

Autoimmunhepatitis, primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis und Overlapsyndrome

Prof. Dr. med. U. Beuers, C. Rust

Department of Gastroenterology & Hepatology, AMC, University of Amsterdam, NL
Medizinische Klinik II – Grosshadern, Klinikum der LMU München, 81377 München

Autoimmunhepatitis

Die Autoimmunhepatitis (AIH) stellt eine durch autoreaktive T-Lymphozyten vermittelte Entzündung der Leber dar, die durch das Vorliegen von leberassoziierten Autoantikörpern, eine Hypergammaglobulinämie und das histologische Bild einer „Interface“-Hepatitis mit lymphozytärer Infiltration des Portalfeldes, Zerstörung der Grenzlamelle und Mottenfraßnekrosen im angrenzenden Parenchym bis hin zu portoseptalen Brückennekrosen charakterisiert ist.

Epidemiologie: Die Prävalenz der AIH liegt bei 5-20/100.000, in Nordeuropa bei ca. 17/100.000 liegt. Die AIH betrifft in 80% Mädchen und Frauen aller Altersstufen.

Pathogenese: Die Pathogenese der AIH ist ungeklärt. Als auslösende Faktoren werden infektiöse Agentien, Medikamente und Toxine diskutiert. Diese könnten bei genetischer Prädisposition eine gegen körpereigene Leberzellstrukturen gerichtete chronische Entzündungsreaktion auslösen, die am ehesten durch molekulares Mimikry eines Fremdantigens mit einem Autoantigen der Leberzelle erklärbar ist.

Klinik: Die AIH kann schleichend (75%) oder unter dem Bild einer akuten Hepatitis (25%) mit schubartigem Verlauf und hoher Chronifizierungstendenz verlaufen. Neben Abgeschlagenheit werden mit abnehmender Häufigkeit Ikterus, Oberbauchbeschwerden, milder Pruritus, Anorexie, Polymyalgien, Diarrhoe, Cushingzeichen und Fieber bis 40 °C beobachtet. Übelkeit, Erbrechen, Bauch- und Kopfschmerzen, Gelenksbeschwerden und Diarrhoe werden auch berichtet. Bei der klinischen Untersuchung kann neben dem Ikterus eine Hepatosplenomegalie auffallen. Bei 30–50% der Patienten liegen extrahepatische immunologische Begleiterkrankungen vor.

Diagnose: Charakteristische Merkmale der AIH sind: (i) Deutlich erhöhte Serumtransaminasen bei meist nur gering erhöhten Cholestasemarkern (alkalische Phosphatase, γ -GT); (ii) Prädominanz bei Frauen; (iii) Hypergammaglobulinämie mit selektiver IgG-Erhöhung im Serum; (iv) Auftreten von Autoantikörpern (ANA, ASMA, LKM-1, SLA, atypische p-ANCA); (iv) histologisches Bild einer „Interface-Hepatitis“ mit ausgeprägter portaler und periportal plasmazellulärer Infiltration und Mottenfraß-/Brückennekrosen; (v) Assoziation mit HLA-Antigenen B8, DR3 und DR4; (vi) zusätzliche extrahepatische Autoimmunkrankheiten; (vii) günstiges therapeutisches Ansprechen auf Immunsuppressiva. Ein von einer internationalen Expertengruppe erstellter AIH-Score erleichtert die Diagnosestellung.

Die Einteilung der AIH erfolgt nach serologischen Kriterien. **Typ 1:** ANA, ASMA und/oder SLA (früher: Typ 3) positiv; **Typ 2:** LKM-1 positiv. Typ 2 betrifft vorwiegend Mädchen und

junge Frauen, bei denen das Ansprechen auf Immunsuppressiva z.T. unbefriedigend sein kann.

Therapie: Die AIH mit Aktivitätszeichen ist eine Indikation zur langzeitigen immunsuppressiven Therapie, da sie unbehandelt zur Zirrhose und zum Leberversagen fortschreitet. Initiale Therapie der Wahl ist die Kortikosteroid-Monotherapie (Beginn z.B. mit 0.75-1 mg/kg/Tag Prednisolon), die in > 70% der Fälle zu einer Remission führt.

Nach 2–4 Wochen wird eine Kombinationstherapie mit Azathioprin (1–1,5 mg/kg/Tag) angestrebt, die eine allmähliche Senkung der Kortikosteroiddosis (nach 2 Wochen um 10 mg/Woche bis ca. 20 mg/Tag, dann um ca. 5-2.5 mg/2 Wochen) in einen für die Erhaltungstherapie tolerablen Dosisbereich (2,5–7,5 mg/Tag) erlaubt.

Die Erhaltungstherapie kann alternativ zur Kombinationstherapie auch als Azathioprin-Monotherapie (≤ 2 mg/kg/Tag) oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit als Kortikosteroid-Monotherapie (z.B. Prednisolon, 2,5–7,5 mg/Tag) durchgeführt werden. Sie muss auch nach Normalisierung der hepatischen Entzündungsmarker für (2–)4 Jahre oder lebenslänglich fortgeführt werden. Sinnvoll ist die erneute Leberbiopsie in der Remission vor Absetzen der Medikation, um jegliche Entzündungsaktivität auszuschließen. Die Rezidivhäufigkeit nach Absetzen der Therapie liegt bei 50–75%.

In Evaluation ist derzeit das Kortikosteroid Budesonid (initial 9 mg/d), das mit ca. 90% einen weit höheren „first pass“-Effekt bei einmaliger Leberpassage aufweist als herkömmliche Kortikosteroide wie Predniso(lo)n. Die Ergebnisse der mit 204 Patienten für die AIH größten Therapiestudie, in der Prednisolon+Azathioprin mit Budesonid+Azathioprin verglichen wurde, werden derzeit erwartet. Bei mangelhaftem Ansprechen der Behandlung auf Kortikosteroide stellen Mycophenolat Mofetil (MMF, 2 x 0.5-1 g/d), Tacrolimus und Cyclosporin A alternative Therapieformen für Therapieversager dar. Die Lebertransplantation sollte heute durch frühe Diagnosestellung und adäquate medikamentöse Therapie in den allermeisten Fällen vermieden werden können, stellt aber die Therapie der Wahl im Endstadium der AIH dar.

Primär biliäre Zirrhose

Die **primär biliäre Zirrhose (PBC)** ist die häufigste chronische cholestatische Leberkrankheit des Erwachsenen. Epidemiologische Untersuchungen in England und den USA zeigten für die PBC eine Prävalenz von 24-40/100.000, vorwiegend sind Frauen (90%) mittleren Alters betroffen. Die Krankheit verläuft ohne Behandlung über einen Zeitraum von 10-20 Jahren in der Regel langsam progredient mit Entwicklung einer Leberfibrose und –zirrhose, die zum Auftreten von Komplikationen führen kann und im Leberversagen enden kann.

Ätiopathogenese: Die PBC erfüllt Kriterien einer Autoimmunkrankheit. Das Auftreten von antimitochondrialen Autoantikörpern (AMA), die gegen die E2-Untereinheit des Pyruvatdehydro-genase-Komplexes (PDC-E2) und verwandter Dehydrogenasen gerichtet sind (AMA-M2), wird bei mehr als 95% der Patienten mit PBC beobachtet. Humanes PDC-E2 zeigt Sequenzhomologie mit Proteinen von Bakterien (z.B. E.coli, Lactobacillus sp., N. aromaticivorans). Molekulares ‚Mimikry‘ nach Auslösung einer Immunantwort durch Kontakt mit Bakterien kann zu einer chronischen Entzündungsreaktion gegen solche körpereigenen Zellen führen, die Proteine mit Sequenzhomologie zu Bakterieneiweißen auf ihren Plasmamembranen aberrant exprimieren. Patienten mit PBC exprimieren aberrant auf Cholangiozyten interlobulärer und septaler Gallenwege Proteine mit PDC-E2-Sequenzhomologie. Das Zusammenwirken von exogenen Faktoren (infektiöse Agentien, Xenobiotika) und prädisponierenden genetischen Faktoren mit der Folge einer

immunologischen Fehlregulation könnte für die Ätiopathogenese der PBC nach heutigem Kenntnisstand von Bedeutung sein.

Klinik: Bei Diagnosestellung sind mehr als 60% der Patienten beschwerdefrei. Mattigkeit oder Pruritus, der sich typischerweise nachts bevorzugt an den Extremitäten bemerkbar macht, können erste Anzeichen der Erkrankung sein. Ikterus und Xanthome (überwiegend als Xanthelasmen im Bereich der Augenlider) sind späte Symptome. Die PBC ist häufig (20-40%) mit anderen Autoimmunsyndromen wie Sicca- und Sjögren-Syndrom, Hashimoto-Thyreoiditis, rheumatoider Arthritis, CREST-Syndrom und Zöliakie assoziiert.

Diagnose: Eine Erhöhung von alkalischer Phosphatase, γ GT und IgM bei nur geringgradig erhöhten Serumtransaminasen lassen an eine PBC denken, die durch Nachweis von AMA-M2 bestätigt wird. Die Leberpunktion unterstützt die Diagnose, dient vor allem der Feststellung des Stadiums ((1) portale lymphozytäre Entzündung mit florider Gallengangläsion, (2) Übergreifen der Entzündung auf das periportale Leberparenchym mit Duktulusproliferation, (3) Fibroestadium, (4) Zirrhosestadium), die Aussagen zum Ansprechen auf medikamentöse Therapien erlauben..

Therapie: Medikamentöse Therapie der Wahl ist eine lebenslange Behandlung mit *Ursodeoxycholsäure* (UDCA, 13-15 mg/kg/die). UDCA bessert laborchemische und histologische Parameter bei Patienten mit PBC, vermindert das Auftreten einer Leberzirrhose und kann das transplantationsfreie Überleben verlängern. In drei unabhängigen Kohortenstudien wurde eine gegenüber einem gesunden Normalkollektiv vergleichbare Langzeitprognose über bis zu 20 Jahren beobachtet, wenn die Patienten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns im Frühstadium (1-2) der PBC waren oder auf die Behandlung laborchemisch gut ansprachen (aP-Normalisierung oder Besserung > 40%). Erste Untersuchungen zeigen, daß eine Kombination von UDCA und Budesonid [2-3x3 mg/die] günstige Effekte auf laborchemische und histologische Parameter *in Frühstadien* der Krankheit ausüben könnte, Langzeituntersuchungen an größeren Patientenkollektiven im Rahmen kontrollierter Studien sind in Vorbereitung. Für andere Immunsuppressiva wie Methotrexat in Kombination mit UDCA konnte bisher keine Überlegenheit gegenüber einer UDCA-Monotherapie gezeigt werden. Die Lebertransplantation stellt mit Überlebensraten von 85-90% nach 5 Jahren die Therapie der Wahl im Endstadium der PBC dar.

Primär sklerosierende Cholangitis

Die **primär sklerosierende Cholangitis (PSC)** ist mit einer Prävalenz bis 14/100.000 seltener als die PBC, verläuft wie diese ohne Behandlung in der Regel langsam progredient. Betroffen sind überwiegend junge Männer (70%) mit einem Alter von 25-40 Jahren bei Diagnosestellung. Bei über 70% der PSC-Patienten liegt eine chronisch entzündliche Darmerkrankung vor, meist eine Colitis ulcerosa. Patienten mit einer PSC entwickeln ohne Behandlung im Mittel nach 10-18 Jahren Komplikationen einer Leberzirrhose. Eine Spätkomplikation der PSC ist die Entstehung eines Cholangiokarzinoms (8-13%). Das Risiko für die Entstehung eines Kolonkarzinoms bei Colitis ulcerosa ist gegenüber Patienten mit Colitis ulcerosa allein erhöht.

Die **Ätiopathogenese** der PSC ist ungeklärt, ihr liegt eine chronische, fibrosierende Erkrankung der intra- und/oder extrahepatischen Gallenwege zugrunde.

Die **Diagnose** der PSC wird bei cholestatischem Serumenzymmuster vor allem bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung mittels Cholangiographie (MRC hoher Qualität, ERC)

gestellt, bei der charakteristische Stenosingen und Aufweitungen der intra- und extrahepatischen Gallenwege wegweisend sind. Der häufig uncharakteristische Befund der Leberbiopsie kann über das Krankheitsstadium (1-4, s. PBC) Auskunft geben.

Die **Therapie** der PSC umfasst medikamentöse, endoskopische und operative Massnahmen. Eine Behandlung mit Ursodeoxycholsäure (UDCA; 13-23 mg/kg/die) zeigte in randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien eine Besserung laborchemischer Befunde und Prognosemarker. Eine Besserung der Langzeitprognose konnte aber bisher nicht belegt werden. Pilotstudien deuten auf eine höhere Wirksamkeit von Tagesdosen ≥ 20 mg/kg/die gegenüber herkömmlichen Dosierungen hin. Die UDCA-Therapie hat darüber hinaus möglicherweise einen günstigen Effekt auf das Auftreten von Gallengangskarzinomen sowie Kolonmukosadysplasien /-karzinomen bei Patienten mit PSC und Colitis ulcerosa. Der Wert zusätzlicher immunsuppressiver und antibiotischer Therapieansätze ist für die PSC nicht gesichert.

Patienten mit hochgradigen Gallengangsstrikturen bedürfen zusätzlicher endoskopischer Therapiemaßnahmen (Bougierung, Ballondilatation, vorübergehende Stenteinlage) unter Antibiotikaschutz.

Die Lebertransplantation stellt für Patienten mit PSC die Therapie der Wahl im zirrhotischen Spätstadium der Krankheit dar. Eine Lebertransplantation sollte auch vor hepatischer Dekompensation bei PSC-Patienten mit Leberzirrhose und rezidivierenden bakteriellen Cholangitiden oder dominanten Gallengangsstrikturen erwogen werden.

AIH-PBC-Überlappungssyndrom

Bei $< 10\%$ der Patienten mit primär biliärer Zirrhose werden gleichzeitig (oder in Einzelfällen konsekutiv) die laborchemischen (deutlich erhöhte Serumtransaminasen; Hypergammaglobulinämie; Autoantikörper der AIH; aber: ANA auch bei 30–50% der Patienten mit PBC) und histologischen (ausgeprägte „Interface-Hepatitis“, s.o.) Zeichen der AIH beobachtet. Bei diesen Patienten wird eine kombinierte Behandlung mit UDCA (13–15 mg/kg/Tag) und Kortikosteroiden/Azathioprin empfohlen, auch wenn keine kontrollierten Studien hierzu vorliegen.

AIH-PSC-Überlappungssyndrom

Bei $< 10\%$ der Patienten mit cholangiographisch gesicherter PSC, vor allem Kindern und Jugendlichen, werden gleichzeitig (oder vorausgehend) die laborchemischen (deutlich erhöhte Serumtransaminasen; Hypergammaglobulinämie; Autoantikörper der AIH; aber: ANA allein auch oft bei PSC) und histologischen (ausgeprägte „Interface-Hepatitis“, s.o.) Zeichen der AIH beobachtet. Bei diesen Patienten wird eine kombinierte medikamentöse Behandlung mit UDCA (15–20 mg/kg/Tag) und Kortikosteroiden/Azathioprin empfohlen, auch wenn keine kontrollierten Studien hierzu vorliegen.