA bzw. Therapieresistenz kam es zum Einsatz von Zweitlinien-Immunsuppressiva.

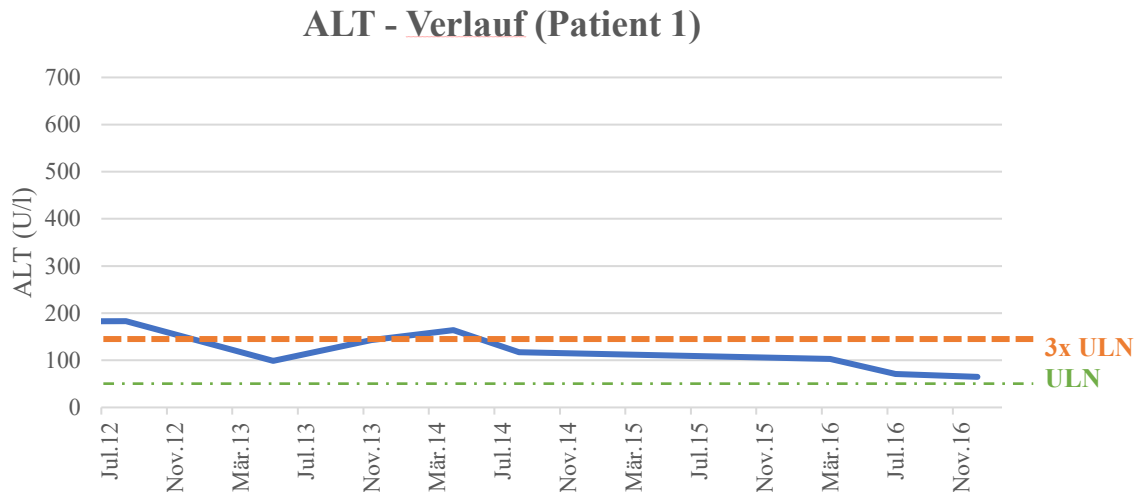


Abbildung 8: ALT-Verlauf (Patient 1)

ALT: Alanin-Aminotransferase; ULN: upper limit of normal (oberer Normbereich); U/l: Units/Liter

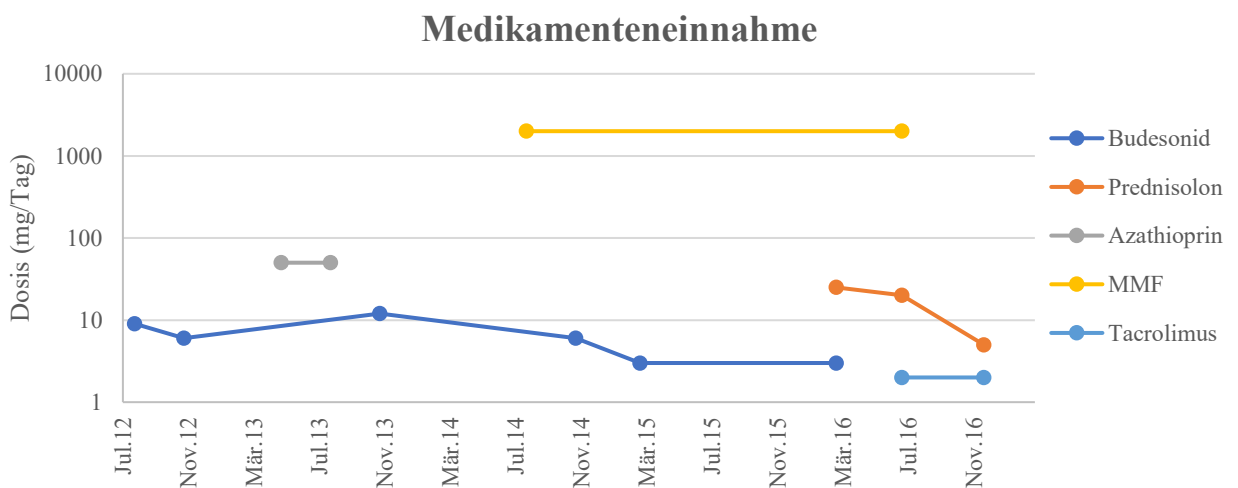


Abbildung 9: Medikamentendosierungen für Kortikosteroide und Immunsuppressiva (Patient 1)

mg/Tag: Milligramm pro Tag

Aus dieser Darstellung geht hervor, dass der Patient während der gesamten Therapiedauer trotz mehrmaligen Wechsels der immunsuppressiven Therapie niemals normale ALT Werte aufweist.

PatientIn 2:

PatientInnenmerkmale Patient 2	
Geschlecht	männlich
Alter bei ED	22
ALT (U/l)	638 (10-50)
IgG (g/l)	N/A (<16)
Antikörper	LKM-1 >1:40
Fibrose/Zirrhose	ja/nein
assoziierte Immunerkrankung	Hashimoto Thyreoiditis
AIH - Score	5 (wahrscheinlich)
Overlap	nein
Kortikosteroid Start	Prednisolon 25mg/Tag
Immunsuppressivum Start	Azathioprin 50mg/Tag
Nebenwirkungen bei IS	keine
Relapse	5

Tabelle 19: PatientInnenmerkmale Patient 2

ALT: Alanin-Aminotransferase; IgG: Immunglobulin-G; LKM-1: liver/kidney microsomal antibodies; U/l: Units pro Liter; g/l: Gramm pro Liter; mg/Tag; Milligramm pro Tag; AIH: Autoimmunhepatitis;

Patient 2 ist ein junger Mann mit AIH – Typ II. Bei Erstdiagnose zeigte sich ein sehr hoher ALT-Wert und auch schon Zeichen einer Leberfibrose. Eine retrospektive Berechnung des AIH-Scores ergab einen Score von 5 Punkten, wenngleich der IgG-Wert nicht miteinbezogen werden konnte. Er erlitt insgesamt fünfmal einen Relaps. Als initiale Therapie erhielt er standardmäßig Prednisolon und Azathioprin. Aufgrund der häufigen Relapse wurde das Steroid von Prednisolon auf Budesonid umgestellt. Sowohl das Steroid als auch das Immunsuppressivum (Azathioprin) wurden mehrmals ausgeschlichen.

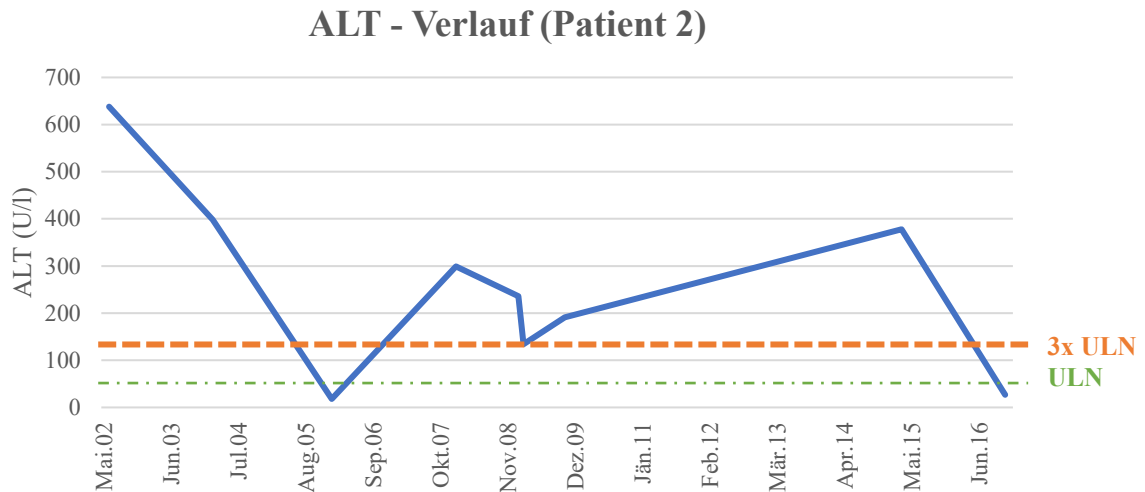


Abbildung 10: ALT-Verlauf (Patient 2)

ALT: Alanin-Aminotransferase; ULN: upper limit of normal (oberer Normbereich); U/l: Units/Liter

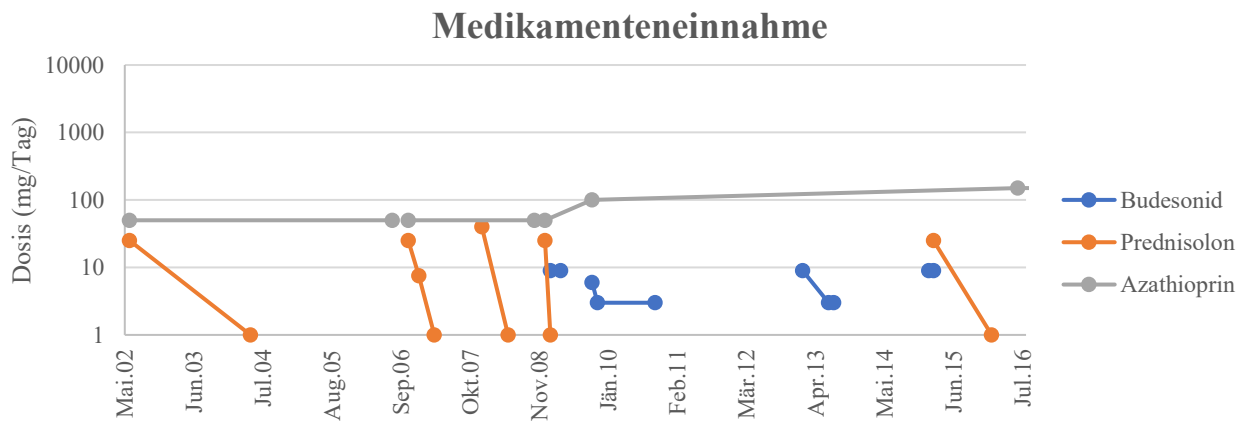


Abbildung 11: Medikamentendosierungen für Kortikosteroide und Immunsuppressiva (Patient 2)

mg/Tag: Milligramm pro Tag

Es zeigt sich, dass der Patient zur schwer medikamentös einzustellen ist, d.h. sich mit den ALT Werten dem Normbereich nähert. Auch ist das Ansprechen auf die Steroidtherapie sehr variabel, was möglicherweise auf ein Complianceproblem hindeuten könnte.

PatientIn 3:

PatientInnenmerkmale Patientin 3	
Geschlecht	weiblich
Alter bei ED	70
ALT (U/l)	571 (10-50)
IgG (g/l)	33,4 (<16)
Antikörper	ANA >1:40 SMA > 1:80
Fibrose/Zirrhose	ja/nein
assoziierte Immunerkrankung	keine
AIH - Score	8 (definitiv)
Overlap	nein
Kortikosteroid Start	Prednisolon 50mg/Tag
Immunsuppressivum Start	Azathioprin 50mg/Tag
Nebenwirkungen bei IS	GI - Beschwerden
Relapse	5

Tabelle 20: PatientInnenmerkmale Patientin 3

ALT: Alanin-Aminotransferase; IgG: Immunglobulin-G; ANA: antinukleäre Antikörper; SMA: smooth muscle antibodies; U/l: Units pro Liter; g/l: Gramm pro Liter; mg/Tag; Milligramm pro Tag; AIH: Autoimmunhepatitis; GI: Gastrointestinaltrakt

Patientin 3 ist eine 70-jährige Frau mit AIH-Typ I (ANA und SMA Antikörper sind positiv). Bei Erstdiagnose zeigte sich ein sehr hoher ALT-Wert und Zeichen einer Leberfibrose. Eine retrospektive Berechnung des AIH-Scores ergab einen Score von 8 Punkten. Sie erlitt fünfmal einen Relaps. Als Initialtherapie erhielt sie standardmäßig Prednisolon und Azathioprin. Bei ihr wurde wegen der häufigen Relapse das Steroid von Prednisolon auf Budesonid umgestellt und wegen gastrointestinaler Symptome auch das Immunsuppressivum auf MMF gewechselt. Das Steroid wurde mehrmals ausgeschlichen.

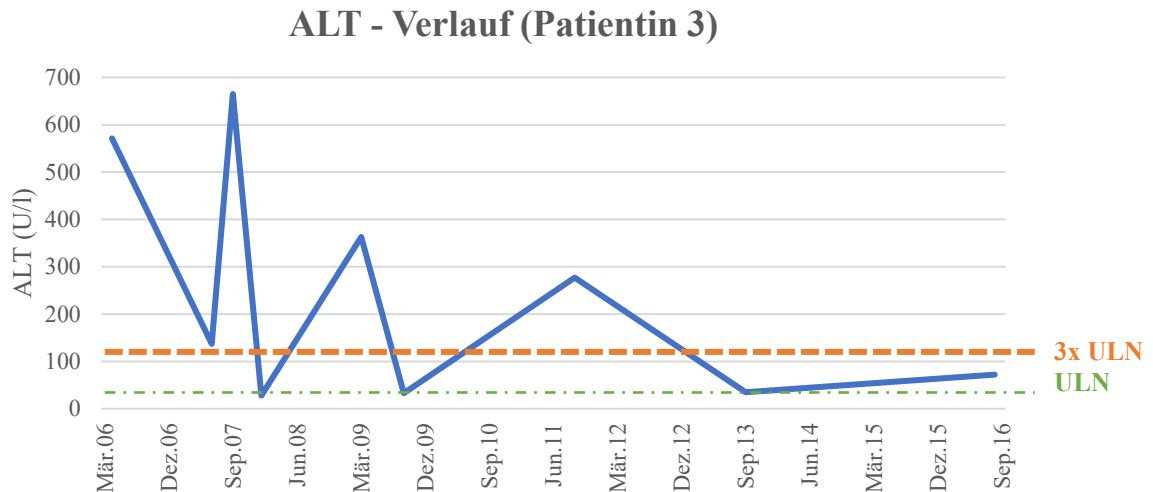


Abbildung 12: ALT-Verlauf (Patientin 3)

ALT: Alanin – Aminotransferase; ULN: upper limit of normal (oberer Normbereich); U/l: Units/Liter

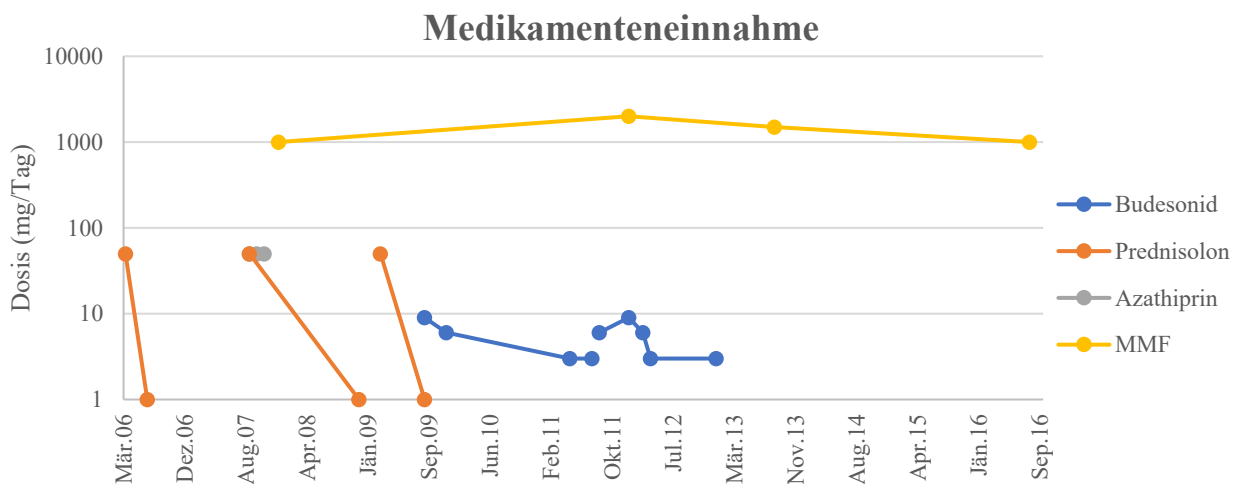


Abbildung 13: Medikamentendosierungen für Kortikosteroide und Immunsuppressiva (Patientin 3)

mg/Tag: Milligramm pro Tag

Aus der Abbildung geht hervor, dass bei dieser Patientin ein gutes Therapieansprechen auf Prednisolon bestand, jedoch kam es bei den Auslassversuchen stets zu einem Relaps. Nach Umstieg auf Budesonid zeigte sich ein stabilerer ALT Verlauf, wenngleich der Normbereich nie erreicht werden konnte.

3.9 Nebenwirkungen der Therapie:

Während der langjährigen Therapie der AIH bzw. AIH/PBC-Overlap PatientInnen des i.R. dieser Arbeit untersuchten Kollektivs traten verschiedene Nebenwirkungen auf. Diese konnten in erster Linie bei der Einnahme von Immunsuppressiva (vor allem Azathioprin) in folgender Häufigkeit beobachtet werden:

- Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen) [n=8]
- Unspezifische Unverträglichkeit [n=6]
- Thrombozytopenie/Panzytopenie [n=1/2]
- Dermatologische Beschwerden [n=2]
- Kopfschmerzen [n=1]
- Kardiologische Beschwerden (Tachykardie, Hypertonie) [n=1]

3.10 Outcome:

Das Ziel der Langzeittherapie bei PatientInnen mit einer autoimmunen Lebererkrankung ist eine dauerhafte Remission unter möglichst niedriger Medikamentendosierung. Von den 83 Personen, bei denen das Outcome bestimmt wurde, hatten dieses Ziel zum Zeitpunkt der Datenerhebung 34 erreicht (41%). Siebenundvierzig erlitten im Untersuchungszeitraum zumindest einen Relaps (57%) und eine Person musste einer Lebertransplantation unterzogen werden (Tabelle 21). Insgesamt erlitten 25% aller PatientInnen mehr als zwei Relapse, wobei es in der Anzahl der Relapse keinen Unterschied zwischen den PatientInnen mit alleiniger AIH bzw. denen mit Overlapsyndrom gab. Von den 83 PatientInnen, welche die Einschlusskriterien für diese Arbeit erfüllten, war zum Zeitpunkt der Datenerhebung niemand an den Folgen der autoimmunen Lebererkrankung verstorben. Die mediane Therapiedauer betrug bei diesen PatientInnen 69 Monate (range 2-420 Monate).

	AIH	Overlap PBC/PSC	[n]
Remission	30 (42%)	4 (40%)	34 (42%)
Relaps	41 (57%)	6 (60%)	47 (57%)
LTX	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
[n]	72 (100%)	10 (100%)	82 (100%)

Tabelle 21: **Outcome im untersuchten Patientenkollektiv**

Es zeigt sich, dass mehr als die Hälfte aller PatientInnen im untersuchten Kollektiv während des Untersuchungszeitraums zumindest einen Rückfall erlitt und die Remissionsrate bei etwa 40% lag. Hierbei lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen PatientInnen mit alleiniger AIH und solchen mit Overlapsyndrom vor. Ein Patient mit AIH musste einer LTX unterzogen werden. LTX: Lebertransplantation

4 Zusammenfassung

Von den 4115 der im Untersuchungszeitraum in Leberambulanz vorstelligen Individuen erhielten 160 PatientInnen zumindest einmal die Verdachts-/Arbeitsdiagnose „Autoimmunhepatitis“, „AIH“, „medikamenteninduzierte Autoimmunhepatitis“, oder „Overlapsyndrom AIH/PBC bzw. AIH/PSC“ im Diagnosekopf ihrer Arztbriefe. Von diesen 160 PatientInnen schieden 45 auf Grund der vorab definierten Ausschlusskriterien (zu geringe Anzahl an Ambulanzbesuchen im Zeitraum 2012-2015, mangelnde Vollständigkeit der Datensätze) und 32 auf Grund anderer ICD-10 Diagnosen aus der Arbeit aus. Bei den übrigen 83 handelte es sich um PatientInnen mit einer ICD-10 Diagnose „Autoimmunhepatitis“.

Das Geschlechterverhältnis Frauen/Männer betrug 61/22 und das mediane Alter bei ED betrug 56 (15-76) für Frauen und 44 (18-82) für Männer. Zum Zeitpunkt der ED wurden auch die Laborparameter für ALT, AST, AP, Bilirubin und IgG bestimmt. Diese betragen im Median 571 U/l (19-2983), 417 U/l (22-2983), 158 U/l (53-558), 2,3 mg/dl (0.3-29.4) und 21 g/l (9-40.9). Ein akutes Leberversagen lag bei 13% der PatientInnen zum Zeitpunkt der ED vor.

Bei 67 PatientInnen wurde eine Leberbiopsie durchgeführt. Bei 81% lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Fibrose und bei 33% eine Zirrhose vor. Dies wurde mittels Biopsie bestimmt oder in der MRT beschrieben. In der Verlaufskontrolle kam bei einigen PatientInnen die transiente Elastografie (FibroScan[®]) zur Beurteilung der Lebersteifigkeit zum Einsatz. Bei nur 35 der 83 i.R. dieser Arbeit charakterisierten PatientInnen lagen für die retrospektive Berechnung der vereinfachten AIH-Scores alle Daten vor. Der AIH - Score lag im Median bei 7 Punkten (4-9), wobei bei 40% eine AIH gemäß dieses Scores als „unwahrscheinlich“ klassifiziert wurde. Bei 71 PatientInnen wurde zum Zeitpunkt der ED ein Autoantikörperprofil bestimmt. Eine AIH vom Typ I (ANA und/oder SMA) lag bei 89%, vom Typ II (LKM-1) bei 3% und vom Typ III (anti-SLA/LP) bei 8% vor. Bei 20% lagen neben der autoimmunen Lebererkrankung noch weitere Autoimmunopathien (Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis mit autoimmuner Genese, Hashimoto Thyreoiditis u.a.) vor.

Von den 83 PatientInnen wiesen 9 ein Overlapsyndrom AIH/PBC und 1 ein Overlapsyndrom AIH/PSC auf. Bis auf die AP/AST-Ratio, welche bei Overlap-PatientInnen signifikant höher ist ($p=0,025$) lag kein signifikanter Unterschied bei den Laborparametern vor. Bei der PatientInnen mit AIH/PBC Overlap waren in 5 von 9 Fällen die AMA positiv, bei 5 von 9 war die AP über das Zweifache der Norm erhöht und bei 9 von 9 fanden sich histologische Zeichen einer Cholangitis.

Von den 83 Personen erhielten zu Beginn 77 eine Steroidtherapie (86% Prednisolon und 14% Budesonid). Die mediane Startdosis für Prednisolon betrug 50mg/Tag. 84% erhielten eine Kombinationstherapie aus einem Steroid und Azathioprin. Bei 20 PatientInnen musste das Immunsuppressivum wegen Nebenwirkungen bzw. Unwirksamkeit abgesetzt werden. Als Ersatz kamen in 16 Fällen entweder MMF (88%), CyA (6%) oder Tacrolimus (6%) zum Einsatz. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung erhielten 58 PatientInnen ein Immunsuppressivum (42 davon Azathioprin).

Bei 42% konnte unter der Therapie eine Remission erreicht werden. Bei 57% trat zumindest ein Rückfall ein (range 1-8). Allerdings hatten nur 25% mehr als zwei Rückfälle. Eine Person musste sich der Lebertransplantation unterziehen. Die mediane Therapiedauer betrug für die 83 PatientInnen 69 Monate (range 2-420). Bei der PatientInnengruppe mit einem Overlapsyndrom wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 6 von 10 UDCA zur Therapie eingesetzt.

5 Diskussion

Die AIH ist eine, in ihren Ursachen bei der Entstehung noch recht unerforschte, Krankheit, zu welcher auch epidemiologische Daten noch fehlen. Da vorangegangene Studien gezeigt hatten, dass diese regional oft recht unterschiedlich sein können, wurde in dieser Diplomarbeit die Datenlage für Graz untersucht und eine PatientInnenkohorte charakterisiert. In dieser steiermarkweit ersten, retrospektiven Erhebung von PatientInnendaten zur AIH konnten in einer Analyse aller 2012-2015 in der Leberambulanz der UKIM vorstelligen PatientInnen Datensätze von insgesamt 83 AIH PatientInnen erhoben werden.

Vorangegangene Studien zum Thema AIH haben gezeigt, dass sich PatientInnen mit AIH regional unterscheiden. Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten sind vergleichbar mit ähnlichen Studien aus Europa.

	Land	Anzahl	Inzidenz/ 100.000	Prävalenz/ 100.000	f : m	Alter bei ED	Zirrhose	Overlapsyndrome
Grønbaek et al. Journal of Hepatology 2014	Dänemark	1721	1,7	23,9	2,6 : 1	N/A	28%	N/A
van Gerven et al. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2014	Niederlande	1313	1,1	18,7	3,5 : 1	48(f)/43(m)	12%	15%
Werner et al. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2010	Schweden	473	0,9	N/A	3,1 : 1	45(f)/37(m)	30%	12%
Yang et al. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2015	Israel	100	0,7	11,0	19 : 1	48	22%	N/A
Yang et al. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2015	Spanien	81	0,8	11,6	15 : 1	48	32%	N/A
Lackner et al. 2017	Österreich	83	N/A	N/A	2,8 : 1	56(f)/44(m)	33%	12%

Tabelle 22: Vergleich des PatientInnenkollektives der UKIM mit jenen aus anderen Studien

Trotz vergleichsweise niedriger PatientInnenzahl im Vergleich zu den Arbeiten aus Skandinavien ähneln die Daten zu Geschlechterverhältnis, Alter bei Erstdiagnose, Häufigkeit einer Zirrhose bzw. eines Overlapssyndroms jenen aus anderen Studien.

Genaue Daten zu Inzidenz und Prävalenz konnten in der vorliegenden Arbeit nicht erbracht werden. Die Gründe dafür waren einerseits die geringe Stichprobengröße, die sich aus der alleinigen Einbeziehung der PatientInnen der UKIM ergab und andererseits, dass PatientInnen aufgrund der weniger restriktiven ICD-10 Diagnosestellung und nicht gemäß internationaler Guidelines vorgesehenen Diagnoseermittlung anhand eines Scoringsystemes in die Arbeit einbezogen wurden.

Das Geschlechterverhältnis (f:m) von 2.8:1 entspricht jenen aus anderen Studien (Tabelle 22). Die Erkrankung tritt vom Jugend- bis ins hohe Alter auf und das mediane Alter bei Erstdiagnose beträgt 56 Jahre für Frauen und 44 Jahre für Männer. Es findet sich ein Häufigkeitspeak bei den Frauen zwischen dem sechsten und siebten Lebensjahrzehnt und in abgeschwächter Form bei den Männern um die vierte Lebensdekade. Die starke weibliche Dominanz könnte auf eine unterschiedliche immune Reaktivität beim weiblichen Geschlecht zurückzuführen sein. Zudem werden Reproduktionsunterschiede zwischen den Geschlechtern und Schwangerschaft als beeinflussende Faktoren für die Autoimmunität angenommen (22). Der Häufigkeitspeak bei den Frauen postmenopausal lässt sich möglicherweise durch eine Änderung der Hormonlage nach der Menopause begründen. Hier sind weiterführende Studien von Nöten (23).

Der mediane vereinfachte Score zur Diagnosestellung beträgt 7 (4-9) Punkte, was einer „definitiven AIH“ Diagnose entspricht. Jedoch weisen 40% der PatientInnen aus dem untersuchten Kollektiv einen Score von < 6 Punkten auf, was die Diagnose einer AIH als „unwahrscheinlich“ erachtet. Die hohe Anzahl von PatientInnen mit einem vereinfachten AIH Score von < 6 begründet sich durch den Einschluss von PatientInnen anhand der ICD-10 Diagnose im Arztbrief. Die ICD-10 Diagnose ist in den meisten Fällen bereits ohne Vorliegen aller für den Score notwendigen Parameter aufgrund eines klinischen Verdachts auf das Vorliegen einer AIH gestellt worden. Lediglich bei 16 PatientInnen ist bei bzw. zum Zwecke der Diagnosestellung ein AIH-Score errechnet worden. Die Gründe hierfür beinhalten das Fehlen von Daten zur Berechnung des Scores (z.B. fehlende Histologie auf Grund schlechter Gerinnungswerte, Behandlung in verschiedenen Krankenhäusern, usw.), unzureichende Kenntnis über das Scoringssystem (z.B. initiale Behandlung in nicht spezialisierten Einrichtungen), Zeitdruck bei der Diagnosestellung bzw. schlechte Praktikabilität. Von den 83 i.R. dieser Arbeit untersuchten PatientInnen kann auch retrospektiv nur bei 35 ein vollständiger Score berechnet werden, da in den anderen Fällen zumindest ein dafür notwendiger Parameter gefehlt hat, womit die Aussagekraft des Scores herabgesetzt worden sei. In anderen Studien ist gezeigt worden, dass der überarbeitete Score dem vereinfachten bezüglich der Sensitivität überlegen ist (1, 24). Für den klinischen Alltag sind dessen Anforderungen jedoch meist zu umfassend. Der praktikablere vereinfachte Score sollte allerdings möglichst oft angewandt werden, um eine objektive Beurteilung zu gewährleisten.

In der vorliegenden Arbeit liegt bei etwa 80% aller PatientInnen bereits bei der Diagnoseerstellung eine Fibrose und bei etwa einem Drittel (33%) eine Zirrhose vor. Letzteres entspricht Ergebnissen aus ähnlichen Studien. Das Vorliegen einer Zirrhose bzw. Fibrose ist durch eine Leberbiopsie, eine bildgebende Untersuchung (z.B. MRT) bzw. anhand der TE diagnostiziert worden. PatientInnen mit einer histologisch gesicherten Fibrose haben einen medianen TE-Wert von 8,9kPa, welcher dem Fibrosegrad F2 (Cutoff-Wert=7,1 kPa) entspricht. PatientInnen mit einer histologisch gesicherten Zirrhose haben einen medianen TE-Wert von 11,8kPa, was dem Fibrosegrad F3 (Cutoff-Wert=9,5kPa) entspricht und an der Grenze zum Fibrosegrad F4, der einer Zirrhose entspricht, liegt. Bei den PatientInnen ohne histologisch gesicherte Fibrose/Zirrhose liegt der mediane TE-Wert bei 6,0kPa, was dem Fibrosegrad F0-F1 entspricht. Die hohe Anzahl an Personen, welche schon bei der Diagnosestellung eine Fibrose oder Zirrhose aufweisen, deutet auf eine Latenz in der Diagnosestellung hin. Dies ist auf den individuell unterschiedlichen asymptomatischen Erkrankungsbeginn zurückzuführen. Das Vorliegen einer Fibrose bzw. kompensierten Zirrhose bei AIH korreliert nicht mit dem Ausmaß an klinischen Symptomen (25). Daher muss auch bei asymptomatischen Krankheitsverläufen eine stetige Kontrolle gewährleistet werden, um Veränderungen rechtzeitig erkennen zu können. Im untersuchten Kollektiv ist nur bei einem Patienten aufgrund einer fortschreitenden Fibrose und späteren Zirrhose eine LTX durchgeführt worden.

Bei Erstkontakt haben sich 9 PatientInnen (13%) im Stadium eines akuten Leberversagens präsentiert und haben eine rasche Diagnostik und Therapie benötigt. Keine der PatientInnen, die in dieser Arbeit enthalten sind, sind an den Folgen der AIH verstorben. Jedoch ist zu beachten, dass nur Daten aus dem Zeitraum 2012-2015 herangezogen worden sind.

Bei jedem Fünften finden sich neben der AIH noch weitere Immunopathien. Den größten Anteil belegen Erkrankungen aus dem rheumatoiden Formenkreis und die Hashimoto Thyreoiditis. Zwei PatientInnen haben mehrere Autoimmunerkrankungen vorzuweisen. Eine Überschneidung mit anderen autoimmunen Lebererkrankungen kommt in 12% der Fälle vor. Neun Mal finden sich zusätzlich auch Zeichen einer PBC und einmal Zeichen einer PSC. Dies zeigt das komplexe Bild bei Autoimmunerkrankungen, wo oftmals eine Erkrankung wegen einer anderen unerkant bleiben kann.

Von den 83 PatientInnen haben zu Beginn 77 eine Steroidtherapie (84% Prednisolon, 14% Budesonid) erhalten und in 70 Fällen ist eine Kombinationstherapie aus einem Steroid und AZA angewandt worden. Die mediane Startdosis für Prednisolon hat 50mg/Tag (2.5-75) betragen. In 20 Fällen ist es zu therapiebezogenen Nebenwirkungen gekommen bzw. hat sich kein Erfolg bei der Therapie abgezeichnet. Bei 16 PatientInnen ist somit das Immunsuppressivum umgestellt worden (88% MMF, 6% CyA, 6% Tacrolimus). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung sind 56 Personen mit einem Immunsuppressivum behandelt worden, 41 davon mit AZA. Die mediane Dosis dabei hat 50mg/Tag (25-200) betragen. Jene PatientInnen mit einem Overlapsyndrom haben zum Zeitpunkt der Datenerhebung in 6 von 10 Fällen eine Therapie mit UDCA bekommen. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Therapie im untersuchten Kollektiv anhand der internationalen Guidelines durchgeführt wird. In vielen Fällen kommt es jedoch zu individuellen Abweichungen von den etablierten Therapieschemata. Diese Abweichungen sind zurückzuführen auf Therapieversagen, Nebenwirkungen bzw. mangelnde Compliance seitens der PatientInnen. Daher sollte die Therapie zu Beginn möglichst engmaschig kontrolliert und evaluiert werden, um einen bestmöglicher Erfolg zu gewährleisten. Die Komplexität der immunmodulierenden Behandlung zeigt sich in Therapieverläufen mancher PatientInnen. Oftmals hat das Immunsuppressivum bzw. das Steroid gewechselt oder nach Rückfällen neu appliziert werden müssen. Bei den Reserve-Immunsuppressiva ist MMF das Mittel der Wahl. In besonders komplexen Fällen muss auch auf CyA oder Tacrolimus zurückgegriffen werden. Das Outcome der PatientInnen im untersuchten Kollektiv ist gut. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung haben sich 42% in Remission befunden, 57% haben zumindest einmal einen Relaps erlitten und nur eine Person hat sich einer LTX unterziehen müssen. In Summe haben nur 25% aller PatientInnen mehr als zwei Rückfälle. Für einen positiven Verlauf spielt auch die Compliance der PatientInnen eine entscheidende Rolle. Ziel der Behandlung soll eine gute Einstellung (Normalisierung der ALT) mit möglichst wenig Rückfällen bei möglichst geringer Medikamentendosierung sein. Damit kann einer fortschreitenden Leberfibrose/Leberzirrhose und den damit zusammenhängenden Folgeschäden entgegengewirkt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Diagnosestellung bei AIH durch multiple Faktoren nach wie vor als schwierig gilt. Um die Diagnose sichern zu können müssen erst alle anderen Lebererkrankungen ausgeschlossen werden. Dadurch verzögert sich die Diagnosefindung und Therapieimplementierung. Als besonders schwierig stellt sich die Situation bei PatientInnen mit anderen Autoimmunerkrankungen dar, da hier eine AIH oftmals unerkannt bleibt. Eine gute und objektive Hilfestellung sind die in den internationalen Guidelines empfohlenen Scoringssysteme. Das überarbeitete Scoringtool zur AIH (9) beinhaltet eine Vielzahl unterschiedlicher Parameter zur Bestimmung der AIH-Scores (z.B. Geschlecht, Autoantikörperprofil, Labor, Genetik, Histologie, usw.). Da nicht immer alle Parameter erhoben werden können, schwindet somit auch dessen Aussagekraft. Im klinischen Alltag praktikabler ist der vereinfachte AIH-Score (2). Vorrangig muss das Bewusstsein der ÄrztInnen gestärkt werden, solche Scores aktiv anzuwenden um eine objektive Beurteilung einer AIH sicherzustellen. Eine standardisierte Untersuchung und Diagnostik bei den ersten PatientInnenkontakten mit dem Krankenhaus sind zwar umfangreich, würden jedoch die Dunkelziffer an AIH-Patientinnen reduzieren und auch jene aussortieren, welche lediglich auf den klinischen Verdacht hin als AIH bzw. Overlapsyndrom behandelt werden.

Mit dieser Arbeit ist versucht worden, ein erstes regionales PatientInnenkollektiv aufzubauen und zu charakterisieren. Damit soll eine Ist-Stand Analyse und eine Basis für weitere Untersuchungen geschaffen werden. Da für einen Großteil der PatientInnen kein international anerkannter AIH-Score zu ermitteln gewesen war, wurden die PatientInnen anhand der ICD-10 Diagnose identifiziert. Ziel ist gewesen einerseits klinische Daten der PatientInnen beim Erstkontakt bzw. bei der Diagnosestellung zu erfassen und andererseits auch deren Krankheitsverlauf zu dokumentieren und zu analysieren. Damit ist eine Basis für den Vergleich der einzelnen Datenmerkmale mit jenen aus anderen Studien geschaffen worden. Für eine aussagekräftigere Studie wäre eine österreichweite Analyse wünschenswert.

5.1 Einschränkungen der Diplomarbeit

Diese Diplomarbeit wurde als retrospektive Datenanalyse geplant. Dafür wurde auf schon vorhandene Daten zurückgegriffen. Die Dokumentation und damit das Wiederauffinden dieser erfolgte nicht immer lückenlos. Folglich mussten einige PatientInnen, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit in das PatientInnenkollektiv gepasst hätten, vorab ausgeschlossen werden. Auch von den berücksichtigten PatientInnen konnten auf Grund fehlender Dokumentation nicht immer alle Parameter erhoben werden wie zum Beispiel:

- Labordaten bei Erstdiagnose
- Autoantikörperprofil
- Histologie
- Medikamentendosierungen

Auffallend war, dass nicht immer alle für die Diagnose laut überarbeitetem Scoringssystem notwendigen Daten vorlagen. Daher musste zur Beurteilung bzw. der Klassifikation der AIH auf den im klinischen Alltag ohnehin praktikableren vereinfachten AIH Score zurückgegriffen werden. Auch lag bei nur 16 PatientInnen die Berechnung eines AIH Scores Zeitpunkt der Erstdiagnose vor, weshalb ein objektiver Vergleich von Ersteinschätzung und retrospektiver Überprüfung nicht möglich war. Auch retrospektiv konnten die Parameter des vereinfachten Scores nicht zu 100% bedient werden, infolge dessen war eine vollständige Bewertung nur bei 35 von 83 Personen möglich.

Die Studiengröße war mit 83 PatientInnen eher klein gehalten, was vor allem bei weiteren Analyse der geringen Zahl an PatientInnen mit einem Overlapsyndrom bzw. den AIH-Typen II & III zu Einschränkungen führte. Für diese Bereiche war eine Datenauswertung nur eingeschränkt durchführbar. Nur jene PatientInnen, welche im Zeitraum 2012-2015 mindestens dreimal in der Leberambulanz vorstellig waren, wurden in die Arbeit eingeschlossen. PatientInnen, die vorzeitig verstarben, wurden ausgeschlossen. Ähnliches galt für PatientInnen, welche in peripheren Krankenhäusern behandelt, aber nur einmal zur Diagnosestellung an der Leberambulanz vorstellig wurden. Sie wurden ebenfalls ausgeschlossen.

5.2 *Aussicht*

Das Forschungsfeld der AIH wird auch in Zukunft noch zahlreiche Gebiete aufweisen, die zu untersuchen sind. Hierfür sind ausreichend große und möglichst vollständig charakterisierte PatientInnenkollektive essentiell. In Anlehnung an diese Arbeit wäre es wünschenswert, ein steiermark- oder österreichweites PatientInnenregister für AIH bzw. autoimmune Lebererkrankungen zu erstellen. Ziel dieses Registers sollte ein möglichst breites und umfangreiches Verständnis über die verschiedenen autoimmunen Lebererkrankungen und deren Überschneidungen sein. Daraus folgend könnte man die Diagnosestellung beschleunigen und die Therapieverfahren optimieren. Die standardisierte Erhebung der Datenmerkmale sollte mithilfe der durch internationale Gesellschaften generierte Guidelines und Scoringsysteme erfolgen, um einheitliche und vergleichbare Daten zu generieren. Relevant sind neben den Parametern für die Diagnosestellung auch die Therapieschemata und die individuellen Krankheitsverläufe anzusehen.

6 Literaturverzeichnis

1. van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Maijers I et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2014; (10):1245-1254.
2. Lohse AW, Chazouillères O, Dalekos G, Drenth J, Heneghan M, Hofer H et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63(4):971-1004.
3. Johnson L, editor. *Encyclopedia of Gastroenterology*. San Diego: Elsevier; 2004.
4. Kuntz Erwin KH-D. *Hepatology: Textbook and Atlas*. 3rd ed.: Springer; 2008.
5. Lohse AW. Autoimmune Hepatitis. In: Riemann J, Fischbach W, Galle P, Mössner J, editors. *Gastroenterologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis Band 2: Leber, Galle, Pankreas*. Stuttgart: Thieme; 2008. 1383-1386.
6. Yang F, Wang Q, Bian Z, Ren L-L, Jia J, Ma X. Autoimmune hepatitis: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30(8):1230-1236.
7. Maier K-P. *Hepatitis-Hepatitisfolgen: Praxis der Diagnostik, Therapie und Prophylaxe akuter und chronischer Lebererkrankungen*. 6th ed. Bern: Hans Huber; 2010.
8. Czaja AJ. Autoimmune Liver Disease. In: Johnson L, editor. *Encyclopedia of Gastroenterology*. San Diego: Elsevier; 2004. 121-125.
9. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2010; 51(6):2193-2213.
10. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128(2):343-350.
11. Pang J, Pradhan F, Zimmer S. The feasibility and reliability of transient elastography using Fibroscan®: A practice audit of 2335 examinations. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2014; 28(3):143-149.
12. Czaja AJ. Autoimmune Hepatitis. In: Feldmann M, Friedmann L, Brandt L, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management; Volume 2*. 10th ed.: Elsevier; 2016. 1493-1511.

13. Krawitt EL. Autoimmune Hepatitis. In: Schiff E, Maddrey W, Sorrell M, editors. *Schiff's Disease of the Liver*. 11th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2012. 508-517.
14. Hadem J, Manns MP. Primär biliäre Zirrhose. In: Riemann J, Fischbach W, Galle P, Mössner J, editors. *Gastroenterologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis Band 2: Leber, Galle, Pankreas*. Stuttgart: Thieme; 2008. 1387–1393.
15. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011; (2):374-385.
16. Vogel A, Mix H. Autoimmunhepatitis: Diagnostik und Therapie. *Gastroenterologie* 2009; 4(2):102-109.
17. Schramm C. Primär sklerosierende Cholangitis. In: Riemann J, Fischbach W, Galle P, Mössner J, editors. *Gastroenterologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis Band 2: Leber, Galle, Pankreas*. Stuttgart: Thieme; 2008. 1394-1402.
18. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139(4):1198-1206.
19. Czaja AJ. Diagnosis and Management of the Overlap Syndromes of Autoimmune Hepatitis. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2013; (7):417-423.
20. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: Incidence, prevalence, prognosis, and causes of death.: A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014; 60(3):612-617.
21. Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A et al. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45(4):457-467.
22. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol* 2014; 35(3):347-369.
23. Sammaritano Lisa. Menopause in patients with autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* 2012; 11(6):430-436.
24. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48(5):1540-1548.

25. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Ilan Y. Prognosis of Symptomatic Versus Asymptomatic Autoimmune Hepatitis: A Study of 68 Patients. *Journal of Clinical Gastroenterology*; 2002(35):75-81.