UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik

Direktor
Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse

Prognose der Autoimmunen Hepatitis in Abhängigkeit der Geschwindigkeit des Therapieansprechens und bei Diagnose bestehender Einflussfaktoren

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Stefanie Hellweg
aus Lübbecke

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.07.2011

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. C. Schramm

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. R. Ganschow

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. G. Tiegs

Meiner Familie gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.0 Zielsetzung und Fragestellung	6
1.1 Definition	7
1.2 Diagnostik und Diagnosekriterien	8
1.3 Definitionen von Remission und Relapse	11
1.4 Therapie	11
1.5 Leberzirrhose und ihre Komplikationen	13
1.6 Prognosefaktoren	14
1.7 Verlauf und Endpunkte	15
2. Material und Methoden	17
2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung	17
2.2 Definitionen einzelner Variablen	19
2.3 Statistische Methoden	20
3. Ergebnisse	21
3.1 Geschlechts- und Altersverteilung	21
3.2 Immunologische Begleiterkrankungen	22
3.3 Symptome bei Diagnose	23
3.4 Labor bei Diagnose	24
3.5 Leberhistologie	26
3.6 Zeichen und Komplikationen der Leberzirrhose	27
3.7 AIH-Score	28
3.8 Therapie	29
3.9 Erreichen einer vollständigen oder partiellen laborchemischen Remission	32
3.10 Verlauf der Autoimmunhepatitis	35
3.11 Univariate Analyse einzelner Einflussfaktoren auf die vollständige Remission	
nach 6 und 12 Monaten	38
3.12 Univariate Analyse einzelner Einflussfaktoren auf die vollständige Remission im	i
gesamten Beobachtungszeitraum	39
3.13 Univariate Analyse des Therapieansprechens auf das negative Outcome	39
3.14 Univariate Analyse einzelner Einflussfaktoren auf das negative Outcome	40

1.	Diskussion	42
	4.1. Unterschiede zum Zeitpunkt der Diagnose	42
	4.1.1 Erkrankungsalter und Geschlecht	42
	4.1.2 Symptome und Laborwerte	43
	4.1.3 AIH-Score	43
	4.2 Definition einer Remission.	45
	4.3 Therapieergebnisse	47
	4.3.1 Remission innerhalb des ersten Therapiejahres	47
	4.3.2 Remission im 1., 3., 6. und 12. Therapiemonat	48
	4.3.3 Mittlere Zeit bis zum Erreichen der Remission	50
	4.3.4 Relapse vs. anhaltende Remission	50
	4.3.5 Überlebensrate des Gesamtkollektivs	52
	4.4 Einflussfaktoren auf die Remission und das negative Outcome	53
	4.4.1 Einfluss der Leberzirrhose bei Diagnose auf die Remission und das	
	negative Outcome	53
	4.4.2 Einfluss des Alters auf die Remission und das negative Outcome	54
	4.4.3 Einfluss der Autoantikörper und IgG auf die Remission und das	
	negative Outcome	55
	4.4.4 Einfluss der ALT auf das negative Outcome	56
	4.4.5 Faktoren ohne Einfluss auf das negative Outcome	56
	4.5 Einfluss der Geschwindigkeit des Erreichens der Remission auf das negative	
	Outcome	58
5.	Zusammenfassung	60
5.	Abkürzungsverzeichnis	62
7.	Literaturverzeichnis	64
3.	Danksagung	69
).	Lebenslauf	70
1(0. Eidesstattliche Versicherung	71

1. Einleitung

1.0 Zielsetzung und Fragestellung

Zielsetzung der vorliegenden Dissertation war eine retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse und Prognosefaktoren bei Patienten mit Autoimmunhepatitis, die im Zeitraum von 1974-2004 in der I. Medizinischen Klinik der Universitätsklinik der Johannes-Gutenberg-Universität (JGU) Mainz und von 2002-2010 in der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) betreut wurden.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

- 1. Verteilung und Ausprägung der erhobenen Variablen im untersuchten Patientenkollektiv
- 2. Analyse der Geschwindigkeit des Therapieansprechens nach 1, 3, 6 und 12 Monaten:
 - Welchen Einfluss übt das Therapieansprechen in Form von Erreichen einer vollständigen Remission auf das negative Outcome aus?
- 3. Analyse potentieller Prognosefaktoren:
 - Welche Variablen haben einen Einfluss auf das Erreichen einer vollständigen Remission nach 6 und 12 Monaten Therapie?
 - Welche Variablen haben einen Einfluss auf das Eintreten eines negativen Outcomes?

Untersucht wurden die Variablen Alter, Geschlecht, Laborwerte (AST, ALT, Bilirubin, Immunglobulin G, Gamma-Globuline), mindestens ein Autoantikörper (ANA, SMA und SLA/LP), mindestens ein Symptom (Müdigkeit, abdomineller Schmerz, Gelenkschmerzen und Juckreiz), ikterische Hepatitis (ohne Leberzirrhose), Leberzirrhose, Anfangsdosierungen von Prednisolon und Azathioprin.

1.1 Definition

Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist eine seltene, chronisch entzündliche Erkrankung der Leber, deren Ätiologie bis heute nicht hinreichend geklärt ist. Die durch autoreaktive T-Lymphozyten vermittelte Entzündung führt zu einer Hypergammaglobulinämie und zur Entstehung von Autoantikörpern. Anhand dieser Antikörper lässt sich die AIH in 2 Subtypen einteilen [Czaja und Manns 2010].

Zum Diagnosezeitpunkt zeigt sich ein variables laborchemisches und klinisches Bild, das erstmalig 1950 von J. Waldenström beschrieben wurde.

Die klinische Erscheinung reicht von einer zufällig in einer Routineuntersuchung diagnostizierten Leberwerterhöhung bis hin zu einem fulminanten Leberversagen.

Die Prävalenz der Autoimmunhepatitis liegt in Nordeuropa bei ca. 17 Erkrankten auf 100.000 Einwohner. Die Inzidenz liegt bei ca. 2 Erkrankten auf 100.000 Einwohner pro Jahr [Vogel und Mix 2009].

Die Autoimmunhepatitis betrifft überwiegend Frauen (75-87%) mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 40 bis 50 Jahren [Feld et al. 2005, Miyake et al. 2005, Czaja 2009 a].

Die Pathogenese ist bis heute ungeklärt. Als Auslöser werden infektiöse Agentien, Medikamente und Toxine diskutiert. Bei gleichzeitig vorliegender genetischer Prädisposition scheint eine Entzündungsreaktion ausgelöst zu werden, die durch molekulare Mimikry eines Fremdantigens mit einem Autoantigen gegen körpereigene Leberzellstrukturen gerichtet ist.

Klinisch präsentieren sich Patienten häufig mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Juckreiz oder einem Ikterus. Ebenfalls treten Muskel- und Gelenkschmerzen, rechtsseitige Oberbauchschmerzen und unklare Temperaturerhöhungen auf. Bei bereits entwickelter Leberzirrhose können auch die Zeichen der portalen Hypertension wie ein Aszites, Ösophagusvarizen, eine hepatische Enzephalopathie oder ein hepatorenales Syndrom ausschlaggebend sein. Jedoch zeigen 25-34% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose keine klinische Symptomatik [Kogan et al. 2001, Feld et al. 2005].

Der Untersuchungsbefund kann ebenfalls unspezifisch sein, aber auch eine Hepato- und Splenomegalie, Leberhautzeichen oder Symptome einer assoziierten Autoimmunerkrankung aufweisen.

1.2 Diagnostik und Diagnosekriterien

Die Diagnose der autoimmunen Hepatitis erfolgt als Ausschlussdiagnostik. Zunächst werden andere Ursachen wie infektiöse, medikamentös-toxische, metabolische, biliäre oder vaskuläre Erkrankungen durch die entsprechende Diagnostik abgeklärt.

Die Autoimmunhepatitis zeichnet sich typischerweise durch ein hepatitisches Leberenzymmuster mit einer Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) im Serum aus. Diese ist bei asymptomatischen Verläufen häufig der pathologische Hinweis im Rahmen einer Routineuntersuchung Autoimmunhepatitis [Krawitt 2008]. Aufgrund eines stark fluktuierenden spontanen Verlaufes mit akuten Schüben finden sich 1,5-fach bis zu 50-fach erhöhte Transaminasen. In der Regel zeigt sich ebenfalls eine Hypergammaglobulinämie, die ihre Ursache in einer T-Zell vermittelten Proliferation von polyklonalen B-Lymphozyten hat. Diese Hypergammaglobulinämie beruht auf einer meist isolierten Erhöhung des Immunglobulins G [Lüth et al. 2008].

Neben der Histologie stellt der Nachweis von Autoantikörpern den wichtigsten diagnostischen Marker dar. Positive Autoantikörper zeigen sich bei 75-90% der tatsächlich erkrankten Patienten. Ebenfalls ist auch deren Varianz während des Krankheitsverlaufes möglich [Czaja 2005, Czaja 2006, Werner et al. 2010].

Mittels einer Immunfluoreszenz wird das Vorhandensein von ANA, SMA und AMA, sowie mittels eines ELISA das Vorhandensein von LKM überprüft. Falls dieser Nachweis negativ ausfällt, werden pANCA und Anti-LC1 mittels Immunfluoreszenz und Anti-SLA mit Hilfe eines ELISA bestimmt sowie die Gene HLA DR3 oder DR4 identifiziert.

Anhand der Autoantikörper wird die Autoimmunhepatitis in 2 Subtypen unterteilt.

Der Typ 1 trifft auf ca. 80% der Patienten zu und wird als die klassische Form der Autoimmunhepatitis beschrieben. Er zeichnet sich durch das Vorkommen von antinukleären Antikörpern (ANA) und/oder Antikörpern gegen glatte Muskulatur (SMA) aus. Wurde das Vorhandensein von Antikörpern gegen lösliches Leberantigen (SLA) früher als ein eigener Subtyp betrachtet, zählt man dieses heute zum Typ 1. Dieser ist in etwa der Hälfte der Fälle mit extrahepatischen Autoimmunerkrankungen wie einer Thyreoiditis, einem Morbus Basedow, einer Coombs-positiven hämolytischen Anämie, einer perniziösen Anämie oder einer Colitis ulcerosa assoziiert und findet sich gehäuft bei Nordeuropäern.

Der Typ 2 ist gekennzeichnet durch Antikörper gegen Leber- und Nieren-Microsomen 1 (LKM-1), die gehäuft bei europäischen Kindern und Jugendlichen auftreten [Manns und Strassburg 2001, Czaja und Manns 2010].

Durch die Bestimmung der HLA-Merkmale DR3 und DR4 kann eine genetische Prädisposition erkannt werden. HLA-DR3 ist assoziiert mit einem früheren Auftreten der Erkrankung, schwereren Verlaufsformen mit geringeren Remissionsraten und häufigeren Rezidiven nach Therapie sowie gehäuftem Vorkommen bei Mädchen und jungen Frauen. HLA-DR4 positive Patienten sind meist bei Erstdiagnose älter, zeigen mildere Verläufe mit besserem Therapieansprechen und weisen eine höhere Inzidenz von extrahepatischen Manifestationen auf [Krawitt 2006].

Zur Vervollständigung der Diagnostik wird entweder sonographisch gesteuert oder unter laparoskopischer Sicht (Mini-Laparoskopie) eine Leberpunktion durchgeführt. Hierbei kann in der anschließenden Histologie neben der Diagnose einer Autoimmunhepatitis auch das Ausmaß der Fibrosierung bis hin zur Leberzirrhose festgestellt werden. Die laparoskopische Leberpunktion bietet zusätzlich eine makroskopische Beurteilung der Leber.

Das histologische Bild einer Autoimmunhepatitis zeichnet sich aus durch eine Interface-Hepatitis mit periportaler lymphozytärer Infiltration, zerstörten Grenzlamellen und Mottenfraßnekrosen im angrenzenden Parenchym bis hin zu portoseptalen Brückennekrosen [Krawitt 2008].

Da es bisher keinen allein beweisenden Befund für die Diagnose der Autoimmunhepatitis gibt, hat die International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) im Jahre 1993 einen AIH-Score entwickelt, der unter Berücksichtigung von Anamnese, Klinik, Labor und Histologie die Diagnose in eine "wahrscheinliche" und eine "gesicherte" Autoimmunhepatitis unterscheidet [Johnson und McFarlane 1993]. Dieser AIH-Score wurde 1999 von der IAHG überarbeitet und im Jahre 2008 auf 4 entscheidende Kriterien vereinfacht, um eine Anwendung in der klinischen Routine möglich zu machen [Alvarez et al. 1999, Hennes et al. 2008 a] (siehe Abbildung 1). Dieser "Simplified Score" weist im Vergleich zu dem ausführlichen Score mit 95% zwar eine geringere Sensitivität (vs. 100%) auf, ist jedoch mit einer 90%igen Spezifität (vs. 73%) für den Ausschluss einer Autoimmunhepatitis besser geeignet [Czaja und Manns 2010].

Als Kriterien gelten die Autoantikörper ANA, SMA oder SLA, das Immunglobulin G, die Histologie der Leberbiopsie und das Fehlen einer viralen Hepatitis.

Das Vorhandensein der Autoantikörper ANA oder SMA mit einem Titer von $\geq 1:40$ ergibt einen Punkt; bei einem Titer $\geq 1:80$, einem LKM $\geq 1:40$ oder einem positiven SLA werden 2 Punkte vergeben.

Bei einem erhöhten IgG wird ein Punkt oder ab einem 1,1-fach über der oberen Norm erhöhten IgG werden 2 Punkte verzeichnet.

Ein Punkt wird einer mit einer Autoimmunhepatitis zu vereinbarenden Histologie zugeteilt, 2 Punkte einer typischen Histologie.

Zusätzlich geht die Abwesenheit einer viralen Hepatitis mit 2 Punkten in den Score ein.

Mit insgesamt 6 Punkten spricht man von einer wahrscheinlichen Autoimmunhepatitis, ab 7 Punkten von einer gesicherten [Hennes et al. 2008 a].

Abschließend ergänzt das positive Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie die Diagnosestellung.

VARIABLE	CUT OFF	POINTS
ANA or SMA	≥ 1:40	1 pt
ANA or SMA or LKM or SLA	≥ 1:80 ≥ 1:40 positive	2 pts *
IgG	> upper normal limit > 1.10 times upper normal limit	1 pt 2 pts
Liver histology (evidence of hepatitis is a condition sine qua non)	compatible with AIH typical AIH	1 pt 2 pts
Absence of viral hepatitis	yes	2 pts
		≥ 6 pts: probable AIH ≥ 7 pts: definite AIH

^{*}addition of points achieved for all autoantibodies maximal 2 p

Abbildung 1: "Simplified diagnostic criteria for Autoimmune Hepatitis"

1.3 Definitionen von Remission und Relapse

Die wichtigsten Ziele der Behandlung der Autoimmunhepatitis sind das Erreichen einer Remission und das Verhindern eines Rezidivs [Manns und Strassburg 2001].

Laut der im Juni 2010 veröffentlichten Therapieleitlinien der "American Association for the Study of Liver Diseases" (AASLD) wurde die Remission definiert durch Abwesenheit von Symptomen, normwertige ALT, AST, Bilirubin und Gamma-Globuline und eine unauffällige Leberhistologie bzw. inaktive Leberzirrhose [Verma et al. 2004, Montano-Loza et al. 2007 b]. Laut der AASLD setzt die Definition eines Relapse das Erreichen einer vollständigen Remission und das Absetzten der immunsuppressiven Therapie voraus. Ein Relapse beschreibt eine Erhöhung der AST über das 3-fache und/oder über das 2-fache der oberen Norm erhöhte Gamma-Globuline [Czaja et al. 1981, Montano-Loza et al. 2007 b].

Diese Laborveränderungen sind assoziiert mit dem Wiederauftreten einer Interface-Hepatitis, einem Fortschreiten der Autoimmunhepatitis mit Entwicklung einer Leberzirrhose und einer damit verbundenen Lebertransplantation [Czaja et al. 1981, Montano-Loza et al. 2007 a].

1.4 Therapie

Die AASLD hat im Juni 2010 neue Empfehlungen zur immunsuppressiven Therapie der Autoimmunhepatitis herausgegeben.

Als Indikation für diese gelten eine über das 10-fache des oberen Normbereichs erhöhte Transaminasenaktivität, eine 5-fach erhöhte Transaminasenaktivität bei gleichzeitig mindestens 2-fach erhöhten Gamma-Globulinen sowie der histologische Nachweis einer periportalen Hepatitis und/oder von Brücken- oder Mottenfraßnekrosen.

Über diese Kriterien hinaus empfiehlt die AASLD eine individuelle Entscheidung für die immunsuppressive Therapie abhängig von der Klinik und der Lebenssituation des Patienten.

Eine Leberzirrhose stellt dabei keine absolute Kontraindikation dar, jedoch sollte eine bereits "ausgebrannte" oder inaktive Leberzirrhose nicht mit Glucocorticoiden behandelt werden, da diese Patienten von einer Therapie nicht profitieren können und gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für medikamenteninduzierte Nebenwirkungen aufweisen (25% vs. 8% bei Patienten ohne Leberzirrhose) [Manns et al. 2010 a].

Zum Erreichen einer Remission unterscheidet die AASLD als Initialtherapie die Prednisolon-Monotherapie und die Kombination aus Prednisolon und Azathioprin.

Die Monotherapie beginnt in den ersten beiden Wochen mit täglich 60mg Prednisolon. Dieses wird maximal jeweils wöchentlich um 10mg bis auf 20mg Prednisolon pro Tag reduziert.

Die Kombinationstherapie beginnt in der ersten Woche mit täglich 30mg Prednisolon und 1-2mg/kg Körpergewicht (Europa) bzw. 50mg Azathioprin (USA). Ab der 2. Woche bleibt die Azathioprindosierung gleich, während das Prednisolon wöchentlich bis auf 10mg pro Tag reduziert wird. Das weitere Ausschleichen von Prednisolon erfolgt in einer Reduzierung um 5mg pro Woche, beziehungsweise ab 10mg Tagesdosis in 2,5mg Schritten, bis die Erhaltungsdosis erreicht wird, unter der noch eine laborchemische Remission besteht.

Diese Erhaltungsdosis wird solange beibehalten, bis eine laborchemische sowie eine durch eine Leberpunktion gesicherte histologische Remission der chronischen Hepatitis erreicht wurde, es zu einem Therapieversagen gekommen ist oder sich eine Arzneimittelintoleranz entwickelt hat [Czaja 2002, Czaja und Freese 2002].

Bereits nach 2 Wochen zeigen 90% der nach dieser Empfehlung behandelten Patienten eine laborchemische Verbesserung von AST, Bilirubin und Gamma-Globulinen [Czaja et al. 1988].

Auch wenn bisher eine geringe Evidenz für die Länge der Therapie besteht, wird ein Absetzen der Therapie frühestens 4 Jahre nach Erreichen einer stabilen Remission befürwortet, da die Normalisierung der hepatischen Entzündung später als die biochemische Remission erreicht wird und die Wahrscheinlichkeit von Relapse reduziert wird. Erleiden nach 1- bis 2-jähriger Therapie noch 90% der Patienten mindestens einen Relapse, so verzeichnen diesen nach über 4-jähriger Therapie dagegen nur noch 33% der Patienten [Kanzler et al. 2001 a].

Vor Absetzen der Therapie sollte als Standard eine histologische Kontrolluntersuchung der Leber erfolgen [Montano-Loza et al. 2007 b]. Während der Therapie genügen laborchemische Kontrollen von ALT und IgG, um eine Aussage über den histologischen Aktivitätsgrad geben zu können. Kombiniert erhöhte ALT und IgG gelten als Prognosefaktoren für die Fibroseprogression [Lüth et al. 2008].

Insgesamt wird die Kombinationstherapie der Monotherapie vorgezogen, da die Patienten weniger unter glucocorticoidspezifischen Nebenwirkungen wie zum Beispiel einem Diabetes mellitus, einem Cushing-Syndrom, einer Osteoporose oder einer starken Gewichtszunahme leiden [Manns et al. 2010 a].

Neben den glucocorticoidspezifischen treten bei 10% der Patienten Azathioprin abhängige Nebenwirkungen auf. Eine schwere Reaktion ist die Suppression des Knochenmarks mit Leuko- und Thrombozytopenie, als mildere Reaktionen sind unter anderen Übelkeit und Erbrechen, Fieber und Gelenkbeschwerden beschrieben [Summerskill et al. 1975, Yeoman et al. 2010].

Etwa 10-15% der Patienten sprechen nicht auf die Standardtherapie an oder reagieren mit einer Unverträglichkeit. Bei diesen Patienten kann eine Therapie mit alternativen Immunsuppressiva wie Budesonid, Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil (MMF), Tacrolimus (FK 506) oder Cyclophosphamid als Mono- oder Kombinationstherapie versucht werden [Manns et al. 2010 b, Hennes et al. 2008 b, Alvarez 2004].

Ergänzend zu der Immunsuppression sollte vor Therapiebeginn eine Hepatitis A- und B- Impfung erfolgen, um das Risiko der AIH-Patienten für virale Superinfektionen und daraus resultierenden Komorbiditäten zu senken. Die Inzidenz für diese Infektion liegt bei 1,3-1,4 pro 1000 Personenjahre [Czaja und Manns 2010].

In Studien aus den 1970/80er Jahren bei AIH-Patienten mit schwerer Manifestation zeigte sich ohne eine Therapie eine hohe Mortalität von bis zu 50% innerhalb von 3 bis 5 Jahren und eine 10-Jahres-Mortalität von 90%. Die Überlebenden zeigten gehäuft eine Zirrhoseentwicklung, Ösophagusvarizen, sowie Blutungen [Heidelbaugh und Bruderly 2006, Miyake et al. 2005].

Insgesamt gilt die Autoimmunhepatitis als die erste Lebererkrankung, bei der eine Therapie das Überleben deutlich verbessert [Manns et al. 2010 a].

1.5 Leberzirrhose und ihre Komplikationen

Die Leberzirrhose stellt den Endpunkt einer chronischen Lebererkrankung wie der Autoimmunhepatitis dar und entwickelt sich aus einer fortschreitenden Leberfibrosierung. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben ca. 30% der Patienten eine Leberzirrhose entwickelt [Kanzler et al. 2001 b, Verma et al. 2004, Werner et al. 2010].

Diese durch eine Schädigung der Hepatozyten verursachte Fibrosierung ist gekennzeichnet durch eine Zunahme und Veränderung der extrazellulären Matrix, die zu einer Ausbildung von porto-portalen, porto-zentralen oder porto-sinusoidalen Bindegewebsbrücken führt.

Durch noduläre Regeneration der Hepatozyten entsteht die Leberzirrhose. Die gebildeten Bindegewebsbrücken führen zu einem erhöhten sinusoidalen Druck, zu einer Malnutrition der Hepatozyten, sowie zu einer Diffusionsbarriere zwischen Hepatozyten und sinusoidalem Blutfluss. Dieses erklärt die portale Hypertension und die mit einer Leberzirrhose verbundenen Komplikationen wie die Entstehung von Ösophagusvarizen, eines Aszites, einer hepatischen Enzephalopathie oder eines hepatorenalen Syndroms.

Weiter werden bei einer Leberzirrhose die leberspezifische Synthese, Exkretion und Biotransformation eingeschränkt, wodurch es zu metabolischen und endokrinen Störungen wie einem Abfall der Gerinnungsfaktoren, einem Diabetes mellitus und einer Osteomalazie kommen kann. Bis die Leberzirrhose sich derartig klinisch manifestiert, sind bereits 80-90% des Parenchyms zerstört. Patienten über 60 Jahre weisen häufiger eine Leberzirrhose auf als Patienten unter 30 Jahren [Heidelbaugh und Bruderly 2006, Krawitt 2008].

1.6 Prognosefaktoren

Bei den Prognosefaktoren in Bezug auf den Verlauf der Autoimmunhepatitis muss unterschieden werden zwischen den Prognosefaktoren zum Zeitpunkt der Diagnose und denen im Verlauf der Erkrankung nach Therapiebeginn.

Bei Diagnosestellung sind folgende Faktoren beschrieben:

Das Erkrankungsalter nimmt Einfluss auf die Geschwindigkeit des Therapieansprechens. Patienten älter als 60 Jahre gehen im Vergleich zu Patienten, die jünger als 40 Jahre sind, schneller in Remission [Czaja 2009 a].

Als negativer Faktor ist die genetische Prädisposition durch einen positiven HLA DR3–Marker assoziiert mit einem gehäuften Auftreten von Relapse [Krawitt 2006].

Ein niedriges Serumalbumin und eine verlängerte Prothrombinzeit zum Zeitpunkt der Diagnose gelten als negative Faktoren für die Entwicklung einer histologisch gesicherten Leberzirrhose. Erhöhte INR-Werte führen zu einer gesteigerten Rate an Lebertransplantationen [Roberts et al. 1996, Werner et al. 2010].

Patienten mit einem positiven Anti-SLA zeigen stärkere histologische Veränderungen, längere Behandlungszeiten, mehr Relapse nach Therapieende und eine höhere Rate an Lebertransplantationen oder Tod durch Leberversagen [Czaja et al. 2002 a, Czaja et al. 2002 b, Ma et al. 2002].

Schon vor Therapiebeginn sollte eine besondere Aufmerksamkeit auf die Patienten gerichtet werden, bei denen die oben genannten negativen Faktoren zutreffen.

Im Verlauf der Erkrankung zeigt sich, dass Patienten mit einer niedrigen Prednisolondosis von unter 20mg/d zu Beginn der Therapie sowie Relapse innerhalb der ersten 3 Monate nach Erreichen einer Remission einen deutlich negativen Einfluss auf die Entwicklung einer Leberzirrhose haben [Miyake et al. 2005].

Auch zeigt sich eine höhere Rate einer Leberzirrhoseentwicklung und einer Lebertransplantation bei den Patienten, die nach 12 Monaten keine Remission erreichten [Czaja und Manns 2010].

Der Einfluss der Höhe der ALT ist in der Literatur nicht abschließend geklärt. Eine hohe ALT zu Beginn der Therapie gilt als protektiver Faktor vor Lebertransplantation oder Tod. Im Verlauf dagegen führt eine erhöhte ALT von > 40U/l gehäuft zu einer dekompensierten Leberzirrhose, die wiederum mit Lebertransplantation oder Tod kombiniert ist [Werner et al. 2010, Miyake et al. 2005].

1.7 Verlauf und Endpunkte

Insgesamt handelt es sich bei der Autoimmunhepatitis um eine Erkrankung, die sehr gut auf eine immunsuppressive Therapie anspricht und daher eine hohe Überlebensrate zeigt. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 98%. Selbst Patienten mit einer zum Zeitpunkt der Diagnose bestehenden Leberzirrhose haben unter Therapie noch ein 10-Jahres-Überleben von 90% [Czaja und Manns 2010, Roberts et al. 1996].

Nach 12-monatiger Therapie, bei der 75% der Patienten eine Glucocorticoidsteroid-Monotherapie mit einer durchschnittlichen Dosis von 36mg Prednisolon täglich bekamen und 15% eine Kombination aus Prednisolon und Azathioprin, zeigen 60% der Patienten eine laborchemische Remission [Werner et al. 2010]. Eine vollständige Remission in Form von normwertigen Laborwerten und einer histologischen Normalisierung der hepatischen Entzündung erreichen 87% der Patienten nach 3-jähriger Therapie. Initial erhielten 63% der Patienten eine Prednisolon-Monotherapie (30-40mg/d), 7% eine Kombination aus Prednisolon

(20-40mg/d) und Azathioprin (50-100mg/d) und 11% eine Low-Dose-Monotherapie mit Prednisolon (20mg/d) [Miyake et al. 2005].

Nach Absetzen des Prednisolons erleiden 33-90% der Patienten Relapse. Das Auftreten eines Relapse ist von der Dauer der Therapie abhängig. Patienten, die über 4 Jahre immunsupprimiert waren, verzeichnen zu 33% Relapse. Bei 2- bis 4-jähriger Therapie steigt die Wahrscheinlichkeit eines Relapse auf 83% und bei unter 2-jähriger Therapie auf 90%.

Das gehäufte Auftreten von Relapse führt zu einer größeren Wahrscheinlichkeit, eine Leberzirrhose zu entwickeln (38% vs. 4%) [Kanzler et al. 2001, Montano-Loza et al. 2007 a].

Unbehandelt bilden 49% der Patienten mit einer milden Form der Autoimmunhepatitis innerhalb von 15 Jahren eine Leberzirrhose aus [De Groote et al. 1978].

Trotz einer Therapie entwickeln 13% der Patienten im Verlauf der Erkrankung eine dekompensierte Leberzirrhose. Unter gleichen Therapiebedingungen wie Patienten, die keine Leberzirrhose entwickeln, erreichen diese Patienten keine vollständige Remission [Miyake et al. 2005].

Aus der Leberzirrhose heraus entwickelt sich bei 4% der Typ 1 AIH-Patienten innerhalb von 10 Jahren ein Hepatozelluläres Karzinom (HCC). Insgesamt besteht bei einer Autoimmunhepatitis ein Risiko von 1,1% pro Jahr, an einem HCC zu erkranken [Montano-Loza 2008, Yeoman et al. 2008]. Auch wenn dies eher eine seltene Komplikation darstellt, wird ein halbjähriges HCC-Screening mittels einer Abdomensonographie und einer AFP-Bestimmung bei Vorliegen einer Leberzirrhose empfohlen [Yeoman et al. 2010].

Bei einem fulminaten Leberversagen, einer progredienten Leberinsuffizienz aufgrund der Leberzirrhose oder bei zirrhosebedingten Komplikationen, die durch eine konservative Therapie nicht mehr beherrschbar sind, stellt die orthotope Lebertransplantation die letzte therapeutische Option dar.

Jedoch macht die Autoimmunhepatitis aufgrund der guten Prognose bei frühzeitiger Therapie nur einen Anteil von 4-5% der Lebertransplantationen in den USA und Europa aus und weist eine 5-Jahres-Überlebensrate von 73-91% auf [Schramm et al. 2010, Seaberg et al. 1998, Adam et al. 2003]. Ein Rezidiv erleiden etwa 20-40% der Transplantierten [Hübscher 2001, Neuberger 2002].

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Für die Datenerhebung wurden die Krankheitsverläufe von 283 Patienten mit der Diagnose einer Autoimmunhepatitis betrachtet. Diese wurden im Zeitraum von 1974-2004 in der I. Medizinischen Klinik der Universitätsklinik der Johannes-Gutenberg-Universität (JGU) Mainz und von 2002-2010 in der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) betreut. Die Daten der Mainzer Patienten stammen aus einer dort erstellten Datenbank. Die Hamburger Daten wurden aus den Krankenakten des Hauptarchivs, des Archivs der Poliklinik sowie der elektronischen Datenerfassung der I. Medizinischen Klinik des UKE erhoben.

Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung erfolgte diese mit einem nicht standardisierten Fragebogen, wodurch 129 Patientenakten eine nicht ausreichende Datenlage aufwiesen. Von den ursprünglich 283 Patienten wurden daher 154 Patienten in die Auswertung einbezogen, die eine Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten besaßen.

Da in den Krankenakten bzw. in der Datenbank nicht bei jedem der verbliebenen 154 Patienten alle Variablen ausreichend dokumentiert waren, variiert die Fallzahl n mit den jeweiligen Analysen der Variablen.

Die Beobachtungszeit der eingeschlossenen Patienten betrug im Median 38 Monate mit der kürzesten Beobachtung von 12 Monaten und der längsten von 372 Monaten und im Mittel 57,3 (+/- 4,6) Monate. Diese ist definiert durch die Dauer in Monaten von Therapiebeginn bis zum letzten Akteneintrag.

Folgende Variablen wurden erhoben:

- Patientennummer
- Alter bei Diagnose und Geschlecht
- Immunologische Begleiterkrankungen
- Symptome bei Diagnose (Ikterus, Müdigkeit, Pruritus, abdominelle Schmerzen, Gelenkbeschwerden)
- Autoantikörper (ANA, AMA, SMA, SLA/LP, LKM)
- Hepatitisserologie (HBs-Ag, Anti-HBc-AK, Anti-HCV-AK)
- Leberhistologien (bei Diagnose, sowie vorhandene Kontrollhistologien)
- Milzsonographie
- Zirrhosekomplikationen bei Diagnose und im Verlauf (Aszites, Ösophagusvarizen, hepatische Enzephalopathie, hepatorenales Syndrom)
- Laborparameter im Verlauf (vor Therapie, 1, 3, 6 und 12 Monate nach Therapiebeginn, sowie zum Ende der Beobachtungszeit)
 - Transaminasen AST und ALT
 - o AP
 - o Bilirubin
 - o Immunglobulin G (IgG) und Gamma-Globuline
- Anfangstherapie mit Dosierung von Prednisolon und Azathioprin
- Erhaltungstherapie mit Dosierung von Prednisolon, Azathioprin, Mycophenolatmofetil (MMF), 6-Mercaptopurin (6-MP), Tacrolimus, Ciclosporin A und Ursodesoxycholsäure (UDCA)
- Dauer der Prednisolon- und Azathioprinbehandlung
- Therapieumstellung auf Alternativimmunsuppressiva, sowie Gründe dieser Umstellung
- Therapieauslass und erneute Therapie bei Relapse
- Anzahl der Relapse in der gesamten Beobachtungszeit
- Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms
- Tod oder Transplantation
- Beobachtungszeit von Therapiebeginn bis zum letzten Akteneintrag

2.2 Definitionen einzelner Variablen

Die Laborparameter sollten zu den Zeitpunkten 1, 3, 6 und 12 Monate nach Therapiebeginn erhoben werden. Aufgrund der unregelmäßigen Ambulanzbesuchen der Patienten wurden die Zeitpunkte um +/- 1 bei 3 und 6 Monaten, sowie um +/- 2 bei 12 Monaten ausgedehnt.

Um die Kriterien einer vollständigen Remission zu erfüllen, mussten die Laborparameter AST, ALT und IgG im Normbereich (AST/ALT: Frauen 10-35U/l, Männer 10-50U/l; IgG: 7-16g/l) liegen. Eine partielle Remission erstreckte sich bis zum 2-fachen der oberen Norm.

Ein Relapse wurde definiert durch das Überschreiten der 2-fachen oberen Norm von AST, ALT und IgG nach dem Erreichen einer vollständigen Remission.

Als Zirrhotiker galten Patienten, die eine histologisch gesicherte Leberzirrhose diagnostiziert bekamen oder mindestens unter einer eindeutigen Komplikation der Leberzirrhose in Form von Aszites, Ösophagusvarizen, einer hepatischen Enzephalopathie oder eines hepatrenalen Syndroms litten.

Der Prognosefaktor "ikterische Hepatitis" bezeichnet alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose einen Ikterus, jedoch keine Leberzirrhose aufwiesen.

Die schriftlich vorliegenden Histologiebefunde (144 von 148) der Leberpunktionen wurden ausgewertet. Eine typische Pathologie zeichnete sich durch mindestens 2 von 3 der folgenden Merkmale aus: Periportale Entzündung, Pseudorosettenbildung und lymphoplasmazelluläre Infiltrate. Als zu vereinbarende Pathologie musste eines dieser Kriterien erfüllt sein und kein Hinweis auf eine anderweitige Lebererkrankung vorliegen.

Dem AIH-Score wurden die "Simplified diagnostic criteria for Autoimmune Hepatitis" der International Autoimmune Hepatitis Group von 2008 zugrunde gelegt und aus den hierfür benötigten Variablen berechnet [Hennes et al. 2008 a].

Die Therapie bestand aus Prednisolon, in der Regel begonnen mit 1mg/kg Körpergewicht und rasch auf eine Erhaltungstherapie von 5-10mg/d reduziert in Kombination mit Azathioprin 1-1,5mg/kg Körpergewicht.

Als Endpunkt wurde das negative Outcome als eine Leberzirrhoseentwicklung, eine Lebertransplantation oder das Eintreten des Todes bis zum Ende der jeweiligen Beobachtungszeit definiert.

Der kombinierte Endpunkt stellte eine Erweiterung des negativen Outcomes um die Therapieumstellung aufgrund unzureichenden Ansprechens dar.

2.3 Statistische Methoden

Die erstellte Microsoft Excel-Tabelle wurde in das Datenprogramm SPSS Version 18 ® (SPSS Inc.) überführt und mit dessen Hilfe ausgewertet.

Die deskriptive Statistik wurde durch Häufigkeitsanalysen und Kreuztabellen mit einem Chi²-Test ausgewertet.

Die Überprüfung des Einflusses der verschiedenen Variablen auf das Erreichen einer vollständigen Remission nach 6- und 12-monatiger Therapie erfolgte mittels zeitunabhängiger univariater Cox-Regression sowohl bei den kategorialen als auch bei den metrischen Variablen.

Die univariate Testung möglicher Einflussfaktoren auf das Erreichen einer vollständigen Remission bis zum Ende der jeweiligen Beobachtung sowie auf das negative Outcome wurde mithilfe des Log-Rang-Tests bei kategorialen bzw. mithilfe der zeitabhängigen Cox-Regression bei metrischen Variablen bestimmt. Metrische Variablen, die nicht normalverteilt waren, wurden logarithmiert analysiert.

Hierbei galten Werte p > 0,05 als nicht signifikant, $p \le 0,05$ als signifikant und $p \le 0,01$ als hochsignifikant.

Für ausgewählte kategoriale Variablen (Erreichen einer vollständigen Remission im gesamten Beobachtungszeitraum, transplantatfreies Überleben) wurden die Ergebnisse in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Die Darstellungen kategorialer Häufigkeitsverteilungen erfolgten mittels Tortendiagramm und gruppierten sowie einfachen Balkendiagrammen.

3. Ergebnisse

3.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Von den 154 Patienten mit Autoimmunhepatitis waren 120 weiblich (77,9%) und 34 männlich (22,1%).

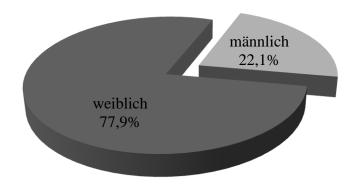


Abbildung 2: Geschlechtsverteilung

Das mediane Alter bei Diagnose der Erkrankung betrug 47 Jahre, wobei der jüngste Patient 8 Jahre und der älteste 85 Jahre alt waren. Das mittlere Alter betrug 45,5 (+/- 1,4) Jahre.

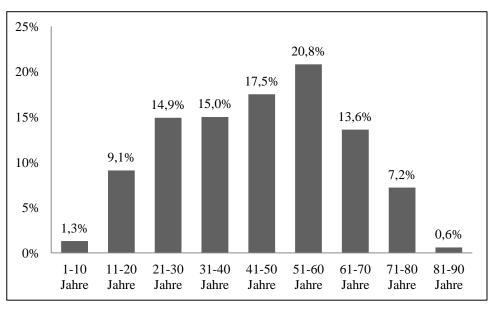
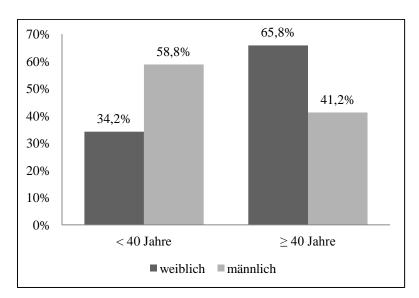


Abbildung 3: Altersverteilung, kategorisiert in 10-Jahres-Schritten

Geschlechtsspezifisch betrachtet lagen das mediane Alter der weiblichen Patienten bei 47,3 Jahren (Range: 8-85 Jahre) und das mittlere Alter bei 47,3 (+/- 1,5) Jahren. Die männlichen Patienten erkrankten im Median mit 34,5 Jahren (Range: 8-76 Jahre) und im Durchschnitt mit 39,2 (+/- 3,4) Jahren. Bei der Unterteilung des Diagnosealters in jünger als 40 Jahre und ab 40 Jahren zeigte sich in Bezug auf das Geschlecht ein hochsignifikanter Unterschied (p = 0,009). Dabei waren 34,2% der Frauen (41 von 120) und 58,8% der Männer (20 von 34) jünger als 40 Jahre alt.



<u>Abbildung 4:</u> Altersverteilung nach jünger oder ab 40 Jahren, kategorisiert nach dem Geschlecht

3.2 Immunologische Begleiterkrankungen

Bei 44 Patienten (28,6%) bestand bei der Diagnose eine immunologische Begleiterkrankung. Davon hatten 26 Patienten (59,1%) eine immunologische Schilddrüsenerkrankung und 8 Patienten (18,2%) einen Diabetes mellitus Typ 1. Andere begleitende Immunerkrankungen waren Systemischer Lupus Erythematodes, Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Multiple Sklerose, Sjögren-Syndrom, Asthma bronchiale und ein Antiphospholipidsyndrom. Beim Vergleich der Patienten jünger als 40 Jahre und ab 40 Jahren zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich einer weiteren immunologischen Begleiterkrankung (p = 0,019). 18% (11 von 61) der unter 40-Jährigen verzeichneten noch mindestens eine weitere immunologische Begleiterkrankung, dagegen 35,5% (33 von 93) der Patienten ab 40 Jahren. Bezüglich des Geschlechts zeigte sich kein Unterschied (p = 0,243).

3.3 Symptome bei Diagnose

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung litten 114 von 154 beurteilten Patienten (76,5%) an mindestens einem der unten angeführten Symptome.

Als häufigstes Symptom gaben fast die Hälfte der Patienten Müdigkeit an (49%, 72 von 147). Neben abdominellen Schmerzen, welche 34,2% (50 von 146) beklagten, waren 33,1% (49 von 148) der Patienten ikterisch. Mit 13,8% (20 von 145) der Patienten zählte der Pruritus zu den selteneren Symptomen. Gelenkbeschwerden wurden von 15% (15 von 77) der Patienten beobachtet.

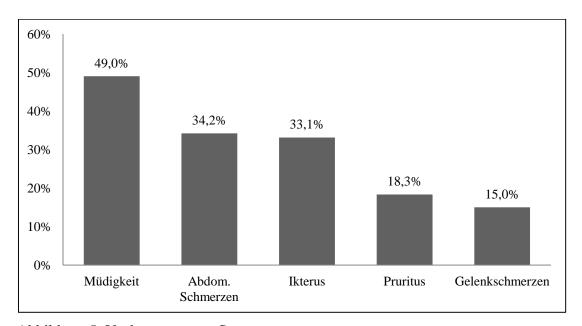


Abbildung 5: Vorkommen von Symptomen

Hinsichtlich der Symptome Müdigkeit, abdomineller Schmerz, Juckreiz und Gelenkschmerz lässt sich eine Tendenz (p = 0,057) bezüglich des Geschlechts feststellen. Unter mindestens einem Symptom litten 73,9% der Frauen, dagegen nur 55,9% der Männer.

3.4 Labor bei Diagnose

Das Hauptaugenmerk wurde auf die für eine Autoimmunhepatitis entscheidenden Laborparameter AST, ALT, AP, Bilirubin, IgG und Gamma-Globuline gerichtet.

Die Transaminasen AST und ALT wurden aufgrund unterschiedlicher Normbereiche geschlechtsspezifisch betrachtet; dieser liegt für Frauen bei 10-35U/l, für Männer bei 10-50U/l.

Die AST betrug für die weiblichen Patientinnen (n = 115) im Median 204U/l bei einem Minimum von 26U/l und einem Maximum von 4717U/l und im Mittel 427,8 (+/- 61,5) U/l. Die männlichen Patienten (n = 32) dagegen besaßen einen Median von 212,5U/l (Range: 27-1516U/l) und einen Mittelwert von 352 (+/- 64,4) U/l. In der Gesamtbetrachtung der AST (n = 147) lag der Median bei 205U/l (Range: 26-4717U/l) bei einem Mittelwert von 411,3 (+/-50,1) U/l.

Die ALT ergab bei den weiblichen Patientinnen (n = 115) einen Median von 226U/l mit einem Minimum von 25U/l sowie einem Maximum von 2975U/l. Der Median der männlichen Patienten (n = 32) war 256,5U/l (Range: 19-2316U/l) und der Mittelwert war 530,6 (+/-107,3)U/l.

Beim Vergleich der Mittelwerte von AST und ALT bezüglich des Geschlechts ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,22,\ p=0,67$). Geschlechtsunabhängig betrachtet (n=147) stellte sich für die ALT ein Median von 230U/l (Range: 19-2975U/l) und ein Mittelwert von 513,2 (+/- 50,6) U/l dar.

Ein hochsignifikanter Unterschied findet sich jedoch bei den Mittelwerten von AST und ALT in Bezug auf das Vorhandensein von mindestens einem Symptom (p = 0,009, p = 0,007). Patienten mit mindestens einem Symptom hatten eine mittlere AST von 234,2 (+/- 1,1) U/l und eine mittlere ALT von 292,3 (+/- 1,1) U/l. Mit einer mittleren AST von 123,8 (+/- 1,2) U/l und einer mittleren ALT von 162,4 (+/- 1,2) U/l waren die Mittelwerte der symptomfreien Patienten deutlich niedriger.

Die Alkalische Phosphatase zeigte bei 133 Patienten den Median von 200U/l (Range: 39-1357U/l) und den Mittelwert von 252,8 (+/- 17,8) U/l. Der Normbereich der Alkalischen Phosphatase beträgt 35-129U/l.

Das Gesamt-Bilirubin (Norm < 1,1mg/dl) wies 1,2mg/dl im Median (Range: 0,3-42,1mg/dl) und 4mg/dl im Mittel auf (n = 139). Zum Zeitpunkt der Diagnose trat bei 52,5% (n = 139) der Patienten ein erhöhtes Gesamt-Bilirubin auf.

Das Immunglobulin G ist mit der Norm von 7-16g/l versehen. Der Median lag bei 21,3g/l (Range: 8,9-52,6g/l) und der Mittelwert bei 23,3 (+/- 0,9) g/l.

Die Gamma-Globuline, angegeben in Prozent des Gesamteiweißes (Norm: 10,3-18,2%), besaßen den Median von 22,8% mit dem Minimum von 9% und dem Maximum von 55,5% und den Mittelwert von 24,5 (+/- 0,9)%. Diese wurden bei 117 Patienten bestimmt.

Tabelle 1: Labor vor Therapiebeginn

	ALT (U/l)	AST (U/l)	AP (U/l)	Bilirubin (mg/dl)	IgG (g/l)	Gamma- Globuline (%)
Mittelwert	411,3	513,2	252,8	4,0	23,3	24,5
Median	205,0	230,0	200,0	1,2	21,3	22,8
Minimum	26,0	19,0	39,0	0,3	8,9	9,0
Maximum	4717,0	2975,0	1357,0	42,1	52,6	55,5
n	147	147	133	139	115	117

Als Autoantikörper wurden ANA, SLA/LP und SMA, sowie AMA und LKM ausgewertet. Von 150 wurden 138 Patienten (92%) mindestens auf einen der Autoantikörper ANA, SLA oder SMA positiv getestet. Ein positiver LKM zeigte sich bei 12 von 137 Patienten (8,8%) und ein positiver SLA bei 21 von 134 Patienten (15,7%). Einen positiven AMA in der Immunfluoreszenz oder im ELISA hatten 8 von 152 Patienten (5,3%).

Der mediane Titer des ANA betrug 1:160 (Range: 1:0 - 1:20480, n = 150), der mediane Titer des SMA lag bei 1:40 (Range: 1:0 - 1:5120, n = 144) und des AMA bei 1:0 (Range: 1:0 - 1:2560, n = 78).

<u>Tabelle 2:</u> Titer der Autoantikörper bei Diagnose

	ANA Titer	SMA Titer	AMA Titer
	(1:80 = 80)	(1:80 = 80)	(1:80 = 80)
Median	160	40	0
Minimum	0	0	0
Maximum	20480	5120	2560
n	150	144	78

Bei 4,3% (6 von 139) der Patienten fand sich bei Diagnosestellung ein positives HBs-Antigen als Hinweis für eine replikative Hepatitis B. Ein positiver Anti-HBc-Antikörper zeigte sich bei 10,7% (15 von 140) der Patienten als Hinweis einer stattgefundenen Hepatitis B-Infektion. Von diesen Patienten besaßen 3 sowohl ein positives HBs-Antigen als auch einen positiven Anti-HBc-Antikörper.

Einer von 138 Patienten (0,7%) zeigte einen positiven Anti-HCV-Antikörper, jedoch war das Ergebnis einer HCV-PCR in der Patientenakte nicht dokumentiert.

3.5 Leberhistologie

Zur Diagnostik wurde bei 144 von 154 Patienten eine Leberpunktion durchgeführt mit anschließender histologischer Untersuchung

45,8% (65 von 142) der Patienten hatten eine histologisch typische Autoimmunhepatitis, eine zu vereinbarende Histologie 45,8% (65 von 142). Die restlichen 8,4% (15 von 152) der Leberpunktate waren vom schriftlichen Befund her histologisch nicht primär mit einer Autoimmunhepatitis vereinbar. Innerhalb dieser Arbeit war es leider nicht möglich, die histologischen Schnitte von den Patienten durch einen Referenzpathologen begutachten zu lassen.

Eine histologische Leberzirrhose bei Diagnose hatten bereits 24,3% (35 von 144) der Patienten entwickelt. Von diesen konnte bei zwei Patienten die Ätiologie nicht hinreichend geklärt werden.

Im Verlauf der Erkrankung wurde bei 35 Patienten eine Kontrollhistologie gewonnen.

3.6 Zeichen und Komplikationen der Leberzirrhose

Eine Abdomensonographie wurde bei 142 der insgesamt 154 beobachteten Patienten zu Beginn des Krankheitsverlaufes dokumentiert. Dabei wurde bei 54 Patienten (38%) eine Splenomegalie als ein Zeichen der Leberzirrhose diagnostiziert. Im Rahmen einer Ösophago-Gastro-Duedenoskopie wurden bei 24,2% (15 von 62) der Patienten Ösophagusvarizen festgestellt.

Als Komplikationen der Leberzirrhose hatten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits 3,7% (5 von 134) der Patienten einen Aszites, 1,5% (2 von 136) eine hepatische Enzephalopathie und 1,3% (1 von 75) ein hepatorenales Syndrom entwickelt.

Bei gemeinsamer Betrachtung der histologisch gesicherten Leberzirrhose und den oben genannten spezifischen Komplikationen ergab sich, dass 32,2% (46 von 143) der an einer Autoimmunhepatitis erkrankten Patienten zum Diagnosezeitpunkt eine Leberzirrhose entwickelt hatten.

Bei Betrachtung des Vorhandenseins einer Leberzirrhose im Bezug auf das Erkrankungsalters kategorisiert in jünger oder ab 40 Jahren, zeigte sich in eine Tendenz (p = 0,051). Ein größerer Anteil der älteren Patienten war bereits bei Diagnose an einer Leberzirrhose erkrankt, 38,8% (33 von 86) der ab 40-Jährigen, dagegen nur 22,8% (13 von 57) der unter 40-Jährigen.

3.7 AIH-Score

Bei 95 Patienten konnte der AIH-Score aus den vorhandenen Daten errechnet werden. Demnach galten 53 (55,8%) Patienten als sicher und 25 (26,3%) als wahrscheinlich an einer Autoimmunhepatitis erkrankt. Die übrigen 17 Patienten (17,9%) erreichten bei der Ermittlung des Scores nicht die benötigte Punktzahl.

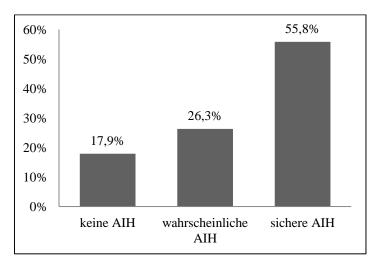


Abbildung 6: Diagnose anhand des AIH-Scores

Bei Betrachtung der einzelnen Komponenten des AIH-Scores zeigte sich folgende Punkteverteilung: 87,8% der Patienten (130 von 148) erhielten für das Vorhandensein von Autoantikörpern 2 Punkte und 6,1% (9 von 148) einen Punkt. Für erhöhte IgG-Werte erreichten 66,1% der Patienten (76 von 115) 2 Punkte und 9,6 % (11 von 115) einen Punkt. Bei 45,8% (65 von 142) der Patienten ergab eine typische Histologie 2 Punkte und bei 45,8% (65 von 142) ergab eine zu vereinbarende Histologie einen Punkt. Als letzte Komponente verzeichneten 95,7% der Patienten (133 von 139) 2 Punkte für die Abwesenheit einer akuten viralen Hepatitis.

<u>Tabelle 3:</u> Punkteverteilung im AIH-Score

	Antikörper	IgG	Leberhistologie	Abwesenheit einer viralen Hepatitis
2 Punkte	87,8%	66,1%	45,8%	95,7%
1 Punkt	6,1%	9,6%	45,8%	
0 Punkte	6,1%	24,3%	8,5%	4,3%
n	148	115	142	139

3.8 Therapie

Alle Patienten erhielten während ihres Beobachtungszeitraumes eine immunsuppressive Therapie.

Als Initialtherapie lag die mediane Prednisolondosis bei 50mg/d mit einer Minimaldosis von 0mg/d und einer Maximaldosis von 250mg/d, die mittlere Dosis bei 53,6 (+/- 2,6) mg/d (n = 133). Die initiale Azathioprindosierung wurde mit einem Median von 75mg/d (Range: 0-200mg/d) und mit einem Mittel von 63 (+/- 4,3) mg/d verabreicht (n = 111).

Bei 21 von 154 der Patienten war lediglich eine Erhaltungs-, jedoch keine Initialtherapie dokumentiert worden und bei 22 Patienten konnten keine Angaben bezüglich der Azathioprindosis gefunden werden. Aus den übrigen 111 Patienten nahmen 89 Patienten (80,2%) als Initialtherapie eine Kombination aus Prednisolon und Azathioprin, 20 Patienten (18%) nur Prednisolon und 2 Patienten (1,8%) nur Azathioprin als Monotherapie ein.

Beim Vergleich der mittleren Dosierungen im Hinblick auf das Erreichen einer vollständigen Remission 12 Monate nach Therapiebeginn zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied bei der mittleren Azathioprindosis (p = 0,009). Patienten, die eine vollständige Remission erreichten bekamen mit 74,6 (+/- 1,1) mg/d Azathioprin im Mittel eine höhere Dosis als Patienten, die eine partielle oder keine Remission erreichten (56,8 (+/- 1,1) mg/d Azathioprin).

Die mittlere Dosierung von Prednisolon zeigte bei den oben genannten Gruppen keine Signifikanz (p = 0,120). Patienten mit vollständiger Remission erhielten im Mittel 45,9 (+/1,1) mg/d Prednisolon, Patienten mit partieller oder keiner Remission im Mittel 47 (+/-1,1) mg/d.

Retrospektiv konnte nach 12 Monaten Therapie bei 153 von 154 Patienten eine Erhaltungstherapie nachvollzogen werden. Ein Patient nahm bereits nach 3 Monaten keine Therapie mehr ein. Dieser litt bei Diagnosestellung unter einer Leberzirrhose, erreichte lediglich eine partielle Remission und wurde nach 15-monatiger Beobachtung lebertransplantiert bei einer Gesamtbeobachtungszeit von 22 Monaten.

In der Erhaltung konnte bei 150 Patienten die Prednisolondosis erfasst werden, die mediane Dosis lag bei 5mg/d (Range: 0-30mg/d) und die mittlere Dosis bei 6,2 (+/- 0,4) mg/d. Die Azathioprindosierung konnte bei 150 Patienten festgehalten werden und lag im Median bei 75mg/d (Range: 0-200mg/d) und im Mittel bei 78,3 (+/- 3) mg/d.

Eine Kombination aus Prednisolon und Azathioprin erhielten 70,6% (108 von 153) der Patienten, 4,6% (7 von 153) der Patienten eine Prednisolon-Monotherapie und 12,4% (19 von 153) der Patienten eine Azathioprin-Monotherapie. Bei 2% (3 von 153) der Patienten war nach 12 Monaten Therapie nur eine Prednisoloneinnahme dokumentiert, während eine Angabe über die mögliche Einnahme von Azathioprin fehlte.

11,1% (17 von 153) der Patienten unterlagen einem anderen Therapieschema. Zusätzlich zur Kombination aus Prednisolon und Azathioprin erhielten 6 Patienten (3,9%) UDCA und ein Patient (0,7%) MMF.

Anstelle von Azathioprin nahmen in Kombination mit Prednisolon ein Patient (0,7%) UDCA, ein Patient (0,7%) Tacrolimus, 3 Patienten (2%) MMF, sowie ein Patient (0,7%) MMF und Ciclosporin A ein.

3 Patienten (2%) bekamen eine Kombination aus Azathioprin und UDCA und ein Patient (0,7%) Azathioprin und Budesonid.

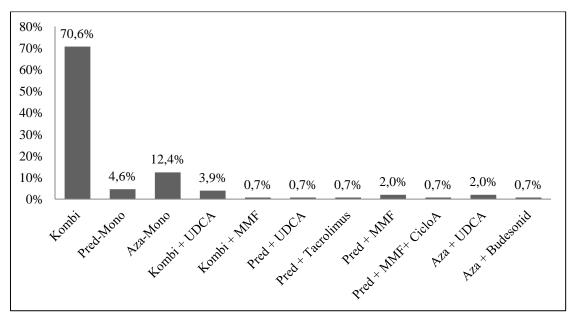


Abbildung 7: Erhaltungstherapie

Im Laufe der Beobachtung wurde bei 38 von 166 (22,9%) Patienten die Therapie umgestellt, bei 16 Patienten infolge einer Unverträglichkeit gegenüber der vorherigen Immunsuppressiva, bei 9 Patienten wegen unzureichenden Ansprechens, bei einem Patienten bedingt durch eine Studienteilnahme und bei einem Patienten aufgrund eines kolorektalen Karzinoms. Den restlichen 11 der 38 therapieumgestellten Patienten konnte kein Grund zugeordnet werden.

Bei 8,4% (13 von 154) der Patienten wurde ein Absetzen der Therapie aus verschiedenen Gründen wie Erreichen des Therapiezieles oder Incompliance dokumentiert, von denen 2 Patienten eine erneute Therapie begannen.

Zum Ende der jeweiligen Beobachtung erhielten 34,5% der Patienten (49 von 142) Prednisolon. Bei der Datenerhebung wurde die Dauer der Azathioprineinnahme nicht erfasst. Die mediane Dauer der Prednisolonbehandlung war 24 Monate (Range: 0-324 Monate) bei einer medianen Beobachtungszeit von 38 Monaten (Range: 12-372 Monate). Im Mittel wurden die Patienten 35,4 (+/- 3,3) Monate mit Prednisolon behandelt bei einer mittleren Beobachtung von 57,3 (+/- 4,6) Monaten.

3.9 Erreichen einer vollständigen oder partiellen laborchemischen Remission

Bei Betrachtung der Behandlungserfolge nach 12-monatiger Therapie konnte bei 70,1% (103 von 147) der Patienten eine vollständige Remission, in Form von normwertigen Transaminasen und IgG, verzeichnet werden. Eine partielle Remission erlangten 21,8% (32 von 147), die übrigen 8,2% (12 von 147) der Patienten erreichten zu diesem Zeitpunkt weder eine vollständige noch eine partielle Remission.

Innerhalb des ersten Monats nach Therapiebeginn erzielten 26,2% (33 von 126) der Patienten eine vollständige und 34,1% (43 von 126) eine partielle Remission. Nach 3 Monaten befanden sich 44,4% (56 von 126) der Patienten in vollständiger und 41,3% (52 von 126) in partieller Remission. Zum Zeitpunkt des 6. Monats nach Therapiebeginn waren in vollständiger Remission 61,2% (85 von 139) der Patienten und in partieller Remission 30,2% (42 von 139).

<u>Tabelle 4:</u> Status der Remission nach x Monaten Therapie

	Monat 1	Monat 3	Monat 6	Monat 12
vollständige Remission	26,2 %	44,4 %	61,2 %	70,1 %
partielle Remission	34,1 %	41,3 %	30,2 %	21,8 %
keine Remission	39,7 %	14,3 %	8,6 %	8,2 %
n	126	126	139	147

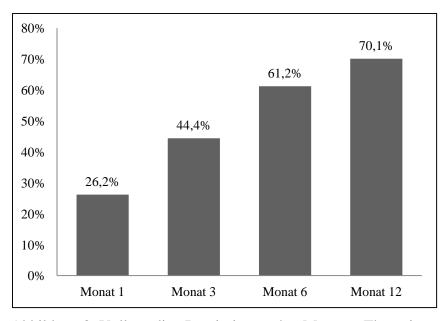


Abbildung 8: Vollständige Remission nach x Monaten Therapie

Bei Auswertung der Tatsache, ob die Patienten während des ersten Therapiejahres überhaupt in Remission gegangen sind, zeigte sich, dass 77,6% (118 von 152) der Patienten eine vollständige, 17,8% (27 von 172) eine partielle und 4,6% (7 von 152) der Patienten weder eine vollständige noch eine partielle Remission erreichten. Diese Differenz erklärt sich dadurch, dass Patienten, die binnen des ersten Jahres in vollständige Remission gegangen waren, zum Zeitpunkt 12 Monate lediglich eine partielle Remission aufwiesen. Zusätzlich erhöht sich das zu betrachtende Gesamtkollektiv, da bei 5 Patienten ein Labor nach 1, 3 oder 6 Monaten, jedoch nicht nach 12 Monaten vorhanden war.

Die mediane Zeit bis zum Erreichen einer vollständigen Remission lag bei 6 Monaten (Range: 1-216 Monate) bei einer medianen Beobachtungsdauer von 38 Monaten (Range: 12-372 Monate) und im Mittel bei 14,3 (+/- 2,4) Monaten bei einer mittleren Beobachtung von 57,3 (+/- 4,6) Monaten.

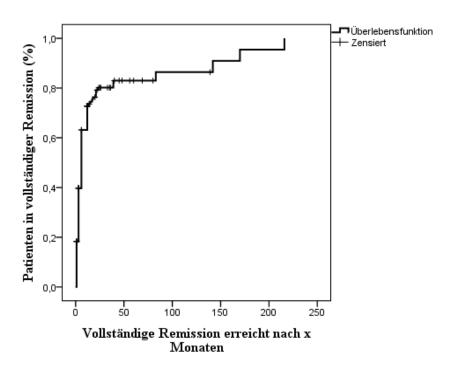


Abbildung 9: Anteil der Patienten mit vollständiger Remission nach x Monaten

Am Ende der Beobachtungszeit zeigten 78,6% der Patienten (121 von 154) eine komplette laborchemische Remission. Von diesen befanden sich 72,1% (111 von 154) unter Therapie und nur 6,5% (10 von 154) ohne Immunsuppression. Die anderen 21,4% der Patienten (33

von 154) waren in partieller oder in keiner Remission. Davon befanden sich 14,3% (22 von 154) unter Therapie und 7,1% (11 von 154) ohne Immunsuppression.

Bei 37,8% (48 von 127) wurde während der jeweiligen Beobachtungszeit mindestens ein Relapse dokumentiert.

3.10 Verlauf der Autoimmunhepatitis

Im gesamten Patientenkollektiv wurde während 735,2 Patientenjahren keine Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms dokumentiert.

Im Laufe der individuellen Beobachtung wurden bei 1,9% (3 von 154) der Patienten eine Lebertransplantation oder ein leberassoziierter Tod dokumentiert. 2 dieser Patienten verstarben zu den Zeitpunkten 12 und 25 Monate nach Therapiebeginn und der 3. Patient wurde nach 15 Monaten lebertransplantiert bei einer Gesamtbeobachtungszeit von 22 Monaten. Die beiden Patienten, die nach 12 bzw. 25 Monaten verstarben, erlitten jeweils einen Relapse in ihrer Beobachtungszeit. Die Anzahl der Relapse wurde bei dem lebertransplantierten Patienten nicht dokumentiert.

Bei Betrachtung des Status der Remission nach 6 Monaten Therapie zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied beim Eintreffen von Transplantation oder Tod (p = 0,000). Dieses Ereignis trat mit 1,6% bei Patienten mit partieller bzw. keiner Remission (1 von 63) häufiger ein als bei Patienten in vollständiger Remission (1,1%, 1 von 88).

Der Status der Remission zum Zeitpunkt 6 Monate nach Therapiebeginn konnte bei dem dritten Patienten, bei dem das negative Ereignis eintrat, aufgrund fehlender Laborwerte nicht festgelegt werden.

Zu den Zeitpunkten 1, 3 und 12 Monate nach Therapiebeginn zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten, die eine vollständige, und denen, die eine partielle bzw. keine Remission erreichten, in Bezug auf das Eintreten von Lebertransplantation oder Tod (p = 0.860, p = 0.380, p = 0.350).

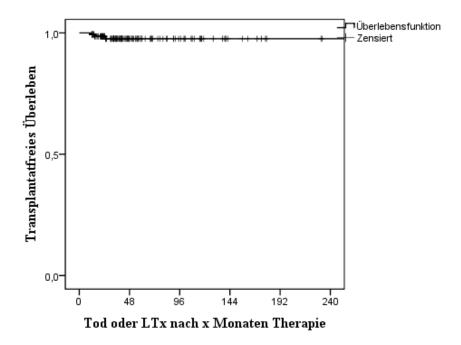


Abbildung 10: Transplantatfreies Überleben

Im Bezug auf das negative Outcome, definiert durch Entwicklung einer Leberzirrhose, Lebertransplantation oder Tod, waren 4,5% (7 von 154) der Patienten hiervon betroffen.

Die Entwicklung einer Leberzirrhose war bei 4 Patienten festgestellt worden. Ein Patient entwickelte diese nach 39 Monaten Therapie bei einer Gesamtbeobachtung von 45 Monaten. Hier konnte die Anzahl der Relapse nicht nachvollzogen werden. Die übrigen 3 Patienten erkrankten zu den Zeitpunkten 80, 110 und 256 Monaten nach Therapiebeginn an einer Leberzirrhose mit der jeweiligen Beobachtungszeit von 84, 139 und 326 Monaten. Im Verlauf erlitten diese 3 Patienten 2, 10 bzw. 5 Relapse.

Bei diesen Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied für das Eintreten des negativen Outcomes, abhängig davon, ob sie nach 6 Monaten eine vollständige oder eine partielle bzw. keine Remission erreichten (p = 0.027).

2,3% (2 von 88) der Patienten, die sich in vollständiger Remission befanden, erlitten ein negatives Outcome. Dagegen trat dieses bei 6,3% (4 von 63) der Patienten, die sich in partieller oder keiner Remission befanden, ein. Bei einem Patienten konnte der Status der Remission nicht bestimmt werden.

Wie bei dem Eintreten von Tod oder Lebertransplantation, zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede für das Eintreten des negativen Outcomes in Abhängigkeit von

dem Status der Remission nach 1, 3 und 12 Monaten Therapie (p = 0,820, p = 0,686, p = 0,237).

Wenn das negative Outcome um die Therapieumstellung aufgrund von Therapieversagen erweitert wird, traf dieser kombinierte Endpunkt auf 10,4% (16 von 154) der Patienten zu.

Die Therapieumstellung aufgrund unzureichenden Ansprechens betraf 9 Patienten, von denen 3 nach einjähriger Therapie in vollständiger Remission waren. Bei ihnen erfolgte die Therapieumstellung nach 18, 48 und 75 Monaten. Die anderen 6 Patienten befanden sich in partieller oder keiner Remission nach einem Jahr Therapie und wurden nach 6, 7, 20, 22 und 30 Monaten umgestellt. Bei einem Patienten konnte nicht vollzogen werden, wann die Therapieumstellung erfolgte.

Im Hinblick auf diesen kombinierten Endpunkt zeigten sich signifikante Unterschiede sowohl in Bezug auf die vollständige Remission zum Zeitpunkt 6 Monate als auch zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapiebeginn (p = 0.016, p = 0.037).

Während nach 6 Monaten Therapie bei 4,5% (4 von 88) der Patienten in vollständiger Remission der kombinierte Endpunkt eintrat, trat er bei 17,5% (11 von 63) der Patienten, die in partieller oder keiner Remission waren, ein.

Zum Zeitpunkt des 12. Monats verzeichneten 6,8% (7 von 103) der Patienten in vollständiger Remission und 20% (9 von 45) der Patienten in partieller oder keiner Remission den kombinierten Endpunkt.

Nach 1 und 3 Monaten konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (p = 0.103, p = 0.525).

3.11 Univariate Analyse einzelner Einflussfaktoren auf die vollständige Remission nach 6 und 12 Monaten

Für die Bestimmung möglicher Einflussfaktoren auf das Erreichen einer vollständigen Remission nach 6 und 12 Monaten nach Therapiebeginn wurden folgende Variablen mithilfe der univariaten Cox-Regressionsmethode analysiert:

Alter, Geschlecht, mindestens ein Autoantikörper (ANA, SMA und SLA/LP), mindestens ein Symptom (Müdigkeit, abdomineller Schmerz, Gelenkschmerzen und Juckreiz), ikterische Hepatitis (ohne Zirrhose), Alter kategorisiert (≤ 40 Jahre und ≥ 60 Jahre) und Leberzirrhose.

Eine Leberzirrhose zum Zeitpunkt der Diagnose zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer vollständigen Remission nach 6 Monaten Beobachtung (p = 0.018). Patienten ohne Leberzirrhose gingen zu 67,7% (65 von 96) in vollständige Remission, Patienten mit Leberzirrhose dagegen zu 46,7% (21 von 45). Nach 12-monatiger Therapie lag kein signifikanter Einfluss vor (p = 0.130).

Eine Tendenz zeigte sich beim Erkrankungsalter nach 6-monatiger Therapie (p = 0,060). 64,4% (38 von 59) der Patienten ≤ 40 Jahre, dagegen nur 43,8% (14 von 32) der Patienten ≥ 60 Jahre, erreichten zu diesem Zeitpunkt eine vollständige Remission.

Die anderen Variablen zeigten keine signifikanten Einflüsse auf das Erreichen einer Remission nach 6 und 12 Monaten Therapie (6 Monate: Alter: p=0,064, Geschlecht: p=0,942, mindestens ein Autoantikörper: p=0,987, mindestens ein Symptom: p=0,857 ikterische Hepatitis: p=0,106. 12 Monate: Alter: p=0,679, Geschlecht: p=0,657, mindestens ein Autoantikörper: p=0,274, mindestens ein Symptom: p=0,218, ikterische Hepatitis: p=0,247, Alter kategorisiert: p=0,384).

3.12 Univariate Analyse einzelner Einflussfaktoren auf die vollständige Remission im gesamten Beobachtungszeitraum

Für die Bestimmung möglicher Einflussfaktoren auf das Erreichen einer vollständigen Remission innerhalb der gesamten Beobachtung wurden folgende Variablen mithilfe eines zeitabhängigen Log-Rang-Tests analysiert:

Alter (kategorisiert in ≤ 40 Jahre und ≥ 60 Jahre), Geschlecht, mindestens ein Autoantikörper (ANA, SMA und SLA/LP), mindestens ein Symptom (Müdigkeit, abdomineller Schmerz, Gelenkschmerzen und Juckreiz), ikterische Hepatitis (ohne Zirrhose) und Leberzirrhose und Alter (kategorisiert in ≤ 40 Jahre und ≥ 60 Jahre).

Eine Leberzirrhose zum Zeitpunkt der Diagnose zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Erreichen einer vollständigen Remission in der gesamten Beobachtung (p = 0,046). Patienten ohne Leberzirrhose gingen zu 87,5% (84 von 96) in vollständige Remission, Patienten mit Leberzirrhose dagegen zu 80,4% (37 von 46).

Eine Tendenz (p = 0,091) wurde für die Variable ikterische Hepatitis (unter Ausschluss der Patienten mit Leberzirrhose) festgestellt. 93,5% (29 von 31) der ikterischen Patienten, dagegen 82,4% (89 von 108) ohne ikterische Hepatitis erreichten die vollständige Remission im Gesamtbeobachtungszeitraum.

Die anderen Variablen besaßen keinen Einfluss (Geschlecht: p = 0,574, Symptome: p = 0,922, mindestens ein Autoantikörper: p = 0,672, Alter kategorisiert: p = 0,129).

3.13 Univariate Analyse des Therapieansprechens auf das negative Outcome

Mithilfe des Log-Rang-Tests wurde ein möglicher Einfluss des Therapieansprechens in Form von Erreichen einer vollständigen Remission im 1., 3., 6. und 12. Monat der Therapie auf das negative Outcome untersucht.

Hierbei zeigte sich bei keinem der Zeitpunkte ein signifikanter Einfluss des Erreichens der vollständigen Remission auf das negative Outcome (1. Monat: p = 0.959, 3. Monat: p = 0.225, 6. Monat: p = 0.666, 12. Monat: p = 0.128).

3.14 Univariate Analyse einzelner Einflussfaktoren auf das negative Outcome

Für die Ermittlung möglicher Einflussfaktoren auf das negative Outcome, beschrieben durch Entwicklung einer Leberzirrhose, Lebertransplantation oder Tod wurden folgende bei Diagnosestellung erhobenen Variablen mithilfe des Log-Rang-Tests analysiert:

Geschlecht, mindestens ein Autoantikörper (ANA, SMA und SLA/LP), mindestens ein Symptom (Müdigkeit, abdomineller Schmerz, Gelenkschmerzen und Juckreiz), ikterische Hepatitis (ohne Zirrhose), Leberzirrhose und Immunglobulin G (kategorisiert in kleiner und größer der 1,5-fachen oberen Norm).

Mithilfe einer zeitabhängigen univariaten Cox-Regression wurden die Variablen Alter, die Laborwerte von AST, ALT Bilirubin, Immunglobulin G und Gamma-Globuline zum Zeitpunkt der Diagnose sowie die initialen Dosierungen von Prednisolon und Azathioprin analysiert.

Eine signifikante Korrelation zeigte sich beim Erkrankungsalter (p = 0,039). Mit jedem steigendem Jahr des Erkrankungsalters erhöht sich das Risiko, das negative Outcome zu erreichen um 7,5% ($\exp(B) = 1,075, 95\%$ CI 1,004 – 1,151). Da das Alter auf den Tod jedoch einen natürlichen Einfluss ausübt, wurde für diesen möglichen Prognosefaktor der Einfluss auf die Progression zu einer dekompensierten Leberzirrhose separat getestet. Dieser konnte nicht gezeigt werden (p = 0,463).

Ebenfalls als negativer Einflussfaktor galt das Fehlen von Antikörpern (ANA, SMA und SLA/LP) (p = 0,037). Verzeichneten nur 3,6% (5 von 138) der Patienten mit positiven Antikörpern das negative Outcome, trat dieses jedoch bei 16,7% (2 von 12) der Patienten ohne Antikörpern auf.

Eine deutliche Tendenz als Einflussfaktor zeigt ein normwertiges Immunglobulin G (p = 0,051). Während bei 2,8% (3 von 106) der Patienten mit erhöhtem IgG das negative Outcome dokumentiert war, erlitten dieses 13% (3 von 23) der Patienten mit einem IgG unterhalb der 1,5-fachen oberen Norm.

Alle anderen analysierten Variablen zeigten keinen Einfluss auf das negative Outcome (Geschlecht: p = 0,719, mindestens ein Symptom: p = 0,292, ikterische Hepatitis: p = 0,666, Leberzirrhose: p = 0,684, AST: p = 0,388, ALT: p = 0,259, Bilirubin: p = 0,766, IgG: p =

0,194, Gamma-Globuline: p=0,574, Anfangsdosierung von Prednisolon: p=0,638, Anfangsdosierung von Azathioprin: p=0,280).

4. Diskussion

Die Autoimmunhepatitis stellt trotz der nicht vollständig geklärten Pathogenese eine gut zu behandelnde Krankheit dar. Bei einer frühzeitigen, auf den Patienten abgestimmten Therapie können die Entwicklung einer Leberzirrhose und die möglichen Komplikationen in Form eines Aszites, eines hepatorenalen Syndroms oder einer hepatischen Enzephalopathie sowie eine daraus resultierende Lebertransplantation vermieden werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen möglichen Einfluss der Geschwindigkeit des Erreichens einer vollständigen Remission auf das Outcome festzustellen. Weiter sollten mögliche, bei Diagnose vorhandene Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf untersucht werden, um dem gefährdeten Patienten in Zukunft eine besondere Aufmerksamkeit und eine individuelle Therapie zukommen zu lassen.

4.1. Unterschiede zum Zeitpunkt der Diagnose

4.1.1 Erkrankungsalter und Geschlecht

Wie in der Literatur erwähnt, zeigte sich in unserer Arbeit eine für die Autoimmunhepatitis typische Alters- und Geschlechtsverteilung.

In unserem Patientenkollektiv erkrankten die Patienten mit einem durchschnittlichem Alter von 45,5 (+/- 1,4) Jahren und einem medianem Alter von 47 Jahren (Range: 8-85 Jahre). Der Anteil der weiblichen Patientinnen lag bei 77,9%.

Czaja [2009 a] beschreibt in seiner Arbeit ein ähnliches Verteilungsmuster. Die Patienten erkrankten mit einem mittleren Alter von 47 (+/-1) Jahren und einem medianem Alter von 49 Jahren (Range: 13-82 Jahren) etwa 2 Jahre später an einer Autoimmunhepatitis. Der Anteil der weiblichen Patienten betrug bei ihm 81%.

Auch Feld et al. [2005] zeigen eine derartige Verteilung in ihrem Patientenkollektiv auf. Das Erkrankungsalter lag bei Feld et al. im Durchschnitt bei 43,5 (+/- 16,6) Jahren (Range: 9-75 Jahre) und der Anteil der Frauen bei 75,3%.

4.1.2 Symptome und Laborwerte

Werner et al. [2010] geben als häufigstes Symptom der Patienten mit 69% Müdigkeit und Erschöpfung an. 47% der Patienten besaßen einen Ikterus und 33% litten an abdominellen Schmerzen.

Die Patienten unseres Kollektivs gaben mit 49% seltener Müdigkeit und Erschöpfung an, 34,2% litten an abdominellen Schmerzen und 33,1% zeigten einen Ikterus.

Wurden in der Literatur 34-45% asymptomatische Patienten beschrieben [Kogan et al. 2001, Feld et al. 2005, Miyake et al. 2005], traf dieses nur auf 23,5% unserer Patienten zu.

Das Vorhandensein von Symptomen war signifikant abhängig von der Höhe des Mittelwertes der AST und ALT (p= 0,009, p= 0,007). Patienten mit hohen AST und ALT zeigten häufiger Symptome als Patienten mit niedrigen Laborwerten.

Diese Korrelation zwischen der Höhe von ALT und dem Vorhandensein von Symptomen stellen auch Kogan et al. [2002] fest. Die Patienten, die keine Symptome aufwiesen, besaßen niedrigere ALT Werte, als die Patienten mit Symptomen.

Ein positiver ANA oder SMA im Serum wurde in der Arbeit von Miyake et al. [2005] bei 95% verzeichnet. Ähnliche Zahlen wies auch unser Patientenkollektiv mit 92% der Patienten auf, die entweder einen positiven ANA, SMA oder SLA besaßen.

4.1.3 AIH-Score

Kritisch zu beurteilen ist sicherlich, dass nach Anwendung des modifizierten AIH-Scores nur 82,1% unseres Patientenkollektivs eine sichere oder wahrscheinliche Autoimmunhepatitis hatten und 17,9% nicht die nötige Punktzahl erreichten.

Bei Betrachtung der Punkteverteilung für die einzelnen Komponenten des Scores werden mögliche Gründe für die niedrigen Punktezahlen deutlich.

Eine mögliche Fehlerquelle ist die Tatsache, dass die Leberhistologien nicht von einem Referenzpathologen untersucht wurden, sondern von verschiedenen Pathologen. Zusätzlich wurden die histologischen Einteilungen bezüglich des Scores anhand der schriftlichen Befunde gestellt, nicht jedoch durch erneutes Mikroskopieren der Materialproben.

Weiter erhielten 24,3% der Patienten, bei denen ein Ausgangswert für IgG nachzuvollziehen war, bei normwertigen IgG keine Punkte in dieser Kategorie.

Einen Punkt für ein erhöhtes IgG bis zur 1,1-fachen oberen Norm bekamen 9,6%.

In die Berechnung des Scores gingen lediglich ein erhöhtes IgG, wie in den "Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis" beschrieben, nicht jedoch erhöhte Gamma-Globuline, wie in dem ausführlichen Diagnose Score von 1999, ein [Hennes et al. 2008 a, Alvarez et al. 1999]. In dem ausführlichen Score wurden IgG und Gamma-Globuline gleichberechtigt verwendet. Bei Einschluss der Gamma-Globuline hätten lediglich 20% der Patienten keinen und 5,2% einen Punkt in dieser Kategorie erhalten.

Miyake et al. [2010] stellen fest, dass der Simplified Score zwar eine höhere Spezifität als der ausführliche Score besitzt (99% vs. 93%), jedoch eine niedrigere Sensitivität (85% vs. 100%). Weiter legt der Simplified Score eine starke Gewichtung auf das Vorhandensein von positiven Autoantikörpern und ein erhöhtes IgG, weshalb er für Patienten mit einer atypischen Ausprägung weniger geeignet ist.

Wie viele Patienten eine wahrscheinliche bzw. gesicherte Autoimmunhepatitis hatten, wurde bei unseren Patienten mit dem ausführlichen Score jedoch nicht überprüft.

Da die I. Medizinische Klinik der Universitätsklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz und die I. Medizinische Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf als Zentren für autoimmune Lebererkrankungen gelten, finden sich hier gehäuft Patienten mit atypischen Krankheitsverläufen ein. Damit könnten die niedrigeren Punktezahlen des AIH-Scores unserer Patienten erklärt werden.

Auch das gute Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie stellt nach dem ausführlichen AIH-Score von Alvarez et al. [1999] ein wichtiges Kriterium für die Diagnosesicherung der AIH dar. Das frühe Therapieansprechen und die hohen Remissionsraten unseres Patientenkollektivs bestätigten die Diagnose der Autoimmunhepatitis.

4.2 Definition einer Remission

In der Literatur gibt es bisher keine einheitliche Definition für eine vollständige oder partielle Remission, sodass ein besonderes Auge auf die jeweilige Definition gelegt werden muss, um die Ergebnisse vergleichen zu können.

Wir bevorzugten aufgrund der Literatur eine strenge Definition der Remission mit normwertigen Transaminasen und IgG, die wir als vollständige Remission sowie als unser ideales Therapieziel bezeichneten.

Czaja et al. [1981] weisen eine Assoziation zwischen einer über das 3-fache der oberen Norm erhöhte AST und dem Vorhandensein einer Interface Hepatitis nach. Diese histologisch nachweisbare chronisch aktive Hepatitis zeigte sich bei 60% der Patienten mit 2-fach erhöhten Transaminasen.

Auch Lüth et al. [2008] zeigen, dass erhöhte ALT und IgG in Kombination ein Korrelat für einen negativen Krankheitsverlauf in Form von Fibroseprogression darstellen und deshalb in Kombination als negative Prognosefaktoren gelten.

Weiter beschreiben Miyake et al. [2005] einen deutlich negativen Einfluss von über 40U/l erhöhte ALT auf das Fortschreiten der Autoimmunhepatitis zu einer dekompensierten Leberzirrhose.

Erhöhte Transaminasen bis zur 2-fachen oberen Norm assoziieren Verma et al. [2004] mit der Entwicklung einer Leberzirrhose unter Therapie und damit mit einem schlechten Outcome.

Aus diesen Gründen plädieren Verma et al. [2004] wie wir für normwertige Transaminasen als Ziel der Therapie und als Definition der Remission.

Wir plädieren für einheitliche Definitionen, um einen Vergleich zwischen verschiedenen Arbeiten und den dazugehörigen Therapieschemata zu erleichtern. Die Remission sollte dabei in eine vollständige mit normwertigen Transaminasen und IgG sowie in eine partielle mit Transaminasen und IgG bis zum 2-fachen der oberen Norm unterteilt werden.

Nicht alle Autoren [Verma et al. 2004, Miyake et al. 2005, Werner et al. 2010] berücksichtigen bei der Definition der Remission die erhöhten Immunglobuline G.

Weiter wurden in der untersuchten Literatur keine Hinweise für geschlechtsspezifisch beurteilte Transaminasen gefunden. Dieser geschlechtsabhängige Unterschied sollte bei der Beurteilung der Transaminasen beachtet werden, da z. B. eine weibliche Patientin mit einer

ALT von 45U/l im Gegensatz zu einem männlichen Patienten nur eine partielle Remission aufweist.

Die bisherige Definition der Remission in der Literatur (erhöhte Transaminasen bis zum 2fachen der oberen Norm) bezeichneten wir lediglich als eine partielle Remission.

Trotz unserer strengen Kriterien erreichten wir bessere Remissionsraten als die bisher beschriebenen [Werner et al. 2010, Czaja 2009 a, Manns et al. 2010].

4.3 Therapieergebnisse

4.3.1 Remission innerhalb des ersten Therapiejahres

Die Frequenz von Patienten, die innerhalb des ersten Therapiejahres eine vollständige bzw. eine partielle Remission erreichten, variiert von Autor zu Autor.

Insgesamt erreichten bei Betrachtung des gesamten ersten Therapiejahres 77,6% unserer Patienten eine vollständige Remission und 17,8% zumindest eine partielle Remission

Werner et al. [2010] stellen bei 66,2% der dokumentierten Patienten eine vollständige, bei 31,2% eine partielle Remission und bei 2,6% keine Remission während des ersten Therapiejahres fest. Bei einem Vergleich mit unseren Zahlen ist zu berücksichtigen, dass Werner et al. bei der Definition der Remission lediglich die ALT berücksichtigen und eine partielle Remission bis zum 5-fachen der oberen Norm zählt. Diese Patienten galten in unserer Arbeit als Patienten ohne Remission.

Ein Unterschied zwischen den beiden Arbeiten liegt auch in der Art und Dosierung der Therapie.

90% der Patienten von Werner et al. erhielten eine Glucocorticoid-Therapie mit einer durchschnittlichen Dosis von 36mg Prednisolon. Lediglich 15% der Patienten bekamen zusätzlich zu Beginn Azathioprin und sogar 4% nahmen keine initiale Therapie ein.

In unserer Arbeit begannen alle Patienten eine initiale Therapie. Mit 80,2% nahmen im Vergleich zu Werner et al. deutlich mehr Patienten eine Kombinations-Therapie aus Prednisolon und Azathioprin ein. Nur 18% erhielten eine Monotherapie. Die durchschnittliche Prednisolondosis zu Beginn der Therapie war zusätzlich mit 53,6mg pro Tag höher.

Zeigte die Höhe der initialen Prednisolondosis keinen Einfluss auf das Erreichen der Remission nach 12 Monaten, so war jedoch die durchschnittliche Azathioprindosis der Patienten mit vollständiger Remission nach 12 Monaten mit 74,6mg pro Tag signifikant höher als die der Patienten mit einer partiellen oder ohne Remission (56,8mg, p = 0,009). Die durchschnittliche Azathioprindosis wird in der Arbeit von Werner et al. nicht beschrieben, sodass diesbezüglich ein Vergleich nicht möglich ist.

Die von uns beobachteten Patienten erhielten eine individuell angepasste Therapie, bei der die Geschwindigkeit des Therapieansprechens in Form von Dosisanpassung berücksichtigt wurde. In der Behandlung einer chronischen Hepatitis C wird das Therapieschema bereits abhängig von der Viruslast nach 4- und 12-wöchiger Therapie und der Geschwindigkeit des Ansprechens individuell angepasst [Ferenci et al. 2005].

Die Unterschiede in der Therapie könnten neben anderen Faktoren eine mögliche Erklärung für das bessere Abschneiden unseres Kollektivs in Bezug auf das Erreichen einer Remission innerhalb der ersten 12 Monate sein. Ob dieser Unterschied jedoch signifikante Einflüsse ausübt, steht noch zur Diskussion.

4.3.2 Remission im 1., 3., 6. und 12. Therapiemonat

Manns et al. [2010] beschreiben in den Therapieleitlinien der "American Association for the Study of Liver Diseases" (AASLD) eine laborchemische Verbesserung von AST, Bilirubin und Gamma-Globulinen innerhalb von 2 Wochen nach Therapiebeginn bei 90% der behandelten Patienten. Eine vollständige laborchemische sowie histologische Remission ist jedoch selten innerhalb von 12 Monaten zu erwarten [Czaja et al. 1987, Czaja et al. 2002].

Das Erreichen einer vollständigen Remission im ersten Therapiejahr wurde in unserer Arbeit zu den Zeitpunkten 1, 3, 6 und 12 Monaten nach Therapiebeginn ausgewertet.

Zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapiebeginn zeigte sich eine vollständige laborchemische Remission bei 70,1% aller Patienten.

Eine mögliche Erklärung für die bessere Remissionsrate im Vergleich könnte in den unterschiedlichen Therapieschemata liegen. Die Patienten unseres Patientenkollektivs wurden deutlich aggressiver immunsuppressiv behandelt als in den aktuellen US-amerikanischen Therapieleitlinien empfohlen.

Erhielt jeder der von uns eingeschlossenen Patienten die Immunsuppression, sieht die AASLD im Gegensatz eine Indikation zur Therapie bei Transaminasenerhöhungen über dem 10-fachen der oberen Norm bzw. eine 5-fach erhöhte Transaminasenaktivität bei gleichzeitig mindestens 2-fach erhöhten Gamma-Globulinen sowie dem histologischen Nachweis einer periportalen Hepatitis und/oder Brücken- oder Mottenfraßnekrosen.

Als Initialtherapie empfahl die Leitlinie entweder eine Prednisolon-Monotherapie mit anfänglich 60mg Prednisolon täglich oder eine Prednisolon-Azathioprin-Kombinationstherapie, bestehend aus 30mg Prednisolon und 1-2mg/kg Körpergewicht Azathioprin pro Tag. In der Prednisolon-Monotherapie wurde das Prednisolon ab der 3. Woche um 10mg wöchentlich bis auf 20mg/d reduziert. In der Kombinationstherapie blieb die Azathioprindosis erhalten, während das Prednisolon ab der 2. Therapiewoche bis auf 10mg/d wöchentlich reduziert wurde.

Als Erhaltungstherapie galt die noch minimale immunsuppressive Dosis, unter der eine laborchemische Remission bestand.

In den von uns untersuchten Fällen erhielten die Patienten ebenfalls eine Kombination aus Prednisolon und Azathioprin oder eine Monotherapie mit Prednisolon bzw. Azathioprin.

Die Hauptgewichtung lag in der Kombinationstherapie aus Prednisolon und Azathioprin, welche 80,2% aller Patienten als initiale und 70,6% als erhaltende Therapie einnahmen. Die medianen Dosierungen waren im Vergleich zu den Therapieleitlinien der AASLD höher. In unserem Fall lagen die medianen Dosierungen in der Initialtherapie mit 50mg/d Prednisolon und 75mg/d Azathioprin im Glucocorticoidbereich deutlich höher als bei Manns et al. [2010]. Die Erhaltungstherapie lag bei uns in vergleichbaren Dosierungen. Die Patienten erhielten im Median 5mg Prednisolon täglich bei 1-2mg/kg Körpergewicht Azathioprin pro Tag. Zusätzlich erhielten 15,1% unseres Patientenkollektivs bereits nach 12-monatiger Therapie kein Prednisolon mehr.

Der entscheidende Unterschied zeigte sich in der höher dosierten initialen Immunsuppression und dem rascheren Erreichen der niedrigen Erhaltungsdosis, wodurch Steroidnebenwirkungen reduziert wurden.

Czaja [2009 a] erreichte eine Remissionsrate von 77% erst nach 24 Monaten Therapie. Nach 18 Monaten befanden sich 63% seines Patientenkollektivs bzw. 11% nach 6 Monaten in Remission.

Beim Vergleich mit unseren Ergebnissen ist auch hier wieder zu berücksichtigen, dass bei Czaja die Remission durch lediglich AST innerhalb der 2-fachen oberen Norm sowie normwertige Gamma-Globuline und normwertiges Bilirubin definiert war.

Diese Patienten wiesen in unserer Arbeit jedoch eine partielle Remission auf. Würden wir unsere Patienten zusammenfassen, die nach 12-monatiger Therapie eine vollständige (70,1%) bzw. partielle (21,8%) Remission erreichten, so würden sich 91,9% der Patienten mit einem

Ansprechen auf die Therapie zeigen. Diese deutlich besseren Ergebnisse in unserer Arbeit zeigten sich zudem zu einem um 6 Monate früheren Zeitpunkt als bei Czaja. Bereits nach 6-monatiger Therapie befanden sich 91,4% unserer Patienten in vollständiger (61,2%) bzw. partieller (30,2%) Remission.

Selbst nach 3-monatiger Therapie erreichten 85,7% eine vollständige (44,4%) bzw. eine partielle (41,3%) Remission.

4.3.3 Mittlere Zeit bis zum Erreichen der Remission

In der Arbeit von Czaja [2009 a] erreichen die Patienten eine Remission, definiert durch Symptomfreiheit, normwertiges Bilirubin und Gamma-Globuline sowie AST unterhalb der 2-fachen oberen Norm, im Median nach 15 Monaten und im Mittel nach 22 Monaten.

Im Vergleich erlangten unsere Patienten die vollständige Remission (normwertige AST, ALT und IgG) in weniger als der Hälfte der Zeit.

Die mediane Zeit lag bei 6 Monaten (Range: 1-216 Monate) bei einer medianen Beobachtungsdauer von 38 Monaten (Range: 12-372 Monate) und im Mittel bei 14,3 (+/- 2,4) Monaten bei einer durchschnittlichen Beobachtung von 57,3 (+/- 4,6) Monaten. Der große Unterschied zwischen der medianen und durchschnittlichen Zeit bis zum Erreichen der Remission erklärt sich dadurch, dass bereits nach 6 Monaten 61,2% und nach 12 Monaten 70,1% der Patienten in vollständiger Remission waren.

4.3.4 Relapse vs. anhaltende Remission

Montano-Loza et al. [2007 a] beschreiben, dass 77% der Patienten Relapse erlitten, während 23% eine anhaltende Remission innerhalb der jeweiligen Beobachtungszeit (17-341 Monate) verzeichnen konnten. Ein Relapse wurde jedoch im Vergleich zu unserer Arbeit großzügiger definiert. Dieser wurde bei einer über das 3-fache der oberen Norm erhöhte AST verzeichnet. In der Arbeit von Verma et al. [2004] verzeichnen 75% der Patienten einen Relapse bei Transaminasen oberhalb der 2-fachen oberen Norm. Czaja et al. [2009 a] berichten über Relapsequoten von 75-90% in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Erreichens der Remission.

In den untersuchten Fällen erlitten lediglich 37,8% der Patienten Relapse, die bereits bei einer über das 2-fache der oberen Norm erhöhten AST gezählt wurden. 62,2% der Patienten hatten während ihrer jeweiligen Beobachtungszeit eine anhaltende Remission. Diese Zahlen sind jedoch kritisch zu beurteilen, da die durchschnittlichen Beobachtungszeiten der beiden Patientenkollektive die Tendenz besaßen unterschiedlich lang gewesen zu sein (p = 0,082). Patienten ohne einen Relapse hatten mit durchschnittlich 46,7 (+/- 5,9) Monaten (Range: 12-372 Monate) eine kürzere Beobachtungszeit als Patienten mit einem Relapse (Mittelwert: 76,2 (+/- 8,9) Monate, Range: 12-326 Monate). Daher konnten diese als nicht gleich lang angesehen werden. In einer längeren Beobachtungszeit ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, einen Relapse zu erleiden.

Im Vergleich zu der oben genannten Literatur scheint es in dem von uns beschriebenen Therapiealgorithmus zu weniger Rückfällen zu kommen.

Zusätzlich zeigen Montano-Loza et al. [2007 a], dass das negative Outcome in Form von Entwicklung einer Leberzirrhose, Lebertransplantation oder Tod als eine Spätfolge wiederholender Relapse anzusehen und mit diesen assoziiert sind. Um diese erkennen zu können, sei aber ein mindestens 5-jähriges Überleben notwendig.

Eine Assoziation der Relapse mit einem negativen Outcome konnte in unserer Arbeit statistisch nicht analysiert werden, da bei der Datenerhebung die Zeitpunkte der Relapse nicht erfasst wurden und somit eine Korrelation mit der Beobachtungszeit nicht möglich war. Von den Patienten, die eine Leberzirrhose entwickelt hatten, zeigten diese bei einer Gesamtbeobachtungszeit von 84, 326 und 139 Monaten jeweils 2, 5 und 10 Relapse. Bei 2 der 3 Patienten, die lebertransplantiert wurden bzw. verstarben, wurde bei einer Gesamtbeobachtung von 12 und 25 Monaten jeweils nur ein Relapse festgestellt.

Patienten mit einem guten Outcome, bei denen weder die Entwicklung einer Leberzirrhose, die Lebertransplantation oder der Tod eingetreten waren, erlitten durchschnittlich 0,7 (+/- 0,1) Relapse und im Median keinen Relapse (Range: 0-6 Relapse).

Erhöhte Transaminasen über das 2-fache der oberen Norm spiegeln eine chronisch aktive Hepatitis wider, weshalb diese der Definition eines Relapse entsprechen sollten [Czaja et al. 1981]. Da Lüth et al. [2008] bei einer Kombination aus erhöhter ALT und IgG eine Fibroseprogression feststellten, plädieren wir für das Einbeziehen des erhöhten IgG in die Definition des Relapse.

Eine einheitliche Definition würde den Vergleich von Literatur deutlich erleichtern. Zusätzlich sollte geklärt werden, ob eine derartige Transaminasen- und IgG-Erhöhung unter immunsuppressiver Therapie bereits als ein Relapse gezählt wird oder nur nach abgesetzter Therapie.

4.3.5 Überlebensrate des Gesamtkollektivs

Die Überlebensrate von den an AIH erkrankten Patienten hat sich dank immer früherer Erkennung der Krankheit und einer gezielten modernen immunsuppressiven Therapie in den letzten Jahren deutlich verbessert.

Herrschte in Studien aus den 1970/80er Jahren bei AIH-Patienten mit schwerer Manifestation ohne Therapie noch eine 10-Jahres-Mortalität von 90% [Heidelbaugh und Bruderly 2006, Miyake et al. 2005], so konnten Roberts et al. [1996] im Vergleich mit einer gesunden altersund geschlechtsgleichen Bevölkerungsgruppe keinen Unterschied mehr im 10-Jahres-Überleben feststellen (AIH-Patienten: 93% vs. Vergleichsgruppe: 94%).

Dagegen beschreiben Werner et al. [2010] ein niedrigeres 15-Jahres-Überleben von AIH-Patienten im Vergleich mit einer gesunden alters- und geschlechtsgleichen Bevölkerungsgruppe.

Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung, sowie einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 57,3 (+/- 4,6) Monaten konnte in unserer Arbeit keine 10-Jahres-Überlebensrate erhoben werden.

Jedoch verstarben leberassoziiert in der gesamten Beobachtungszeit (735,2 Patientenjahre) lediglich 1,3% (2 von 154) der Patienten.

Die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnose und der damit verbundenen immunsupressiven Therapie sollte stark betont werden, da 49% der Patienten, die bei einer milden Form nicht behandelt wurden, innerhalb von 15 Jahren eine Leberzirrhose entwickelten [De Groote et al. 1978]. Zusätzlich sinkt die 10-Jahres-Überlebensrate ohne eine adäquate Therapie auf 67% [Czaja 2009 b].

4.4 Einflussfaktoren auf die Remission und das negative Outcome

4.4.1 Einfluss der Leberzirrhose bei Diagnose auf die Remission und das negative Outcome

In der von uns untersuchten Literatur wurde die Leberzirrhose als Einflussfaktor auf das Erreichen einer Remission bisher nicht beschrieben, lediglich auf das Langzeitoutcome in Form eines transplantatfreien Überlebens [Roberts et al. 1996].

Bei unseren Patienten hatte eine Leberzirrhose zum Zeitpunkt der Diagnose einen negativen Einfluss auf das Erreichen einer vollständigen Remission nach 6 Monaten Therapie (46,7% vs. 67,7%). Im Therapieverlauf wurde der negative Einfluss einer Leberzirrhose nach 12 Monaten Therapie aufgehoben, sodass kein signifikanter Einfluss mehr bestand. Jedoch bei Betrachtung der gesamten Beobachtungszeit zeigte sich der Einfluss der Leberzirrhose auf das Erreichen der Remission.

Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von Verma et al. [2004] überein. Diese stellten ebenfalls einen zeitlichen Unterschied in Bezug auf das Erreichen einer vollständigen Remission zwischen Patienten mit und ohne Leberzirrhose fest (3 vs. 4 Monate).

Werner et al. [2010] und Feld et al. [2005] fanden in ihren Arbeiten jedoch eine Korrelation zwischen Leberzirrhose zu Beginn der AIH und einer Lebertransplantation oder Tod. Dagegen fanden Roberts et al. [1996] keinen Unterschied zwischen den 10-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit und ohne Leberzirrhose (89% vs. 90%).

Auch Verma et al. [2010] konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Leberzirrhose in Bezug auf das Auftreten eines schlechten Outcomes in Form von Leberzirrhosekomplikationen, Lebertransplantation oder Tod erkennen. Lediglich Patienten, die unter Therapie eine Leberzirrhose entwickelten, wiesen ein schlechteres Outcome auf.

Wie bei Roberts et al. [1996] und Verma et al. [2004] konnten wir keinen Einfluss der Leberzirrhose bei Diagnose auf das negative Outcome aufzeigen.

4.4.2 Einfluss des Alters auf die Remission und das negative Outcome

Czaja [2009 a] beschreibt nach 6 Monaten ein besseres Ansprechen auf die Therapie bei Patienten, die älter als 60 Jahre waren, im Gegensatz zu Patienten, die jünger als 40 Jahre waren (18% vs. 2%).

In unserer Arbeit zeigte sich neben dem besseren Ansprechen auf die Therapie eine Tendenz für eine umgekehrte Altersverteilung (p = 0,06) zum Zeitpunkt 6 Monate nach Therapiebeginn. 64,4% (38 von 59) der Patienten \leq 40 Jahre, dagegen nur 43,8% (14 von 32) der Patienten \geq 60 Jahre erreichten eine vollständige Remission.

Auf die Progression zu einer dekompensierten Leberzirrhose Child B oder C konnten Miyake et al. [2005] keinen Einfluss durch das Erkrankungsalter, das Geschlecht oder die Klinik feststellen.

Eine einzelne Betrachtung der Einflussfaktoren auf die Progression zu einer dekompensierten Leberzirrhose wurde ursprünglich in unserer Arbeit nicht berücksichtigt. Wir testeten dagegen das Eintreten eines negativen Outcomes in Form von Entwicklung einer Leberzirrhose, Lebertransplantation oder Tod.

Hierbei stellten wir einen signifikanten Einfluss des Alters fest (p = 0.039). Mit jedem Jahr, das die Patienten älter waren, wurde die Wahrscheinlichkeit, diesen Endpunkt zu erreichen, um 7,5% höher.

Da das Alter auf den Tod einen natürlichen Einfluss ausübt, wurde für diesen möglichen Prognosefaktor der Einfluss auf die Progression zu einer dekompensierten Leberzirrhose separat getestet. Dieser konnte jedoch nicht gezeigt werden (p = 0.463).

Der Einfluss des Alters auf das Überleben der Patienten wurde von Feld et al. [2005] ebenfalls in ihrer Arbeit mittels einer univariaten sowie multivariaten Cox-Regression bestätigt. Die Patienten zeigten mit jedem Jahr, das sie älter waren zum Zeitpunkt der Diagnose, ein 1,03-fach erhöhtes Risiko.

4.4.3 Einfluss der Autoantikörper und IgG auf die Remission und das negative Outcome

In der Studie von Verma et al. [2004] wurden Patienten mit und ohne positivem SMA in Bezug auf die Relapserate, die Zeit bis zum Erreichen der Remission und die Entwicklung einer Leberzirrhose untersucht. Hierbei wurde kein Unterschied durch das Vorhandensein von SMA festgestellt.

In unserer Arbeit wurde nicht der Einfluss von SMA alleine, sondern eine Kombination aus ANA, SMA oder SLA getestet. Hierbei konnte auf das Erreichen der Remission nach 6 und 12 Monaten Therapie sowie in der Gesamtbeobachtung ebenfalls kein Einfluss nachgewiesen werden.

Auf das negative Outcome in Form von Entwicklung einer Leberzirrhose, Lebertransplantation oder Tod wurde ein Einfluss festgestellt. Patienten, die keinen Antikörper aufwiesen, erlitten häufiger ein negatives Outcome (16,7% vs. 3,6%, p = 0,037).

Die Höhe der Gamma-Globuline bei Diagnose zeigt in der Arbeit von Verma et al. [2004] einen negativen Einfluss auf das Langzeitoutcome. Patienten mit Leberzirrhosekomplikationen, Transplantation oder Tod wiesen höhere Gamma-Globuline bei Diagnose auf. Diesen Einfluss konnten wir in unserer Arbeit nicht bestätigen.

Wir zeigten im Gegensatz zu Verma et al. eine deutliche Tendenz für den Einfluss der Höhe von IgG auf das negative Outcome. Hierbei galt ein Immunglobulin G unterhalb der 1,5-fachen oberen Norm in der Tendenz als negativer Einflussfaktor.

Während nur bei 2,8% der Patienten mit erhöhtem IgG das negative Outcome eintraf, erlitten dieses 13% der Patienten mit einem IgG unterhalb des 1,5-fachen der oberen Norm.

Patienten, die sowohl keine positiven Autoantikörper als auch ein normwertiges IgG aufweisen, zeigen ein atypisches Bild und erhalten im AIH-Score deutlich weniger Punkte. Dadurch wird bei diesen Patienten die Diagnose der Autoimmunhepatitis erschwert und die Therapie vermutlich später begonnen, wodurch sich ein schlechteres Outcome erklären lässt.

4.4.4 Einfluss der ALT auf das negative Outcome

Die Arbeit von Miyake et al. [2005] ergab, dass vor Beginn der Therapie eine ALT unter der 2-fachen oberen Norm (≤ 80U/l), eine initiale Prednisolondosis unter 20mg/d und eine erhaltende Prednisolondosis über 10mg/d mit der Entwicklung einer dekompensierten Leberzirrhose korrelierten.

Ergänzend stellen Werner et al. [2010] fest, dass eine hohe ALT (über das 12-fache der oberen Norm) zum Zeitpunkt der Diagnose einen positiven Einfluss auf das Outcome hat, eine niedrige ALT einen negativen Einfluss. Als negatives Outcome wurde hierbei das Eintreten von Tod oder Lebertransplantation angesehen.

Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass auch Patienten mit einer relativ geringen Transaminasenerhöhung von einer immunsuppressiven Therapie profitieren. Diese Annahme bestätigt unser Vorgehen, auch Patienten mit geringer Transaminasenerhöhung immunsuppressiv therapiert zu haben.

In unserer Arbeit wurde der Einfluss von ALT auf das negative Outcome in Form Entwicklung einer Leberzirrhose, Lebertransplantation oder Tod bezogen. Der Einfluss von ALT konnte mit Hilfe einer zeitabhängigen univariaten Cox-Regression nicht bestätigt werden. Im Vergleich zu Werner et al. [2010] haben wir eine erhöhte ALT nicht als das 12-fache, sondern als das 2-fache der oberen Norm definiert.

4.4.5 Faktoren ohne Einfluss auf das negative Outcome

Feld et al. [2005] überprüften als weitere Einflussfaktoren auf das Überleben die initialen Laborwerte, die Höhe des AIH-Scores, das Geschlecht sowie das Vorhandensein von Symptomen. Diese Variablen zeigten jedoch keinen Einfluss.

Wie Miyake et al. [2005] konnten auch Werner et al. [2010] für das Geschlecht und das Vorhandensein eines Ikterus keine Assoziation mit Lebertransplantation und Tod zeigen.

Zusätzlich zu den oben diskutierten Faktoren testeten wir AST, Bilirubin, die Höhe des AIH-Scores, das Geschlecht, das Vorhandensein von Symptomen sowie eine ikterische Hepatitis als mögliche Einflussfaktoren.

Wir konnten keinen weiteren Einfluss der genannten Faktoren zum Zeitpunkt der Diagnose auf das transplantatfreie Überleben und die Entwicklung einer Leberzirrhose feststellen.

4.5 Einfluss der Geschwindigkeit des Erreichens der Remission auf das negative Outcome

Wie Czaja [2009 a] beschreiben auch Czaja und Manns [2010] lediglich den Einfluss eines Therapieansprechens innerhalb der ersten 12 Monate auf eine Zirrhoseentwicklung. Patienten, die innerhalb 12 Monaten normwertige ALT und AST erreichten, verzeichneten eine geringere Rate an Leberzirrhoseentwicklung (18% vs. 54%) sowie weniger Lebertransplantationen (2% vs. 15%).

Die Geschwindigkeit des Erreichens einer Remission zeigte bei Czaja [2009 a] keinen Einfluss auf das Auftreten eines Relapse.

Verma et al. [2004] stellten einen entscheidenden Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit des Erreichens einer Remission und dem Auftreten von Relapse fest. Patienten, die länger als 5 Monate vom Therapiestart an brauchten, um eine Remission (Transaminasen < 2UNL) zu erreichen, erlitten zu 90% Relapse, die wiederum mit der Entwicklung einer Leberzirrhose ein erhöhtes Risiko für ein schlechtes Outcome in Form von Leberzirrhosekomplikationen, Lebertransplantation oder Tod besaßen. Jedoch zeigten sie keinen direkten Einfluss der Geschwindigkeit des Erreichens der Remission auf das Langzeitoutcome (Leberzirrhosekomplikationen, Lebertransplantation oder Tod).

Patienten mit einem langsameren Therapieansprechen in Form von einer Remission erst nach über 5-monatiger Therapie verzeichneten kein schlechteres Langzeitoutcome.

In unserer Arbeit zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Remissionsstatus im 6. Monat nach Therapiebeginn auf das negative Outcome, definiert durch Entwicklung einer Leberzirrhose, Lebertransplantation oder Tod (p=0.027). Während 2,3% der Patienten in vollständiger Remission ein negatives Outcome erlitten, trat es mit 6,3% häufiger bei Patienten in partieller bzw. keiner Remission ein.

Bei alleiniger Betrachtung der negativen Ereignisse Lebertransplantation oder Tod konnte ebenfalls ein Unterschied zwischen Patienten, die nach 6 Monaten Therapie eine vollständige Remission, und Patienten, die nur eine partielle bzw. keine Remission erreichten (1,6% vs. 1,1%, p=0,000).

Diese Unterschiede bestanden zu den Zeitpunkten 1, 3 und 12 Monate nach Therapiebeginn jedoch nicht.

Trotz des signifikanten Unterschieds des Remissionsstatus nach 6 Monaten konnte ein Einfluss der Geschwindigkeit des Erreichens der vollständigen Remission auf das negative Outcome weder nach 6, noch nach 1, 3 und 12 Monaten gezeigt werden.

5. Zusammenfassung

Die Autoimmunhepatitis stellt trotz der bisher nicht vollständig geklärten Pathogenese eine gut zu behandelnde Krankheit dar, bei der die Prognose vom Therapieansprechen und dem Erreichen einer laborchemischen vollständigen Remission abhängt.

Es existieren unterschiedliche Therapieschemata, die sich im Therapieansprechen deutlich unterscheiden.

Ziel dieser Arbeit war es, das Therapieansprechen und das Langzeitüberleben nach einer Kombinationstherapie mit Azathioprin und inital hochdosiertem Prednisolon zu untersuchen. Dabei wurden die Schwerpunkte auf die Untersuchung eines möglichen Einflusses der Geschwindigkeit des Erreichens einer vollständigen Remission auf das Outcome sowie der Detektierung von möglichen Einflussfaktoren zum Zeitpunkt der Diagnose auf den Krankheitsverlauf gesetzt.

In die retrospektive Analyse wurden 154 von ursprünglich 283 Patienten mit AIH und einjährigem Laborverlauf nach Therapiestart eingeschlossen, die im Zeitraum von 1974-2004 in der I. Medizinischen Klinik der JGU und von 2002-2010 in der I. Medizinischen Klinik des UKE betreut wurden.

Die Therapie bestand aus Prednisolon, in der Regel begonnen mit 1mg/kg Körpergewicht und rasch auf eine Erhaltungstherapie von 5-10mg/d reduziert in Kombination mit Azathioprin 1-1,5mg/kg Körpergewicht.

Das durchschnittliche Alter bei Diagnose lag bei 45,5 Jahren bei einer für die Autoimmunhepatitis typischen Geschlechtsverteilung von 77,9% Frauen. Unsere Patienten wiesen bei Diagnosestellung zu 76,5% Symptome auf, die im Vergleich mit asymptomatischen Patienten mit höherer AST und ALT assoziiert waren (p = 0,009, p = 0,007).

Da die ersten Medizinischen Kliniken der JGU und des UKE Zentren für autoimmune Lebererkrankungen darstellen, zeigten sich in unserem Patientenkollektiv gehäuft atypische Krankheitsbilder, weshalb nur 82,1% mithilfe der "Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis" eine sichere oder wahrscheinliche Autoimmunhepatitis retrospektiv diagnostiziert bekamen.

Ein Jahr nach Therapiebeginn erreichten 70,1% des Kollektivs eine vollständige (normwertige Transaminasen und IgG) und 21,8% eine partielle Remission (Transaminasen und IgG bis zur 2-fachen oberen Norm). Im 6. Monat waren 61,2% und im 3. Monat bereits 44,4% der

Patienten in vollständiger Remission. Insgesamt betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen der vollständigen Remission damit 6 Monate. Bei einer Relapserate von 37,8% in der gesamten Beobachtungszeit erlitten unsere Patienten im Vergleich zu den Befunden der Fachliteratur deutlich weniger Rückfälle.

Die univariate Analyse der Prognosefaktoren auf das Erreichen einer vollständigen Remission nach 6 Monaten Therapie ergab einen signifikant negativen Einfluss der Leberzirrhose bei Diagnose (p = 0.018), sowie eine Tendenz des Alters über 60 Jahren (p = 0.06). Der negative Einfluss der Leberzirrhose zeigte sich ebenfalls auf die gesamte Beobachtungszeit (p = 0.046) bezogen.

Im Hinblick auf das negative Outcome in Form von Entwicklung einer Leberzirrhose, Lebertransplantation oder Tod erwiesen sich das steigende Alter (p = 0.039) und das Fehlen von Autoantikörpern (p = 0.037) als negative Einflussfaktoren. Für ein Immunglobulin G unterhalb der 1,5-fachen oberen Norm zeigte sich eine deutliche Tendenz (p = 0.051).

Keinen Einfluss auf das negative Outcome hatten die Leberzirrhose, das übrige initiale Labor, der AIH-Score, das Geschlecht sowie das Vorhandensein von Symptomen und die ikterische Hepatitis.

Die Geschwindigkeit des Erreichens der Remission zeigte einen signifikanten Unterschied, jedoch keinen Einfluss auf das negative Outcome. Patienten in partieller bzw. keiner Remission 6 Monate nach Therapiebeginn erlitten häufiger als Patienten in vollständiger Remission das negative Outcome (6,3% vs. 2,3%, p=0,027).

Das gute Therapieansprechen unseres Kollektivs bei streng definierter Remission spiegelt sich in dem transplantatfreien Überleben von 98,7% der Patienten bei 735,2 Patientenjahren wider.

Wie unsere Arbeit zeigt, kann eine frühzeitige und aggressive, auf den Patienten abgestimmte immunsuppressive Therapie die Entwicklung einer Leberzirrhose mit ihren Komplikationen und eine daraus resultierende Lebertransplantation, sowie den leberassoziierten Tod vermeiden helfen.

6. Abkürzungsverzeichnis

AASLD American Association for the Study of Liver Diseases

AFP Alphafetoprotein

AIH Autoimmunhepatitis

ALT Alanin-Aminotransferase

AMA Antimitochondriale Antikörper

ANA Antinukleäre Antikörper

Anti-HBc-AK Antikörper gegen Hepatitis B Core-Protein

Anti-HCV-AK Antikörper gegen Hepatitis C
Anti-LC1 Antikörper gegen Leberzytosol

Anti-SLA/LP Antikörper gegen lösliches Leberantigen/ Leber-Pankreas-

Antigen (Soluble liver-/liver pancreas antibodies)

AP Alkalische Phosphatase

AST Aspartat-Aminotransferase

Aza-Mono Monotherapie mit Azathioprin

CI Konfidenzintervall

Ciclo A Ciclosporin A

d Tag

ELISA Enzyme linked immunosorbent assay

Exp (B) Effektkoeffizient

FU 506 Tacrolimus

HBs-Ag Hepatits B Surface Antigen
HCC Hepatozelluläres Karzinom

HLA DR3 / DR 4 Humanes Leukozytenantigen Typ DR3/ DR4

IAHG International Autoimmune Hepatitis Group

IgG Immunglobulin G

INR International Normalized Ratio

JGU Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

Kombi Kombination aus Prednisolon und Azathioprin

LKM Leber-Niere-Mikrosomale-Antikörper

LTx Lebertransplantation

MMF Mycophenolatmofetil

n Fallzahl

p p-Wert

pANCA Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper

Pred-Mono Monotherapie mit Prednisolon

SMA Antikörper gegen glatte Muskelzellen (Smooth-muscle-

antibodiese)

U Units

UDCA Ursodesoxycholsäure

UKE Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

ULN Upper Limit of Normal
USA United States of America

6-MP 6-Mercaptopurin

7. Literaturverzeichnis

Alvarez F, Berg P A, Bianchi F B, Bianchi L, Burroughs A K, Cancado E L and others (1999) International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J.Hepatol. 31: 929-938.

Alvarez F (2004) Treatment of Autoimmune Hepatitis: Current and Future Therapies. Curr Treat Options Gastroenterol. 7:413-420.

Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH (1981) Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. Gastroenterology. 80:687-692.

Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT (1987) Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. Gastroenterology. 92:215-219.

Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J (1988) Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. Gastroenterology. 95:448-53.

Czaja AJ (2002) Treatment strategies in autoimmune hepatitis. Clin Liver Dis. 6:799-824.

Czaja AJ, Freese DK (2002) Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Hepatology. 36:479-97.

Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA (2002) Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. Hepatology. 35:890-897.

Czaja AJ, Carpenter HA (2004) Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. Hepatology. 40:646-52.

Czaja AJ (2005) Autoantibodies in autoimmune liver disease. Adv Clin Chem. 40:127-164.

Czaja AJ (2006) The role of autoantibodies as diagnostic markers of autoimmune hepatitis. Expert Rev Clin Immunol. 2:33-48.

Czaja AJ (2009 a) Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. Hepatology. 51:61–167.

Czaja AJ (2009 b) Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. Liver Int. 29:816–823.

Czaja AJ, Manns MP (2010) Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. Gastroenterology. 39:58-72.

De Groote J, Fevery J, Lepoutre L. (1978) Long-term follow-up of chronic active hepatitis of moderate severity. Gut. 19:510–513.

Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ (2005) Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. Hepatology. 42:53-62.

Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonçales FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxì A, Chaneac M, Reddy KR (2005). Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kD)/ribavirin. J Hepatol. 43:425–433.

Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW; International Autoimmune Hepatitis Group (2008 a) Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 48:169-76.

Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegard C, Kanzler S, Schuchmann M, Boecher W, Galle PR, Adams DH, Lohse AW (2008 b) Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? Am J Gastroenterol. 103:3063-70.

Hübscher SG (2001) Recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation: diagnostic criteria, risk factors, and outcome. Liver Transpl. 7:285-91.

Johnson PJ, McFarlane IG (1993) Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology. 18: 998-1005.

Kanzler S, Gerken G, Löhr H, Galle PR, Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW (2001 a) Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. J Hepatol. 34:354-5.

Kanzler S, Löhr H, Gerken G, Galle PR, Lohse AW (2001 b) Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): A single center experience. Z Gastroenterol. 39:339-48.

Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Ilan Y (2002) Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. J Clin Gastroenterol. 35:75-81.

Krawitt EL (2006) Autoimmune hepatitis. N Engl J Med. 354:54-66.

Krawitt EL (2008) Clinical features and management of autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol. 14:3301-5.

Lüth S, Herkel J, Kanzler S, Frenzel C, Galle PR, Dienes HP, Schramm C, Lohse AW (2008) Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol. 42:926-30.

Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, Bogdanos DP, Lopes AR, Portmann B, Underhill J, Dürr R, Mieli-Vergani G, Vergani D (2002) Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. Hepatology. 35:658–664.

Manns MP, Strassburg CP (2001) Autoimmune hepatitis: clinical challenges. Gastroenterology. 120:1502-17.

Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM; American Association for the Study of Liver Diseases (2010 a) Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. 51:2193-213.

Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, Bahr MJ, Günther R, Hultcrantz RW, Spengler U, Lohse AW, Szalay F, Färkkilä M, Pröls M, Strassburg CP; European AIH-BUC-Study Group (2010 b) Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. Gastroenterology. 139:1198-206.

Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Takagi S, Okamaoto R, Ikeda H, Sakai N, Makino Y, Kobashi H, Takaguchi K, Sakaguchi K, Shiratori Y. (2005) Persistent normalization of serum alanine aminotransferase levels improves the prognosis of type 1 autoimmune hepatitis. J Hepatol. 43:951-7.

Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, Yamamoto K (2010) Clinical features of autoimmune hepatitis diagnosed based on simplified criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group. Dig Liver Dis. 42:210-5.

Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. (2007 a) Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. Liver Int. 27:507-15.

Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ (2007 b) Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. Am J Gastroenterol. 102:1005-1012.

Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ (2008) Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol. 103:1944-51.

Neuberger J (2002) Transplantation for autoimmune hepatitis. Semin Liver Dis. 22:379-86.

Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ (1996) Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. Gastroenterology. 110:848-57.

Schramm C, Bubenheim M, Adam R, Karam V, Buckels J, O'Grady JG, Jamieson N, Pollard S, Neuhaus P, Manns MM, Porte R, Castaing D, Paul A, Traynor O, Garden J, Friman S, Ericzon BG, Fischer L, Vitko S, Krawczyk M, Metselaar HJ, Foss A, Kilic M, Rolles K, Burra P, Rogiers X, Lohse AW; European Liver Intestine Transplant Association (2010) Primary liver transplantation for autoimmune hepatitis: a comparative analysis of the European Liver Transplant Registry. Liver Transpl. 16:461-9.

Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH (1975) Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. Gut. 16:876-83.

Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajan S, Redeker A (2004) Factors predicting Relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. Am J Gastroenterol. 99:1510-1516.

Vogel A, Mix H (2009) Autoimmunhepatitis Diagnostik und Therapie. Der Gastroenterologe. 4:102-109.

Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, Prytz H, Sandberg-Gertzén H, Hultcrantz R, Sangfelt P, Weiland O, Ohlsson B, Danielsson A. (2010) Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. Scand J Gastroenterol. 45:457-67.

Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, Bomford A, O'Grady JG, Harrison PM, Heneghan MA (2008) Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. Hepatology. 48:863-70.

Yeoman AD, Longhi MS, Heneghan MA (2010) Review article: the modern management of autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 31:771-87.

8. Danksagung

Diese Dissertation ist durch die Unterstützung zahlreicher Menschen zustande gekommen:

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Christoph Schramm. Ich danke ihm herzlich für die mir gegebene Möglichkeit zur Promotion und Überlassung des Themas sowie für seine fachliche Betreuung und Beratung. Seine ständige Erreichbarkeit und Geduld haben mich sehr vorangebracht.

Frau Claudia Glaubke danke ich für ihre intensive Unterstützung bei der Datenerhebung und ihre aufmunternden Worte. Die Zeit, die sie investiert hat, war eine große Hilfe.

Für die statistische Betreuung und Unterstützung bedanke ich mich bei Frau Herich und bei Frau Gräfin zu Eulenburg, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, UKE.

Großen Dank schulde ich Dagmar Hüsemann und Fritz Harder, die mich bei der Korrektur dieser Arbeit geduldig und kompetent unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich außerdem meiner Familie, ohne deren Unterstützung das Studium der Medizin und somit diese Dissertation nicht möglich gewesen wären.

Mein ganz spezieller Dank gilt Markus Behm für seine stets lieben Worte und seine seelische Unterstützung. Durch sein Verständnis war er besonders in schwierigen Phasen für mich da und hielt mir den Rücken frei.

Eva Susanne Müller danke ich für die zeitaufwendige Erstellung unserer Datenbank und für die gegenseitige Unterstützung, Motivation und Ansporn beim Verfassen unserer Dissertationen. Aus einem anfänglich guten Team entstand eine großartige Freundschaft mit Dir, liebe Sanni!

9. Lebenslauf

Stefanie Hellweg

Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 21. 06. 1986

Geburtsort: Lübbecke, Deutschland

Nationalität: deutsch

Familienstand: ledig, keine Kinder

Schulausbildung:

1992 – 1996 Grundschule Benkhausen, Espelkamp

1996 – 2005 Söderblom-Gymnasium, Espelkamp;

Abitur

Hochschulausbildung

10.2005 - 09.2007 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg

Vorklinischer Abschnitt

August 2007: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

10.2007 - heute Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg

Klinischer Abschnitt

Ab August 2010: Praktisches Jahr

Veröffentlichungen:

Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegard C, Hellweg S, Müller S, Lohse AW (2010).

Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. Hepatology.52(6):2247-8.

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst,

andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den

benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe

(Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht

habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer

anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur

Promotion beworben habe.

Unterschrift

71