

Aus der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie
Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum:
Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Autoimmunhepatitis: Klinik, Diagnose, Therapie und Langzeitverlauf –
Eine retrospektive Langzeitdokumentation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Björn Martens
aus Rostock

Datum der Promotion: 07.12.2018

meinem Mann Roberto und meinen Eltern Heike und Bertold gewidmet

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Hepatology 2013; 58: 92A - 207A. "Evaluation of long-term outcome in 170 patients with well-characterized autoimmune hepatitis (AIH) in a German single university center cohort". Björn Martens, Beate Schlosser, Michael Biermer, Florian van Boemmel, Balazs Fueleop, Eckart Schott, Bertram Wiedenmann, Tobias Müller, Thomas Berg.
Anmerkung: Es handelt sich um einen Beitrag zur Postersession anlässlich der Jahrestagung der AASLD 2013.

Z Gastroenterol 2014; 52 - KG131. „Validierung etablierter International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) Diagnose-Scores in 246 Patienten mit gut charakterisierter autoimmuner Hepatitis in einer deutschen Universitätsklinik“. Björn Martens, Beate Schlosser, Michael Biermer, Florian van Boemmel, Balazs Fueleop, Eckart Schott, Bertram Wiedenmann, Thomas Berg, Tobias Müller.
Anmerkung: Es handelt sich um einen Kurzvortrag anlässlich der Jahrestagung der DGVS 2014.

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract	7
2. Einleitung	11
2.1. Definition, Ätiologie und Epidemiologie der Autoimmunhepatitis	11
2.2. Klinische Charakteristika der AIH	12
2.3. Paraklinische Charakteristika der AIH	13
2.4. AIH-Typen.....	14
2.5. Die Diagnose der AIH: Revidierter und Vereinfachter Diagnose-Score der IAIHG ..	15
2.6. Leitliniengerechte Therapie der AIH	15
2.7. Risikofaktoren für einen schlechten Verlauf der AIH	17
2.8. Zusammenfassung und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	18
3. Material und Methoden	22
3.1. Einschluss der Patienten und Quellen der Dokumentation	22
3.2. Erfasste klinische und paraklinische Befunde bei Erstvorstellung	22
3.3. Berechnung des Revidierten und des Vereinfachten Diagnose-Scores.....	25
3.4. Erfasste klinische und paraklinische Befunde in der Verlaufsdokumentation	26
3.5. Fehlende Daten	27
3.6. Statistische Auswertung	28
4. Ergebnisse	30
4.1. Charakterisierung der Kohorte	30
4.1.1. Allgemeine Beschreibung.....	30
4.1.2. Überweisungsgrund	30
4.1.3. AIH-Typen in der Kohorte.....	32
4.1.4. Zeit bis zur Diagnosestellung	32
4.1.5. Klinische Präsentation der AIH bei Erstvorstellung	33

4.1.6. Immunologische Begleiterkrankungen	35
4.1.7. Laborwerte bei Erstvorstellung	36
4.1.8. Nachgewiesene Autoantikörper.....	37
4.1.9. Histologische Befunde.....	38
4.1.10. Leberzirrhose bei Erstvorstellung	41
4.1.11. Genetische Prädisposition	41
4.1.12. Vergleich der AIH-Typen.....	41
4.2. Validierung der Diagnose-Scores der IAIHG	42
4.2.1. Revidierter Diagnose-Score der IAIHG	42
4.2.2. Vereinfachter Diagnose-Score der IAIHG	43
4.2.3. Vergleich der Diagnose-Scores der IAIHG	44
4.2.4. Vergleich diagnostizierter und nicht diagnostizierter Patienten	45
4.3. Langzeitverlauf unter Therapie.....	47
4.3.1. Angewandte Medikamente und Therapieschemata	47
4.3.2. Beobachtungszeitraum.....	48
4.3.3. Klinische Endpunkte und Verlauf der Laborwerte	49
4.3.4. Risikofaktoren für ein schlechtes Therapieansprechen.....	52
4.3.5. Risikofaktoren für das Auftreten von Reaktivierungen	54
5. Diskussion	57
5.1. Allgemeine Charakteristika der AIH Kohorte im Kontext vergleichbarer Studien	58
5.2. Validierung der Diagnose-Scores der IAIHG	61
5.3. Wertigkeit der Leberhistologie	64
5.4. Angewandte Therapien im Kontext der aktuellen Leitlinien-Empfehlungen und Langzeitbeobachtung der aktuellen Kohorte	65
6. Abkürzungsverzeichnis	70
7. Literaturverzeichnis	72
8. Anhang	79

9. Abbildungsverzeichnis.....	80
10. Tabellenverzeichnis.....	80
11. Eidesstattliche Versicherung	83
12. Lebenslauf.....	84
13. Publikationsliste	86
14. Danksagung.....	87

1. Abstract

Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist eine seltene chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung der Leber, die unbehandelt zu einer schweren Leberschädigung bis hin zur Entwicklung einer Leberzirrhose führen kann. In der Regel spricht die AIH sehr gut auf eine immunsuppressive Therapie an. Einer frühzeitigen sicheren Diagnose der AIH kommt somit eine entscheidende Bedeutung zu, die aufgrund des oftmals bunten klinischen Bildes der AIH sowie fehlender spezifischer diagnostischer Tests erheblich erschwert sein kann.

Zwei Diagnose-Scores der sogenannten International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) finden allgemeine Anwendung. Diese Scores wurden bisher nur durch wenige unabhängige Patientenkohorten validiert. Auch der Langzeitverlauf der AIH unter immunsuppressiver Therapie sowie die im klinischen Alltag angewandten Therapiekonzepte im Kontext der aktuell gültigen Leitlinien wurden bisher wenig evaluiert. Aus diesem Grund war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, eine detaillierte Charakterisierung einer großen Kohorte von insgesamt 246 AIH Patienten am universitären Leberzentrum der Charité durchzuführen sowie die beiden IAIHG Diagnose-Scores und den Langzeitverlauf dieser Patienten unter Berücksichtigung der angewandten Therapieschemata zu evaluieren.

Die klinischen und paraklinischen Charakteristika der hier untersuchten Patientenkohorte entsprachen weitestgehend vergleichbaren Studienpopulationen der Vergangenheit. Die Anwendbarkeit der beiden IAIHG Diagnose-Scores erschien in der retrospektiven Datenanalyse begrenzt, wobei der sogenannte Revidierte Score mit einer Sensitivität von 90% im Vergleich zum sogenannten Vereinfachten Score mit einer Sensitivität von 63% diagnostisch besser war. Die in der vorliegenden Kohorte angewandten Therapie-Schemata entsprachen mit kleineren Modifikationen weitestgehend den aktuell gültigen europäischen und deutschen Leitlinien und erzielten bei über 90% der behandelten Patienten eine rasche und dauerhafte Krankheitsremission. Die additive („add on“) Therapie-Strategie mit initialer Prednisolon-Monotherapie und zeitverzögerter Azathioprin-Erweiterung bei zeitgleichem Prednisolon-Ausschleichen zeigte hierbei Vorteile in Bezug

auf das initiale Therapie-Ansprechen und die Vermeidung erneuter Krankheitsschübe im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Prednisolon und Azathioprin von Beginn der Therapie an oder einer Prednisolon-Monotherapie, wobei der mutmaßliche Einfluss der im Mittel höheren Prednisolon-Dosierung in der „add on“ Gruppe weiter abzuklären bleibt. Eine verzögerte Normalisierung der Leberwerte (> 180 Tage) nach Therapieeinleitung war mit einem schlechteren Langzeiterlauf assoziiert, wohingegen erneute Krankheitsschübe bei Patienten, die sich initial mit einer stärkeren Leberentzündung präsentierten, seltener auftraten.

Die in dieser Studie erhobenen Daten belegen, dass die AIH auch weiterhin eine mitunter schwer zu diagnostizierende Lebererkrankung darstellt. Weitere Studien in unabhängigen Patientenkohorten müssen auf eine Optimierung der Sensitivität und die Spezifität diagnostischer Tests hinzielen, um frühzeitiger eine immunsuppressive Therapie einleiten zu können, die in der vorliegenden Kohorte exzellente Remissionsraten erzielte.

Abstract (english version)

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory autoimmune disease of the liver, which might lead to severe hepatic damage and liver cirrhosis. However, immunosuppressive treatment effectively induces disease remission. Therefore prompt diagnosis appears to be mandatory for early treatment initiation. However, due to a missing specific test, the diagnosis of AIH can be challenging.

The two diagnostic scoring systems, which have been proposed by the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG), have rarely been validated in independent patient cohorts. Data concerning the long-term course of AIH under immunosuppressive treatment and real-life treatment regimens in the context of national and international treatment guidelines appear to be scarce. Therefore the aim of the present study was to characterize a cohort of 246 patients with AIH in the university outpatient liver clinic of the Charité in Berlin (Germany) in greater detail, to validate the diagnostic IAIHG scoring systems and to evaluate the long-term outcome of these patients with regard to the respective immunosuppressive treatment strategies.

Overall, the clinical and paraclinical characteristics of the present cohort were similar to comparable studies. The sensitivity of the Revised IAIHG score was 90%, which appeared to be superior to the sensitivity of the Simplified IAIHG score with 63%. The lower sensitivity of the Simplified IAIHG score was mainly due to incomplete information in the available histological records.

The diverse immunosuppressive treatment regimens which had been applied in the present cohort appeared to be in accordance with actual national and international treatment guidelines with minor modification and induced a rapid and permanent disease remission in more than 90% of patients. In this context, the “add-on” therapy with an initial prednisolone monotherapy followed by delayed addition of azathioprine after 4 weeks showed the highest efficacy in normalizing liver enzymes and led to the lowest relapse rates in the long-term follow-up. However, the potential impact of the higher mean prednisolone dosage (> 1 mg/kg body weight), which had been applied in the “add on” cohort, remains to be determined.

In summary, the present data suggest that the diagnosis of AIH remains challenging. Further studies in independent cohorts need to optimize diagnostic tests in order to accelerate the initiation of immunosuppressive therapy, which proved to be very effective in the present study.

2. Einleitung

2.1. Definition, Ätiologie und Epidemiologie der Autoimmunhepatitis (AIH)

Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist eine Entzündung der Leber aufgrund des Verlusts immunologischer Toleranz des körpereigenen Immunsystems gegenüber den Leberzellen (Hepatozyten). Unbehandelt kommt es bei typischerweise schubweisem Verlauf zu einem chronisch inflammatorisch-nekrotisierenden Geschehen im Leberparenchym mit Entwicklung einer Bindegewebsvermehrung bzw. Fibrose bis hin zur Zirrhose. Das klinische Bild der AIH ist häufig unspezifisch und sehr variabel. Laborchemisch zeigen sich in der Regel erhöhte Leberenzyme, zum Teil spezifische Autoantikörper (Auto-AK) und eine erhöhte Gammaglobulinfraktion (IgG). Histologisch zeigt sich typischerweise eine sogenannte Interface-Hepatitis. Ein beweisender spezifischer diagnostischer Test existiert nicht. Im Allgemeinen besteht ein gutes Ansprechen auf immunsuppressive Therapie [1, 2].

Obwohl schon kurz nach der ersten Beschreibung der AIH [3] eine autoimmune Genese vermutet wurde [4], sind die genauen Hintergründe der Ätiologie und Pathogenese der AIH bis heute ungeklärt [5]. Grundsätzlich scheint jedoch die Annahme gesichert, dass eine genetische Prädisposition sowie unterschiedliche Umweltfaktoren zu einer Autoimmunreaktion gegen Leberzellen führen, wobei gestörte regulatorische T-Zellen eine wichtige Rolle spielen. Obwohl viele Gene an der Disposition für eine AIH beteiligt sind, scheinen die HLA-Gene HLA DR3 (DRB1*0301) und DR4 (DRB1*0401) die wichtigste Rolle zu spielen. Als mögliche Auslöser („Trigger“) werden im Sinne einer molekularen Mimikry autoimmunologische Kreuzreaktionen gegen körpereigene Strukturen diskutiert, die ursprünglich gegen exogene, strukturell ähnliche Pathogene gerichtet waren. Als virale Trigger gelten unter anderem HCV, HBV, CMV und HSV. Aber auch Antibiotika (Minocyclin, Nitrofurantoin), Anti-TNF-Antikörper (Adalimumab, Infliximab) oder Statine (insbesondere Atorvastatin) werden als Auslöser diskutiert [1, 2].

Die tatsächliche Prävalenz der AIH ist unbekannt, da nur wenige aktuelle epidemiologische Studien verfügbar sind [5]. Frühere Studien beruhen nicht auf den einheitlichen Diagnose-Kriterien der International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) oder schließen mangels damals verfügbarer sicherer Tests die Hepatitis C nicht aus [6].

Die verfügbaren Studien in Westeuropa zeigen eine Prävalenz von 11/100000 Einwohner in Schweden [7] bis 24/100000 Einwohner in Dänemark [8]. Es gibt dabei Hinweise auf eine starke Abhängigkeit der Prävalenz von geographischer Region und Ethnizität (4/100000 in Singapur [9] - 42,9/100000 bei den Ureinwohnern Alaskas [10]). Es ist dabei zuletzt ein Anstieg der Prävalenzen beobachtet worden, wobei sich Hinweise häufen, dass es sich dabei um einen tatsächlichen Anstieg der Erkrankungshäufigkeit handelt [11]. Aufgrund ihrer Seltenheit kann die AIH als sogenannte „orphan disease“ bezeichnet werden [12]. Die Größe der Populationen in den veröffentlichten Studien überschreitet abhängig von der Fragestellung die Anzahl von 200 Patienten häufig nicht [13].

2.2. Klinische Charakteristika der AIH

Die AIH betrifft Frauen etwa viermal häufiger als Männer. In vielen Studien wurde ein zweigipfliges Auftreten mit einem Peak im ersten und im zweiten Lebensjahrzehnt sowie mit einem zweiten Peak zwischen dem 4. und dem 6. Lebensjahrzehnt beschrieben [14]. Neuere Studien zeigten eine Zunahme der Diagnosen jenseits des 6. Lebensjahrzehnts [13].

Die klinische Präsentation der AIH ist sehr variabel und wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Im allgemeinen wird eine Unterteilung in eine akute, chronische bzw. schleichende oder asymptomatische Präsentation vorgenommen, wobei einheitlichen Definitionen fehlen [13]. Auch die angegebenen Häufigkeiten variieren. So sehen einige Autoren hauptsächlich eine „akute“ Präsentation mit ikterischer Hepatitis [15, 16]. Andere Autoren hingegen sehen einen „schleichenden“ Beginn mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Leistungsknick, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Juckreiz oder Arthralgien [17,18]. Abhängig von der durchgeführten Studie wird ein Anteil von 15 % [18] bis 50 % [15] der Patienten als asymptomatisch beschrieben. Ein Verdacht auf eine zugrundeliegende Lebererkrankung ergibt sich bei diesen Patienten nur aufgrund verdächtiger Laborbefunde im Rahmen anderer Untersuchungen.

Klinisch liegen zusätzlich in 20 % [19] bis 40 % [20] der Fälle andere „extrahepatische“ Autoimmunerkrankungen vor. Dazu zählen unter anderem die Autoimmunthyreoiditis, die Zöliakie, die Colitis Ulcerosa und andere rheumatoide Manifestationen [6, 21].

2.3. Paraklinische Charakteristika der AIH

Laborchemisch zeichnet sich die AIH durch ein „hepatisches“ Entzündungsmuster mit führender Erhöhung der Transaminasen Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) sowie einer Erhöhung des Gesamtbilirubins aus. Typisch ist weiterhin die Erhöhung der γ -Globuline im Serum, was auf einen Anstieg der Immunglobulin G-Fraktion (IgG) zurückzuführen ist. Atypische Laborkonstellationen mit fehlender IgG-Erhöhung sowie eher cholestatische Verläufe mit erhöhter γ -Glutamyltransferase (GGT) und Alkalischer Phosphatase (AP) sind jedoch möglich [22]. Ein häufigeres Fehlen einer IgG-Erhöhung wird z. B. im Rahmen einer akuten Präsentation diskutiert [23]. Erhöhte Cholestase-Werte können ein Hinweis auf ein bestehendes sogenanntes Overlap-Syndrom mit einer primär biliären Cholangitis (PBC) oder einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) sein [24].

Charakteristisch für die AIH ist ferner der Nachweis bestimmter Auto-AK. ANA (Antinukleäre AK) und SMA (Glatte-Muskulatur-AK) sind die häufigsten nachgewiesenen Auto-AK und definieren die AIH Typ 1. Anti-LKM-1 (Leber-Niere-Mikrosomen-Typ 1-AK) und Anti-LC1 (Leber-Cytosol-Antigen-Typ 1-AK) charakterisieren die AIH Typ 2. ANA, SMA, Anti-LKM-1 und Anti-LC1 stellen das konventionelle Auto-AK Repertoire der AIH dar und werden mittels indirekter Immunfluoreszenz nachgewiesen. Sind sie nicht nachweisbar, kann der Nachweis anderer Auto-AK für eine AIH sprechen. Zu diesen zählen Anti-SLA/LP (Lösliches-Leber-Antigen/Leber-Pankreas-Antigen-AK), Anti-Aktin (Anti-Aktin-AK) und atypische pANCA (perinukleäre Anti-Neutrophile-Zytoplasma-AK). AMA (AK gegen Mitochondrien) sollten immer zusätzlich bestimmt werden. Ihr Nachweis spricht eher gegen eine AIH und für eine PBC. Dennoch sind AMA in etwa 10% der Fälle auch im Rahmen einer AIH nachweisbar. AMA können auch ein Hinweis auf ein AIH-PBC Overlap-Syndrom sein, wobei es für diese Krankheitsentität keine klare Definition gibt. Darüber hinaus können Nachweis und Titer der Auto-AK im Verlauf der Erkrankung undulieren. Ihr alleiniger Nachweis ist daher weder beweisend für die Diagnose noch schließen fehlende Auto-AK die AIH sicher aus [1, 22].

Als wichtigster histopathologischer Befund der AIH gilt die sogenannte Interface-Hepatitis, früher auch „Piecemeal-Nekrose“ genannt. Sie beschreibt das Übergreifen eines vorwiegend lymphoplasmazytären Infiltrates vom Portalfeld auf das Leberläppchen. Zu den weiteren typischen Veränderungen zählen die sog. Emperipolesis

(Durchwanderung/Einschluss eines Lymphozyten durch einen Hepatozyten) und die sog. Rosettenformation (rosettenförmige Anordnung sich regenerierender Hepatozyten) [25].

Der Nachweis dieser typischen histologischen Veränderungen spricht zwar für eine AIH, beweist aber die Diagnose nicht endgültig [26]. Vor diesem Hintergrund wird die Bedeutung der Leberbiopsie in der Diagnose der AIH durchaus kontrovers diskutiert. Auch wenn manche Autoren eine Leberpunktion unter bestimmten Umständen für entbehrlich halten [27], wird sie von den aktuell gültigen Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) [22], der American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) [14] und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [1] insbesondere auch zum Ausschluss wichtiger Differenzialdiagnosen empfohlen. Hierbei kann die Wertung der nicht selten beobachteten atypischen Veränderungen wie z. B. Gallengangsalterationen problematisch sein [28]. Insbesondere die akute AIH lässt sich histologisch nur schwer von einer Medikamenten-induzierten Leberschädigung („drug-induced liver injury“, DILI) abgrenzen [29]. In einer neueren Studie zu diesem Thema wurde eine Diskrepanz von 70 % zwischen den Untersuchungsergebnissen ansässiger Pathologen und den Pathologen eines Referenzzentrums beobachtet [30], ebenso wurde ein schlichtes „Übersehen“ relevanter Befunde beschrieben [31]. Die Häufigkeit des Vorliegens einer Zirrhose bei Erstvorstellung wird mit 14 % [18] bis zu 50 % [15] angegeben. Die überwiegende Literatur geht von einer Häufigkeit von etwa 30 % aus [26].

2.4. AIH-Typen

Die serologischen Phänotypen der AIH-Typen 1 und 2 gelten als weitestgehend exklusiv und treten nur sehr selten überlappend auf [32]. Klinisch zeichnet sich die durch die Auto-AK Anti-LKM-1 und Anti-LC1 definierte AIH-Typ 2 häufig durch eine frühe Diagnosestellung schon im Kindes- oder Jugendalter aus. Im Vergleich zum AIH-Typ 1 zeigt sich häufiger ein akuter bis fulminanter Beginn. Zudem liegen häufiger bereits bei Diagnosestellung fortgeschrittene bindegewebige Umbauprozesse bis hin zur Zirrhose vor. Das Therapieansprechen erscheint schlechter und Reaktivierungen häufiger im Vergleich zum AIH-Typ 1 [33, 34]. In der neueren Literatur wird die serologische Exklusivität der AIH-Typen und ein Unterschied in Klinik und Prognose dagegen zunehmend kontrovers diskutiert [26]. Ob ein klinischer Nutzen in der bisher üblichen Einteilung liegt, ist daher

umstritten [2].

2.5. Die Diagnose der AIH: Revidierter und Vereinfachter Diagnose-Score der IAIHG

In Ermangelung eines spezifischen, die Diagnose der AIH beweisenden Tests, erfolgt die Diagnosestellung mithilfe der oben beschriebenen typischen Befunde sowie durch Ausschluss anderer häufigerer Ursachen der Hepatitis. Dazu zählen u.a. der Ausschluss infektiöser (HAV, HBV, HCV, CMV, EBV), nutritiv-toxischer (C2-Abusus, Medikamente, metabolisches Syndrom), cholestatischer (PBC, PSC, Cholecytolithiasis), vaskulärer (Budd-Chiari-Syndrom) sowie hereditärerer (α -1 AT-Mangel, Wilson-Kupferspeicher-Krankheit, Haemochromatose) Ursachen einer Hepatitis.

Ursprünglich mit dem Ziel, die Vergleichbarkeit von verschiedenen AIH-Kohorten in der klinischen Forschung zu ermöglichen, veröffentlichte die International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) 1993 erstmals ein Score-System [35]. Dieser Score umfasst in seiner überarbeiteten Form als sog. Revidierter Diagnose-Score [36] zwölf Einzelkriterien (10 obligat, 2 fakultativ) und ermöglicht eine Qualifizierung einer AIH je nach Gesamtpunktwert als "sicher", "wahrscheinlich" oder als „nicht diagnostiziert“. Der Revidierte Diagnose-Score zeigte in den ersten Validierungsstudien eine Sensitivität von 97-100 % [36]. Aufgrund der Komplexität und der damit einhergehenden eingeschränkten Praktikabilität im klinischen Alltag [37] erfolgte 2008 eine erneute Überarbeitung und die Veröffentlichung eines Vereinfachten Diagnose-Scores durch die IAIHG. In den ersten Validierungsstudien wurde eine Sensitivität von 88 % für den Vereinfachten Diagnose-Score angegeben [25]. Seither erfolgten insbesondere für den Vereinfachten Diagnose-Score nur eine begrenzte Anzahl unabhängiger Überprüfungen, davon keine in Deutschland, sodass hier eine weitere Validierung nötig erscheint [1]. Umstritten ist ferner die Anwendbarkeit der Diagnose-Scores bei gleichzeitig vorliegenden anderen Lebererkrankungen [38], Overlap-Syndromen [39] und auch bei der akuten Präsentation der AIH [31].

2.6. Leitliniengerechte Therapie der AIH

Eine immunsuppressive Therapie verbessert die Prognose der AIH entscheidend [40-42]. Daher empfiehlt die aktuelle Leitlinie der DGVS [1] eine immunsuppressive Therapie bereits bei moderater Entzündung sowie auch bei milder Entzündung in Kombination mit

relevanter Fibrose oder anderen prognostisch ungünstigen Faktoren [14, 43]. Als Maß einer relevanten Entzündung dienen dabei histologisch der modifizierte Ishak Score (mHAI) $\geq 4-6/18$ Punkten sowie als Surrogatparameter für die histologische Aktivität die erhöhten Aminotransferasen und IgG [22, 44, 45]. Das untere Maß einer akzeptablen minimalen Entzündung ist dabei nicht definiert [46]. Dem gegenüber sehen die Leitlinien der AASLD eine absolute Therapieindikation nur bei alleiniger Erhöhung der Transaminasen auf das Zehnfache der Norm oder auf das Fünffache der Norm in Kombination mit einer Erhöhung der Gammaglobuline über das Zweifache der Norm [14]. Diese hohen Grenzwerte sind jedoch vor dem Hintergrund des progredienten [47] und schubweisen [48] Verlaufs der AIH kritisch zu bewerten.

Ziel der immunsuppressiven Therapie ist das Erreichen der kompletten Remission, definiert als vollständige Normalisierung der Transaminasen und IgG/ γ -Globuline und das Verschwinden histologischer Entzündungszeichen (vollständiges Ansprechen). Ein unvollständiges Ansprechen, definiert als eine Verbesserung der Laborwerte auf weniger als das Doppelte der Norm (häufig angegeben als $<2x$ upper limit of normal [ULN]) wird nicht mehr als ausreichend betrachtet. Des Weiteren soll durch die immunsuppressive Therapie das Auftreten einer Reaktivierung verhindert werden. Sie ist definiert als Wiederkehr von Symptomen oder Wiederanstieg der Transaminasen AST und ALT nach Erreichen der Remission und Absetzen der immunsuppressiven Therapie [1, 22].

Die beiden heute verwendeten Standardtherapien - Prednisolon Monotherapie oder Prednisolon in Kombination mit Azathioprin - gehen auf drei Anfang der 70er Jahre durchgeführte randomisierte kontrollierte Studien zurück und wurden von der DGVS [1], der EASL [22] und der AASLD [14] in ihre Therapieempfehlungen aufgenommen. Sie gelten als vergleichbar wirksam, wobei nach den Empfehlungen der DGVS und der EASL der Kombinationstherapie wegen der selteneren kortikosteroidinduzierten Nebenwirkungen der Vorzug zu geben sei. Gemeinsam ist allen vorgeschlagenen Regimen eine Remissionsinduktion mittels einer höheren täglichen Prednisolongabe, die schrittweise auf eine Erhaltungsdosis reduziert wird. Ist die Erhaltungsdosis erreicht, soll die Therapie bis zum endgültigen Ausschleichen, bis zum Auftreten einer Reaktivierung oder dem Auftreten einer Therapieunverträglichkeit fortgeführt werden. Relevante Unterschiede bestehen in den Empfehlungen der AASLD gegenüber den Empfehlungen von DGVS und EASL in der Dosierung der Medikamente und dem Zeitpunkt der Therapieerweiterung mit Azathioprin. Die amerikanische Leitlinie sieht feste Einstiegsdosierungen vor, wohingegen die europäische und deutsche Leitlinie

individualisierte Dosierungen vorschlägt. Im Rahmen der Kombinationstherapie empfiehlt die AASLD-Leitlinie eine sofortige kombinierte Gabe von Prednisolon und Azathioprin. Die aktuellen Leitlinien der EASL und der DGVS empfehlen dagegen eine sukzessive Therapie-Erweiterung um Azathioprin ab der 3. Therapie-Woche (Tabelle 1). Unabhängig von den beschriebenen Leitlinien hat eine neue Studie von Liberal *et al.* zeigen können, dass individuelle Modifizierungen der empfohlenen therapeutischen Schemata in verschiedenen AIH-Zentren üblich sind [49]. So gibt es beispielsweise Hinweise auf einen möglichen Vorteil durch höhere Kortisondosierungen [50], was weiterer Bestätigung bedarf [22].

Therapie- woche	DGVS/EASL		AASLD		
	Kombinationstherapie (Erwachsener, 60 kg KG)		Monotherapie	Kombinationstherapie	
	Prednisolon (mg/d)	Azathioprin (mg/d)	Prednisolon (mg/d)	Prednisolon (mg/d)	Azathioprin (mg/d)
1	60 (= 1mg/kg KG)	-	60	30	50
2	50	-	40	20	50
3	40	50	30	15	50
4	30	50	30	15	50
5	25	100 (= 1-2 mg/kg KG)	20	10	50
6	20	100	weitere Prednisolon-Dosisreduktion individualisiert bis zur Erhaltungstherapie		
7+8	15	100			
9+10	12,5	100			
11	10	100			
	weitere Prednisolon-Dosisreduktion individualisiert bis zur Erhaltungstherapie				

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Therapieempfehlungen zur AIH von DGVS/EASL [1, 22] und AASLD [14].

2.7. Risikofaktoren für einen schlechten Verlauf der AIH

Frühere Studien zeigten, dass 17 % aller unbehandelten Patienten mit AIH innerhalb von 5 Jahren eine Zirrhose entwickeln [51]. Die Mortalität bei schwerer Hepatitis (AST>10x ULN) wurde mit 60 % nach 6 Monaten angegeben [47]. Auch die erhöhte Gefahr der Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) in zirrhotischen AIH-Lebern wurde berichtet [33].

Unter immunsuppressiver Therapie ist die Prognose dagegen in der Regel gut und die mittlere Lebenserwartung ist mit der der Normalbevölkerung vergleichbar [52]. Neuere Studien dagegen stellen diese Annahme mit Hinweis auf die eher kurzen Beobachtungszeiten in Frage und legen eine eingeschränkte Lebenserwartung nahe [43, 53].

Kontrovers wird eine Vielzahl von Faktoren diskutiert, die mit einem schlechteren Überleben assoziiert sein sollen. So sehen Feld *et al.* [54] sowie Kirstein *et al.* [55] das Vorhandensein einer Zirrhose bei Erstvorstellung als prognostisch ungünstig, wogegen Studien von Yoshizawa *et al.* [52] und Ngu *et al.* [56] dies nicht belegen konnten. Der Nachweis des Auto-AK Anti-SLA wird von Kirstein *et al.* [55] mit einem schlechteren Verlauf in Verbindung gebracht, wogegen Zachou *et al.* [57] und Muratori *et al.* [58] dies kontrovers diskutieren. Yoshizawa *et al.* [52] und Montano-Loza *et al.* [59] sehen das häufige Auftreten von Reaktivierungen und Ngu *et al.* [56] und Verma *et al.* [60] eine fehlende Normalisierung der Transaminasen nach 180 Tagen Therapie als prognostisch ungünstig. Al-Chalabi *et al.* sehen Reaktivierungen häufiger bei männlichen Patienten, aber beschreiben für Frauen generell eine schlechtere Prognose [20]. Schließlich wären noch die Beobachtung eines schlechteren Verlaufs bei jungem Diagnosealter [58] sowie bei weniger stark erhöhten Transaminasen bei Erstvorstellung [27, 54] zu nennen.

2.8. Zusammenfassung und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Die AIH ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Leber, die unbehandelt zur Zirrhose fortschreiten und die allgemeine Lebenserwartung erkrankter Patienten drastisch limitieren kann [33]. Unter einer adäquaten immunsuppressiven Therapie kann eine maßgebliche Verbesserung, nach Auffassung einiger Autoren sogar eine Normalisierung der Lebenserwartung erzielt werden [25]. Voraussetzung dafür ist jedoch die frühzeitige Diagnose und Therapieeinleitung. Erschwert wird die Diagnose durch das unspezifische und häufig sehr variable klinische Bild der AIH. Oligo- oder gar asymptomatische Verläufe sind nicht selten und die AIH wird daher oft nicht oder zu spät erkannt [61]. Die AIH kann aufgrund ihrer Seltenheit als „orphan disease“ bezeichnet werden. Statistisch belastbare Studien sind daher rar [12]. Tabelle 2 gibt einen Überblick über ausgewählte Arbeiten zur Klinik der AIH und ihre zum Teil sehr kleinen Fallzahlen.

Titel der Studie	Autor (Publikationsjahr)	Fallzahl n
Clinical and histological features of autoantibody-negative autoimmune hepatitis in Chinese patients: A single center experience	Wang <i>et al.</i> (2013)	167
Clinical features of antinuclear antibodies-negative type 1 autoimmune hepatitis	Miyake <i>et al.</i> (2009)	176
Clinical Features of Japanese Elderly Patients with Type 1 Autoimmune Hepatitis	Miyake <i>et al.</i> (2007)	160
Is severe cryptogenic chronic hepatitis similar to autoimmune hepatitis?	Kaymakoglu <i>et al.</i> (1998)	22
Serologic Markers Do Not Predict Histologic Severity or Response to Treatment in Patients With Autoimmune Hepatitis	Mehendriatta <i>et al.</i> (2009)	52
Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype	Muratori <i>et al.</i> (2015)	330
Chronic Active Hepatitis Associated with Antiliver/Kidney Microsome Antibody Type 1:A Second Type of "Autoimmune" Hepatitis	Homberg <i>et al.</i> (1987)	65
Autoimmune Hepatitis in Childhood: A 20-Year Experience	Gregorio <i>et al.</i> (1997)	52
Corticosteroid-Responsive Cryptogenic Chronic Hepatitis: Evidence for Seronegative Autoimmune Hepatitis	Gassert <i>et al.</i> (2007)	30

Tabelle 2: Auflistung ausgewählter neuerer Studien zur Klinik der AIH und die ausgewerteten Fallzahlen.

Wird der Verdacht auf eine AIH geäußert, fehlen wiederum beweisende Tests und erschweren somit eine zeitnahe Diagnose. Als diagnostische Hilfe existieren zwei durch die IAIHG veröffentlichte Diagnose-Scores [25, 36]. Deren allgemeine Anwendbarkeit ist jedoch umstritten [31, 39, 62, 63] und eine unabhängige Überprüfung in einer deutschen Kohorte gut charakterisierter AIH Patienten hat bisher nicht stattgefunden. Die in der Literatur angegebenen Werte für die Sensitivität insbesondere für den Vereinfachten Diagnose-Score [25] schwanken, sodass weiterer Validierungsbedarf besteht [1]. Tabelle 3 gibt einen Überblick über ausgewählte Studien und die angegebenen Werte für die Sensitivität der beiden Diagnose-Scores.

Titel der Studie	Autor (Publikations-jahr)	Sensitivität Revidierter Diagnose-Score	Sensitivität Vereinfachter Diagnose-Score
Re-analysis of Clinical Features of 89 Patients with Autoimmune Hepatitis Using the Revised Scoring System Proposed by the International Autoimmune Hepatitis Group	Omagari <i>et al.</i> (2000)	91 %	-
Applicability of the IAIHG scoring system to the diagnosis of antimitochondrial/anti-M2 seropositive variant form of autoimmune hepatitis	Farias <i>et al.</i> (2006)	94-100 %	-
The revised international autoimmune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders	Papamichalis <i>et al.</i> (2007)	50-79 %	-
Performance Parameters of the Diagnostic Scoring Systems for Autoimmune Hepatitis	Czaja (2008)	100 %	95 %
Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis	Hennes <i>et al.</i> (2008)	-	88 %
Performance of the international classification criteria for autoimmune hepatitis diagnosis in Mexican patients	Muñoz-Espinosa <i>et al.</i> (2011)	95 %	65 %
Validation of the Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis in Chilean-Hispanic Patients	Candia <i>et al.</i> (2017)	-	86 %
Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease	Yeoman <i>et al.</i> (2009)	90 %	90 %
Clinical features of autoimmune hepatitis and comparison of two diagnostic criteria in Korea: a nationwide, multicenter study	Kim <i>et al.</i> (2013)	90 %	73 %

Tabelle 3: Ausgewählte Studien zur Validierung des Revidierten Diagnose-Scores [36] und des Vereinfachten Diagnose-Scores [25] der IAIHG und die angegebene Sensitivität.

Eine Reihe von Faktoren, die den Verlauf der AIH beeinflussen, werden diskutiert, sind jedoch umstritten [22]. Zuverlässige prognostische Marker, die Patienten bereits frühzeitig mit einem möglicherweise schwereren Verlauf identifizieren könnten, sind derzeit nicht verfügbar [58]. Aufgrund der Seltenheit der AIH sind auch über den Langzeitverlauf nur wenige Daten verfügbar. Dies gilt insbesondere auch für die medikamentöse Therapie der AIH [12]. So beruhen die allgemeinen Therapieempfehlungen zur immunsuppressiven Therapie bis heute auf Studien aus den 70er und 80er Jahren des letzten Jahrhunderts [49].

Vor diesem Hintergrund umfasst die vorliegende Arbeit daher drei wesentliche Ziele in einer gut charakterisierten Kohorte von Patienten mit AIH:

- 1.) Klinische, laborchemische und histologische Charakterisierung unter besonderer Berücksichtigung der Differenzierung nach den derzeit etablierten AIH-Typen.
- 2.) Validierung der beiden etablierten AIH Diagnose-Scores.
- 3.) Beurteilung des Langzeitverlaufs in Abhängigkeit der unterschiedlichen immunsuppressiven Therapieregime sowie Definition möglicher prognostischer Faktoren.

3. Material und Methoden

3.1. Einschluss der Patienten und Quellen der Dokumentation

Für die vorliegende Arbeit wurden Daten von 246 Patienten retrospektiv dokumentiert. Diese Patienten wurden von November 1980 bis Oktober 2010 in der universitären Leberambulanz der Medizinischen Klinik m. S. Hepatologie und Gastroenterologie & interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum: Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum betreut. Die erhobenen Daten wurden den Patientenakten und der elektronischen Datenerfassung der Leberambulanz, des Zentralarchivs und der Transplantationsambulanz entnommen. Beiliegende Daten anderer medizinischer Einrichtungen (Arztbriefe, Befunde) wurden mitberücksichtigt und falls nötig angefordert.

Voraussetzung für den Einschluss in die vorliegende Studie war die Diagnose einer AIH. Die Diagnose wurde in Übereinstimmung mit den aktuell gültigen Leitlinien der DGVS [1], der EASL [22] und der AASLD [14] dann gestellt, wenn durch detaillierte Anamnese und laborchemische Untersuchungen andere wichtige Auslöser einer Hepatitis ausgeschlossen waren und darüber hinaus AIH-typische laborchemische, histologische und serologische Befunde vorlagen. Anschließend erfolgte eine „kritische klinische Evaluierung“ [64] der verfügbaren Befunde durch zwei in der Diagnostik und Therapie der AIH erfahrene Mediziner. Der Beschluss erfolgte einstimmig. Dabei wurden neben den durch die IAIHG [36] etablierten Charakteristika Geschlecht, Transaminasen, IgG, Autoantikörper, negative Virusserologie, Medikamente, Alkohol, HLA, Histologie und Co - Morbidität besonderes Augenmerk auf den natürlichen bzw. Therapie-induzierten Verlauf und mögliche Rezidive nach Absetzen der Immunsuppression gelegt. Dieses Vorgehen deckt sich mit vielen zur AIH veröffentlichten Studien, die im Therapieansprechen zum Teil einen „Goldstandard“ der Diagnosesicherung sehen [62, 65-67].

3.2. Erfasste klinische und paraklinische Befunde bei Erstvorstellung

Zur allgemeinen Beschreibung der Kohorte wurden Informationen zum Geschlecht, Alter, Ethnizität, Gewicht, Körpergröße, Datum der ersten nachgewiesenen Leberwerterhöhung

und wichtige Begleiterkrankungen erhoben. Zur AIH-spezifischen Beschreibung wurden der HLA-Status, Über-/Einweisungsgrund, klinischen Symptome bei Erstvorstellung, Laborbefunde, Auto-AK, Zirrhose-Status und alle verfügbaren histologische Befunde dokumentiert.

Folgende Symptome bei Erstvorstellung wurden dokumentiert: Krankheitsgefühl (i.S. eines reduzierten Allgemeinzustands), Ikterus, wiederholter Ikterus (mindestens eine einmalige Episode in der Vorgeschichte, vom Arzt oder dem Patienten selbst festgestellt), Fieberschübe, Pruritus, Amenorrhoe, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Asthenie (im Sinne von Leistungsknick oder Schwächegefühl), rechtsseitige Oberbauchschmerzen (oft als „Pieken“ oder „Druckgefühl“ beschrieben), heller Stuhl, dunkler Urin, Zirrhosezeichen (z. B. Aszites, Ödeme, Hautblutungen, Spider Naevi, Caput Medusae, Lackzunge, Rhagaden, Palmarerythem) und die Abwesenheit jeglicher klinischer Symptome. Zusätzlich wurden immunologische Begleiterkrankungen (gleichzeitig zur AIH vorliegende autoimmunvermittelte Erkrankungen) dokumentiert.

In Anlehnung an Muratori et al. [16] wurden die Symptome zu einem klinischen Gesamtbild zusammengefasst (Tabelle 4).

Art der klinischen Präsentation	Symptome
Schleichender Beginn	Asthenie, wiederholter (leichter) Ikterus, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Amenorrhoe, Zirrhosezeichen, rechtsseitiger Oberbauchschmerz
Akuter Beginn	Plötzlicher Ikterus, Krankheitsgefühl, Stuhlfärbung, dunkler Urin
Asymptomatisch	Keine der erfassten Symptome

Tabelle 4: Art der klinischen Präsentation und zugrundeliegende Symptomkomplexe modifiziert nach Muratori et al. [16].

Die folgenden Laborparameter wurden bei Erstvorstellung dokumentiert: AST, ALT, AP, GGT, Gesamt-Bilirubin, Albumin, Quick-Wert, IgG, Gesamteiweiß, Eisen, Ferritin. Um eine bessere Vergleichbarkeit von Messwerten zwischen Männern und Frauen sowie von Werten, die mittels unterschiedlicher Methoden (25°C/37°C-Methode) ermittelt worden sind zu ermöglichen, sind AST, ALT, AP, GGT, IgG und γ-Globuline in ULN (upper limit of normal) angegeben. Folgende Auto-AK wurden bestimmt und den AIH-Subtypen zugeordnet: ANA, AMA, SMA, Anti-Aktin, Anti-LKM-1, Anti-SLA/LP, p-ANCA, Anti-LC1.

In Anwendung der sogenannten „Paris-Kriterien“ [68] wurde ein Overlap mit einer primär biliären Cholangitis (PBC) konstatiert, wenn zusätzlich zu den Merkmalen der AIH zwei von drei der nachfolgenden Kriterien erfüllt waren:

- (1) AP > 2 × ULN oder GGT > 5 × ULN
- (2) AMA positiv
- (3) histologischer Nachweis von mittleren oder schweren Gallenwegsveränderungen.

Nach Floreani et al. [69] wurde ein Overlap mit einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) konstatiert, wenn zusätzlich zu den Merkmalen der AIH laborchemische Zeichen einer Cholestase und eine mit einer PSC vereinbare ERCP bzw. MRCP vorlagen.

Die histologische Auswertung der Kohorte erfolgte anhand des Wortlauts der vorliegenden pathologisch-anatomischen Begutachtungen. Im Einzelnen wurden folgende Angaben dokumentiert: Art der Entzündung (chronisch oder akut), Vorliegen von lymphocellulären Infiltraten, Interface-Hepatitis (Übergreifen der Infiltrate vom Portalfeld auf das Leberläppchen), Rosettenphänomen (rosettenähnliche Anordnung sich regenerierender Hepatozyten), Emperipolese (Durchwanderung oder Einschluss eines Lymphozyten durch einen Hepatozyten), sog. „atypische“ Veränderungen (Gallengangsveränderungen, Steatose, medikamentös-toxische Veränderungen, granulomatöse Entzündung), Grad der Nekrose, Grad der Fibrose, Vorliegen einer Zirrhose. Ohne vorliegende Leberpunktion wurde von einer Zirrhose nur bei sonographisch hochgradigem Verdacht oder dem Vorliegen einer typischen Komplikation (Ösophagusvarizenblutung, Aszites, hepatische Enzephalopathie, hepatorenales Syndrom, spontane bakterielle Peritonitis) ausgegangen.

3.3. Berechnung des Revidierten und des Vereinfachten Diagnose-Scores der IAIHG

Die Anwendung des Revidierten Diagnose-Scores [36] erfolgte anhand der von der IAIHG veröffentlichten 12 Einzelkriterien (10 obligat, 2 fakultativ) wie in Tabelle 5 dargestellt.

Variable	Punktwert	Variable	Punktwert
1) Geschlecht		9) Leberhistologie	
Weiblich	+2	Interface-Hepatitis	+3
männlich	0	Vorwiegend lymphoplasmazelluläres Infiltrat	+1
2) AP: AST (oder ALT) (ULN)		Hepatozelluläre Rosettenbildung	+1
<1,5	+2	Keine der vorgenannten Veränderungen	-5
1,5-3,0	0	Biliäre Veränderungen	-3
>3,0	-2	Andere Veränderungen	-3
3) γ-Globuline oder IgG (ULN)		10) Andere Autoimmunerkrankungen	
>2,0	+3	Ja	+2
1,5-2,0	+2	Nein	0
1,0-1,5	+1	11) optionale Merkmale (anwendbar wenn ANA, SMA oder LKM-1 negativ)	
<1,0	0	pANCA, Anti-LC1, Anti-SLA/LP, Anti-ASGPR	+2
4) ANA, SMA, LKM-1		HLA DR3/DR4	+1
>1:80	+3	12) Therapieansprechen	
1:80	+2	Kein Ansprechen	0
1:40	+1	Komplettes Ansprechen	+2
<1:40	0	Reaktivierung	+3
5) AMA			
Positiv	-4		
Negativ	0		
6) Virushepatitis			
Positiv	-3		
Negativ	+3		
7) Medikamentenanamnese*			
Ja	-4		
Nein	+1		
8) Alkoholkonsum			
<25 g/d	+2		
25-60 g/d	0		
>60 g/d	-2		
		Auswertung des Score-Wertes	
		Vor Therapie	
		Sichere AIH	>15
		Wahrscheinliche AIH	10-15
		Keine AIH	<10
		Nach Therapie	
		Sichere AIH	>17
		Wahrscheinliche AIH	12-17
		Keine AIH	<12

Tabelle 5: Punktvorgabe nach dem Revidierten Diagnose-Score der IAIHG [36].

*Aktuelle Einnahme bekannter oder mutmaßlich hepatotoxischer Medikamente [70]

Die Anwendung des Vereinfachten Diagnose-Scores [25] erfolgte anhand der durch die IAIHG veröffentlichten 4 Kriterien wie in der nachfolgenden Tabelle 6 dargestellt.

Variable	Punktwert
1) Auto-AK*	
ANA oder SMA >/= 1:40	+1
ANA oder SMA >/= 1:80	+2
Oder LKM >/= 1:40	+2
Oder SLA positiv	+2
2) IgG	
> 1,0 ULN	+1
> 1,1 ULN	+2
3) Histologie**	
Vereinbar mit AIH	+1
Typisch für AIH	+2
4) virale Hepatitis	
keine	+2
Auswertung	
	Wahrscheinliche AIH = +6
	sichere AIH >/= +7

Tabelle 6: Punktvorgabe nach dem Vereinfachten Diagnose-Score der IAIHG [25].

*maximal zu erreichende Punkte aus Auto-AK: +2

** bei unvollständigen Angaben wurde auch die explizite Wertung des beurteilenden Pathologen berücksichtigt

Die durch die beiden Diagnose-Scores nicht diagnostizierten Patienten wurden anschließend mit den diagnostizierten Patienten verglichen, um mögliche Besonderheiten bzw. Charakteristika dieser Patientengruppe herauszustellen.

3.4. Erfasste klinische und paraklinische Befunde in der Verlaufsdokumentation

Für die Beschreibung des Verlaufs der AIH in der vorliegenden Kohorte wurden insgesamt 170 Patienten zusammengefasst, die im Beobachtungszeitraum erstmals eine immunsuppressive Therapie erhielten und ein Follow-Up-Intervall von mindestens 6 Monaten aufwiesen. Der Verlauf der Laborwerte AST, ALT, AP und GGT unter Therapie wurde zu Therapiebeginn sowie nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten ausgewertet. IgG wurde zu Therapiebeginn sowie nach 12 und 24 Monaten dokumentiert. Gesamt-Bilirubin, Quick und Albumin wurden zu Therapiebeginn und nach 12 Monaten dokumentiert. Für alle Marker außer IgG wurde auch das „aktuelle“ Labor dokumentiert. Das „aktuelle“ Labor ist das letzte verfügbare Labor im Beobachtungszeitraum. Da die Patienten die Lebersprechstunde nicht in absolut festen Zeitintervallen von 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten

aufsuchten, gilt für die Monate 3 und 6 ein Zeitintervall von +/- 4 Wochen sowie für die Monate 12, 18 und 24 ein Zeitintervall +/-8 Wochen.

Folgende Endpunkte wurden erhoben: Therapieansprechen, Reaktivierung, Entwicklung einer Leberzirrhose, Diagnose eines HCC, Lebertransplantation sowie Tod. Im Rahmen des Therapieansprechens wurde dokumentiert, ob eine Normalisierung der Transaminasen auf $< 2x$ ULN und $< ULN$ erreicht wurde und welches Zeitintervall hierfür erforderlich war. Laut Definition der DGVS liegt ein vollständiges Therapieansprechen („vollständige Remission“) vor wenn neben der vollständigen Normalisierung der Transaminasen auch eine vollständige Normalisierung von IgG und γ -Globulinen vorliegt [1]. Es waren in der vorliegenden Kohorte jedoch zu wenige Bestimmungen von IgG verfügbar um den zeitlichen Verlauf und die Normalisierung zu dokumentieren. Ein vollständiges Therapieansprechen ist in der vorliegenden Arbeit daher als die vollständige Normalisierung der Transaminasen AST und ALT allein definiert. Als Reaktivierung wird nach den Leitlinien der EASL und DGVS ein Wiederanstieg der Transaminasen AST und ALT sowie von IgG nach Erreichen der Remission und Absetzen der immunsuppressiven Therapie beschrieben [1, 22]. Demgegenüber ist für die IAIHG und andere Autoren das Absetzen der Immunsuppressiven Therapie keine zwingende Voraussetzung für das Vorliegen einer Reaktivierung. So kann von einer Reaktivierung auch unter immunsuppressiver Therapie ausgegangen werden, wenn erneute Symptome und ein Anstieg der Transaminasen einen Wiederbeginn oder eine Erhöhung der immunsuppressiven Therapie nötig werden lassen [36, 71]. Dieser Definition folgend galt im Rahmen dieser Studie jeder Anstieg der Transaminasen AST und ALT, der von dem behandelnden Arzt mit einer Erhöhung oder erneuten Implementierung der immunsuppressiven Therapie beantwortet wurde als Reaktivierung.

3.5. Fehlende Daten

Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung variieren die verfügbaren Informationen zu den einzelnen Patienten erheblich und nicht alle Patienten konnten hinsichtlich der unterschiedlichen Fragestellungen detailliert ausgewertet werden. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die verfügbaren Daten zu den einzelnen Fragestellungen.

Patientenpool und verfügbare Daten der vorliegenden Studie

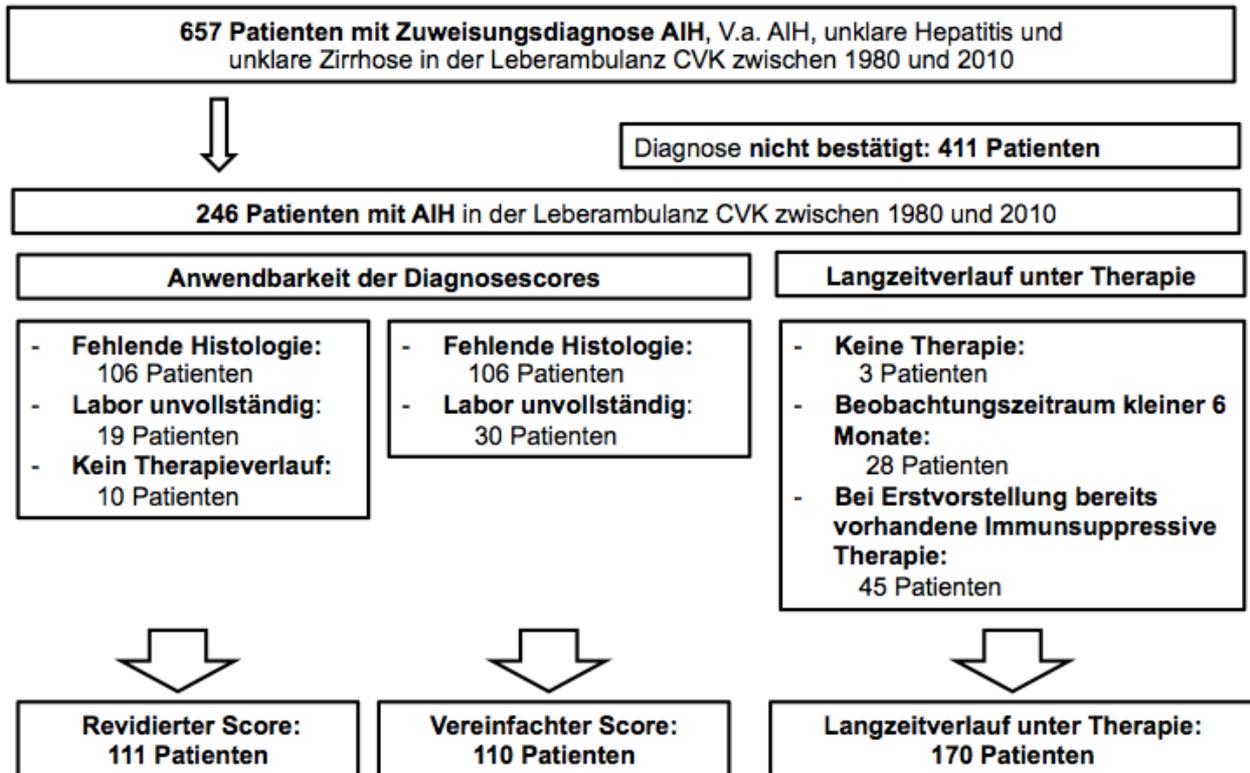


Abbildung 1: Synopse der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit.

3.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 21 für Windows. Für die Beschreibung der Kohorte wurden Häufigkeiten in Anzahl und Prozent angegeben. Bei metrischen Merkmalen wurden Mittelwert, Standardabweichung und Intervall angegeben. Für den Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben bezüglich einer nicht normalverteilten ordinalen, bzw. metrischen Zielgröße wurde der Mann-Whitney-Test verwendet. Für den Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben bezüglich einer ordinalen, bzw. nicht normalverteilten metrischen Zielgröße wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Zusammenhänge zwischen zwei nominalen Merkmalen wurden mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest geprüft. Waren die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test nicht erfüllt, wurde der exakte Test nach Fisher berechnet. Für den Vergleich von zwei abhängigen Stichproben bezüglich einer nicht normalverteilten Zielgröße wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Zusammenhänge zwischen zwei ordinalen,

bzw. nicht normalverteilten metrischen Zielgrößen wurden mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman geprüft. Zur Messung der Urteilsübereinstimmung wurde der Kappa-Koeffizient berechnet. Für die Bestimmung von Risikofaktoren für das Auftreten definierter Endpunkte wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Für die verwendeten statistischen Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 (5 %) definiert.

4. Ergebnisse

4.1. Charakterisierung der Kohorte

4.1.1. Allgemeine Beschreibung

Die untersuchte Gesamtkohorte umfasste insgesamt 246 Patienten, darunter 184 (74,8 %) Frauen und 62 (25,2 %) Männer. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung betrug 45,4 Jahre ($\pm 17,4$; 7-76). Am häufigsten wurde die Diagnose mit 65 Jahren gestellt (10 Fälle). Männer waren bei Diagnosestellung jünger als Frauen ($40,4 \pm 17,6$; 7-76 [Jahre] vs. $47,1 \pm 17,1$; 8-74 [Jahre], $p < 0,01$). Insgesamt 50 % der Männer waren jünger als 40 Jahre, wohingegen 50 % der Frauen jünger als 50 Jahre alt waren. Im Vergleich waren Patienten mit einem AIH-Typ 2 bei Diagnosestellung jünger als Patienten mit AIH-Typ 1 ($28,5 \pm 12,7$; 9-54 [Jahre] vs. $46,6 \pm 17,4$; 7-76 [Jahre], $p < 0,01$). Das Alter bei Diagnosestellung bei Patienten mit Auto-AK-negativer AIH war mit 45,1 Jahren ($\pm 15,2$; 16-67) dem der Patienten mit AIH-Typ 1 vergleichbar.

Insgesamt 205 Patienten (83,3 %) waren deutscher Herkunft. Türkischer Herkunft waren 12 Patienten (4,9 %). Sie bildeten die 2 größten homogenen Gruppen. Demgegenüber bildeten andere Kaukasier (Italiener, Spanier, Polen, u. a.) mit 19 Patienten (7,7 %) und andere Nicht-Kaukasier (Araber, Asiaten, Südamerikaner) mit 10 Patienten (4,1 %) relativ große heterogene Gruppen. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) der Männer bei Erstvorstellung lag bei $24,1 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 3,2$; 16,6-32,5) und für Frauen bei $25,2 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 4,9$; 16,2-43) ($p = 0,43$). Der durchschnittliche BMI für Patienten mit AIH-Typ 1, AIH-Typ 2 und Auto-AK-negativer AIH lag bei 25 kg/m^2 ($\pm 4,4$; 16,2-43), $22,3 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 4,1$; 17,4-29,4) und $25,8 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 5,1$; 19,4-38,8) ($p = 0,23$). Häufig dokumentierte Nebendiagnosen waren der arterielle Hypertonus bei 36 (14,6 %) Patienten und der Diabetes mellitus bei 19 (8,1 %) Patienten (11 [4,7 %] steroidinduzierter Diabetes, 5 [2,1 %] Typ-2-Diabetes, 3 [1,3 %] Typ-1-Diabetes). Bei 8 (3,4 %) Patienten lag ein Diabetes mellitus und eine arterielle Hypertonie gleichzeitig vor.

4.1.2. Überweisungsgrund

Von den Patienten, die sich vor Therapiebeginn in der Lebersprechstunde vorstellten, wurden nur 39 (20 %) mit der Diagnose AIH oder Verdacht auf eine AIH überwiesen.

Zumeist war der aktenkundig vermerkte Überweisungsgrund eher unspezifisch und postulierte in 83 (43 %) Fällen unklar erhöhte Laborwerte bzw. in 41 (22 %) Fällen eine unklare klinische Symptomatik. Eine unzutreffende (Verdachts-)Diagnose wurde in 38 (15 %) Fällen geäußert. Abbildung 2 stellt die Überweisungsgründe nochmals dar. Tabelle 7 gibt einen detaillierten Überblick über explizit geäußerte oder vermutete unzutreffende Diagnosen.

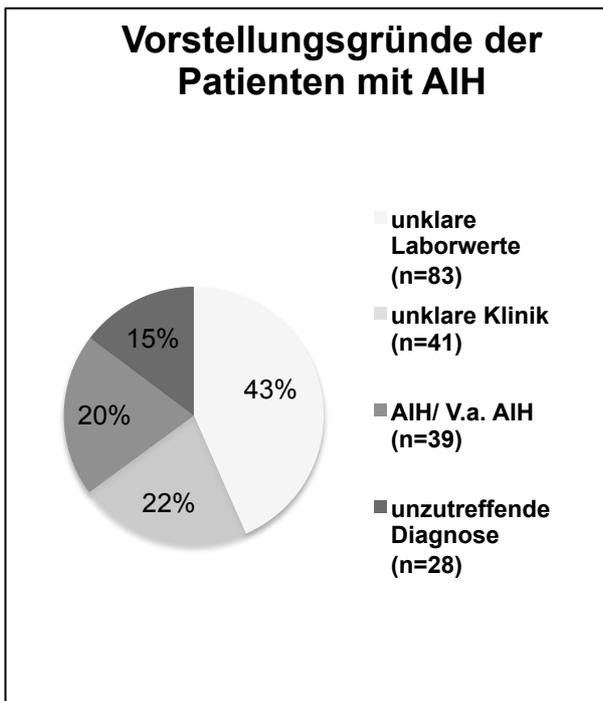


Abbildung 2: Aktenkundige Vorstellungsgründe der Patienten mit AIH in der Lebersprechstunde.

Unzutreffende Diagnose	Anzahl der Fälle
HCV	4
PBC	4
V.a. arzneimitteltoxischer Leberschaden	4
V.a. Hepatitis B	3
V.a. Malignom	2
V.a. Hämochromatose	2
V.a. M.Wilson	1
V.a. CMV- Infektion	1
V.a. akute Cholecystitis	1
V.a. chronische Cholecystitis	1
V.a. PSC	1
V.a. äthyltoxischer Leberschaden	1
V.a. NASH-Zirrhose	1
V.a. Virushepatitis	1
PSC	1

Tabelle 7: Liste der unzutreffenden Diagnosen der Patienten mit AIH bei Erstvorstellung in der Lebersprechstunde.

4.1.3. AIH-Typen in der Kohorte

Gemäß der serologischen Befunde konnten 206 Patienten (86,9 %; 59 männlich, 147 weiblich) dem AIH-Typ 1 und 13 Patienten (5,5 %; alle weiblich) dem AIH-Typ 2 zugeordnet werden, wohingegen 18 Patienten (7,6 %; 3 männlich, 15 weiblich) dauerhaft Auto-AK-negativ waren und somit keinem AIH-Typ zugeordnet werden konnten. Diese Patienten werden im Folgenden als Auto-AK-negative AIH bzw. sero-negative AIH bezeichnet. Ein PBC-AIH-Overlap-Syndrom wurde bei 33 Patienten (13,4 %, 4 männlich, 29 weiblich) beschrieben, während ein PSC-AIH-Overlap-Syndrom bei 7 Patienten (3 %, 5 männlich, 2 weiblich) beschrieben wurde.

4.1.4. Zeit bis zur Diagnosestellung

Durchschnittlich vergingen 25 Monate (+/-52,14; 0-282 Monate) zwischen der erstmaligen Dokumentation erhöhter Leberwerte bis zur korrekten Diagnosestellung einer AIH. Bei großer Streuung der Werte wurden 50 % der Diagnosen nach 4 Monaten und 75 % der

Diagnosen nach 18 Monaten gestellt. Bei Frauen erfolgte die Diagnose schneller als bei Männern (24,45+/-52,82; 0-282 [Monate] vs. 26,41+/-50,71; 0-253 [Monate], p=0,75).

Die Auto-AK-negative AIH wurde in der vorliegenden Kohorte am schnellsten diagnostiziert, gefolgt von der AIH-Typ 2 und der AIH-Typ 1 (5,75+/-9,48; 0-31 [Monate] vs. 10,5+/-30,75; 0-98 [Monate] vs. 27,6+/-54,89; 0-282 [Monate], p=0,02). Patienten mit PBC-Overlap-Syndrom wurden im Vergleich zu Patienten ohne PBC-Overlap-Syndrom später diagnostiziert (47,8+/-56,80; 0-232 [Monate] vs. 21,91+/-50,86; 0-282 [Monate], p<0,01). Patienten mit einem PSC-Overlap-Syndrom wurden im Vergleich zu Patienten ohne PSC-Overlap-Syndrom ebenfalls später diagnostiziert (40,8+/-37,89; 0-96 [Monate] vs. 24,6+/-52,14; 0-282 [Monate], p=0,15).

4.1.5. **Klinische Präsentation der AIH bei Erstvorstellung**

Die Auswertung der verfügbaren Angaben der bei Erstvorstellung dokumentierten körperlichen Symptome ist in Abbildung 3 zusammengefasst. Die beiden häufigsten Symptome waren Asthenie (i.S.v. Leistungsknick oder Schwächegefühl) bei 109 (57,1 %) Patienten und Ikterus bei 108 (56 %) Patienten. Rechtsseitige Oberbauchschmerzen (oft als „Pieken“ oder „Druckgefühl“ beschrieben) gaben 78 (40,4 %) Patienten an. Für ca. ein Drittel der Patienten waren Appetitlosigkeit, heller Stuhlgang, dunkler Urin und ein eher diffuses Krankheitsgefühl (i.S.v. eingeschränktem AZ) dokumentiert. Die in der Literatur [72] häufig postulierte Amenorrhoe war nur bei 1% der Frauen dokumentiert. Gelenkbeschwerden bzw. Arthralgien dagegen waren für 25,9 % der Patienten dokumentiert und somit relativ häufig. Diese Dokumentation erfolgte jedoch nur im Verlauf des Beobachtungszeitraumes und nicht bei Erstvorstellung. Arthralgien sind aus diesem Grund nicht in der nachfolgenden Abbildung 3 aufgeführt.

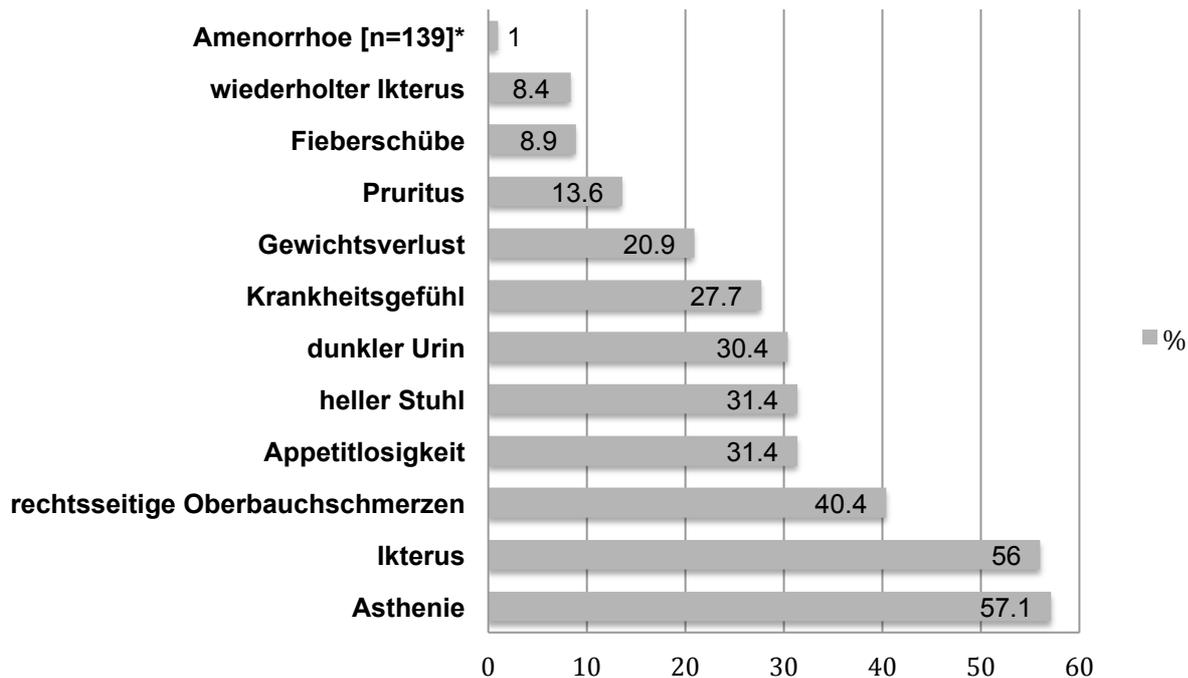


Abbildung 3: Symptome von 193 Patienten mit AIH bei Erstvorstellung.

*Bezieht sich auf die Gesamtzahl der Frauen, bei denen Symptome dokumentiert wurden [n= 139 (100%)].

Im Geschlechtervergleich zeigten Männer häufiger einen wiederholten Ikterus (17,3 % vs. 5 %; $p=0,01$). Des Weiteren bestanden nur bei den in Tabelle 8 aufgeführten Symptomen auffällige Unterschiede, die aber das Signifikanzniveau nicht erreichten.

Symptom	Anzahl Männer (%)	Anzahl Frauen (%)	(p)
Asthenie	26/52 (50)	83/139 (59,7)	0,36
Ikterus	32/53 (60,4)	76/140 (54,3)	0,29
entfärbter Stuhl	20/52 (38,5)	40/139 (28,8)	0,13
rechtsseitige Oberbauchschmerzen	16/53 (30,2)	62/140 (44,3)	0,28
Krankheitsgefühl	11/52 (21,2)	42/139 (30,2)	0,22
Wiederholter Ikterus	9/52 (17,3)	7/139 (5,0)	0,01

Tabelle 8: Unterschiede in der Häufigkeit der angegebenen Symptome bei Erstvorstellung im Geschlechtervergleich.

In Anlehnung an Muratori et al. [16] konnte die Art der klinischen Präsentation in drei Gruppen zusammengefasst werden. Bei 91 (46,9 %) Patienten lag ein schleichender Beginn vor, 73 (37,6 %) Patienten stellten sich mit akutem, plötzlichen Beginn der Beschwerden vor und 30 (15,5 %) Patienten zeigten keinerlei Symptome. Eine entsprechende Übersicht findet sich in Abbildung 4.

Klinische Präsentation bei Erstvorstellung

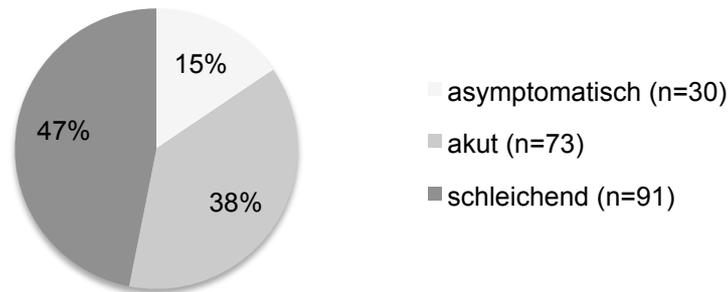


Abbildung 4: Klinische Präsentation von 194 Patienten bei Erstvorstellung.

Wie in der nachfolgenden Tabelle 9 dargestellt, unterschieden sich Männer und Frauen nicht in der Art der klinischen Präsentation.

Klinische Präsentation	Männlich (%)	Weiblich (%)	p
asymptomatisch	12/54 (22,2)	18/140 (12,9)	
akut	17/54 (31,5)	56/140 (40)	0,23
schleichend	25/54 (46,3)	66/140 (47,1)	

Tabelle 9: Klinische Präsentation in Abhängigkeit des Geschlechts

4.1.6. Immunologische Begleiterkrankungen

Die am häufigsten dokumentierten chronisch-entzündlichen Systemerkrankungen, die als Co-Morbiditäten aufgeführt waren, waren mit 39 (16,7 %) Patienten eine Autoimmun-Thyreoiditis, mit 17 (7,3 %) Patienten eine Rheumatoide Arthritis und mit 15 (6,4 %) Patienten ein Sjögren-Syndrom. Frauen waren häufiger betroffen als Männer (Autoimmun-Thyreoiditis: 19,9 % vs. 8,1%; p=0,05; Rheumatoide Arthritis: 9,4 % vs. 1,6 %; p=0,05; Sjögren-Syndrom: 7,0 % vs. 4,8 %; p=0,77). In absteigender Häufigkeit traten zudem folgende immunologische Begleiterkrankungen auf: Polymyositis 5 (2,1 %) Patienten, Lupus erythematodes 5 (2,1 %) Patienten, Colitis ulcerosa 3 (1,3 %) Patienten, nicht näher bezeichnete Vaskulitiden 3 (1,3 %) Patienten, idiopathische thrombozytopenische Purpura 1 (0,4 %) Patient, Sharp-Syndrom 1 (0,4 %) Patient, CREST-Syndrom 1 (0,4 %) Patient, M. Bechterew 1 (0,4 %) Patient.

4.1.7. Laborwerte bei Erstvorstellung

Die dokumentierten Mittelwerte der Laborwerte bei Erstvorstellung ergaben ein „hepatitisches“ Entzündungsmuster mit führender Erhöhung der Transaminasen ALT und AST sowie eine Erhöhung des Gesamtbilirubins. Es zeigte sich eine im Vergleich geringere GGT-Erhöhung und die typische Erhöhung von IgG und γ -Globulinen. Im Geschlechtervergleich zeigte sich eine Tendenz zur stärkeren Erhöhung von ALT und IgG bei männlichen Patienten ohne Erreichen des Signifikanzniveaus (Tabelle 10).

Parameter	Gesamtkohorte	n	Männer	n	Frauen	n	p
ALT * (ULN)	19,52 \pm 20,16 (0,41-124)	195	21,49 \pm 18,65 (1,22-77,28)	54	18,76 \pm 20,72 (0,41-124)	141	0,11
AST * (ULN)	16,18 \pm 16,84 (0,6-112,19)	183	17,2 \pm 20,37 (0,76-112,19)	51	15,78 \pm 15,33 (0,5-61,6)	132	0,89
AP * (ULN)	1,61 \pm 1,2 (0,37-10,25)	189	1,62 \pm 1,03 (0,4-6,11)	53	1,6 \pm 1,26 (0,37-10,25)	136	0,56
GGT * (ULN)	6,01 \pm 5,77 (0,4-40,78)	192	5,4 \pm 4,62 (0,61-26,43)	54	6,25 \pm 6,16 (0,4-40,78)	138	0,74
Gesamtbilirubin* (mg/dl)	5,88 \pm 7,95 (0,2-51,90)	192	6,24 \pm 7,78 (0,3-28,9)	54	5,75 \pm 8,05 (0,2-51,9)	138	0,53
Albumin * (g/dl)	3,88 \pm 0,73 (2,1-8,5)	168	4,04 \pm 0,92 (2,3-8,5)	48	3,82 \pm 0,64 (2,1-7,3)	120	0,18
Quick * (%)	81,68 \pm 22,93 (14-130)	192	82,74 \pm 21,61 (35-120)	53	81,27 \pm 23,48 (14-130)	139	0,68
IgG* (ULN)	1,44 \pm 0,6 (0,4-3,83)	171	1,52 \pm 0,45 (0,71-2,37)	47	1,41 \pm 0,65 (0,4-3,83)	124	0,07
γ -Globuline* (ULN)	1,39 \pm 0,43 (0,61-2,72)	181	1,37 \pm 0,38 (0,62-2,38)	52	1,39 \pm 0,45 (0,61-2,72)	129	0,96

Tabelle 10: Laborparameter der unbehandelten Patienten bei Erstvorstellung.

*Mittelwert \pm Standardabweichung (Minimum-Maximum)

Insgesamt zeigten 30 (22,8 %) Patienten keine Erhöhung der IgG bei Erstvorstellung. In der vorliegenden Kohorte zeigte sich eine fehlende IgG-Erhöhung bei Patienten der Altersgruppen von 21-40 Jahren (15/45) sowie von 41-60 Jahren (17/68) gehäuft gegenüber den Patienten der Altersgruppen 1-20 Jahre (0/9) und 61-100 Jahre (7/49) ($p=0,05$). Sie trat häufiger bei weiblichen Patienten (34/124 vs. 5/47; $p=0,02$) sowie bei

Patienten ohne Zirrhose (35/129 vs. 4/42; $p=0,02$) auf. Eine Erhöhung der GGT lag bei 183 (93,4 %) der Patienten vor. Eine Erhöhung der AP lag bei 130 (66,3 %) der Patienten vor. Insgesamt 5 (2,6 %) Patienten zeigten bei Erstvorstellung keine Erhöhung der ALT und somit laborchemisch keine Zeichen einer hepatischen Entzündung. Eine fehlende ALT-Erhöhung zeigte sich bei Patienten mit Zirrhose häufiger, allerdings ohne statistische Signifikanz (3/5 vs. 2/5; $p=0,07$). Bei 5 (2,6 %) Patienten zeigte sich eine Verminderung der Thromboplastinzeit auf <50 % sowie eine Erhöhung des Gesamtbilirubins auf >20 mg/dl als Zeichen einer schweren Hepatitis [23]. Für das Auftreten einer schweren Hepatitis konnten keine begünstigenden Faktoren ermittelt werden, insbesondere zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters bei Erstvorstellung, dem Vorliegen einer Zirrhose oder dem zugrundeliegenden AIH-Typ.

4.1.8. **Nachgewiesene Autoantikörper**

Bei Erstvorstellung wurden am häufigsten die Auto-AK ANA (128 Patienten; 65,6 %) und SMA (90 Patienten; 46,9 %) nachgewiesen, welche den AIH-Typ 1 charakterisieren. Insgesamt 58 (29,9%) Patienten wiesen sowohl ANA als auch SMA auf, wohingegen 68 (35,1 %) Patienten ANA ohne Nachweis von SMA und 32 (16,7 %) Patienten SMA ohne ANA zeigten. Insgesamt 33 (17 %) Patienten wiesen bei Diagnosestellung weder ANA noch SMA auf. LKM-1 und Anti-LC1 als prototypische AIH-Typ 2 Auto-AK wurden in 6 (3,2 %) bzw. in einem (0,8 %) Fall nachgewiesen. ANA oder SMA lagen in 5 der 7 Fälle von AIH-Typ 2 zusätzlich vor. Anti-LP/SLA als möglicherweise prognostisch bedeutsame Auto-AK wurden in 11 (6,7 %) Fällen nachgewiesen. P-ANCA konnten bei 17 (10,9 %) Patienten nachgewiesen werden. Die auf ein PBC-Overlap-Syndrom hinweisenden AMA wurden in 22 (11,3 %) Fällen nachgewiesen.

Nach erstmaliger Bestimmung der Auto-AK fehlten bei 32 (16,4 %) Patienten die nach der IAIHG für die AIH wichtigsten Auto-AK ANA, SMA, LKM-1 und Anti-LC1. Geschlechtsspezifisch zeigte sich kein Unterschied bei der Häufigkeit der nachgewiesenen Auto-AK. Für 136 Patienten wurden im Verlauf Wiederholungsbestimmungen der Auto-AK durchgeführt. Für 50 (36,4 %) Patienten ergab sich bei den Wiederholungsbestimmungen keine Änderung des Befundes hinsichtlich der Auto-AK ANA, SMA, p-ANCA, Anti-SLA, AMA und LKM-1. Für 56 (41 %) Patienten gelang der Nachweis eines zuvor nicht nachgewiesenen Auto-AK. Hingegen waren bei

38 (27,9 %) Patienten zuvor nachgewiesene Auto-AK in der Wiederholungsbestimmung nicht mehr nachweisbar. Am häufigsten konnten SMA und ANA bei Wiederholungsbestimmungen zusätzlich nachgewiesen werden. Fast gleich häufig waren sie in einer Wiederholungsbestimmung aber auch nicht mehr nachweisbar. Der Anteil von Auto-AK-negativen Patienten verringerte sich unter den Patienten mit Wiederholungsbestimmungen auf 10 (7,4 %) Patienten.

Auto-AK	n	Nachweis bei Erstvorstellung*	Bei 136 Wiederholungsbestimmungen ...	
			zusätzlich nachweisbare Auto-AK*	nicht mehr nachweisbare Auto-AK*
ANA	195	128 (65,6)	21 (15,4)	23 (16,9)
SMA	192	90 (46,9)	26 (19,1)	16 (11,8)
AMA	195	22 (11,3)	4 (2,9)	4 (2,9)
p-ANCA	156	17 (10,9)	10 (7,4)	4 (2,9)
LP/SLA	163	11 (6,7)	8 (5,9)	4 (2,9)
LKM-1	186	6 (3,2)	1 (0,7)	3 (2,2)
Anti-LC1	132	1 (0,8)	-	-

Tabelle 11: Nachweisbare Auto-AK bei Erstvorstellung und Befundänderungen bei 136 auswertbaren Wiederholungsbestimmungen.

* Anzahl n (%)

4.1.9. Histologische Befunde

Insgesamt lagen 161 auswertbare schriftliche histologische Befunde vor. Davon waren 17 Befunde unter immunsuppressiver Therapie erhoben worden und wurden daher nicht in die weitere Auswertung eingeschlossen, sodass 144 histologische Befunde ausgewertet werden konnten. Histologische Zeichen einer akuten Entzündung zeigten sich bei 7,7 % der Patienten. Histologische Zeichen einer chronischen bzw. akut auf chronischen Entzündung zeigten sich bei 88,9 % der Patienten. Bei 82 % der Patienten lagen Nekrosen vor. Bei 56,6 % der Patienten lagen Einzelnekrosen (sog. Councilman Bodies), bei 18,9 % der Patienten Gruppennekrosen und bei 6,6 % der Patienten lagen Brückennekrosen vor. Lymphozelluläre Infiltrate als AIH typische Veränderungen traten bei allen Patienten auf. Davon waren 51,9 % als hochgradig beschrieben. Eine Interface-Hepatitis wurde bei 87 % der Patienten beschrieben. Insgesamt 37,1 % der Patienten wiesen eine hochgradige, 17,2 % der Patienten eine mittelgradige und 21,6 % der Patienten nur eine geringgradige Interface-Hepatitis auf. Ein Rosettenphänomen wurde in 17,3 % der Fälle beschrieben. Die ebenfalls als AIH-typisch beschriebene sogenannte

Emperipolose [25] war in den verfügbaren Befunden dagegen nicht dokumentiert.

Als AIH-untypische Veränderungen wurden Gallengangsveränderungen, Leberverfettung (Steatose) und andere atypische Veränderungen (z. B. „medikamentös-toxische Veränderung“, „granulomatöse Entzündung“) in den Befunden beschrieben. Veränderungen der Gallenwege wurden bei 42,1 % der Patienten beschrieben. Diese waren bei 77,4 % der Patienten leichtgradig, bei 7,9 % der Patienten mittelgradig und bei 1,6 % der Patienten schwergradig. Eine Steatose wurde bei 31,6 % der Patienten beschrieben: 24,8 % der Patienten zeigten eine leichte, 4,5 % der Patienten eine mittlere und 1,5 % der Patienten eine ausgeprägte Steatose. In der Zusammenschau der Befunde, die mehr als nur geringe Gallengangsveränderungen, Steatose oder andere Veränderungen aufwiesen, lagen somit bei 17,5 % der Patienten AIH untypische Veränderungen vor. Wie in der nachfolgenden Abbildung 5 dargestellt, lag eine explizite Wertung des beurteilenden Pathologen bezüglich der Diagnose AIH in 77,1 % der Fälle vor. In 34,7 % der Fälle wurden die pathologischen Befunde als mit einer AIH „vereinbar“ und in 31,3 % der Fälle als „typisch“ für eine AIH beschrieben. In 11,1 % der Fälle wurden die Befunde als „nicht typisch“ beschrieben.

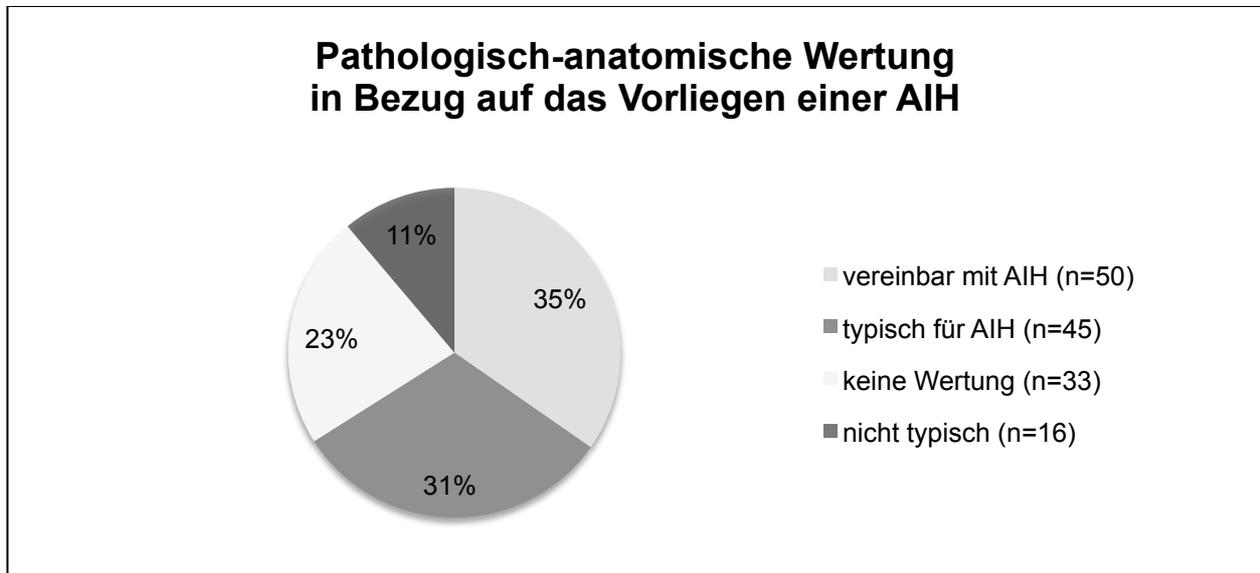


Abbildung 5: Explizite Wertung des beurteilenden Pathologen bezüglich der Diagnose AIH bei 144 auswertbaren histologischen Befunden vor Therapiebeginn.

Nach Desmet et al. [73] wurde eine Einteilung in 4 Schweregrade der histologischen Entzündung und in 5 Schweregrade der Fibrose vorgenommen. Danach zeigten 42,1 % der Patienten eine mäßiggradige Entzündung (Grad 3), 22,1 % der Patienten eine

schwere entzündliche Aktivität (Grad 4), 20,7 % der Patienten eine milde (Grad 2) und 12,1 % der Patienten eine minimale Entzündung (Grad 1). Bei 2,9 % der Patienten lag eine Entzündung ohne Angabe des Schweregrades vor. Bezüglich des Vorliegens von fibrotischen Veränderungen ergaben sich folgende Befunde in abnehmender Häufigkeit: mäßiggradige Fibrose (F2) bei 27,8 % der Patienten, Zirrhose (F4) bei 21,1 % der Patienten, geringgradige Fibrose (F1) bei 18 % der Patienten, hochgradige Fibrose (F3) bei 16,5 % der Patienten und keine fibrotischen Veränderungen (F0) bei 15 % der Patienten.

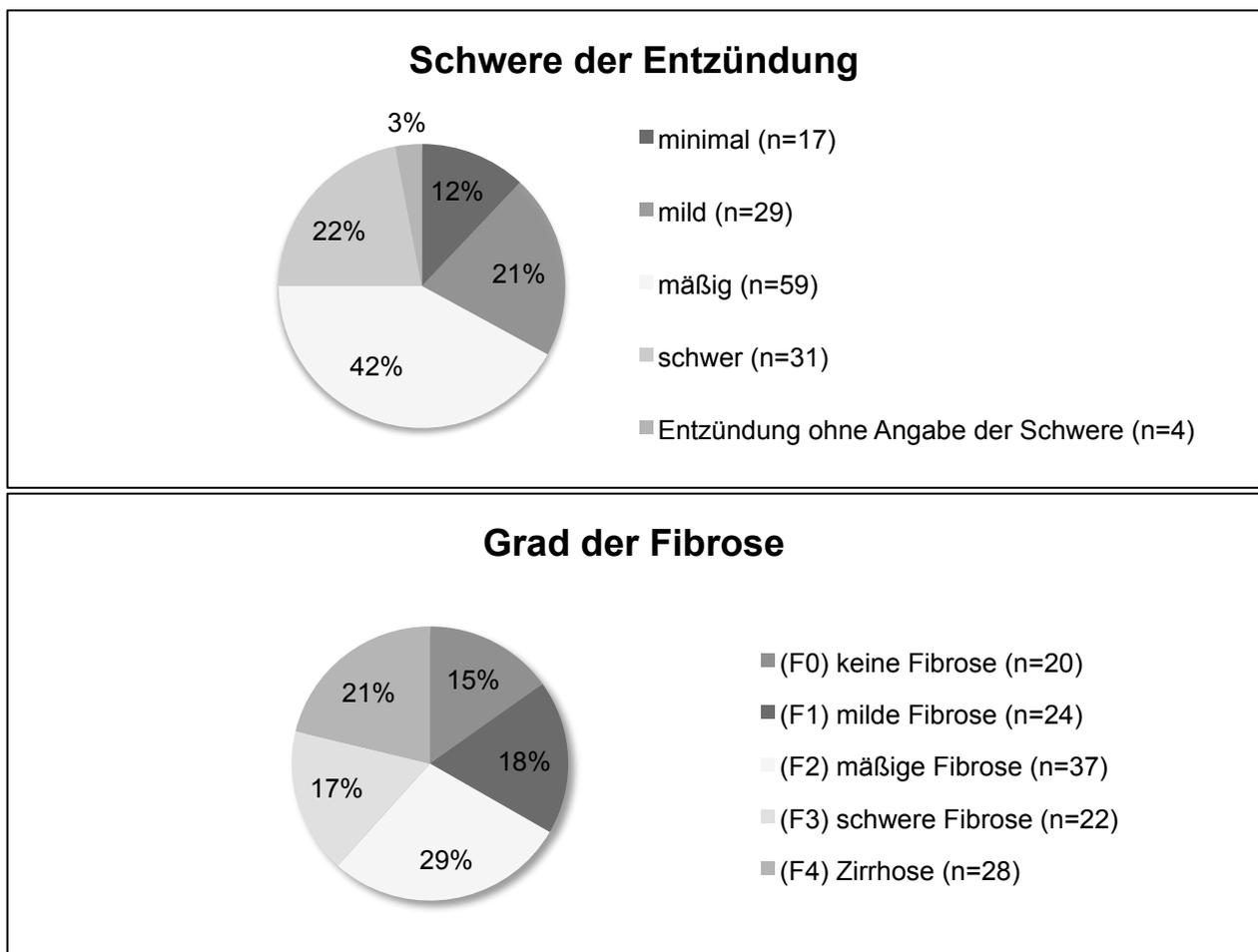


Abbildung 6: Pathologisch-Anatomische Begutachtung vor Therapiebeginn mit Angabe der Schwere der Entzündung [oberes Diagramm; n=140] und Grad der Fibrose [unteres Diagramm; n= 133].

Es bestand eine schwach positive Korrelation zwischen AST bzw. ALT und dem Grad der histologischen Entzündung (AST $\rho = 0,23$; $p = 0,06$; ALT $\rho = 0,29$; $p < 0,01$). Das Alter bei Erstdiagnose sowie das Zeitintervall bis zur Diagnosestellung korrelierten nicht mit dem Grad der Fibrose.

4.1.10. **Leberzirrhose bei Erstvorstellung**

Ungeachtet fehlender histologischer Befunde war für weitere 14 Patienten bei Diagnosestellung eine Leberzirrhose dokumentiert. Folglich ergab sich insgesamt bei 21 % der Patienten eine manifeste Zirrhose bei Erstvorstellung. Männer und Frauen waren etwa gleich stark betroffen (12/55 vs. 30/145; $p=0,86$). Eine bei Diagnosestellung dekompenzierte Zirrhose wiesen 15 Patienten (7,5 % aller Patienten, 35,7 % der Patienten mit Zirrhose) auf. Frauen waren häufiger betroffen (13/145 vs. 2/55; $p=0,25$). In den Altersgruppen 1-20 Jahre (4/10) und über 60 Jahre (16/52) trat eine Zirrhose im Vergleich zu den Altersgruppen 21-40 Jahre (4/41) und 41-60 Jahre (10/67) überproportional häufig auf ($p=0,02$). Die klinische Präsentation der Patienten mit Zirrhose zeichnete sich vornehmlich durch einen schleichenden Beginn (28/91) aus. Ein akuter Beginn war überproportional selten (9/73; $p=0,01$). Asymptomatische Patienten traten ebenfalls auf (5/30).

4.1.11. **Genetische Prädisposition**

Eine Bestimmung des HLA-Status war bei 41 (16,7 %) Patienten durchgeführt worden: 27 (65,9 %) Patienten waren demnach HLA-DR3 oder HLA-DR4 positiv und wiesen somit eine genetische Prädisposition zur Entwicklung einer AIH auf.

4.1.12. **Vergleich der AIH-Typen**

Bei dem Vergleich der AIH Typen 1 und 2 zeigte sich für die AIH-Typ 2 ein jüngeres Alter bei Diagnosestellung (28,5 \pm 12,7; 9-54 [Jahre] vs. 46,6 \pm 17,4; 7-76 [Jahre]; $p<0,01$). Das weibliche Geschlecht war bei der AIH-Typ 2 häufiger (13/13 vs. 147/206; $p=0,01$). Eine Zirrhose trat beim AIH-Typ 2 seltener auf (0/9 vs. 36/175; $p=0,03$). Entsprechend der serologischen Einteilung unterschieden sich die AIH-Typen 1 und 2 signifikant bezüglich der Auto-AK ANA, SMA, LKM-1 und Anti-LC1. Darüber hinaus gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede der klinischen, biochemischen, histologischen oder immunologischen Charakteristika bei Erstvorstellung im Vergleich der AIH-Typen 1 und 2. Demgegenüber zeigte die Auto-AK-negative AIH im Vergleich zur AIH-Typ 1 und 2 gehäuft einen Ikterus bei Erstvorstellung (14/15 vs. 89/170 vs. 4/7; $p=0,01$). Es zeigte sich eine statistisch nicht signifikante Tendenz zur stärkeren Erhöhung von ALT und AST bei Auto-AK-negativer AIH. Zusätzlich zeigte sich bei der sero-negativen AIH im Vergleich zur AIH-

Typ 1 und 2 bei Erstvorstellung ein signifikant erhöhtes Gesamtbilirubin (12,16 \pm 9,42; 0,2-32,2 [g/dl] vs. 5,53 \pm 7,74; 0,2-51,9 [g/dl] vs. 1,66 \pm 1,73; 0,4-5,2 [g/dl]; $p < 0,01$), ein signifikant stärker erniedrigter Quick-Wert (57,07 \pm 23,41; 27-111 [%] vs. 83,62 \pm 21,83; 14-130 [%] vs. 91,63 \pm 13,23; 69-114 [%]; $p < 0,01$) sowie weniger stark erhöhte IgG-Werte (1,13 \pm 0,47; 0,4-1,95 [ULN] vs. 1,49 \pm 0,61; 0,51-3,83 [ULN] vs. 1,15 \pm 0,29; 0,66-1,5 [ULN]; $p = 0,05$). Eine Zirrhose trat bei der Auto-AK-negativen AIH im Vergleich zur AIH-Typ 1 und 2 häufiger auf (6/15 vs. 36/175 vs. 0/9; $p = 0,03$). Erwartungsgemäß ergaben sich signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit der Auto-AK. Darüber hinaus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei folgenden Merkmalen: andere körperliche Symptome (Asthenie, rechtsseitiger Oberbauchschmerz, Appetitlosigkeit, Krankheitsgefühl, Pruritus, Arthralgien), Vorliegen anderer Autoimmunerkrankungen, AP, GGT, γ -Globuline, Ferritin, Anti-SLA/LP, pANCA, Art und Schwere der histologischen Entzündung, HLA-DR3/DR4-Status.

4.2. Validierung der Diagnose-Scores der IAIHG

4.2.1. Revidierter Diagnose-Score der IAIHG

Für die Berechnung des Revidierten Diagnose-Scores der IAIHG [36] waren Daten von 111 Patienten verfügbar. Nach der Berechnung vor Therapie wurden 32 (28,8 %) Patienten als „sichere“ und 63 (56,8 %) Patienten als „wahrscheinliche“ AIH diagnostiziert. 16 (14,4 %) Patienten wurden nicht diagnostiziert. Die Sensitivität des Revidierten Diagnose-Scores vor Therapie lag somit in der vorliegenden Kohorte bei 85,6 %. Der mittlere Score-Wert lag bei 13,55 Punkten (\pm 3,65; 4-21). Nach Berechnung des Revidierten Diagnose-Scores nach Therapie wurden 49 (44,1 %) Patienten als „sichere“ AIH und 51 (45,9 %) Patienten als „wahrscheinliche“ AIH diagnostiziert. 11 (9,9 %) Patienten wurden als „unwahrscheinliche“ AIH nicht diagnostiziert. Der mittlere Score-Wert lag bei 16,55 Punkten (\pm 3,65; 7-24). Die Sensitivität des Revidierten Diagnose-Scores nach Therapie betrug demnach 90,1 %.

Eine geringe Punktvorgabe oder Punktabzüge ergaben sich wie in der nachfolgenden Tabelle 12 aufgeführt im Wesentlichen aufgrund fehlender anderer Autoimmunerkrankungen (80 Patienten; 72,1 %), moderatem Alkoholkonsum (49 Patienten; 44,1 %), männlichem Geschlecht (36 Patienten; 32,4 %), positiver Medikamentenanamnese

(17 Patienten; 15,3 %), fehlendem Nachweis von Auto-AK (13 Patienten; 11,7 %) und Nachweis von AMA (9 Patienten; 8,1%). Eine Patientin erhielt 3 Punkte Abzug bei positiver HCV-PCR.

Merkmal*	Punktwerte nach Revidiertem Diagnosescore								
	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
weibliches Geschlecht	-	-	-	-	-	36 (32,4)	-	75 (67,6)	-
AP/ALT-Ratio	-	-	-	0	-	0	-	111 (100)	-
Serum Gammaglobuline/ IgG	-	-	-	-	-	12 (10,8)	57 (51,4)	24 (21,6)	18 (16,2)
ANA/ SMA/ LKM-1	-	-	-	-	-	13 (11,7)	22 (19,8)	12 (10,8)	64 (57,7)
AMA	-	9 (8,1)	-	-	-	102 (91,9)	-	-	-
virale Hepatitis	-	-	1 (0,9)	-	-	-	-	-	110 (99,1)
Medikamentenanamnese	-	17 (15,3)	-	-	-	-	94 (84,7)	-	-
Alkoholkonsum	-	-	-	0	-	49 (44,1)	-	62 (55,9)	-
Histologie	0	-	6 (5,4)	-	-	-	36 (32,4)	-	69 (62,2)
andere Autoimmunerkrankungen	-	-	-	-	-	80 (72,1)	-	31 (27,9)	-
optionale Punkte	-	-	-	-	-	108 (97,3)	1 (0,9)	2 (1,8)	-
TX-Ansprechen	-	-	-	-	-	1 (0,9)	-	28 (25,2)	82 (73,9)

Tabelle 12: Verteilung der Punktvergabe des Revidierten Diagnose-Scores der IAIHG [36] bei 111 Patienten.
*Anzahl (%)

4.2.2. Vereinfachter Diagnose-Score der IAIHG

Für die Berechnung des Vereinfachten Diagnose-Scores der IAIHG [25] waren Daten von 110 Patienten verfügbar. Nach der Berechnung des Scores wurden 52 (47,3 %) Patienten als „sichere“ und 17 (15,5 %) Patienten als „wahrscheinliche“ AIH diagnostiziert. 41 (37,3 %) Patienten wurden nicht diagnostiziert. Die Sensitivität des Vereinfachten Diagnose-Scores lag somit bei 62,7 %. Der im Mittel erreichte Punktwert lag bei 6,1 Punkten (+/-1,12; 3-8).

Eine geringe oder fehlende Punktvergabe ergab sich wie in Tabelle 13 aufgeführt im Wesentlichen aus: histologischen Befunden, die mit der AIH „vereinbar“ waren aber nicht als „typisch“ gewertet wurden (94 Patienten; 85,5 %), fehlender IgG-Erhöhung (27 Patienten; 24,5 %), niedrigen oder negativen Auto-AK-Befunden (19 Patienten; 17,3 % bzw. 14 Patienten (12,7 %).

Merkmal*	Punktwerte Vereinfachter Diagnose-Score		
	0	+1	+2
ANA/ SMA/ Anti-LKM-1/ Anti-SLA	14 (12,7)	19 (17,3)	77 (70)
IgG	27 (24,5)	11 (10)	72 (65,5)
Histologie	4 (3,6)	94 (85,5)	12 (10,9)
Ausschluss virale Hepatitis	0	0	110 (100)

Tabelle 13: Verteilung der Punkvergabe des Vereinfachten Diagnose-Scores der IAIHG [25] bei 110 Patienten.
*Anzahl (%)

4.2.3. Vergleich der Diagnose-Scores der IAIHG

Die beobachtete Sensitivität des Revidierten Scores nach Therapie lag mit 90,1 % in der vorliegenden Kohorte deutlich über der Sensitivität des Vereinfachten Scores mit 62,7 %. Eine Aussage zur Spezifität der Scores konnte nicht getroffen werden, da nur Patienten mit AIH in diese Arbeit eingeschlossen wurden und somit keine Vergleichsgruppe vorlag. Die Ergebnisse sind nochmals in Tabelle 14 zusammengefasst.

	Revidierter Score		Vereinfachter Score	
	vor Therapie	nach Therapie		
Patienten*	111 (100)	111 (100)	110 (100)	
diagnostiziert	wahrscheinlich	63 (56,8)	51 (45,9)	17 (15,5)
	definitiv	32 (28,8)	49 (44,1)	52 (47,3)
nicht diagnostiziert	16 (14,4)	11 (9,9)	41 (37,3)	
Punkte**	13,55+/-3,65 (4-21)	16,55 +/-3,65 (7-24)	6,1+/-1,12 (3-8)	
Sensitivität %	85,6	90,1	62,7	

Tabelle 14: Anteil der diagnostizierten und nicht diagnostizierten Patienten nach dem Revidierten Diagnose-Score der IAIHG [36] und nach dem Vereinfachten Diagnose-Score der IAIHG [25].

*Anzahl (%) **Mittelwert+/-Standardabweichung (Minimum-Maximum)

Die Interrater-Reliabilität und damit das Maß an Übereinstimmung Kappa zwischen den beiden Scores lag bei $\kappa=0,26$ ($p<0,01$). Fast alle Patienten, die durch den Vereinfachten Score diagnostiziert wurden, wurden auch durch den Revidierten Score diagnostiziert (59/60 Patienten). Demgegenüber wurden als Ausdruck der geringeren Sensitivität des Vereinfachten Scores deutlich weniger Patienten, die durch den Revidierten Score diagnostiziert wurden, auch durch den Vereinfachten Score diagnostiziert (59/88).

		Revidierter Score		
		diagnostiziert	nicht diagnostiziert	gesamt
Vereinfachter Score	diagnostiziert	59	1	60
	nicht diagnostiziert	29	9	38
	gesamt	88	10	98

Tabelle 15: Übersicht über die anhand des Revidierten Diagnose-Scores [36] und des Vereinfachten Diagnose-Scores [25] übereinstimmend diagnostizierten und nicht-diagnostizierten Patienten.

4.2.4. Vergleich diagnostizierter und nicht diagnostizierter Patienten

Im Vergleich der diagnostizierten Patienten des Revidierten Scores mit den nicht diagnostizierten Patienten des Revidierten Scores zeigten die nicht diagnostizierten Patienten ein höheres Ferritin (947,49+/-629,12; 22-1460 [ULN] vs. 388,36+/-650,13; 5-3257 [ULN], p=0,04) sowie häufiger atypische Veränderungen in der Histologie (4/11 vs. 7/100, p=0,04). Im Vergleich der diagnostizierten Patienten des Vereinfachten Scores mit den nicht diagnostizierten Patienten des Vereinfachten Scores zeigten die nicht diagnostizierten Patienten häufiger fehlende Auto-AK (4/41 vs. 0/69, p=0,02), niedrigere Werte für IgG (1,05+/-0,4; 0,51-2,18 [ULN] vs. 1,68+/-0,58; 0,77-3,75 [ULN], p<0,01) und histologisch häufiger eine akute Entzündung (7/41 vs. 3/69, p=0,03) sowie seltener eine explizite Wertung des histologischen Befundes als „typisch“ durch die befundenden Pathologen (7/49 vs. 30/69, p<0,01). Die nicht diagnostizierten Patienten beider Scores zeichneten sich im Vergleich mit den diagnostizierten Patienten beider Scores durch höhere Werte von ALT, AST, AP, Gesamtbilirubin und Ferritin aus. Diese Unterschiede waren jedoch (mit Ausnahme des Ferritin, s. o.) statistisch nicht signifikant. Diese Ergebnisse sind nochmals in Tabelle 16 zusammengefasst. Bezüglich Alter, BMI, Art der klinischen Präsentation, PBC-Overlap, PSC-Overlap, Grad der Entzündung in der Histologie, Vorliegen einer Zirrhose, GGT, Albumin, Quick, Eisen und Reaktivierungen im Verlauf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

	Revidierter Score nach Therapie					Vereinfachter Score				
	Diagnostiziert	n	Nicht diagnostiziert	n	p	Diagnostiziert	n	Nicht diagnostiziert	n	p
(männlich/weiblich)	30/70	100	6/5	11	0,1	21/48	69	11/30	41	0,69
AIH-Typ 1	91/100		9/11			66/69		35/41		
AIH- Typ 2	5/100		1/11		0,67	3/69		2/41		0,02
Auto-AK-negativ	4/100		1/11			0/69		4/41		
ALT * (ULN)	20,23+/-21,84 (1,26-124)	100	25,7+/-22,26 (2,54-56,96)	11	0,32	15,23+/-15,26 (0,47-61-94)	69	24,7+/-27,15 (0,42-124)	41	0,32
AST * (ULN)	16,98+/-18,56 (0,76-112,19)	92	23,44+/-23,47 (2,29-70)	11	0,44	13,86+/-13,49 (1,22-58,6)	63	20,72+/-21,11 (0,5-70)	37	0,39
AP * (ULN)	1,61+/-0,91 (0,4-4,98)	100	2,13+/-1,83 (0,86-7,39)	11	0,34	1,48+/-0,82 (0,4-4,29)	65	1,85+/-1,35 (0,42-7,39)	41	0,22
Gesamtbilirubin* (mg/dl)	5,85+/-8,3 (0,2-51,9)	100	8,29+/-9,87 (0,4-26,8)	11	0,62	5,83+/-8,19 (0,2-35,2)	67	6,59+/-9,91 (0,3-51,9)	41	0,81
Ferritin * (µg/l)	388,36+/-650,13 (5-3257)	83	947,49+/-629,12 (22-1460)	7	0,04	358,78+/-616,53 (3,5-3257)	52	533,47+/-752,96 (10-3140)	34	0,4
IgG* (ULN)	1,43+/-0,6 (0,51-3,75)	88	1,26+/-0,42 (0,63-1,93)	10	0,43	1,68+/-0,58 (0,77-3,75)	69	1,05+/-0,4 (0,51-2,18)	41	<0,01
histologisch akute Entzündung	10/100		2/11		0,56	3/69		7/41		0,03
histologisch chronische Entzündung	90/10		9/11		0,74	65/69		34/41		0,17
atypische Veränderungen	7/100		4/11		0,04	4/69		7/41		0,11
Bewertung des Pathologen als "AIH-typisch"	37/100		3/11		0,86	30/69		7/41		<0,01

Tabelle 16: Vergleich von klinischen, biochemischen, serologischen und histologischen Merkmalen von 100 diagnostizierten und 11 nicht diagnostizierten Patienten nach dem Revidierten Diagnose-Score der IAHG [36] sowie von 69 diagnostizierten und 41 nicht diagnostizierten Patienten nach dem Vereinfachten Diagnose-Score der IAHG [25].

*Mittelwert+/-Standardabweichung (Minimum-Maximum)

4.3. Langzeitverlauf unter Therapie

4.3.1. Angewandte Medikamente und Therapieschemata

Gemäß der aktuellen Leitlinie der DGVS zur Therapie der AIH [1] lag für alle 170 im Langzeitverlauf dokumentierten Patienten eine Therapieindikation vor. Die für die Therapie der AIH in der vorliegenden Kohorte verwendeten Medikamente waren: Prednisolon (161 Patienten; 94,7 %), Azathioprin (101 Patienten; 59,4 %), Ursodesoxycholsäure (UDC) (75 Patienten; 44,1 %), Budesonid (12 Patienten; 7,1 %), Mycophenolat-Mofetil (MMF) (3 Patienten; 1,8 %) und Methotrexat (MTX) (ein Patient; 0,6 %). Die Einstellung auf MMF erfolgte jeweils einmal aufgrund von Nebenwirkungen unter Azathioprin, einer vermuteten Unwirksamkeit von Azathioprin zur Remissionserhaltung, sowie bei einer zeitgleichen Therapie einer Polymyositis. Die Einstellung auf MTX erfolgte bei zeitgleicher Therapie einer Rheumatoiden Arthritis. Von den 12 Patienten, die eine Therapie mit Budesonid erhielten, erhielten 3 Patienten eine Monotherapie und 3 Patienten eine Kombinationstherapie aus Budesonid und Azathioprin. Weitere 6 Patienten erhielten Budesonid erst im Verlauf der Therapie im Austausch und zum Teil überlappend mit Prednisolon (4 Patienten in Kombination mit Azathioprin, 2 Patienten als Monotherapie). 76 Patienten (44,7 %) erhielten UDC, darunter alle 26 Patienten mit PBC-Overlap, aber nur 3 der insgesamt 4 Patienten mit PSC-Overlap. 47 Patienten (27,6 %) erhielten UDC als supportive Maßnahme im Rahmen der Therapie der AIH. Insgesamt 161 Patienten erhielten Prednisolon ohne festes Schema im Rahmen individualisierter Therapiekonzepte. Die mittlere Dosierung bei Therapiebeginn betrug 0,96 mg/kg Körpergewicht (KG) (+/-0,46; 0,14-3,79) und wurde abhängig vom Laborverlauf auf eine Erhaltungsdosis reduziert. 50 % der Patienten erhielten initial eine Prednisolon-Dosis zwischen 0,66 und 0,94 mg/kg KG. 62 (42,5 %) Patienten erhielten initial eine Prednisolon-Dosis > 1 mg/kg KG. 101 (59,4 %) Patienten erhielten eine Kombinationstherapie mit Azathioprin. Die mittlere initiale Dosierung betrug 1 mg/kg KG (+/-0,41; 0,41-2,38) und wurde im Verlauf auf eine mittlere Erhaltungsdosis von 1,14 mg/kg KG (+/-0,41; 0,48-2,38) erhöht. 53 (58,9 %) Patienten erhielten initial 50 mg Azathioprin, 9 (10 %) Patienten erhielten 75 mg Azathioprin, 26 (28,9 %) Patienten erhielten 100 mg Azathioprin und 2 (2,2 %) Patienten erhielten 150 mg Azathioprin. In der Gruppe der Patienten mit Kombinationstherapie erhielten 34 Patienten eine Therapie mit Azathioprin bereits im ersten Monat nach Therapiebeginn mit Prednisolon (im Folgenden

„Frühkombination“) und 58 Patienten eine Therapie mit Azathioprin nach einem Monat nach Therapiebeginn mit Prednisolon (im Folgenden „Add-on-Therapie“). Wie in der nachfolgenden Tabelle 17 dargestellt, zeigte sich im Vergleich der unterschiedlichen Therapieschemata für die Add-on-Therapie ein signifikanter Vorteil beim Erreichen von ALT < 2x ULN bzw. ALT < ULN im Vergleich zur Monotherapie und zur Frühkombination (56/56 vs. 43/55 vs. 31/33; p < 0,01 bzw. 51/54 vs. 38/57 vs. 29/33; p < 0,01). Zusätzlich trat eine Reaktivierung bei den Patienten mit Add-on-Therapie im Vergleich zur Monotherapie und zur Frühkombination seltener auf (30/58 vs. 44/59 vs. 25/34; p = 0,02). Die Add-on-Therapie zeichnete sich im Vergleich zur Monotherapie und der Frühkombination durch eine durchschnittlich höhere Dosierung von Prednisolon aus (1,11 +/- 0,52 [mg/kg KG] vs. 0,86 +/- 0,44 [mg/kg KG] vs. 0,84 +/- 0,32 [mg/kg KG]; p = 0,01).

	Prednisolon Monotherapie		Kombinationstherapie Prednisolon mit Azathioprin				
		n	Frühkombination	n	Add-on-Therapie	n	p
Patienten	59		34		58		na
Tage bis Beginn Azathioprin*	-		4,8 +/- 9,43 (0-28)	34	120,29 +/- 134,9 (30-872)	55	na
Einstiegsdosis Prednisolon [mg/kg KG]*	0,86 +/- 0,44 (0,14-1,85)	53	0,84 +/- 0,32 (0,22-1,54)		1,11 +/- 0,52 (0,37-3,79)		0,01
maximale Dosis Azathioprin [mg/kg KG]*	-		1,22 +/- 0,41 (0,59-2,31)	32	1,04 +/- 0,38 (0,48-2,38)	48	0,06
ALT < 2x ULN	43/55		31/33		56/56		< 0,01
Tage bis ALT < 2x ULN	55,45 +/- 71,25 (0-389)	42	40,13 +/- 33,77 (0-136)	31	45,07 +/- 35,42 (0-159)	56	0,76
ALT < ULN	38/57		29/33		51/54		< 0,01
Tage bis ALT < ULN	100,11 +/- 86,32 (10-389)	36	89,48 +/- 108,41 (6-503)	29	137,98 +/- 188,89 (14-1001)	51	0,15
ALT < ULN in < 180 Tagen	35/53		25/32		40/54		0,44
Reaktivierung	44/59		25/34		30/58		0,02
Zirrhose im Verlauf	7/59		1/34		3/58		0,2

Tabelle 17: Dosierungen von Prednisolon und Azathioprin sowie Therapieansprechen der Therapieschemata Monotherapie, Frühkombination und Add-on-Therapie von 151 Patienten im Vergleich.

*Mittelwert +/- Standardabweichung (Minimum-Maximum)

4.3.2. Beobachtungszeitraum

Informationen über den Verlauf unter Therapie über einen Beobachtungszeitraum von

mindestens 6 Monaten waren bei 170 (69,1 %) der 246 dokumentierten Patienten verfügbar. Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei 5,33 Jahren (+/-3,79; 0,5-19,2). Wie aus der Abbildung 7 hervorgeht, wurden 132 (77,8 %) Patienten länger als 3 Jahre beobachtet.

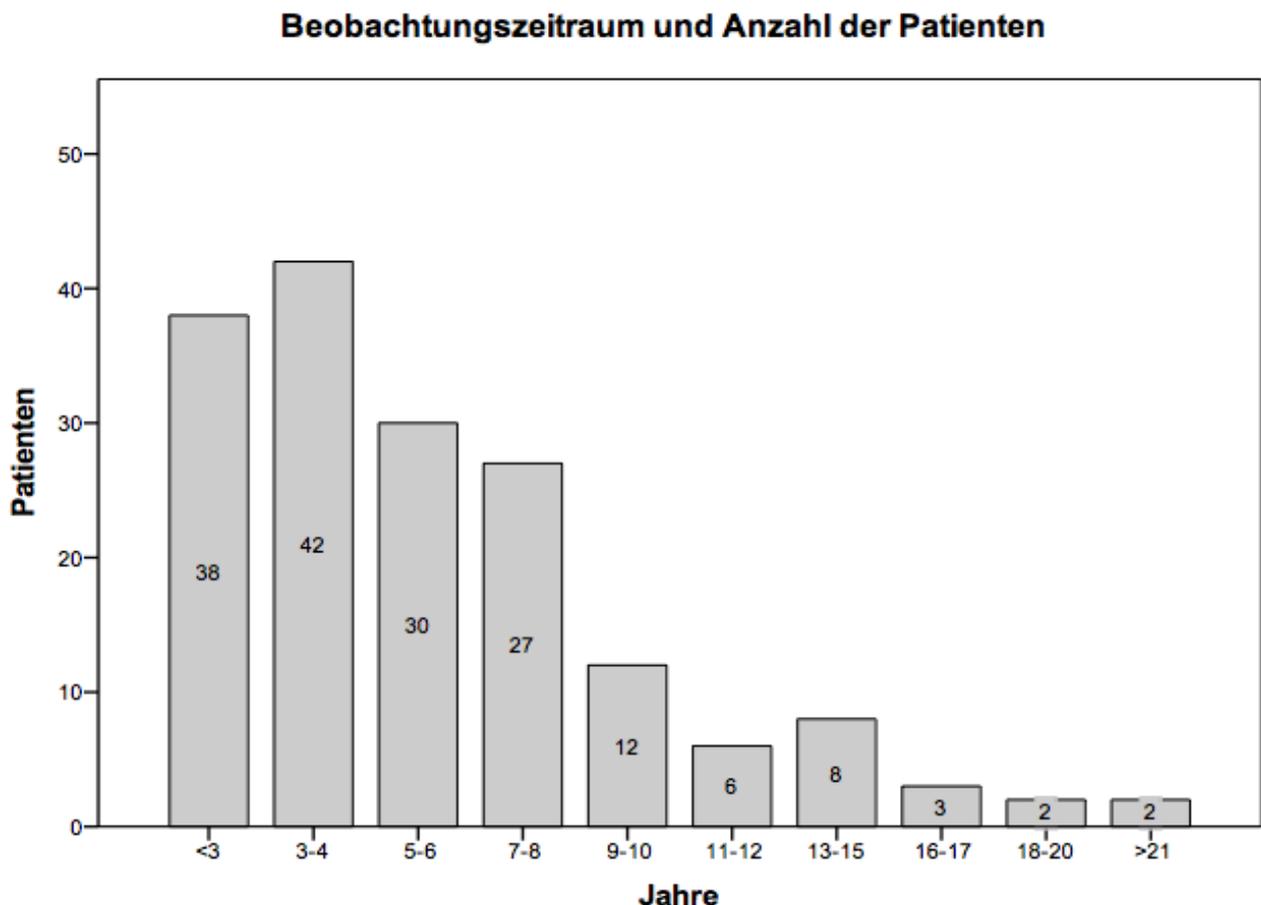


Abbildung 7: Überblick über die Größe des Beobachtungszeitraumes bei den Patienten unter Therapie

4.3.3. Klinische Endpunkte und Verlauf der Laborwerte

Das transplantationsfreie 5- bzw. 10-Jahres-Überleben in der vorliegenden Kohorte lag bei 100% bzw. 94% +/-3,8. Insgesamt 2 (1,2 %) Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum: Eine Patientin mit AIH-Typ 1 verstarb mit 75 Jahren. Als Begleiterkrankungen waren eine arterielle Hypertonie und eine Divertikulose bekannt. Eine Zirrhose bestand nicht. Eine weitere Patientin mit AIH-Typ 1 verstarb mit 77 Jahren. Bei der Patientin war ein AIH-PBC-Overlap-Syndrom dokumentiert sowie eine im Verlauf dekompensierte Zirrhose. Ein Zusammenhang des Todes mit der Lebererkrankung war in beiden Fällen nicht dokumentiert, erscheint aber zumindest im letzten Fall wahrscheinlich.

Insgesamt 2 Patienten (1,2 %) erhielten eine Lebertransplantation. Beide waren weiblich und wurden dem AIH-Typ 1 zugeordnet. Für eine der beiden Patientinnen war ein PBC-Overlap-Syndrom dokumentiert. Die Diagnosestellung erfolgte im jeweils elften bzw. im zweiundsechzigsten Lebensjahr. Beide Patientinnen hatten bei Erstvorstellung bereits eine Zirrhose. Insgesamt 14 (8,2 %) Patienten entwickelten im Beobachtungszeitraum eine Zirrhose. Die Diagnose der Zirrhose beruhte auf sonographischen Untersuchungen sowie der klinischen Einschätzung. Eine (0,6 %) Patientin entwickelte ein hepatozelluläres Karzinom (HCC). Für diese Patientin war ein AIH-Typ 1 dokumentiert. Bei Diagnosestellung des HCC war die Patientin 64 Jahre alt. Zu diesem Zeitpunkt war eine AIH seit 5 Jahren bekannt und immunsuppressiv behandelt. Die Patientin hatte bereits bei Erstvorstellung eine Zirrhose. Die Behandlung des HCC erfolgte im Ausland, so dass weitere Informationen nicht vorlagen.

Der Verlauf der Laborparameter unter immunsuppressiver Therapie ist in der nachfolgenden Tabelle 18 dargestellt. Unter immunsuppressiver Therapie fielen die Transaminasen AST und ALT im Verlauf als Ausdruck der abnehmenden hepatischen Entzündungsreaktion ab. Auch die Cholestaseparameter AP und GGT fielen unter Therapie ab. Als Ausdruck einer Besserung der hepatischen Synthese- und Entgiftungsfunktion kam es im Verlauf der Therapie zu einem Abfall des Gesamtbilirubins sowie zu einem Anstieg der Thromboplastinzeit (Quick-Wert) und des Albumins. Ein statistisch signifikanter Anstieg von Albumin und Quick-Wert war nach zwölf Monaten Therapie nachweisbar. Nach zwölf Monaten Therapie zeigte sich auch ein signifikanter Abfall des IgG als Ausdruck einer abnehmenden Krankheitsaktivität. Die letzte Vorstellung erfolgte im Mittel 50,5 Monate (+/-48,51; 6-230) nach Therapiebeginn.

Laborverlauf unter Therapie													
Laborwerte***	Start	3 Monate	p **	6 Monate	p	12 Monate	p	18 Monate	p	24 Monate	p	Letzte Vorstellung*	p
AST [ULN]	10,25 (14; 12,6-17,03)	0,9 (1,18; 1-1,36)	<0,01	0,83 (1,13; 0,92-1,34)	ns	0,78 (1,26; 0,77-1,75)	na	0,77 (0,8; 0,75-0,85)	na	0,83 (1,28; 0,91-1,65)	na	0,74 (0,84; 0,78-0,9)	na
ALT [ULN]	11,35 (17,92; 15,34-20,44)	1,07 (1,8; 1,38-2,22)	<0,01	0,88 (1,5; 1,08-1,92)	<0,01	0,71 (1,23; 0,76-1,7)	<0,01	0,64 (1,37; 0,28-2,47)	<0,01	0,69 (1,6; 0,83-2,36)	ns	0,67 (0,82; 0,72-0,92)	na
AP [ULN]	1,36 (1,72; 1,48-1,96)	0,66 (0,81; 0,69-0,93)	<0,01	0,68 (1,13; 0,35-1,91)	ns	0,66 (1,11; 0,31-1,92)	na	0,62 (0,73; 0,66-0,8)	na	0,64 (0,74; 0,67-0,81)	na	0,62 (0,66; 0,62-0,71)	na
GGT [ULN]	3,95 (5,74; 4,84-6,69)	1,29 (2,33; 1,84-2,82)	<0,01	0,94 (1,66; 1,33-2)	<0,01	0,73 (1,27; 0,99-1,55)	<0,01	0,61 (1,18; 0,9-1,46)	<0,01	0,61 (1,72; 1,02-2,41)	ns	0,59 (0,95; 0,77-1,13)	na
IgG [mg/l]	2120 (2263; 2116-2411)					1195 (1238; 1149-1328)	<0,01			1160 (1216; 1127-1305)	ns		
Gesamt-Bilirubin [mg/dl]	2,1 (5,78; 4,59-6,96)					0,6 (0,91; 0,74-1,09)	<0,01					0,51 (0,67; 0,62-0,75)	<0,01
Quick [%]	87 (82,03; 78,49-85,56)					98,5 (97,75; 95,05-100,44)	<0,01					97 (95,65; 93,44-97,87)	ns
Albumin [g/l]	3,88 (3,9; 3,78-4,02)					4,4 (4,4; 4,33-4,47)	<0,01					4,4 (4,33; 4,26-4,4)	ns

Tabelle 18: Verlauf von Transaminasen, Cholestaseparametern, IgG und verschiedenen Leberfunktionswerten in definierten Zeitintervallen unter Therapie.

* Die letzte Vorstellung erfolgte im Mittel 50,5 Monate (+/-48,51; 6-230) nach Therapiebeginn.

** Bezieht sich auf die Signifikanz des Unterschieds des Medians zur jeweiligen Voruntersuchung.

*** Median (MW; KI) .

ns: nicht signifikant; na: nicht anwendbar

Im Beobachtungszeitraum erreichten alle Patienten eine Verbesserung der Laborwerte AST, ALT und AP unter das Zweifache der Norm (< 2x ULN). Nur 5 (3,1 %) Patienten zeigten eine dauerhaft über 2x ULN erhöhte GGT. Durchschnittlich dauerte es 32 Tage, bis unter Therapie ein Abfall von AST auf < 2x ULN erreicht war. Durchschnittlich 59 Tage waren nötig, um einen Abfall von ALT auf < 2x ULN zu erreichen (p<0,01). Ein Abfall auf AP < 2x ULN war im Durchschnitt nach 45 Tagen erreicht. Am längsten dauerte der Abfall von GGT auf < 2x ULN mit 168 Tagen. Eine vollständige Normalisierung von AST auf < ULN erreichten 145 (96,7 %) Patienten. Eine vollständige Normalisierung von ALT auf < ULN erreichten 156 (98,1 %) Patienten. Im Mittel dauerte die Normalisierung für AST 128 Tage und für ALT 192 Tage (p<0,01). Eine Normalisierung der ALT auf < ULN in einem Therapiezeitraum von < 180 Tagen erreichten 111 (71,2 %) Patienten. Tabelle 19 fasst die Normalisierung der Laborwerte und die hierfür benötigte Therapiedauer zusammen.

Laborwert	Patienten (%)	Zeit (d) MW	CI 95%	Range	SD
AST< 2x ULN	148 (100)	31,93	25,37-38,49	0-256	40,37
AST< ULN	145 (96,7)	128,39	100,05-156,74	0-864	172,68
ALT< 2x ULN	160 (100)	59,01	48,9-69,13	0-389	64,78
ALT< ULN	156 (98,1)	191,90	137,91-245,9	6,0-3031,0	341,39
ALT< ULN (in < 180 Tagen)	111 (71,2)	68,13	59,89-76,37	6-177	43,60
AP< 2x ULN	159 (100)	44,57	3,48-92,63	0-3692	306,79
GGT< 2x ULN	157 (96,9)	168,32	101,02-235,63	0-3123	426,96

Tabelle 19: Häufigkeit der Normalisierung der Transaminasen sowie die dafür benötigte Therapiedauer.

4.3.4. Risikofaktoren für ein schlechtes Therapieansprechen

Patienten, die länger als 180 Tage bis zur Normalisierung von ALT auf < ULN benötigten, zeichneten sich bei Therapiebeginn durch das häufigere Vorliegen einer Zirrhose aus (14/46 vs. 15/110, p=0,01). Der Auto-AK Anti-SLA war in dieser Patientengruppe häufiger nachweisbar (6/40 vs. 4/95, p=0,04). AP (2,13 +/-1,73 [ULN] vs. 1,61 +/-1,5 [ULN], p<0,01) und GGT (7,61 +/-6,65 [ULN] vs. 5,21+/-5,61 [ULN], p=0,01) zeigten sich in dieser Patientengruppe im Vergleich erhöht. Das Albumin (3,68 +/-0,58 [g/dl] vs. 3,97 +/-0,8 [g/dl], p=0,03) zeigte sich erniedrigt. Im Laufe der Therapie entwickelten die Patienten

in dieser Gruppe häufiger eine Zirrhose (7/46 vs. 6/110, $p=0,04$). Diese Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 20 zusammengefasst. In der bivarianten Regressionsanalyse zeigte sich nur eine Erhöhung von GGT ($p<0,01$; OR 1,15; CI 1,04-1,27) als unabhängiger Prädiktor eines verzögerten Therapieansprechens. Darüber hinaus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei folgenden Merkmalen: Alter in Gruppen, BMI, PBC-Overlap, PSC-Overlap, Grad der Entzündung in der Histologie, ALT, AST, Gesamtbilirubin, Quick, Ferritin, Eisen, SMA, Anti-LKM-1.

	ALT-Normalisierung in < 180 d	n	ALT-Normalisierung in > 180 d	n	p
Alter * (Jahre)	49,59+/-15,29 (18-76)	110	48,28 +/-15,27 (17-72)	46	0,57
(männlich/weiblich)	28/82	110	13/33	46	0,43
<i>Art der klinischen Präsentation</i>					
asymptomatisch	19/107		8/45		
schleichend	46/107		23/45		0,6
akut	42/107		14/45		
<i>AIH-Typ</i>					
AIH-Typ 1	97/109		40/46		
AIH-Typ 2	5/109		2/46		0,88
Auto-AK-negativ	7/109		4/46		
<i>Histologie</i>					
akute Entzündung	7/72		2/28		0,51
chronische Entzündung	65/73		26/31		0,42
Atypische Veränderungen	14/73		8/30		0,4
Leberzirrhose bei EV	15/110		14/46		0,01
AP * (ULN)	1,61 +/-1,5 (0,34-13,22)	104	2,13 +/-1,73 (0,43-9,56)	45	<0,01
GGT * (ULN)	5,21+/-5,61 (0,37-40,78)	109	7,61 +/-6,65 (0,4-32,17)	45	0,01
Albumin * (g/dl)	3,97 +/-0,8 (2,1-8,5)	99	3,68 +/-0,58 (2,3-4,9)	38	0,03
IgG * (ULN)	1,44 +/-0,61 (0,4-3,8)	99	1,42 +/-0,54 (0,51-3,14)	43	0,96
ANA	77/109		26/46		0,09
Anti-SLA	4/95		6/40		0,04
pANCA	8/85		7/37		0,14
Tod im Verlauf	2/110		0/46		1
HCC entwickelt	0/110		1/46		0,3
Zirrhose entwickelt	6/110		7/46		0,04

Tabelle 20: Gegenüberstellung maßgeblicher klinischer, laborchemischer, serologischer und histologischer Befunde der Patienten abhängig vom Therapieansprechen.

*Mittelwert +/-Standardabweichung (Minimum-Maximum)

4.3.5. Risikofaktoren für das Auftreten von Reaktivierungen

Im Verlauf kam es bei 110 (64,7 %) Patienten zu einer oder mehreren Reaktivierungen. Im Vergleich zu den Patienten ohne Reaktivierung zeigten die Patienten mit Reaktivierung bei Therapiebeginn seltener eine Zirrhose (17/110 vs. 17/60; p=0,05). Die Transaminasen ALT und AST waren bei Patienten mit Reaktivierung zu Therapiebeginn weniger stark erhöht

als bei Patienten ohne Reaktivierung (ALT 15,78 +/-15,92 [ULN] vs. 21,77 +/-17,11 [ULN]; p=0,03; AST 12,71 +/- 13,03 [ULN] vs. 18,69 +/-15 [ULN]; p=0,01). Insgesamt zeigten Patienten mit Reaktivierung im Verlauf bei Therapiebeginn eine geringere Leberfunktionseinschränkung als Patienten ohne Reaktivierung: Albumin (4,02 +/- 0,77 [g/dl] vs. 3,66 +/-0,61 [g/dl]; p=0,01) und Quick (84,81 +/-21,39 [%] vs. 76,93 +/- 25,46 [%]; p=0,04) zeigten sich weniger erniedrigt, das Gesamtbilirubin (4,93 +/- 7,75 [mg/dl] vs. 7,37 +/-7,61[mg/dl]; p=0,02) weniger erhöht. Patienten mit Reaktivierung im Verlauf zeigten im Vergleich zu Patienten ohne Reaktivierung geringere Laborwerte für Ferritin (300,08 +/-460,96 [µg/l] vs. 916,67 +/-1416,32; p<0,01) und auch geringere Laborwerte für Serumeisen (25,96 +/-31,43 [µmol/l] vs. 37,26 +/-50,02 [µmol/l]; p=0,01). Die Ergebnisse über den Vergleich von Patienten mit und ohne Reaktivierung sind in der nachfolgenden Tabelle 21 zusammengefasst. In der bivarianten Regressionsanalyse zeigte sich nur das weniger stark erhöhte Ferritin (p=0,01; OR 0,99; CI 0,99-1) als unabhängiger Prädiktor einer Reaktivierung. Darüber hinaus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei folgenden Merkmalen: Alter in Gruppen, BMI, PBC-Overlap, PSC-Overlap, Grad der Entzündung in der Histologie, AP, GGT, ANA, SMA, Anti-LKM-1, Anti-SLA, pANCA, Auftreten von Zirrhose, HCC, Tod.

	Reaktivierung	n	Keine Reaktivierung	n	p
Alter * (Jahre)	47,62 +/-16,8 (10-76)	110	49,87 +/-15,03 (17-74)	60	0,44
(männlich/weiblich)	33/77	110	11/ 49	60	0,1
<i>Klinisch:</i>					
asymptomatisch	20/108		8/57		
schleichend	68/108		34/57		0,62
akut	38/108		24/57		
AIH-Typ 1	101/110		48/59		
AIH- Typ 2	4/110		4/59		0,12
Auto-AK-negativ	5 /110		7/59		
<i>Histologie</i>					
akute Entzündung	6/78		4/31		0,47
chronische Entzündung	73/82		28/32		0,19
atypische Veränderungen	18/81		5/32		0,43
Leberzirrhose bei EV	17/110		17/60		0,05
ALT * (ULN)	15,78 +/-15,92 (1,01-73,5)	108	21,77 +/-17,11 (1,51-60,85)	60	0,03
AST * (ULN)	12,71 +/-13,03 (0,67-51,86)	101	18,69 +/-15 (1,03-70)	55	0,01
Gesamtbilirubin* (mg/dl)	4,93 +/-7,75 (0,2-51,9)	109	7,37 +/-7,61 (0,2-26,8)	58	0,02
Albumin * (g/dl)	4,02 +/-0,77 (2,3-8,5)	98	3,66 +/-0,61 (2,1-4,9)	50	0,01
Quick * (%)	84,81 +/-21,39 (27-130)	108	76,93 +/-25,46 (14-123)	59	0,04
Ferritin * (µg/l)	300,08 +/-460,96 (1,4-3438)	84	916,67 +/-1416,32 (9-8326)	53	<0,01
Eisen * (µmol/l)	25,96 +/-31,43 (3,7-251)	65	37,26 +/-50,02 (7,6-323)	37	0,01
IgG * (ULN)	1,44 +/-0,56 (0,52-3,75)	98	1,4 +/-0,64 (0,4-3,83)	53	0,45

Tabelle 21: Gegenüberstellung maßgeblicher klinischer, laborchemischer und serologischer Befunde der Patienten abhängig vom Auftreten einer Reaktivierung.

*Mittelwert +/-Standardabweichung (Minimum-Maximum)

5. Diskussion

Insgesamt wurden in der vorliegenden retrospektiven Studie 246 Patienten mit AIH charakterisiert. Innerhalb dieser Kohorte konnte die Anwendbarkeit des Revidierten Diagnose-Scores und des Vereinfachten Diagnose-Scores bei 110 bzw. 111 Patienten evaluiert und miteinander verglichen werden. Das initiale Therapieansprechen sowie der Langzeitverlauf unter den verschiedenen angewandten Therapie-Regimen konnte bei 170 Patienten ausgewertet werden.

Folgende grundlegende Erkenntnisse können aus der vorliegenden Studie gewonnen werden:

- Die AIH ist eine seltene Erkrankung, die sich in der hier untersuchten Kohorte unseres universitären Zentrums mehrheitlich schleichend bis symptomlos präsentierte, wobei das klinische Bild zum Teil erheblich variierte.
- Die allgemeinen klinischen und paraklinischen Merkmale der untersuchten Kohorte entsprachen weitestgehend vergleichbaren Studienpopulationen.
- Die allgemeinen klinischen und paraklinischen Merkmale einschließlich der Prognose der Patienten mit AIH-Typ 1 und 2 unterschieden sich nicht.
- Die Anwendbarkeit der beiden derzeit etablierten AIH Diagnose-Scores erschien in der retrospektiven Datenanalyse begrenzt, wobei der Revidierte Score am ehesten aufgrund seiner Komplexität im Vergleich zum Vereinfachten Score diagnostisch sensitiver erschien. Beide Diagnose-Scores zeigten sich bei Patienten mit akuter Krankheitspräsentation und stärkerer laborchemischer Entzündung weniger sensitiv.
- Fehlende Angaben der befundenden Pathologen zu den Merkmalen Rosettenphänomenen und Emperipolese beeinträchtigten die Wertung der vorliegenden histologischen Befunde als „typisch“ für eine AIH.
- Gallengangsläsionen waren ein häufig beschriebener histologischer Nebenbefund und sprachen nicht notwendigerweise gegen die Diagnose einer AIH.
- Die in der vorliegenden Kohorte angewandten unterschiedlichen Therapie-Schemata entsprachen weitestgehend den aktuell gültigen europäischen und deutschen Leitlinien.

- Die hier evaluierten AIH Patienten sprachen schnell und dauerhaft auf eine immunsuppressive Mono- oder Kombinationstherapie an.
- Eine „Add-on“ Therapie-Strategie mit initialer Prednisolon-Monotherapie und konsekutiver Azathioprin-Ergänzung bei zeitgleichem Prednisolon-Ausschleichen zeigte Vorteile in Bezug auf das initiale Therapie-Ansprechen und die Vermeidung konsekutiver Reaktivierungen im Vergleich zur frühzeitigen simultanen Kombinationstherapie mit Prednisolon und Azathioprin und der alleinigen Prednisolon-Monotherapie. Dieser Effekt könnte allerdings auch auf eine höhere initiale Dosierung von Prednisolon (> 1 mg/kg KG) in dieser Gruppe zurückzuführen sein.
- Eine verzögerte Normalisierung der Transaminasen AST/ALT (> 180 Tage) nach Therapiebeginn war mit einem schlechteren Verlauf assoziiert, wobei insbesondere eine erhöhte GGT, das Vorliegen einer Zirrhose bei Therapiebeginn und der Nachweis von Anti-SLA mit einem verzögerten Therapieansprechen assoziiert waren.
- Eine Reaktivierung trat bei Patienten, die sich initial mit einer stärkeren biochemischen Entzündung sowie einem höheren Serumferritin vorstellten, seltener auf.

5.1. Allgemeine Charakteristika der AIH Kohorte im Kontext vergleichbarer Studien

Die allgemeinen Charakteristika der evaluierten AIH Patienten stimmten im Wesentlichen mit vergleichbaren Studien überein [2, 5, 33, 62]. So zeigte sich wie erwartet eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter bei Erstvorstellung lag bei knapp 45 Jahren. Männer waren bei Diagnosestellung jünger als Frauen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine Studie von Al-Chalabi *et al.* [20]. Dort war der geschlechtsspezifische Unterschied beim Alter bei Diagnosestellung jedoch nur grenzwertig signifikant. Es zeigte sich ein Überwiegen des AIH-Typ 1 gegenüber AIH-Typ 2 und Auto-AK-negativer AIH. Auch der Anteil der sogenannten Overlap-Syndrome AIH-PBC und AIH-PSC, für die es bis dato keine allgemeingültigen Definitionen gibt [24], sowie der Anteil der Auto-AK-negativen AIH war vergleichbar zu den in der Literatur angegebenen Daten.

In Übereinstimmung mit vorhergehenden Studien präsentierten sich die Patienten der hier untersuchten Kohorte mit einem heterogenen Krankheitsbild. Zusammenfassend zeigten knapp die Hälfte aller Patienten einen schleichenden Beginn, der bei Diagnosestellung bereits klinische und paraklinische Zeichen einer fortgeschrittenen chronischen Leberer-

krankung umfasste. Knapp ein Drittel aller Patienten präsentierte sich mit akutem Beginn der Erkrankung mit Krankheitsgefühl und starkem Ikterus bis hin zur fulminanten Hepatitis. Knapp 15% der Patienten zeigten keinerlei Symptome. Der Anteil asymptomatischer Patienten wird in der Literatur zum Teil mit mehr als 30% höher angegeben (25-34 %) [74]. Eine mögliche Ursache hierfür könnte ein Selektionsbias zugunsten stärker betroffener Patienten in unserem universitären Zentrum sein. Es ist aber auch kritisch anzumerken, dass die klinische Einteilung in der Literatur beschreibenden Charakter hat und nicht allgemeingültig definiert ist [13].

Laborchemisch zeigte sich das typische „hepatitische“ Entzündungsmuster mit deutlicher Erhöhung der Transaminasen AST und ALT sowie einer IgG- bzw. γ -Globulinerhöhung. In Einzelfällen zeigte sich aber auch keine Erhöhung der Laborwerte: So zeigten knapp 3% der Patienten keine ALT-Erhöhung und 23% der Patienten keine IgG-Erhöhung. Eine fehlende IgG-Erhöhung bei bis zu 30% der Patienten ist auch in anderen Studien beschrieben worden [75]. Bei Abe et. al. vermuteten die Autoren einen hohen Anteil an akuten Präsentationen der AIH. In der vorliegenden Kohorte konnte allerdings keine Korrelation zwischen einer fehlenden IgG-Erhöhung und der Art der klinischen Präsentation bzw. der Intensität des Transaminasen-Anstiegs gezeigt werden.

Das serologische Profil der vorliegenden Kohorte zur Erstvorstellung, insbesondere die Häufigkeit der untersuchten Auto-AK, war mit den Angaben in der Literatur vergleichbar [22]. Auffällig war jedoch, dass bei 5 der 7 Patienten mit Nachweis von LKM-1 bzw. Anti-LC1 auch ANA oder SMA nachgewiesen wurden. Laut Konsens der IA-HIG [32] schließen sich die serologischen Befunde der AIH-Typ 1 und AIH-Typ 2 praktisch aus. Bei dennoch „doppelt positiver“ Serologie bliebe die Kategorisierung dieser Patienten als AIH-Typ 2 unberührt. Die Exklusivität der serologischen Profile der AIH-Typen wird in der neueren Literatur jedoch durchaus angezweifelt. Muratori *et al.* [26] berichten, dass der Nachweis von LKM-1 bzw. Anti-LC1 nur bei Patienten gelinge, die das 4. Lebensjahrzehnt nicht überschritten hätten. Sie haben einen „serologischen Shift“ von LKM-1/Anti-LC1 hin zum Nachweis von ANA/SMA in späteren Lebensjahren beobachtet. In der vorliegenden Untersuchung scheint das häufige Vorkommen einer „doppelt positiven“ Serologie und der Umstand, dass der älteste Patient mit Nachweis von LKM-1 dreiundvierzig Jahre alt war, diese Vermutung zu unterstützen.

Im Vergleich der AIH-Typen 1 und 2 zeigte sich in Übereinstimmung mit der Literatur ein

jüngeres Alter bei Diagnosestellung bei der AIH-Typ 2 [33]. Eine Zirrhose trat beim AIH-Typ 2 in dieser Kohorte seltener auf, wobei dazu unterschiedliche Angaben in der Literatur existieren. So zeigten Gregorio *et al.* [61] in einer Untersuchung von Kindern, dass eine Zirrhose bei Diagnosestellung bei der AIH-Typ 2 seltener vorkomme. Demgegenüber postulieren Zachou *et al.* [34] einen höheren Anteil an fortgeschrittenen Umbauprozessen bei den Patienten mit AIH-Typ 2. Die häufig angegebene schlechtere Prognose der Patienten mit AIH-Typ 2 [33] konnte in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden. Die 2 dokumentierten Todesfälle waren, wenn auch nicht eindeutig leberspezifischer Ursache, dem AIH-Typ 1 zuzuordnen. Das Auftreten von nur zögerlicher Normalisierung der Transaminasen, Zirrhose oder Reaktivierung unterschied sich nicht zwischen AIH-Typ 1 und 2. Ebenfalls keinen Unterschied in der Prognose zwischen den AIH-Typen sahen Gregorio *et al.* [61] sowie Muratori *et al.* [16]. Obwohl sich die Einteilung der AIH in Typ 1 und 2 „bewährt“ habe [76], wird sie in neueren Studien angezweifelt [16]. Auch in Zusammenschau mit der umstrittenen Exklusivität der serologischen Profile (s.o.) scheint die Unterteilung der AIH durch die Ergebnisse dieser Arbeit infrage gestellt. Kritisch muss man den Ergebnissen dieser Untersuchung die geringen Fallzahlen entgegenhalten. Dabei sollte aber beachtet werden, dass auch in den Studien, die schließlich zur Unterteilung der AIH-Typen führten, nur geringe Fallzahlen vorlagen: 65 Patienten bei Homberg *et al.* noch vor der Entdeckung des HC-Virus [77]. So schränkten z. B. auch Gregorio *et al.* [61] ein, dass bereits nach Ausschluss der sechs Patienten mit akutem Leberversagen aus ihrer Studie kein klinischer Unterschied zwischen den AIH-Typen mehr nachweisbar war. Weitere Studien mit höheren Fallzahlen wären nötig, um hier eine Klärung herbeizuführen.

Die Auto-AK-negativen Patienten dieser Kohorte zeichneten sich bei Erstvorstellung im Vergleich zu Patienten mit AIH-Typ 1 und 2 durch das häufigere Auftreten eines Ikterus, einer Zirrhose und statistisch signifikant höheren Werten von Gesamtbilirubin, stärker erniedrigten Quick-Werten sowie weniger stark erhöhten IgG-Werten aus. Zudem zeigte sich eine statistisch nicht signifikante Tendenz zu stärker erhöhten Transaminasen. Der Nachweis stärker alterierter Laborwerte könnte die ansonsten eher unerwartete Beobachtung erklären, warum in der vorliegenden Untersuchung die sero-negativen Patienten im Vergleich zu Patienten mit AIH-Typ 1 und 2 schneller diagnostiziert wurden. Den Verlauf unter Therapie betrachtend ließ sich beim Therapieansprechen, dem Auftreten einer Reaktivierung und auch der Entwicklung einer Zirrhose kein Unterschied zeigen. Die spärlich verfügbare Literatur mit teilweise extrem kleinen Fallzahlen kommt hier zu widersprüchlichen

Ergebnissen. So bestätigen Miyake *et al.* [78] das auch in dieser Untersuchung aufgezeigte klinisch und laborchemisch „akute“ Bild mit im Vergleich stärkerer hepatischer Funktionseinschränkung und niedrigeren IgG-Werten, aber auch hohem Anteil an fortgeschrittener Fibrosierung. Demgegenüber sehen andere Autoren bis auf niedrigere Werte für IgG [79] keinen Unterschied zwischen „sero-negativer“ und „sero-positiver“ AIH [80]. Alle Arbeiten stimmen darin überein, dass das Therapieansprechen wie in der vorliegenden Arbeit mit den AIH-Typen 1 und 2 vergleichbar sei [78-81]. Auch in dieser Frage wären weitere Studien mit höheren Fallzahlen zur weiteren Klärung nötig.

Wie auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt, kann sich das serologische Profil der AIH im Verlauf der Erkrankung ändern [82]. Daher ist der fehlende Nachweis der Antikörper ANA, SMA, LKM-1 und Anti-LC1 kein Beweis für das Vorliegen eines distinkten AIH-Typ [83]. Vielmehr ist die Diagnose „Auto-AK-negative-AIH“ abhängig von der Verfügbarkeit serologischer und histopathologischer Tests sowie der klinischen Praxis der untersuchenden Institution [67]. Demgegenüber ist es möglich, dass die AK-negative-AIH den akuten Beginn bzw. eine Reaktivierung einer AIH darstellt, bei dem typische Auto-AK und auch eine typische IgG-Erhöhung (noch) nicht vorliegen [78], was bei der Diagnostik bedacht werden sollte.

5.2. Validierung der Diagnose-Scores der IAIHG

Die Sensitivität des Revidierten Diagnose-Scores in der vorliegenden Kohorte war mit 86% vor Therapie (cutoff ≥ 10 Punkte) und 90% nach Therapie (cutoff ≥ 12 Punkte) geringer als die in der ersten Validierungsstudie beschriebene Sensitivität von 97-100% [36]. In der vorliegenden Kohorte ergaben sich geringe Punktabzüge in absteigender Häufigkeit aus: dem Fehlen anderer autoimmuner Begleiterkrankungen (72%), moderatem Alkoholkonsum (44%), männlichem Geschlecht (32%), positiver Medikamentenanamnese (15%), fehlendem Nachweis von Auto-AK (12%), fehlender Erhöhung der γ -Globuline/IgG (11%) und dem Nachweis von AMA (8%). Als Ursache für Punktabzüge kamen jedoch die Merkmale nicht in Frage, die in der vorliegenden Kohorte mit gleicher Häufigkeit wie in anderen Studien vorkamen: Prädominanz der Frauen mit ca. 70 % [8], fehlender Nachweis von Auto-AK mit ca. 10-20 % [36], Nachweis von AMA in ca. 10-15 % [25], fehlender Nachweis einer/nur geringe γ -Globuline/IgG-Erhöhung bis 30 % [75], Nachweis von anderen autoimmun vermittelten Erkrankungen 18-25 % [19]. Auffällig war,

dass 44% der Patienten keine Punkte aufgrund eines mäßigen (mehr als 25 g/d aber weniger als 60 g/d) Alkoholkonsums erhielten. Des Weiteren erhielten 15% der Patienten Punktabzüge aufgrund einer positiven Medikamentenanamnese. Laut IAHG schließt eine positive Medikamentenanamnese oder ein möglicherweise schädlicher Alkoholkonsum eine AIH nicht aus. Wiederum wird in diesem Zusammenhang auf den Verlauf unter Therapie zur diagnostischen Sicherung verwiesen [36]. In der vorliegenden Kohorte erlitten 10/17 Patienten mit positiver Medikamentenanamnese eine Reaktivierung und unterschieden sich damit nicht signifikant von den Patienten mit negativer Medikamentenanamnese (72/94; $p=0,25$). In einer neueren Studie konnte gezeigt werden, dass medikamentös induzierte Autoimmunhepatitiden wesentliche histologische Charakteristika einer klassischen Autoimmunhepatitis aufweisen können, da zahlreiche Medikamente hepatozelluläre Schäden induzieren können, die mit der klassischen AIH durchaus vergleichbar sind [62]. Auch die klassische Medikamenten-assoziierte Leberschädigung („drug-induced liver injury“, DILI) ist eine wichtige Differenzialdiagnose der AIH, die histologisch nur schwer von der AIH unterschieden werden kann [64].

Insgesamt waren drei Patienten mit PBC-Overlap und ein Patient mit PSC-Overlap nicht anhand der Diagnose-Scores diagnostiziert worden. Eine geringere Sensitivität bei Patienten mit atypischen Merkmalen war bereits in früheren Studien beschrieben worden [38, 39, 63]. Ein Ausschluss dieser Patienten war jedoch auch erklärtes Ziel bei der Entwicklung des Revidierten Diagnose-Scores [36]. Eine Einschränkung der Sensitivität ist in diesen Fällen somit zu erwarten.

Die errechnete Sensitivität des Vereinfachten Diagnose-Scores in der vorliegenden Kohorte lag mit 63% (cutoff ≥ 6 Punkte) trotz der im Allgemeinen anerkannten geringeren Sensitivität des Vereinfachten Diagnose-Scores im Vergleich zum Revidierten Diagnose-Score [84] unter den in den ersten Validierungsstudien angegeben 88% [25]. Eine geringe Punktvorgabe zeigte sich hauptsächlich in: histologischen Befunden, die mit der AIH „vereinbar“ waren, aber nicht als „typisch“ gewertet wurden (86 %), fehlender IgG-Erhöhung (25%), niedrigen oder negativen Auto-AK-Befunden (17% bzw. 13%). In den Studien zur Validierung des Vereinfachten Diagnose-Scores wurden die histologischen Befunde dagegen in 80-90% der Fälle als typisch beschrieben [25, 37]. Es zeigt sich hier der markanteste Unterschied und damit wichtigste Grund für die Diskrepanz der beobachteten Sensitivitäten beider Scores.

Vergleichbare Arbeiten haben bereits in der Vergangenheit eine deutlich geringere Sensitivität des Vereinfachten Diagnose-Scores (cutoff ≥ 6 Punkte) gezeigt: 65 % Muñoz-Espinosa *et al.* [85], 78 % Björnsson *et al.* [27], 86,4 % Candia *et al.* [65]. In diesen Arbeiten wird die eingeschränkte Sensitivität des Vereinfachten Diagnose-Scores bei atypischen Merkmalen (fehlender Nachweis von Auto-AK, fehlende Erhöhung von IgG) diskutiert. In der vorliegenden Kohorte, die für die Berechnung des Vereinfachten Scores zur Verfügung stand (vollständige Angaben einschließlich IgG), zeigte sich im Vergleich zur Kohorte, die zur Berechnung des Revidierten Scores zur Verfügung stand (vollständiges Labor mit IgG *oder* γ -Globulin, Verlauf unter Therapie), eine häufiger fehlende IgG-Erhöhung (24,5 % vs. 10,8 %). Dies könnte die im Vergleich geringere Sensitivität des Vereinfachten Diagnose-Scores im Vergleich zum Revidierten Diagnose-Score begünstigt haben.

Zur weiteren Charakterisierung der in beiden Diagnose-Scores nicht diagnostizierten Patienten wurden diese in Bezug auf ihre maßgeblichen klinischen, laborchemischen, serologischen und histologischen Merkmale mit den diagnostizierten Patienten beider Scores verglichen. Hier zeigte sich bei nicht diagnostizierten Patienten im Vergleich zu den diagnostizierten Patienten häufiger ein fehlender Nachweis von Auto-AK, niedrigeren Werte für IgG und seltener Wertungen im Sinne einer „AIH-typischen“ Histologie bei den Patienten des Vereinfachten Diagnose-Scores und häufiger „atypische Veränderungen“ in den histologischen Befunden der Patienten des Revidierten Diagnose-Scores. Als mögliche Ursache kann hierfür erneut das gehäufte Vorkommen atypischer Befunde bei schwer zu diagnostizierenden Patienten in einem tertiären Zentrum angeführt werden. Bei Patientengruppen mit atypischen Merkmalen ist eine geringere Sensitivität des Vereinfachten Diagnose-Scores wie auch beim Revidierten Diagnose-Score bereits beschrieben worden [62, 84]. Darüber hinaus zeichneten sich die nicht diagnostizierten Patienten des Revidierten Diagnose-Scores häufiger durch den histologischen Nachweis einer akuten Entzündung sowie durch eine signifikante Erhöhung des Ferritin im Sinne eines Akute-Phase-Proteins aus. Diese Beobachtung kann durch eine im Vergleich laborchemisch stärkere Entzündung (ALT, AST, AP, GGT und Gesamtbilirubin) bei den nicht diagnostizierten Patienten beider Scores unterlegt werden. Dies deutet darauf hin, dass die Diagnose bei Patienten mit akuter Präsentation mittels der gängigen AIH Diagnose-Scores erschwert zu sein scheint. Diese Beobachtung war auch in jüngeren Studien berichtet worden [31, 86, 87]. Zudem dürfte der Anteil an Patienten mit stärker veränderten Laborwerten in einem uni-

versitären Zentrum eher überproportional hoch sein [88], was diesen Effekt verstärkt haben könnte.

5.3. Wertigkeit der Leberhistologie

Die aktuellen deutschen, europäischen und US-amerikanischen Leitlinien empfehlen eine histologische Untersuchung mittels Leberbiopsie im Rahmen der allgemeinen Diagnostik [1, 14, 22]. Diese diene vor allem dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen. Vor diesem Hintergrund gilt es kritisch anzumerken, dass in der vorliegenden Studie für etwa ein Drittel der Patienten keine histologische Untersuchung durchgeführt wurde bzw. zur Auswertung zur Verfügung stand. Dieser Widerspruch gegenüber den Leitlinien deckt sich mit den Beobachtungen einer großen epidemiologischen Studie aus Dänemark, in der für ca. 25 % der Patienten keine histologischen Befunde erhoben worden waren [8]. Sie spiegeln Ergebnisse einer großen Studie von Björnsson *et al.* wider, in denen gezeigt werden konnte, dass die Diagnose einer AIH bei typischen biochemischen und klinischen Konstellationen auch ohne die Durchführung einer Leberbiopsie gestellt werden kann [27]. Um diesen Umstand in der vorliegenden Kohorte zu untermauern erfolgte im Anhang dieser Arbeit in Tabelle 22 eine Gegenüberstellung wesentlicher klinischer, laborchemischer und serologischer Befunde von Patienten mit und ohne vorliegende Histologie. Die Patienten ohne Histologie unterschieden sich darin nicht von den mittels des Vereinfachten Diagnose-Scores diagnostizierten Patienten. Des Weiteren ist eine absolut verlässliche „Sicherung“ der Diagnose AIH auch mit Histologie häufig nicht zweifelsfrei möglich. So zeigte Paterson *et al.* eine Diskrepanz histologischer Bewertungen im Vergleich zu einem Referenzzentrum für die AIH von bis zu 70 % aller untersuchten Leberbiopsien [30]. Vor diesem Hintergrund wird in der aktuellen Literatur die Wertigkeit eines Therapieversuches zur Diagnosesicherung diskutiert [62, 66, 67]. Einige Autoren werten den Verlauf unter Therapie sogar als „Goldstandard“ der Diagnosesicherung [65].

Die Auswertung der verfügbaren histologischen Befunde zeigte bei fast 90% der Patienten Zeichen einer chronischen oder akut-auf-chronischen Entzündung. Weniger als 8% der Patienten zeigten histologisch ausschließlich Zeichen einer akuten Entzündung. Diese histologischen Ergebnisse stehen in Einklang mit einer Reihe von vorherigen Untersuchungen und unterstreichen die Annahme, dass es sich bei der AIH *a priori* um eine chronische Erkrankung handelt, deren tatsächlicher Beginn häufig lange vor dem Beginn klini-

scher Symptome liegt [89]. Dies spiegelt sich auch in der hohen Anzahl von Patienten mit Zirrhose (21 %) bei Erstvorstellung wieder. Ihr Anteil wird in der Literatur mit bis zu 33 % angegeben [62]. Bei allen Patienten wurden lymphozelluläre Infiltrate als AIH typische Veränderungen beschrieben. Eine Interface-Hepatitis wurde bei 87 % der Patienten beschrieben, das Rosettenphänomen hingegen nur in 17 % der Fälle. Obwohl bei 18% der Patienten „AIH-untypische“ Veränderungen auftraten, wurden nur 11 % der Histologien im pathologischen Befund als „nicht typisch“ gewertet. Demgegenüber wurde trotz Nachweis einer Interface-Hepatitis die Histologie nur zu 31 % als „typisch“ für eine AIH gewertet. Eine explizite Wertung bezüglich der Diagnose AIH lag insgesamt nur in 77 % der Fälle vor. In diesem Zusammenhang ist kritisch anzumerken, dass die Auswertung der histopathologischen Befunde in dieser Arbeit nicht am Präparat, sondern anhand des Wortlautes des schriftlichen Befundes erfolgte, wobei die klinischen Fragestellungen an den Pathologen retrospektiv zum Teil nicht mehr eruiert werden konnten. Es ist daher nicht auszuschließen, dass aufgrund einer fehlenden entsprechenden spezifischen Fragestellung speziell für die AIH wichtige Befunde nicht berücksichtigt wurden [31].

In den vorliegenden histologischen Befunden wurden bei knapp 50 % der Patienten Gallengangsveränderungen unterschiedlichen Schweregrades beschrieben. Neuere histologische Studien zeigten derartige entzündliche Veränderungen sogar in bis zu 80 % aller untersuchten Leberbiopsien [62, 90]. In den etablierten AIH Diagnose-Scores werden derartige Veränderungen allerdings mit einem Punktabzug gewertet, da in den damaligen Studien Gallengangsveränderungen als nicht AIH-typisch bewertet wurden. Die hier erhobenen Daten und auch die aufgeführten vergleichbaren Studienergebnisse bestätigen die Beobachtung, dass entzündliche Gallengangsläsionen bei einer AIH nicht notwendigerweise gegen die Diagnose sprechen [90].

5.4. Angewandte Therapien im Kontext der aktuellen Leitlinien-Empfehlungen und Langzeitbeobachtung der aktuellen Kohorte

Die unterschiedlichen angewandten Therapie-Schemata sowie der konsekutive Langzeitverlauf unter Therapie konnte in der vorliegenden Studie für 170 Patienten ausgewertet werden. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten erhielt eine immunsuppressive Therapie mit Prednisolon. Die Therapie erfolgte als Monotherapie oder in Kombination mit Azathioprin. In der Kombinationstherapie konnten Patienten mit

frühzeitigem/sofortigem Beginn mit Prednisolon und Azathioprin („Frühkombination“) gemäß der AASLD Empfehlung [14], von Patienten mit späterem Beginn mit Azathioprin („Add-on-Therapie“) gemäß der EASL [22] und DGVS Leitlinien [1] unterschieden werden. Budesonid, für das als einziges Immunsuppressivum neben Prednisolon und Azathioprin eine prospektive Medikamentenstudie vorliegt [91], wurde nur bei 6 Patienten als First-Line-Therapie eingesetzt.

Die Therapie-Induktion mit Prednisolon erfolgte in der vorliegenden Kohorte stark individualisiert. Besonders beachtenswert erscheint, dass über 40% der Patienten initial eine Prednisolondosis $>1\text{mg/kg KG/d}$ und somit eine im Vergleich zu den gängigen Leitlinien ($0,5\text{-}1\text{mg/kg KG/d}$) höhere Tagesdosis erhielten [1, 22]. Diese von den aktuellen (insbesondere den recht starren US-amerikanischen) Therapieempfehlungen abweichende Vorgehensweise steht in Einklang mit den Ergebnissen einer aktuellen Studie ausgewiesener AIH-Experten der IAIHG [49], die ebenfalls eine hohe Varianz hinsichtlich des allgemeinen klinischen Managements von AIH Patienten im klinischen Alltag belegen konnte. Die Forderung dieser Autoren nach weiteren prospektiven Therapiestudien inklusive langjähriger Langzeitbeobachtung zur Identifikation optimaler therapeutischer Induktions- und Erhaltungsschemata sowie alternativer Therapie-Strategien bei Therapie-Versagen kann durch die hier vorgelegte Studie nur unterstützt werden.

Unabhängig vom angewandten Therapie-Regime war das initiale Therapie-Ansprechen in der vorliegenden Kohorte exzellent. Das Therapie-Ansprechen scheint in der vorliegenden Kohorte besser als in anderen Studien zu sein, in welchen eine Steroid-Resistenz in bis zu 18 % der Fälle berichtet wird [92]. Ursache hierfür könnte die im Vergleich höhere Induktionsdosierung in der vorliegenden Kohorte sein. Beim Vergleich der angewandten Therapieschemata zeigte sich in der vorliegenden Studie ein Vorteil der Add-on-Therapie gegenüber der Frühkombination und gegenüber der Monotherapie im Erreichen einer Normalisierung der ALT auf $\text{ALT} < 2\text{x ULN}$ und $\text{ALT} < \text{ULN}$. Es zeigten sich zusätzlich seltener Reaktivierungen in dieser Gruppe. Gleichzeitig fanden sich in der Gruppe der Patienten mit Add-on-Therapie im Vergleich zur Frühkombination sowie im Vergleich zur Monotherapie signifikant höhere angewendete Dosierungen für Prednisolon. Dieser Umstand legt die Vermutung nahe, dass eine höhere initiale Prednisolon-Dosierung den Verlauf der AIH günstig beeinflussen könnte. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch

Kanzler *et al.* [50], die zusätzlich einen positiven Effekt in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil dieses Ansatzes postulierten. Eine umfassende Dokumentation der Nebenwirkungen erfolgte in dieser Arbeit allerdings nicht.

Kritisch anzumerken ist in diesem Zusammenhang, dass in der vorliegenden Arbeit die Normalisierung der Transaminasen ALT und AST allein und nicht in Kombination mit der Normalisierung von IgG als Ausgangspunkt für die weiteren Betrachtungen herangezogen wurde. Da ein erhöhtes IgG trotz normalisierter Transaminasen ein Anhalt für weiterhin bestehende entzündliche Aktivität sein kann [93], wird eine Normalisierung der Transaminasen und von IgG zur Definition eines Therapieansprechens gefordert [1, 22]. Bei der retrospektiven Datenerfassung in der vorliegenden Kohorte waren IgG-Werte im Vergleich zu den Transaminasen nicht in ausreichendem Maß verfügbar, sodass der Verlauf der Transaminasen zur Beurteilung des Therapieerfolgs herangezogen wurde. Dieses Vorgehen wurde bereits in anderen Studien gewählt [15, 91].

In einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren starben zwei der 170 Patienten ohne eindeutigen Nachweis eines Zusammenhanges mit der Lebererkrankung, zwei weitere Patienten erhielten eine Lebertransplantation. Das transplantationsfreie 5- bzw. 10-Jahres-Überleben in der vorliegenden Kohorte lag demnach bei 100 % bzw. 94 %. Diese Verläufe waren mit anderen Studien vergleichbar [53, 54]. Unter Einschränkung der geringen Fallzahl zeigte sich auch in der vorliegenden Kohorte bei Patienten mit PBC-Overlap die bereits in der Vergangenheit postulierte Tendenz zu einem schlechteren Verlauf [22]. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass 3 der 4 Patienten mit Tod oder Lebertransplantation im Verlauf bei Erstvorstellung bereits eine Zirrhose zeigten. Ob die Zirrhose bei Erstvorstellung ein Prädiktor für ein schlechteres Outcome im Verlauf der AIH darstellt ist umstritten [56] und konnte hier aufgrund der geringen Fallzahlen nicht belastbar untersucht werden.

Im Beobachtungszeitraum erreichten alle Patienten eine Normalisierung von ALT/AST $< 2x$ ULN. Eine vollständige Normalisierung von ALT/AST $< ULN$ erreichten 96,7 %. Demgegenüber zeigten nur 71,2 % der Patienten ein zügiges Ansprechen im Sinne einer Normalisierung der ALT auf $< ULN$ in einem Therapiezeitraum von < 180 Tagen. Dies entspricht Beobachtungen anderer Studien und war dort mit einer schlechteren Prognose assoziiert [56, 60]. Auch in der vorliegenden Studie konnte in die-

ser Patientengruppe häufiger ein Fortschreiten zur Zirrhose dokumentiert werden. Patienten mit einem verzögerten Therapieansprechen zeichneten sich außerdem durch das häufigere Vorliegen einer Zirrhose (sowie ein erniedrigtes Albumin) bei Therapiebeginn aus, was wiederum ein schlechteres Outcome in dieser Patientengruppe befördern kann. Ein weiteres Indiz für ein schlechteres Outcome in dieser Patientengruppe ist der häufigere Nachweis des Auto-AK Anti-SLA, der mit einem schlechteren Verlauf der AIH assoziiert wurde [22]. AP und GGT zeigten sich in dieser Patientengruppe erhöht, ohne dass ein Overlap-Syndrom in dieser Patientengruppe häufiger nachzuweisen war. Die GGT zeigte sich in der bivariaten Regressionsanalyse als einziger unabhängiger Prädiktor eines verzögerten Therapieansprechens und war auch schon in anderen Studien mit einer schlechteren Prognose assoziiert [94, 95].

Knapp 2/3 der Patienten in der vorliegenden Kohorte zeigten im Beobachtungsraum eine oder mehrere Reaktivierungen, die bereits in früheren Studien mit einer schlechteren Prognose der AIH assoziiert wurden [52, 55]. Im Vergleich zu Patienten ohne Reaktivierung im Langzeitverlauf zeigten Patienten mit Reaktivierung im Langzeitverlauf bei Therapiebeginn niedrigere Werte der Leberentzündung (ALT, AST, Ferritin) und geringere Zeichen einer Leberfunktionsstörung bzw. fortgeschrittenen Leberschädigung. Das Vorliegen einer stärkeren Entzündung bei Erstvorstellung wurde auch in anderen Studien mit einem besseren Therapieansprechen assoziiert [58]. Diese Assoziation zeigte sich auch in der vorliegenden Kohorte: Patienten mit Progress zur Zirrhose zeigten bei Erstvorstellung ein signifikant niedrigeres ALT als Patienten ohne Progress zur Zirrhose. Für AST wie bei Al-Chalabi *et al.* [88] konnte dieser Zusammenhang jedoch in der vorliegenden Kohorte nicht gezeigt werden. Eine Ursache für diese Beobachtung könnte sein, dass Patienten mit stärkerer Leberentzündung möglicherweise schneller diagnostiziert und einer adäquaten immunsuppressiven Therapie zugeführt werden [54, 88]. So zeigte sich in der vorliegenden Kohorte eine negative Korrelation zwischen der Höhe der ALT bei Erstvorstellung und der Zeit der ersten dokumentierten Transaminasenerhöhung von $r = -0,21$ (Pearson Korrelationskoeffizient; $p < 0,01$). Zudem zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Höhe der ALT bei Erstvorstellung und der Höhe der initialen Prednisolon-Dosis $r = 0,49$ (Pearson Korrelationskoeffizient; $p < 0,01$).

Als einziger unabhängiger Prädiktor einer Reaktivierung zeigte sich in der bivarianten Regressionsanalyse im Vergleich zu Patienten ohne Reaktivierung ein weniger stark erhöhtes Ferritin. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen einer aktuellen Studie

von Taubert *et al.* [96]. Hier war ein schlechteres Outcome jedoch zusätzlich mit einem erhöhten IgG assoziiert, was in der vorliegenden Untersuchung nicht gezeigt werden konnte. Die hier zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind jedoch ungeklärt. Weitere Studien sind nötig um die Beobachtungen Tauberts *et al.* und der vorliegenden Arbeit zu verifizieren.

6. Abkürzungsverzeichnis

AASLD -	American Association for the Study of Liver Diseases
AIH -	Autoimmunhepatitis
ALT -	Alanin-Aminotransferase
ANA -	Antinukleäre Antikörper
Anti-LC1 -	Leber-Cytosol-Antigen Typ 1-Antikörper
Anti-LKM-1 -	Leber-Nieren-Mikrosomen-Typ 1-Antikörper
Anti-SLA/LP -	Lösliches-Leber-Antigen/Leber-Pankreas-Antigen-Antikörper
AMA -	Antikörper gegen Mitochondrien
AP -	Alkalische Phosphatase
AST -	Aspartat-Aminotransferase
Auto-AK -	Autoantikörper
BMI -	Body-Mass-Index
DGVS -	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DILI -	„drug-induced liver injury“ (engl.): medikamenten-induzierte Hepatitis
EASL -	European Association for the Study of the Liver
GGT -	γ -Glutamyltransferase
HAV -	Hepatitis A Virus
HBV -	Hepatitis B Virus
HCC -	Hepatozelluläres Carcinom
HCV -	Hepatitis C Virus
IAIHG -	International Autoimmune Hepatitis Group
IgG -	Immunglobulin G
IIF -	Indirekte Immunfluoreszenz
KG -	Körpergewicht
MMF -	Mycophenolat-Mofetil
MTX -	Methotrexat
pANCA -	perinukleäre Anti-Neutrophile-Zytoplasma-Antikörper
PBC -	Primär biliäre Cholangitis
PSC -	Primär sklerosierende Cholangitis
SMA -	Antikörper gegen glatte Muskulatur

ULN - "upper limit of normal" (engl.): obere Grenze des Normwertes
UDC - Ursodesoxycholsäure

7. Literaturverzeichnis

1. Strassburg, C.P., Beckebaum, S., Geier, A., Gotthardt, D., Klein, R., Melter, M., Schott, E., Spengler, U., Tacke, F., Trauner, M., Weiler-Normann, C., Weismüller, T. J., Tannapfel, A., Tischendorf, J. J., Schramm, C., *Autoimmune Lebererkrankungen (AILE)*. 2017 28.02.2017 [cited 2017 01.10.2017]; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-027.html>.
2. Manns, M.P., A.W. Lohse, and D. Vergani, *Autoimmune hepatitis--Update 2015*. J Hepatol, 2015. **62**(1 Suppl): p. S100-11.
3. WALDENSTROM, J., [*Liver, blood proteins and food proteins*]. Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr, 1952. **12**(Spec No): p. 113-21.
4. COWLING, D.C., I.R. MACKAY, and L.I. TAFT, *Lupoid hepatitis*. Lancet, 1956. **271**(6957): p. 1323-6.
5. van Gerven, N.M., de Boer, Y. S., Mulder, C. J., van Nieuwkerk, C. M., Bouma, G., *Auto immune hepatitis*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(19): p. 4651-61.
6. Liberal, R., Grant, C. R., Mieli-Vergani, G., Vergani, D., *Autoimmune hepatitis: A comprehensive review*. J Autoimmun, 2012.
7. Werner, M., Prytz, H., Ohlsson, B., Almer, S., Björnsson, E., Bergquist, A., Wallerstedt, S., Sandberg-Gertzén, H., Hultcrantz, R., Sangfelt, P., Weiland, O., Danielsson, A., *Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study*. Scand J Gastroenterol, 2008. **43**(10): p. 1232-40.
8. Grønbaek, L., H. Vilstrup, and P. Jepsen, *Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study*. J Hepatol, 2014. **60**(3): p. 612-7.
9. Lee, Y.M., Teo, E. K., Ng, T. M., Khor, C., Fock, K. M., *Autoimmune hepatitis in Singapore: a rare syndrome affecting middle-aged women*. J Gastroenterol Hepatol, 2001. **16**(12): p. 1384-9.
10. Hurlburt, K.J., McMahon, B. J., Deubner, H., Hsu-Trawinski, B., Williams, J. L., Kowdley, K. V., *Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives*. Am J Gastroenterol, 2002. **97**(9): p. 2402-7.
11. Schramm, C. and A.W. Lohse, *Autoimmune hepatitis on the rise*. J Hepatol, 2014. **60**(3): p. 478-9.
12. Manns, M.P., *Autoimmune hepatitis: the dilemma of rare diseases*. Gastroenterology, 2011. **140**(7): p. 1874-6.
13. Chen, J., G.D. Eslick, and M. Weltman, *Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly*. Aliment Pharmacol Ther, 2014. **39**(2): p. 117-24.
14. Manns, M.P., Czaja, A. J., Gorham, J. D., Krawitt, E. L., Mieli-Vergani, G., Vergani, D., Vierling, J. M., American Association for the Study of Liver Diseases, *Diagnosis and management of autoimmune hepatitis*. Hepatology, 2010. **51**(6): p. 2193-213.
15. Zahiruddin, A., Farahmand, A., Gaglio, P., Massoumi, H., *Clinical characteristics and response to therapy of autoimmune hepatitis in an urban Latino population*. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2016. **9**(3): p. 225-30.
16. Muratori, P., Lalanne, C., Fabbri, A., Cassani, F., Lenzi, M., Muratori, L., *Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype*. Aliment Pharmacol Ther, 2015. **41**(12): p. 1281-7.
17. Granito, A., Muratori, L., Pappas, G., Muratori, P., Ferri, S., Cassani, F., Lenzi, M., Bianchi, F. B., *Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian*

- patients*. Aliment Pharmacol Ther, 2005. **21**(10): p. 1273-7.
18. Omagari, K., Kinoshita, H., Kato, Y., Nakata, K., Kanematsu, T., Kusumoto, Y., Mori, I., Furukawa, R., Tanioka, H., Tajima, H., Koga, M., Yano, M., Kohno, S., *Clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis in Nagasaki Prefecture, Japan*. J Gastroenterol, 1999. **34**(2): p. 221-6.
 19. Miyake, Y., Iwasaki, Y., Takaki, A., Kobashi, H., Sakaguchi, K., Shiratori, Y., *Clinical features of Japanese elderly patients with type 1 autoimmune hepatitis*. Intern Med, 2007. **46**(24): p. 1945-9.
 20. Al-Chalabi, T., Underhill, J. A., Portmann, B. C., McFarlane, I. G., Heneghan, M. A., *Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis*. J Hepatol, 2008. **48**(1): p. 140-7.
 21. Czaja, A.J., *Autoimmune liver disease and rheumatic manifestations*. Curr Opin Rheumatol, 2007. **19**(1): p. 74-80.
 22. Liver, E.A.f.t.S.o.t., *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis*. J Hepatol, 2015. **63**(4): p. 971-1004.
 23. Yasui, S., Fujiwara, K., Yonemitsu, Y., Oda, S., Nakano, M., Yokosuka, O., *Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis*. J Gastroenterol, 2011. **46**(3): p. 378-90.
 24. Chazouillères, O., *Overlap Syndromes*. Dig Dis, 2015. **33 Suppl 2**: p. 181-7.
 25. Hennes, E.M., Zeniya, M., Czaja, A. J., Parés, A., Dalekos, G. N., Krawitt, E. L., Bittencourt, P. L., Porta, G., Boberg, K. M., Hofer, H., Bianchi, F. B., Shibata, M., Schramm, C., Eisenmann de Torres, B., Galle, P. R., McFarlane, I., Dienes, H. P., Lohse, A. W., International Autoimmune Hepatitis Group, *Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis*. Hepatology, 2008. **48**(1): p. 169-76.
 26. Muratori, P., Lenzi, M., Cassani, F., Lalanne, C., Muratori, L., *Diagnostic approach to autoimmune hepatitis*. Expert Rev Clin Immunol, 2017. **13**(8): p. 769-779.
 27. Björnsson, E., Talwalkar, J., Treeprasertsuk, S., Neuhauser, M., Lindor, K., *Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(1): p. 57-63.
 28. Wang, Q.X., Jiang, W. J., Miao, Q., Xiao, X., Zhang, H. Y., Huang, S. S., Shen, L., Hua, J., Li, H., Li, S., Qiu, D. K., Ma, X., *Clinical and histological features of autoantibody-negative autoimmune hepatitis in Chinese patients: a single center experience*. J Dig Dis, 2013. **14**(4): p. 175-80.
 29. Tiniakos, D.G., J.G. Brain, and Y.A. Bury, *Role of Histopathology in Autoimmune Hepatitis*. Dig Dis, 2015. **33 Suppl 2**: p. 53-64.
 30. Paterson, A.L., Allison, M. E., Brais, R., Davies, S. E., *Any value in a specialist review of liver biopsies? Conclusions of a 4-year review*. Histopathology, 2016. **69**(2): p. 315-21.
 31. Harada, K., N.C. Hiep, and H. Ohira, *Challenges and difficulties in pathological diagnosis of autoimmune hepatitis*. Hepatol Res, 2017.
 32. Vergani, D., Alvarez, F., Bianchi, F. B., Cançado, E. L., Mackay, I. R., Manns, M. P., Nishioka, M., Penner, E., International Autoimmune Hepatitis Group, *Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group*. J Hepatol, 2004. **41**(4): p. 677-83.
 33. Krawitt, E.L., *Autoimmune hepatitis*. N Engl J Med, 2006. **354**(1): p. 54-66.
 34. Zachou, K., Muratori, P., Koukoulis, G. K., Granito, A., Gatselis, N., Fabbri, A., Dalekos, G. N., Muratori, L., *Review article: autoimmune hepatitis -- current management and challenges*. Aliment Pharmacol Ther, 2013. **38**(8): p. 887-913.
 35. Johnson, P.J. and I.G. McFarlane, *Meeting report: International Autoimmune*

- Hepatitis Group*. *Hepatology*, 1993. **18**(4): p. 998-1005.
36. Alvarez, F., Berg, P. A., Bianchi, F. B., Bianchi, L., Burroughs, A. K., Cancado, E. L., Chapman, R. W., Cooksley, W. G., Czaja, A. J., Desmet, V. J., Donaldson, P. T., Eddleston, A. L., Fainboim, L., Heathcote, J., Homberg, J. C., Hoofnagle, J. H., Kakumu, S., Krawitt, E. L., Mackay, I. R., MacSween, R. N., Maddrey, W. C., Manns, M. P., McFarlane, I. G., Meyer zum Büschenfelde, K. H., Zeniya, M., *International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis*. *J Hepatol*, 1999. **31**(5): p. 929-38.
 37. Gatselis, N.K., Zachou, K., Papamichalis, P., Koukoulis, G. K., Gabeta, S., Dalekos, G. N., Rigopoulou, E. I., *Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score?* *Dig Liver Dis*, 2010. **42**(11): p. 807-12.
 38. Omagari, K., Masuda, J., Kato, Y., Nakata, K., Kanematsu, T., Kusumoto, Y., Mori, I., Furukawa, R., Tanioka, H., Tajima, H., Koga, M., Yano, M., Kohno, S., *Re-analysis of clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis using the revised scoring system proposed by the International Autoimmune Hepatitis Group*. *Intern Med*, 2000. **39**(12): p. 1008-12.
 39. Papamichalis, P.A., Zachou, K., Koukoulis, G. K., Veloni, A., Karacosta, E. G., Kypri, L., Mamaloudis, I., Gabeta, S., Rigopoulou, E. I., Lohse, A. W., Dalekos, G. N., *The revised international autoimmune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders*. *J Autoimmune Dis*, 2007. **4**: p. 3.
 40. Cook, G.C., R. Mulligan, and S. Sherlock, *Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis*. *Q J Med*, 1971. **40**(158): p. 159-85.
 41. Kirk, A.P., Jain, S., Pocock, S., Thomas, H. C., Sherlock, S., *Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis*. *Gut*, 1980. **21**(1): p. 78-83.
 42. Murray-Lyon, I.M., R.B. Stern, and R. Williams, *Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis*. *Lancet*, 1973. **1**(7806): p. 735-7.
 43. Gleeson, D., M.A. Heneghan, and B.S.o. Gastroenterology, *British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis*. *Gut*, 2011. **60**(12): p. 1611-29.
 44. Ishak, K.G. and H.J. Zimmerman, *Morphologic spectrum of drug-induced hepatic disease*. *Gastroenterol Clin North Am*, 1995. **24**(4): p. 759-86.
 45. Lüth, S., Herkel, J., Kanzler, S., Frenzel, C., Galle, P. R., Dienes, H. P., Schramm, C., Lohse, A. W., *Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis*. *J Clin Gastroenterol*, 2008. **42**(8): p. 926-30.
 46. Dhaliwal, H.K., Hoeroldt, B. S., Dube, A. K., McFarlane, E., Underwood, J. C., Karajeh, M. A., Gleeson, D., *Long-Term Prognostic Significance of Persisting Histological Activity Despite Biochemical Remission in Autoimmune Hepatitis*. *Am J Gastroenterol*, 2015. **110**(7): p. 993-9.
 47. Soloway, R.D., Summerskill, W. H., Baggenstoss, A. H., Geall, M. G., Gitnick, G. L., Elveback, I. R., Schoenfield, L. J., *Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis*. *Gastroenterology*, 1972. **63**(5): p. 820-33.
 48. Dufour, J.F., M. Zimmermann, and J. Reichen, *Severe autoimmune hepatitis in patients with previous spontaneous recovery of a flare*. *J Hepatol*, 2002. **37**(6): p. 748-52.

49. Liberal, R., de Boer, Y. S., Andrade, R. J., Bouma, G., Dalekos, G. N., Floreani, A., Gleeson, D., Hirschfield, G. M., Invernizzi, P., Lenzi, M., Lohse, A. W., Macedo, G., Milkiewicz, P., Terziroli, B., van Hoek, B., Vierling, J. M., Heneghan, M. A., International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG)., *Expert clinical management of autoimmune hepatitis in the real world*. Aliment Pharmacol Ther, 2017. **45**(5): p. 723-732.
50. Kanzler, S., Löhr, H., Gerken, G., Galle, P. R., Lohse, A. W., *Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience*. Z Gastroenterol, 2001. **39**(5): p. 339-41, 344-8.
51. Schalm, S.W., Korman, M. G., Summerskill, W. H., Czaja, A. J., Baggenstoss, A. H., *Severe chronic active liver disease. Prognostic significance of initial morphologic patterns*. Am J Dig Dis, 1977. **22**(11): p. 973-80.
52. Yoshizawa, K., Matsumoto, A., Ichijo, T., Umemura, T., Joshita, S., Komatsu, M., Tanaka, N., Tanaka, E., Ota, M., Katsuyama, Y., Kiyosawa, K., Abe, M., Onji, M., *Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis*. Hepatology, 2012. **56**(2): p. 668-76.
53. Hoeroldt, B., McFarlane, E., Dube, A., Basumani, P., Karajeh, M., Campbell, M. J., Gleeson, D., *Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center*. Gastroenterology, 2011. **140**(7): p. 1980-9.
54. Feld, J.J., Dinh, H., Arenovich, T., Marcus, V. A., Wanless, I. R., Heathcote, E. J., *Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome*. Hepatology, 2005. **42**(1): p. 53-62.
55. Kirstein, M.M., Metzler, F., Geiger, E., Heinrich, E., Hallensleben, M., Manns, M. P., Vogel, A., *Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis*. Hepatology, 2015. **62**(5): p. 1524-35.
56. Ngu, J.H., Geary, R. B., Frampton, C. M., Stedman, C. A., *Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study*. Hepatology, 2013. **57**(6): p. 2399-406.
57. Zachou, K., Gampeta, S., Gatselis, N. K., Oikonomou, K., Goulis, J., Manoussakis, M. N., Renaudineau, Y., Bogdanos, D. P., Dalekos, G. N., *Anti-SLA/LP alone or in combination with anti-Ro52 and fine specificity of anti-Ro52 antibodies in patients with autoimmune hepatitis*. Liver Int, 2015. **35**(2): p. 660-72.
58. Muratori, P., Lalanne, C., Bianchi, G., Lenzi, M., Muratori, L., *Predictive factors of poor response to therapy in Autoimmune Hepatitis*. Dig Liver Dis, 2016. **48**(9): p. 1078-81.
59. Montano-Loza, A.J., H.A. Carpenter, and A.J. Czaja, *Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis*. Liver Int, 2007. **27**(4): p. 507-15.
60. Verma, S., Gunuwan, B., Mendler, M., Govindrajan, S., Redeker, A., *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, 2004. **99**(8): p. 1510-6.
61. Gregorio, G.V., Portmann, B., Reid, F., Donaldson, P. T., Doherty, D. G., McCartney, M., Mowat, A. P., Vergani, D., Mieli-Vergani, G., *Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience*. Hepatology, 1997. **25**(3): p. 541-7.
62. Wang, Q., Yang, F., Miao, Q., Krawitt, E. L., Gershwin, M. E., Ma, X., *The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review*. J Autoimmun, 2016. **66**: p. 98-107.
63. Farias, A.Q., Gonçalves, L. L., Bittencourt, P. L., De Melo, E. S., Abrantes-Lemos, C. P., Porta, G., Nakhle, M. C., Carrilho, F. J., Cancado, E. L., *Applicability of the IAIHG scoring system to the diagnosis of antimitochondrial/anti-M2 seropositive*

- variant form of autoimmune hepatitis*. J Gastroenterol Hepatol, 2006. **21**(5): p. 887-93.
64. Lohse, A.W., *Diagnostic Criteria for Autoimmune Hepatitis: Scores and More*. Dig Dis, 2015. **33 Suppl 2**: p. 47-52.
 65. Candia, R., Norero, B., Aguero, C., Díaz, L., Ortega, J. P., Wolff, R., Hernández-Rocha, C., Duarte, I., Soza, A., Benítez, C., Arrese, M., *Validation of the Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis in Chilean-Hispanic Patients*. Ann Hepatol, 2017. **16**(5): p. 772-779.
 66. Mohr, E., Müller, T., Schott, E., Kaiser, T., Berg, T., *Tapered steroid treatment leads to distinct ALT response patterns in patients with acute severe hepatitis, and may help to distinguish AIH from DILI*. Elsevier: Journal of Hepatology, 2017. p. 335.
 67. Czaja, A.J., *Autoantibody-negative autoimmune hepatitis*. Dig Dis Sci, 2012. **57**(3): p. 610-24.
 68. Chazouillères, O., Wendum, D., Serfaty, L., Montembault, S., Rosmorduc, O., Poupon, R., *Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy*. Hepatology, 1998. **28**(2): p. 296-301.
 69. Floreani, A., Rizzotto, E. R., Ferrara, F., Carderi, I., Caroli, D., Blasone, L., Baldo, V., *Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(7): p. 1516-22.
 70. Suzuki, A., Andrade, R. J., Bjornsson, E., Lucena, M. I., Lee, W. M., Yuen, N. A., Hunt, C. M., Freston, J. W., *Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver adverse events in VigiBase: unified list based on international collaborative work*. Drug Saf, 2010. **33**(6): p. 503-22.
 71. Shibuki, T., Otsuka, T., Isoda, H., Araki, N., Kubotsu, Y., Kawaguchi, Y., Nakashita, S., Yoshioka, W., Kawazoe, S., Kawasoe, H., Ide, Y., Mizuta, T., Liver Diseases Sasld, S. S. G.O., *Seropositivity and Titers of Anti-Smooth Muscle Actin Antibody Are Associated with Relapse of Type 1 Autoimmune Hepatitis*. Med Sci Monit, 2017. **23**: p. 4028-4033.
 72. Vergani, D., Longhi, M. S., Bogdanos, D. P., Ma, Y., Mieli-Vergani, G., *Autoimmune hepatitis*. Semin Immunopathol, 2009. **31**(3): p. 421-35.
 73. Desmet, V.J., Gerber, M., Hoofnagle, J. H., Manns, M., Scheuer, P. J., *Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging*. Hepatology, 1994. **19**(6): p. 1513-20.
 74. Makol, A., K.D. Watt, and V.R. Chowdhary, *Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment*. Hepat Res Treat, 2011. **2011**: p. 390916.
 75. Abe, M., Mashiba, T., Zeniya, M., Yamamoto, K., Onji, M., Tsubouchi, H., Autoimmune Hepatitis Study Group-Subgroup of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan, *Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey*. J Gastroenterol, 2011. **46**(9): p. 1136-41.
 76. Krawitt, E.L., *Discrimination of autoimmune hepatitis: autoantibody typing and beyond*. J Gastroenterol, 2011. **46 Suppl 1**: p. 39-41.
 77. Homberg, J.C., Abuaf, N., Bernard, O., Islam, S., Alvarez, F., Khalil, S. H., Poupon, R., Darnis, F., Lévy, V. G., Gripon, P., *Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis*. Hepatology, 1987. **7**(6): p. 1333-9.
 78. Miyake, Y., Iwasaki, Y., Kobashi, H., Yasunaka, T., Ikeda, F., Takaki, A., Okamoto, R., Takaguchi, K., Ikeda, H., Makino, Y., Ando, M., Sakaguchi, K., Yamamoto, K., *Clinical features of antinuclear antibodies-negative type 1 autoimmune hepatitis*. Hepatol Res, 2009. **39**(3): p. 241-6.
 79. Gassert, D.J., Garcia, H., Tanaka, K., Reinus, J. F., *Corticosteroid-responsive*

- cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis.* Dig Dis Sci, 2007. **52**(9): p. 2433-7.
80. Kaymakoglu, S., Cakaloglu, Y., Demir, K., Türkoglu, S., Badur, S., Gürel, S., Beşişik, F., Cevikbaş, U., Okten, A., *Is severe cryptogenic chronic hepatitis similar to autoimmune hepatitis?* J Hepatol, 1998. **28**(1): p. 78-83.
 81. Mehendiratta, V., Mitroo, P., Bombonati, A., Navarro, V. J., Rossi, S., Rubin, R., Herrine, S. K., *Serologic markers do not predict histologic severity or response to treatment in patients with autoimmune hepatitis.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(1): p. 98-103.
 82. Czaja, A.J., *Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis.* J Hepatol, 1999. **30**(3): p. 394-401.
 83. McFarlane, I.G., *The relationship between autoimmune markers and different clinical syndromes in autoimmune hepatitis.* Gut, 1998. **42**(5): p. 599-602.
 84. Czaja, A.J., *Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis.* Hepatology, 2008. **48**(5): p. 1540-8.
 85. Muñoz-Espinosa, L., Alarcon, G., Mercado-Moreira, A., Cordero, P., Caballero, E., Avalos, V., Villarreal, G., Senties, K., Puente, D., Soto, J., Esqueda, B., Campos, G., Martínez, M., Jaquez, J., Ramirez, A., Reyes, I., Kershenovich, D., Montano-Loza, A. J., *Performance of the international classifications criteria for autoimmune hepatitis diagnosis in Mexican patients.* Autoimmunity, 2011. **44**(7): p. 543-8.
 86. Fujiwara, K., Yasui, S., Tawada, A., Fukuda, Y., Nakano, M., Yokosuka, O., *Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute-onset autoimmune hepatitis.* Liver Int, 2011. **31**(7): p. 1013-20.
 87. Miyake, Y., Iwasaki, Y., Kobashi, H., Yasunaka, T., Ikeda, F., Takaki, A., Yamamoto, K., *Clinical features of autoimmune hepatitis diagnosed based on simplified criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group.* Dig Liver Dis, 2010. **42**(3): p. 210-5.
 88. Al-Chalabi, T., Underhill, J. A., Portmann, B. C., McFarlane, I. G., Heneghan, M. A., *Effects of serum aspartate aminotransferase levels in patients with autoimmune hepatitis influence disease course and outcome.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(12): p. 1389-95; quiz 1287.
 89. Dohmen, K., Tanaka, H., Haruno, M., Aishima, S., *Immunoserological and histological differences between autoimmune hepatitis with acute presentation and chronic autoimmune hepatitis.* Hepatol Res, 2017.
 90. Verdonk, R.C., Lozano, M. F., van den Berg, A. P., Gouw, A. S., *Bile ductal injury and ductular reaction are frequent phenomena with different significance in autoimmune hepatitis.* Liver Int, 2016. **36**(9): p. 1362-9.
 91. Manns, M.P., Woynarowski, M., Kreisel, W., Lurie, Y., Rust, C., Zuckerman, E., Bahr, M. J., Günther, R., Hultcrantz, R. W., Spengler, U., Lohse, A. W., Szalay, F., Färkkilä, M., Pröls, M., Strassburg, C. P., European AIH-BUC-Study Group, *Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis.* Gastroenterology, 2010. **139**(4): p. 1198-206.
 92. Yeoman, A.D., Westbrook, R. H., Zen, Y., Maninchedda, P., Portmann, B. C., Devlin, J., O'Grady, J. G., Harrison, P. M., Heneghan, M. A., *Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis.* Hepatology, 2011. **53**(3): p. 926-34.
 93. Schramm, C., Weiler-Normann, C., Wiegand, C., Hellweg, S., Müller, S., Lohse, A. W., *Treatment response in patients with autoimmune hepatitis.* Hepatology, 2010. **52**(6): p. 2247-8.

94. Muratori, P., Granito, A., Quarneti, C., Ferri, S., Menichella, R., Cassani, F., Pappas, G., Bianchi, F. B., Lenzi, M., Muratori, L., *Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience*. J Hepatol, 2009. **50**(6): p. 1210-8.
95. Zachou, K., Gatselis, N., Papadamou, G., Rigopoulou, E. I., Dalekos, G. N., *Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients*. J Hepatol, 2011. **55**(3): p. 636-646.
96. Taubert, R., Hardtke-Wolenski, M., Noyan, F., Lalanne, C., Jonigk, D., Schlue, J., Krech, T., Lichtinghagen, R., Falk, C. S., Schlaphoff, V., Bantel, H., Muratori, L., Manns, M. P., Jaeckel, E., *Hyperferritinemia and hypergammaglobulinemia predict the treatment response to standard therapy in autoimmune hepatitis*. PLoS One, 2017. **12**(6): p. e0179074.

8. Anhang

Patienten:	≥ 6 Punkte nach		< 6 Punkte nach		Vereinfachter Diagnose-		p
	Vereinfachtem Diagnose-Score (diagnostiziert)	n	Vereinfachtem Diagnose-Score (nicht diagnostiziert)	n	Score nicht anwendbar bei fehlender Histologie	n	
Alter bei Diagnosestellung* (Jahre)	48,35 +/- 16,66 (13-73)	54	46,82 +/-15 (21-72)	28	48,63 +/- 16,18 (10-74)	56	0,76
Geschlecht (männlich/weiblich)	16/43	59	9/25	34	19/58	77	0,95
asymptomatisch	13/58		5/32		10/75		
schleichend	21/58		14/32		40/75		0,35
akut	24/58		13/32		25/75		
Extrahepatische Manifestationen	18/59		11/34		15/77		0,22
diskutierte Medikamentenanamnese	8/59		7/34		19/77		0,27
gelegentlicher Alkoholkonsum	21/59		14/34		32/77		0,77
AIH-Typ 1	56/59		30/34		62/76		
AIH-Typ 2	3/59		1/34		4/76		0,07
Auto-AK-negativ	0/59		3/34		10/76		
Leberzirrhose bei EV	12/59		4/34		18/77		0,37
ALT * (ULN)	16,32 +/-15,48 (1,51-60,85)	57	22,79 +/-19,88 (1,06-73,50)	34	16,95 +/-15,52 (1,01-61,17)	77	0,42
GGT * (ULN)	5,69 +/-7,12 (0,82-40,78)	57	6,62 +/- 5,52 (0,37-28,47)	34	5,38 +/-4,93 (0,39-25,09)	75	0,18
Gesamtbilirubin* (mg/dl)	5,98 +/-8,36 (0,2-35,2)	58	7,58 +/-10,61 (0,3-51,9)	34	4,81 +/-5,37 (0,2-26,4)	75	0,89
IgG * (ULN)	1,63 +/- 0,55 (0,77-3,75)	59	1,05 +/-0,42 0,51-2,18)	34	1,43 +/- 0,6 (0,4-3,83)	60	<0,01
Erreichen von ALT<ULN	55/55		34/34		67/70		0,08
eine oder mehr Reaktivierungen	42/58		23/34		44/77		0,17

Tabelle 22: Gegenüberstellung maßgeblicher klinischer, laborchemischer und serologischer Befunde von 170 Patienten mit und ohne Leberbiopsie. Spalte 1: diagnostizierte Patienten nach dem vereinfachten Diagnose-Score [25]; Spalte 2: nicht diagnostizierte Patienten nach dem vereinfachten Diagnose-Score [25]; Spalte 3: diagnostizierte Patienten ohne Leberbiopsie.

*Mittelwert +/-Standardabweichung (Minimum-Maximum)

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Synopse der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit.	28
Abbildung 2: Aktenkundige Vorstellungsgründe der Patienten mit AIH in der Lebersprechstunde.	31
Abbildung 3: Symptome von 193 Patienten mit AIH bei Erstvorstellung.	34
Abbildung 4: Klinische Präsentation von 194 Patienten bei Erstvorstellung.	35
Abbildung 5: Explizite Wertung des beurteilenden Pathologen bezüglich der Diagnose AIH bei 144 auswertbaren histologischen Befunden vor Therapiebeginn.	39
Abbildung 6: Pathologisch-Anatomische Begutachtung vor Therapiebeginn mit Angabe der Schwere der Entzündung [oberes Diagramm; n=140] und Grad der Fibrose [unteres Diagramm; n= 133].	40
Abbildung 7: Überblick über die Größe des Beobachtungszeitraumes bei den Patienten unter Therapie.	49

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Therapieempfehlungen zur AIH von DGVS/EASL [1, 22] und der AASLD [14].	17
Tabelle 2: Auflistung ausgewählter neuerer Studien zur Klinik der AIH und die ausgewerteten Fallzahlen.	19
Tabelle 3: Ausgewählte Studien zur Validierung des Revidierten Diagnose-Scores [36] und des Vereinfachten Diagnose-Scores [25] der IAIHG und die angegebene Sensitivität.	20

Tabelle 4: Art der klinischen Präsentation und zugrundeliegende Symptomkomplexe modifiziert nach Muratori et al. [16].	23
Tabelle 5: Punktvorgabe nach dem Revidierten Diagnose-Score der IAIHG [36].	25
Tabelle 6: Punktvorgabe nach dem Vereinfachten Diagnose-Score der IAIHG [25].	26
Tabelle 7: Liste der unzutreffenden Diagnosen der Patienten mit AIH bei Erstvorstellung in der Lebersprechstunde.	32
Tabelle 8: Unterschiede in der Häufigkeit der angegebenen Symptome bei Erstvorstellung im Geschlechtervergleich.	34
Tabelle 9: Klinische Präsentation in Abhängigkeit des Geschlechts.	35
Tabelle 10: Laborparameter der unbehandelten Patienten bei Erstvorstellung.	36
Tabelle 11: Nachweisbare Auto-AK bei Erstvorstellung und Befundänderungen bei 136 auswertbaren Wiederholungsbestimmungen.	38
Tabelle 12: Verteilung der Punktvorgabe des Revidierten Diagnose-Scores der IAIHG [36] bei 111 Patienten.	42
Tabelle 13: Verteilung der Punktvorgabe des Vereinfachten Diagnose-Scores der IAIHG [25] bei 110 Patienten.	44
Tabelle 14: Anteil der diagnostizierten und nicht diagnostizierten Patienten nach dem Revidierten Diagnose-Score der IAIHG [36] und nach dem Vereinfachten Diagnose-Score der IAIHG [25].	44
Tabelle 15: Übersicht über die anhand des Revidierten Diagnose-Scores [36] und des Vereinfachten Diagnose-Scores [25] übereinstimmend diagnostizierten und nicht-diagnostizierten Patienten.	45
Tabelle 16: Vergleich von klinischen, biochemischen, serologischen und histologischen Merkmalen von 100 diagnostizierten und 11 nicht diagnostizierten Patienten nach dem Revidierten Diagnose-Score der IAIHG [36] sowie von 69 diagnostizierten und 41 nicht diagnostizierten Patienten nach dem Vereinfachten Diagnose-Score der IAIHG [25].	46

Tabelle 17: Dosierungen von Prednisolon und Azathioprin und Therapieansprechen der Therapieschemata Monotherapie, Frühkombination und Add-on-Therapie von 151 Patienten im Vergleich.	48
Tabelle 18: Verlauf von Transaminasen, Cholestaseparametern, IgG und verschiedenen Leberfunktionswerten in definierten Zeitintervallen unter Therapie.	51
Tabelle 19: Dargestellt ist die Häufigkeit der Normalisierung der Transaminasen sowie die dafür benötigte Therapiedauer.	52
Tabelle 20: Gegenüberstellung maßgeblicher klinischer, laborchemischer, serologischer und histologischer Befunde der Patienten abhängig vom Therapieansprechen.	54
Tabelle 21: Gegenüberstellung maßgeblicher klinischer, laborchemischer und serologischer Befunde der Patienten abhängig vom Auftreten einer Reaktivierung.	56
Tabelle 22: Gegenüberstellung maßgeblicher klinischer, laborchemischer und serologischer Befunde von 170 Patienten mit und ohne Leberbiopsie.	79

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Björn Martens, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Autoimmunhepatitis: Klinik, Diagnose, Therapie und Langzeitverlauf – Eine retrospektive Langzeitdokumentation“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift Verfasser

12. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13. Publikationsliste

Hepatology 2013; 58: 92A - 207A. "Evaluation of long-term outcome in 170 patients with well-characterized autoimmune hepatitis (AIH) in a German single university center cohort". Björn Martens, Beate Schlosser, Michael Biermer, Florian van Boemmel, Balazs Fueleop, Eckart Schott, Bertram Wiedenmann, Tobias Müller, Thomas Berg.
Anmerkung: Es handelt sich um einen Beitrag zur Postersession anlässlich der Jahrestagung der AASLD 2013.

Z Gastroenterol 2014; 52 - KG131. „Validierung etablierter International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) Diagnose-Scores in 246 Patienten mit gut charakterisierter autoimmuner Hepatitis in einer deutschen Universitätsklinik“. Björn Martens, Beate Schlosser, Michael Biermer, Florian van Boemmel, Balazs Fueleop, Eckart Schott, Bertram Wiedenmann, Thomas Berg, Tobias Müller.

Anmerkung: Es handelt sich um einen Kurzvortrag anlässlich der Jahrestagung der DGVS 2014.

14. Danksagung

Ich möchte abschließend allen denen danken, die an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren.

Mein Dank geht zuerst an meine Betreuer PD Dr. med. Tobias Müller und Prof. Dr. med. Thomas Berg. Ich danke Prof. Dr. med. Thomas Berg für die Überlassung dieses spannenden Themas und die Unterstützung und Anregungen in der Anfangsphase dieser Arbeit, in die auch die Teilveröffentlichung von Ergebnissen im Rahmen einer Poster-Session bei der AASLD (Washington, 2013) und im Rahmen eines Kurzvortrages bei der DGVS (Leipzig, 2014) fällt. Ich danke Prof. Dr. med. Thomas Berg auch für das freundliche Einverständnis zur Übernahme der Erstbetreuung durch PD Dr. med. Tobias Müller nach seinem Fortgang an das Universitätsklinikum Leipzig. PD Dr. med. Tobias Müller möchte ich ausdrücklich für die fortwährende Motivation, die konstruktive Kritik und anregende Diskussion und besonders für seinen unerschütterlichen Optimismus auch in schwierigen Phasen dieser Arbeit danken.

Darüber hinaus gilt mein Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. Bertram Wiedenmann, Klinikdirektor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum (Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel) der Charité-Universitätsmedizin Berlin sowie den zum damaligen Zeitpunkt in der Leberambulanz tätigen Ärztinnen und Ärzten. Dazu zählen Prof. Dr. med. Eckart Schott, Dr. med. Michael Biermer, Dr. med. Florian van Boemmel und Dr. med. Balazs Fueleop. Besonders möchte ich mich in diesem Zusammenhang bei Dr. med. Beate Schlosser bedanken, die mir von der Erfassung der ersten Daten an mit Rat und Tat zur Seite stand. Mein Dank gilt auch den Schwestern und Pflegern der Leberambulanz für die freundliche Zusammenarbeit sowie den zum damaligen Zeitpunkt studentischen Hilfskräften Maria Hoffmann und David Liehre, die mir bei der Dokumentation der Patientendaten tatkräftig unter die Arme gegriffen haben.

Schließlich wäre mir das Verfassen dieser Arbeit ohne die liebevolle Unterstützung meiner Familie unmöglich gewesen. Ich danke meinen Eltern Heike und Bertold und meinem Mann Roberto von ganzem Herzen.