

Neue Erkenntnisse in Diagnostik und Therapie bei Autoimmunhepatitis und Überlappungssyndromen (Overlap)

Prof. Dr. med. Ulrich Beuers & C. Rust

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

Autoimmunhepatitis

Definition: 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, Gelenkbeschwerden 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); (v) histologisches Bild einer „Interface-Hepatitis“ mit ausgeprägter portaler und periportal plasmazellulärer Infiltration und Mottenfraß-/Brückennekrosen; (vi) Assoziation mit HLA-Antigenen B8, DR3 und DR4; (vii) zusätzliche extrahepatische Autoimmunkrankheiten; (viii) 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.

AIH-PBC-Überlappungssyndrom

Bei < 10% der Patienten mit primär biliärer Zirrhose (PBC: Cholestatisches Serumenzymmuster, AMA-M2 pos., histologisch chronische, nicht eitrig, destruierende Cholangitis) 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; Hyprgammaglobulinämie; 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.

Literatur:

Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 2006;354:54. Manns MP et al. Autoimmune hepatitis. Hepatology 2006;43:S132. Beuers U & Rust C. Overlap syndromes.

Semin Liver Dis 2005;25 :311. Beuers U. Autoimmune Erkrankungen der Leber. In: Pape GR & Göke B, eds., Hepatologie für die Praxis. Urban&Fischer 2006: 131.