

Diplomarbeit

Häufigkeit einer Osteopenie und/oder Osteoporose bei Patient*innen mit Autoimmunhepatitis an der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz (UKIM/MUG)

eingereicht von

Florian Berner

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Innere Medizin Graz

an der

**Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie**

unter der Anleitung von

**Univ. FÄ Dr.med.univ. et scient.med Elisabeth Tatscher
Assoz.Prof. Priv.Doz. Dr.med.univ.Stefan Pilz, PhD**

Graz, am 01.02.2024

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 01.02.2024

Florian Berner eh.

Danksagung

Ich möchte mich bei allen Bedanken, die mich bis zur Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Besonderer Dank gilt Univ.FÄ Dr.med.univ.Dr.scient.med, Elisabeth Tatscher und Assoz.Prof. Priv.Doz. Dr.med.univ.Stefan Pilz, die mir diese Arbeit ermöglicht haben und mich stets mit fachlicher Kompetenz beraten haben.

Ich möchte meiner Freundin Nikola danken, die mir auch in arbeitsintensiven Stunden mit Geduld und Unterstützung zur Seite gestanden ist und mit mir immer die Freuden des Lebens teilt.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern, Andrea und Karl, ohne die das Medizinstudium nicht möglich gewesen wäre.

Meinem Bruder Matthias möchte ich für das Korrekturlesen der Arbeit, sowie den vielen motivierenden Worten im Laufe des Studiums danken und meiner Schwester Christina für ihr stets offenes Ohr.

Zusammenfassung

Hintergrund: Chronisch cholestatische, z.T. immunologisch getriggerte Lebererkrankungen, wie die primär biliäre Cholangitis (PBC) und primär sklerosierende Cholangitis (PSC), sind mit einer Verminderung der Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. Im Gegensatz zur PBC oder PSC gibt es bei der Autoimmunhepatitis (AIH) kaum Daten zu osteologischen Pathologien. Ziel dieser Diplomarbeit war die Ermittlung der Häufigkeit von Osteopenie und Osteoporose, sowie deren Risikofaktoren in einer AIH-Kohorte der Universitätsklinik für Innere Medizin (UKIM) der Medizinischen Universität Graz (MUG).

Methodik: Das untersuchte AIH-Patient*innenkollektiv der UKIM umfasste 75 Patient*innen (Durchschnittsalter: 49,6 Jahre; 65,3% Frauen), die regelmäßig in der Leberambulanz betreut werden. Von diesen Patient*innen wurden retrospektiv unter Verwendung des Krankenhausinformationssystems „openMedocs“ folgende Daten erhoben: Demographie, Grunderkrankung, medikamentöse Therapie, Knochendichtemessung und Osteoporosetherapie.

Ergebnisse: Im AIH-Kollektiv lag bei 32 von 52 (61,5%) eine verminderte Knochendichte [Osteopenie bei 21 von 52 (40,4%), Osteoporose bei 11 von 52 (21,2%)] vor. Eine positive Frakturanamnese zeigte sich bei 4 von 52 Patient*innen (bei 7,7%). Die folgenden Faktoren waren signifikant mit dem Vorliegen einer Osteoporose assoziiert: Das weibliche Geschlecht und das Vorhandensein einer positiven Frakturanamnese.

Schlussfolgerung: Bei AIH-Patient*innen zeigt sich eine außergewöhnlich hohe Prävalenz einer verminderten Knochendichte. Diese Arbeit konnte das weibliche Geschlecht und eine positive Frakturanamnese als Risikofaktoren identifizieren. Diese epidemiologischen Daten unterstreichen die klinische Relevanz einer konsequenten Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei AIH-Patient*innen, wobei die zugrundeliegenden Pathomechanismen der osteologischen Pathologien bei diesem Patient*innenkollektiv noch weiter erforscht werden müssen.

Abstract

Background: Chronic cholestatic liver diseases, such as primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC), are associated with a reduction in bone mineral density and an increased risk of fractures. In contrast to PBC or PSC, there is a knowledge gap on osteological pathologies in autoimmune hepatitis (AIH). The aim of this diploma thesis was to determine the prevalence of osteopenia and osteoporosis as well as their risk factors in an AIH cohort of a tertiary care center in Austria, the Department of Internal Medicine (UKIM) of the Medical University of Graz (MUG).

Methods: The investigated AIH patient population of the UKIM comprised 75 patients (mean age: 49.6 years; 65.3% women) who were regularly seen in the outpatient clinic for liver diseases. Using the hospital information system “openMedocs”, the following data were retrospectively collected from these patients: Demographics, underlying disease, drug therapy, bone density measurement and osteoporosis therapy.

Results: In the AIH cohort, 32 of 52 (61,5%) had reduced bone mineral density [osteopenia in 21 of 52 (40,4%), osteoporosis in 11 of 52 (21.2%)]. A positive history of fractures was found in 4 out of 52 patients (7,7%). The following factors were significantly associated with the presence of osteoporosis: the female sex and a positive history of fractures.

Conclusion: AIH patients have an exceptionally high prevalence of reduced bone mineral density. Risk factors identified in this thesis were the female sex, and a positive history of fractures. These epidemiological data underline the clinical relevance of diagnosis and therapy of osteoporosis in AIH patients, whereby the underlying pathomechanisms of the osteological pathologies in this patient group still need to be further elucidated.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	12
1.1 Autoimmunhepatitis	12
1.1.1 Definition	12
1.1.2 Ätiologie	13
1.1.3 Epidemiologie:.....	15
1.1.4 Genetische Prädisposition	16
1.1.5 Diagnose	17
1.1.5.1 Leberenzyme:.....	17
1.1.5.2 Autoantikörper:	18
1.1.5.3 Histologie:.....	18
1.1.5.4 Diagnostische Scoring-Kriterien:	19
1.1.5.5 FibroScan:	20
1.1.6 Symptome:	21
1.1.7 Behandlung und Therapie:.....	21
1.1.7.1 Induktionstherapie	22
1.1.7.2 Erhaltungstherapie:	23
1.1.7.3 Second-Line-Therapie:	24
1.1.7.4 Behandlungsalternativen:.....	24
1.1.7.4.1 Mycophenolat Mofetil:	24
1.1.7.4.2 Calcineurin-Inhibitoren:	25
1.1.7.4.3 M-TOR-Inhibitoren	25
1.1.7.4.4 Biologicals:.....	25
1.1.7.4.5 Nebenwirkungen von Glukokortikoiden und Azathioprin:	26
1.2 Osteoporose	27
1.2.1 Definition	27
1.2.2 Epidemiologie.....	28
1.2.3 Pathophysiologie.....	28
1.2.4 Glukokortikoid induzierte Osteoporose	30
1.2.5. Diagnostik der Osteoporose.....	32
1.2.5.1 DXA	32
1.2.5.2 HR-pQCT.....	33
1.2.5.3 FRAX-Score	34
1.2.6 Therapie der Osteoporose	35
1.2.6.1 Bisphosphonate	36
1.2.6.2 Denosumab (Prolia®).....	36
1.2.6.3 Teriparatid	37
1.2.6.4 Raloxifen.....	38
1.2.6.5. Romosozumab (Eventy®)	38
1.3 Lebererkrankungen und Osteoporose	40
1.4 Hypothese.....	42
1.5 Ziel der Diplomarbeit.....	42
2. Methodik.....	43
2.1 Patient*innen.....	43
2.2 Ethikantrag:	43

2.3 Datenschutz	43
2.4 Nutzen-Risiko-Evaluierung.....	44
2.5 Fragestellungen	44
2.6 Datenerfassung.....	45
2.7 Auswertung	46
2.8 Literaturrecherche	46
3. Ergebnisse – Resultate:	47
3.1 Demographische und krankheitsspezifische Ergebnisse der Studienkohorte:	47
3.2 Knochenstatus der Kohorte	51
3.3 Prädiktoren für die Knochenmasse bei Autoimmunhepatitis	57
3.3.1 Alter	60
3.3.2 Weibliches Geschlecht.....	60
3.3.3 Erkrankungsdauer.....	60
3.3.4 Therapiedauer mit Glukokortikoiden	61
3.3.5 Vitamin D.....	61
3.3.6 Leberzirrhose	62
3.3.7 Frakturanamnese:	62
4. Diskussion	64
5. Conclusio/Fazit.....	70
6. Literaturverzeichnis	72

Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmunhepatitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
Anti-LC	Anti-Liver Cytosol Antikörper
Anti-LKM	Liver-Kidney-Mikrosomal-Antikörper
Anti-LP	Antikörper gegen lösliches Pankreas-Antigen
Anti-SLA	Antikörper gegen lösliches Leber-Antigen
aP2	Adipozytenprotein 2
AST	Aspartat-Transaminase
AZA	Azathioprin
BMI	Body-Mass-Index
C/EBP α	CCAAT/Enhancer-Bindungsprotein- α
CMV	Zytomegalievirus
CYP2D6	Enzym der Cytochrom-P450-Gruppe
CT	Computertomographie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.
DKK1	Dickkopf-related Protein 1
DRB	Gen des HLA
DVO	Dachverband für Osteologie
DXA	Dual-X-Ray-Absorptiometrie
GIO	Glukokortikoid induzierte Osteoporose
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HES	Hairy and enhancer of split
HEY	Hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif
HLA	Humane Leukozytenantigen-System
HR-pQCT	Hochauflösende periphere quantitative Computertomographie
HSV	Herpes-Simplex-Virus
IgA	Immunglobulin A

IGF1	Insulin-like growth factor 1
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
KLF15	Kruppel-like-Faktor 15
kPA	Kilopascal
LWS	Lendenwirbelsäule
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MRT	Magnetresonanztomographie
m-TOR	mammalian target of rapamycin
ODM	Osteodensitometrie
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PPAR γ 2	Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor γ 2
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTH	Parathormon
RANKL	Receptor Activator of NF-kB Ligand
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SMA	Glatte-Muskulatur-Antikörper
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus
TBS	Trabecular Bone-Score
UKIM	Universitätsklinik für Innere Medizin
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WNT	Wingless-Int-Gen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Beispiel einer durchgeführten DXA-Messung	33
Abbildung 2: Altersverteilung von Patient*innen ohne ODM (oben) und mit durchgeführter ODM (unten)	48
Abbildung 3: Erkrankungsdauer bei Patient*innen mit und ohne ODM.....	49
Abbildung 4 Therapiedauer mit Glukokortikoiden bei Patient*innen mit und ohne ODM	49
Abbildung 5. Prozentueller Anteil von Personen mit Osteoporose, Osteopenie und normaler Knochendichte von Patient*innen mit AIH am Universitätsklinikum für Innere Medizin Graz [n=52]	52
Abbildung 6. DXA-T-Scores (y-Achse) in Bezug auf das Patient*innenalter bei der Erstdiagnose (x-Achse).....	53
Abbildung 7. DXA-Z-Scores (y-Achse) in Bezug auf das Patient*innenalter bei der Erstdiagnose (x-Achse).....	54
Abbildung 8. DXA-T-Scores (y-Achse) in Beziehung mit der AIH-Erkrankungsdauer (x-Achse) in Jahren.....	55
Abbildung 9. DXA-T-Scores (y-Achse) in Beziehung auf die Therapiedauer von Prednisolon (x-Achse), angegeben in Monaten.	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Darstellung der vereinfachten Scoring-Kriterien für AIH.....	20
Tabelle 2. Übersicht der pharmakologischen Osteoporosetherapieoptionen.....	39
Tabelle 3. Risikofaktoren für die Entstehung von Osteoporose bei Patient*innen mit AIH.....	41
Tabelle 4. Demographische Merkmale, krankheitsspezifische Merkmale, knochenspezifische Merkmale, angewandte Therapieverfahren und Laborwerte bei Patient*innen mit Autoimmunhepatitis.....	51
Tabelle 5. Einteilung und Bewertung von verschiedenen demographischen- und krankheitsspezifischen Merkmalen in Bezug auf die Knochenmineraldichte.....	58
Tabelle 6. Statistische Aufschlüsselung, der in Tabelle 5 beschriebenen Merkmalen.....	60

1. Einleitung

Chronische Lebererkrankungen sind mit einer Verminderung der Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. Etwa die Hälfte aller Patient*innen mit Leberzirrhose entwickelt im Verlauf ihrer Erkrankung eine Osteoporose. Gerade auch bei den chronisch cholestatischen Lebererkrankungen primär biliäre Cholangitis (PBC) und primär sklerosierende Cholangitis (PSC) besteht eine bekannte Assoziation zu Osteopenie und Osteoporose. Bei der Autoimmunhepatitis, einer chronischen Lebererkrankung, bei der es ebenso wie bei der PBC zur Bildung von Autoantikörpern kommt, ist bislang wenig über das Risiko einer Osteoporose bekannt (1).

1.1 Autoimmunhepatitis

1.1.1 Definition

Die AIH ist eine T-Zell vermittelte, akut oder chronisch verlaufende, entzündliche Erkrankung, die weltweit in jeder Ethnie und in jedem Alter auftreten kann, vor allem aber Frauen mittleren und höheren Alters betrifft. Die Standardtherapie der AIH beinhaltet die Kombination aus Kortikosteroiden mit Azathioprin. Etwa 60-90% der Patient*innen erreichen unter dieser immunsuppressiven Therapie eine klinische und biochemische Remission. Studien zur Immunsuppression bei AIH zeigen, dass eine Glukokortikoid-Monotherapie zu einer hohen Inzidenz von Nebenwirkungen, einschließlich Osteoporose und Wirbelbrüchen, führt. In Studien mit der Kombinationstherapie aus Kortikosteroiden mit Azathioprin fielen diese Nebenwirkungen deutlich geringer aus (1).

Im Jahr 1951 wurde die AIH zum ersten Mal als chronische Hepatitis der jungen Frau beschrieben, wobei als Nebenkriterien die Hypergammaglobulinämie, die Abwesenheit einer Zirrhose und ein gutes Ansprechen auf systemische Kortikosteroide definiert wurden. Serologisch ist die AIH durch erhöhte Werte der Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Immunglobulin G (IgG) und durch das Vorhandensein von Autoantikörpern gekennzeichnet (2). Später, im Jahr 1956, wurde der Zusammenhang zwischen Autoimmunhepatitis und anti-nukleären Antikörpern (ANA) entdeckt, was dazu führte, dass der Begriff

„lupoider Hepatitis“ entstand (3). Heute ist diese Theorie obsolet, denn die AIH und der systemische Lupus erythematoses (SLE) sind verschiedene Erkrankungen, die jedoch gelegentlich auch gemeinsam auftreten können (2, 3). Erst mit der Etablierung der Immunfluoreszenz und der Radio- und Enzymimmunoassay-Technologie, sowie molekularer Klonierungstechniken, wurde die molekulare Identifizierung und Charakterisierung der hepatozellulären Autoantigene, die an der Autoimmunhepatitis beteiligt sind, ermöglicht. Zwischen 1960 und 1980 wurden mehrere Studien veröffentlicht, die zeigten, dass die AIH gut mit einer Kortikosteroid-Monotherapie, oder in Kombination mit Azathioprin behandelbar ist (3). Eine Lebertransplantation ist meist nur bei Patient*innen mit akutem Leberversagen oder fortgeschrittener Leberzirrhose notwendig (4).

Die Autoimmunhepatitis kann in zwei Haupttypen eingeteilt werden: AIH-Typ 1 (AIH-1) und AIH-Typ 2 (AIH-2). Die AIH-1 ist positiv für antinukleäre Antikörper (ANA) und/oder anti-smooth muscle Antikörper (SMA) sowie perinukleäre-antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (p-ANCA). Die AIH-2 ist positiv für anti-liver kidney microsomal Antikörper (anti-LKM1), anti-LKM3 und/oder anti-liver cytosol Typ 1 Antikörper (anti-LC1) (3, 5). Abgesehen von dem unterschiedlichen Auftreten der Autoantikörper zwischen AIH-1 und AIH-2, gibt es noch weitere Unterscheidungsmerkmale, die vor allem klinisch sehr hilfreich sein können. Die AIH-2 tritt häufiger bei Kindern und jungen Erwachsenen auf, hat meist einen akuten oder schweren Verlauf und präsentiert sich mit fortgeschrittenen histologischen Läsionen. Im Vergleich zur AIH-1 kommt es bei der AIH 2 häufiger zu Behandlungsversagen, Rückfällen nach Absetzen der Behandlung und der Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung (3).

1.1.2 Ätiologie

Die genaue Ursache der Autoimmunhepatitis ist bislang unbekannt, es dürften aber sowohl genetische, als auch Umweltfaktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Erkrankung spielen. Vermutet wird, dass sich eine Immunreaktion gegen Autoantigene der Leber richtet, und dadurch eine Leberschädigung ausgelöst wird. Die Anfälligkeit für eine AIH, die klinische Manifestation, das Ansprechen auf die Behandlung und die Gesamtprognose werden durch mehrere genetische Faktoren

beeinflusst. Die bedeutendsten genetischen Faktoren im Zusammenhang mit der AIH, befinden sich auf den Genen in der Region der humanen Leukozytenantigene (HLA), welche sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 befinden. Diese sind an der Antigenpräsentation für die T-Zellen beteiligt und daher für die Auslösung einer adaptiven Immunantwort mitverantwortlich (3). Diesbezüglich gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass sich die AIH, bei Personen mit einer genetischen Prädisposition und mit einem Ungleichgewicht zwischen Effektor getriggelter Immunität und regulatorischer Immunität entwickelt, nachdem diese auslösenden Faktoren wie Mikroben, Viren und Xenobiotika ausgesetzt waren. Danach kommt es möglicherweise durch „molekulare Mimikry“-Mechanismen zu einer Fortsetzung der Autoimmunreaktion gegen die Leber, die weiter durch die verminderte Kontrolle der regulatorischen T-Zellen gefördert wird (4, 5). Der Wirkmechanismus des molekularen Mimikry beruht auf dem Konzept, dass Autoantigene Sequenzhomologien mit Proteinen von externen Erregern wie beispielsweise Viren aufweisen können. Aus diesem Grund würde das Immunsystem nach einer ersten Exposition und Sensibilisierung gegenüber Fremdanitigenen, gegen körpereigene Proteine reagieren und die chronische Schädigung aufrechterhalten. Das beste Beispiel für molekulare Mimikry bei AIH sind die Anti-LKM1 Antikörper. Das Haupt-Target-Autoantigen der Anti-LKM1 Antikörper bei AIH-2 wurde als Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) identifiziert. CYP2D6 hat Sequenzhomologien mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV), dem Zytomegalievirus (CMV) und dem Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV-1), die bei genetisch prädisponierten Personen als auslösende Faktoren der Krankheit fungieren könnten. Damit es zu einer Anti-LKM-1-Produktion und der Aktivierung der pathogenetischen Mechanismen kommt, muss es eine Expression von CYP2D6 auf der Oberfläche von Leberzellen geben. Obwohl diese Lokalisierung umstritten ist, weisen neuere Daten darauf hin, dass CYP2D6 auf der Plasmamembran von Hepatozyten exponiert ist, was darauf hindeutet, dass entweder eine Autoantikörper-abhängige Zytotoxizität oder eine direkte Lyse von Leberzellen aufgrund einer direkten Antikörper-Antigen-Bindung bei der Aufrechterhaltung des Autoimmunangriffs auf Leberzellen eine Rolle spielen könnte (5).

Neben der molekularen Mimikry sind „Epitope-Spreading“ oder die Exposition gegenüber zuvor verborgenen Autoantigenen, die aufgrund einer hepatozellulären

Schädigung aufgedeckt werden, alternative pathogenetische Mechanismen in der Entstehung einer AIH (5). Unter „Epitope-Spreading“ versteht man die Ausbreitung der Immunantwort von einem anfänglich dominanten Epitop zu einem sekundären Epitop. Prinzipiell dient die Epitopausbreitung zur Optimierung der Antigen-Erkennung, Verbesserung der Neutralisierungsfunktion von Antikörpern und trägt allgemein zur Effizienz der Immunantwort bei. Die Ausbreitung der Epitope kann innerhalb eines einzigen Antigens oder zwischen verschiedenen Antigenen stattfinden (6). Jedoch ist das Epitope-Spreading auch bei zahlreichen anderen Autoimmunerkrankungen, wie zum Beispiel systemischer Lupus erythematodes oder bullöses Pemphigoid, beteiligt. Bei der Ausbreitung von B-Zell Epitopen, entwickelt sich die Spezifität des Antikörpers von dem ursprünglichen Antigen, welches die Reaktion ausgelöst hat, zu anderen Epitopen desselben Antigens, oder zu insgesamt anderen Antigenen (7).

1.1.3 Epidemiologie:

Die Autoimmunhepatitis tritt grundsätzlich in allen Altersgruppen und auch innerhalb aller ethnischen Gruppen auf. Jedoch gibt es Variationen. Beispielsweise präsentieren sich die Ureinwohner Alaskas häufiger mit einer ikterischen AIH, während Hispanoamerikaner mit AIH häufiger eine Zirrhose aufweisen. Afroamerikanische AIH-Patient*innen zeigen im Vergleich zu anderen ethnischen Gruppen ein schnelleres Voranschreiten der Erkrankung und weisen eine höhere Rezidivrate nach Lebertransplantation auf (8).

Die jährliche Inzidenz schwankt zwischen 0,67 und 2,0 Fällen pro 100.000 Individuen und die Prävalenz befindet sich im Bereich von 4,0 bis 24,5 pro 100.000, je nach geographischer Lage. Ein signifikanter Anstieg der Inzidenz wurde in Spanien, Dänemark und den Niederlanden registriert. Wohingegen eine stabile, allerdings permanent hohe Inzidenz in Neuseeland und im asiatisch-pazifischen Raum vorkommt. Diese geographische Abweichung lässt sich wage mit der „Hygienehypothese“ erklären (4). Diese besagt, dass ein höherer Standard an Sauberkeit und ein Mangel an mikrobieller Exposition bzw. eine unsachgemäße Exposition gegenüber Mikroorganismen in der frühen Kindheit das Darmmikrobiom stören könnte, was in weiterer Folge zu einer abnormalen Immunreaktion führen kann (4, 9). Die Autoimmunhepatitis ist eine Erkrankung, die zum Großteil das

weibliche Geschlecht betrifft (10). Die Inzidenz der AIH ist beim weiblichen Geschlecht, mit einer Rate von 1 bis 3 pro 100.000 Einwohner*innen deutlich höher als beim männlichen (0,2 bis 0,9 pro 100.000) (11). Noch größer ist der Unterschied bei der AIH-Typ 2, an der Frauen zehnmal häufiger erkranken als Männer (12). In ca. 40% aller Fälle in Europa verläuft die AIH asymptomatisch mit Erhöhung der biochemischen Leberparameter. In weiteren 40% verläuft sie als akute Hepatitis und in 13,5% kommt es zu einem schweren Verlauf, der bis hin zu einer hepatischen Dekompensation führen kann. Das mittlere Alter von Patient*innen liegt bei der Diagnose einer AIH zwischen 29 Jahren im Iran und 56 Jahren im Vereinigten Königreich (11). Die Mortalität der Erkrankung ist vor allem im ersten Jahr nach der Diagnose am höchsten. Die 10-Jahres-Sterblichkeit von Patient*innen mit AIH im Zusammenhang mit der Leberpathologie liegt zwischen 6,2% und 10,2% und ist in verschiedenen ethnischen Gruppen unterschiedlich. Dieser Unterschied kann durch kulturelle und sozioökonomische Faktoren, wie den eingeschränkten Zugang zur medizinischen Versorgung, erklärt werden. Obwohl das Risiko einer Karzinogenese bei viralen Hepatitiden höher als bei der AIH ist, kommt das hepatozelluläre Karzinom (HCC) bei AIH Patient*innen mit Leberzirrhose zwischen 3,3% und 5,1% vor. Diese erhöhte Inzidenz könnte zum Teil mit dem langjährigen Verlauf der Erkrankung zusammenhängen (12).

1.1.4 Genetische Prädisposition

Die Veranlagung, eine AIH zu entwickeln, kann, wie zuvor schon erwähnt, zu einem gewissen Teil auf genetische Polymorphismen in der Region des humanen Leukozytenantigens (HLA) zurückgeführt werden (13).

In einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) in der europäischen Population für AIH-Typ 1 wurde eine einzige signifikante Assoziation für einen SNP (Single Nucleotide Polymorphismus) in der HLA-Region festgestellt, was darauf hindeutet, dass HLA der stärkste genetische Risikofaktor für AIH ist (14). GWAS zielen vor allem darauf ab, genetische Variationen zu ermitteln, die mit bestimmten Merkmalen in der Bevölkerung assoziiert sind, und vor allem auf den Nachweis von Assoziationen zwischen SNPs und Krankheiten wie Herzkrankheiten und Autoimmunerkrankungen (15). In den HLA-Assoziationsstudien wurden DRB1*03:01 und DRB1*04:01 mit AIH in der europäischen Population assoziiert.

DRB1*15:01 wurde hingegen mit einer protektiven Wirkung gegenüber AIH in der europäischen und japanischen Population in Verbindung gebracht. DRB1*03 und DRB1*07 wurde mit einem Erkrankungsrisiko für die AIH Typ2, die vor allem im Kindesalter und beim weiblichen Geschlecht beobachtet wird, in Verbindung gebracht (14).

1.1.5 Diagnose

Bei der Autoimmunhepatitis handelt es sich um eine Erkrankung ohne sehr spezifische diagnostische Merkmale, wodurch sich die Diagnose oft schwierig gestaltet, bzw. diese eine Ausschlussdiagnose darstellt. Um die Diagnose AIH stellen zu können, benötigt man typische histologische Befunde, charakteristische Laborbefunde und krankheitsspezifische Autoantikörper, gekoppelt mit dem Ausschluss anderer Lebererkrankungen, die der Symptomatik und den Befunden einer Autoimmunhepatitis ähneln können, (z.B. Virushepatitiden oder medikamenteninduzierte Leberschäden) (16).

In der Regel manifestiert sich die AIH als chronische Erkrankung mit einem schleichenden Symptomenbeginn, wodurch gelegentlich die Diagnose zufällig, durch Entdeckung abnormer Leberwerte gestellt wird. Im Gegensatz dazu haben bis zu 20% der Patient*innen bei Diagnosestellung eine akute Hepatitis, welche in seltenen Fällen durch die Entwicklung eines akuten Leberversagens kompliziert wird. Ein akutes Krankheitsbild zeigt sich im Allgemeinen häufiger bei Kindern, während bei Erwachsenen eher ein schleichender Beginn mit chronischem Verlauf zu beobachten ist (4).

1.1.5.1 Leberenzyme:

Ein Anstieg der Leberenzyme Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) deuten auf eine inflammatorische Aktivität in der Leber hin. Veränderungen bei Bilirubin, Cholinesterase und Thrombozyten weisen hingegen auf ein fortgeschrittenes Stadium der Leberzirrhose hin. Erhöhte Gammaglobuline und insbesondere erhöhte IgG-Serumspiegel bei fehlender Zirrhose sind ein diagnostisches Merkmal der AIH. Typischerweise kommt es zu einem selektiven Anstieg der IgG-Werte, während IgA- und IgM-Werte normal bleiben. Dieses charakteristische Merkmal für die AIH ist nicht nur ein wichtiger diagnostischer Test,

sondern die IgG-Werte in den Folgeuntersuchungen sind ein hervorragender, kostengünstiger und zuverlässiger Marker für die Aktivität der Erkrankung. Normale IgG-Werte zusammen mit normalen Werten der Transaminasen sind Teil der Definition der biochemischen Remission bei AIH (3).

1.1.5.2 Autoantikörper:

Die zirkulierenden Autoantikörper sind der Schlüssel für die Diagnose und teilen die AIH in zwei Subtypen ein (3). Die indirekte Immunfluoreszenz an unfixierten und gefrorenen Schnittproben von Leber, Niere und Magen ist der Test der Wahl für den Nachweis der Autoantikörper. Die indirekte Immunfluoreszenz für antinukleäre Antikörper auf HEp-2-Zellen und die Evaluierung von antinukleären Antikörpern (ANA) und Antikörpern der glatten Muskulatur (Anti-SMA) in ELISA-Tests (enzyme linked immunosorbent assay) sind alternative Tests (17). Antinukleäre Antikörper und SMA sind Marker für Typ-1 AIH, während Anti-Leber-Niere-Mikrosomen-Antikörper Typ 1 (Anti-LKM1) und Anti-Leber-Zytosol Typ1 (Anti-LC1) Marker für die Autoimmunhepatitis Typ-2 sind (18). In etwa 15-20% der Patient*innen mit Autoimmunhepatitis sind positiv für das Anti-Soluble-Liver-Antigen- (Anti-SLA) und Anti-Liver-Pancreas-Antikörper (Anti-LP), welche für eine hohe Spezifität (0,99) aber niedrige Sensitivität (0,19) für die AIH aufweisen (19). Meistens werden anti-SLA/LP-Antikörper gemeinsam mit anderen Antikörpern wie anti-SMA oder ANA gefunden. Nur sporadisch werden anti-SLA/LP-Antikörper als alleinige, serologische Marker der Autoimmunhepatitis detektiert. Auffallend ist, dass anti-SLA/LP-positive Patient*innen offenbar ein höheres Risiko haben, einen Rückfall zu erleiden und daher häufiger eine dauerhafte Immunsuppression benötigen (20).

1.1.5.3 Histologie:

Bei allen Patient*innen mit Verdacht auf AIH sollte eine Leberbiopsie entnommen werden (21). Die Leberbiopsie kann als Voraussetzung für die Diagnostik der AIH gesehen werden und kann als unabhängiger Faktor zur Unterscheidung der AIH von anderen Lebererkrankungen gewertet werden (4, 21). Die Leberhistologie kann auch als Evaluation für den Fortschritt der Entzündung und der Fibrose verwendet werden. Die aktuellen Guidelines empfehlen somit eine Biopsie zu Beginn der

Diagnosestellung (4). Es sollte dennoch festgehalten werden, dass es trotz charakteristischer Veränderungen bei AIH keine spezifischen Befunde für die Diagnose der Autoimmunhepatitis gibt. Ein typisches histologisches Erscheinungsbild der AIH ist das Vorhandensein einer „Interface-Hepatitis“, bei der es zu einer Entzündung der Hepatozyten an der Grenze zwischen dem Portalfeld und dem Leberparenchym kommt und das Vorhandensein einer lymphozytären Infiltration der Leber (2, 21). Das Gallengangssystem ist nicht von der Entzündung betroffen. Typischerweise besteht die Entzündung aus Lymphozyten und einem gehäuften Auftreten von Plasmazellen. Die Entzündung breitet sich üblicherweise in die Läppchen aus und es kommt zum Übergang in eine lobuläre Hepatitis. Nach den vereinfachten Kriterien für die AIH-Diagnose sind die Emperipoese, also die Einwanderung von Lymphozyten in Hepatozyten und die rosettenförmige Anordnung der Hepatozyten, weitere charakteristische histologische Merkmale der Autoimmunhepatitis. Die Leberhistologie bei Patient*innen mit akuter bis fulminanter AIH unterscheidet sich von den AIH-Patient*innen mit schleichendem Beginn. Dabei gibt es zwei ausgeprägte Muster einer massiven Lebernekrose. Bei dem einen handelt es sich um eine schwere Form, der sogenannten zentrilobulären Form der AIH mit panlobulärer Nekrose, während es sich bei dem anderen Muster um eine typische AIH mit massiver Lebernekrose handelt (21).

1.1.5.4 Diagnostische Scoring-Kriterien:

Diagnostische Scoring-Systeme sind sehr hilfreich für die Diagnosestellung der Autoimmunhepatitis, da mehrere Faktoren die Diagnosestellung beeinflussen (22). Die Diagnosekriterien der AIH wurden 1993 von der internationalen AIH-Gruppe als diagnostisches Scoring-System etabliert und 1999 überarbeitet. Diese waren aber für den täglichen Gebrauch in der klinischen Routine aufgrund der Komplexität nicht gut geeignet. Daher wurde 2008 ein vereinfachter Score entwickelt, der für den klinischen Alltag besser einsetzbar ist. Dieser Score bestand nur mehr aus vier Variablen: Autoantikörper (ANA oder SMA), IgG, Leberhistologie und die Abwesenheit einer viralen Hepatitis. Dadurch wurde der Score benutzerfreundlicher und die Entscheidung leichter, ob eine Kortikosteroidtherapie indiziert ist oder nicht.

Variable	Cut-off	Punkte
Autoantikörper	ANA oder SMA 1:40	1
	ANA oder SMA \geq 1:80	2
	LKM (\geq 1:40) oder SLA positiv	2
IgG	> Oberes normales Limit	1
	> 1,1x oberes normales Limit	2
Leberhistologie	Kompatibel	1
	Typisch	2
Abwesenheit einer viralen Hepatitis	Ja	2

Tabelle 1. Darstellung der vereinfachten Scoring-Kriterien für AIH

Bei ≥ 6 Punkten ist eine AIH wahrscheinlich und bei ≥ 7 Punkten ist sie sicher. Die Diagnose der AIH wird dennoch, sowohl in Industrieländern als auch in Entwicklungsländern, häufig erst nach Erreichen des zirrhotischen Stadiums gestellt (23).

1.1.5.5 FibroScan:

Unter FibroScan versteht man die transiente Elastographie, die für die Verlaufskontrolle einer AIH von großer Bedeutung ist, da damit die Leberfibrose nicht-invasiv evaluiert und in Stadien eingeteilt werden kann (24). Laut S2K-Leitlinien ist mit der transienten Elastographie (FibroScan) bei AIH eine „hohe diagnostische Genauigkeit für die Bestimmung des Fibrosegrades“ gegeben (25). Vom Prinzip her ist der FibroScan ein Ultraschallwandler, der auf einem Vibrator angebracht ist, von dem aus elastische Scherwellen auf das Gewebe übertragen werden, welche sich je nach Elastizität des Gewebes in unterschiedlicher Geschwindigkeit ausbreiten. Die gemessene Geschwindigkeit gibt einen direkten Rückschluss über die Steifigkeit des Gewebes. Die Ergebnisse werden mit der Einheit Kilopascal (kPa) angegeben. Die transiente Elastographie ist nicht-invasiv, schmerzlos und kann in weniger als 5 Minuten durchgeführt werden. Die mittlere Leberelastizität bei lebergesunden Patient*innen beträgt $5,5 \pm 1,6$ kPa (26). Den S2K-Leitlinien zu Folge haben „nichtapparative, nichtinvasive Fibrosemarker und Scores zur Prädiktion bei AIH keine hohe Sensitivität oder Spezifität“ (25).

1.1.6 Symptome:

Das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung ist eher unspezifisch. So klagen viele Patient*innen über Müdigkeit. Die klinische Untersuchung ist meist unauffällig. Wenn sich bereits eine Zirrhose entwickelt hat, treten die typischen Symptome einer chronischen Lebererkrankung auf. Dazu gehören etwa eine Hepatomegalie, Splenomegalie, und Leberhautzeichen wie ein Palmarerythem und ein Spider-Nävi. Im fortgeschrittenen Stadium entwickeln sich Aszites, Ösophagusvarizen, eine hepatische Enzephalopathie oder andere Komplikationen der portalen Hypertension. Etwa 12%-35% der Patient*innen sind bei der Diagnosestellung asymptomatisch und werden durch eine zufällig diagnostizierte Erhöhung der Transaminasen entdeckt (21).

1.1.7 Behandlung und Therapie:

Der Grundpfeiler der Behandlung der AIH ist wie eingangs erwähnt die Immunsuppression, welche so bald wie möglich nach Diagnosestellung eingeleitet werden sollte. Bei der Therapie sollte die komplette Remission von biochemischen, serologischen und histologischen Parametern erreicht werden (27). Das übergeordnete Ziel der Behandlung besteht darin, eine vollständige Unterdrückung der Entzündungsaktivität herbeizuführen und diese auch zu erhalten, um die Progression der Erkrankung hin zur Zirrhose und Dekompensation zu verhindern. In diesem Zusammenhang kann die Therapie generell in eine Induktionsphase und einer Erhaltungsphase eingeteilt werden (12). Um zu einer Remission der Erkrankung zu gelangen, müssen folgende Kriterien eintreffen: Abwesenheit der klinischen Symptomatik, Normalisierung der Transaminasen und des IgG-Spiegels. Sobald die Remission erreicht wurde, sollte auf die niedrigste-mögliche Dosis der immunsuppressiven Medikamente reduziert werden, um zu einer Langzeitremission mit keinen oder nur minimalen Nebenwirkungen zu gelangen. Ein Rückfall der Erkrankung ist definiert als Anstieg der Transaminasen über den oberen Grenzwert des Referenzbereichs. Zu einem Rückfall kommt es meistens, wenn die immunsuppressiven Medikamente reduziert werden oder in Fällen wo die Compliance nicht gegeben ist und Patient*innen beispielsweise selbstständig die Medikamente absetzen oder unzureichend einnehmen (28).

1.1.7.1 Induktionstherapie

Mit der Induktionstherapie wird die Normalisierung der Aminotransferasen- (ALT und AST) und IgG-Spiegel angestrebt. Die Vorhersagekraft der Transaminasen- und IgG-Spiegel ist so hoch, dass sie in den meisten Fällen absolut zuverlässige Marker für den Krankheitsverlauf sind. Bis eine vollständige Remission erreicht wird kann es oft bis zu sechs Monate dauern. Etwa zwei Drittel der Patient*innen erreichen eine vollständige biochemische Remission. Die komplette biochemische Remission ist anzustreben, da eine Remission nicht nur den Fortschritt der Fibrose stoppt, sondern sich die Fibrose auch zurückbildet und insgesamt indikativ für eine gute Prognose ist (20). Laut den aktuellen S2K-Leitlinien der DGSV für autoimmune Lebererkrankungen werden für die Remissionsinduktion zwei Vorgehensweisen vorgeschlagen: einerseits eine Monotherapie mit Predniso(lo)n mit einer Dosierung von 60 mg/Tag oder eine Kombinationstherapie aus Predniso(lo)n mit einer Dosierung von 30 mg/Tag zusammen mit Azathioprin mit einer Dosierung von 50 mg pro Tag. In der Praxis sollte bei neu diagnostizierter AIH initial 0,5-1 mg/kg Körpergewicht Predniso(lo)n verabreicht werden. Kommt es zu einem Rückgang der Transaminasen, also zu einem Ansprechen der Therapie, kann nach zwei Wochen mit Azathioprin (initial 50 mg/Tag) begonnen werden (25). Mit Azathioprin sollte in dieser geringen Dosis gestartet werden, da in etwa 5% der Patient*innen von Azathioprin schwere hepatotoxische Nebenwirkungen bekommen (20). Azathioprin kann dann in weiterer Folge unter regelmäßiger Kontrolle bezüglich der Hepatotoxizität auf 1-2 mg/kgKG pro Tag gesteigert werden. Bei Prednisolon-Dosierungen bis zu 1 mg/kg KG pro Tag in der Kombinationstherapie mit Azathioprin wird ein schnelleres Ansprechen erreicht. Dadurch ist die benötigte Gesamtglukokortikoiddosis bei einem zügigeren Ausschleichen geringer. Je nach Therapieerfolg sollten Glukokortikoide innerhalb von 6-12 Monaten ausgeschlichen werden. Patient*innen, bei denen ein hohes Risiko für Glukokortikoid bedingte Nebenwirkungen zu erwarten ist beziehungsweise bei denen aufgrund eines mangelnden Therapieerfolgs ein Ausschleichen dieser nicht möglich ist, könnten von einer Kombinationstherapie von Budesonid und Azathioprin profitieren (25). In einer Dosis von 9 mg/Tag zeigt Budesonid einen ähnlichen Erfolg bei der Induktion der biochemischen Remission, jedoch mit weniger Glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen (29). Budesonid ist bei Patient*innen mit Leberzirrhose oder

fortgeschrittener Fibrose kontraindiziert, da es in der Leber bei verringerter Metabolisierung zu einer erhöhten Toxizität kommen kann und in diesem Zusammenhang Pfortaderthrombosen beschrieben wurden (25). Die geringeren Nebenwirkungen von Budesonid sind aufgrund des hohen „First-Pass-Effekts“ in der Leber zu erklären. Die Kombination aus Prednisolon mit Azathioprin oder Budesonid und Azathioprin ist heute in den westlichen Ländern die Standard-First-Line-Therapie. Eine Prednisolon-Monotherapie ist eher bei Menschen geeignet, die an einer Medikamenten-assoziierte Autoimmunhepatitis erkrankt sind und bei denen eine Behandlungsdauer von weniger als sechs Monaten zu erwarten ist (16).

1.1.7.2 Erhaltungstherapie:

In der Remissionserhaltung ist Azathioprin das Medikament der Wahl. Eine der Herausforderungen bei der Behandlung der Autoimmunhepatitis ist es, die optimale individuelle Erhaltungstherapie zu finden. Für die meisten Patient*innen handelt es sich dabei um eine Azathioprin-Monotherapie mit einer Dosis von 1-2 mg/kg/Tag. Wenn eine komplette biochemische Remission erreicht und erhalten werden kann, sollte die immunsuppressive Therapie auf die minimale notwendige Dosis für die Erhaltung dieser Remission titriert werden. Glukokortikoide sollten, wenn möglich, vorzugsweise vollständig abgesetzt werden. Wenn die Krankheit während des Absetzens reaktiviert wird, muss eventuell wieder eine Glukokortikoidtherapie in höherer Dosis eingeführt werden (20). Die Glukokortikoid-Dosis in der Erhaltungstherapie sollte mit 5 mg/Tag möglichst niedrig gehalten werden. Da die Autoimmunhepatitis sehr gut auf Glukokortikoiden anspricht, ist diese Dosis in der Regel auch möglich (28). Bei Patient*innen ohne zusätzliche Leberzirrhose kann eine Erhaltungstherapie mit Kombination aus Budesonid und Azathioprin angedacht werden. Vor allem bei Patient*innen mit hohem Risiko für Glukokortikoid-induzierte Nebenwirkungen und wenn die Glukokortikoide nicht gänzlich ausgeschlichen werden können, ist diese Variante der Remissionserhaltungstherapie in Erwägung zu ziehen (25). Eine Glukokortikoid-freie Therapie sollte das Ziel bei jeder Behandlung sein, um Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen zu vermeiden. Innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der Therapie sollte es möglich sein Glukokortikoide abzusetzen und eine Glukokortikoid -freie Therapie zu etablieren (29).

1.1.7.3 Second-Line-Therapie:

Es gibt keinen Konsens über die besten Therapieoptionen in der Zweitlinie. Unverträglichkeiten und unzureichendes Ansprechen der „First-Line-Therapie“ sind die zwei verschiedenen Szenarien, warum zur Zweitlinientherapie gegriffen wird. Unverträglichkeiten der Therapie lassen sich mit 6-Mercaptopurin (6-MP) oder mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) gut behandeln. Ein unzureichendes Ansprechen der First-Line-Therapie ist währenddessen schwerer zu handhaben. Das am besten untersuchte Medikament der „Second-Line-Therapie“ ist MMF mit einer Dosierung von 1000-2000 mg/Tag. Dabei tritt eine Reduktion der Serum-Transaminasen bei 33%-100% der Patient*innen auf und eine histologische Remission ist bei 73% der Patient*innen möglich (29).

1.1.7.4 Behandlungsalternativen:

1.1.7.4.1 Mycophenolat Mofetil:

MMF ist die „Prodrug“ von Mycophenolsäure und ist ein Inhibitor der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, des geschwindigkeitsbeschränkenden Enzyms bei der Purinsynthese (28). Laut den DGVS-Leitlinien wird MMF häufig als „Second-Line-Therapie“, bei AIH-Patient*innen, die Azathioprin aufgrund starker Nebenwirkungen nicht vertragen oder nicht zufriedenstellend auf die Prednisolon-Azathioprin-Kombinationstherapie eingestellt sind, in Kombination mit Prednisolon eingesetzt. Die typische Dosierung von MMF beträgt dabei 2g/Tag. MMF kann als Alternative zu Azathioprin sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie eingesetzt werden (25). Unabhängig davon, ob die Patient*innen Azathioprin vertragen oder die Patient*innen schlecht auf AZA ansprechen, werden ähnliche Remissionsraten erreicht (28). Auch bei therapienaiven Patient*innen erwies sich MMF in der „First-Line-Behandlung“ als sicher und wirksam bei der Induktion und Aufrechterhaltung der biochemischen Remission (30). MMF hat den großen Nachteil, in etwa 15-mal teurer als AZA zu sein. Ein weiterer großer Nachteil ist vor allem die teratogene Wirkung von MMF, was insofern problematisch ist, da AIH häufig junge Frauen betrifft (28).

1.1.7.4.2 Calcineurin-Inhibitoren:

Cyclosporin A ist ein Calcineurin-Inhibitor, der vor allem in der Transplantationsmedizin verwendet wird. Wichtige Nebenwirkungen sind die Nierentoxizität und kosmetische Veränderungen, welche vor allem bei hohen Dosen auftreten. In kleineren Studien wurde berichtet, dass die Verwendung von Cyclosporin A bei der „First-Line-Therapie“ wie auch bei der „Second-Line-Therapie“ wirksam ist (31). Die DSGVO-Leitlinien schlagen vor, in der Praxis Calcineurin-Inhibitoren, wie Cyclosporin A oder Tacrolimus, bei therapierefraktärer AIH einzusetzen. Die adäquate Dosierung von Cyclosporin A wäre 2-3 mg/kg KG und von Tacrolimus 1-6 mg/Tag (25). Tacrolimus ist ein potenterer Calcineurin-Inhibitor als Cyclosporin A, hat weniger kosmetische Nebenwirkungen, aber eine ähnliche Medikamententoxizität (28). In Bezug auf die Rezidivrate dürfte es keinen Unterschied machen, ob Cyclosporin A oder Tacrolimus verwendet wird. Die Kombination aus Calcineurin-Inhibitoren und Glukokortikoiden wird vor allem bei AIH-Patient*innen nach einer Lebertransplantation eingesetzt (25).

1.1.7.4.3 M-TOR-Inhibitoren

Sirolimus ist ein Makrolidmolekül, das durch Hemmung des „Mammalian Target of Rapamycin“ (mTOR) wirkt. Dies ist ein Protein, welches die Vermehrung und das Überleben aktivierter Lymphozyten moduliert. Sirolimus wird zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen bei Organtransplantationen eingesetzt. Es gibt nur sehr begrenzte Daten und Erfahrungen mit dem Einsatz dieses Medikaments bei Patient*innen mit AIH (28).

1.1.7.4.4 Biologicals:

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch an das CD-20-Antigen bindet. Das CD-20 Antigen ist ein Phosphoprotein, das auf der Oberfläche von B-Lymphozyten exprimiert wird. Rituximab ist für die Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphom, rheumatoide Arthritis und ANCA-assoziiertes Vaskulitis zugelassen (28). Aus Studien lässt sich ableiten, dass Rituximab bei einer kleinen Anzahl schwer behandelbarer AIH-Patient*innen eine gute Wirksamkeit gezeigt hat, dass aber sein

Sicherheitsprofil sorgfältig bewertet werden muss, da das Medikament schwerwiegende Langzeitnebenwirkungen haben kann (32).

1.1.7.4.5 Nebenwirkungen von Glukokortikoiden und Azathioprin:

Nebenwirkungen von Glukokortikoiden sind dosis- und zeitabhängig und treten ab einer Dosierung von 7,5 mg-10 mg/Tag Prednisolonäquivalent über mehrere Monate hinweg auf. Die häufigsten Nebenwirkungen haben einen so genannten cushingoiden Charakter und können unter anderem zu stammbetonter Adipositas, sowie Hautveränderungen führen. Auch wenn die Nebenwirkungen oft nicht schwer sind, führen sie zu einer großen Besorgnis bei den Patient*innen und können zu einer mangelnden Compliance führen, was wiederum zu einer schlechten Kontrolle der Erkrankung führen kann. Fast die Hälfte der AIH-Patient*innen brechen aufgrund von kosmetischen Veränderungen wie Akne oder Adipositas die Glukokortikoidtherapie ab. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen von Glukokortikoiden gehören: Osteoporose, Diabetes mellitus, Katarakt, Psychosen und Bluthochdruck. Eine Überwachung dieser Komplikationen wird empfohlen, sowie regelmäßige Knochendichtemessungen und augenärztliche Untersuchungen. Zu den Nebenwirkungen von Azathioprin zählen: Hepatotoxizität, akute cholestatische Hepatitis, Pankreatitis, Übelkeit und Erbrechen, Hautausschlag, Knochenmarksuppression, Lebervenenverschluss, opportunistische Infektionen und Malignität. Die häufigste Nebenwirkung ist die Knochenmarksuppression, die nicht vorhersehbar ist und durch gleichzeitige Zytopenie, aufgrund von Lebererkrankungen und Splenomegalie, verschlimmert werden kann (28).

1.2 Osteoporose

1.2.1 Definition

Unter Osteoporose versteht man eine Erkrankung des Skeletts, welche mit einer verringerten Knochenmasse und verschlechterten Mikroarchitektur des Knochens einhergeht. Die reduzierte Knochendichte führt zu einem Rückgang der mechanischen Stärke des skelettalen Systems, was in weiterer Folge zu einer erhöhten Frakturwahrscheinlichkeit führt.

Die postmenopausale Osteoporose und die altersassoziierte Osteoporose sind die häufigsten primären Formen der Osteoporose. Zu den sekundären Ursachen für Osteoporose zählen unter anderem Hyperkortisolismus, Hyperthyreoidismus, Hyperparathyreoidismus, Alkoholabusus und Immobilisation. Häufige Frühsymptome der Osteoporose sind akut auftretende Rückenschmerzen, welche durch pathologische vertebrale Frakturen entstehen, und akut auftretende Schmerzen der Leiste oder des Oberschenkels, welche durch pathologische Hüftfrakturen entstehen können. Die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingeführten Diagnosekriterien für Osteoporose basieren auf Knochendichtemessungen durch Dual-Röntgen- Absorptiometrie (DXA) (33). Die WHO definiert die Osteoporose als Knochenmineraldichte mit einem T-Score von $-2,5$ oder kleiner, gemessen mittels DXA (34). Unter der Knochenmineraldichte versteht man die Menge der Knochenmasse pro Volumeneinheit mit der Einheit g/cm^3 (35). Der T-Score beschreibt die Knochenmineraldichte des/der Patient*in anhand der Anzahl der Standardabweichungen, um die sie vom mittleren Wert bei jungen gesunden Erwachsenen abweicht. Eine Abweichung von $2,5$ Standardabweichungen unter dem Mittelwert von jungen Erwachsenen gilt als Kriterium für die Diagnose von Osteoporose (=T-Score von $-2,5$ oder kleiner) (36). Unter Osteopenie versteht man eine verminderte Knochendichte mit einem T-Wert zwischen -1 und $-2,5$. Die meisten Patient*innen mit verringerter Knochendichte, die Frakturen aufweisen, haben eine Osteopenie, da diese Gruppe an Patient*innen deutlich größer ist als mit Osteoporose (37). Die Knochenmineraldichte kann auch als Z-Score beschrieben werden, der im Gegensatz zum T-Score die Anzahl der Standardabweichungen beschreibt, um die die Knochenmineraldichte von dem für

Alter und Geschlecht erwarteten Mittelwert abweicht (35). Bei der Osteoporose tragen sowohl die geringere Knochenmasse, als auch die Verschlechterung der Knochenmikroarchitektur zu einer Fragilität des Skeletts bei und sind damit, bei Patient*innen mit Osteoporose, wichtige Komponenten für das Frakturrisiko. Osteoporotische Frakturen betreffen am häufigsten bzw. typischerweise die Wirbelsäule, den Unterarm, die Hüfte und den proximalen Humerus (35).

1.2.2 Epidemiologie

In Deutschland leiden laut der GEDA 2014/2015-EHIS Studie 7,8% der Frauen und 2% der Männer ab dem 18. Lebensjahr an Osteoporose. Wobei unter dem 45. Lebensjahr die Prävalenz, unabhängig vom Geschlecht, unter 1% liegt und ab dem 65. Lebensjahr die Prävalenz bei Frauen bei 24% und bei Männern bei 5,6% liegt. Die Prävalenz von Osteoporose in Deutschland liegt bei 5% (38). Frauen erleiden deutlich häufiger osteoporotischen Frakturen als Männer (39). Mit steigendem Alter kommt es bei beiden Geschlechtern zu einem exponentiellen Anstieg für das Auftreten von proximalen Femurfrakturen und Wirbelsäulenfrakturen (40).

1.2.3 Pathophysiologie

Das Kennzeichen der Osteoporose ist die reduzierte Knochendichte und Knochenkonnektivität. Der trabekuläre Knochen eines Menschen mit Osteoporose ist dünner dimensioniert und zeigt Anzeichen von osteoklastischer Resorption. Es liegt ein Defizit an Knochenmasse, sowie eine Beeinträchtigung der strukturellen Stabilität des darunter liegenden trabekulären Knochens vor. Die Knochenmasse nimmt mit dem Wachstum zu und erreicht um das 25. Lebensjahr den Höhepunkt. Danach geht die Knochenmasse bei Männern langsam zurück, während es bei Frauen um die Menopause herum, zu einem sprunghaften Rückgang der Knochenmasse kommt. Ab dem 60. Lebensjahr ist die Geschwindigkeit des Knochenrückgangs bei Männern und Frauen gleich (41). Bei Erwachsenen unterliegt das Knochengewebe ständigen Veränderungen durch den Knochenumbau, dem „Bone-Remodeling“. Dabei wird altes Knochenmaterial (die Mineral- und Proteinmatrix) von den Osteoklasten resorbiert und von Osteoblasten mit neuem, gesundem Knochengewebe ersetzt (42). Es herrscht ein dynamisches

Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und Knochenresorption. Die Osteoblasten, welche von mesenchymalen Stammzellen abstammen, fungieren als Knochenbildner, indem sie organisches Material und Hydroxylapatit absondern. Sobald die Knochenmatrix mineralisiert und das Skelettgewebe reift, werden die sich in der Matrix befindenden Osteoblasten zu sternförmigen Osteozyten verwandelt. Die Osteozyten sind der am häufigsten vorkommende Zelltyp im gereiften Knochengewebe, und spielen eine wichtige Rolle für den Mineralstoffwechsel (43). Die Osteozyten sind über ein ausgedehntes, kanalartiges Netzwerk miteinander verbunden, das sowohl mechanische Belastungen, als auch fokale Knochenschäden wahrnimmt (42). Im Gegensatz zu den Osteoblasten haben die Osteoklasten die Funktion der Zellzerstörer, bauen geschädigtes und altes Knochengewebe ab und verdauen es (43). Osteozyten scheiden Moleküle aus, die den Ort und die Geschwindigkeit des Knochenbaus regulieren. Dazu zählt der Rezeptor-Aktivator des Nuklearfaktors kappa- β – Ligand (=RANK-Ligand). Dabei handelt es sich um einen wachstumsfördernden Faktor, dessen Interaktion mit seinem Rezeptor RANK, für die Proliferation, Differenzierung und Aktivität von Osteoklasten erforderlich ist. Ein weiteres Molekül, das die Knochenbildung inhibiert, ist Sclerostin. Die Aktivität der Osteozyten wird durch mechanische Belastung und Hormone wie Parathormon (PTH) und Östrogen reguliert. Mit der Perimenopause kommt es zu einem starken Abfall von Östrogen, was zu einer verstärkten Expression der RANK-Liganden führt, wodurch vermehrt Osteoklasten aktiviert werden. Dadurch nimmt die Geschwindigkeit der Knochenresorption zu, was in weiterer Folge dazu führt, dass die Osteoblasten nicht schnell genug Knochenmaterial nachbilden können, um im Gleichgewicht zu bleiben. Daraus resultiert ein verstärkter Knochenverlust während des Übergangs zur Menopause (42). Durch die Aktivität der Osteoklasten und Osteoblasten wird das Knochengewebe ständig umgebaut und repariert. Bei Personen, die älter als 40 Jahre sind, können die Osteoblasten den ursprünglichen Zustand der Knochenoberfläche kaum mehr erreichen, wodurch bei jedem Remodeling-Zyklus ein kleines Knochendefizit zurückbleibt. In weiterer Folge führen die Diskrepanzen zwischen Knochenresorption und -neubildung zu einem Auftreten von Osteoporose (41).

1.2.4 Glukokortikoid induzierte Osteoporose

Endogene Glukokortikoide sind im Allgemeinen essenziell für die Aufrechterhaltung der Knochenhomöostase. Patient*innen mit primärer Niereninsuffizienz und eines einhergehenden Mangels an diversen Steroidhormonen, weisen eine niedrige Knochenmasse und ein hohes Risiko für Hüftfrakturen auf. Das bedeutet, dass ein physiologisches Level an endogenen Glukokortikoiden für den Knochenstoffwechsel förderlich sein kann (43). Die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose (GIO) ist die häufigste Ursache der sekundären Osteoporose und die daraus resultierenden Frakturen verursachen eine erhebliche Morbidität. Glukokortikoide werden für die medikamentöse Behandlung von zahlreichen Erkrankungen (unter anderem der AIH) eingesetzt und schätzungsweise erhalten 1-2% der Gesamtbevölkerung eine Glukokortikoid-Langzeittherapie (44). Der Verlust an Knochengewebe durch GIO kann grob in zwei Phasen eingeteilt werden. Eine Initialphase mit einem schnellen Verlust an Knochendichte von 6-12% während des ersten Jahres der Behandlung, und eine Langzeitphase mit einer langsameren Verlustrate der Knochendichte mit ca. 3% pro Jahr. Die individuelle Anfälligkeit der knochenschädigenden Wirkung ist jedoch sehr heterogen. Den tatsächlichen Effekt von Glukokortikoiden auf das Frakturrisiko zu verstehen ist komplex, da häufig gleichzeitig bestehende Risikofaktoren für Frakturen, wie zum Beispiel die Grunderkrankung selbst, für die die Glukokortikoidtherapie in erster Linie indiziert ist, bestehen. So können verschiedene Faktoren, wie ein erhöhtes Alter, ein niedriger BMI, eine niedrige Knochendichte, häufige Frakturen, Rauchen, starker Alkoholkonsum, häufige Stürze und eine familiäre Vorgeschichte von Hüftfrakturen, das Frakturrisiko bei gleichzeitiger Einnahme von Glukokortikoiden beeinflussen (45). Glukokortikoide scheinen den Verlust der Knochensubstanz vor allem durch Unterdrückung der osteoblastischen Funktion zu verursachen. Außerdem verringern sie auch Serummarker für die Knochenneubildung, wie zum Beispiel Osteocalcin. Glukokortikoide inhibieren die osteoblastische Proliferation und Funktion (46). Darüber hinaus fördern Glukokortikoide die Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten, währenddessen sie die Lebensdauer von Osteoklasten verlängern. Glukokortikoide haben mehrere verschiedene Auswirkungen auf die Signalwege der Osteoblasten wie den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor $\gamma 2$ (PPAR $\gamma 2$), den Kruppel-like-Faktor 15 (KLF15),

das CCAAT/Enhancer-Bindungsprotein- α (C/EBP α), das Adipozytenprotein 2 (aP2) und die WNT-Signalgebung. Durch Glukokortikoide kommt es zu einer Hochregulierung von PPAR γ 2, KLF15, C/EBP α und aP2, was in weiterer Folge die Differenzierung von pluripotenten Vorläuferzellen zu Adipozyten, anstatt Osteoblasten bevorzugt. Im WNT- β -Catenin-Signalweg führen Glukokortikoide zu einer erhöhten Expression von Sclerostin und anderen Inhibitoren des Signalweges, wie das Dickkopf-related Protein 1 (DKK1) und unterdrücken dosis- und zeitabhängig die Expression von WNT16, was wiederum zu einer verminderten Bildung von Osteoblasten und Verlust von Knochensubstanz führt. Glukokortikoide induzieren außerdem auch die Synthese von Kollagenasen. Dadurch kommt es zu einem erhöhten Abbau von Typ-1-Kollagen in den Knochen. Darüber hinaus beeinflussen sie je nach Dosis, auch die Autophagie der Osteoblasten. Bei physiologischer Dosis induzieren Glukokortikoide die Autophagie und erhalten die Lebensfähigkeit und Funktion der Osteoblasten. Bei Dosierungen über dem physiologischen Niveau wird dieser Prozess jedoch unterdrückt und es kommt vermehrt zur Apoptose und zu einem Verlust der Osteoblasten-assoziierten Genexpression. In Osteoblasten und Osteozyten wird auch die Expression des NOTCH-Rezeptors verstärkt, was in weiterer Folge zu einer vermehrten Expression von NOTCH-Zielgenen führt, die für Transkriptionsfaktoren wie HES und HEY (Hairy and enhancer of split und Hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif) kodieren. Dies könnte zu einer reduzierten Osteoblastenfunktion und zu einer verminderten Knochenbildung führen. Die Produktion von RANKL wird ebenfalls durch Glukokortikoide in Osteoblasten und Osteozyten erhöht und verringert die mRNA-Transkription von Osteoprotegerin. Durch dieses Missverhältnis, im Sinne eines Anstiegs von RANKL im Verhältnis zu Osteoprotegerin und die daraus folgende Förderung der Differenzierung und Reifung von Osteoklasten, kommt es zu einer verstärkten Resorption des Knochengewebes (45). Glukokortikoide scheinen das Elastizitätsmodul nicht nur an den Oberflächenumformungsstellen des trabekulären Knochens zu verringern, wie es bei der postmenopausalen Osteoporose auch der Fall ist, sondern auch um die Lakunen der Osteozyten innerhalb der Trabekel. Die Reduktion des Elastizitätsmoduls um die Lakunen der Osteozyten geht mit einer Verringerung des Mineral-Matrix-Verhältnisses einher (47). Glukokortikoide führen zudem zu einer Verringerung der intestinalen Absorption von Calcium (46, 48), erhöhen gleichzeitig die renale Ausscheidung von

Calcium und führen dadurch auch zu einer gesteigerten Sekretion des Parathormons. Auch wenn bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose die direkten Effekte auf die Knochenstrukturen einen starken Einfluss haben, sind die Auswirkungen auf die intestinale und renale Absorption nicht zu vernachlässigen (49). Zu einer Verringerung der intestinalen Absorption von Calcium kommt es, da Glukokortikoide die Expression von Calciumtransportern im Duodenum inhibieren und dadurch den transzellulären Transport von Calcium verringern (45, 49).

1.2.5. Diagnostik der Osteoporose

Osteoporose wird diagnostiziert, wenn Fragilitätsfrakturen vorhanden sind (und keine andere metabolische Knochenerkrankung vorliegt) oder der mittels DXA gemessene T-Wert $-2,5$ oder einen niedrigeren Wert ergibt (50). Da einige metabolische Knochenerkrankungen, wie Hyperparathyroidismus oder Osteomalazie mit einer verringerten Knochendichte assoziiert sind, ist es von großer Bedeutung, eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung an den Patient*innen durchzuführen, um die Diagnose Osteoporose korrekt zu stellen (36). Beim Management von metabolischen Knochenerkrankungen, wie Osteoporose, spielt die „dual-energy X-ray absorptiometry“ (DXA) eine sehr wichtige Rolle und stellt den Goldstandard in der Diagnosestellung dar (51).

1.2.5.1 DXA

Das Prinzip der DXA basiert auf der Absorption von Röntgenstrahlung, welche sehr empfindlich auf Calcium, die wichtigste Komponente im Knochen, reagiert. Die Knochendichtemessung wird üblicherweise an der Lendenwirbelsäule (L1-L4) und am proximalen Oberschenkelknochen durchgeführt (35). Vereinfacht gesagt wird die Durchlässigkeit des Körpers von Röntgenstrahlung in je einem hohen und einem niedrigen Energieniveau gemessen. Die Röntgenstrahlung wird dabei beim Durchtritt durch den Körper von den verschiedenen Geweben abgeschwächt. Die Abschwächung der Röntgenstrahlung wird dabei von der Intensität der Energie der Röntgenstrahlung bzw. von der Dichte und Dicke des Gewebes beeinflusst. Mit hoher Photonenenergie wird die Röntgenstrahlung geringer abgeschwächt als mit niedriger Photonenenergie. Gewebe mit geringerer Dichte, wie Weichteilgewebe, schwächen Röntgenstrahlung in einem geringeren Ausmaß ab, als Gewebe mit

hoher Dichte (wie Knochen), da mehr Photonen durchdringen können. Die Differenz der Abschwächung der beiden Röntgenenergieniveaus ist für jedes Gewebe spezifisch (51).

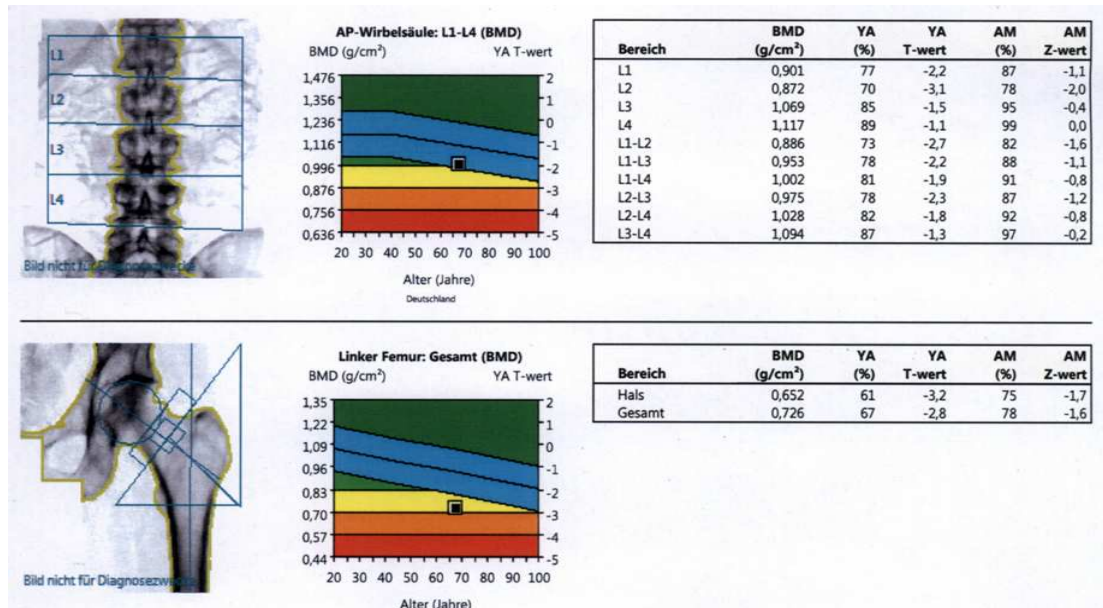


Abbildung 1. Beispiel einer durchgeführten DXA-Messung

Die Abbildung 1 zeigt eine durchgeführte DXA-Messung mit dem Ergebnis einer Osteoporose. Im Bereich des zweiten Lendenwirbels (L2) liegt ein osteoporotischer T-Wert (-3,1) vor und in L1-L4 ein osteopenischer (-1,9), wobei bei der Lendenwirbelsäule immer nur der Durchschnittswert aller auswertbaren Wirbelkörper (L1-L4) zur Gesamtbeurteilung herangezogen wird. Sowohl am gesamten Femur als auch am Femurhals wurden T-Werte im Bereich der Osteoporose (-3,2 und -2,8) gemessen. Quelle: Universitätsklinik für Endokrinologie und Diabetologie Graz, 2022

1.2.5.2 HR-pQCT

Wie bereits im vorherigen Punkt ausgeführt, wird für die Diagnose der Osteoporose die Knochendichte mittels DXA gemessen (52). Jedoch ist die Qualität der Knochen und die Knochengesundheit auch von der Knochenmikroarchitektur abhängig, welche mittels DXA nicht sehr detailliert gemessen werden kann (lediglich der sogenannte „trabecular vone score“ kann als Parameter der Mikroarchitektur des Knochens mittels DXA quantifiziert werden). Die hochauflösende periphere quantitative Computertomografie (HR-pQCT) ist hingegen eine Methode zur

nichtinvasiven Bildgebung, welche es ermöglicht, die volumetrische Knochendichte und die kortikalen sowie spongiösen Knochenkompartimente genau zu analysieren (53). Der Vorteil der HR-pQCT ist das bessere Signal-Rausch-Verhältnis und eine bessere räumliche Auflösung im Vergleich eines MRTs. Ein weiterer Vorteil ist die geringe Strahlendosis, im Vergleich zu einem Ganzkörper-CT und außerdem sind in erster Linie keine kritischen, strahlenempfindlichen Organe betroffen. Ein Nachteil ist, dass die HR-pQCT nur auf periphere Skelettbereiche beschränkt ist und daher keinen Einblick auf die Lendenwirbelsäule oder auf den proximalen Oberschenkel erlaubt, welche häufige Stellen für osteoporotische Fragilitätsfrakturen sind. Darüber hinaus ist aktuell noch ein weiterer Nachteil, dass weltweit nur wenige Geräte zur Verfügung stehen und diese vor allem bei großen Forschungszentren installiert sind (54). In einer 2021 veröffentlichten Studie wurden mittels HR-pQCT die potenziell geometrischen, voluminösen und mikroarchitekturellen Veränderungen der Knochen an Patient*innen mit AIH untersucht (55). Das Ziel dieser Studie war, einen besseren Einblick auf den Einfluss von AIH auf die Knochenmikroarchitektur zu bekommen. Die HR-pQCT-Messung wurde bei allen Patient*innen am nicht dominanten Radius und auf der gegenüberliegenden Seite an der distalen Tibia durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass Patient*innen mit AIH im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, vor allem einen kortikalen Knochenverlust am distalen Radius und der Tibia aufwiesen. Die totale Knochenmineraldichte war im Vergleich zu den Kontrollen auch signifikant niedriger. Die trabekuläre Knochenmineraldichte unterschied sich jedoch an keiner Stelle signifikant zur gesunden Kontrollgruppe. Diese Studie zeigte, dass vor allem Alter ein großer Risikofaktor für den Verlust der kortikalen Knochensubstanz ist. Daher scheinen HR-pQCT-Messungen möglicherweise sinnvoll, um AIH-Patient*innen mit einem hohen Frakturrisiko zu identifizieren, die in weiterer Folge von einer entsprechenden knochenspezifischen Therapie profitieren könnten (55).

1.2.5.3 FRAX-Score

Der FRAX-Score hat besonders beim weiteren Management der Osteoporose eine wichtige Bedeutung. Bei dem im Jahr 2008 entwickelten FRAX-Score handelt es sich um ein Bewertungstool, das mithilfe eines Länder-spezifischen Algorithmus, die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine Hüftfraktur oder einer anderen großen

osteoporotischen Fraktur berechnet. Zur Berechnung des Frakturrisikos werden neben der Knochendichte des Schenkelhalses noch die Variablen Alter, Geschlecht und BMI miteinbezogen (56-58). Zusätzlich basiert der FRAX-Score noch auf verschiedenen klinische Risikofaktoren, zu denen frühere Fragilitätsfrakturen, Hüftfrakturen der Eltern, Rauchen, systemische Glukokortikoid Einnahme, starker Alkoholkonsum, rheumatoide Arthritis und andere Ursachen der sekundären Osteoporose gehören (56). Klinisch relevant ist der FRAX-Score vor allem auch bei Personen, die mit dem T-Wert im Bereich der Osteopenie liegen, da bei ihnen ab einem 10-Jahres-Risiko für eine große Fraktur von 20% oder Hüftfraktur von 3%, eine antiresorptive Therapie empfohlen wird, obwohl noch keine osteoporotische Knochendichte vorliegt (59). Die aktuelle Diagnostik und Therapie der Osteoporose basiert somit ganz zentral auf der Abschätzung bzw. Berechnung des Frakturrisikos.

1.2.6 Therapie der Osteoporose

Um eine adäquate Behandlung zu ermöglichen, sollte im Vorhinein die Erkrankung charakterisiert und das Risiko für Frakturen stratifiziert werden. Eine nicht-pharmakologische Therapie sollte für alle Patient*innen erwogen und je nach Frakturrisiko angepasst werden. Eine Schulung über mögliche Medikamente, eine adäquate Diät und Übungen, die das Frakturrisiko reduzieren, sollte ebenfalls allen Patient*innen mit Osteoporose angeboten werden. Zusätzlich sind körperliche Betätigung, Bewegungsübungen und Rehabilitation wichtige Maßnahmen zur Sturzprävention (60). Ein weiterer wichtiger Punkt in der Therapie der Osteoporose ist die Einnahme von Calcium und Vitamin D. Täglich sollten 1000-1500 mg Calcium und 400-800 IE Vitamin D₂ oder D₃ eingenommen werden (61). Eine Kombinationstherapie aus Calcium und Vitamin D verringert statistisch signifikant die Häufigkeit von Hüftfrakturen und Gesamtfrakturen. Laut einer durchgeführten Metaanalyse von C.M. Weaver mit dem Titel „Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation“ reduziert sich das Risiko für Gesamtfrakturen bei Patient*innen mit Osteoporose um 15% und das Risiko für Hüftfrakturen um 30% (62). Eine antiresorptive medikamentöse Therapie sollte in niedriger Dosierung und nur so lange wie notwendig eingesetzt werden, um das Risiko für das Auftreten von möglichen Nebenwirkungen zu minimieren (63).

1.2.6.1 Bisphosphonate

Bisphosphonate sind die am häufigsten angewendeten Medikamente und entsprechen der First-Line-Therapie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, bei Patient*innen mit Glukokortikoid-induzierter Osteoporose und allgemein bei Patient*innen mit geringer Knochenmasse und erhöhtem Frakturrisiko. Orale Bisphosphonate in dieser Indikation sind zum Beispiel Alendronat und Risedronat. Ein typischer Vertreter der verfügbaren intravenösen Medikamente ist die Zoledronsäure (44, 64). Bisphosphonate sind Pyrophosphat-Analoga und können sich an Hydroxyapatit binden. Die Osteoklasten nehmen während ihrer normalen Tätigkeit, nämlich den Vorgang der Knochenresorption, die Bisphosphonate, welche an Hydroxyapatit gebunden sind, auf. In der Zelle kommt es zu einer Trennung der Bisphosphonate von Hydroxyapatit, und in weiterer Folge kann die Zell-hemmende Funktion der Bisphosphonate wirken. Dadurch kommt es zu einem Verlust der resorptiven Funktion und zu einer Apoptose der Osteoklasten (65, 66). Bisphosphonate werden grundsätzlich schlecht vom Gastrointestinaltrakt aufgenommen. Werden sie zusammen oder direkt nach dem Essen eingenommen, kann die Bioverfügbarkeit deutlich reduziert werden (67). Die empfohlene Dosierung für das orale Bisphosphonat Alendronat ist eine Verabreichung von 10 mg täglich oder 70 mg wöchentlich. Risedronat wird mit einer Dosierung von entweder 5 mg täglich oder 35 mg wöchentlich eingenommen. Zoledronsäure wird einmal jährlich als Infusion verabreicht und wird vor allem bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose eingesetzt. Auch wenn Zoledronsäure unter den Patient*innen gut vertragen wird, kommt es vor allem in den ersten 3 Jahren der Verabreichung (besonders bei der 1. Infusion) relativ häufig zu Grippe-ähnlichen Symptomen mit Muskel- und Gelenksschmerzen. (68)

1.2.6.2 Denosumab

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper der „RANKL“ selektiv und mit hoher Affinität bindet. Dadurch verhindert der Antikörper die Interaktion von „RANKL“ mit seinem Rezeptor „RANK“ auf der Oberfläche der Osteozyten. Aufgrund dieser Inhibierung werden Osteoklasten in ihrer Funktion gehemmt und können nicht überleben. In weiterer Folge führt dies zu einer verminderten

Knochenresorption (69). In der „FREEDOM-Erweiterungsstudie“, bei der postmenopausale Frauen mit Osteoporose bis zu 10 Jahre lang mit Denosumab behandelt wurden, zeigte sich eine geringere Frakturhäufigkeit, ein kontinuierlicher Anstieg der Knochendichte, und ein gleichbleibendes und vorteilhaftes Sicherheitsprofil (70). In den Guidelines wird Denosumab als medikamentöse Therapie bei Osteoporose empfohlen, wenn Bisphosphonate als Initialtherapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht verabreicht werden können (69). Denosumab wird vor allem bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und hohem Frakturrisiko angewendet. Alle 6 Monate wird Denosumab mit einer Dosierung von 60 mg als subkutane Injektion verabreicht (68).

1.2.6.3 Teriparatid

Bei Teriparatid handelt es sich um eine anabole Substanz, die humanes Parathormon (PTH) beinhaltet. Damit kann der Knochenstoffwechsel stimuliert und die Kortikalisdicke des Knochens erhöht werden. Teriparatid wird bei Patient*innen mit Osteoporose empfohlen, die ein erhöhtes Frakturrisiko haben (68). Die empfohlene Dosierung, bei der sich das Medikament wirksam zeigt, liegt mit einer subkutanen Verabreichung bei 20 µg/Tag. Bei einer Einnahme von 11-21 Monaten zeigt sich bei Patient*innen mit Osteoporose ein deutlicher Rückgang des Frakturrisikos, sowie eine Verbesserung der Knochenmineraldichte (71). Im Gegensatz zu den oben genannten Medikamenten wirkt Teriparatid nicht hauptsächlich antiresorptiv, sondern knochenbildend, da die Knochenformation stärker als die Knochenresorption stimuliert wird. Schon kurz nach der Verabreichung, wird die Osteoblastenbildung erhöht und die Osteoblastenapoptose gehemmt (72). Die maximale Behandlungsdauer von Teriparatid beträgt 24 Monate, da es u.a. in einer Langzeitstudie mit weiblichen Ratten zu einem erhöhten Auftreten von Osteosarkomen gekommen ist (73, 74). Beim Menschen gibt es bislang keinen kasualen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Teriparatid und dem Auftreten von Osteosarkomen (75).

1.2.6.4 Raloxifen

Raloxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator (SERM) und wirkt antiresorptiv auf die Knochensubstanz (76). SERMs binden an Östrogenrezeptoren und wirken je nach Gewebe als Agonist oder Antagonist. Im Knochengewebe wirkt Raloxifen als Agonist und verhindert den Verlust von Knochensubstanz (77). Raloxifen wird vor allem in der postmenopausalen Osteoporose eingesetzt. Die empfohlene Tagesdosis des Medikaments beträgt 60 mg (68). Laut einer randomisierten klinischen Studie aus dem Jahr 1999, konnte mit 60 mg Raloxifen pro Tag, im Vergleich zu einer Placebogruppe, die Knochendichte im Femurhals um 2,1% und in der Wirbelsäule um 2,6% gesteigert werden. Das Risiko für vertebrale Frakturen wurde durch die 36-monatige Einnahme von Raloxifen um 30-50% reduziert. Allerdings hatten Frauen, die Raloxifen eingenommen hatten auch ein höheres Risiko, an einer venösen Thromboembolie zu erkranken (78). SERMs sollten von Patient*innen mit Leber- oder Nierendysfunktion nicht eingenommen werden. (68).

1.2.6.5. Romosozumab

Romosozumab ist ein monoklonaler Antikörper, der Sclerostin bindet und damit inhibiert, die Knochenformation anregt und die Resorption der Knochensubstanz reduziert (79). Studien zeigten, dass die Einnahme von Romosozumab für 24 Monate das Auftreten von vertebrealen, non vertebrealen und klinischen Frakturen reduziert. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine 12-monatige Verabreichung von Romosozumab die Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule, der gesamten Hüfte und des Femurhalses signifikant erhöhen lässt (80). Romosozumab ist für die Behandlung einer Osteoporose mit schwerem Verlauf und für postmenopausale Osteoporose zugelassen. Mit einer Dosierung von 210 mg, welche als Injektion einmal monatlich für 12 Monate subkutan appliziert wird, kann das vertebrale- und klinische Frakturrisiko signifikant gesenkt werden (81). Die für die Osteoporose relevanten pharmakologischen Therapien wurden in Tabelle 2 zusammengefasst.

Wirkstoffe	Anwendung
Bisphosphonate	First-Line Therapie bei postmenopausaler Osteoporose, Glukokortikoide-induzierter Osteoporose und bei allgemein verminderter Knochendichte
Denosomab	Second-Line Therapie bei postmenopausaler Osteoporose und wird v.a. bei hohem Frakturrisiko eingesetzt
Teriparatid	Second-Line Therapie bei Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko
Raloxifen	Second-Line-Therapie bei postmenopausaler Osteoporose
Romosozumab	Second-Line-Therapie bei Osteoporose mit schwerem Verlauf und postmenopausaler Osteoporose

Tabelle 2. Übersicht der pharmakologischen Osteoporosetherapieoptionen

1.3 Lebererkrankungen und Osteoporose

Bei Patient*innen mit chronischen Lebererkrankungen kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Knochendichte (82). Bei chronischen Lebererkrankungen ist Osteoporose eine häufige und gefürchtete Komplikation. Osteopenie und Osteoporose werden häufig übersehen, tragen allerdings signifikant zu einer hohen Morbidität bei. Daher sollte bei allen Patient*innen mit Leberzirrhose, cholestatischen Lebererkrankungen und vorhergegangenen Fragilitätsfrakturen eine Knochendichtemessung durchgeführt werden (83). Bei Patient*innen mit chronischen Lebererkrankungen lassen sich gehäuft Risikofaktoren für Osteoporose finden, wie beispielsweise schlechte Ernährung, exzessiver Alkoholkonsum, Hypogonadismus und die Einnahme von Kortikosteroiden (84). Ein breites Spektrum an Lebererkrankungen Osteoporose assoziiert. Dazu zählen cholestatische Lebererkrankungen, die Autoimmunhepatitis, chronisch virale Hepatitiden und die alkoholische Lebererkrankung (83). Die Prävalenz von Osteoporose bei chronischen Lebererkrankungen liegt zwischen 10 und 40% und ist damit deutlich höher als in der Normalbevölkerung (85). Vor allem bei der PBC ist die Pathogenese der Osteoporose im Vergleich zu anderen chronischen Lebererkrankungen gut erforscht. Der Hauptmechanismus für Osteoporose bei Patient*innen mit PBC ist eine geringere Knochenbildung, welche mit der Zurückhaltung von schädlichen Substanzen bei der Cholestase und des Sclerostins zusammenhängt. Die Verringerung von trophischen Faktoren, wie dem Insulin-Growth-Faktor 1 (IGF1), welcher bei Patient*innen mit Leberzirrhose reduziert ist, kann zu einer Dysfunktion der Osteoblasten und damit zu einer Störung der Knochenbildung führen (86). Außerdem dürfte ein hoher Osteoprotegerin- und niedriger RANKL-Serumspiegel eine Rolle für eine Erhöhung der Knochenresorption spielen (87). Einige dieser Pathomechanismen treffen auch auf andere chronische Lebererkrankungen zu, wenn es bei der entsprechenden Lebererkrankung zu einer Zirrhose oder Hyperbilirubinämie kommt. Bilirubin und Gallensäure, die bei der Cholestase zurückgehalten werden, könnten durch Hemmung der Proliferation und Differenzierung der Osteoblasten an der verringerten Knochenbildung beteiligt sein. Außerdem fördern Bilirubin und Gallensäure die Apoptose der Osteoblasten (88). Die Leber ist im Allgemeinen an einigen Prozessen beteiligt, die einen Einfluss auf

die Knochengesundheit haben. Dies betrifft zum Beispiel die Produktion von den Proteinen IGF-I und Fibronectin, welche positive Effekte auf die Knochenmatrixmineralisierung und auf die Knochenmineraldichte haben dürften (89).

In einer deutschen Studie aus dem Jahr 2020 wurde die Prävalenz sowie mögliche Risikofaktoren von Osteoporose und Osteopenie in einem AIH-Patient*innenkollektiv bestimmt. Dabei hat sich herausgestellt, dass in diesem AIH-Kollektiv 15,6% der Patient*innen an einer Osteoporose erkrankt waren und sich 42,9% der Patient*innen im Bereich der Osteopenie befanden. Die Autor*innen sind zum Schluss gekommen, dass in diesem AIH-Kollektiv ein Alter von über 54 Jahren, eine Dauer der Glukokortikoidtherapie über 90 Monate, ein Body-Mass-Index unter 23kg/m² und ein transienter Elastographie-Wert über 8 kPa das Risiko, an einer Osteoporose zu erkranken, um das 13,8-fache, 6,2-fache, 5,9-fache und um 3,0-fache erhöht (1).

Risikofaktoren	X-fache Risikoerhöhung für Osteoporose
Alter > 54 Jahre	13,8
Glukokortikoidtherapie > 90 Monate	6,2
BMI < 23	5,9
Transiente Elastographie > 8kPa	3,0

Tabelle 3. Risikofaktoren für die Entstehung von Osteoporose bei Patient*innen mit AIH. Die Tabelle wurde adaptiert nach Schmidt, T. et al. „A System to Determine Risk of Osteoporosis in Patients With Autoimmune Hepatitis“ (1).

Anhand dieser Faktoren konnte ein Index erstellt werden, der Patient*innen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko an Osteoporose zu erkranken identifizieren kann. Die Identifikation von AIH-Patient*innen, die von einer ODM bzw. Osteoporoseprophylaxe profitieren würden, ist mitunter im Hinblick auf die Lebensqualität dieser Patient*innen von hoher klinischer Relevanz (1). Da qualitative hochwertige Daten zu dieser Fragestellung jedoch fehlen, gibt es in den aktuellen S2k-Leitlinien für autoimmune Lebererkrankungen keine spezifische Empfehlung zur Osteodensitometrie (ODM). In Hinblick auf die Osteoporoseprophylaxe beruft man sich auf die S3-Leitlinie des Dachverbandes

Osteologie (DVO), wonach erwachsene Patient*innen mit einer Glukokortikoidtherapie ab 7,5 mg pro Tag eine Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D und gegebenenfalls Calcium erhalten sollen und ergänzt, dass AIH-Patient*innen, die laut ODM einen T-Score von -1,5 oder weniger aufweisen, schon bei niedrigeren Dosierungen von Kortikosteroiden eine Osteoporoseprophylaxe bzw. eine spezifische Osteoporosetherapie (z.B. Bisphosphonate) erhalten sollen. In Bezug auf die Knochendichtemessung zum Zwecke des Monitorings während einer Steroidtherapie bei AIH gibt es keine klaren Empfehlungen (90).

1.4 Hypothese

Im AIH-Kollektiv der UKIM liegt gehäuft eine verminderte Knochendichte (Osteopenie und Osteoporose) vor.

1.5 Ziel der Diplomarbeit

Ziel dieser Diplomarbeit war es, die Häufigkeit und die Risikofaktoren einer Osteopenie oder Osteoporose in einem AIH-Patient*innenkollektiv der UKIM zu untersuchen.

2. Methodik

2.1 Patient*innen

Um die Häufigkeit der Osteopenie und Osteoporose bei Patient*innen mit Autoimmunhepatitis an der UKIM Graz bestimmen zu können, wurden die Daten aller Patient*innen mit Autoimmunhepatitis, die an der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie betreut werden, erhoben. Das AIH-Patient*innenkollektiv an der der UKIM Graz umfasst in etwa 120 Personen mit der Diagnose AIH, wovon 75 Patient*innen regelmäßig in der Leberambulanz in Kontrolle sind. In die Analyse wurden nur Patient*innen mit einer gesicherten AIH eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit einem AIH-PBC- oder AIH-PSC Overlap Syndrom bzw. Patient*innen, die aufgrund ihrer AIH lebertransplantiert wurden. Jene Patient*innen, die regelmäßig die Leberambulanz der UKIM-Graz aufsuchen und bei denen die Einschlusskriterien zutrafen, hatten ihre letzte Kontrolluntersuchung zwischen 2019 und 2022.

2.2 Ethikantrag:

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse, bei der Daten von Patient*innen der Uniklinik Graz für Innere Medizin erfasst wurden. Dafür musste bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz ein Antrag gestellt werden, der mittels Votum am 10.06.2021 positiv beurteilt wurde. Die EK Nummer lautet: 33-482 ex 20/21.

2.3 Datenschutz

Alle Patient*innen wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudoanonymisiert). Die auszuwertenden Daten wurden nur mit diesem Code versehen in einer Excel-Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Innere Medizin gespeichert und anschließend ausgewertet. Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldaten.

2.4 Nutzen-Risiko-Evaluierung

Die eingeschlossenen Patient*innen hatten keinen direkten Nutzen von der Studie. Da es sich allerdings um die rein retrospektive Auswertung ihrer Daten handelte, war auch kein Risiko zu erwarten. Das einzig mögliche Risiko, nämlich das Bekanntwerden der sensiblen Patient*innendaten, wurde durch die Pseudonymisierung und Zugriffsbeschränkung minimiert. Die Ergebnisse dieser Studie können als Grundlage zur Hypothesengenerierung für weitere Studien dienen.

2.5 Fragestellungen

Vor Beginn der Datenauswertung wurden folgende Fragen definiert, die im Zuge der Diplomarbeit geklärt werden sollen:

1. Vorhandensein einer (Ausgangs-)Knochendichtemessung?
2. In welchen Abständen wurden Knochendichtemessungen durchgeführt?
3. Wie häufig findet sich eine Osteopenie oder Osteoporose bzw. gibt es Frakturen in der Anamnese
4. Welche Patient*innen mit AIH weisen eine verminderte Knochendichte oder Osteoporose auf?
5. Erfassung der DXA-Messungen inkl. T-Scores (L1-L4, Gesamtfemur und Schenkelhals) und TBS
6. Einflussfaktoren? (Steroidtherapie? Vorhandensein einer Zirrhose bzw. Fibrose gemessen anhand des FibroScans falls vorhanden? Alter? Geschlecht? Erkrankungsdauer?)
7. Welche Patient*innen unter Steroidtherapie erhalten eine Osteoporoseprophylaxe bzw. Osteoporosetherapie?
8. Welche Patient*innen hätten gemäß DVO-Leitlinie eine Indikation zur Osteoporoseprophylaxe bzw. Osteoporosetherapie?
9. Welches Medikament erhalten die Patient*innen zur Osteoporoseprophylaxe bzw. Osteoporosetherapie?

Im Vorfeld der Arbeit wurde ein Studienprotokoll angefertigt, in dem das Vorhaben und die Ziele der Arbeit definiert wurden.

2.6 Datenerfassung

Die Datenerfassung fand zwischen Dezember 2021 und Februar 2022 statt. Es handelte es sich um eine retrospektive Datenanalyse unter Verwendung des Krankenhausinformationssystems „openMEDOCS“. Dabei wurden die Daten der AIH-Patient*innen in einer Microsoft Excel Tabelle erfasst und anhand konkreter Fragestellungen ausgewertet. Die dabei erhobenen Daten umfassten Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Erkrankungsdauer, Vorhandensein einer Leberzirrhose, FibroScan-Werte zur Abschätzung des Ausmaßes der Leberfibrose, Leberhistologie, die Therapie zur Remissionsinduktion (Prednisolon, Budesonid, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil), Vorliegen einer Prednisolon oder Budesonid Dauertherapie, und die Therapiedauer von Prednisolon und Budesonid, Therapie zum Remissionserhalt (Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Kortikosteroide), ob jemals eine Knochendichtemessung durchgeführt wurde, ob eine Ausgangsknochendichtemessung vor Beginn der Remissionsinduktion durchgeführt wurde, Anzahl der Knochendichtemessungen, Ergebnis der ersten Knochendichtemessungen, T-Scores (LWS – L1-L4), T-Score Femur, Z-Score LWS, Z-Score Femur, TBS-Wert, Ergebnis der zweiten Knochendichtemessung (falls vorhanden), Frakturanamnese, Vorliegen einer Vitamin D-Defizienz oder Vitamin D-Insuffizienz, ob eine Osteoporoseprophylaxe eingenommen wurde bzw. die Art der Osteoporoseprophylaxe.

Die entsprechenden Daten wurden aus den vorhandenen Befundberichten, Laborergebnissen, radiologischen und histologischen Befunden entnommen. Da nicht immer alle Daten der Patient*innen vollständig im Krankenhausinformationssystem „openMEDOCS“ vorlagen (aufgrund des Alters der Daten bzw. wenn Patient*innen zuvor nicht an der Universitätsklinik Graz in Behandlung waren), erfolgte die Datenerfassung zum Teil auch aus den Papierkarteien des Archivs.

2.7 Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Dabei wurden die Programme „Microsoft Excel“ und „IBM SPSS Statistics 27“ verwendet. Für numerische Daten wurden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichung oder Mediane und Quartilen (25. bis 75. Perzentile) berechnet. Die Art der Verteilung (parametrisch oder nicht parametrisch) wurde mittels Kolmogorow Smirnow und Shapiro-Wilk Test bestimmt. Die Nullhypothese (p-Wert) wurde bei numerischen, nicht normalverteilten Daten mit dem „Mann-Whitney-U-Test“ überprüft und bei numerischen normalverteilten Daten mit dem „T-Test bei unabhängigen Stichproben“. Der p-Wert bei kategorischen Werten wurde mit dem „Chi-Quadrat Test“ berechnet. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als Signifikanzniveau definiert.

2.8 Literaturrecherche

Wissenschaftliche Bibliotheken, Pubmed, google scholar, wissenschaftliche Literatur im Bereich der Gastroenterologie und Hepatologie und Endokrinologie wurden mit folgenden Suchbegriffen auf für diese Arbeit relevante Literatur durchsucht: *autoimmunehepatitis; autoimmunehepatitis AND osteoporosis; autoimmunehepatitis diagnosis; autoimmunehepatitis pathophysiology; autoimmunehepatitis AND antibodies; hygiene hypothesis; autoimmunehepatitis therapy; epitopespreading AND autoimmunediseases; autoimmunehepatitis epidemiology; GWAS; autoimmunehepatitis management; transient elastography; autoimmunehepatitis AND mycophenolat; autoimmunehepatitis AND cyclosporin osteoporosis; osteoporosis epidemiology; osteoporosis treatment; osteoporosis AND dxa; osteoporosis AND fractures; osteoporosis AND bisphosphonate therapy; bisphosphonates; postmenopausal osteoporosis; glucocorticoid-induced osteoporosis; osteoporosis AND denosomab; denosomab; teriparatide; osteoporosis AND teriparatide; FRAX; chronic liver disease AND osteoporosis; liver disease AND osteoporosis; liver disease AND fractures; HR-pQCT; pbc AND osteoporosis, raloxifen, romosozumab, awareness AND osteoporosis*

3. Ergebnisse – Resultate:

3.1 Demographische und krankheitsspezifische Ergebnisse der Studienkohorte:

Für die Datenanalyse wurden insgesamt 75 Patient*innen mit einer Autoimmunhepatitis berücksichtigt.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug das durchschnittliche Alter der Patient*innen 49,3 Jahre. Mit 65,3% war der Großteil der AIH-Population dem weiblichen Geschlecht zugehörig und die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug 97,4 Monate (Erstdiagnose bis letzter Besuch in der Leberambulanz). Darüber hinaus haben 4 Personen (5,3%) eine positive Frakturanamnese.

Um die Prävalenz von Osteoporose bei AIH-Patient*innen bestimmen zu können, haben wir die insgesamt 75 Patient*innen retrospektiv hinsichtlich durchgeführter Knochendichtemessungen untersucht. Dabei hat sich herausgestellt, dass es bei 23 Patient*innen [31%] keine Informationen über eine durchgeführte ODM gibt. Warum bei 23 Personen keine DXA durchgeführt wurde, ist aus der Datenrecherche nicht erhebbar. Patient*innen, bei denen keine Knochendichtemessung durchgeführt wurde, waren im Vergleich zu denjenigen mit Knochendichtemessung im Durchschnitt jünger (Mittelwerte: 46,4 Jahre +/- 20,4 Jahre vs. 50,5 Jahre +/- 14,9 Jahre), hatten eine signifikant kürzere, mittlere Erkrankungsdauer (Mittelwerte: 57,6 +/- 42,2 Monate vs. 114 +/- 82,3 Monate, $p=0,005$) und eine kürzere mittlere Behandlungsdauer mit Glukokortikoiden (Mittelwerte: 22,1 +/- 20,9 Monate vs. 63,8 +/- 80,1 Monate).

Von den 52 Personen in diesem Kollektiv, bei denen die Knochendichte mittels DXA bestimmt wurde, wurde bei 20 Personen (38,5%) zumindest eine zweite ODM durchgeführt. Das bedeutet im Gesamtkollektiv wurde bei 26,6% der Patient*innen mehr als eine ODM durchgeführt. Eine Ausgangs-ODM, also eine Knochendichtemessung direkt nach der Diagnosestellung der AIH und im besten Fall noch vor der Verabreichung der medikamentösen Therapie, wurde bei

insgesamt 13 Personen, durchgeführt. Damit waren 25% der durchgeführten Knochendichtemessungen Ausgangsknochendichtemessungen.

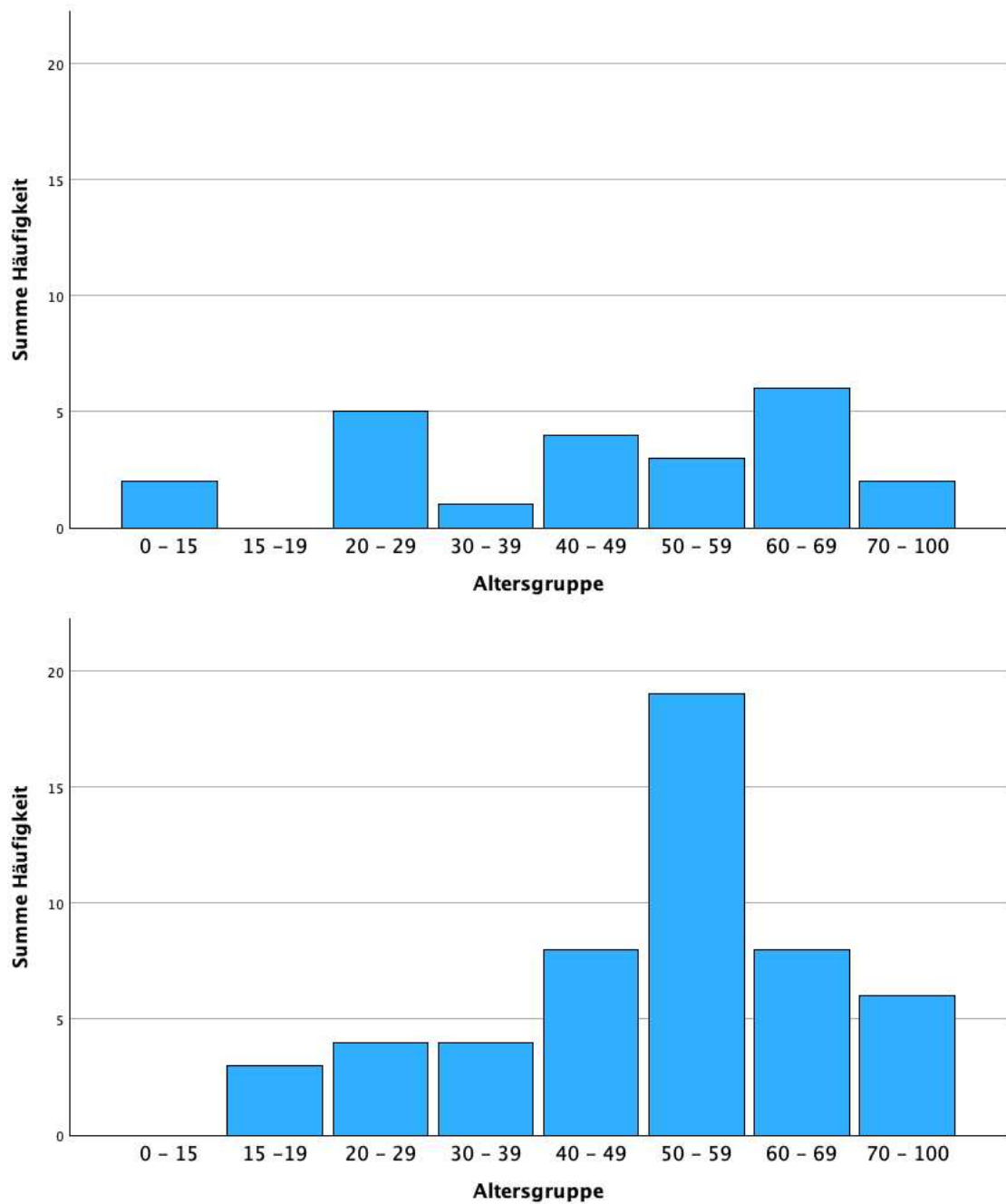


Abbildung 2: Altersverteilung von Patient*innen ohne ODM (oben) und mit durchgeführter ODM (unten)

Die graphische Darstellung zeigt, dass Patient*innen mit durchgeführter ODM älter sind als jene Patient*innen ohne durchgeführte ODM.

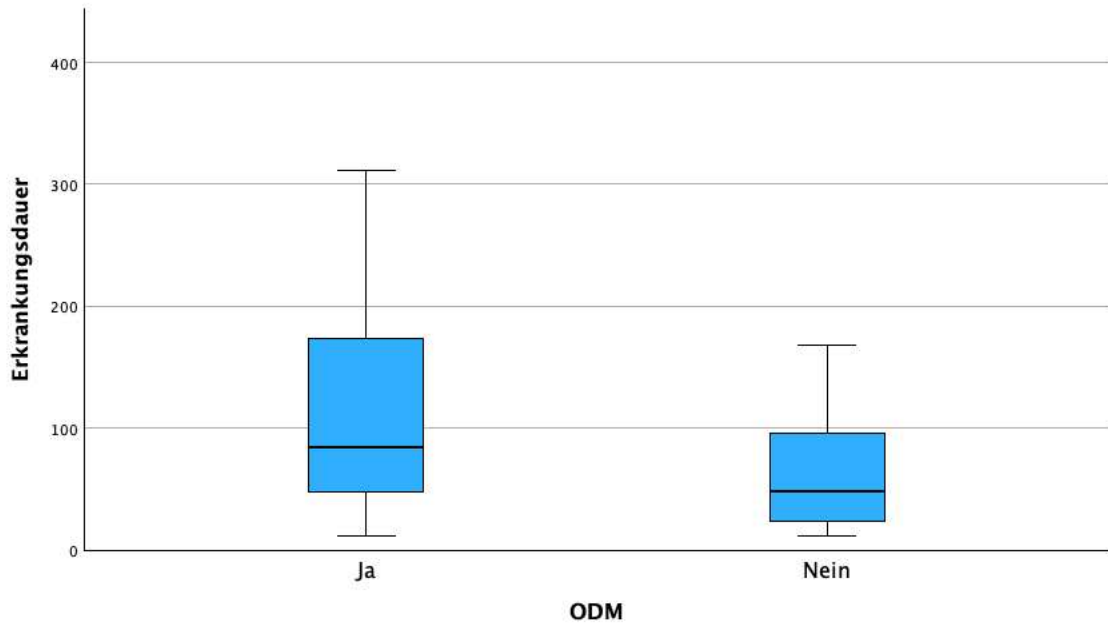


Abbildung 3: Erkrankungsdauer bei Patient*innen mit und ohne ODM

Hier zeigt der Box-Plot graphisch, dass bei AIH-Patient*innen mit längerer Erkrankungsdauer häufiger eine ODM durchgeführt wird als bei AIH-Patient*innen mit kürzerer Erkrankungsdauer (114 ± 82,3, 312-12 Monate vs. 57,6 ± 42,2, 168-12 Monate)

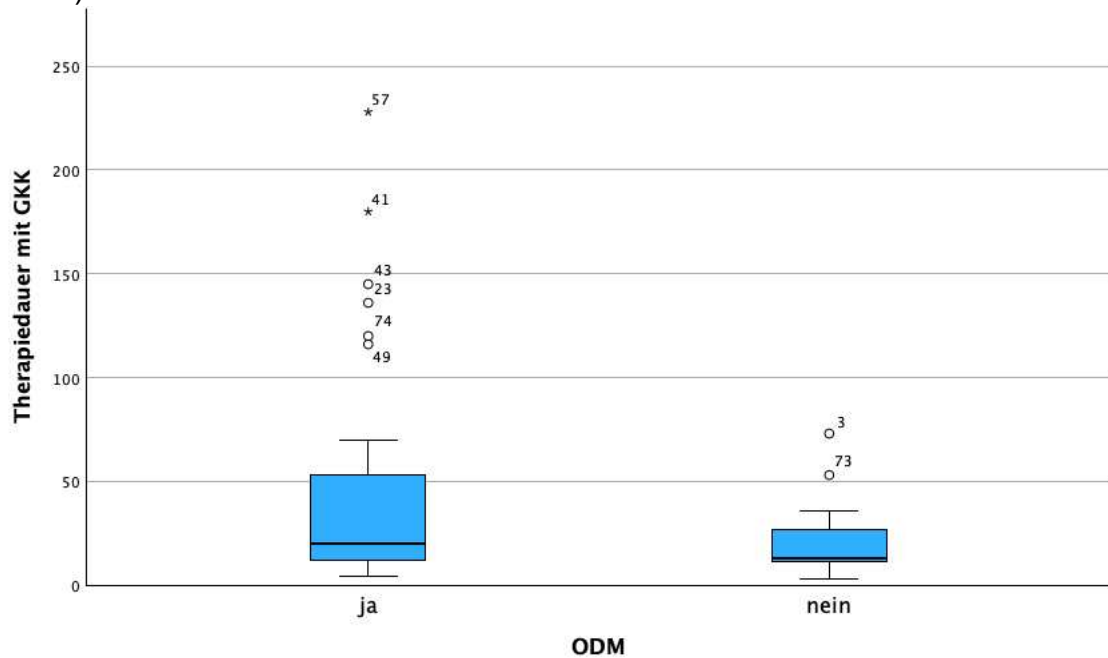


Abbildung 4 Therapiedauer mit Glukokortikoiden bei Patient*innen mit und ohne ODM

Die Grafik verdeutlicht, dass die Patient*innen mit durchgeführter ODM eine längere Therapiedauer mit Glukokortikoiden hatten als die Patient*innen ohne ODM (63,8 ± 80,1, 228-4 Monate vs. 22,1 ± 20,9 73-3 Monate).

Demographische Merkmale

Alter Erstdiagnose (Jahre)	50,54 +/- 14,94 (42 - 60)
Weibliches Geschlecht	33/52 (63,5%)

Krankheitsmerkmale

Erkrankungsdauer (Monate)	114,2 +/- 82,3 (48 – 177)
Leberzirrhose Ja	22/52 (42,3%)
FibroScan - Wert (kPa)	13,7 (7,5 – 16,8)

ODM

ODM stattgefunden	52/75 (69%)
Osteopenie (nach 1. ODM)	15/52 (28,9%)
Osteoporose (nach 1. ODM)	11/52 (21,2%)
T-Score LWS	-0,88 +/- 1,67 (-2,1 - -0,075)
T-Score Femur	-0,65 +/- 1,02 (-0,6 - 0,55)
Z-Score LWS	-0,15 +/- 1,48 (-1,2 - 0,3)
Z-Score Femur	0,05 +/- 1,02 (-0,6 - 0,5)
TBS	1,36 +/- 0,13 (1,3 - 1,4)
Osteopenie (nach letzter ODM)	19/52 (36,5%)
Osteoporose (nach letzter ODM)	10/52 (13,3%)
Frakturanamnese	4/52 (7,7%)

Therapieverfahren

AZA zur Remissionsinduktion	40/52 (76,9%)
Glukokortikoide zur Remissionsinduktion	52/52 (100%)
Therapiedauer mit Glukokortikoiden (Monate)	63,8 +/- 80,1 (12 - 70)
Glukokortikoide als Dauertherapie	34/52 (65%)
Remissionserhalt mit AZA	40/52 (76,9%)
Remissionserhalt mit Glukokortikoide	16/52 (30,8%)
Osteoporoseprophylaxe	52/52 (100%)
Osteoporosetherapie	9/52 (17,3%)
Bisphosphonattherapie	6/52 (11,5%)

Denusomabtherapie	1/52 (1,9%)
Sonstige Osteoporosetherapie	2/52 (3,9%)

Laborwerte

Vitamin D Defizienz (25-Hydroxyvitamin D <20ng/mL)	8/52 (15,4%)
Vitamin D Insuffizienz (25-Hydroxyvitamin D <30ng/mL und > 20ng/mL)	23/52 (44,2%)

Tabelle 4. Demographische Merkmale, krankheitsspezifische Merkmale, knochenspezifische Merkmale, angewandte Therapieverfahren und Laborwerte bei Patient*innen mit Autoimmunhepatitis

Bei den dargestellten Werten handelt es sich um Mittelwerte +/- der entsprechenden Standardabweichung bzw. n/n (%). (Vitamin D, 25-Hydroxyvitamin D; ODM, Osteodensitometrie; TBS, Trabecular Bone Score; AZA, Azathioprin;)

Anmerkung: Bei vier Patient*innen wurden, entgegen den aktuellen AIH-Leitlinien, keine Glukokortikoide zur Remissionsinduktion verabreicht. Ein/e Patient*in davon verweigerte die Einnahme von Glukokortikoiden und ein/e Patient*in wurde in einem anderen Krankenhaus behandelt, das Therapieschema war nicht einsehbar. Bei den anderen zwei Patient*innen waren die Leberfermente nur geringgradig erhöht und im Verlauf rückläufig, so dass keine Therapie mit Prednisolon begonnen wurde.

3.2 Knochenstatus der Kohorte

Von den insgesamt 52 Patient*innen der AIH-Kohorte an der UKIM Graz, bei denen eine ODM durchgeführt wurde, konnte bei 32 [61,5%] Personen eine verminderte Knochendichte festgestellt werden. Bei 21 [40,4%] Personen lag eine Osteopenie und bei 11 [21,2%] Personen eine Osteoporose vor. Im Zuge der ODM wurde die Knochendichte der Lendenwirbelsäule (L1-L4) und des Femurkopfes bestimmt und daraus der T-Score, Z-Score und TBS abgeleitet. Die Abbildung 3 zeigt die Verteilung und Prozentbereiche der Osteopenie und Osteoporose, einmal gemessen an der Lendenwirbelsäule und einmal am Femur. Die Abbildung 4 zeigt die Verteilung und die Prozentbereiche der Patient*innen mit negativen Z-Wert und mit schwerem Verlust der Knochendichte (Z-Wert \leq -2), gemessen an der

Lendenwirbelsäule und am Femur. Insgesamt wurde bei 52 (69%) von den 75 sich in dem Kollektiv befindenden Patient*innen eine Osteodensitometrie durchgeführt. Das mittlere Alter der Patient*innen mit Osteoporose beträgt 52,5 Jahre. Insgesamt sind unter den Patient*innen mit Osteoporose acht Personen älter als 50 Jahre [73%] und drei Personen jünger als 50 Jahre [27%].

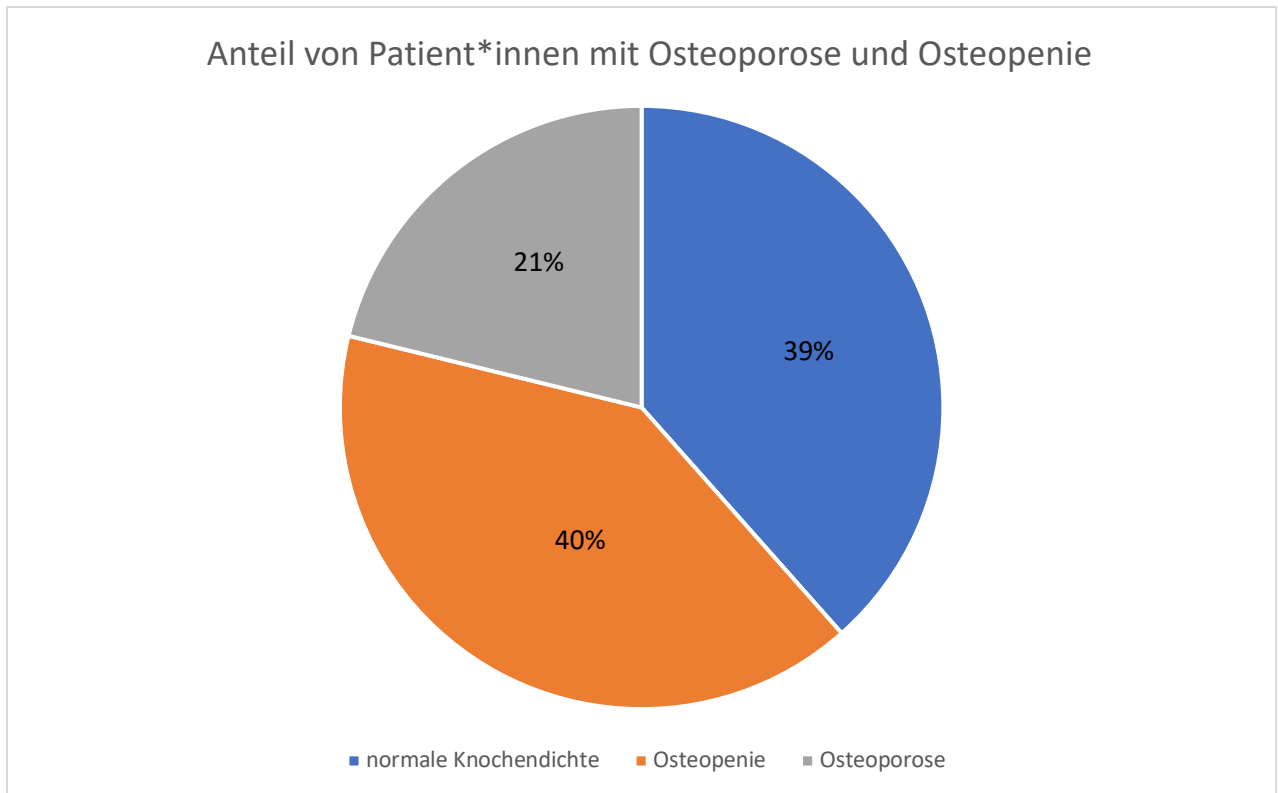


Abbildung 5. Prozentueller Anteil von Personen mit Osteoporose, Osteopenie und normaler Knochendichte von Patient*innen mit AIH am Universitätsklinikum für Innere Medizin Graz [n=52]

Der prozentuelle Anteil von Patient*innen mit Osteoporose ist orange dargestellt, mit Osteopenie blau und mit normaler Knochendichte grau.

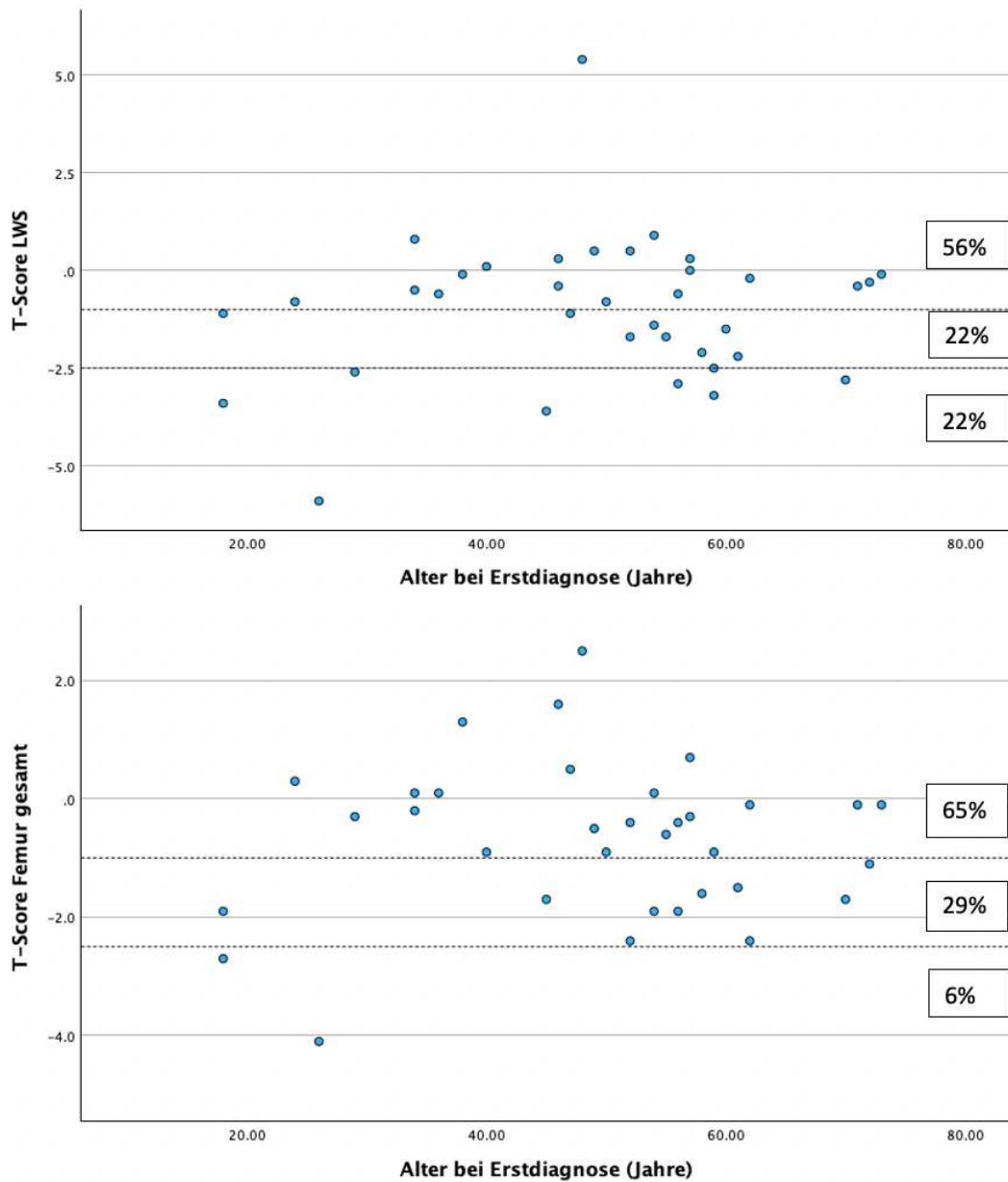


Abbildung 6. DXA-T-Scores (y-Achse) in Bezug auf das Patient*innenalter bei der Erstdiagnose (x-Achse).

Im oberen Diagramm wurden die DXA-T-Scores an der LWS gemessen und im unteren am Femur. Die gepunktete Linie beschreibt den Bereich der Osteopenie (T-Score: -1 bis -2,5) und die Osteoporose (T-Score: $\leq -2,5$)

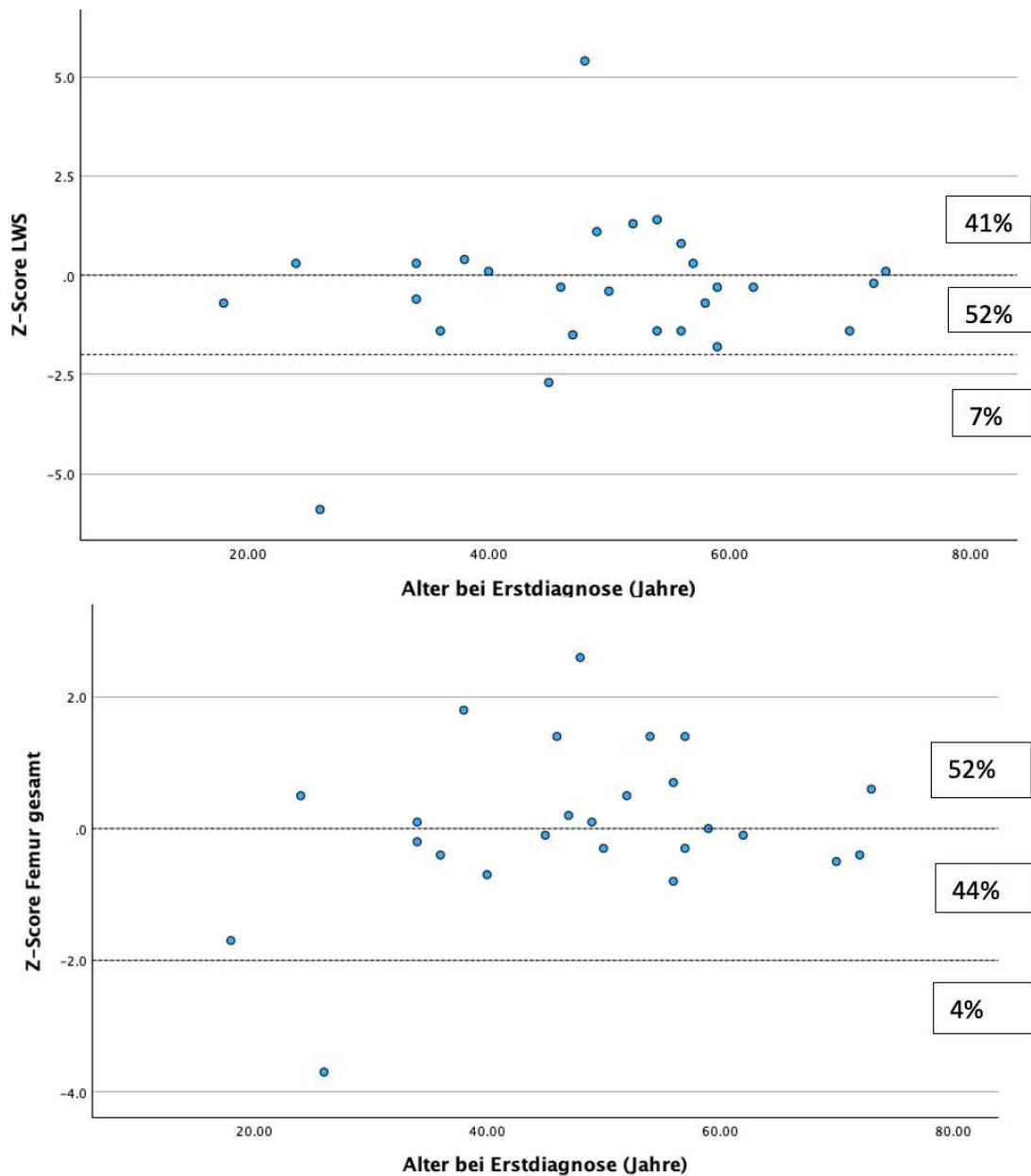


Abbildung 7. DXA-Z-Scores (y-Achse) in Bezug auf das Patient*innenalter bei der Erstdiagnose (x-Achse).

In der oberen Graphik wurden die Z-Scores an der LWS gemessen und in der unteren am Femur. Die erste gepunktete Linie zeigt den negativen Z-Score (<0 bis -2) an und die zweite gepunktete Linie einen schweren Verlust an Knochensubstanz (Z-Score <-2)

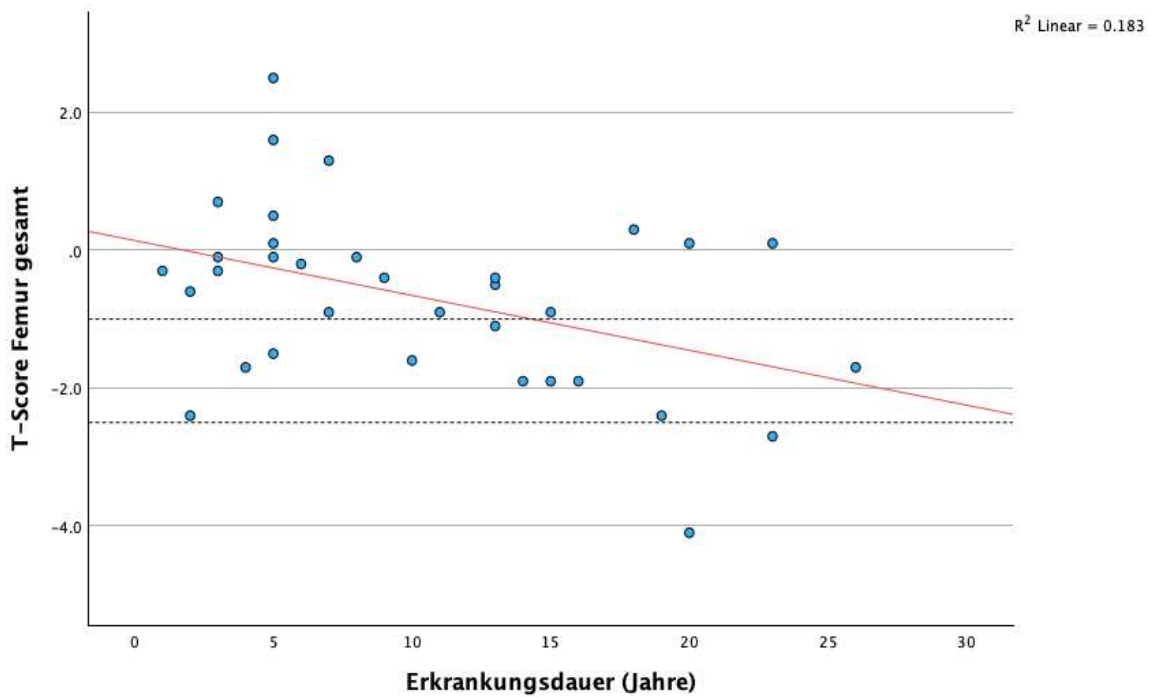
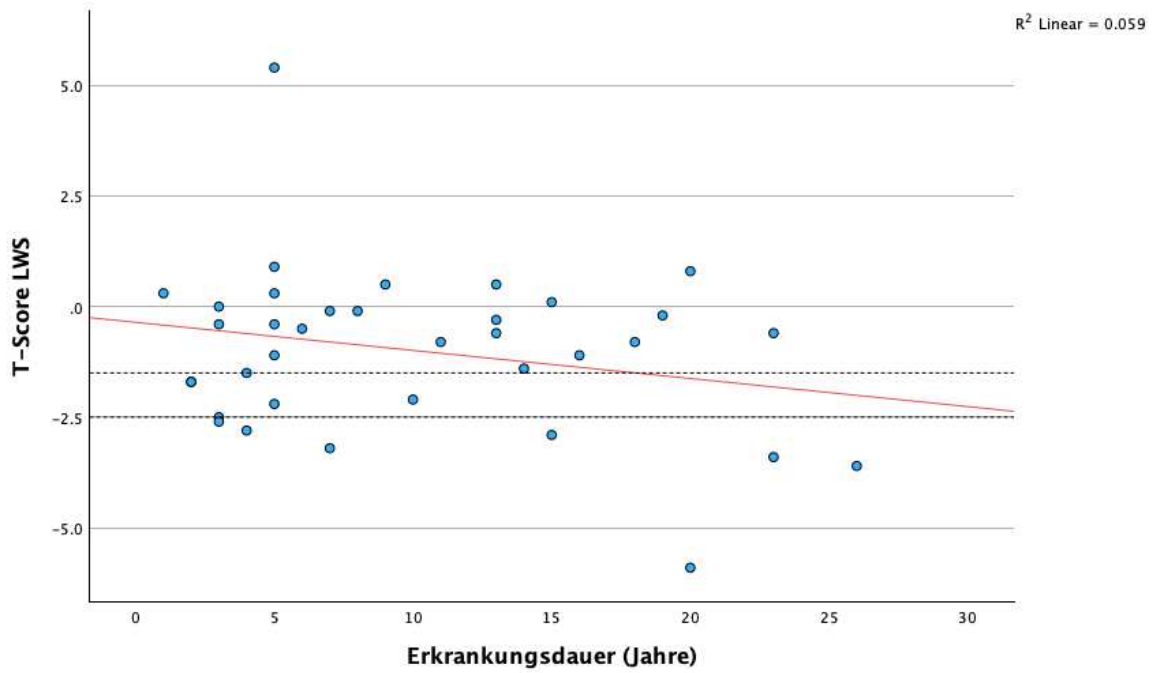


Abbildung 8. DXA-T-Scores (y-Achse) in Beziehung mit der AIH-Erkrankungsdauer (x-Achse) in Jahren

In der oberen Graphik wurden die DXA-T-Scores an der LWS gemessen und in der unteren am Femur

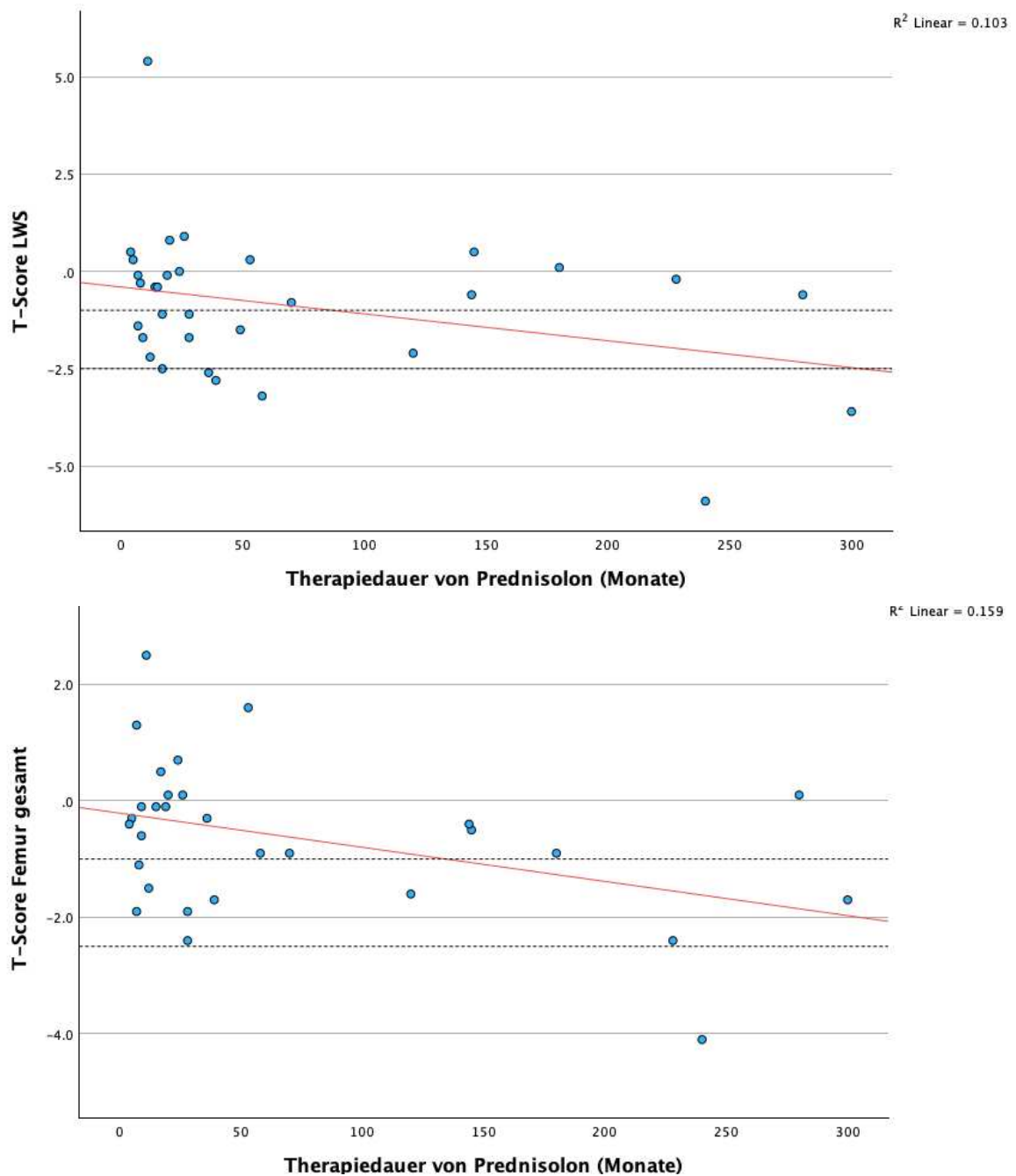


Abbildung 9. DXA-T-Scores (y-Achse) in Beziehung auf die Therapiedauer von Prednisolon (x-Achse), angegeben in Monaten.

In der oberen Graphik wurden die T-Scores an der LWS gemessen und in der unteren am Femur

Anmerkung Abbildung 3.-6.: Bei der Datenerhebung war es in vielen Fällen nicht möglich die genauen T-Werte und Z-Werte zu erheben, da häufig in den Befunden nur einsehbar war, ob eine Osteoporose, Osteopenie oder normale Knochendichte vorhanden war. Daher sind in den Graphiken nicht die Werte von allen Patient*innen, die eine ODM hatten vertreten, sondern nur jene, von denen die genauen T-Werte und Z-Werte einsehbar waren.

3.3 Prädiktoren für die Knochenmasse bei Autoimmunhepatitis

Um bestimmen zu können, welche Prädiktoren für eine Abweichung der gesunden Knochendichte herangezogen werden können, wurden die Patient*innen mit normaler Knochendichte (T-Score > -1), mit Osteopenie (T-Score -1 bis -2,5) und diejenigen mit Osteoporose (T-Score ≤-2,5) gegenübergestellt. Dabei wurden demographische Merkmale, krankheitsspezifische Merkmale, knochenspezifische Merkmale, angewandte Therapieverfahren und Labordaten miteinander verglichen.

Demographische Merkmale:	Normale Knochendichte (n=20)	Osteopenie (n=21)	Osteoporose (n=11)
Alter (Jahre)	48,80 +/- 13,54	51,19 +/- 16,10	52,45 +/-16,15
Weibliches Geschlecht	11/20 (55,0%)	12/21 (57,1%)	10/11 (90,9%)
Erkrankungsdauer (Monate)	102,0 +/- 82,18	125,71 +/- 75,86	114,55 +/- 98,13
Leberzirrhose	7/20 (35,0%)	8/21 (38,1%)	7/11 (63,6%)
FibroScan (kpa)	15,88 +/- 11,55	10,06 +/-4,35	12,95 +/- 8,60
AZA zur Remissionsinduktion	14/20 (70,0%)	18/21 (85,7%)	8/11 (72,73%)
Glukokortikoide zur Remissionsinduktion	20/20 (100%)	21/21 (100%)	10/11 (90,9%)
Prednisolon zur Remissionsinduktion	18/20 (90,0%)	20/21 (95,2%)	10/11 (90,9%)
Budesonid zur Remissionsinduktion	2/20 (10,0%)	1/21 (4,8%)	0/11 (0%)
Therapiedauer mit Glukokortikoiden	56,7 +/- 83,5	67,5 +/- 72,5	63,9 +/- 96,7
Prednisolon/Budesonid Dauertherapie	12/20 (60%)	14/21 (66,7%)	8/11 (72,73%)
Remissionserhalt mit AZA	15/20 (75,0%)	17/21 (81%)	8/11 (72,7%)
Remissionserhalt mit Glukokortikoide	5/20 (25,0%)	6/21 (28,6%)	5/11 (45,5%)

Remissionserhalt mit Mycophenolat-Mofetil	5/20 (25%)	3/21 (14,3%)	4/11 (36,4%)
Patient*innen mit Frakturanamnese	0/20 (0,0%)	2/21 (9,5%)	2/11 (18,2%)
25 (OH) Vitamin D (0-20ng/ml)	1/20 (5,0%)	5/21 (23,8%)	2/11 (18,2%)
25 (OH) Vitamin D (20-30ng/ml)	8/20 (40,0%)	8/21 (38,1%)	7/11 (63,4%)
Kalzium und/oder Vitamin D Supplementierung	20/20 (100%)	21/21 (100%)	10/11 (90,9%)

Tabelle 5. Einteilung und Bewertung von verschiedenen demographischen- und krankheitsspezifischen Merkmalen in Bezug auf die Knochenmineraldichte

Osteoporose (T-Wert ≤ -2.5), Osteopenie (T-Wert: $-1 \leq x \leq -2.5$) und normaler Knochendichte (T-Wert ≥ -1)

Demographische Merkmale:	p-Wert von T $\leq -2,5$ verglichen mit T ≥ -1	p-Wert von T $-1 \leq x \leq -2,5$ verglichen mit T ≥ -1	p-Wert: T ≥ -1 verglichen mit T ≤ -1
Alter	0,374	0,328	0,267
Weibliches Geschlecht	0,041	0,890	0,316
Erkrankungsdauer	0,740	0,308	0,375
Leberzirrhose	0,125	0,837	0,399
FibroScan	0,680	0,430	0,436
AZA zur Remissionsinduktion	0,873	0,224	0,349
Glukokortikoide zur Remissionsinduktion	0,171	0,215	0,425
Prednisolon zur Remissionsinduktion	0,935	0,520	0,622
Budesonid zur Remissionsinduktion	0,287	0,520	0,301
Therapiedauer mit Glukokortikoide	0,345	0,145	0,132
Pred/Bud Dauertherapie	0,479	0,658	0,519
Remissionserhalt mit AZA	0,890	0,645	0,795
Remissionserhalt mit Prednisolon	0,244	0,796	0,476
Remissionserhalt mit Mycophenolat-Mofetil	0,505	0,387	0,795
Patient*innen mit Frakturanamnese	0,049	0,157	0,099
25 (OH) VIT.D (0-20ng/ml)	0,235	0,089	0,101
25 (OH) VIT.D (20-30ng/ml)	0,208	0,901	0,422

Kalzium und/oder Vit.D Supplementierung	0,171	0,169	0,422
---	-------	-------	-------

Tabelle 6. Statistische Aufschlüsselung, der in Tabelle 5 beschriebenen Merkmalen.

Dabei wurde der p-Wert (Signifikanzwert) berechnet, um zu sehen, bei welchen Merkmalen ein statistisch signifikanter Zusammenhang zu einer pathologischen Knochendichte besteht. Bei den orange-markierten Feldern konnte eine statistische Signifikanz gefunden werden ($p < 0.05$), wobei einschränkend angemerkt werden muss, dass dieser p-Wert nicht für multiples Testen adjustiert wurde.

3.3.1 Alter

In Bezug auf das Alter waren die Patient*innen, welche eine Osteoporose aufwiesen mit einem mittleren Alter von knapp 53 Jahren am ältesten. Die Patient*innen mit einer Osteopenie waren im Durchschnitt 51 Jahre alt und jene Patient*innen mit normaler Knochendichte wiesen ein mittleres Alter von knapp 49 Jahren auf.

3.3.2 Weibliches Geschlecht

Im definierten AIH-Kollektiv der UKIM Graz waren insgesamt 49 Personen (65,3%) weiblich. Bei 43 Frauen (57,3%) wurde eine ODM durchgeführt. 55% der Patient*innen mit normaler Knochendichte waren weiblich. Bei den Patient*innen mit Osteopenie waren 57,1% weiblich und fast 91% der Patient*innen mit Osteoporose waren weiblich. Frauen hatten in diesem Kollektiv deutlich häufiger eine pathologische Knochenminderaldichte als Männer. Damit waren 69% der Patient*innen mit einer pathologisch verringerten Knochendichte weiblich. Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem weiblichen Geschlecht und dem Auftreten einer Osteoporose konnte in diesem Kollektiv ($p = 0,0407$) beobachtet werden.

3.3.3 Erkrankungsdauer

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Autoimmunhepatitis lag in unserem Kollektiv (inklusive Patient*innen ohne durchgeführte ODM) bei 97,5 Monaten (+/-

76,9). Patient*innen mit einer Knochendichte im Normbereich, hatten eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von 102 Monaten (+/-82,2). Bei Patient*innen mit Osteopenie konnte mit 125,7 Monaten (+/-75,9) und bei Patient*innen mit Osteoporose mit 114,6 Monaten (+/-98,1) eine deutlich erhöhte mittlere Erkrankungsdauer festgestellt werden. Die Erkrankungsdauer bei Patient*innen mit Osteoporose, verglichen mit den Patient*innen, die eine normale Knochendichte aufwiesen, ergab statistisch keinen signifikanten Zusammenhang. Zwischen der Erkrankungsdauer bei Patient*innen mit Osteopenie und normaler Knochendichte beziehungsweise bei den Patient*innen mit normaler und nicht normaler Knochendichte (Osteopenie + Osteoporose zusammengefasst) gab es mit einem p-Wert von 0,308 und 0,375 auch keine statistisch signifikante Assoziation.

3.3.4 Therapiedauer mit Glukokortikoiden

In diesem Patient*innenkollektiv (inkl. Patient*innen ohne ODM) betrug die mittlere Therapiedauer mit Glukokortikoiden 51 Monate. Patient*innen mit einer normalen Knochendichte wiesen eine durchschnittliche Therapiedauer mit Kortikosteroiden von 56,7 Monaten (+/- 83,5) auf. Bei Patient*innen mit Osteopenie und Osteoporose war die Therapiedauer mit Glukokortikoiden deutlich länger als bei Patient*innen mit normaler Knochendichte. Denn die Therapiedauer bei Patient*innen mit Osteopenie betrug etwas über 67 Monate und bei Patient*innen mit Osteoporose knapp 64 Monate. Eine statistische Signifikanz konnte weder im Vergleich der normalen Knochendichte (T-Wert ≥ -1) und der pathologischen Knochendichte (T-Wert ≤ -1) noch im Vergleich mit normaler Knochendichte und Osteoporose oder Osteopenie gefunden werden.

3.3.5 Vitamin D

Insgesamt (inkl. Patient*innen ohne ODM) konnte bei neun Patient*innen (12%) eine Vitamin D Defizienz (25 (OH) Vitamin.D $< 20\text{ng/ml}$) erhoben werden. Davon wiesen fünf Patient*innen eine Osteopenie und zwei Patient*innen eine Osteoporose auf. Somit hatten 23,8% der Patient*innen mit Osteopenie und 18,2% der Patient*innen mit Osteoporose eine Vitamin D Defizienz. Im Vergleich hatten 5% der Patient*innen mit normaler Knochendichte eine Vitamin D Defizienz. In

unserem Kollektiv (inkl. Patient*innen ohne ODM) wiesen 28 Patient*innen (37,3%) eine Vitamin D Insuffizienz (25 (OH) Vitamin.D zwischen 20-30ng/ml) auf, davon hatten acht Patient*innen eine Osteopenie und sieben Patient*innen eine Osteoporose. Daraus lässt sich schließen, dass 38,1% der Patient*innen mit Osteopenie und 63,4% der Patient*innen mit Osteoporose eine Vitamin D Insuffizienz aufwiesen. Bei 40% der Patient*innen mit normaler Knochendichte wurde eine Vitamin D Insuffizienz nachgewiesen. Eine statistische Assoziation zwischen einer Vitamin D Insuffizienz oder Defizienz und dem Auftreten einer verringerten Knochendichte konnte nicht festgestellt werden.

3.3.6 Leberzirrhose

Bei 28 der 75 (37,3%) sich im Patient*innenkollektiv befindenden Personen konnte eine Leberzirrhose diagnostiziert werden. Von den 52 Patient*innen, bei denen die Knochendichte gemessen wurde, waren 22 Personen von einer Leberzirrhose betroffen (42%). 7 Personen davon hatten eine normale Knochendichte und 15 Personen einen pathologischen Knochenstatus. Davon hatten acht Personen eine Osteopenie und sieben Personen eine Osteoporose. In anderen Worten lässt sich daraus berechnen, dass 38,1% der Patient*innen mit Osteopenie und 63,1% der Patient*innen mit Osteoporose, in unserem AIH-Kollektiv eine Zirrhose aufwiesen. Das Vorhandensein einer Leberzirrhose war in unserem Kollektiv nicht statistisch signifikant ($p= 0,3991$) mit dem Auftreten einer Osteoporose assoziiert.

3.3.7 Frakturanamnese:

Eine positive Frakturanamnese konnte insgesamt bei vier Patient*innen (5,3%) erhoben werden. Bei Patient*innen mit einer normalen Knochendichte wurde keine positive Frakturanamnese gefunden. Zwei Patient*innen mit Osteopenie und zwei Patient*innen mit Osteoporose wiesen eine positive Frakturanamnese auf. Somit wurde eine positive Frakturanamnese nur bei Patient*innen mit einer verminderten Knochendichte gefunden. Bei den Patient*innen mit Osteopenie haben 9,5% und bei den Patient*innen mit Osteoporose 18,2% eine positive Frakturanamnese. Damit ist in unserer AIH-Patient*innen-Population, mit einem p-Wert von 0.0487, das Vorhandensein von einer positiven Frakturanamnese mit dem Auftreten einer

Osteoporose assoziiert. Limitierend ist hier die geringe Anzahl an Patient*innen mit Frakturanamnese.

4. Diskussion

In dieser Diplomarbeit konnte in einer retrospektiven Datenanalyse eine sehr hohe Prävalenz der Osteoporose und Osteopenie bei einem AIH Kollektiv festgestellt werden, und es wurden einige Risikofaktoren für eine niedrige Knochendichte identifiziert.

Eine dieser Diplomarbeit sehr ähnlichen Arbeit mit dem Titel „A System to Determine Risk of Osteoporosis in Patients With Autoimmune Hepatitis“ aus dem Jahr 2020 ist eine Querschnittstudie an 211 Patient*innen, die zwischen 2012 und 2017 mit einer AIH diagnostiziert wurden. In dieser Studie wurde ein gewichteter Summenscore zur Schätzung des Osteoporoserisikos entwickelt. Laut „Dual Energy X-Ray Absorptiometry“ wiesen 15,6% der AIH-Patient*innen eine Osteoporose auf und 42,9% der Patient*innen befanden sich im Bereich der Osteopenie. Als unabhängige Risikofaktoren wurden höheres Alter, Dauer der Einnahme von Kortikosteroiden, niedriger Body-Mass-Index, eine positive Frakturanamnese und Vorhandensein einer Leberfibrose bestimmt (1).

Die Prävalenz von Osteoporose war in dieser Diplomarbeit etwas höher als in der oben genannten Arbeit (21% vs. 15.6%). Das Vorkommen einer verringerten Knochendichte im Sinne einer Osteopenie war hingegen in beiden Arbeiten sehr ähnlich (40% im AIH-Kollektiv der UKIM und 42,9% in der oben genannten Arbeit). Sowohl in dieser Diplomarbeit als auch in der oben genannten Arbeit konnte das weibliche Geschlecht und eine positive Frakturanamnese mit dem Auftreten einer verringerten Knochendichte statistisch signifikant identifiziert werden. In der oben genannten Studie wurden außerdem die Krankheitsdauer der AIH und die Einnahmedauer der Kortikosteroide als Risikofaktoren für das Auftreten einer Osteoporose identifiziert. In der genannten Studie aus dem Jahr 2020 wurden im Unterschied zu dieser Diplomarbeit auch ein höheres Alter der Patient*innen, ein niedriger Body-Mass-Index und das Vorhandensein einer Leberfibrose als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer Osteoporose genannt. (1).

In der oben genannten Studie wurde bei 211 Patient*innen des AIH-Kollektivs eine DXA durchgeführt. Es gab jedoch auch noch zur selben Zeit in diesem Kollektiv 241 andere AIH-Patient*innen bei denen aufgrund verschiedener Ursachen, wie Fehlen

der klinischen Indikation bzw. Compliance der Patient*innen keine DXA durchgeführt wurde. Somit wurde bei 53% in diesem Kollektiv keine Knochendichtemessung durchgeführt (1). Im AIH-Kollektiv der UKIM Graz wurde bei insgesamt 31% der Patient*innen keine DXA zur Knochendichtemessung durchgeführt.

Auffällig ist die hohe Anzahl an Patient*innen, bei denen keine DXA durchgeführt wurde, obwohl Osteoporose eine häufige, sowie in Bezug auf die Lebensqualität relevante Komorbidität darstellt (1, 55). Wie zuvor schon erwähnt gibt es laut S2K-Leitlinie für autoimmune Lebererkrankungen keine spezifische Empfehlung bezüglich Zeitpunkt und Intervall der Durchführung einer ODM, da qualitativ hochwertige Daten zu dieser Fragestellung fehlen (90). Das Fehlen einer klaren Empfehlung könnte eine Ursache dafür sein, dass teilweise von der Seite des medizinischen Personals nicht auf Osteoporose hin abgeklärt wird und die Awareness dafür fehlt. In einer Studie aus der Schweiz wurden Fragebögen für Patient*innen und Ärzt*innen entwickelt, um Risikofaktoren, Manifestationen und Awareness von Osteoporose bei den Patient*innen und Diagnose- und Behandlungsansätze ihrer niedergelassenen Ärzt*innen zu untersuchen (91). Die Autoren der Umfrage kamen zum Ergebnis, dass eine verstärkte Aufklärung der Patient*innen und einen überregionalen Dialog zwischen Ärzt*innen von Vorteil sein könnte, um das Bewusstsein für Osteoporose zu schärfen, potenzielle Verbesserungsbereiche zu identifizieren und die Standardisierung der Versorgung in der Schweiz zu erleichtern. Außerdem zeigte diese Studie, dass das Vorgehen der Ärzt*innen bei der Prävention, Diagnosestellung und Behandlung unterschiedlich war, was die Notwendigkeit verdeutlichte, Standardisierung auf nationaler Ebene (Schweiz) und interdisziplinär zu erzielen (91). Aus dieser Studie lässt sich ableiten, dass die Awareness für Osteoporose noch nicht flächendeckend und interdisziplinär bei Ärzt*innen vorhanden ist.

Eine Studie von 2007 aus Deutschland hat sich mit der Awareness von Osteoporose und den Kenntnissen der nationalen Guidelines in der Primärversorgung auseinandergesetzt (92). In dieser Studie kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass sich der Großteil (82,7%) der Ärzt*innen kompetent im Management der Osteoporose fühlten, allerdings nur etwa die Hälfte (51,7%) die nationalen Guidelines des DVO gut kannten und 22,6% überhaupt nicht vertraut mit ihnen waren, was die Defizite in der Diagnostik und Behandlung in Deutschland erklären

könnte. Häufige Konsolidierungen von Patient*innen mit Osteoporose schienen mit den Guideline-Kenntnissen der Ärzt*innen stark zu korrelieren, somit könnte eine Verbreitung der Guideline-Kenntnisse die Awareness für Osteoporose und damit die Diagnostik und Behandlung weiter verbessern (92).

Die Osteoporose ist generell stark unterdiagnostiziert und unterbehandelt, wie eine Studie aus den USA zeigte (93). In dieser Studie wurden alle Patient*innen älter als 50 Jahre, die mit einer Wirbelfraktur zwischen 2008 und 2014 in eine Notaufnahme eingeliefert wurden, berücksichtigt. Die Ergebnisse zeigte, dass 98% der Patient*innen zwei Jahre vor der Fraktur oder einem Jahr nach der Fraktur keinen DXA-Scan erhielten. Außerdem erhielten nur 27% der Patient*innen vor ihrer Wirbelfraktur eine Therapie gegen Osteoporose. Bei 38% der Patient*innen mit Wirbelfraktur ereignete sich innerhalb von zwei Jahren eine zweite Fragilitätsfraktur (93). Eine weitere wichtige Fragestellung bei mangelnder Diagnostik und Therapie der Osteoporose betrifft die Adhärenz der Patient*innen. Wie eine Studie aus den USA zeigte, überschätzten Ärzt*innen die Adhärenz ihrer Patient*innen (94). Der Studie nach, gingen Ärzt*innen davon aus, dass 67% ihrer Patient*innen die verschriebene Osteoporosemedikation einnahmen, während nur 40% der Patient*innen die Medikamente abholten und wahrscheinlich noch weniger die Medikamente wie empfohlen einnahmen. Die häufigsten Gründe, warum Patient*innen nicht adhärent waren, waren Nebenwirkungen der Medikamente, Medikamentenkosten, Vergesslichkeit, mangelnde Kenntnisse über die Vorteile der Behandlung sowie der Medikamentensicherheit (94).

Wie in den oben genannten Studien beschrieben, könnten im AIH-Kollektiv der UKIM Graz unter anderem eine mangelnde Awareness für Osteoporose und eine mangelnde Adhärenz der Patient*innen Gründe für die niedrige Rate an DXA-Screenings sein.

Wie auch in der zuvor genannte Studie von Schmidt, T. et al. zur Risikostratifizierung von Osteoporose bei AIH, waren auch in dieser Diplomarbeit die Patient*innen ohne durchgeführte ODM im Durchschnitt jünger, hatten eine geringere Behandlungsdauer und eine kürzere Erkrankungsdauer (1). Diese Faktoren könnten Gründe darstellen, warum im untersuchten Kollektiv keine Indikation für eine Knochendichtemessung gestellt wurde.

Insgesamt lagen im ausgewählten AIH-Kollektiv der UKIM bei 21,2% der Patient*innen eine Osteoporose und bei 40,4% eine Osteopenie vor. Die Prävalenz von Osteoporose bei Patient*innen ≥ 50 Jahre lag bei 24,2%. In der zuvor genannten Arbeit ergab sich bei Patient*innen > 50 Jahren, mit einer Prävalenz für Osteoporose von 19,2%, ein etwas geringerer Wert wie bei dieser Diplomarbeit (1). Aufgrund des retrospektiven Charakters der Diplomarbeit, der geringen Größe der Studie und der Tatsache, dass nicht bei allen Patient*innen eine ODM durchgeführt wurde, kommt es allerdings zu Limitationen der Aussagekraft. Von den 75 sich im AIH-Kollektiv befindenden Personen wurden bei insgesamt 23 Personen keine Knochendichtemessungen durchgeführt. Die Patient*innen, bei denen keine ODM durchgeführt wurden, waren jünger, hatten eine kürzere Erkrankungsdauer und eine kürzere Anwendungsdauer von Glukokortikoiden. Es ist daher anzunehmen, dass die wahre Prävalenz der Osteoporose im AIH Patient*innenkollektiv der UKIM Graz etwas geringer ausfällt als hier beschrieben.

Wie in der Sektion „Ergebnisse“ beschrieben, sind die Patient*innen mit einer verminderten Knochendichte im Durchschnitt älter, als jene Patient*innen welche eine gesunde Knochendichte aufweisen. Die Patient*innen mit Osteoporose und Osteopenie waren im Durchschnitt 53 und 51 Jahre alt, während die Patient*innen mit normaler Knochendichte ein mittleres Alter von knapp 49 Jahren aufwiesen. Dass die Patient*innen mit Osteoporose älter sind, als die Patient*innen ohne Osteoporose ist durchaus anzunehmen, da mit dem Altern der Menschen die Knochendichte abnimmt und die Wahrscheinlichkeit an Osteoporose zu erkranken steigt (36).

Das weibliche Geschlecht war in dieser Diplomarbeit statistisch signifikant mit dem Auftreten einer Osteoporose assoziiert. Da Frauen in der Allgemeinbevölkerung deutlich häufiger an Osteoporose erkranken als Männer, ist durchaus anzunehmen, dass das weibliche Geschlecht auch im AIH Kollektiv ein Risikofaktor für das Auftreten einer Osteoporose darstellt (38). Mit 30,3% hatten knapp ein Drittel der Frauen in diesem Kollektiv eine osteoporotische Knochendichte. Unter den Patient*innen mit Osteoporose befanden sich mit 91% (10 von 11 Patient*innen) fast ausschließlich Frauen. Im AIH Kollektiv der Studie von Schmidt, T. et al. „A System to Determine Risk of Osteoporosis in Patients With Autoimmune Hepatitis“

war der Anteil von Frauen unter den Patient*innen mit Osteoporose mit 87,9% vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Diplomarbeit (91%) (1). Die hohe Anzahl an weiblichen Patient*innen mit Osteoporose lässt sich zum Teil damit erklären, dass das AIH Kollektiv mit 65% Frauen überwiegend weiblich war und Frauen generell häufiger an Osteoporose erkranken als Männer (38).

Die AIH-Patient*innen mit Osteopenie und Osteoporose hatten in dieser Diplomarbeit eine deutlich längere Therapiedauer mit Glukokortikoiden als die Patient*innen mit gesunder Knochendichte. Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen pathologischer Knochendichte und der Therapiedauer mit Glukokortikoide konnte allerdings nicht beobachtet werden.

Es ist jedoch anzunehmen, dass vor allem die Langzeitanwendung und die Anwendung von Prednisolon in hohen Dosierungen im Sinne einer Glukokortikoid induzierten Osteoporose, in diesem Kollektiv wichtige Einflussfaktoren zur Entstehung einer verminderten Knochendichte waren (44). Um die Fragestellung bezüglich des Einflusses von Glukokortikoiden auf die Knochendichte in diesem AIH-Kollektiv genauer beantworten zu können, wären die genauen kumulativen Dosierungen von Prednisolon und Budesonid, welche in dieser Studie nicht erhoben wurden, interessant.

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2002 kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass bei der täglichen, oralen Einnahme von Glukokortikoiden über 5mg (Prednisolon oder Äquivalent) die Knochenmineraldichte reduziert wird und das Risiko für eine Fraktur, während des Behandlungszeitraums schnell steigt (95).

Es wurde zudem gefunden, dass im AIH-Kollektiv der UKIM-Graz 63,6% der Patient*innen mit Osteoporose und nur 35% der Patient*innen mit einer normalen Knochendichte eine Leberzirrhose aufweisen. Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Vorhandensein einer Leberzirrhose und dem Auftreten einer Osteoporose konnte nicht gefunden werden ($p \geq 0,05$). Der in einer Metaanalyse untersuchte Zusammenhang zwischen einer Leberzirrhose und dem Frakturrisiko zeigte, dass das Vorhandensein einer Leberzirrhose mit dem Auftreten einer Osteoporose assoziiert ist. In der genannten Metaanalyse wurden 5 Kohorten- und 3 Fall-Kontroll-Studien identifiziert, welche insgesamt 321035 Proband*innen und 31272 Frakturfälle umfassten. Dabei zeigte sich, dass das Vorhandensein einer

Leberzirrhose mit dem 1,88-fachen Risiko an Osteoporose zu erkranken einhergeht (96).

Die in dieser Arbeit gefundenen Assoziationen mit Osteoporose und Osteopenie bei Patient*innen mit Autoimmunhepatitis unterscheiden sich von jenen Risikofaktoren für Osteoporose bei der Querschnittsstudie mit dem Titel: „A System to Determine Risk of Osteoporosis in Patients With Autoimmune Hepatitis“ (höheres Alter, niedriger Body-Mass-Index und Vorhandensein einer Leberfibrose) (1). In dieser Diplomarbeit wurden Größe, Gewicht und somit der Einfluss des Body-Mass-Index auf die Knochendichte nicht erhoben.

Die allgemeine Erkrankungsdauer der AIH und die Dauer der Glukokortikoid-Therapie zeigten keine statistisch signifikante Assoziation mit dem Vorhandensein einer verringerten Knochendichte oder einer Osteoporose. Ein Grund hierfür könnte die kleine Anzahl an Patient*innen mit Osteoporose (n=11) sein.

5. Conclusio

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Osteoporose in dem AIH-Patient*innenkollektiv der UKIM Graz, mit einer Prävalenz von 21% und eine allgemein verringerte Knochendichte mit 61,5%, eine häufige Begleiterkrankung bei AIH darstellt und nicht außer Acht gelassen werden sollte. Als mögliche Risikofaktoren für Osteoporose in dieser Population konnten dabei das weibliche Geschlecht und eine positive Frakturanamnese identifiziert werden. Das Vorhandensein einer Leberzirrhose, einer Vitamin D3 Insuffizienz sowie die Erkrankungsdauer der Autoimmunhepatitis und die Therapiedauer mit Glukokortikoiden könnten zusätzlich auch eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Osteoporose bei Patient*innen mit AIH spielen, wenngleich hierfür in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden konnte. Außerdem ist erwähnenswert, dass das Alter der Patient*innen in Bezug auf eine verringerte Knochendichte eine wichtige Rolle spielen dürfte. Patient*innen mit Osteoporose waren im Durchschnitt 53 Jahre alt, währenddessen die Patient*innen, die sich im Bereich der Osteopenie befanden, 51 Jahre alt waren, und jene mit einer gesunden Knochendichte 49 Jahre alt waren. Diese epidemiologischen Daten unterstreichen die klinische Relevanz einer konsequenten Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei AIH-Patient*innen, wobei die zugrundeliegenden Pathomechanismen der osteologischen Pathologien bei diesem Patient*innenkollektiv noch weiter erforscht werden müssen.

Bei insgesamt 23 Patient*innen ist keine ODM durchgeführt worden, weshalb die tatsächliche Prävalenz von Osteoporose in diesem Kollektiv von den hier erhobenen Daten abweichen kann. Die Patient*innen bei denen keine ODM durchgeführt wurde, waren im Durchschnitt jünger und hatten eine kürzere Erkrankungs- und Therapiedauer, wodurch die tatsächliche Prävalenz von Osteoporose in diesem AIH Kollektiv etwas geringer ausfallen könnte. Eine Ausgangsknochendichtemessung bei allen Patient*innen mit AIH und im Verlauf Kontrollknochendichtemessungen, könnten sich als sinnvoll erweisen, um eine mögliche Osteoporose frühzeitig und adäquat, vor dem Auftreten von Frakturen, behandeln zu können.

Als Limitierungen muss man beachten, dass es sich bei dieser Diplomarbeit um eine kleine retrospektive Studie handelt und die Vergleichbarkeit mit größeren und vor

allem prospektiven Studien nur eingeschränkt möglich ist. Die Studienpopulation wurde auch an einem Universitätsklinikum in diese Untersuchung eingeschlossen und ist damit möglicherweise nicht repräsentativ für alle AIH Patient*innen, weswegen die externe Validität etwas eingeschränkt sein könnte. Da diese Studie auch eine reine Beobachtungsstudie ist, können keine eindeutigen Rückschlüsse auf eine Kausalität der gefundenen Assoziationen gezogen werden. Da nicht alle benötigten Daten zur Berechnung des FRAX verfügbar waren, konnte die Diagnose der Osteoporose nur anhand der DXA und nicht anhand des Frakturrisikoprofils erhoben werden. In den statistischen Analysen wurden lediglich univariate Gruppenvergleiche durchgeführt, um Risikofaktoren für eine reduzierte Knochendichte zu identifizieren. Komplexere statistische Modelle wie z.B. multivariate Analysen, vor allem Regressionsanalysen mit Verwendung kontinuierliche Daten wie z.B. den T-Scores, könnten möglicherweise zu noch besseren Charakterisierungen der Risikofaktoren für eine niedrige Knochendichte bei AIH Patient*innen führen, aber die geringe Patient*innenzahl war hier limitierend, da für multivariate Statistik-Modelle mit vielen Variablen größere Kollektive gefordert sind. Mehr Studien zu diesem Thema werden benötigt, um genauere Aussagen zu treffen. Diese Arbeit könnte als Vorlage für weitere Studien zu diesem Thema verwendet werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Schmidt T, Schmidt C, Strahl A, Mussawy H, Rolvien T, Jandl NM, et al. A System to Determine Risk of Osteoporosis in Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):226-33 e3.
2. Floreani A, Restrepo-Jiménez P, Secchi MF, De Martin S, Leung PSC, Krawitt E, et al. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *Journal of Autoimmunity*. 2018;95:133-43.
3. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. *Journal of Hepatology*. 2015;62(1, Supplement):S100-S11.
4. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. *J Immunol Res*. 2019;2019:9437043.
5. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):60-83.
6. Didona D, Di Zenzo G. Humoral Epitope Spreading in Autoimmune Bullous Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:779.
7. Cornaby C, Gibbons L, Mayhew V, Sloan CS, Welling A, Poole BD. B cell epitope spreading: Mechanisms and contribution to autoimmune diseases. *Immunology Letters*. 2015;163(1):56-68.
8. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671-722.

9. Clark A, Mach N. Role of Vitamin D in the Hygiene Hypothesis: The Interplay between Vitamin D, Vitamin D Receptors, Gut Microbiota, and Immune Response. *Front Immunol.* 2016;7:627.
10. Czaja AJ. Global Disparities and Their Implications in the Occurrence and Outcome of Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences.* 2017;62(9):2277-92.
11. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases. *Gut.* 2021;70(10):1989-2003.
12. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. Autoimmune Hepatitis—Immunologically Triggered Liver Pathogenesis—Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Journal of Immunology Research.* 2019;2019:9437043.
13. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2018;4(1):18017.
14. Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Tohma S, Yatsunami H, Migita K. Genetic risk factors for autoimmune hepatitis: implications for phenotypic heterogeneity and biomarkers for drug response. *Human Genomics.* 2021;15(1):6.
15. Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J. Five years of GWAS discovery. *The American Journal of Human Genetics.* 2012;90(1):7-24.
16. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol.* 2021;27(1):58-69.
17. Galaski J, Weiler-Normann C, Schakat M, Zachou K, Muratori P, Lampalzer S, et al. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: Evaluation of the methodology for immunoserological testing. *Journal of Hepatology.* 2021;74(2):312-20.

18. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2015;63(4):971-1004.
19. Zhang WC, Zhao FR, Chen J, Chen WX. Meta-analysis: diagnostic accuracy of antinuclear antibodies, smooth muscle antibodies and antibodies to a soluble liver antigen/liver pancreas in autoimmune hepatitis. *PLoS One*. 2014;9(3):e92267.
20. Muratori L, Lohse AW, Lenzi M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *BMJ*. 2023;380:e070201.
21. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):60-83.
22. Ducazu O, Degroote H, Geerts A, Hoorens A, Schouten J, Van Vlierberghe H, et al. Diagnostic and prognostic scoring systems for autoimmune hepatitis: a review. *Acta Gastroenterol Belg*. 2021;84(3):487-95.
23. Tanaka A. Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. *Gut Liver*. 2020;14(4):430-8.
24. Guo L, Zheng L, Hu L, Zhou H, Yu L, Liang W. Transient Elastography (FibroScan) Performs Better Than Non-Invasive Markers in Assessing Liver Fibrosis and Cirrhosis in Autoimmune Hepatitis Patients. *Med Sci Monit*. 2017;23:5106-12.
25. Crohn DM, ulcerosa Vereinigung C, Leberhilfe eV D, DRG DR, DTG DT. S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2017;55(11):1135-226.
26. de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2008;32(6, Supplement 1):58-67.
27. Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, Manns MP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *Journal of Autoimmunity*. 2016;75:6-19.

28. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol*. 2017;23(33):6030-48.
29. Pape S, Schramm C, Gevers TJ. Clinical management of autoimmune hepatitis. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(9):1156-63.
30. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: Prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *Journal of Hepatology*. 2011;55(3):636-46.
31. Nastasio S, Sciveres M, De Tata R, Riva S, Palla G, Maggiore G. Co30 cyclosporin treatment for autoimmune liver diseases is safe and efficacious in the long term. *Digestive and Liver Disease*. 2011(43):S408.
32. De Boer Y, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Real world management of juvenile autoimmune liver disease. *Journal of Hepatology*. 2017;1(66):S550.
33. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis: Definition and Clinical Presentation. *Spine*. 1997;22(24):12S-6S.
34. Armas LA, Recker RR. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(3):475-86.
35. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8(1):136.
36. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;194(2, Supplement):S3-S11.

37. Wu C-H, Hung W-C, Chang I-L, Tsai T-T, Chang Y-F, McCloskey EV, et al. Pharmacologic intervention for prevention of fractures in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women: Systemic review and meta-analysis. *Bone Reports*. 2020;13:100729.
38. Fuchs J, Scheidt-Nave C, Kuhnert R. 12-Monats-Prävalenz von Osteoporose in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2017.
39. Incidence of Vertebral Fracture in Europe: Results From the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002;17(4):716-24.
40. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *The Lancet*. 1999;353(9156):878-82.
41. Lane JM, Russell L, Khan SN. Osteoporosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 2000;372:139-50.
42. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2021;28(9):973-97.
43. Wang L, Heckmann BL, Yang X, Long H. Osteoblast autophagy in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(4):3207-15.
44. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*. 2018;61(1):7-16.
45. Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(8):437-47.

46. Tamura Y, Okinaga H, Takami H. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004;58(9):500-4.
47. Lane NE, Yao W, Balooch M, Nalla RK, Balooch G, Habelitz S, et al. Glucocorticoid-treated mice have localized changes in trabecular bone material properties and osteocyte lacunar size that are not observed in placebo-treated or estrogen-deficient mice. *J Bone Miner Res*. 2006;21(3):466-76.
48. HAHN TJ, HALSTEAD LR, BARAN DT. Effects of Short Term Glucocorticoid Administration on Intestinal Calcium Absorption and Circulating Vitamin D Metabolite Concentrations in Man*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1981;52(1):111-5.
49. Ferrari P. Cortisol and the renal handling of electrolytes: role in glucocorticoid-induced hypertension and bone disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;17(4):575-89.
50. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis—2020 Update. *Endocrine Practice*. 2020;26:1-46.
51. Bazzocchi A, Ponti F, Albisinni U, Battista G, Guglielmi G. DXA: Technical aspects and application. *European Journal of Radiology*. 2016;85(8):1481-92.
52. Yong EL, Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. *Singapore Med J*. 2021;62(4):159-66.
53. Mikolajewicz N, Bishop N, Burghardt AJ, Folkestad L, Hall A, Kozloff KM, et al. HR-pQCT Measures of Bone Microarchitecture Predict Fracture: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020;35(3):446-59.

54. Krug R, Burghardt AJ, Majumdar S, Link TM. High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis. *Radiol Clin North Am.* 2010;48(3):601-21.
55. Schmidt C, Stürznickel J, Strahl A, Oheim R, Weiler-Normann C, Sebode M, et al. Bone microarchitecture in patients with autoimmune hepatitis. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2021;36(7):1316-25.
56. El Miedany Y. FRAX: re-adjust or re-think. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):150.
57. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX Update. *Journal of Clinical Densitometry.* 2017;20(3):360-7.
58. McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, Kanis JA. FRAX updates 2016. *Current Opinion in Rheumatology.* 2016;28(4):433-41.
59. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Liu E, Vandenput L, Lorentzon M, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clinical and Experimental Research.* 2020;32(2):187-96.
60. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31(1):1-12.
61. Lane NE. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments. *Curr Osteoporos Rep.* 2019;17(1):1-7.
62. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):367-76.
63. Kerschán-Schindl K. Prevention and rehabilitation of osteoporosis. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2016;166(1):22-7.

64. Ashcherkin N, Patel AA, Algeciras-Schimnich A, Doshi KB. Bone turnover markers to monitor oral bisphosphonate therapy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2023;90(1):26-31.
65. LAMBRINOUDAKI I, CHRISTODOULAKOS G, BOTSIS D. Bisphosphonates. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1092(1):397-402.
66. Barbosa JS, Almeida Paz FA, Braga SS. Bisphosphonates, Old Friends of Bones and New Trends in Clinics. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;64(3):1260-82.
67. McClung MR. Bisphosphonates. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2003;32(1):253-71.
68. McGreevy C, Williams D. Safety of drugs used in the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Drug Saf*. 2011;2(4):159-72.
69. Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs & Aging*. 2018;35(2):163-73.
70. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(7):513-23.
71. Blick SKA, Dhillon S, Keam SJ. Teriparatide. *Drugs*. 2008;68(18):2709-37.
72. Bodenner D, Redman C, Riggs A. Teriparatide in the management of osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2007;2(4):499-507.
73. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol*. 2004;32(4):426-38.

74. Lindsay R, Krege JH, Marin F, Jin L, Stepan JJ. Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course. *Osteoporos Int.* 2016;27(8):2395-410.
75. Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, Sherrill B, Wu Y, Mann BH, et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. *J Bone Miner Res.* 2012;27(12):2429-37.
76. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, et al. Treatment of Established Postmenopausal Osteoporosis with Raloxifene: A Randomized Trial. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1998;13(11):1747-54.
77. Seeman E. Raloxifene. *Journal of Bone and Mineral Metabolism.* 2001;19(2):65-75.
78. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene Results From a 3-Year Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 1999;282(7):637-45.
79. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532-43.
80. Singh S, Dutta S, Khasbage S, Kumar T, Sachin J, Sharma J, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33(1):1-12.
81. Paik J, Scott LJ. Romosozumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs Aging.* 2020;37(11):845-55.
82. Bonkovsky HL, Hawkins M, Steinberg K, Hersh T, Galambos JT, Henderson JM, et al. Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. *Hepatology.* 1990;12(2):273-80.

83. Sanchez AJ, Aranda-Michel J. Liver Disease and Osteoporosis. *Nutrition in Clinical Practice*. 2006;21(3):273-8.
84. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology*. 2007;46(4):1271-8.
85. Yang YJ, Kim DJ. An Overview of the Molecular Mechanisms Contributing to Musculoskeletal Disorders in Chronic Liver Disease: Osteoporosis, Sarcopenia, and Osteoporotic Sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5).
86. Parés A, Guañabens N. Primary biliary cholangitis and bone disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2018;34-35:63-70.
87. Szalay F, Hegedus D, Lakatos PL, Tornai I, Bajnok E, Dunkel K, et al. High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2003;38(4):395-400.
88. Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver International*. 2018;38(5):776-85.
89. Nakchbandi IA. Osteoporosis and fractures in liver disease: relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9427-38.
90. [Practice guideline autoimmune liver diseases - AWMF-Reg. No. 021-27]. *Z Gastroenterol*. 2017;55(11):1135-226.
91. Jehle-Kunz S, Häuselmann HJ, Keschawarzi M, Lamy O, Luzuy F, Marcoli N, et al. Risk Factors, Manifestation, and Awareness of Osteoporosis among Patients of Various Specialists in Switzerland: Results of a National Survey. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(2).
92. Chenot R, Scheidt-Nave C, Gabler S, Kochen MM, Himmel W. German primary care doctors' awareness of osteoporosis and knowledge of national guidelines. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115(9):584-9.

93. Barton DW, Behrend CJ, Carmouche JJ. Rates of osteoporosis screening and treatment following vertebral fracture. *The Spine Journal*. 2019;19(3):411-7.
94. Curtis JR, Cai Q, Wade SW, Stolshek BS, Adams JL, Balasubramanian A, et al. Osteoporosis medication adherence: Physician perceptions vs. patients' utilization. *Bone*. 2013;55(1):1-6.
95. Staa TPv, Staa TPv, Staa TPv, Leufkens HGM, Cooper C. The Epidemiology of Corticosteroid-Induced Osteoporosis: a Meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2002;13(10):777-87.
96. Liang J, Meng W-D, Yang J-M, Li S-L, Zhong M-N, Hou X-X, et al. The association between liver cirrhosis and fracture risk: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Endocrinology*. 2018;89(4):408-13.